(19)日本国特許庁(JP)

# (12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7458406号
(P7458406)

(45)発行日　令和6年3月29日(2024.3.29)

(24)登録日　令和6年3月21日(2024.3.21)

| (51)国際特許分類 | | FI | | |
|---|---|---|---|---|
| *C07D 495/04 (2006.01)* | | C07D | 495/04 | 105A |
| *C07D 519/00 (2006.01)* | | C07D | 519/00 | 301 |
| *A61K 31/4545(2006.01)* | | C07D | 519/00 | CSP |
| *A61P 29/00 (2006.01)* | | A61K | 31/4545 | |
| *A61P 37/02 (2006.01)* | | A61P | 29/00 | |

請求項の数　22　（全380頁）　最終頁に続く

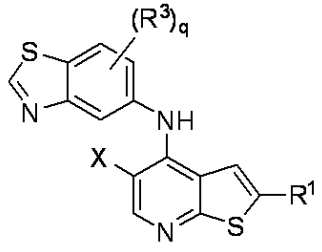
(21)出願番号　特願2021-536046(P2021-536046)
(86)(22)出願日　令和1年12月20日(2019.12.20)
(65)公表番号　特表2022-515406(P2022-515406A)
(43)公表日　令和4年2月18日(2022.2.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/067724
(87)国際公開番号　WO2020/132384
(87)国際公開日　令和2年6月25日(2020.6.25)
審査請求日　令和4年12月19日(2022.12.19)
(31)優先権主張番号　62/783,742
(32)優先日　平成30年12月21日(2018.12.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　508027464
セルジーン コーポレーション
ＣＥＬＧＥＮＥ ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国０７９０１ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー８６番
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162695
弁理士　釜平 双美
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
(74)代理人　100162684

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＲＩＰＫ２のチエノピリジン阻害剤

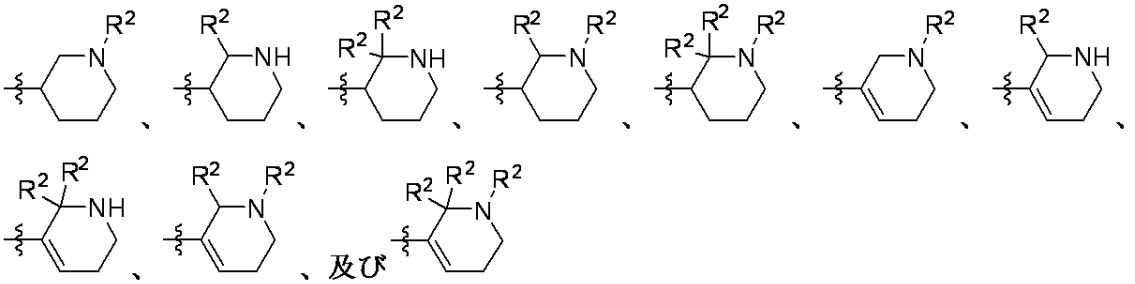
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ’の化合物：
【化１】



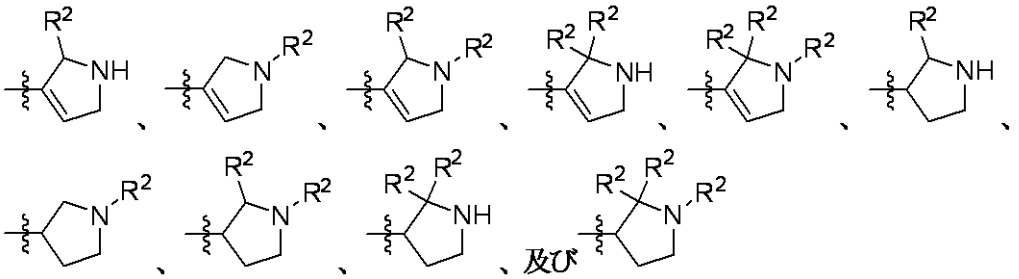
Ｉ’

またはその医薬的に許容される塩であって、
式中、
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環；または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１

員スピロ環式縮合複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されており、
各$R^2$は、独立的に、ハロゲン、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ、－Ｎ$(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－$SO_2R$、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている３～７員飽和複素環式環であり、
各Ｒは、独立的に、水素、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、もしくは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環であるか、または、
窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される１個もしくは２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素環式環を形成し、
各$R^3$は、独立的に、ハロゲン、ＣＮ、－Ｎ$(R)_2$、－ＯＲ、または場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族であり、
Ｘは水素またはハロゲンであり、
ｐは０～４であり、
ｑは０～４である、前記化合物。
【請求項２】
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されている、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３】
$R^1$は、
【化２】

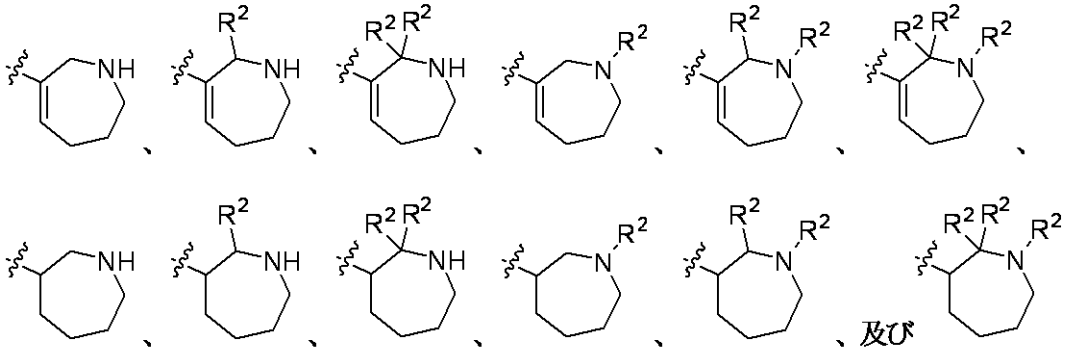


から選択される、請求項２に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４】
$R^1$は、
【化３】



から選択される、請求項２に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項５】
$R^1$は、

【化４】

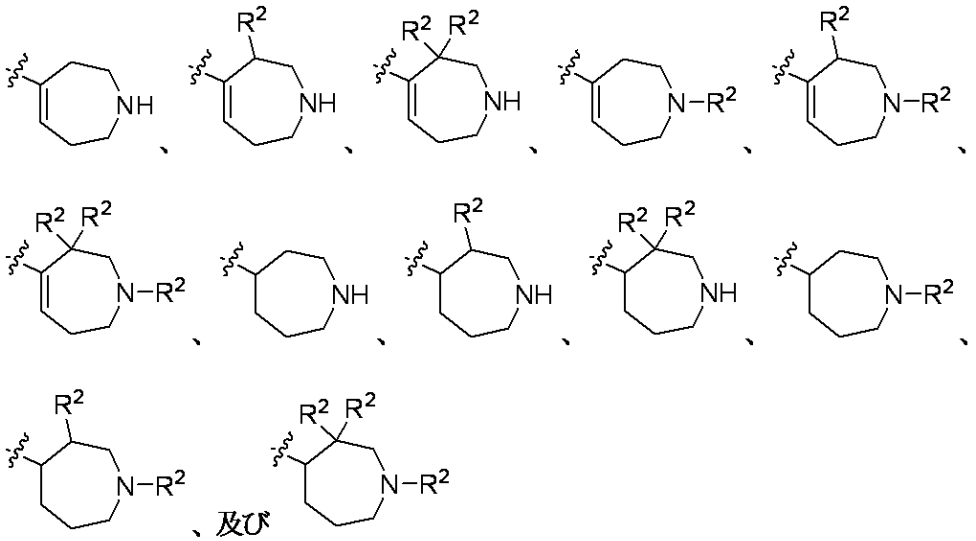


から選択される、請求項２に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項６】

Ｒ$^{1}$は、

【化５】



から選択される、請求項２に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

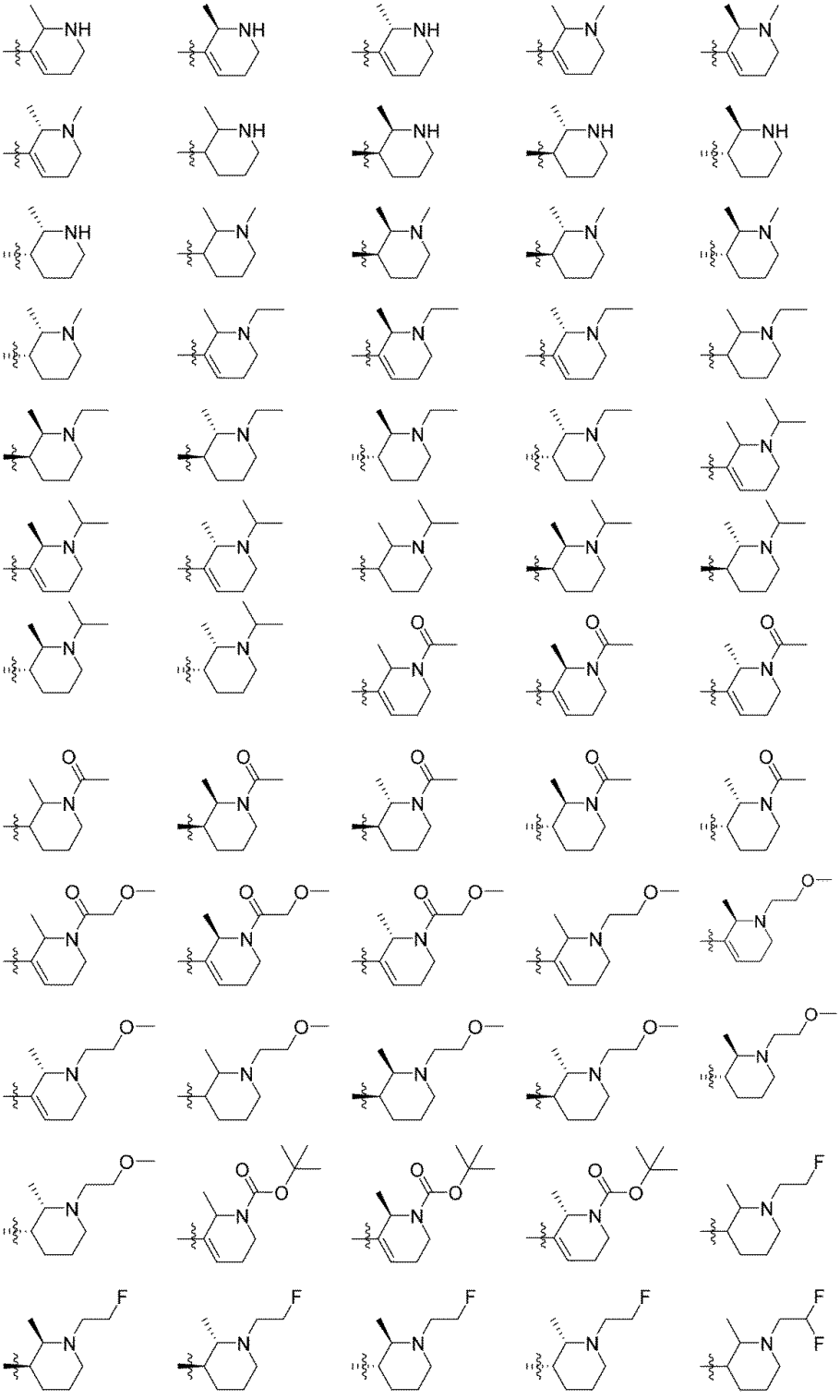
【請求項７】

Ｒ$^{2}$は、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

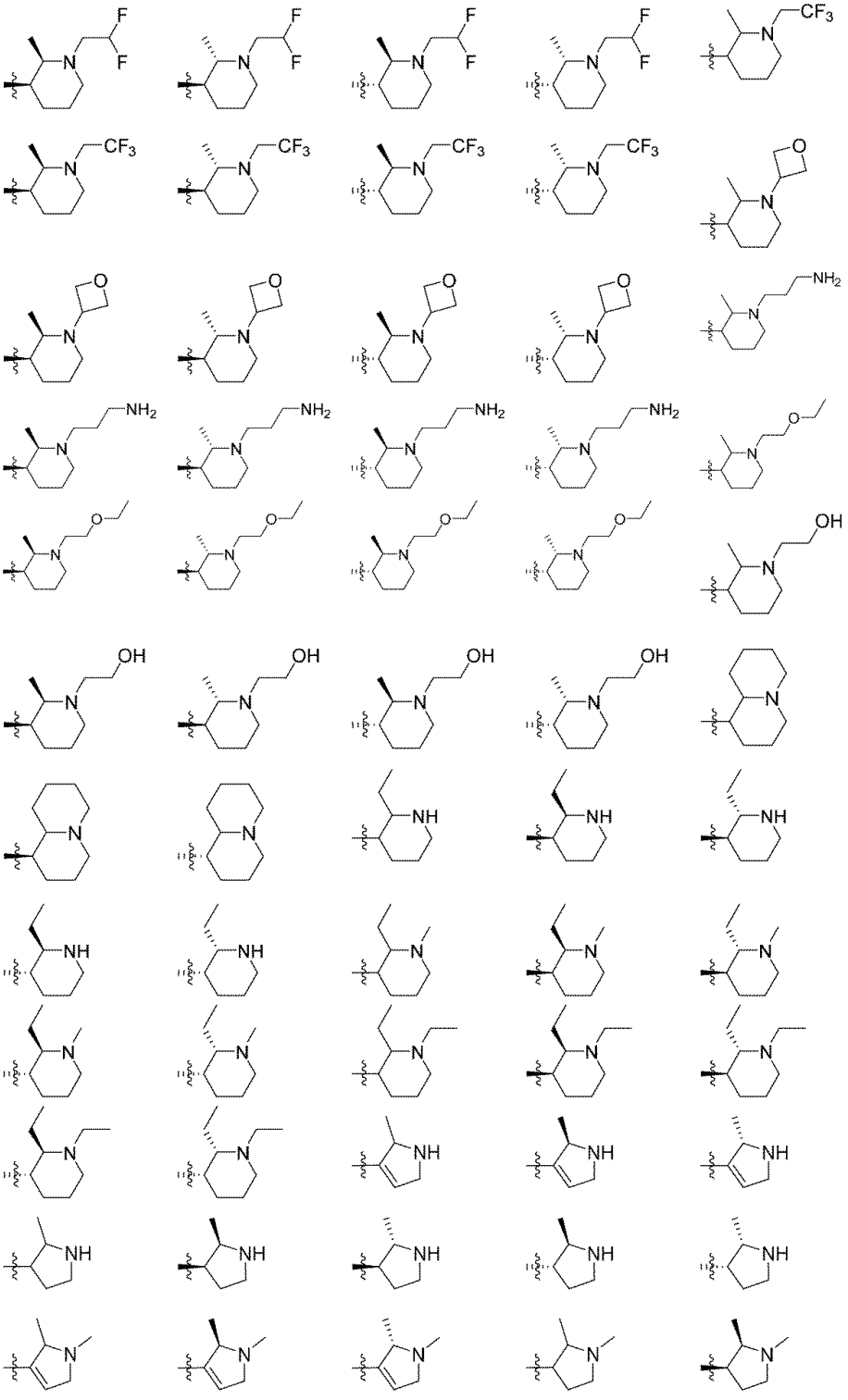
【請求項８】

Ｒ$^{1}$は、以下から選択される、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

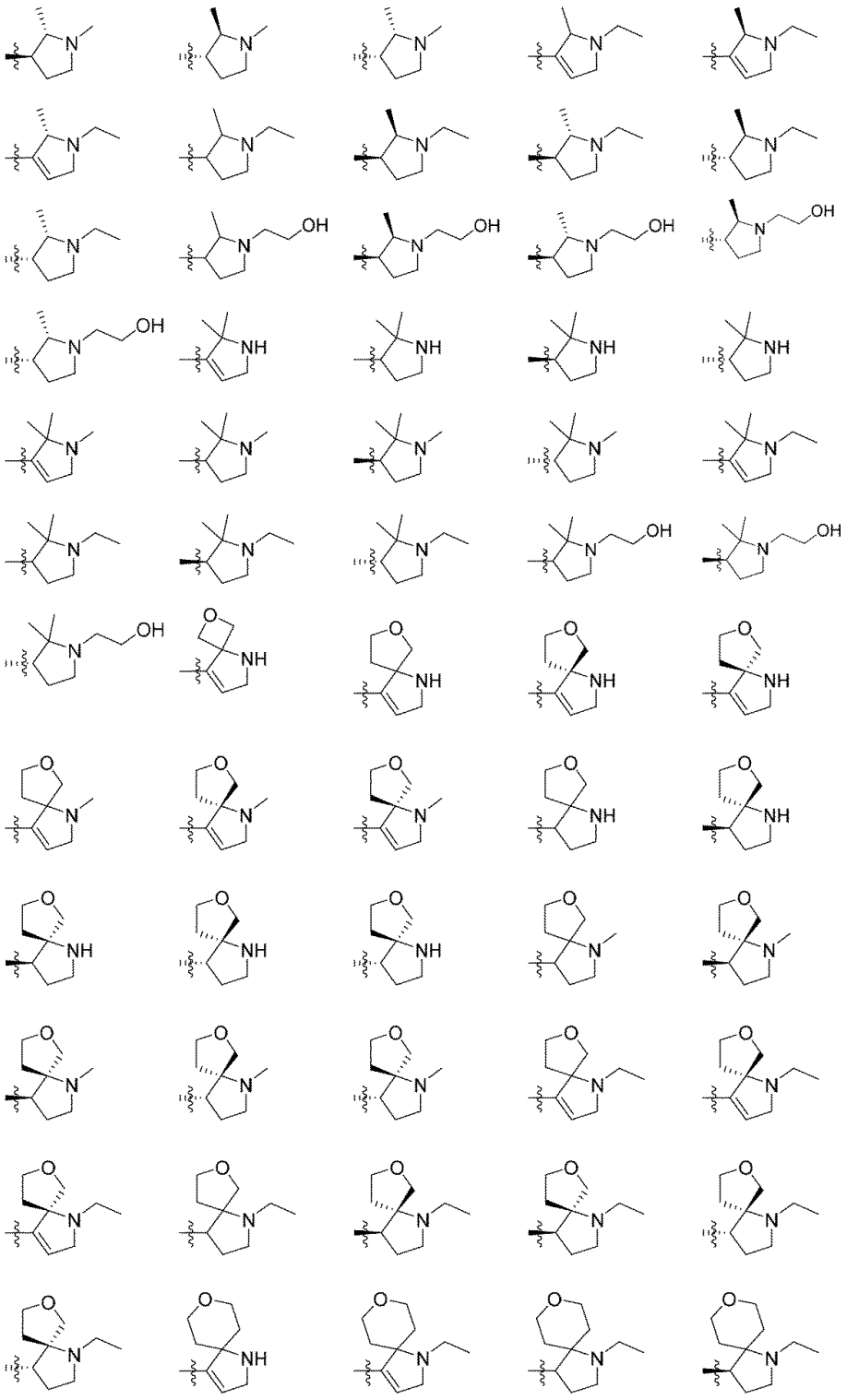
【化６】



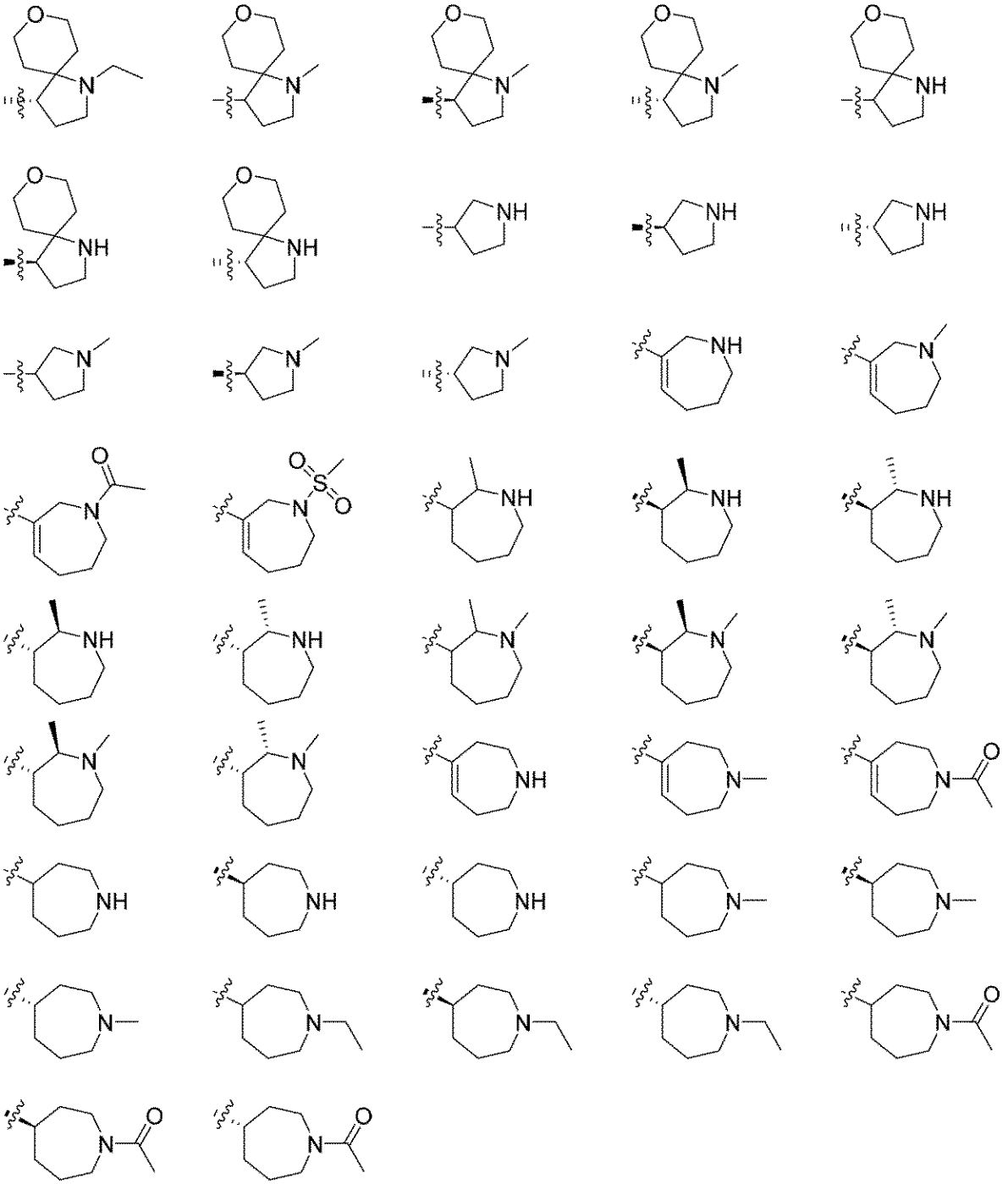
【化７】



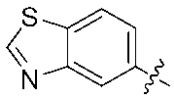
【化８】



【化９】

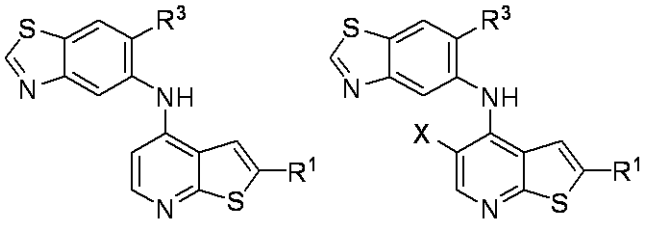


【請求項９】
　Ｒ$^{3}$は、
【化１０】



である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１０】
　前記化合物は、式ＩＩもしくはＩＩ’：

【化１１】



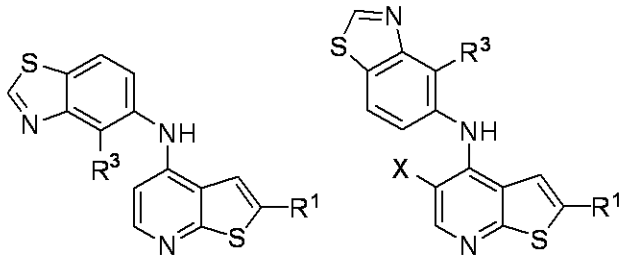
ＩＩ　　ＩＩ’

である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１１】

前記化合物は、式ＩＩＩもしくはＩＩＩ’：

【化１２】



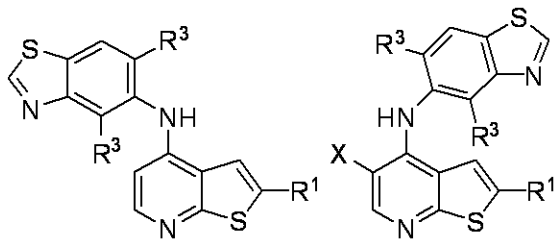
ＩＩＩ　　ＩＩＩ’

である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１２】

前記化合物は、式ＩＶもしくはＩＶ’：

【化１３】



ＩＶ　　ＩＶ’

である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

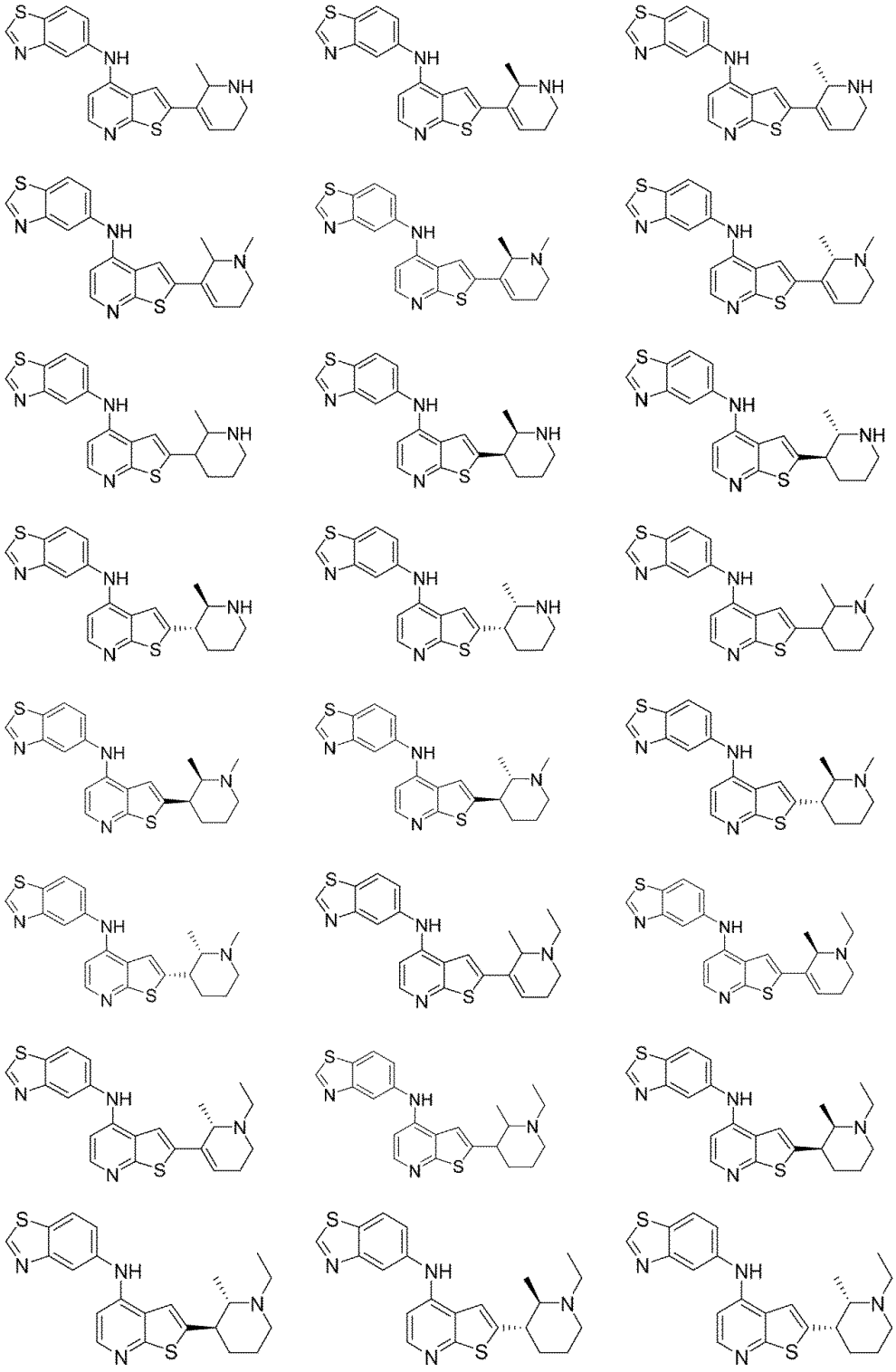
【請求項１３】

Ｒ$^3$はハロゲンである、請求項１～８及び１０～１２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

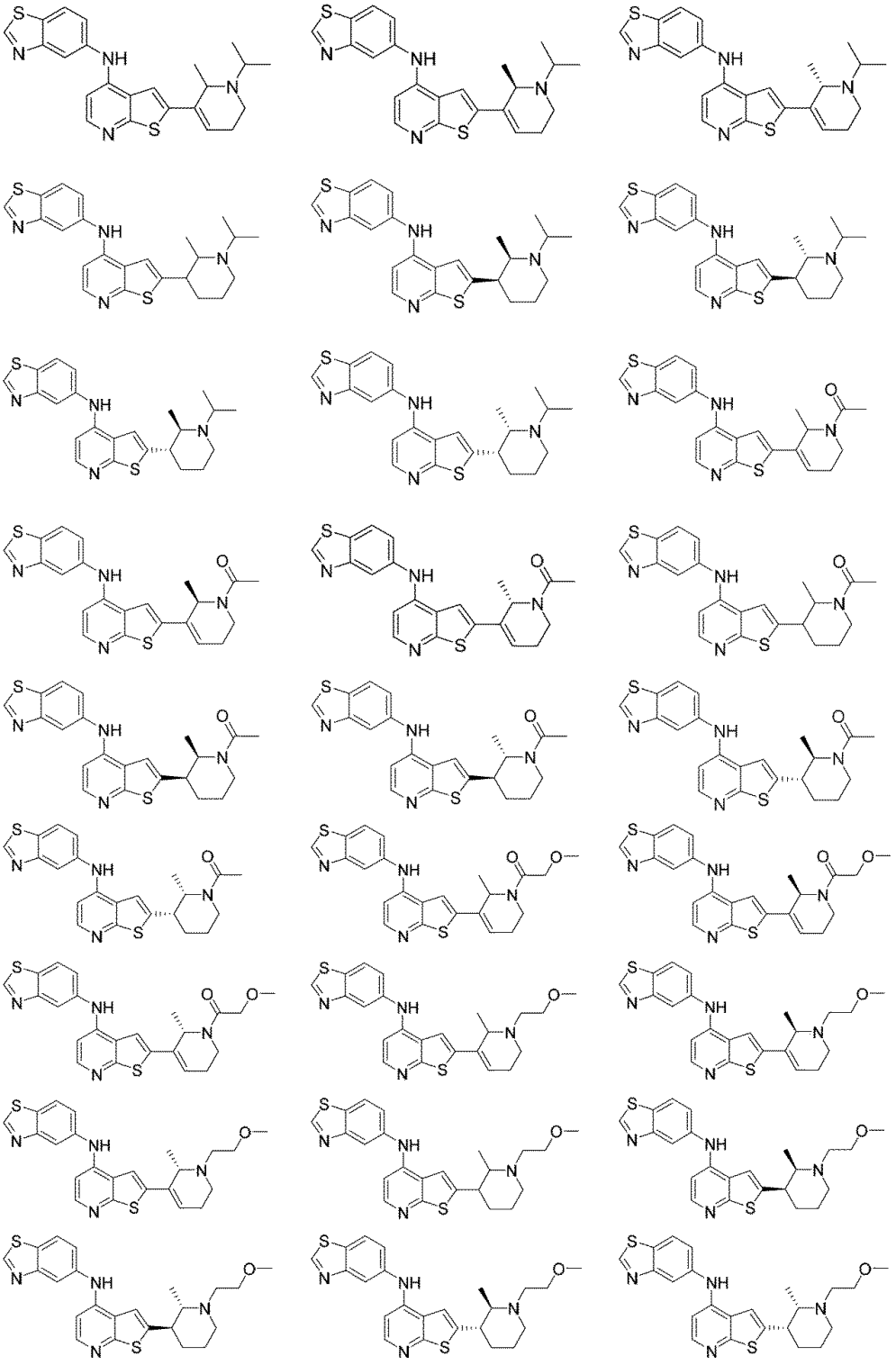
【請求項１４】

前記化合物は、以下から選択される、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

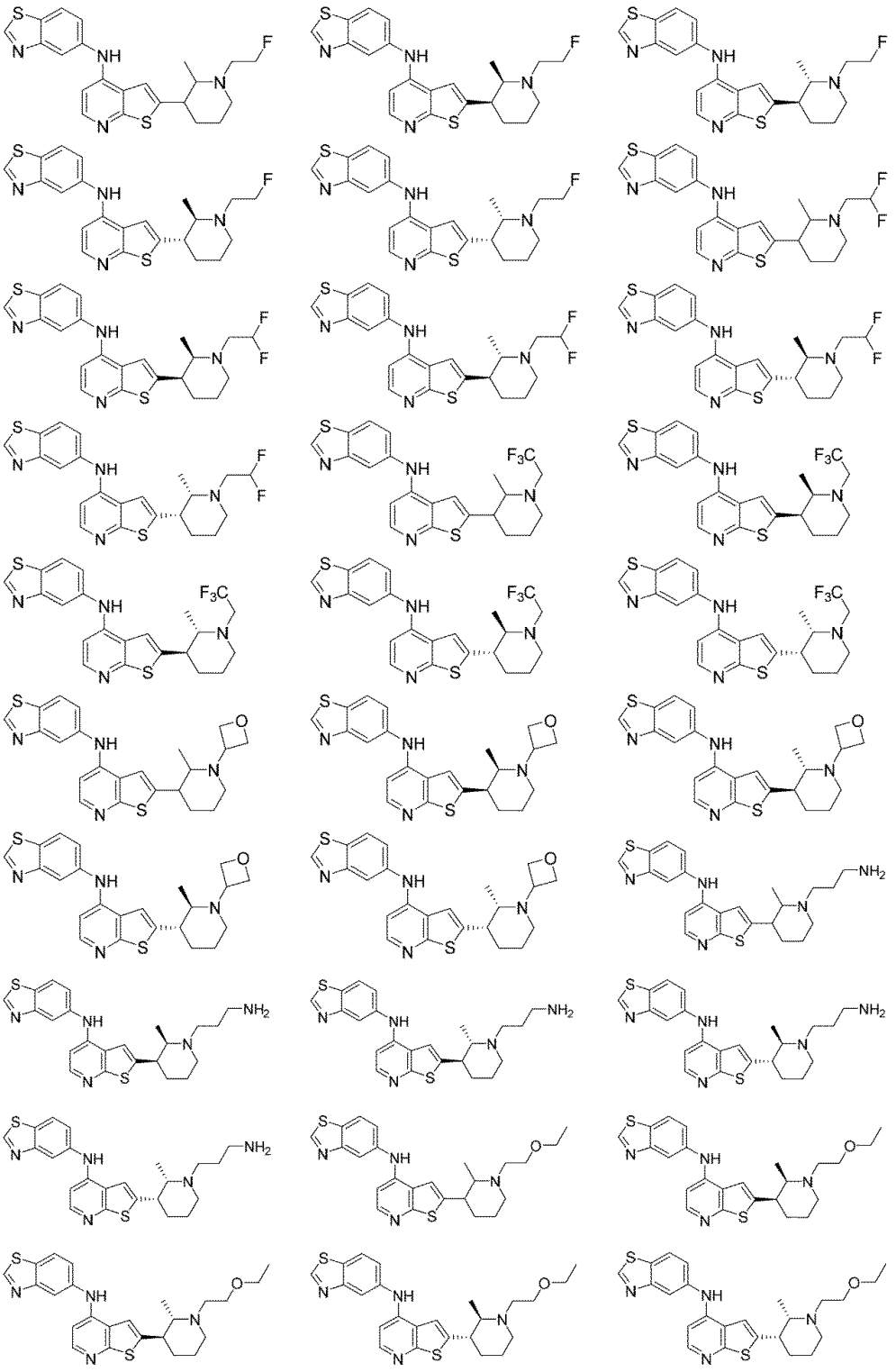
【化１４】



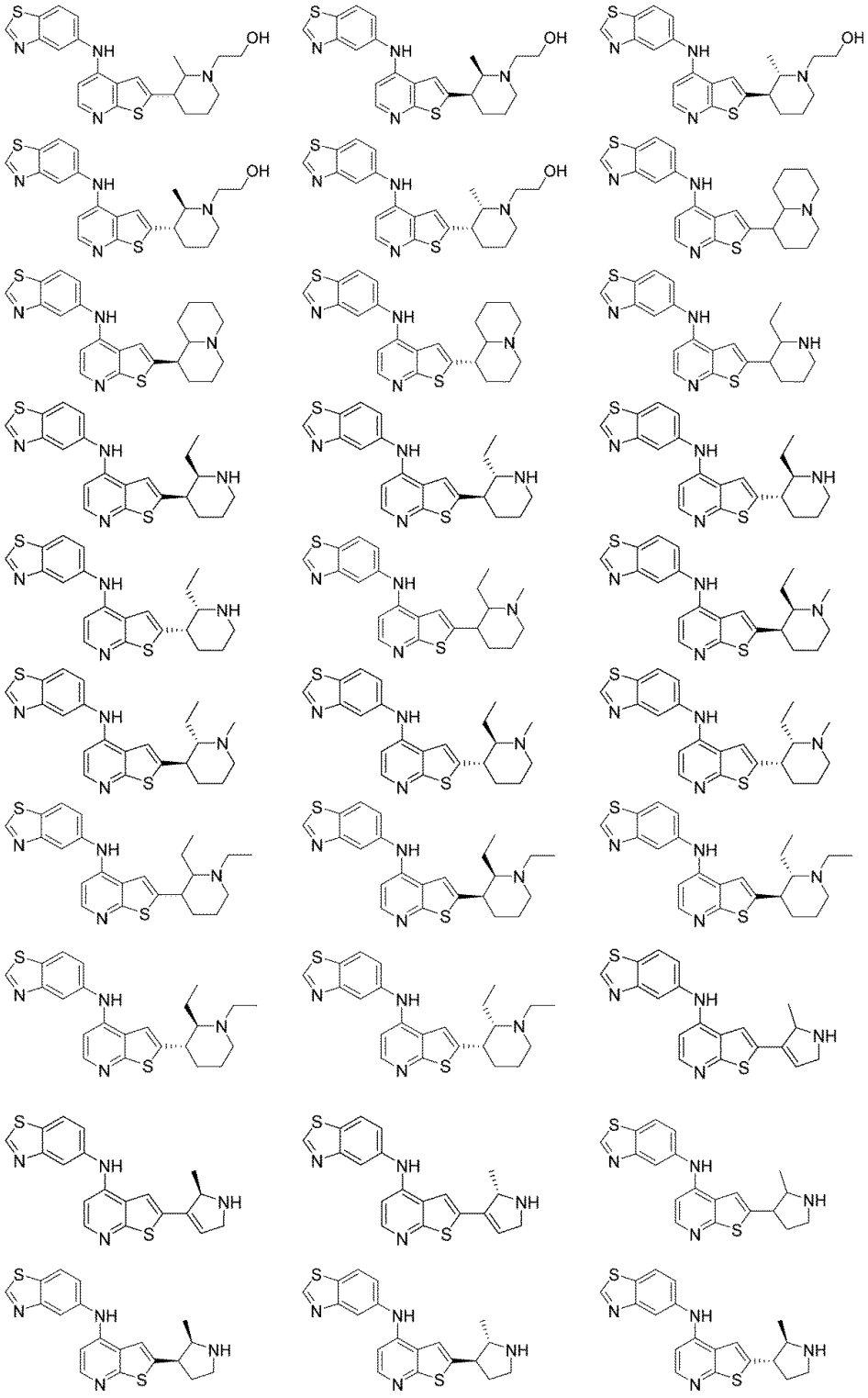
【化１５】



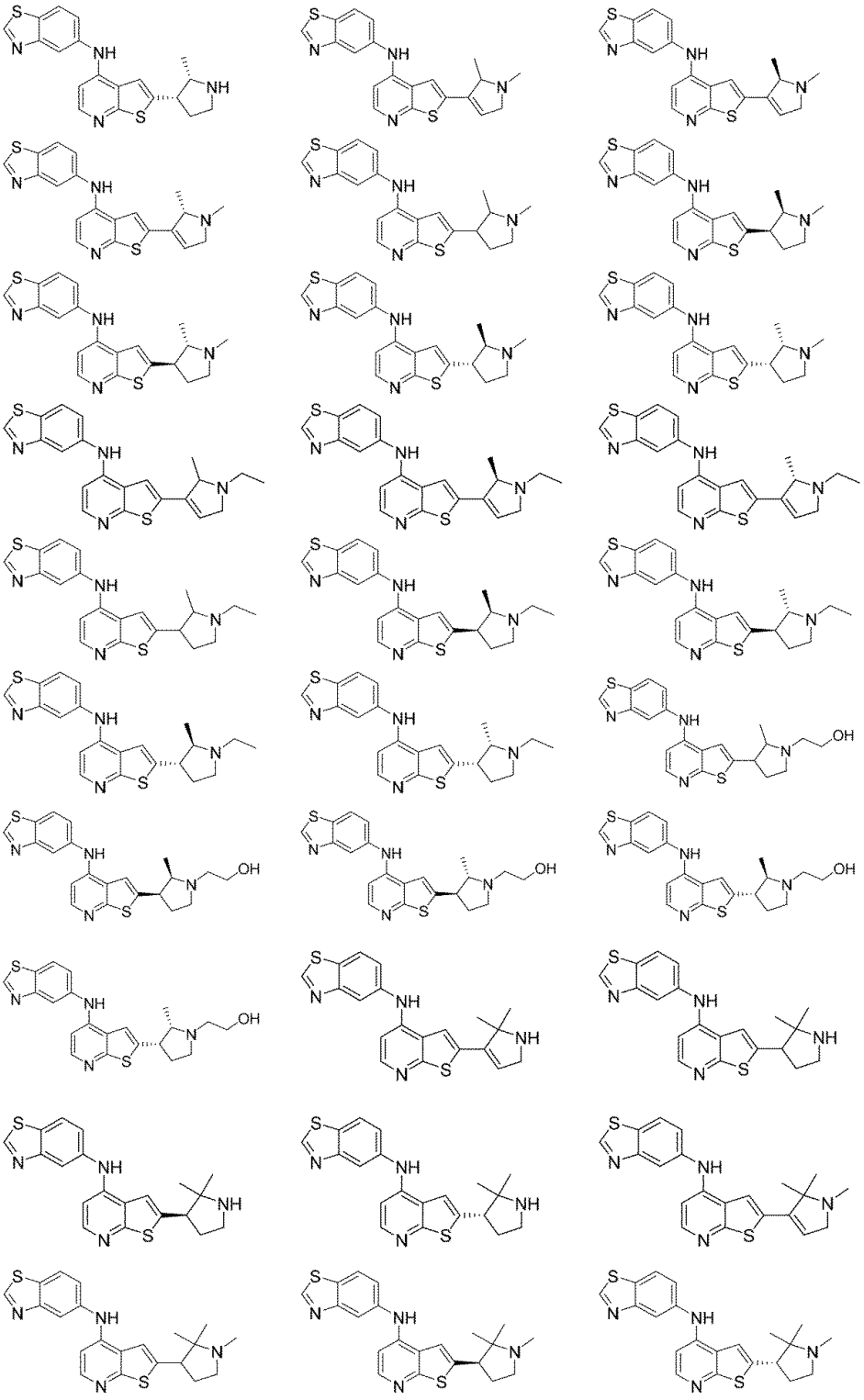
【化１６】



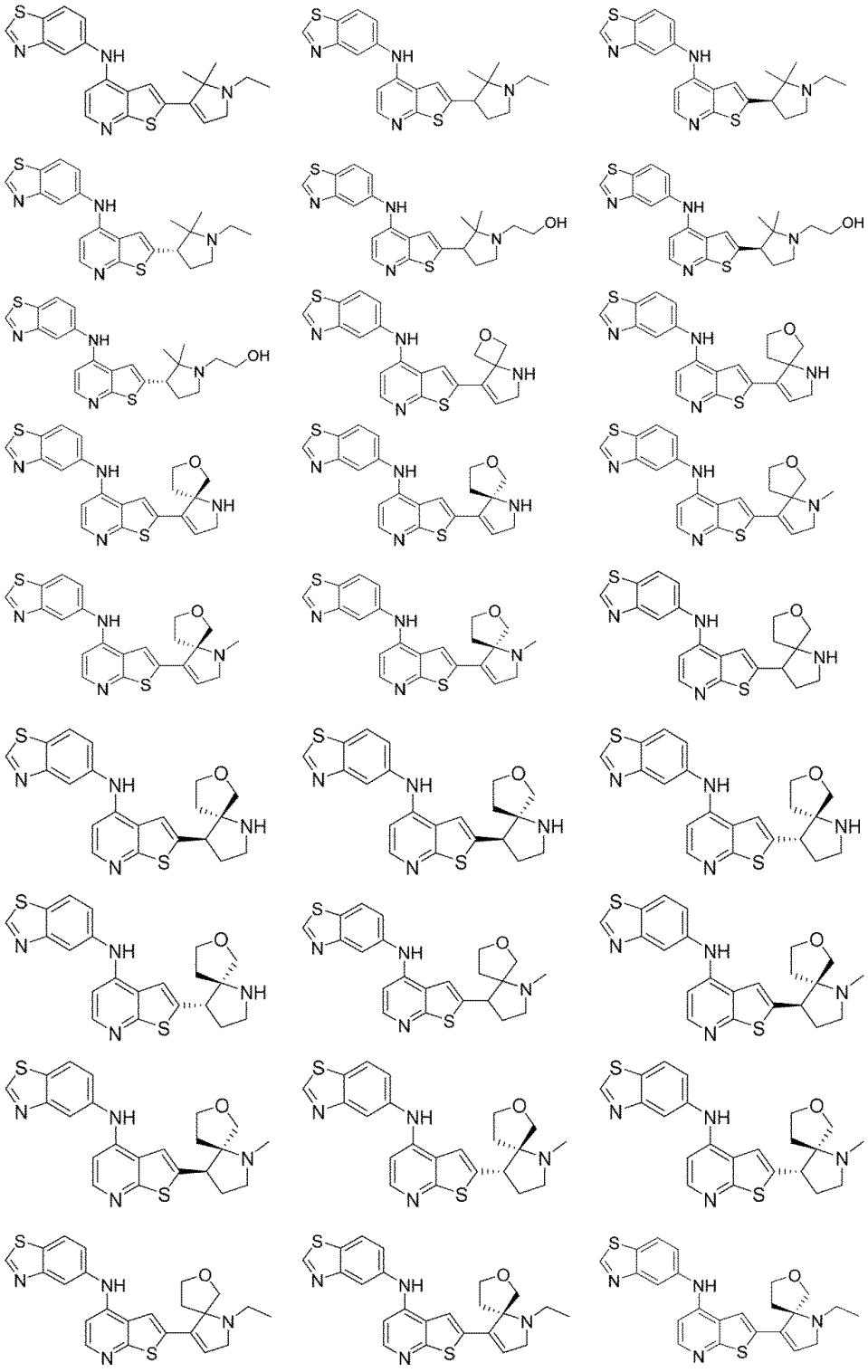
【化１７】



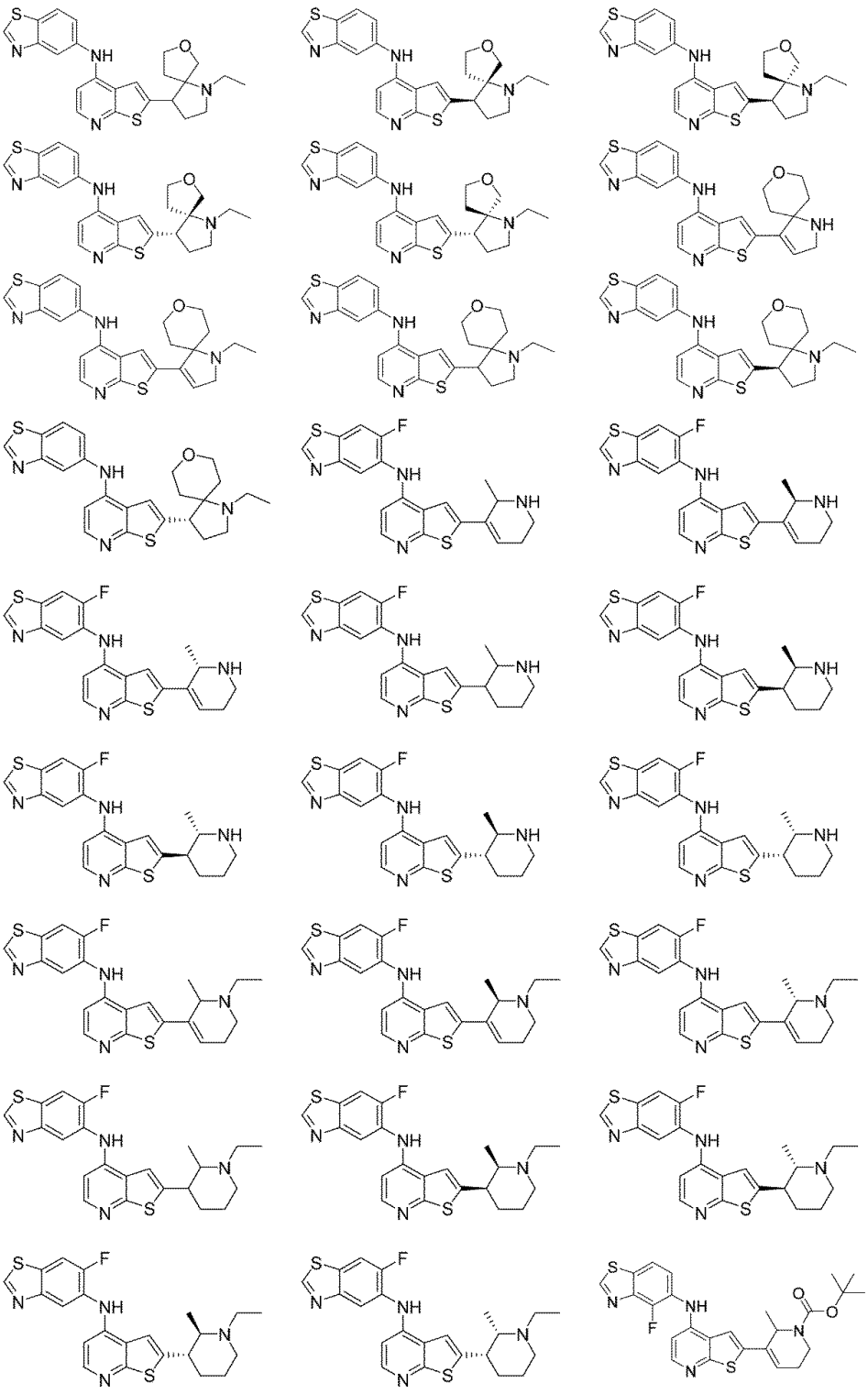
【化１８】



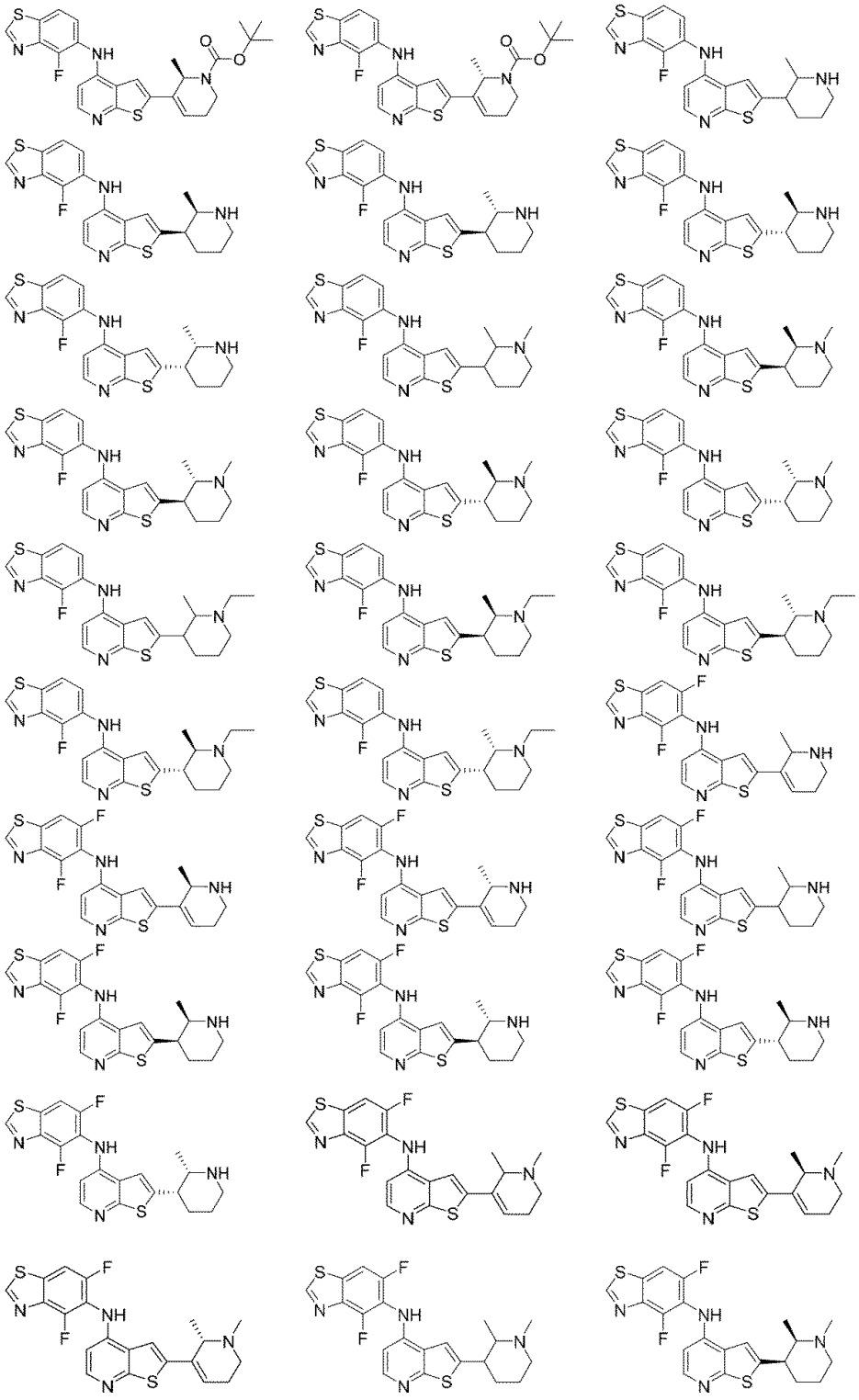
【化１９】



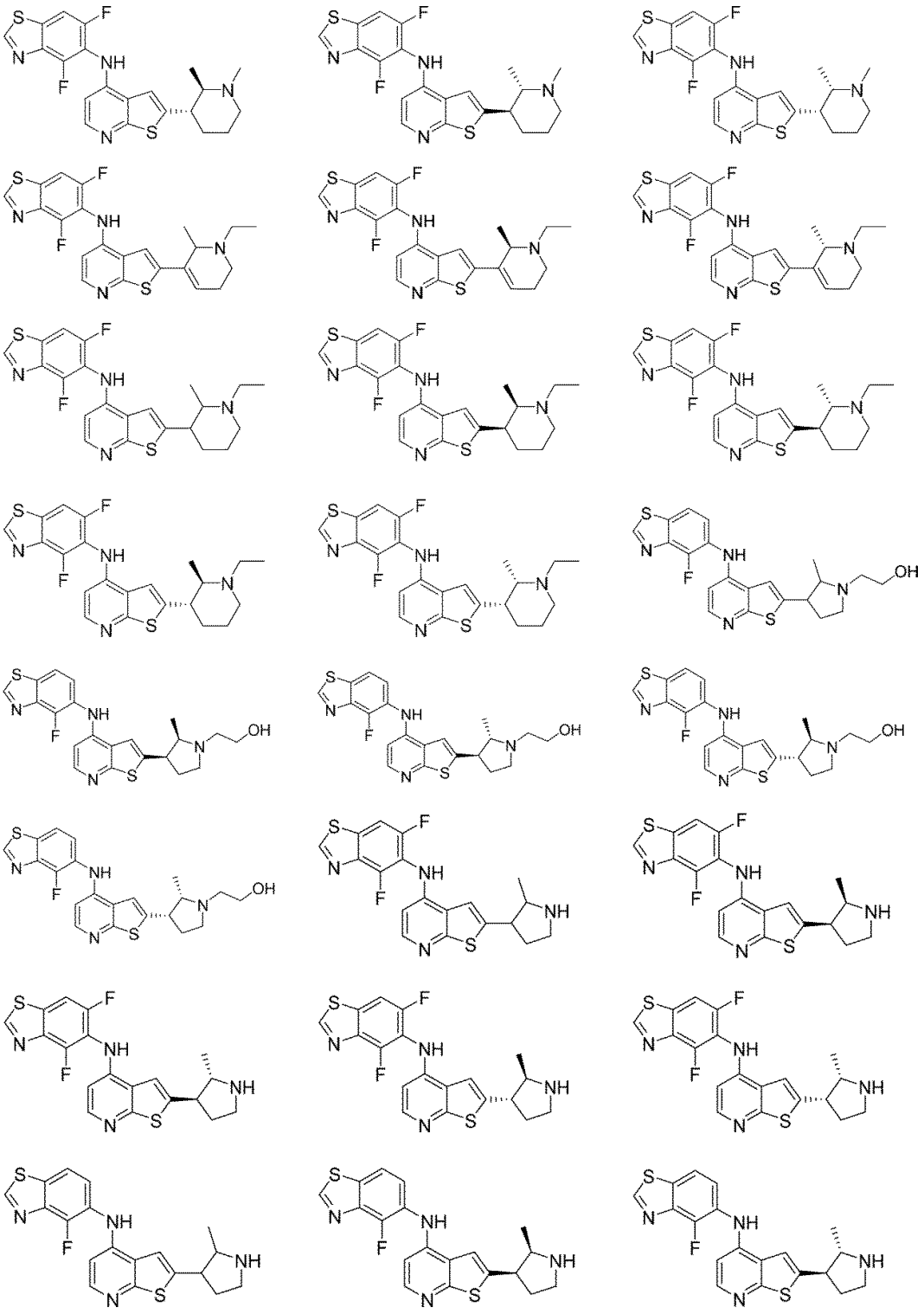
【化２０】



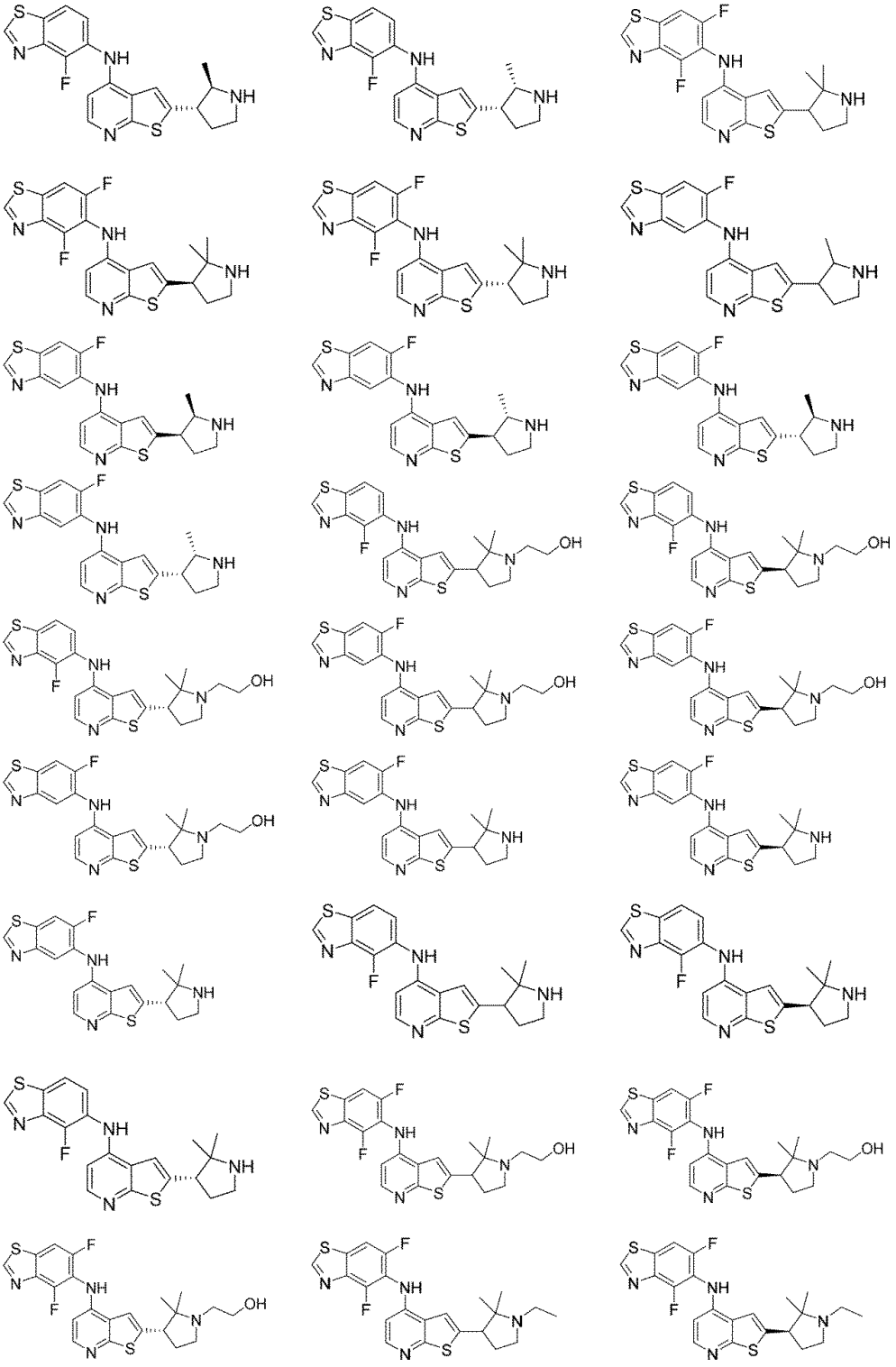
【化２１】



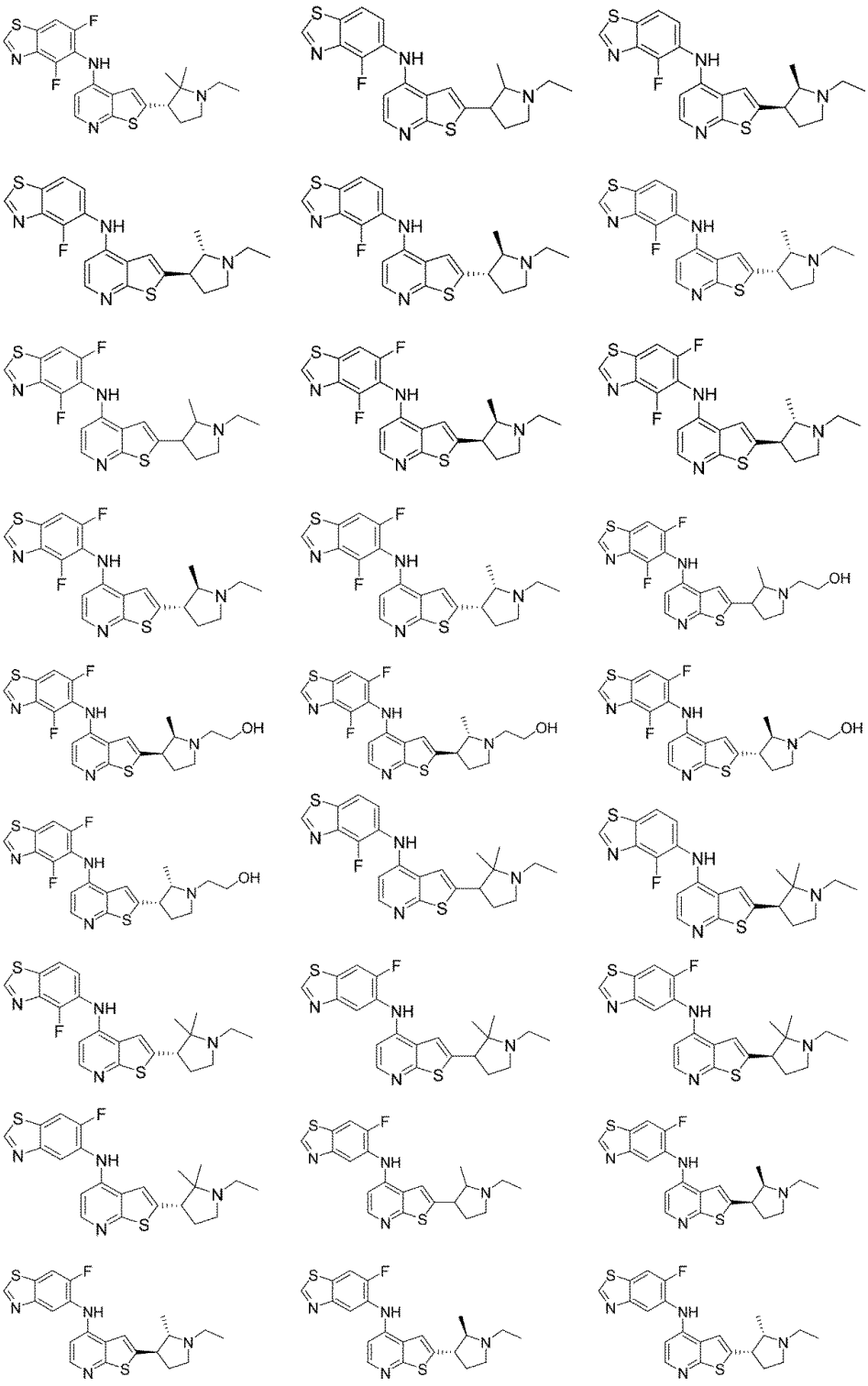
【化２２】



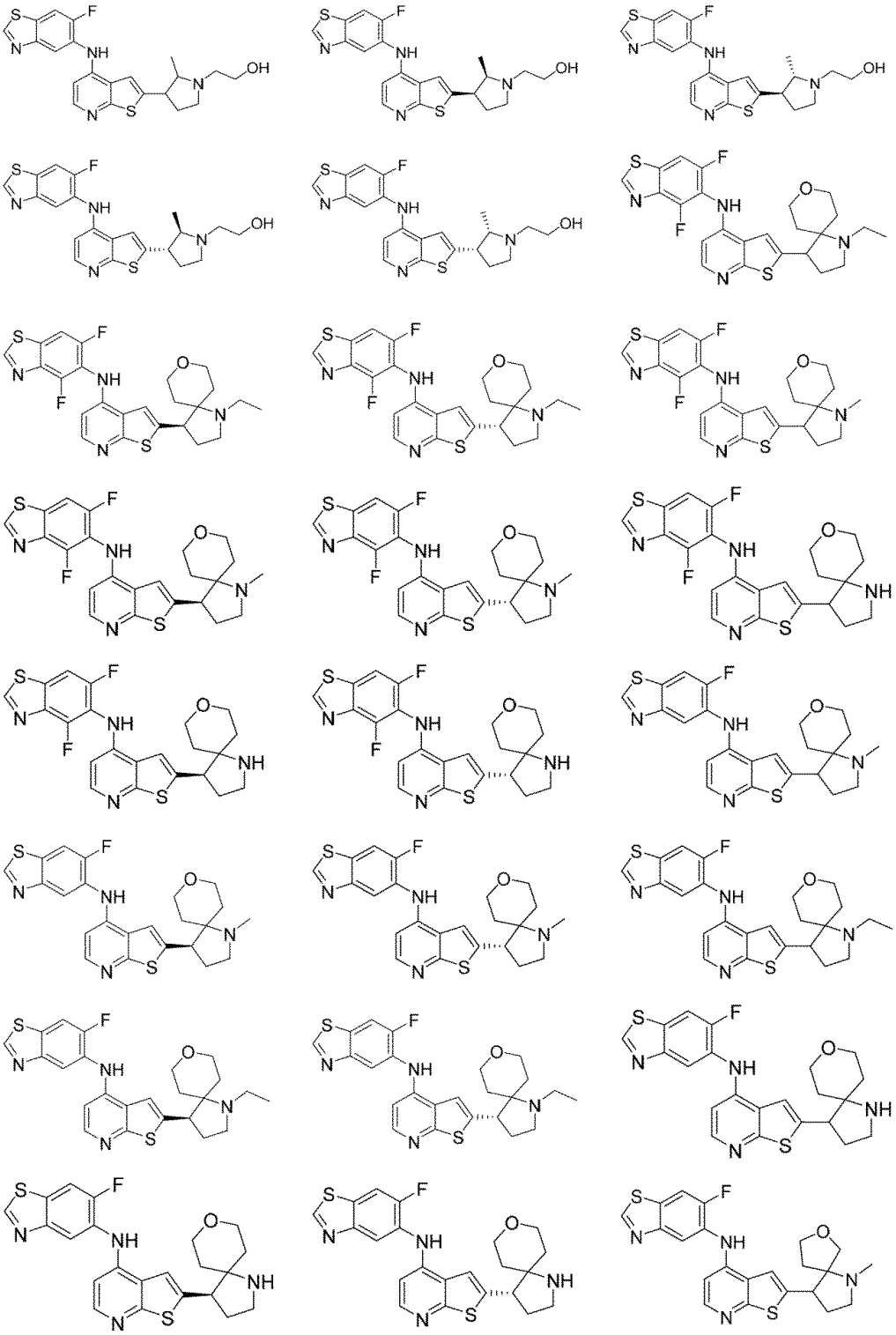
【化２３】



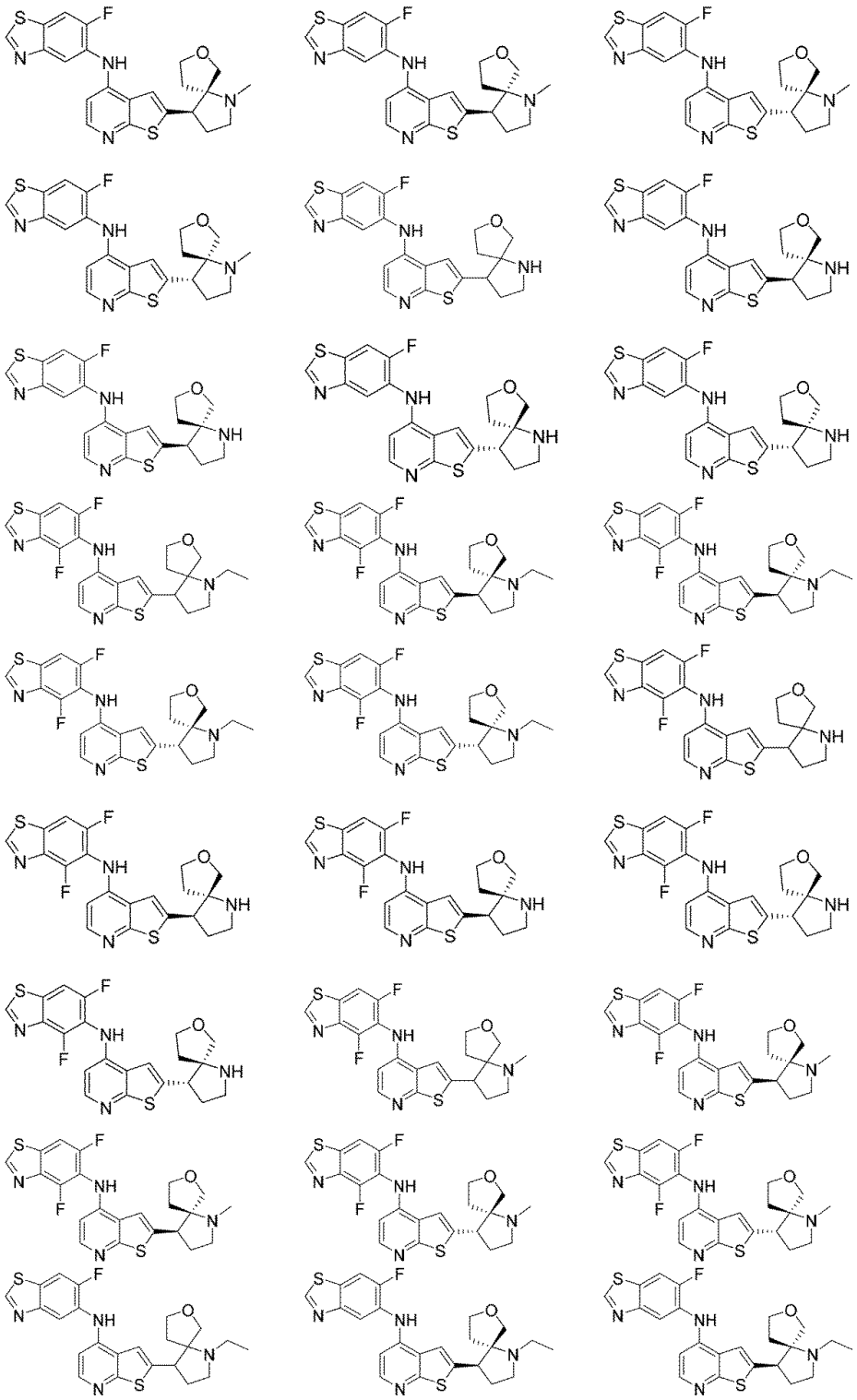
【化２４】



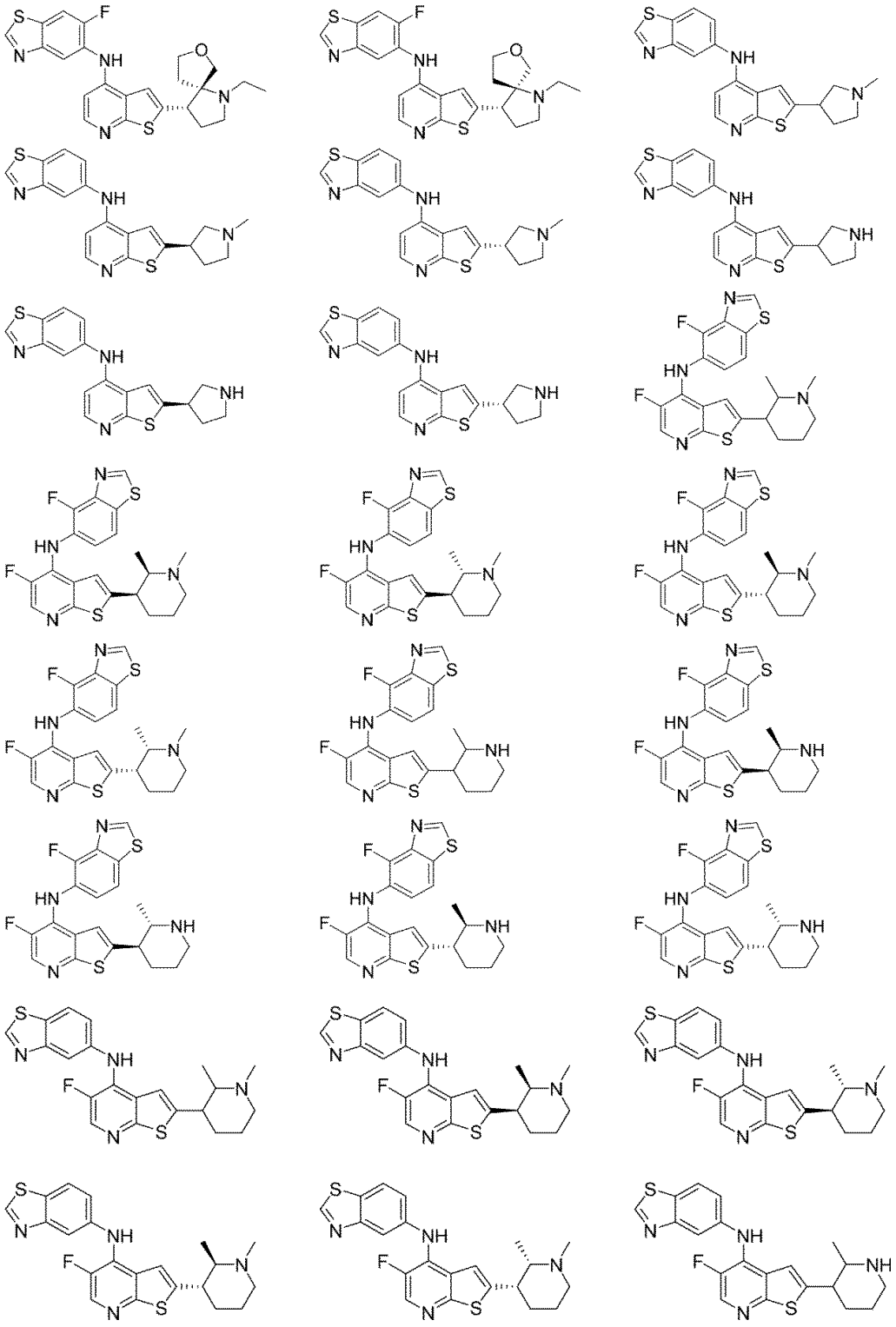
【化２５】



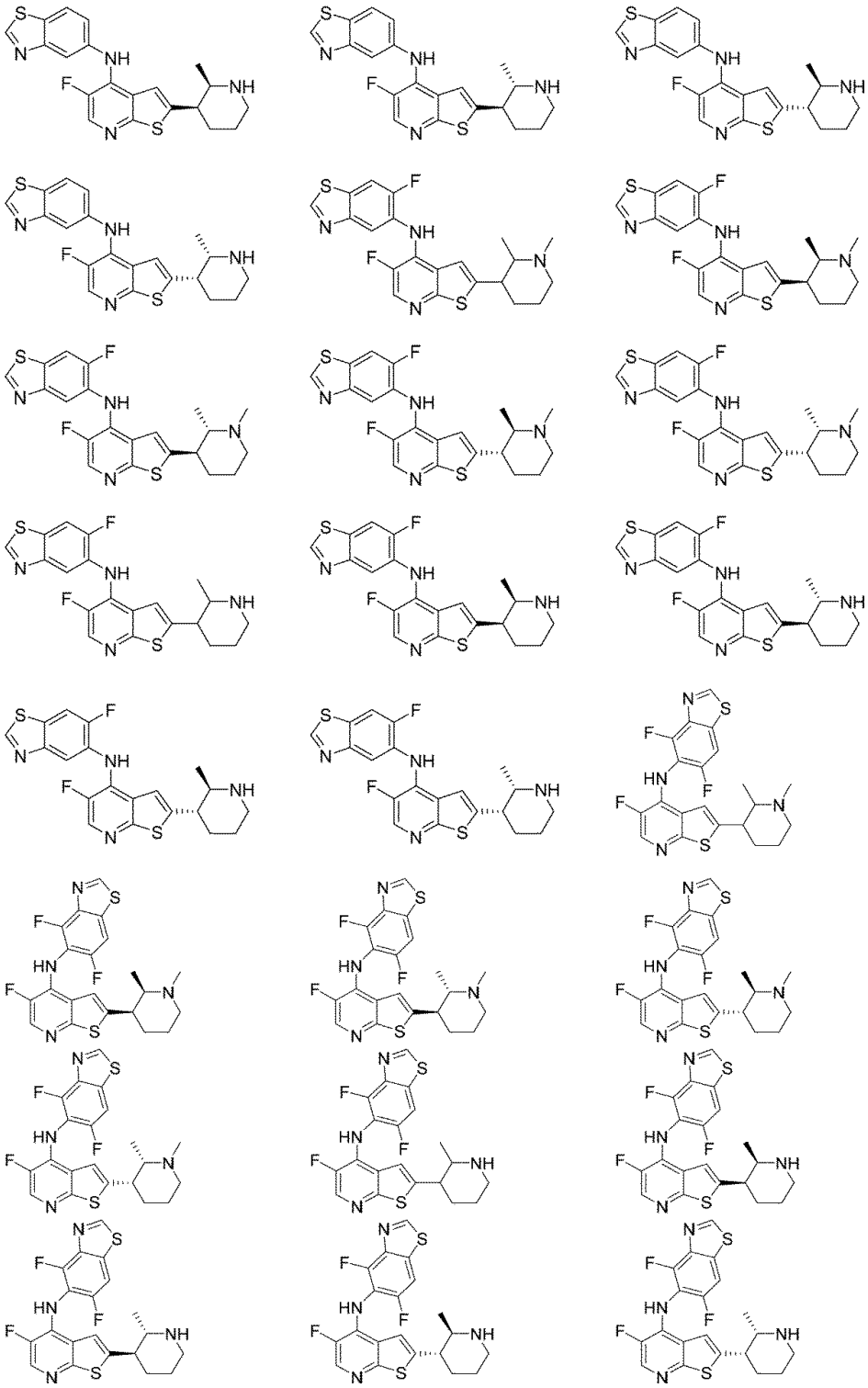
【化２６】



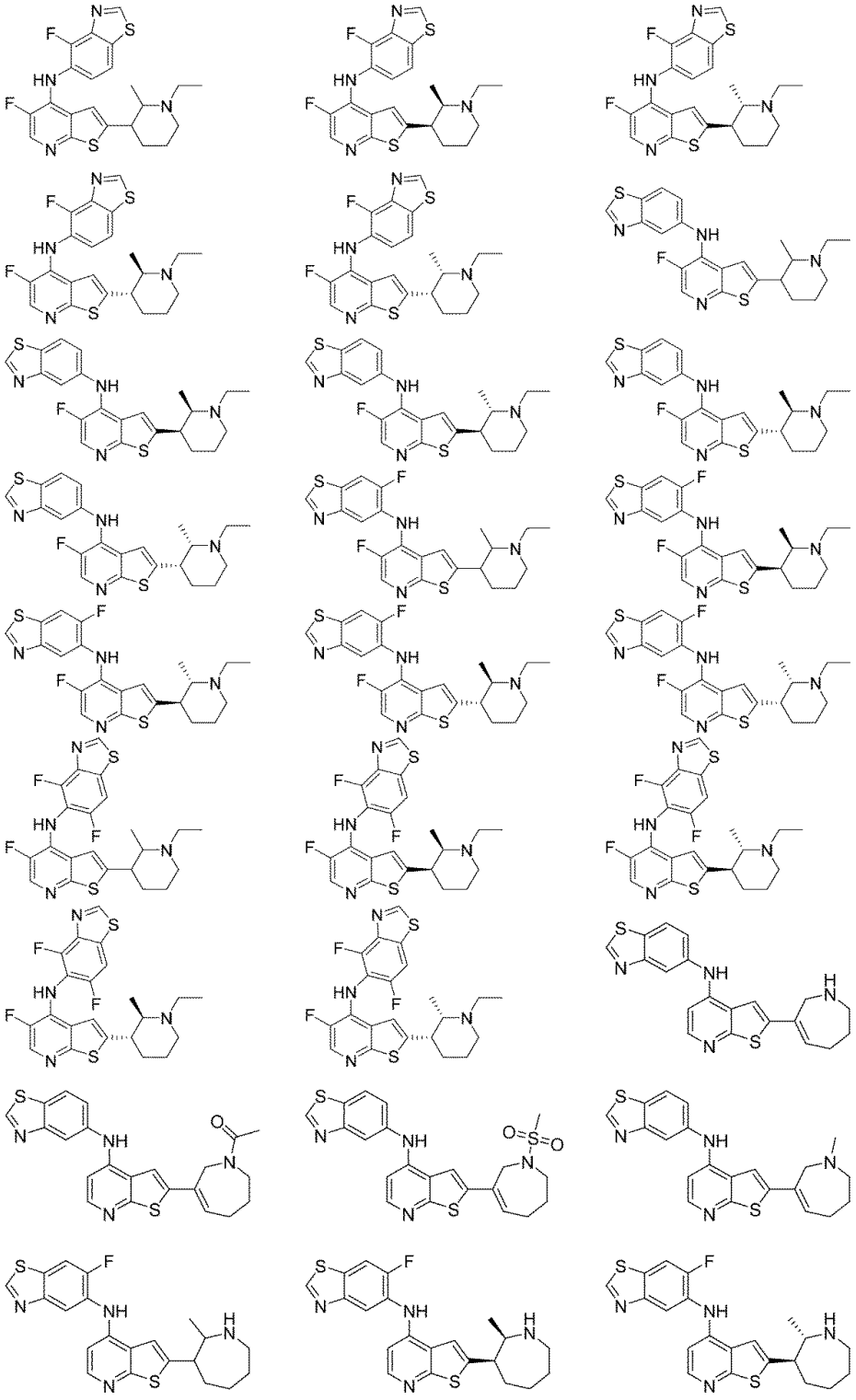
【化２７】



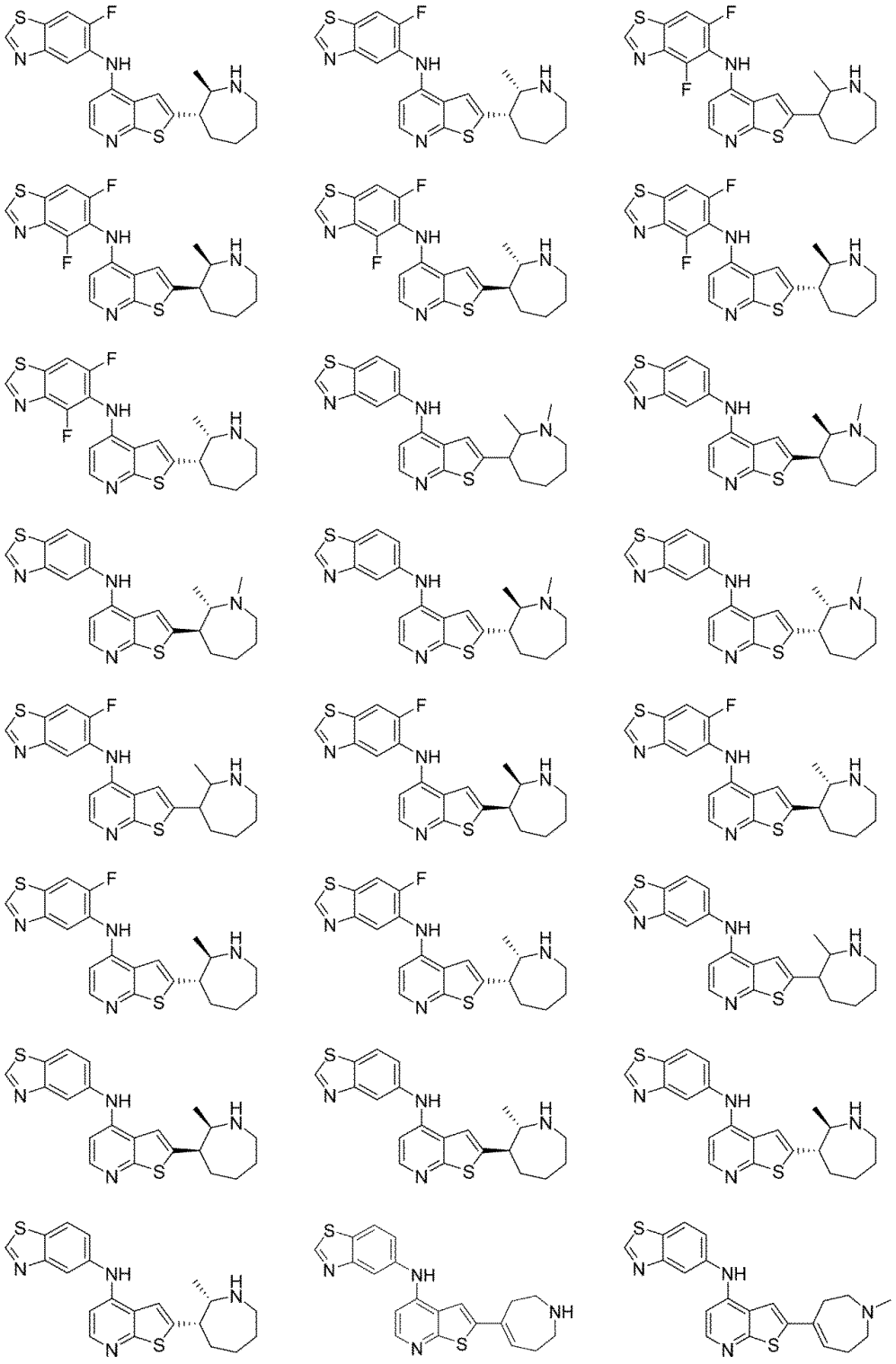
【化２８】



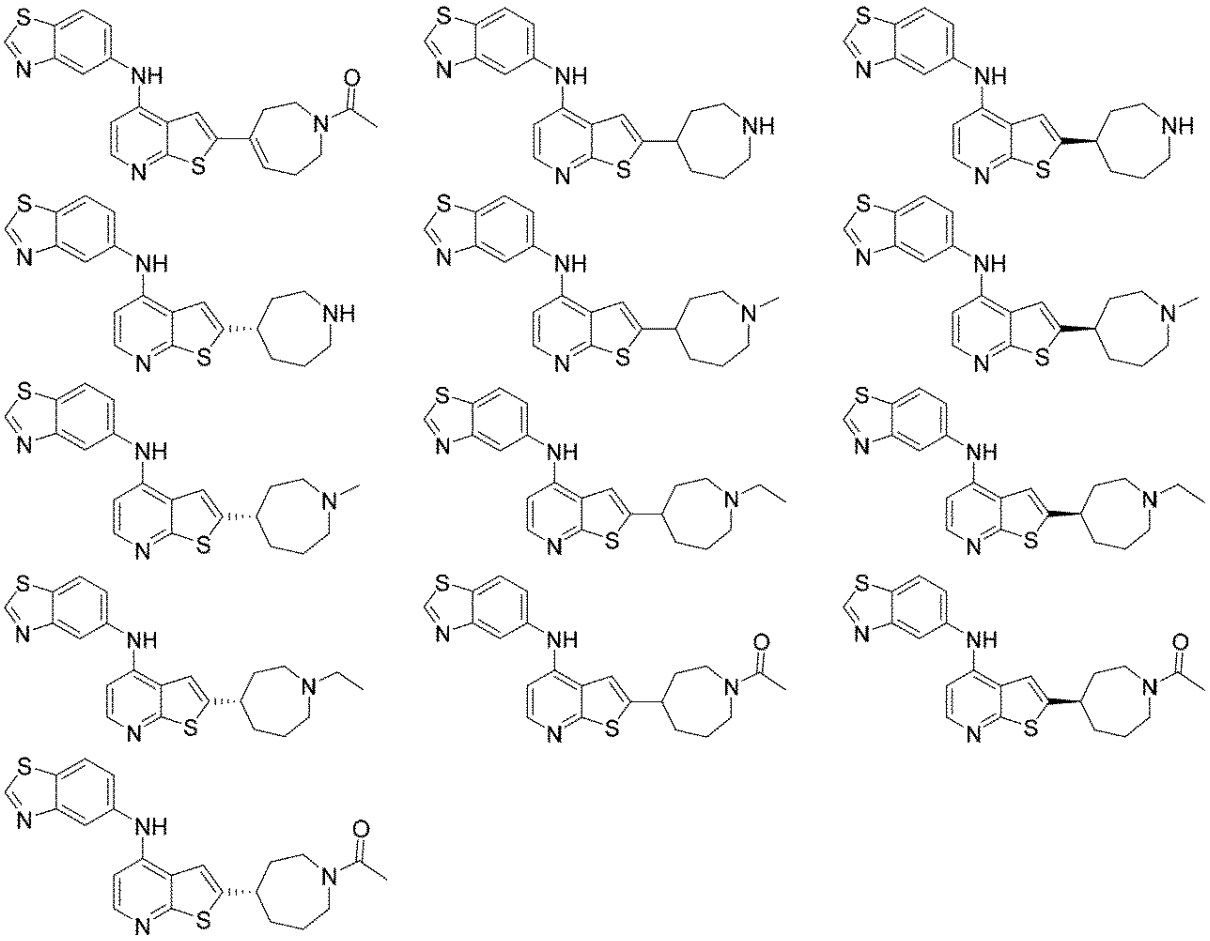
【化２９】



【化３０】



【化３１】



【請求項１５】
請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体または賦形剤を含む、組成物。
【請求項１６】
医薬に使用するための、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。
【請求項１７】
ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための薬品の製造における、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、またはその組成物の使用。
【請求項１９】
ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害が、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害が、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、請求項１８に記載の使用。
【請求項２１】
前記炎症性障害が、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記炎症性障害が、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜

炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、請求項２０に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ２（ＲＩＰＫ２）は、免疫細胞の中枢神経系への浸潤を促進することに関連する。Ｎａｃｈｂｕｒ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，６：６４４２（２０１５）。特に、ＲＩＰＫ２は、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン含有タンパク質１及び２（ＮＯＤ１及びＮＯＤ２）からの炎症促進性シグナル伝達を媒介し、多数の自己炎症性障害に関与している。Ｃａｎｎｉｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２２（９）：１１７４－１１８４（１７ Ｓｅｐｔ．２０１５）。炎症性腸疾患（ＩＢＤ）などの自己炎症性障害は消耗性であり得、生命を脅かす合併症をもたらす場合がある。２０１１年には複数の研究により、およそ１６０万人の米国人がＩＢＤを患っていることが示された。したがって、ＲＩＰＫ２の阻害は、自己炎症性障害に関連する特定の疾患及び障害を治療するのに有用である。

【発明の概要】

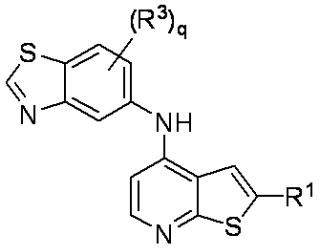
【０００２】

本出願は、ＲＩＰＫ２を阻害するのに有用な技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、とりわけ、炎症性腸疾患などの炎症性障害を治療及び／または防止するのに有用である。

【０００３】

いくつかの実施形態では、本出願は、式Ｉに示す構造を有する化合物：

【化１】



I

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

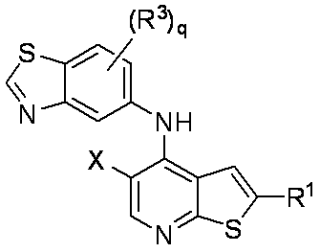
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１員スピロ環式縮合複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されており、

各$R^2$は、独立的に、ハロゲン、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－$SO_2$Ｒ、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている３～７員飽和複素環式環であり、

各Ｒは、独立的に、水素、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、もしくは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環であるか、または、

窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される１個もしくは２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素

環式環を形成し、
各$R^3$は、独立的に、ハロゲン、ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＲ、または場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族であり、
ｐは０～４であり、
ｑは０～４である、化合物を提供する。
【０００４】
いくつかの実施形態では、本出願は、式Ｉ’に示す構造を有する化合物：
【化２】



Ｉ’

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１員スピロ環式縮合複素環式環であり、$R^1$は、（$R^2$）$_p$で置換されており、
各$R^2$は、独立的に、ハロゲン、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＳＯ$_2$Ｒ、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている３～７員飽和複素環式環であり、
各Ｒは、独立的に、水素、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、もしくは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環であるか、または、
窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される１個もしくは２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素環式環を形成し、
各$R^3$は、独立的に、ハロゲン、ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＲ、または場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族であり、
Ｘは水素またはハロゲンであり、
ｐは０～４であり、
ｑは０～４である、化合物を提供する。
【０００５】
定義
脂肪族：「脂肪族」という用語は、完全に飽和している、もしくは１以上の不飽和単位を含む、直鎖（すなわち、非分岐状）もしくは分岐状、置換もしくは非置換の炭化水素鎖か、または、完全に飽和している、もしくは１以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく（本明細書では「脂環式」ともいう）、分子の残部への結合点を１つ有する、単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素を意味する。特記なき限り、脂肪族基は、１～１２個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～６個の脂肪族炭素原子を含む（例えば、$C_{1-6}$）。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～５個の脂肪族炭素原子を含む（例えば、$C_{1-5}$）。他の実施形態では、脂肪族基は、１～４個の脂肪族炭

素原子を含む（例えば、$C_{1-4}$）。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１～３個の脂肪族炭素原子を含み（例えば、$C_{1-3}$）、なおも他の実施形態では、脂肪族基は、１～２個の脂肪族炭素原子を含む（例えば、$C_{1-2}$）。いくつかの実施形態では、「脂環式」とは、完全に飽和している、または１以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残部への結合点を１つ有する、単環式$C_{3-8}$炭化水素または二環式$C_{7-10}$炭化水素を意味する。好適な脂肪族基としては、直鎖状または分岐状、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基、及びそれらのハイブリッドが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい脂肪族基は$C_{1-6}$アルキルである。

【０００６】

アルキル：単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルキル」という用語は、１～１２、１～１０、１～８、１～６、１～４、１～３、または１～２個の炭素原子（特記なき限り）を有する（例えば、$C_{1-12}$、$C_{1-10}$、$C_{1-8}$、$C_{1-6}$、$C_{1-4}$、$C_{1-3}$、または$C_{1-2}$）、飽和の、場合により置換されている直鎖または分岐鎖または環状の炭化水素基を意味する。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、及びヘプチルが挙げられる。「シクロアルキル」という用語は、約３～約１０個の環炭素原子の、場合により置換されている飽和環系を意味する。例示的な単環式シクロアルキル環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。

【０００７】

アルキレン：「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、「アルキレン」は、二価の直鎖または分岐状のアルキル基である。いくつかの実施形態では、「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、－（$CH_2$）$_n$－であり、式中、ｎは正の整数、例えば、１～６、１～４、１～３、１～２、または２～３である。場合により置換されているアルキレン鎖は、１以上のメチレン水素原子が場合により置換基で置換されているポリメチレン基である。好適な置換基は、置換された脂肪族基について以下に記載するものを含み、本明細書の説明に記載するものも含む。アルキレン基の２つの置換基が一緒になって環系を形成してもよいことは理解されよう。特定の実施形態では、２つの置換基が一緒になって、３～７員環を形成し得る。置換基は同じ原子上にあっても異なる原子上にあってもよい。

【０００８】

アルケニル：単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの二重結合を有し、２～１２、２～１０、２～８、２～６、２～４、または２～３個の炭素原子（特記なき限り）を有する（例えば、$C_{2-12}$、$C_{2-10}$、$C_{2-8}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、または$C_{2-3}$）、場合により置換されている直鎖または分岐鎖または環状の炭化水素基を意味する。例示的なアルケニル基としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、及びヘプテニルが挙げられる。「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含み、約３～約１０個の炭素原子を有する、場合により置換されている非芳香族単環式または複環式環系を意味する。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニルが挙げられる。

【０００９】

アルキニル：単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの三重結合を有し、２～１２、２～１０、２～８、２～６、２～４、または２～３個の炭素原子（特記なき限り）を有する（例えば、$C_{2-12}$、$C_{2-10}$、$C_{2-8}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、または$C_{2-3}$）、場合により置換されている直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、及びヘプチニルが挙げられる。

【００１０】

アリール：「アリール」という用語は、合計５～１４個の環員を有する（例えば、$C_{5-14}$）単環式環系及び二環式環系で、系内の少なくとも１つの環が芳香族であり、系内の

各環が３～７個の環員を含む環系を意味する。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と同義に使用され得る。本発明の特定の実施形態において、「アリール」とは、限定するものではないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含み、１以上の置換基を有し得る、芳香族環系を意味する。特記なき限り、「アリール」基は炭化水素である。

【００１１】

生物学的試料：本明細書で使用される場合、「生物学的試料」という用語は、典型的には、本明細書に記載される目的の生物学的源（例えば、組織または生物または細胞培養物）から得られた、またはそれに由来する試料を意味する。いくつかの実施形態では、目的の源は、動物またはヒトのような生物を含む。いくつかの実施形態では、生物学的試料は、生物学的組織もしくは流体であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、生物学的試料は、骨髄、血液、血液細胞、腹水（ａｓｃｉｔｅｓ）、組織もしくは細針生検試料、細胞含有体液、浮遊核酸、喀痰、唾液、尿、脳脊髄液、腹水（ｐｅｒｉｔｏｎｅａｌ　ｆｌｕｉｄ）、胸水、糞便、リンパ、婦人科体液、皮膚スワブ、膣スワブ、口腔スワブ、鼻腔スワブ、乳管洗浄液もしくは気管支肺胞洗浄液のような洗液もしくは洗浄液、吸引液、擦過物、骨髄標本、組織生検標本、手術標本、糞便、他の体液、分泌物、及び／または排泄物、及び／またはそれらの細胞などであり得るか、またはこれらを含み得る。いくつかの実施形態では、生物学的試料は、個体から得られた細胞であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、得られる細胞は、試料が得られる個体由来の細胞であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、試料は、任意の適切な手段によって、目的の源から直接得られる「一次試料」である。例えば、いくつかの実施形態では、一次生物学的試料は、生検（例えば、細針吸引液または組織生検）、手術、体液（例えば、血液、リンパ、糞便など）の採取などからなる群から選択される方法によって得られる。いくつかの実施形態では、文脈から明らかになるように、「試料」という用語は、一次試料の加工によって（例えば、１以上の成分を除去すること及び／または１以上の作用物質を加えることによって）得られる調製物を意味する。例えば、半透膜を使用する濾過。かかる「加工試料」は、例えば、試料から抽出された、またはｍＲＮＡの増幅もしくは逆転写、特定の成分の単離及び／または精製などのような技術に一次試料を供することによって得られた、核酸またはタンパク質を含み得る。

【００１２】

担体：本明細書で使用される場合、「担体」という用語は、組成物を投与する際に用いられる希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを意味する。いくつかの例示的な実施形態において、担体は、例えば、水、ならびに、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などの石油、動物、植物、もしくは合成由来の油を含む油などの無菌液体を含み得る。いくつかの実施形態では、担体は、１以上の固体成分であるか、またはそれを含む。

【００１３】

併用療法：本明細書で使用される場合、「併用療法」という用語は、対象が２以上の治療レジメン（例えば、２以上の治療用作用物質）に同時に曝露される状況を意味する。いくつかの実施形態では、２以上のレジメンは、同時に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、これらのレジメンは、順次投与されてもよい（例えば、第１のレジメンの全ての「用量」が、第２のレジメンのいずれの用量を投与する前に投与される）。いくつかの実施形態では、これらの作用物質は、重複する投薬レジメンで投与される。いくつかの実施形態では、併用療法の「投与」は、合わせて他の作用物質（複数可）またはモダリティを受けている対象に１以上の作用物質（複数可）またはモダリティを投与することを含み得る。明確にするために記すと、併用療法では、個々の作用物質が単一の組成物で一緒に投与される必要はない（またはさらには必ずしも同時に投与される必要はない）が、いくつかの実施形態では、２以上の作用物質またはそれらの活性部分は、複合組成物またはさらには複合化合物として（例えば、単一の化学的複合体または共有結合体の一部として）一緒に投与されてもよい。

【００１４】
組成物：当業者には、「組成物」という用語が、１以上の特定の成分を含む物理的に独立した実体を意味するように使用され得ることが理解されよう。一般に、特記なき限り、組成物は、例えば、ガス、ゲル、液体、固体などの任意の形態であり得る。
【００１５】
剤形または単位剤形：当業者には、「剤形」という用語が、対象に投与される活性作用物質（例えば、治療用作用物質または診断用作用物質）の物理的に独立した単位を意味するように使用され得ることが理解されよう。典型的には、かかる単位の各々が既定量の活性作用物質を含む。いくつかの実施形態では、かかる量は、関連性のある集団に投与した場合に所望のまたは有益な結果と相関することが確定している投薬レジメン（すなわち、治療的投薬レジメン）に従って投与するのに適切な単位投与量（またはその全部）である。当業者は、特定の対象に投与される治療用組成物または作用物質の総量が、１名以上の主治医によって決定され、複数の剤形の投与を含み得ることを理解している。
【００１６】
投薬レジメンまたは治療レジメン：当業者には、「投薬レジメン」及び「治療レジメン」という用語が、対象に個別に、典型的には時間をおいて投与される一組の（典型的には２以上の）単位用量を意味するように使用され得ることが理解されよう。いくつかの実施形態では、所与の治療的作用物質には、１以上の用量を含み得る推奨される投薬レジメンがある。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、複数の用量を含み、各用量は、他の用量と時間的な隔たりがある。いくつかの実施形態では、個々の用量は、互いと同じ長さの期間をおく。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、複数の用量を含み、個々の用量は、少なくとも２つの異なる期間をおく。いくつかの実施形態では、投薬レジメンにおける全ての用量は、同じ単位用量のものである。いくつかの実施形態では、投薬レジメンにおける異なる用量は、異なる量のものである。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、第１の用量での第１の投薬に続いて、第１の用量とは異なる第２の用量での１以上の追加投薬を含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、第１の用量での第１の投薬に続いて、第１の用量と同じ第２の用量での１以上の追加投薬を含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、関連性のある集団内で投与した場合に所望のまたは有益な結果と相関する（すなわち、治療的投薬レジメンである）。
【００１７】
賦形剤：本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、例えば、所望の粘稠度または安定化効果をもたらすため、またはそれに寄与するために、医薬組成物に含まれ得る非治療用作用物質を意味する。好適な薬学的賦形剤には、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが含まれる。
【００１８】
ヘテロアリール：単独で、またはより大きな部分、例えば、「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される、「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラ（ｈｅｔｅｒｏａｒ－）」という用語は、５～１０個の環原子を有し、環状配列で共有される６、１０、または１４個のπ電子を有し、かつ、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を有する、単環式または二環式環基（例えば、５～６員単環式ヘテロアリールまたは９～１０員二環式ヘテロアリール）を意味する。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を意味し、あらゆる酸化型の窒素または硫黄、及びあらゆる四級化型の塩基性窒素を含む。ヘテロアリール基は、限定するものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、チエノピリミジニル、トリアゾロピリジニル、及びベンゾイソオキサ

ゾリルを含む。本明細書で使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラ」という用語には、ヘテロ芳香族環が１以上のアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環に縮合し、ラジカルまたは結合点がヘテロ芳香族環（すなわち、１～３個のヘテロ原子を有する二環式ヘテロアリール環）上にある基も含まれる。非限定的な例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オン、及びベンゾイソオキサゾリルが含まれる。ヘテロアリール基は、単環式であっても二環式であってもよい。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」という用語と同義に使用される場合があり、これらの用語のいずれも、場合により置換されている環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールで置換されたアルキル基で、アルキル部分及びヘテロアリール部分が独立的に場合により置換されているものを意味する。

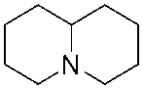
【００１９】

ヘテロ原子：本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を意味し、あらゆる酸化型の窒素または硫黄、及びあらゆる四級化型の塩基性窒素を含む。

【００２０】

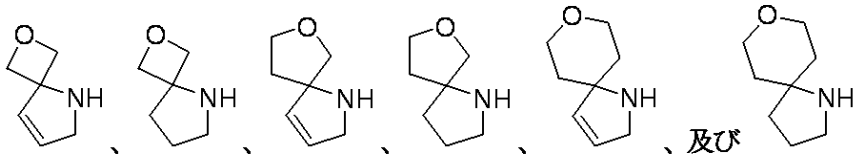
複素環：本明細書で使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」という用語は同義に使用され、飽和または部分的に不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、上記で定義したヘテロ原子を１以上、例えば１～４個有する、安定な３～８員単環式または７～１０員二環式の複素環式部分を意味する。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は、置換された窒素を含む。一例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される０～３個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルなどの場合）、ＮＨ（ピロリジニルなどの場合）、またはＮＲ$^{+}$（Ｎ－置換ピロリジニルなどの場合）であり得る。複素環式環は、安定構造をもたらすように任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合していてよく、環原子のうちのいずれも、場合により置換されていてよい。そのような飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例は、限定するものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びチアモルホリニルを含む。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式、好ましくは単環式、二環式、または三環式、より好ましくは単環式または二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基で、アルキル部分及びヘテロシクリル部分が独立的に場合により置換されているものを意味する。二環式複素環式環には、複素環式環が１以上のアリール環に縮合した基も含まれる。例示的な二環式複素環式基としては、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾジオキソリル、１，３－ジヒドロイソベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリニル、及び

