

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-506047
(P2024-506047A)

(43)公表日 令和6年2月8日(2024.2.8)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 277/82 (2006.01)		C 0 7 D 277/82		4 C 0 5 0	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)		C 0 7 D 417/04		C S P 4 C 0 6 3	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)		A 6 1 K 31/4439		4 C 0 6 5	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16		4 C 0 7 2	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10		4 C 0 8 6	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全305頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-547798(P2023-547798)	(71)出願人	523298546		
(86)(22)出願日	令和4年2月15日(2022.2.15)		ミロニド リミテッド		
(85)翻訳文提出日	令和5年8月28日(2023.8.28)		英国 ジー4 0アールイー グラスゴー		
(86)国際出願番号	PCT/GB2022/050402		カテドラル ストリート 1 6 1、アープ		
(87)国際公開番号	WO2022/172037		スノット ビルディングーハムネット ウ		
(87)国際公開日	令和4年8月18日(2022.8.18)		イング		
(31)優先権主張番号	2102088.8	(74)代理人	100101281		
(32)優先日	令和3年2月15日(2021.2.15)		弁理士 辻永 和徳		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(72)発明者	アダム ジュリア マリー		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		英国 ジー4 0アールイー グラスゴー		
			カテドラル ストリート 1 6 1、アープ		
			スノット ビルディングーハムネット ウ		
			イング、ミロニド リミテッド		
		(72)発明者	アダムス ディビット ロジャー		
			英国 ジー4 0アールイー グラスゴー		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 化合物およびP D E 4 活性剤としてのそれらの使用

(57)【要約】

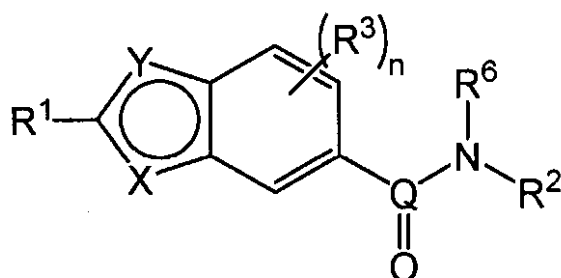
本発明は、式A－D、I－I VおよびZの化合物、長鎖形体サイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ4（P D E 4）酵素（アイソフォーム）の活性化剤としてのそれらの使用、および環状3',5'-アデノシンーリン酸（cAMP）によって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の低下を必要とする疾患の治療または予防方法における使用のためのこれらの化合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

PDE 4 の長鎖アイソフォームの活性化によって改善できる疾患または障害の治療または予防における使用のための、式 A 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：

【化 1】



式 A

式中、

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

Q は C または S (O) である；

R¹ は、少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹ は 1 つ以上の R⁴ で任意に置換され；

R² は、

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C5-7) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5-7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

(iii) CH₂Ar、ここで、Ar は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環である；または、

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい (C3-8) アルキル、ここで、前記 (C3-8) アルキルの直鎖部分は、任意に 1 つの -O- によって中断されていてもよい；

式中、R² は、1 つ以上の R⁵ で置換されていてもよい；

各 R³ は、独立して、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲン、OH または (C1-4) アルコキシにより任意に置換される；

各 R⁴ は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルまたは -(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルおよび -(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C1-6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R⁵ は独立してハロゲン、OH、CN、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、または -(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは 1 つ以上のハロゲンまたは OH で任意に置換される；

R⁶ は H または (C1-6) アルキルであり；

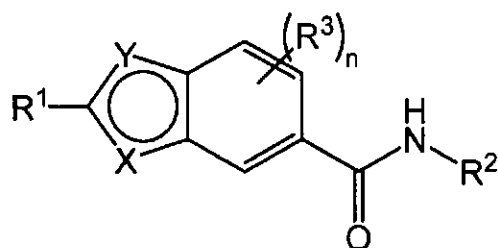
n は 0、1、2、または 3 である。

【請求項 2】

PDE 4 の長鎖アイソフォームの活性化によって改善できる疾患または障害の治療または

予防に使用するための化合物が式 I の化合物である、請求項 1 に記載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：

【化 2】



式 I

10

式中、

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

R¹ は、少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹ は 1 つ以上の R⁴ で任意に置換され；

R² は、

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C5-7) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5-7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

20

(iii) CH₂Ar、ここで、Ar は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環である；または、

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい (C3-8) アルキルである；

式中、R² は、1 つ以上の R⁵ で任意に置換される；

各 R³ は、独立して、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンにより任意に置換される；

30

各 R⁴ は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルまたは-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルおよび-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C1-6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R⁵ は独立してハロゲン、OH、CN、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、または-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは 1 つ以上のハロゲンまたは OH で任意に置換される；

40

n は 0、1、2、または 3 である。

【請求項 3】

R¹ は、少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 6 員の飽和単環；1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 5-6 員の芳香族単環；1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-8 員の飽和の架橋環系；2 個の環 N ヘテロ原子および環 O ヘテロ原子を含む 9 員の飽和の架橋環系；または、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-10 員の飽和、縮合またはスピロ環系であり；R¹ は、任意に 1、2 または 3 個の R⁴ で置換される、請求項 1 又は 2 に記載の使用のため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。

【請求項 4】

50

R^1 が 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員飽和または芳香族単環である；または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系；式中、 R^1 は 1 つの R^4 で任意に置換される、請求項 1 - 3 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 5】

R^1 が 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系（例えば、架橋ピペラジン、例えば 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル）、ここで R^1 は 1 つの R^4 で置換されていてもよい、請求項 1 - 3 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 6】

Q が S (O) である場合、 R^1 は任意に置換されたピラゾール - 4 - イルではない、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 7】

R^2 が以下である、請求項 1 - 6 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

(i) 0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員芳香環または複素芳香環に縮合した (C 5 - 7) シクロアルキルであって、該 (C 5 - 7) シクロアルキルは、OH、ハロゲン、(C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシから独立して選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C 1 - 4) アルキル、および (C 1 - 4) アルコキシは、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、該 6 員芳香環または複素芳香環は、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシは、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されている；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員芳香環または複素芳香環に任意に縮合し、該 5 員から 7 員の非芳香族複素環は、1 つまたは複数の環炭素原子上で、OH、ハロゲン、(C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシから独立して選択される 1 - 3 個の置換基で置換されていてもよく、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシは、1 つ以上のフルオロで任意に置換され、該 6 員芳香環または複素芳香環は、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシは、1 つまたは複数のフルオロで置換されていてもよい；

(iii) CH_2Ar 、ここで Ar はハロゲン、CN、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルコキシから選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換され、 CH_2 は (C 1 - 4) アルキルで任意に置換され、該 (C 1 - 4) アルキルは OH または (C 1 - 4) アルキルオキシで任意に置換される；

(iv) 直鎖、分枝もしくは環状、あるいはそれらの組み合わせであってよい (C 3 - 8) アルキルであって、任意に 1 つ以上のハロゲン、(C 1 - 4) アルコキシまたは OH で置換されている。

【請求項 8】

R^2 が以下である、請求項 1 - 7 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

(i) フェニル環に縮合した (C 5 - 6) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している 5 員から 6 員の非芳香族複素環；または

(iii) (C 4 - 6) シクロアルキル；

式中、 R^2 は任意に 1 つ以上の R^5 で置換される。

【請求項 9】

R^2 が以下の式の基である、請求項 1 - 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物、

10

20

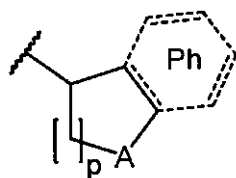
30

40

50

またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体：

【化 3】



式中、A は O または CH_2 であり；p は 1、2 または 3 であり；Ph は、必要に応じて存在する縮合フェニル環であり、 R^2 は 1 以上の R^5 で任意に置換され、任意に、A は O または $\text{C}(\text{R}^5)_2$ （例えば、 CF_2 ）である。

10

【請求項 10】

各 R^3 が独立して、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、ハロ、CN またはシクロプロピルである、請求項 1 - 9 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 11】

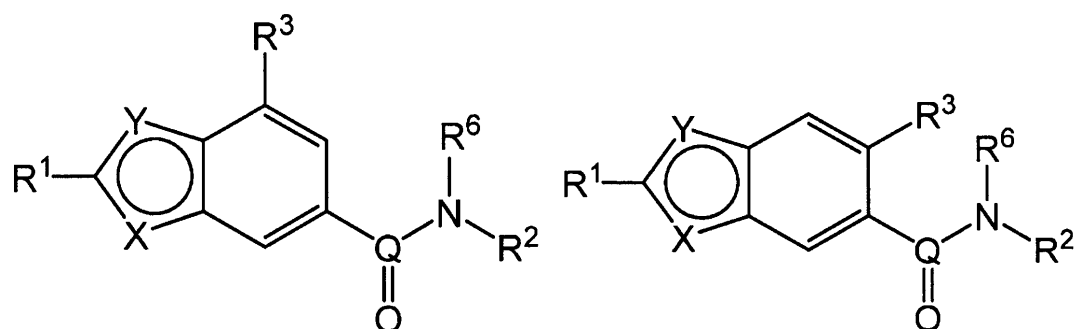
n が 0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 である、請求項 1 - 10 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

20

【請求項 12】

前記化合物が以下の式またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体である、請求項 1 - 11 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体：

【化 4】



30

【請求項 13】

X が S であり、Y が N である、請求項 1 - 12 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 14】

X は S、Y は N である；

40

R^1 は、2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員の飽和または芳香族単環、または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系であり、 R^1 は 1 個の R^4 で任意に置換され；

R^2 は

(i) 任意にフェニル環に縮合している ($\text{C} 5 - 6$) シクロアルキル；または

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している、5 員から 6 員の非芳香族複素環であり；

式中、 R^2 は 1 または 2 個の R^5 で任意に置換され；

R^3 は存在する場合、メチル、CN またはハロゲンである；

R^4 は、存在する場合、任意に OH で置換されている ($\text{C} 1 - 6$) アルキルであり、任意に OH で置換されている ($\text{C} 1 - 2$) アルキルであり；

50

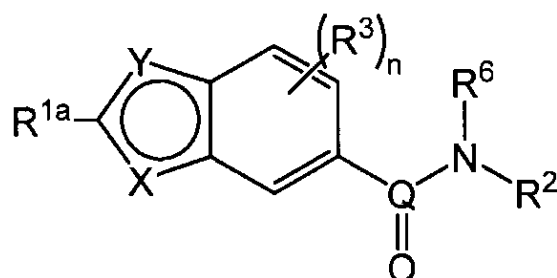
R^5 は、存在する場合、OH またはハロゲンである；および
 n は 0 または 1 である；

請求項 1 から 13 のいずれかに記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 15】

式 B 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：

【化 5】



式 B

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

Q は C または S (O) である；

R^{1a} は、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の非芳香族、単環式、架橋または二環式環であり、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子は R^{1a} の結合点になく、式中、 R^{1a} は 1 つ以上の R^4 で任意に置換されている；

R^2 は

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C5-7) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5-7 員の非芳香族複素環であり、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

(iii) CH_2Ar 、ここで、Ar は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環である；または、

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい (C3-8) アルキルであり、ここで、前記 (C3-8) アルキルの直鎖部分は、任意に 1 つの -O- によって中断されていてもよく、任意に、直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい (C4-8) アルキルであり、ここで、前記 (C4-8) アルキルの直鎖部分は、任意に 1 つの -O- によって中断されていてもよい；

式中、 R^2 は、1 つ以上の R^5 で任意に置換される；

各 R^3 は、独立して、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲン、OH または (C1-4) アルコキシにより任意に置換される；

各 R^4 は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルまたは - (C1-6) アルキレン- (C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルおよび - (C1-6) アルキレン- (C1-6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C1-6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R^5 は独立して、ハロゲン、OH、CN、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、または - (C1-6) アルキレン- (C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンまたは OH で任意に置換される；

R^6 は H または (C1-6) アルキルであり；および

n は 0、1、2、または 3 である；

式中、 R^{1a} が 4-シクロペンチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イルまたは 4-イソプロピルピペラジン-1-イルである場合、 Q は C であり、 n は 0 であり、 R^2 は非置換、非中断の、直鎖または分岐 ($C3-6$) アルキルまたは非置換 ($C3-8$) シクロアルキルであり；

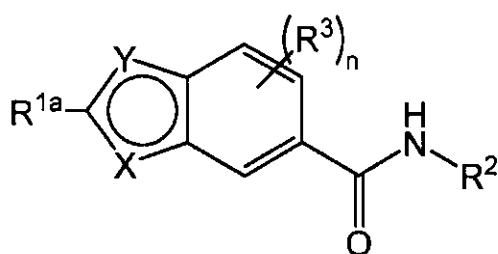
化合物は、2-(1-ピペラジニル)- N -プロピル-6-ベンゾチアゾールカルボキサミド、 N -(1-メチルエチル)-2-(1-ピペラジニル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミド、または N -シクロプロピル-2-(1-ピペラジニル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミドではない。

【請求項 16】

化合物が式 II の化合物である、請求項 15 に記載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；

10

【化 6】



式 II

20

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

R^{1a} は、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の非芳香族、単環式、架橋または二環式環であり、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子は R^{1a} の結合点にない、式中、 R^{1a} は 1 つ以上の R^4 で任意に置換されている；

R^2 は

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した ($C5-7$) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5-7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

30

(iii) CH_2Ar 、ここで、 Ar は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環である；または、

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい ($C3-8$) アルキル、任意に、直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい ($C4-8$) アルキルである；

式中、 R^2 は、1 つ以上の R^5 で任意に置換される；

各 R^3 は、独立して、($C1-6$) アルキル、($C1-6$) アルコキシ、 CN またはハロゲンであり、該 ($C1-6$) アルキルおよび ($C1-6$) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンにより任意に置換される；

40

各 R^4 は独立してハロゲン、 CN 、 OH 、($C1-6$) アルキル、($C1-6$) アルコキシ、($C3-7$) シクロアルキルまたは-($C1-6$) アルキレン-($C1-6$) アルコキシであり、該 ($C1-6$) アルキル、($C1-6$) アルコキシ、($C3-7$) シクロアルキルおよび-($C1-6$) アルキレン-($C1-6$) アルコキシは、ハロゲン、 OH および ($C1-6$) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R^5 は独立して、ハロゲン、 OH 、 CN 、($C1-6$) アルキル、($C1-6$) アルコキシ、または-($C1-6$) アルキレン-($C1-6$) アルコキシであり、該 ($C1-6$) アルキル、および ($C1-6$) アルコキシは、1 以上のハロゲン、または OH で任意に置換される；

50

n は 0、1、2、または 3 である；

R^{1a} が 4-シクロペンチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イルまたは 4-イソプロピルピペラジン-1-イルである場合、n は 0 であり、R² は非置換の、直鎖または分岐 (C 3-6) アルキルまたは非置換 (C 3-8) シクロアルキルである。

【請求項 17】

請求項 15 または 16 に記載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であって、

a) 各 R⁴ は、独立して、ハロゲン、CN、OH、(C 1-2) アルキル、(C 1-6) アルコキシ、または - (C 1-6) アルキレン- (C 1-6) アルコキシであり、該 (C 1-2) アルキル、(C 1-6) アルコキシおよび - (C 1-6) アルキレン- (C 1-6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C 1-6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；および／または

b) n は 1、2、または 3 である；および／または

c) R² は、0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員芳香環または複素芳香環に縮合した (C 5-7) シクロアルキル；1 個の環 O ヘテロ原子を含み、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員芳香環または複素芳香環に任意に縮合している、5-7 員の非芳香族複素環；または CH₂Ar (ここで、Ar は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員芳香環または複素芳香環である)；ここで、R² は、1 つ以上の R⁵ で任意に置換される。

【請求項 18】

請求項 15-17 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって、

R^{1a} が、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 5-6 員の飽和単環；1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-8 員の飽和架橋環系；2 個の環 N ヘテロ原子と環 O ヘテロ原子を含む 9 員の飽和架橋環系；または、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-10 員の飽和、縮合またはスピロ環系であり；式中、R^{1a} は、1、2 または 3 個の R⁴ で任意に置換される。

【請求項 19】

請求項 15-18 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって、

R^{1a} が、2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員の飽和単環、または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-8 員の飽和架橋環である；R^{1a} は任意に 1 つの R⁴ で置換され、場合により R^{1a} は 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-8 員の飽和の架橋環系 (例えば、架橋ピペラジン、たとえば 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル) であり、式中、R^{1a} は 1 つの R⁴ で任意に置換される。