【化３】




が挙げられる。二環式複素環式環は、スピロ環式環系（例えば、炭素原子に加えて、上記で定義した１以上のヘテロ原子（例えば、１、２、３、または４個のヘテロ原子）を有する、７～１１員スピロ環式縮合複素環式環）であってもよい。例示的なスピロ環式縮合複

素環式環系は、
【化４】




を含む。
【００２１】
阻害性作用因子：本明細書で使用される場合、「阻害性作用因子」という用語は、その存在、レベル、または度合いが、標的のレベルまたは活性の低下と相関する実体、条件、または事象を意味する。いくつかの実施形態では、阻害性作用因子は、直接的に作用してもよい（その場合、阻害性作用因子は、例えば、標的に結合することにより、その標的に直接的に影響を及ぼす）。いくつかの実施形態では、阻害性作用因子は、間接的に作用してもよい（その場合、阻害性作用因子は、標的の制御因子と相互作用する及び／または別様にそれを変化させることによって、標的のレベル及び／または活性が低下するように影響を及ぼす）。いくつかの実施形態では、阻害性作用因子は、その存在またはレベルが、特定の参照レベルまたは活性（例えば、適切な参照条件下、例えば既知の阻害性作用因子の存在下、または問題の阻害性作用因子の非存在下などで観察されるもの）と比べて低下している標的のレベルまたは活性と相関するものである。
【００２２】
経口：本明細書で使用される「経口投与」及び「経口投与される」という語句は、当該技術分野で理解されている意味を有し、化合物または組成物の口による投与を意味する。
【００２３】
非経口：本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口投与される」という用語は、当該技術分野で理解されている意味を有し、通常は注射による経腸及び局所的投与以外の投与様式を意味し、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、及び胸骨内の注射及び注入を含む。
【００２４】
部分的に不飽和：本明細書で使用される場合、「部分的に不飽和」という用語は、少なくとも１つの二重結合または三重結合を環原子間に含む環部分に関するものである。「部分的に不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図されるが、本明細書で定義される芳香族（例えば、アリールまたはヘテロアリール）部分を含むことは意図されない。
【００２５】
患者または対象：本明細書で使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、提供される組成物が、例えば、実験、診断、予防、美容、及び／または治療の目的で投与される、または投与され得る、任意の生物を意味する。典型的な患者または対象は、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及び／またはヒトなどの哺乳動物）を含む。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。いくつかの実施形態では、患者または対象は、１以上の障害または状態を患っているか、またはその障害または状態になりやすい。いくつかの実施形態では、患者または対象は、障害または状態の１以上の症状を示す。いくつかの実施形態では、患者または対象は、１以上の障害または状態と診断されている。いくつかの実施形態では、患者または対象は、疾患、障害、または状態を診断する及び／または治療するために特定の療法を受けている、または受けたことがある。
【００２６】
医薬組成物：本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、１以上の薬学的に許容される担体と共に製剤されている活性作用物質を意味する。いくつかの実施形態

では、活性作用物質は、関連性のある集団に投与した場合に既定の治療効果を達成する統計的に有意な確率を示す治療レジメンまたは投薬レジメンにおける投与に適切な単位用量で存在する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、例えば、水薬（水性もしくは非水性の溶液もしくは懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び体内吸収を標的とするもの、ボーラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペースト；非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内もしくは硬膜外注射によるもの、例えば、無菌の溶液もしくは懸濁液、もしくは徐放性製剤としてのもの；局所的適用、例えば、皮膚、肺、もしくは口腔に適用されるクリーム、軟膏、もしくは制御放出性パッチもしくはスプレーとしてのもの；膣内投与もしくは直腸内投与、例えば、ペッサリー、クリーム、もしくは泡状物としてのもの；舌下投与；眼内投与；経皮投与；または経鼻投与、肺内投与、及び他の粘膜表面への投与に適したものを含め、固体または液体形態で投与するために特別に製剤されていてもよい。

【００２７】

薬学的に許容される：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を生じずに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な、合理的な利益／リスク比に見合う、化合物、材料、組成物、及び／または剤形に関するものである。

【００２８】

薬学的に許容される担体：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒封入材料などの、対象化合物を身体の１つの器官または部分から身体の別の器官または部分に搬送または輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合し、かつ患者に有害でないという意味において「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱因子を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝溶液；ポリエステル、ポリカーボネート及び／またはポリ酸無水物；ならびに医薬製剤に用いられる他の非毒性で適合性の物質が挙げられる。

【００２９】

薬学的に許容される塩：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的状況で使用するのに適切な化合物の塩、すなわち、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを生じずに、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適な、合理的な利益／リスク比に見合う、塩を意味する。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，６６：１－１９（１９７７）において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、限定するものではないが、非毒性の酸付加塩が挙げられ、これは、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸のような無機酸、または酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸のような有機酸と形成されるか、あるいは、イオン交換のように、当該技術分野で使用されている他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、限定するものではないが、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アス

パラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸及びアリールスルホン酸などの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンのカチオンを含む。

【００３０】

防止するまたは防止：本明細書で使用される、「防止する」または「防止」という用語は、疾患、障害、及び／または状態の発生との関連で使用される場合、疾患、障害、及び／または状態が生じるリスクの低減、及び／または疾患、障害、もしくは状態の１以上の特徴もしくは症状の発生遅延を意味する。防止は、疾患、障害、または状態の発生が所定の期間にわたって遅延されたとき、完全とみなされ得る。

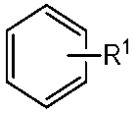
【００３１】

特異的：「特異的」という用語は、活性を有する作用物質に関して本明細書で使用される場合、当業者には、作用物質が潜在的な標的の実体同士または様相同士を区別することを意味すると理解される。例えば、いくつかの実施形態では、作用物質は、１以上の競合する代替的標的の存在下でその標的に優先的に結合する場合、その標的に「特異的に」結合すると言われる。多くの実施形態では、特異的な相互作用は、標的実体の特定の構造的特徴（例えば、エピトープ、間隙、結合部位）の存在に依存する。特異性は絶対である必要がないことを理解されたい。いくつかの実施形態では、特異性は、１つ以上の他の潜在的な標的実体（例えば、競合者）のための結合剤のそれと比較して評価され得る。いくつかの実施形態では、特異性は、参照特異的結合剤のそれと比較して評価される。いくつかの実施形態では、特異性は、参照非特異的結合剤のそれと比較して評価される。いくつかの実施形態では、作用物質または実体は、その標的実体に結合する条件下で、競合する代替的標的に検出可能に結合しない。いくつかの実施形態では、結合剤は、競合する代替的標的（複数可）と比較した場合、その標的実体により高いオンレート（ｏｎ－ｒａｔｅ）、より低いオフレート（ｏｆｆ－ｒａｔｅ）、増加した親和性、低下した解離、及び／または増加した安定性で結合する。

【００３２】

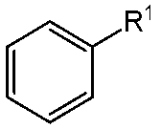
置換または場合により置換されている：本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、「場合により置換されている」部分を含み得る。一般に、「置換」という用語は、「場合により」という用語が先行するか否かにかかわらず、指定部分の１以上の水素が好適な置換基で置換されていることを意味する。「置換」は、構造から明示または暗示される１以上の水素に適用される（例えば、

【化５】



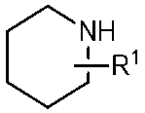

は、少なくとも

【化６】



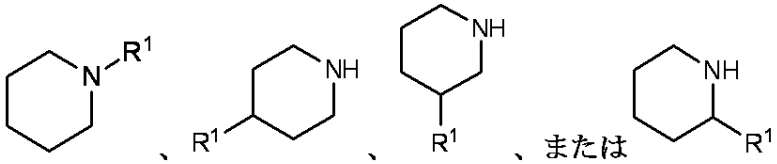
を意味し、

【化７】



は、少なくとも

【化８】



を意味する）。特記なき限り、「場合により置換されている」基は、その基の置換可能な各位置において好適な置換基を有することができ、任意の所与の構造において１つより多くの位置が、特定の群から選択される１つより多くの置換基で置換され得る場合、その置換基は、全ての位置において同じであっても異なっていてもよい。本発明で想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される「安定」という用語は、化合物の生成、検出、ならびに、特定の実施形態では、その回収、精製、及び本明細書で提供される目的のうちの１以上のための使用を可能にする条件に供したとき、実質的に変化しない化合物に関するものである。「置換」されていると記載される基は、好ましくは１～４個の置換基、より好ましくは１個または２個の置換基を有する。「場合により置換されている」と記載される基は、置換されていなくてもよく、上述のように「置換」されていてもよい。

【００３３】

「場合により置換されている」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立的に、ハロゲン；－（$CH_2$）$_{0-4}R^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}OR^{○}$；－O（$CH_2$）$_{0-4}R^{○}$、－O－（$CH_2$）$_{0-4}C$（O）$OR^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}CH$（$OR^{○}$）$_2$；－（$CH_2$）$_{0-4}SR^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}Ph$（$R^{○}$で置換されていてもよい）；－（$CH_2$）$_{0-4}O$（$CH_2$）$_{0-1}Ph$（$R^{○}$で置換されていてもよい）；－CH＝CHPh（$R^{○}$で置換されていてもよい）；－（$CH_2$）$_{0-4}O$（$CH_2$）$_{0-1}$－ピリジル（$R^{○}$で置換されていてもよい）；－$NO_2$；－CN；－$N_3$；－（$CH_2$）$_{0-4}N$（$R^{○}$）$_2$；－（$CH_2$）$_{0-4}N$（$R^{○}$）C（O）$R^{○}$；－N（$R^{○}$）C（S）$R^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}N$（$R^{○}$）C（O）$NR^{○}_2$；－N（$R^{○}$）C（S）$NR^{○}_2$；－（$CH_2$）$_{0-4}N$（$R^{○}$）C（O）$OR^{○}$；－N（$R^{○}$）N（$R^{○}$）C（O）$R^{○}$；－N（$R^{○}$）N（$R^{○}$）C（O）$NR^{○}_2$；－N（$R^{○}$）N（$R^{○}$）C（O）$OR^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C$（O）$R^{○}$；C（S）$R^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C$（O）$OR^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C$（O）$SR^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C$（O）$OSiR^{○}_3$；－（$CH_2$）$_{0-4}OC$（O）$R^{○}$；－OC（O）（$CH_2$）$_{0-4}SR^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}SC$（O）$R^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C$（O）$NR^{○}_2$；－C（S）$NR^{○}_2$；－C（S）$SR^{○}$；－SC（S）$SR^{○}$、－（$CH_2$）$_{0-4}OC$（O）$NR^{○}_2$；－C（O）N（$OR^{○}$）$R^{○}$；－C（O）C（O）$R^{○}$；－C（O）$CH_2C$（O）$R^{○}$；－C（NO$R^{○}$）$R^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}SSR^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}S$（O）$_2R^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}S$（O）$_2OR^{○}$；－（$CH_2$）$_{0-4}OS$（O）$_2R^{○}$；－S（O）$_2NR^{○}_2$；－（$CH_2$）$_{0-4}S$（O）$R^{○}$；－N（$R^{○}$）S（

Ｏ）$_2$ＮＲ○$_2$；－Ｎ（Ｒ○）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ○；－Ｎ（ＯＲ○）Ｒ○；－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ○$_2$；－Ｐ（Ｏ）$_2$Ｒ○；－Ｐ（Ｏ）Ｒ○$_2$；－ＯＰ（Ｏ）Ｒ○$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ○）$_2$；ＳｉＲ○$_3$；－（Ｃ$_{1-4}$直鎖もしくは分岐状アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ○）$_2$；または－（Ｃ$_{1-4}$直鎖もしくは分岐状アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ○）$_2$であり、式中、各Ｒ○は、下記に定義するように置換されていてもよく、かつ、独立的に、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、－ＣＨ$_2$－（５～６員ヘテロアリール環）、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環であるか、または、上記の定義にかかわらず、Ｒ○の２つの独立した存在が、それらの介在原子（複数可）と一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリールの単環式もしくは二環式環を形成し、これは下記に定義するように置換されていてもよい。

【００３４】

Ｒ○（またはＲ○の２つの独立した存在をそれらの介在原子と一緒にして形成された環）上の好適な一価置換基は、独立的に、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｒ●、－（ハロＲ●）、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＨ（ＯＲ●）$_2$、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＳＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＳＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＲ●$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳｉＲ●$_3$、－ＯＳｉＲ●$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（Ｃ$_{1-4}$直鎖または分岐状アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、または－ＳＳＲ●であり、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合は１以上のハロゲンのみで置換されており、かつ、Ｃ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環から独立的に選択される。Ｒ○の飽和炭素原子上の好適な二価置換基は、＝Ｏ及び＝Ｓを含む。

【００３５】

「場合により置換されている」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基は、次のものを含む：＝Ｏ（「オキソ」）、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｏ－、または－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｓ－（式中、Ｒ＊の独立した各存在は、水素、下記に定義するように置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環から選択される）。「場合により置換されている」基の置換可能な近接炭素に結合する好適な二価置換基は、次のものを含む：－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2-3}$Ｏ－（式中、Ｒ＊の独立した各存在は、水素、下記に定義するように置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環から選択される）。

【００３６】

Ｒ＊の脂肪族基上の好適な置換基は、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$を含み、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合は１以上のハロゲンのみで置換されており、かつ、独立的にＣ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環である。

【００３７】

「場合により置換されている」基の置換可能な窒素上の好適な置換基は、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$

Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、または－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†を含み、式中、各Ｒ†は、独立的に、水素、下記に定義するように置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族、非置換－ＯＰｈ、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換３～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環であるか、または、上記の定義にかかわらず、Ｒ†の２つの独立した存在が、それらの介在原子（複数可）と一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換３～１２員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリールの単環式もしくは二環式環を形成する。

【００３８】

Ｒ†の脂肪族基上の好適な置換基は、独立的に、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$であり、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合は１以上のハロゲンのみで置換されており、かつ、独立的にＣ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環である。

【００３９】

治療用作用物質：本明細書で使用される場合、「治療用作用物質」という語句は、一般に、生物に投与すると所望の薬理学的効果を誘発する任意の作用物質を意味する。いくつかの実施形態では、作用物質は、適切な集団内で統計的に有意な効果を示す場合、治療用作用物質であるとみなされる。いくつかの実施形態では、適切な集団は、モデル生物の集団であり得る。いくつかの実施形態では、適切な集団は、特定の年齢群、生物、遺伝的背景、既存の臨床状態などのような様々な基準によって定義され得る。いくつかの実施形態では、治療用作用物質は、疾患、障害、及び／または状態の１以上の症状または特徴の緩和、改善、軽減、抑制、防止、発生遅延、重症度低減、及び／または発生率低減のために使用され得る物質である。いくつかの実施形態では、「治療用作用物質」は、ヒトへの投与用に市販できるようになる前に政府機関によって承認されている、または承認される必要がある作用物質である。いくつかの実施形態では、「治療用作用物質」は、ヒトへの投与のために医学的処方が必要とされる作用物質である。

【００４０】

治療する：本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」、または「治療すること」という用語は、疾患、障害、及び／または状態の１以上の症状または特徴を部分的または完全に緩和する、改善する、軽減する、抑制する、防止する、発生を遅延させる、重症度を低減させる、及び／または発生率を低減させるために使用される任意の方法を意味する。治療は、疾患、障害、及び／または状態の徴候を呈さない対象に施行されてもよい。いくつかの実施形態では、治療は、例えば、疾患、障害、及び／または状態に関連する病態を生じるリスクを減少させる目的で、疾患、障害、及び／または状態の初期徴候のみを呈する対象に施行されてもよい。

【００４１】

本明細書で使用される場合、

【化９】

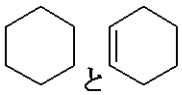


と示される結合は、いくつかの実施形態では、単結合（例えば、飽和結合）である結合を意味し、いくつかの実施形態では、二重結合（例えば、不飽和結合）である結合を意味する。例えば、次の構造：

【化１０】



は、
【化１１】



の両方を包含することが意図される。
【００４２】
本明細書で使用される記号
【化１２】
〰

は、２つの原子間の結合点を意味する。
【００４３】
本発明は、溶媒和化合物の形態にある、式Ｉもしくは式Ｉ’の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を提供する。溶媒は水であってもよく、その場合、溶媒和化合物は水和物と呼ばれる。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。したがって、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含め、水和物として存在してもよい。
【００４４】
当業者には、上記のいずれかまたは全ての原子において、限定するものではないが、重水素（$^{2}$ＨまたはＤ）などの１以上の同位体と天然に生じる同位体比で濃縮していてもよい、本明細書で提供される任意の化合物も本発明に含まれることが理解される。
【００４５】
本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩は、特記なき限り、（Ｒ）もしくは（Ｓ）のいずれの構成であってもよい、またはその混合物を含み得る、キラル中心を含んでもよい。したがって、本出願は、適用可能であれば、個別に、または任意の割合で混合した状態で、本明細書に記載される化合物の立体異性体を含む。立体異性体は、限定するものではないが、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ混合物、及びそれらの組み合わせを含み得る。かかる立体異性体は、従来の技術を使用して、エナンチオマー出発物質を反応させること、または本出願の化合物の異性体を分離することのいずれかにより、調製及び分離することができる。
【発明を実施するための形態】
【００４６】
ＲＩＰＫ２の阻害及び関連する障害
自己炎症性障害は、自然免疫系の異常に起因する全身性及び器官特異的な炎症を特徴とする疾患である。これらの異常は、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、サルコイドーシス、炎症性関節炎、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症のような多数の炎症性障害に関連している。これらの障害は、何百万という人々に影響を及ぼす。
【００４７】
ＮＯＤ１及びＮＯＤ２（ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン１及び２）は、哺乳動物の自然免疫系の重要な成分を表すＮＬＲ（ＮＯＤ－ＬＲＲ）ファミリーのメンバーで最も顕著なものに含まれ、病原体及び組織の傷害によって産生される内因性分子の細胞内受容体として機能する。Ｃｏｒｒｅａ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｓｃｉ．Ｒｅｐ．，３２：５９７－６０８（２０１２）。ＮＯＤ１及びＮＯＤ２をコードする遺伝子の遺伝性多型が炎症性障害に関連付けられてきた。活性化されると、ＮＯＤシグナル伝達は、ＮＦ－κＢ及びＭＡＰキナーゼの活性化を引き起こし、炎症促進性キナーゼの転写及びオートファジーの誘導をもたらす。Ｎａｃｈｂｕｒ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔ

ｉｏｎ，６：６４４２（２０１５）。

【００４８】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ２（ＲＩＰＫ２）は、ＮＯＤ１及びＮＯＤ２からの炎症促進性シグナル伝達を媒介する。Ｃａｎｎｉｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ＆Ｂｉｏｌｏｇｙ，２２（９）：１１７４－１１８４（１７ Ｓｅｐｔ．２０１５）。特に、ＲＩＰＫ２はＮＦ－κＢ活性化及びサイトカイン産生に必須である。複数の研究者が、ＲＩＰＫ２の阻害が腸炎などの異常な炎症状態を解消することを示している。Ｓａｌａ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，３６５：３５４－３６７（Ｍａｙ ２０１８）。これらの有望な結果を考えると、ＲＩＰＫ２の阻害剤は、例えば、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、サルコイドーシス、炎症性関節炎、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症のような炎症性障害の炎症を低減または解消するための、治療用作用物質として作用する可能性を有する。

【００４９】

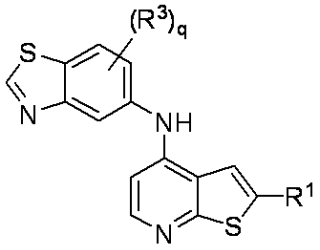
したがって、本出願は、ＲＩＰＫ２阻害性作用因子として作用する特定の化合物及び／または組成物、ならびにそれらに関する技術を提供する。

【００５０】

化合物

いくつかの実施形態では、本出願は、式Ｉの化合物：

【化１３】



Ｉ

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１員スピロ環式縮合複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されており、

各$R^2$は、独立的に、ハロゲン、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－$SO_2$Ｒ、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている３～７員飽和複素環式環であり、

各Ｒは、独立的に、水素、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、もしくは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環であるか、または、

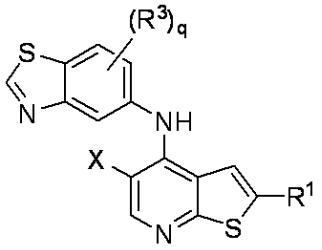
窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される１個もしくは２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素環式環を形成し、

各$R^3$は、独立的に、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＲ、または場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族であり、

ｐは０～４であり、

ｑは０～４である、化合物を提供する。

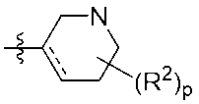
【００５１】
いくつかの実施形態では、本出願は、式Ｉ’に示す構造を有する化合物：
【化１４】



Ｉ’

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１員スピロ環式縮合複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されており、
各$R^2$は、独立的に、ハロゲン、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ、－$N(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－$SO_2R$、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている３～７員飽和複素環式環であり、
各Ｒは、独立的に、水素、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、もしくは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環であるか、または、
窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される１個もしくは２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素環式環を形成し、
各$R^3$は、独立的に、ハロゲン、ＣＮ、－$N(R)_2$、－ＯＲ、または場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族であり、
Ｘは水素またはハロゲンであり、
ｐは０～４であり、
ｑは０～４である、化合物を提供する。
【００５２】
上記に一般的に定義したように、$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１員スピロ環式縮合複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されている。
【００５３】
いくつかの実施形態では、$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、$R^1$は、０、１、２、３、または４個の$R^2$基で置換されている。
【００５４】
いくつかの実施形態では、$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する４員単環式飽和複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ

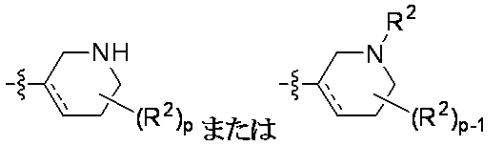
$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。
【００５５】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する５員単環式飽和複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。
【００５６】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する６員単環式飽和複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。
【００５７】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する５員単環式の部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。
【００５８】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する６員単環式の部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。
【００５９】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されたピペリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている部分的に不飽和のピペリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルである。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、１個または２個のＲ$^2$基で置換された１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルである。
【００６０】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する７員単環式飽和複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。
【００６１】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する７員単環式の部分的に不飽和の複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。
【００６２】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、アゼパニルまたは２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピニルである。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピニルである。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^1$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^2$基で置換されている。
【００６３】
いくつかの実施形態では、Ｒ$^1$は、
【化１５】




である。
【００６４】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化１６】

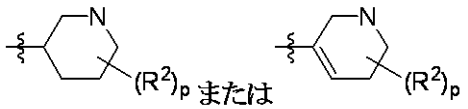


である。

【００６５】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化１７】

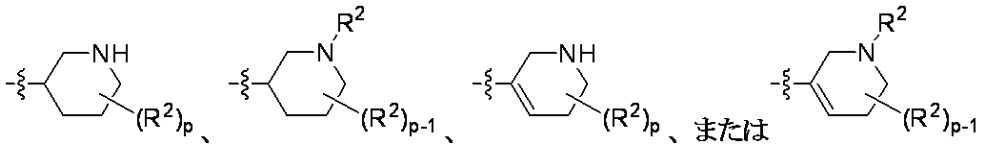


である。

【００６６】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化１８】

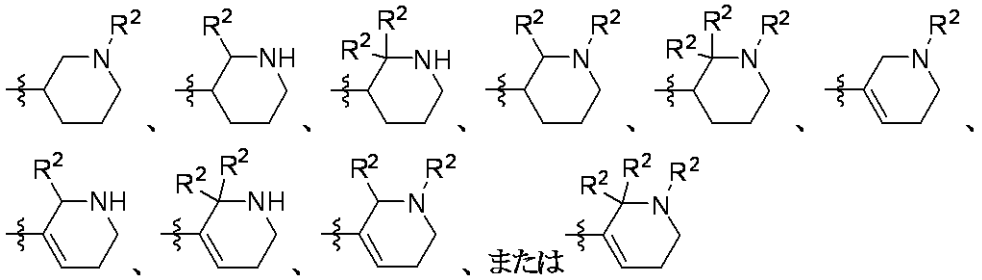


である。

【００６７】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化１９】

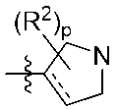


である。

【００６８】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２０】

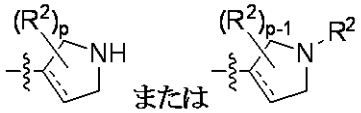


である。

【００６９】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２１】

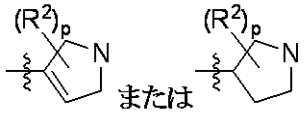


である。

【００７０】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２２】

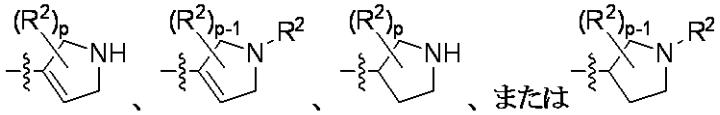


である。

【００７１】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２３】

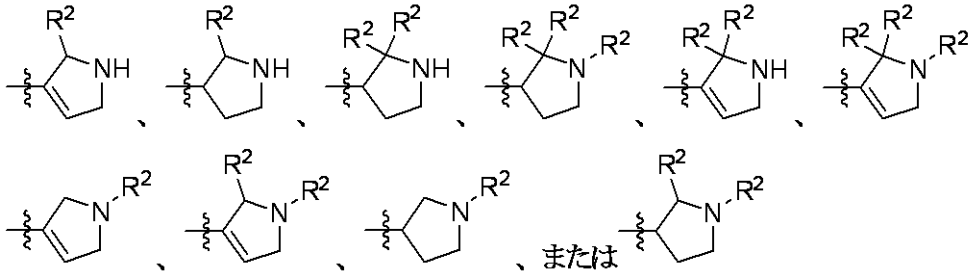


である。

【００７２】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２４】

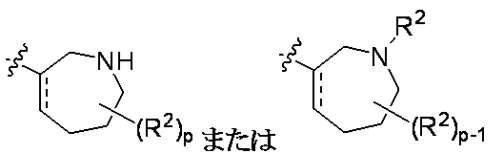


である。

【００７３】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２５】

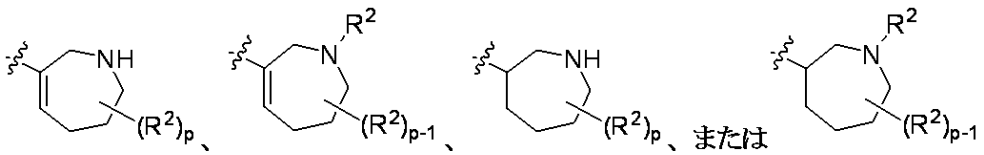


である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２６】

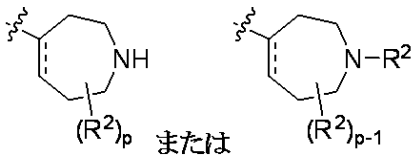


である。

【００７５】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２７】

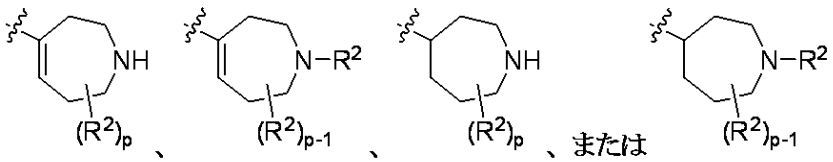


である。

【００７６】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２８】

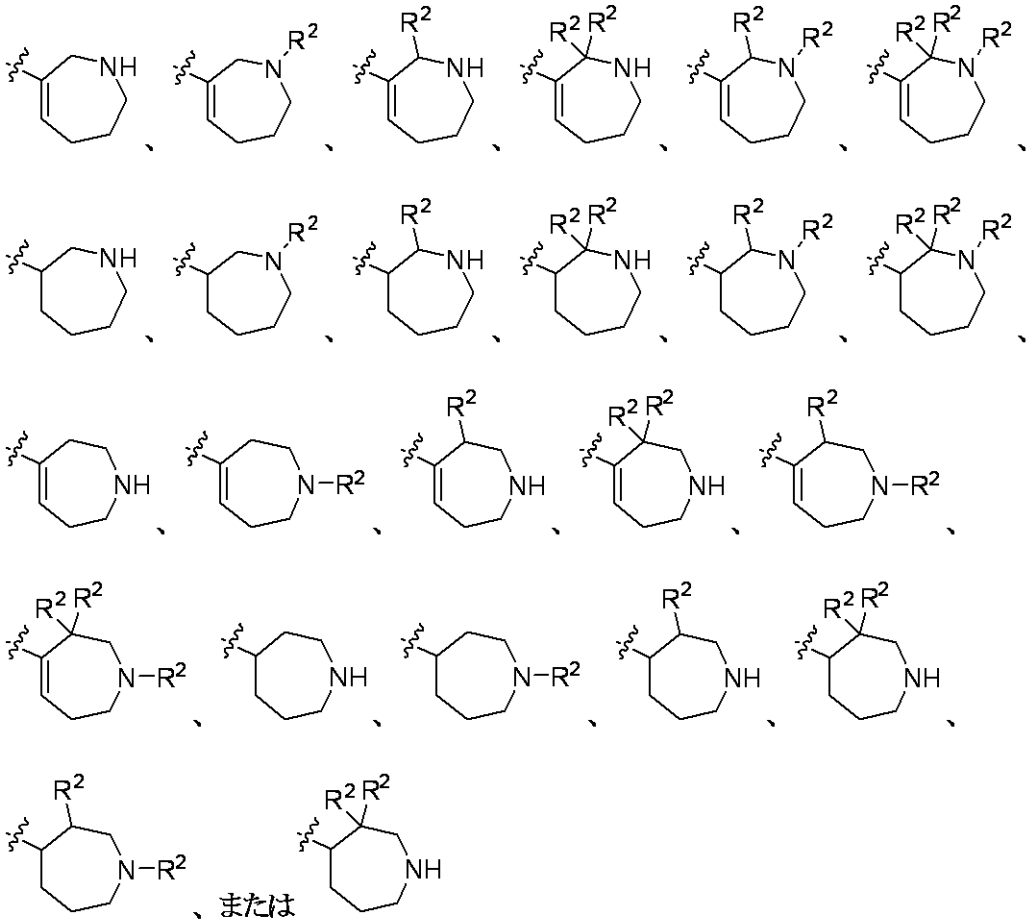


である。

【００７７】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化２９】



である。

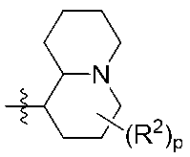
【００７８】

いくつかの実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ[1]は、０、１、２、３、または４個のＲ[2]基で置換されている。いくつかの実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する１０員二環式複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ[1]は、０、１、２、３、または４個のＲ[2]基で置換されている。いくつかの実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する１０員二環式複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ[1]は、０、１、２、３、または４個のＲ[2]基で置換されている。

【００７９】

いくつかの実施形態では、Ｒ[1]は、

【化３０】

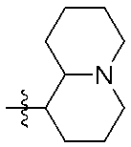


である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、Ｒ[1]は、

【化３１】



である。

【００８１】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１員スピロ環式縮合複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{1}$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^{2}$基で置換されている。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７員スピロ環式縮合複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{1}$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^{2}$基で置換されている。

【００８２】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する８員スピロ環式縮合複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{1}$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^{2}$基で置換されている。

【００８３】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９員スピロ環式縮合複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{1}$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^{2}$基で置換されている。

【００８４】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する１０員スピロ環式縮合複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{1}$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^{2}$基で置換されている。

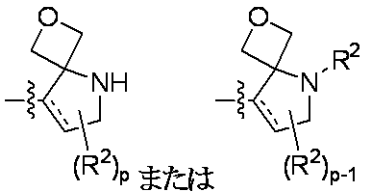
【００８５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する１１員スピロ環式縮合複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{1}$は、０、１、２、３、または４個のＲ$^{2}$基で置換されている。

【００８６】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、

【化３２】

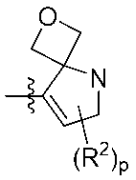



である。

【００８７】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、

【化３３】

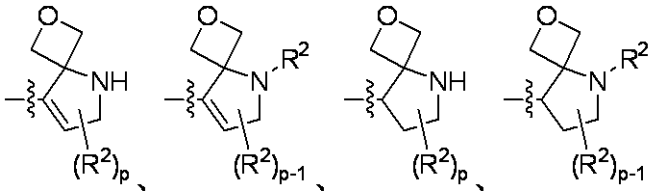


である。

【００８８】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化３４】

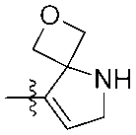


である。

【００８９】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化３５】

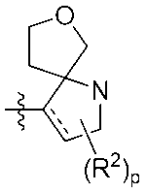


である。

【００９０】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化３６】

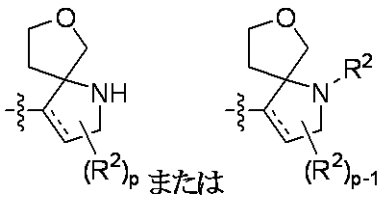


である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化３７】

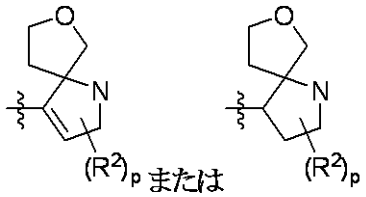



である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化３８】

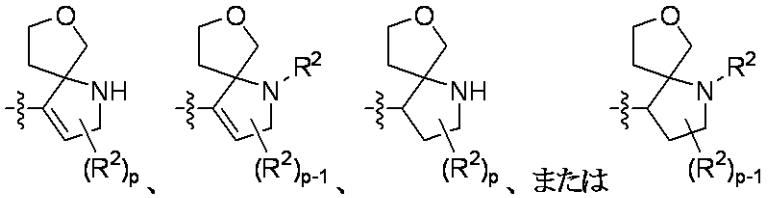


である。

【００９３】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化３９】

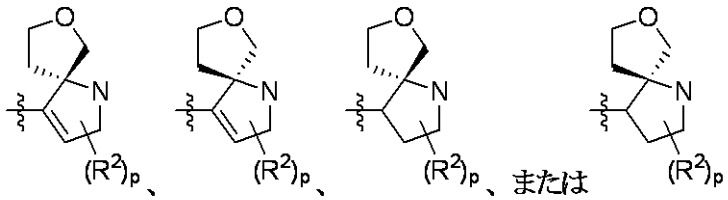


である。

【００９４】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化４０】

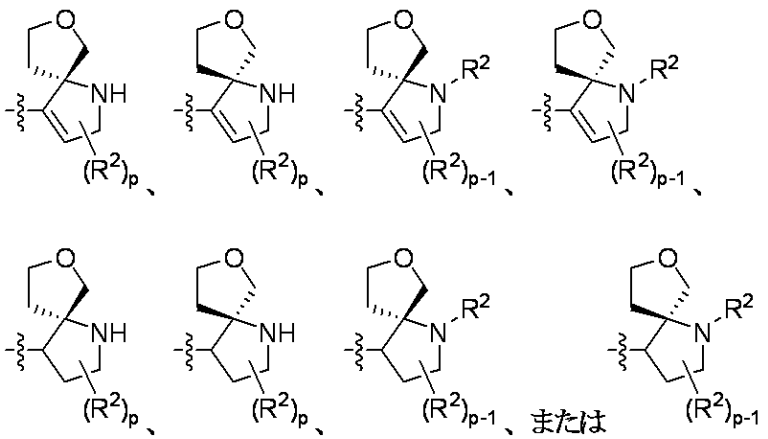


である。

【００９５】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化４１】

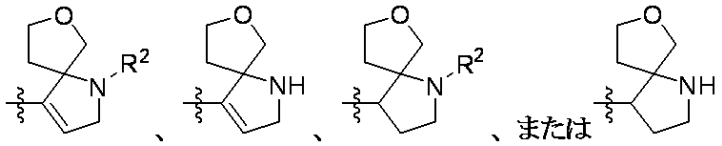


である。

【００９６】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化４２】

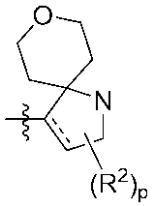


である。

【００９７】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化４３】

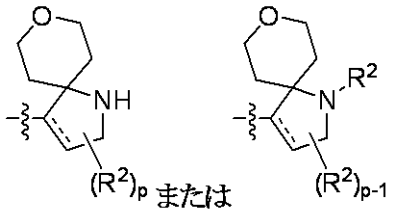


である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化４４】

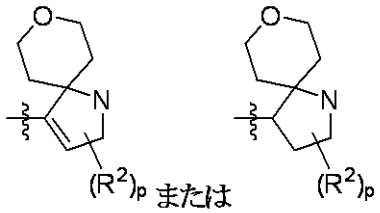


である。

【００９９】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化４５】

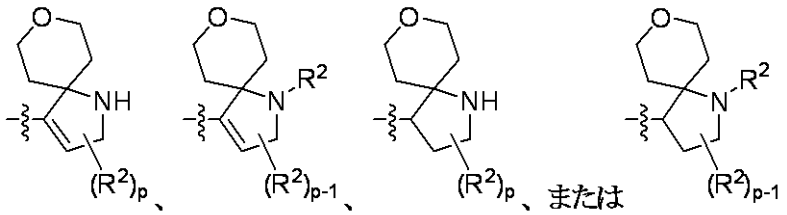


である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化４６】

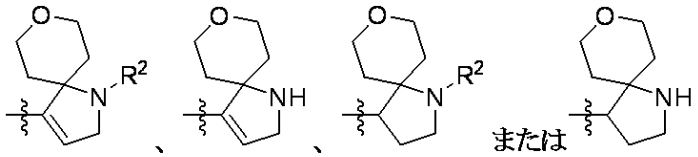


である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、

【化４７】



である。

【０１０２】

上記に一般的に定義したように、各Ｒ$^{2}$は、独立的に、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＳＯ$_{2}$Ｒ、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている３～７員飽和複素環式環である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、場合により置換されているＲ$^{2}$基の場合により置換されている炭素原子上の置換基は、オキソ、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$、及び－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$から選択され、式中、Ｒ$^{○}$は、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、場合により置換されているＲ$^{2}$基の場合により置換されている炭素原子上の置換基は、オキソ、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$、及び－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$から選択され、式中、Ｒ$^{○}$は、水素またはＣ$_{1-6}$脂肪族である。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{2}$は、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{2}$は、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$から選択される基で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{○}$は、水素、または－ＯＲ$^{●}$（式中、Ｒ$^{●}$はＣ$_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{2}$は、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$から選択される基で場合により置換されているＣ$_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{2}$は、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$から選択される基で場合により置換されているＣ$_{1-4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{2}$は、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$から選択される基で場合により置換されているＣ$_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{2}$は、ハロゲン、－ＯＲ$^{○}$、または－Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$から選択される基で場合により置換されているＣ$_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{2}$は、ハロゲンで場合により置換されているＣ$_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{2}$は、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$から選択される。

【０１０６】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＲ○または－Ｎ（Ｒ○）$_2$で置換された$C_{1-3}$アルキルである。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ○は、水素である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＲ○または－Ｎ（Ｒ○）$_2$（式中、Ｒ○は、$C_{1-4}$脂肪族である）で置換された$C_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＲ○または－Ｎ（Ｒ○）$_2$（式中、Ｒ○は、$C_{1-2}$脂肪族である）で置換された$C_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＲ○（式中、Ｒ○は、－ＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である）で置換された$C_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。
【０１０７】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、$C_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$はメチルである。いくつかの実施形態では、$R^2$はエチルである。いくつかの実施形態では、$R^2$はイソプロピルである。
【０１０８】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＲである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＲであり、式中、Ｒは、$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＲであり、式中、Ｒは、$C_{1-2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＣＨ$_3$である。
【０１０９】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｎ（Ｒ）$_2$である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、式中、各Ｒは、独立的に、水素または$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、式中、各Ｒは、独立的に、水素または$C_{1-2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、式中、各Ｒは、独立的に、水素または$C_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$－ＮＨ$_2$．いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）である。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○（式中、Ｒ○は$C_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、場合により置換されている$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、場合により置換されている$C_{1-2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、場合により置換されている$C_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒはメチルである（例えば、$R^2$は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$である）。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○（式中、Ｒ○は$C_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○（式中、Ｒ○は$C_{1-2}$脂肪族である）で場合により置換されている$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○（式中、Ｒ○は$C_{1-4}$アルキルである）で場合により置換されている$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○（式中、Ｒ○はメチルである）で場合により置換されている$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。

【０１１２】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、$C_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、$C_{1-4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、プロピルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、ブチルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは、ｔ－ブチルである（すなわち、$R^2$は、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（$CH_3$）$_3$である）。
【０１１３】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$SO_2$Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$SO_2$Ｒであり、式中、Ｒは、$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$SO_2$Ｒであり、式中、Ｒは、$C_{1-2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$SO_2CH_3$である。
【０１１４】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する３～７員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する３員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する４員飽和複素環式環である。いくつかのこのような実施形態では、$R^2$は、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する３～７員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する５員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する６員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する６員飽和複素環式環である。
【０１１５】
上記に一般的に定義したように、各Ｒは、独立的に、水素、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、もしくは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環であるか、または、窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される１個もしくは２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素環式環を形成する。
【０１１６】
いくつかの実施形態では、場合により置換されているＲ基の場合により置換されている炭素原子上の置換基は、オキソ、ハロゲン、－（$CH_2$）$_{0-4}R^{\circ}$、－（$CH_2$）$_{0-4}OR^{\circ}$、及び－（$CH_2$）$_{0-4}N(R^{\circ})_2$から選択され、式中、$R^{\circ}$は、水素、$C_{1-6}$脂肪族、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環である。
【０１１７】
いくつかの実施形態では、場合により置換されているＲ基の場合により置換されている炭素原子上の置換基は、オキソ、ハロゲン、－（$CH_2$）$_{0-4}OR^{\circ}$、及び－（$CH_2$）$_{0-4}N(R^{\circ})_2$から選択され、式中、$R^{\circ}$は、水素または$C_{1-6}$脂肪族である。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、Ｒは、水素である。
【０１１９】

いくつかの実施形態では、Ｒは、場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、場合により置換されている$Ｃ_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、場合により置換されている$Ｃ_{1-2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、場合により置換されている$Ｃ_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｔ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ハロゲン、－$（ＣＨ_2）_{0-4}ＯＲ^{○}$、または－$（ＣＨ_2）_{0-4}Ｎ（Ｒ^{○}）_2$から選択される基で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、$Ｒ^{○}$は、水素、または$－ＯＲ^{●}$（式中、$Ｒ^{●}$は$Ｃ_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、Ｒは、ハロゲン、－$（ＣＨ_2）_{0-4}ＯＲ^{○}$、または－$（ＣＨ_2）_{0-4}Ｎ（Ｒ^{○}）_2$から選択される基で場合により置換されている$Ｃ_{1-4}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、$Ｒ^{○}$は、水素、または$－ＯＲ^{●}$（式中、$Ｒ^{●}$は$Ｃ_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、ハロゲン、－$（ＣＨ_2）_{0-4}ＯＲ^{○}$、または－$（ＣＨ_2）_{0-4}Ｎ（Ｒ^{○}）_2$から選択される基で場合により置換されている$Ｃ_{1-2}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、$Ｒ^{○}$は、水素、または$－ＯＲ^{●}$（式中、$Ｒ^{●}$は$Ｃ_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、ハロゲン、－$（ＣＨ_2）_{0-4}ＯＲ^{○}$、または－$（ＣＨ_2）_{0-4}Ｎ（Ｒ^{○}）_2$から選択される基で場合により置換されている$Ｃ_{1-2}$アルキルである。いくつかのこのような実施形態では、$Ｒ^{○}$は、水素、または$－ＯＲ^{●}$（式中、$Ｒ^{●}$は$Ｃ_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、Ｒは、ハロゲン、$－ＯＲ^{○}$、または$－Ｎ（Ｒ^{○}）_2$から選択される基で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、$Ｒ^{○}$は、水素、または$－ＯＲ^{●}$（式中、$Ｒ^{●}$は$Ｃ_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、ハロゲン、$－ＯＲ^{○}$、または$－Ｎ（Ｒ^{○}）_2$から選択される基で場合により置換されている$Ｃ_{1-4}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、$Ｒ^{○}$は、水素、または$－ＯＲ^{●}$（式中、$Ｒ^{●}$は$Ｃ_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、ハロゲン、$－ＯＲ^{○}$、または$－Ｎ（Ｒ^{○}）_2$から選択される基で場合により置換されている$Ｃ_{1-2}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、$Ｒ^{○}$は、水素、または$－ＯＲ^{●}$（式中、$Ｒ^{●}$は$Ｃ_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、ハロゲン、$－ＯＲ^{○}$、または$－Ｎ（Ｒ^{○}）_2$から選択される基で場合により置換されている$Ｃ_{1-2}$アルキルである。いくつかのこのような実施形態では、$Ｒ^{○}$は、水素、または$－ＯＲ^{●}$（式中、$Ｒ^{●}$は$Ｃ_{1-4}$脂肪族である）で場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている５員飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１個または２個のさらなるヘテロ原子を有する、場合により置換されている６員飽和複素環式環である。

【０１２３】

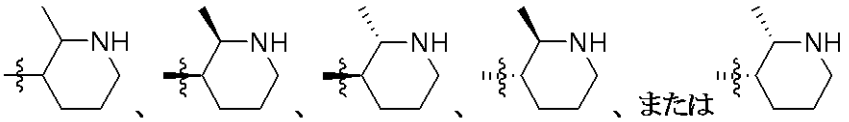
いくつかの実施形態では、窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に

、窒素、酸素、または硫黄から独立的に選択される１個または２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素環式環を形成する。いくつかの実施形態では、窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、４員複素環式環を形成する。いくつかの実施形態では、窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、５員複素環式環を形成する。いくつかの実施形態では、窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される０個または１個のさらなるヘテロ原子を有する６員複素環式環を形成する。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、$R^1$はピペリジニルであり、$R^2$はメチルである。いくつかの実施形態では、$R^1$はピペリジニルであり、ｐは１であり、各$R^2$はメチルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化４８】

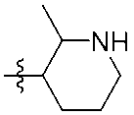


である。

【０１２５】

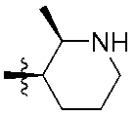
いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化４９】



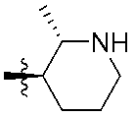
である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化５０】



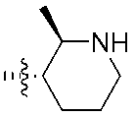
である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化５１】



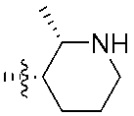
である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化５２】



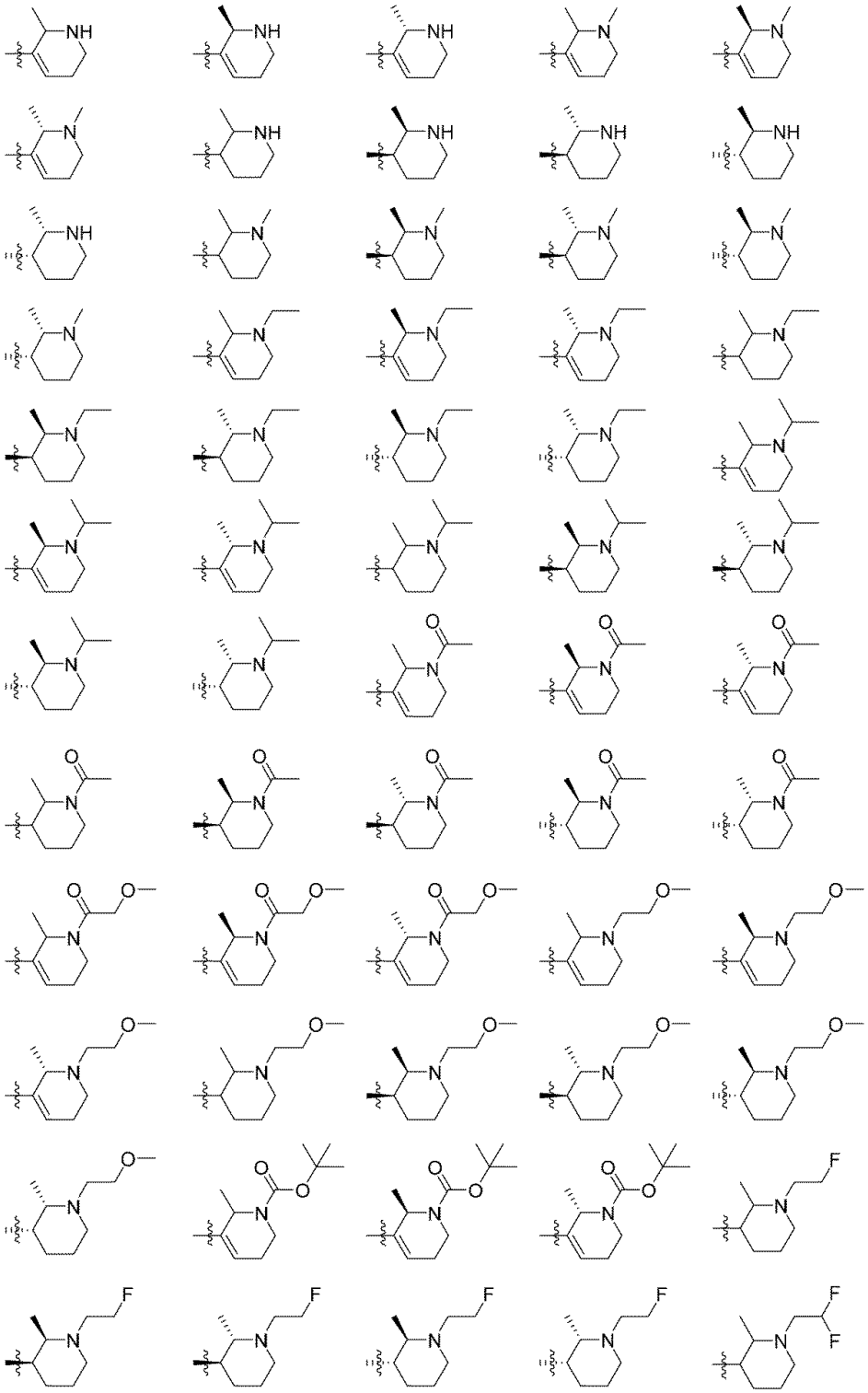
である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、

【化５３】

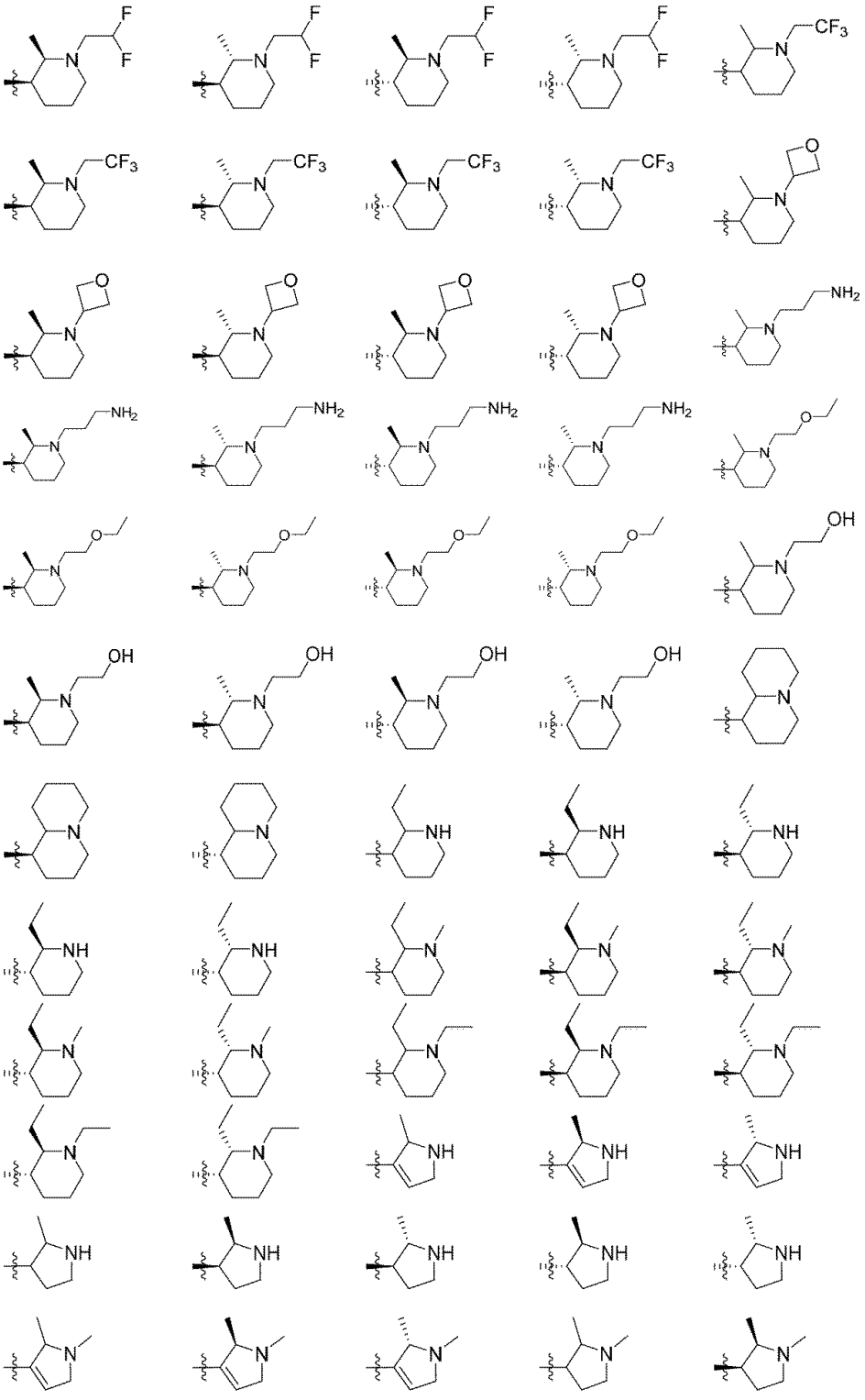


である。

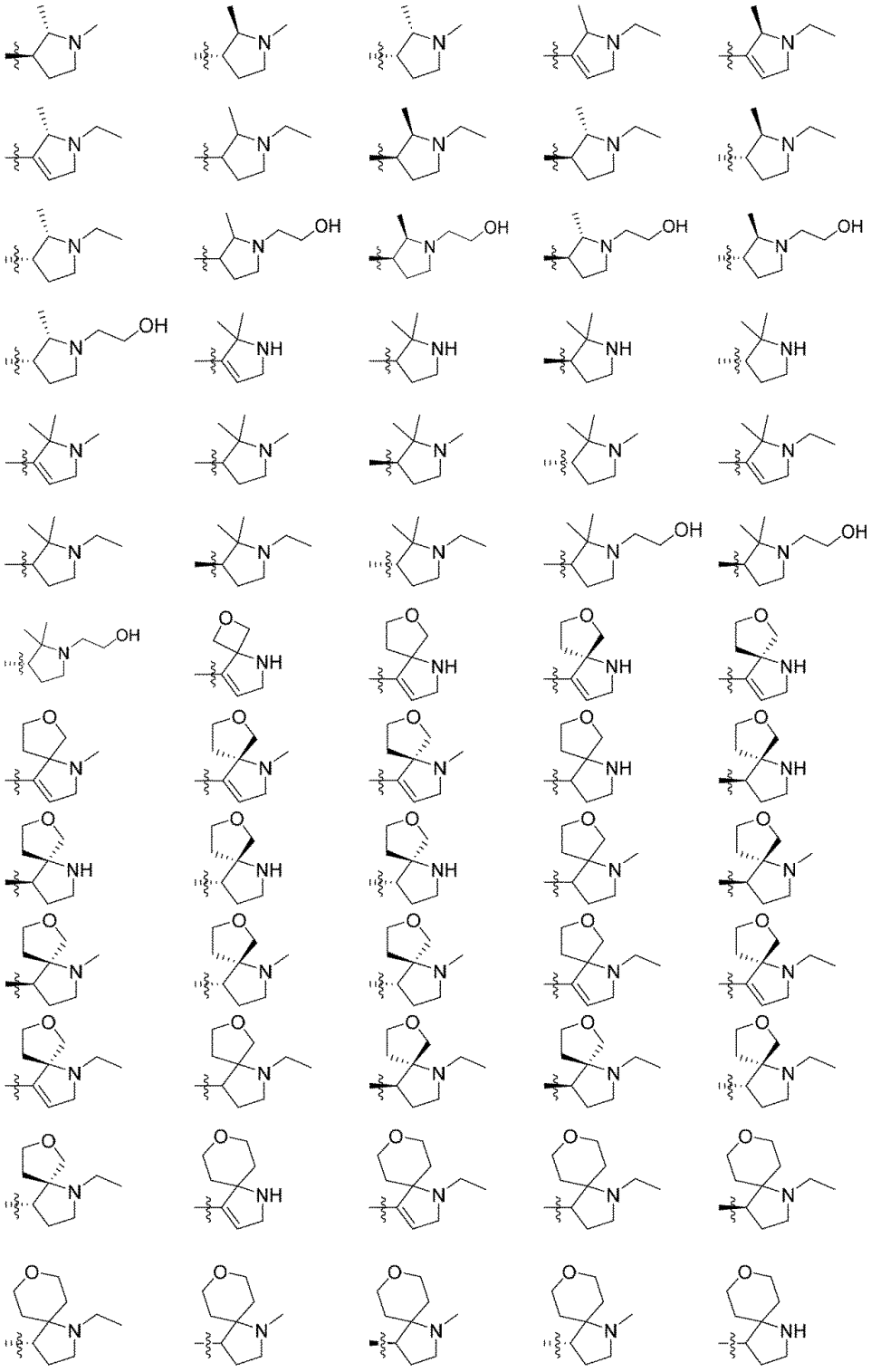
【０１２６】
いくつかの実施形態では、$R^1$は、以下から選択される。
【化５４】



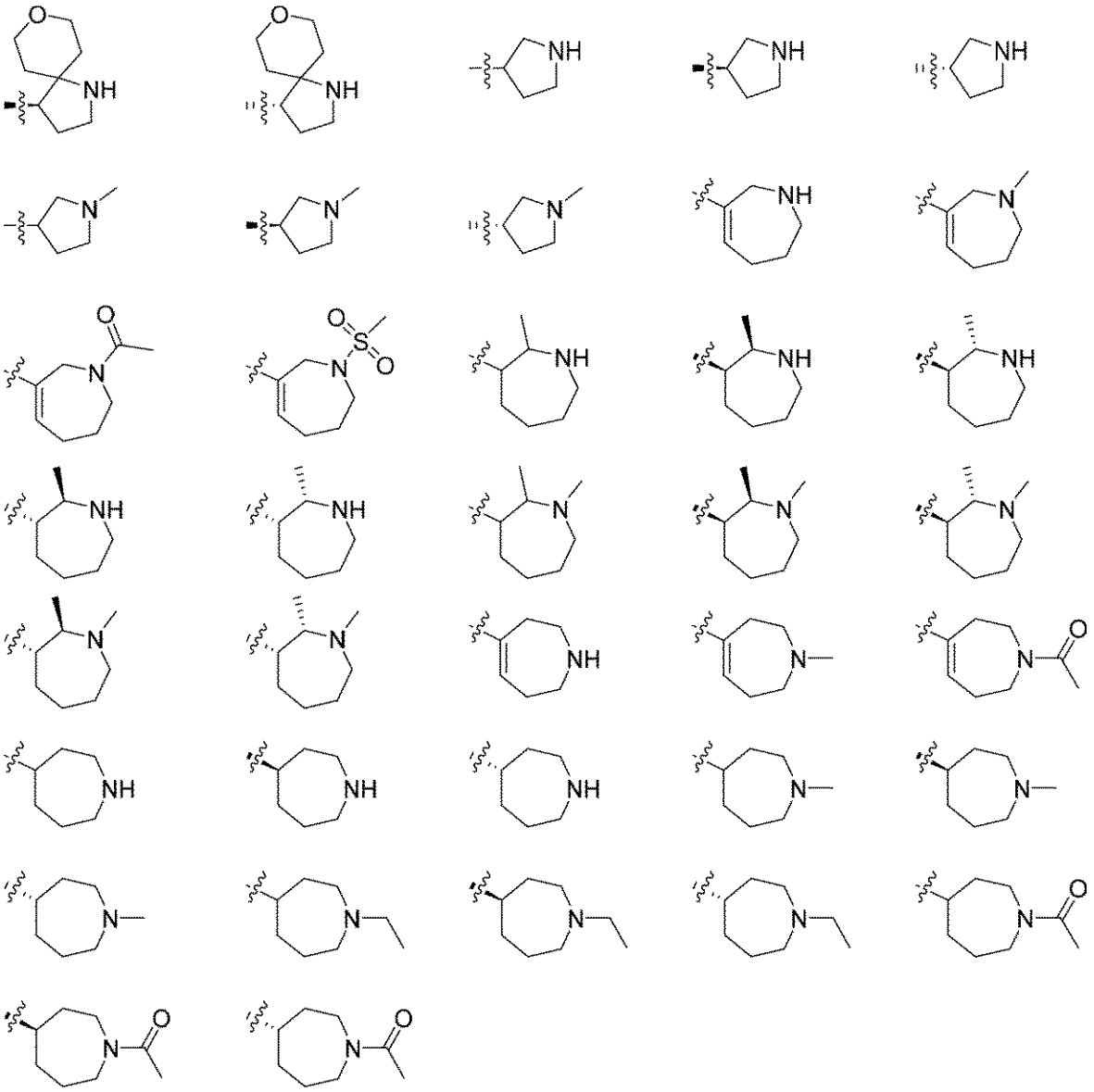
【化５５】



【化５６】



【化５７】



【０１２７】
いくつかの実施形態では、各$R^3$は、独立的に、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＲ、または場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族である。

【０１２８】
いくつかの実施形態では、場合により置換されている$R^3$基の場合により置換されている炭素原子上の置換基は、オキソ、ハロゲン、－（$CH_2$）$_{0-4}R^{○}$、－（$CH_2$）$_{0-4}OR^{○}$、及び－（$CH_2$）$_{0-4}N(R^{○})_2$から選択され、式中、$R^{○}$は、水素、$C_{1-6}$脂肪族、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環である。

【０１２９】
いくつかの実施形態では、場合により置換されている$R^3$基の場合により置換されている炭素原子上の置換基は、ハロゲン、－（$CH_2$）$_{0-4}R^{○}$、－（$CH_2$）$_{0-4}OR^{○}$、及び－（$CH_2$）$_{0-4}N(R^{○})_2$から選択され、式中、$R^{○}$は、水素、$C_{1-6}$脂肪族、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～６員の飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール環である。

【０１３０】
いくつかの実施形態では、$R^3$はハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ブロモ、クロロ、またはフルオロから選択される。いくつかの実施形態では、$R^3$はブロ

モである。いくつかの実施形態では、$R^3$はクロロである。いくつかの実施形態では、$R^3$はフルオロである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、場合により置換されている$C_{1-4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、場合により置換されている$C_{1-2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、場合により置換されている$C_{1-2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^3$はメチルである。

【０１３１】

上記に一般的に定義したように、ｐは０～４である。いくつかの実施形態では、ｐは０、１、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｐは０である。いくつかの実施形態では、ｐは１である。いくつかの実施形態では、ｐは２である。いくつかの実施形態では、ｐは３である。いくつかの実施形態では、ｐは４である。

【０１３２】

上記に一般的に定義したように、ｑは０～４である。いくつかの実施形態では、ｑは０、１、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｑは０である。いくつかの実施形態では、ｑは１である。いくつかの実施形態では、ｑは２である。いくつかの実施形態では、ｑは３である。いくつかの実施形態では、ｑは４である。

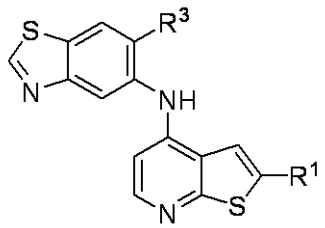
【０１３３】

上記に一般的に定義したように、Ｘは水素またはハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｘは水素である。いくつかの実施形態では、Ｘはハロゲンである。いくつかのこのような実施形態では、Ｘはフルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、Ｘはフルオロである。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、本出願は、式ＩＩの化合物：

【化５８】



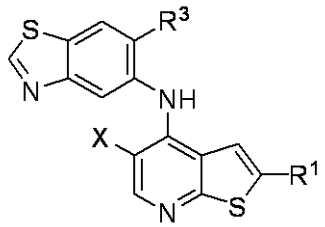
ＩＩ

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、$R^1$及び$R^3$の各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、本出願は、式ＩＩ’の化合物：

【化５９】



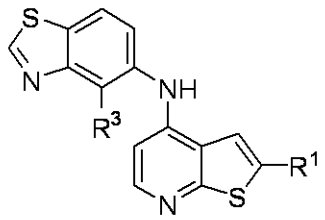
ＩＩ’

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、$R^1$、$R^3$、及びＸの各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、本出願は、式ＩＩＩの化合物：

【化６０】



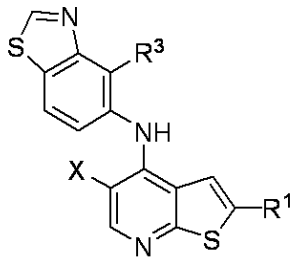
ＩＩＩ

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Ｒ$^{1}$及びＲ$^{3}$の各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、本出願は、式ＩＩＩ’の化合物：

【化６１】



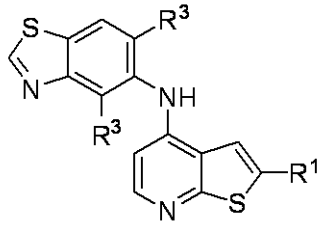
ＩＩＩ’

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{3}$、及びＸの各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、本出願は、式ＩＶの化合物：

【化６２】



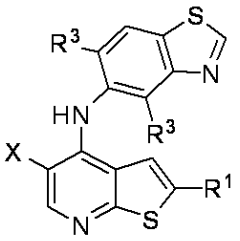
ＩＶ

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Ｒ$^{1}$及びＲ$^{3}$の各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、本出願は、式ＩＶ’の化合物：

【化６３】



ＩＶ’

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{3}$、及びＸの各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

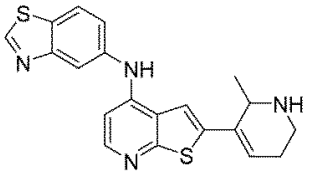
【０１４０】

上記の実施形態は、ありとあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、組み合わされてもよいことを理解されたい。

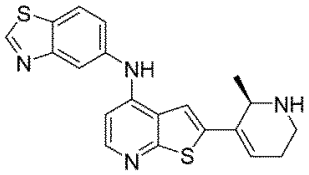
【０１４１】

いくつかの実施形態では、式Ｉまたは式Ｉ’の化合物は、

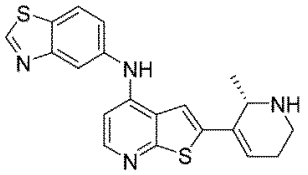
【化６４】



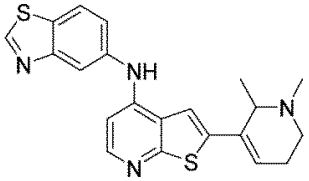
I-1



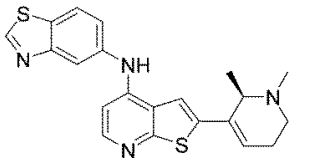
I-1-i



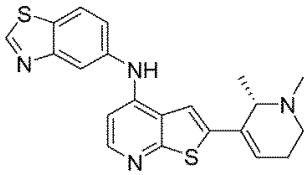
I-1-ii



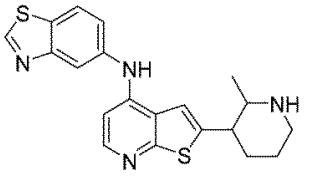
I-2



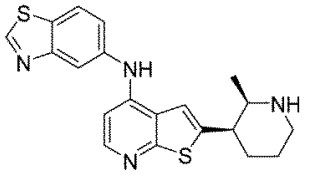
I-2-i



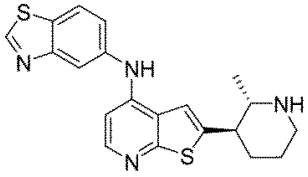
I-2-ii



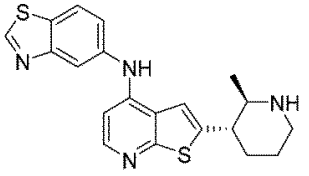
I-3



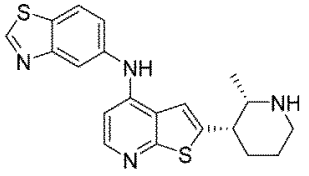
I-3-i



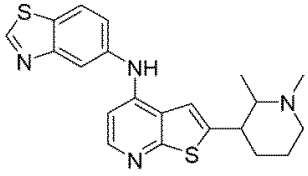
I-3-ii



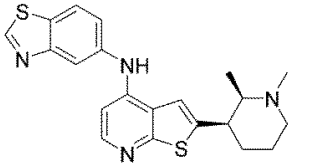
I-3-iii



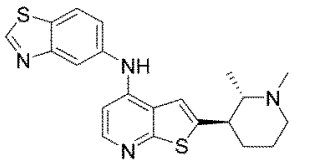
I-3-iv



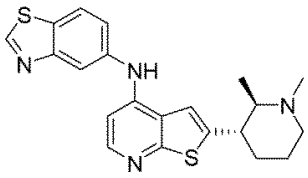
I-4



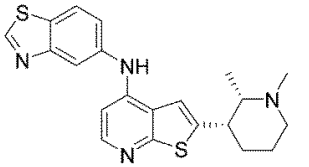
I-4-i



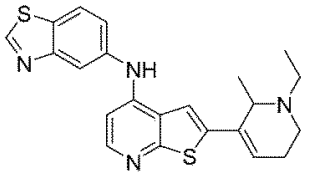
I-4-ii



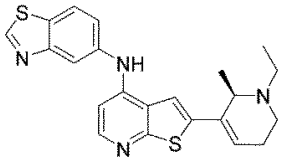
I-4-iii



I-4-iv

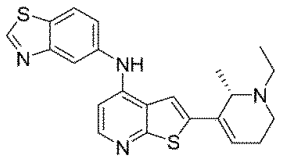


I-5

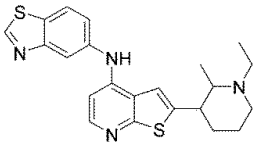


I-5-i

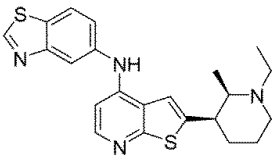
【化６５】



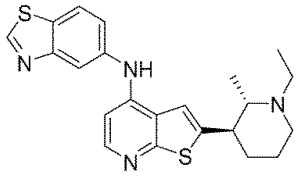
I-5-ii



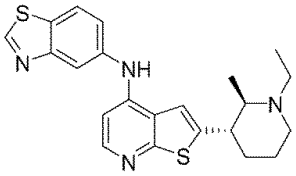
I-6



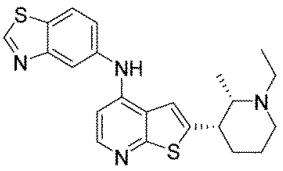
I-6-i



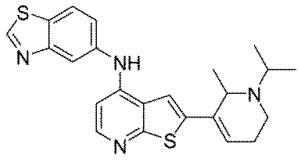
I-6-ii



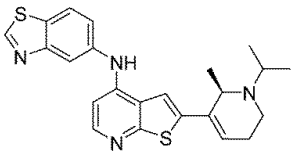
I-6-iii



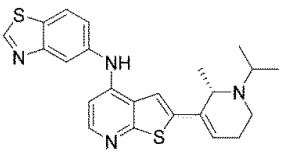
I-6-iv



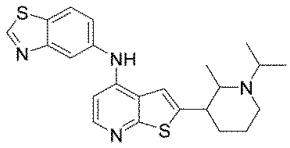
I-7



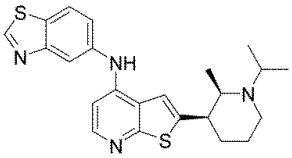
I-7-i



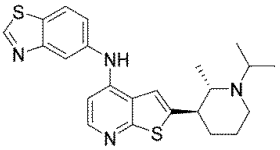
I-7-ii



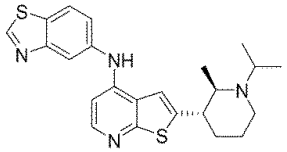
I-8



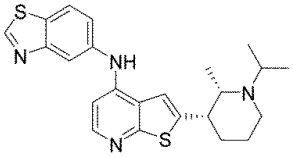
I-8-i



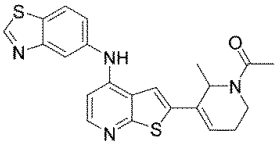
I-8-ii



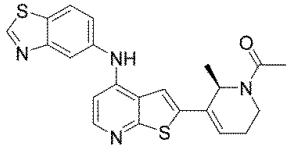
I-8-iii



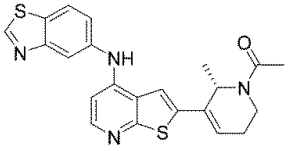
I-8-iv



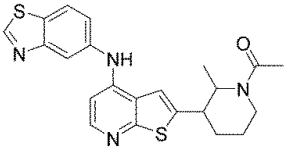
I-9



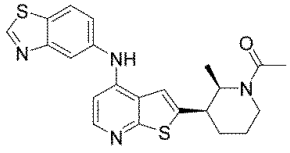
I-9-i



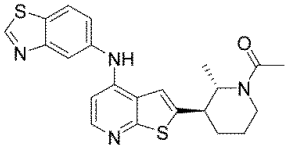
I-9-ii



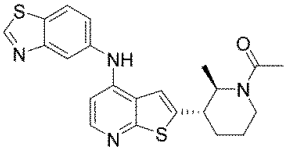
I-10



I-10-i

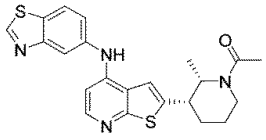


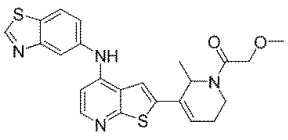
I-10-ii

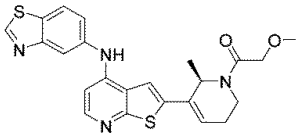


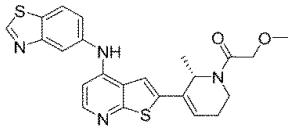
I-10-iii

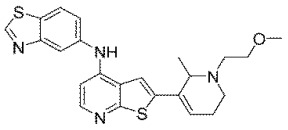
【化６６】

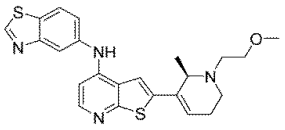

I-10-iv

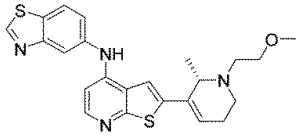

I-11

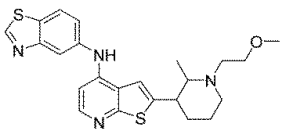

I-11-i

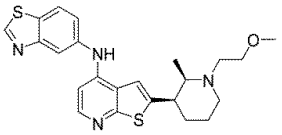

I-11-ii

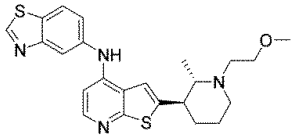

I-12

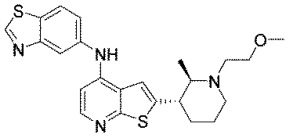

I-12-i

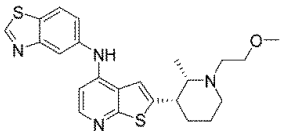

I-12-ii

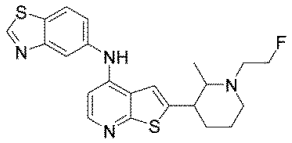

I-13

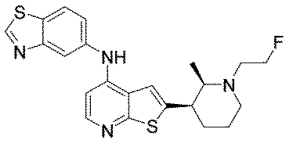

I-13-i

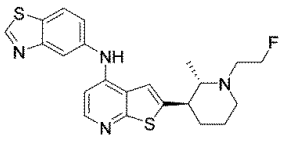

I-13-ii

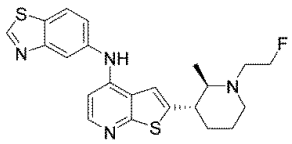

I-13-iii

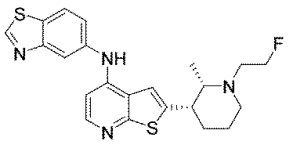

I-13-iv

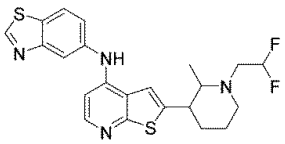

I-14

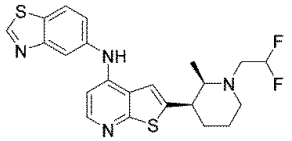

I-14-i

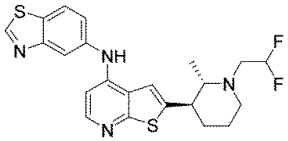

I-14-ii

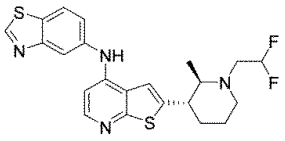

I-14-iii

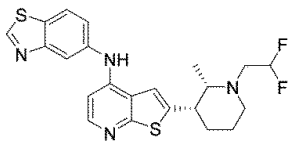

I-14-iv

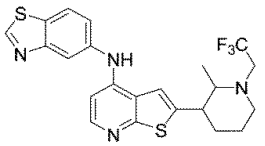

I-15

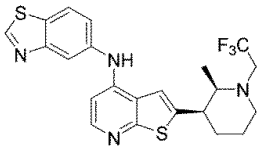

I-15-i


I-15-ii

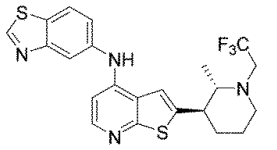

I-15-iii


I-15-iv

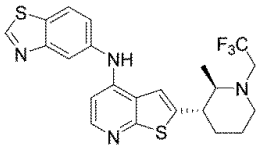

I-16


I-16-i

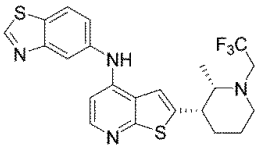
【化６７】



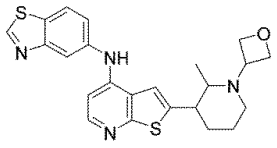
I-16-ii



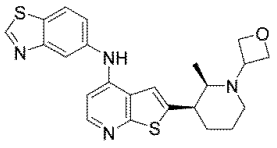
I-16-iii



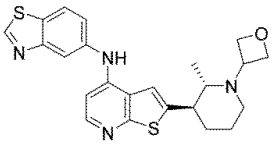
I-16-iv



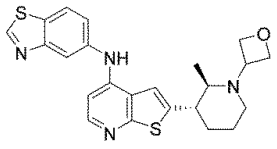
I-17



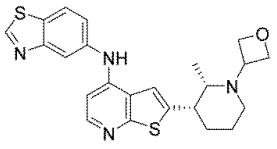
I-17-i



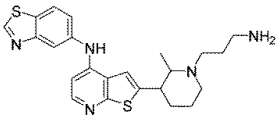
I-17-ii



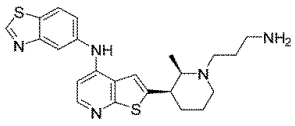
I-17-iii



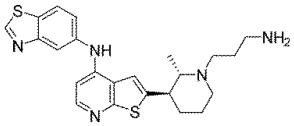
I-17-iv



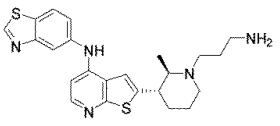
I-18



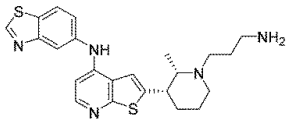
I-18-i



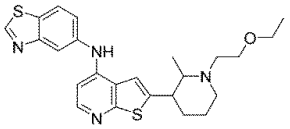
I-18-ii



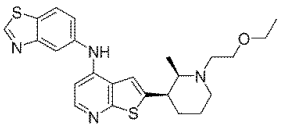
I-18-iii



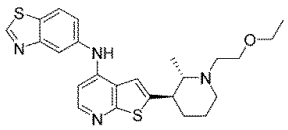
I-18-iv



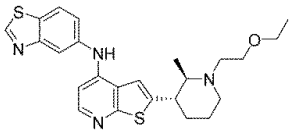
I-19



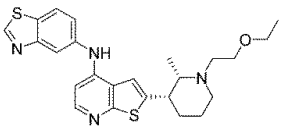
I-19-i



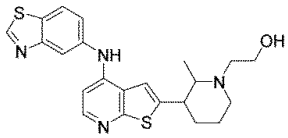
I-19-ii



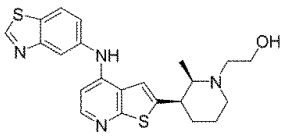
I-19-iii



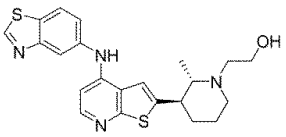
I-19-iv



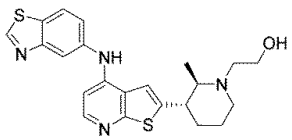
I-20



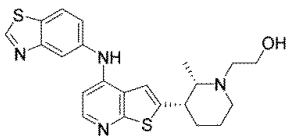
I-20-i



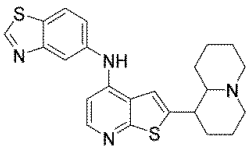
I-20-ii



I-20-iii

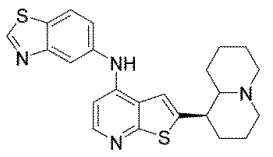


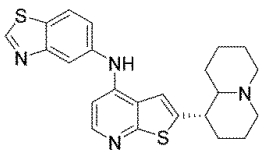
I-20-iv

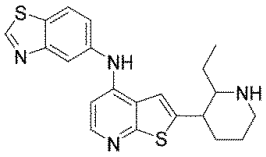


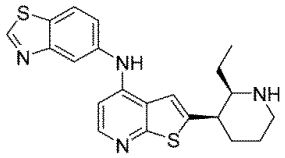
I-21

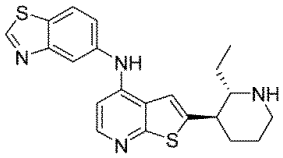
【化６８】

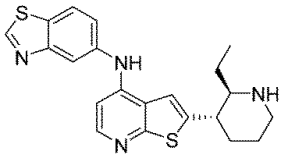

I-21-i

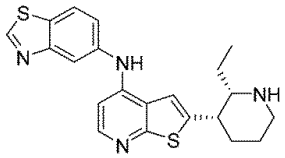

I-21-ii

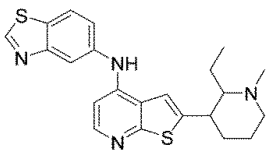

I-22

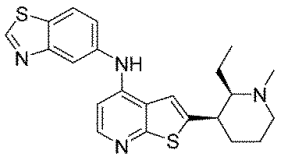

I-22-i

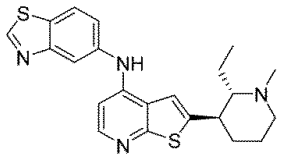

I-22-ii

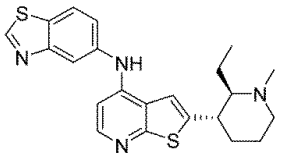

I-22-iii

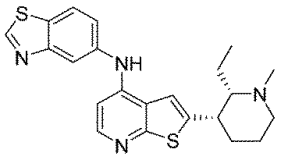

I-22-iv

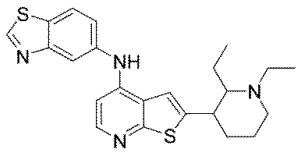

I-23

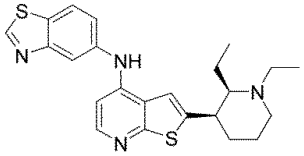

I-23-i

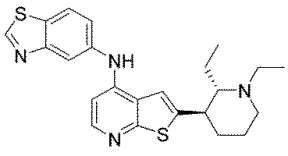

I-23-ii

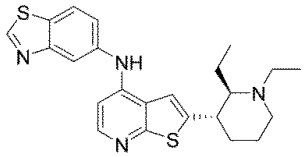

I-23-iii

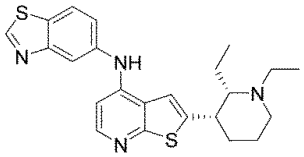

I-23-iv

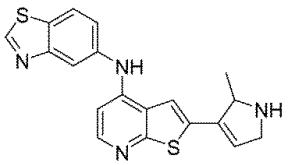

I-24

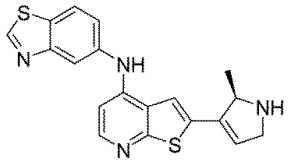

I-24-i

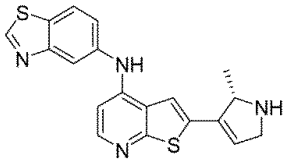

I-24-ii

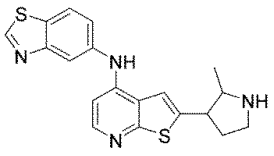

I-24-iii


I-24-iv

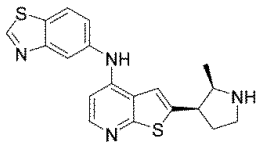

I-25


I-25-i

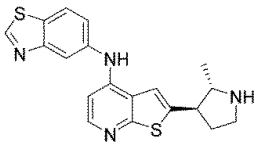

I-25-ii


I-26

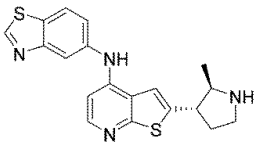
【化６９】



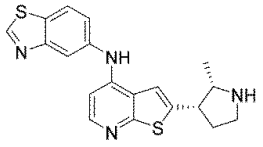
I-26-i



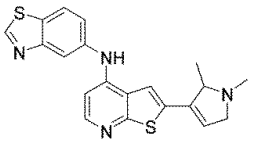
I-26-ii



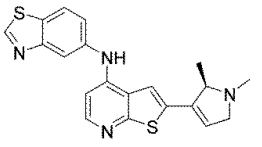
I-26-iii



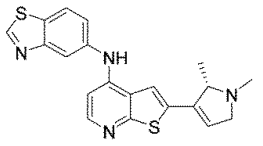
I-26-iv



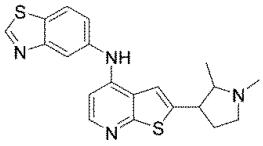
I-27



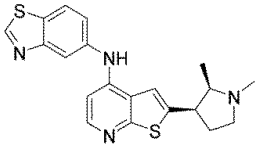
I-27-i



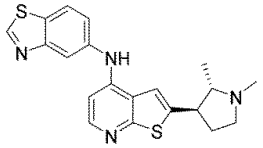
I-27-ii



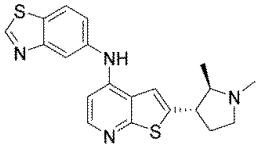
I-28



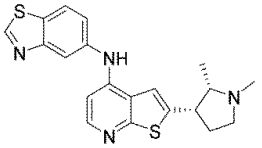
I-28-i



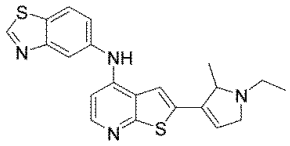
I-28-ii



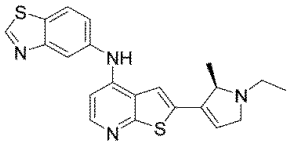
I-28-iii



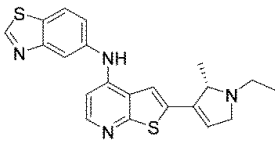
I-28-iv



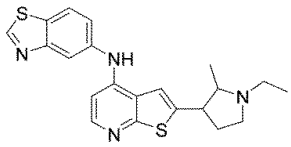
I-29



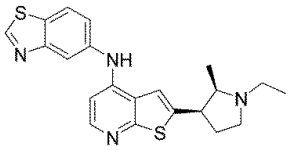
I-29-i



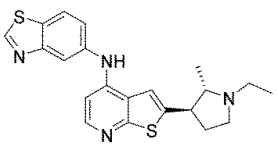
I-29-ii



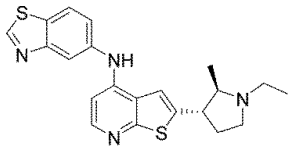
I-30



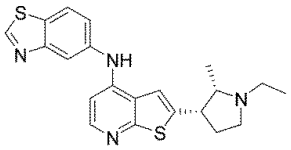
I-30-i



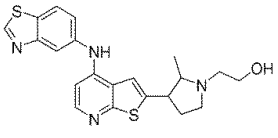
I-30-ii



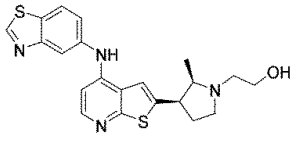
I-30-iii



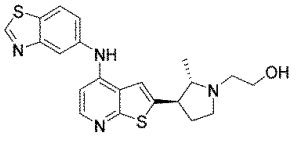
I-30-iv



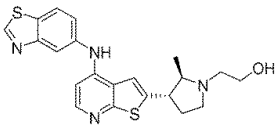
I-31



I-31-i

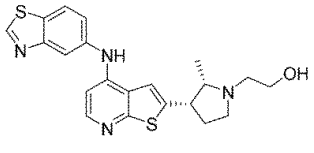


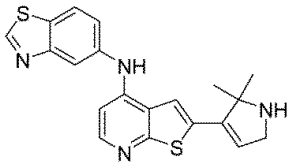
I-31-ii

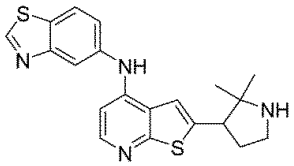


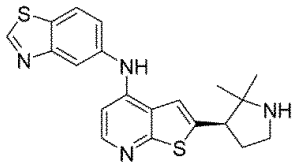
I-31-iii

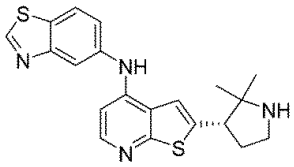
【化７０】

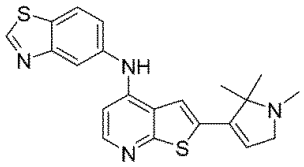

I-31-iv

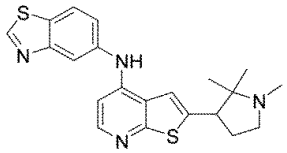

I-32

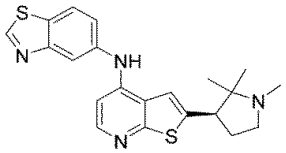

I-33

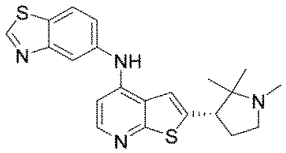

I-33-i

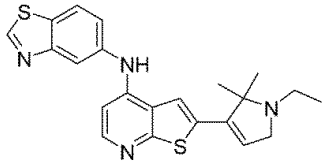

I-33-ii

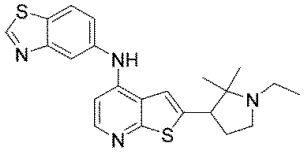

I-34

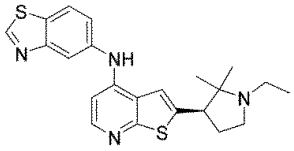

I-35

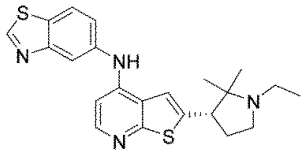

I-35-i

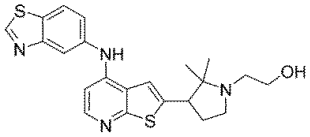

I-35-ii

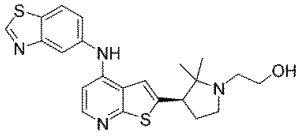

I-36

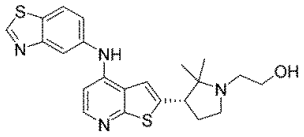

I-37

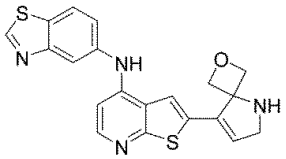

I-37-i

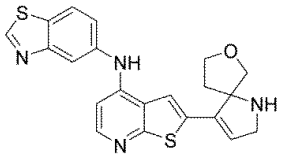

I-37-ii

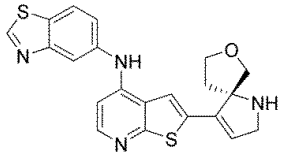

I-38

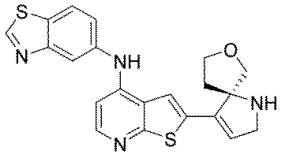

I-38-i

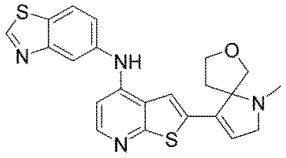

I-38-ii


I-39

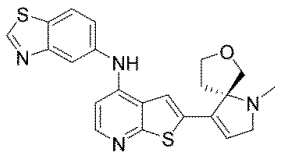

I-40

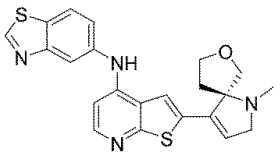

I-40-i

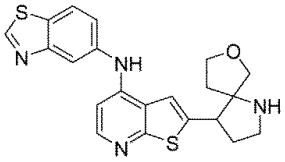

I-40-ii

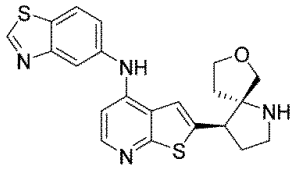

I-41

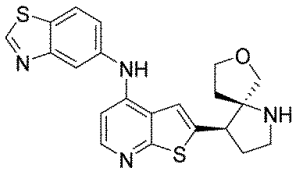
【化７１】

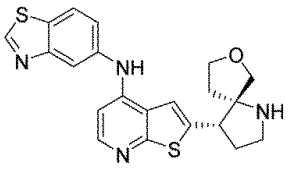

I-41-i

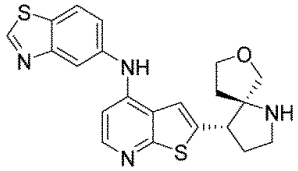

I-41-ii

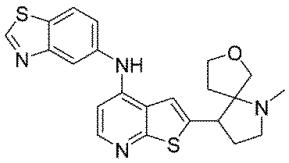

I-42

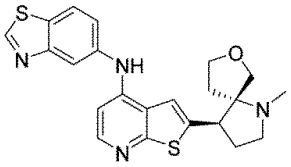

I-42-i

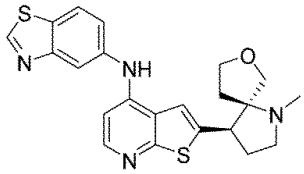

I-42-ii

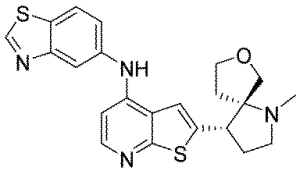

I-42-iii

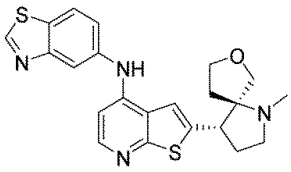

I-42-iv

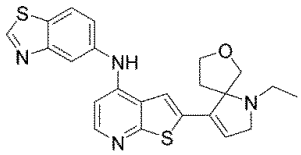

I-43

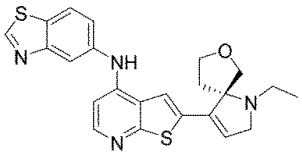

I-43-i

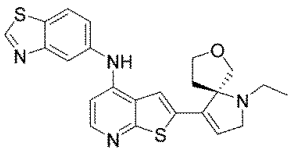

I-43-ii

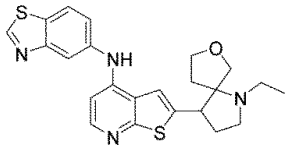

I-43-iii

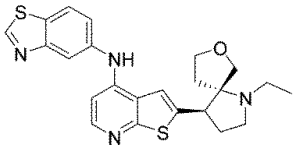

I-43-iv

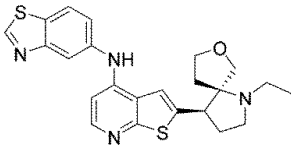

I-44

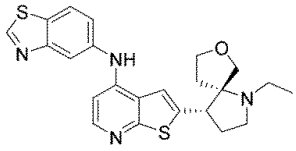

I-44-i

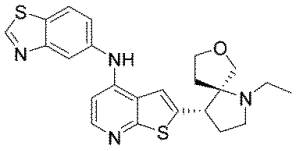

I-44-ii

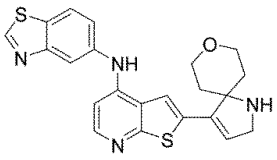

I-45


I-45-i

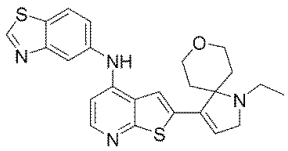

I-45-ii


I-45-iii

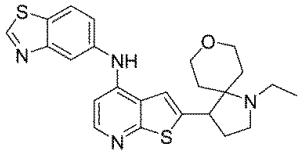

I-45-iv


I-46

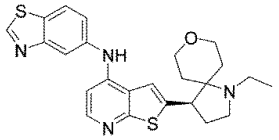
【化７２】



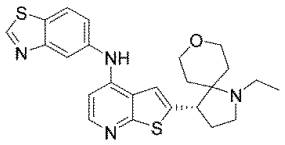
I-47



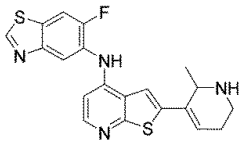
I-48



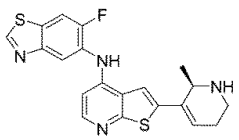
I-48-i



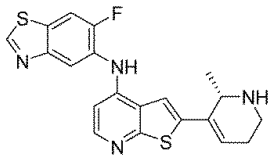
I-48-ii



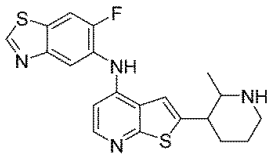
I-49



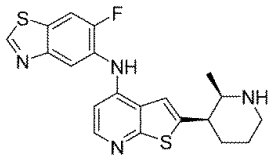
I-49-i



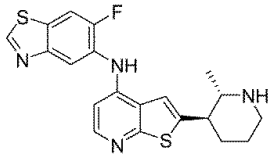
I-49-ii



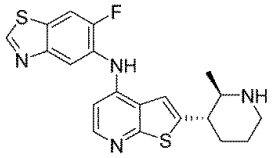
I-50



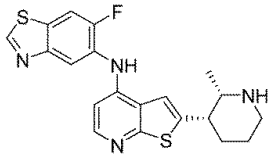
I-50-i



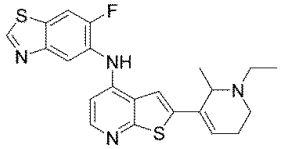
I-50-ii



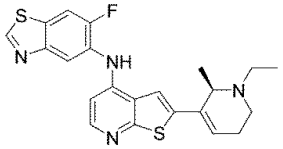
I-50-iii



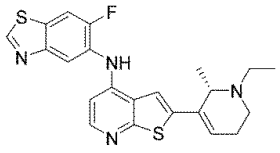
I-50-iv



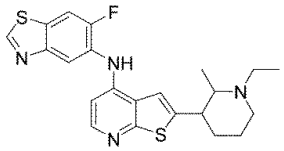
I-51



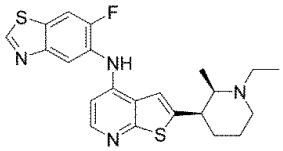
I-51-i



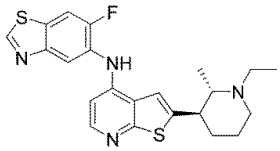
I-51-ii



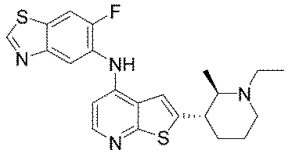
I-52



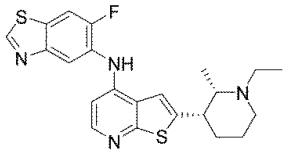
I-52-i



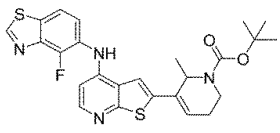
I-52-ii



I-52-iii

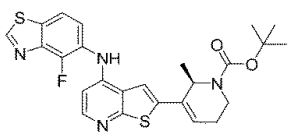


I-52-iv

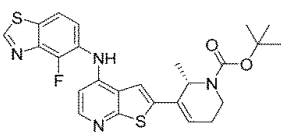


I-53

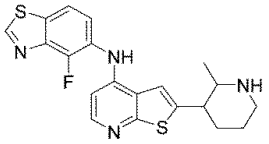
【化７３】



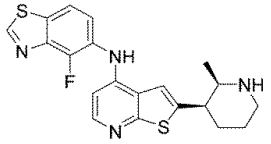
I-53-i



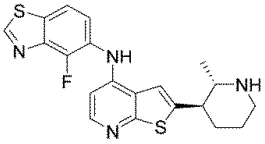
I-53-ii



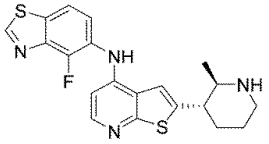
I-54



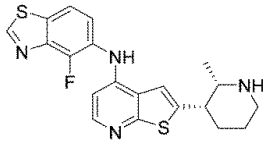
I-54-i



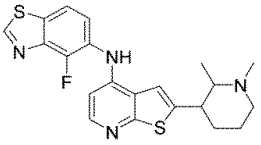
I-54-ii



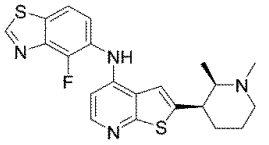
I-54-iii



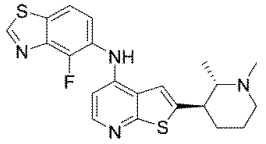
I-54-iv



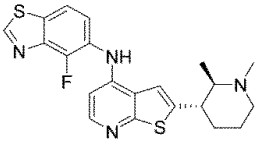
I-55



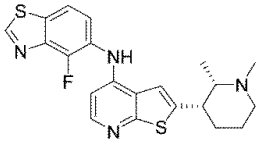
I-55-i



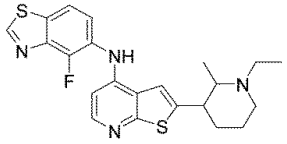
I-55-ii



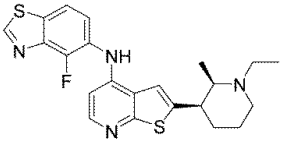
I-55-iii



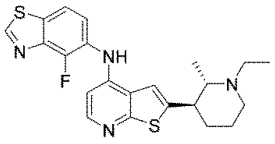
I-55-iv



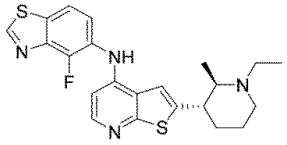
I-56



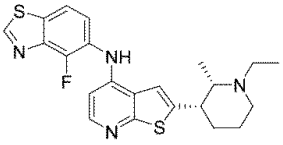
I-56-i



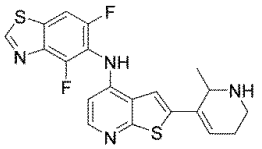
I-56-ii



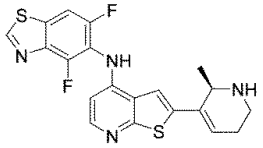
I-56-iii



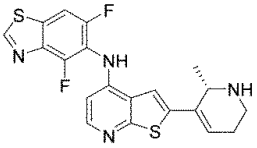
I-56-iv



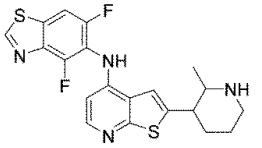
I-57



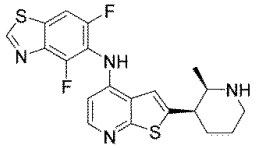
I-57-i



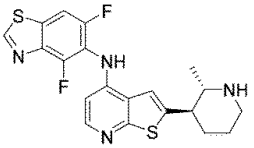
I-57-ii



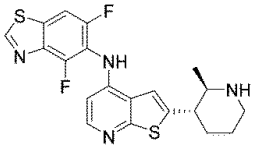
I-58



I-58-i

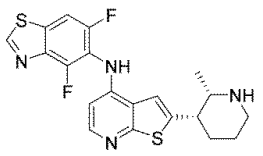


I-58-ii

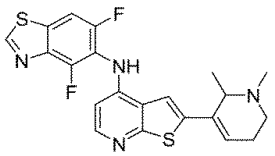


I-58-iii

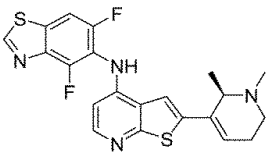
【化７４】



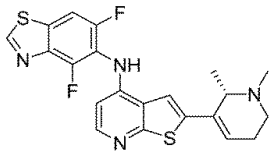
I-58-iv



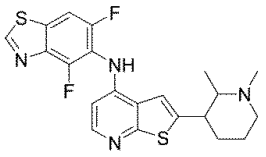
I-59



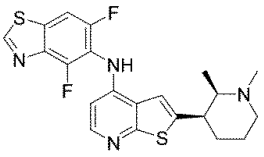
I-59-i



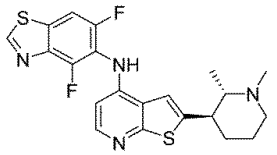
I-59-ii



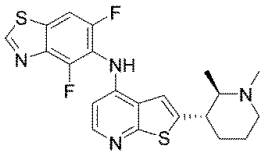
I-60



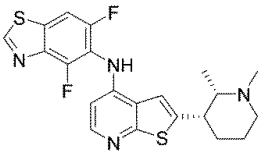
I-60-i



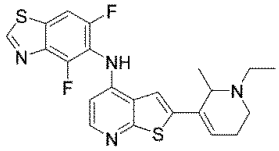
I-60-ii



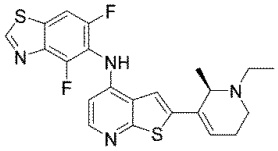
I-60-iii



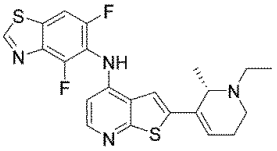
I-60-iv



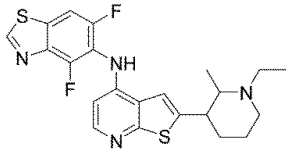
I-61



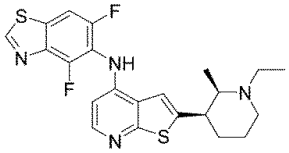
I-61-i



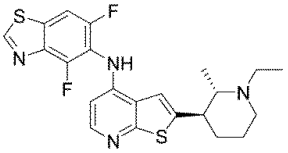
I-61-ii



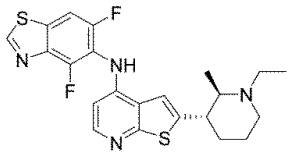
I-62



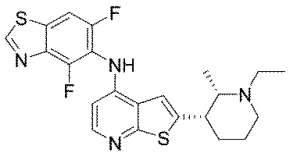
I-62-i



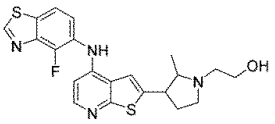
I-62-ii



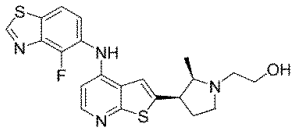
I-62-iii



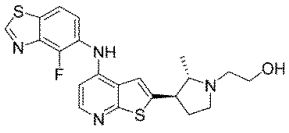
I-62-iv



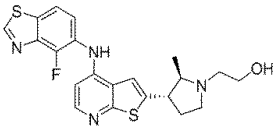
I-63



I-63-i

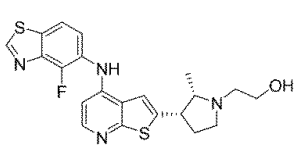


I-63-ii

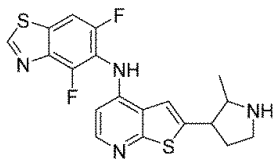


I-63-iii

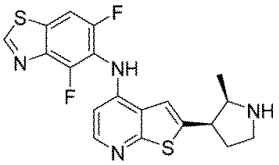
【化７５】



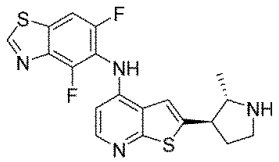
I-63-iv



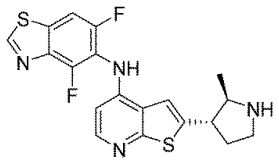
I-64



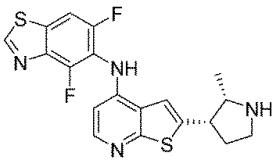
I-64-i



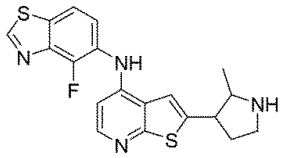
I-64-ii



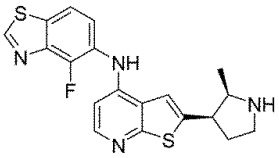
I-64-iii



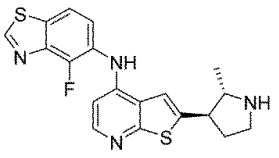
I-64-iv



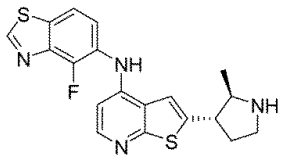
I-65



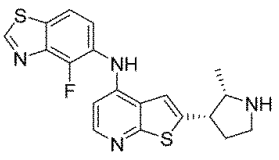
I-65-i



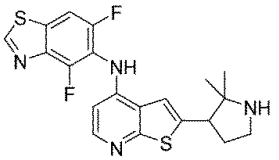
I-65-ii



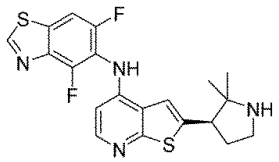
I-65-iii



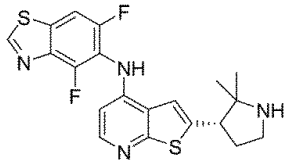
I-65-iv



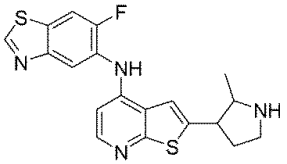
I-66



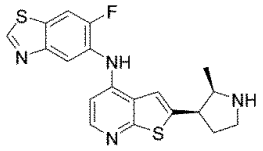
I-66-i



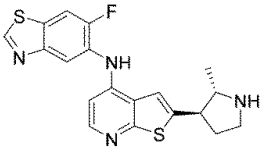
I-66-ii



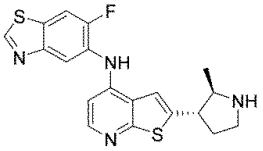
I-67



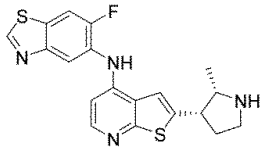
I-67-i



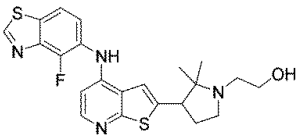
I-67-ii



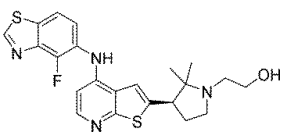
I-67-iii



I-67-iv

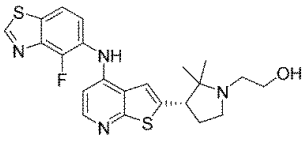


I-68

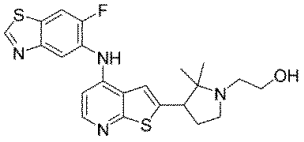


I-68-i

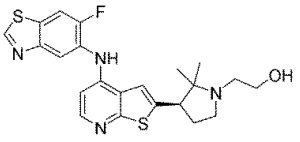
【化７６】



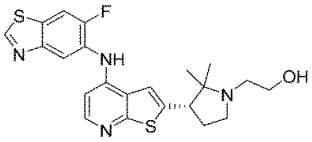
I-68-ii



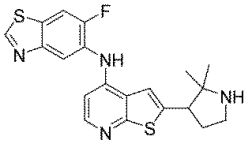
I-69



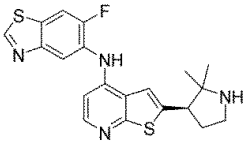
I-69-i



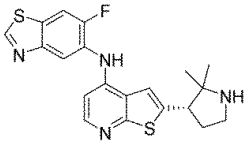
I-69-ii



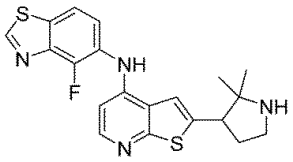
I-70



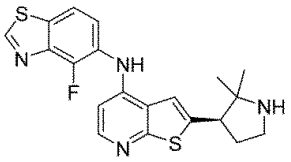
I-70-i



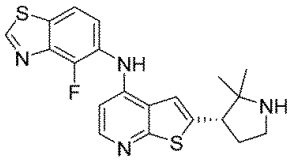
I-70-ii



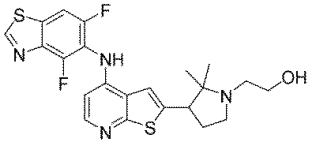
I-71



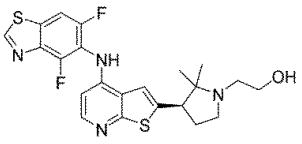
I-71-i



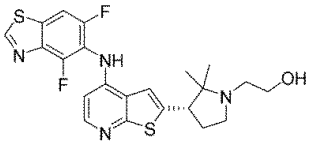
I-71-ii



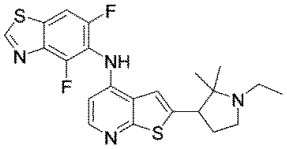
I-72



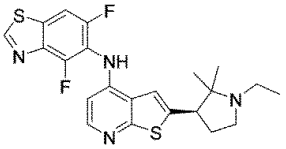
I-72-i



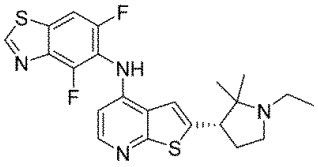
I-72-ii



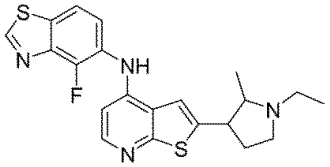
I-73



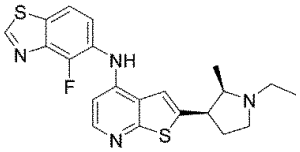
I-73-i



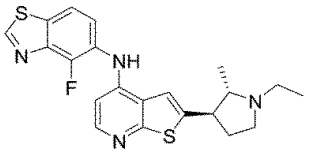
I-73-ii



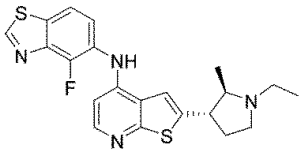
I-74



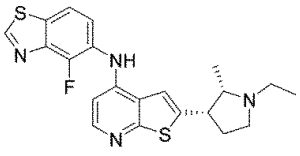
I-74-i



I-74-ii

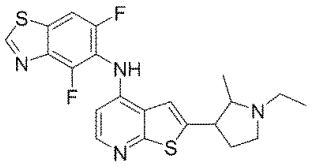


I-74-iii

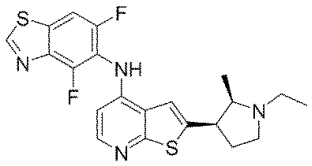


I-74-iv

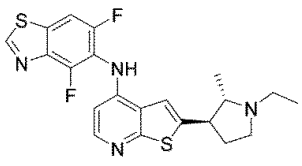
【化７７】



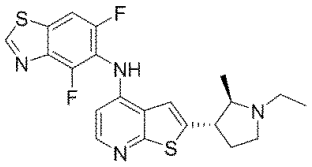
I-75



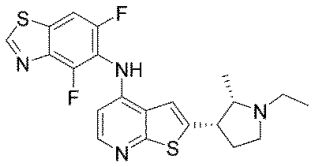
I-75-i



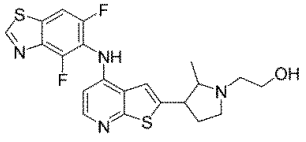
I-75-ii



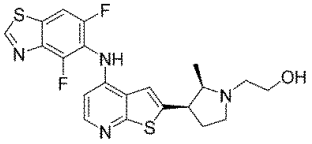
I-75-iii



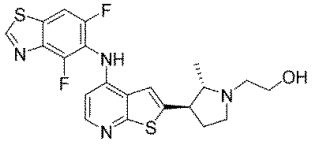
I-75-iv



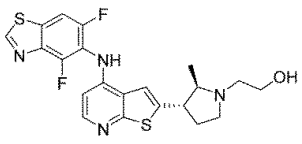
I-76



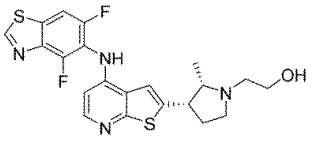
I-76-i



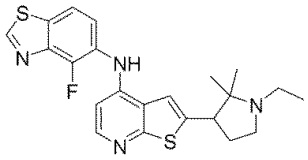
I-76-ii



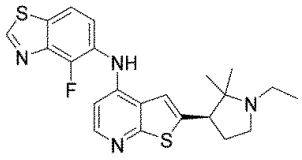
I-76-iii



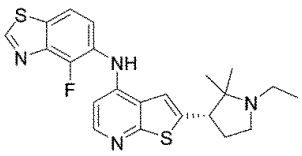
I-76-iv



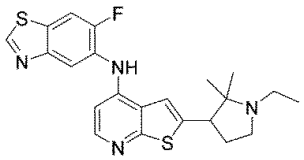
I-77



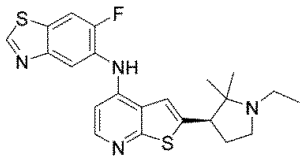
I-77-i



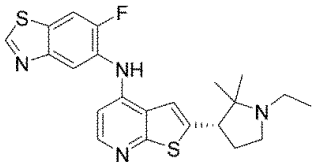
I-77-ii



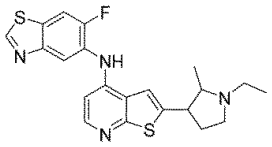
I-78



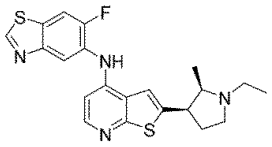
I-78-i



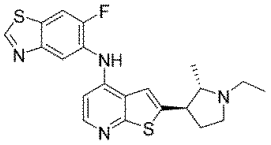
I-78-ii



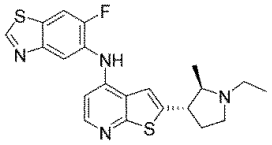
I-79



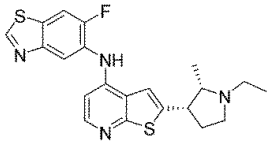
I-79-i



I-79-ii

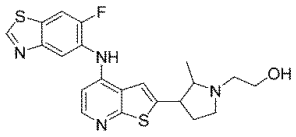


I-79-iii

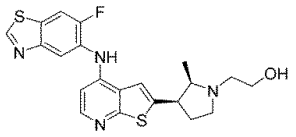


I-79-iv

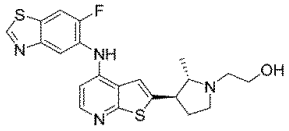
【化７８】



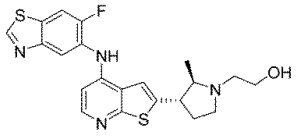
I-80



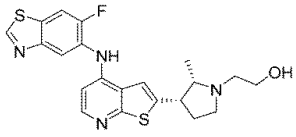
I-80-i



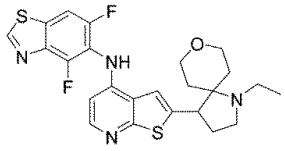
I-80-ii



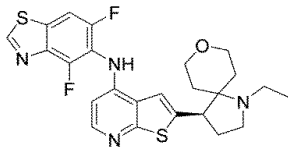
I-80-iii



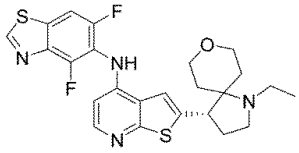
I-80-iv



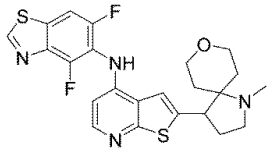
I-81



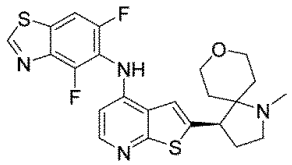
I-81-i



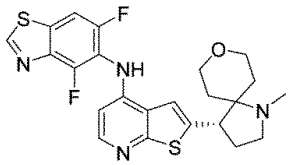
I-81-ii



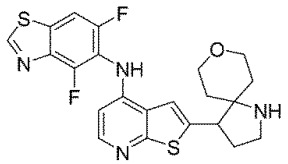
I-82



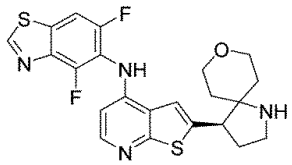
I-82-i



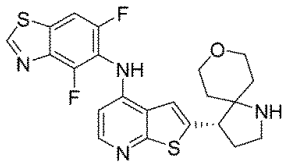
I-82-ii



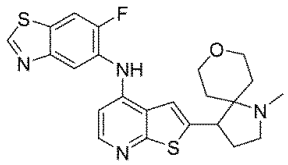
I-83



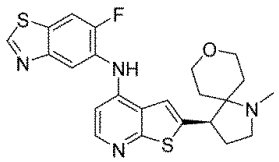
I-83-i



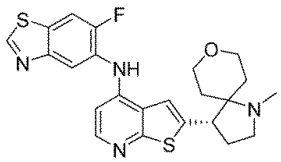
I-83-ii



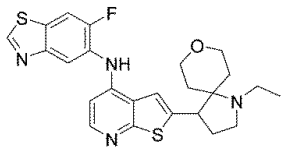
I-84



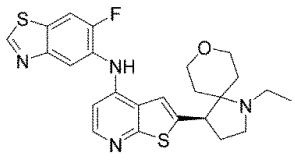
I-84-i



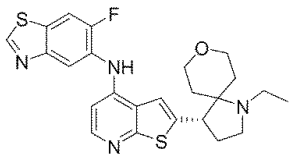
I-84-ii



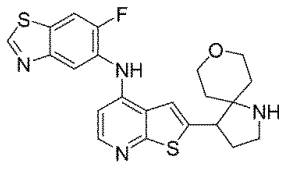
I-85



I-85-i

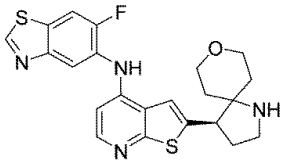


I-85-ii

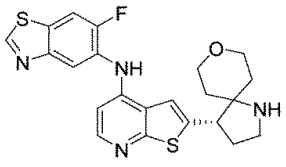


I-86

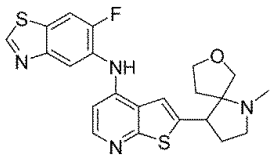
【化７９】



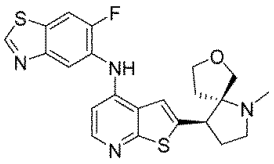
I-86-i



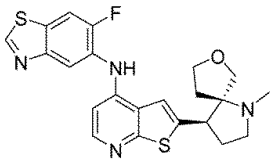
I-86-ii



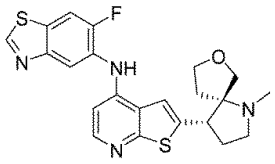
I-87



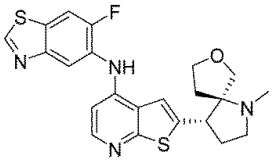
I-87-i



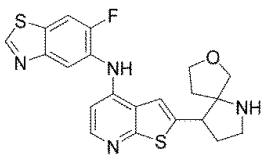
I-87-ii



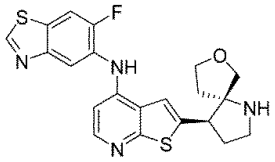
I-87-iii



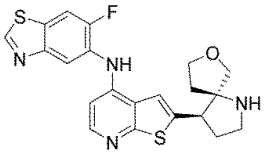
I-87-iv



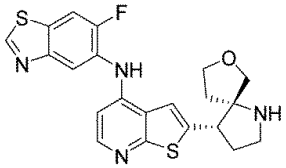
I-88



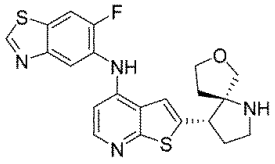
I-88-i



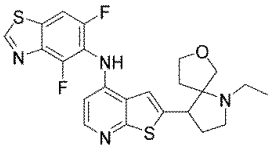
I-88-ii



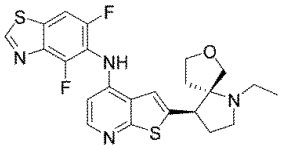
I-88-iii



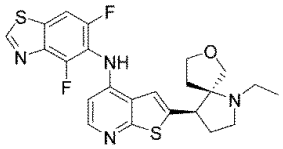
I-88-iv



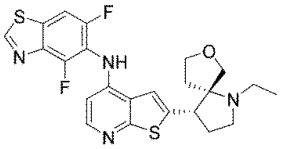
I-89



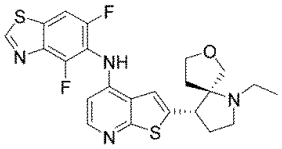
I-89-i



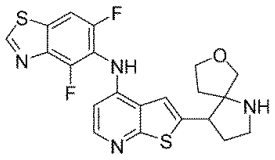
I-89-ii



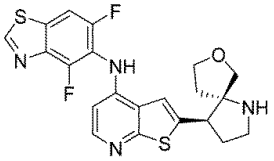
I-89-iii



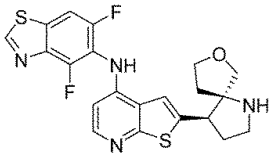
I-89-iv



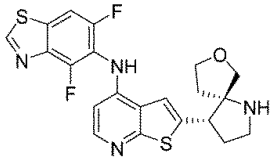
I-90



I-90-i

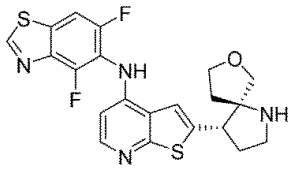


I-90-ii

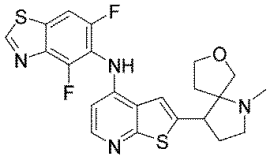


I-90-iii

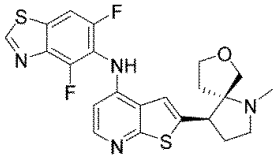
【化８０】



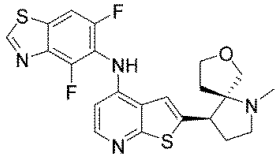
I-90-iv



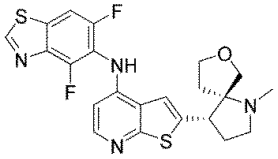
I-91



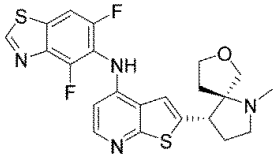
I-91-i



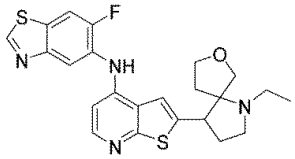
I-91-ii



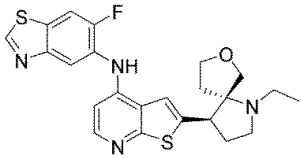
I-91-iii



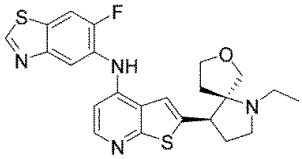
I-91-iv



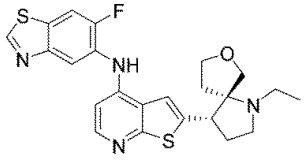
I-92



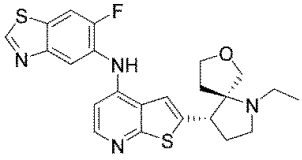
I-92-i



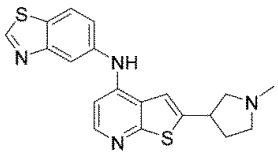
I-92-ii



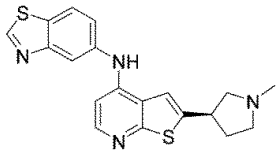
I-92-iii



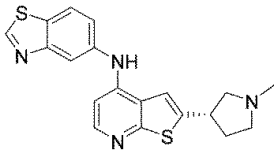
I-92-iv



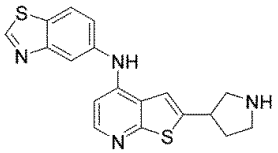
I-93



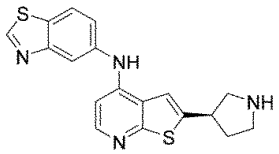
I-93-i



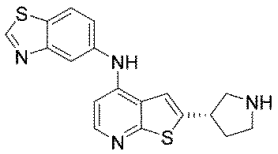
I-93-ii



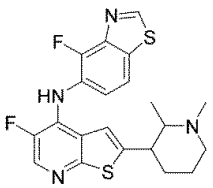
I-94



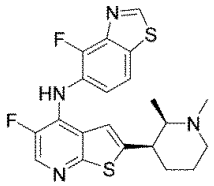
I-94-i



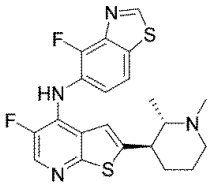
I-94-ii



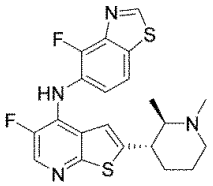
I-95



I-95-i

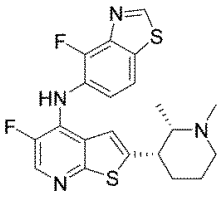


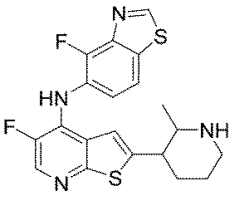
I-95-ii

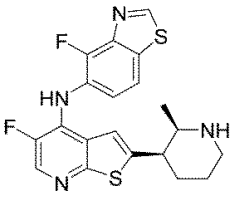


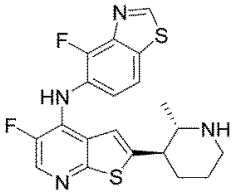
I-95-iii

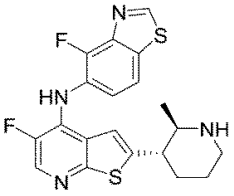
【化８１】

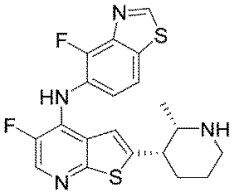

I-95-iv

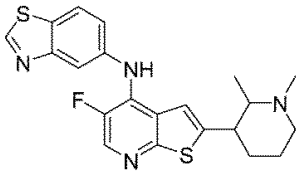

I-96

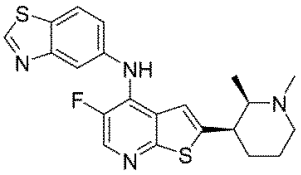

I-96-i

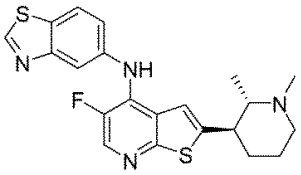

I-96-ii

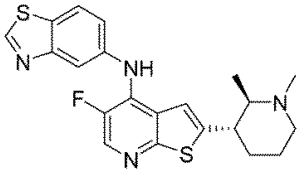

I-96-iii

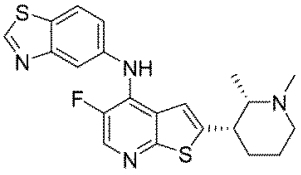

I-96-iv

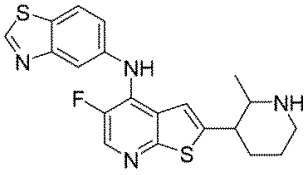

I-97

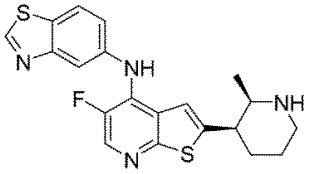

I-97-i

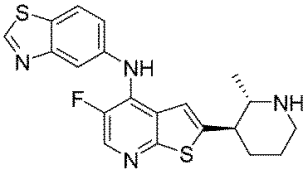

I-97-ii

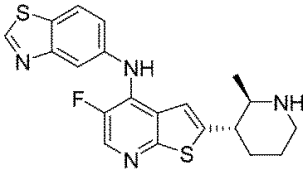

I-97-iii

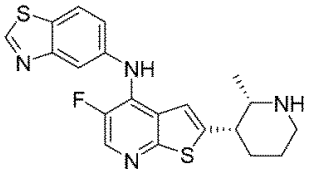

I-97-iv

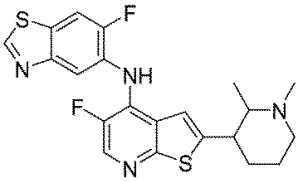

I-98

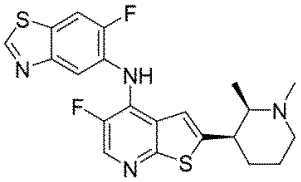

I-98-i


I-98-ii

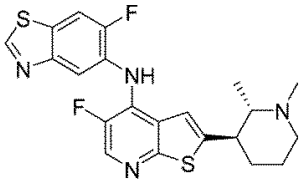

I-98-iii


I-98-iv

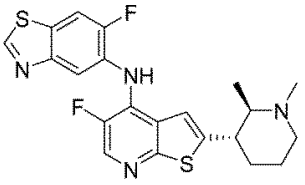

I-99


I-99-i

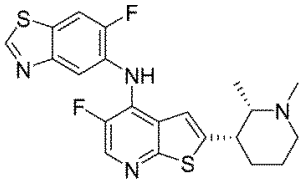
【化８２】



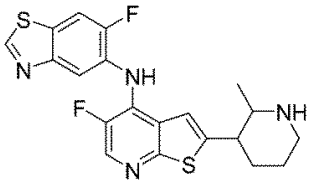
I-99-ii



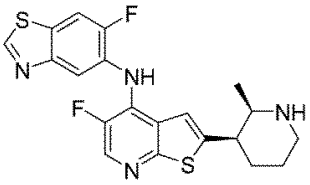
I-99-iii



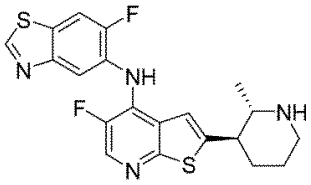
I-99-iv



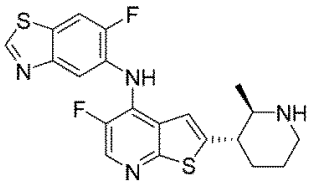
I-100



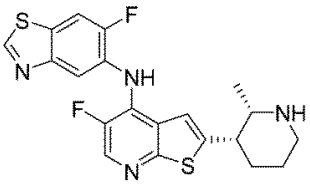
I-100-i



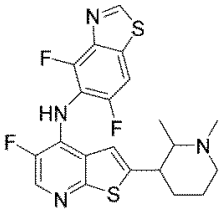
I-100-ii



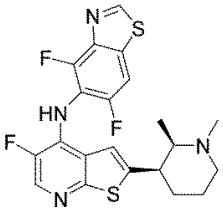
I-100-iii



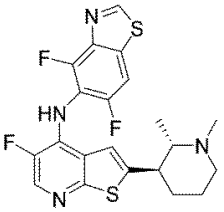
I-100-iv



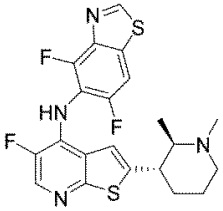
I-101



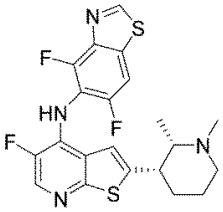
I-101-i



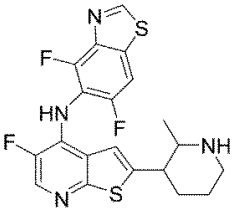
I-101-ii



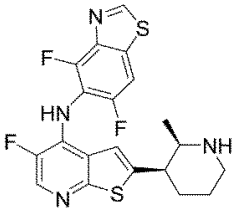
I-101-iii



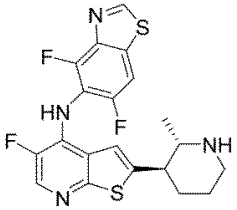
I-101-iv



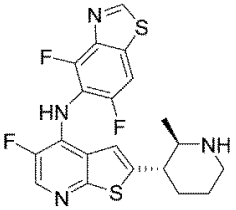
I-102



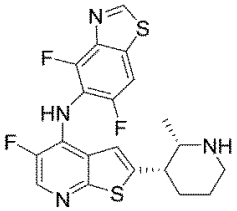
I-102-i



I-102-ii

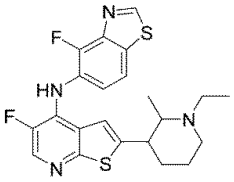


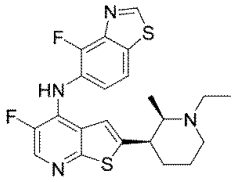
I-102-iii

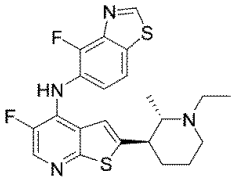


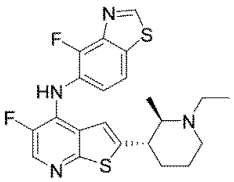
I-102-iv

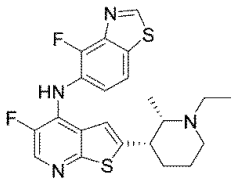
【化８３】

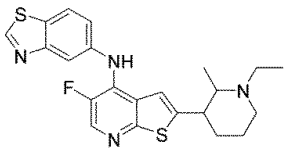

I-103

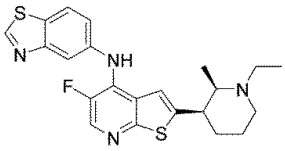

I-103-i

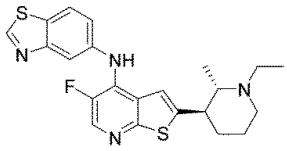

I-103-ii

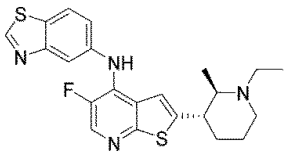

I-103-iii

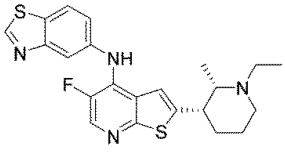

I-103-iv

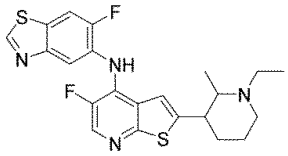

I-104

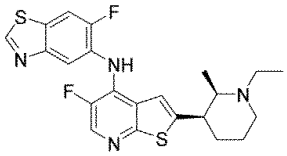

I-104-i

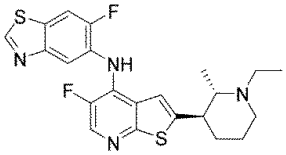

I-104-ii

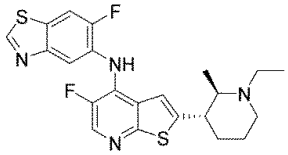

I-104-iii

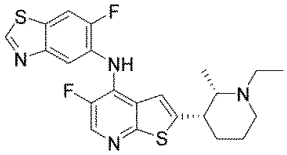

I-104-iv

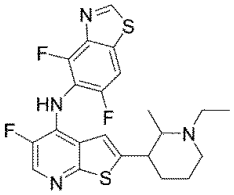

I-105

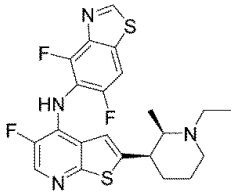

I-105-i

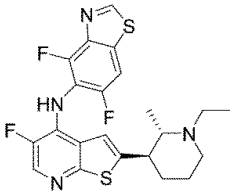

I-105-ii

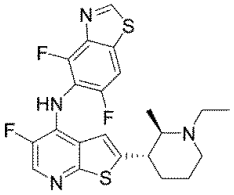

I-105-iii

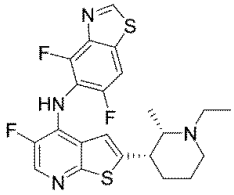

I-105-iv

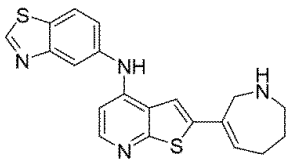

I-106


I-106-i

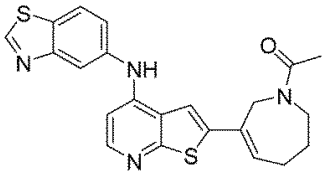

I-106-ii


I-106-iii

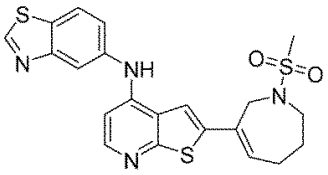

I-106-iv


I-107

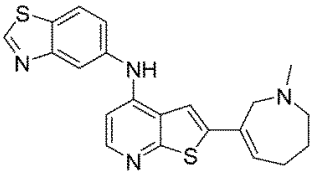
【化８４】



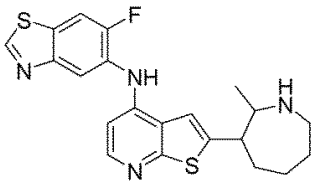
I-108



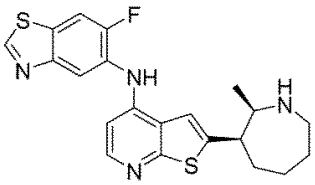
I-109



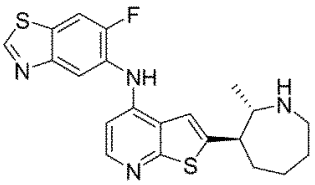
I-110



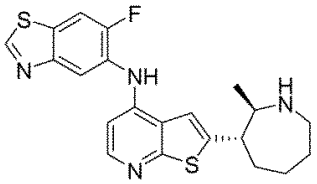
I-111



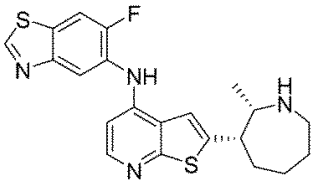
I-111-i



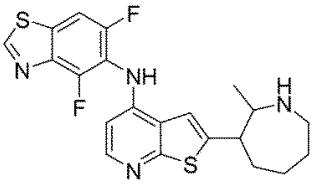
I-111-ii



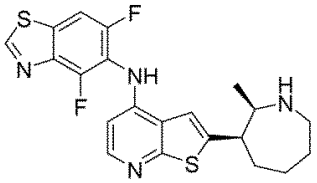
I-111-iii



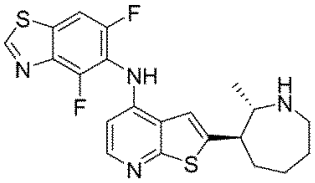
I-111-iv



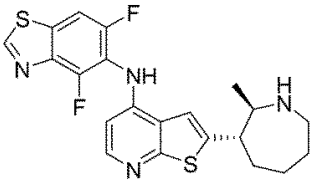
I-112



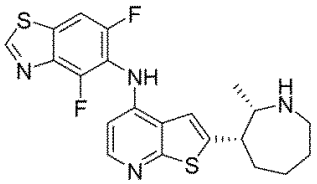
I-112-i



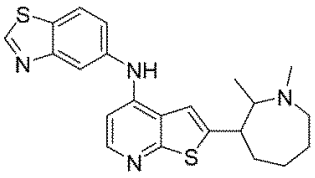
I-112-ii



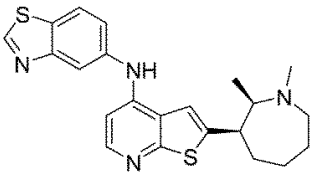
I-112-iii



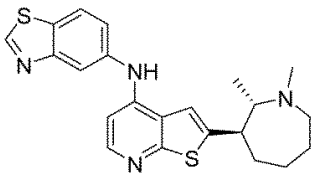
I-112-iv



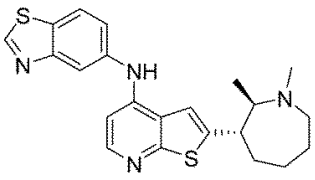
I-113



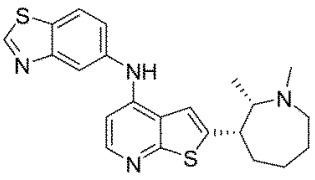
I-113-i



I-113-ii

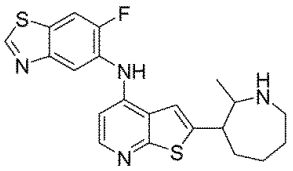


I-113-iii

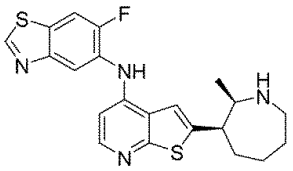


I-113-iv

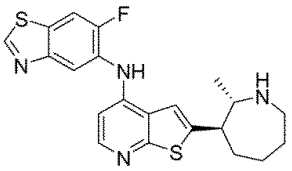
【化８５】



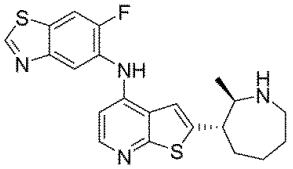
I-114



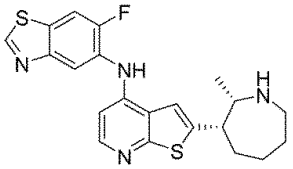
I-114-i



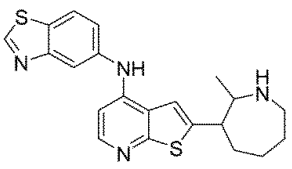
I-114-ii



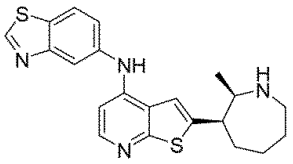
I-114-iii



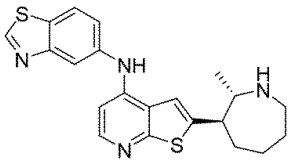
I-114-iv



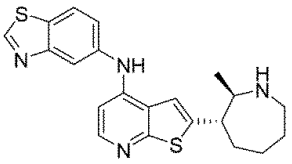
I-115



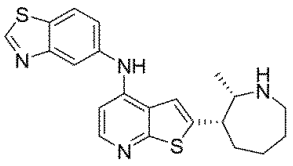
I-115-i



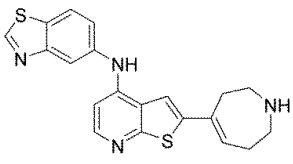
I-115-ii



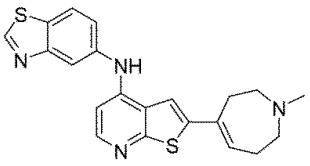
I-115-iii



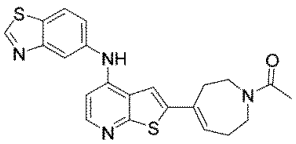
I-115-iv



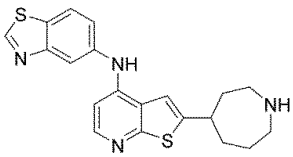
I-116



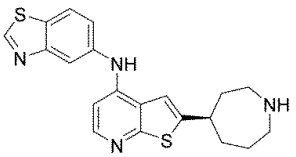
I-117



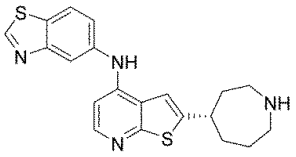
I-118



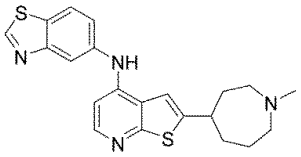
I-119



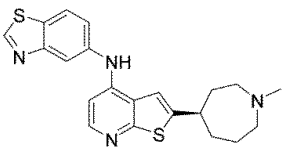
I-119-i



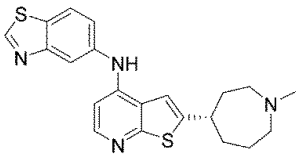
I-119-ii



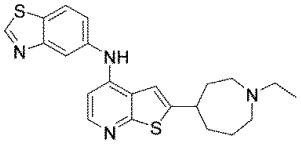
I-120



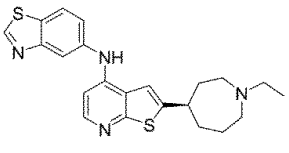
I-120-i



I-120-ii

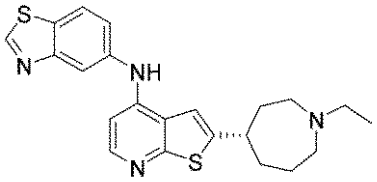


I-121

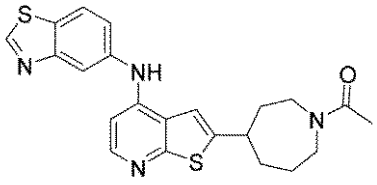


I-121-i

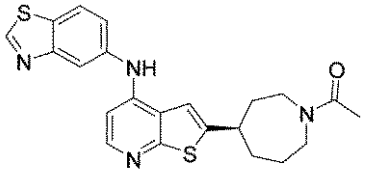
【化８６】



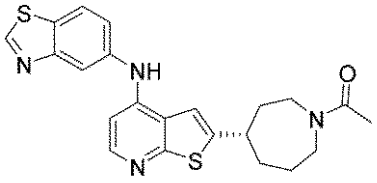
I-121-ii



I-122



I-122-i



I-122-ii

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、式Ｉまたは式Ｉ’の化合物は、次のものである：

Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１）

（Ｒ）－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１－ｉｉ）

Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２）

（Ｒ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２－ｉｉ）

Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－イソプロピル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－イソプロピル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－イソプロピル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－イソプロピル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８－ｉｖ）
１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］

ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（Ｉ－９）
（Ｒ）－１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（Ｉ－９－ｉ）
（Ｓ）－１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（Ｉ－９－ｉｉ）
１－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１０）
１－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１０－ｉ）
１－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１０－ｉｉ）
１－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１０－ｉｉｉ）
１－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１０－ｉｖ）
１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メトキシエタン－１－オン（Ｉ－１１）
（Ｒ）－１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メトキシエタン－１－オン（Ｉ－１１－ｉ）
（Ｓ）－１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メトキシエタン－１－オン（Ｉ－１１－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１３）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１３－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１３－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－ア

ミン（Ｉ－１３－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１３－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－（２－フルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１４）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（２－フルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１４－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－（２－フルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１４－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－（２－フルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１４－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－（２－フルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１４－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１５）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１５－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１５－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１５－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１６）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１６－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１６－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１６－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１６－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２－メチル－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１７）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチル－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１７－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチル－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１７－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチル－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１７－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチル－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１７－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１－（３－アミノプロピル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１８）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（３－アミノプロピル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１８－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－（３－アミノプロピル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１８－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－（３－アミノプロピル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１８－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－（３－アミノプロピル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１８－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１－（２－エトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１９）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（２－エトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１９－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－（２－エトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１９－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－（２－エトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１９－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－（２－エトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１９－ｉｖ）

２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－２０）

２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－２０－ｉ）

２－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－２０－ｉｉ）

２－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエ

ノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－２０－ｉｉｉ）
２－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－２０－ｉｖ）
Ｎ－（２－（オクタヒドロ－２Ｈ－キノリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２１）
Ｎ－（２－（（１Ｒ）－オクタヒドロ－２Ｈ－キノリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２１－ｉ）
Ｎ－（２－（（１Ｓ）－オクタヒドロ－２Ｈ－キノリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２１－ｉｉ）
Ｎ－（２－（２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２２）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２２－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２２－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２２－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２２－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２－エチル－１－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２３）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－エチル－１－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２３－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－エチル－１－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２３－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－エチル－１－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２３－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－エチル－１－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２３－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１，２－ジエチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２４）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジエチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２４－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジエチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２４－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジエチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２４－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジエチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２４－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２５）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２５－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２５－ｉｉ）

Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２６）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２６－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２６－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２６－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２６－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２７）

（Ｒ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２７－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２７－ｉｉ）

Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２８）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２８－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２８－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２８－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２８－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２９）

（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２９－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２９－ｉｉ）

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－２９）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３０－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３０－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３０－

ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３０－ｉｖ）
２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－３１）
２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－３１－ｉ）
２－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－３１－ｉｉ）
２－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－３１－ｉｉｉ）
２－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－３１－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３２）
Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３３）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３３－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３３－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３４）
Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３５）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３５－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３６）
Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３７）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３７－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３７－ｉｉ）
２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－３８）
（Ｒ）－２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，

３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－３８－ｉ）
（Ｓ）－２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－３８－ｉｉ）
Ｎ－（２－（２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクタ－７－エン－８－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－３９）
Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４０）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４０－ｉ）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４０－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４１）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４１－ｉ）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４１－ｉｉ）
Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４２）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４２－ｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４２－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４２－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４２－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４３）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４３－ｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４３－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－

５－アミン（Ｉ－４３－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４３－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４４）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４４－ｉ）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４４－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４５）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４５－ｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４５－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４５－ｉｖ）
Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４６）
Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４７）
Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４８）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４８－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４８－ｉｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４９）
（Ｒ）－６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－４９－ｉ）
（Ｓ）－６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－

５－アミン（Ｉ－４９－ｉｉ）
　６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５０）
　６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５０－ｉ）
　６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５０－ｉｉ）
　６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５０－ｉｉｉ）
　６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５０－ｉｖ）
　Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５１）
　（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５１－ｉ）
　（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５１－ｉｉ）
　Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５２）
　Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５２－ｉ）
　Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５２－ｉｉ）
　Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５２－ｉｉｉ）
　Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５２－ｉｖ）
　５－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ－５３）
　（Ｒ）－５－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ－５３－ｉ）
　（Ｓ）－５－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ－５３－ｉｉ）
　４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５４）
　４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエ

ノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５４－ｉ）
４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５４－ｉｉ）
４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５４－ｉｉｉ）
４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５４－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５５）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５５－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５５－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５５－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５６）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５６－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５６－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５６－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５６－ｉｖ）
４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５７）
（Ｒ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５７－ｉ）
（Ｓ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５７－ｉｉ）
４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５８）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５８－ｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５８－ｉｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５８－ｉｉｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５８－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５９）

（Ｒ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５９－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－５９－ｉｉ）

Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６０）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６０－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６０－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６０－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６０－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６１）

（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６１－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６１－ｉｉ）

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６２）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６２－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６２－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６２－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６２－ｉｖ）

２－（３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６３）

２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６３－ｉ）

２－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６３－ｉｉ）

２－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６３－ｉｉｉ）

２－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６３－ｉｖ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６４）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６４－ｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６４－ｉｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６４－ｉｉｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６４－ｉｖ）

４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６５）

４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６５－ｉ）

４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６５－ｉｉ）

４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６５－ｉｉｉ）

４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエ

ノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６５－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６６）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６６－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６６－ｉｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６７）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６７－ｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６７－ｉｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６７－ｉｉｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－６７－ｉｖ）
２－（３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６８）
（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６８－ｉ）
（Ｓ）－２－（３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６８－ｉｉ）
２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６９）
（Ｒ）－２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６９－ｉ）
（Ｓ）－２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－６９－ｉｉ）
Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７０）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７０－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７０－ｉｉ）

Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７１）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７１－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７１－ｉｉ）
２－（３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－７２）
（Ｒ）－２－（３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－７２－ｉ）
（Ｓ）－２－（３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－７２－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７３）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７３－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７３－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７４）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７４－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７４－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７４－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７４－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７５）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７５－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ

［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７５－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７５－ｉｖ）
２－（３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－７６）
２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－７６－ｉ）
２－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－７６－ｉｉ）
２－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－７６－ｉｉｉ）
２－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－７６－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７７）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７７－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７７－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７８）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７８－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７８－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７９）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７９－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７９－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７９－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ

［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－７９－ｉｖ）
２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－８０）
２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－８０－ｉ）
２－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－８０－ｉｉ）
２－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－８０－ｉｉｉ）
２－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（Ｉ－８０－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８１）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８１－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８１－ｉｉ）
４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８２）
（Ｒ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８２－ｉ）
（Ｓ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８２－ｉｉ）
Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８３）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８３－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８３－ｉｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８４）
（Ｒ）－６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８４－ｉ）

（Ｓ）－６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８４－ｉｉ）

Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８５）

（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８５－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８５－ｉｉ）

Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８６）

（Ｒ）－Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８６－ｉ）

（Ｓ）－Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８６－ｉｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８７）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８７－ｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８７－ｉｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８７－ｉｉｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８７－ｉｖ）

Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８８）

Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８８－ｉ）

Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８８－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８８－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール

－５－アミン（Ｉ－８８－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８９）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８９－ｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８９－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８９－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－８９－ｉｖ）
Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９０）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９０－ｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９０－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９０－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９０－ｉｖ）
４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９１）
４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９１－ｉ）
４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９１－ｉｉ）
４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９１－ｉｉｉ）
４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９１－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９２）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノ

ナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９２－ｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９２－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｓ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９２－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（４Ｓ，５Ｒ）－１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９２－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９３）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９３－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９３－ｉｉ）
Ｎ－（２－（ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９４）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９４－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９４－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９５）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９５－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９５－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９５－ｉｖ）
４－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９６）
４－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９６－ｉ）
４－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９６－ｉｉ）
４－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９６－ｉｉｉ）
４－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－

３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９６－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９７）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９７－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９７－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９７－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９７－ｉｖ）
Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９８）
Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９８－ｉ）
Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９８－ｉｉ）
Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９８－ｉｉｉ）
Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９８－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９９）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９９－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９９－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９９－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－９９－ｉｖ）
６－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１００）
６－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１００－ｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１００－ｉｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１００－ｉｉｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１００－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０１）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０１－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０１－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０１－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０１－ｉｖ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０２）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０２－ｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０２－ｉｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０２－ｉｉｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０２－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０３）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０３－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０３－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾ

ール－５－アミン（Ｉ－１０３－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０３－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０４）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０４－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０４－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０４－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０４－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０５）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０５－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０５－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０５－ｉｖ）
Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０６）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０６－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０６－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０６－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０６－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０７）

１－（６－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１０８）

Ｎ－（２－（１－（メチルスルホニル）－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１０９）

Ｎ－（２－（１－メチル－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１０）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１１）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１１－ｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１１－ｉｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１１－ｉｉｉ）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１１－ｉｖ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１２）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１２－ｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１２－ｉｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１２－ｉｉｉ）

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１２－ｉｖ）

Ｎ－（２－（１，２－ジメチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１３）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１３－ｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１３－ｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１３－ｉｉｉ）

Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１３－ｉｖ）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１４）

６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ

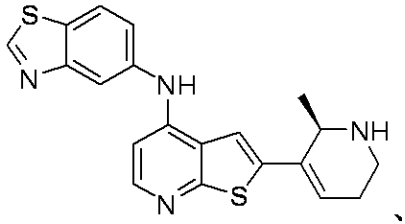
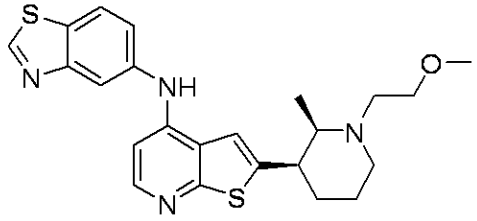
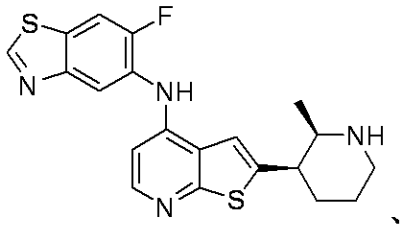
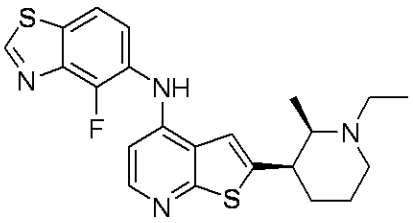
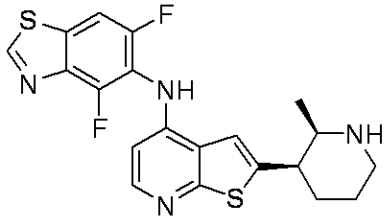
［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１４－ｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１４－ｉｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１４－ｉｉｉ）
６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１４－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１５）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１５－ｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１５－ｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１５－ｉｉｉ）
Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１５－ｉｖ）
Ｎ－（２－（２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１６）
Ｎ－（２－（１－メチル－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１７）
１－（４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１１８）
Ｎ－（２－（アゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１９）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（アゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１９－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（アゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１１９－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－メチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２０）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－メチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２０－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－メチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２０－ｉｉ）
Ｎ－（２－（１－エチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２１）
（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２１－ｉ）
（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（Ｉ－１２１－ｉｉ）
１－（４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）アゼパン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１２２）
（Ｒ）－１－（４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，

３－ｂ］ピリジン－２－イル）アゼパン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１２２－ｉ）（Ｓ）－１－（４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）アゼパン－１－イル）エタン－１－オン（Ｉ－１２２－ｉｉ）。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

【化８７】

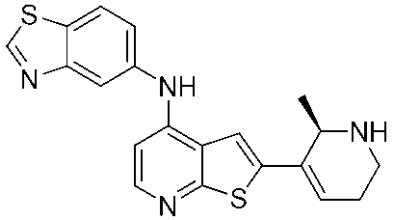

、

、

、

または


である。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

【化８８】

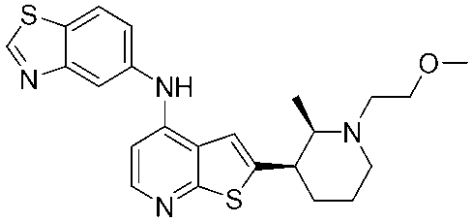


である。

【０１４５】

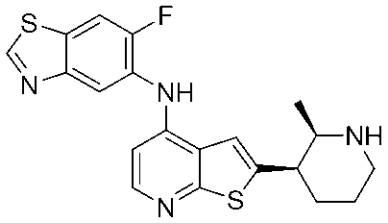
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

【化８９】

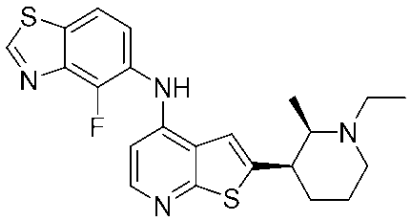


である。

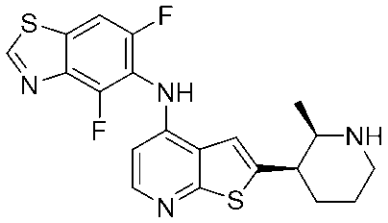
【０１４６】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、
【化９０】



である。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、
【化９１】

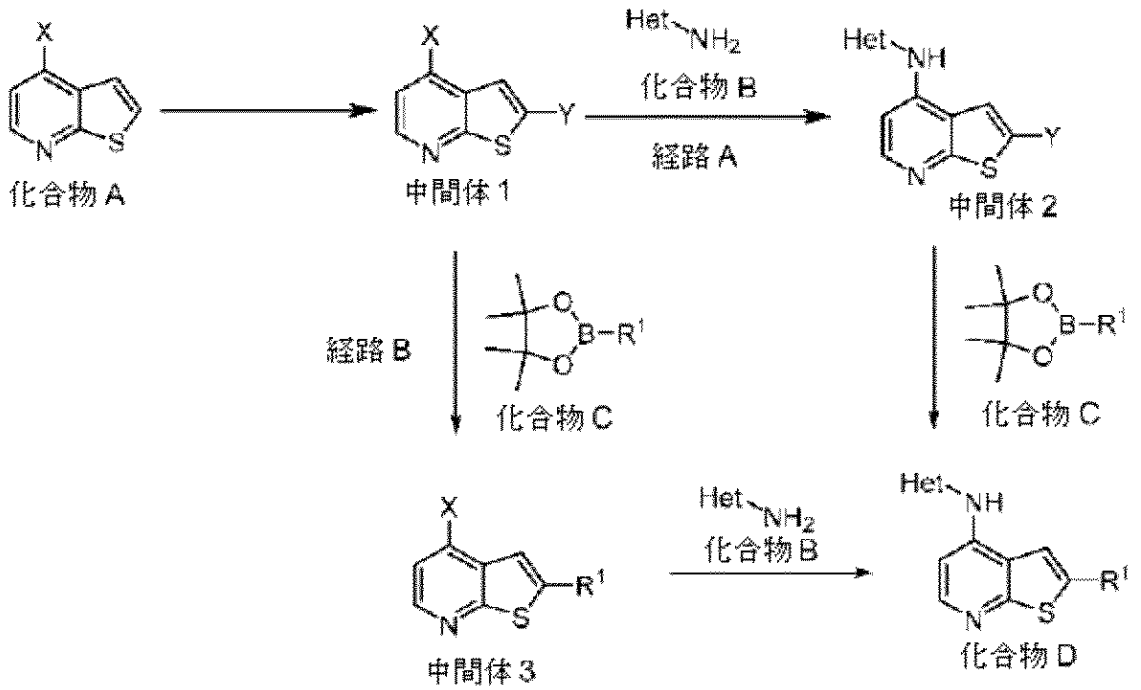


である。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、
【化９２】



、またはその薬学的に許容される塩である。
【０１４９】
合成プロセス
いくつかの実施形態では、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物は、スキームＩに従って調製される。
スキームＩ

【化９３】

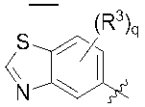



式中、Ｘ及びＹは脱離基（例えば、ブロモ、クロロ、及びヨードを含むハロゲン）であり、同じであっても異なっていてもよく、「Ｈｅｔ」は、（Ｒ$^{3}$）$_{q}$で置換された９員ヘテロアリールであり、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{3}$、及びｑは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０１５０】

したがって、いくつかの実施形態では、Ｘ及びＹは各々ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｘは、ブロモ、クロロ、及びヨードから選択される。いくつかの実施形態では、Ｘはブロモである。いくつかの実施形態では、Ｘはクロロである。いくつかの実施形態では、Ｘはヨードである。いくつかの実施形態では、Ｙは、ブロモ、クロロ、及びヨードから選択される。いくつかの実施形態では、Ｙはブロモである。いくつかの実施形態では、Ｙはクロロである。いくつかの実施形態では、Ｙはヨードである。いくつかの実施形態では、Ｘはクロロであり、Ｙはヨードである。いくつかの実施形態では、「Ｈｅｔ」は、０～４個のＲ$^{3}$基で置換されたベンゾチアゾリルである。いくつかの実施形態では、「Ｈｅｔ」は、１個のＲ$^{3}$基で置換されたベンゾチアゾイルである。いくつかの実施形態では、「Ｈｅｔ」は、２個のＲ$^{3}$基で置換されたベンゾチアゾリルである。いくつかの実施形態では、「Ｈｅｔ」は、３個のＲ$^{3}$基で置換されたベンゾチアゾリルである。いくつかの実施形態では、「Ｈｅｔ」は、４個のＲ$^{3}$基で置換されたベンゾチアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$はハロゲンである。いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{3}$は、ブロモ、クロロ、またはフルオロから独立的に選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$はブロモである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$はクロロである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$はフルオロである。いくつかの実施形態では、「Ｈｅｔ」は次式のものである。

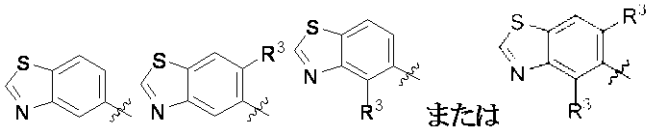
【化９４】




【０１５１】

いくつかの実施形態では、「Ｈｅｔ」は、

【化９５】

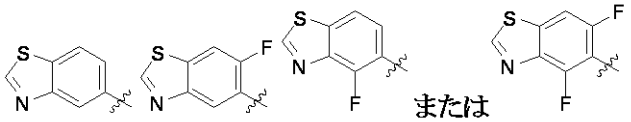


である。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、「Ｈｅｔ」は、

【化９６】

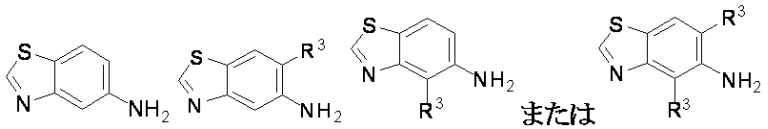


である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、化合物Ｄは、第１のパラジウム触媒及び第１の塩基の存在下で中間体３を化合物Ｂと接触させることによって調製される。いくつかの実施形態では、第１のパラジウム触媒は、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$である。いくつかの実施形態では、第１の塩基は、$Cs_2CO_3$である。いくつかの実施形態では、化合物Ｂは、

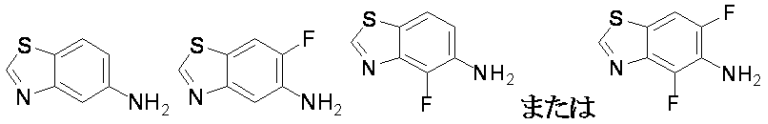
【化９７】



から選択され、

式中、$R^3$はハロゲンである。いくつかの実施形態では、各$R^3$は、ブロモ、クロロ、またはフルオロから独立的に選択される。いくつかの実施形態では、$R^3$はブロモである。いくつかの実施形態では、$R^3$はクロロである。いくつかの実施形態では、$R^3$はフルオロである。いくつかの実施形態では、化合物Ｂは、

【化９８】



である。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、中間体３は、第２のパラジウム触媒及び第２の塩基の存在下で中間体１を化合物Ｃと接触させることによって調製され、式中、$R^1$は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、第２のパラジウム触媒は、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$である。いくつかの実施形態では、第２の塩基は、ｔ－ＢｕＯＮａである。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、中間体１は、第３の塩基の存在下で化合物Ａを$X_2$と反応させることによって調製される。いくつかの実施形態では、第３の塩基は、リチウムジイソ

プロピルアミドである。いくつかの実施形態では、$X_2$は、$I_2$である。

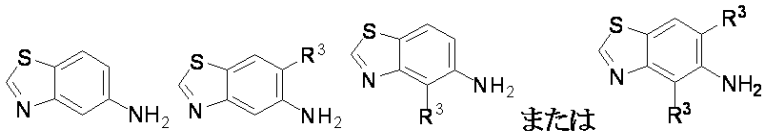
【０１５６】

いくつかの実施形態では、化合物Ｄは、第４のパラジウム触媒及び第４の塩基の存在下で中間体２を化合物Ｃと接触させることによって調製され、式中、$R^1$は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、第４のパラジウム触媒は、$Pd_2(dba)_3$である。いくつかの実施形態では、第４の塩基は、ＫＯＨである。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、中間体２は、酸の存在下で中間体１を化合物Ｂと接触させることによって調製される。いくつかの実施形態では、酸は、ｐ－ＴｓＯＨである。いくつかの実施形態では、化合物Ｂは、

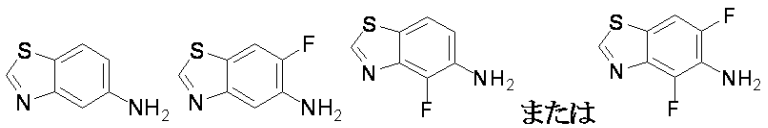
【化９９】



から選択され、

式中、$R^3$はハロゲンである。いくつかの実施形態では、各$R^3$は、ブロモ、クロロ、またはフルオロから独立的に選択される。いくつかの実施形態では、$R^3$はブロモである。いくつかの実施形態では、$R^3$はクロロである。いくつかの実施形態では、$R^3$はフルオロである。いくつかの実施形態では、化合物Ｂは、

【化１００】



である。

【０１５８】

組成物

いくつかの実施形態では、本明細書で報告する化合物は、１以上の他の成分との組成物として（例えば、組み合わせとして）提供され得る。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、本出願は、本明細書で報告する化合物（例えば、式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、及び／またはＩＶ’の化合物）またはその活性代謝物を含む、及び／または、例えばシステムもしくは環境（例えば、このシステムもしくは環境はＲＩＰＫ２活性を含み得る）と接触させた場合、または別様にシステムもしくは環境に投与した場合、当該化合物またはその活性代謝物を送達する、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、かかる組成物をシステムまたは環境に投与することにより、本明細書に記載されるＲＩＰＫ２活性の阻害が達成される。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような提供される組成物は、活性作用物質（例えば、式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、及び／またはＩＶ’の化合物）及び１以上の薬学的に許容される賦形剤を含むという意味で、医薬組成物であってもよい。いくつかのこのような実施形態では、提供される医薬組成物は、本明細書で報告する化合物（例えば、式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、及び／またはＩＶ’の化合物）、またはその活性代謝物を含む、及び／または、本明細書に記載される関連

性のあるシステムもしくは環境に（例えば、それを必要とする対象に）送達する。
【０１６１】
いくつかの実施形態では、本明細書で報告する１以上の化合物（例えば、式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、及び／またはＩＶ’の化合物）は、薬学的に許容される塩の形態で提供及び／または利用される。
【０１６２】
とりわけ、本出願は、本明細書で報告する化合物（例えば、式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、及び／またはＩＶ’の化合物）、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む、組成物を提供する。提供される組成物中の化合物の量は、生物学的試料または患者におけるＲＩＰＫ２を測定可能に阻害するのに有効であるようなものである。特定の実施形態では、提供される化合物または組成物は、かかる組成物を必要とする患者に投与するために製剤される。化合物及び組成物は、本出願の方法によれば、本明細書に記載される任意の疾患または障害を治療する、またはその重症度を低下させるのに有効な、任意の量及び任意の投与経路を使用して投与することができる。提供される化合物は、好ましくは、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位剤形で製剤される。本明細書で使用される「単位剤形」という表現は、治療しようとする患者に適切な作用物質の物理的に独立した単位を意味する。しかしながら、提供される化合物及び組成物の合計一日使用量は、適切な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者または生物についての具体的な有効用量レベルは、治療されている障害及び障害の重症度、用いられる特定の化合物の活性、用いられる特定の組成物及びその投与経路、患者の種、年齢、体重、性別、及び食事、対象の全身状態、投与の時間、用いられる特定の化合物の排泄速度、治療期間、用いられる特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物などを含む様々な要因に応じて、対象毎に異なる。
【０１６３】
提供される組成物は、治療されている状態の重症度に応じて、経口的に、非経口的に、吸入もしくは鼻内噴霧によって、局所的に（例えば、粉末、軟膏、もしくは液滴として）、直腸に、頬側に、膣内に、腹腔内に、大槽内に、または植え込みリザーバによって投与され得る。好ましくは、組成物は、経口投与、腹腔内投与、または静脈内投与される。特定の実施形態では、提供される化合物は、経口的または非経口的に、対象の体重を基準として１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの投与量レベルで、１日に１回以上、所望の治療効果が得られるように投与される。
【０１６４】
本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、及び頭蓋内の注射または注入技術を含む。提供される組成物の無菌注射用形態は、水性または油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当該技術分野で公知の技術に従って製剤され得る。無菌注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、例えば、１，３－ブタンジオール溶液としての、無菌注射用の溶液または懸濁液であってもよい。用いることのできる許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、溶媒または懸濁媒には、無菌の固定油が従来用いられている。
【０１６５】
この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含め、任意の無刺激固定油を用いることができる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用であり、同様に、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油は、特にそれらのポリオキシエチル化型において、有用である。これらの油の溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えばカルボキシメチルセルロース、またはエマルジョン及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤に一般的に使用されている同様の分散剤を含んでもよい。薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製

造で一般的に使用される、他の一般的に使用される界面活性剤、例えば、Ｔｗｅｅｎ、Ｓｐａｎ、及び他の乳化剤、またはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤の目的で使用され得る。

【０１６６】

注射用製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターに通して濾過することにより、または使用前に無菌水もしくは他の無菌注射用媒体に溶解もしくは分散され得る無菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【０１６７】

提供される化合物の効果を延長させるために、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩徐化させることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶質または非晶質の物質の液体懸濁液の使用によって達成することができる。化合物の吸収速度は、したがってその溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の吸収遅延は、化合物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作られる。化合物のポリマーに対する比、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（酸無水物）が含まれる。注射用デポー製剤はまた、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を封入することによって調製される。

【０１６８】

本明細書に記載される薬学的に許容される組成物は、限定するものではないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む、経口的に許容される任意の剤形で経口投与され得る。そのような固体剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合され得る。そのような剤形はまた、通常行われているように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースなどの滑沢剤及び他の錠剤化補助剤を含み得る。水性懸濁液が経口使用に必要とされるとき、活性成分は、乳化剤及び懸濁剤と組み合わされる。所望の場合、特定の甘味剤、香味剤、または着色剤を添加してもよい。

【０１６９】

経口投与のための固体剤形は、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒を含む。そのような固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、及び／またはａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保湿剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶解遅延剤、ｆ）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、及び／またはｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。活性化合物は、上述の１以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態であってもよい。

【０１７０】

同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質の充填されたゼラチンカプセル中の充填剤として用いることもできる。錠剤、ドラジェ、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティングなどのコーティング及びシェル（すなわち緩衝剤）、ならびに医薬製剤

技術分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。これらは場合により乳白剤を含んでもよく、また、腸管の特定の部分のみで、すなわち優先的に、場合により遅延した様式で、活性成分（複数可）を放出するように、組成物の一部であってもよい。使用され得る埋封組成物の例は、ポリマー物質及びワックスを含む。

【０１７１】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤を含むが、これに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野で一般的に使用されている不活性希釈剤、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤などのアジュバントを含み得る。

【０１７２】

あるいは、本明細書に記載される薬学的に許容される組成物は、直腸または膣への投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、好適な非刺激性賦形剤または担体で、室温では固体であるが体温（例えば、直腸または膣の温度）で液体であり、したがって直腸または膣腔内で溶けて活性化合物を放出するものと、本出願の化合物を混合することにより、調製することができる。かかる物質としては、カカオバター、坐剤ワックス（例えば、蜜ろう）、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【０１７３】

本明細書に記載される薬学的に許容される組成物は、特に治療の標的が、目、皮膚、または下部腸管の疾患など、局所的適用により容易に到達可能な領域または器官を含むとき、局所的に投与してもよい。下部腸管への局所的適用は、直腸坐剤製剤（上記参照）または好適な浣腸製剤で行うことができる。

【０１７４】

提供される化合物の局所的投与または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤、またはパッチを含む。活性成分は、薬学的に許容される担体及び必要に応じて任意の必要な保存剤またはバッファーと無菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本出願の範囲内にあることが企図される。さらに、本出願は、身体への化合物の制御送達をもたらす追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分配することによって作製され得る。吸収向上剤もまた、皮膚への化合物の流動を増加させるために使用され得る。速度は、速度制御膜を用いるか、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させるかのいずれかにより、制御され得る。

【０１７５】

局所的適用の場合、提供される薬学的に許容される組成物は、１以上の担体に懸濁または溶解した活性成分を含む好適な軟膏に製剤され得る。本出願の化合物の局所的投与のための担体としては、限定するものではないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水が挙げられる。あるいは、提供される薬学的に許容される組成物は、１以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解した活性成分を含む好適なローションまたはクリームに製剤され得る。好適な担体は、限定するものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水を含む。

【０１７６】

眼用の場合、提供される薬学的に許容される組成物は、等張のｐＨ調節された無菌食塩

水中の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張のｐＨ調節された無菌食塩水溶液として製剤されてもよく、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を含んでも含まなくてもよい。あるいは、眼用の場合、薬学的に許容される組成物は、ペトロラタムなどの軟膏に製剤され得る。

【０１７７】

本出願の薬学的に許容される組成物は、鼻腔エアロゾルまたは吸入によって投与されてもよい。かかる組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、食塩水溶液として調製され得る。

【０１７８】

最も好ましくは、本出願の薬学的に許容される組成物は、経口投与のために製剤される。

【０１７９】

適用形態及び使用

本出願は、本明細書に記載される化合物及び／または組成物の、例えば、本明細書に記載される活性及び／または特徴を考慮した、様々な使用及び適用形態を提供する。いくつかの実施形態では、かかる使用は、治療及び／または診断における使用を含み得る。あるいは、いくつかの実施形態では、かかる使用は、研究、生産、及び／または他の技術的な使用を含み得る。

【０１８０】

一態様において、本出願は、例えば、ＮＯＤ１、ＮＯＤ２、及び／またはＲＩＰＫ２に関連する障害（例えば、炎症性障害または自己炎症性障害）を治療する、防止する、または発生リスクを低減させるために、本出願の１以上の化合物（例えば、式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、及び／またはＩＶ’の化合物）を対象に投与することを含む方法を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、本出願の化合物（例えば、式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、及び／またはＩＶ’の化合物）は、ＲＩＰＫ２の阻害剤である。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、本出願は、提供される化合物、または当該化合物を含む組成物を対象に投与することを含む、対象におけるＲＩＰＫ２を阻害する方法に関する。

【０１８２】

生物学的試料中の酵素の阻害は、当業者に知られる様々な目的のために有用である。かかる目的の例としては、生物学的アッセイ、遺伝子発現研究、及び生物学的標的同定が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、本出願は、炎症性障害、自己免疫障害、あるいは生物学的試料中のＮＯＤ１、ＮＯＤ２、及び／またはＲＩＰＫ２に関連する障害を治療する方法であって、本明細書で報告する化合物または組成物（例えば、式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、及び／またはＩＶ’の化合物）と当該生物学的試料を接触させるステップを含む、方法に関する。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される１以上の化合物及び／または組成物は、例えば、本明細書に記載される化合物または組成物を対象に投与することを含む、ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療する方法として有用である。いくつかの実施形態では、障害は、炎症性障害、自己免疫障害、あるいはＮＯＤ１、ＮＯＤ２、及び／またはＲＩＰＫ２に関連する障害である。いくつかの実施形態では、障害は炎症性障害である。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される。いくつかの実施形態では、炎症性障害は炎症性腸疾患である。いくつかの実施形態では、炎症性障害はサルコイドーシスである。いくつかの実施形態では、炎症性障害は

炎症性関節炎である。いくつかの実施形態では、炎症性障害はクローン病である。いくつかの実施形態では、炎症性障害は腹膜炎である。いくつかの実施形態では、炎症性障害は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、炎症性障害は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、炎症性障害はウェゲナー肉芽腫症である。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される１以上の化合物及び／または組成物は、医薬において有用である。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、本出願は、患者におけるＲＩＰＫ２を阻害するための、本明細書に記載される化合物及び／または組成物の使用に関する。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、本出願は、ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための、本明細書に記載される化合物及び／または組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２によって媒介される障害は、炎症性障害、自己免疫障害、あるいはＮＯＤ１及び／またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、本出願は、ＲＩＰＫ２を阻害する薬品の製造において使用するための、本明細書に記載される化合物及び／または組成物の使用に関する。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、本出願は、ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための薬品の製造において使用するための、本明細書に記載される化合物及び／または組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２によって媒介される障害は、炎症性障害、自己免疫障害、あるいはＮＯＤ１及び／またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、本出願は、ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するのに使用するための、本明細書に記載される化合物または組成物に関する。いくつかの実施形態では、ＲＩＰＫ２によって媒介される障害は、炎症性障害、自己免疫障害、あるいはＮＯＤ１及び／またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、本出願は、炎症性障害、自己免疫障害、あるいはＮＯＤ１及び／またはＮＯＤ２受容体に関連する障害を治療するのに使用するための、本明細書に記載される化合物または組成物に関する。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される。

【０１９２】

例示的な実施形態

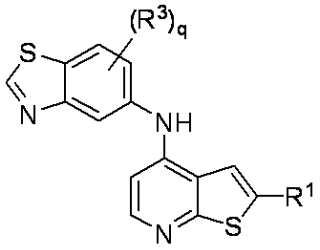
下記に提示する実施形態は、本出願に記載する化合物、組成物、方法、及び使用の例である。

【０１９３】

実施形態１．

式（Ｉ）の化合物

【化１０１】



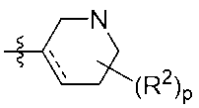
I

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１員スピロ環式縮合複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されており、
各$R^2$は、独立的に、ハロゲン、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－$SO_2$Ｒ、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている３～７員飽和複素環式環であり、
各Ｒは、独立的に、水素、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、もしくは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環であるか、または、
窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される１個もしくは２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素環式環を形成し、
各$R^3$は、独立的に、ハロゲン、ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＲ、または場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族であり、
ｐは０～４であり、
ｑは０～４である、前記化合物。

【０１９４】
実施形態２．
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されている、実施形態１に記載の化合物。

【０１９５】
実施形態３．
$R^1$は、

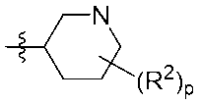
【化１０２】



である、実施形態１または２に記載の化合物。

【０１９６】
実施形態４．
$R^1$は、

【化１０３】



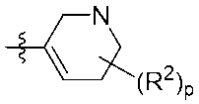
である、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【０１９７】

実施形態５．

Ｒ$^{1}$は、

【化１０４】



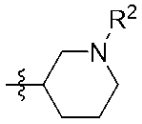
である、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【０１９８】

実施形態６．

Ｒ$^{1}$は、

【化１０５】



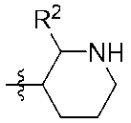
である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。

【０１９９】

実施形態７．

Ｒ$^{1}$は、

【化１０６】



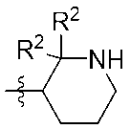
である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。

【０２００】

実施形態８．

Ｒ$^{1}$は、

【化１０７】



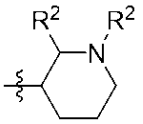
である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。

【０２０１】

実施形態９．

Ｒ$^{1}$は、

【化１０８】



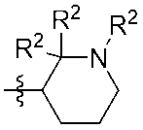
である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。

【０２０２】

実施形態１０．

Ｒ$^{1}$は、

【化１０９】



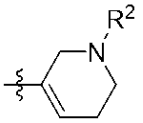
である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。

【０２０３】

実施形態１１．

Ｒ$^{1}$は、

【化１１０】



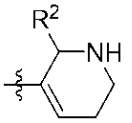
である、実施形態１～３または５のいずれか１つに記載の化合物。

【０２０４】

実施形態１２．

Ｒ$^{1}$は、

【化１１１】



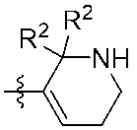
である、実施形態１～３または５のいずれか１つに記載の化合物。

【０２０５】

実施形態１３．

Ｒ$^{1}$は、

【化１１２】



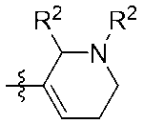
である、実施形態１～３または５のいずれか１つに記載の化合物。

【０２０６】

実施形態１４．

Ｒ$^{1}$は、

【化１１３】



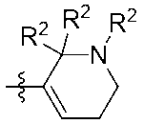
である、実施形態１～３または５のいずれか１つに記載の化合物。

【０２０７】

実施形態１５．

Ｒ[1]は、

【化１１４】



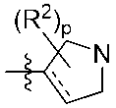
である、実施形態１～３または５のいずれか１つに記載の化合物。

【０２０８】

実施形態１６．

Ｒ[1]は、

【化１１５】



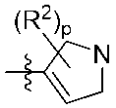
である、実施形態１または２に記載の化合物。

【０２０９】

実施形態１７．

Ｒ[1]は、

【化１１６】



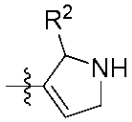
である、実施形態１、２、または１６のいずれか１つに記載の化合物。

【０２１０】

実施形態１８．

Ｒ[1]は、

【化１１７】



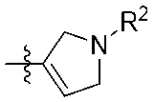
である、実施形態１、２、１６、または１７のいずれか１つに記載の化合物。

【０２１１】

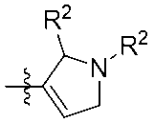
実施形態１９．

Ｒ[1]は、

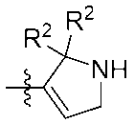
【化１１８】



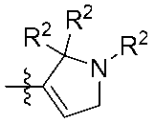
である、実施形態１、２、１６、または１７のいずれか１つに記載の化合物。
【０２１２】
実施形態２０．
Ｒ[1]は、
【化１１９】



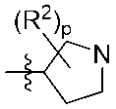
である、実施形態１、２、１６、または１７のいずれか１つに記載の化合物。
【０２１３】
実施形態２１．
Ｒ[1]は、
【化１２０】



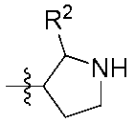
である、実施形態１、２、１６、または１７のいずれか１つに記載の化合物。
【０２１４】
実施形態２２．
Ｒ[1]は、
【化１２１】



である、実施形態１、２、１６、または１７のいずれか１つに記載の化合物。
【０２１５】
実施形態２３．
Ｒ[1]は、
【化１２２】

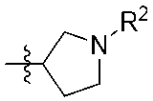


である、実施形態１、２、または１６のいずれか１つに記載の化合物。
【０２１６】
実施形態２４．
Ｒ[1]は、
【化１２３】



である、実施形態１、２、１６、または２３のいずれか１つに記載の化合物。
【０２１７】
実施形態２５．
Ｒ[1]は、

【化１２４】



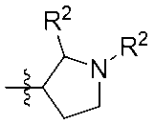
である、実施形態１、２、１６、または２３のいずれか１つに記載の化合物。

【０２１８】

実施形態２６．

$R^1$は、

【化１２５】



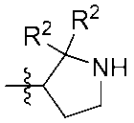
である、実施形態１、２、１６、または２３のいずれか１つに記載の化合物。

【０２１９】

実施形態２７．

$R^1$は、

【化１２６】



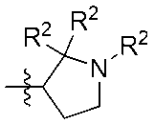
である、実施形態１、２、１６、または２３のいずれか１つに記載の化合物。

【０２２０】

実施形態２８．

$R^1$は、

【化１２７】



である、実施形態１、２、１６、または２３のいずれか１つに記載の化合物。

【０２２１】

実施形態２９．

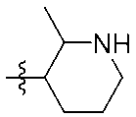
$R^2$は、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【０２２２】

実施形態３０．

$R^1$は、

【化１２８】



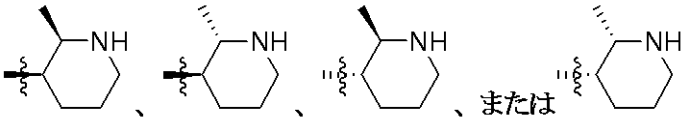
である、実施形態１～３、７、または２９のいずれか１つに記載の化合物。

【０２２３】

実施形態３１．

$R^1$は、

【化１２９】



、、、または

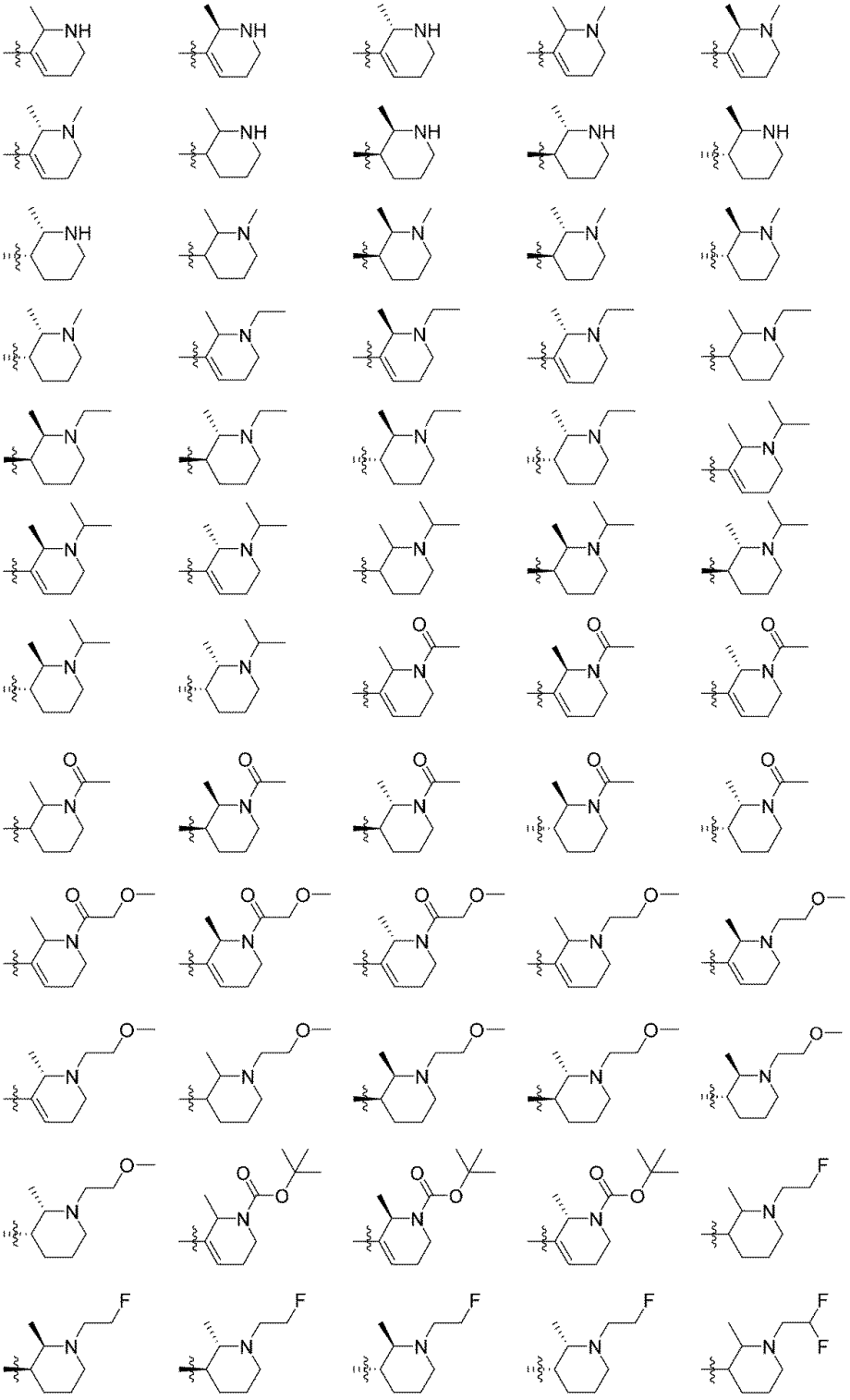
である、実施形態１～３、７、２９、または３０のいずれか１つに記載の化合物。

【０２２４】

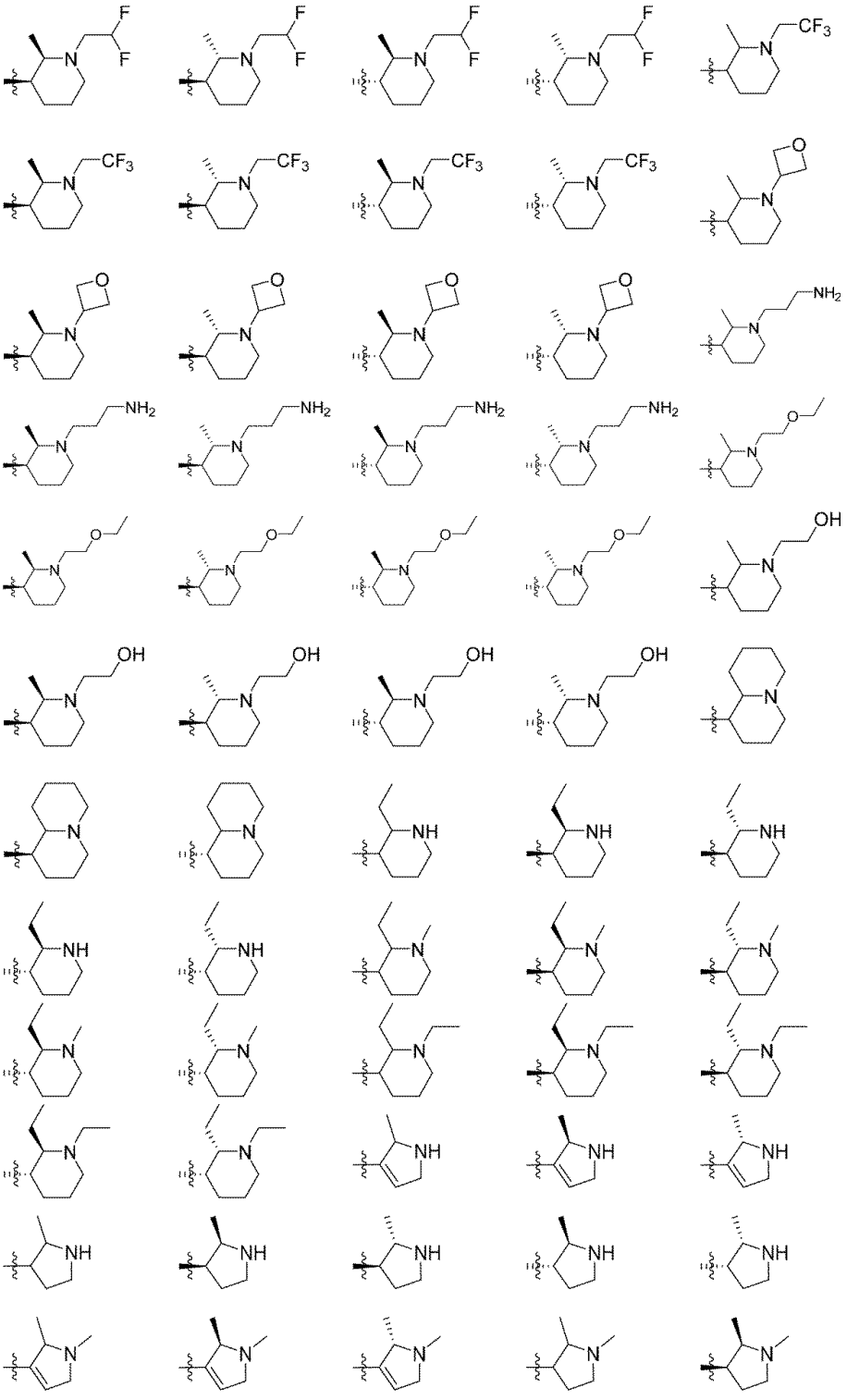
実施形態３２．

$R^1$は、以下から選択される、実施形態１に記載の化合物。

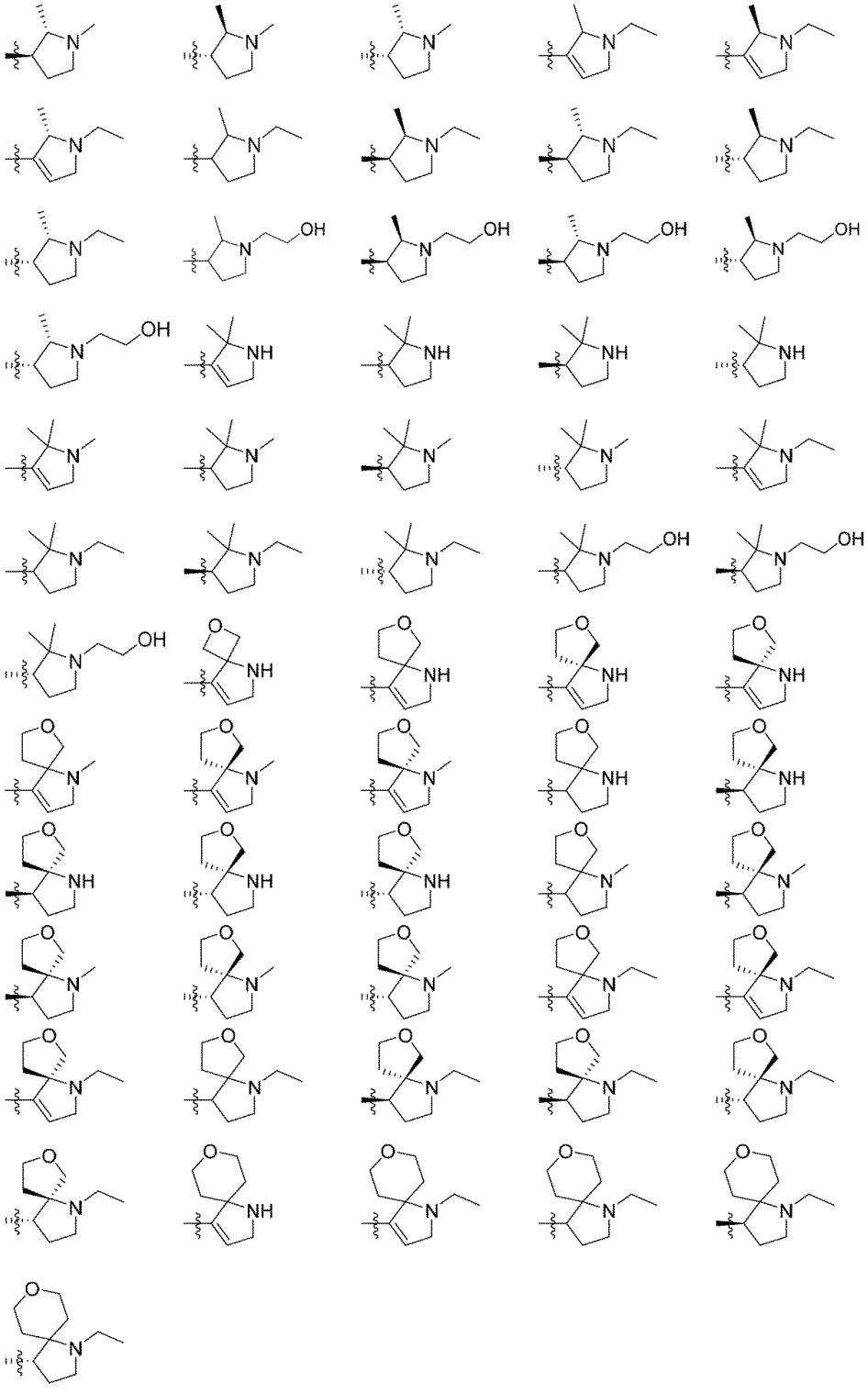
【化１３０】



【化１３１】



【化１３２】

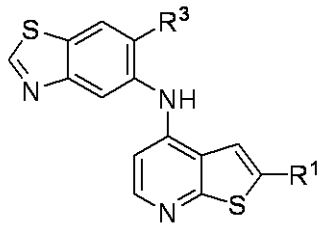


【０２２５】

実施形態３３．

前記化合物は、式ＩＩ：

【化１３３】



ＩＩ

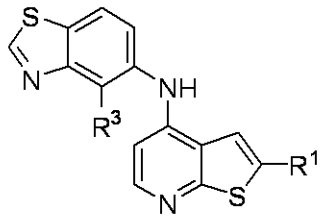
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３２のいずれかに記載の化合物。

【０２２６】

実施形態３４．

前記化合物は、式ＩＩＩ：

【化１３４】



ＩＩＩ

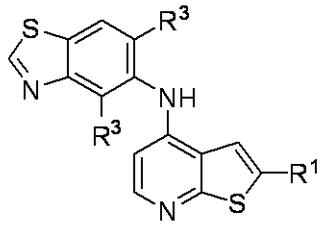
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３２のいずれかに記載の化合物。

【０２２７】

実施形態３５．

前記化合物は、式ＩＶ：

【化１３５】



ＩＶ

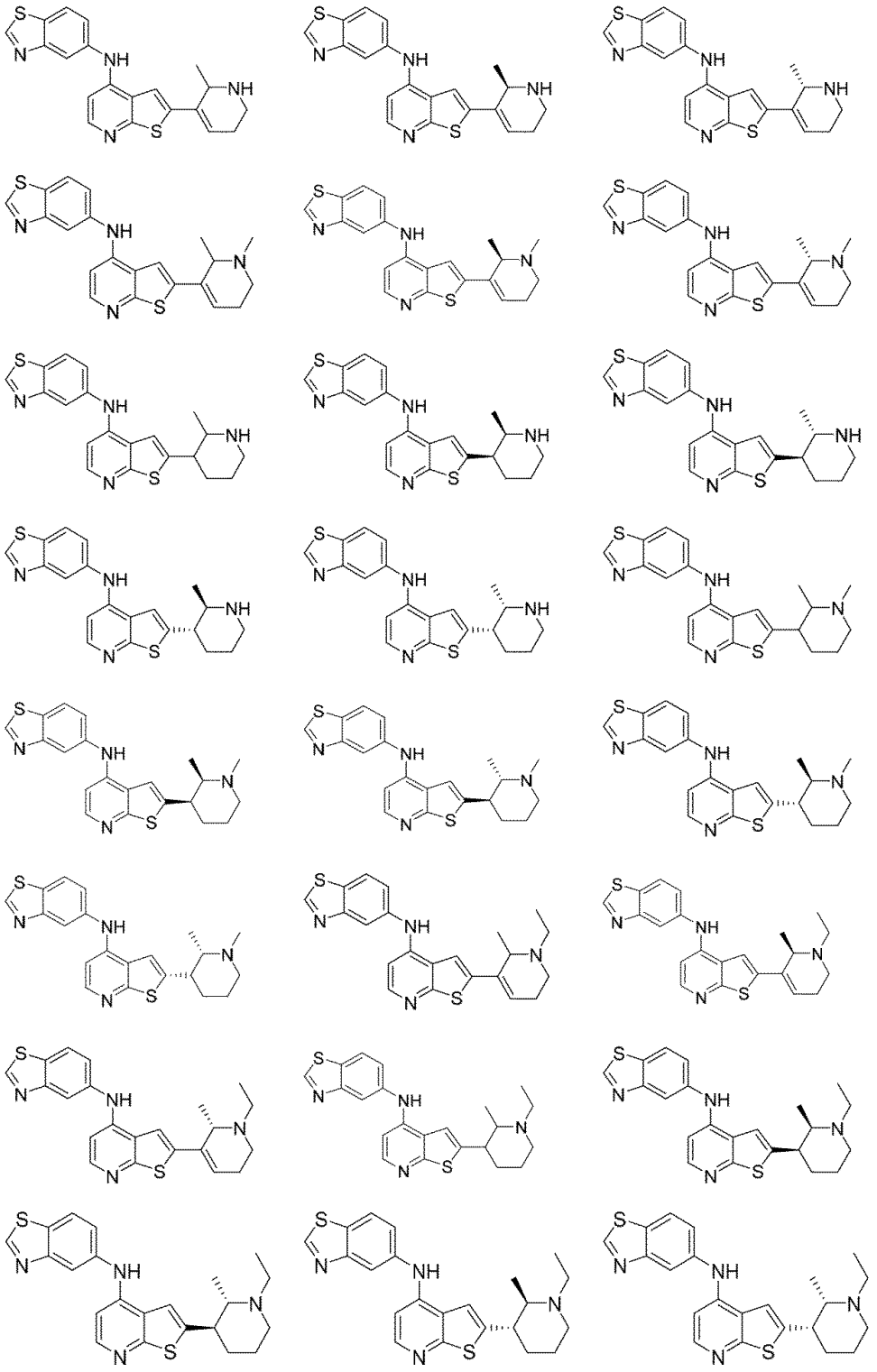
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３２のいずれかに記載の化合物。