【請求項 20】

請求項 15-19 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって、

R² が：

(i) 0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C 5-7) シクロアルキルであり、該 (C 5-7) シクロアルキルは、OH、ハロゲン、(C 1-4) アルキルおよび (C 1-4) アルコキシから独立して選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C 1-4) アルキルおよび (C 1-4) アルコキシは、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、該 6 員の芳香環または複素芳香環は、(C 1-4) アルキル、(C 1-4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C 1-4) アルキルおよび (C 1-4) アルコキシは 1 以上のフッ素で任意に置換されている；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合しており、該 5 員から 7 員環非芳香族複素環は、OH、ハロゲン、(C 1-4) アルキルおよび (C 1-

10

20

30

40

50

4) アルコキシから独立して選択される1つまたは複数の1-3個の置換基で1以上の環炭素原子上で置換されていてもよく、該(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシは1つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、該6員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシ、CNおよびハロゲンから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、該(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシは、1つまたは複数のフルオロで任意に置換される；

(iii) CH_2Ar 、ここでArはハロゲン、CN、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシから選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく、 CH_2 は任意に(C1-4)アルキルで置換されており、該(C1-4)アルキルはOHまたは(C1-4)アルキルオキシで置換されていてもよい；または

(iv) 任意に1つ以上のハロゲン、OH、または(C1-4)アルコキシで置換されている直鎖、分枝もしくは環状、あるいはそれらの組み合わせであってよい(C3-8)アルキルであるか、任意に1つ以上のハロゲン、OH、または(C1-4)アルコキシで置換されている直鎖、分枝もしくは環状、あるいはそれらの組み合わせであってよい(C4-8)アルキルである。

【請求項21】

請求項15-20のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって：

R^2 が、

(i) フェニル環に縮合した(C5-6)シクロアルキル；

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している、5員から6員の非芳香族複素環；または

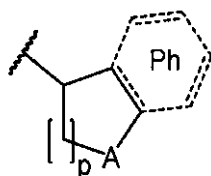
(iii) (C4-6)シクロアルキルであり；

式中、 R^2 は、任意に1つ以上の R^5 で置換される。

【請求項22】

R^2 が以下の式の基である、請求項15-21のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体：

【化7】



ここで、AはOまたは CH_2 であり、pは1、2または3である；Phは、必要に応じて存在する縮合フェニル環であり、 R^2 は1以上の R^5 で任意に置換され、任意にAはOまたは $\text{C}(\text{R}^5)_2$ （例えば、 CF_2 ）である。

【請求項23】

請求項15-22のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって、

XはS、YはNである；

R^{1a} は、2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和単環、または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和架橋環系であり、 R^{1a} は1個の R^4 で任意に置換される；

R^2 は

(i) (C5-6)シクロアルキルであり、任意にフェニル環に縮合している；または

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5員から6員の非芳香族複素環であり、任意にフェニル環に縮合している非芳香族複素環；

式中、 R^2 は1または2個の R^5 で任意に置換され；

R^3 は、存在する場合、 R^3 はメチル、CNまたはハロゲンである；

R^4 は、存在する場合、任意にOHで置換される(C1-6)アルキルであり、任意にO

10

20

30

40

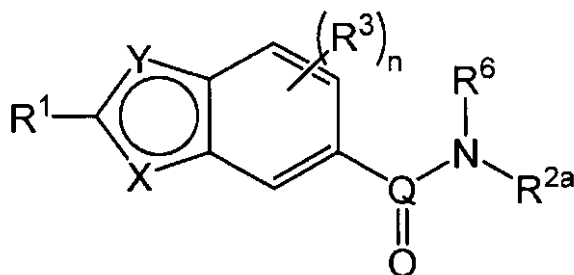
50

Hで置換される（C 1－2）アルキルであり；
 R^5 は、存在する場合、 R^5 はOHまたはハロゲンであり；および
 n は0または1である。

【請求項 2 4】

式 C 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：

【化 8】



式 c

10

XとYの一方はSで、もう一方はNである；

QはCまたはS（O）である；

R^1 は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む4員から10員の単環、架橋または二環式環であり、（任意に少なくとも1つの環Nヘテロ原子を含む4員から10員の単環、架橋または二環式環であり）、 R^1 は1つ以上の R^4 で任意に置換され；

20

R^{2a} は

（i） 0、1、または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した（C 5－7）シクロアルキル；

（ii） 1個の環Oヘテロ原子を含む5－7員の非芳香族複素環であり、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

（iv） （4－6）シクロアルキル；

式中、 R^{2a} は、任意に1つ以上の R^5 で置換され；

各 R^3 は、独立して、（C 1－6）アルキル、（C 1－6）アルコキシ、CNまたはハロゲンであり、該（C 1－6）アルキルおよび（C 1－6）アルコキシは、1つ以上のハロゲン、OHまたは（C 1－4）アルコキシにより任意に置換される；

30

各 R^4 は独立してハロゲン、CN、OH、（C 1－6）アルキル、（C 1－6）アルコキシ、（C 3－7）シクロアルキルまたは－（C 1－6）アルキレン－（C 1－6）アルコキシであり、該（C 1－6）アルキル、（C 1－6）アルコキシ、（C 3－7）シクロアルキルおよび－（C 1－6）アルキレン－（C 1－6）アルコキシは、ハロゲン、OHおよび（C 1－6）アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R^5 は独立してハロゲン、OH、CN、（C 1－6）アルキル、（C 1－6）アルコキシ、または－（C 1－6）アルキレン－（C 1－6）アルコキシであり、該（C 1－6）アルキルおよび（C 1－6）アルコキシは、1つ以上のハロゲンまたはOHで任意に置換される；

40

R^6 はHまたは（C 1－6）アルキルであり；および

n は0、1、2、または3であり；および

式中、 R^{2a} が（iv）（C 4－6）シクロアルキルである場合、それは少なくとも2つの R^5 で置換されている；

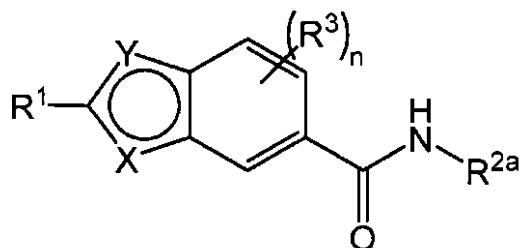
ここで、化合物は、2－（4－モルホリニル）－N－（1，2，3，4－テトラヒドロナフタレニル）－6－ベンゾチアゾールカルボキサミドまたはN－（2，3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル）－2－（1H－ピロール－1－イル）－6－ベンゾチアゾールカルボキサミドではない。

50

【請求項 25】

化合物が式 III の化合物である、請求項 24 に記載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：

【化 9】



式 III

10

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

R^1 は、少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の単環、架橋または二環式環であり、 R^1 は 1 つ以上の R^4 で任意に置換され；

R^{2a} は、

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C5-7) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5-7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

20

(iv) (4-6) シクロアルキル；

式中、 R^{2a} は、任意に 1 つ以上の R^5 で置換され；

各 R^3 は、独立して、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンにより任意に置換される；

各 R^4 は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルまたは-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルおよび-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C1-6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

30

各 R^5 は独立してハロゲン、OH、CN、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、または-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンまたは OH で任意に置換される；

n は 0、1、2、または 3 であり；および

式中、 R^{2a} が (iv) (C4-6) シクロアルキルである場合、それは少なくとも 2 つの R^5 で置換されている。

40

【請求項 26】

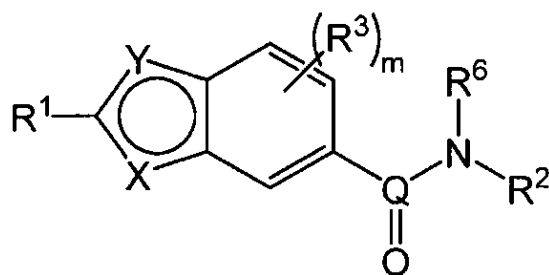
n が 0、1、または 2 であり、任意に n が 0 または 1 である、請求項 15-25 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 27】

式 D 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：

50

【化 10】



式 D

10

XとYの一方はSで、もう一方はNである；

QはCまたはS（O）である；

R¹は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む4員から10員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹は1つ以上のR⁴で任意に置換され；

R²は

(i) 0、1、または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した(C5-7)シクロアルキル；

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5-7員の非芳香族複素環であって、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

20

(iii) CH₂Ar、ここで、Arは、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環である；または

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい(C3-8)アルキル、ここで、前記(C3-8)アルキルの直鎖部分は、任意に1つの-O-によって中断されていてもよく；

式中、R²は、1つ以上のR⁵で任意に置換される；

各R³は、独立して、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、CNまたはハロゲンであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲン、OHまたは(C1-4)アルコキシにより任意に置換される；

各R⁴は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルまたは-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルおよび-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシは、ハロゲン、OHおよび(C1-6)アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される；

30

各R⁵は独立してハロゲン、OH、CN、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、または-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンまたはOHで任意に置換される；

R⁶はHまたは(C1-6)アルキルであり；

40

mは1、2または3である；

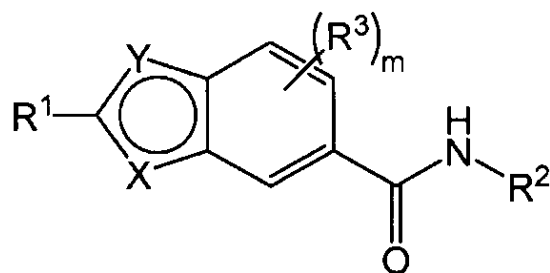
式中、QがS（O）である場合、R¹は任意に置換されているピラゾール-4-イルではない。

【請求項 28】

式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；

50

【化 1 1】



式 IV

10

XとYの一方はSで、もう一方はNである；

R¹は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む4員から10員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹は1つ以上のR⁴で任意に置換され；

R²は

(i) 0、1、または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した(C5-7)シクロアルキル；

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5-7員の非芳香族複素環であって、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

20

(iii) CH₂Ar、ここで、Arは、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環である；または

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい(C3-8)アルキル；

式中、R²は、1つ以上のR⁵で任意に置換される；

各R³は、独立して、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、CNまたはハロゲンであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンにより任意に置換される；

各R⁴は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルまたは-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルおよび-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシは、ハロゲン、OHおよび(C1-6)アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される；

30

各R⁵は独立してハロゲン、OH、CN、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、または-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンまたはOHで任意に置換される；

mは1、2または3である。

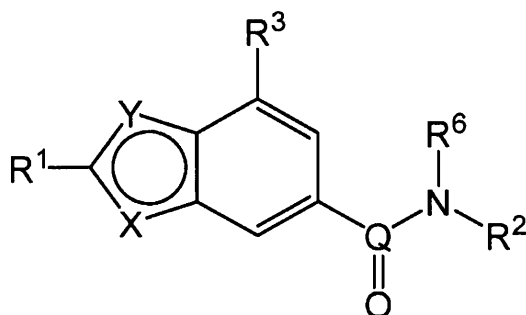
40

【請求項 2 9】

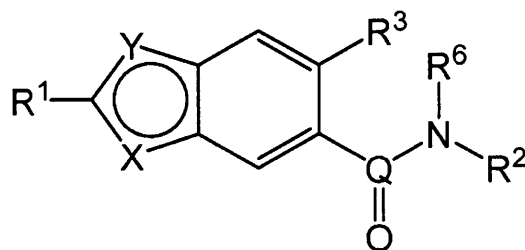
化合物が以下である、請求項 2 8 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体：

50

【化 1 2】



式 D'

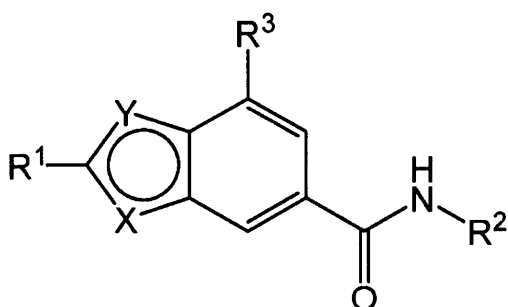


式 D''

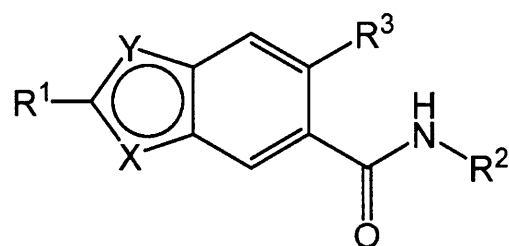
10

a) 式 D の化合物であり、その化合物は式 D' または D'' の化合物であり、任意に化合物は式 D'' の化合物であり；または

【化 1 3】



式 IVa



式 IVb

20

b) 式 IV の化合物であり、その化合物は式 IV a または IV b の化合物である。

【請求項 3 0】

各 R³ が独立して、-CH₃、-OCH₃、ハロ、CN またはシクロプロピルである、請求項 15 - 29 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

30

【請求項 3 1】

R² または R^{2a} が以下である、請求項 15 - 30 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体：

(i) 0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員芳香環または複素芳香環に縮合した (C 5 - 7) シクロアルキルであって、該 (C 5 - 7) シクロアルキルは、OH、ハロゲン、(C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシから独立して選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C 1 - 4) アルキル、および (C 1 - 4) アルコキシは、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、該 6 員芳香環または複素芳香環は、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシは、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されており；

40

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員芳香環または複素芳香環に任意に縮合し、該 5 員から 7 員の非芳香族複素環は、1 つまたは複数の環炭素原子上で、OH、ハロゲン、(C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシから独立して選択される 1 - 3 個の置換基で置換されていてもよく、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシは、1 つ以上のフルオロで任意に置換され、該 6 員芳香環または複素芳香環は、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシは、1 つ

50

または複数のフルオロで置換されていてもよい；または

(i v) OH、ハロゲン、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルコキシから独立に選択される 2 または 3 個の置換基で、1 以上の環炭素原子上で置換された (C 5 - 6) シクロアルキルであって、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルコキシは 1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、(C 5 - 6) シクロアルキルは任意に (任意に 1 つの環炭素上で) 2 つのハロゲン置換基で置換される。

【請求項 3 2】

R^2 または R^{2a} が以下である、請求項 1 5 - 3 1 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体：

(i) フェニル環に縮合した (C 5 - 6) シクロアルキル；

10

(i i) 1 個の環 O ヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している、5 員から 6 員の非芳香族複素環；または

(i v) (C 4 - 6) シクロアルキル；

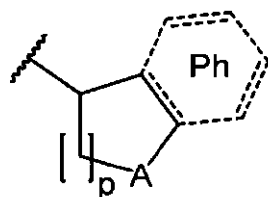
式中、 R^2 または R^{2a} は任意に置換されており、 R^{2a} が (i v) (C 4 - 6) シクロアルキルである場合、それは少なくとも 2 つの R^5 で置換されている。

【請求項 3 3】

R^2 または R^{2a} が以下の式の基である、請求項 1 5 - 3 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体：

【化 1 4】

20



ここで、A は O または CH_2 であり；p は 1、2 または 3 であり；Ph は、必要に応じて存在する縮合フェニル環であり； R^2 または R^{2a} は、1 つ以上の R^5 で任意に置換される；式中、A が CH_2 である場合、Ph が存在するか、または A が $C(R^5)_2$ (例えば CF_2) である。

【請求項 3 4】

30

X は S、Y は N である；

R^1 は、2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員の飽和または芳香族単環、または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系であり、 R^1 は任意に 1 個の R^4 で置換され；

R^{2a} は

(i) フェニル環に縮合した (C 5 - 6) シクロアルキル；または

(i i) 1 個の環 O ヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している、5 員から 6 員の非芳香族複素環；または

(i v) (C 4 - 6) シクロアルキル；

式中、 R^{2a} は、1 または 2 個の R^5 で置換されていてもよく、 R^{2a} が (i v) (C 4 - 6) シクロアルキルである場合、2 個の R^5 で置換される；

40

R^4 は、存在する場合、任意に OH で置換される (C 1 - 6) アルキルであり、任意に OH で置換されていてもよい (C 1 - 2) アルキルであり；

R^5 は、存在する場合、OH またはハロであり；および

n は 0 または 1 である、

請求項 2 4 または 2 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 3 5】

R^1 が、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 5 - 6 員の飽和単環；1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 5 - 6 員の芳香族単環；1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系；2 個の環 N ヘテロ原子と環 O ヘテロ原子

50

を含む 9 員の飽和架橋環系；または、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 10 員の飽和、縮合またはスピロ環系；式中、 R^1 は、1、2 または 3 個の R^4 で任意に置換される、請求項 24 - 34 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 36】

R^1 が、2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員の飽和もしくは芳香族単環、または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和、架橋環系であり、 R^1 は 1 個の R^4 で任意に置換される、請求項 24 - 35 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