【０２２８】

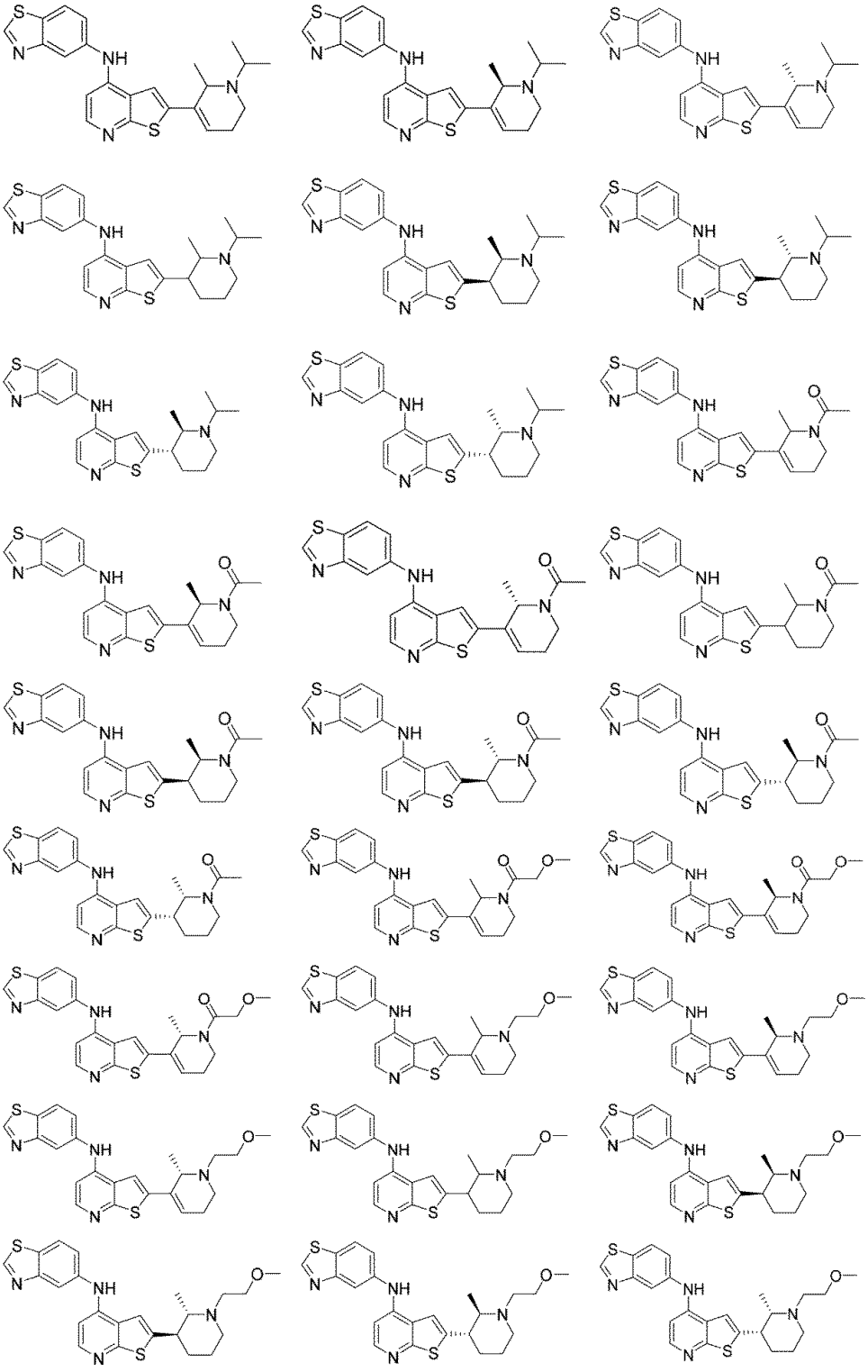
実施形態３６．

前記化合物は、以下から選択される、実施形態１に記載の化合物。

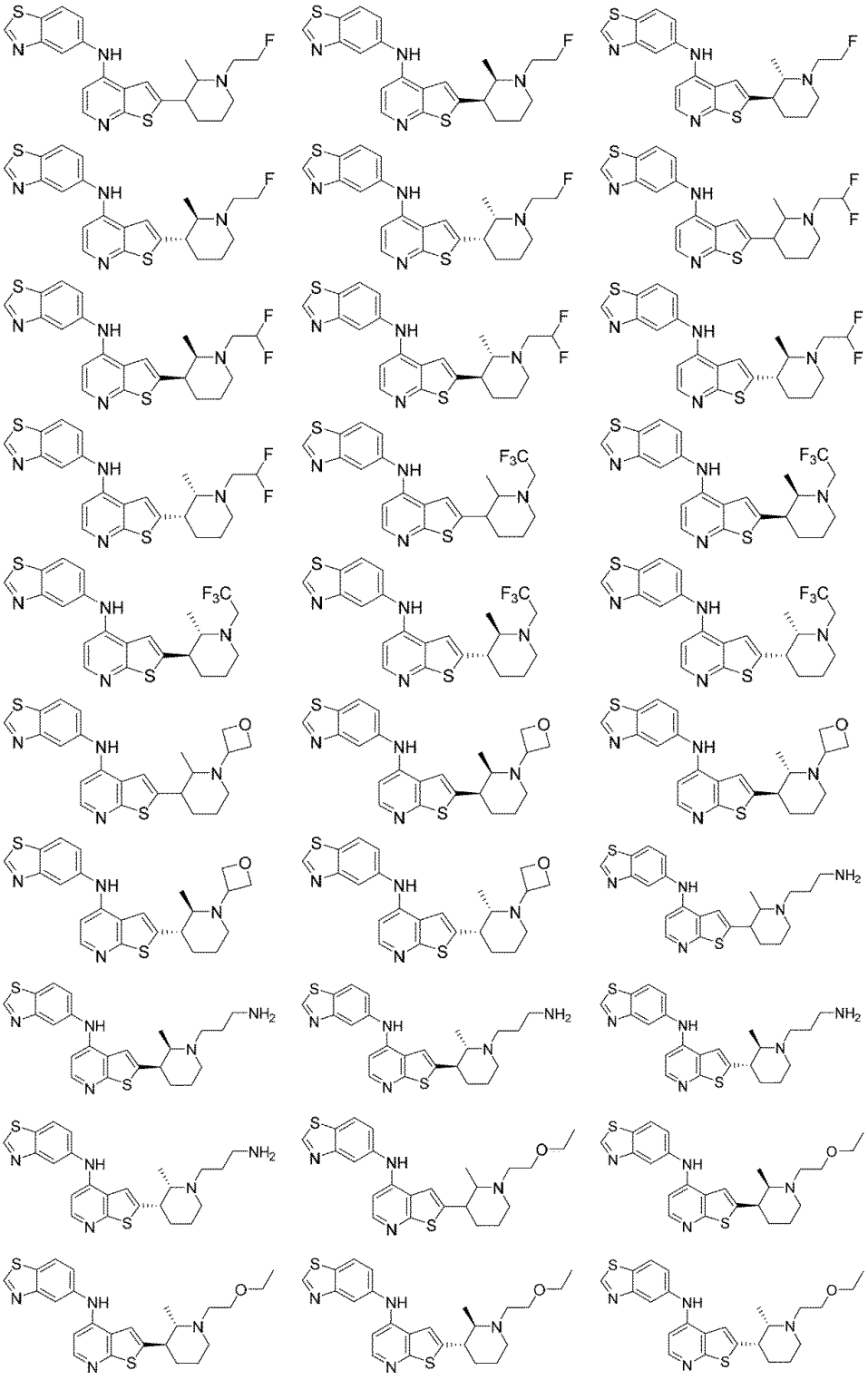
【化１３６】



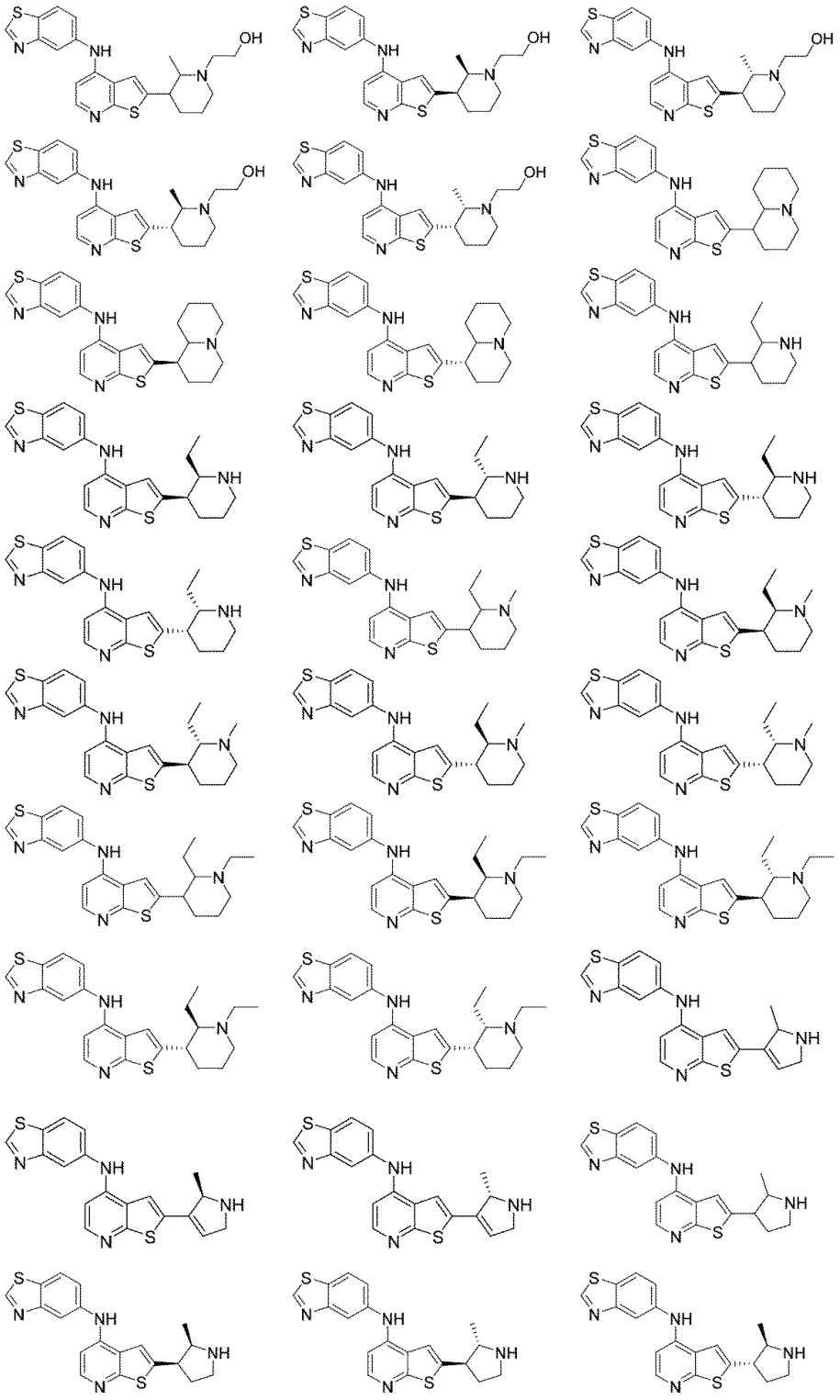
【化１３７】



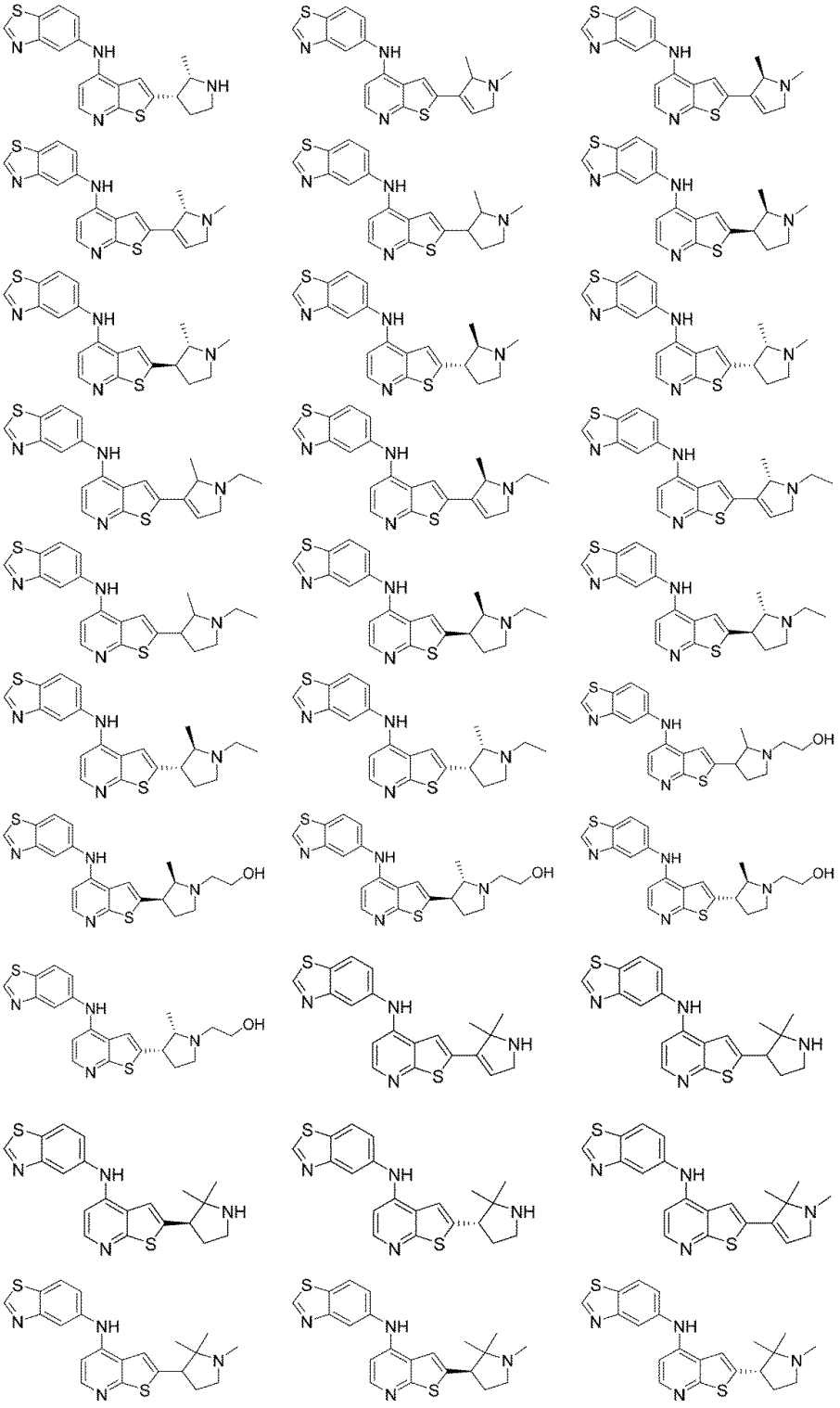
【化１３８】



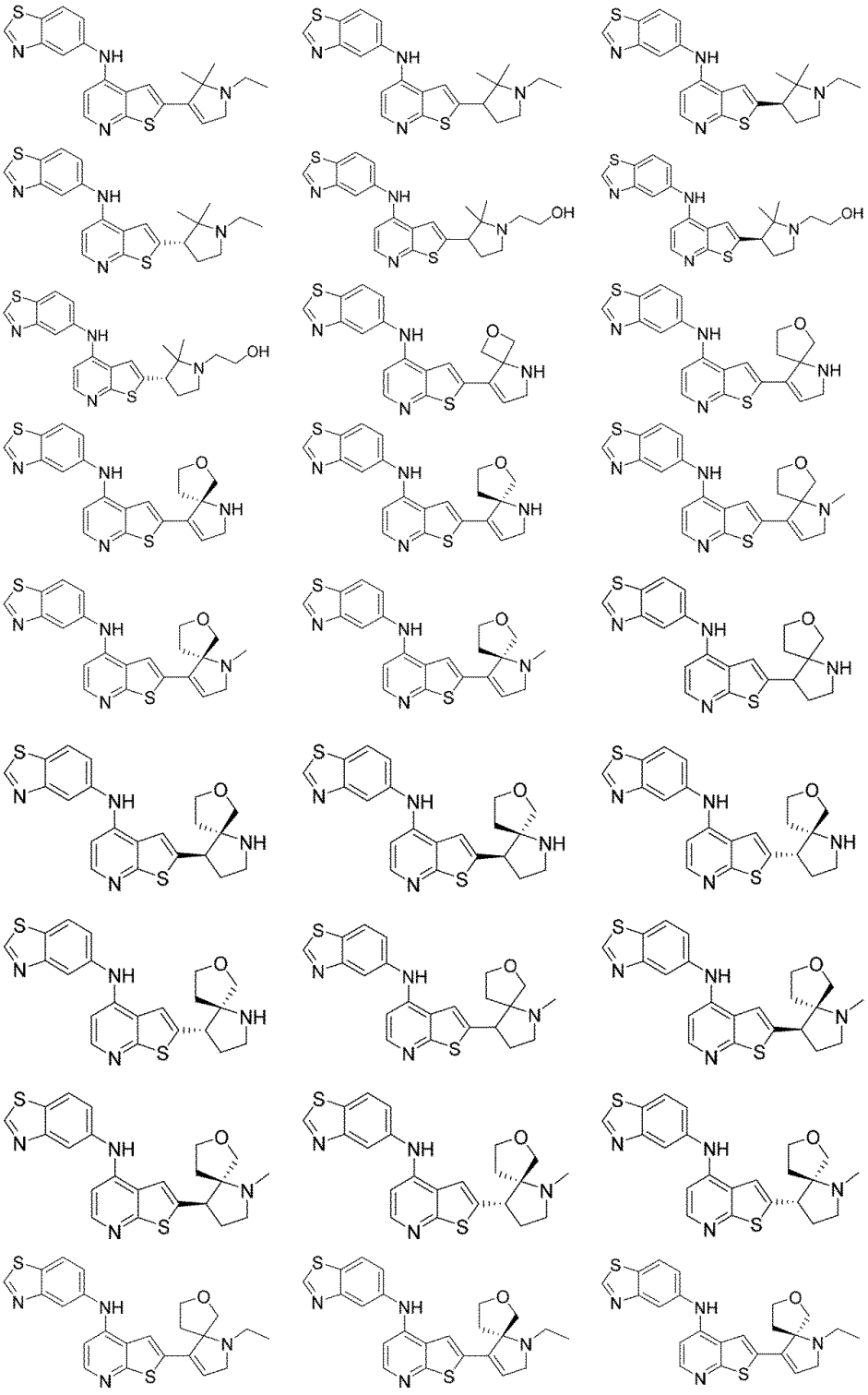
【化１３９】



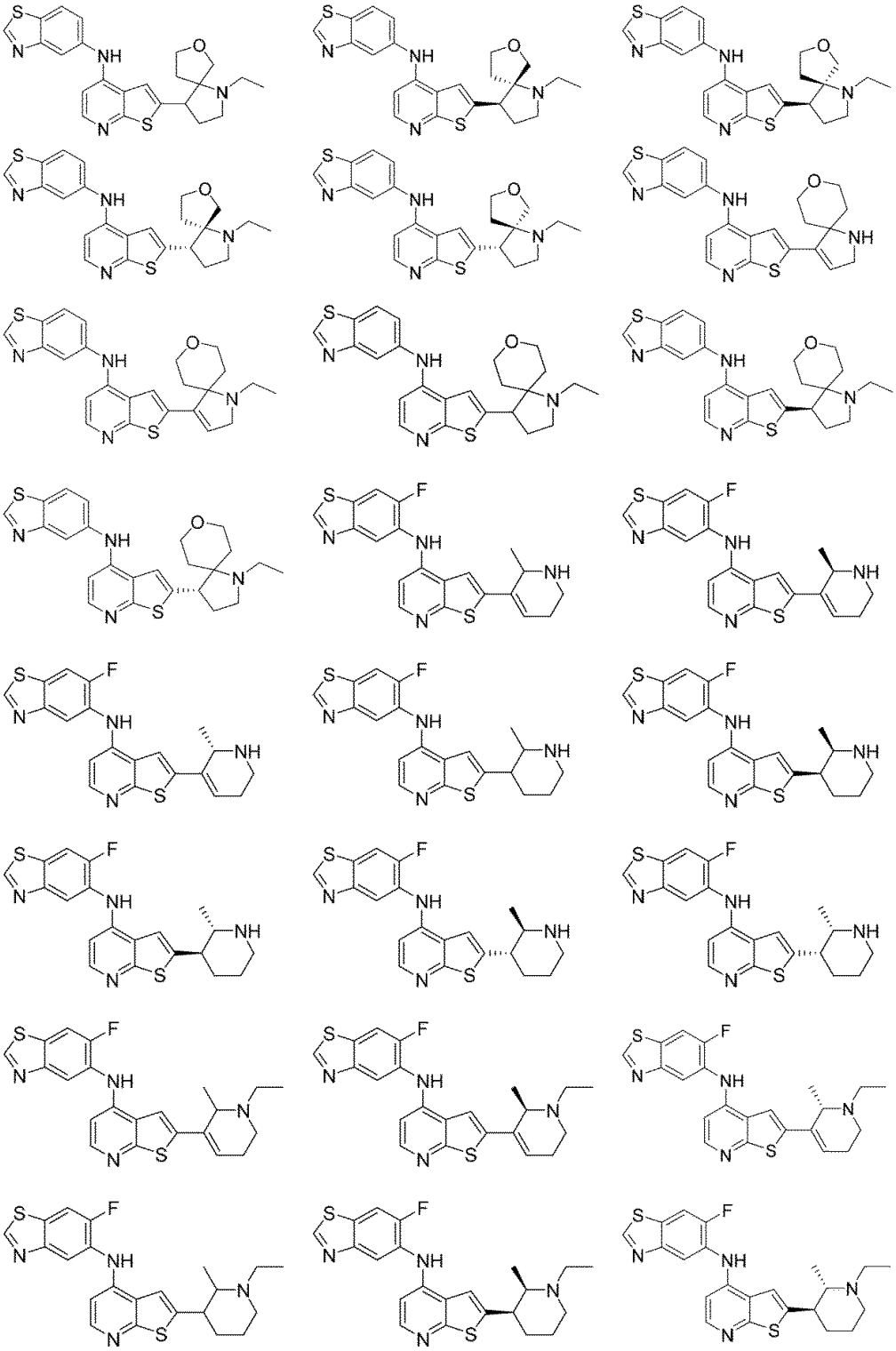
【化１４０】



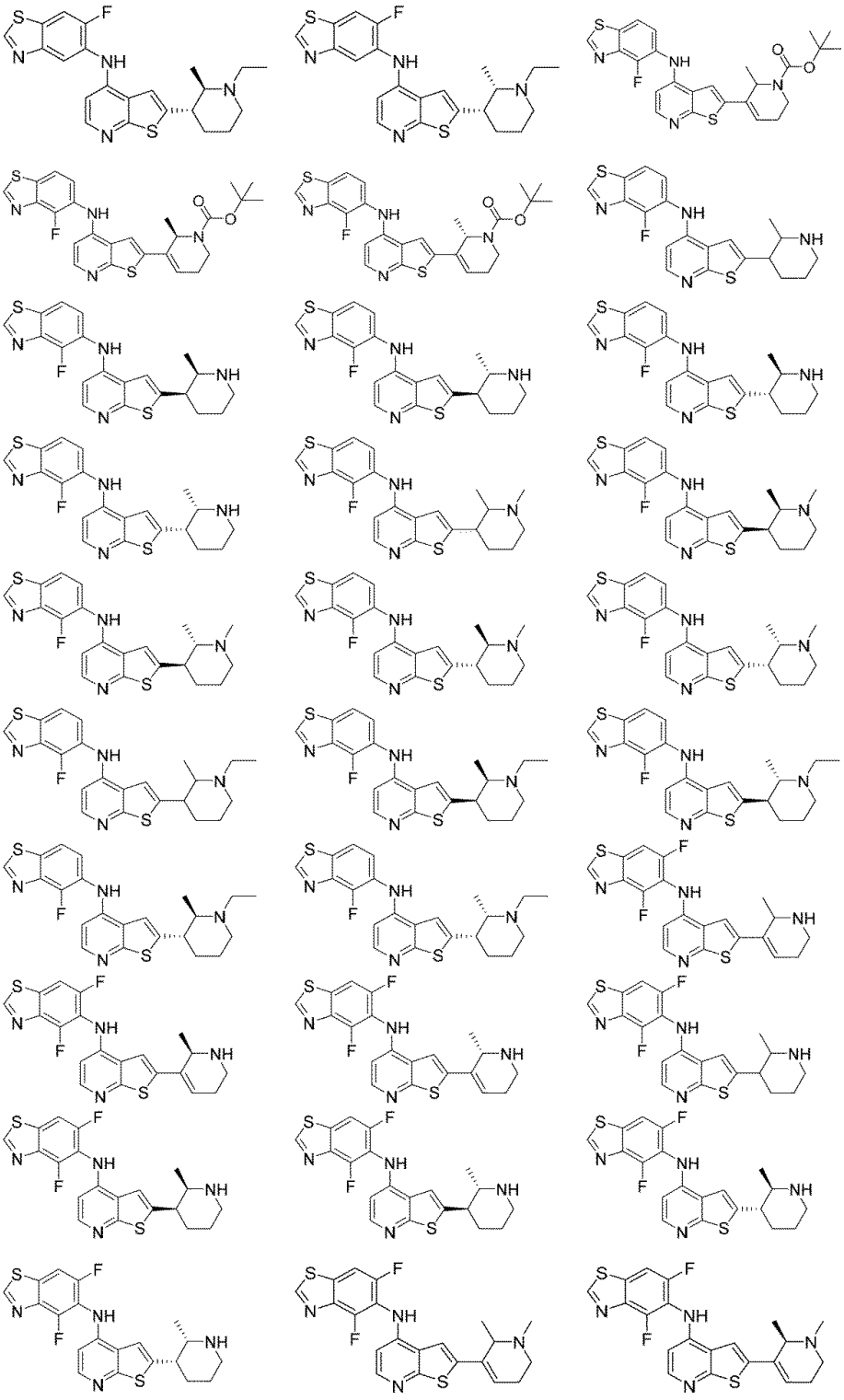
【化１４１】



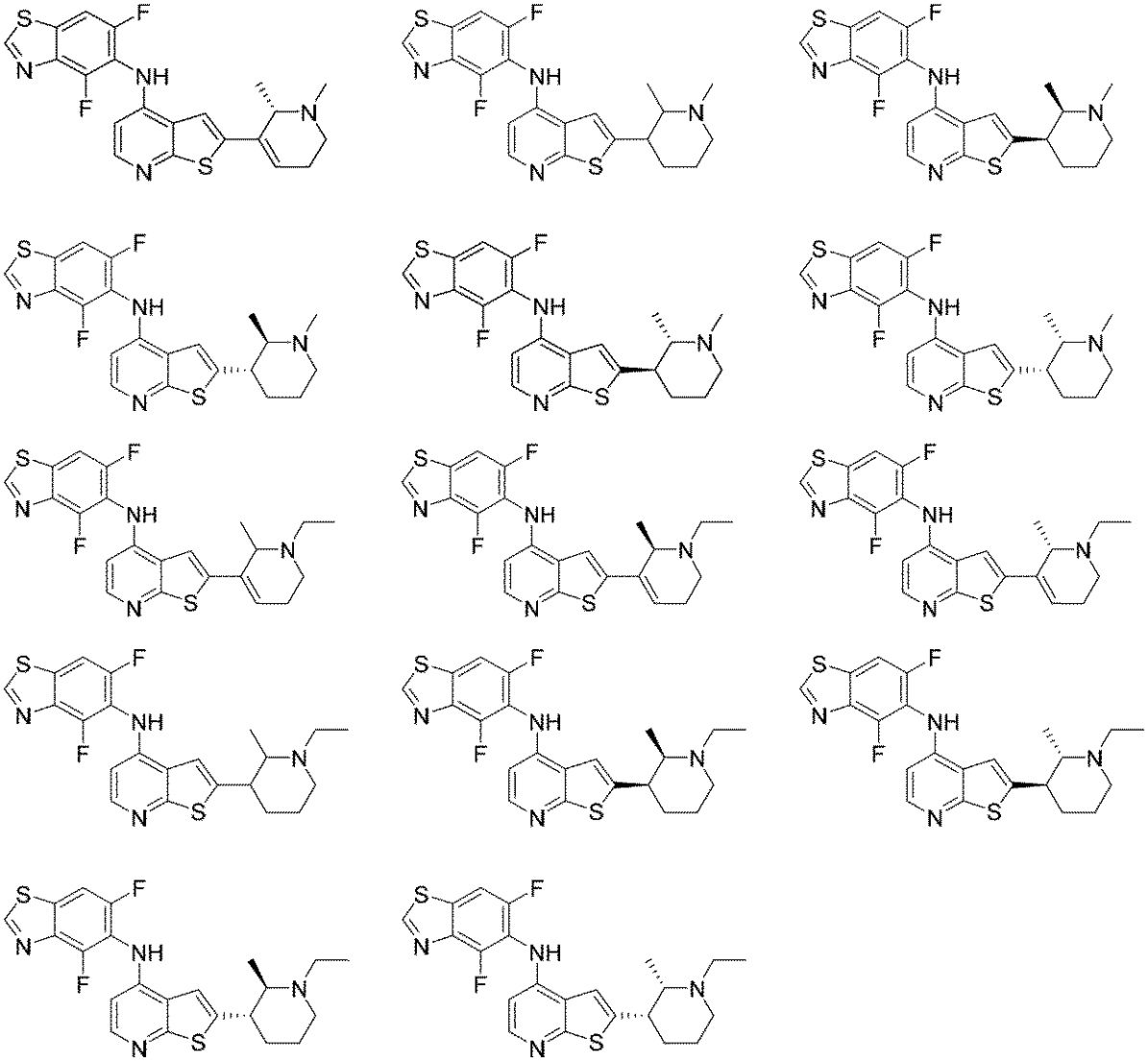
【化１４２】



【化１４３】



【化１４４】

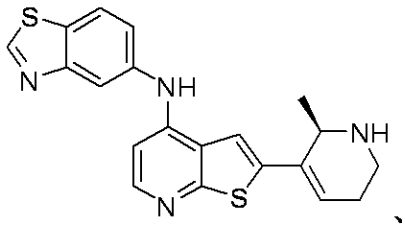
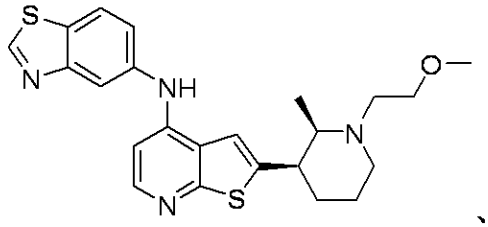
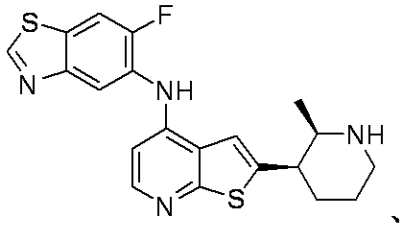
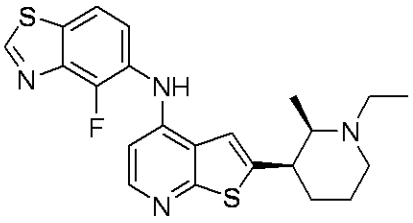
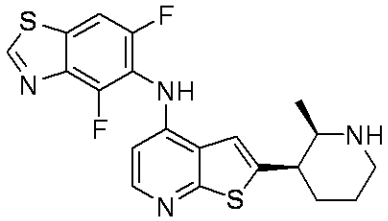


【０２２９】

実施形態３７．

前記化合物は、

【化１４５】


、

、

、

または


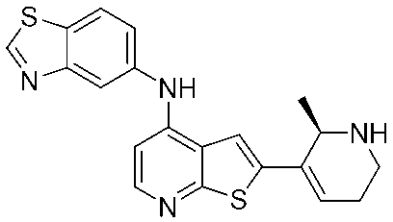
である、実施形態１に記載の化合物。

【０２３０】

実施形態３８．

前記化合物は、

【化１４６】



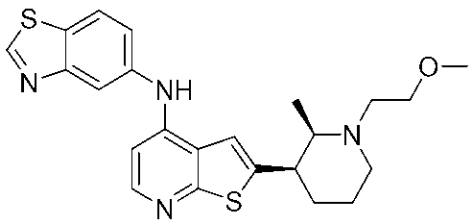
である、実施形態１に記載の化合物。

【０２３１】

実施形態３９．

前記化合物は、

【化１４７】



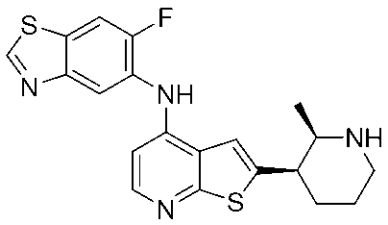
である、実施形態１に記載の化合物。

【０２３２】

実施形態４０．

前記化合物は、

【化１４８】



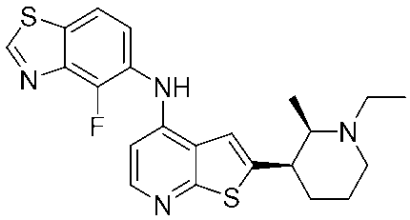
である、実施形態１に記載の化合物。

【０２３３】

実施形態４１．

前記化合物は、

【化１４９】



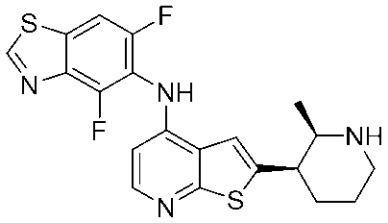
である、実施形態１に記載の化合物。

【０２３４】

実施形態４２．

前記化合物は、

【化１５０】



である、実施形態１に記載の化合物。

【０２３５】

実施形態４３．

実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

【０２３６】

実施形態４４．

生物学的試料または患者におけるＲＩＰＫ２を阻害する方法であって、前記生物学的試料を接触させること、または実施形態１～４２のいずれか１つに記載の治療有効量もしくはその組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【０２３７】

実施形態４５．

実施形態１～４２のいずれか１つに記載の治療有効量またはその組成物を患者に投与することを含む、前記患者におけるＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療する方法。

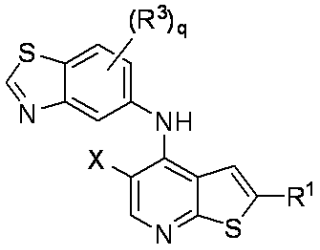
【０２３８】

実施形態４６．

ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態４５に記載の方法。

【０２３９】
実施形態４７．
前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態４６に記載の方法。
【０２４０】
実施形態４８．
前記炎症性障害は炎症性腸疾患である、実施形態４６または４７に記載の方法。
【０２４１】
実施形態４９．
医薬に使用するための、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物。
【０２４２】
実施形態５０．
生物学的試料または患者におけるＲＩＰＫ２を阻害するための、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。
【０２４３】
実施形態５１．
ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。
【０２４４】
実施形態５２．
ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態５１に記載の使用。
【０２４５】
実施形態５３．
前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態５２に記載の使用。
【０２４６】
実施形態５４．
ＲＩＰＫ２を阻害する薬品の製造における、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。
【０２４７】
実施形態５５．
ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための薬品の製造における、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。
【０２４８】
実施形態５６．
ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態５５に記載の使用。
【０２４９】
実施形態５７．
前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態５６に記載の使用。
【０２５０】
実施形態５８．
ｐは１、２、または３である、実施形態１～３５のいずれか１つに記載の化合物。
【０２５１】

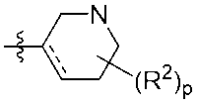
実施形態５９．
ｐは１である、実施形態５８に記載の化合物。
【０２５２】
実施形態６０．
ｐは２である、実施形態５８に記載の化合物。
【０２５３】
実施形態６１．
ｐは３である、実施形態５８に記載の化合物。
【０２５４】
実施形態６２．
$R^2$は$C_{1-6}$脂肪族である、実施形態２９に記載の化合物。
【０２５５】
実施形態６３．
$R^2$はメチルまたはエチルである、実施形態６２に記載の化合物。
【０２５６】
実施形態６４．
$R^2$はメチルである、実施形態６３に記載の化合物。
【０２５７】
実施形態６５．
式Ｉ’の化合物：
【化１５１】



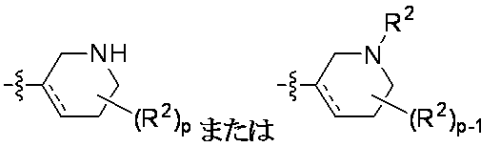
Ｉ’

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式複素環式環、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１１員スピロ環式縮合複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されており、
各$R^2$は、独立的に、ハロゲン、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－$SO_2$Ｒ、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている３～７員飽和複素環式環であり、
各Ｒは、独立的に、水素、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族、もしくは、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、場合により置換されている４～６員飽和複素環式環であるか、または、
窒素原子上の２つのＲ基は、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立的に選択される１個もしくは２個のさらなるヘテロ原子を有する４～６員複素環式環を形成し、
各$R^3$は、独立的に、ハロゲン、ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＲ、または場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族であり、

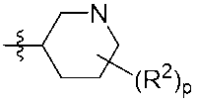
Ｘは水素またはハロゲンであり、
ｐは０～４であり、
ｑは０～４である、前記化合物。
【０２５８】
実施形態６６．
Ｒ$^{1}$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環であり、Ｒ$^{1}$は、（Ｒ$^{2}$）$_{p}$で置換されている、実施形態６５に記載の化合物。
【０２５９】
実施形態６７．
Ｒ$^{1}$は、
【化１５２】



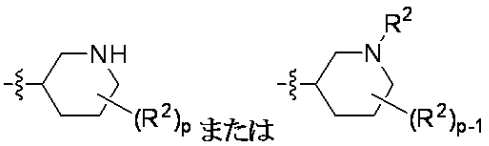
である、実施形態６５または６６に記載の化合物。
【０２６０】
実施形態６８．
Ｒ$^{1}$は、
【化１５３】



である、実施形態６７に記載の化合物。
【０２６１】
実施形態６９．
Ｒ$^{1}$は、
【化１５４】

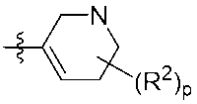


である、実施形態６７に記載の化合物。
【０２６２】
実施形態７０．
Ｒ$^{1}$は、
【化１５５】

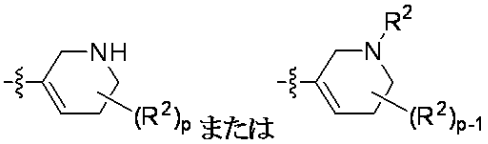


である、実施形態６９に記載の化合物。
【０２６３】
実施形態７１．

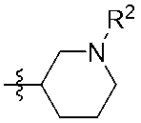
Ｒ１は、
【化１５６】



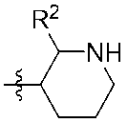
である、実施形態６７に記載の化合物。
【０２６４】
実施形態７２．
Ｒ１は、
【化１５７】



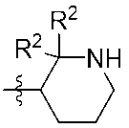
である、実施形態７１に記載の化合物。
【０２６５】
実施形態７３．
Ｒ１は、
【化１５８】



である、実施形態７０に記載の化合物。
【０２６６】
実施形態７４．
Ｒ１は、
【化１５９】

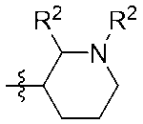


である、実施形態７０に記載の化合物。
【０２６７】
実施形態７５．
Ｒ１は、
【化１６０】



である、実施形態７０に記載の化合物。
【０２６８】
実施形態７６．
Ｒ１は、

【化１６１】



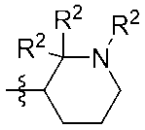
である、実施形態７０に記載の化合物。

【０２６９】

実施形態７７．

Ｒ$^{1}$は、

【化１６２】



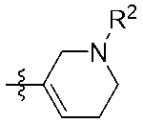
である、実施形態７０に記載の化合物。

【０２７０】

実施形態７８．

Ｒ$^{1}$は、

【化１６３】



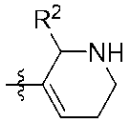
である、実施形態７２に記載の化合物。

【０２７１】

実施形態７９．

Ｒ$^{1}$は、

【化１６４】



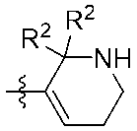
である、実施形態７２に記載の化合物。

【０２７２】

実施形態８０．

Ｒ$^{1}$は、

【化１６５】



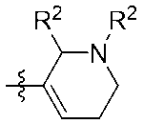
である、実施形態７２に記載の化合物。

【０２７３】

実施形態８１．

Ｒ$^{1}$は、

【化１６６】



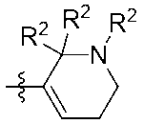
である、実施形態７２に記載の化合物。

【０２７４】

実施形態８２．

Ｒ$^{1}$は、

【化１６７】



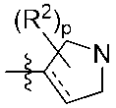
である、実施形態７２に記載の化合物。

【０２７５】

実施形態８３．

Ｒ$^{1}$は、

【化１６８】



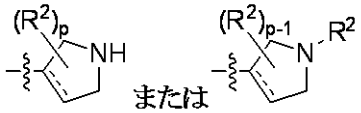
である、実施形態６５または６６に記載の化合物。

【０２７６】

実施形態８４．

Ｒ$^{1}$は、

【化１６９】



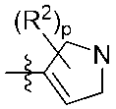

である、実施形態８３に記載の化合物。

【０２７７】

実施形態８５．

Ｒ$^{1}$は、

【化１７０】



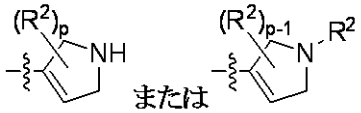
である、実施形態８４に記載の化合物。

【０２７８】

実施形態８６．

Ｒ$^{1}$は、

【化１７１】



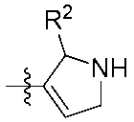

である、実施形態８５に記載の化合物。

【０２７９】

実施形態８７．

$R^1$は、

【化１７２】



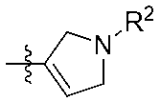

である、実施形態８６に記載の化合物。

【０２８０】

実施形態８８．

$R^1$は、

【化１７３】



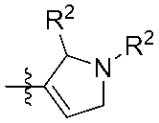

である、実施形態８６に記載の化合物。

【０２８１】

実施形態８９．

$R^1$は、

【化１７４】



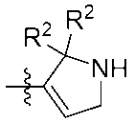

である、実施形態８６に記載の化合物。

【０２８２】

実施形態９０．

$R^1$は、

【化１７５】



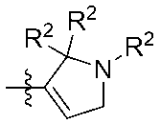

である、実施形態８６に記載の化合物。

【０２８３】

実施形態９１．

$R^1$は、

【化１７６】



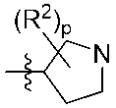
である、実施形態８６に記載の化合物。

【０２８４】

実施形態９２．

Ｒ$^{1}$は、

【化１７７】



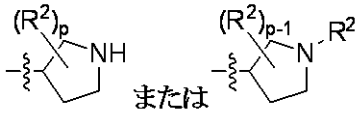
である、実施形態８４に記載の化合物。

【０２８５】

実施形態９３．

Ｒ$^{1}$は、

【化１７８】



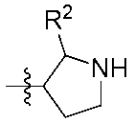
である、実施形態９２に記載の化合物。

【０２８６】

実施形態９４．

Ｒ$^{1}$は、

【化１７９】



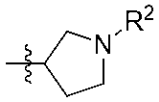
である、実施形態９３に記載の化合物。

【０２８７】

実施形態９５．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８０】



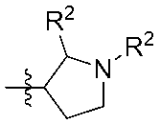
である、実施形態９３に記載の化合物。

【０２８８】

実施形態９６．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８１】



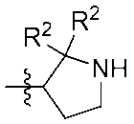
である、実施形態９３に記載の化合物。

【０２８９】

実施形態９７．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８２】



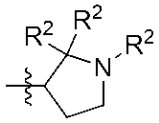
である、実施形態９３に記載の化合物。

【０２９０】

実施形態９８．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８３】



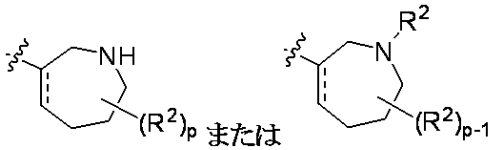
である、実施形態９３に記載の化合物。

【０２９１】

実施形態９９．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８４】



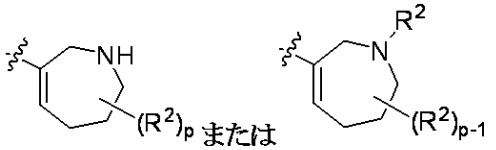

である、実施形態６５または６６に記載の化合物。

【０２９２】

実施形態１００．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８５】



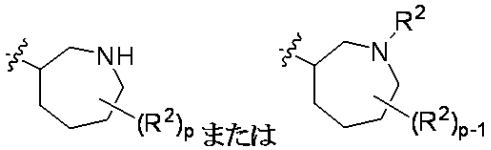

である、実施形態９９に記載の化合物。

【０２９３】

実施形態１０１．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８６】



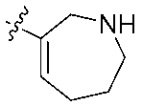
である、実施形態９９に記載の化合物。

【０２９４】

実施形態１０２．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８７】



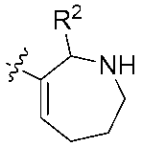
である、実施形態１００に記載の化合物。

【０２９５】

実施形態１０３．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８８】



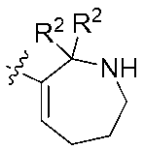
である、実施形態１００に記載の化合物。

【０２９６】

実施形態１０４．

Ｒ$^{1}$は、

【化１８９】



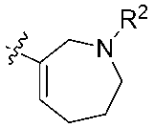
である、実施形態１００に記載の化合物。

【０２９７】

実施形態１０５．

Ｒ$^{1}$は、

【化１９０】



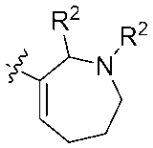
である、実施形態１００に記載の化合物。

【０２９８】

実施形態１０６．

Ｒ$^{1}$は、

【化１９１】



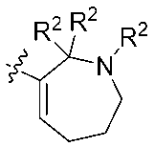
である、実施形態１００に記載の化合物。

【０２９９】

実施形態１０７．

Ｒ$^{1}$は、

【化１９２】



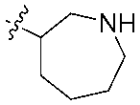
である、実施形態１００に記載の化合物。

【０３００】

実施形態１０８．

Ｒ$^{1}$は、

【化１９３】



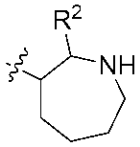
である、実施形態１０１に記載の化合物。

【０３０１】

実施形態１０９．

Ｒ$^{1}$は、

【化１９４】



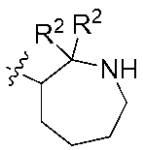
である、実施形態１０１に記載の化合物。

【０３０２】

実施形態１１０．

Ｒ$^{1}$は、

【化１９５】



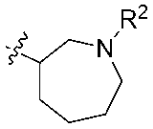
である、実施形態１０１に記載の化合物。

【０３０３】

実施形態１１１．

Ｒ$^{1}$は、

【化１９６】



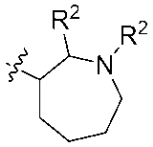
である、実施形態１０１に記載の化合物。

【０３０４】

実施形態１１２．

Ｒ[1]は、

【化１９７】



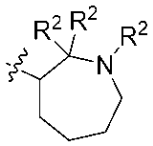
である、実施形態１０１に記載の化合物。

【０３０５】

実施形態１１３．

Ｒ[1]は、

【化１９８】



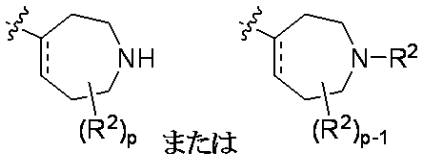
である、実施形態１０１に記載の化合物。

【０３０６】

実施形態１１４．

Ｒ[1]は、

【化１９９】



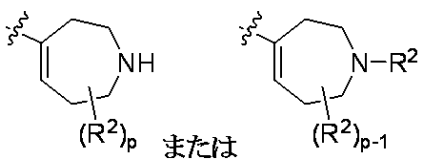
である、実施形態６５または６６に記載の化合物。

【０３０７】

実施形態１１５．

Ｒ[1]は、

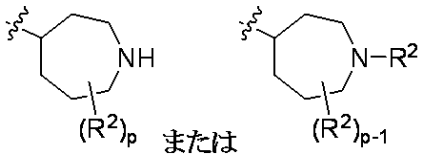
【化２００】



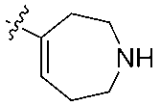
である、実施形態１１４に記載の化合物。

【０３０８】

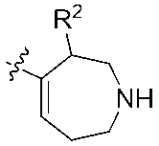
実施形態１１６．
Ｒ[1]は、
【化２０１】



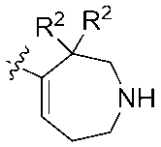

である、実施形態１１４に記載の化合物。
【０３０９】
実施形態１１７．
Ｒ[1]は、
【化２０２】



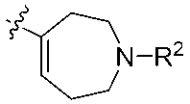

である、実施形態１１５に記載の化合物。
【０３１０】
実施形態１１８．
Ｒ[1]は、
【化２０３】




である、実施形態１１５に記載の化合物。
【０３１１】
実施形態１１９．
Ｒ[1]は、
【化２０４】

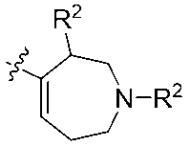



である、実施形態１１５に記載の化合物。
【０３１２】
実施形態１２０．
Ｒ[1]は、
【化２０５】

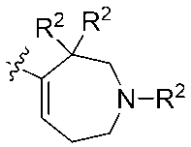



である、実施形態１１５に記載の化合物。
【０３１３】
実施形態１２１．

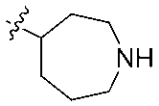
Ｒ１は、
【化２０６】



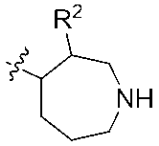
である、実施形態１１５に記載の化合物。
【０３１４】
実施形態１２２．
Ｒ１は、
【化２０７】



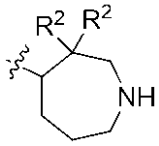
である、実施形態１１５に記載の化合物。
【０３１５】
実施形態１２３．
Ｒ１は、
【化２０８】



である、実施形態１１６に記載の化合物。
【０３１６】
実施形態１２４．
Ｒ１は、
【化２０９】

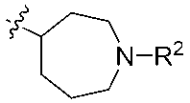


である、実施形態１１６に記載の化合物。
【０３１７】
実施形態１２５．
Ｒ１は、
【化２１０】



である、実施形態１１６に記載の化合物。
【０３１８】
実施形態１２６．
Ｒ１は、

【化２１１】



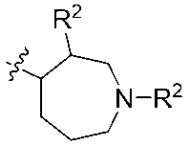
である、実施形態１１６に記載の化合物。

【０３１９】

実施形態１２７．

Ｒ$^{1}$は、

【化２１２】



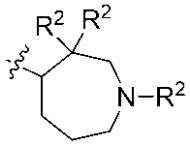
である、実施形態１１６に記載の化合物。

【０３２０】

実施形態１２８．

Ｒ$^{1}$は、

【化２１３】



である、実施形態１１６に記載の化合物。

【０３２１】

実施形態１２９．

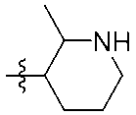
Ｒ$^{2}$は、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族である、実施形態６５～１２８のいずれか１つに記載の化合物。

【０３２２】

実施形態１３０．

Ｒ$^{1}$は、

【化２１４】



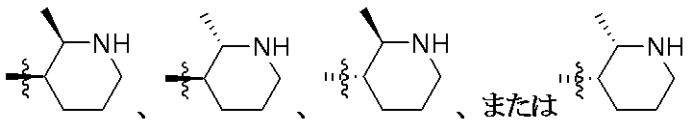
である、実施形態６５～７０または７４のいずれか１つに記載の化合物。

【０３２３】

実施形態１３１．

Ｒ$^{1}$は、

【化２１５】



、または

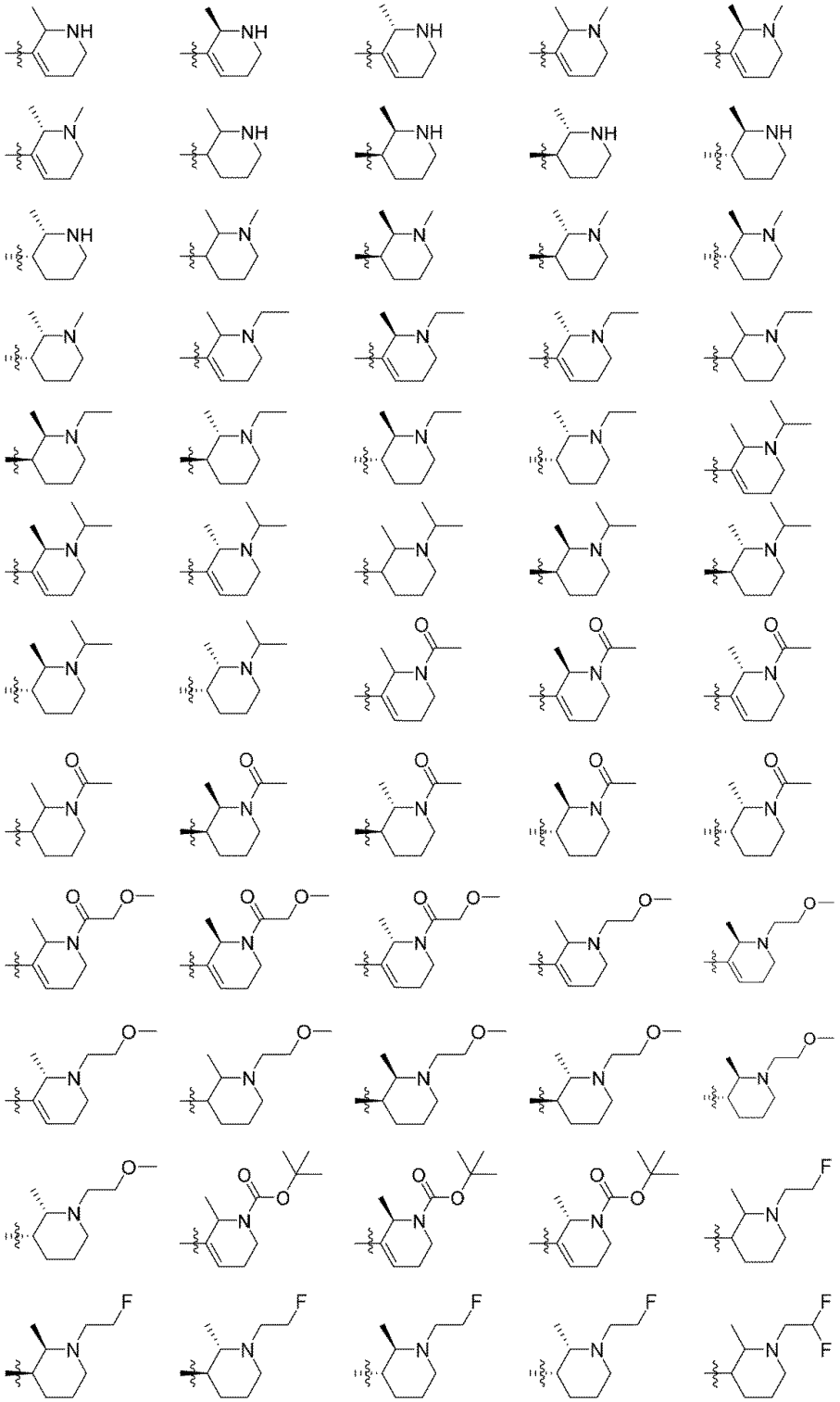
である、実施形態１３０に記載の化合物。

【０３２４】

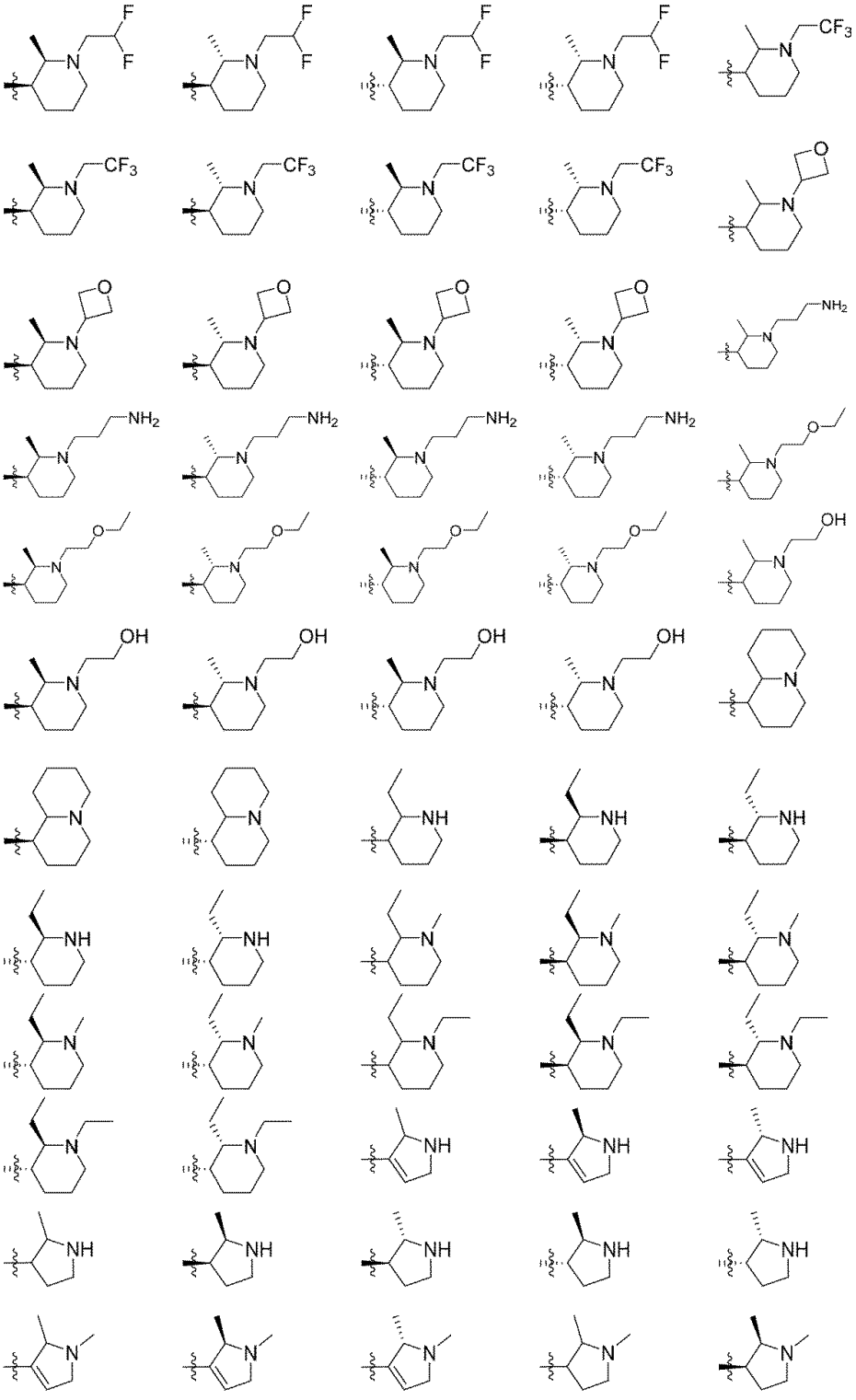
実施形態１３２．

Ｒ$^{1}$は、以下から選択される、実施形態６５に記載の化合物。

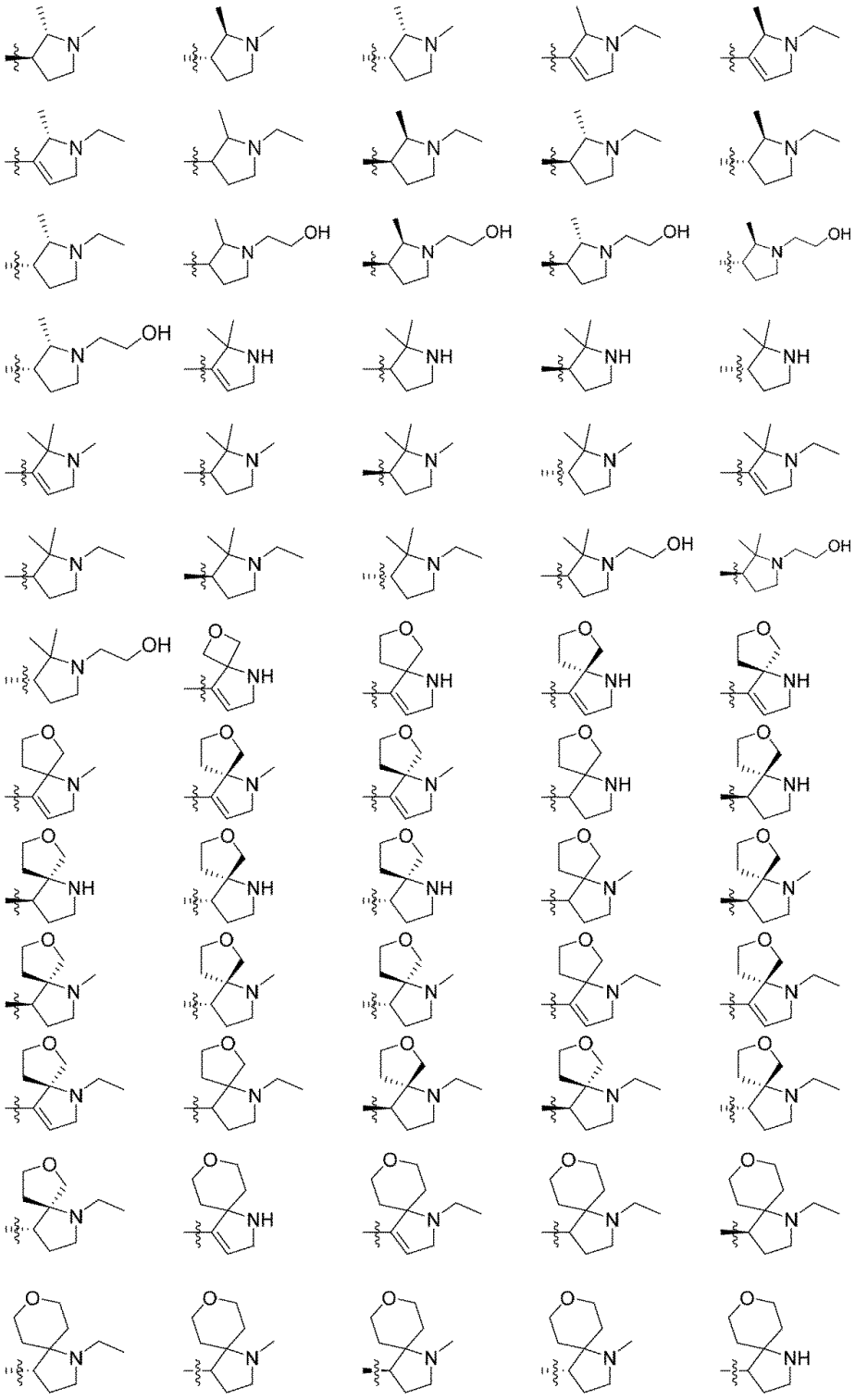
【化２１６】



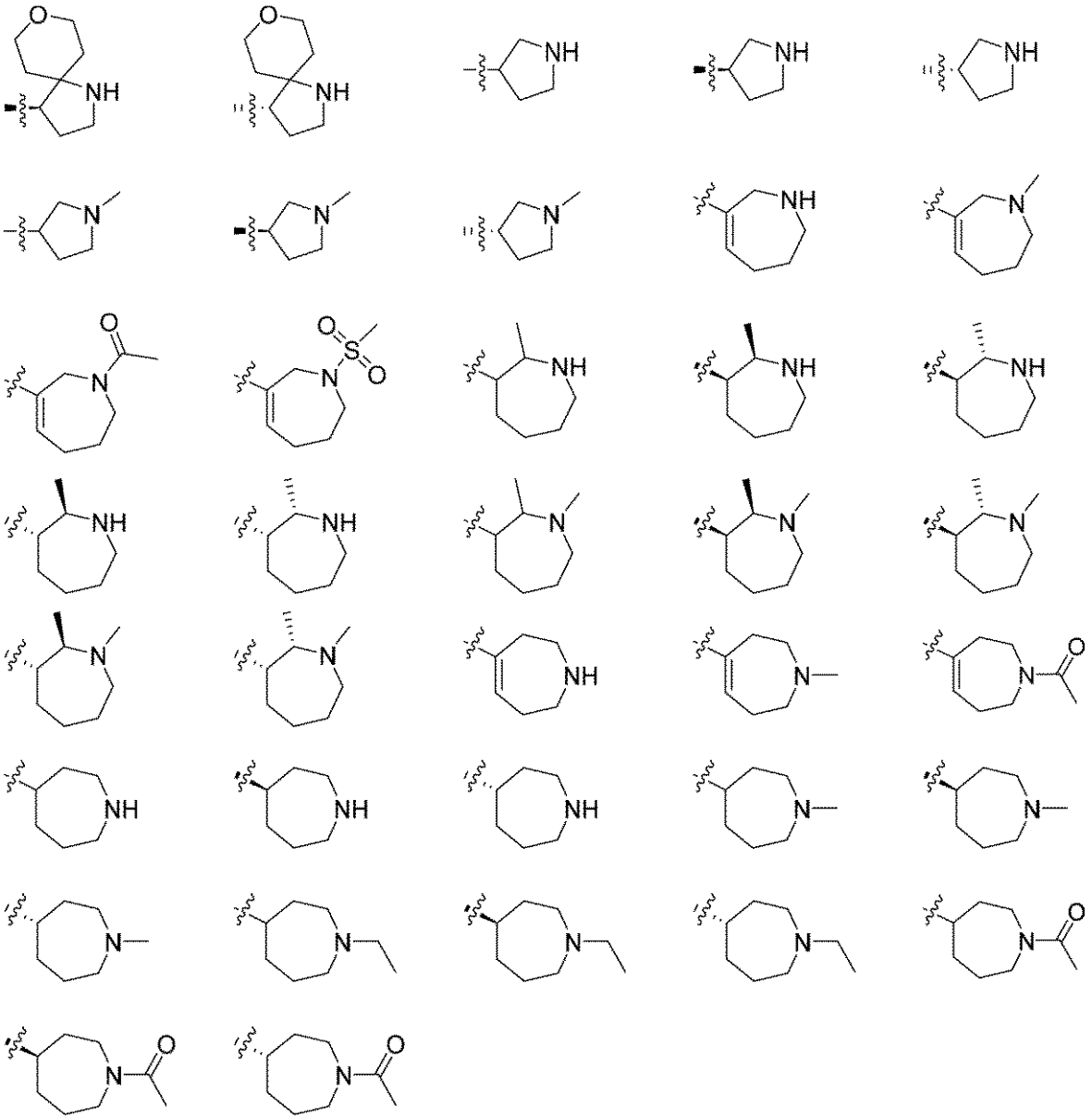
【化２１７】



【化２１８】



【化２１９】

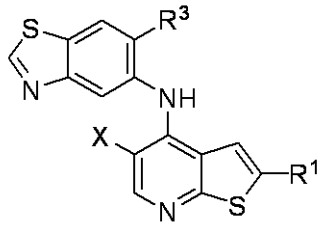


【０３２５】

実施形態１３３．

前記化合物は、式ＩＩ’：

【化２２０】



ＩＩ’

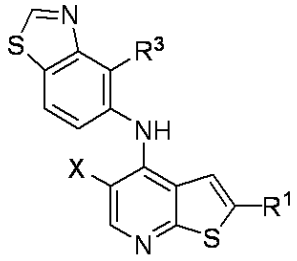
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態６５～１３２のいずれか１つに記載の化合物。

【０３２６】

実施形態１３４．

前記化合物は、式ＩＩＩ’：

【化２２１】



ＩＩＩ’

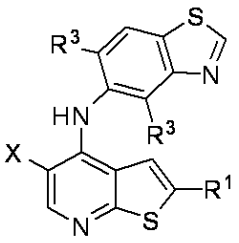
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態６５～１３２のいずれか１つに記載の化合物。

【０３２７】

実施形態１３５．

前記化合物は、式ＩＶ’：

【化２２２】



ＩＶ’

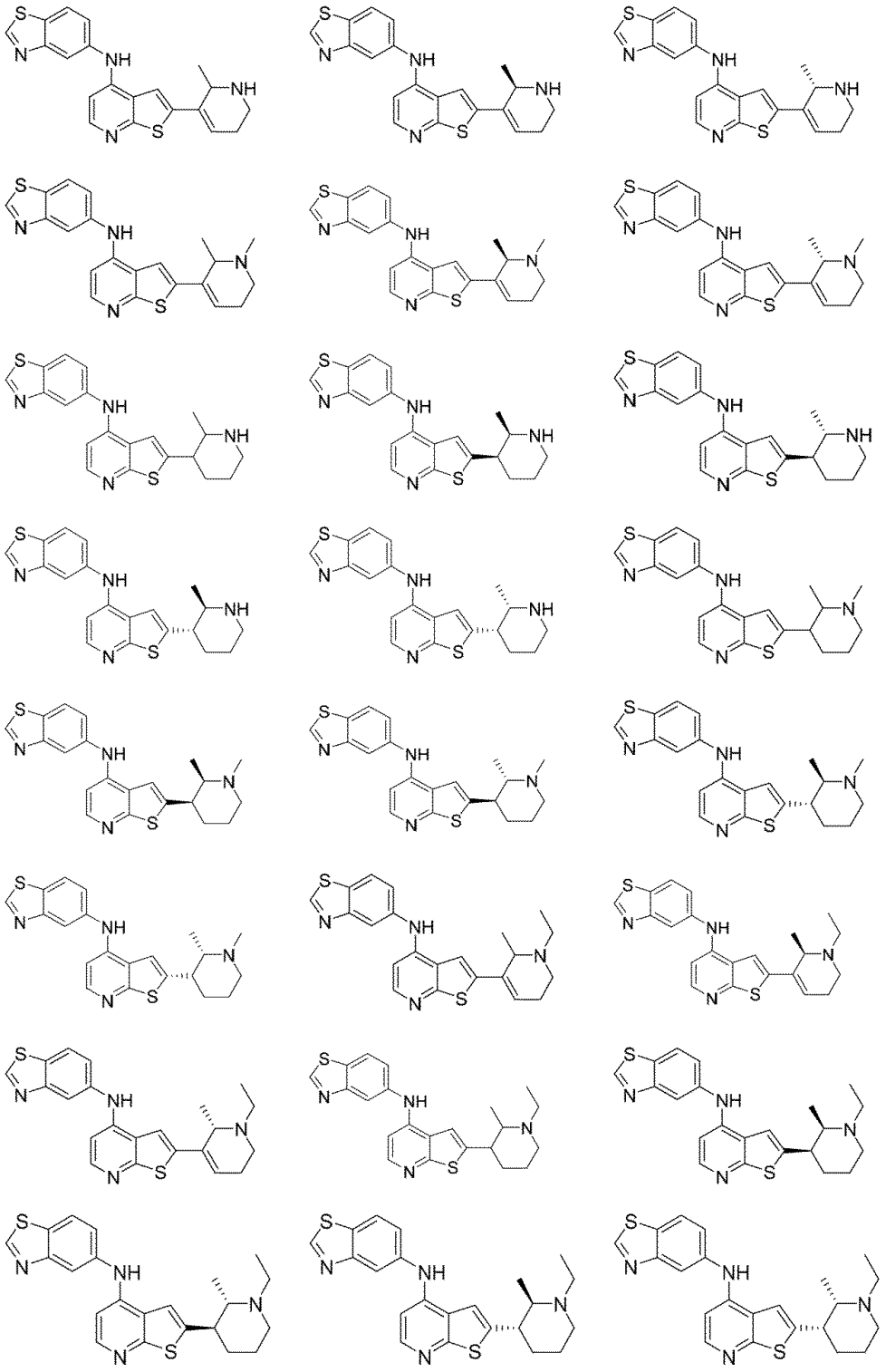
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態６５～１３２のいずれか１つに記載の化合物。

【０３２８】

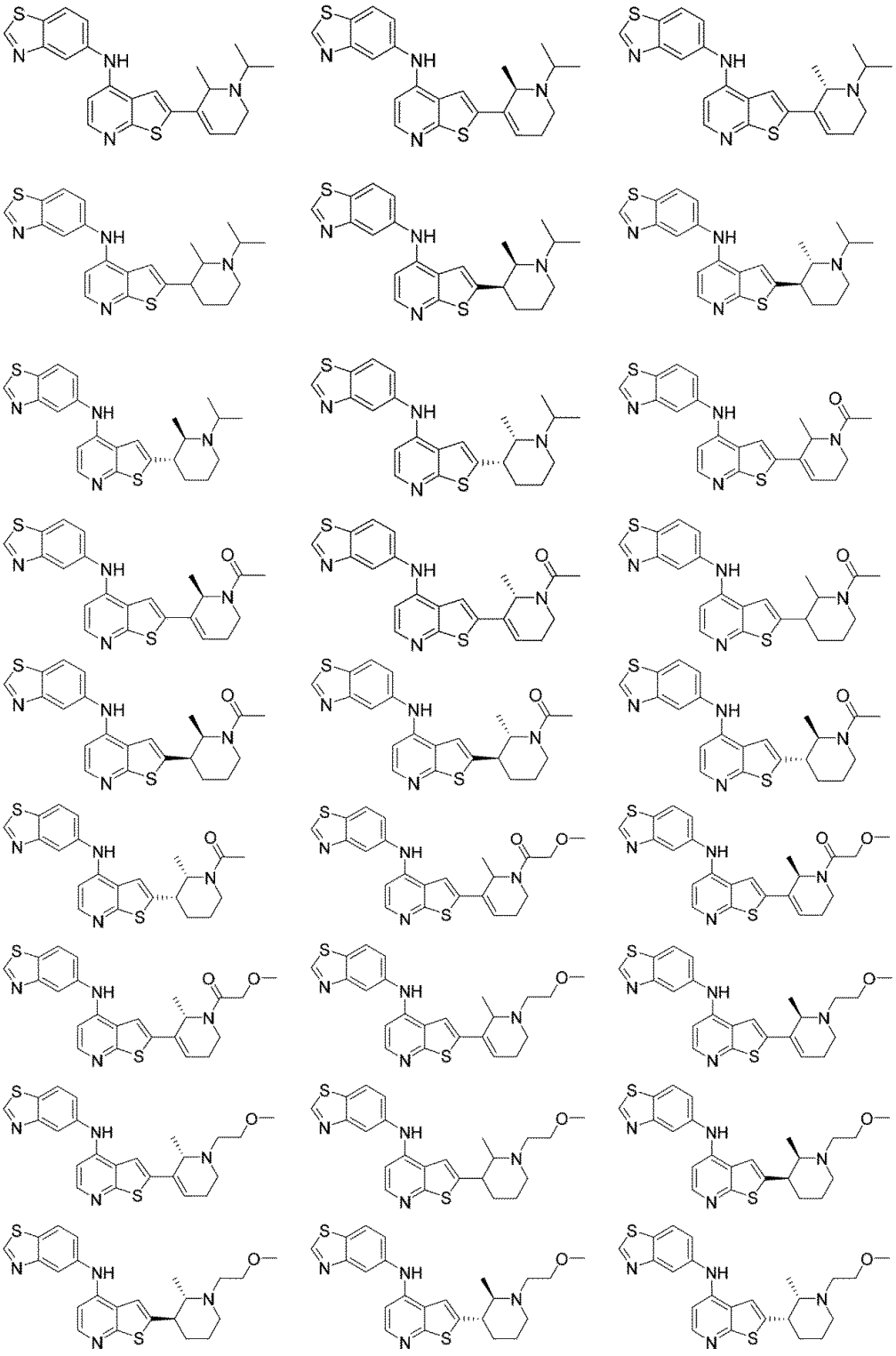
実施形態１３６．

前記化合物は、以下から選択される、実施形態６５に記載の化合物。

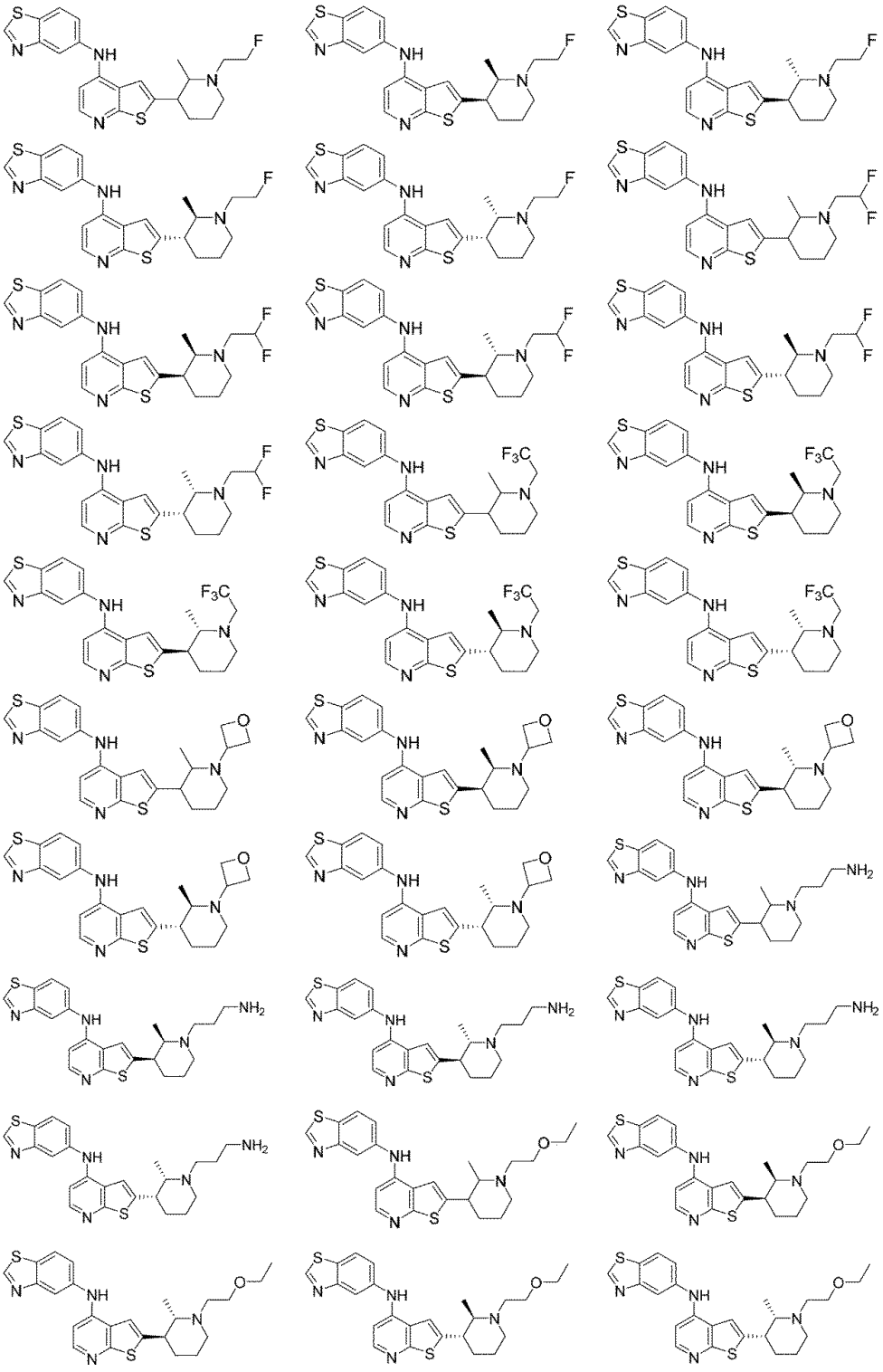
【化２２３】



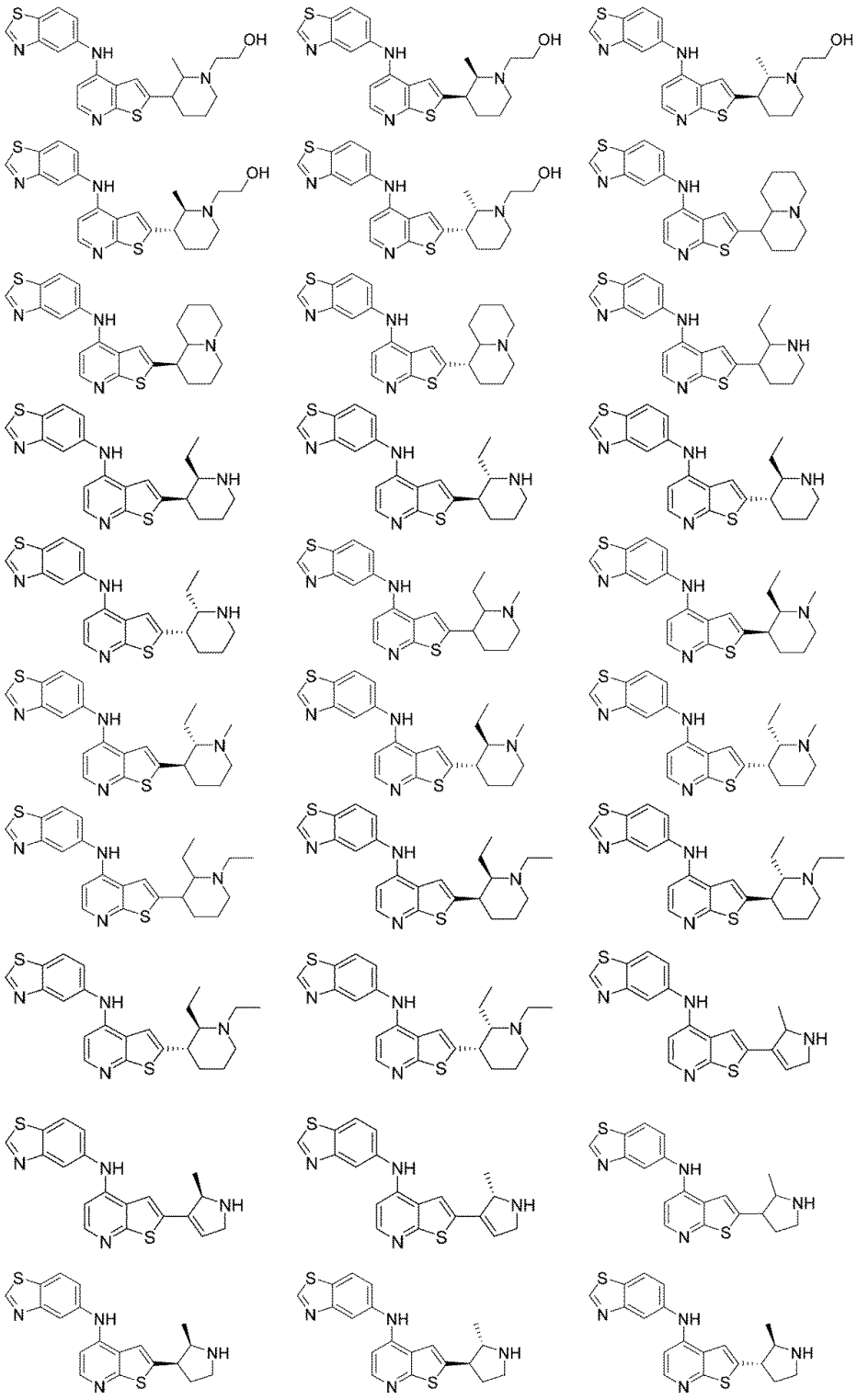
【化２２４】



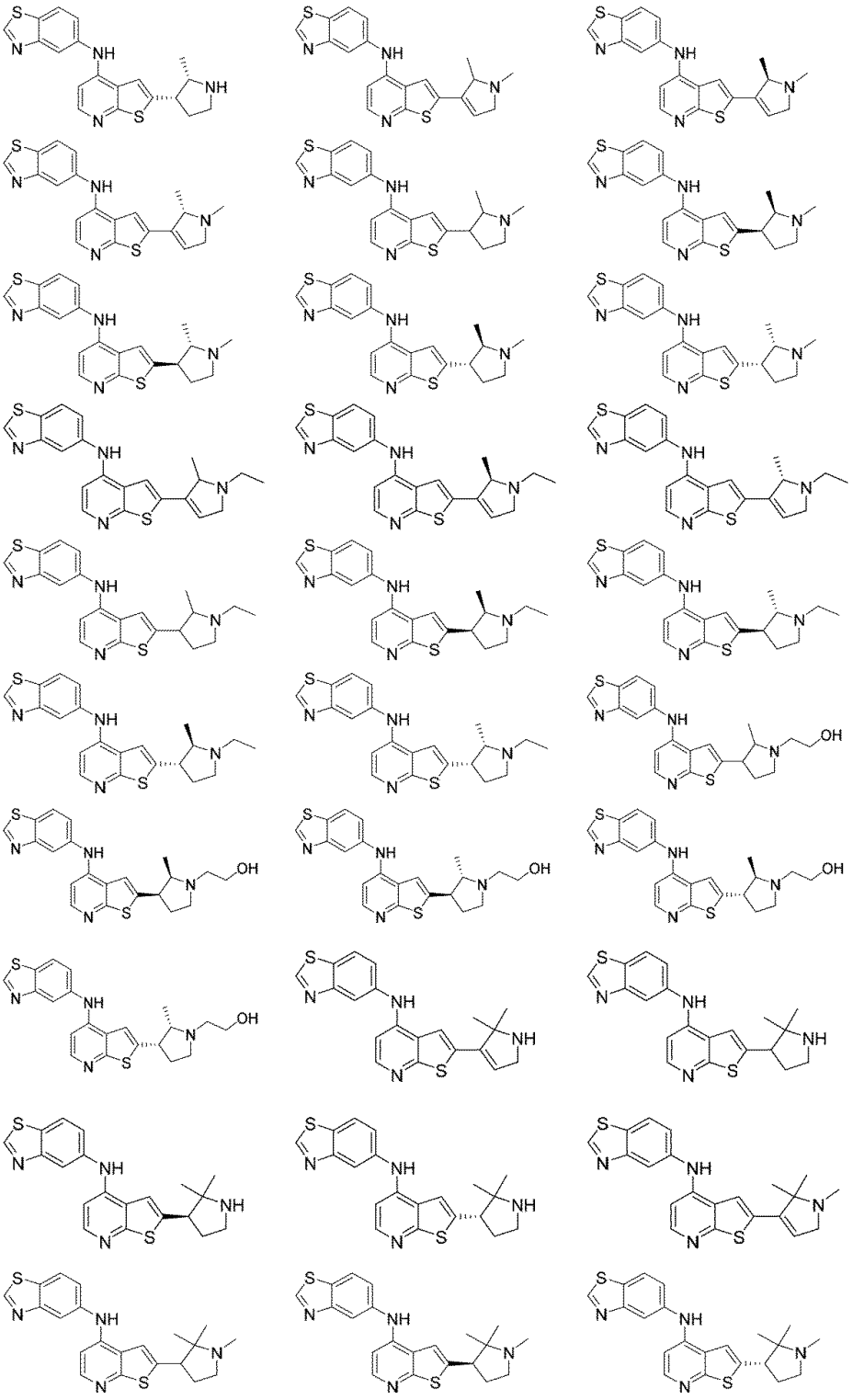
【化２２５】



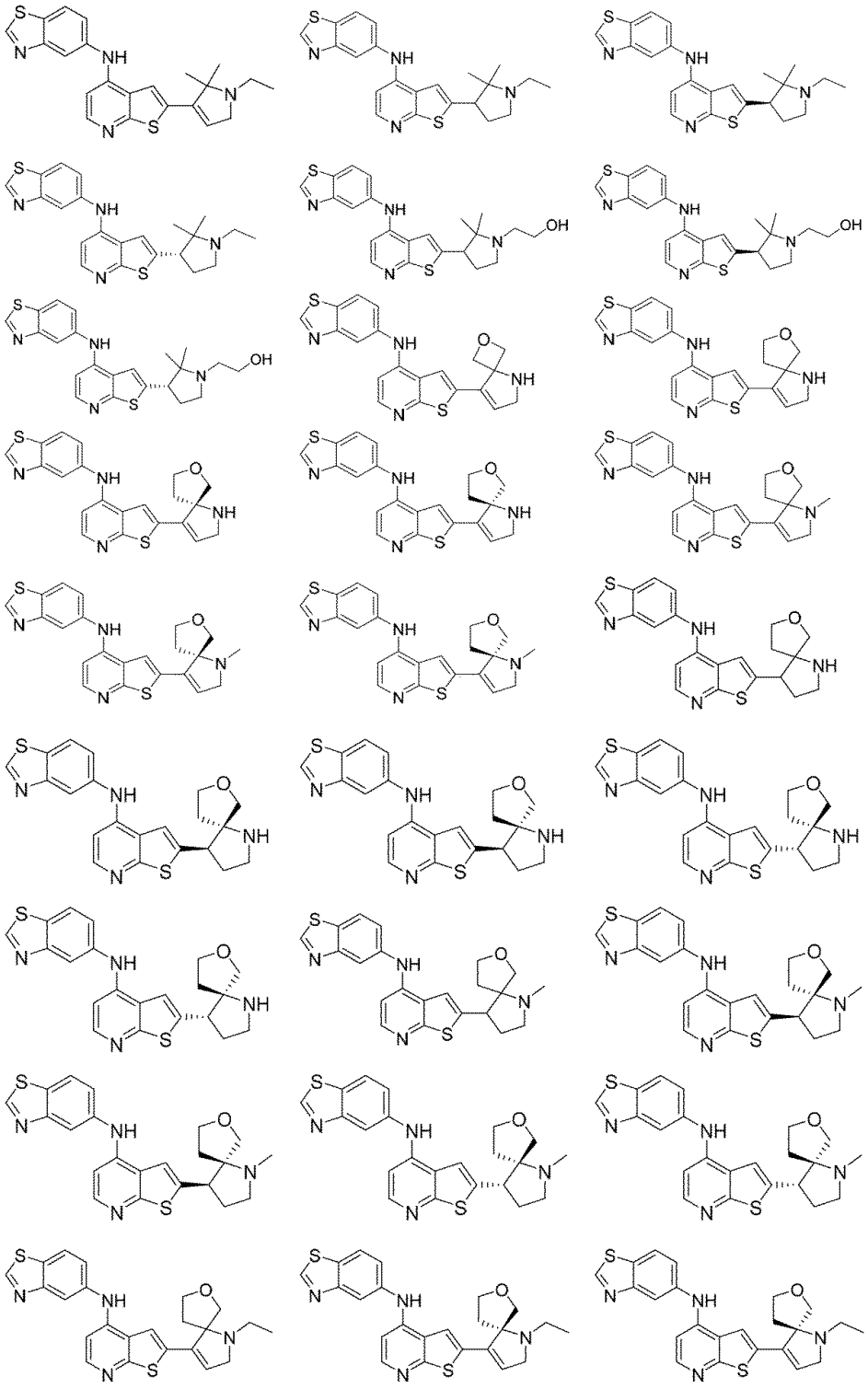
【化２２６】



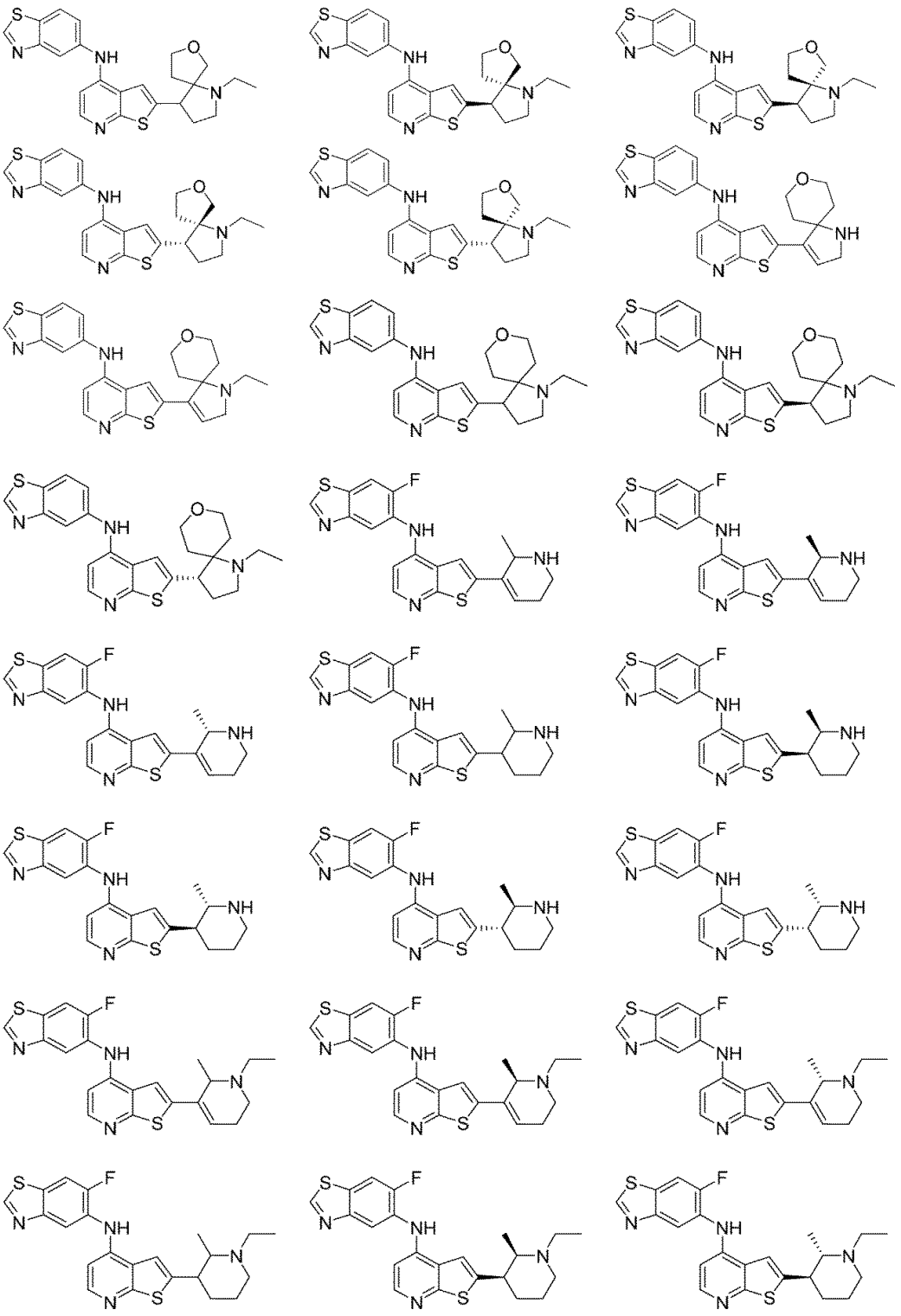
【化２２７】



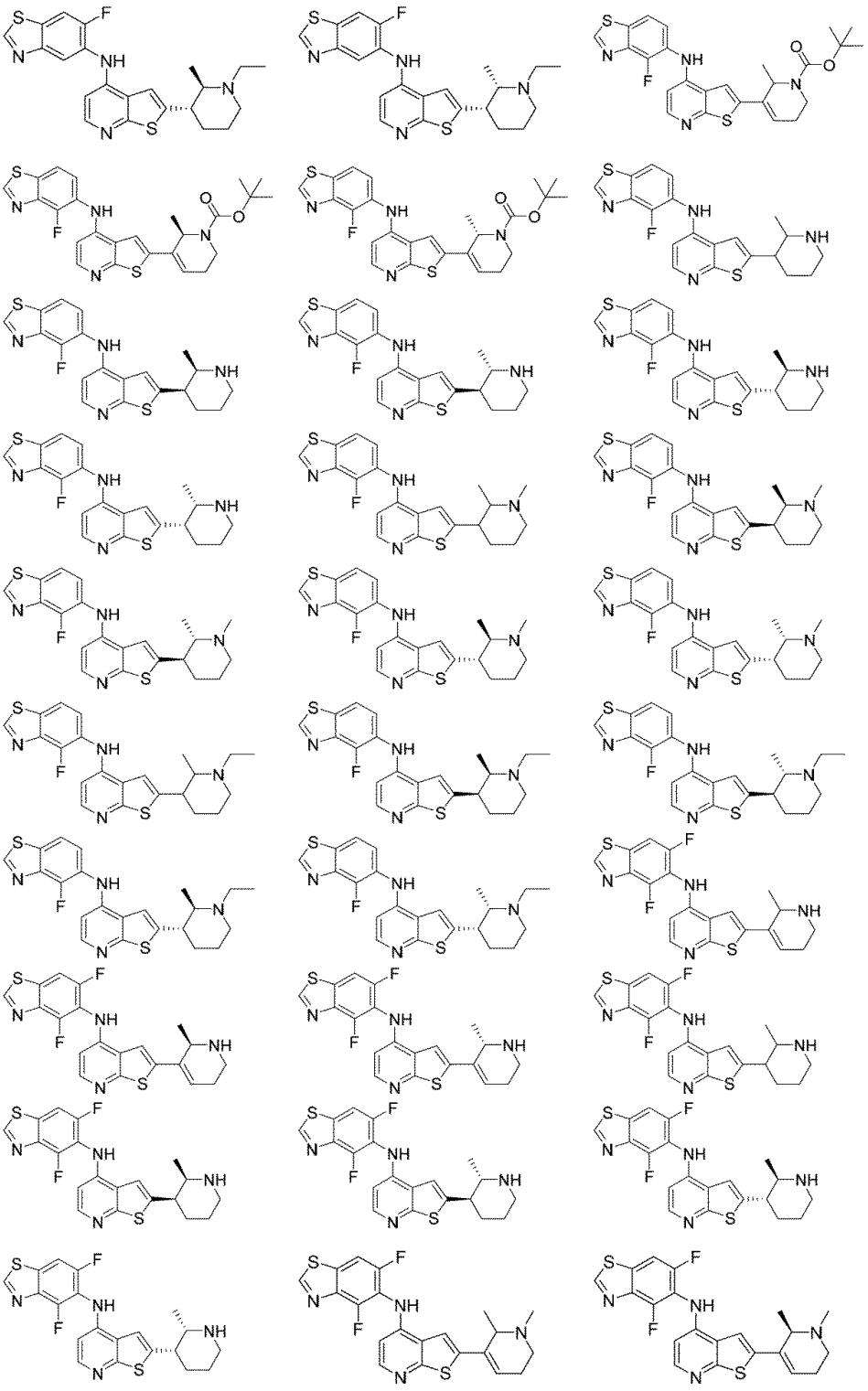
【化２２８】



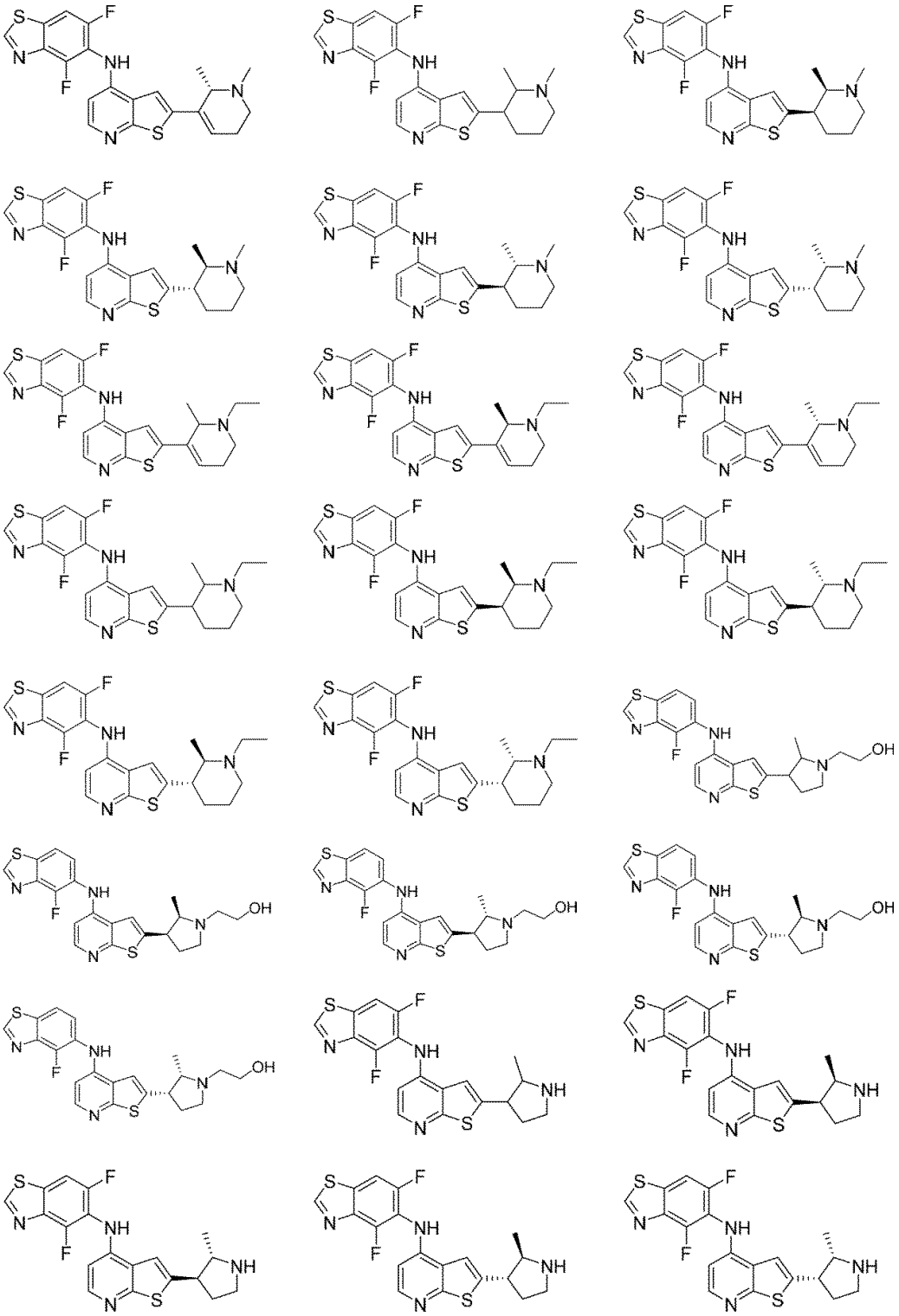
【化２２９】



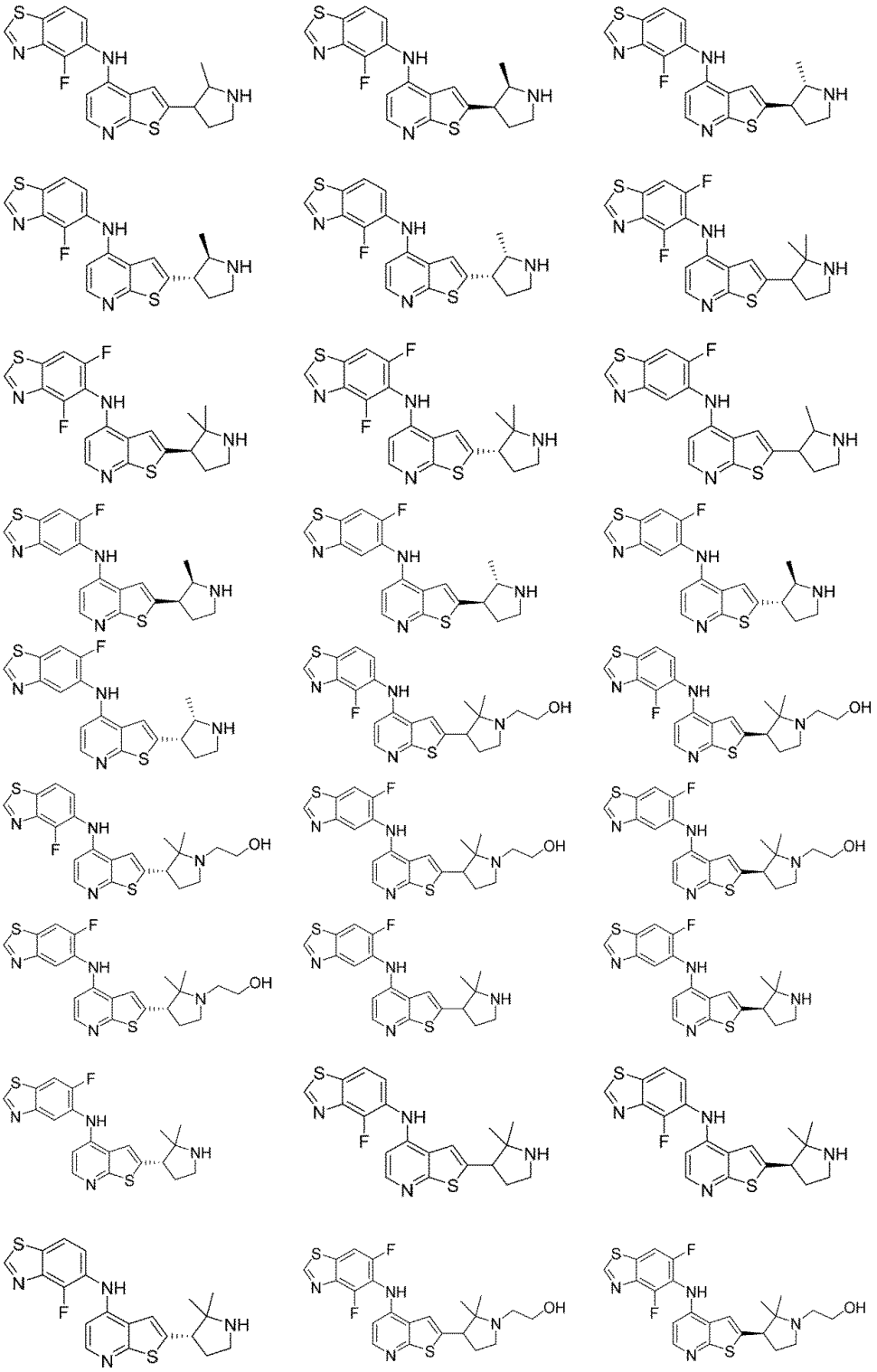
【化２３０】



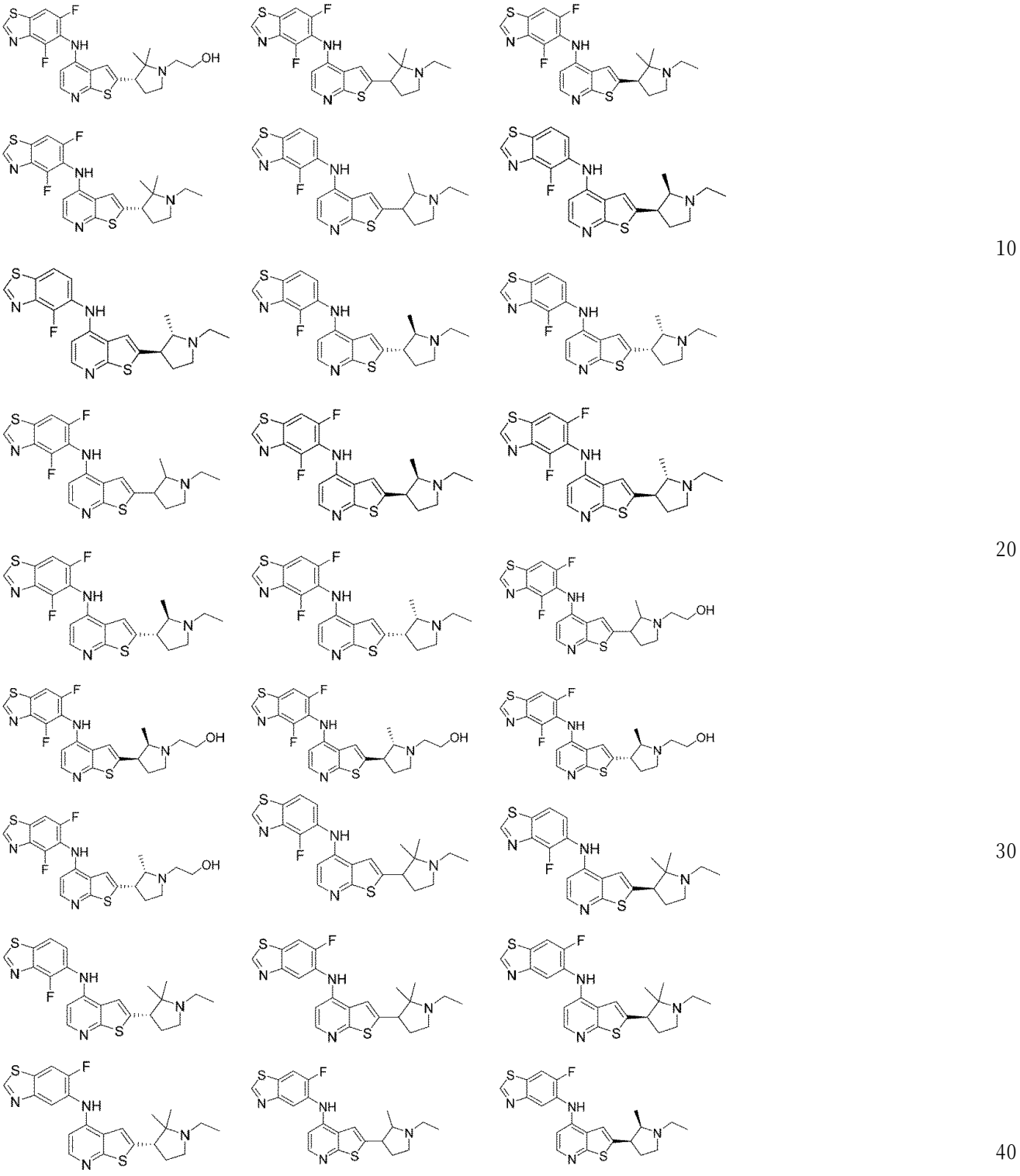
【化２３１】



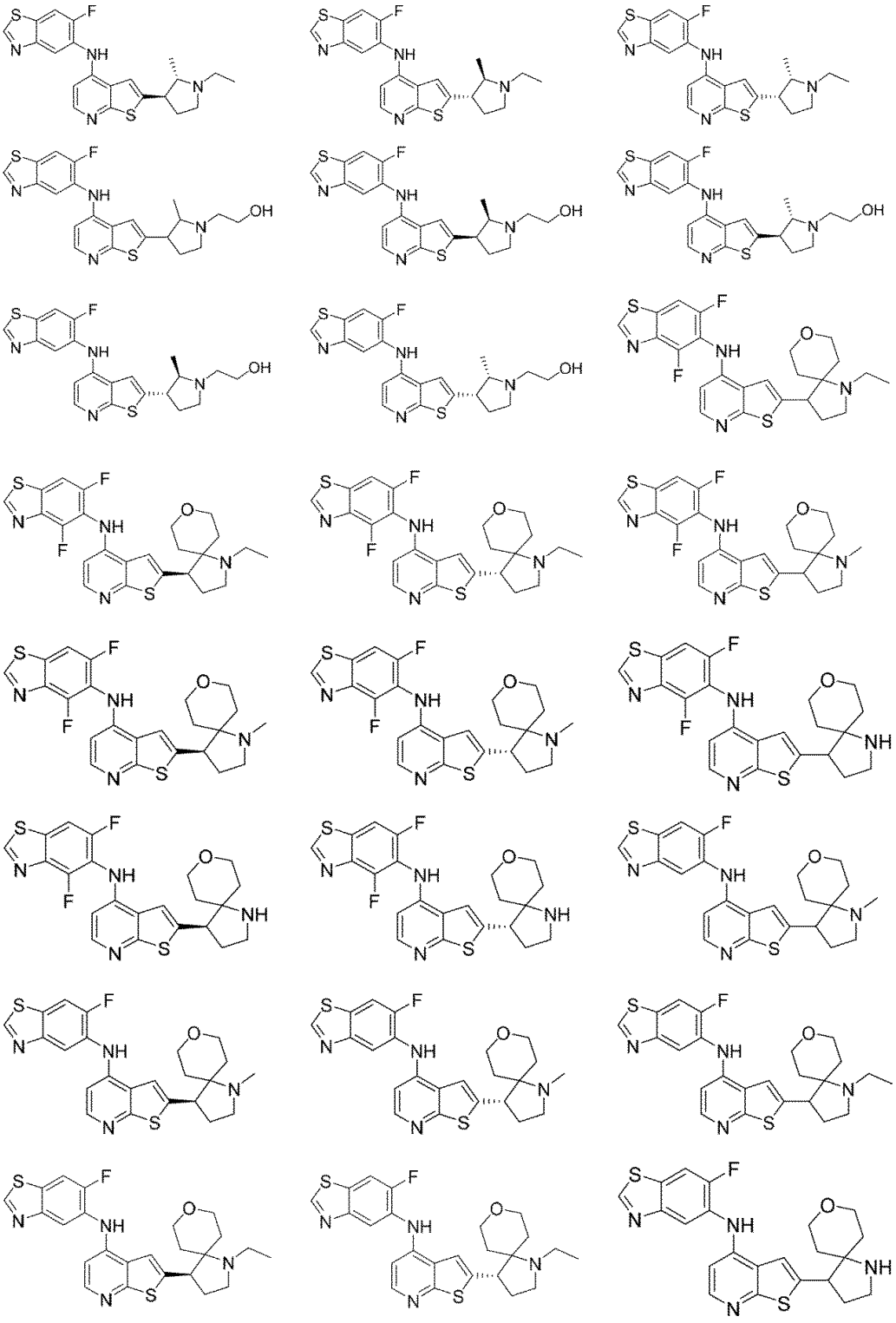
【化２３２】



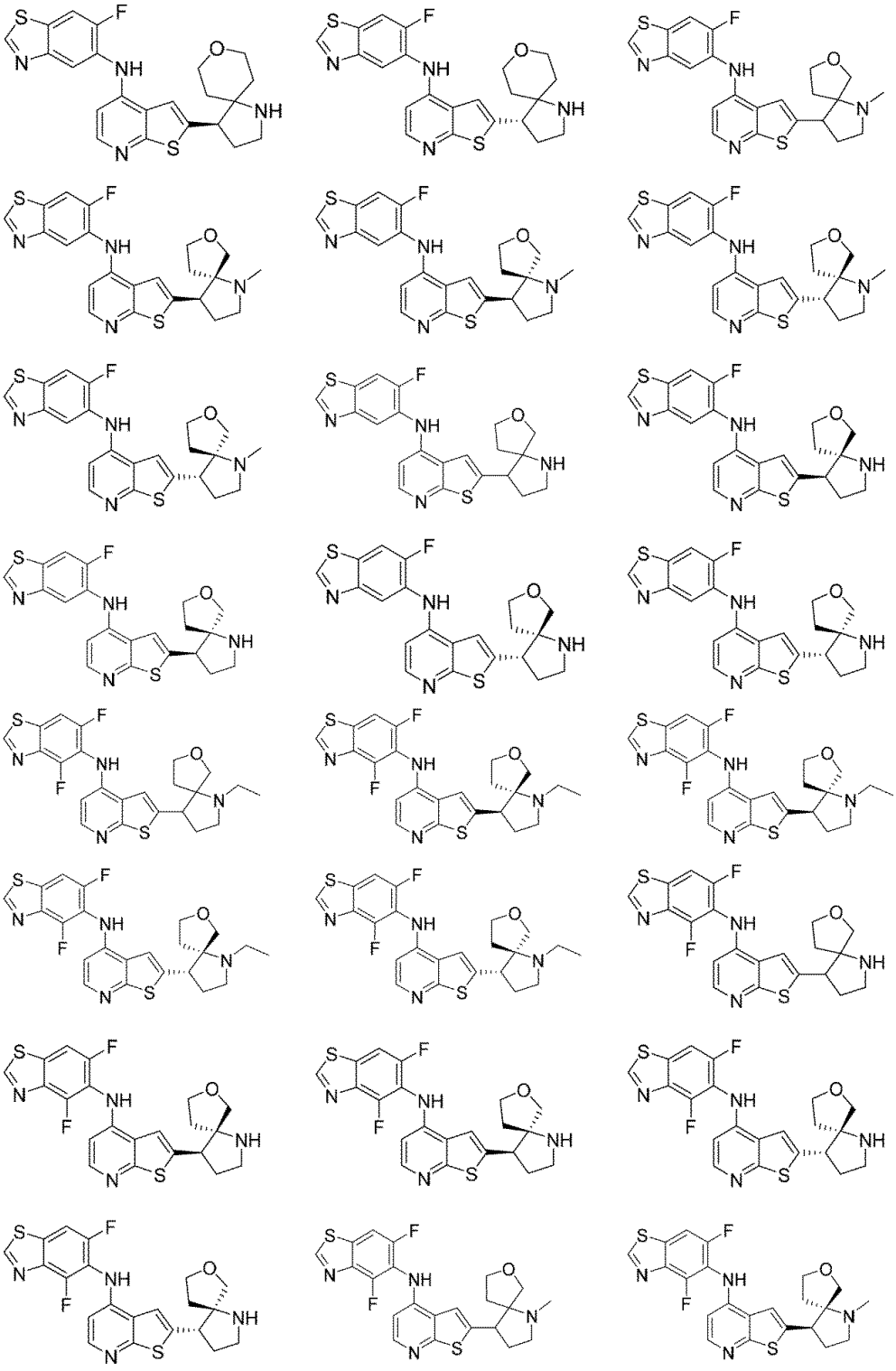
【化２３３】



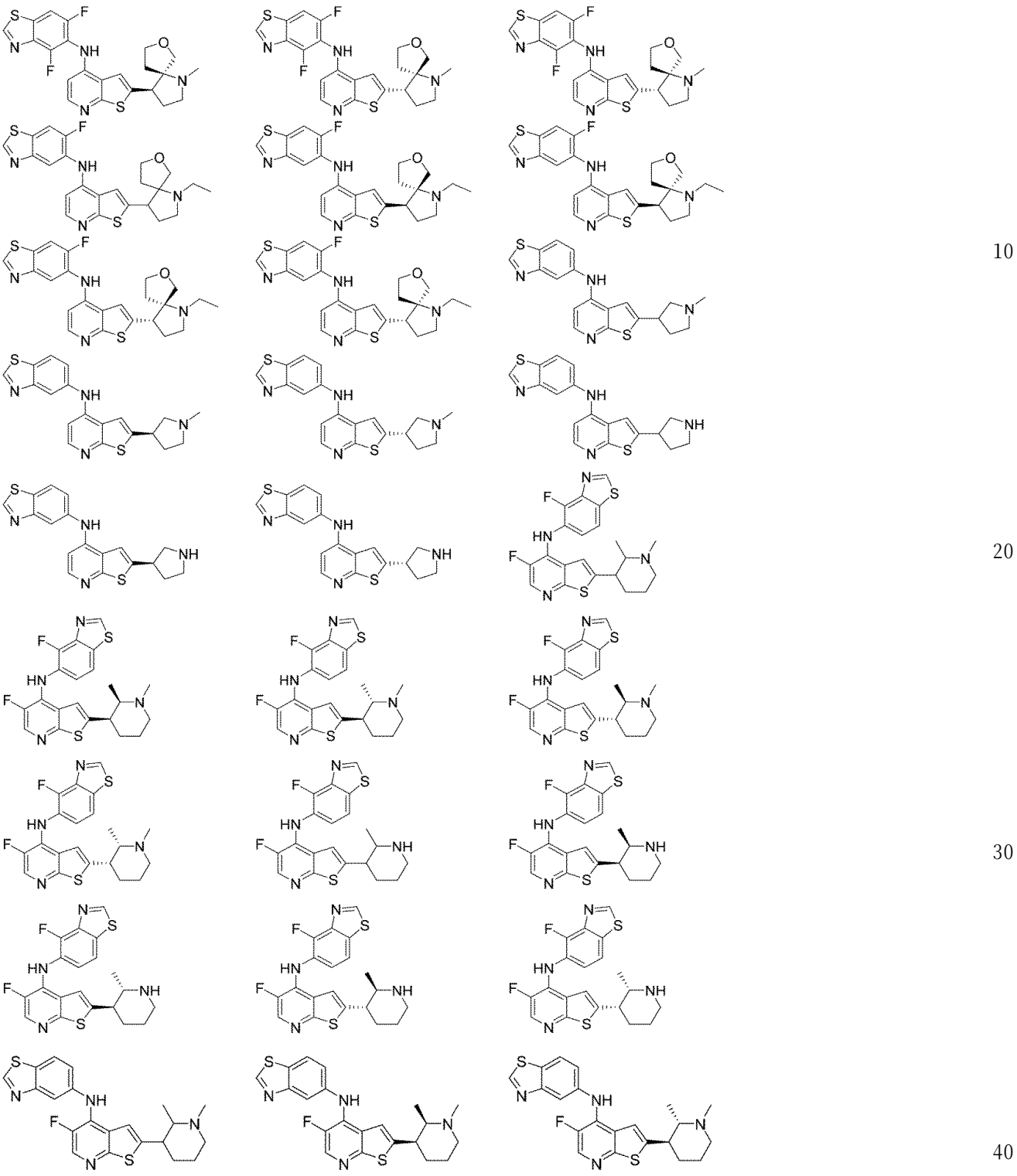
【化２３４】



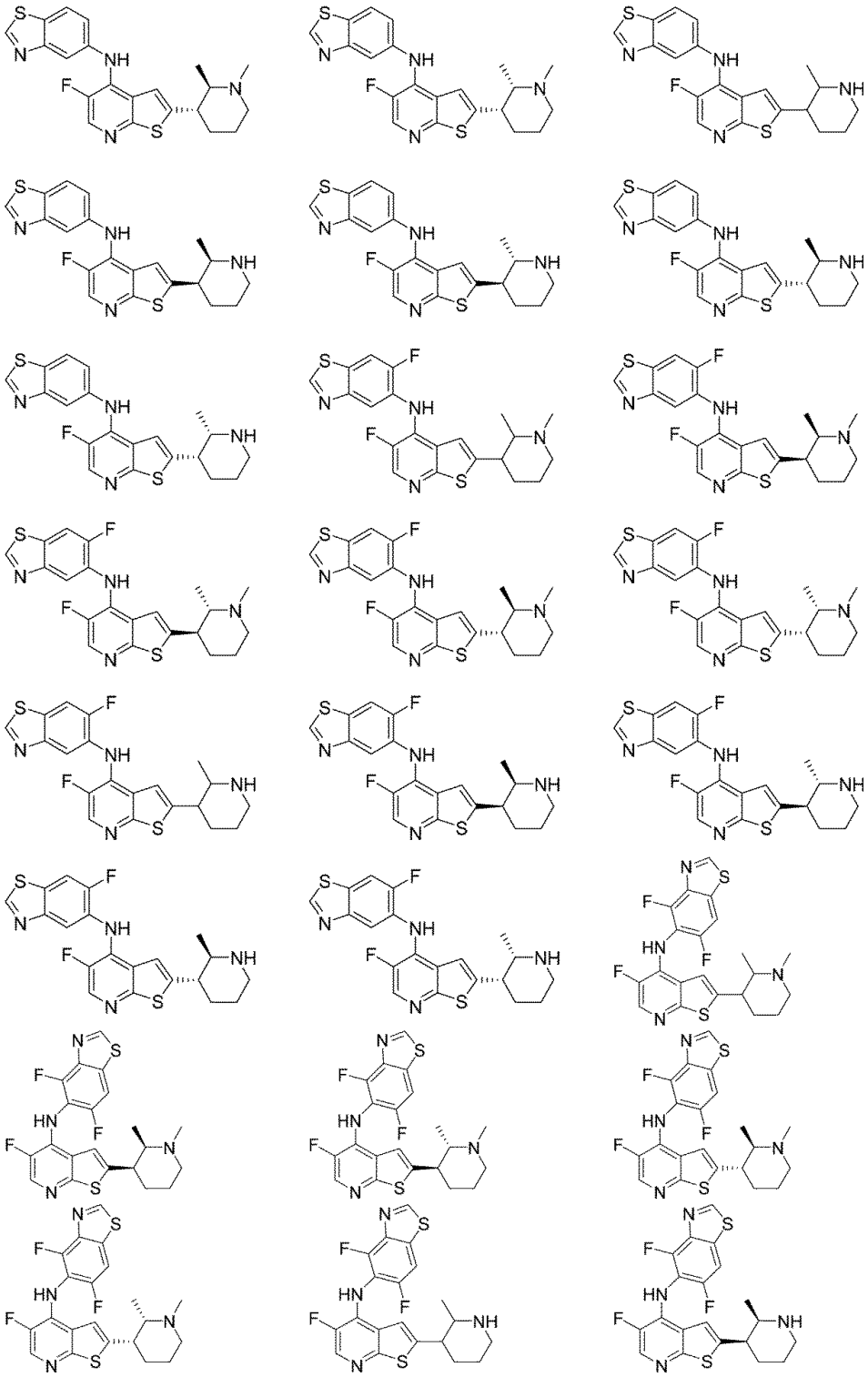
【化２３５】



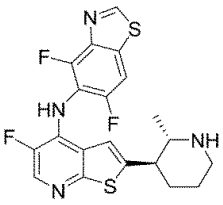
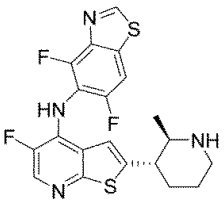
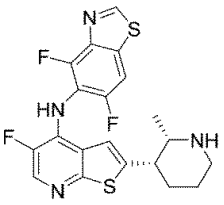
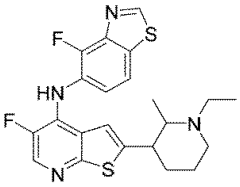
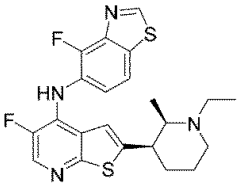
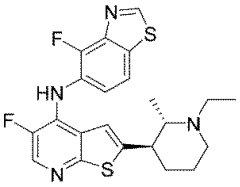
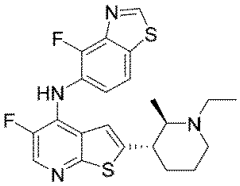
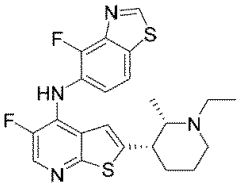
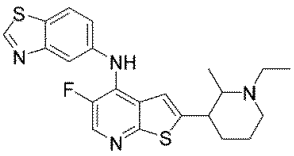
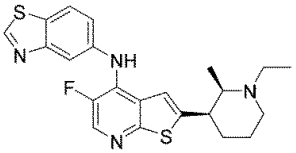
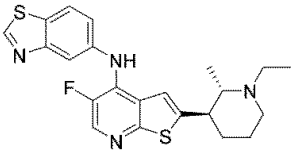
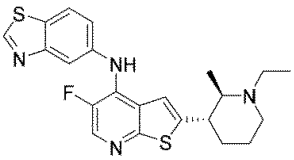
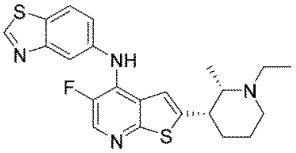
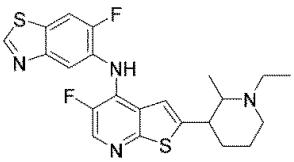
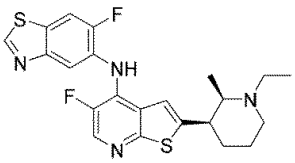
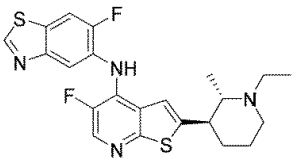
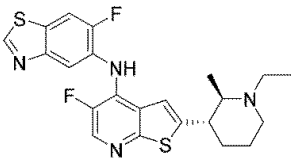
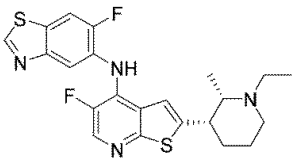
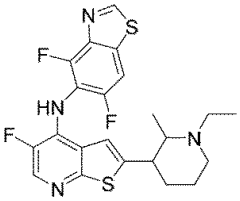
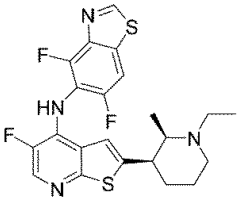
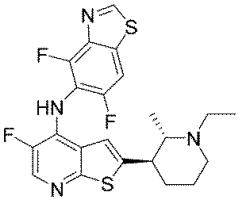
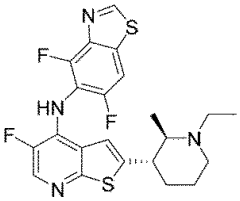
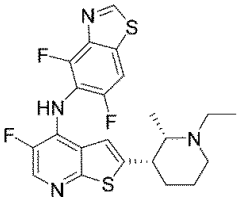
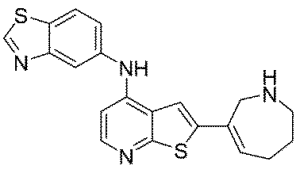
【化２３６】



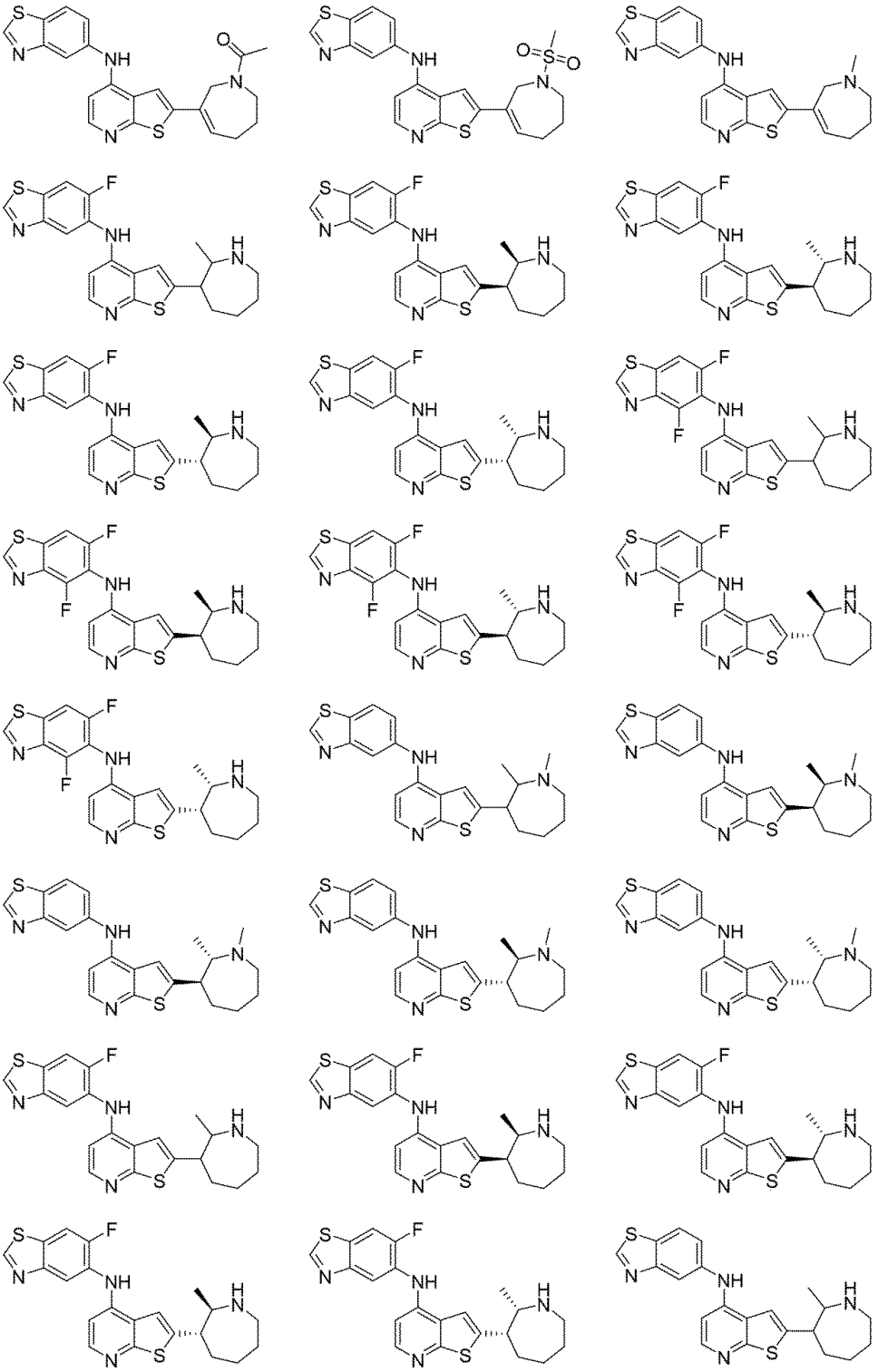
【化２３７】



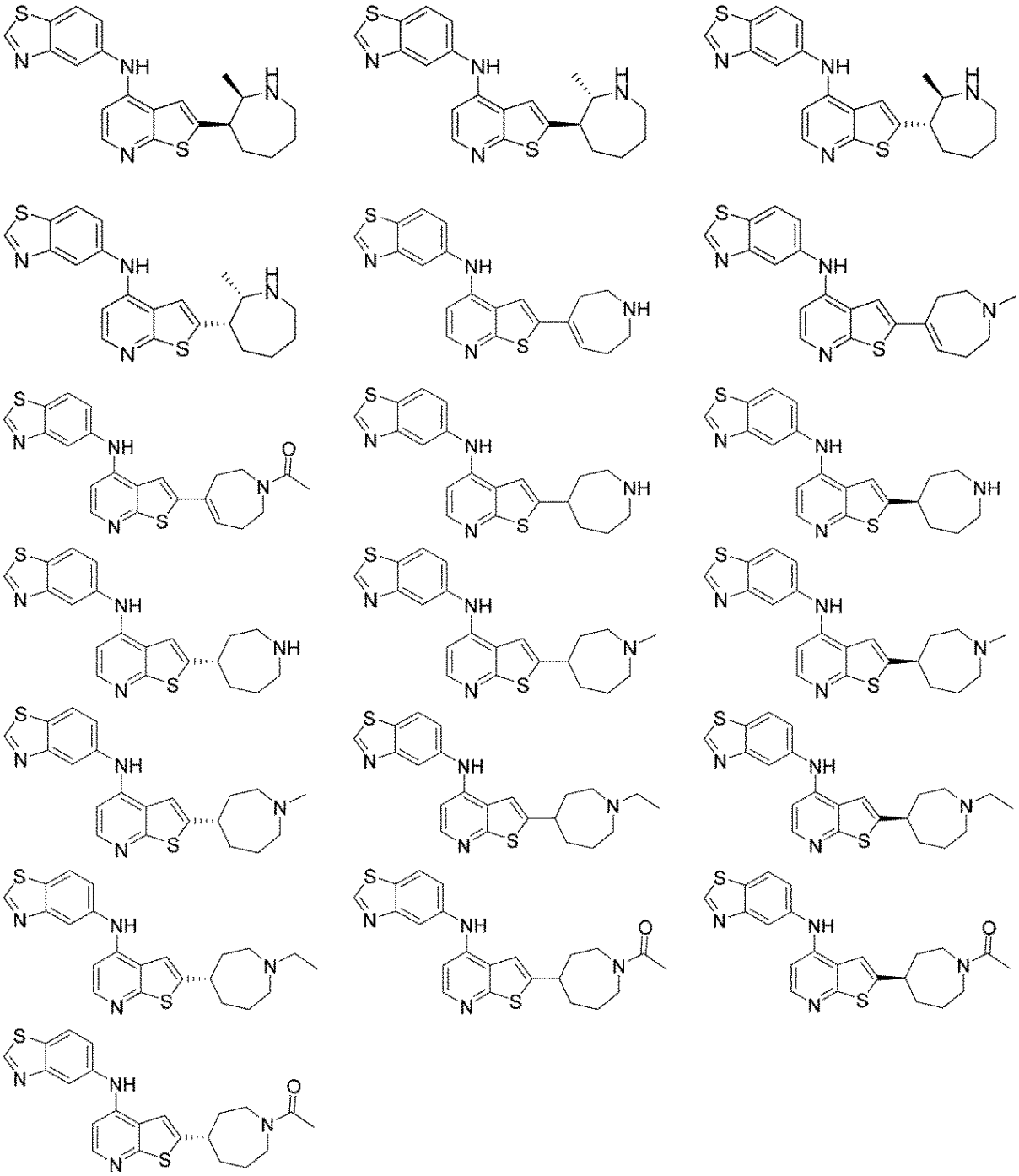
【化２３８】

【化２３９】



【化２４０】



【０３２９】

実施形態１３７．

実施形態６５～１３６のいずれか１つに記載の化合物、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

【０３３０】

実施形態１３８．

生物学的試料または患者におけるＲＩＰＫ２を阻害する方法であって、前記生物学的試料を接触させること、または実施形態６５～１３６のいずれか１つに記載の治療有効量もしくはその組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

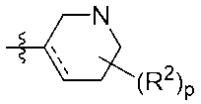
【０３３１】

実施形態１３９．

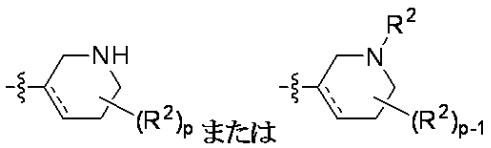
実施形態６５～１３６のいずれか１つに記載の治療有効量またはその組成物を患者に投

与することを含む、前記患者におけるＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療する方法。
【０３３２】
実施形態１４０．
ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態１３９に記載の方法。
【０３３３】
実施形態１４１．
前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態１４０に記載の方法。
【０３３４】
実施形態１４２．
前記炎症性障害は炎症性腸疾患である、実施形態１４０または１４１に記載の方法。
【０３３５】
実施形態１４３．
医薬に使用するための、実施形態６５～１３６のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物。
【０３３６】
実施形態１４４．
生物学的試料または患者におけるＲＩＰＫ２を阻害するための、実施形態６５～１３６のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。
【０３３７】
実施形態１４５．
ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための、実施形態６５～１３６のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。
【０３３８】
実施形態１４６．
ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態１４５に記載の使用。
【０３３９】
実施形態１４７．
前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態１４６に記載の使用。
【０３４０】
実施形態１４８．
ＲＩＰＫ２を阻害する薬品の製造における、実施形態６５～１３６のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。
【０３４１】
実施形態１４９．
ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための薬品の製造における、実施形態６５～１３６のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。
【０３４２】
実施形態１５０．
ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態１４９に記載の使用。
【０３４３】
実施形態１５１．
前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態

１５０に記載の使用。
【０３４４】
実施形態１５２．
ｐは１、２、または３である、実施形態６５～１０１、１０３～１０７、１０９～１１６、１１８～１２２、及び１２４～１２９のいずれか１つに記載の化合物。
【０３４５】
実施形態１５３．
ｐは１である、実施形態１５２に記載の化合物。
【０３４６】
実施形態１５４．
ｐは２である、実施形態１５２に記載の化合物。
【０３４７】
実施形態１５５．
ｐは３である、実施形態１５２に記載の化合物。
【０３４８】
実施形態１５６．
$R^2$は$C_{1-6}$脂肪族である、実施形態１２９に記載の化合物。
【０３４９】
実施形態１５７．
$R^2$はメチルまたはエチルである、実施形態１５６に記載の化合物。
【０３５０】
実施形態１５８．
$R^2$はメチルである、実施形態１５７に記載の化合物。
【０３５１】
実施形態１５９．
$R^1$は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員単環式の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環であり、$R^1$は、$(R^2)_p$で置換されている、実施形態１または実施形態６５に記載の化合物。
【０３５２】
実施形態１６０．
$R^1$は、
【化２４１】

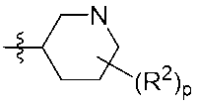


である、実施形態１５９に記載の化合物。
【０３５３】
実施形態１６１．
$R^1$は、
【化２４２】

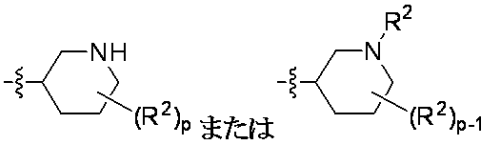


である、実施形態１６０に記載の化合物。
【０３５４】
実施形態１６２．

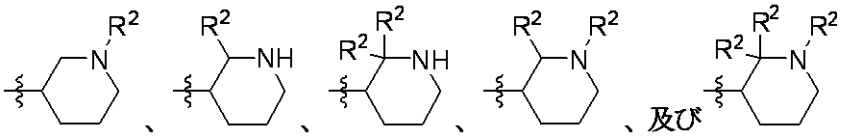
Ｒ１は、
【化２４３】



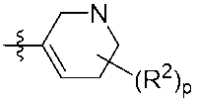
である、実施形態１６０に記載の化合物。
【０３５５】
実施形態１６３．
Ｒ１は、
【化２４４】



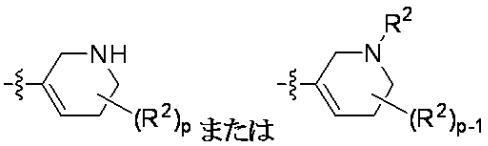
である、実施形態１６１または実施形態１６２に記載の化合物。
【０３５６】
実施形態１６４．
Ｒ１は、
【化２４５】



から選択される、実施形態１６３に記載の化合物。
【０３５７】
実施形態１６５．
Ｒ１は、
【化２４６】



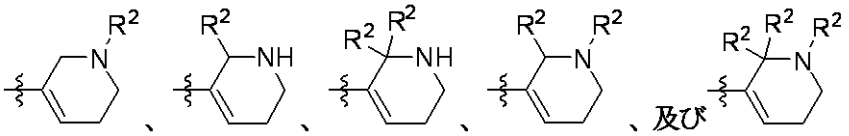
である、実施形態１６０に記載の化合物。
【０３５８】
実施形態１６６．
Ｒ１は、
【化２４７】



である、実施形態１６１または実施形態１６５に記載の化合物。
【０３５９】
実施形態１６７．

Ｒ$^{1}$は、

【化２４８】



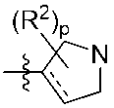
から選択される、実施形態１６６に記載の化合物。

【０３６０】

実施形態１６８．

Ｒ$^{1}$は、

【化２４９】



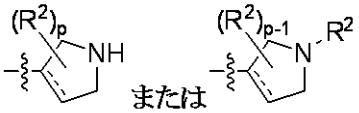
である、実施形態１５９に記載の化合物。

【０３６１】

実施形態１６９．

Ｒ$^{1}$は、

【化２５０】



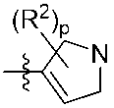
である、実施形態１６８に記載の化合物。

【０３６２】

実施形態１７０．

Ｒ$^{1}$は、

【化２５１】



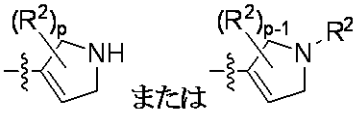
である、実施形態１６８に記載の化合物。

【０３６３】

実施形態１７１．

Ｒ$^{1}$は、

【化２５２】



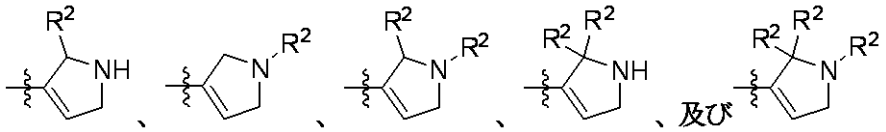
である、実施形態１６９または実施形態１７０に記載の化合物。

【０３６４】

実施形態１７２．

Ｒ$^{1}$は、

【化２５３】



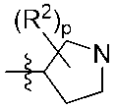
から選択される、実施形態１７１に記載の化合物。

【０３６５】

実施形態１７３．

Ｒ[1]は、

【化２５４】



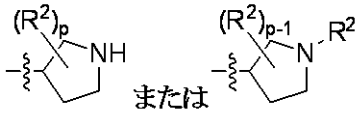
である、実施形態１６８に記載の化合物。

【０３６６】

実施形態１７４．

Ｒ[1]は、

【化２５５】



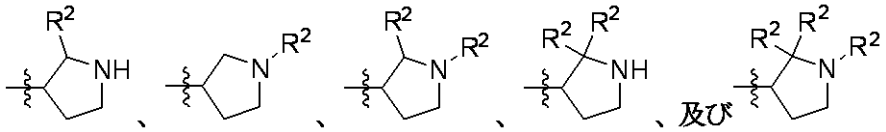
である、実施形態１６９または実施形態１７３に記載の化合物。

【０３６７】

実施形態１７５．

Ｒ[1]は、

【化２５６】



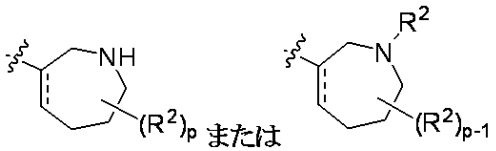
から選択される、実施形態１７４に記載の化合物。

【０３６８】

実施形態１７６．

Ｒ[1]は、

【化２５７】



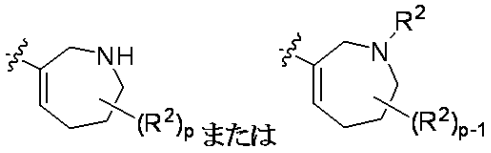
である、実施形態１５９に記載の化合物。

【０３６９】

実施形態１７７．

Ｒ[1]は、

【化２５８】



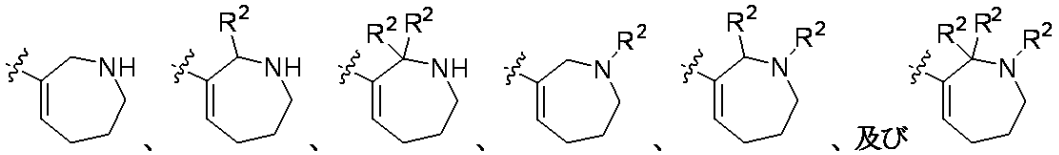
である、実施形態１７６に記載の化合物。

【０３７０】

実施形態１７８．

Ｒ$^{1}$は、

【化２５９】



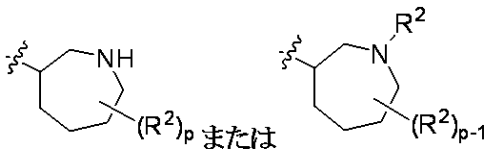
から選択される、実施形態１７７に記載の化合物。

【０３７１】

実施形態１７９．

Ｒ$^{1}$は、

【化２６０】



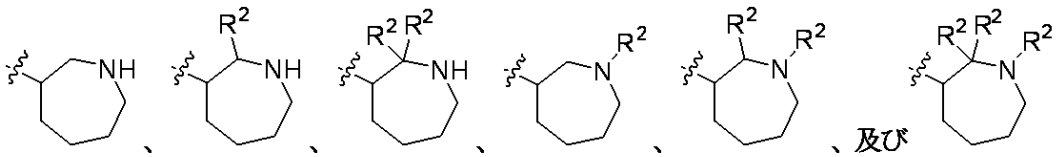
である、実施形態１７６に記載の化合物。

【０３７２】

実施形態１８０．

Ｒ$^{1}$は、

【化２６１】



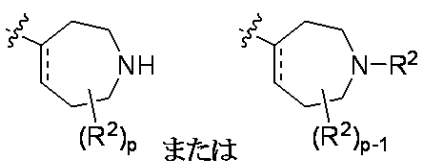
から選択される、実施形態１７９に記載の化合物。

【０３７３】

実施形態１８１．

Ｒ$^{1}$は、

【化２６２】



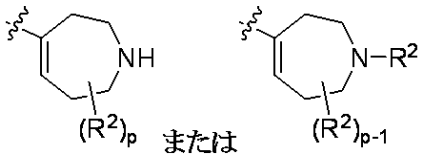
である、実施形態１５９に記載の化合物。

【０３７４】

実施形態１８２．

Ｒ[1]は、

【化２６３】



または

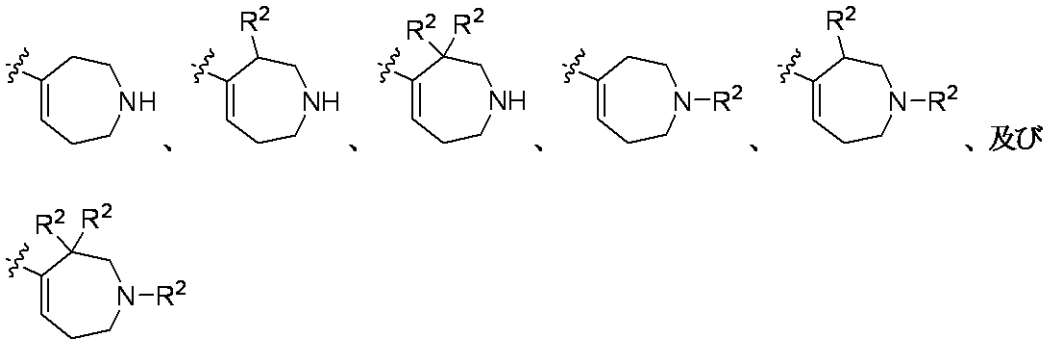
である、実施形態１８１に記載の化合物。

【０３７５】

実施形態１８３．

Ｒ[1]は、

【化２６４】



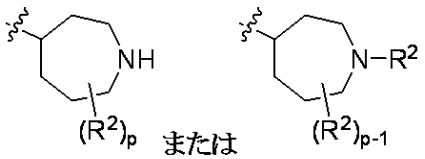
から選択される、実施形態１８２に記載の化合物。

【０３７６】

実施形態１８４．

Ｒ[1]は、

【化２６５】



または

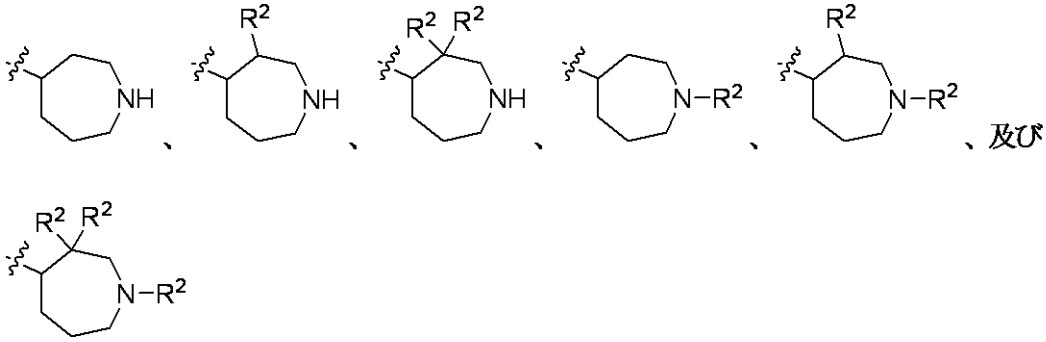
である、実施形態１８１に記載の化合物。

【０３７７】

実施形態１８５．

Ｒ[1]は、

【化２６６】



から選択される、実施形態１８４に記載の化合物。

【０３７８】

実施形態１８６．

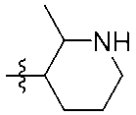
$R^2$は、場合により置換されている$C_{1-6}$脂肪族である、実施形態１５９～１８５のいずれか１つに記載の化合物。

【０３７９】

実施形態１８７．

$R^1$は、

【化２６７】



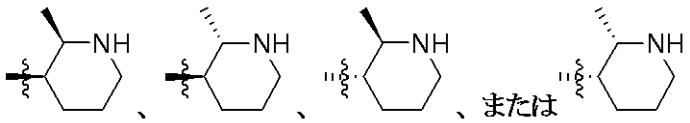
である、実施形態１５９に記載の化合物。

【０３８０】

実施形態１８８．

$R^1$は、

【化２６８】



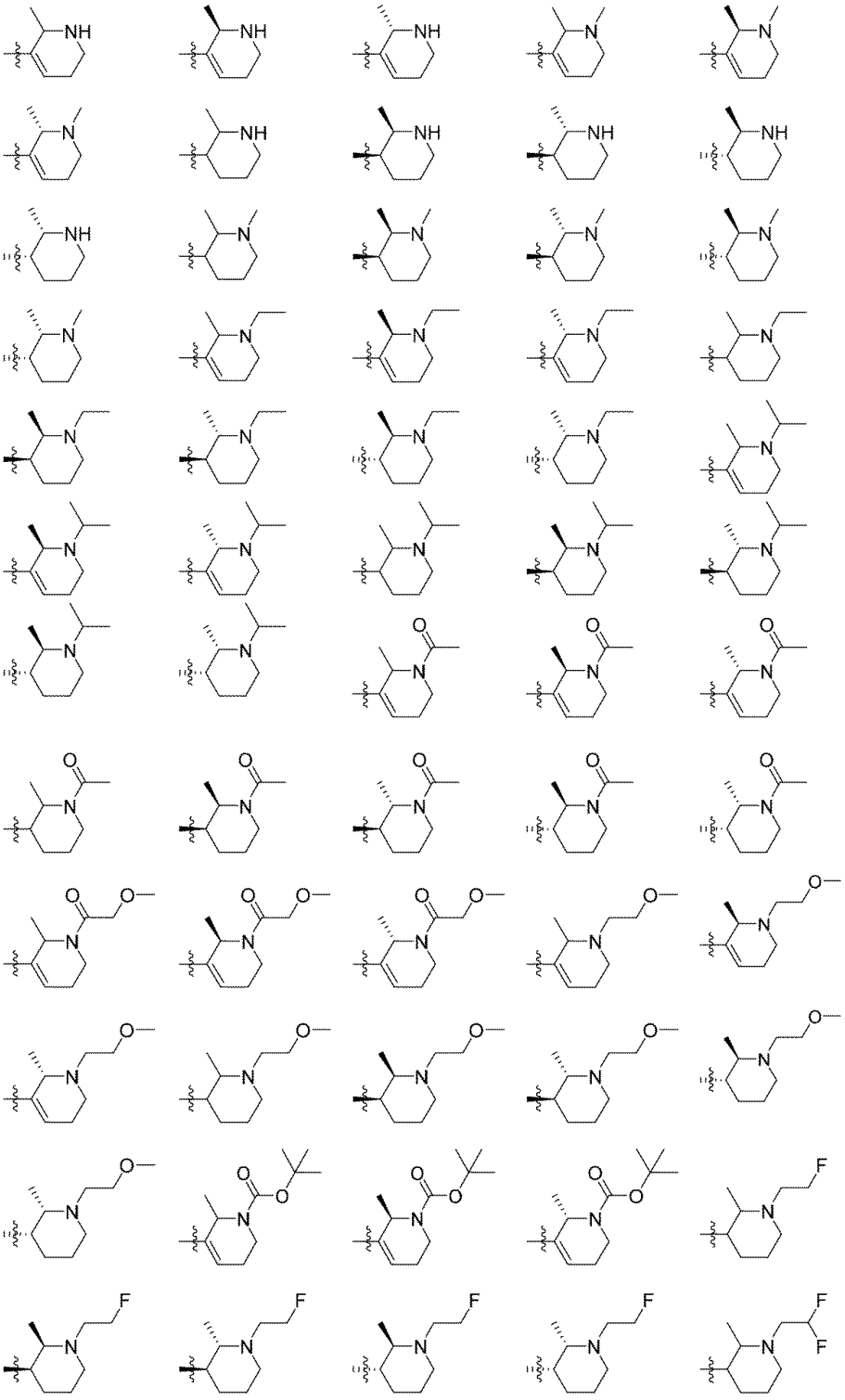
である、実施形態１８７に記載の化合物。

【０３８１】

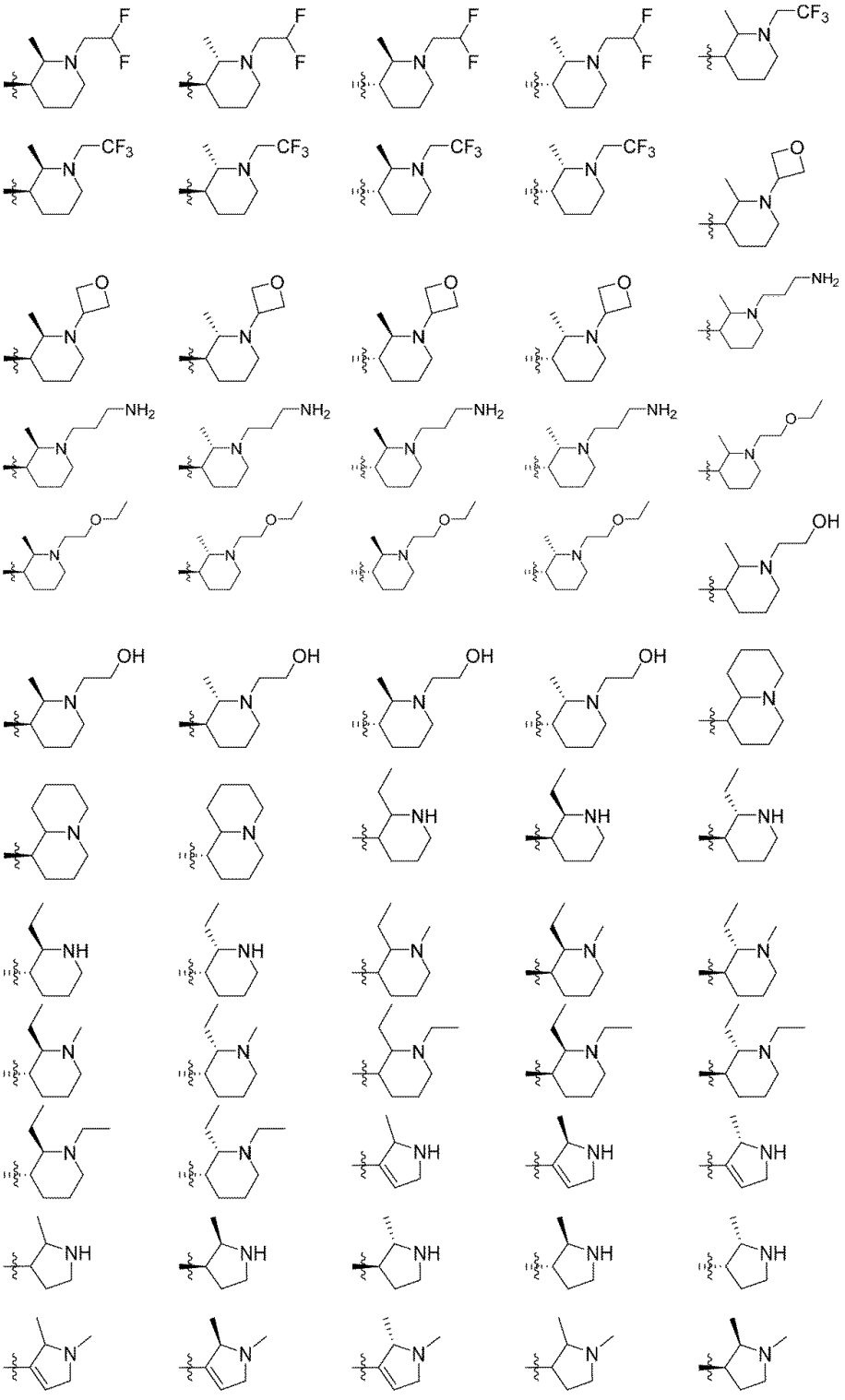
実施形態１８９．

$R^1$は、以下から選択される、実施形態１５９に記載の化合物。

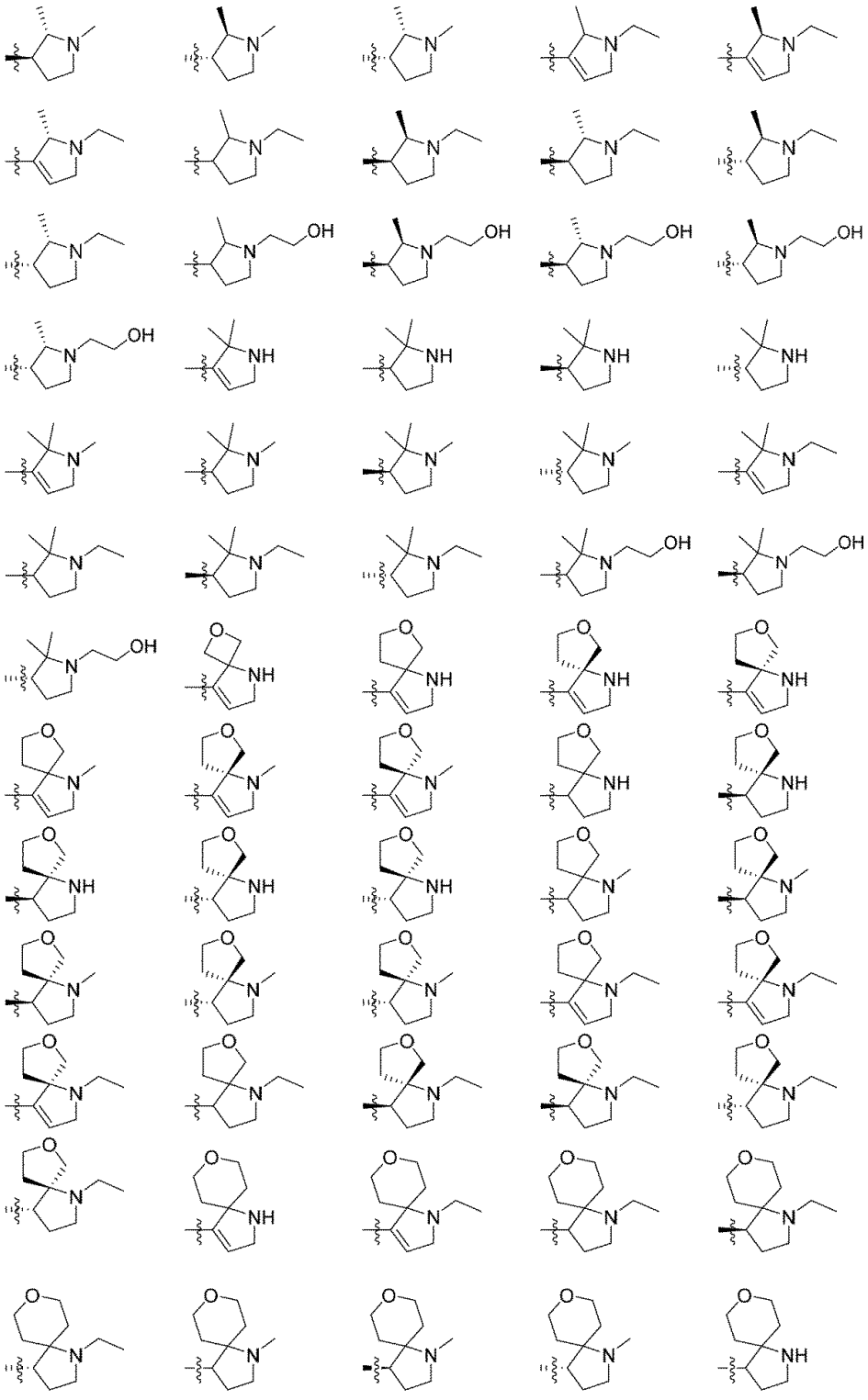
【化２６９】



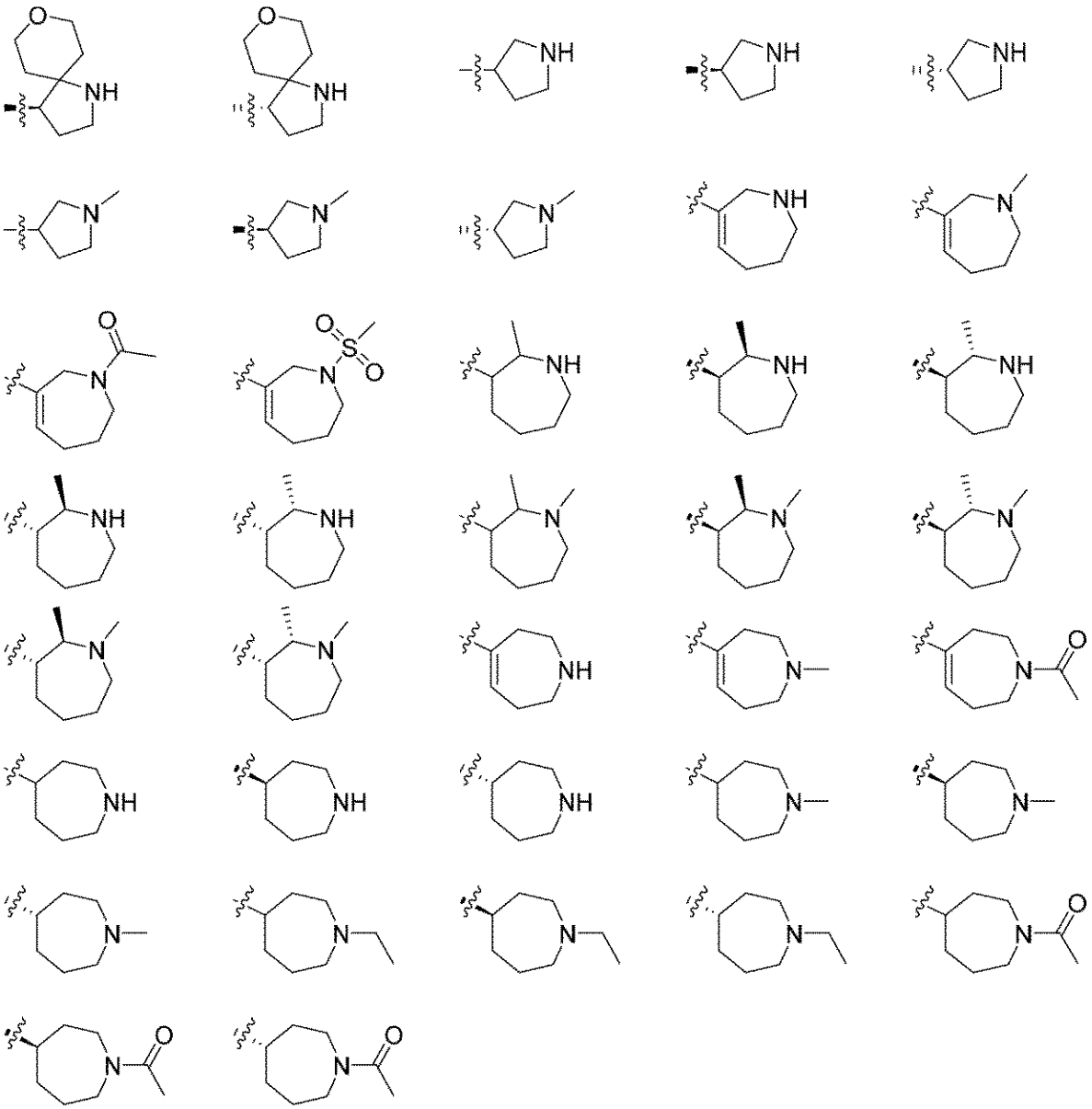
【化２７０】



【化２７１】



【化２７２】

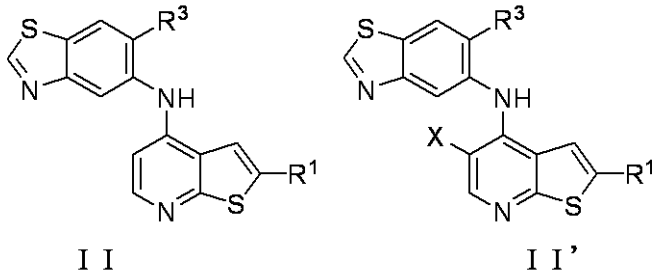


【０３８２】

実施形態１９０．

前記化合物は、式ＩＩもしくはＩＩ’：

【化２７３】



ＩＩ　　ＩＩ’

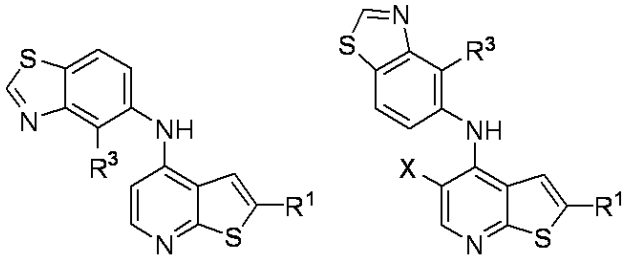
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１５９～１８９のいずれか１つに記載の化合物。

【０３８３】

実施形態１９１．

前記化合物は、式ＩＩＩもしくはＩＩＩ’：

【化２７４】



ＩＩＩ　　ＩＩＩ’

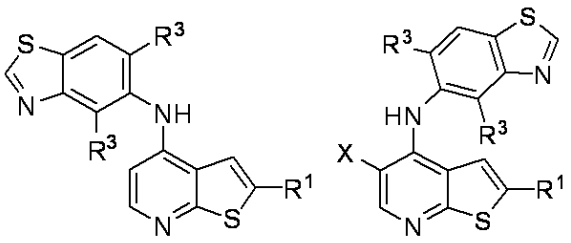
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１５９～１８９のいずれか１つに記載の化合物。

【０３８４】

実施形態１９２．

前記化合物は、式ＩＶもしくはＩＶ’：

【化２７５】



ＩＶ　　ＩＶ’

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１５９～１８９のいずれか１つに記載の化合物。

【０３８５】

実施形態１９３．

実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の化合物、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、組成物。

【０３８６】

実施形態１９４．

生物学的試料または患者におけるＲＩＰＫ２を阻害する方法であって、前記生物学的試料を接触させること、または実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の治療有効量もしくはその組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【０３８７】

実施形態１９５．

実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の治療有効量またはその組成物を患者に投与することを含む、前記患者におけるＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療する方法。

【０３８８】

実施形態１９６．

ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態１９５に記載の方法。

【０３８９】

実施形態１９７．

前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態１９６に記載の方法。

【０３９０】

実施形態１９８．

前記炎症性障害は炎症性腸疾患である、実施形態１９６または１９７に記載の方法。

【０３９１】

実施形態１９９．

医薬に使用するための、実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物。

【０３９２】

実施形態２００．

生物学的試料または患者におけるＲＩＰＫ２を阻害するための、実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。

【０３９３】

実施形態２０１．

ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための、実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。

【０３９４】

実施形態２０２．

ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態２０１に記載の使用。

【０３９５】

実施形態２０３．

前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態２０２に記載の使用。

【０３９６】

実施形態２０４．

ＲＩＰＫ２を阻害する薬品の製造における、実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。

【０３９７】

実施形態２０５．

ＲＩＰＫ２によって媒介される障害を治療するための薬品の製造における、実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の化合物またはその組成物の使用。

【０３９８】

実施形態２０６．

ＲＩＰＫ２によって媒介される前記障害は、炎症性障害、自己免疫障害、またはＮＯＤ２受容体に関連する障害である、実施形態２０５に記載の使用。

【０３９９】

実施形態２０７．

前記炎症性障害は、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、炎症性関節炎、クローン病、腹膜炎、多発性硬化症、関節リウマチ、及びウェゲナー肉芽腫症から選択される、実施形態２０６に記載の使用。

【０４００】

実施形態２０８．

ｐは１、２、または３である、実施形態１５９～１９２のいずれか１つに記載の化合物。

【０４０１】

実施形態２０９．

ｐは１である、実施形態２０８に記載の化合物。

【０４０２】
実施形態２１０．
ｐは２である、実施形態２０８に記載の化合物。
【０４０３】
実施形態２１１．
ｐは３である、実施形態２０８に記載の化合物。
【０４０４】
実施形態２１２．
$R^2$は$C_{1-6}$脂肪族である、実施形態１８６に記載の化合物。
【０４０５】
実施形態２１３．
$R^2$はメチルまたはエチルである、実施形態２１２に記載の化合物。
【０４０６】
実施形態２１４．
$R^2$はメチルである、実施形態２１３に記載の化合物。
【実施例】
【０４０７】
本教示は、いずれかの請求項の範囲を限定することを意図しない実施例において提供される説明を含む。過去時制で明確に提示されない限り、実施例に含まれる内容は、実験が実際に行われたことの暗示を意図しない。下記の非限定的な例は、本教示をさらに例示するために提供される。当業者には、本出願を考慮すれば、本明細書に提供される特定の実施形態に多くの変更を行っても、本教示の趣旨及び範囲を逸脱することなく同様または類似の結果を得ることができることが理解されよう。
略語の表

| 略語 | 定義 |
|---|---|
| 「ACN」または「MeCN」 | アセトニトリル |
| 「atm」 | 気圧 |
| 「BINAP」 | 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル |
| 「Boc」 | tert-ブチルオキシカルボニル |
| 「Bpin」 | ビス(ピナコラト)ジボロン |
| 「BzCl」 | 塩化ベンジル |
| 「Cbz」 | カルボキシベンジル |
| 「Comins試薬」 | N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)-5-クロロ-2-ピリジルアミン |
| 「dba」 | ジベンジリデンアセトン |
| 「DCM」 | ジクロロメタン |
| 「DEA」 | ジエタノールアミン |
| 「DIEA」 | ジイソプロピルエチルアミン |
| 「DMF」 | ジメチルホルムアミド |
| 「dppf」 | 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン |
| 「EA」または「EtOAc」 | 酢酸エチル |
| 「ESI」 | エレクトロスプレーイオン化 |
| 「EtOH」 | エタノール |
| 「G3-Brettphos Pd」 | [(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネートメタンスルホネート |

| 略語 | 定義 |
|---|---|
| 「h」 | 時間（Hourまたはhours） |
| 「HATU」 | 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート |
| 「Het」 | ヘテロアリール |
| 「HMDS」 | ビス(トリメチルシリル)アミド |
| 「HPLC」 | 高圧液体クロマトグラフィー |
| 「Hz」 | ヘルツ |
| 「i-PrOH」 | イソプロパノール |
| 「LCMS」 | 液体クロマトグラフィー質量分析 |
| 「LDA」 | リチウムジイソプロピルアミド |
| 「MeOH」 | メタノール |
| 「NMR」 | 核磁気共鳴 |
| 「OBD」 | 最適ベッド密度 |
| 「PE」 | 石油エーテル |
| 「p-TSA」 | p-トルエンスルホン酸 |
| 「Py」 | ピリジン |
| 「Rockphos」 | 2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルビフェニル |
| 「rt」 | 室温 |
| 「SFC」 | 超臨界流体クロマトグラフィー |
| 「t-BuBrettphos」 | 2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル |
| 「TEA」 | トリエチルアミン |
| 「Tf」 | トリフレート(トリフルオロメタンスルホネート) |
| 「TFA」 | トリフルオロ酢酸 |
| 「THF」 | テトラヒドロフラン |
| 「THP」 | テトラヒドロピラン |
| 「TLC」 | 薄層クロマトグラフィー |
| 「TMS」 | トリメチシリル |

【０４０８】

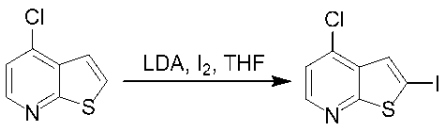
合成例

下記の実施例に示すように、特定の例示的な実施形態において、化合物は、下記の一般的手順に従って調製される。一般的方法は本発明の特定の化合物の合成を示すが、下記の一般的方法及び当業者に知られる他の方法が、本明細書に記載される全ての化合物ならびにこれら化合物の各々のサブクラス及び種に適用され得ることは理解されよう。

【０４０９】

４－クロロ－２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジンの合成

【化２７６】



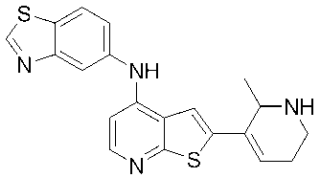

４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（２９０ｍｇ、１．７１０ｍｍｏｌ、１．００当量）をＴＨＦ（８ｍＬ）に溶解させ、リチウムジイソプロピルアミド（１．３ｍＬ、２．５６０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を－７８℃、$N_2$雰囲気下で滴加した。得られた溶

液を－７８℃で３０分間撹拌し、続いて、二ヨウ素（４５６ｍｇ、１．８００ｍｍｏｌ、１．０５当量）を含む５ｍｌのＴＨＦを－７８℃で加えた。反応物の温度を室温（ｒｔ）に戻し、３０分間撹拌した。反応溶液を$NH_4Cl$（水溶液）（２０ｍｌ）でクエンチし、ＥＡ（４×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（４７０ｍｇ、９３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４１０】

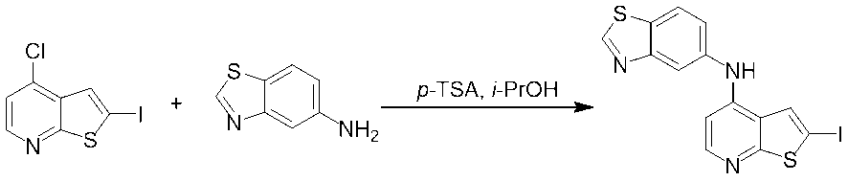
実施例１：Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２７７】



ステップ１

【化２７８】

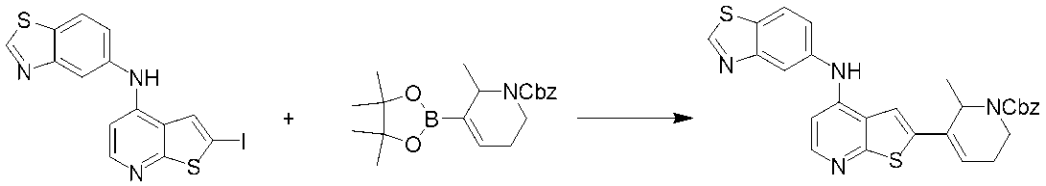



４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（２５０ｍｇ、０．８５０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（１２７ｍｇ、０．８５０ｍｍｏｌ、１．００当量）ならびに触媒のｐ－トルエンスルホン酸をイソプロパノール（１０ｍＬ）に溶解させた。得られた溶液を一晩還流した。反応混合物を濾過し、ケークを乾燥させて、Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（２５０ｍｇ、７２％）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４１１】

ステップ２

【化２７９】



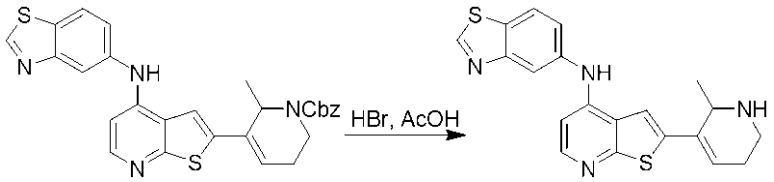

Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（５００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む１，４－ジオキサン／$H_2O$（１０ｍＬ／２ｍｌ）の溶液に、６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサーボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ベンジル（４３６．４５ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（２６．８２ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、０．０３当量）及び$Cs_2CO_3$（１．１９ｇ、３．６６ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。混合物を窒素下、９０℃で、２時間撹拌した。ＴＬＣは、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物をＥＡで希釈し、水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。こ

の生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）によって精製し、５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ベンジルを黄色の固体として得た（実施例１、４００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、６４％収率）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４１２】

ステップ３

【化２８０】

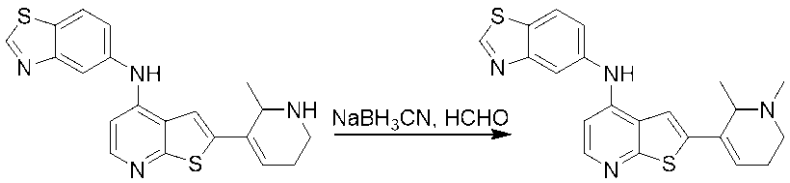



５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ベンジル（５００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）をＨＢｒ（ＡｃＯＨ中４０％）によって溶解させた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して、所望の生成物Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（５１０ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４１３】

実施例２：Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２８１】



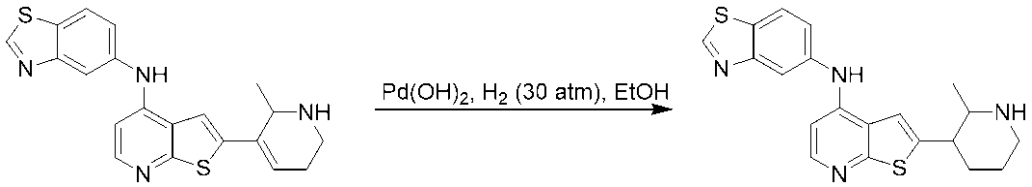

Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１、２００ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、ホルムアルデヒド（０．３ｍＬ、１０．８９０ｍｍｏｌ、２０．５５当量）のメタノール溶液（５ｍＬ）を加えた。３０分後、$NaBH_3CN$（４０ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ、１．１９当量）を加えた。得られた溶液を室温で１８時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２、１０１．８ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０７（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．５５－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｔ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．分離条件：

カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ １００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏＬ／Ｌ $NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：８分間で４８％Ｂから６０％Ｂ；２１０／２５４ｎｍ；Ｒｔ：６．８５分。

【０４１４】

実施例３：Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２８２】

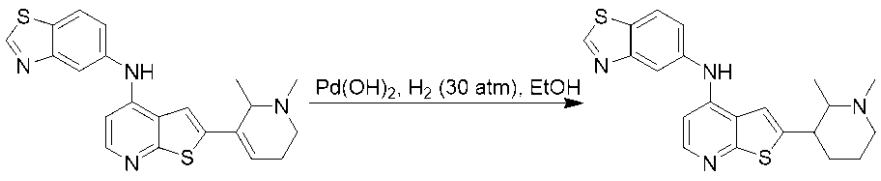



Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１、１１０ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１１０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃で一晩、水素の雰囲気（３０ａｔｍ）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１５分間で３５％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：９．００；１４．１０分）によって精製して、生成物Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（２１．１ｍｇ、１９％）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０６（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４１５】

実施例４：Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２８３】




Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２、２００ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃で一晩、水素の雰囲気（３０ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍ

ｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　$NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で４５％Ｂから６３％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７分）によって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４、１２０．７ｍｇ、６０％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．００（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］＋．

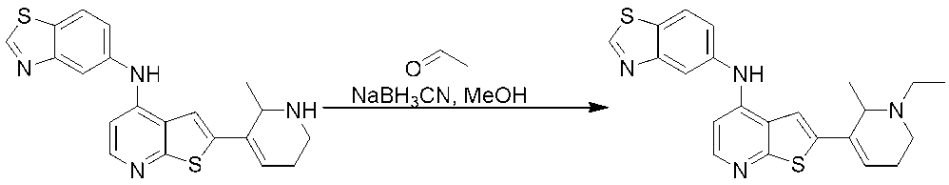
【０４１６】

キラルＳＦＣ分離：カラムＬｕｘ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、４．６×１５０ｍｍ、５μｍ、共溶媒：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）、勾配（Ｂ％）４．０分間で１０－５０、２．０分間５０％Ｂに維持、背圧１５００．０００ｐｓｉ、４ｍＬ／分、３５℃、Ｒｔ＝４．１３６（実施例４ａ）、４．２９６（実施例４ｂ）、４．７０３（実施例４ｃ）、及び５．２１８（実施例４ｄ）。

【０４１７】

実施例５：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２８４】

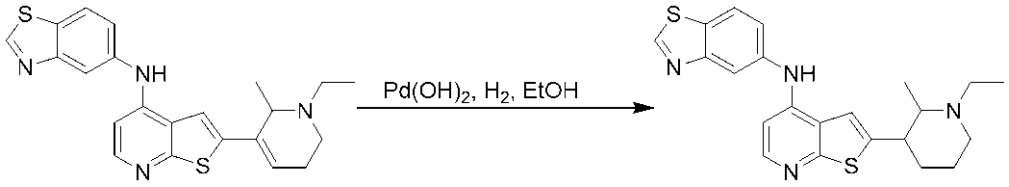



Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１、８０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（５ｍＬ）に、アセトアルデヒド（７０ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。３０分後、$NaBH_3CN$（４０ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥＡ／ＰＥ＝１／１を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（２０．４ｍｇ、１９％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０－６．５０（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５０（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．３５（ｍ，４Ｈ），２．９５－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．６０（ｔ，３Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４１８】

実施例６：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２８５】

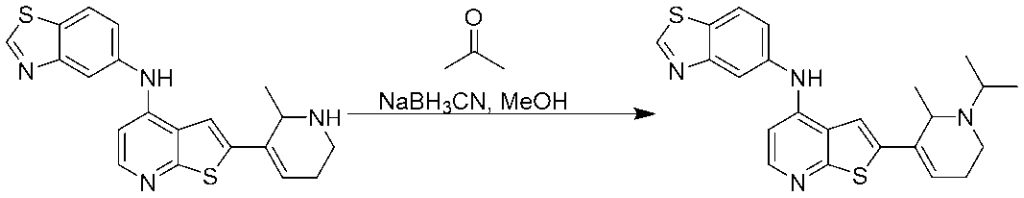



Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５、６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（５ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（６０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃で一晩、Ｈ$_2$の雰囲気（３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例６、１２．９ｍｇ、１６％）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４１９】

実施例７：Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２８６】



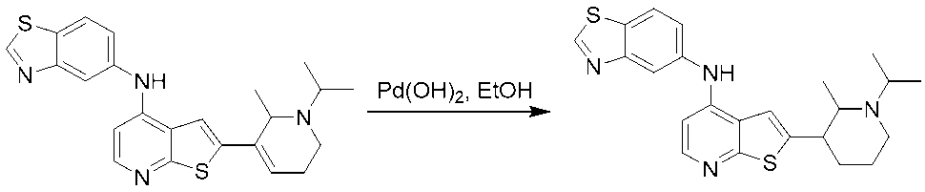

Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例１、６０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（５ｍＬ）に、アセトン（０．２ｍＬ、１．６００ｍｍｏｌ、１０．００当量）を加えた。３０分後、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（３０ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、３．００当量）を反応物に加え、４０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥＡ／ＰＥ＝１／１を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７、２７ｍｇ、３１％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．５０（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６５（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．６０（ｍ，２

Ｈ），１．６０（ｄ，３Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４２０】

実施例８：Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２８７】

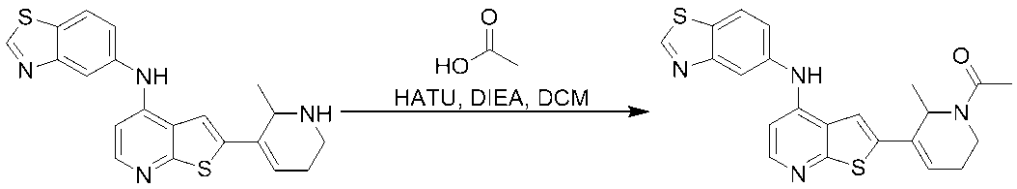



化合物Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７、６０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（６０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を１５時間６０℃で、Ｈ$_2$雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で攪拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５／１）及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分）によって精製して、Ｎ－（２－（１－イソプロピル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミンＴＦＡ塩（実施例８、１５．９ｍｇ、２０％）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｑ，Ｊ＝１１．０，５．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，３Ｈ），２．０２（ｑ，Ｊ＝１８．０，１７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．４０（ｍ，６Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４２１】

実施例９：１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オンの合成

【化２８８】



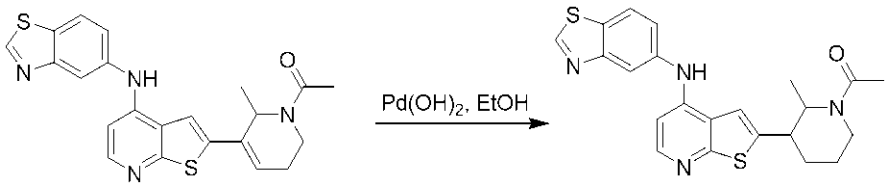

Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１、８０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＣＨ$_3$ＣＯＯＨ（１７ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．３０当量）及びＨＡＴＵ（１２１ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ、１．５０当量）のＤＣＭ溶液（８ｍＬ）に、ＤＩＥＡ（０．２ｍＬ、０．８５０ｍｍｏｌ、４．

００当量）を０℃で滴加した。反応が完了したことをＬＣＭＳが示すまで、得られた混合物を室温で撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（実施例９、２５．５ｍｇ、収率２２％）をオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３８ （ｓ，１Ｈ），８．２８ － ８．２１ （ｍ，２Ｈ），８．１５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７ － ７．８４ （ｍ，１Ｈ），７．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６ － ７．０２ （ｍ，１Ｈ），６．４９ － ６．４５ （ｍ，１Ｈ），５．６４ － ５．６２ （ｍ，１Ｈ），３．９９ － ３．９４ （ｍ，１Ｈ），３．５３ － ３．４８ （ｍ，１Ｈ），２．４８ － ２．２６ （ｍ，２Ｈ），２．２０ （ｓ，３Ｈ），１．５８ － １．４４ （ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４２２】

実施例１０：１－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オンの合成

【化２８９】

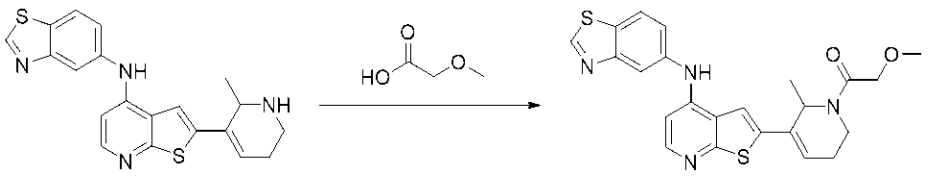



化合物１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（実施例９、１００ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（８ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を１５時間６０℃で、Ｈ$_2$雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分）によって精製して、１－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（実施例１０、９．７ｍｇ、８％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．４１ （ｓ，１Ｈ），８．３５ － ８．２０ （ｍ，２Ｈ），８．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５ （ｄ，Ｊ ＝ １０．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８ － ７．５６ （ｍ，１Ｈ），７．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．３０ － ５．１０ （ｍ，１Ｈ），４．６０ － ４．３５ （ｍ，１Ｈ），３．８６ （ｄ，Ｊ ＝ １３．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．６０ － ３．３０ （ｍ，１Ｈ），２．３１ － ２．０９ （ｍ，５Ｈ），２．０５ － １．９５ （ｍ，１Ｈ），１．７８ － １．６５ （ｍ，１Ｈ），１．４５ － １．００ （ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４２３】

実施例１１：１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メトキシエタン－１－オンの合成

【化２９０】

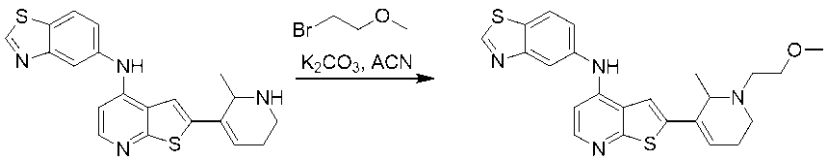


２－メトキシ酢酸（２１ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．２０当量）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（９０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．２０当量）及びＴＥＡ（６０ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１、７５ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ、１．００当量）を加え、得られた溶液を１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：ＡＣＮ、移動相Ｂ：水（５ｍｍｏｌ／Ｌ ＴＦＡ）；流速：２０ｍＬ／分；勾配：７分間で３５％Ｂから９０％Ｂ；２１０／２５４ｎｍ；Ｒｔ：６．６７分。精製により、１－（５－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メトキシエタン－１－オン（実施例１１、３４ｍｇ、３８％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２１（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４３（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．．

【０４２４】

実施例１２：Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２９１】



Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１、１２０ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$K_2CO_3$（１３４ｍｇ、１．２７０ｍｍｏｌ、３．９７当量）を含むＭｅＣＮ（３ｍＬ）の撹拌混合物に、１－ブロモ－２－メトキシ－エタン（４８ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ、１．０６当量）を室温で加え、８０℃で３時間加熱した。次いで、追加の１－ブロモ－２－メトキシ－エタン（４８ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ、１．０６当量）を加え、さらに３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１２、３９．３ｍｇ、２８％）

をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．２９ （ｓ，１Ｈ），８．１４ － ８．０４ （ｍ，２Ｈ），８．００ （ｓ，１Ｈ），７．５８ － ７．４７ （ｍ，２Ｈ），６．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．３３ － ６．２６ （ｍ，１Ｈ），４．０２ － ３．９１ （ｍ，１Ｈ），３．６２ （ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．３７ （ｓ，３Ｈ），３．１６ － ３．００ （ｍ，１Ｈ），２．９７ － ２．７７ （ｍ，３Ｈ），２．６３ － ２．４８ （ｍ，１Ｈ），２．２５ － ２．１０ （ｍ，１Ｈ），１．３８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）： ４３７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４２５】

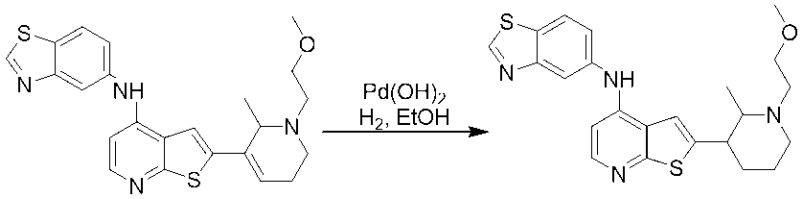
キラル分離

次の勾配条件を使用したＳＦＣにより、Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１２、２００ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）を精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＳ－Ｈ、２×２５ｃｍ（５μｍ）；移動相Ａ：$CO_2$：６０、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（２ｍＭ $NH_3$－ＭｅＯＨ）：４０；流速：４０ｍＬ／分；２２０ｎｍ；ＲＴ$^1$：３．９４（実施例１２ａ）；ＲＴ$^2$：６．３９（実施例１２ｂ）。次いで、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、各生成物をさらに精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ $C_{18}$ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分間で１０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：８．７０分。精製により、実施例１２ａ（６１ｍｇ、３０％、１００％ｅｅ）及び実施例１２ｂ（５５．３ｍｇ、２７％、９９．１％ｅｅ）を淡黄色の固体として得た。

【０４２６】

実施例１３：Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２９２】



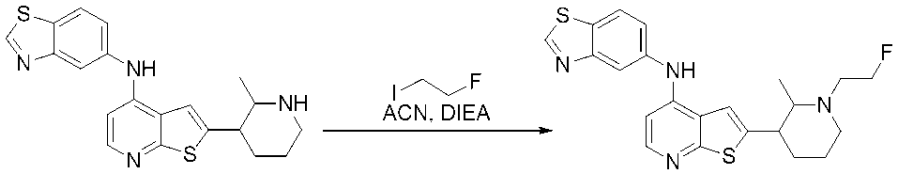

Ｎ－（２－（１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１２、８０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（８ｍＬ）に、ＰｄＯＨ$_2$／Ｃ（８０ｍｇ、ｗ／ｗ＝１／１）を加えた。混合物を６５℃で一晩、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物をセライトパッドに通し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１６分間で２９％Ｂから５２％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：１５．５２分）によって精製して、Ｎ－（２－（１－（２－メトキシ－エチル）－２－メチル－ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１３、１５．３ｍｇ、１８％）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．３０ （ｓ，１Ｈ），８．１４ － ８．０７ （ｍ，２Ｈ），８．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０ （ｓ，１Ｈ），７．０１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．

６５－４．５５（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｓ，２Ｈ），１．９７（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．７０（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４２７】

実施例１４：Ｎ－（２－（１－（２－フルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２９３】




Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３、８０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＭｅＣＮ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、１－フルオロ－２－ヨードエタン（５５ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ、１．５０当量）及びＤＩＥＡ（０．１５ｍＬ、０．８４０ｍｍｏｌ、４．００当量）を加えた。得られた溶液を８０℃で４８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１０％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６８分。精製により、Ｎ－（２－（１－（２－フルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１４、２０．２ｍｇ、２２％）のＴＦＡ塩形態を黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２７（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝７．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．２１－３．３９（ｍ，６Ｈ），２．３２－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．３２（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４２８】

実施例１５：Ｎ－（２－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２９４】



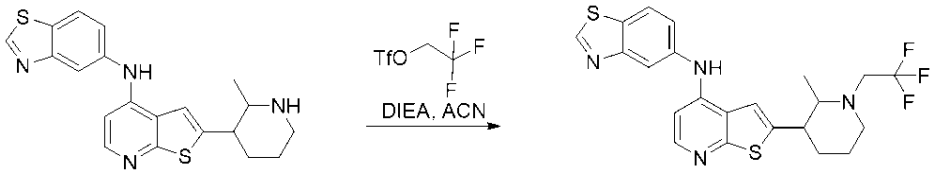

Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３、８０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＭｅＣＮ（４ｍＬ）の撹拌溶液に、２，２－ジフルオロエチルト

リフルオロ－メタンスルホネート（４５ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＩＥＡ（０．１５ｍＬ、０．８４０ｍｍｏｌ、４．００当量）を加えた。得られた溶液を８０℃で４８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分間で５％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：９．５２分。精製により、Ｎ－（２－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１５、１５．５ｍｇ、１６％）のＴＦＡ塩形態を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．５０－８．２３（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０－６．３０（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．００（ｍ，４Ｈ），１．４７－１．３２（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４２９】

実施例１６：Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２９５】



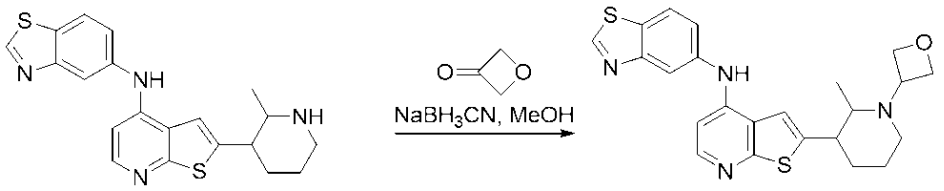

Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３、１００ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（６１ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＡＣＮ溶液（１ｍＬ）に、ＤＩＥＡ（０．０７ｍＬ、０．５３０ｍｍｏｌ、２．００当量）を加えた。得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分間で１５％Ｂから４５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：８．６３、９．４０分）によって精製して、Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１６、８．５ｍｇ、７％）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３０】

実施例１７：Ｎ－（２－（２－メチル－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３

－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化２９６】

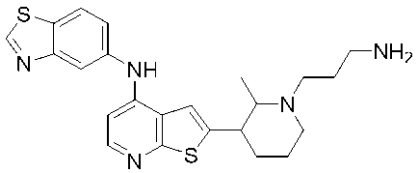



１０ｍＬの封管に、Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３、５０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１．００当量）、オキセタン－３－オン（１０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びメタノール（２ｍＬ）を入れた。１０分間撹拌した後、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２５ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ、３．００当量）を少量ずつ加えた。得られた溶液を１時間８０℃で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ$_{18}$ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、５μｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１０％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．１２分。精製により、Ｎ－（２－（２－メチル－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１７、８．５ｍｇ、１５％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．５，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．９３（ｍ，４Ｈ），４．７４－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．２２－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３１】

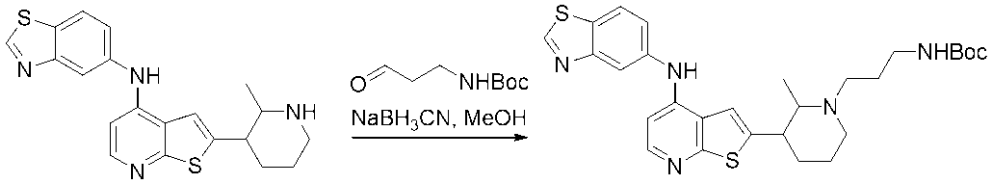
実施例１８：（３－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－ピペリジン－１－イル）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化２９７】




ステップ１

【化２９８】



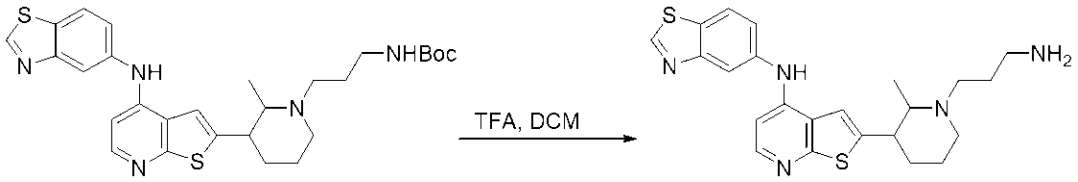

１０ｍＬの封管に、Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３、３０ｍｇ

、０．０８０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ－（３－オキソプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びメタノール（１ｍＬ）を入れた。１０分間撹拌した後、$NaBH_3CN$（１５ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、３．００当量）を少量ずつ加えた。得られた溶液を１時間８０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ $C_{18}$ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で２０％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：５．９３分。精製により、所望の生成物（３－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－ピペリジン－１－イル）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例１８－１、７ｍｇ、３５％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．２２－３．１４（ｍ，４Ｈ），２．３５－１．９１（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．４４（ｍ，９Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３２】

ステップ２

【化２９９】

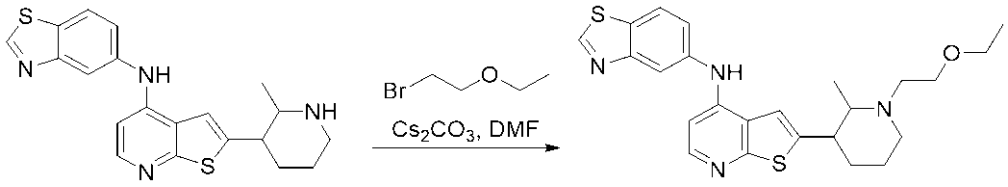



（３－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例１８－１、８０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ溶液（６ｍＬ）に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、反応混合物を精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ $C_{18}$ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１１分間で５％Ｂから２５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：１０．８３分。精製により、所望の生成物Ｎ－（２－（１－（３－アミノプロピル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１８、２８．０ｍｇ、４２％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．３９－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．２５（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３３】

実施例１９：Ｎ－（２－（１－（２－エトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３００】

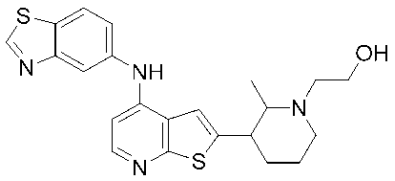



１０ｍＬの封管に、$Cs_2CO_3$（１２９ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ｎ－（２－（２－メチル－ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３、５０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１．００当量）、１－ブロモ－２－エトキシ－エタン（２０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＭＦ（１ｍＬ）を入れた。得られた溶液を１時間１１０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、混合物を精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ $C_{18}$ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％Ｂから２７％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：５．３分。精製により、Ｎ－（２－（１－（２－エトキシエチル）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］－ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１９、２６．３ｍｇ、４５％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２３（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．５４（ｍ，７Ｈ），３．５４－３．３６（ｍ，３Ｈ），２．４１－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．１９（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３４】

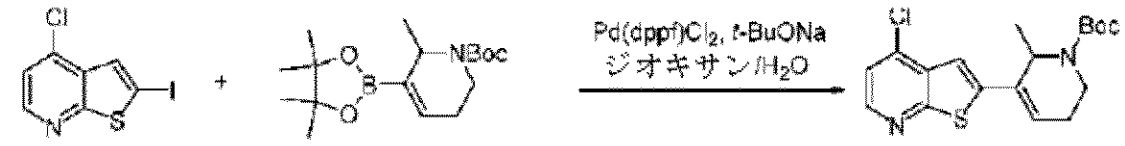
実施例２０：２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化３０１】




ステップ１

【化３０２】




４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（２．０ｇ、６．７７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（０．５ｇ、０．６８０ｍｍｏｌ、０．１０当量）、ｔ－ＢｕＯＮａ（１．９ｇ、２０．３００ｍｍｏｌ、３．００当量）及び６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．２ｇ、６．７７０ｍ

ｍｏｌ、１．００当量）を加えた。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例２０－１、１．６ｇ、６５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３５】

ステップ２

【化３０３】

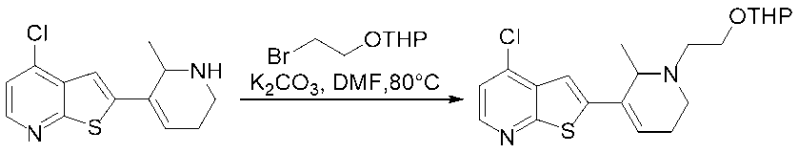



５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－ピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例２０－１、１．６ｇ、４．３８０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（１２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（６ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶液を減圧下で濃縮して、４－クロロ－２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例２０－２、１．１ｇ、粗製）のＴＦＡ塩形態を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３６】

ステップ３

【化３０４】

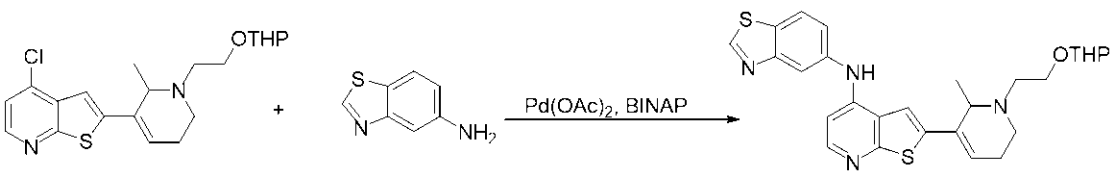



４－クロロ－２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例２０－２、５００ｍｇ、１．８９０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＭＦ（１０ｍＬ）の撹拌溶液に、２－（２－ブロモエトキシ）テトラヒドロ－ピラン（５９２ｍｇ、２．８３０ｍｍｏｌ、１．５０当量）、$K_2CO_3$（６００ｍｇ、５．６７０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた溶液を８０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（１：１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例２０－３、６５０ｍｇ、８８％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３７】

ステップ４

【化３０５】

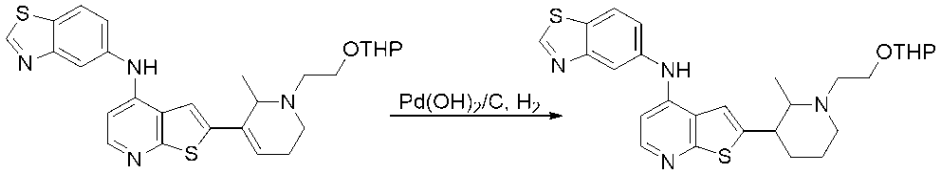


４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例２０－３、６５０ｍｇ、１．６５０ｍｍｏｌ、１．００当量）、１，３－ベンゾ－チアゾール－５－アミン（２４８ｍｇ、１．６５０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$Cs_2CO_3$（１．６ｇ、４．９６０ｍｍｏｌ、３．００当量）の１，４－ジオキサン溶液（１５ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（３７ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＢＩＮＡＰ（２０６ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ、０．２０当量）を$N_2$雰囲気下で加えた。得られた混合物を９０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。酢酸エチルを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２０－４、３００ｍｇ、３６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３８】

ステップ５

【化３０６】

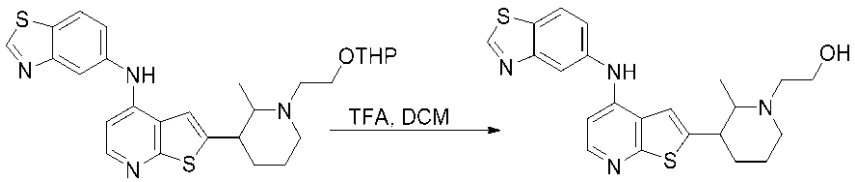



Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２０－４、２００ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むエタノール（１５ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃、水素の雰囲気（２ａｔｍ．）下で、一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。メタノール／ジクロロメタン（１：１５）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－エチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２０－５、６０ｍｇ、３０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３９】

ステップ６

【化３０７】



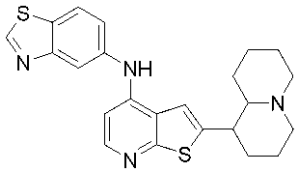

Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２０－５、６０ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（４ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製

した：カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分。精製により、２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）エタン－１－オール（実施例２０、３４．２ｍｇ、３８％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．２５－８．２３（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．１４－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．２３（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４４０】

実施例２１：Ｎ－（２－（オクタヒドロ－２Ｈ－キノリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３０８】



ステップ１

【化３０９】

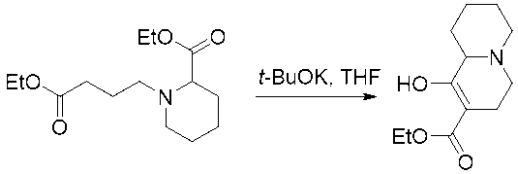



ピペリジン－２－カルボン酸エチル（２．０ｇ、１２．７３９ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｂｒ（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＣＯＯＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$（２．８ｇ、１４．５０８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５．６ｇ、４０．５８０ｍｍｏｌ、３．００当量）を含むＭｅＣＮ（２００ｍｌ）を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた溶液を６０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物１－（４－エトキシ－４－オキソブチル）ピペリジン－２－カルボン酸エチル（実施例２１－１）を得て、これをさらに精製せずに次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４４１】

ステップ２

【化３１０】



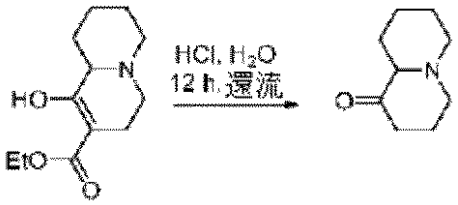

１－（４－エトキシ－４－オキソ－ブチル）ピペリジン－２－カルボン酸エチル（実施例２１－１、粗製、１．８ｇ、６．６１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（２．５ｇ、２２．３２１ｍｍｏｌ、３．００当量）を含むＴＨＦ（１０ｍｌ）を、１００

ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた溶液を０℃で１時間撹拌した。反応溶液をゆっくりと室温まで温め、１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（$H_2O$／ＡＣＮ＝５／１）によって精製して、所望の生成物９－ヒドロキシ－１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－８－カルボン酸エチル（実施例２１－２、０．７ｇ、４７％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４４２】

ステップ３

【化３１１】

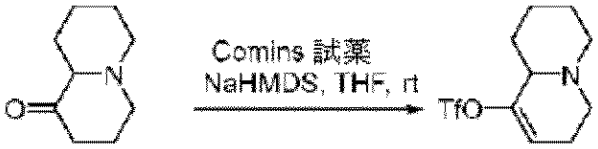



９－ヒドロキシ－１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－８－カルボン酸エチル（実施例２１－２、７００ｍｇ、３．０９７ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む塩酸（濃、２ｍｌ）及び$H_2O$（２ｍｌ）を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた溶液を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶液を減圧下で濃縮して、粗生成物ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－１（６Ｈ）－オン（実施例２１－３、５００ｍｇ）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４４３】

ステップ４

【化３１２】

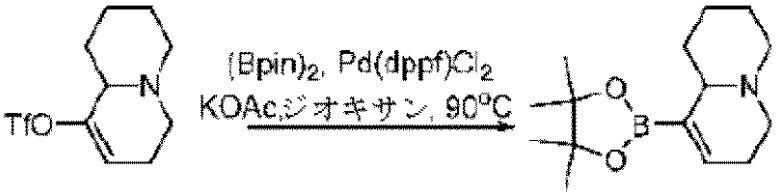



ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－１（６Ｈ）－オン（実施例２１－３、３５０ｍｇ、２．２７２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ溶液（２０ｍｌ）を、－７８℃のＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中２ｍｏｌ／ｍＬ、２ｍＬ、４．０００ｍｍｏｌ、１．７５当量）で０．５時間処理した。Ｃｏｍｉｎｓ試薬（８９６ｍｇ、２．２８６ｍｍｏｌ、２．５０当量）を$N_2$雰囲気下で滴加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を氷水（５０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル（ＥＡ／ＰＥ＝１／１０）でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－９－イルトリフルオロメタンスルホネート（実施例２１－４、３００ｍｇ、４６％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４４４】

ステップ５

【化３１３】

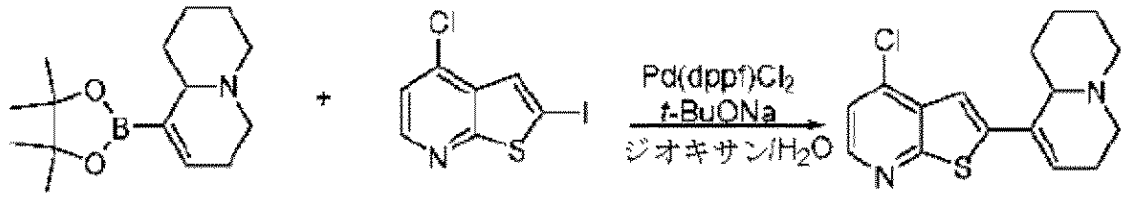



１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－９－イルトリフルオロメタンスルホネート（実施例２１－４、３００ｍｇ、１．０４９ｍｍｏｌ、１．００当量）、（Ｂｐｉｎ）$_2$（３４６ｍｇ、１．３６２ｍｍｏｌ、１．３０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３８ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ．０．５０当量）及び酢酸カリウム（３０８ｍｇ、３．１４２ｍｍｏｌ、３．００当量）の１，４－ジオキサン溶液（２０ｍｌ）を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた溶液を９０℃で２時間、Ｎ$_2$雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶液を２０ｍｌの水で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲル（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０）でのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物９－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン（実施例２１－５、２００ｍｇ、７２％）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４４５】

ステップ６

【化３１４】

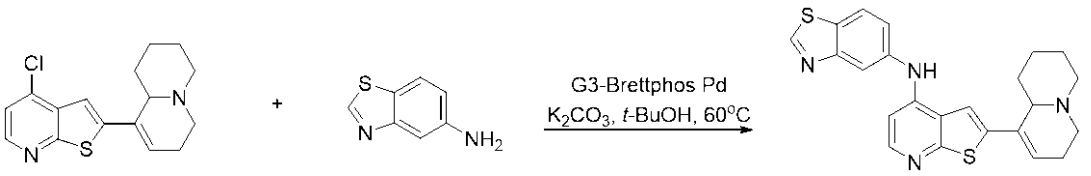



４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（１ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）及び９－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－キノリジン（実施例２１－５、０．８９ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（０．２５ｇ、０．３４００ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（０．９７ｇ、１０．１５ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。フラスコを空にし、窒素を３回フラッシュし、続いて窒素をフラッシュした。得られた溶液を９０℃の油浴中で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を５０ｍｌの水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲル（ＥＡ／ＰＥ＝１／１）でのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、４－クロロ－２－（１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－９－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例２１－６、８００ｍｇ、７７％収率）を淡褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４４６】

ステップ７

【化３１５】

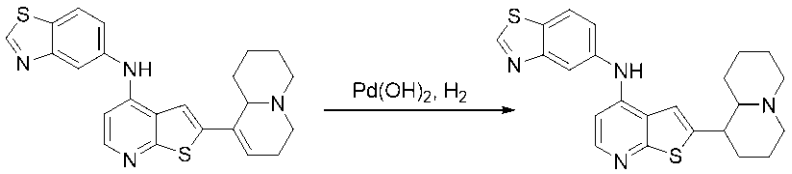



４－クロロ－２－（１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－９－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例２１－６、１００ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（５５ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ、１．００当量）、$K_2CO_3$（１３５ｍｇ、０．９６７ｍｍｏｌ、３．００当量）及びＧ３－Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ Ｐｄ（３０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、０．１０当量）のｔ－ＢｕＯＨ（５ｍｌ）溶液を、２５ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた溶液を６０℃で２時間、$N_2$雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。シリカゲル（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０）でのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－９－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２１－７、６０ｍｇ、３６％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４４７】

ステップ８

【化３１６】

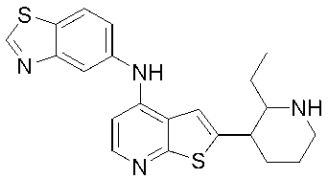



Ｎ－（２－（１，３，４，６，７，９ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－キノリジン－９－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２１－７、１００．０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（１００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を含むエタノール（１０ｍＬ）を加えた。得られた溶液を室温で１５時間、$H_2$雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で７０％Ｂから９０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分）によって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（オクタヒドロ－２Ｈ－キノリジン－１－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２１、１９．２ｍｇ、１９％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．２７（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．４２－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４４－１．２８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４４８】

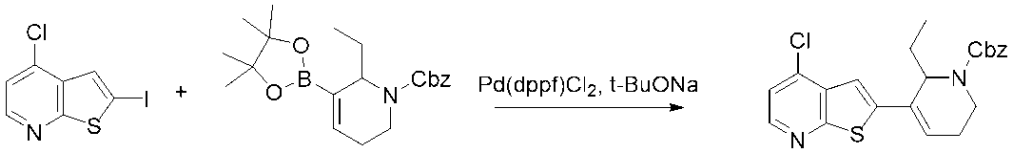
実施例２２：Ｎ－（２－（２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３１７】



ステップ１

【化３１８】

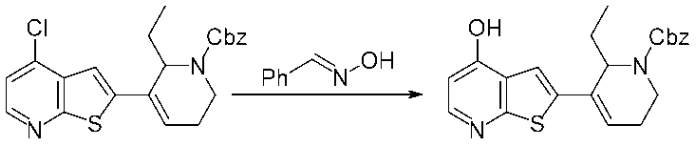



４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（６６０ｍｇ、２．２３３ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）の撹拌溶液に、６－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ベンジル（１．０ｇ、２．６９３ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（１７５ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びｔ－ＢｕＯＮａ（６８０ｍｇ、７．０８３３ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝２０／８０）によって精製して、５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－エチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ベンジル（実施例２２－１、３３０ｍｇ、３６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４４９】

ステップ２

【化３１９】

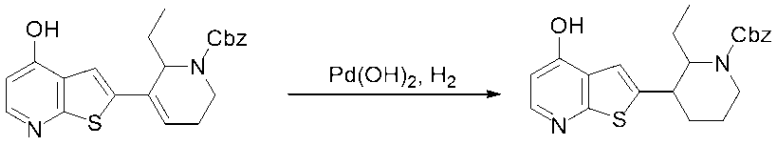



５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－エチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ベンジル（実施例２２－１、３３０ｍｇ、０．７９９ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、（Ｅ）－ベンズアルデヒドオキシム（２９０ｍｇ、２．３９７ｍｍｏｌ、３．００当量）、$K_2CO_3$（３３０ｍｇ、２．３９７ｍｍｏｌ、３．００当量）及びＲｏｃｋｐｈｏｓ（３３ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を８０℃で２０時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０）によって精製して、６－エチル－５－（４－ヒドロキシチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ベンジル（実施例２２－２、１７０ｍｇ、５４％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４５０】

ステップ３

【化３２０】

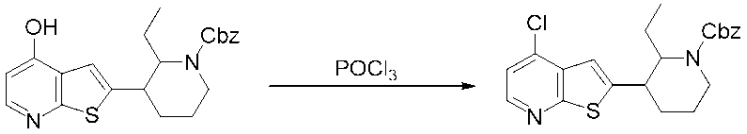



６－エチル－５－（４－ヒドロキシチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ベンジル（実施例２２－２、１５０ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＥｔＯＨ（２０ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（１５０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。混合物を６５℃で２４時間、$H_2$雰囲気（１～３ａｔｍ）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。次いで、混合物を濾過し、濃縮して、２－エチル－３－（４－ヒドロキシチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（実施例２２－３、１４０ｍｇ、粗製）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５１】

ステップ４

【化３２１】

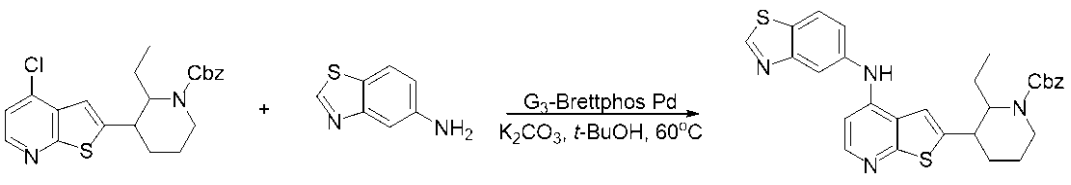



２－エチル－３－（４－ヒドロキシチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（実施例２２－３、１６０ｍｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、１．００当量）を$POCl_3$（４ｍＬ、１．２１ｍｍｏｌ、３．００当量）に溶解させた。得られた混合物を７５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を$NaHCO_3$（水溶液、１０ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝７５／２５）によって精製して、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－エチル－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（実施例２２－４、８０ｍｇ、４８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５２】

ステップ５

【化３２２】



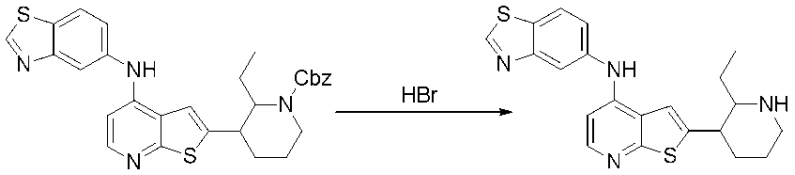

３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－エチル－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（実施例２２－４、８０ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むｔ－ＢｕＯＨ（３ｍＬ）の撹拌溶液に、１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（２９ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｇ３－Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ Ｐｄ（１７．４ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び$K_2CO_3$（８０ｍｇ、０．５７８ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた混合物を６０℃で２時間、$N_2$雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去し

、残渣をシリカカラム（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０）によって精製して、３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－エチルピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（実施例２２－５、５０ｍｇ、５０％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４５３】

ステップ６

【化３２３】

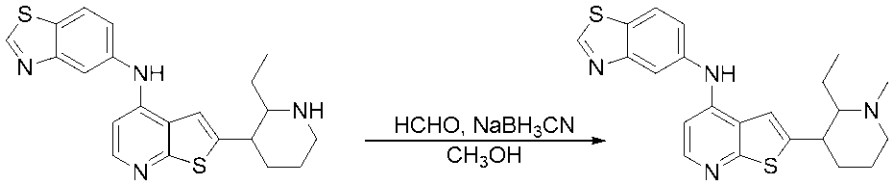



３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－エチルピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（実施例２２－５、５０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）を含むＨＢｒ（８ｍＬ）及び$H_2O$（１２ｍＬ）の撹拌溶液に、室温で１．５時間。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去した。得られたオレンジ色の粘着性固体の粗製Ｎ－（２－（２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２２）を、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、さらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ　５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　$NH_4HCO_3$＋０．１％$NH_3H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で３０％Ｂから５８％Ｂ；２５４ｎｍ；Ｒｔ：６．０３／６．５５分。精製により実施例２２ａ（６．４ｍｇ、１７％）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１４－８．０７（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｓ，１Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｓ，１Ｈ），１．５３（ｄｑ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｄｑ，Ｊ＝１４．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；及び実施例２２ｂ（３．２ｍｇ，９％）．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．３４（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．２Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４５４】

実施例２３：Ｎ－（２－（２－エチル－１－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３２４】

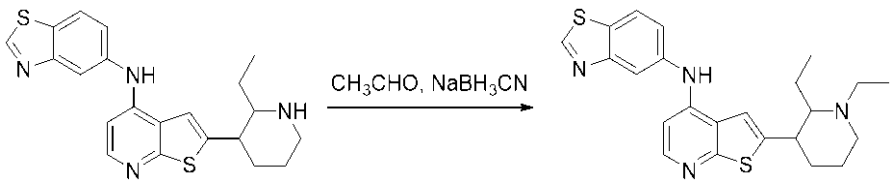



粗製Ｎ－（２－（２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例２２、８０ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＭｅＯＨ（３ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（触媒）を加えて遊離塩基を調製し、続いてＨＣＨＯ（１２ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ、２．００当量）を加えた。ＨＯＡｃで酸性化した後、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２５ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ、２．００当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物Ｎ－（２－（２－エチル－１－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２３）を、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１３分間で３０％Ｂから５２％Ｂ；２５４ｎｍ；Ｒｔ：９．４０／１１．９２分。精製により実施例２３ａ（１１．５ｍｇ、１４％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０７（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４０（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６０（ｓ，２Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．また、実施例２３ｂ（７．７ｍｇ、９％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．３０（ｍ，５Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．４０（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５５】

実施例２４：Ｎ－（２－（１，２－ジエチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３２５】



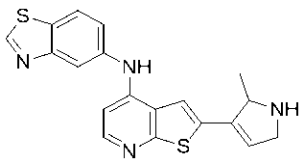

２５ｍｌの丸底フラスコに、Ｎ－（２－（２－エチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２２、７０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れた。メタノール（５ｍＬ）、２０μＬのＴＥＡ（触媒）及びＣＨ$_3$ＣＨＯ（１６ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ、２．００当量

）を加えた。混合物を１０分間撹拌し、次いでＨＯＡｃ（５０μＬ）及び$NaBH_3CN$（２２ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ、２．００当量）を加えた。得られた溶液を室温で２０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去し、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ ＨＩＬＩＣ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；波長：２５４／２１０．精製により、所望の生成物Ｎ－（２－（１，２－ジエチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２４、２２ｍｇ、２９％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．４１ （ｓ，１Ｈ），８．３９ － ８．２１ （ｍ，２Ｈ），８．１５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１ （ｓ，１Ｈ），７．６０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．８０ － ３．４５ （ｍ，３Ｈ），３．４４ － ２５ （ｍ，３Ｈ），２．５３ － １．９２ （ｍ，５Ｈ），１．８８ － １．５８ （ｍ，１Ｈ），１．４４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．０６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５６】

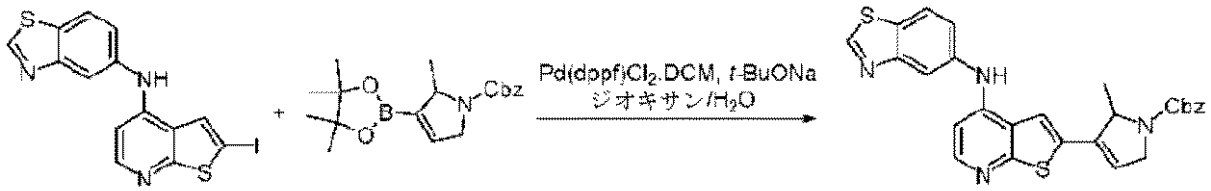
実施例２５：Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３２６】



ステップ１

【化３２７】

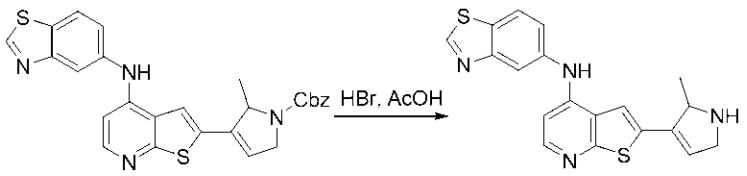



Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（４５０ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（０．４ｍＬ）の溶液に、２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（２６６ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・$CH_2Cl_2$（６３ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びｔ－ＢｕＯＮａ（２２３ｍｇ、２．３２０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた混合物を１５時間８０℃で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製して、３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（実施例２５－１、２６０ｍｇ、６８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５７】