10

【請求項 37】

R^1 が、2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和の架橋環系（例えば、架橋ピペラジン、たとえば、3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル）であり、 R^1 は 1 つの R^4 で任意に置換される、請求項 24 - 36 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 38】

X が S であり、Y が N である、請求項 15 - 37 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【請求項 39】

以下から選択される化合物：

20

N - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

N - (3 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

30

(S) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

(S) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

N - ベンジル - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

40

N - (4 - クロロベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

N - (3 - フルオロベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

50

- N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (R) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - ((1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - ((1 R, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 10
- N - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - シクロペンチル - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 20
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - エチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 30
- N - ベンジル - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - (4 - クロロベンジル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロベンジル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 40
- N - (3 - フルオロベンジル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (R) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- N - ((1 R, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) 50

-) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - ((1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 10
 N - シクロペンチル - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 20
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 30
 (S) - 2 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - N - (クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 40
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - 50

- イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-モルホリノベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-2-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)-N-(クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペリジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(7-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベン

50

ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カル
 ボキサミド;
 N-シクロヘキシル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カル
 ボキサミド;
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]
]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン
 -1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-((S)-ク
 ロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-((S)-ク
 ロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-(4-クロロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-
 6-カルボキサミド;
 N-(4-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-
 6-カルボキサミド;
 N-(4-メトキシベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-
 6-カルボキサミド;
 N-(4-シアノベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-
 6-カルボキサミド;
 (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4
 -イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チア
 ザール-6-カルボキサミド;
 N-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボ
 キサミド;
 N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カル
 ボキサミド;
 N-シクロヘキシル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カル
 ボキサミド;
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]
]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]

10

20

30

40

50

- チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ
 [d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベン
 ゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベン
 ゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)
 ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-ベンジル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6- 10
 カルボキサミド；
 N-(4-クロロベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チ
 アゾール-6-カルボキサミド；
 N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]
 チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-(4-メトキシベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]
 チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-(4-シアノベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チ
 アゾール-6-カルボキサミド；
 N-(4-メチルベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チ 20
 アゾール-6-カルボキサミド；
 N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)
)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ
 ミド；
 N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)
)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ
 ミド；
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ
 [d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール 30
 -6-カルボキサミド；
 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
 ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロヘキシル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール
 -6-カルボキサミド；
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)
 ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-イソプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-
 6-カルボキサミド；
 N-シクロブチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール- 40
 6-カルボキサミド；
 N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベン
 ゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-
 イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-
 イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-
 4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン- 50

- 4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2-(1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロヘキシル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-((S)-クロマン-4-イル)-2-((S)-ピペリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-((S)-クロマン-4-イル)-2-((R)-ピペリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-((S)-クロマン-4-イル)-2-(ピロリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

- イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロペンチル-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 10
- (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 20
- (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 30
- 5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロブチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 40
- N-シクロブチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- N-シクロペンチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
- 4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
- 50

- イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 10
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 20
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 30
 N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 40
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-4,7-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 4-クロロ-N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 4-シクロプロピル-N-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N-シクロブチル-4-シクロプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 4-クロロ-N-シクロブチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール 50

－ 6 － カルボキサミド；

4－クロロ－N－シクロペンチル－2－（4－（3－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）－N－シクロペンチル－7－メトキシベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）－4－ブromo－N－シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）－4－シアノ－N－イソプロピルベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）－N－シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）－N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3－シクロプロピル－3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）－N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－2－（3－（2－ヒドロキシエチル）－3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－2－（3－（3－ヒドロキシプロピル）－3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3－オキサ－7，9－ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－9－イル）－N－シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル）－N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－2－（8－メチル－3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－2－（8－（2－ヒドロキシエチル）－3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－2－（8－（3－フルオロプロピル）－3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）－N－シクロペンチル－4－（1－ヒドロキシプロパン－2－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル）－N－シクロペンチル－4－（2－ヒドロキシエチル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（3，6－ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン－6－イル）－N－シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－シクロペンチル－2－（4，7－ジアザスピロ [2. 5] オクタン－7－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－シクロヘキシル－2－（（3 a R，6 a S）－ヘキサヒドロピロロ [3，4－c] ピロール－2（1 H）－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－シクロペンチル－2－（2，6－ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン－2－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－シクロペンチル－2－（2，6－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－6－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－シクロペンチル－2－（2，7－ジアザスピロ [3. 5] ノナン－7－イル）ベンゾ

10

20

30

40

50

- [d] チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(オクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b])ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(4-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロヘキシル-2-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロ1-2(1H)-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(2-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-メチルオクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b])ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-メチルオクタヒドロ-5H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-N-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-N-メチル-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-N-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(ピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(ピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリダジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-(シクロペンチルオキシ)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-エチルアゼチジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 rac-N-シクロペンチル-2-((3S,4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド；
 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチル

- ルベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド；
 2-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-エチル-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド；
 またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。
 【請求項 40】
 請求項 1-39 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
 【請求項 41】
 治療に使用するための、請求項 15-39 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容される塩もしくは誘導体。
 【請求項 42】
 PDE 4 の長鎖アイソフォームの活性化によって改善することができる疾患または障害の治療または予防に使用するための、請求項 15-40 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体、または請求項 40 に記載の医薬組成物。
 【請求項 43】
 過剰な細胞内サイクリック AMP シグナリングによって媒介される疾患または障害の治療または予防における使用のための、請求項 1-14 のいずれかに記載の使用のための化合物もしくは薬学的に許容される塩もしくは誘導体、または請求項 42 に記載の医薬組成物。
 【請求項 44】
 PDE 4 の長鎖アイソフォームの活性化によって改善され得る疾患または障害を治療または予防する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の、請求項 1-39 のいずれか 1 項に定義される化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体を投与することを含む、方法。
 【請求項 45】
 PDE 4 の長鎖アイソフォームの活性化によって改善することができる疾患または障害の治療または予防のための医薬品の製造における、請求項 1-39 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体の使用。
 【請求項 46】
 PDE 4 の長鎖アイソフォームの活性化によって改善され得る疾患または障害が、過剰な細胞内サイクリック AMP シグナリングによって媒介される疾患または障害である、請求項 44 に記載の方法または請求項 45 に記載の使用。
 【請求項 47】
 過剰な細胞内サイクリック AMP シグナリングが、以下により引き起こされる、請求項 43 記載の使用のための化合物もしくは薬学的に許容される塩もしくは誘導体、または請求項 44 から 46 のいずれか 1 項記載の方法又は使用；

10

20

30

40

50

- a. 腺腫によって産生される過剰なホルモンレベル；
 - b. Gタンパク質共役受容体（GPCR）における機能獲得型遺伝子変異；
 - c. Gタンパク質GsのαサブユニットをコードするGNAS1遺伝子の活性化変異；
- または
- d. 細菌毒素。

【請求項48】

疾患が癌であり、任意に癌は前立腺癌である、請求項1－14もしくは42、43もしくは47のいずれかに記載の使用のための化合物もしくは薬学的に許容される塩もしくは誘導体もしくは医薬組成物、あるいは請求項44－46のいずれかに記載の方法もしくは使用。

10

【請求項49】

疾患が、以下である、請求項1－14もしくは42、43もしくは47のいずれかに記載の使用のための化合物もしくは薬学的に許容される塩もしくは誘導体もしくは医薬組成物、あるいは請求項44－47のいずれかに記載の方法もしくは使用：

- a. 下垂体腺腫、クッシング病、腎多嚢胞病または多嚢胞性肝疾患；
- b. 甲状腺機能亢進症、ヤンセン骨幹端軟骨異形成症、上皮小体機能亢進症または家族性男性限定性早熟症；
- c. マククーナーオールブライト症候群；
- d. コレラ、百日咳、炭疽菌または結核；
- e. HIV、AIDSまたは分類不能型免疫不全（CVID）；
- f. 黒色腫、膵臓癌、白血病、前立腺癌、副腎皮質の腫瘍、精巣癌、原発性色素性結節状副腎皮質病変（PPNAD）またはカーニー複合；
- g. 常染色体優性多発性嚢胞腎症（ADPKD）または常染色体劣性多発性嚢胞腎症（ARPKD）；
- h. ヤングタイプ5の成人発症型糖尿病（MODY5）；または
- i. 心臓肥大。

20

【請求項50】

病気は以下である、請求項49記載の、化合物もしくは薬学的に許容される塩もしくは誘導体もしくは医薬組成物：

- a. 常染色体優性多発性嚢胞腎症（ADPKD）、常染色体劣性多発性嚢胞腎症（ARPKD）、または、
- b. 副甲状腺機能亢進症。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、本明細書に定義される化合物、長鎖形体サイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ4（PDE4）酵素（アイソフォーム）の活性化剤としてのそれらの使用、およびこれらの化合物を使用する治療に関する。特に、本発明は、環状3',5'-アデノシンリン酸（cAMP）によって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の低減を必要とする障害の治療または予防方法に使用するためのこれらの化合物に関する。

40

【0002】

発明の背景

環式3',5'-アデノシンリン酸「cAMP」は、ほとんどの動物およびヒト細胞中の様々なホルモン、神経伝達物質および他の細胞外の生物学の要因の細胞の影響の形質導入に関係する重大な細胞内の生化学的メッセンジャーである。cAMPの細胞内の濃度は、その生産速度と分解速度の間の相対的なバランスによってコントロールされる。cAMPはアデニリルシクラーゼ上科（superfamily）の生合成酵素によって生成され、サイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）上科のメンバーによって分解される。PDE上科のあるメンバー（たとえばPDE4）は、特異的にcAMPを分解

50

する。一方、他のものは、特異的に環状グアノシンモノホスフェート (c G M P) を分解するか、または c A M P と c G M P の両方を分解する。P D E 4 酵素は c A M P を不活性化し、c A M P を 5' - A M P に加水分解することにより、その信号を終了する (Lugnier, C. Pharmacol Ther. 109: 366-398, 2006)。

【0003】

4つのPDE4遺伝子(PDE4A、PDE4B、PDE4CおよびPDE4D)が識別されている。その各々は代替プロモータおよびmRNAのスプライシングの使用を通じて多くの異なる酵素アイソフォームをコードする。それらの一次構造に基づいて、触媒的に活性なPDE4スプライスバリエントは「長鎖」形体、「短鎖」形体または「超短鎖 (super-short)」形体として分類することができる (Houslay, M.D. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 69: 249-315, 2001)。「デッドショート (dead short)」形体もさらに存在する。それは触媒的に活性ではない (Houslay, M.D., Baillie, G.S. and Maurice, D.H. Circ Res. 100: 950-66, 2007)。PDE4の長鎖形体は、それらのアイソフォームに特有のN末端部分と触媒領域の間に位置する、上流保存領域 (upstream conserved regions) 1および2 (UCR1とUCR2) と呼ばれる2つの調節領域を持っている。UCR1領域は短鎖形体には無く、超短鎖形体はUCR1を欠くだけでなく、トランケートされたUCR2領域を有する (Houslay, M.D., Schafer, P. and Zhang, K. Drug Discovery Today 10: 1503-1519, 2005)。

【0004】

短鎖形体 (short form) ではなくPDE4長鎖形体 (long form) は、細胞内の二量体へ関連づけられる (Richter, W and Conti, M. J. Biol. Chem. 277: 40212-40221, 2002; Bolger, G. B. et al., Cell. Signal. 27: 756-769, 2015)。小分子によるPDE4長鎖形体の提案された陰性のアロステリックな変性が報告された (Burgin A. B. et al., Nat. Biotechnol. 28: 63-70, 2010; Gurney M. E. et al., Handb. Exp. Pharmacol. 204: 167-192, 2011)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

PDE4長鎖形体が、内因的な細胞メカニズム、たとえばリン酸化 (MacKenzie, S. J. et al., Br. J. Pharmacol. 136: 421-433, 2002) およびフォスファチジン酸 (Grange et al., J. Biol. Chem. 275: 33379-33387, 2000) によって活性化されることができることが当該技術分野で知られている。その正確なシーケンスがPDE4Dの上流保存領域1の一部を反映する57のアミノ酸タンパク質 (「UCR1C」と呼ばれる; UCR1Cのシーケンスはアミノ酸80-136を反映し、一方UCRはアミノ酸17-136である; ナンバリングはPDE4D3長鎖アイソフォームに基づいた) の異所的発現によるPDE4長鎖形体の活性化が最近報告された (Wang, L. et al., Cell. Signal. 27: 908-922, 2015: 「UCR1Cはホスホジエステラーゼ4 (PDE4) の長鎖アイソフォームの新規な活性化体であり、また心筋細胞肥大を減ずる」)。著者は、心臓肥大を防ぐために、潜在的な治療の戦略としてPDE4活性化が使用されるかもしれないとの仮説を立てた。

【0006】

PDE4長鎖形体の活性化因子として作用する最初の小分子が、最近、WO2016151300、WO2018060704およびWO2019193342に開示された。最近、PDE4長鎖形体の小分子活性化因子が常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の細胞ベースのモデルで評価された (Omar et al., PNAS 116: 13320-13329, 2019)。PDE4長鎖形体の小分子活性化剤の臨床開発はまだ報告されていない。治療薬としての潜在的な開発のためには、PDE4長鎖形体の構造的に異なるさらなる小分子活性化剤が依然として必要とされている。

【0007】

本発明の目的の一つは、治療法および特定の疾患の治療または予防に使用するための、長鎖形体の P D E 4 の少なくとも 1 つの新規な小分子活性化剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

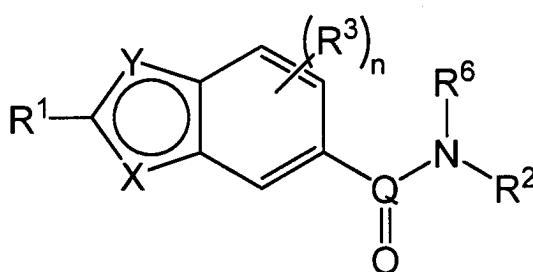
発明の概要

本発明の第 1 の態様では、P D E 4 の長鎖アイソフォームの活性化によって改善できる疾患または障害の治療または予防に使用するための式 A の化合物、例えば式 I 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が提供される：

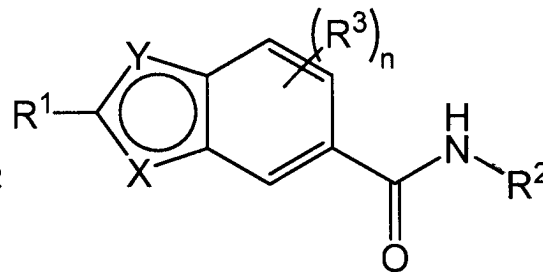
【0009】

【化 1】

10



式 A



式 I

20

【0010】

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

Q は C または S (O) である；

R¹ は、少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹ は 1 つ以上の R⁴ で任意に置換され；

R² は、

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C 5 - 7) シクロアルキル；

30

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 - 7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

(iii) CH₂Ar、ここで、Ar は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環である；または、

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい (C 3 - 8) アルキル基、ここで、前記 (C 3 - 8) アルキル基の直鎖部分は、任意に 1 つの -O- によって中断されていてもよい；

式中、R² は、1 つ以上の R⁵ で置換されていてもよい；

各 R³ は、独立して、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C 1 - 6) アルキルおよび (C 1 - 6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲン、OH または (C 1 - 4) アルコキシにより任意に置換される；

40

各 R⁴ は独立してハロゲン、CN、OH、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、(C 3 - 7) シクロアルキルまたは - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシであり、該 (C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、(C 3 - 7) シクロアルキルおよび - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C 1 - 6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R⁵ は独立してハロゲン、OH、CN、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、または - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシであり、該 (C 1 - 6)

50

アルキルおよび (C 1 - 6) アルコキシは 1 つ以上のハロゲンまたは OH で任意に置換される；

R⁶ は H または (C 1 - 6) アルキルであり、

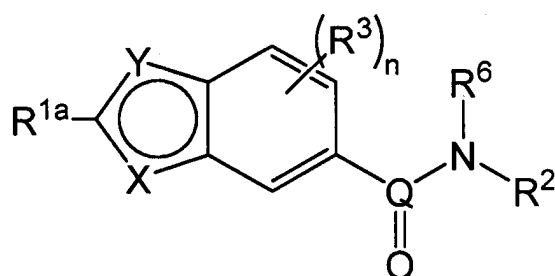
n は 0、1、2、または 3 である。

【0011】

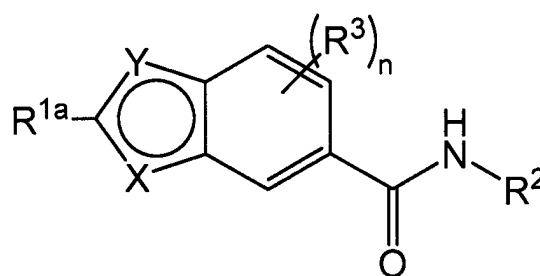
本発明の第 2 の態様では、式 B の化合物、例えば式 II の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体が提供される：