ステップ２

【化３２８】

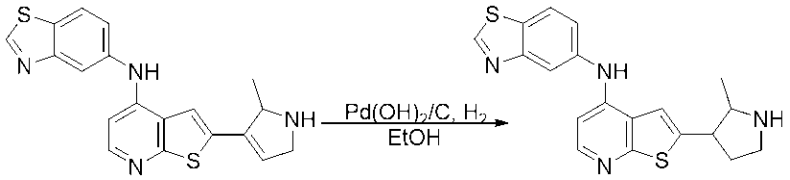



３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（実施例２５－１、５４０ｍｇ、１．０８０ｍｍｏｌ、１．００当量）をＨＢｒ（ＡｃＯＨ中４０％、５ｍＬ）に溶解させた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和$Na_2CO_3$（水溶液）でクエンチし、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、５００ｍｇの粗生成物を得た。粗生成物の８０ｍｇを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で９％Ｂから３０％Ｂ；２５４ｎｍ；Ｒｔ：６．１２分）によって精製して、Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２５、２１．５ｍｇ、６％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．１４－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．２１（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５８】

実施例２６：Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３２９】



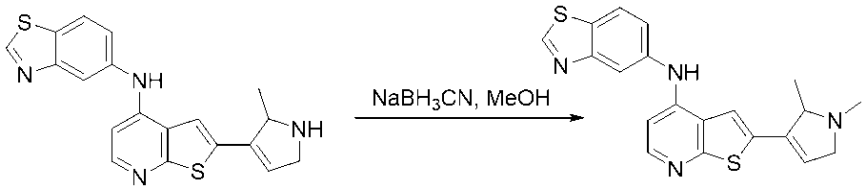

化合物Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２５、１１０ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１１０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を４８時間６０℃で、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分）によって精製して、Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２６、２２．２ｍｇ、２１％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）：δ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝

６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．４５（ｍ，３Ｈ），２．８０－２．３１（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５９】

実施例２７：Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３３０】

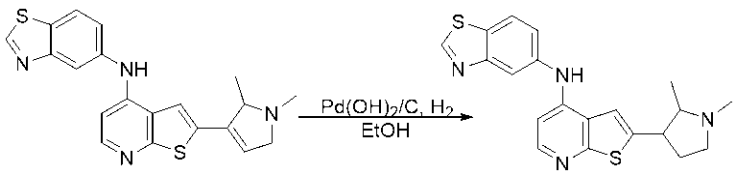



Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例２５、３９５ｍｇ、１．０８０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（１０ｍＬ）に、ＡｃＯＨ（０．０１ｍＬ、０．１１０ｍｍｏｌ、０．１０当量）、ＨＣＨＯ（９７ｍｇ、３．２５０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。混合物を１０分間０℃で撹拌した。次いで、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２０４ｍｇ、３．２５０ｍｍｏｌ、３．００当量）をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＣ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂから４５％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ；Ｒｔ：６．７５分）によって精製して、Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２７、３３．６ｍｇ、８％）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｂｒｓ，１Ｈ），５．００－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６０】

実施例２８：Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３３１】



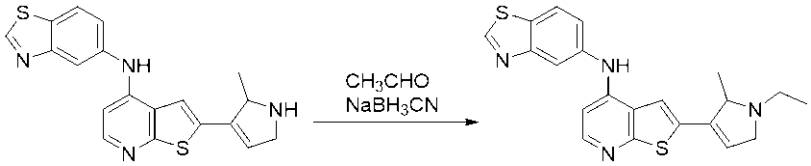

Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例２７、８０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（８０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を４８時

間６０℃で、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ ５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分）によって精製して、Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］－ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２８、１２．１ｍｇ、１５％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）：δ ９．４０ （ｓ，１Ｈ），８．３５ － ８．２５ （ｍ，２Ｈ），８．１７ （ｄ，Ｊ ＝ １．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８ （ｔ，Ｊ ＝ ４．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．４２ － ３．８４ （ｍ，２Ｈ），３．８３ － ３．３９ （ｍ，２Ｈ），３．０７ （ｓ，３Ｈ），２．８４ － ２．６７ （ｍ，１Ｈ），２．６４ － ２．３５ （ｍ，１Ｈ），１．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．３０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６１】

実施例２９：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３３２】

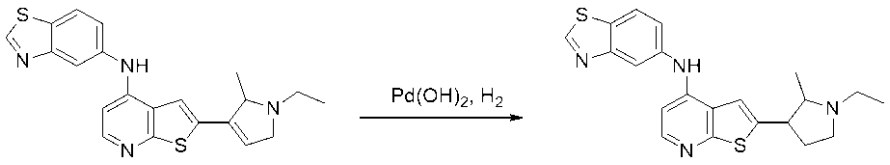



Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例２５、１２０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ溶液（５ｍＬ）に、$CH_3CHO$（２９ｍｇ、０．６５８ｍｍｏｌ、２．００当量）を加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌し、$NaBH_3CN$（６２ｍｇ、０．９８６ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。１時間撹拌した後、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲル（ＥＡ／ＰＥ＝１／２）でのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２９、１００ｍｇ、７８％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６２】

実施例３０：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３３３】



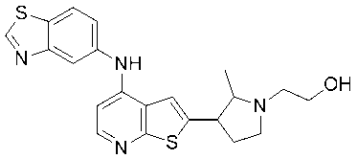

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例２９、１００ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$Pd(OH)_2$（１００ｍｇ）のエタノール溶液（１０ｍＬ）を、室温で３時間、$H_2$雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カ

ラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分）によって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３０、３２．４ｍｇ、３２％）を黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２７－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６７（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５４－１．４３（ｍ，３Ｈ），１．４１－１．２６（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６３】

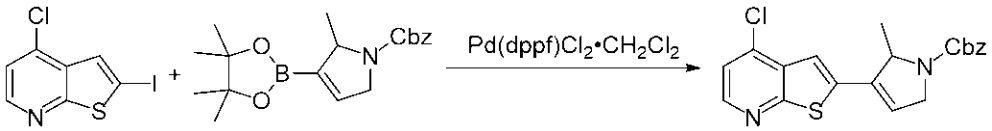
実施例３１：２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化３３４】



ステップ１

【化３３５】

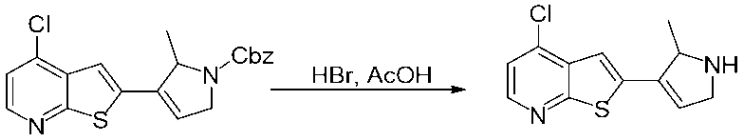



４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（２．０ｇ、６．７７０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔ－ＢｕＯＮａ（１．９ｇ、２０．３００ｍｍｏｌ、３．００当量）及び２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサーボロラン－２－イル）－２，５－ジヒドロピロール－１－カルボン酸ベンジル（２．５ｇ、７．４４０ｍｍｏｌ、１．１０当量）を含む１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$・ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５５２ｍｇ、０．６８０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。得られた混合物を８０℃で３時間、窒素雰囲気下で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル（ＰＥ／ＥＡ＝３／１）でのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（実施例３１－１、２．４ｇ、９１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６４】

ステップ２

【化３３６】

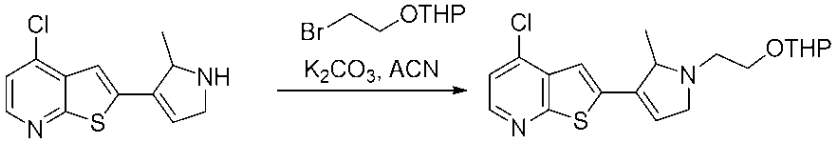


３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（実施例３１－１、４２０ｍｇ、１．０９０ｍｍｏｌ、１．００当量）をＨＢｒ（ＡｃＯＨ中４０％、１０ｍＬ）によって溶解させ、得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を除去し、４－クロロ－２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例３１－２、２７３ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６５】

ステップ３

【化３３７】

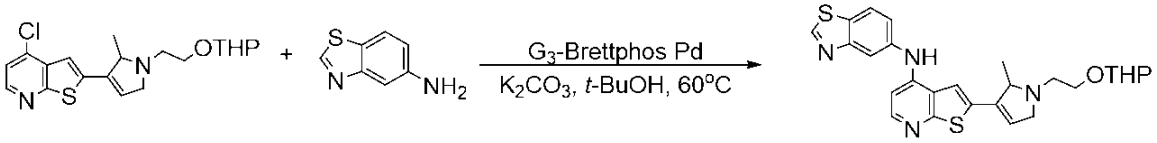



４－クロロ－２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例３１－２、３５０ｍｇ、１．４００ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$K_2CO_3$（５７７ｍｇ、４．１９０ｍｍｏｌ、３．００当量）のＤＭＦ溶液（７ｍＬ）に、２－（２－ブロモエトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（４３７ｍｇ、２．０９０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を加えた。次いで、ＴＥＡを加えてｐＨを８～９に調節した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）によって精製して、４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例３１－３、３０ｍｇ、６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６６】

ステップ４

【化３３８】

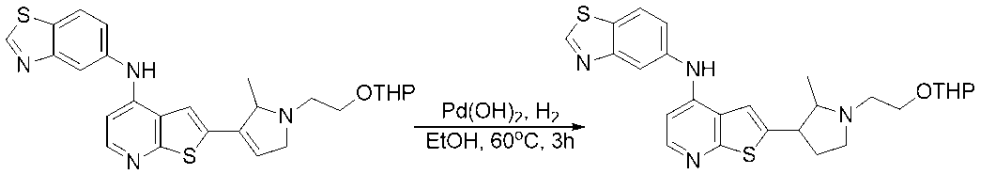



４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例３１－３、１４０ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８３ｍｇ、０．５５０ｍｍｏｌ、１．４９当量）、Ｇ３－ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（３３ｍｇ、０．０４０ｍｏｌ、０．１０当量）及び$K_2CO_3$（１４３ｍｇ、１．１１０ｍｍｏｌ、３．００当量）をｔｅｒｔ－ブタノール（１０ｍＬ）に溶解させ、反応混合物を６０℃で３時間、$N_2$雰囲気下で撹拌した。固体を濾別し、濾過物を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１５）によって精製して、Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３１－４、５０ｍｇ、２３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６７】

ステップ５

【化３３９】

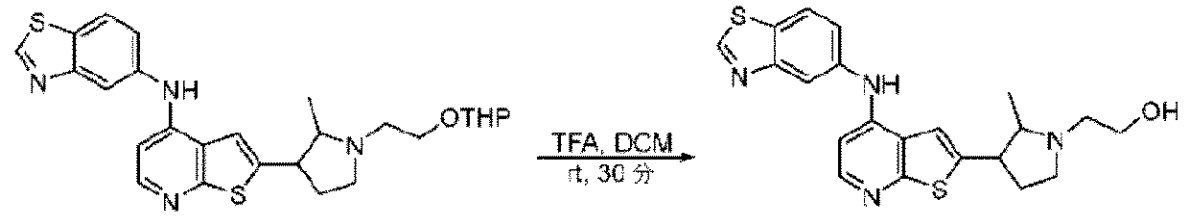



Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３１－４、５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）をエタノール（５０ｍＬ）に溶解させ、次いで１０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（５０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６０℃、Ｈ$_2$雰囲気（５ａｔｍ．）下で、３時間撹拌した。固体を濾別し、濾過物を濃縮して、Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３１－５、５０ｍｇ、粗製）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４６８】

ステップ６

【化３４０】

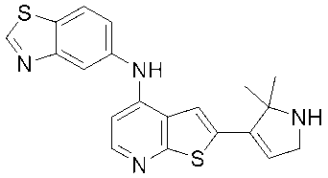



Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３１－５、５０ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、１．００当量）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（分離条件：カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：９分間で１０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：８．６５分）によって精製して、２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（実施例３１、１０．６ｍｇ、２６％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．２１（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．３１（ｍ，４Ｈ），２．８０－２．５０（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．２０（ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４６９】

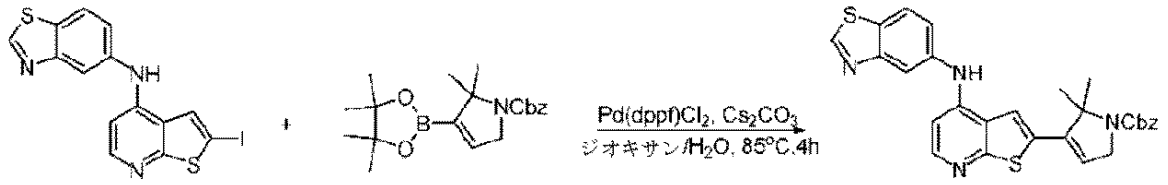
実施例３２：Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３４１】



ステップ１

【化３４２】

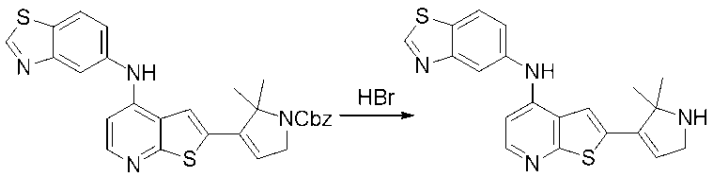



２，２－ジメチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（３００ｍｇ、０．８４０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（０．６ｍＬ）の溶液に、Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（３７８ｍｇ、０．９２０ｍｍｏｌ、１．１０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・$CH_2Cl_2$（６９ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び$Cs_2CO_3$（１．６ｇ、５．０４０ｍｍｏｌ、６．００当量）を$N_2$雰囲気下で加えた。反応物を４時間８５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製して、３－（４－（ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（実施例３２－１、１００ｍｇ、２３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４７０】

ステップ２

【化３４３】



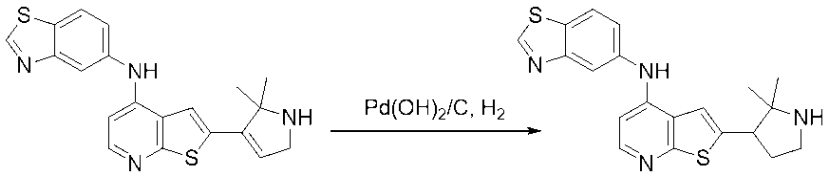

ＨＢｒ（ＡｃＯＨ中３３％）（１ｍＬ）の撹拌溶液に、３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（実施例３２－１、６０ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、１．００当量）を加えた。反応溶液を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応溶液を真空下で濃縮し、次の条件を用いた分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ；５μｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）及びＡＣＮ（８分間で３０％から６０％まで）；検出器、２５４／２１０ｎｍ。混合物を凍結乾燥によって乾燥させて、Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３２、２６．５ｍｇ、６０％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．２９ － ８．２

５（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４７１】

実施例３３：Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３４４】

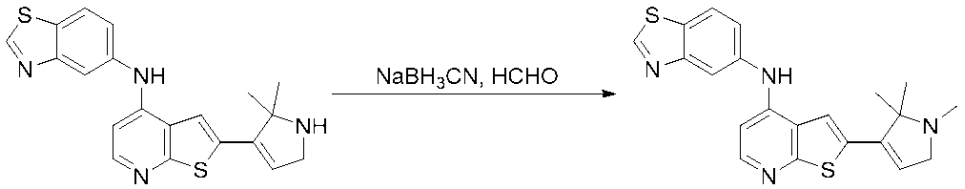



Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３２、１００ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１５ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（２００ｍｇ、２．００ｗ／ｗ）を窒素雰囲気下で加えた。反応溶液を脱気し、水素を再充填した。反応物を６０℃で２日間、Ｈ$_{2}$雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、次の条件を用いた分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）及び分取ＨＰＬＣによって残渣を精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ；５μｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）及びＡＣＮ（７分間で１５％から１８％まで）；検出器、２５４／２１０ｎｍ。混合物を凍結乾燥によって乾燥させて、Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３３、５．２ｍｇ、５％）を淡黄色の半固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．４９（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４７２】

実施例３４：Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３４５】



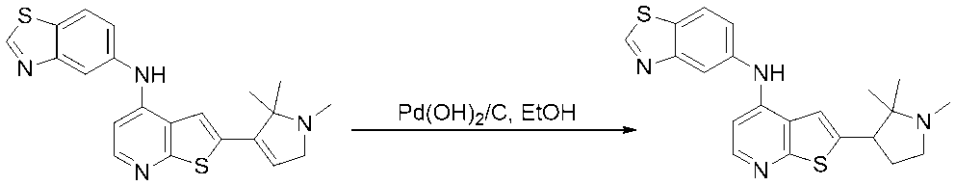

Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例３２、２００ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（１０ｍＬ）に、ＨＣＨＯ（６４ｍｇ、０．７９０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を加え、室温で０．５時間撹拌し、続いて、ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（１００ｍｇ、１．５９０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応物を室温で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し

た。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次の条件を用いた分取ＨＰＬＣによって残渣を精製した：カラム、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ；１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）及びＡＣＮ（８分間で２０％から４０％まで）；検出器、２５４／２１０ｎｍ。混合物を凍結乾燥によって乾燥させて、所望の化合物Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３４、２２．８ｍｇ、１１％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｔ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），１．８５（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７３】

実施例３５：Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３４６】

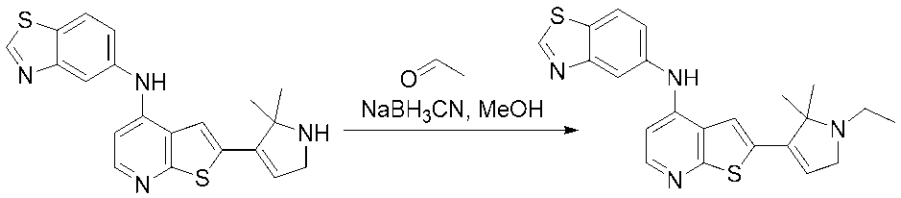



Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例３４、９５ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、無水$Pd(OH)_2$（９５ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。溶液を脱気し、水素を再充填した。反応物を６０℃で７２時間、$H_2$雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を濃縮し、次の条件を用いた分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ１３０ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ；５μｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）及びＡＣＮ（８分間で１５％から５０％まで）；検出器、２５４／２１０ｎｍ。混合物を凍結乾燥によって乾燥させて、所望の化合物Ｎ－（２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例３５、２６．３ｍｇ、２８％）を黄色の半固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝１０．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７４】

実施例３６：Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３４７】

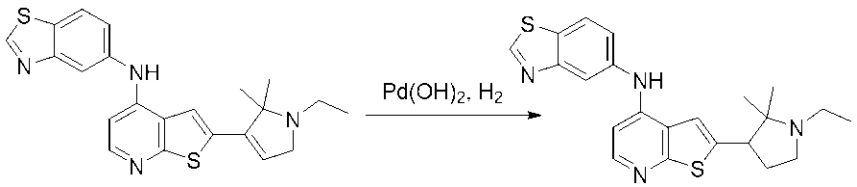



Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３２、５０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＣＨ$_3$ＯＨ溶液（５ｍＬ）に、ＣＨ$_3$ＣＨＯ（６ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２５ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲル（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）でのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３６、２０ｍｇ、３７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７５】

実施例３７：Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３４８】



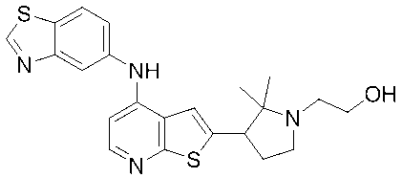

Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３６、２０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（５ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６０℃、水素の雰囲気（２～３ａｔｍ．）下で２４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を真空下で濃縮し、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、残渣を精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ$_{18}$ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％Ｂから２７％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：５．３分。精製により、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチル－ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３７、１６．２ｍｇ、８１％）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２３（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７６】

実施例３８：２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［

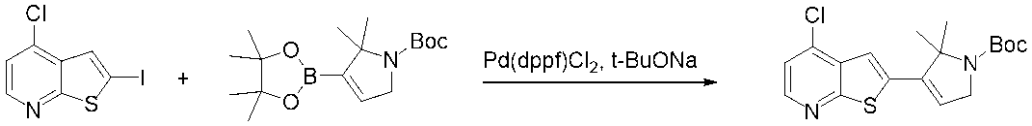
２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化３４９】



ステップ１

【化３５０】




４－クロロ－２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（４．５ｇ、１５．２２７ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及び$H_2O$（５ｍＬ）の撹拌溶液に、５，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサ－ボロラン－２－イル）－２Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．９ｇ、１８．２７０ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（１．１ｇ、１．５２０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びｔ－ＢｕＯＮａ（４．４ｇ、４５．６８０ｍｍｏｌ、３．００当量）を、７０℃で４時間、$N_2$雰囲気下で加えた。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／１）によって精製して、所望の生成物３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例３８－１、４．４ｇ、７９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７７】

ステップ２

【化３５１】

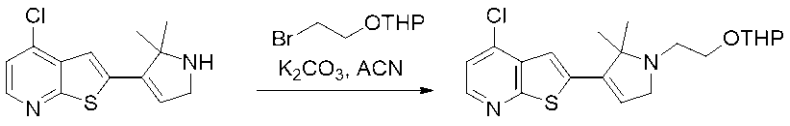



３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例３８－１、７００ｍｇ、１．７５０ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、ＤＣＭ（４ｍＬ）及びＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して、粗生成物４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例３８－２、４００ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７８】

ステップ３

【化３５２】

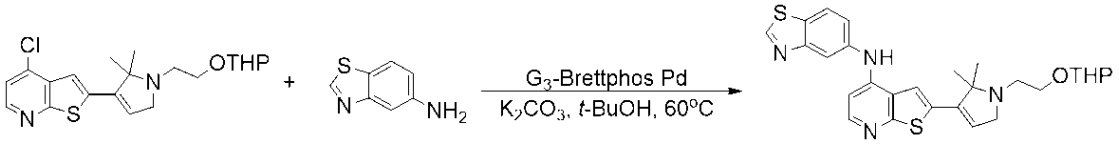


４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例３８－２、４００ｍｇ、１．５１０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、２－（２－ブロモエトキシ）テトラヒドロピラン（４７４ｍｇ、２．２６７ｍｍｏｌ、１．５０当量）、$K_2CO_3$（６２５ｍｇ、４．５３０ｍｍｏｌ、３．００当量）及び$Et_3N$（１６８ｍｇ、１．６６０ｍｍｏｌ、１．１０当量）を８０℃で一晩加えた。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／１）によって精製して、所望の生成物４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例３８－３、２００ｍｇ、３４％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７９】

ステップ４

【化３５３】

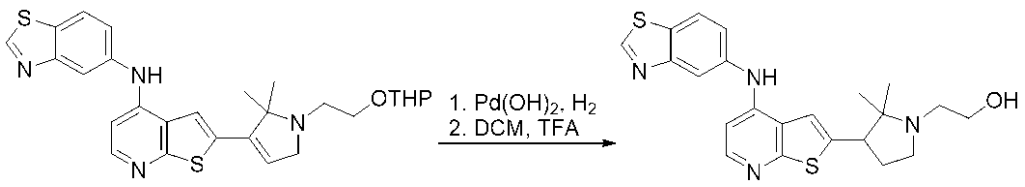



窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した２５ｍＬの封管に、４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン（実施例３８－３、１０５ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（４０ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．００当量）、$K_2CO_3$（１１１ｍｇ、０．８００ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ｇ３－ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ　Ｐｄ（２４ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びｔｅｒｔ－ブタノール（５ｍＬ）を入れた。得られた溶液を２時間６０℃で撹拌した。溶液を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝２／１）によって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３８－４、６５ｍｇ、４８％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８０】

ステップ５

【化３５４】



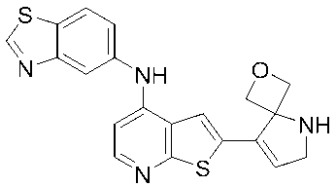

Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例３８－４、２５ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$Pd(OH)_2$／Ｃ（２５ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を含むＥｔＯＨ（２ｍＬ）の混合物を、６５℃で一晩、$H_2$雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をＤＣＭ（２ｍＬ）で溶解させ、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加え

た。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：９分間で１０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：８．６５分）によって精製して、所望の生成物２－（３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－ピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（実施例３８、７．４ｍｇ、３６％）をオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．８３（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．３１（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８１】

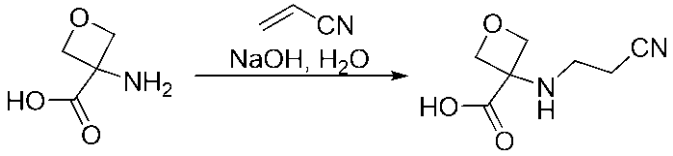
実施例３９：Ｎ－（２－（２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクター７－エン－８－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３５５】



ステップ１

【化３５６】

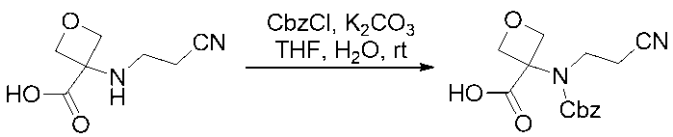


１００ｍｌの丸底フラスコに、３－アミノオキセタン－３－カルボン酸（９．０ｇ、７６．８６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、アクリロニトリル（８．２ｇ、１５３．７１０ｍｍｏｌ、２．００当量）、ＮａＯＨ（３．４ｇ、８４．５４０ｍｍｏｌ、１．２０当量）及び水（２０ｍＬ）を入れた。得られた混合物を１２時間６０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物３－（（２－シアノエチル）アミノ）オキセタン－３－カルボン酸（実施例３９－１）をさらに精製せずに次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１７１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８２】

ステップ２

【化３５７】



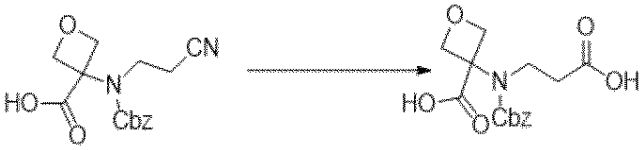
１００ｍｌの丸底フラスコに、３－（２－シアノエチルアミノ）オキセタン－３－カル

ボン酸（実施例３９－１、１３．１ｇ、７６．９８０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ベンジルカルボノクロリダート（１５．８ｇ、９２．３８０ｍｍｏｌ、１．２０当量）、$K_2CO_3$（１６．３ｇ、１５３．９６０ｍｍｏｌ、２．００当量）、ＴＨＦ（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）を入れた。得られた混合物を室温で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濃縮した。粗物質を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。精製により、所望の生成物３－［ベンジルオキシカルボニル（２－シアノエチル）アミノ］オキセタン－３－カルボン酸（実施例３９－２、２．９ｇ、１２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８３】

ステップ３

【化３５８】



３－［ベンジルオキシカルボニル（２－シアノエチル）アミノ］オキセタン－３－カルボン酸（実施例３９－２、２２．０ｇ、７２．３００ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＫＯＨ（２０．３ｇ、３６１．４９０ｍｍｏｌ、５．００当量）及び水（１００ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を３時間１００℃で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濃縮した。粗物質を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物３－［ベンジルオキシカルボニル（２－カルボキシエチル）アミノ］オキセタン－３－カルボン酸（実施例３９－３、１７．０ｇ、７２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８４】

ステップ４

【化３５９】

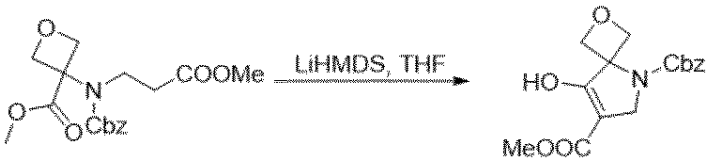


３－［ベンジルオキシカルボニル（２－カルボキシエチル）アミノ］オキセタン－３－カルボン酸（実施例３９－３、１６．０ｇ、４９．４９０ｍｍｏｌ、１．０当量）、ヨードメタン（１５．４ｇ、１０８．８８０ｍｍｏｌ、２．２０当量）及びＤＭＦ（５０ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を室温で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濃縮した。粗物質を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物３－［ベンジルオキシカルボニル－（３－メトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］オキセタン－３－カルボン酸メチル（実施例３９－４、３．７ｇ、２１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８５】

ステップ５

【化３６０】

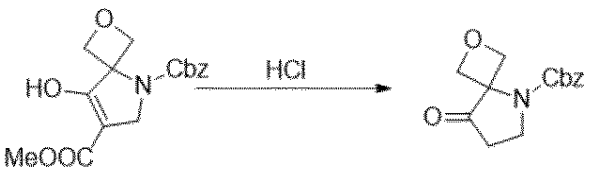



３－［ベンジルオキシカルボニル－（３－メトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］オキセタン－３－カルボン酸メチル（実施例３９－４、３．７ｇ、１０．５３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ溶液（３０ｍＬ）に、ＬｉＨＭＤＳ（３．５ｇ、２１．０６ｍｍｏｌ、２．００当量）を－７８℃で滴加した。得られた混合物を１時間０℃で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濃縮した。粗物質を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物５－ベンジル７－メチル８－ヒドロキシ－２－オキサ－５－アザ－スピロ［３．４］オクター７－エン－５，７－ジカルボキシレート（実施例３９－５、３ｇ、８９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８６】

ステップ６

【化３６１】

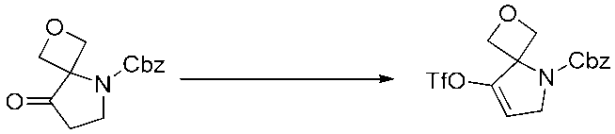



Ｏ５－ベンジルＯ７－メチル８－ヒドロキシ－２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクター７－エン－５，７－ジカルボキシレート（実施例３９－５、３．７ｇ、１１．５９０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＨＣｌ（水中１２Ｍ、３ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物を、２５ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を１２時間１００℃で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル（ＥＡ／ＰＥ＝１／５）でのフラッシュクロマトグラフィーによって粗物質を精製して、所望の生成物８－オキソ－２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクタン－５－カルボン酸ベンジル（実施例３９－６、５７７ｍｇ、１９％）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８７】

ステップ７

【化３６２】



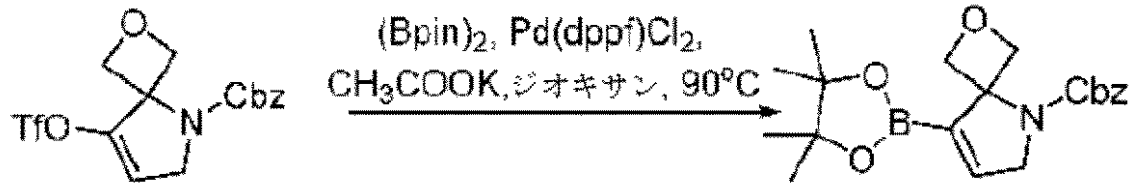

８－オキソ－２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクタン－５－カルボン酸ベンジル（実施例３９－６、１００ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、シリカゲル（ＥＡ／ＰＥ＝１／２０）でのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物８－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２－オキサ－５－アザスピロ－［３．４］オクター７－エン－５－カルボン酸ベンジル（実施例３９－７、６６．５ｍｇ、４４％）

の生成物を半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８８】

ステップ８

【化３６３】




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（４８２ｍｇ、１．９００ｍｍｏｌ、１．２０当量）、８－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２－オキサ－５－アザスピロ－［３．４］オクター７－エン－５－カルボン酸ベンジル（実施例３９－７、６２２ｍｇ、１．５８０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（１１６ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ、０．１０当量）、$CH_3COOK$（３９９ｍｇ、４．７４０ｍｍｏｌ、３．００当量）及び１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を６時間９０℃で、窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮した。シリカゲル（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）でのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、所望の生成物８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクター７－エン－５－カルボン酸ベンジル（実施例３９－８、３７５ｍｇ、８２％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８９】

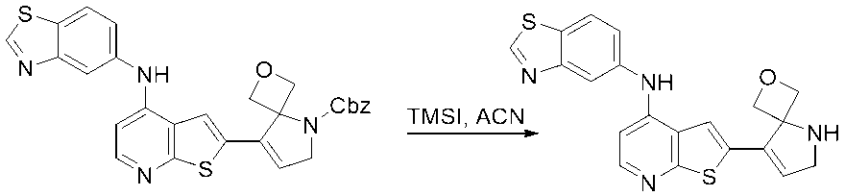
ステップ９

【化３６４】



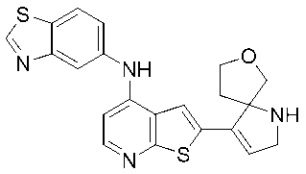

８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクター７－エン－５－カルボン酸ベンジル（実施例３９－８、３７５ｍｇ、１．０１０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（４０９ｍｇ、１．０００ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（７３ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、０．１０当量）、$Cs_2CO_3$（９７７ｍｇ、３．０００ｍｍｏｌ、３．００当量）、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）の混合物を、５０ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を３時間９０℃で、窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）でのフラッシュクロマトグラフィーによって粗物質を精製して、所望の生成物８－（４－（ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクター７－エン－５－カルボン酸ベンジル（実施例３９－９、９０ｍｇ、１７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９０】
ステップ１０
【化３６５】

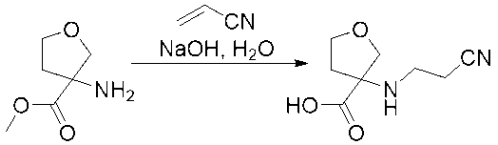



８－［４－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクター７－エン－５－カルボン酸ベンジル（実施例３９－９、７０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＴＭＳＩ（７０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ、７．００当量）及びＡＣＮ（１５ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をＴＥＡでクエンチし、減圧下で濃縮した。次の条件を用いた分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ Ｃｏｌｕｍｎ ３０×１５０ｍｍ；５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７．５分間で２０％Ｂから３８％Ｂ；２１０／２５４ｎｍ；Ｒｔ：７．１５分。精製により、所望の生成物Ｎ－（２－（２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクター７－エン－８－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例３９、１９．６ｍｇ、３８％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３２ （ｓ，１Ｈ），８．１４ （ｓ，１Ｈ），８．１２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８ （ｓ，１Ｈ），７．５６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．００ （ｓ，１Ｈ），４．４８ （ｄ，Ｊ ＝ １２．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８ （ｄ，Ｊ ＝ １７．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．７４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．９，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．５７ （ｄ，Ｊ ＝ １２．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．３７ （ｓ，１Ｈ），１．７０ （ｓ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９１】
実施例４０：Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成
【化３６６】




ステップ１
【化３６７】



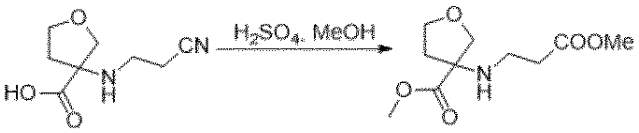

３－アミノテトラヒドロフラン－３－カルボン酸メチル（１５．０ｇ、１０３．３３０ｍｍｏｌ、１．００当量）、プロパ－２－エンニトリル（１１．０ｇ、２０６．６７０ｍ

ｍｏｌ、２．００当量）及びＮａＯＨ（４．１ｇ、１０３．３３０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む水（３３ｍＬ）の混合物を、５００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を１２時間８０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、２０ｇの粗生成物３－（（２－シアノエチル）アミノ）テトラヒドロフラン－３－カルボン酸（実施例４０－１）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９２】

ステップ２

【化３６８】

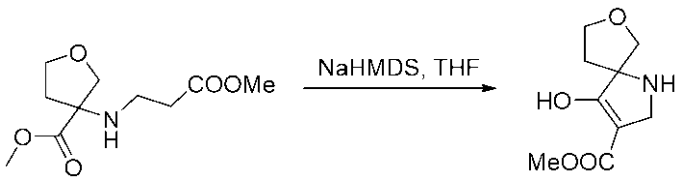



３－（２－シアノエチルアミノ）テトラヒドロフラン－３－カルボン酸（実施例４０－１、２０ｇ、１０８．５８０ｍｍｏｌ、１．００当量）、メタノール（１５０ｍＬ）及び$H_2SO_4$（３０ｍＬ）の混合物を、２５０ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を１２時間７０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を$NaHCO_3$でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、所望の生成物３－（（３－メトキシ－３－オキソプロピル）アミノ）テトラヒドロフラン－３－カルボン酸メチル（実施例４０－２、１０．５ｇ、２ステップで４４％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９３】

ステップ３

【化３６９】




３－［（３－メトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］テトラヒドロフラン－３－カルボン酸メチル（実施例４０－２、１０．５ｇ、４５．４１０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＬｉＨＭＤＳ（１５．２ｇ、９０．８１０ｍｍｏｌ、２．００当量）及びＴＨＦ（９１ｍＬ）の混合物を、５００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を１０分間０℃で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。混合物をＨＣｌ（１Ｎ、１３６ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、１５ｇの粗生成物４－ヒドロキシ－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－３－カルボン酸メチル（実施例４０－３）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９４】

ステップ４

【化３７０】

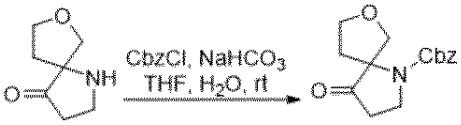



４－ヒドロキシ－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－３－カルボン酸メチル（実施例４０－３、１５．０ｇ、７５．３００ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＣｌ（水中４Ｎ、９５ｍＬ）の混合物を、２５０ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を１２時間７０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、１１ｇの粗生成物７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－オン（実施例４０－４）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９５】

ステップ５

【化３７１】

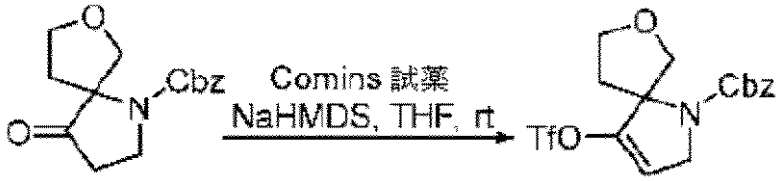



７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－オン（実施例４０－４、１１．０ｇ、７７．９２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ベンジルカルボノクロリダート（１５．９ｇ、９３．５００ｍｍｏｌ、１．２０当量）、$K_2CO_3$（２４．８ｇ、２３３．７６０ｍｍｏｌ、３．００当量）、ＴＨＦ（１２０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１）によって精製して、所望の生成物４－オキソ－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－５、４．５ｇ、２１％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９６】

ステップ６

【化３７２】



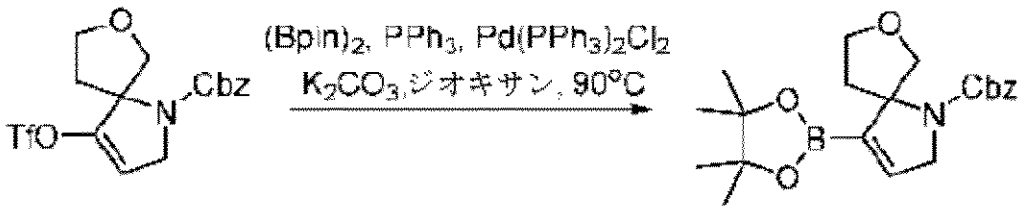

４－オキソ－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－５、４．５ｇ、１６．１６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＮａＨＭＤＳ（３．８ｇ、２１．０１０ｍｍｏｌ、１．３０当量）及びＴＨＦ（８０ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの３口丸底フラスコに入れた。得られた混合物を３０分間－７８℃で撹拌した。Ｎ－（５－クロロ－２－ピリジル）－１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（８．２ｇ、２１．０１０ｍｍｏｌ、１．３０当量）を加え、得られた混合物を１時間－７８℃で撹拌した。次いで、反応物の温度を室温まで温め、混合物を一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物

を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝４０／１）によって精製して、所望の生成物４－（（（トリフルオロ－メチル）スルホニル）－オキシ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－６、６．６ｇ、９９％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９７】

ステップ７

【化３７３】

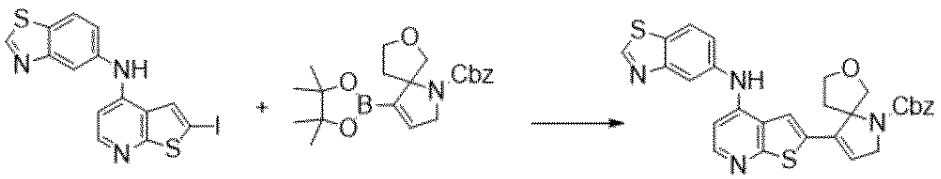



４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－６、６．６ｇ、１６．２００ｍｍｏｌ、１．００当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４．９ｇ、１９．４４０ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１．２ｇ、１．６２０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び$CH_3COOK$（４．１ｇ、４８．６１０ｍｍｏｌ、３．００当量）を含む１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）の混合物を、２５ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を３時間９０℃で、窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）によって精製して、所望の生成物４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－７－オキサ－１－アザ－スピロ［４．４］ノナ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－７、２．６ｇ、４２％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９８】

ステップ８

【化３７４】



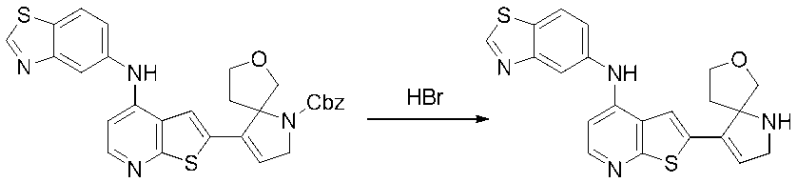

Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１．１ｇ、２．６００ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－７、１．０ｇ、２．６００ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（１９０ｍｇ、０．２６００ｍｍｏｌ、０．１０当量）、$Cs_2CO_3$（２．５ｇ、７．７９０ｍｍｏｌ、３．００当量）、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を６時間９０℃で、窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲル（ＥＡ／ＰＥ＝１／１）でのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）

チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－８、７００ｍｇ、５０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９９】

ステップ９

【化３７５】

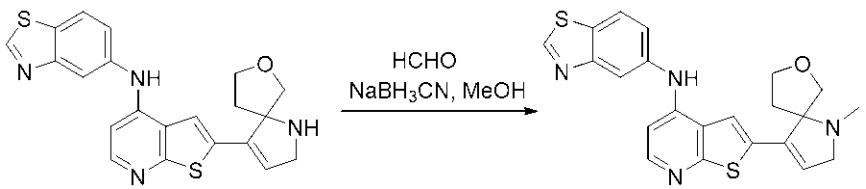



４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－８、１００ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＢｒ（水中４０％、５ｍＬ）の混合物を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を室温で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、次の条件を用いた分取ＨＰＬＣによって粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ１３０ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ、１３ｎｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分間で３０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：９．６５分。精製により、所望の生成物Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４０、３３．４ｍｇ、４６％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４２（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｔｄ，Ｊ＝８．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔｄ，Ｊ＝９．３，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，６．１，２．６Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５００】

実施例４１：Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３７６】



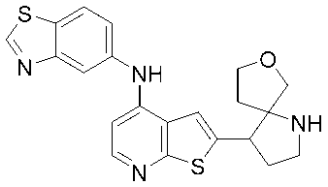

Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４０、１００ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＴＥＡ（０．１ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ、３．００当量）、ＨＣＨＯ（７４ｍｇ、２．４６０ｍｍｏｌ、１．５０当量）、ＡｃＯＨ（０．１４ｍＬ、２．４６０ｍｍｏｌ、１０．００当量）を含むメタノール（５ｍＬ）の混合物を、２５℃で０．５時間攪拌し、続いて、$NaBH_3CN$（４６ｍｇ

、０．７４０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１０ｍｌ）でクエンチし、ＥＡ（３×１０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４１、２６ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ１３０ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ、１３ｎｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１０％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２７（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６９－６．２４（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．４０－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．５８（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５０１】

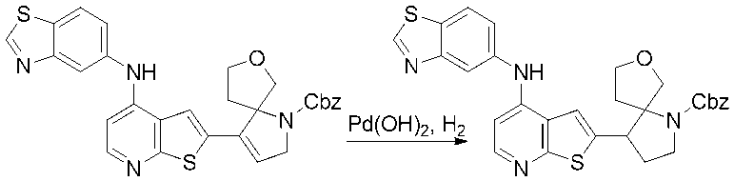
実施例４２：Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３７７】



ステップ１

【化３７８】

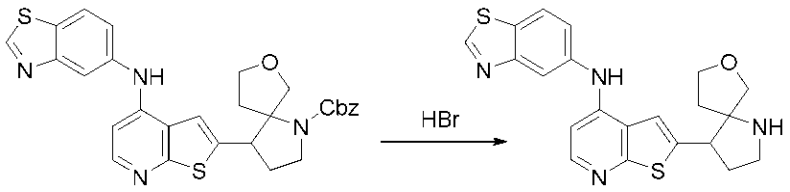



４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－７－オキサ－１－アザスピロ－［４．４］ノナ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４０－８、２００ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＰｄ（ＯＨ）$_{2}$（２００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を含むエタノール（１５ｍＬ）の混合物を、２５ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を３６時間、水素雰囲気（１～３ａｔｍ．）下、６０℃で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製して、所望の生成物４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル－アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４２－１、１０５ｍｇ、５２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５０２】

ステップ２

【化３７９】

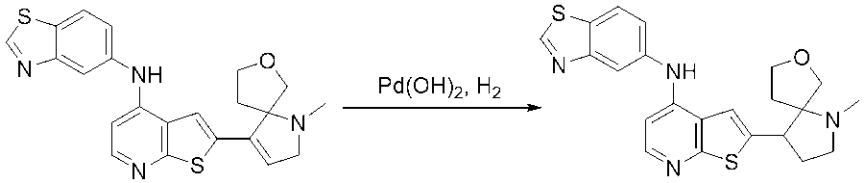



４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－７－オキサ－１－アザ－スピロ［４．４］ノナン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４２－１、１０５ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＨＢｒ溶液（水中４０％、５ｍＬ）を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂから４５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．９５分）によって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４２、３４ｍｇ、４４％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．７３（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．６０－１．６２（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０３】

実施例４３：Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３８０】



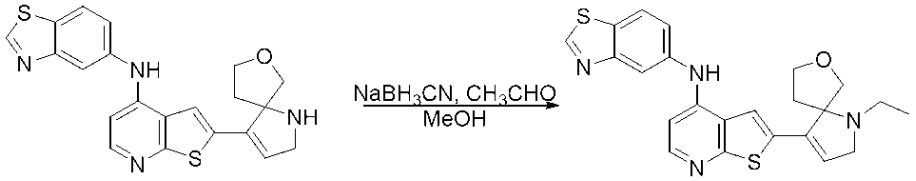

Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例４１、５０ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$Pd(OH)_2$（５０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を含むエタノール（４ｍＬ）の混合物を、６０℃で１２時間、$H_2$雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。セライトを用いて反応混合物を濾過し、濾過物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ－［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４３、２６．７ｍｇ、５３％）を黄色の固体として得た。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ１３０ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ、１３ｎｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１０％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．２１（ｍ，３Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ

，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－３．９４（ｍ，４Ｈ），３．９１－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８９－２．０９（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５０４】

実施例４４：Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３８１】

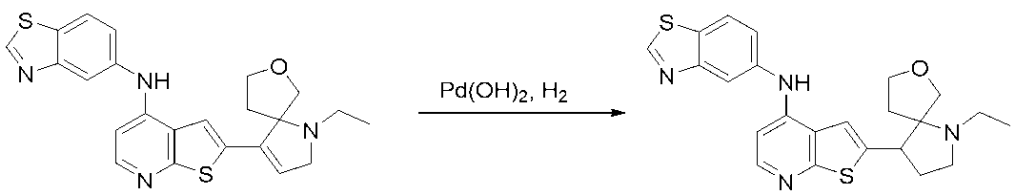



Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４０、１００ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＴＥＡ（０．１ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ、３．００当量）、$CH_3CHO$（ＴＨＦ中５Ｍ、０．５ｍＬ）及びＡｃＯＨ（０．１４ｍＬ、２．４６０ｍｍｏｌ、１０．００当量）を含むメタノール（５ｍＬ）の混合物を、２５℃で０．５時間攪拌し、続いて、$NaBH_3CN$（４６ｍｇ、０．７４０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１０ｍｌ）でクエンチし、ＥＡ（３×１０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４４、３３．９ｍｇ、３２％）を黄色の固体として得た。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ１３０ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ、１３ｎｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分間で１０％Ｂから３５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：９．５６分。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．７２－３．９７（ｍ，６Ｈ），３．７２－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５０５】

実施例４５：Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３８２】



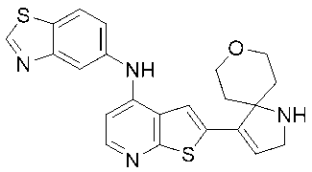

Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４

－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例４４、５０ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＰｄ（ＯＨ）$_2$（５０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を含むエタノール（４ｍＬ）の混合物を、６０℃で１２時間、Ｈ$_2$雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４５、１６．２ｍｇ、５０％）を黄色の固体として得た。カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％Ｂから２０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：５．７６分。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．６９－３．４２（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．０８（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．２５（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０６】

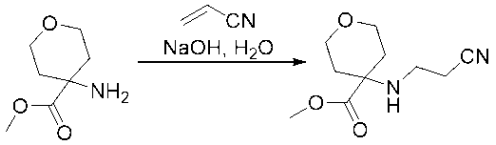
実施例４６：Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３８３】



ステップ１

【化３８４】

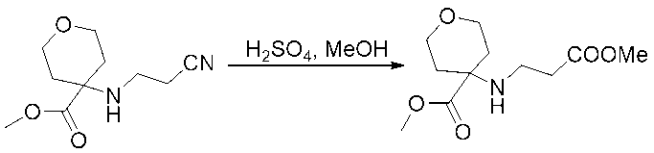


４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル（２．０ｇ、１２．５６０ｍｍｏｌ、１．００当量）の水溶液（３ｍＬ）に、ＮａＯＨ（０．５ｇ、１２．５６０ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃で加え、続いて、プロパ－２－エンニトリル（０．７ｍＬ、１２．５６０ｍｍｏｌ、１．００当量）を滴加した。反応溶液を８０℃で３時間撹拌した。次いで、さらに少量のプロパ－２－エンニトリル（０．７ｍＬ、１２．５６０ｍｍｏｌ、１．００当量）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を濃縮した。粗生成物４－（（２－シアノエチル）－アミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル（実施例４６－１）をさらに精製せずに次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５０７】

ステップ２

【化３８５】

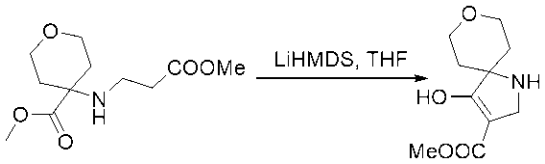



４－（（２－シアノエチル）アミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル（実施例４６－１、２．２ｇ、１０．２２０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（１５ｍＬ）に、$H_2SO_4$（３．５ｍＬ、７１．５７０ｍｍｏｌ、７．００当量）を加えた。得られた溶液を７５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を$NaHCO_3$（飽和水溶液、６０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、４－（（３－メトキシ－３－オキソプロピル）アミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル（実施例４６－２、１．７３ｇ、６９％収率）をオレンジ色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０８】

ステップ３

【化３８６】

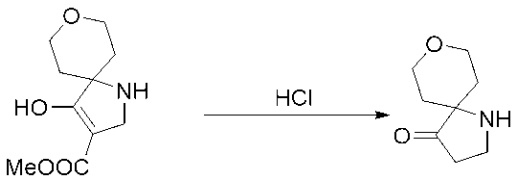



４－（（３－メトキシ－３－オキソプロピル）アミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル（実施例４６－２、１．７ｇ、７．０５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ溶液（１５ｍＬ）に、ＬｉＨＭＤＳを含むＴＨＦ（１ｍｏｌ／ｍＬ、１４ｍＬ、１４．１００ｍｍｏｌ、２．００当量）を０℃で滴加した。反応混合物を０℃で１０分間、窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物４－ヒドロキシ－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－３－カルボン酸メチル（実施例４６－３）をさらに精製せずに次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０９】

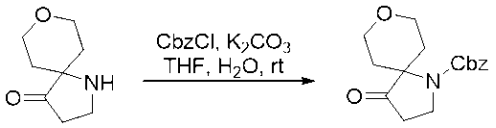
ステップ４

【化３８７】




４－ヒドロキシ－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－３－カルボン酸メチル（実施例４６－３、粗製、１．５ｇ、７．０３０ｍｍｏｌ、１．００当量）の水溶液（２０ｍＬ）に、塩酸（濃、１５ｍＬ）を加えた。得られた溶液を７０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を除去し、粗生成物８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－オン（実施例４６－４）をさらに精製せずに次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１０】
ステップ５
【化３８８】




８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－オン（実施例４６－４、粗製、１．１ｇ、７．０２０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ／水溶液（１５ｍＬ／１５ｍＬ）に、$K_2CO_3$（３．９ｇ、２８．０９０ｍｍｏｌ、４．００当量）及びベンジルカルボノクロリダート（１．４ｇ、８．４３０ｍｍｏｌ、１．２０当量）を加え、得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（３０ｍＬ）によってクエンチし、ＥＡ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をＨＰＬＣ（０％ＡＣＮから１００％ＡＣＮ）によって精製して、４－オキソ－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４６－５、１．０３ｇ、３．５６０ｍｍｏｌ、５０％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

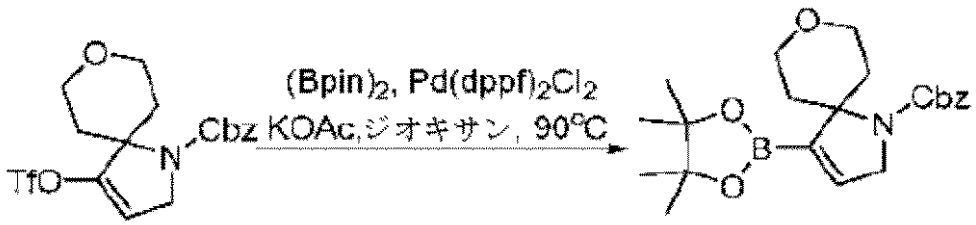
【０５１１】
ステップ６
【化３８９】




４－オキソ－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４６－５、１．０ｇ、３．５６０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）に、ＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中２．５Ｍ、２ｍＬ、４．５００ｍｍｏｌ、１．３０当量）を－７８℃で滴加した。得られた混合物を－７８℃で０．５時間、窒素雰囲気下で撹拌した。次いで、Ｃｏｍｉｎｓ試薬（１．８ｇ、４．５００ｍｍｏｌ、１．３０当量）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）を滴加し、－７８℃で１０分間撹拌した。反応溶液を室温まで温め、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を$NH_4Cl$（飽和水溶液、２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル（１００％ＰＥから３０％ＥｔＯＡｃ）でのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、４－（（（トリフルオロメチル）－スルホニル）オキシ）－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４６－６、１．３ｇ、３．０８０ｍｍｏｌ、８６％収率）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１２】
ステップ７

【化３９０】

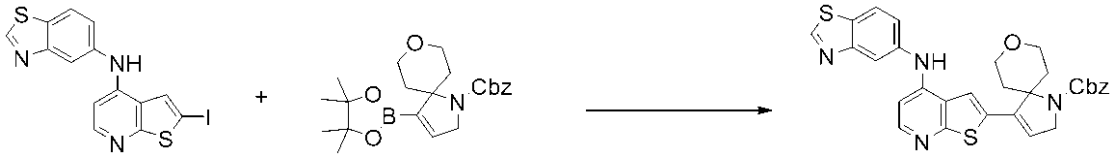



窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した４０ｍＬの封管に、４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４６－６、１．３ｇ、３．０９０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサ－ボロラン（７８３ｍｇ、３．０９０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＫＯＡｃ（９０８ｍｇ、９．２６０ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（２２６ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び１，４－ジオキサン（４ｍＬ）を入れた。得られた溶液を５時間９０℃で撹拌した。得られた溶液を濃縮した。シリカゲル（ＰＥ：ＥＡ＝８：１）でのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、１．０ｇ（８１％）の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４６－７）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４００［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１３】

ステップ８

【化３９１】

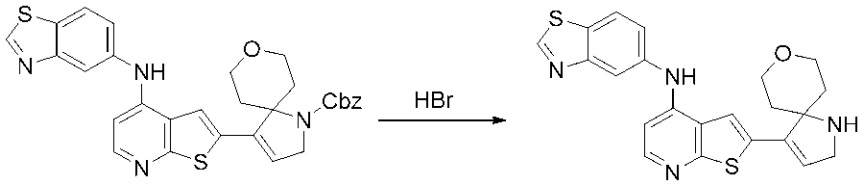



窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した４０ｍＬの封管に、Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（３００ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４６－７、２９３ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ、１．００当量）、$Cs_2CO_3$（７１７ｍｇ、２．２００ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（５４ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び１，４－ジオキサン／水（５ｍＬ／１ｍＬ）を入れた。得られた溶液を２時間９０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を濃縮した。シリカゲル（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）でのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、２１０ｍｇ（５１％）の４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４６－８）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１４】

ステップ９

【化３９２】

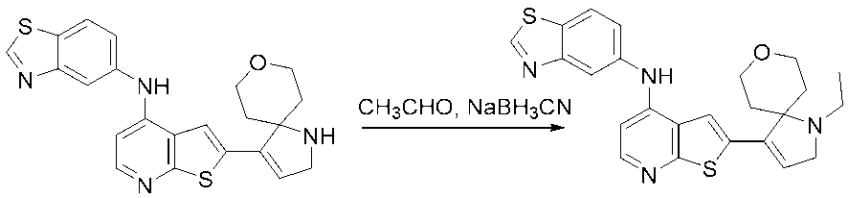



５０ｍｌの丸底フラスコに、４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－１－カルボン酸ベンジル（実施例４６－８、１００ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＨＢｒ（水中約３０％、６ｍＬ）を入れた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、混合物を精製した：カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分。精製により、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４６、２８．２ｍｇ、３７％）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔｄ，Ｊ＝１４．０，１３．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１５】

実施例４７：Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３９３】



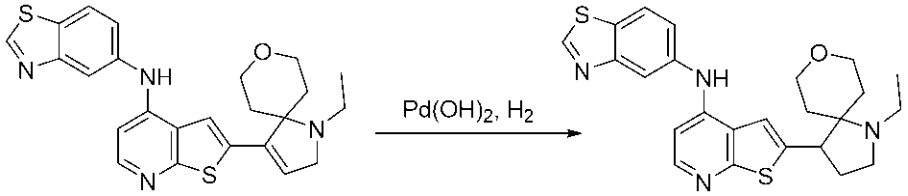

１０ｍＬの封管に、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４６、８０ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＣＨ$_{3}$ＣＨＯ（１７ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、２．００当量）及びメタノール（２ｍＬ）を入れた。１０分間撹拌した後、ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（２３．９ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、２．００当量）を少量ずつ加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、残渣を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ１３０　Ｐｒｅｐ　Ｃ$_{18}$　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５μｍ、１３ｎｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で３０％Ｂから６０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分。精製により、Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４７、２３

．５ｍｇ、２７％）を淡いピンク色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．３１ （ｓ，１Ｈ），８．１７ － ８．０９ （ｍ，２Ｈ），８．０４ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１ （ｓ，１Ｈ），７．５５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．２３ （ｓ，１Ｈ），３．９２ － ３．７８ （ｍ，４Ｈ），３．６７ （ｓ，２Ｈ），２．９０ － ２．８１ （ｍ，２Ｈ），２．３１ － ２．１９ （ｍ，２Ｈ），２．０１ － １．９１ （ｍ，２Ｈ），１．１９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４９ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１６】

実施例４８：Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３９４】

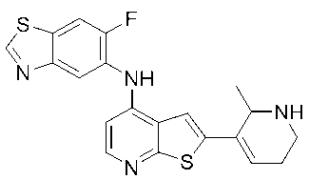



Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４７、３０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（８ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（３０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を脱気し、水素（１～３ａｔｍ）を再充填した。反応混合物を１時間６０℃で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ １０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１３分間で１２％Ｂから１８％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：１２．５７分。精製により、Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ－［４．５］－デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４８、７．９ｍｇ、２６％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．３８ （ｓ，１Ｈ），８．２９ － ８．２１ （ｍ，２Ｈ），８．１６ － ８．１０ （ｍ，１Ｈ），７．９１ － ７．８５ （ｍ，１Ｈ），７．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．３６ － ４．２９ （ｍ，１Ｈ），３．９２ － ３．６７（ｍ，４Ｈ），３．６７ － ３．３６ （ｍ，３Ｈ），２．９７ － １．８２ （ｍ，７Ｈ），１．４７ （ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１７】

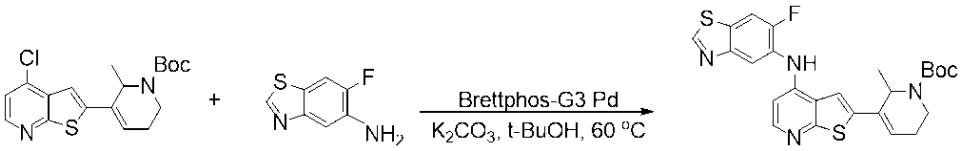
実施例４９：６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３９５】




ステップ１

【化３９６】




５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例２０－１、１．４ｇ、３．７９０ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７０１ｍｇ、４．１７０ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び$K_2CO_3$（１．６ｇ、１１．３７０ｍｍｏｌ、３．００当量）のｔ－ＢｕＯＨ溶液（２０ｍＬ）に、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ－Ｇ３　Ｐｄ（３４４ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。得られた混合物を６０℃、窒素の雰囲気下で、３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物５－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－ピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例４９－１、１．６８ｇ、８９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１８】

ステップ２

【化３９７】




５－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例４９－１、１．０ｇ、２．０１０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。得られた混合物を、室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、所望の生成物６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４９、７５０ｍｇ、粗製）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１９】

キラル分離

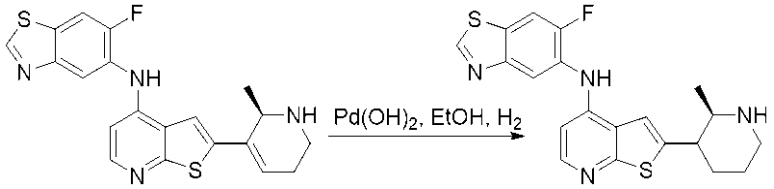
次の勾配条件を使用したＳＦＣにより、６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４９、７７０ｍｇ、１．９４０ｍｍｏｌ、１．００当量）を分離した：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ　ＳＦＣ、５×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：$CO_2$：５０、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（２ｍＭ　$NH_3$－ＭｅＯＨ）：５０；流速：２００ｍＬ／分；２２０ｎｍ；$RT^1$：３．１３（実施例４９ａ）；$RT^2$：５．７６（実施例４９ｂ）。次いで、それぞれの画分を合わせ、凍結乾燥によって乾燥させて、所望の生成物（実施例４９ａ、３５２ｍｇ、４６％；実施例４９ｂ、２６８ｍｇ、３５％）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ）

，７．６２（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６０－６．５０（ｍ，２Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６２（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５２０】

実施例５０：６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３９８】




６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４９ａ、２５０ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２５０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で、４日間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾過物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１）によって精製して、所望の生成物６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５０、６０ｍｇ、２４％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２１】

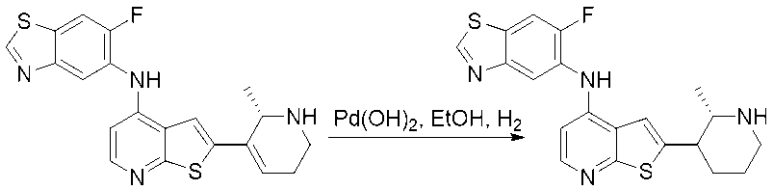
キラル分離

Ｎ－（６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－２－（２－メチル－３－ピペリジル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（実施例５０、６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）を、次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ$_3$・ＭｅＯＨ）－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－ＨＰＬＣ；流速：１７ｍＬ／分；勾配：１２分間で５０％Ｂから５０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ$^1$：９．９２２を使用したＳＦＣによって精製して、所望の生成物（実施例５０ｂ、２４．８ｍｇ、４１％、９９．１％）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝１０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｓ，１Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］＋．微量のさらなる異性体である実施例５０ａが検出された。

【０５２２】

実施例５１：６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化３９９】




６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４９ｂ、２４０ｍｇ、０．６１０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２４０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ）下で、４日間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１）によって精製して、所望の生成物６－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５１、９０ｍｇ、３７％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２３】

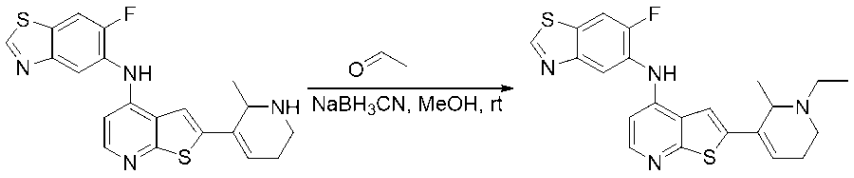
キラル分離

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５１、６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）を、次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ$_3$．ＭｅＯＨ）－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－ＨＰＬＣ；流速：１７ｍＬ／分；勾配：１２分間で５０％Ｂから５０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ$_1$：９．９２２を使用したＳＦＣによって精製して、所望の生成物（実施例５１ｂ、３３．２ｍｇ、４１％、９８．６％ｅｅ）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］＋．微量のさらなる異性体である実施例５１ａが検出された。

【０５２４】

実施例５２：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４００】




６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例４９、７５０ｍｇ、１．８９０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ溶液（１０ｍＬ）に、アセトアルデヒド（水中４０％、６２５ｍｇ、５．６７０ｍｍｏｌ、３．０

０当量）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（３５７ｍｇ、５．６７０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた混合物を室温で２時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５２、６８０ｍｇ、８５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２５】

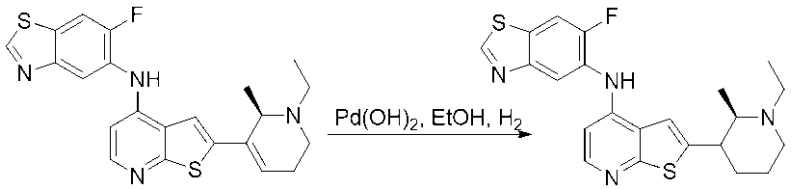
キラル分離

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５２、６８０ｍｇ、１．６４０ｍｍｏｌ、１．００当量）を、次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＳ－Ｈ、５×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_2$：５０、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（２ｍｍｏｌ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）－ＨＰＬＣ：５０；流速：１５０ｍＬ／分；２２０ｎｍ；ＲＴ$^1$：３．４１；ＲＴ$^2$：４．９０を使用したＳＦＣによって分離して、所望の生成物（実施例５２ａ、２３６ｍｇ、３３％及び実施例５２ｂ、２５０ｍｇ、３５％））をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．２０（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２６】

実施例５３：Ｎ－（２－（（２Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４０１】

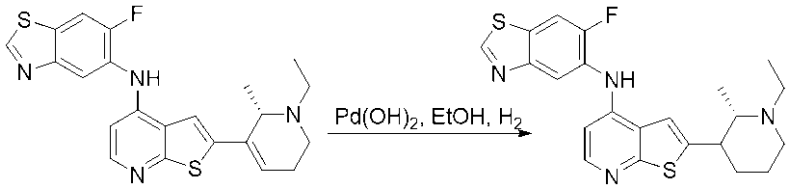



Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５２ａ、２２０ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２２０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６０℃、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で、４日間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、次の勾配条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７．５分間で８％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．２８分を使用した分取ＨＰＬＣによって残渣を精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（（２Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５３、１３０ｍｇ、５９％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２７】
キラル分離
２－（１－エチル－２－メチル－３－ピペリジル）－Ｎ－（６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（実施例５３、１３０ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ、１．００当量）を、次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－０３、２．０ｃｍ　Ｉ．Ｄ×２５ｃｍ　Ｌ（５μｍ）；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_3$・ＭｅＯＨ）－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－ＨＰＬＣ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：１６分間で３０Ｂ％から３０Ｂ％；２５４／２２０ｎｍを使用したＳＦＣによって精製して、所望の生成物（実施例５３ｂ；５３．０ｍｇ、４０％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．３３（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．３０－２．２４（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］＋．微量の実施例５３ａが検出された。

【０５２８】
実施例５４：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４０２】




Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５２ｂ、２４０ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２４０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６０℃、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で、４日間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾過物を減圧下で濃縮し、次の勾配条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７．５分間で８％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．２８分を使用した分取ＨＰＬＣによって残渣を精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５４、１２０ｍｇ、５０％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］＋．

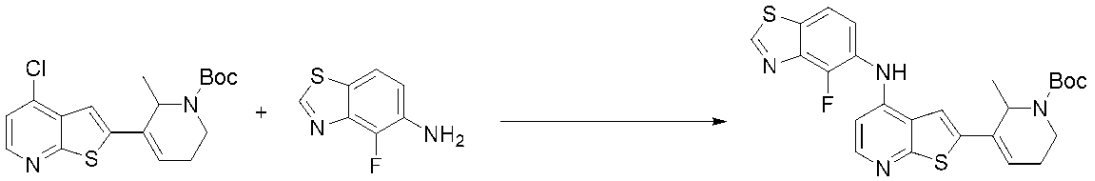
【０５２９】
キラル分離
２－（１－エチル－２－メチル－３－ピペリジル）－Ｎ－（６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（実施例５４、１２０ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ、１．００当量）を、次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－０３、２．０ｃｍ　Ｉ．Ｄ×２５ｃｍ　Ｌ（５μｍ）；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_3$．ＭｅＯＨ）－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－ＨＰＬＣ；

流速：２０ｍＬ／分；勾配：１６分間で３０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２２０ｎｍを使用したＳＦＣによって精製して、所望の生成物（実施例５４ｂ；５３．０ｍｇ、４０％、９９．３％ｅｅ）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３２ （ｓ，１Ｈ），８．３４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３ （ｓ，１Ｈ），７．６６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．０，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．６０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．８，２ Ｈｚ，１Ｈ），４．２０ － ３．９０ （ｍ，１Ｈ），３．４９ （ｄ，Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．４０ － ３．１５ （ｍ，３Ｈ），２．２７－２．２２ （ｍ，４Ｈ），１．４８ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．２８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７ ［Ｍ＋Ｈ］＋．微量のさらなる異性体である実施例５４ａが検出された。

【０５３０】

実施例５５：５－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化４０３】




窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍｌの丸底フラスコに、５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例２０－１、２．７ｇ、７．４４０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１．３ｇ、７．４４０ｍｍｏｌ、１．００当量）、$K_2CO_3$（３．１ｇ、２２．３３０ｍｍｏｌ、３．００当量）、$G_3$－Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ Ｐｄ（０．７ｇ、０．７４０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びｔｅｒｔ－ブタノール（２５ｍＬ）を入れた。得られた溶液を１時間６０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）によって精製して、５－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例５５、２．８ｇ、７７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３１】

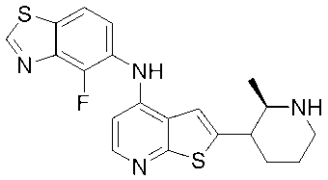
キラル分離

次の勾配条件を使用したＳＦＣにより、５－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例５５、２．８ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）を精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬ ＡＲＴ Ａｍｙｌｏｓｅ－ＳＡ Ｓ－５μｍ、２５０×２０ｍｍ；移動相Ａ：$CO_2$：６５、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（２ｍＭ $NH_3$－ＭｅＯＨ）：３５；流速：４０ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ$^{1}$：６．８６；ＲＴ$^{2}$：９．４５。精製により、所望の異性体（実施例５５ａ、１．２ｇ、４２％；及び実施例５５ｂ、１．３ｇ）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３２】

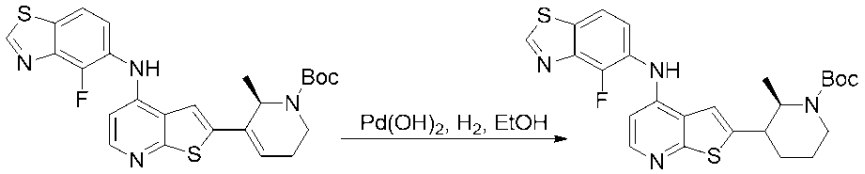
実施例５６：４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４０４】



ステップ１

【化４０５】

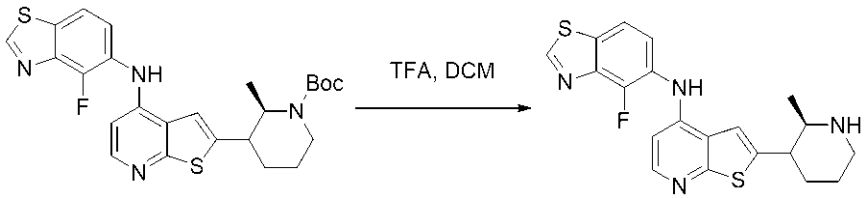



５－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例５５ａ、１．２ｇ、２．４２０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（３５ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２．４ｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。混合物を脱気し、水素（１～３ａｔｍ）を再充填した。得られた溶液を１６時間６０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、残渣を精製した：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ　３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で１０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分。精製により、３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例５６－１、６２０ｍｇ、５１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５３３】

ステップ２

【化４０６】




５０ｍＬの丸底フラスコに、３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例５６－１、６２０ｍｇ、１．２４０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＴＦＡ（７ｍＬ）及びＤＣＭ（１４ｍＬ）を入れた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、４００ｍｇ（粗製）の４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５６）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５３４】

キラル分離

次の勾配条件を使用したＰｒｅ－ＳＦＣ－ＨＰＬＣにより、４－フルオロ－Ｎ－（２－

（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５６、１００ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）を精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬ ＡＲＴ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＢ Ｓ－５μｍ－０２、２５０＊２０ｍｍ；移動相Ａ：$CO_2$：６０、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）－－ＨＰＬＣ：４０；流速：５０ｍＬ／分；２５４ｎｍ；$RT^1$：３．９８（実施例５６ａ）；ＲＴ２：５．４３（実施例５６ｂ）。

【０５３５】

次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、実施例５６ａをさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１５％Ｂから２８％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：５．４３分。精製により、４９．２ｍｇ（４９％、９９．１％ｅｅ）の４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチル－ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン）（実施例５６ａ）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．４２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

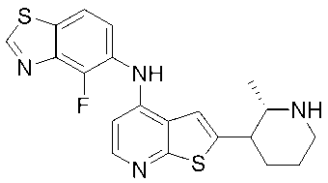
【０５３６】

次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、実施例５６ｂをさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１５％Ｂから３５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：４．７８分。精製により、１０．４ｍｇ（１０％、１００％ｅｅ）の４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチル－ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５６ｂ）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１４（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５３７】

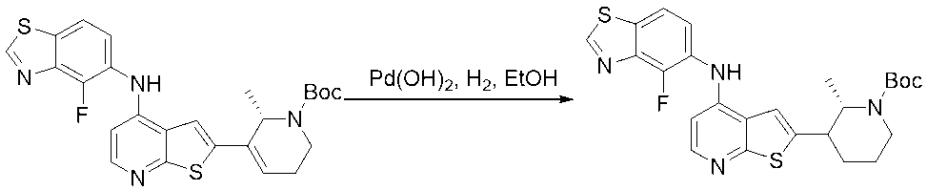
実施例５７：４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４０７】




ステップ１

【化４０８】

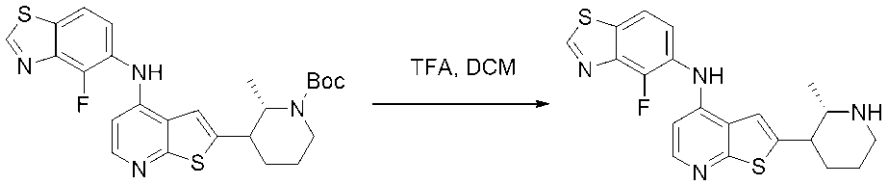



５－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例５５ｂ、１．３ｇ、２．５６０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（３５ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２．６ｇ、２．００ｗ／ｗ）を加えた。反応混合物を脱気し、水素（１～３ａｔｍ）を再充填した。得られた溶液を１６時間６０℃で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、残渣を精製した：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ　３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分。精製により、３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例５７－１、６２０ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５３８】

ステップ２

【化４０９】




３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例５７－１、６２０ｍｇ、１．２４０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ溶液（１４ｍＬ）に、ＴＦＡ（７ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、混合物を精製した：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ　３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分。精製により、４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５７、４００ｍｇ、７７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５３９】

キラル分離

次の勾配条件を使用したＰｒｅ－ＳＦＣ－ＨＰＬＣにより、４－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メチル－３－ピペリジル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（実施例５７、１００ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）を精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＢ　Ｓ－５μｍ－０２、２５０×２０ｍｍ；移動相Ａ：$CO_2$：６０、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）－－ＨＰＬＣ：４０；流速：５０ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ$_1$：３．９８（実施例５７ａ）

；ＲＴ$^{2}$：５．４３（実施例５７ｂ）。

【０５４０】

次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、実施例５７ａをさらに精製した：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ　３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で５％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分。精製により、３８．９ｍｇ（３９％、９９．３％ｅｅ）の４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５７ａ）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６１－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

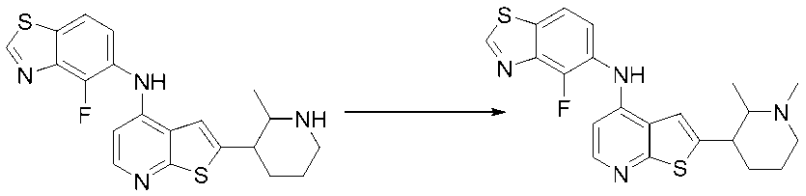
【０５４１】

次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、実施例５７ｂをさらに精製した：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ　３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分。精製により、２１．６ｍｇ（２１％、９１．９％ｅｅ）の４－フルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５７ｂ）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３４－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４２】

実施例５８～６１：Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４１０】



次の一般的手順を使用して、実施例５８、５９、６０、及び６１を調製した。１０ｍＬの封管に、４－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メチル－３－ピペリジル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＨＣＨＯ（１０ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ、２．００当量）及びエタノール（３ｍＬ）を入れた。１０分間撹拌した後、ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（１９ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ、２．００当量）を少量ずつ加え、得られた溶液を室温で１時間

撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０５４３】

実施例５８：Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン

実施例５６ａ（６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）から出発し、上記の一般的手順に従い、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％Ｂから２５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．１分。精製により、４９．６ｍｇ（８０％、１００％ｅｅ）のＮ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５８）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４４】

実施例５９：Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン

実施例５７ａ（６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）から出発し、上記の一般的手順に従い、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：ＩＰＡ（０．１％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１８％Ｂから３１％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：５．８２分。精製により、４３．９ｍｇ（７０％、１００％ｅｅ）のＮ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例５９）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４２（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝７．０，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．９１（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４５】

実施例６０：Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン

実施例５６ｂ（３０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）から出発し、上記の一般的手順に従い、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ ３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分。精製により、９．８ｍｇ（３２％、１００％ｅｅ）のＮ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）

チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６０）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．４１ （ｓ，１Ｈ），８．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０ － ８．０３ （ｍ，１Ｈ），７．７５ （ｓ，１Ｈ），７．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８ － ４．０１ （ｍ，１Ｈ），３．７５ － ３．６７ （ｍ，１Ｈ），３．３３ － ３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９５ （ｓ，３Ｈ），２．２１ （ｄｔ，Ｊ ＝ ９．４，４．４ Ｈｚ，３Ｈ），２．０６ － １．９８ （ｍ，１Ｈ），１．２８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１４ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４６】

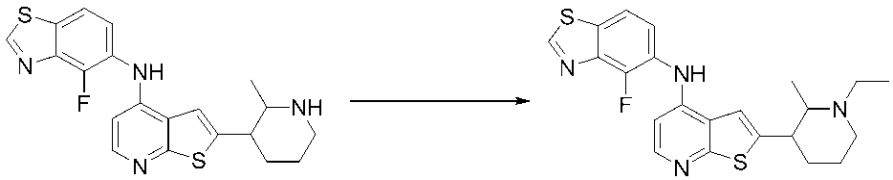
実施例６１：Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン

実施例５７ｂ（３０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）から出発し、上記の一般的手順に従い、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で５％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分。精製により、９．９ｍｇ（３２％、１００％ｅｅ）のＮ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６１）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．４０ （ｓ，１Ｈ），８．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４ （ｓ，１Ｈ），７．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．１２ － ４．０３ （ｍ，１Ｈ），３．７７ － ３．６８ （ｍ，１Ｈ），３．３３ － ３．２３ （ｍ，２Ｈ），２．９５ （ｓ，３Ｈ），２．２４ － １．９８ （ｍ，４Ｈ），１．２８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４７】

実施例６２～６５：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４１１】




１０ｍＬの封管に、４－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メチル－３－ピペリジル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（１．００当量）、$CH_3CHO$（２．００当量）及びメタノール（２ｍＬ）を入れた。１０分間撹拌した後、$NaBH_3CN$（２．００当量）を少量ずつ加え、得られた溶液を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０５４８】

実施例６２：Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン

実施例５６ａ（６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）から出発し、上記の一般的手順に従い

、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％Ｂから２５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．３８分。精製により、４４．４ｍｇ（７２％、１００％ｅｅ）のＮ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６２）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，３Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４９】

実施例６３：Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン

実施例５７ａ（６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）から出発し、上記の一般的手順に従い、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で１５％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．１３分。精製により、５７ｍｇ（８９％、１００％ｅｅ）のＮ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６３）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ ９．４２（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２６（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１－６．７４（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．３５（ｍ，６Ｈ），２．２９－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５０】

実施例６４：Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン

実施例５６ｂ（３０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）から出発し、上記の一般的手順に従い、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ ３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分。精製により、１９．１ｍｇ（６２％、１００％ｅｅ）のＮ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６４）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ ９．４２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．２８－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２

Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５１】

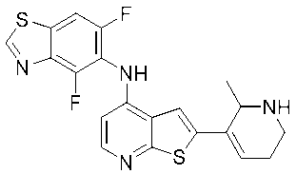
実施例６５：Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン

実施例５７ｂ（３０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）から出発し、上記の一般的手順に従い、次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗生成物を精製した：カラム：ＸｓｅｌｅｃｔＣＳＨＯＢＤＣｏｌｕｍｎ３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分。精製により、所望の生成物である９．４ｍｇ（３０％、１００％ｅｅ）のＮ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６５）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７０（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．４１（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５２】

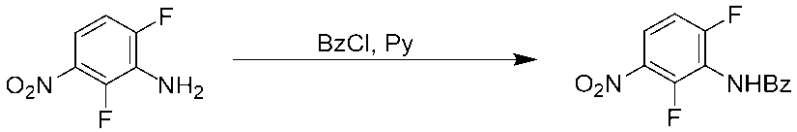
実施例６６：４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４１２】



ステップ１

【化４１３】

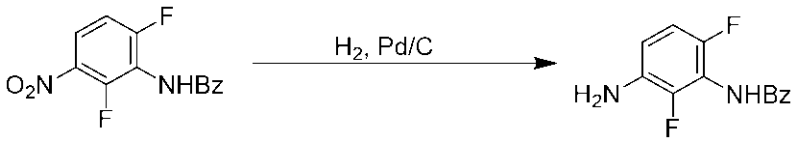



２，６－ジフルオロ－３－ニトロアニリン（実施例６６－１、４０ｇ、２２９．７５ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（１００ｍＬ）を塩化ベンゾイル（３２．０３ｍＬ、２７５．７ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を５０℃で一晩攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。有機層を５％ＨＣｌ（水溶液）及びブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝８／１）によって精製して、Ｎ－（２，６－ジフルオロ－３－ニトロフェニル）ベンズアミド（実施例６６－２、４４ｇ、６８％）を淡黄色の固体として得た。

【０５５３】

ステップ２

【化４１４】

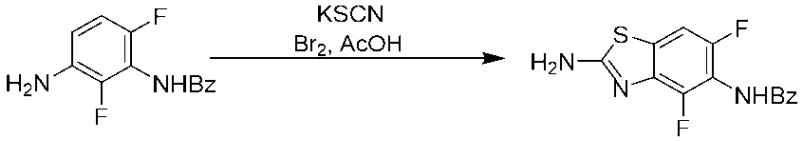



Ｎ－（２，６－ジフルオロ－３－ニトロフェニル）ベンズアミド（実施例６６－２、４４ｇ、１５８．３ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（５００ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（２ｇ）を加えた。水素ガスを混合物に導入した。混合物を室温で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を真空下で濃縮して、Ｎ－（３－アミノ－２，６－ジフルオロ－フェニル）ベンズアミド（実施例６６－３、３２ｇ、８１％）をオフホワイトの固体として得た。

【０５５４】

ステップ３

【化４１５】

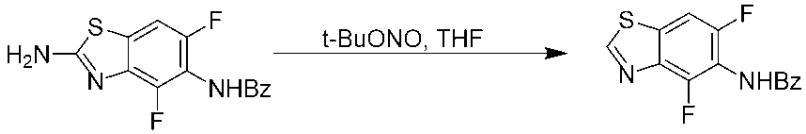



Ｎ－（３－アミノ－２，６－ジフルオロ－フェニル）ベンズアミド（実施例６６－３、３２ｇ、１２９．０ｍｍｏｌ）及びＫＳＣＮ（３１．２６ｇ、３２２．２８ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（８００ｍＬ）に、$Br_2$（１３．３ｍＬ、２５８．１ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（１００ｍＬ）を滴加した。混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾過によって収集し、濃縮した。$NH_3$・$H_2O$でｐＨを１０に調節し、固体を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、Ｎ－（２－アミノ－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ベンズアミド（実施例６６－４、２６ｇ、６６％）を淡黄色の固体として得た。

【０５５５】

ステップ４

【化４１６】

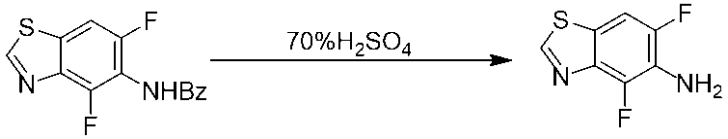



Ｎ－（２－アミノ－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ベンズアミド（実施例６６－４、２６ｇ、８５．２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４００ｍＬ）に、ｔ－ＢｕＯＮＯ（１３．４９ｇ、１３１．０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）によって精製して、Ｎ－（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ベンズアミド（実施例６６－５、２１ｇ、８５％）を赤色の固体として得た。

【０５５６】

ステップ５

【化４１７】

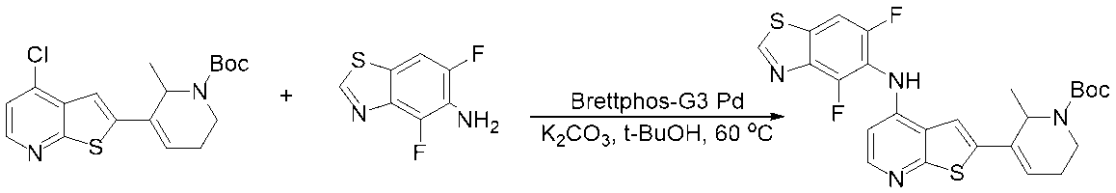


Ｎ－（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ベンズアミド（実施例６６－５、２１．ｇ、７２．４ｍｍｏｌ）の７０％$H_2SO_4$溶液（１００．ｍＬ）を、１００℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。飽和$Na_2CO_3$でｐＨを１０に調節した。固体を収集し、乾燥させ、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）によって精製して、４，６－ジフルオロベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６－６、１１．４ｇ、８４％）を淡黄色の固体として得た。

【０５５７】

ステップ６

【化４１８】

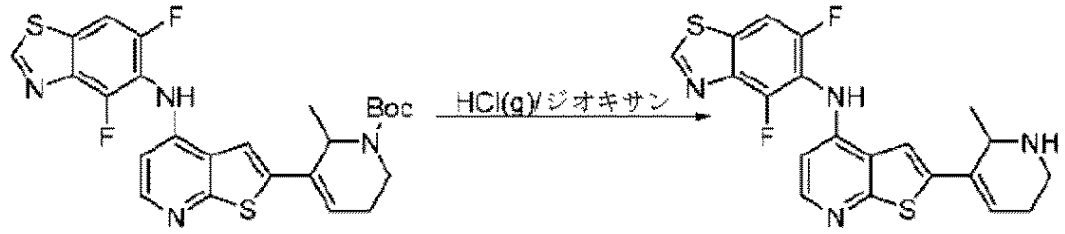



５－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例２０－１、７．０ｇ、１９．１８０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６－６、３．９ｇ、２１．１００ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び$K_2CO_3$（７．９ｇ、５７．５５０ｍｍｏｌ、３．００当量）のｔｅｒｔ－ブタノール溶液（１５０ｍＬ）に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ－Ｇ３　Ｐｄ（１．７ｇ、１．９２０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。得られた混合物を６０℃で一晩、窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、５－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例６６－７、９．１ｇ、９３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５５８】

ステップ７

【化４１９】




５－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例６６－７、４．３ｇ、８．３２０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及びメタノール（１．５ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌ（ｇ）（ジオキサン中４Ｍ、３０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を$Et_2O$で希釈した。固体を濾過によって収集し、$Et_2O$で洗浄し、減圧下で乾燥させて、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミ

ン（実施例６６、３．９ｇ、９６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５９】

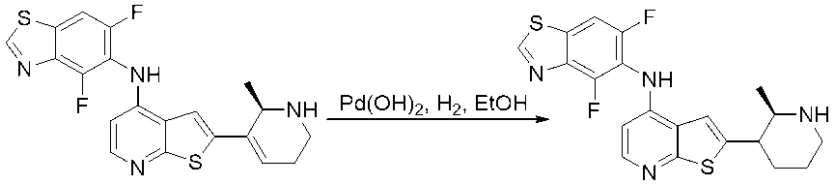
キラル分離

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６、７９０ｍｇ、１．９１０ｍｍｏｌ）を、次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＳ－Ｈ、５×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：$CO_2$：５０、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（２ｍＭ $NH_3$－ＭｅＯＨ）：５０；流速：１８０ｍＬ／分；２２０ｎｍ；ＲＴ$^{1}$：３．８１（実施例６６ａ）；ＲＴ$^{2}$：５．２（実施例６６ｂ）を使用したＳＦＣによって精製して、（Ｒ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６ａ２９．８ｍｇ、４％、＞９９％ｅｅ）及び（Ｓ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６ｂ２０．６ｍｇ、３％、＞９９％ｅｅ）をオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝１３．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．５０－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５６０】

実施例６７：４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ）－２－メチル－ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４２０】




（Ｒ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６ａ、３１０ｍｇ、０．７５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３１０ｍｇ、ｗ／ｗ＝１／１）を加えた。混合物を６５℃で７２時間、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物が形成されたことを示した。得られた溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。次の勾配条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７．５分間で１６％Ｂから１８％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．３８分を使用した分取ＨＰＬＣによって残渣を精製して、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ）－２－メチル－ピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６７、１００ｍｇ、３２％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５６１】

キラル分離

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６７、３００ｍｇ）を、次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ ＵＬ００１、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_3$・ＭｅＯＨ）－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－ＨＰＬＣ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：１２．５分間で５０％Ｂから５０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ$^1$：６．５３５、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６７ａ、５０ｍｇ、１７％）；ＲＴ$^2$：９．３４４、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６７ｂ、１９１ｍｇ、６５％）を使用した分取ＳＦＣによって精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６２】

次の勾配条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ ３０×１５０ｍｍ ５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で２０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６６分を使用した分取ＨＰＬＣにより、実施例６７ａをさらに精製して、所望の生成物４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６７ａ、８２．２ｍｇ、８２％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝１８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，６．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｓ，１Ｈ），３．３０－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．４０－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ）．

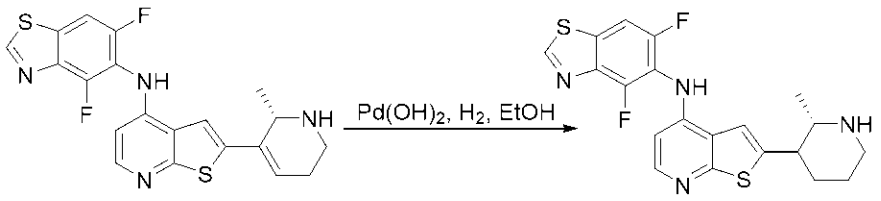
【０５６３】

次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－３ ３×１００ｍｍ、３μｍ；共溶媒：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；勾配（Ｂ％）：４．０分間で１０％から５０％、２．０分間５０％に維持；背圧（ｐｓｉ）：１５００．０００；流量（ｍｌ／分）：２；温度：３５；検出器：２２０ｎｍを使用した分取ＨＰＬＣにより、実施例６７ｂをさらに精製して、所望の生成物４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６７ｂ、６５ｍｇ、６５％、＞９５％ｅｅ）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６４】

実施例６８：４，６－ジフルオロ－Ｎ－［２－［（２Ｓ）－２－メチル－３－ピペリジル］－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミンの合成

【化４２１】




（Ｓ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例６６ｂ、３３０ｍｇ、０．８００ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３３０ｍｇ、ｗ／ｗ＝１／１）を加えた。混合物を６５℃で７２時間、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を濾過し、濾過物を減圧下で濃縮した。次の勾配条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７．５分間で１６％Ｂから１８％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．３８分を使用した分取ＨＰＬＣによって残渣を精製して、４，６－ジフルオロ－Ｎ－［２－［（２Ｓ）－２－メチル－３－ピペリジル］－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（実施例６８、１１０ｍｇ、３３％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６５】

キラル分離

実施例６８をＳＦＣによって精製した（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－Ｈ ＳＦＣ、５×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：$CO_2$：５０、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（２ｍＭ $NH_3$－ＭｅＯＨ）：５０；流速：１８０ｍＬ／分；２２０ｎｍ；ＲＴ$^1$：４．２、実施例６８ａ；ＲＴ$^2$：６．０、実施例６８ｂ。

【０５６６】

実施例６８ａを分取ＨＰＬＣによってさらに精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ Ｃｏｌｕｍｎ、３０×１５０ｍｍ ５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏＬ／Ｌ ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ３．Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で２３ Ｂから４３ Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ$^1$：６．７３）。精製により、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６８ａ、２３．３ｍｇ、収率：２２％、９９％ｅｅ）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｄｔ，Ｊ＝５．６，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１２．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１２．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６７】

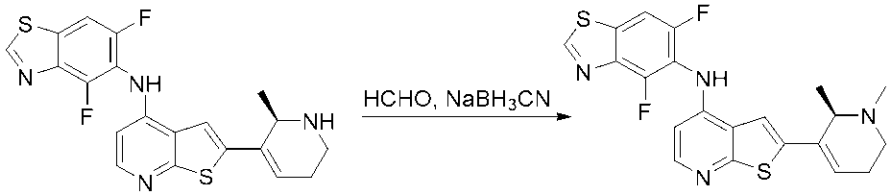
実施例６８ｂを、分取ＨＰＬＣ、カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－３ ３＊１００ｍｍ、３μｍ；共溶媒：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；勾配（Ｂ％）：４．０分間で１０％から５０％、２．０分間５０％に維持；背圧（ｐｓｉ）：１５００．０００；流量（ｍｌ／分）：２；温度：３５；検出器：２２０ｎｍによってさらに精製して、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６８ｂ、６ｍｇ、５％、９９％ｅｅ）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ

ｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５６８】

実施例６９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４２２】

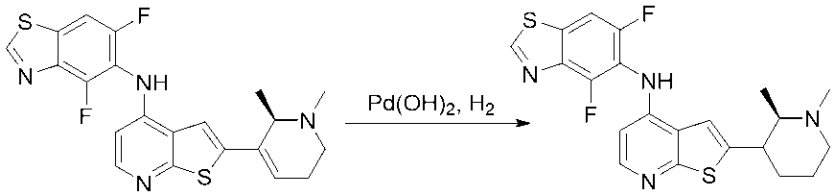



（Ｒ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６ａ、４００ｍｇ、０．９７０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（１５ｍＬ）に、ＨＣＨＯ（３９１ｍｇ、４．８３０ｍｍｏｌ、５．００当量）及び$NaBH_3CN$（１８２ｍｇ、２．９００ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン／メタノール（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって残渣を精製して、（Ｒ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６９、３２０ｍｇ、７８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５６９】

実施例７０：Ｎ－（２－（（２Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４２３】




（Ｒ）－Ｎ－（２－（１，２－ジメチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６９、３２０ｍｇ、０．７５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、$Pd(OH)_2$／Ｃ（３２０ｍｇ、ｗ／ｗ＝１／１）を加えた。得られた混合物を６０℃で一晩、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ．）下で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を濃縮した。分取ＨＰＬＣカラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９＊２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂから６０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分によって残渣を精製して、Ｎ－（２－（（２Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７

０、８０ｍｇ、２５％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５７０】

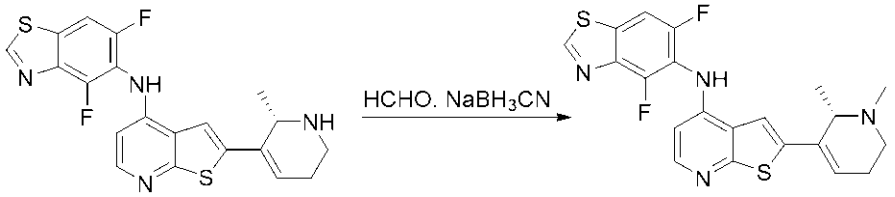
キラル分離

Ｎ－（２－（（２Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７０、８０ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、１．００当量）を、次の勾配条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ　ＵＬ００１、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：１２．５分間で５０％Ｂから５０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ$^{1}$：６．５３５を使用したキラルＨＰＬＣによって精製し、微量のＮ－（２－（（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７０ａ）；ＲＴ$^{2}$：９．３４４、Ｎ－（２－（（２Ｒ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例７０ｂ、５０．３ｍｇ、６２％）をオフホワイトの固体として単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．００（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．２０（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５７１】

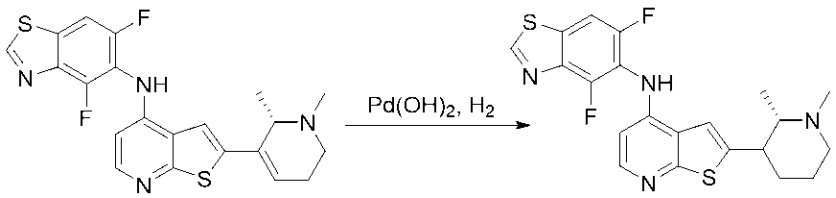
実施例７１：Ｎ－（２－（（２Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４２４】




（Ｓ）－４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６ｂ、４００ｍｇ、０．９７０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（１６ｍＬ）に、ＨＣＨＯ（３９１ｍｇ、４．８３０ｍｍｏｌ、５．００当量）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１８２ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。合わせた有機相を濃縮し、ジクロロメタン：メタノール（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって残渣を精製して、Ｎ－（２－（（２Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７１－１、３００ｍｇ、７３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化４２５】




【０５７２】

Ｎ－（２－（（２Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロ－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７１－１、３００ｍｇ、０．７００ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３００ｍｇ、ｗ／ｗ＝１／１）を加えた。得られた混合物を６０℃で一晩、水素の雰囲気（１～３ａｔｏｍ．）下で撹拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣカラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１０μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で３０％Ｂから６０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６５分によって残渣を精製して、Ｎ－［２－［（２Ｓ）－１，２－ジメチル－３－ピペリジル］－チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－４，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（実施例７１、９０ｍｇ、３０％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７３】

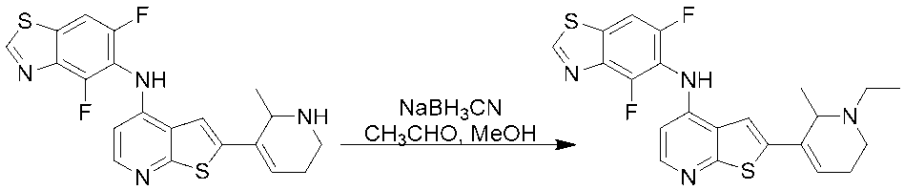
キラル分離

次の勾配条件を使用したキラルＨＰＬＣにより、Ｎ－［２－［（２Ｓ）－１，２－ジメチル－３－ピペリジル］－チエノ－［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－４，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（実施例７１、９０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、１．００当量）を精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ　ＵＬ００１、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：１２．５分間で５０％Ｂから５０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ$^1$：６．５３５、微量のＮ－（２－（（２Ｓ，３Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７１ａ）；ＲＴ$^2$：９．３４４、Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７１ｂ、５７．７ｍｇ、６３％）（オフホワイトの固体として）。［Ｍ＋Ｈ］$^+$．$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７４】

実施例７２：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４２６】




４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例６６、１．１ｇ、２．６５０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＣＨ$_3$ＣＨＯ（８７５ｍｇ、７．９５１ｍｍｏｌ、３．００当量）のメタノール溶液（１５ｍＬ）に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（５１０ｍｇ、７．９５１ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた混合物を室温で１時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。固体を濾過によって収集し、乾燥させ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（８：１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－（４，６－ジフルオロベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－イル）－２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（実施例７２、１．１ｇ、９０％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７５】

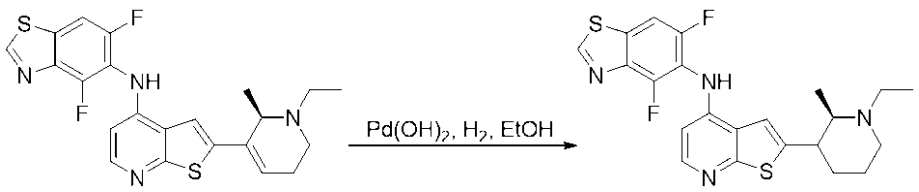
キラル分離

次の勾配条件を使用したＳＦＣにより、異性体の混合物（実施例７２、１．１ｇ、２．３６５ｍｍｏｌ）を精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＳ－Ｈ　ＳＦＣ、５×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_2$：５０、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（２ｍＭＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）：５０；流速：１５０ｍＬ／分；２２０ｎｍ；ＲＴ$^1$：４．０９（実施例７２ａ）；ＲＴ$^2$：７．３９（実施例７２ｂ）。精製により、実施例７２ａ（６０．２ｍｇ、６％、１００％ｅｅ）及び実施例７２ｂ（５７．０ｍｇ、６％、１００％ｅｅ）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），６．３５－６．２８（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７６】

実施例７３：Ｎ－（２－（（２Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］－ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４２７】




（Ｒ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］－ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７２ａ、３６０ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（３０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（３６０ｍｇ、１．

００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃、水素の雰囲気（１０ａｔｍ．）下で、２４時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を、セライトを用いて濾過した。濾過物を濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（７：１）を用いた分取ＴＬＣによって残渣を精製して、Ｎ－（２－（（２Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－チエノ［２，３－ｂ］－ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７３、１４０ｍｇ、３９％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５７７】

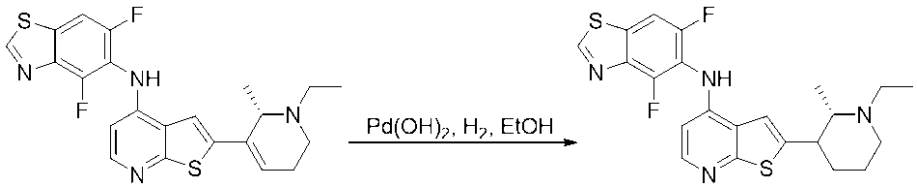
キラル分離

次の勾配条件を使用したＳＦＣにより、Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７３、１４０ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）を精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ　ＨＰＬＣ、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　$NH_3$．ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１７ｍＬ／分；勾配：１３分間で５０％Ｂから５０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ；$RT^1$：９．４３４。精製により、Ｎ－［２－（（２Ｒ，３Ｒ）１－エチル－２－メチル－３－ピペリジル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－４，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（実施例７３ｂ、７０ｍｇ、５０％、１００％ｅｅ）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．３５（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１４（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．微量のさらなる異性体である実施例７３ａが検出された。

【０５７８】

実施例７４：Ｎ－［２－［（２Ｓ）－１－エチル－２－メチル－３－ピペリジル］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－４，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミンの合成

【化４２８】




（Ｓ）－Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７２ａ、３７０ｍｇ、０．８３５ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（３０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（３６０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃、水素の雰囲気（１０ａｔｍ．）下で、２４時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を、セライトを用いて濾過した。濾過物を濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（８：１）を用いた分取ＴＬＣによって残渣を精製して、Ｎ－［２－［（２Ｓ）－１－エチル－２－メチル－３－ピペリジル］－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－４，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（実施例７４、１３０ｍｇ、３５％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５７９】

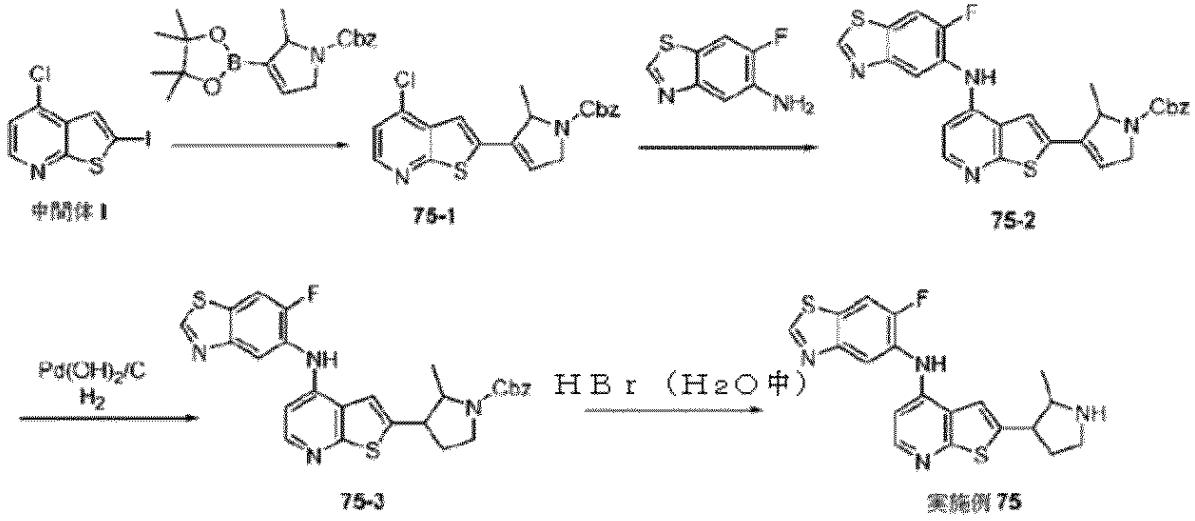
キラル分離

次の勾配条件を使用したＳＦＣにより、実施例７４（１３０ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）を精製した：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ　ＨＰＬＣ、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　$NH_3$－ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１７ｍＬ／分；勾配：１２分間で５０％Ｂから５０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ$^1$：１６．０７８。精製により、Ｎ－（２－（（２Ｓ，３Ｓ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７４ｂ、７０ｍｇ、５４％、９９．８％ｅｅ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３　０．４６×５ｃｍ、３μｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．２％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝５０：５０；流量（ｍｌ／分）：１；温度：２５；検出器：２５４ｎｍ。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．５４－１．４２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３１－１．２８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．微量のさらなる異性体である実施例７４ａが検出された。

【０５８０】

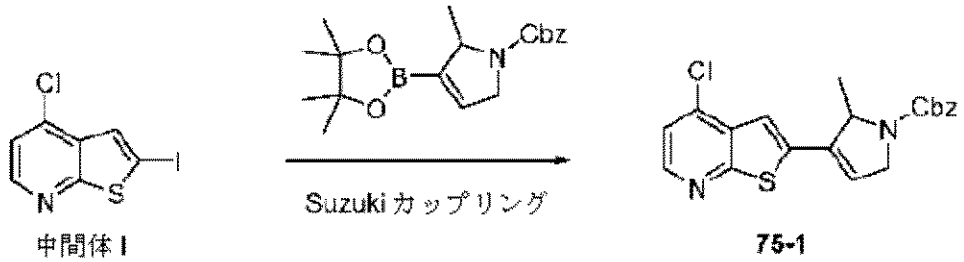
実施例７５：６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４２９】