【0012】

【化 2】



式 B



式 II

【0013】

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

Q は C または S (O) である；

R^{1a} は、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の非芳香族、単環式、架橋または二環式環であり、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子は R^{1a} の結合点にない、式中、R^{1a} は 1 つ以上の R⁴ で任意に置換されている；

R² は

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C 5 - 7) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 - 7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

(iii) CH₂Ar、ここで、Ar は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環である；または、

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい (C 3 - 8) アルキル基、ここで、前記 (C 3 - 8) アルキル基の直鎖部分は、任意に 1 つの -O- によって中断されていてもよく；

式中、R² は、1 つ以上の R⁵ で任意に置換される；

各 R³ は、独立して、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C 1 - 6) アルキルおよび (C 1 - 6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲン、OH または (C 1 - 4) アルコキシにより任意に置換される；

各 R⁴ は独立してハロゲン、CN、OH、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、(C 3 - 7) シクロアルキルまたは - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシであり、該 (C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、(C 3 - 7) シクロアルキルおよび - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C 1 - 6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R⁵ は独立して、ハロゲン、OH、CN、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、または - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシであり、該 (C 1 - 6) アルキルおよび (C 1 - 6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンまたは OH で任意に置換される；

10

20

30

40

50

R^6 は H または (C 1 - 6) アルキルであり；

n は 0、1、2、または 3 である。

式中、 R^{1a} が 4-シクロペンチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イルまたは 4-イソプロピルピペラジン-1-イルである場合、Q は存在する場合には C であり、 n は 0 であり、 R^2 は非置換、非中断、直鎖または分岐 (C 3 - 6) アルキルまたは非置換 (C 3 - 8) シクロアルキルであり；

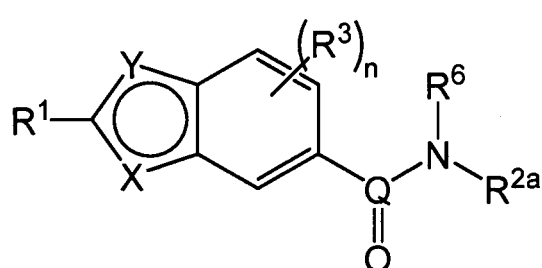
化合物は、2-(1-ピペラジニル)-N-プロピル-6-ベンゾチアゾールカルボキサミド、N-(1-メチルエチル)-2-(1-ピペラジニル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミド、または N-シクロプロピル-2-(1-ピペラジニル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミド) ではない。中断されていない (C 3 - 6) アルキルは 1 つの -O- によって中断されていない。

【0014】

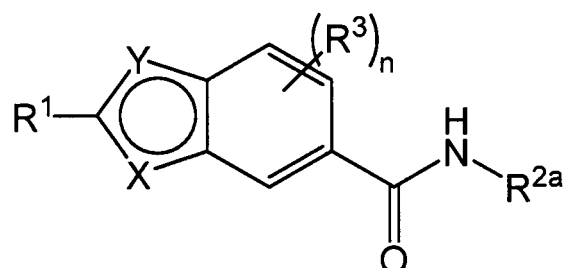
本発明の第 3 の態様では、式 C の化合物、例えば式 III の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体が提供される：

【0015】

【化 3】



式 C



式 III

【0016】

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

Q は C または S (O) である；

R^1 は、少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の単環式、架橋または二環式環であり、 R^1 は 1 つ以上の R^4 で任意に置換され；

R^{2a} は

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C 5 - 7) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 - 7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

(iv) (4 - 6) シクロアルキル基；

式中、 R^{2a} は、任意に 1 つ以上の R^5 で置換され；

各 R^3 は、独立して、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C 1 - 6) アルキルおよび (C 1 - 6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲン、OH または (C 1 - 4) アルコキシにより任意に置換される；

各 R^4 は独立してハロゲン、CN、OH、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、(C 3 - 7) シクロアルキルまたは - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシであり、該 (C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、(C 3 - 7) シクロアルキルおよび - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C 1 - 6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R^5 は独立してハロゲン、OH、CN、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキ

シ、または－（Ｃ１－６）アルキレン－（Ｃ１－６）アルコキシであり、該（Ｃ１－６）アルキルおよび（Ｃ１－６）アルコキシは、１つ以上のハロゲンまたはＯＨで任意に置換される；

R^6 はＨまたは（Ｃ１－６）アルキルであり；および

n は０、１、２、または３であり；および

式中、 R^{2a} が（iv）（Ｃ４－６）シクロアルキル基である場合、それは少なくとも２つの R^5 で置換されている；

ここで、化合物は、２－（４－モルホリニル）－Ｎ－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル）－６－ベンゾチアゾールカルボキサミドまたはＮ－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）－６－ベンゾチアゾールカルボキサミドではない。

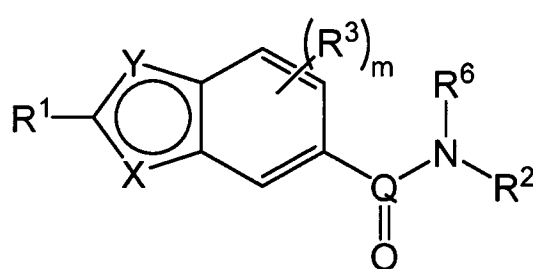
10

【００１７】

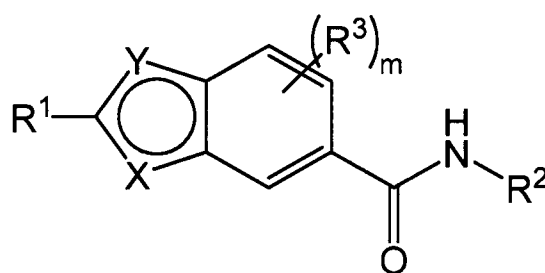
本発明の第４の態様では、式Ｄまたは式Ⅳの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体が提供される；

【００１８】

【化４】



式Ｄ



式Ⅳ

20

【００１９】

XとYの一方はSで、もう一方はNである；

QはCまたはS（O）である；

R^1 は、少なくとも１つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む４員から１０員の単環式、架橋または二環式環であり、 R^1 は１つ以上の R^4 で任意に置換され；

30

R^2 は

（i） ０、１、または２個の環N原子を含む６員の芳香環または複素芳香環に縮合した（Ｃ５－７）シクロアルキル；

（ii） １個の環Oヘテロ原子を含む５－７員の非芳香族複素環であって、０、１または２個の環N原子を含む６員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

（iii） CH_2Ar 、ここで、Arは、０、１または２個の環N原子を含む６員の芳香環または複素芳香環である；または

（iv） 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい（Ｃ３－８）アルキル基、ここで、前記（Ｃ３－８）アルキル基の直鎖部分は、任意に１つの－O－によって中断されていてもよく；

40

式中、 R^2 は、１つ以上の R^5 で任意に置換される；

各 R^3 は、独立して、（Ｃ１－６）アルキル、（Ｃ１－６）アルコキシ、CNまたはハロゲンであり、該（Ｃ１－６）アルキルおよび（Ｃ１－６）アルコキシは、１つ以上のハロゲン、OHまたは（Ｃ１－４）アルコキシにより任意に置換される；

各 R^4 は独立してハロゲン、CN、OH、（Ｃ１－６）アルキル、（Ｃ１－６）アルコキシ、（Ｃ３－７）シクロアルキルまたは－（Ｃ１－６）アルキレン－（Ｃ１－６）アルコキシであり、該（Ｃ１－６）アルキル、（Ｃ１－６）アルコキシ、（Ｃ３－７）シクロアルキルおよび－（Ｃ１－６）アルキレン－（Ｃ１－６）アルコキシは、ハロゲン、OHお

50

よび (C 1 - 6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される；

各 R⁵ は独立してハロゲン、OH、CN、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、または - (C 1 - 6) アルキレン - (C 1 - 6) アルコキシであり、該 (C 1 - 6) アルキルおよび (C 1 - 6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンまたは OH で任意に置換される；

R⁶ は H または (C 1 - 6) アルキルであり；

m は 1、2 または 3 である；

式中、Q が存在し、S (O) である場合、R¹ は任意に置換されているピラゾール - 4 - イルではない。

【0020】

本明細書に記載の化合物は、PDE 4 長鎖形体酵素を活性化することが実施例に示されている。

【0021】

さらなる態様において、本発明は、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬品組成物を提供する。

【0022】

さらなる態様において、本発明は、治療に使用するための本明細書に記載の化合物または医薬組成物を提供する。治療は、PDE 4 の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善できる疾患または障害の治療または予防であることができる。治療は、過剰な細胞内 cAMP シグナリングによって媒介される疾患または障害の治療または予防であることができる。これらの疾患では、環状 3', 5' - アデノシンモノフォスフェート (cAMP) によって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の減少が治療効果をもたらすはずである。

【0023】

また、本明細書に記載の有効量の化合物または医薬組成物を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、PDE 4 の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善され得る疾患または障害を治療または予防する方法も提供される。また、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の有効量を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、過剰な細胞内 cAMP シグナリングによって媒介される疾患または障害を治療または予防する方法も提供される。

【0024】

また、PDE 4 の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善することができる疾患または障害を治療または予防するための薬剤の製造における、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の使用も提供される。また、過剰な細胞内 cAMP シグナリングによって媒介される疾患または障害を治療または予防するための薬剤の製造における、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の使用も提供される。

【0025】

前述の態様の特定の実施形態では、本発明の化合物は、甲状腺機能亢進症、ヤンセンス骨幹端軟骨異形成症、副甲状腺機能亢進症、家族性男性限定思春期早発症、下垂体腺腫、クッシング病、多発性嚢胞腎、多発性嚢胞性肝疾患、マッキューン・オルブライト症候群、コレラ、百日咳、炭疽菌、結核、HIV、エイズ、共通可変免疫不全症 (CVI D)、黒色腫、膵臓がん、白血病、前立腺がん、副腎皮質腫瘍、精巣がん、原発性色素性結節性副腎皮質疾患 (PPNAD)、カーニー複合体、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD)、常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD)、若年性成熟型 5 型糖尿病 (MODY 5)、または心肥大から選択される疾病を治療または予防するために提供される。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図 1】図 1 は、実験 1 に記載の方法を用いた、実施例 66 による、PDE 4 長鎖形体、PDE 4 D5 の用量依存的活性化を示す。

10

20

30

40

50

【図2】図2は、実験4に記載の方法を使用した、実施例191で処理したm-IMCD 3マウス腎細胞の3D培養物における囊胞形成の阻害を示す。

【図3】図3は、実験6に記載の方法を使用した、実施例7で処置した麻酔ラットの尿中のPTH誘導性cAMP上昇の阻害を示す。

【0027】

詳細な説明

本発明は、PDE4酵素の長鎖形体アイソフォームを活性化できる新規化合物の驚くべき同定に基づいている。これらの化合物は低分子であるため、ポリペプチド、タンパク質、抗体などの大きな生体分子よりも医薬品の製造および製剤化が容易かつ安価であると期待されている。実施例で示すように、化合物は化学合成することができる。

10

【0028】

実施例は、式A-D、式I-I Vおよび式Zの多くの化合物がPDE4の長鎖形体アイソフォームを活性化できることを実証する。実施例は続けて、本発明の特定の試験化合物がPDE4の短鎖形体を活性化しないことを実証し、それによってPDE4短鎖形体よりもPDE4長鎖形体の活性化に対する選択性を示す。実施例はさらに、本発明の化合物がADPKDのインビトロモデルにおいてcAMP駆動性囊胞形成を減少させることを実証する。実施例はまた、本発明の化合物が副甲状腺機能亢進症のインビボモデルにおいて副甲状腺ホルモン(PTH)による尿中cAMPレベルの上昇を抑制することを実証する。

【0029】

様々な態様および実施形態が本明細書に開示される。各実施形態で特定された特徴は、他の特定の特徴と組み合わせてさらなる実施形態を提供できることが認識されるであろう。

20

【0030】

本明細書に記載されるのは、式A-D、I-I VおよびZ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である。式A-D、I-I VおよびZを本明細書に例示する。式A-D、I-I VおよびZ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は、PDE4の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善され得る疾患または障害の治療または予防における使用のために提供され得る。式A-D、I-I VおよびZ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は、過剰な細胞内cAMPシグナリングによって媒介される疾患または障害の治療または予防における使用のために提供され得る。

30

【0031】

式Aおよび式Iの化合物において、R¹は、少なくとも1個の環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む4-10員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹は任意に1以上のR⁴で置換される。単環式、架橋環、または二環式環は、飽和、部分飽和、または芳香族であってもよく、あるいは二環式環の場合にはそれらの組み合わせであってもよい。飽和または部分飽和環中の環N原子は、置換されていない場合、(原子価が許す限り)NHであってもよいことが理解されるであろう。また、「少なくとも1つの環Nヘテロ原子」(すなわち、1個以上の環Nヘテロ原子)および任意の「環Oヘテロ原子」以外のさらなる環ヘテロ原子が存在しないことも理解されるであろう。

40

【0032】

式Aまたは式Iの実施形態(1)において、R¹は、R¹の結合点ではない箇所に少なくとも1つの環Nヘテロ原子を含む(すなわち、環N原子は、XとYを含む環にR¹が結合する箇所ではない位置に存在しなければならない)。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(5)-(20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。

【0033】

式Aまたは式Iの実施形態(2)において、R¹は、1個の環Nヘテロ原子、2個の環Nヘテロ原子、1個の環Nヘテロ原子および1個の環Oヘテロ原子または2個の環Nヘテロ原子および環Oヘテロ原子1個を含む4員から10員の単環式、架橋または二環式環で

50

ある。式中、 R^1 は、1つ以上の R^4 で置換されていてもよい。 R^1 は、1個の環Nヘテロ原子、2個の環Nヘテロ原子、または1個の環Nヘテロ原子および1個の環Oヘテロ原子を含む、4員から10員の単環式、架橋または二環式環であり得、ここで、 R^1 は、任意に、1つ以上の R^4 で置換されることができる。 R^1 は、 R^1 の結合点ではない箇所に少なくとも1つの環Nヘテロ原子を含んでもよい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(5)-(20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。

【0034】

式Aまたは式Iの実施形態(3)において、 R^1 は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子(例えば、1つの環Nヘテロ原子、2つの環Nヘテロ原子または1個の環Nヘテロ原子と1個の環Oヘテロ原子)を含む5員から6員の飽和単環式環；1または2個の環Nヘテロ原子を含む5-6員の芳香族単環式環；1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和の架橋環系；または2個の環Nヘテロ原子および環Oヘテロ原子を含む9員の飽和の架橋環系；または、1または2個の環Nヘテロ原子、任意に2個の環Nヘテロ原子を含む7-10員の飽和、縮合またはスピロ環系システムであり； R^1 は、1つ以上の R^4 で置換されていてもよく、 R^1 は、任意に1、2または3個の R^4 で置換される。 R^1 は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子(例えば、1つの環Nヘテロ原子、2つの環Nヘテロ原子または1個の環Nヘテロ原子と1個の環Oヘテロ原子)を含む5員から6員の飽和単環式環；1または2個の環Nヘテロ原子を含む5-6員の芳香族単環式環；1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和の架橋環系であることができ； R^1 は、1つ以上の R^4 で置換されていてもよく、 R^1 は、任意に1、2または3個の R^4 で置換される。 R^1 は R^1 の結合点ではない箇所に少なくとも1つの環Nヘテロ原子を含んでもよい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(5)-(20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。

【0035】

式Aもしくは式I、または実施形態(1)、(2)もしくは(3)のオプションのいずれかにおいて、 R^1 は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子(すなわち、環Oヘテロ原子を持たない)4-10員の単環式、架橋または2環式環；1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環、または1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和の架橋環系であることができ； R^1 は任意に1以上の R^4 で置換されている。 R^1 は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環、または1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和架橋環系であってもよく、ここで少なくとも1個の環Nヘテロ原子は R^1 の結合点には存在しない。 R^1 は1つ以上の R^4 で置換されていてもよい。 R^1 は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環、または1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和架橋環系であることができ、ここで、少なくとも1個の環Nヘテロ原子は、 R^1 の結合点にはなく、 R^1 は任意に1つの R^4 で置換される。