３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジルの合成

【化４３０】



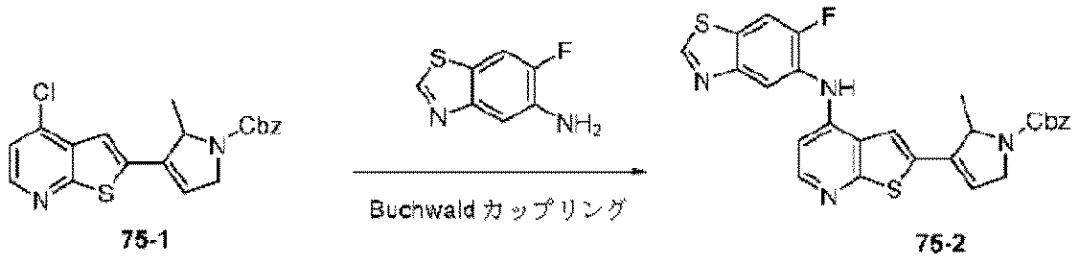

４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（中間体Ｉ、１．９ｇ、６．

４４０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ベンジル－２－メチル－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）－２，５－ジヒドロ－ピロール－１－カルボキシレート（２．２ｇ、６．４４０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$（０．４ｇ、０．６４４ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びｔ－ＢｕＯＮａ（１．８ｇ、１９．３２０ｍｍｏｌ、３．００当量）を含む１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）の溶液を、２５０ｍｌの丸底フラスコに入れた。フラスコを空にし、窒素を３回フラッシュした。得られた溶液を７０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに適用し、酢酸エチル／石油エーテル（１／４）で溶出させて、所望の生成物３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（７５－１、２．２ｇ、８９％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８１】

３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジルの合成

【化４３１】



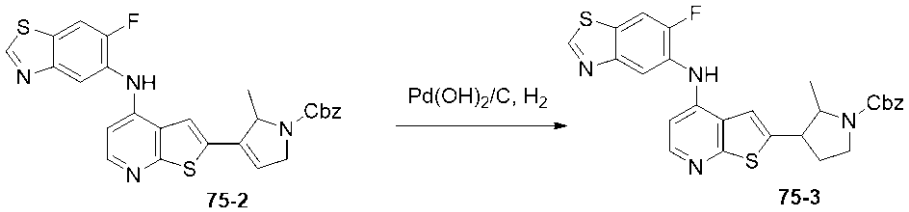

75-1　　75-2

３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロピロール－１－カルボン酸ベンジル（７５－１、３００ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（１３１ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ、１．００当量）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（７６２ｍｇ、２．３４０ｍｍｏｌ、３．００当量）、$Ｐｄ（ＯＡｃ）_2$（１８ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＢＩＮＡＰ（９７ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ、０．２０当量）の１，４－ジオキサン溶液（１０．０ｍＬ）を、５０ｍｌの丸底フラスコに入れた。フラスコを空にし、窒素を３回フラッシュした。得られた溶液を９０℃の油浴中で１５時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに適用し、酢酸エチル／石油エーテル（１／５）で溶出させて、所望の生成物３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（７５－２、１７０ｍｇ、４２％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８２】

３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボン酸ベンジルの合成

【化４３２】



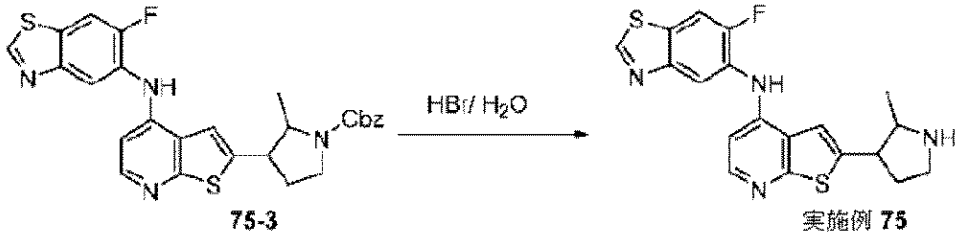

75-2　　75-3

３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（７５－２、１７０ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１７０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。フラスコを空にし、窒素を３回フラッシュし、続いて水素をフラッシュした。反応混合物を９０℃の油浴中で１５時間、水素の雰囲気（バルーン）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗製３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボン酸ベンジル７５－３をさらに精製せずに次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８３】

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４３３】




３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボン酸ベンジル（７５－３、１０５ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ、１．００当量）のＨＢｒ溶液（$H_2O$中４０％、３．０ｍｌ）を室温で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ １９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$＋０．１％ $NH_3$・$H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７．５分間で５％Ｂから５２％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．１７分）によって精製して、所望の生成物６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７５、２１ｍｇ、２７％）を無色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．２３（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．００（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．２１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．分析条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ Ｃｏｌｕｍｎ ２．１×５０ｍｍ、２．５ｕｍ；移動相Ａ：水＋６．５ｍＭ $NH_4HCO_3$（ｐＨ＝１０）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：０．８０００ｍＬ／分；勾配：２．０分間で１０％Ｂから９５％Ｂ；２５４ｎｍ；Ｒｔ：１．３７８分。

【０５８４】

キラル分離：

異性体の混合物をキラル－ＨＰＬＣによって分離した（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ、２．０×２５ｃｍ（５ｕｍ）；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_3$・ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：２０ｍＬ／分；３０％Ｂに２３分間維持。

【０５８５】

実施例７５ａ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．３７ （ｓ，１Ｈ），８．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６ － ８．１４ （ｍ，２Ｈ），７．９５ （ｓ，１Ｈ），６．８１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．０，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．８８ － ３．４９ （ｍ，４Ｈ），２．８０ － ２．６８ （ｍ，１Ｈ），２．４６ － ２．３３ （ｍ，１Ｈ），１．５８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＤ－３、４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２２０ｎｍ；Ｒｔ：３．３８６分。

【０５８６】

実施例７５ｂ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．３７ （ｓ，１Ｈ），８．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６ － ８．１４ （ｍ，２Ｈ），７．９４ （ｓ，１Ｈ），６．８０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．０，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９０ － ３．４５ （ｍ，４Ｈ），２．８２ － ２．６５ （ｍ，１Ｈ），２．４８ － ２．３２ （ｍ，１Ｈ），１．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．分析条件：カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ ＸＲ－ＯＤＳ ３．０×５０ｍｍ、２．２ｕｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル／０．０５％ＴＦＡ；流速：１．２０００ｍＬ／分；勾配：２．０分間で５％Ｂから１００％Ｂ；２５４ｎｍ；Ｒｔ：１．２８３分。キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＤ－３、４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２２０ｎｍ；Ｒｔ：３．２２４分。

【０５８７】

実施例７５ｃ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．３７ （ｓ，１Ｈ），８．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６ － ８．１７ （ｍ，２Ｈ），７．９５ （ｓ，１Ｈ），６．８０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．９，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８ － ４．１９ （ｍ，１Ｈ），４．１２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．７９ － ３．６７ （ｍ，１Ｈ），３．５７ － ３．４７ （ｍ，１Ｈ），２．７７ － ２．６５ （ｍ，１Ｈ），２．６３ － ２．５１ （ｍ，１Ｈ），１．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＤ－３、４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２２０ｎｍ；Ｒｔ：３．６６９分。

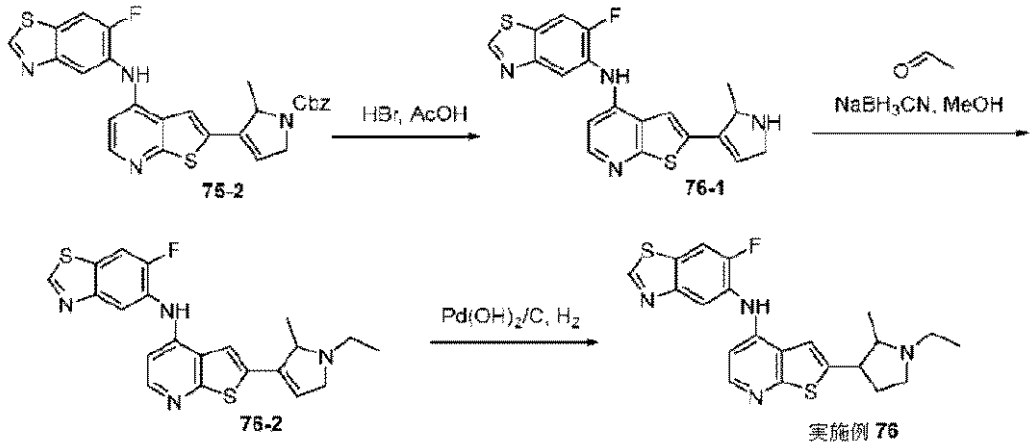
【０５８８】

実施例７５ｄ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．３８ （ｓ，１Ｈ），８．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６ － ８．１４ （ｍ，２Ｈ），７．９３ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．０，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８ － ４．１９ （ｍ，１Ｈ），４．１４ － ４．０５ （ｍ，１Ｈ），３．７９ － ３．６６ （ｍ，１Ｈ），３．６１ － ３．４９ （ｍ，１Ｈ），２．８０ － ２．６８ （ｍ，１Ｈ），２．６５ － ２．５３ （ｍ，１Ｈ），１．２６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＤ－３、４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$；移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２２０ｎｍ；Ｒｔ：３．８６４分。

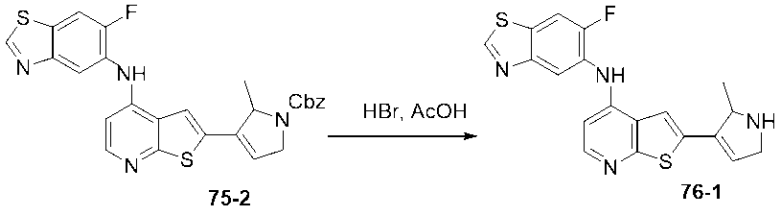
【０５８９】

実施例７６：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４３４】




６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

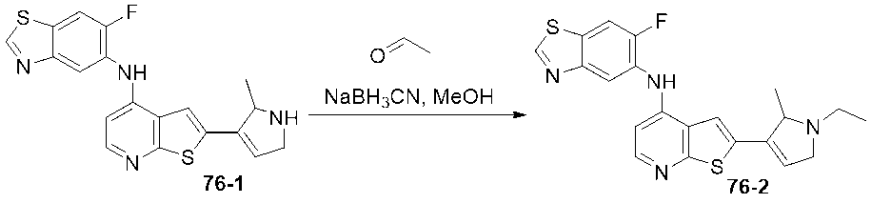



３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（７５－２、１９０ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ、１．００当量）の４０％ＨＢｒ溶液（６．０ｍＬ、０．３７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を、室温で３時間撹拌した。得られた混合物にアセトン（２０．０ｍＬ）を加え、沈殿物を濾過によって収集して、６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７６－１、１００ｍｇ、７１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５９０】

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４３５】



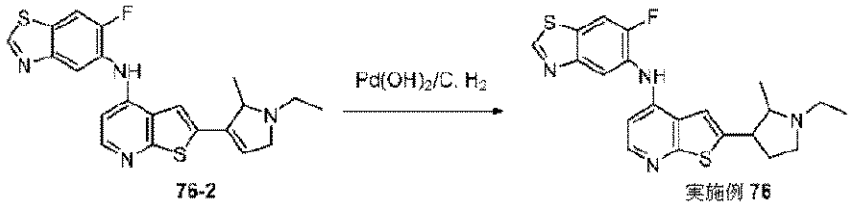

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（７６－１、１００ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、$CH_3CHO$（１４４ｍｇ、１．３１０ｍｍｏｌ、５．００当量）及び$NaBH_3CN$（４９ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、酢

酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン／メタノール（１５：１）を用いた分取ＴＬＣによって粗生成物を精製して、Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７６－２、６０ｍｇ、５６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０５９１】

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４３６】

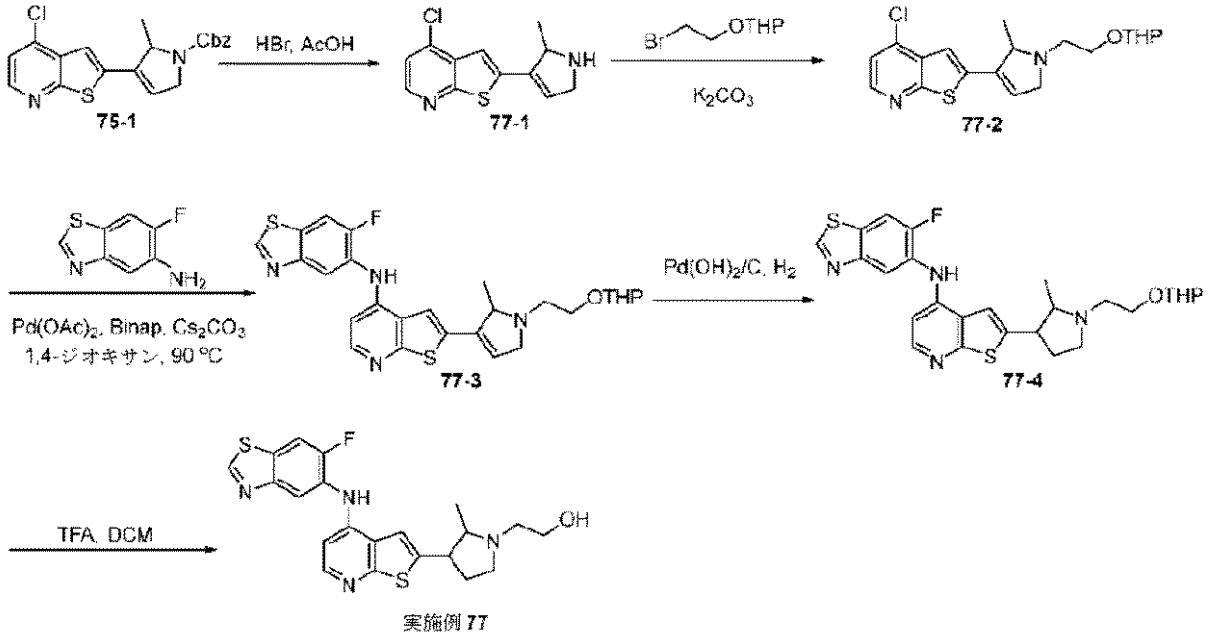



Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７６－２、６０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（６０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。反応混合物を６０℃で一晩、水素の雰囲気（バルーン）下で撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ、１９×２５０ｍｍ、１０ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ：６．９５分。精製により、Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７６、８．８ｍｇ、１４％）をオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．４８（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０５９２】

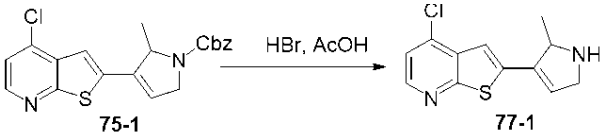
実施例７７：２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化４３７】




４－クロロ－２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジンの合成

【化４３８】

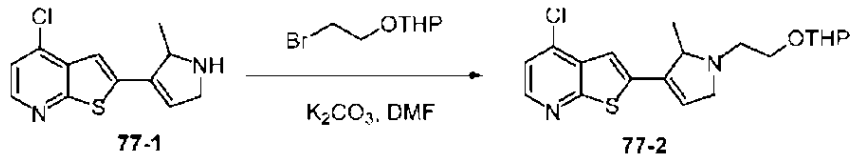



３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（７５－１、３４０ｍｇ、０．８８０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＨＢｒ溶液（ＡｃＯＨ中４０％、５．０ｍＬ）を、室温で１時間、窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物にアセトン（２０．０ｍＬ）を加え、沈殿物を濾過によって収集して、４－クロロ－２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７７－１、１５０ｍｇ、６８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５９３】

４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジンの合成

【化４３９】



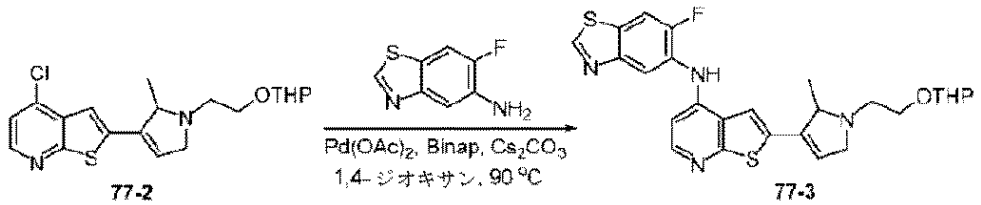

４－クロロ－２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７７－１、１８０ｍｇ、０．７０２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＭＦ溶液（１０．０ｍＬ）に、$K_2CO_3$（１９８ｍｇ、１．４４０ｍｍｏｌ、２．００当量）を加え、$Et_3N$でｐＨを８～９に調節した。５分後、２－（２－ブロモ－エトキシ）テトラヒドロピラン（２２５ｍｇ、１．０８０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を加

えた。反応混合物を８０℃で一晩、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって粗生成物を精製して、４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７７－２、２００ｍｇ、７４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０５９４】

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４４０】

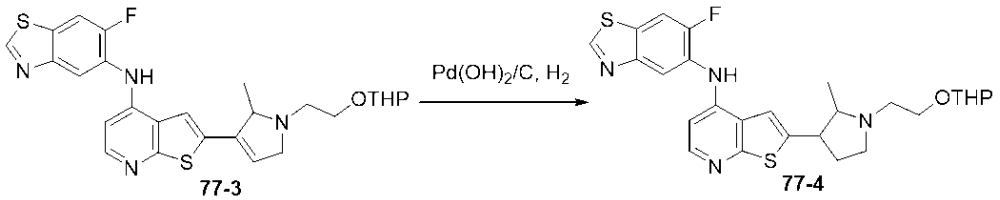



４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７７－２、１５０ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ、１．００当量）の１，４－ジオキサン溶液（６．０ｍＬ）に、６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（８０ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（９ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ、０．１０当量）、ＢＩＮＡＰ（４９ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ、０．２０当量）及び$Cs_2CO_3$（３８７ｍｇ、１．１９０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を９０℃で一晩、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって粗生成物を精製して、６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７７－３、１２０ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０５９５】

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４４１】



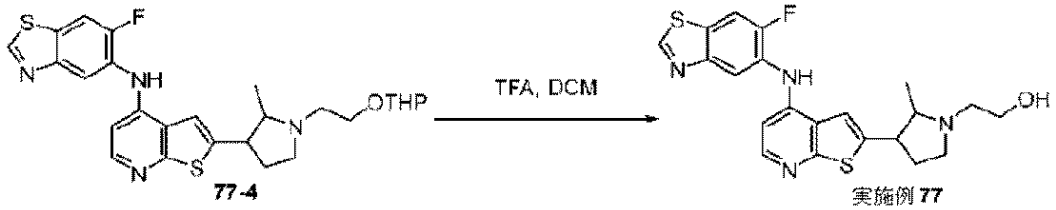

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７７－３、１２０ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０．０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（１２０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。反応混合物を６０℃で

一晩、水素の雰囲気（バルーン）下で撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン／メタノール（５：１）を用いた分取ＴＬＣによって粗生成物を精製して、６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７７－４、６０ｍｇ、５０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５９６】

２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－ピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化４４２】



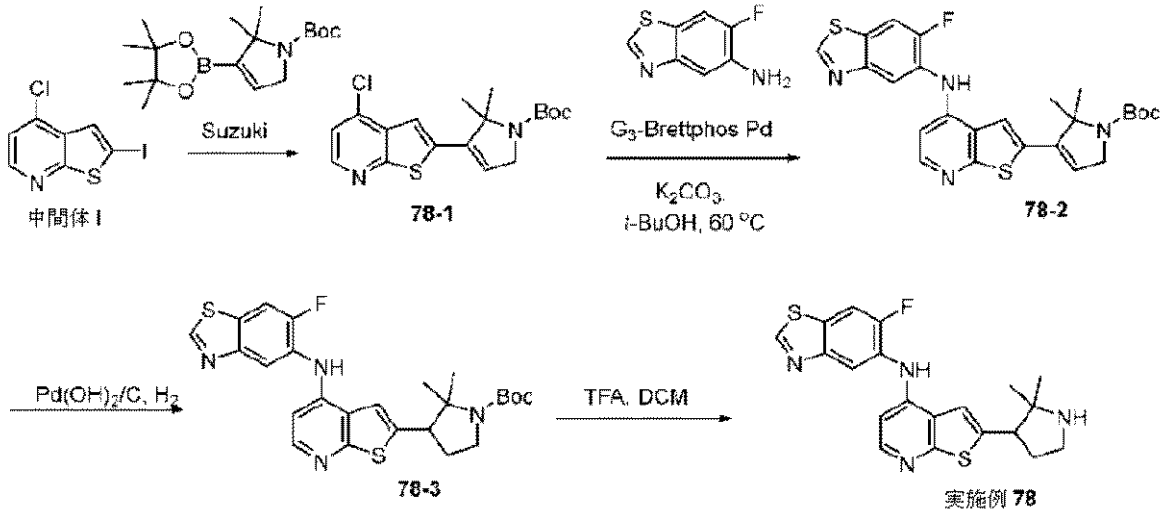

77-4　　実施例77

６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７７－４、６０ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ溶液（５．０ｍＬ）に、ＴＦＡ（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で１０％Ｂから３０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ：６．９５分。精製により、２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（実施例７７、１７．５ｍｇ、３５％）をオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．３５ － ８．０３（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｔ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ ＝ ２８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，３Ｈ），３．８３ － ３．３８（ｍ，４Ｈ），２．８２ － ２．３９（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ ＝ ４．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｓ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５９７】

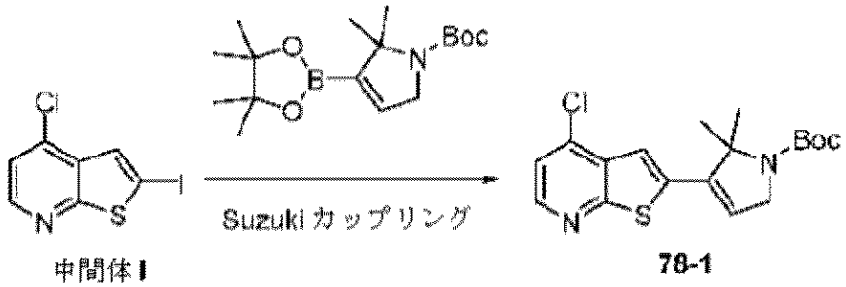
実施例７８：Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４４３】




３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化４４４】

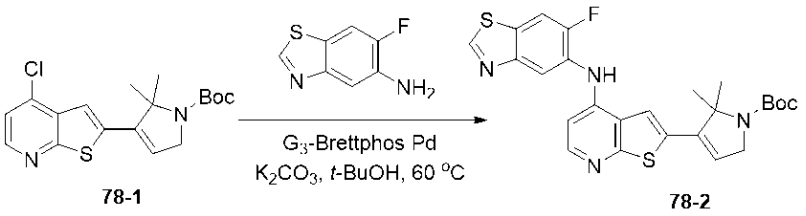



４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（中間体Ｉ、２．５ｇ、８．４７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）及び水（５．０ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（６９２ｍｇ、０．８５０ｍｍｏｌ、０．１０当量）、ｔ－ＢｕＯＮａ（２．４ｇ、２５．４１０ｍｍｏｌ、３．００当量）及び２，２－ジメチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８ｇ、８．４７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を窒素雰囲気下で加えた。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル（１：９）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－１、１．８ｇ、５８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５９８】

３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化４４５】

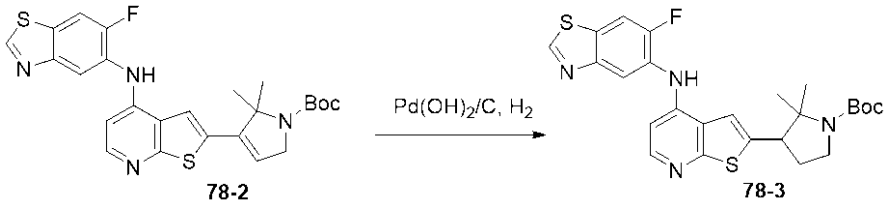



窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの封管に、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－１、３００ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（１３８ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、$K_2CO_3$（３４０ｍｇ、２．４７０ｍｍｏｌ、３．００当量）、$G_3$－ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（７４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びｔｅｒｔ－ブタノール（１０．０ｍＬ）を入れた。得られた溶液を４時間６０℃で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲル（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－２、２６０ｍｇ、６４％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５９９】

３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化４４６】

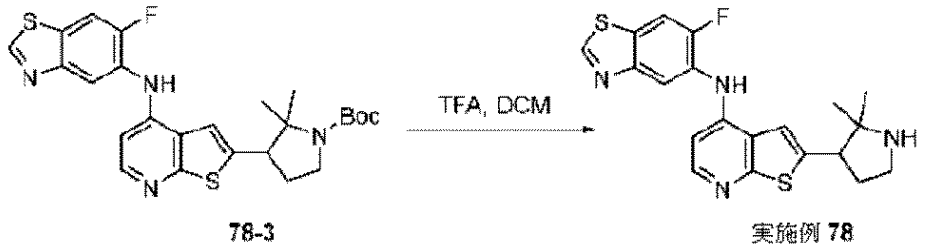



３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－２、２６０ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、１０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２６０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を窒素雰囲気下で加えた。反応溶液を脱気し、水素を再充填した。反応物を６０℃で７日間、$H_2$雰囲気（バルーン）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－３、２００ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６００】

Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミンの合成

【化４４７】




78-3　　実施例 78

３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－３、８５ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（４．０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で加え、３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ、１０ｕｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で５％Ｂから２５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分。精製により、Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例７８、６４．６ｍｇ、９２％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．２７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，９．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５６（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６０１】

キラル分離

異性体の混合物をキラルＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ、２．０×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_{3}$．ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：２０ｍＬ／分；３０％Ｂに１７分間維持；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ：１０．３９；ＲＴ２：１４．２７４；注入量：０．８ｍｌ；実行回数：９）によって分離して、所望の生成物を得た。

【０６０２】

ピーク１－白色の固体としての実施例７８ａ：（２７．６ｍｇ、２８％、９９．１％ｅｅ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）．キラル分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３、０．４６×５ｃｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝７０：３０；流速：１ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ：２．４３５分。

【０６０３】

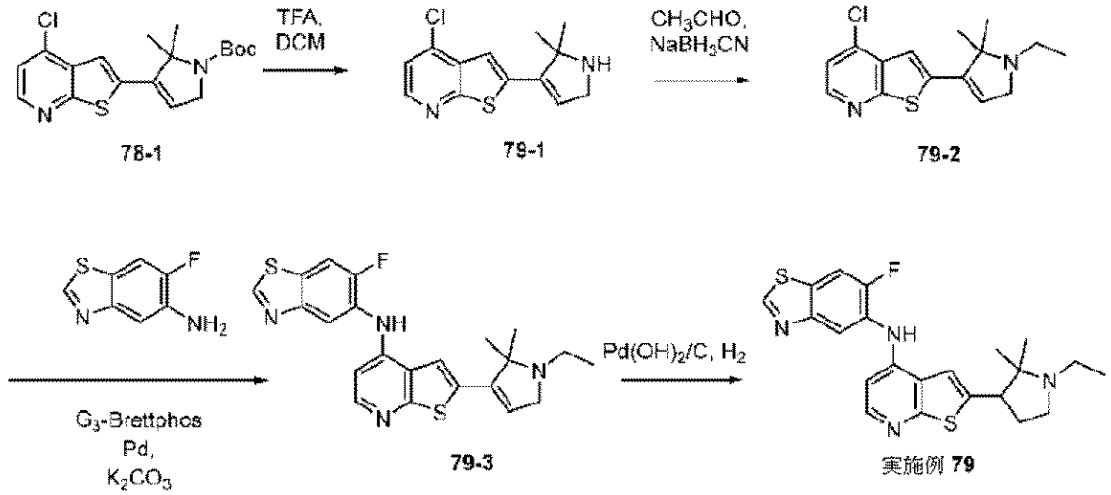
ピーク２－白色の固体としての実施例７８ｂ：（２９．９ｍｇ、３０％、１００％ｅｅ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．６６

（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）．キラル分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３、０．４６×５ｃｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝７０：３０；流速：１ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ：３．０００分。

【０６０４】

実施例７９：Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４４８】




４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジンの合成

【化４４９】

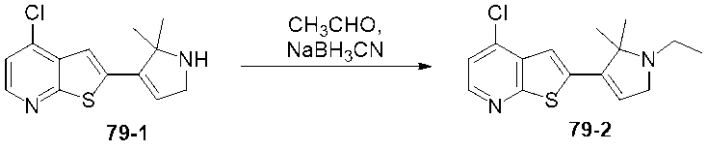



３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－１、６００ｍｇ、１．６４０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（５．０ｍＬ）に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、１．５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を減圧下で濃縮して、４－クロロ－２－（５，５－ジメチル－１，２－ジヒドロピロール－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７９－１、４５０ｍｇ、粗製）のＨＣｌ塩形態を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６０５】

４－クロロ－２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジンの合成

【化４５０】

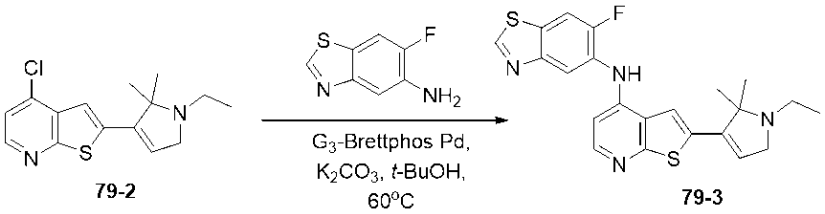


４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７９－１、９０ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（５．０ｍＬ）に、アセトアルデヒド（７５ｍｇ、０．６８０ｍｍｏｌ、２．００当量）を加えた。得られた混合物を室温で０．５時間攪拌し、$NaBH_3CN$（６６ｍｇ、１．０２０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応混合物を室温で０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、４－クロロ－２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７９－２、９０ｍｇ、９０％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６０６】

Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４５１】

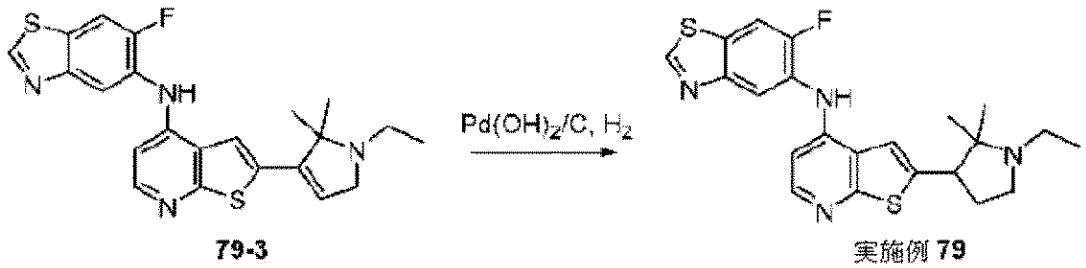



４－クロロ－２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７９－２、９０ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ、１．００当量）のｔｅｒｔ－ブタノール溶液（３．０ｍＬ）に、$K_2CO_3$（１２８ｍｇ、０．９３０ｍｍｏｌ、３．００当量）、６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（５７ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ、１．２０当量）及び$G_3$－ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５６ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、０．０２当量）を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を６０℃で１６時間攪拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８／１）によって精製して、Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７９－３、８０ｍｇ、６１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６０７】

Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４５２】



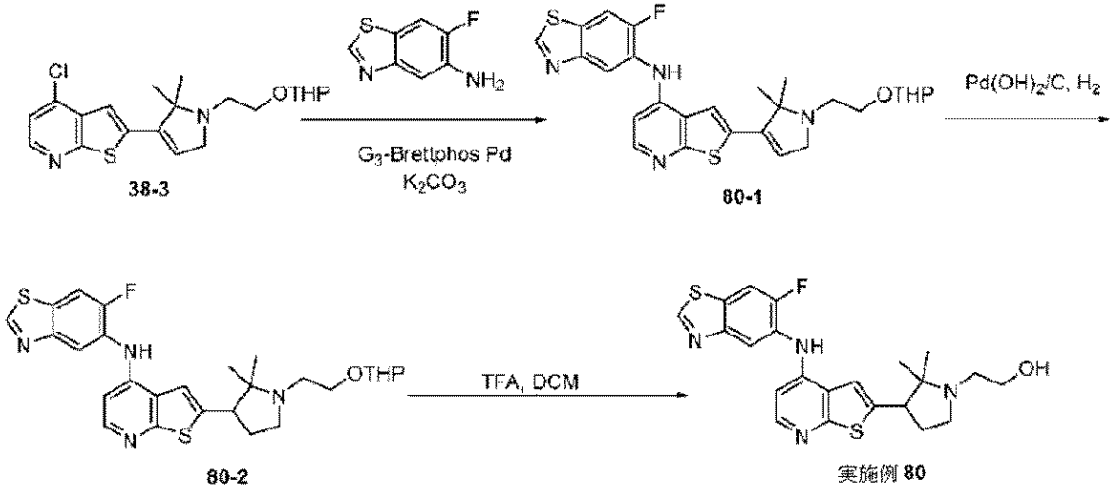

Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾ

ール－５－アミン（７９－３、８０ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０．０ｍＬ）に、１０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（８０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を窒素雰囲気下で加えた。得られた溶液を脱気し、水素を３回再充填した。反応混合物を９０時間６０℃で、Ｈ$_2$（２ａｔｍ）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ、１０ｕｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で５％Ｂから２５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．９５分。精製により、Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例７９、３０．０ｍｇ、３７％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．５８（ｍ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０８】

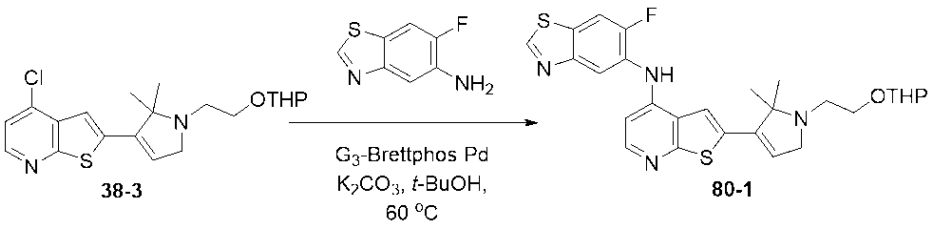
実施例８０：２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－ピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化４５３】




Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４５４】



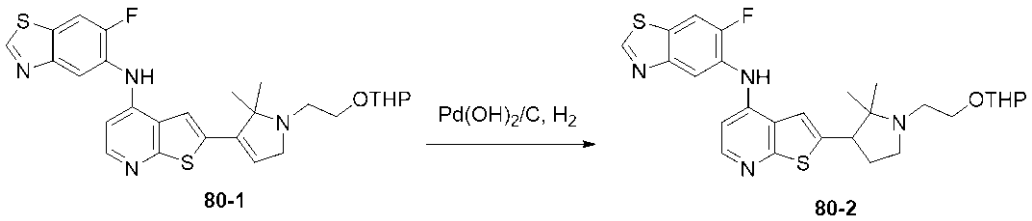

４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－

２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（３８－３、２００ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（８６ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$K_2CO_3$（１６２ｍｇ、１．５３０ｍｍｏｌ、３．００当量）を含むｔｅｒｔ－ブタノール（１０．０ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｇ３－Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（４６ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を窒素雰囲気下で加えた。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（３：１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８０－１、１３０ｍｇ、４８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０９】

Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４５５】

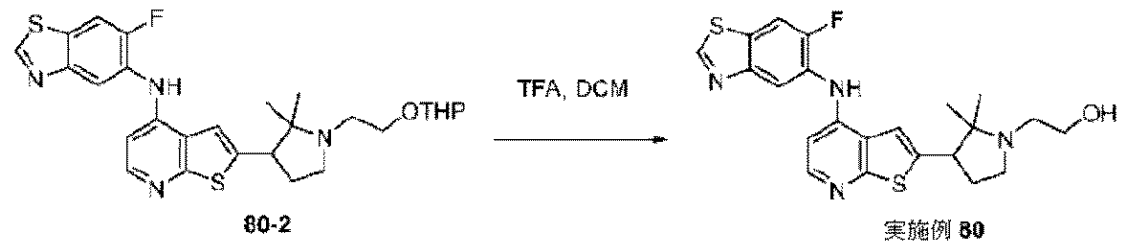



Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８０－１、１３０ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むエタノール（２５．０ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１３０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６０℃、水素の雰囲気（２ａｔｍ）下で、２４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８０－２、１２０ｍｇ、９２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６１０】

２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化４５６】

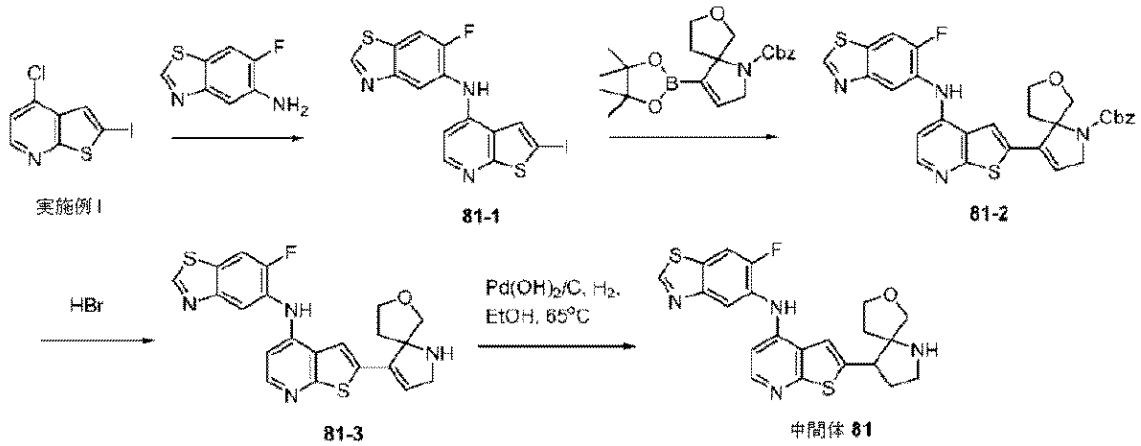


Ｎ－（２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８０－２、１２０ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（４．０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$＋０．１％$NH_3 \cdot H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７．５分間で１５％Ｂから５１％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ：７．６２分。精製により、２－（３－（４－（（６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（実施例８０、６９．０ｍｇ、６５％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ），０．８６（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４３ $[M+H]^+$．

【０６１１】

実施例８１：Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４５７】




６－フルオロ－Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８１－１）を、実施例１に記載したＮ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成と類似の様式で調製した。

【０６１２】

Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８１－３）を、６－フルオロ－Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８１－１）から、実施例４０について記載した手順と類似の様式で調製した。

【０６１３】

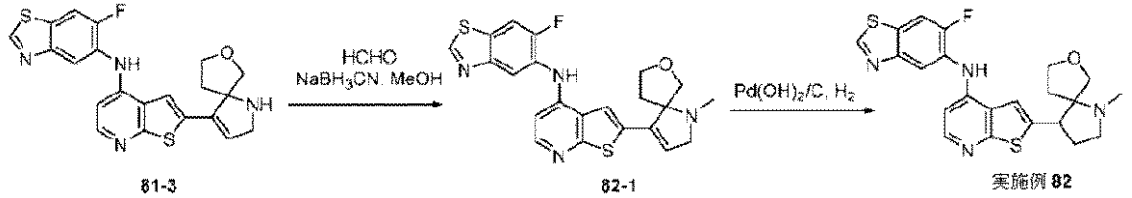
Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエ

ノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８１－３、１００ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を６５℃で３日間、水素雰囲気（２ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。次の勾配条件を使用した分取ＨＰＬＣにより、残渣を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏＬ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７．５分間で１５％Ｂから４８％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ：６．６５。精製により、Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例８１、２５．８ｍｇ、２５％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．２２ （ｓ，１Ｈ），８．１２ － ８．０３ （ｍ，２Ｈ），７．５６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １．８，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．２３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．６，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９ － ３．７２ （ｍ，３Ｈ），３．６４ － ３．４９ （ｍ，２Ｈ），３．２８ － ３．０１ （ｍ，２Ｈ），２．５５ － ２．４０ （ｍ，１Ｈ），２．３１ － ２．０３ （ｍ，２Ｈ），１．９０ － １．６５ （ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６１４】

実施例８２：６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４５８】




６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８２－１）を、Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８１－３）から、実施例４１に記載した手順と類似の様式で調製した。

【０６１５】

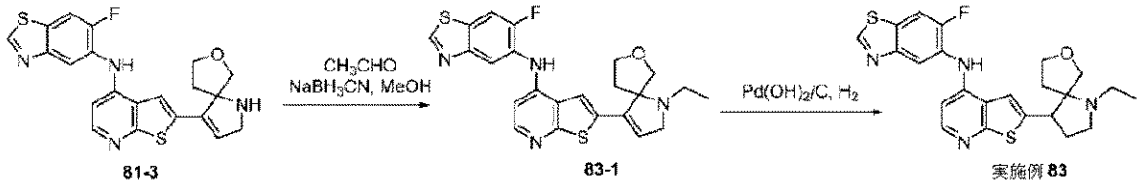
６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８２－１、１００ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を３日間６５℃で、水素雰囲気（２ａｔｍ）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏＬ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分間で２５％Ｂから４２％Ｂ。精製により、６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例８２、２１．２ｍｇ、２１％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．２２ （ｓ，１Ｈ），８．１２ － ８

．０２（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１６】

実施例８３：Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４５９】




Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８３－１）を、Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８１－３）から、実施例４４に記載した手順と類似の様式で調製した。

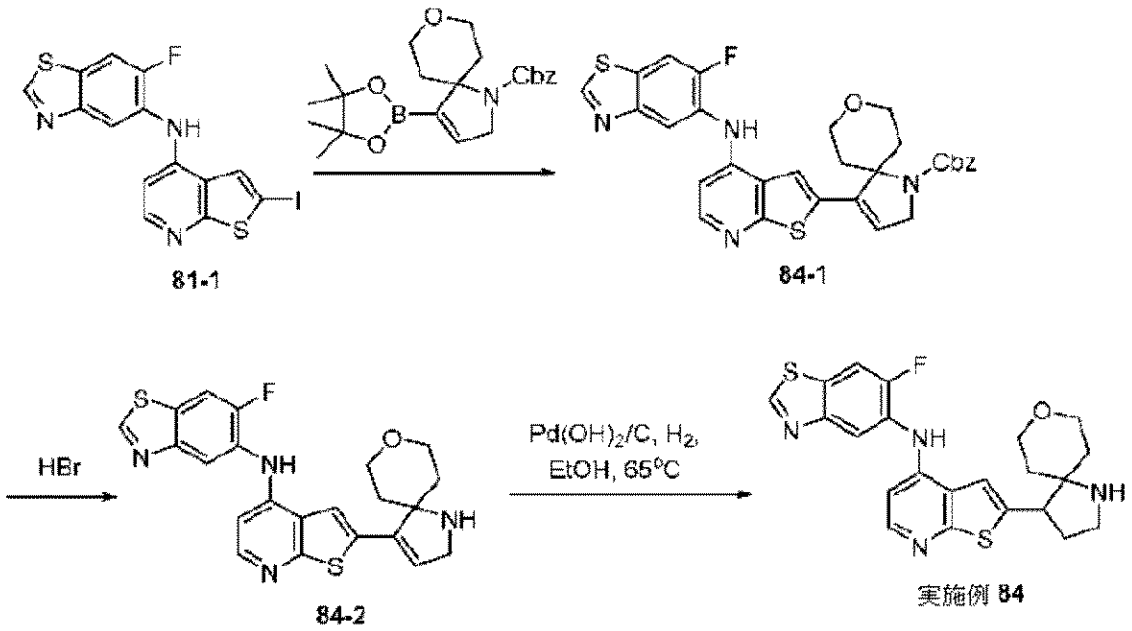
【０６１７】

Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８３－１、６０ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（６０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を４８時間６０℃で、Ｈ$_{2}$雰囲気（バルーン）下で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、３０ｍｇの淡黄色の固体を得た。得られた固体を分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ、１０ｕｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分間で２０％Ｂから３０％Ｂ；Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例８３、１６．８ｍｇ、２８％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．７２－３．４２（ｍ，４Ｈ），２．９０－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．２，３．７Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１８】

実施例８４：Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４６０】




Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８４－２）を、６－フルオロ－Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８１－１）から、実施例４６について記載した手順と類似の様式で調製した。

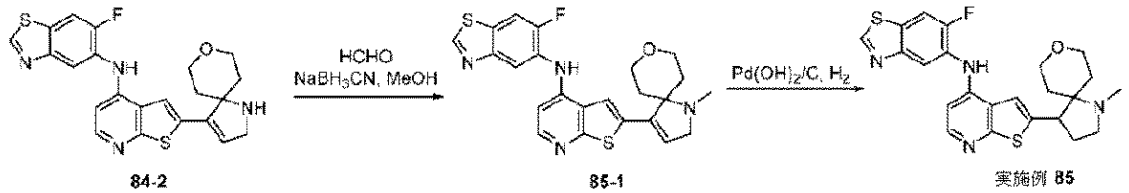
【０６１９】

Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８４－２、１００ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０ｍＬ）に、無水Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を２４時間６５℃で、水素雰囲気（２ａｔｍ）下で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏＬ／Ｌ　$NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７．５分間で８％Ｂから５５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ：６．９８。精製により、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例８４、３１．１ｍｇ、３１％）を白色の固体として得た。$^1$ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．２０（ｓ，１Ｈ），８．１１－８．００（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｄｄ，Ｊ＝５．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．５－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２０】

実施例８５：６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４６１】




84-2　　85-1　　実施例 85

６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８５－１）を、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８４－２）から、実施例４１について記載した手順と類似の様式で調製した。

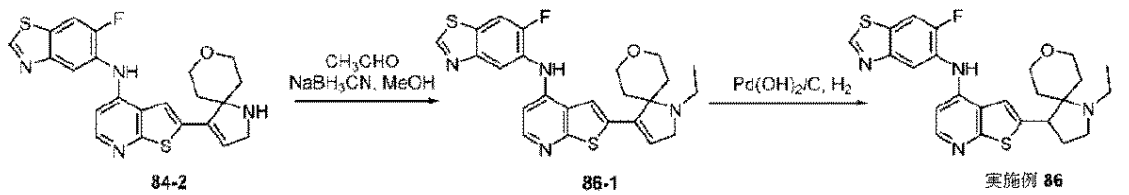
【０６２１】

６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８５－１、９０ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０．０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（９０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。反応混合物を６０℃で一晩、水素の雰囲気（バルーン）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で１０％Ｂから４０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ：６．９５分。精製により、６－フルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例８５、４１．９ｍｇ、４６％）をオフホワイトの固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝６．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８０（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２２】

実施例８６：Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４６２】




84-2　　86-1　　実施例 86

Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８６－１）を、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロ

ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８４－２）から、実施例４７について記載した手順と類似の様式で調製した。

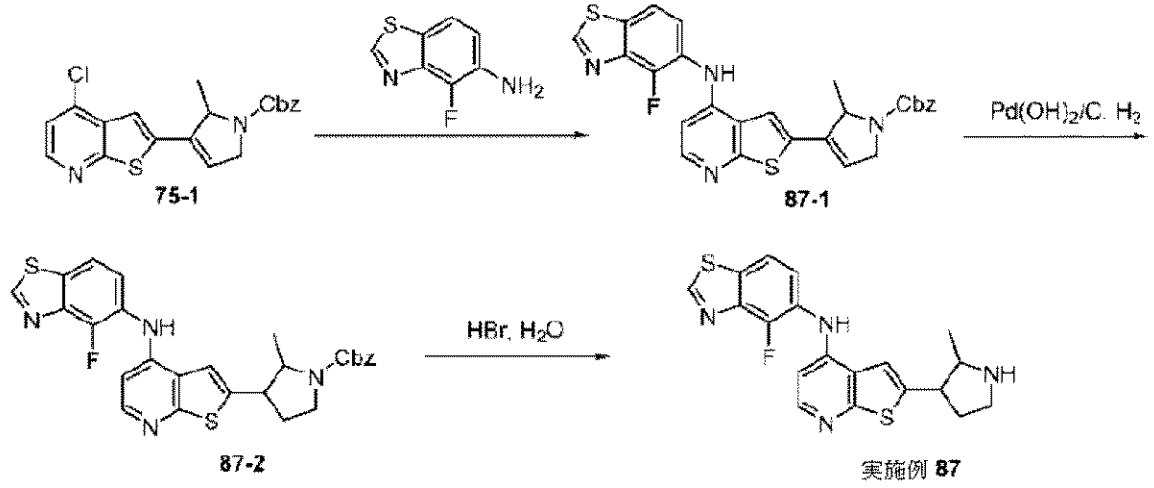
【０６２３】

Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８６－１、１００ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０．０ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１００ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を４８時間６０℃で、Ｈ$_2$雰囲気（バルーン）下で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体を分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で１０％Ｂから３０％Ｂ；Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例８６、４８．８ｍｇ、４８％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．９４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．４４（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．３４－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３１－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２４】

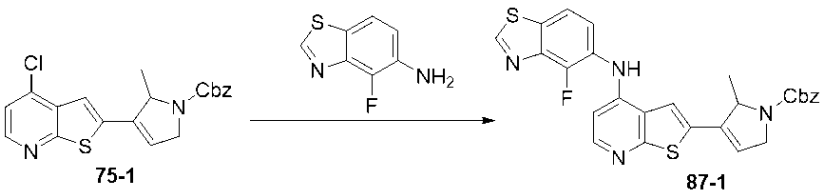
実施例８７：４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４６３】




３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジルの合成

【化４６４】

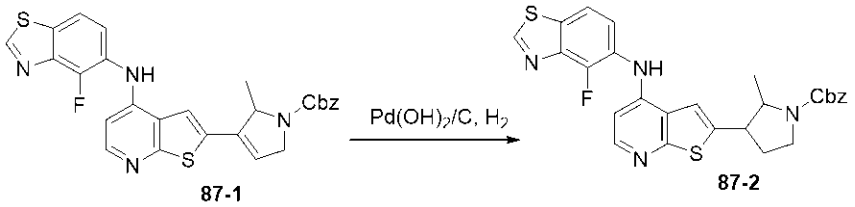


３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（７５－１、３８４ｍｇ、１．０００ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（１８４ｍｇ、１．１００ｍｍｏｌ、１．１０当量）、$G_3$－ＢｒｅｔＰｈｏｓ（９０ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び$K_2CO_3$（３８６ｍｇ、２．９９０ｍｍｏｌ、３．００当量）を、ｔｅｒｔ－ブタノール（１０．０ｍＬ）に溶解させた。得られた混合物を６０℃で一晩、$N_2$雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（酢酸エチル：石油エーテル＝１：１）によって精製して、３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（８７－１、２２０ｍｇ、４３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２５】

３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボン酸ベンジルの合成

【化４６５】

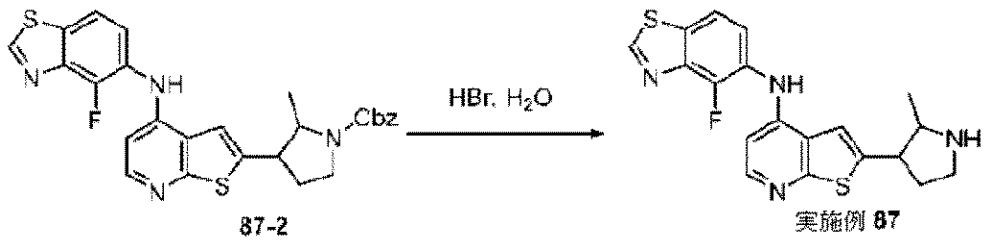



３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（８７－１、２２０ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ、１．００当量）をエタノール（４２．０ｍＬ）に溶解させ、次いでＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２１２ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。反応混合物を６０℃で一晩、$H_2$（バルーン）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（酢酸エチル：石油エーテル＝１：１）によって精製して、３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボン酸ベンジル（８７－２、９０ｍｇ、４１％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２６】

４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミンの合成

【化４６６】



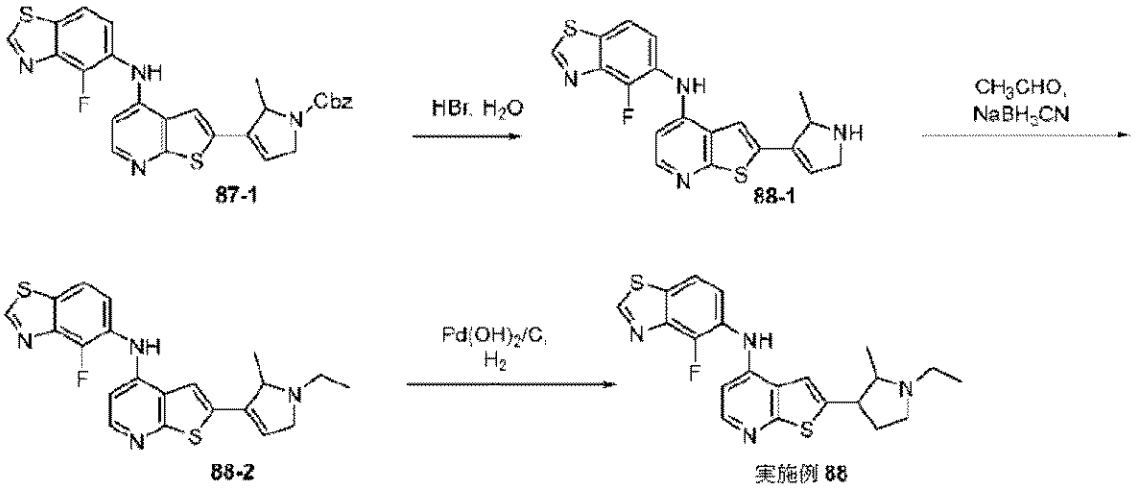

３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボン酸ベンジル（８７－２、８０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）を臭化水素酸（水中４０％、５

．０ｍＬ）に溶解させ、反応溶液を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で５％Ｂから３０％Ｂ；４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例８７、４１．３ｍｇ、７０％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－３．４５（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６２７】

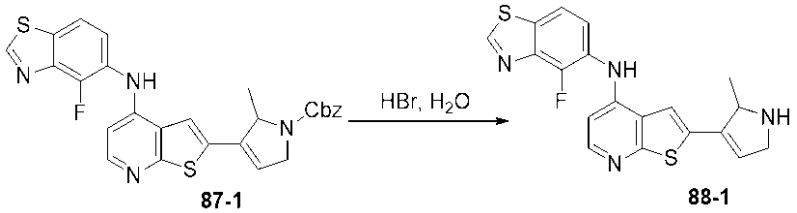
実施例８８：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４６７】




４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４６８】



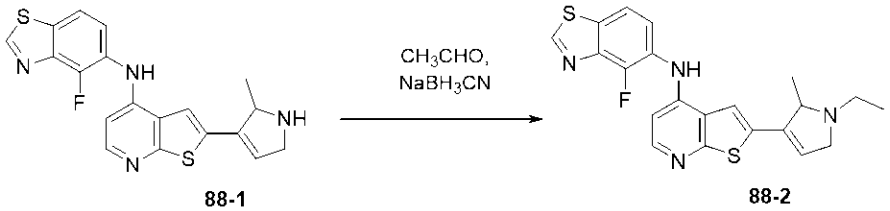

３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（８７－１、２１０ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＨＢｒ溶液（$Ｈ_{2}Ｏ$中４０％、１０．０ｍＬ）を、室温で４時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を蒸発乾固し、アセトンで洗浄して、４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８８－１

、２２０ｍｇ、粗製）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２８】

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４６９】

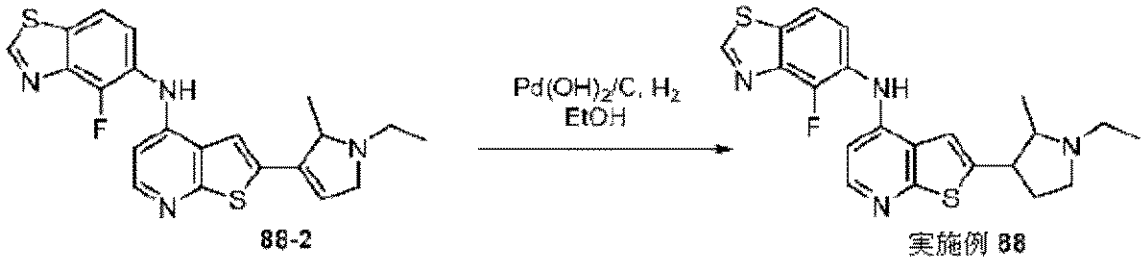



４－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８８－１、１９０ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、$CH_3COOH$（１滴）、$CH_3CHO$（９０ｍｇ、２．０５１ｍｍｏｌ、５．００当量）及び$NaBH_3CN$（７７ｍｇ、１．２３２ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた混合物を室温で１時間攪拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を$NaHCO_3$（飽和水溶液、１００ｍｌ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×１００ｍｌ）で抽出し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８／１）によって精製して、Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８８－２、８０ｍｇ、４８％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２９】

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４７０】



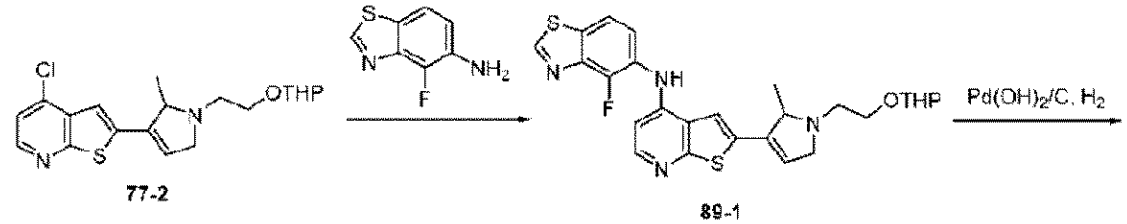

Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（８８－２、８０ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（２０．０ｍＬ）に、$Pd(OH)_2$／Ｃ（８０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を加えた。得られた混合物を４８時間６０℃で、$H_2$雰囲気（バルーン）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８／１）及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤ　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分間で１０％Ｂから３０％Ｂ）によって精製して、Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例８８、８

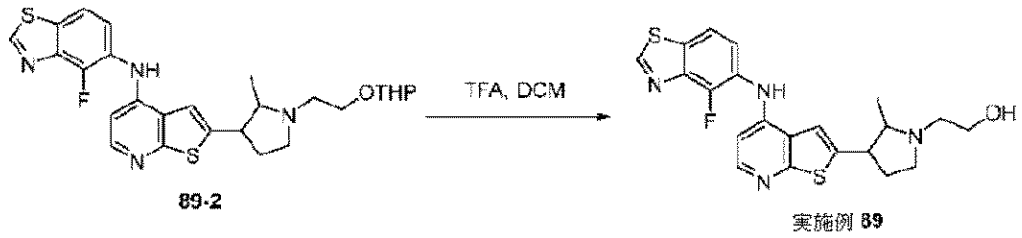
．４ｍｇ、１０％）をオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．４１ （ｓ，１Ｈ），８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４ （ｓ，１Ｈ），７．６４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．８，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．３１ － ４．３０ （ｍ，１Ｈ），４．０９ － ４．００ （ｍ，１Ｈ），３．９８ － ３．８０ （ｍ，１Ｈ），３．５４ － ３．４５ （ｍ，１Ｈ），３．３４ － ３．２５ （ｍ，２Ｈ），２．７２ － ２．６８ （ｍ，１Ｈ），２．５６ － ２．４８ （ｍ，１Ｈ），１．４５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．３０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６３０】

実施例８９：２－（３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化４７１】



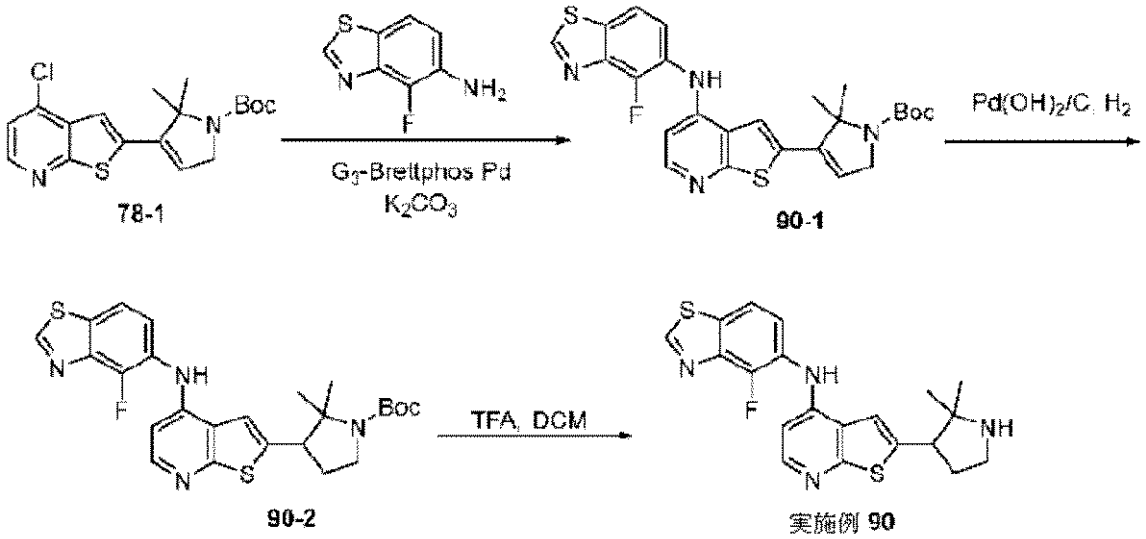




実施例８９を、４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７７－２）から、実施例７７について記載した手順と類似の様式で調製して、２－［３－［４－［（４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）アミノ］チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－メチルピロリジン－１－イル］エタノール（実施例８９）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ） δ ９．４１ （ｓ，１Ｈ），８．２９ （ｂｒｓ，１Ｈ），８．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６ （ｓ，１Ｈ），７．６８ － ７．５９ （ｍ，１Ｈ），６．７６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．３５ － ４．２０ （ｍ，１Ｈ），４．１０ － ３．８９ （ｍ，３Ｈ），３．８０ － ３．４０ （ｍ，４Ｈ），２．８０ － ２．４０ （ｍ，２Ｈ），１．５９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．３０ （ｂｒｓ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２９ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６３１】

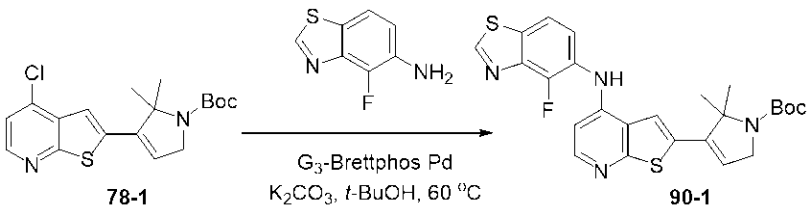
実施例９０：Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４７２】




３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化４７３】

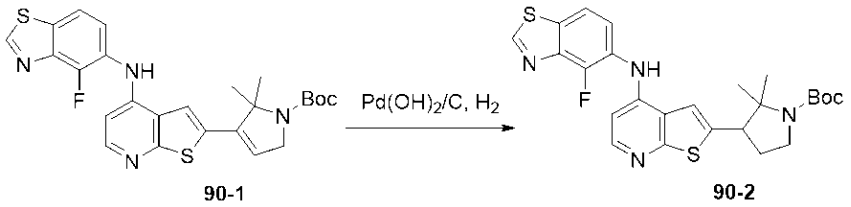



窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの封管に、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－１、３００ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（１３８ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、$K_2CO_3$（３４０ｍｇ、２．４７０ｍｍｏｌ、３．００当量）、$G_3$－ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（７４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びｔｅｒｔ－ブタノール（１０．０ｍＬ）を入れた。得られた溶液を４時間６０℃で撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲル（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）でのカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０－１、２８０ｍｇ、６９％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３２】

３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化４７４】



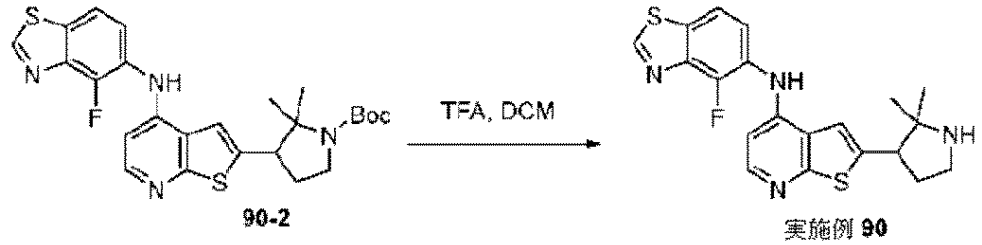

90-1　　90-2

３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０－１、２６０ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（１０．０ｍＬ）に、１０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２６０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）を窒素雰囲気下で加えた。溶液を脱気し、水素を再充填した。反応混合物を７日間６０℃で、Ｈ$_2$雰囲気（２．０ａｔｍ．）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０－２、２００ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３３】

Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミンの合成

【化４７５】




90-2　　実施例 90

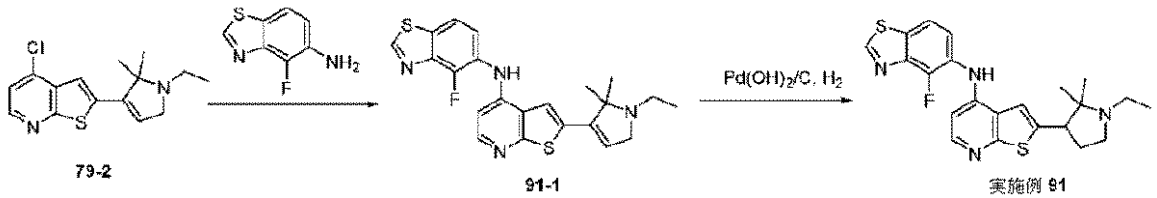
３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０－２、８５ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（４．０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で３０分間加えた。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ、１０ｕｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で５％Ｂから２５％Ｂ。精製により、Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例９０、２１．８ｍｇ、３２％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３４】

実施例９１：Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエ

ノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４７６】



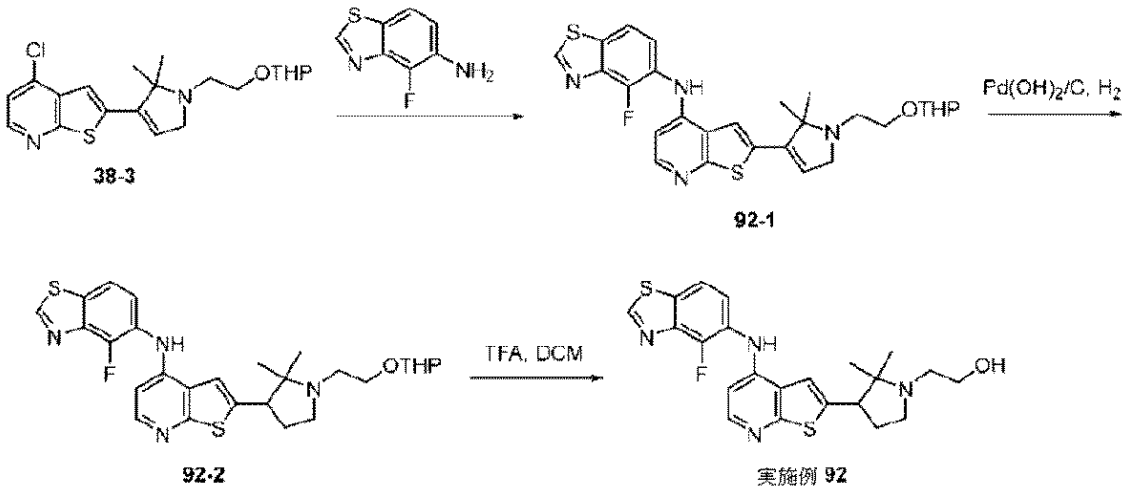

79-2　91-1　実施例 91

実施例９１を、４－クロロ－２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７９－２）から、実施例７９について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンを白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６０（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．７６（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５９（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６３５】

実施例９２：２－（３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成の合成

【化４７７】




38-3　92-1　92-2　実施例 92

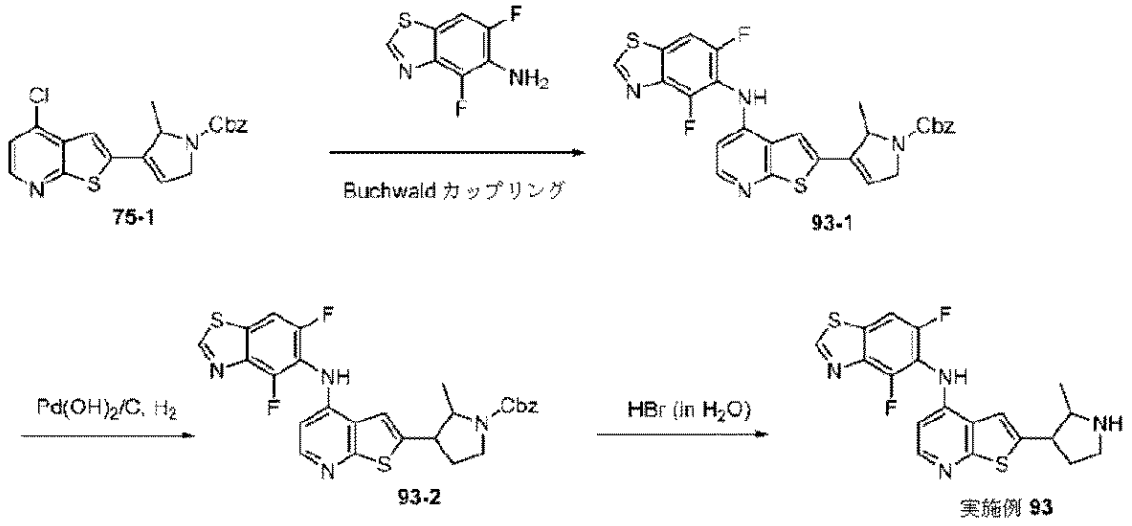
実施例９２を、４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（３８－３）から、実施例８０について記載した手順と類似の様式で調製して、２－（３－（４－（（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オール（実施例９２）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．８３（

ｍ，４Ｈ），３．７０－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５７（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３６】

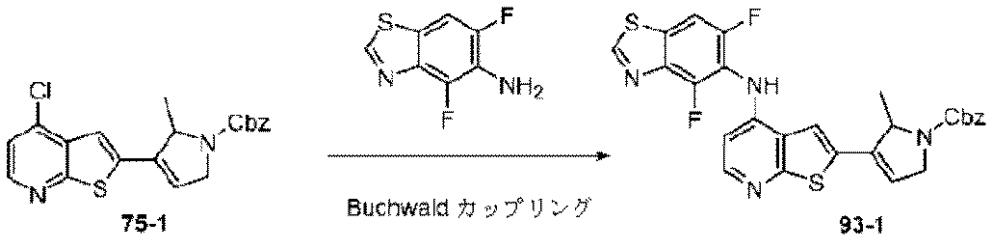
実施例９３：４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４７８】




３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジルの合成

【化４７９】

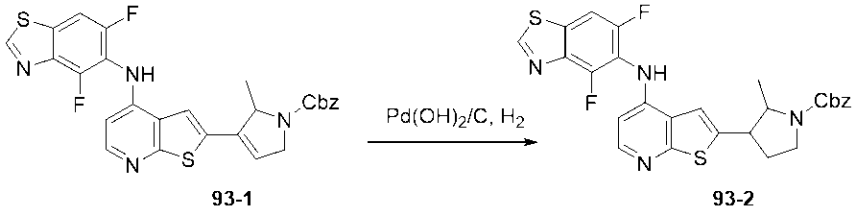



３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（７５－１、３００ｍｇ、０．７８１ｍｍｏｌ、１．００当量）、４，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（１４５ｍｇ、０．７８１ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｇ３－ＢｒｅｔＰｈｏｓＰｄ（８０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び$K_2CO_3$（２４７ｍｇ、２．３４３ｍｍｏｌ、３．００当量）のｔ－ＢｕＯＨ溶液（１０．０ｍＬ）を、５０ｍｌの丸底フラスコに入れた。フラスコを空にし、窒素を３回フラッシュした。得られた混合物を９０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、炭酸ナトリウムで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル／石油エーテル（１／１０）で溶出させて、所望の生成物３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（９３－１、１９０ｍｇ、４６％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ＋Ｈ］＋．＼

【０６３７】

３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボン酸ベンジルの合成

【化４８０】



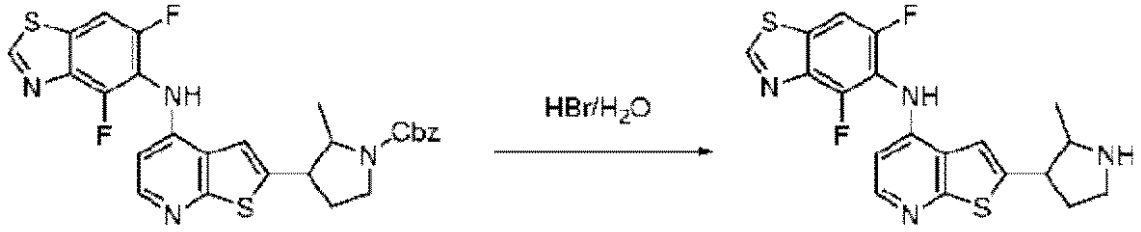

93-1　　93-2

３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ベンジル（９３－１、１９０ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１９０ｍｇ、１．００ｗ／ｗ）のエタノール溶液（２０．０ｍＬ）を空にし、水素を３回フラッシュした。混合物を６０℃で１５時間、水素の雰囲気（バルーン）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物９３－２を得て、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３８】

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４８１】




93-2　　実施例 93

３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボン酸ベンジル（粗製９３－２、９０ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＨＢｒ溶液（$H_2O$中３．０ｍｌ）を、室温で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢ ｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で１０％Ｂから５２％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．２２分）によって精製して、所望の生成物４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例９３、３０．０ｍｇ、４５％）を無色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．７，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２６－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３９】

キラル分離：

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ、２．０×２５ｃｍ（５ｕｍ）；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　$NH_3$・ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：２０ｍＬ／分；３０％Ｂに１８分間維持。

【０６４０】

実施例９３ａ：淡黄色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９０（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：Ｒｅｇ－ＡＤ　０．４６×１０ｃｍ、５ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１．００ｍＬ／分；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．３６７分。

【０６４１】

実施例９３ｂ：淡黄色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．００－７．９５（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ－１２２．０８，－１２７．００．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：Ｒｅｇ－ＡＤ　０．４６×１０ｃｍ、５ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１．００ｍＬ／分；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：６．８４８分。

【０６４２】

実施例９３ｃ：淡黄色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－７．９６（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７４（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５３（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：Ｒｅｇ－ＡＤ　０．４６×１０ｃｍ、５ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１．００ｍＬ／分；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７．６７６分。

【０６４３】

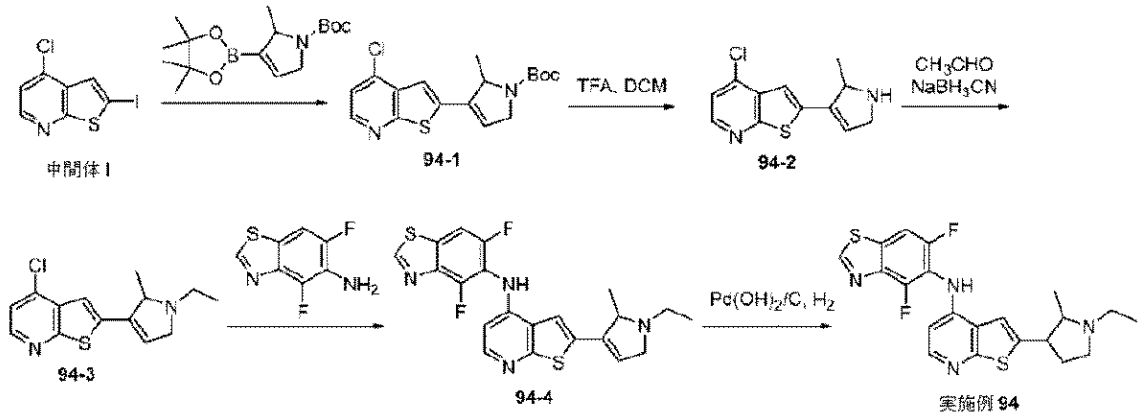
実施例９３ｄ：淡黄色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．００－７．９５（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７３（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５３（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：Ｒｅｇ－ＡＤ　０．４６×１０ｃｍ、５ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１．００ｍＬ／分；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：９．２８７分。

【０６４４】

実施例９４：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２

，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４８２】




３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９４－１）を、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－１）について実施例７８に記載した手順と類似の様式で調製した。

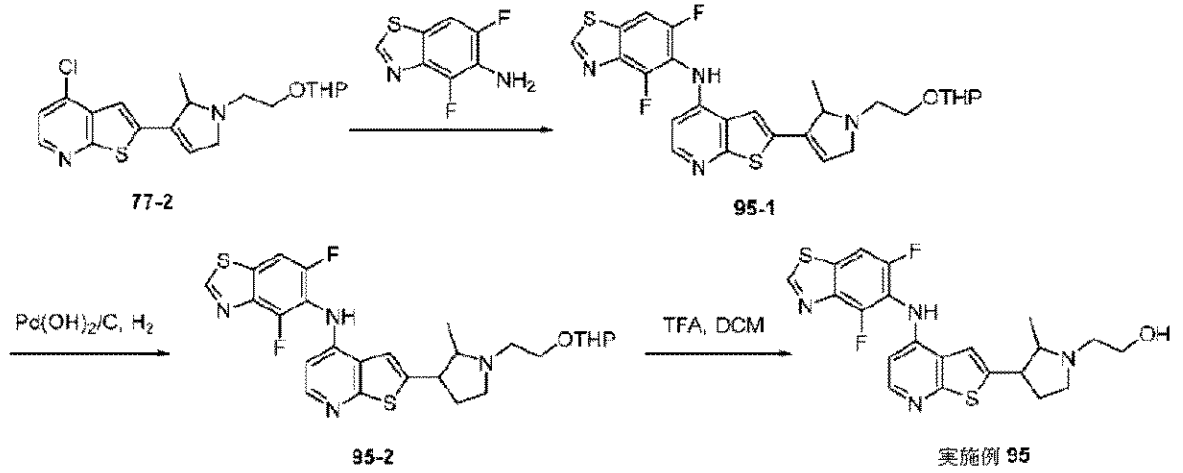
【０６４５】

実施例９４を、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９４－１）から、実施例７９について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミンをオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｑ，Ｊ＝６．５，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．０１（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．２６－１．１５（ｍ，Ｊ＝３８．７ Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６４６】

実施例９５：２－（３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－ピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化４８３】

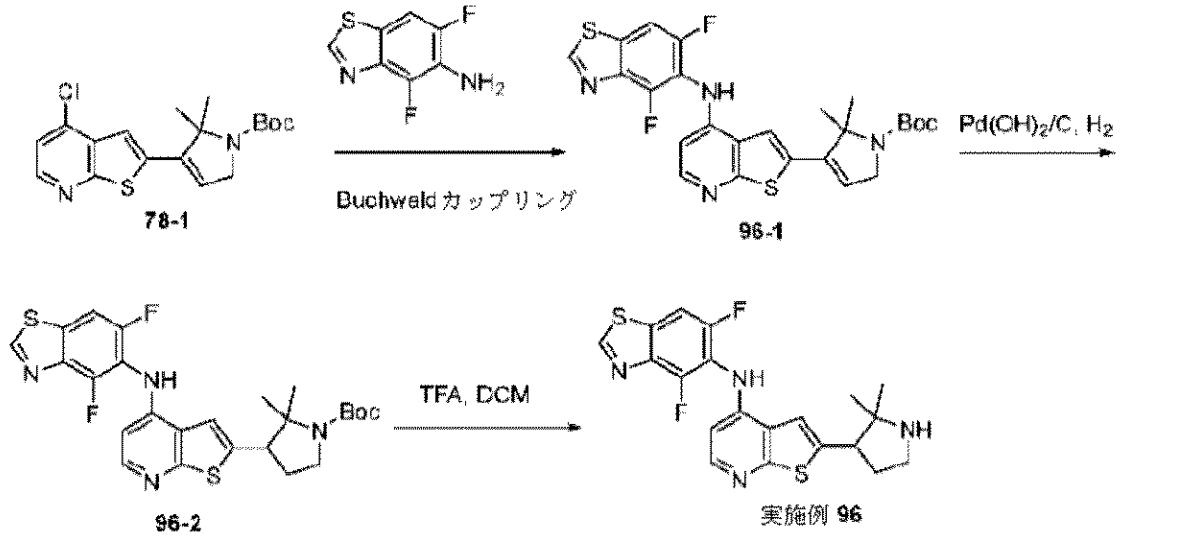



実施例９５を、４－クロロ－２－（２－メチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７７－２）から、実施例７７について記載した手順と類似の様式で調製して、所望の生成物２－（３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールを無色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ），３．８１－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．３３（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｓ，１Ｈ），１．３１（ｓ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６４７】

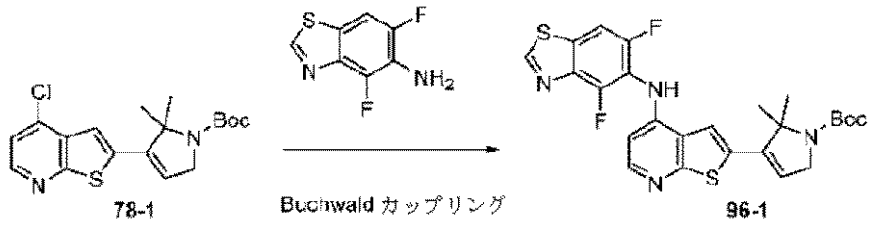
実施例９６：Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４８４】




３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化４８５】

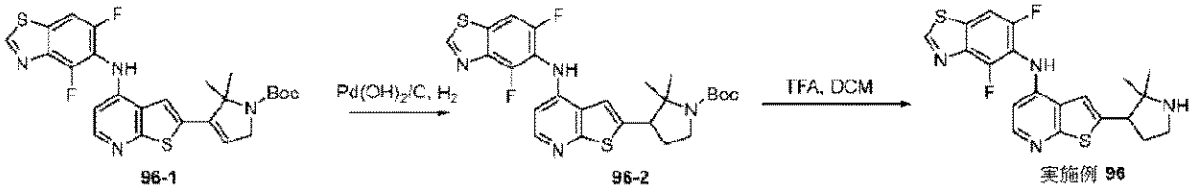



３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８－１、１５０ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むｔ－ＢｕＯＨ（１５．０ｍＬ）の撹拌溶液に、４，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（７６ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ－Ｇ$_3$ Ｐｄ（３７ｍｇ、０．０４１１ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び$K_2CO_3$（１７０ｍｇ、１．２３３ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。得られた混合物を６０℃で８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固させ、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、３－（４－（（４，６－ジフルオロ－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９６－１、１４０ｍｇ、６６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４８】

Ｎ－（２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４８６】




実施例９６を、実施例９０について記載した手順に従って調製して、Ｎ－［２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７３．１ｍｇ、５２％）のＴＦＡ塩形態を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４９】

キラル分離：

カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＤ－２、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_3$・ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＩＰＡ；流速：１８ｍＬ／分；５０％Ｂに２１分間維持；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ１：１０．８２２；ＲＴ２：１４．９８９；注入量：０．６ｍｌ；実行回数：１０）により、所望の生成物を得た。

【０６５０】

実施例９６ａ：白色の固体。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．４０

（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６３（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ）．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＩＰＡ＝５０：５０；流速：１ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ１：１．４９１分。

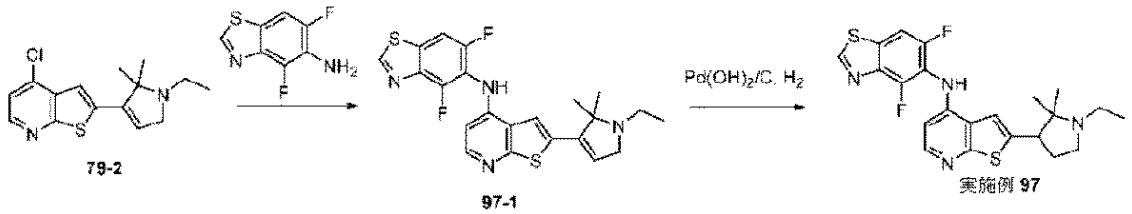
【０６５１】

実施例９６ｂ：白色の固体。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６３（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ）．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＩＰＡ＝５０：５０；流速：１ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ：２．０８７分。

【０６５２】

実施例９７：Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４８７】

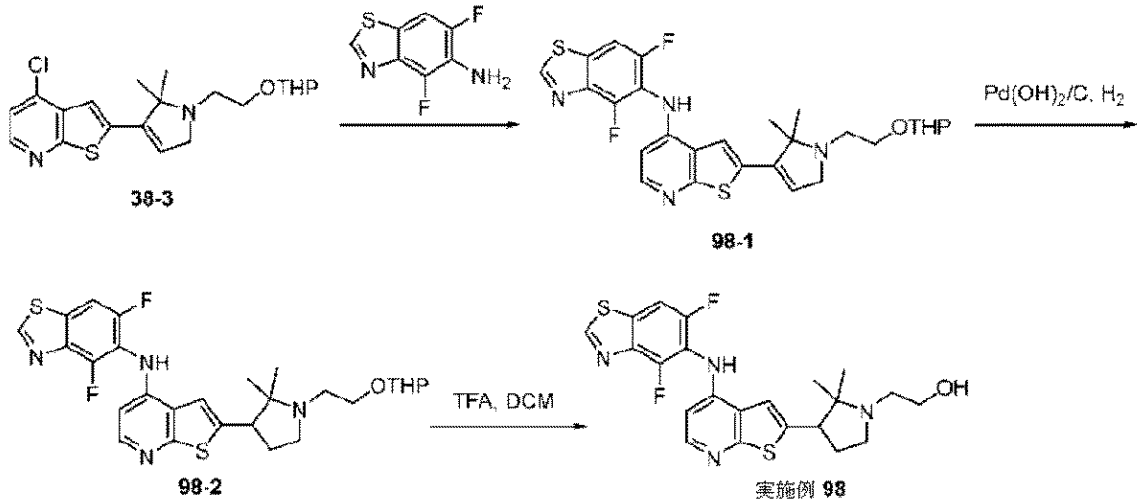



実施例９７を、４－クロロ－２－（１－エチル－２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（７９－２）から、実施例７９について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（２－（１－エチル－２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンを白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．８６（ｍ，１Ｈ），６．７４－６．６３（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６５３】

実施例９８：２－（３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールの合成

【化４８８】

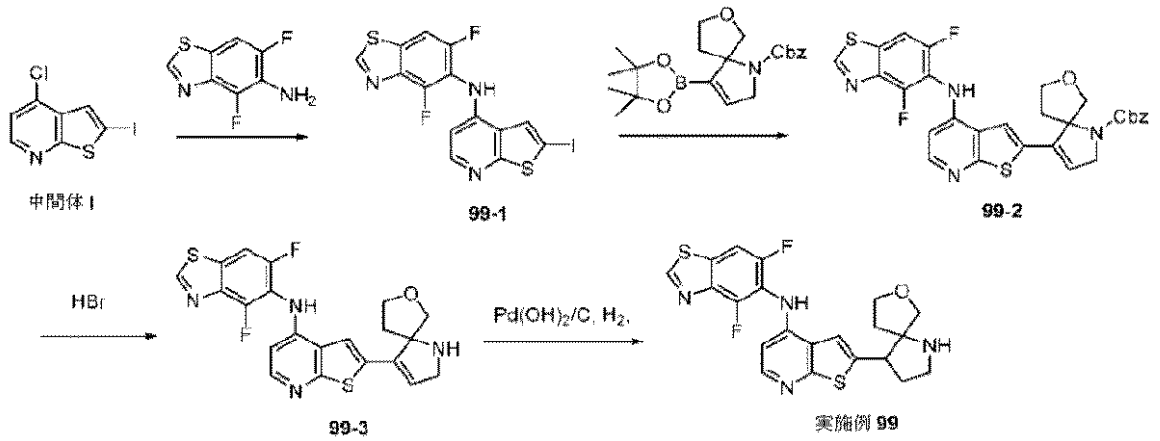



実施例９８を、４－クロロ－２－（２，２－ジメチル－１－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（３８－３）から、実施例８０について記載した手順と類似の様式で調製して、２－（３－（４－（（４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）アミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）エタン－１－オールを白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３５（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２６（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６５４】

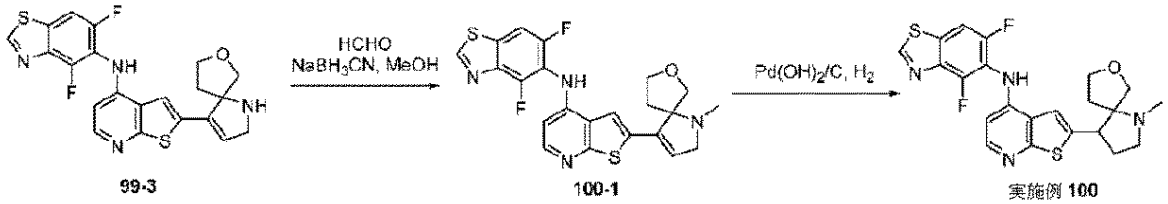
実施例９９：Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４８９】



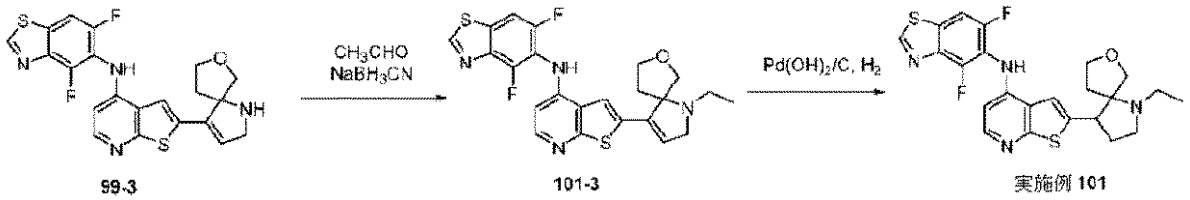

４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（９９－１）を、実施例１に記載したＮ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンと類似の様式で調製した。

【０６５５】
Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（９９－３）を、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（９９－１）から、実施例４０について記載した手順と類似の様式で調製した。
【０６５６】
実施例９９を、Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（９９－３）から、実施例８１について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンをオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｔ，Ｊ＝６．６，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１０．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－３．９６（ｍ，３Ｈ），３．９２－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０６５７】
実施例１００：４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成
【化４９０】




実施例１００を、Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（９９－３）から、実施例８２について記載した手順と類似の様式で調製して、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（３１．５ｍｇ、３８％）をオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｄｔ，Ｊ＝６．８，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，３Ｈ），２．８０－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．１７（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０６５８】
実施例１０１：Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４９１】

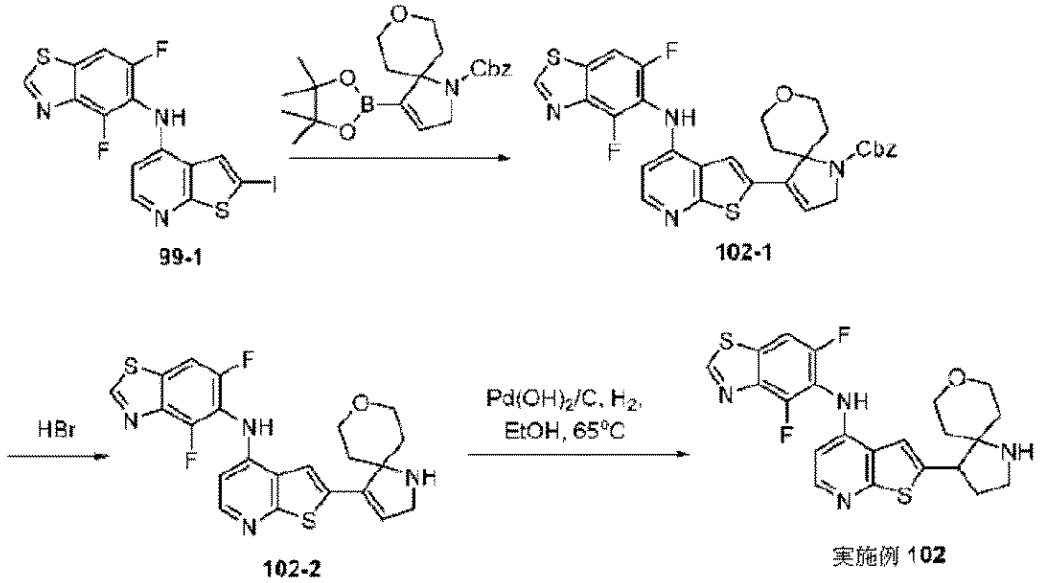



実施例１０１を、Ｎ－（２－（７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（９９－３）から、実施例８３について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（２－（１－エチル－７－オキサ－１－アザスピロ［４．４］ノナン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンをオフホワイトの固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄｔ，Ｊ＝６．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２３－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．７８－３．４１（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．１９（ｍ，４Ｈ），１．４７－１．４２（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６５９】

実施例１０２：Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４９２】




Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１０２－２）を、実施例４６について記載した手順に従って調製した。

【０６６０】

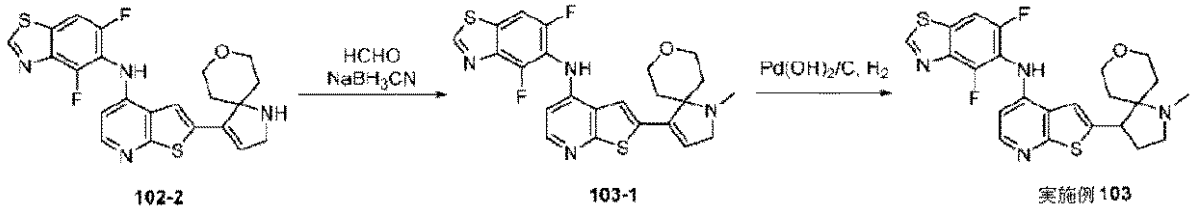
実施例１０２を、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１０２－２）から、実施例８４について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンを白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノー

ル－$d_4$）δ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），６．４１－６．３５（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．３１－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．５８－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３８（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６１】

実施例１０３：４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４９３】

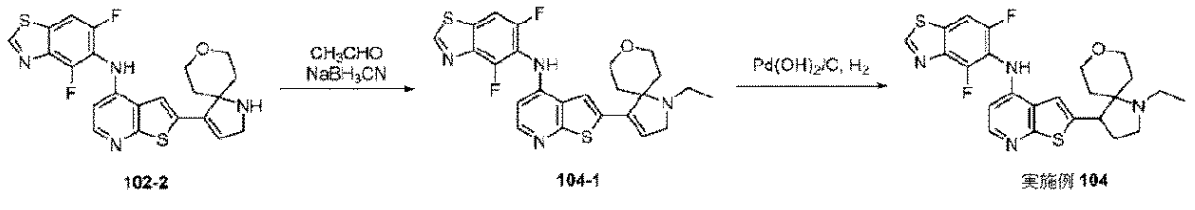



実施例１０３を、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１０２－２）から、実施例８５について記載した手順と類似の様式で調製して、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－メチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（２１．１ｍｇ、１６％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３３（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），６．３６－６．３０（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．３０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４７３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６２】

実施例１０４：Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４９４】



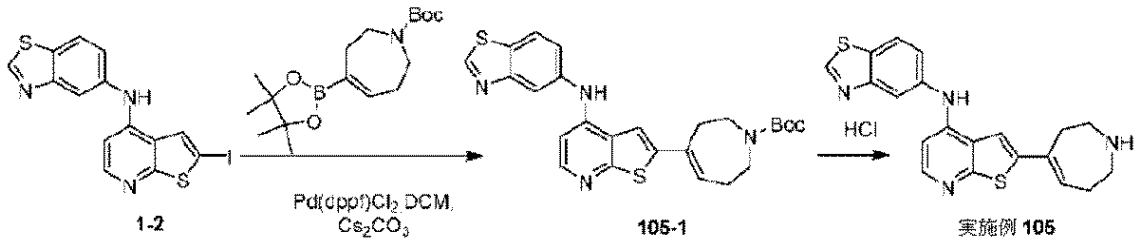

実施例１０４を、Ｎ－（２－（８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカ－３－エン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１０２－２）から、実施例８６について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（２－（１－エチル－８－オキサ－１－アザスピロ［４．５］デカン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４，６－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンを白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．３３（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６３】

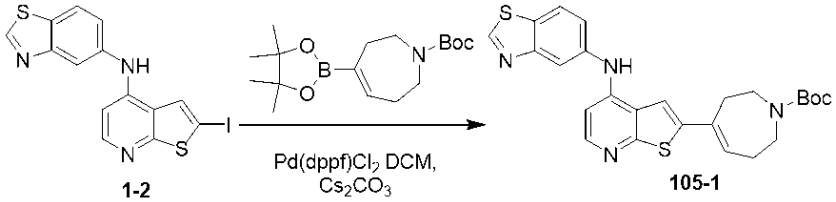
実施例１０５：Ｎ－（２－（２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４９５】




４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化４９６】

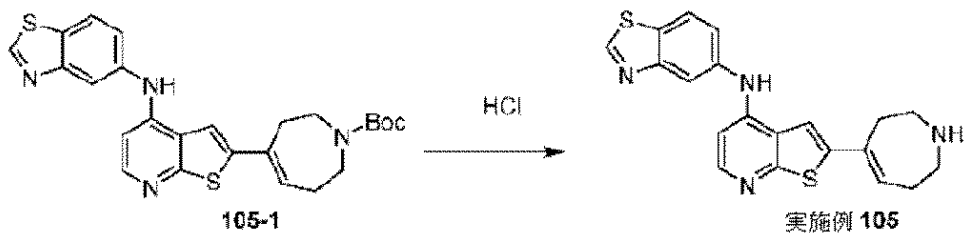



Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１－２、８４４ｍｇ、２．１００ｍｍｏｌ、１．１０当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３，６，７－テトラヒドロアゼピン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、１．８６０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$Cs_2CO_3$（１．８ｇ、５．５７０ｍｍｏｌ、３．００当量）を含む１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・ＤＣＭ（１５１ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を窒素雰囲気下で加えた。得られた混合物を４時間７０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０５－１、６５０ｍｇ、７３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６６４】

Ｎ－（２－（２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４９７】



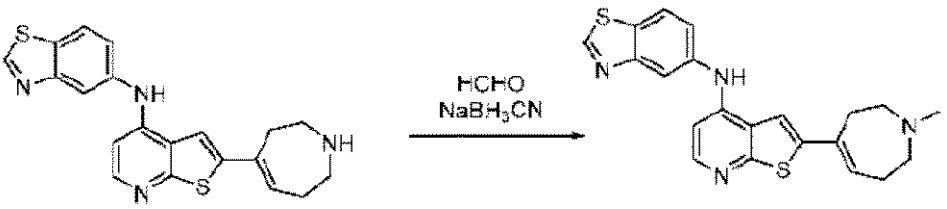

105-1　　実施例105

４－［４－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２，３，６，７－テトラヒドロアゼピン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０５－１、８０ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ、１．００当量）の１，４－ジオキサン溶液（３ｍＬ）に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、５ｍＬ）を加えた。反応が完了したことをＬＣＭＳが示すまで、混合物を室温で攪拌した。固体を濾過によって収集し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ １８ ＯＢＤ １９×２５０ｍｍ、１０ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分間で４５％Ｂから５５％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：７分）によって精製して、Ｎ－（２－（２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１０５、３７．９ｍｇ、４５％）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．４２（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６６５】

実施例１０６：Ｎ－（２－（１－メチル－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化４９８】



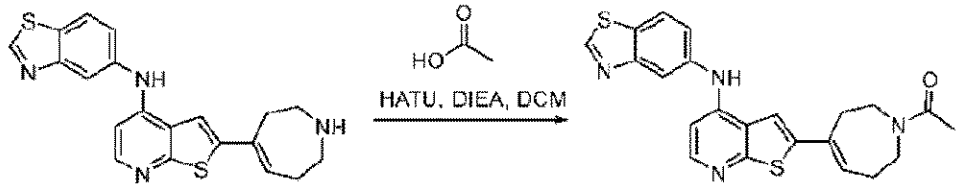

実施例105　　実施例106

実施例１０６を、Ｎ－（２－（２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１０５）から、実施例２について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（２－（１－メチル－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンを淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０６（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８４（ｍ，４Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．８８（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６６６】

実施例１０７：１－（４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－イル）エタン－１－オンの合成

【化４９９】



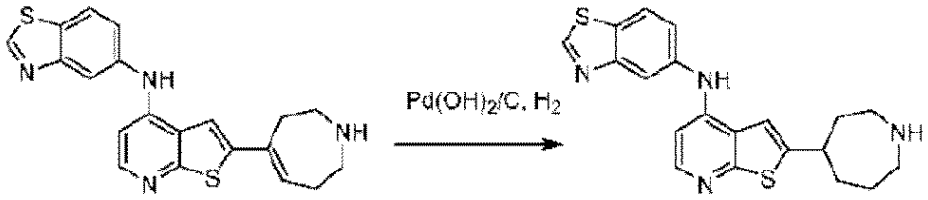

実施例 105　　実施例 107

実施例１０７を、Ｎ－（２－（２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１０５）から、実施例９について記載した手順と類似の様式で調製して、１－（４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－イル）エタン－１－オン（４３．４ｍｇ、２２％）を黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｔ，Ｊ＝７．２，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．８８－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．００－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６６７】

実施例１０８：Ｎ－（２－（アゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成の合成

【化５００】




実施例 105　　実施例 108

Ｎ－（２－（２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（実施例１０５、５００ｍｇ、１．３２０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＰｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（５００ｍｇ、３．５７０ｍｍｏｌ、１．００ｗ／ｗ）を含むエタノール（５ｍＬ）の混合物を、２５℃で２時間、Ｈ$_{2}$雰囲気（１～３ａｔｍ）下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（アゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１０８、２００ｍｇ、４０％）を黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄ，

Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．３７（ｍ，５Ｈ），２．６０－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６６８】

実施例１０９：Ｎ－（２－（１－メチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５０１】



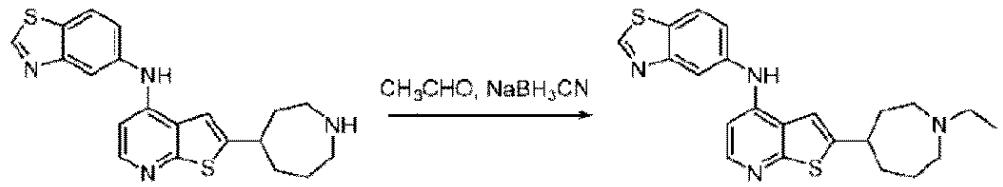

実施例108　　実施例109

実施例１０９を、Ｎ－（２－（アゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１０８）から、実施例２について記載した手順と類似の様式で調製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－メチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（７．９ｍｇ、１５％）を黄色の油状物として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．９３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６６９】

実施例１１０：Ｎ－（２－（１－エチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５０２】




実施例108　　実施例110

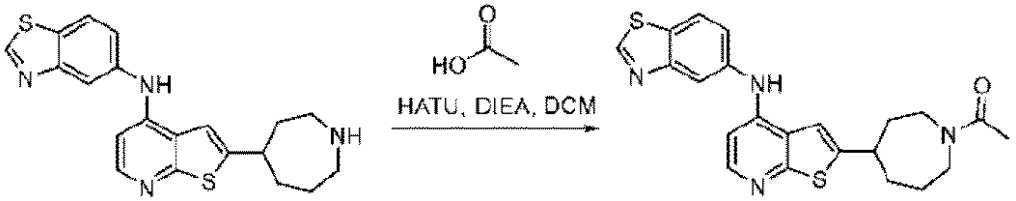
実施例１１０を、Ｎ－（２－（アゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１０８）から、実施例５について記載した手順と類似の様式で調製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－エチルアゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（３０．７ｍｇ、２８％）を黄色の油状物として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．３６－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．３８（ｍ，７Ｈ），２．７２－１．７２（ｍ，６Ｈ），１．５８－１．３０（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６７０】

実施例１１１：１－（４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ

［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）アゼパン－１－イル）エタン－１－オンの合成

【化５０３】



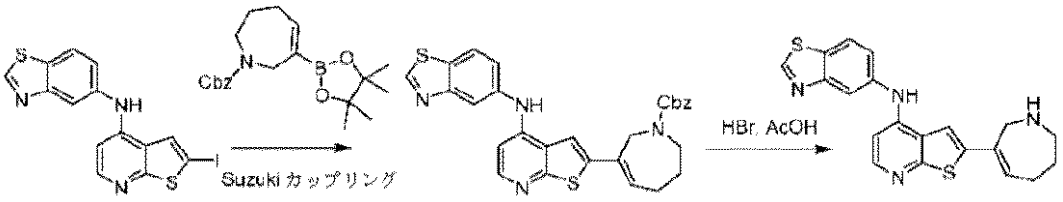

実施例 108　　実施例 111

実施例１１１を、Ｎ－（２－（アゼパン－４－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１０８）から、実施例９について記載した手順と類似の様式で調製して、所望の生成物１－（４－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）アゼパン－１－イル）エタン－１－オンを黄色の油状物として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．４１ （ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２２ （ｍ，２Ｈ），８．１６ （ｓ，１Ｈ），７．７０－７．６０ （ｍ，１Ｈ），７．０５－７．０４ （ｍ，，１Ｈ），４．００－３．８２ （ｍ，１Ｈ），３．７３ － ３．５０ （ｍ，３Ｈ），３．２８－３．２５ （ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２６ （ｍ，２Ｈ），２．２０ （ｓ，３Ｈ），１．９８－１．８３ （ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０６７１】

実施例１１２：Ｎ－（２－（２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

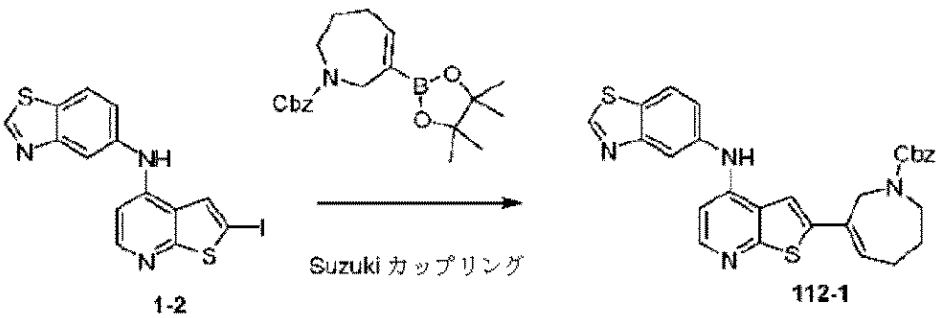
【化５０４】




1-2　　112-1　　実施例 112

６－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－カルボン酸ベンジルの合成

【化５０５】




1-2　　112-1

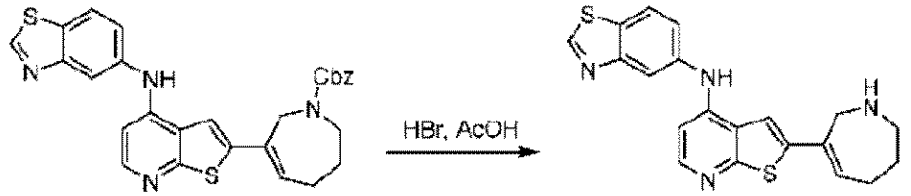
Ｎ－（２－ヨードチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１－２、５００ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３，４，

７－テトラ－ヒドロアゼピン－１－カルボン酸ベンジル（２６２ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（２６．８ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ、０．１０当量）、$Cs_2CO_3$（７１６ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、３．００当量）を含む１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）の混合物を、１００℃で２時間、窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、シリカゲル（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物６－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－カルボン酸ベンジル（１１２－１、３２０ｍｇ、５０％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６７２】

Ｎ－（２－（２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５０６】



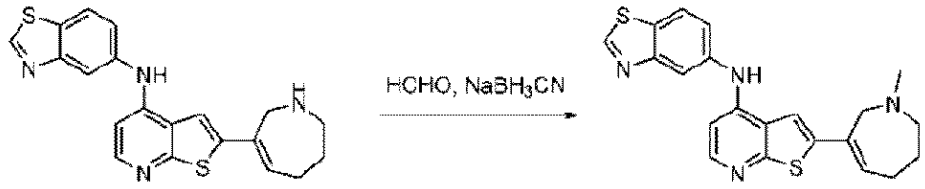

112-1　　実施例 112

６－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－カルボン酸ベンジル（１１２－１、８０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ１．００当量）及びＨＢｒ（酢酸中３０％、４ｍＬ）の混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を水（５０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１１２、２４．９ｍｇ、４１％）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_4$）δ $^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_4$）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０７（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄｔ，Ｊ＝１０．１，４．９Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６７３】