【0036】

R^1 は2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環であってもよい。または、2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和架橋環系であり、ここで、 R^1 は、1個の R^4 で置換されていてもよい。 R^1 は、2個の環Nヘテロ原子を含む7から8員の飽和の架橋環系であってもよく、 R^1 は任意に1個の R^4 で置換されていてもよく、 R^{1a} は、2個の環Nヘテロ原子以下を含む7から8員の飽和の架橋環系であってもよい。例えば、3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルなどの架橋ピペラジン(ここで、 R^{1a} は、1つの R^4 で置換されていてもよい)であることができる。

【0037】

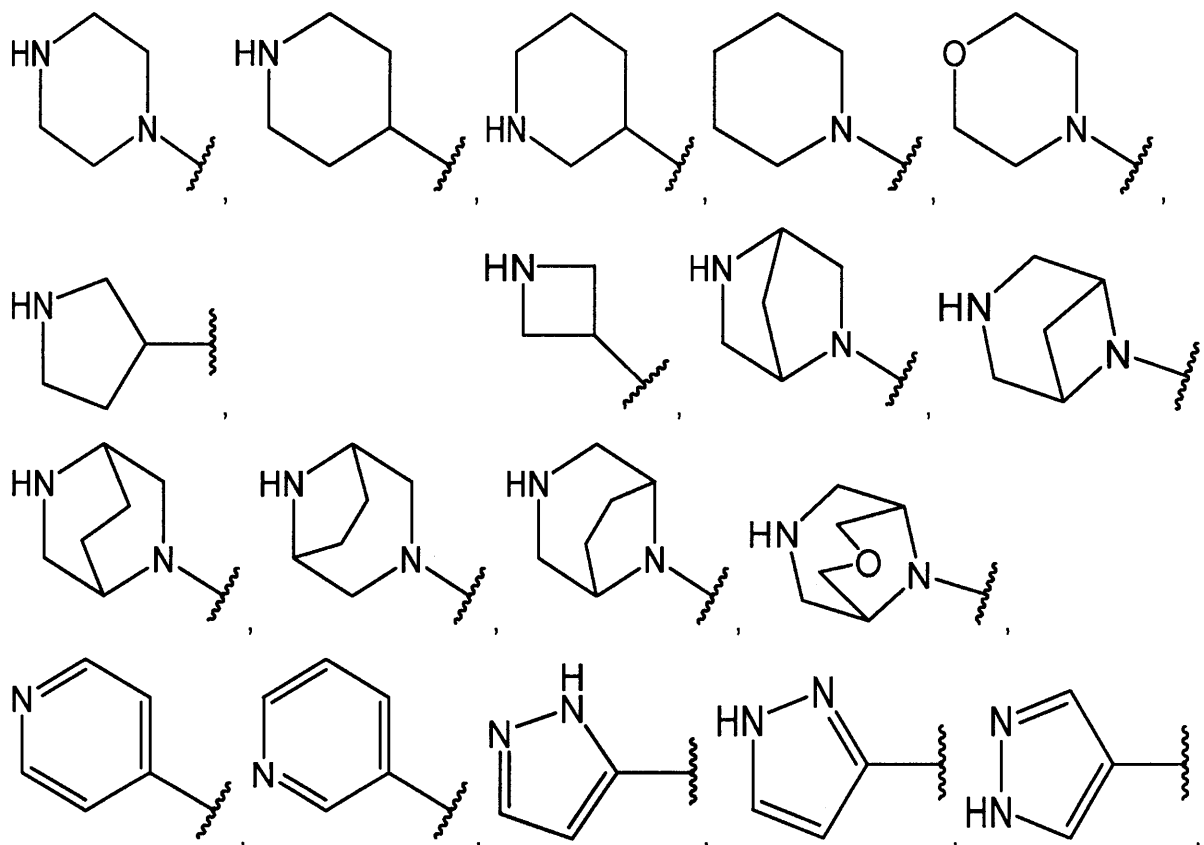
式Aもしくは式I、または実施形態(1)、(2)もしくは(3)の選択肢のいずれかにおいて、 R^1 は、ペリジニル、ペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、アゼチジニル、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]

ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタニル、4, 7-ジアザスピロ[2. 5]ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタニル、2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナニル、オクタヒドロ-4H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、オクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 2-c]ピリジニルまたはヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-(1H)-イルであることができる。そのそれぞれは1個以上のR⁴で置換されていてもよく、好ましくは1-3個のR⁴で置換され、好ましくは1個のR⁴で置換される。R¹はピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタニルまたは3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタニルであってもよい。そのそれぞれは1個以上のR⁴で任意に置換され、好ましくは1-3個のR⁴で任意に置換され、好ましくは1個のR⁴で任意に置換される。R¹は次の構造のグループであることができる。

10

【0038】

【化5】



20

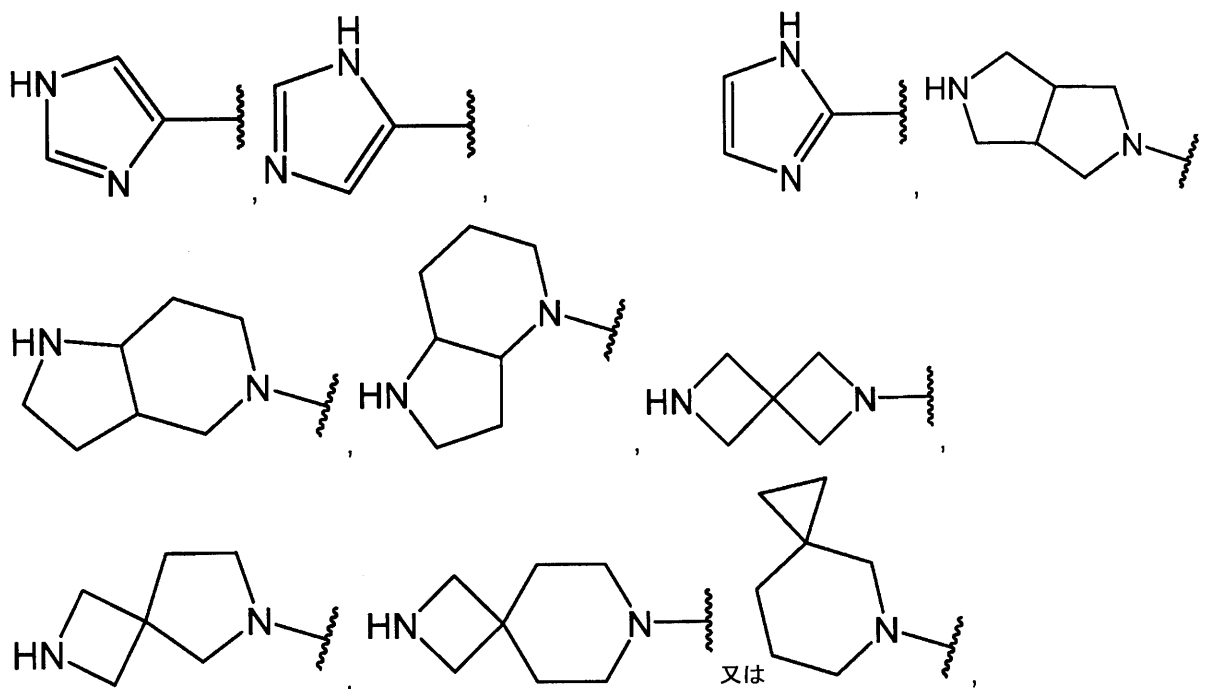
30

40

【0039】

50

【化 6】

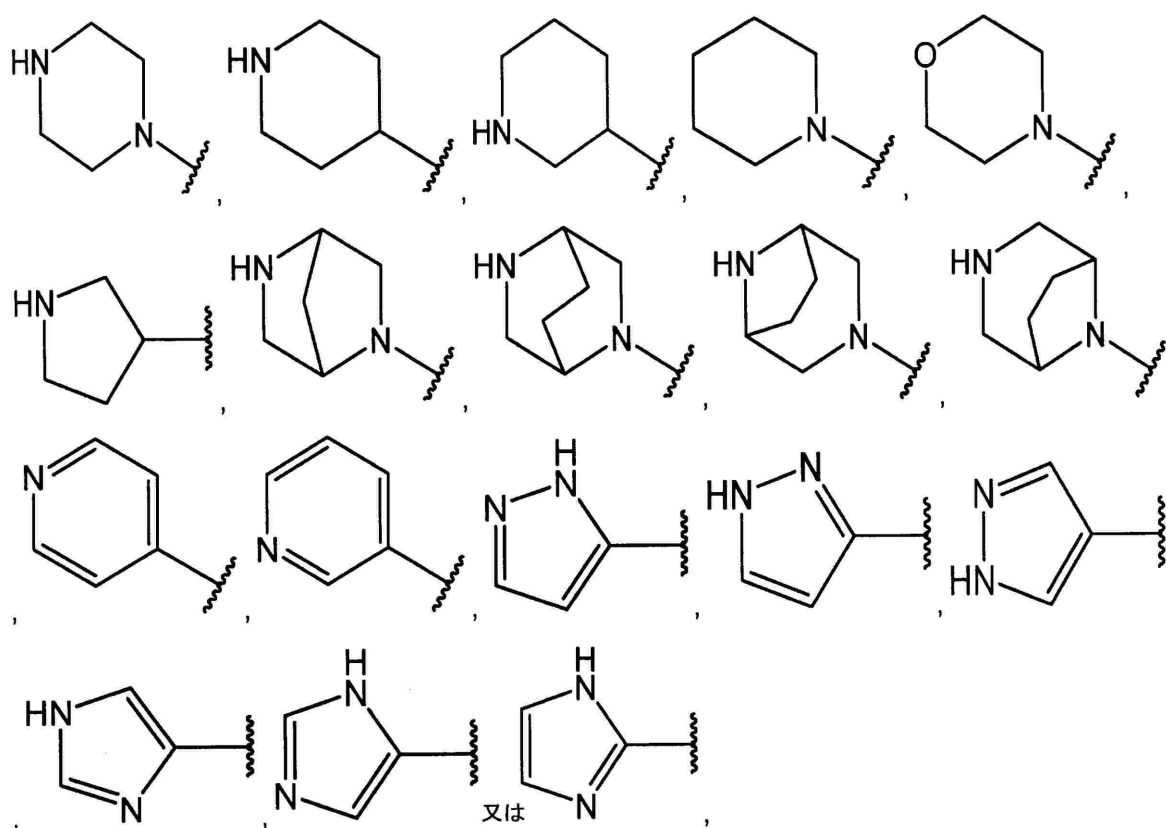


【 0 0 4 0 】

R^1 は、1 個以上の R^4 で置換されていてもよく、 R^1 は、1 - 3 個の R^4 で置換されていてもよい。 R^1 は次の構造のグループであることができる。

【 0 0 4 1 】

【化 7】



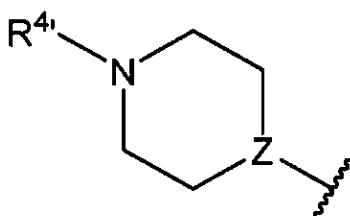
【 0 0 4 2 】

式中、 R^1 は、1つ以上の R^4 で任意に置換されており、任意に、 R^1 は、1-3個の R^4 で置換されている。 R^1 は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニルまたは3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであってよい。そのそれぞれは1個以上の R^4 で任意に置換され、好ましくは1-3個の R^4 で任意に置換され、好ましくは1個の R^4 で任意に置換される。 R^1 は、ピペリジニル、ピペラジニル、またはピリジニルであってもよく、それらのそれぞれは、1つ以上の R^4 で任意に置換されている、好ましくは1-3個の R^4 で任意に置換され、好ましくは1つの R^4 で任意に置換される。 R^1 は以下の構造式のグループであることができる。

10

【0043】

【化8】



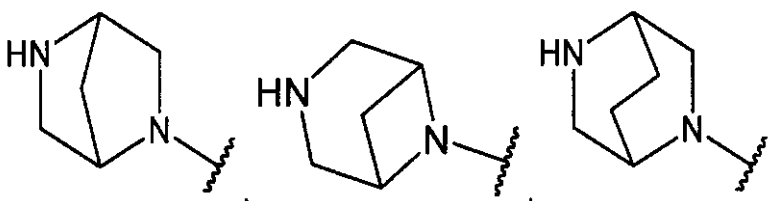
20

【0044】

(式中、ZはCHまたはNであり、 $R^{4'}$ はHまたは R^4 である)；または、任意に1つの R^4 で置換されたピリジル(任意に3-ピリジル)である。 R^1 は、2個の環Nヘテロ原子を含む7員から8員の飽和の架橋環システムであってよく、例えば、以下；

【0045】

【化9】



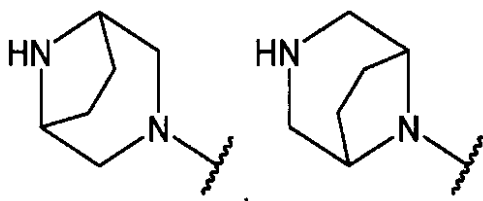
30

【0046】

たとえば以下の架橋ピペラジンであることができる。

【0047】

【化10】



40

【0048】

残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(5)-(20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。

【0049】

式Aまたは式Iの実施形態(4)において、 R^1 は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子

50

および任意に環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 6 員の飽和単環式環である。または、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系であり、 R^1 は、1、2 または 3 個の R^4 で任意に置換されている。実施形態 (4) の任意の選択肢において、 R^1 は、 R^1 の結合点ではない箇所に少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子を含み得る。 R^1 は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員飽和単環式環、または 1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員飽和架橋環系であってもよい。 R^1 は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員の飽和単環式環、または 1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系であり得、ここで、 R^1 は、1 個の R^4 で置換されていてもよい。 R^1 は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系であり得、ここで、 R^1 は、1 個以上の R^4 で置換されていてもよい。 R^1 は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和の架橋環系であり得、ここで、 R^1 は、1 個の R^4 で置換されていてもよい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、または本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (5) - (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。

10

【0050】

式 A もしくは式 I、あるいは実施形態 (1) - (4) のオプションのいずれかにおいて、 R^1 は 1 つ以上の R^4 で置換されてもよい。 R^1 が置換可能な環 N 原子を含む場合、 R^1 は置換可能な環 N 原子上で置換されていてもよい。 R^1 が飽和環である実施形態では、 R^1 は、好ましくは環 N 原子上の 1 つの R^4 によって置換されてもよい。 R^1 が芳香環である実施形態では、 R^1 は 1、2 または 3 個の R^4 で置換されていてもよい。 R^1 が 6 員環である実施形態では、 R^1 は 1 つの R^4 で置換されていてもよく、たとえば R^1 が架橋 6 員環である場合、 R^1 は 1 つの R^4 で置換されていてもよい。 R^1 が 5 員環である実施形態では、 R^1 は 1、2 または 3 個の R^4 で置換されていてもよい。

20

【0051】

式 A および式 I の化合物において、各 R^4 は独立して、ハロゲン、CN、OH、(C1 - 6) アルキル、(C1 - 6) アルコキシ、(C3 - 7) シクロアルキルまたは - (C1 - 6) アルキレン (C1 - 6) アルコキシであり、該 (C1 - 6) アルキル、(C1 - 6) アルコキシ、(C3 - 7) シクロアルキルおよび - (C1 - 6) アルキレン - (C1 - 6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C1 - 6) アルコキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい。各置換基 R^4 は、独立して、炭素原子上の置換基または置換可能な N 原子上の置換基を表してもよい。

30

【0052】

式 A または式 I の実施形態 (5) において、各 R^4 は独立して、ハロゲン、OH、CN、(C1 - 4) アルキル、(C1 - 3) アルコキシ、(C3 - 6) シクロアルキル、または - (C1 - 3) アルキレン - (C1 - 3) アルコキシであり、該 (C1 - 3) アルキル、(C1 - 3) アルコキシ、(C3 - 6) シクロアルキルおよび - (C1 - 3) アルキレン - (C1 - 3) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C1 - 3) アルコキシから独立して選択される置換基の 1 以上で置換されていてもよい。各 R^4 は独立して、F、Cl、OH、CN、(C1 - 4) アルキル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、または - (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ - O - CH₃ であってもよい。(C1 - 4) アルキルは、ハロゲンおよび OH から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されている。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、または本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (4) もしくは (8) - (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。

40

【0053】

式 A または式 I の実施形態 (6) において、各 R^4 は独立して、ハロゲン、OH、(C1 - 6) アルキル、(C1 - 6) アルコキシ、(C3 - 7) シクロアルキル、または - (C1 - 6) アルキレン - (C1 - 6) アルコキシであり、該 (C1 - 6) アルキル、(C1 - 6) アルコキシ、(C3 - 7) シクロアルキルおよび - (C1 - 6) アルキレン - (C1 - 6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C1 - 6) アルコキシから独立して選択される置換基の 1 個以上で置換されていてもよい。各 R^4 は独立して、ハロゲン、OH

50

、(C1-4)アルキル、(C1-3)アルコキシ、(C3-6)シクロアルキルまたは-(C1-3)アルキレン-(C1-3)アルコキシであってもよく、該(C1-3)アルキル、(C1-3)アルコキシ、(C3-6)シクロアルキルおよび-(C1-3)アルキレン-(C1-3)アルコキシは、ハロゲン、OHおよび(C1-3)アルコキシから独立して選択される置換基の1個以上で置換されていてもよい。各R⁴は独立して、F、Cl、OH、(C1-4)アルキル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、または-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃であり、該(C1-4)アルキルは、ハロゲンおよびOHから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(1)-(4)もしくは(8)-(20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。

10

【0054】

式Aまたは式Iの実施形態(7)において、各R⁴は独立して、ハロゲン、CN、OH、(C1-2)アルキル、(C1-6)アルコキシ、または-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-2)アルキル、(C1-6)アルコキシおよび-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシは、ハロゲン、OHおよび(C1-6)アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されている。各R⁴は独立して、F、Cl、OH、(C1-2)アルキル、メトキシ、エトキシ、または-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃であってもよく、該(C1-2)アルキルは、ハロゲンおよびOHから独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換されている。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(1)-(4)もしくは(8)-(20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。

20

【0055】

式Aもしくは式I、または実施形態(5)-(7)の任意の選択肢において、環N原子に結合している場合、R⁴は独立して、ハロゲン、CN、OH、および-(C1-6)アルコキシ以外の、R⁴について定義された任意のものであることができる。

【0056】

式Aおよび式Iの化合物において、R²は、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した(C5-7)シクロアルキル；1個の環Oヘテロ原子を含む5-7員の非芳香族複素環であり、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；CH₂Ar、ここでArは、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環である；または直鎖、分枝もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい(C3-8)アルキル基であり、前記(C3-8)アルキル基の直鎖部分は、任意に1つの-O-によって中断されていてもよい；であり、式中、R²は1つ以上のR⁵で置換されていてもよい；アルキル基がOなどのヘテロ原子によって「中断」されている場合、ヘテロ原子はアルキル基の炭素原子の数に加えて存在することが理解されるであろう。R²は、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した(C5-7)シクロアルキル；1個の環Oヘテロ原子を含み、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している、5-7員の非芳香族複素環；CH₂Ar、ここでArは、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環である；または、直鎖、分枝鎖、環状、あるいはそれらの組み合わせであってもよい(C3-8)アルキル基であってもよい；式中、R²は、1つ以上のR⁵で置換されていてもよい。

30

40

【0057】

式Aおよび式Iの化合物において、各R⁵は独立して、ハロゲン、OH、CN、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシまたは-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンまたはOHで置換されていてもよい。

【0058】

50

式 A または式 I の実施形態 (8) において、各 R^5 は独立して、ハロゲン、OH、CN、(C1-4) アルキル、または (C1-4) アルコキシであり、該 (C1-4) アルキルおよび (C1-4) アルコキシ基は、1 個以上のハロゲンまたは OH で任意に置換されており、好ましくは 1 個以上のフルオロまたは 1 個の OH で任意に置換されている。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、あるいは本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (7) もしくは (9) - (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。

【0059】

式 A または式 I の実施形態 (9) において、 R^2 は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C5-7) シクロアルキルであり、 R^2 は、任意に 1 以上の R^5 で置換されている。 R^2 は 0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C5-7) シクロアルキルであってもよく、ここで、(C5-7) シクロアルキルは、OH、ハロゲン、(C1-4) アルキルおよび (C1-4) アルコキシから独立して選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C1-4) アルキルおよび (C1-4) アルコキシ基は、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、6 員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4) アルキル、(C1-4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C1-4) アルキル基および (C1-4) アルコキシ基は、1 つ以上のフッ素で任意に置換される。 R^2 は、1-3 個の R^5 、好ましくは 1 個の R^5 で任意に置換されたインダンであってもよい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、または本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (8) もしくは (17) - (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。実施形態 (9) の任意の選択肢において、 R^2 は、ハロゲン、OH、CN、(C1-4) アルキルまたは (C1-4) アルコキシの 1 つで任意に置換されてもよい。

【0060】

式 A または式 I の実施形態 (10) において、 R^2 は、1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 7 員の非芳香族複素環であり、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合しており、 R^2 は、1 つ以上の R^5 で置換されていてもよい。 R^2 は、1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 7 員の非芳香族複素環であってもよく、任意に、6 員の芳香環、または 0、1 または 2 個の環 N 原子を含む複素芳香環に縮合し、5 員から 7 員の非芳香族複素環は、OH、ハロゲン、(C1-4) アルキルおよび (C1-4) アルコキシから独立して選択される 1 つまたは複数の環炭素原子上で 1-3 個の置換基で置換されていてもよく、該 (C1-4) アルキルおよび (C1-4) アルコキシ基は、1 つ以上のフルオロで任意に置換されており、6 員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4) アルキル、(C1-4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1-3 個の置換基で任意に置換され、該 (C1-4) アルキル基および (C1-4) アルコキシ基は、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されている。 R^2 は、1-3 個の R^5 、好ましくは 1 個の R^5 で任意に置換されたクロマンまたはテトラヒドロピランであってもよい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、または本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (8) もしくは (17) - (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。実施形態 (10) の任意の選択肢において、 R^2 は、ハロゲン、OH、CN、(C1-4) アルキルまたは (C1-4) アルコキシの 1 つで任意に置換されてもよい。

【0061】

残りの部分は、必要な変更を加えて、本明細書に記載の式 A または式 I の任意の態様または実施形態に関して定義したとおりであり得る。

【0062】

式 A または式 I の実施形態 (11) において、 R^2 は CH_2Ar であり、 Ar は 0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環であり、 R^2 は任意に 1 以上の R^5 で置換される。さらに、 R^5 による置換は、 R^2 の $-CH_2-$ リンカーまたは Ar

部分上で可能であることが理解されるであろう。 R^2 は、 CH_2Ar であってもよく、ここで、 Ar は、ハロゲン、 CN 、 $(C1-4)$ アルキル、 $(C1-4)$ アルコキシから選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく、 CH_2 は、 $(C1-4)$ アルキルまたは $-(C1-6)$ アルキレン- $(C1-6)$ アルコキシで任意に置換されており、該 $(C1-4)$ アルキル基は OH で任意に置換されている。 R^2 は、1-3個の R^5 、好ましくは1個の R^5 で任意に置換されたベンジルであってもよい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(1)-(8)もしくは(17)-(20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。実施形態(11)の任意の選択肢において、 R^2 は、ハロゲン、 OH 、 CN 、 $(C1-4)$ アルキルまたは $(C1-4)$ アルコキシの1つで任意に置換されてもよく、該 $(C1-4)$ アルキル基は、任意に OH で置換される。

10

【0063】

式Aまたは式Iの実施形態(12)において、 R^2 は、直鎖、分岐鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであり得る $(C3-8)$ アルキル基であり、前記 $(C3-8)$ アルキル基の直鎖部分は、任意に1- O -によって中断されてもよく、ここで R^2 は任意に1つ以上の R^5 で置換される。 R^2 は、直鎖、分岐鎖もしくは環状であってもよい $(C3-8)$ アルキル基、またはそれらの組み合わせであってもよく、ここで R^2 は、1つ以上の R^5 で任意に置換される。 R^2 は、直鎖、分岐鎖もしくは環状またはそれらの組み合わせであってもよい $(C4-8)$ アルキル基であってもよく、 R^2 は、1つ以上の R^5 で任意に置換される。 R^2 は、直鎖、分岐鎖もしくは環状またはそれらの組み合わせであってもよい $(C4-8)$ アルキル基であってもよく、前記 $(C4-8)$ アルキル基の直鎖部分は、任意に1つの $-O-$ によって中断されていてもよく、ここで、 R^2 は、1つ以上の R^5 で置換されていてもよい。 R^2 は、分岐していても環状であってもよい置換されていてもよい $(C3-6)$ アルキル基であってもよい。 R^2 は、分岐していても環状であってもよい、置換されていてもよい $(C4-6)$ アルキル基であってもよい。 R^2 は、置換されていてもよい $(C4-6)$ シクロアルキル基であってもよく、好ましくは置換されていてもよい $(C5-6)$ シクロアルキル基であってもよい。 R^2 は、1-3個の R^5 、好ましくは1個の R^5 で任意に置換されたシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチルまたはイソプロピルであってもよい。 R^2 は、任意に1-3個の R^5 で置換されたシクロヘキシル、シクロペンチルまたはシクロブチルであってもよい。 R^2 は、2つ以上の R^5 で置換された $(C4-6)$ シクロアルキルであってもよい。

20

30

【0064】

残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(1)-(8)もしくは(17)-(20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。実施形態(12)の任意の選択肢において、 R^2 は、1つ以上のハロゲン、 $(C1-4)$ アルコキシまたは OH で置換されていてもよい。 R^2 は、任意に、1または2個のハロゲンまたは OH で置換されていてもよい。 R^2 は、任意に、1つの OH で置換されていてもよい。 R^2 は、同じ炭素原子上の2つまたは3つのフルオロ、好ましくは2つのフルオロで任意に置換されてもよい。実施形態(12)の任意の選択肢において、 R^2 は、1つ以上の環炭素原子上で、 OH 、ハロゲン、 $(C1-4)$ アルキル、 $(C1-4)$ アルコキシから独立して選択される2つまたは3つの置換基によって置換されていてもよく、該 $(C1-4)$ アルキル基および $(C1-4)$ アルコキシ基は、1つまたは複数のフルオロで置換されていてもよい。 R^2 は、2つのハロゲン置換基(任意に1つの環炭素原子上)で置換された $(C5-6)$ シクロアルキル基であってもよい。

40

【0065】

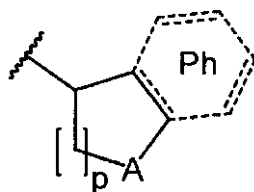
式Aまたは式Iの実施形態(13)において、 R^2 は、式Aまたは式Iの実施形態(9)、実施形態(10)または実施形態(12)で定義したとおりである。 R^2 は、フェニル環に縮合した $(C5-6)$ シクロアルキル；1つの環 O ヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している5員から6員の非芳香族複素環；または $(C4-6)$ シクロアルキルであってもよい；式中、 R^2 は、1つ以上の R^5 で置換されていてもよい。 R^2 は次式

50

の基であってもよい。

【0066】

【化11】



10

【0067】

ここで、AはOまたはCH₂であり、pは1または2である；Phは、任意に存在する縮合フェニル環であり、R²は1以上のR⁵（例えば、1または2のR⁵）で任意に置換され；任意に、AがOである場合、pは2であるか、またはAがCH₂である場合、pは1または2である。Aは、OまたはC(R⁵)₂（すなわち、2個のR⁵置換基を有するCH₂、例えばCF₂）であってよい。Phは存在しない場合がある。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態（1）－（8）もしくは（17）－（20）のいずれかについて定義したとおりであり得る。

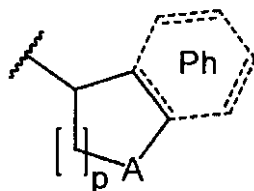
20

【0068】

式Aまたは式Iの実施形態（14）において、R²は式の基である。

【0069】

【化12】



30

【0070】

ここで、AはOまたはCH₂であり、pは1、2または3である；Phは、任意に存在する縮合フェニル環であり、R²は1以上のR⁵（例えば、1または2個のR⁵）で任意に置換され、任意に、AがOである場合、pは2であるか、またはAがCH₂である場合、pは1または2である。Aは、OまたはC(R⁵)₂（例えば、CF₂）であり得る。AがCH₂である場合、Phが存在することが好ましい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態（1）－（8）もしくは（17）－（20）のいずれかについて定義したとおりであり得る。

【0071】

式Aまたは式Iの実施形態（15）において、R²は、式Aまたは式Iの実施形態（9）、実施形態（10）または実施形態（11）で定義した通りである。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態（1）－（8）もしくは（17）－（20）のいずれかについて定義したとおりであり得る。

40

【0072】

式Aまたは式Iの実施形態（16）において、R²は、式Aまたは式Iの実施形態（10）、実施形態（11）または実施形態（12）で定義したとおりである。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aまたは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態（1）－（8）もしくは（17）－（20）について定義したとおりであり得る。

【0073】

50

式 A もしくは式 I、または実施形態 (9) - (16) の任意の選択肢において、 R^2 は、1 つ以上の R^5 、好ましくは 1、2 または 3 つの R^5 で置換されてもよい。 R^2 は、1 つの R^5 で置換されていてもよい。 R^2 は 2 つの R^5 で置換されていてもよい。各 R^5 置換基は、原子価によって許容されるように、同じ原子上に存在してもよいし、異なる原子上に存在してもよいことが理解されるであろう。

【0074】

式 A および式 I の化合物において、各 R^3 は独立して、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシはハロゲン、OH または (C1-4) アルコキシの 1 つ以上により任意に置換されている；任意に各 R^3 は独立して (C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよい。

10

【0075】

式 A または式 I の実施形態 (17) において、各 R^3 は独立して、(C1-4) アルキル、(C1-4) アルコキシ、CN またはハロゲンであり、該 (C1-4) アルキルおよび (C1-4) アルコキシは、任意に、1 つ以上のハロゲン、OH、または (C1-4) アルコキシによって置換されている。各 R^3 は独立して、(C1-4) アルキル、(C1-4) アルコキシ、CN またはハロゲンであってもよく、該 (C1-4) アルキルおよび (C1-4) アルコキシは 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよい。各 R^3 は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、CN、ハロゲン、シクロプロピル、または OH で置換された (C1-3) アルキルであってもよい。各 R^3 は独立して、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、CN またはハロゲンであり得る。各 R^3 は独立して $-CH_3$ または $-OCH_3$ であってもよい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、あるいは本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (16) もしくは (18) - (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。

20

【0076】

式 A および式 I の化合物において、 n は 0、1、2 または 3 である。

式 A または式 I の実施形態 (18) において、 n は 0、1 または 2 である。 n は 0 または 1 であり得る。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、あるいは本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (17) もしくは (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。

30

【0077】

式 A または式 I の実施形態 (19) において、 n は 1、2 または 3 である。 n は 1 であってもよい。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、あるいは本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (17) もしくは (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。

【0078】

式 A および式 I の化合物において、X および Y の一方は S であり、他方は N である。

式 A または式 I の実施形態 (20) において、X は S であり、Y は N である。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、あるいは本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (19) のいずれかについて定義したとおりであり得る。

40

【0079】

式 A の化合物において、Q は C または S (O) である。

式 A の化合物において、 R^6 は H または (C1-6) アルキル (例えば、メチルなどの (C1-3) アルキル) である。

【0080】

式 A または式 I の実施形態 (21) において、
X は S、Y は N である；

R^1 は、1 または 2 (任意に 2) の環 N ヘテロ原子を含む 6 員の飽和または芳香族単環式環；または 1 または 2 (任意に 2) の環 N ヘテロ原子を含む 7 から 8 員の飽和の架橋環系

50

であり、ここで、少なくとも1つの環Nヘテロ原子は R^1 の結合点ではなく、 R^1 は任意に1つの R^4 で置換され、任意に R^1 は1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環であり、少なくとも1つの環Nヘテロ原子は R^1 の結合点になく、 R^1 は任意に1つの R^4 で置換されている；

R^2 は、

(i) (C 5 - 6) シクロアルキル、任意にフェニル環に縮合している；または

(ii) 1個のOヘテロ原子を含む5員から6員の非芳香族複素環であり、任意にフェニル環に縮合している；

式中、 R^2 は1または2個の R^5 で置換されていてもよい；

R^3 は、存在する場合、 R^3 はメチル、CNまたはハロゲンであり、任意にメチルである；

R^4 は、存在する場合、OHで置換されていてもよい (C 1 - 6) アルキル、OHで置換されていてもよい (C 1 - 2) アルキルであり；

Rは、存在する場合、 R^5 はOHまたはハロであり、任意にOHである；

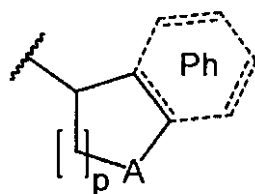
nは0または1である。

【0081】

式Aまたは式Iの実施形態(21)において、 R^2 は次式の基であってもよい。

【0082】

【化13】



【0083】

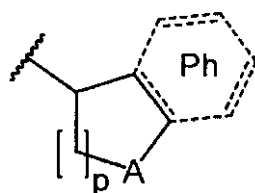
ここで、AはOまたは CH_2 であり；pは1または2であり；Phは、任意に存在する、縮合フェニル環であり、 R^2 は1または2個の R^5 で任意に置換され、任意に、AがOである場合、pは2であるか、またはAが CH_2 である場合、pは1または2である。Aは、Oまたは $C(R^5)_2$ （すなわち、2つの R^5 置換基を有する CH_2 、例えば CF_2 ）であってよい。Phは存在しない場合がある。