実施例１１３：Ｎ－（２－（１－メチル－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５０７】



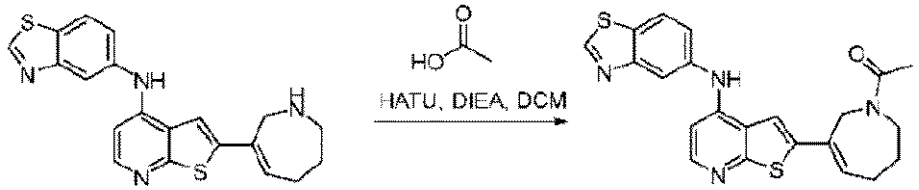

実施例 112　　実施例 113

実施例１１３を、Ｎ－（２－（２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１１２）から、実施例２について記載した手順と類似の様式で調製して、所望の生成物Ｎ－（２－（１－メチル－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンを白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３２ － ８．２１（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．５６ － ４．４８（ｓ，１Ｈ），３．６８ － ３．６３（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｑ，Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．２０ － １．９０（ｓ，３Ｈ）．$^{19}$Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ －７７．０６．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６７４】

実施例１１４：１－（６－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－イル）エタン－１－オンの合成

【化５０８】



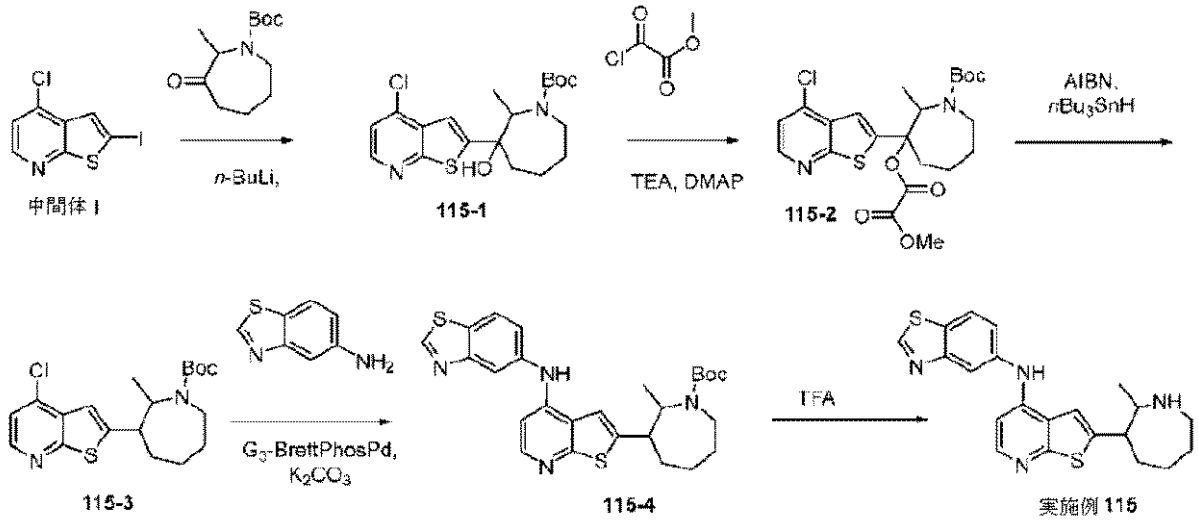

実施例 112　　実施例 114

実施例１１４を、Ｎ－（２－（２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１１２）から、実施例９について記載した手順と類似の様式で調製して、生成物１－（６－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－１－イル）エタン－１－オン（２０．６ｍｇ、２５％）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２５－８．１１（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５８ － ７．４９（ｍ，１Ｈ），６．９５ － ６．９２（ｍ，１Ｈ），６．５６ － ６．２８（ｍ，１Ｈ），４．６１ － ４．５３（ｍ，２Ｈ），３．８０ － ３．７２（ｍ，２Ｈ），２．５２ － ２．３７（ｍ，２Ｈ），２．１０ － ２．２０（ｍ，３Ｈ）．２．０１ － １．８７（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６７５】

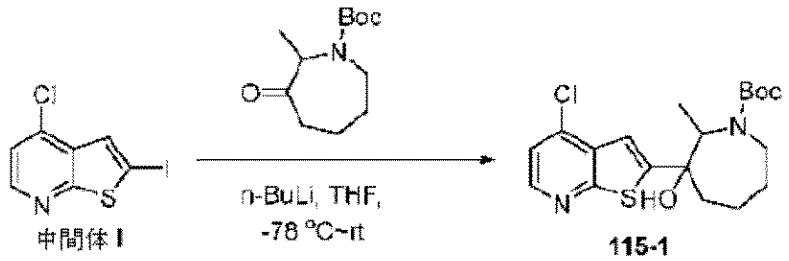
実施例１１５：Ｎ－（２－（２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５０９】




３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５１０】

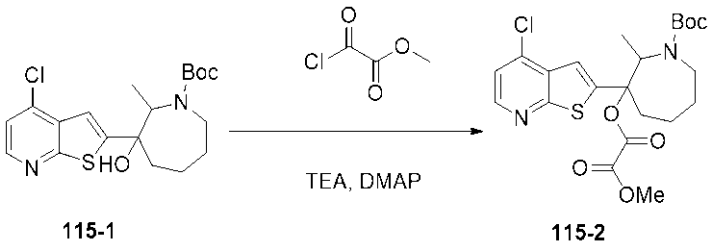



４－クロロ－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン（中間体Ｉ、２．０ｇ、６．７７０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ溶液（１２０．０ｍＬ）に、－７８℃のｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、７．６ｍＬ、６．７７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を窒素雰囲気下で滴加した。得られた混合物を－７８℃で１時間攪拌した。２－メチル－３－オキソアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．２ｇ、９３５．６００ｍｍｏｌ、２．００当量）のＴＨＦ溶液（２０．０ｍＬ）を滴加し、反応溶液を－７８℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を$NH_4Cl$（飽和水溶液、３００．０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２００．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（１：１５）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５－１、２．７ｇ、９７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６７６】

１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－３－イルメチルオキサレートの合成

【化５１１】



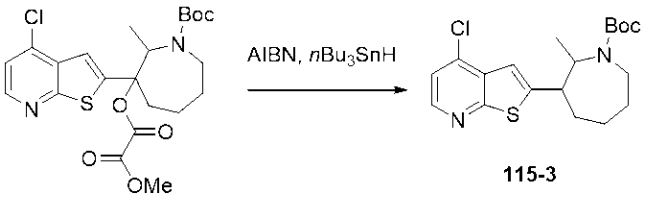

115-1　　115-2

３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５－１、５．６ｇ、１４．１１０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（５０．０ｍＬ）の撹拌溶液に、２－クロロ－２－オキソ－酢酸メチル（３．４ｇ、２８．２２０ｍｍｏｌ、２．００当量）、ＴＥＡ（５．９ｍＬ、４２．３２０ｍｍｏｌ、３．００当量）及びＤＭＡＰ（０．１ｇ、０．７１０ｍｍｏｌ、０．０５当量）を室温で加えた。２時間撹拌した後、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。石油エーテル／酢酸エチル（１６：１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－３－イルメチルオキサレート（１１５－２、６．１ｇ、５１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６７７】

３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５１２】



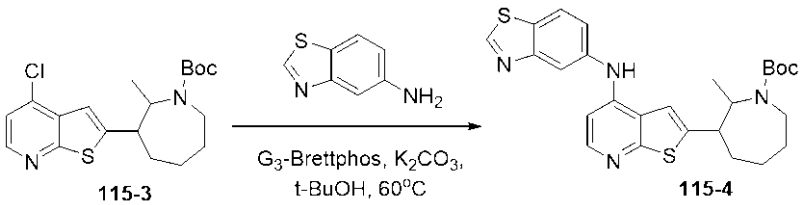

115-2　　115-3

１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－アゼパン－３－イルメチルオキサレート（１１５－２、０．５ｇ、１．０４０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び水素化トリブチル錫（０．６ｇ、２．０７０ｍｍｏｌ、２．００当量）のトルエン溶液（２０．０ｍＬ）を、１５分間$N_2$を通気することによって脱気した。次いで、得られた混合物を９０℃で撹拌し、ＡＩＢＮ（０．２ｇ、１．０４０ｍｍｏｌ、０．２５当量）を１時間毎に加えた。２時間後、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に再溶解させ、ＫＦ（水溶液、１５０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。石油エーテル／酢酸エチル（３３：１）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５－３、２０５ｍｇ、５９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６７８】

３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－アゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５１３】



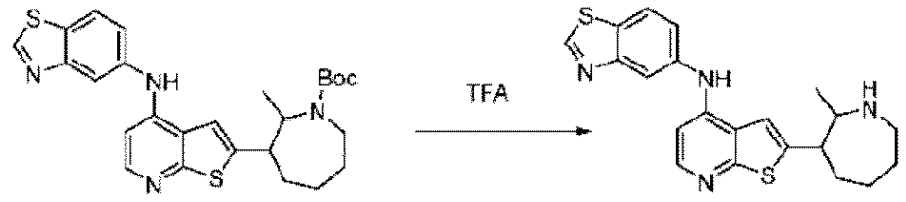

115-3　　115-4

３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５－３、０．１ｇ、０．３６０ｍｍｏｌ、１．００当量）、$K_2CO_3$（０．３ｇ、１．７８０ｍｍｏｌ、５．００当量）、１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（０．１ｇ、０．３６０ｍｍｏｌ、１．０５当量）のｔｅｒｔ－ブタノール溶液（１．５ｍＬ）に、$G_3$－Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（０．１ｇ、０．３６０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を$N_2$雰囲気下で加えた。得られた混合物を６５℃で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルを用いた分取ＴＬＣによって残渣を精製して、３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５－４、２９５ｍｇ、７８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６７９】

Ｎ－（２－（２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５１４】




115-4　　実施例115

３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５－４、２９５ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ溶液（１０．０ｍＬ）に、ＴＦＡ（５．０ｍＬ）を加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をキラルＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ｃｈｉｒａｌ ｐａｋ ＩＣ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_3$・ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：２０ｍＬ／分；３０％Ｂに１６分間維持；２２０／２５４ｎｍ）。

【０６８０】

実施例１１５ａ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１４－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝７０：３０；流速：１．００ｍＬ／分；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：１．９１

６分。

【０６８１】

実施例１１５ｂ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．２８ （ｓ，１Ｈ），８．１２ － ８．０５ （ｍ，２Ｈ），８．０１ （ｓ，１Ｈ），７．５４ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１ （ｓ，１Ｈ），７．３７ （ｓ，１Ｈ），６．９９ （ｓ，１Ｈ），３．３０ － ２．８０ （ｍ，４Ｈ），２．２０ － １．７０ （ｍ，６Ｈ），１．１４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９３ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．キラル分析条件：カラム：ＩＣ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝７０：３０；流速：１ｍＬ／分；Ｒｔ：２．０８９分。

【０６８２】

実施例１１５ｃ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．３０ （ｓ，１Ｈ），８．１８ － ８．０７ （ｍ，２Ｈ），８．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｓ，１Ｈ），７．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．６０ － ３．５０ （ｍ，２Ｈ），３．２７ － ３．１０ （ｍ，１Ｈ），３．１０ － ２．９６ （ｍ，１Ｈ），２．３３ － ２．１６ （ｍ，１Ｈ），２．１９ － １．８５ （ｍ，３Ｈ），１．８５ － １．６８ （ｍ，２Ｈ），１．１２ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝７０：３０；流速：１．００ｍＬ／分；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：２．３７０分。

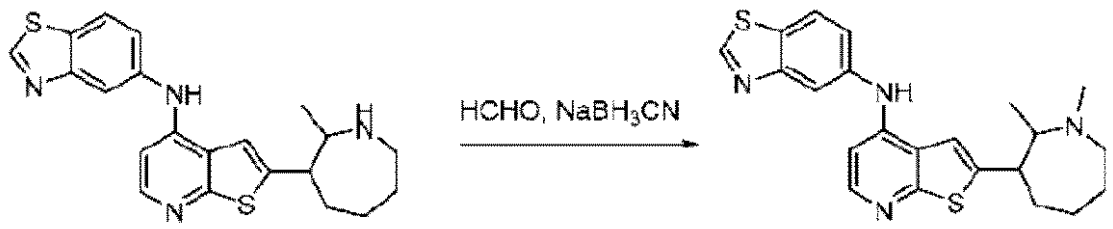
【０６８３】

実施例１１５ｄ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．２８ （ｓ，１Ｈ），８．１０ （ｓ，１Ｈ），８．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９ （ｓ，１Ｈ），６．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４９ － ３．３８ （ｍ，２Ｈ），３．２０ － ３．０４ （ｍ，１Ｈ），３．０１ － ２．８１ （ｍ，１Ｈ），２．２７ － ２．１３ （ｍ，１Ｈ），２．０９ － １．８２ （ｍ，３Ｈ），１．８０ － １．６２ （ｍ，２Ｈ），１．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＩＣ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝７０：３０；流速：１ｍＬ／分；Ｒｔ：２．９４８分。

【０６８４】

実施例１１６：Ｎ－（２－（１，２－ジメチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５１５】




実施例 115　　実施例 116

実施例１１６ａ～ｄを、単一エナンチオマーの実施例１１５ａ～ｄから、実施例２について記載した手順に従って調製した。

【０６８５】

実施例１１６ａ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ

９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０６（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．００（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１．００ｍＬ／分；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：２．８３７分。

【０６８６】

実施例１１６ｂ：白色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．４３（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝３８．３Ｈｚ，３Ｈ），２．５７－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ　３　３×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：２．００ｍＬ／分；勾配：４分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：４．１５７分。

【０６８７】

実施例１１６ｃ：白色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．０７（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．５７－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１６－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３８（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１．００ｍＬ／分；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：３．２３０分。

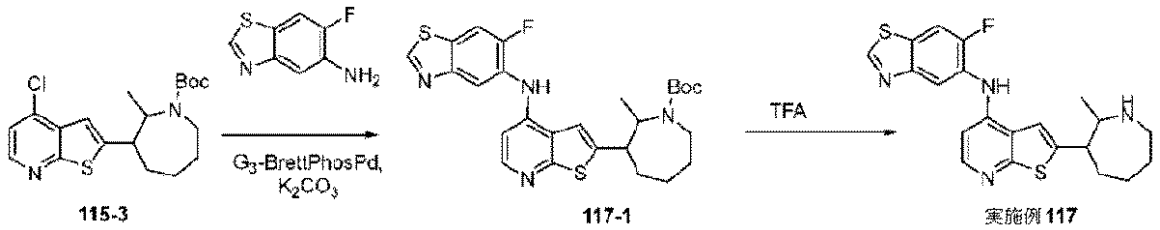
【０６８８】

実施例１１６ｄ：白色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．１５（ｓ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝４２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３８－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２２－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．４４（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ　３　３×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：２．００ｍＬ／分；勾配：４分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：３．５６１分。

【０６８９】

実施例１１７：６－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５１６】




実施例１１７を、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５－３）から、実施例１１５について記載した手順と類似の様式で調製した。

【０６９０】

次の条件を使用した分取キラルＨＰＬＣにより、異性体を分離した：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　$NH_3$・ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：２０ｍＬ／分；３０％Ｂに１１．５分間維持。

【０６９１】

実施例１１７ａ：白色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．００（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝３４．６，９．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｄｔｄ，Ｊ＝１８．８，９．８，９．１，３．９Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ－３、０．４６×５０ｃｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ：２．７０１分。

【０６９２】

実施例１１７ｂ：白色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．４０－１．８５（ｍ，６Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ－７６．９７４，－１２４．８４０．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ－３、０．４６×５ｃｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ：４．６９６分。

【０６９３】

実施例１１７ｃ：白色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．２７（ｓ，１Ｈ），８．１５－７．９９（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．７６－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＤＣｐａｋ　ＳＦＣ－Ｂ　４．６×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．２％$NH_4OH$）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４分間で１０％Ｂから５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２分間維持；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：３．２８３分。

【０６９４】

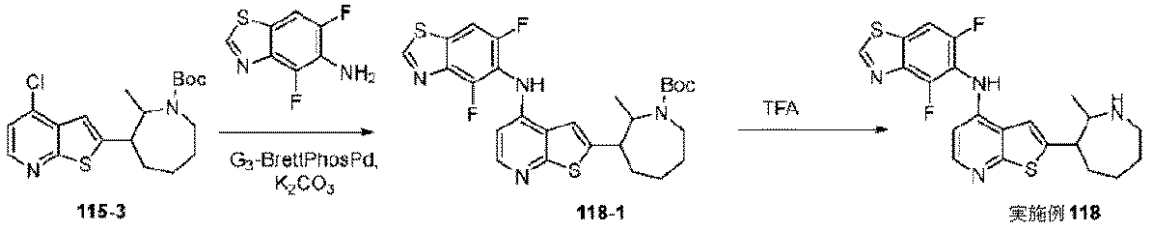
実施例１１７ｄ：白色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ

９．２８（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＤＡＩＣＥＬ ＤＣｐａｋ ＳＦＣ－Ｂ ４．６×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．２％$NH_4OH$）；流速：４．００ｍＬ／分；５０％Ｂで定組成溶離；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：３．６１６分。

【０６９５】

実施例１１８：４，６－ジフルオロ－Ｎ－（２－（２－メチルアゼパン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５１７】




実施例１１８を、３－（４－クロロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５－３）から、実施例１１５について記載した手順と類似の様式で調製した。

【０６９６】

異性体をキラルＨＰＬＣによって分離した：カラム：（Ｒ，Ｒ）－ＷＨＥＬＫ－Ｏ１－Ｋｒｏｍａｓｉｌ（０２）、５×２５ｃｍ（５ｕｍ）；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ：ＡＣＮ＝２：８（０．１％$NH_3 \cdot H_2O$）；流速：４０ｍＬ／分；５０％Ｂに維持。

【０６９７】

実施例１１８ａ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３５－６．２８（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７６－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＤＡＩＣＥＬ ＤＣｐａｋ ＳＦＣ－Ｂ ４．６×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相：ＭｅＯＨ（０．２％$NH_4OH$）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４分間で１０％Ｂから５０％Ｂ；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：３．５０７分。

【０６９８】

実施例１１８ｂ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），６．３７－６．３０（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＤＡＩＣＥＬ ＤＣｐａｋ ＳＦＣ－Ｂ、４．６×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．２％$NH_4OH$）；流速

：４．００ｍＬ／分；勾配：４分間で１０％Ｂから５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２分間維持；２５４／２１０ｎｍ；Ｒｔ：３．８４１分。

【０６９９】

実施例１１８ｃ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｄｔ，Ｊ＝５．７，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．１６－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＡ－３、０．４６×５ｃｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ：２．５２９分。

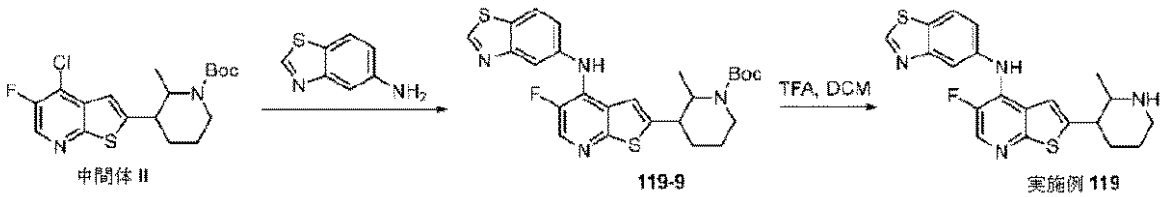
【０７００】

実施例１１８ｄ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ）．$^{19}$Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ －７６．９４０，－１２１．３１２，－１２７．８９６．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＡ－３、０．４６×５ｃｍ、３ｕｍ；移動相：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０；流速：１ｍＬ／分；２５４ｎｍ；ＲＴ：２．８３８分。

【０７０１】

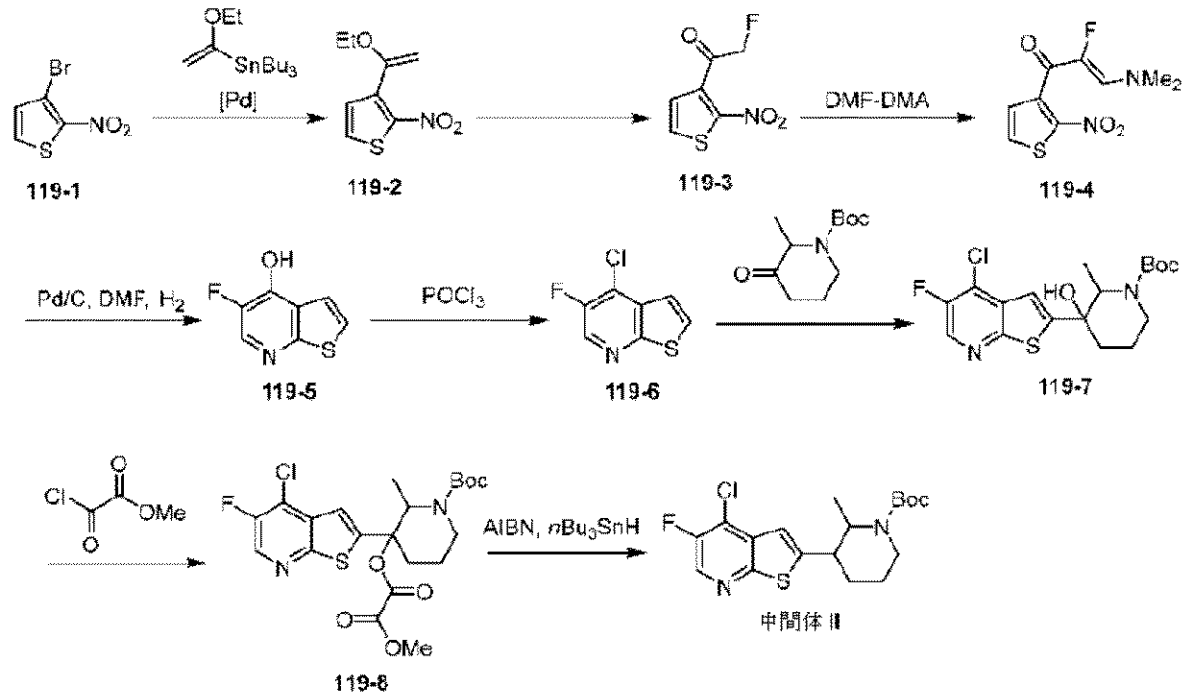
実施例１１９：Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５１８】



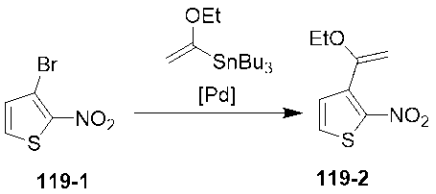

３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体ＩＩ）の合成

【化５１９】




３－（１－エトキシビニル）－２－ニトロチオフェンの合成

【化５２０】

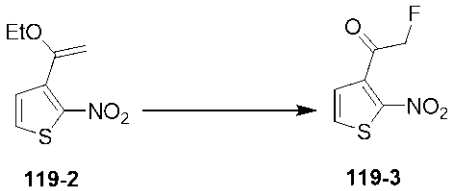



３－ブロモ－２－ニトロチオフェン（１１９－１、１４．６ｇ、７０．１８０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＣＮ溶液（５００．０ｍＬ）に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（５．１ｇ、７．０２０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（２７．０ｍＬ、７７．２００ｍｍｏｌ、１．１０当量）を加えた。反応混合物を６５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。１０％のＫＦ水溶液（５００ｍＬ）及びセライトを加え、溶液を濾過し、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）によって精製して、３－（１－エトキシビニル）－２－ニトロ－チオフェン（１１９－２、１０．９ｇ、７８％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２００［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０２】

２－フルオロ－１－（２－ニトロチオフェン－３－イル）エタン－１－オンの合成

【化５２１】




Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（２２．３ｇ、６２．９２０ｍｍｏｌ、１．１５当量）のＭｅ

ＣＮ溶液（４００．０ｍＬ）に、３－（１－エトキシビニル）－２－ニトロ－チオフェン（１１９－２、１０．９ｇ、５４．７１０ｍｍｏｌ、１．００当量）を氷／水浴中で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を$NaHCO_3$（水溶液、２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝４：１）によって精製して、２－フルオロ－１－（２－ニトロチオフェン－３－イル）エタン－１－オン（１１９－３、８．２ｇ、７９％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０３】

（Ｚ）－３－（ジメチルアミノ）－２－フルオロ－１－（２－ニトロチオフェン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オンの合成

【化５２２】



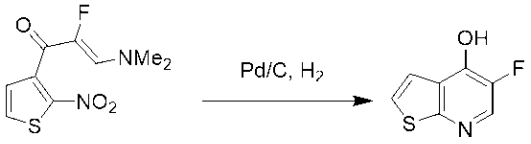

119-3　　119-4

２－フルオロ－１－（２－ニトロチオフェン－３－イル）エタン－１－オン（１１９－３、８．２ｇ、４３．３５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のトルエン溶液（５０．０ｍＬ）に、ＤＭＦ－ＤＭＡ（３０．０ｍＬ、２１６．７５０ｍｍｏｌ、５．００当量）を加えた。反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝３：７）によって精製して、（Ｚ）－３－（ジメチルアミノ）－２－フルオロ－１－（２－ニトロチオフェン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン（１１９－４、６．６ｇ、６２％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０４】

５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－オールの合成

【化５２３】



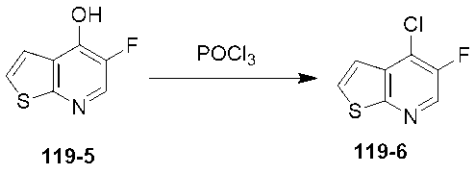

119-4　　119-5

（Ｚ）－３－（ジメチルアミノ）－２－フルオロ－１－（２－ニトロチオフェン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン（１１９－４、５．５ｇ、２２．５２ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール／ＴＨＦ＝１０：１溶液（１００．０ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（２．０ｇ、ｗ／ｗ＝２．０：５．５）を水素下で加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）によって精製して、５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－オール（１１９－５、４．６ｇ、８４％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０５】

４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジンの合成

【化５２４】



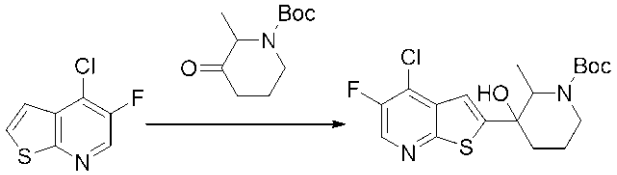

119-5　　119-6

５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－オール（１１９－５、４．６ｇ、２７．１９０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＰＯＣｌ$_3$溶液（８．０ｍＬ）を、１００℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を５℃に冷却し、氷水（２００ｍＬ）でクエンチした。溶液のｐＨ値をＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液で１０に調節し、次いで酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１：４）によって精製して、４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（１１９－６、２．７ｇ、５３％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０６】

３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５２５】



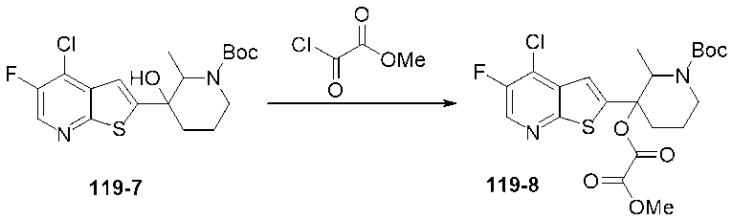

119-6　　119-7

４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（１１９－６、３．０ｇ、１５．９９０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ溶液（４０．０ｍＬ）を、１００ｍｌの丸底フラスコに入れた。反応溶液を空にし、窒素を３回フラッシュし、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、９．０ｍＬ、２２．５００ｍｍｏｌ、１．４０当量）を－７５℃で滴加した。－７５℃で３０分間攪拌した後、２－メチル－３－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．９ｇ、３１．２００ｍｍｏｌ、１．９５当量）をゆっくりと加えた。反応混合物を－７５℃で１０分間攪拌し、室温で３時間攪拌を続けた。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応溶液を氷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１：２）によって精製して、３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１９－７、２．１ｇ、３３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０７】

１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－３－イルメチルオキサレートの合成

【化５２６】

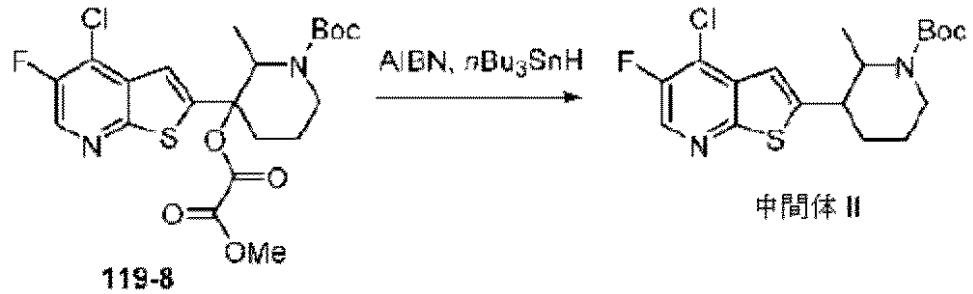



３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１９－７、１．５ｇ、３．６２０ｍｍｏｌ、１．２０当量）のＤＣＭ溶液（２０．０ｍＬ）に、トリエチルアミン（２．０ｍＬ、１０．８５０ｍｍｏｌ、３．００当量）及びＤＭＡＰ（４４ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。２－クロロ－２－オキソ－酢酸メチル（１．０ｍＬ、４．３４０ｍｍｏｌ、１．００当量）を氷／水浴中で冷却しながら加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた溶液をメタノール（１００ｍＬ）でクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（$SiO_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）によって精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－３－イルメチルオキサレート（１１９－８、１．６ｇ、９１％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０８】

３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５２７】



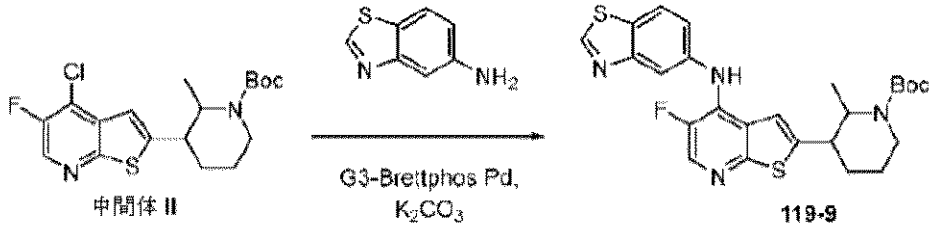

１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－３－イルメチルオキサレート（１１９－８、９００ｍｇ、１．８９０ｍｍｏｌ、１．００当量）のトルエン溶液（１０．０ｍＬ）に、ｎＢｕ$_3$ＳｎＨ（６０ｍｇ、３．６７０ｍｍｏｌ、０．２０当量）及びＡＩＢＮ（２１３ｍｇ、０．６４０ｍｍｏｌ、０．５０当量）を窒素雰囲気下で室温で加えた。溶液を脱気し、窒素を３回再充填した。反応混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、２２％の所望の生成物が形成されたことを示した。混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体ＩＩ、３００ｍｇ、３５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０９】

３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチ

ルの合成

【化５２８】

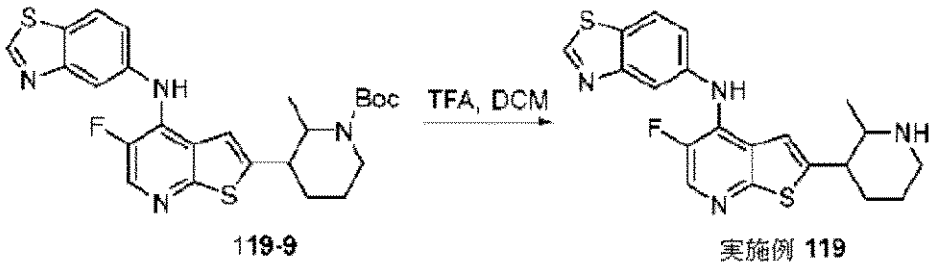



３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体ＩＩ、２２０ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ、１．００当量）のｔｅｒｔ－ブタノール溶液（３．０ｍＬ）に、１，３－ベンゾチアゾール－５－アミン（９４ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ、１．５０当量）、$K_2CO_3$（２３７ｍｇ、１．７１０ｍｍｏｌ、３．００当量）及びＧ３－Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ　Ｐｄプレ触媒（７８ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を窒素雰囲気下で加えた。反応物を３時間６０℃で攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１９－９、２１０ｍｇ、６６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０７１０】

Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５２９】

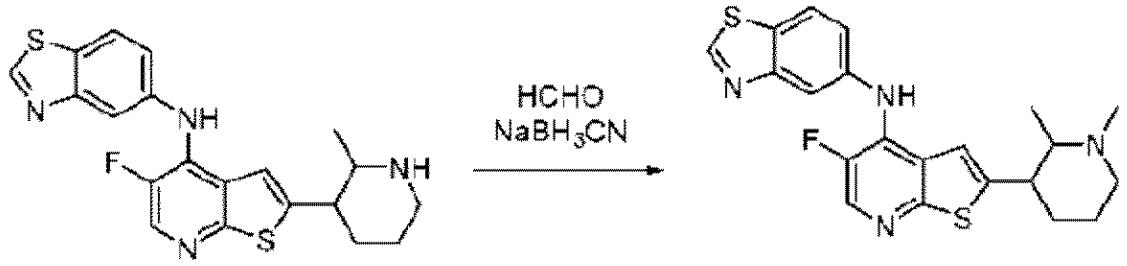



３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１９－９、５５ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ溶液（５．０ｍＬ）に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間攪拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　３０×１５０、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で１７％Ｂから２７％Ｂ；２５４ｎｍ；Ｒｔ：６．１３分。溶液を凍結乾燥して、Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１１９、４１．５ｍｇ、９４％）を黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０７１１】
キラル分離
キラルＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬ ＡＲＴ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＢ Ｓ－５ｕｍ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ$_3$・ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＩＰＡ；流速：２０ｍＬ／分；３０％Ｂに１８分間維持。
【０７１２】
実施例１１９ａ：黄色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．４８（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２０－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＥ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；３０％Ｂに維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：２．７４７分。
【０７１３】
実施例１１９ｂ：黄色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．４７（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），３．４５－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２０－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＥ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；３０％Ｂに維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．３５１分。
【０７１４】
実施例１１９ｃ：黄色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．５０（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＥ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；３０％Ｂに維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．７９９分。
【０７１５】
実施例１１９ｄ：黄色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．６０（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），３．９６－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＥ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；３０％Ｂに維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：４．６２２分。
【０７１６】

実施例１２０：Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミンの合成

【化５３０】




実施例 119　　実施例 120

実施例１２０を、Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１１９）から、実施例２について記載した手順と類似の様式で調製した。

【０７１７】

実施例１２０ａ：淡黄色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４５（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝１６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．３０－１．１０（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２２０ｎｍ；Ｒｔ：４．１６６分。

【０７１８】

実施例１２０ｂ：淡黄色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４４（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝１６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．１５（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２２０ｎｍ；Ｒｔ：４．４３０分。

【０７１９】

実施例１２０ｃ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝４．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．１２（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件

：カラム：Ｌｕｘ　３ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４　４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２２０ｎｍ；Ｒｔ：４．７０７分。

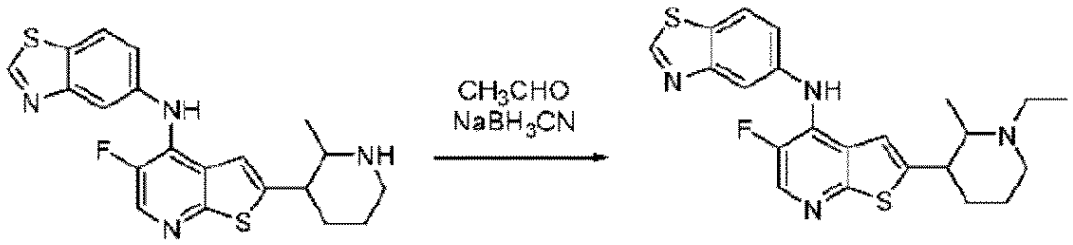
【０７２０】

実施例１２０ｄ：白色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝２６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．０９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ　３ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４　４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２２０ｎｍ；Ｒｔ：５．５２７分。

【０７２１】

実施例１２１：Ｎ－（２－（１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５３１】



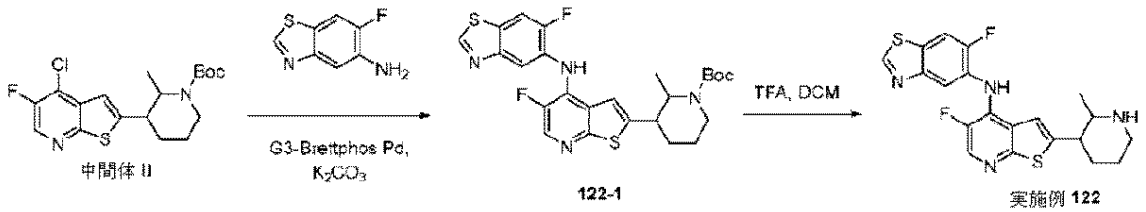

実施例 119　　実施例 121

実施例１２１を、Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１１９）から、実施例５について記載した手順と類似の様式で調製して、Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－２－（１－エチル－２－メチル－３－ピペリジル）－５－フルオロ－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミンを白色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．２５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｔ，Ｊ＝８．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１８（ｄｔ，Ｊ＝８．８，７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．４０（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２２】

実施例１２２：６－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５３２】




実施例１２２を、３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体ＩＩ）から、実施例１１９について記載した手順と類似の様式で調製した。粗生成物をキラルＳＦＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ－ＴＣ００１　ＳＦＣ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　$NH_3$．ＭｅＯＨ）；流速：４０ｍＬ／分；３５％Ｂで定組成溶離）、及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８、３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＨＣｌ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で５％Ｂから２９％Ｂ）によって精製した。

【０７２３】

実施例１２２ａ：白色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．１８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．１０－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．４８（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；２０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：２．４９１分。

【０７２４】

実施例１２２ｂ：白色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．１８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；２０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．３０１分。

【０７２５】

実施例１２２ｃ：黄色の固体。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；２０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：４．１７５分。

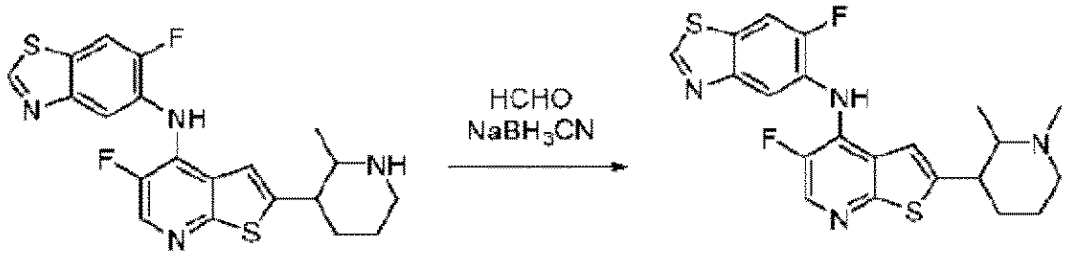
【０７２６】

実施例１２２ｄ：黄色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．３２ （ｓ，１Ｈ），８．８１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．０，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，９．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３ （ｓ，１Ｈ），３．９５ － ３．８４ （ｍ，１Ｈ），３．６０ － ３．５３ （ｍ，１Ｈ），３．２５ － ３．１５ （ｍ，２Ｈ），２．０９ － １．９８ （ｍ，１Ｈ），１．９４ － １．８２ （ｍ，３Ｈ），１．１３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；２０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：６．２４８分。

【０７２７】

実施例１２３：Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５３３】




実施例 122　　実施例 123

実施例１２３を、６－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１２２）から、実施例２について記載した手順と類似の様式で調製した。

【０７２８】

実施例１２３ａ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．２０ （ｓ，１Ｈ），８．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ４．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．９，４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．５，８．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５３ （ｓ，１Ｈ），３．５９ － ３．５１ （ｍ，１Ｈ），３．２９ － ３．１３ （ｍ，２Ｈ），２．９５ － ２．８５ （ｍ，４Ｈ），２．１１ － １．９９ （ｍ，２Ｈ），１．９４ － １．７５ （ｍ，２Ｈ），１．１９ － １．０２ （ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．３５０分。

【０７２９】

実施例１２３ｂ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．２０ （ｓ，１Ｈ），８．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ４．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．９，４．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．５，８．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５７ （ｓ，１Ｈ），３．５９ － ３．５１ （ｍ，１Ｈ），３．２９ － ３．１３ （ｍ，２Ｈ），２．９５ － ２．８５ （ｍ，４Ｈ），２．１２ － １．９９ （ｍ，２Ｈ），１．９４ － １．７６ （ｍ，２Ｈ），１．２１ － １．０２ （ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：

４．０分間で１０％から５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．５９７分。

【０７３０】

実施例１２３ｃ：黄色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，８．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．９１－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．８６２分。

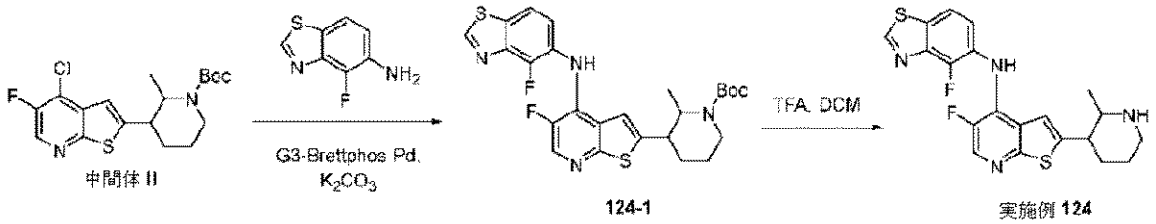
【０７３１】

実施例１２３ｄ：黄色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝４．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．９１－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．１５－１．０１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：４．２７５分。

【０７３２】

実施例１２４：４－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５３４】




実施例１２４を、３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体ＩＩ）から、実施例１１９について記載した手順と類似の様式で調製した。粗生成物をキラルＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ $NH_3$・ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＩＰＡ；流速：２０ｍＬ／分；２４分間３０％Ｂで定組成溶離）及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ、１９×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＨＣｌ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で８％Ｂから３８％Ｂ）によって精製した。

【０７３３】

実施例１２４ａ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ

ｄ，Ｊ＝８．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５２（ｍ，２Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；５０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：１．４０７分。

【０７３４】

実施例１２４ｂ：白色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．９４（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；５０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：１．６３３分。

【０７３５】

実施例１２４ｃ：白色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；５０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：２．１３６分。

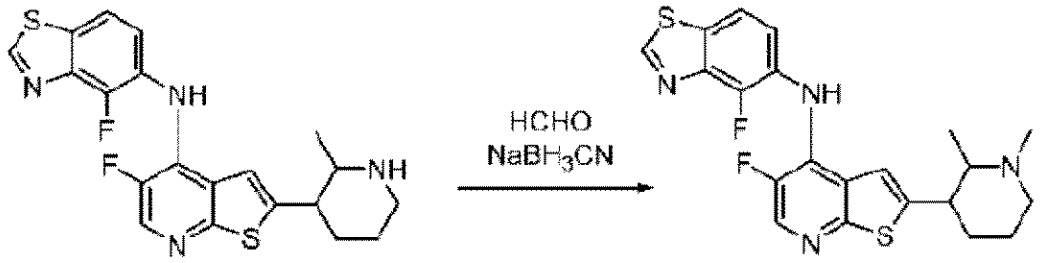
【０７３６】

実施例１２４ｄ：白色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），３．９６－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３　４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；５０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．５５４分。

【０７３７】

実施例１２５：Ｎ－（２－（１，２－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５３５】




実施例 124　　実施例 125

実施例１２５を、４－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１２４）から、実施例２について記載した手順と類似の様式で調製した。

【０７３８】

実施例１２５ａ：黄色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝１３．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．６１－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝３１．０ Ｈｚ，３Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２２０ｎｍ；Ｒｔ：４．０６９分。

【０７３９】

実施例１２５ｂ：黄色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１３．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝３１．７ Ｈｚ，３Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．１５（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２２０ｎｍ；Ｒｔ：４．２９０分。

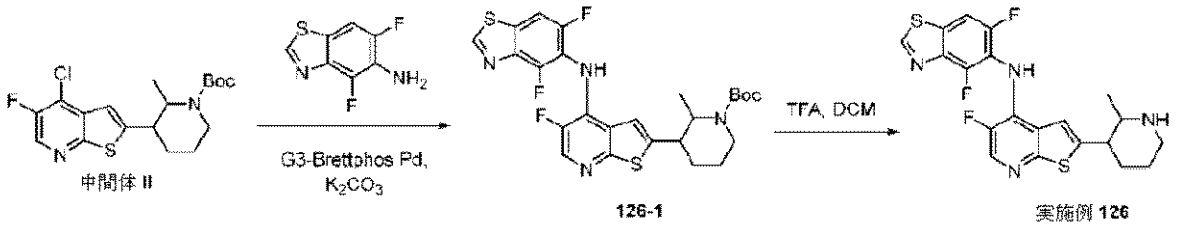
【０７４０】

実施例１２５ｃ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝１８．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_{2}$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２２０ｎｍ；Ｒｔ：４．５６２分。

【０７４１】
実施例１２５ｄ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．４０ （ｓ，１Ｈ），８．６６ － ８．５８ （ｍ，１Ｈ），８．０１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１ （ｓ，１Ｈ），３．９７ － ３．８７ （ｍ，１Ｈ），３．６７ － ３．４５ （ｍ，１Ｈ），３．２７ － ３．１１ （ｍ，２Ｈ），２．８７ （ｓ，３Ｈ），２．１０ － １．９９ （ｍ，１Ｈ），１．９９ － １．８１ （ｍ，３Ｈ），１．３３ － １．１０ （ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ ３ｕｍ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４ ４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：ＣＯ$_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％から５０％、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２２０ｎｍ；Ｒｔ：５．２０２分。

【０７４２】
実施例１２６：４，６－ジフルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５３６】

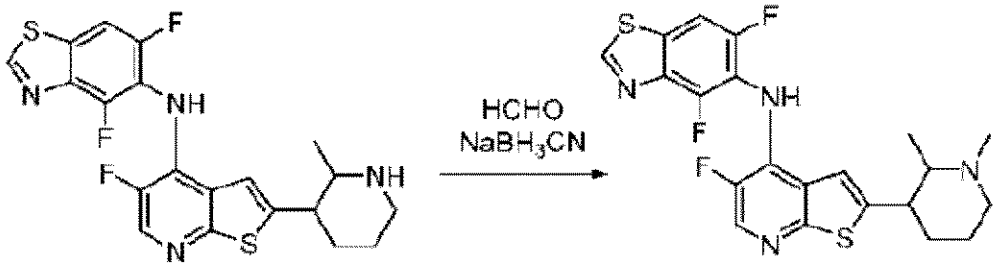



実施例１２６を、３－（４－クロロ－５－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体ＩＩ）から、実施例１１９について記載した手順と類似の様式で調製した。粗生成物をキラルＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＤ－２、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（８ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ$_3$．ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：２０ｍＬ／分；２６分間３０％Ｂで定組成溶離。

【０７４３】
実施例１２６ａ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．３１ （ｓ，１Ｈ），８．２６ （ｄ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．３，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２ （ｓ，１Ｈ），３．４８ － ３．４１ （ｍ，１Ｈ），３．２０ － ２．９１ （ｍ，３Ｈ），２．２４ － ２．１４ （ｍ，１Ｈ），２．０９ － ２．００ （ｍ，１Ｈ），１．９４ － １．７７ （ｍ，２Ｈ），１．２０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＤ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；３０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：２．１７９分。

【０７４４】
実施例１２６ｂ：白色の固体。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$） δ ９．３１ （ｓ，１Ｈ），８．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．２，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０１ （ｓ，１Ｈ），３．４８ － ３．３９ （ｍ，１Ｈ），３．３４ － ３．２１ （ｍ，１Ｈ），３．１８ － ３．０２ （ｍ，１Ｈ），３．０１ － ２．８２ （ｍ，１Ｈ），２．２５ － ２．１４ （ｍ，１Ｈ），２．１３ － １．９３ （ｍ，１Ｈ），１．９３ － １．７５ （ｍ，２Ｈ），１．２０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＤ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ

／分；３０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：２．５７１分。
【０７４５】
実施例１２６ｃ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．３０ （ｓ，１Ｈ），８．２０ （ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６ （ｄｄ，Ｊ＝９．２，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３ （ｓ，１Ｈ），３．４５－３．３４ （ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１８ （ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９４ （ｍ，１Ｈ），２．９０－２．８０ （ｍ，１Ｈ），１．９８－１．７９ （ｍ，３Ｈ），１．６９－１．５４ （ｍ，１Ｈ），１．０２ （ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３５ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＤ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；３０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．０５７分。
【０７４６】
実施例１２６ｄ：白色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．３０ （ｓ，１Ｈ），８．２０ （ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６ （ｄｄ，Ｊ＝９．２，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３ （ｓ，１Ｈ），３．４５－３．３４ （ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２１ （ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９４ （ｍ，１Ｈ），２．９０－２．８０ （ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８０ （ｍ，３Ｈ），１．６９－１．５５ （ｍ，１Ｈ），１．０２ （ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４３５ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＤ－３ ４．６×５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ；流速：１．００ｍＬ／分；３０％Ｂで定組成溶離；２５４ｎｍ；Ｒｔ：４．６５８分。
【０７４７】
実施例１２７：４，６－ジフルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成
【化５３７】




実施例 126　　実施例 127

実施例１２７を、４，６－ジフルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－２－（２－メチルピペリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１２６）から、実施例２について記載した手順と類似の様式で調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ、１９×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＨＣｌ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１５％Ｂから３６％Ｂ。
【０７４８】
実施例１２７ａ：黄色の固体。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ９．３８ （ｓ，１Ｈ），８．７５ （ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ （ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９ （ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．４２ （ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２３ （ｍ，２Ｈ），２．９５ （ｄ，Ｊ＝２５．９ Ｈｚ，３Ｈ），２．２５－２．１５ （ｍ，１Ｈ），２．

１２－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ　３ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４　４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％Ｂから５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．４０３分。

【０７４９】

実施例１２７ｂ：黄色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｄｄ，Ｊ＝４３．９，６．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ　３ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４　４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％Ｂから５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．５７７分。

【０７５０】

実施例１２７ｃ：白色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．１５－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｄｄ，Ｊ＝４８．７，６．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ　３ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４　４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％Ｂから５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：３．８６１分。

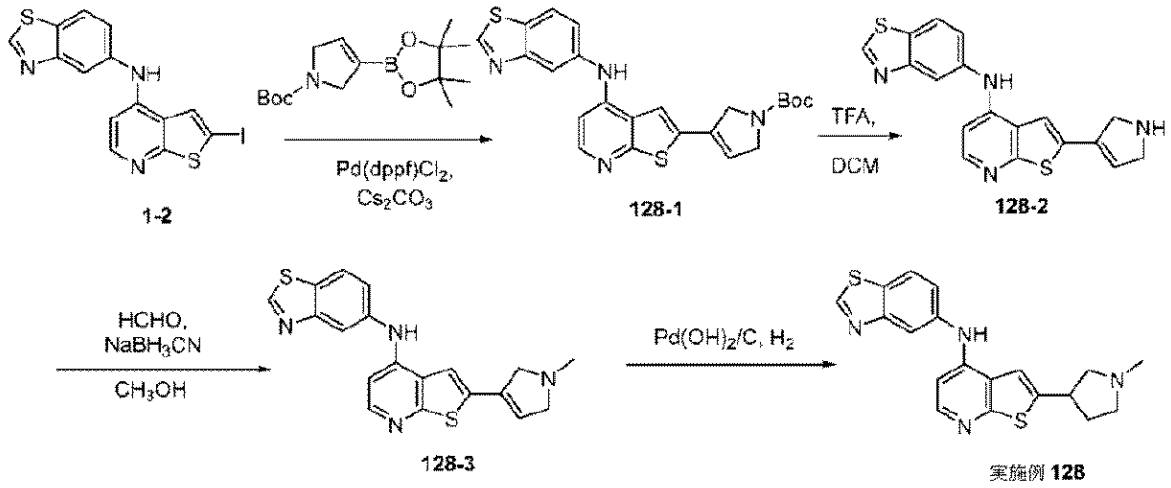
【０７５１】

実施例１２７ｄ：白色の固体。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ９．３５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．１３－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．１５（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラル分析条件：カラム：Ｌｕｘ　３ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４　４．６×１００ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：$CO_2$、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；流速：４．００ｍＬ／分；勾配：４．０分間で１０％Ｂから５０％Ｂ、次いで５０％Ｂに２．０分間維持；２５４ｎｍ；Ｒｔ：４．２２６分。

【０７５２】

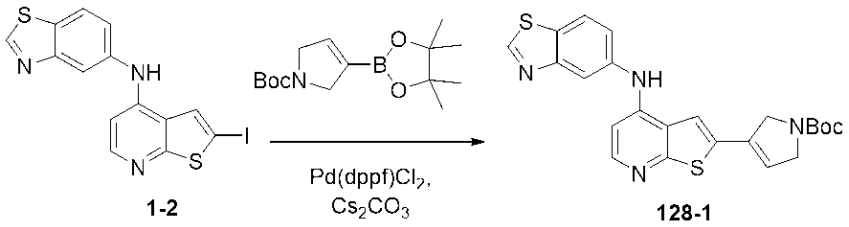
実施例１２８：Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５３８】




３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５３９】

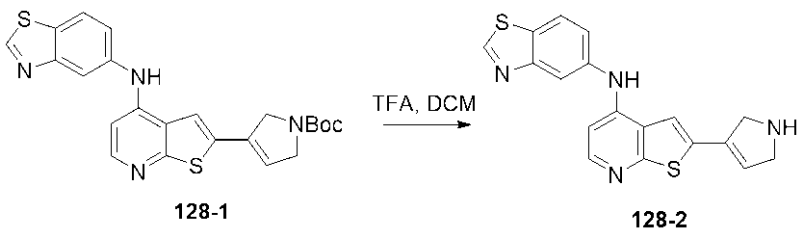



窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した４０ｍＬの封管に、Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－２－ヨード－チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（１－２、１．０ｇ、２．４４０ｍｍｏｌ、１．００当量）、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，５－ジヒドロピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．７ｇ、２．４４０ｍｍｏｌ、１．００当量）、$Cs_2CO_3$（２．４ｇ、７．３３０ｍｍｏｌ、５．００当量）及び$Pd(dppf)Cl_2$（０．３ｇ、０．３７０ｍｍｏｌ、０．１５当量）を含む１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）を入れた。得られた溶液を２時間９０℃で撹拌した。反応溶液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製して、３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２８－１、９００ｍｇ、８２％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０７５３】

Ｎ－（２－（２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５４０】

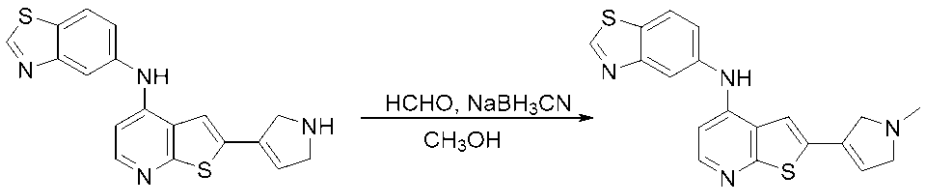


３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２８－１、１００ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１５分間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応溶液を濃縮し、次の条件を用いた分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ；５ｕｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）及びＡＣＮ（１０分間で４０％から６０％まで）；検出器：２５４／２１０ｎｍ。生成物を凍結乾燥によって乾燥させて、所望の化合物Ｎ－（２－（２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１２８－２、５７．２ｍｇ、７４％）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，４．５Ｈｚ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４８－６．４１（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５４】

Ｎ－（２－（１－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ－［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５４１】



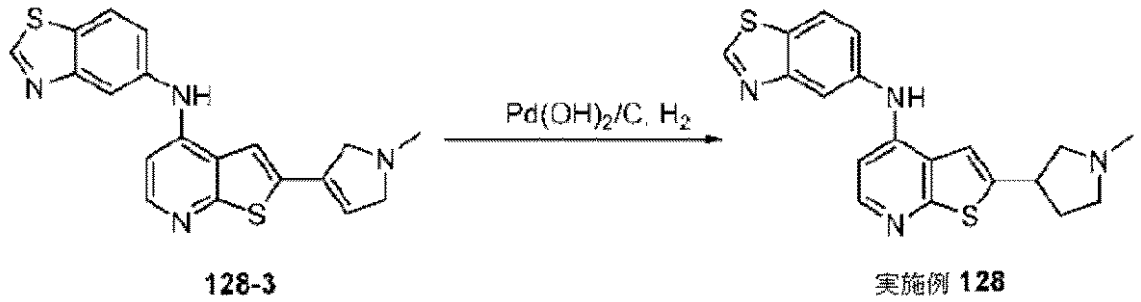

128-2　　128-3

Ｎ－（２－（２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１２８－２、６０ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むメタノール（２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＣＨＯ（２１ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を加えた。反応物を室温で３０分間撹拌し、続いて、ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（３２ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ、３．００当量）を加えた。反応物を室温で５分間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応溶液を濃縮し、ＥＡ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次の条件を用いた分取ＨＰＬＣによって残渣を精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ；５ｕｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）及びＡＣＮ（１０分間で３０％から４０％まで）；検出器：２５４／２１０ｎｍ。次いで、生成物を凍結乾燥によって乾燥させて、所望の化合物Ｎ－（２－（１－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１２８－３、３６．４ｍｇ、５８％）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），４．６９－４．４６（ｍ，４Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５５】

Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５４２】



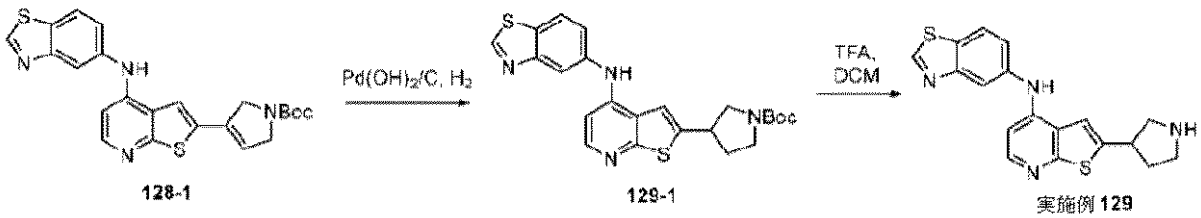

128-3　　実施例 128

Ｎ－（２－（１－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（１２８－３、５０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（５ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１００ｍｇ、２．００ｗ／ｗ）を窒素雰囲気下で加えた。反応溶液を脱気し、水素を再充填した。反応物を４８時間６０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。得られた混合物をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、次の条件を用いた分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ；５ｕｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相、水（０．０５％ＴＦＡ）及びＡＣＮ（１０分間で７％から２８％まで）；検出器：２５４／２１０ｎｍ。次いで、混合物を凍結乾燥によって乾燥させて、Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－ベンゾ［ｄ］－チアゾール－５－アミン（２６．１ｍｇ、５２％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－３．６３（ｍ，５Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５６】

実施例１２９：Ｎ－（２－（ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

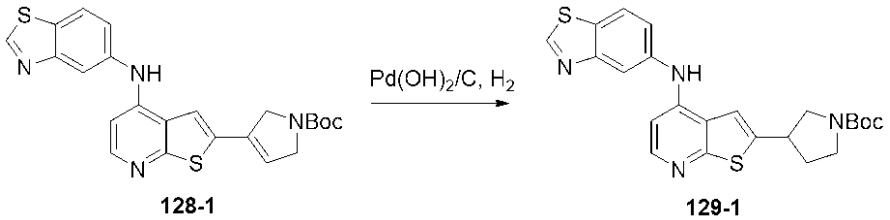
【化５４３】




128-1　　129-1　　実施例 129

３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５４４】



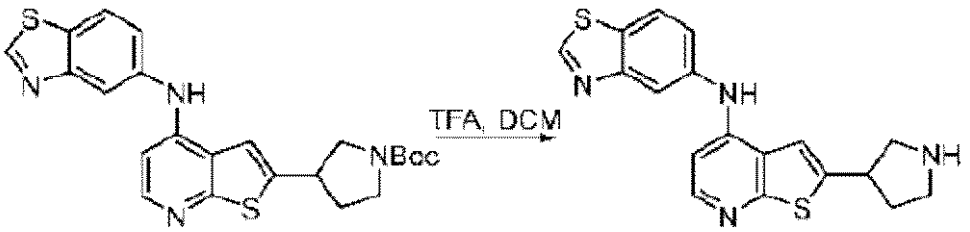

128-1　　129-1

３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

（１２８－１、１８０ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ、１．００当量）のエタノール溶液（６ｍＬ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３６０ｍｇ、２．００ｗ／ｗ）を加えた。フラスコを空にし、窒素を３回フラッシュし、続いて水素をフラッシュした。混合物を６０℃で一晩、水素の雰囲気（１～３ａｔｍ）下で撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、（５２ｍｇ、粗製）３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２９－１）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

Ｎ－（２－（ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミンの合成

【化５４５】




129-1　　実施例 129

３－（４－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルアミノ）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２９－１、５２ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１５分間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応溶液を濃縮し、次の条件を用いた分取ＨＰＬＣによって残渣を精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ；５ｕｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　$NH_4HCO_3$）及びＡＣＮ（１０分間で２０％から４０％まで）；検出器：２５４／２１０ｎｍ。次いで、混合物を凍結乾燥によって乾燥させて、所望の化合物Ｎ－（２－（ピロリジン－３－イル）チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－アミン（実施例１２９、９．５ｍｇ、７４％）を淡黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５７】

生物学的活性

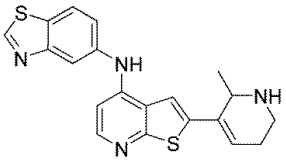
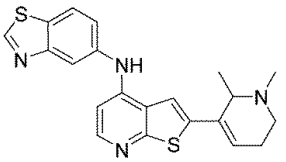
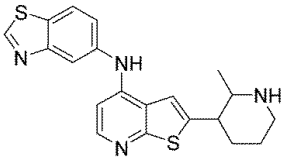
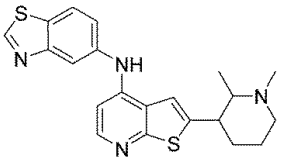
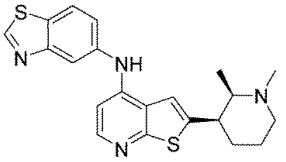
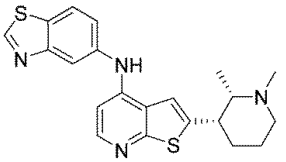
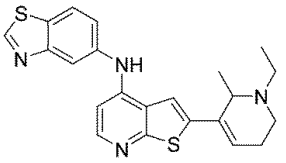
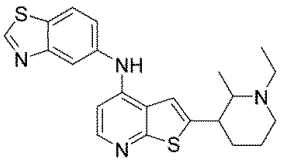
生物学的データ：

データは全て、標準的なＴＲ－ＦＲＥＴスクリーニングアッセイ：５０ｎＭのＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ　Ｔｒａｃｅｒ　１９９、２ｎＭのＥｕ抗Ｈｉｓ抗体、５ｎＭのＲＩＰＫ２酵素、及び１×キナーゼ反応バッファーを使用して収集した。読み取り前に１時間のインキュベーションを行った。相互作用のＴＲ－ＦＲＥＴシグナル（３４０Ｅｘ／６６５Ｅｍ／６１５Ｅｍ）を、室温、標準的設定で読み取った。酵素を含まないウェルのバックグラウンドを減算した。阻害率は、応答に対する未阻害の対照の対数（阻害剤）に基づいた。可変勾配（Ｖａｒｉａｂｌｅ　ｓｌｏｐｅ）方程式：Ｌｏｇ　Ｙ＝Ｂｏｔｔｏｍ＋（Ｔｏｐ－Ｂｏｔｔｏｍ）／（１＋１０＾（（ＬｏｇＩＣ５０－Ｘ）＊ＨｉｌｌＳｌｏｐｅ））を制約なしで使用した。

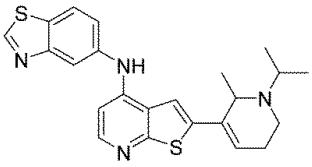
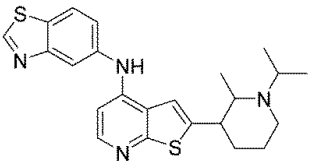
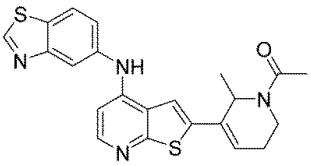
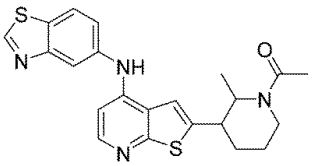
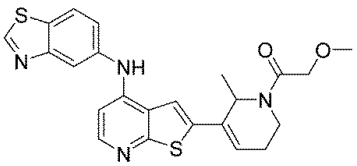
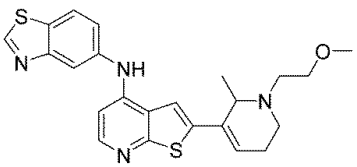
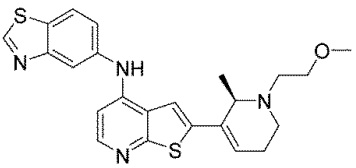
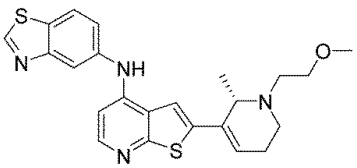
【０７５８】
分析機器：
ＮＭＲ：Ｂｒｕｋｅｒ ＵｌｔｒａＳｈｉｅｌｄＴＭ－３００またはＢｒｕｋｅｒ ＡｓｃｅｎｄＴＭ－４００分光計。
【０７５９】
ＬＣＭＳ：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳ－２０２０またはＡｇｉｌｅｎｔ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ－６１２０ Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ ＬＣ／ＭＳ。
【０７６０】
精製：
ＴＬＣプレート：Ｅ．Ｍｅｒｃｋシリカゲル６０ Ｆ２５４コート済みプレート（０．２５ｍｍ）を用いた薄層クロマトグラフィー。
【０７６１】
フラッシュクロマトグラフィー：Ａｇｅｌａ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ＣＨＥＥＴＡＨ－ＭＰ２００ ＣＨ１６２００ ２Ｔ－Ａ００９９またはＢｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ ＩＳＯ－ＰＳＶ ＩＳＰＳ １８３２１１２。
【０７６２】
表１は、ＲＩＰＫ２阻害アッセイにおける選択された本発明の化合物の活性を示す。化合物番号は、上記の化合物番号に対応する。「＋＋＋＋」と示される活性を有する化合物は、≦１０．００ｎＭのＩＣ$_{50}$をもたらし、「＋＋＋」と示される活性を有する化合物は、１０．０１～２０．００ｎＭのＩＣ$_{50}$をもたらし、「＋＋」と示される活性を有する化合物は、２０．０１～５０．００ｎＭのＩＣ$_{50}$をもたらし、「＋」と示される活性を有する化合物は、≧５０．０１ｎＭのＩＣ$_{50}$をもたらした。

【表１】

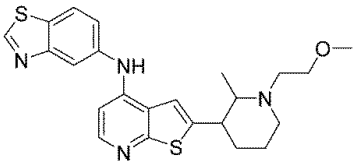
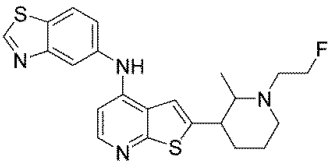
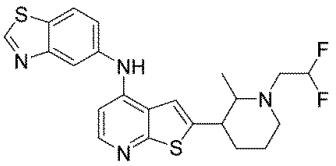
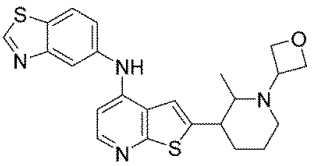
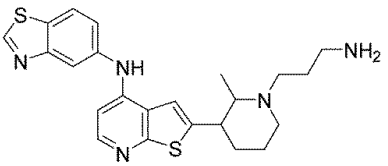
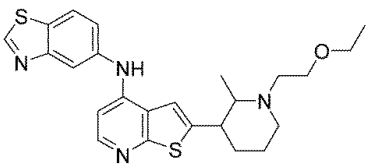
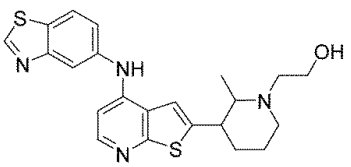
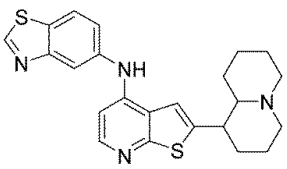
表 1

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 1 |  | ++++ |
| 2 |  | ++++ |
| 3 |  | ++++ |
| 4 |  | ++++ |
| 4c |  | ++++ |
| 4d |  | ++++ |
| 5 |  | ++++ |
| 6 |  | ++++ |

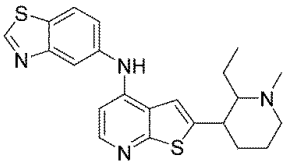
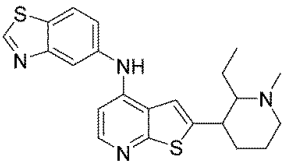
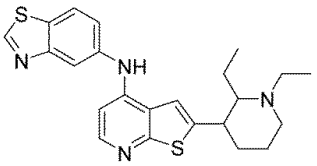
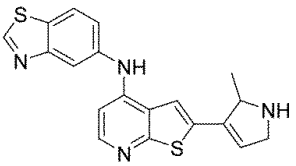
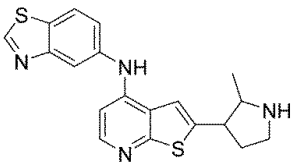
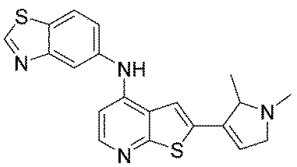
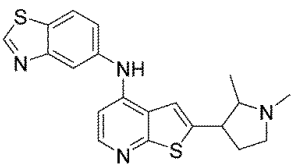
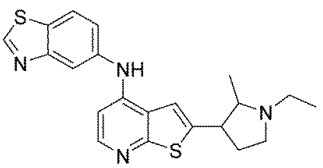
【表２】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 7 |  | ++++ |
| 8 |  | ++++ |
| 9 |  | +++ |
| 10 |  | ++++ |
| 11 |  | ++++ |
| 12 |  | ++++ |
| 12a |  | ++++ |
| 12b |  | ++++ |

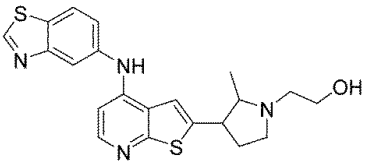
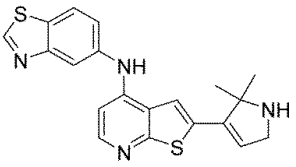
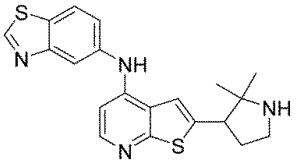
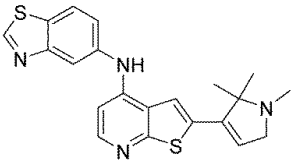
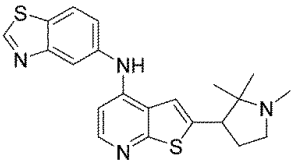
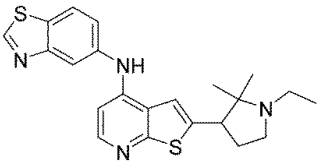
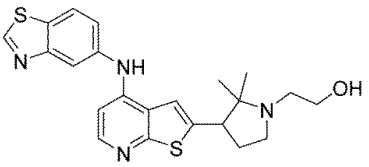
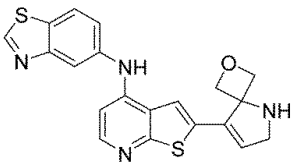
【表３】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 13 |  | ++++ |
| 14 |  | ++++ |
| 15 |  | ++ |
| 17 |  | +++ |
| 18 |  | ++++ |
| 19 |  | +++ |
| 20 |  | ++++ |
| 21 |  | ++ |

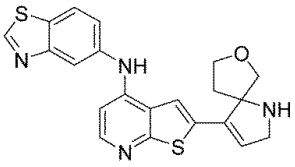
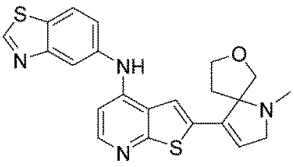
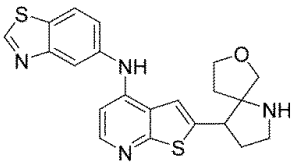
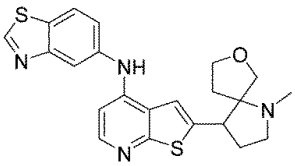
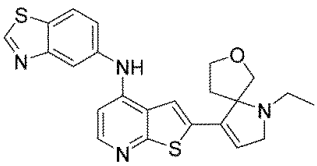
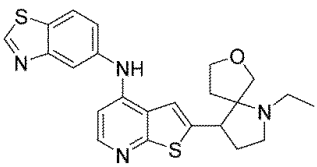
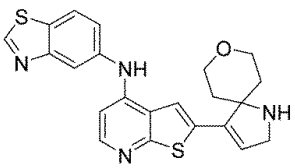
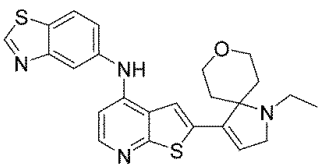
【表４】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 23a |  | ++++ |
| 23b |  | ++++ |
| 24 |  | +++ |
| 25 |  | ++++ |
| 26 |  | ++++ |
| 27 |  | ++++ |
| 28 |  | ++++ |
| 30 |  | ++++ |

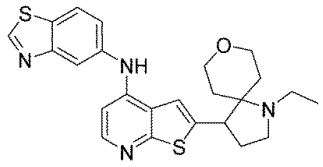
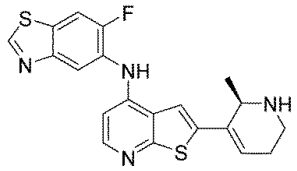
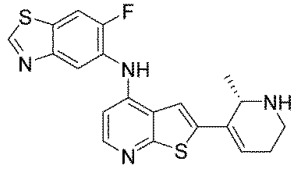
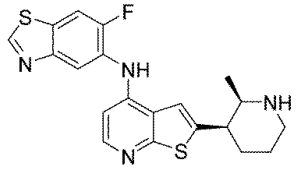
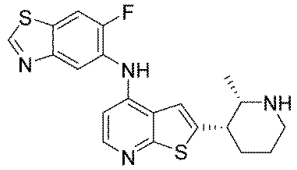
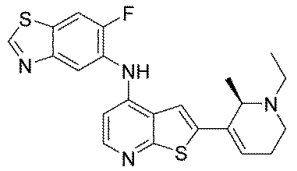
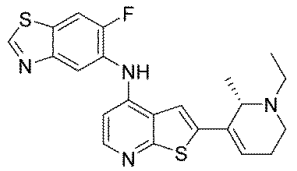
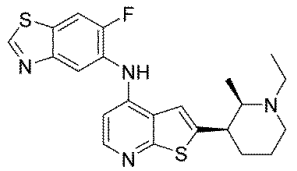
【表５】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 31 |  | ++++ |
| 32 |  | ++++ |
| 33 |  | ++++ |
| 34 |  | ++++ |
| 35 |  | +++ |
| 37 |  | ++++ |
| 38 |  | ++++ |
| 39 |  | ++++ |

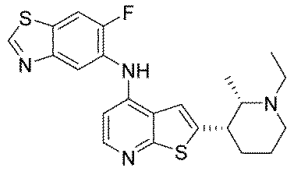
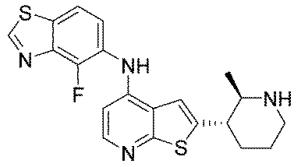
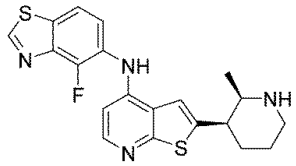
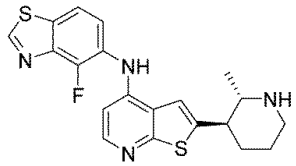
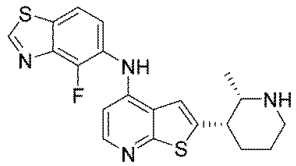
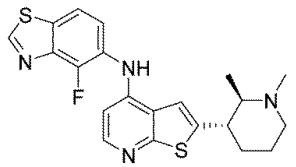
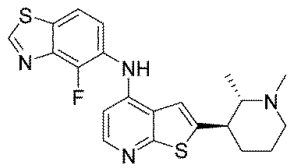
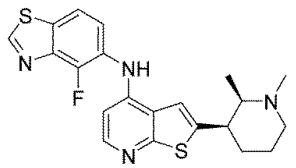
【表６】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 40 |  | ++++ |
| 41 |  | +++ |
| 42 |  | +++ |
| 43 |  | ++ |
| 44 |  | ++++ |
| 45 |  | +++ |
| 46 |  | ++++ |
| 47 |  | ++++ |

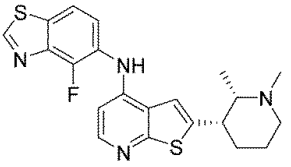
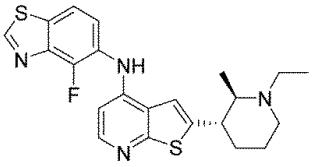
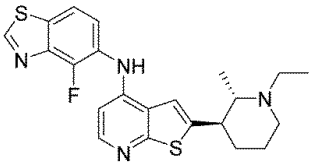
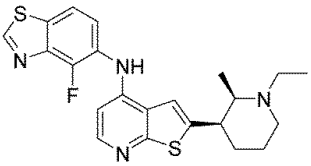
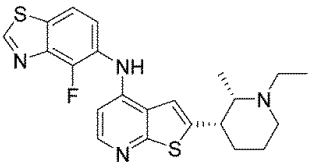
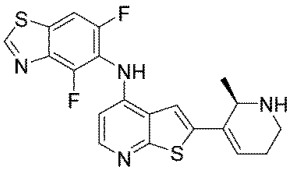
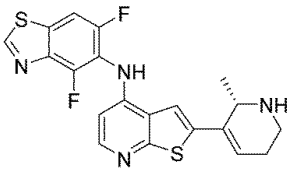
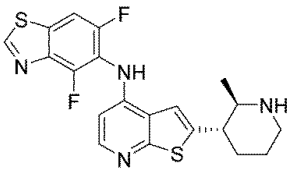
【表７】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 48 |  | + |
| 49a |  | +++ |
| 49b |  | ++++ |
| 50b |  | ++++ |
| 51b |  | ++ |
| 52a |  | +++ |
| 52b |  | +++ |
| 53b |  | ++++ |

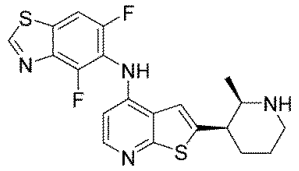
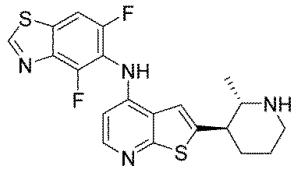
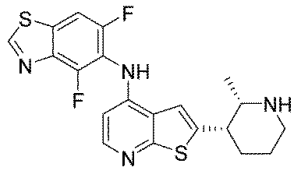
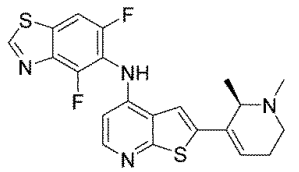
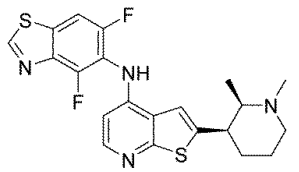
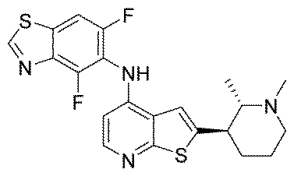
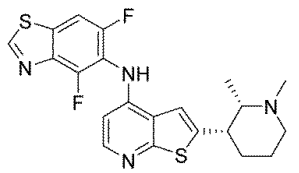
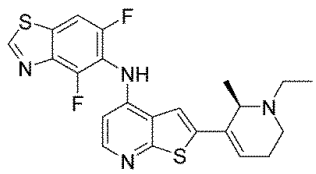
【表８】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 54b |  | ++ |
| 56a |  | ++++ |
| 56b |  | ++++ |
| 57a |  | +++ |
| 57b |  | ++++ |
| 58 |  | ++++ |
| 59 |  | ++++ |
| 60 |  | ++++ |

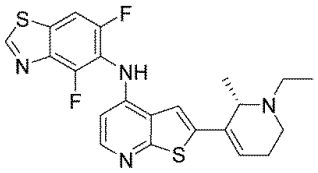
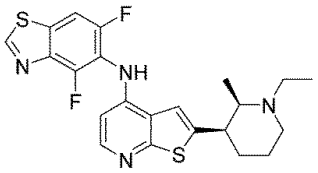
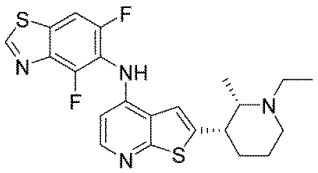
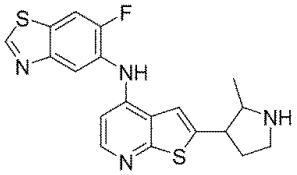
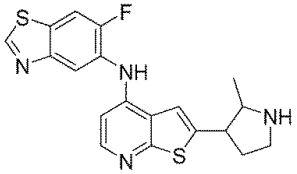
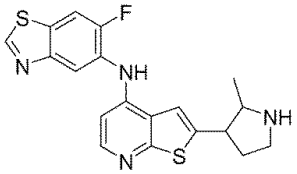
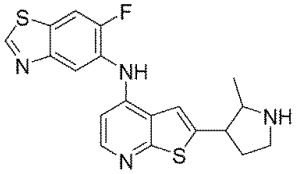
【表９】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 61 |  | ++++ |
| 62 |  | ++++ |
| 63 |  | ++++ |
| 64 |  | ++++ |
| 65 |  | ++++ |
| 66a |  | ++++ |
| 66b |  | ++++ |
| 67a |  | ++++ |

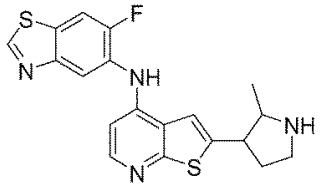
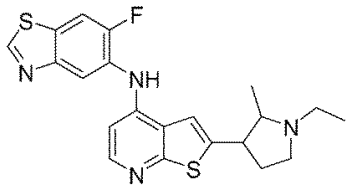
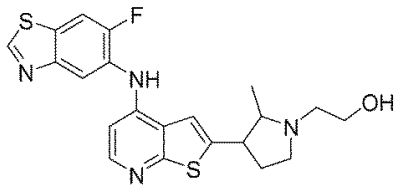
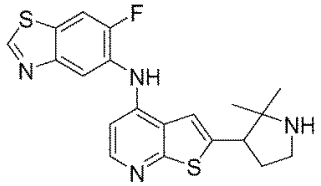
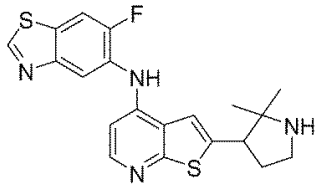
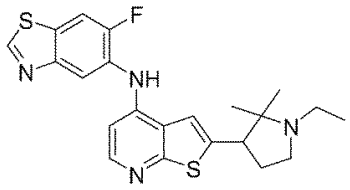
【表１０】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 67b |  | ++++ |
| 68a |  | +++ |
| 68b |  | ++++ |
| 69 |  | ++++ |
| 70b |  | ++++ |
| 71a |  | ++++ |
| 71b |  | ++++ |
| 72a |  | ++++ |

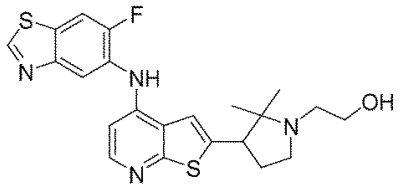
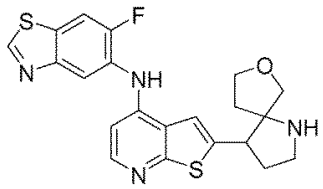
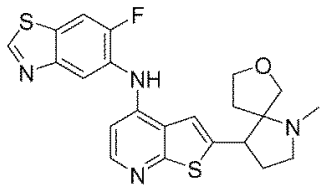
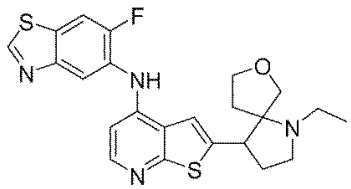
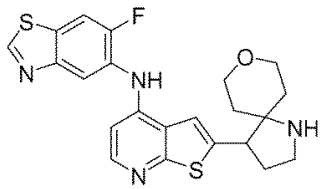
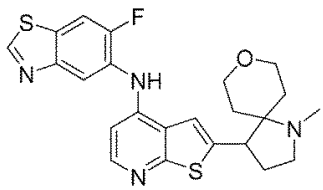
【表１１】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 72b |  | ++++ |
| 73b |  | ++++ |
| 74b |  | ++++ |
| 75<br>ラセミ体 |  | ++++ |
| 75a<br>単一エナンチオマー |  | ++++ |
| 75b<br>単一エナンチオマー |  | ++++ |
| 75c<br>単一エナンチオマー |  | ++++ |

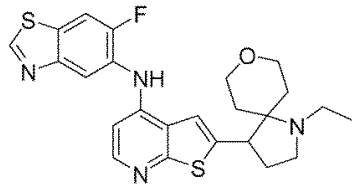
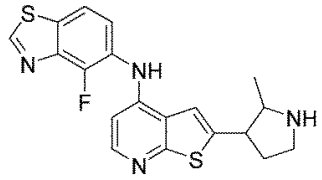
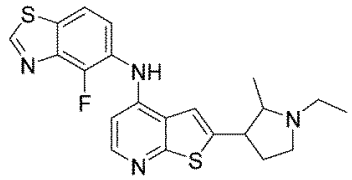
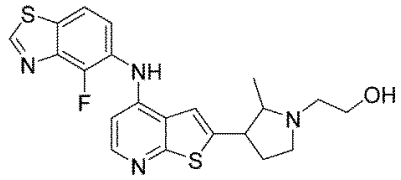
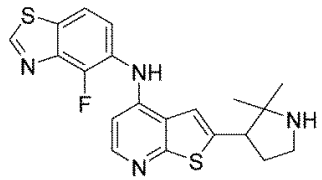
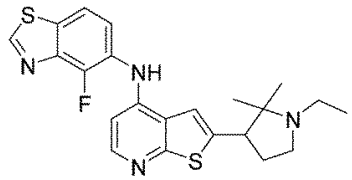
【表１２】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 75d |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 76 |  ラセミ体 | +++ |
| 77 |  ラセミ体 | +++ |
| 78a |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 78b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 79 |  ラセミ体 | ++ |

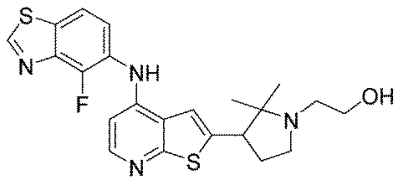
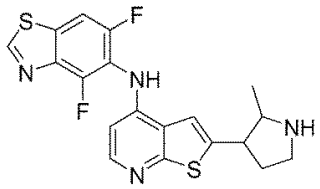
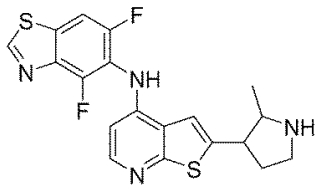
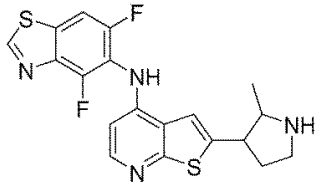
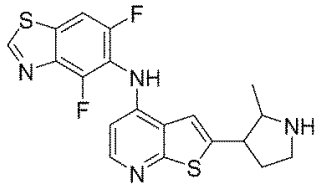
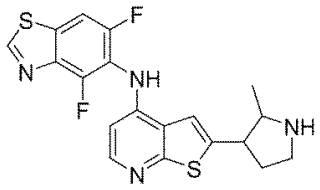
【表１３】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 80 |  ラセミ体 | ++ |
| 81 |  ラセミ体 | + |
| 82 |  ラセミ体 | + |
| 83 |  ラセミ体 | + |
| 84 |  ラセミ体 | + |
| 85 |  ラセミ体 | + |

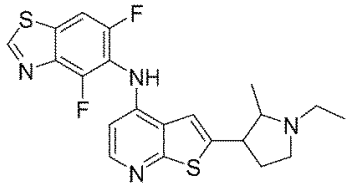
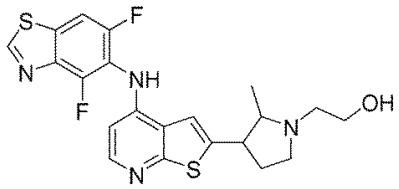
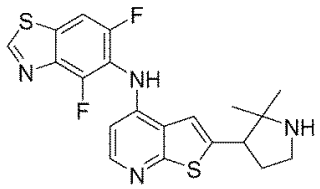
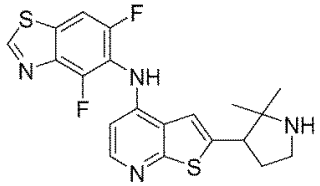
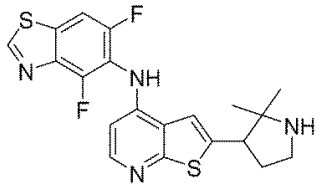
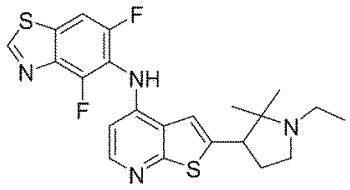
【表１４】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 86 |  ラセミ体 | + |
| 87 |  ラセミ体 | ++++ |
| 88 |  ラセミ体 | ++++ |
| 89 |  ラセミ体 | ++++ |
| 90 |  ラセミ体 | ++++ |
| 91 |  ラセミ体 | +++ |

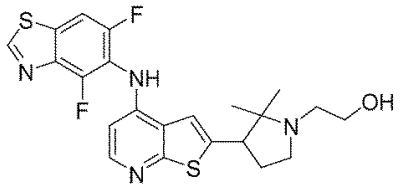
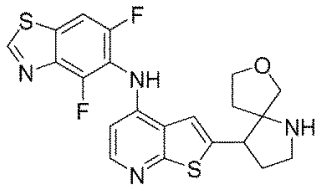
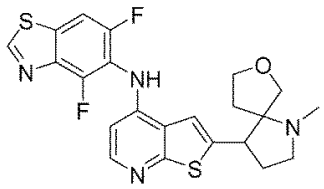
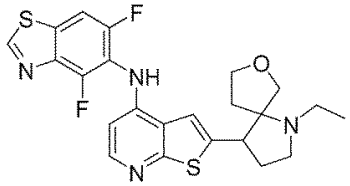
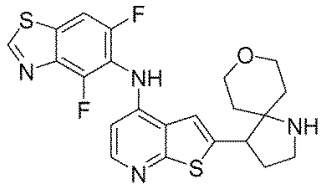
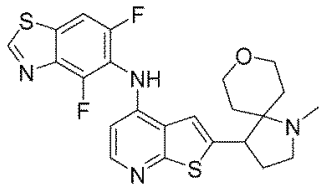
【表１５】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 92 |  <br>ラセミ体 | ++++ |
| 93 |  <br>ラセミ体 | ++++ |
| 93a |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 93b |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 93c |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 93d |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |

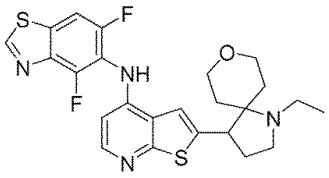
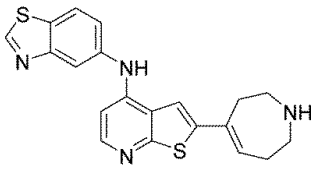
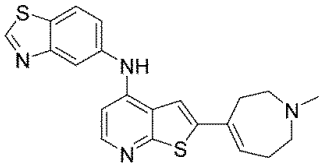
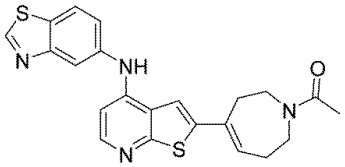
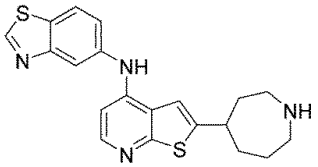
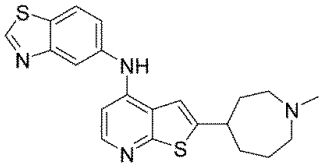
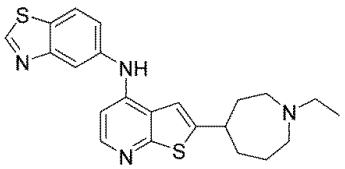
【表１６】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 94 |  ラセミ体 | ++++ |
| 95 |  ラセミ体 | +++ |
| 96 |  ラセミ体 | ++++ |
| 96a |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 96b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 97 |  ラセミ体 | ++++ |

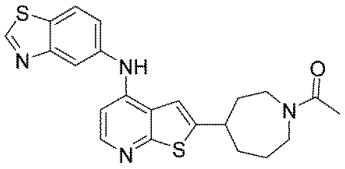
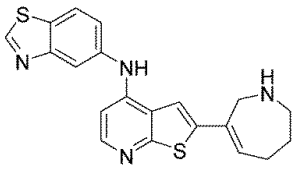
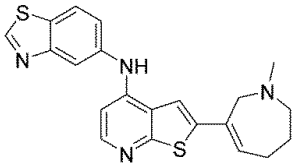
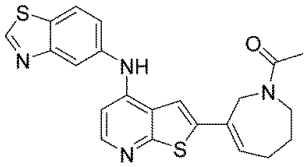
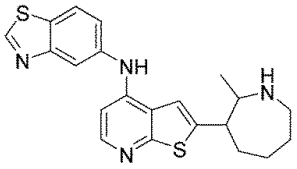
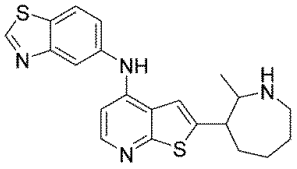
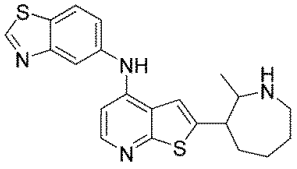
【表１７】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 98 |  ラセミ体 | ++++ |
| 99 |  ラセミ体 | +++ |
| 100 |  ラセミ体 | +++ |
| 101 |  ラセミ体 | ++ |
| 102 |  ラセミ体 | +++ |
| 103 |  ラセミ体 | ++ |

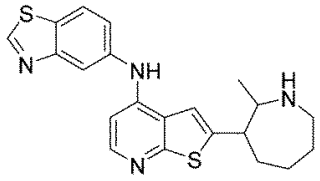
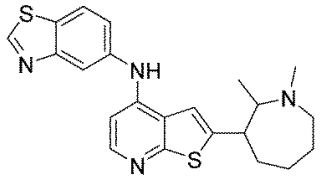
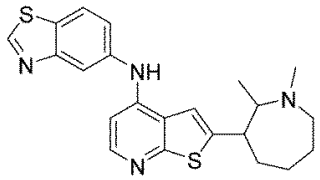
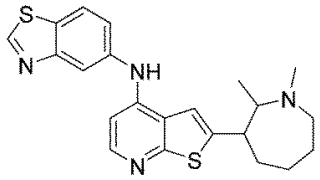
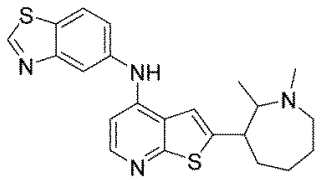
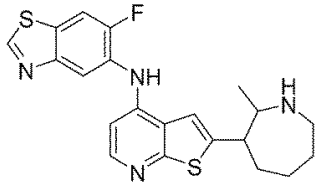
【表１８】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 104 |  ラセミ体 | + |
| 105 |  | ++++ |
| 106 |  | ++++ |
| 107 |  | ++++ |
| 108 |  ラセミ体 | ++++ |
| 109 |  ラセミ体 | ++++ |
| 110 |  ラセミ体 | ++++ |

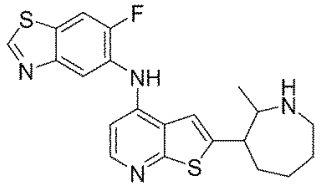
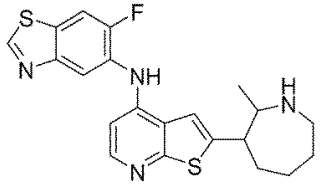
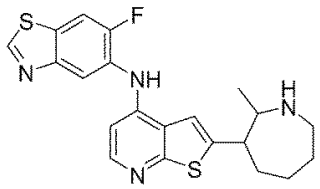
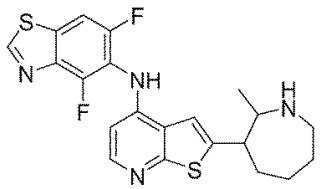
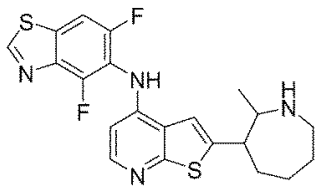
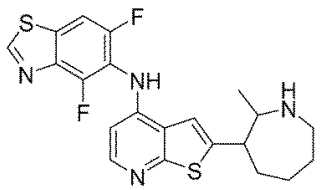
【表１９】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 111 |  ラセミ体 | +++ |
| 112 |  | ++++ |
| 113 |  | ++++ |
| 114 |  | ++++ |
| 115a |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 115b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 115c |  単一エナンチオマー | ++++ |

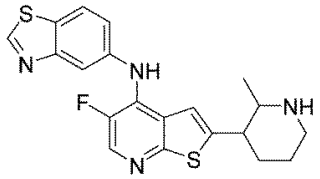
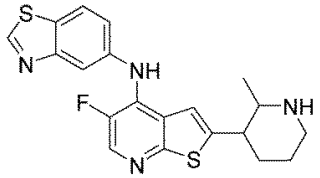
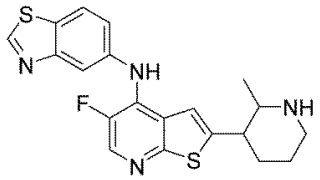
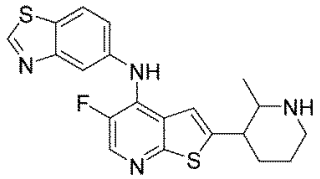
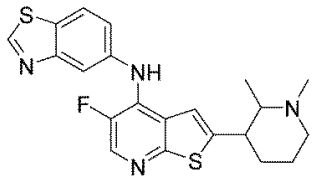
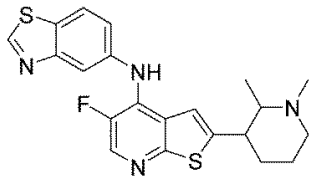
【表２０】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 115d |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 116a |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 116b |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 116c |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 116d |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 117a |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |

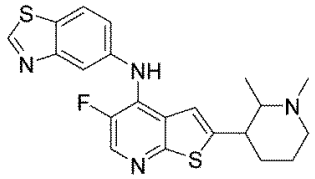
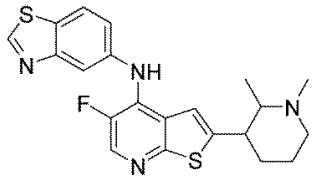
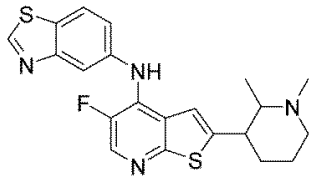
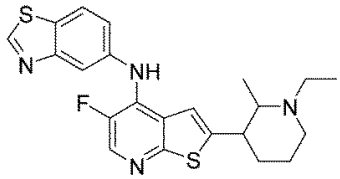
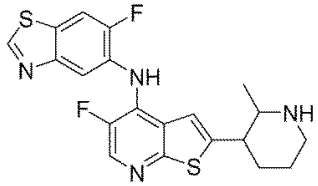
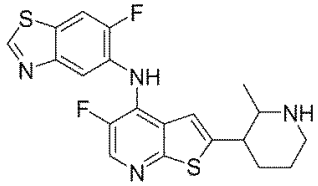
【表２１】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 117b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 117c |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 117d |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 118b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 118c |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 118d |  単一エナンチオマー | +++ |

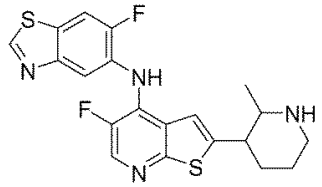
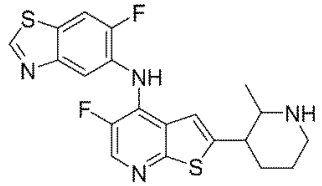
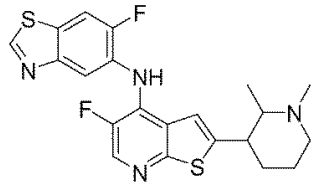
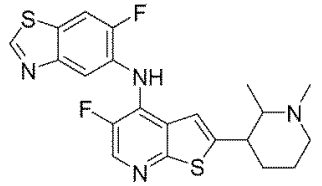
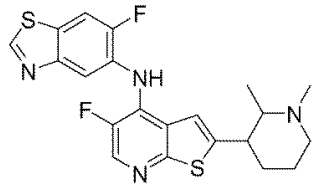
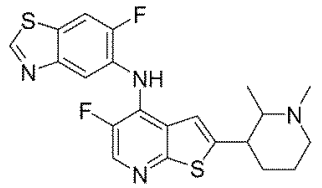
【表２２】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 119 |  ラセミ体 | ++ |
| 119b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 119c |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 119d |  単一エナンチオマー | + |
| 120 |  ラセミ体 | ++++ |
| 120a |  単一エナンチオマー | ++ |

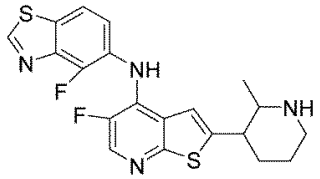
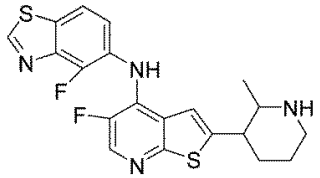
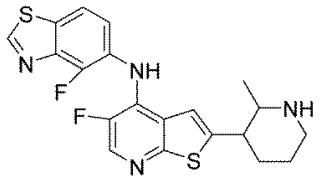
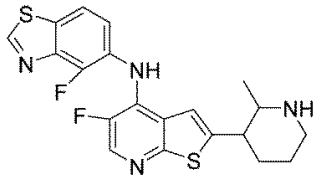
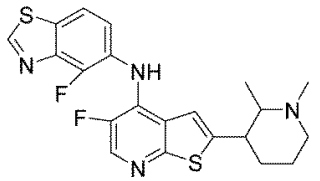
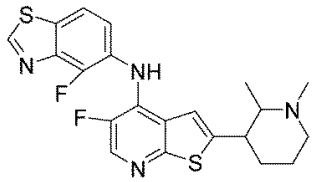
【表２３】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 120b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 120c |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 120d |  単一エナンチオマー | + |
| 121 |  ラセミ体 | ++++ |
| 122a |  単一エナンチオマー | + |
| 122b |  単一エナンチオマー | ++ |

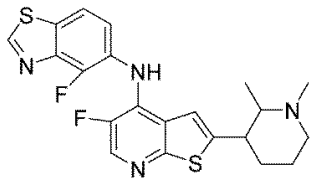
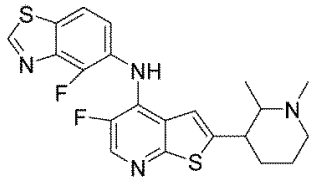
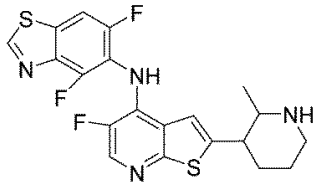
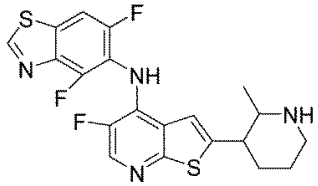
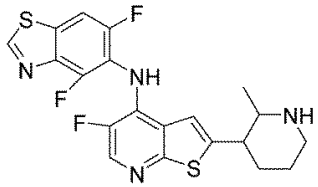
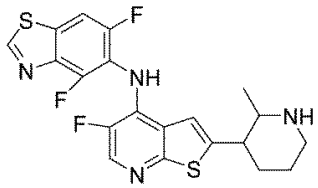
【表２４】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 122c |  <br>単一エナンチオマー | +++ |
| 122d |  <br>単一エナンチオマー | + |
| 123a |  <br>単一エナンチオマー | + |
| 123b |  <br>単一エナンチオマー | + |
| 123c |  <br>単一エナンチオマー | + |
| 123d |  <br>単一エナンチオマー | ++ |

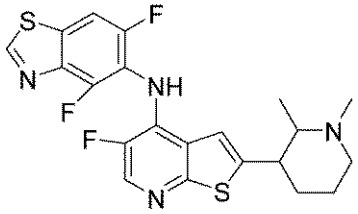
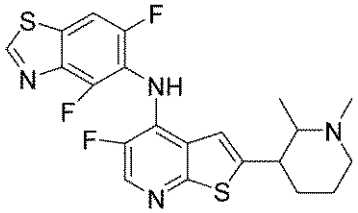
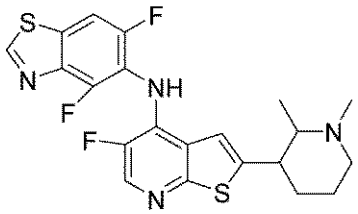
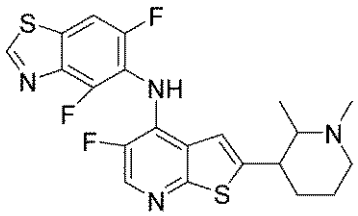
【表２５】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 124a |  <br>単一エナンチオマー | + |
| 124b |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 124c |  <br>単一エナンチオマー | ++++ |
| 124d |  <br>単一エナンチオマー | + |
| 125a |  <br>単一エナンチオマー | + |
| 125b |  <br>単一エナンチオマー | +++ |

【表２６】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 125c |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 125d |  単一エナンチオマー | + |
| 126a |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 126b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 126c |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 126d |  単一エナンチオマー | +++ |

【表２７】

| 実施例番号 | 構造 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 127a |  単一エナンチオマー | ++ |
| 127b |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 127c |  単一エナンチオマー | ++++ |
| 127d |  単一エナンチオマー | +++ |

フロントページの続き

(51)国際特許分類

| | |
|---|---|
| *Ａ６１Ｐ　19/02　(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｋ　31/55　(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｋ　31/4375(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｋ　31/4365(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｋ　31/395(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｋ　31/428(2006.01)* | |
| *Ａ６１Ｋ　31/438(2006.01)* | |

ＦＩ

| | | |
|---|---|---|
| Ａ６１Ｐ | 37/02 | |
| Ａ６１Ｐ | 19/02 | |
| Ａ６１Ｐ | 25/00 | |
| Ａ６１Ｐ | 1/04 | |
| Ａ６１Ｐ | 29/00 | １０１ |
| Ａ６１Ｐ | 17/00 | |
| Ａ６１Ｋ | 31/55 | |
| Ａ６１Ｋ | 31/4375 | |
| Ａ６１Ｋ | 31/4365 | |
| Ａ６１Ｋ | 31/395 | |
| Ａ６１Ｋ | 31/428 | |
| Ａ６１Ｋ | 31/438 | |

弁理士　呉 英燦

(72)発明者　アームブラスト，カート
アメリカ合衆国０２１４０マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジ・パーク・ドライブ２００、スウィート３０００、セルジーン・コーポレイション内

(72)発明者　ロマノフ ミハイリディス，ヒョードル
アメリカ合衆国０２１４０マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジ・パーク・ドライブ２００、スウィート３０００、セルジーン・コーポレイション内

(72)発明者　ヴォルム，カーリン イルムガルト
アメリカ合衆国０２１４０マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジ・パーク・ドライブ２００、スウィート３０００、セルジーン・コーポレイション内

(72)発明者　エリス，ジョン マイケル
アメリカ合衆国０２１４０マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジ・パーク・ドライブ２００、スウィート３０００、セルジーン・コーポレイション内

審査官　水島 英一郎

(56)参考文献　国際公開第２０１８／２１３２１９（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２０１３／０３１７０４５（ＵＳ，Ａ１）
米国特許出願公開第２００７／００８２８８０（ＵＳ，Ａ１）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）