【0084】

式Aまたは式Iの実施形態(21)において、 R^2 は次式の基であってもよい。

【0085】

【化14】



【0086】

ここで、AはOまたは CH_2 であり、pは1、2、または3（任意に1または2）であり；Phは、任意に存在する、縮合フェニル環であり、 R^2 は1または2個の R^5 で任意に置換され、任意に、AがOである場合、pは2であるか、またはAが CH_2 である場合、pは1または2である。Aは、Oまたは $C(R^5)_2$ （すなわち、2つの R^5 置換基を有する CH_2 、例えば CF_2 ）であってよい。Aが CH_2 である場合、Phが存在することが好ましい。

【0087】

式Aまたは式Iの実施形態(1)から(4)は、必要な変更を加えて、式Aまたは式Iの実施形態(21)の選択肢のいずれにも適用することができる。

【0088】

式Aまたは式Iの実施形態(22)において、 R^1 は式Aまたは式Iの実施形態(4)に従うものであり、 R^2 は式Aまたは式Iの実施形態(13)に従うものである。残りの部分は、式Aもしくは式I、または本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(1) - (20)のいずれかに関して定義されたものを準用する。 R^1 は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和の架橋環系であってもよく、 R^1 は1個の R^4 で置換されていてもよい。 R^2 は式Aまたは式Iの実施形態(13)に従うものであってよい。 R^1 は、1個または2個の環Nヘテロ原子を含む7員から8員の飽和架橋環系であってもよく、 R^1 は任意に1つの R^4 で置換され；そして、 R^2 は、1つ以上の R^5 で置換された(C4-6)シクロアルキルであってもよい； R^1 は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和の架橋環系であってもよく、 R^1 は1個の R^4 で置換されていてもよい； R^2 は、2つ以上の R^5 で置換された(C4-6)シクロアルキルであってもよい；任意に、 R^5 はハロゲンであってもよい；nは0または1であってよい。

10

【0089】

式Aまたは式Iの実施形態(23)において、 R^1 が4-シクロペンチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イルまたは4-イソプロピルピペラジン-1-イルである場合、Qは存在する場合にCであり、nは0であり； R^2 は、非置換、非中断、直鎖または分枝鎖(C3-6)アルキルまたは非置換(C3-8)シクロアルキルではない。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、あるいは本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(1) - (20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。

20

【0090】

式Aまたは式Iの実施形態(24)において、 R^1 が1-ピペラジニルである場合、 R^2 は直鎖、分枝鎖または環状(C3)アルキル基ではない。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、あるいは本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(1) - (20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。いくつかの実施形態では、化合物は、2-(1-ピペラジニル)-N-プロピル-6-ベンゾチアゾールカルボキサミド、N-(1-メチルエチル)-2-(1-ピペラジニル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミド、またはN-シクロプロピル-2-(1-ピペラジニル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミドではない。

30

【0091】

式Aまたは式Iの実施形態(25)において、 R^1 が4-モルホリニルである場合、 R^2 は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニルではない。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Aもしくは式I、あるいは本明細書に記載の式Aもしくは式Iの実施形態(1) - (20)のいずれかについて定義したとおりであり得る。いくつかの実施形態では、化合物は2-(4-モルホリニル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミドではない。

40

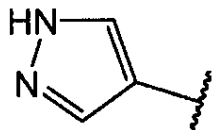
【0092】

式Aまたは式Iの実施形態(26)において、Qが存在し、S(O)である場合、 R^1 は、任意に置換されたピラゾール-4-イル、たとえば任意に置換された以下の基ではない。

【0093】

50

【化 1 5】



【0094】

残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、あるいは本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。

10

【0095】

式 A または式 I の実施形態 (27) において、 R^1 はピロール-1-イルではない。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 A もしくは式 I、あるいは本明細書に記載の式 A もしくは式 I の実施形態 (1) - (20) のいずれかについて定義したとおりであり得る。いくつかの実施形態では、化合物は、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-(1H-ピロール-1-イル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミドではない。

【0096】

Q が C であり、 R^6 が H である式 A の化合物は、式 I の化合物に対応することが理解されるであろう。

20

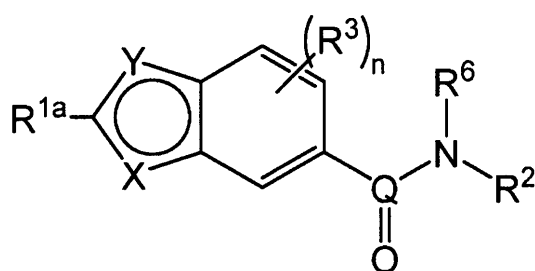
式 A および式 I の化合物には、式 B-D および式 II-IV の化合物が含まれる。式 A または式 I の実施形態 (1) - (27) は、必要な変更を加えて式 B-D および式 II-IV のそれぞれに適用することができる。

【0097】

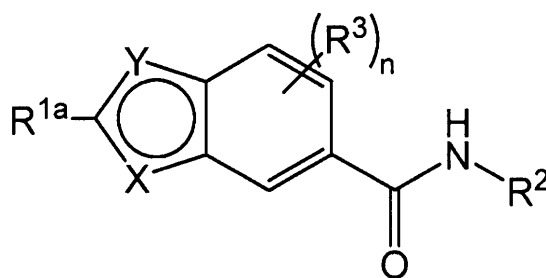
本明細書に記載されるのは、式 B または式 II の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体である：

【0098】

【化 1 6】



式 B



式 II

30

【0099】

R^{1a} は、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の非芳香族、単環式、架橋または二環式環であり、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子は R^{1a} の結合点ではなく、式中、 R^{1a} は 1 つ以上の R^4 で置換されていてもよい；

40

【0100】

X、Y、Q、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および n は、上記の式 A もしくは式 I、あるいは式 A もしくは式 I の実施形態 (5) - (20) のいずれかについて定義した通りである。式 B または式 II の化合物において、 R^{1a} は、 R^{1a} への結合点ではない箇所に少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子を含む、すなわち、環 N 原子は、X と Y を含む環への R^{1a} の結合点ではない位置に存在しなければならない。

【0101】

50

式 B または式 I I の実施形態 (1) において、 R^{1a} が 4-シクロペンチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イルまたは 4-イソプロピルピペラジン-1-イルである場合、Q は存在する場合には C であり、n は 0 であり、 R^2 は、非置換、直鎖または分岐鎖の (C3-6) アルキルまたは非置換の (C3-8) シクロアルキルではない。

【0102】

式 B または式 I I の実施形態 (2) において：

(i) 各 R^4 は独立して、ハロゲン、CN、OH、(C1-2) アルキル、(C1-6) アルコキシ、または-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-2) アルキル、(C1-6) アルコキシおよび-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシは、ハロゲン、OH および (C1-6) アルコキシから独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されている；および／または

10

(ii) n は 1、2、または 3 である；および／または

(iii) R^2 は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した、(C5-7) シクロアルキル；1 つの環 O ヘテロ原子を含む 5 から 7 員の非芳香族複素環であって、0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している；または CH_2Ar 、ここで、Ar は、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環である

20

；ここで、 R^2 は、1 つ以上の R^5 で置換されていてもよい。

【0103】

式 B または式 I I の実施形態 (3) において、 R^{1a} は、1 個の環 N ヘテロ原子、2 個の環 N ヘテロ原子、または 1 個の環 N ヘテロ原子および 1 個の O ヘテロ原子、または 2 個の環 N ヘテロ原子および 1 個の環 O ヘテロ原子環を含む 4 員から 10 員の非芳香族、単環式、架橋または二環式環であり、 R^{1a} は、1 個以上の R^4 で任意に置換されている。 R^{1a} は、1 個の環 N ヘテロ原子、2 個の環 N ヘテロ原子、または 1 個の環 N ヘテロ原子および 1 個の環 O ヘテロ原子を含む、4 員から 10 員の非芳香族、単環式、架橋または二環式環であり得、ここで、 R^{1a} は、任意に、1 以上の R^4 で置換されている。 R^{1a} は、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子（例えば、1 個の環 N ヘテロ原子、2 個の環 N ヘテロ原子、または 1 個の環 N ヘテロ原子および 1 個の環 O ヘテロ原子）を含む 5 員から 6 員の飽和の単環式環であってもよい；1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-8 員の飽和架橋環系；または、2 つの環 N ヘテロ原子と環 O-ヘテロ原子を含む 9 員の飽和架橋環系；または 1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-10 員の飽和、縮合またはスピロ環系であり、 R^{1a} は任意に 1 個以上の R^4 、任意に 1、2 または 3 個の R^4 で置換される。

30

【0104】

式 B または式 I I の実施形態 (4) において、 R^{1a} は、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子（例えば、1 個の環 N ヘテロ原子、2 個の環 N ヘテロ原子、または 1 個の環 N ヘテロ原子と 1 個の環 O ヘテロ原子）を含む 5 員から 6 員の飽和単環式環；または N 個のヘテロ原子、子）；または、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-8 員の飽和架橋環系であり、 R^{1a} は、1 個以上の R^4 、任意に 1、2 または 3 個の R^4 で置換されていてもよい。 R^{1a} は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員の飽和単環式環であってもよく、任意に、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子が R^{1a} の結合点にはない。 R^{1a} は、1 個または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員の飽和単環式環であってもよく、 R^{1a} は 1 個の R^4 で置換されていてもよい。 R^{1a} は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7-8 員の飽和架橋環系であってもよく、 R^{1a} は、1 個以上の R^4 、任意に 1、2 または 3 個の R^4 で置換されていてもよい。 R^{1a} は、2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 から 8 員の飽和の架橋環系、例えば、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルなどの架橋ピペラジンであってもよく、ここで、 R^{1a} は、任意に 1 つの R^4 で置換されている。

40

【0105】

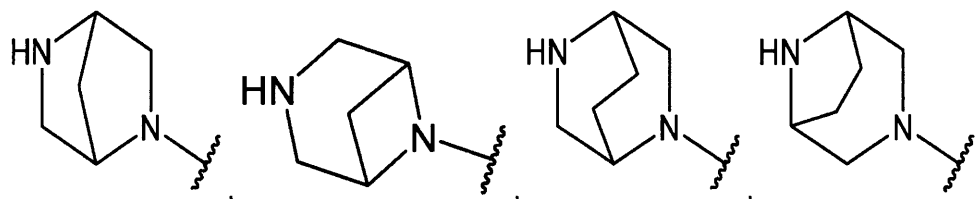
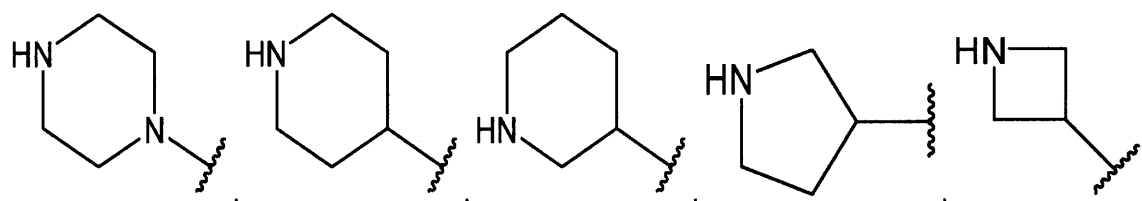
50

式Bもしくは式II、または実施形態(3)もしくは(4)のオプションのいずれかにおいて、 R^{1a} は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニルまたは3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであってよい。それぞれは1個以上の R^4 で置換されていてもよく、好ましくは1-3個の R^4 で置換されていてもよく、好ましくは1個の R^4 で置換されていてもよい。 R^{1a} は次の構造の基であることができる：

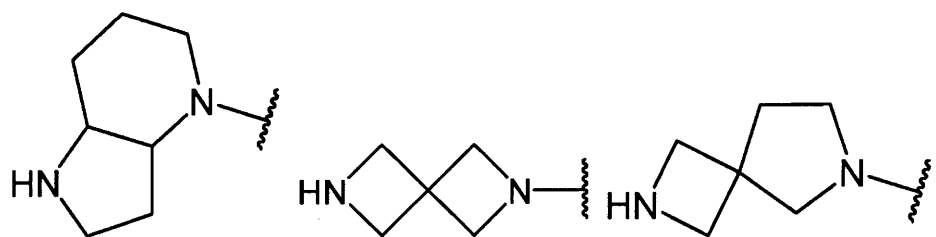
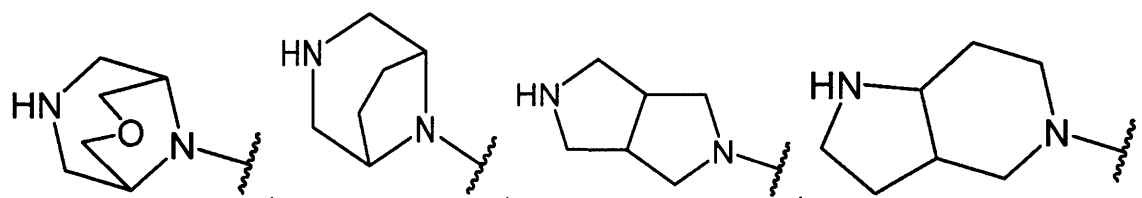
【0106】

【化17】

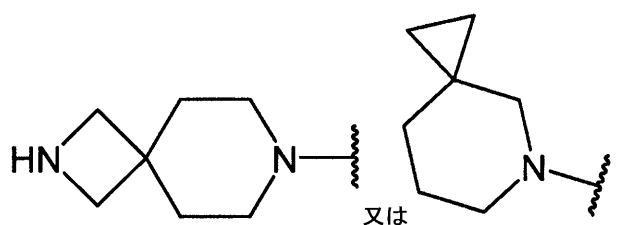
10



20



30



40

【0107】

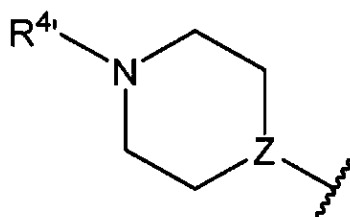
式中、 R^{1a} は1以上の R^4 で置換されていてもよく、 R^{1a} は1-3個の R^4 で置換されていてもよく、好ましくは1つの R^4 で置換されていてもよい。 R^{1a} は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニルまたは3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであってもよく、それぞれは、1以上の R^4 で置換されていてもよく、好ましくは1-3の R^4 で置換されていてもよく、好ましくは1つの R^4 で置換されていてもよい。 R^{1a} は、ピペリジニルまたはピペラジニルであってもよく、それらのそれぞれは、1つ以上の R^4 で任意に置換され、好ましくは1-3個の R^4 で任意に置換さ

50

れ、好ましくは1つの R^4 で任意に置換される。 R^{1a} は、の構造の基であることができる：

【0108】

【化18】



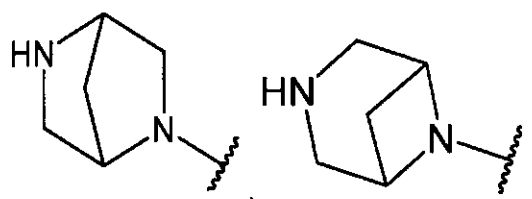
10

【0109】

ここで、ZはCHまたはNであり、 $R^{4'}$ はHまたは R^4 である。 R^{1a} は2個の環Nヘテロ原子を含む以下の7-8員の飽和の架橋環系であってもよく；

【0110】

【化19】



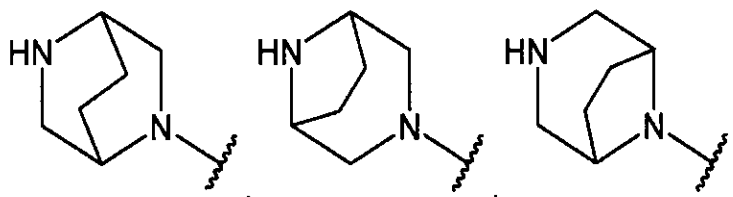
20

【0111】

例えば、以下のような架橋ピペラジンであってもよい：

【0112】

【化20】



30

【0113】

式Bもしくは式II、あるいは式Bもしくは式IIの実施形態(3)もしくは(4)のオプションのいずれかにおいて、 R^{1a} は1つ以上の R^4 で任意に置換されてもよい。 R^{1a} が置換可能な環N原子を含む場合、 R^{1a} は好ましくは置換可能な環N原子上で置換され得る。 R^{1a} は1つの R^4 、好ましくは環N原子上で置換されていてもよい。

40

【0114】

式Bもしくは式II、あるいは式Bもしくは式IIの実施形態(3)もしくは(4)のオプションのいずれかにおいて、 R^{1a} は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子（すなわち、環Oヘテロ原子を含まない）4-10員の非芳香族、単環、架橋環または2環式環であることができる。 R^{1a} は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和単環式環；または1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和架橋環系であってもよく、 R^{1a} は任意に1つ以上の R^4 で置換されている。

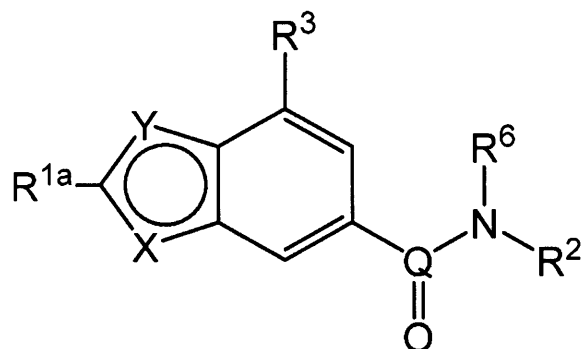
【0115】

式Bまたは式IIの実施形態(5)では、化合物は式B'またはB''またはその薬学的 50

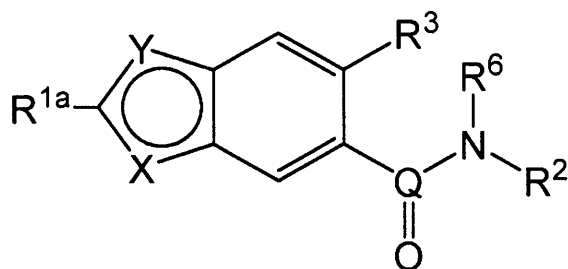
に許容される塩もしくは誘導体、または式 I I a または I I b の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体である：

【 0 1 1 6 】

【 化 2 1 】



式 B'

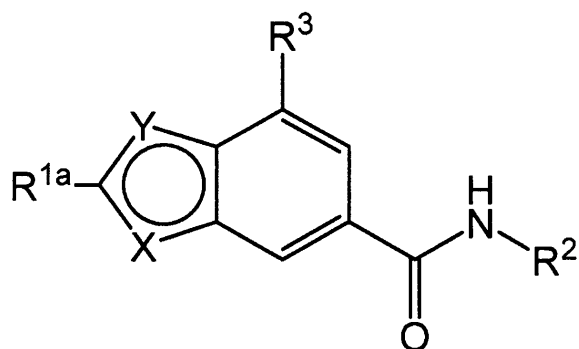


式 B''

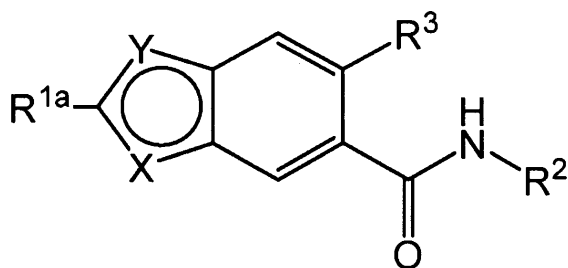
10

【 0 1 1 7 】

【 化 2 2 】



式 IIa



式 IIb

20

30

【 0 1 1 8 】

R^{1a} は、式 B または式 I I の実施形態 (3) または実施形態 (4) で定義されたとおりであり得る。

【 0 1 1 9 】

式 B または式 I I の実施形態 (1) および (2) は、必要な変更を加えて、式 B または式 I I の実施形態 (3) - (5) のいずれにも適用することができる。

【 0 1 2 0 】

式 B または式 I I の実施形態 (6) において、

X は S、Y は N である；

R^{1a} は、1 または 2 個 (任意に 2 個) の環 N ヘテロ原子を含む 6 員飽和単環式環、または 1 または 2 個 (任意に 2 個) の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和架橋環系であり、ここで少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子は R^{1a} の結合点にはなく、R^{1a} は任意に 1 つの R⁴ で置換され、任意に R^{1a} は 1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 6 員飽和単環式環であり、ここで少なくとも 1 つの環 N ヘテロ原子は R^{1a} の結合点にはなく、R^{1a} は任意に 1 つの R⁴ で置換される。

40

【 0 1 2 1 】

R² は

(i) (C 5 - 6) シクロアルキル、任意にフェニル環に縮合している；または

(ii) 1 個の O ヘテロ原子を含む 5 員から 6 員の非芳香族複素環であり、任意にフェニル環に縮合している；

50

式中、 R^2 は 1 または 2 個の R^5 で置換されていてもよい。

R^3 は、存在する場合、 R^3 はメチル、CN またはハロゲンであり、任意にメチルである。

R^4 は、存在する場合、 R^4 は OH で置換されていてもよい (C 1 - 6) アルキル、任意に OH で置換されていてもよい (C 1 - 2) アルキルであり；

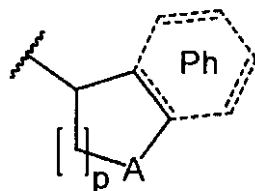
R^5 は、存在する場合、 R^5 は OH またはハロゲンであり、任意に OH である；および、 n は 0 または 1 である。

【0122】

式 B または式 I I の実施形態 (6) において、 R^2 は、次式の基であってもよい：

【0123】

【化23】



【0124】

ここで、 A は O または CH_2 であり、 p は 1 または 2 である； Ph は、任意に存在し、縮合したフェニル環であり、 R^2 は 1 または 2 個の R^5 で任意に置換され；任意に、 A が O である場合、 p は 2 であるか、または A が CH_2 である場合、 p は 1 または 2 である。 A は、O または $C(R^5)_2$ (すなわち、2 つの R^5 置換基を有する CH_2 、例えば CF_2) であってもよい。 Ph は存在しない場合がある。

【0125】

式 B または式 I I の実施形態 (1) は、必要な変更を加えて、式 B または式 I I の実施形態 (6) に適用することができる。

【0126】

式 B または式 I I の実施形態 (7) において、 R^{1a} は、式 B または式 I I の実施形態 (4) によるものであり、 R^2 は、式 A または式 I の実施形態 (13) によるものである。残りの部分は、式 B もしくは式 I I、あるいは本明細書に記載の式 B もしくは式 I I の実施形態のいずれかに関して定義されたものを準用する。

【0127】

R^{1a} は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和の架橋環系であってもよく、 R^{1a} は 1 個の R^4 で置換されていてもよい。 R^2 は、式 A または式 I の実施形態 (13) によるものであることができる。 R^{1a} は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和の架橋環系であってもよく、 R^{1a} は任意に 1 つの R^4 で置換され；そして、 R^2 は、1 つ以上の R^5 で置換された (C 4 - 6) シクロアルキルであってもよい。 R^{1a} は、1 または 2 個の環 N ヘテロ原子を含む 7 - 8 員の飽和の架橋環系であってもよく、 R^{1a} は 1 個の R^4 で置換されていてもよく； R^2 は、2 つ以上の R^5 で置換された (C 4 - 6) シクロアルキルであってもよく；任意に、 R^5 はハロゲンであり； n は 0 または 1 である。

【0128】

式 B または式 I I の実施形態 (8) において、 R^{1a} が 1 - ピペラジニルである場合、 R^2 は直鎖、分枝鎖または環状 (C 3) アルキル基ではない。残りの部分は、必要な変更を加えて、式 B もしくは式 I I、あるいは本明細書に記載の式 B もしくは式 I I の実施形態に関して定義したとおりであり得る。いくつかの実施形態では、化合物は、2 - (1 - ピペラジニル) - N - プロピル - 6 - ベンゾチアゾールカルボキサミド、N - (1 - メチルエチル) - 2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - ベンゾチアゾールカルボキサミド、または N - シクロプロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - ベンゾチアゾールカルボキサミド

10

20

30

40

50

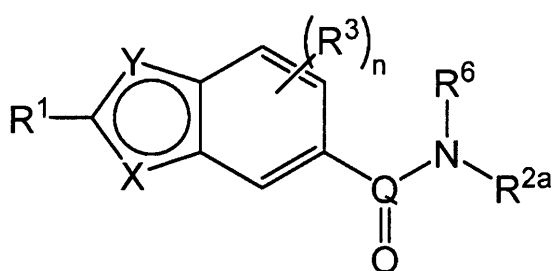
ではない。

【0129】

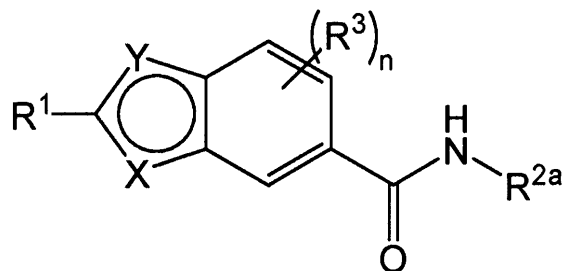
本明細書に記載されるのは、式Cの化合物または式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体である：

【0130】

【化24】



式C



式III

10

【0131】

R^{2a}は

(i) 0、1、または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した(C5-7)シクロアルキル；

20

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5-7員の非芳香族複素環であり、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；または

(iv) (C4-6)シクロアルキル基、任意に(C5-6)シクロアルキル基；であり、

式中、R^{2a}は、1つ以上のR⁵で置換されていてもよく；

そして、X、Y、Q、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびnは、式Aもしくは式I、または上記の式Aまたは式Iの実施形態(1)-(8)もしくは(17)-(20)のいずれかについて定義した通りであり；および、

式中、R^{2a}が(iv)(C4-6)シクロアルキル基である場合、それは少なくとも2つのR⁵で置換されている。

30

【0132】

式Cまたは式IIIの実施形態(1)において、R^{2a}は、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した、(C5-7)シクロアルキルであり；R^{2a}は任意に1以上のR⁵で置換されている；R^{2a}は、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した(C5-7)シクロアルキルであってもよく、ここで、(C5-7)シクロアルキルは、OH、ハロゲン、(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換され、該(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシ基は1つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、6員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシ、CNおよびハロゲンから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、該(C1-4)アルキル基および(C1-4)アルコキシ基は、1以上のフッ素で任意に置換される。R^{2a}は、1-3個のR⁵、好ましくは1個のR⁵で任意に置換されたインダンであってもよい。実施形態(1)の任意の選択肢において、R^{2a}は、ハロゲン、OH、CN、(C1-4)アルキルまたは(C1-4)アルコキシの1つで任意に置換されていてもよい。

40

【0133】

式Cまたは式IIIの実施形態(2)において、R^{2a}は、1個の環Oヘテロ原子を含む5員から7員の非芳香族複素環であり、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合しており、R^{2a}は、1つ以上のR⁵で置換されてい

50

もよい。 R^{2a} は、1つの環Oヘテロ原子を含む5-7員の非芳香族複素環であることができ、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合しており、該5-7員の非芳香族複素環は1つまたは複数の環炭素原子上で、OH、ハロゲン、(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシから独立して選択される置換基で1-3個置換されていてもよく、該(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシ基は、1つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、該6員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシ、CNおよびハロゲンから独立して選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく、該(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシは、1つ以上のフルオロで任意に置換されている。 R^{2a} は、任意に1-3個の R^5 、好ましくは1個の R^5 で置換されたクロマンまたはテトラヒドロピランであってよい。実施形態(2)の任意の選択肢において、 R^{2a} は、ハロゲン、OH、CN、(C1-4)アルキルまたは(C1-4)アルコキシの1つで任意に置換されてもよい。

10

【0134】

式Cまたは式IIIの実施形態(1)または(2)によれば、 R^{2a} は、フェニル環に縮合した(C5-6)シクロアルキルであってもよく；または、任意にフェニル環に縮合した、環Oヘテロ原子を1個含む5員から6員の複素環であることができ、式中、 R^{2a} は任意に置換されている。

【0135】

式Cまたは式IIIの実施形態(3)において、 R^{2a} は、少なくとも2つの R^5 で置換された(C4-6)シクロアルキル基である。 R^{2a} は、例えば2つの R^5 で置換されたシクロヘキシル、シクロペンチルまたはシクロブチルであってもよい。 R^{2a} は、少なくとも2つの R^5 で置換された(C5-6)シクロアルキル基であってもよい。 R^{2a} は、2個以上のハロゲン、(C1-4)アルコキシまたはOHで置換されていてもよい。実施形態(3)の任意の選択肢において、 R^{2a} は、OH、ハロゲン、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシから選択された独立の2以上の置換基で1以上の環炭素上で任意に置換され、該(C1-4)アルキル基および(C1-4)アルコキシ基は、1つまたは複数のフルオロで任意に置換されている。 R^{2a} は、任意に、2または3個のハロゲンまたはOHで置換されてもよい。 R^{2a} は、任意に、2または3個のハロゲン、好ましくは2個のハロゲンで、好ましくは同じ炭素原子上で置換されていてもよい。 R^{2a} は、2つのハロゲン置換基(任意に1つの環炭素原子上)で置換された(C5-6)シクロアルキル基であってもよい。

20

30

【0136】

式Cまたは式IIIの実施形態(4)において、

XはS、YはNである；

R^1 は、1または2(任意に2)の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環、または1または2(任意に2)の環Nヘテロ原子を含む7から8員の飽和の架橋環系であり、ここで、少なくとも1つの環Nヘテロ原子は R^1 の結合点になく、 R^1 は任意に1つの R^4 で置換され、任意に R^1 は1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環であり、少なくとも1つの環Nヘテロ原子は R^1 の結合点になく、 R^1 は任意に1つの R^4 で置換されている。

40

R^{2a} は

(i) フェニル環に縮合した(C5-6)シクロアルキル；または

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している、5員から6員の非芳香族複素環；または

(iv) (C4-6)シクロアルキル基；

式中、 R^{2a} は、1または2個の R^5 で置換されていてもよく、 R^{2a} が(iv)(C4-6)シクロアルキル基である場合、2個の R^5 で置換され；

R^4 は、存在する場合、OHで置換されていてもよい(C1-6)アルキルであり、好ましくはOHで置換されていてもよい(C1-2)アルキルであり；

50

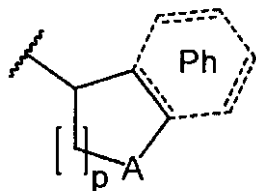
R^5 は、存在する場合、 R^5 は OH または H であり、任意に OH である；および、 n は 0 または 1 である。

【0137】

式 C または式 III の実施形態 (1) - (4) のいずれかによれば、 R^{2a} は、次式の基であってもよい：

【0138】

【化25】



10

【0139】

ここで、 A は O または CH_2 であり； p は 1 または 2 であり； Ph は、任意に存在する縮合フェニル環であり、 R^{2a} は 1 または 2 個の R^5 で任意に置換され、 A が CH_2 である場合、 Ph が存在するか、または A が $C(R^5)_2$ (すなわち、 CH_2 、2つの R^5 置換基、例えば、 CF_2) であり；任意に、 A が O である場合、 p は 2 であるか、または A が CH_2 である場合、 p は 1 または 2 である。 Ph は存在しなくてもよい。

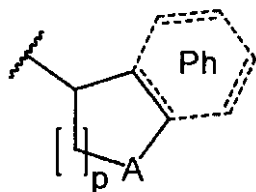
20

【0140】

式 C または式 III の実施形態 (1) - (4) のいずれかによれば、 R^{2a} は、次式の基であってもよい：

【0141】

【化26】



30

【0142】

ここで、 A は O または CH_2 であり； p は 1、2 または 3 であり； Ph は、任意に存在する縮合フェニル環であり、 R^{2a} は 1 または 2 個の R^5 で任意に置換され、 A が CH_2 である場合、 Ph が存在するか、または A が $C(R^5)_2$ (例えば、 CF_2) であり；任意に、 A が O である場合、 p は 2 であるか、または A が CH_2 である場合、 p は 1 または 2 である。

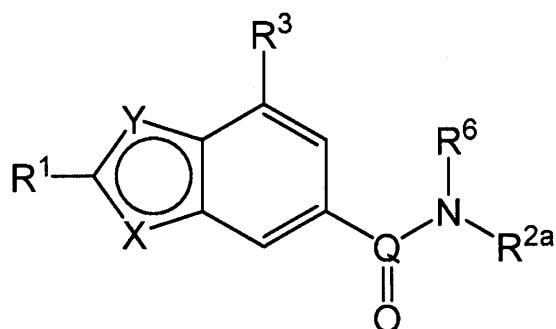
【0143】

式 C または式 III の実施形態 (5) では、化合物は式 C' または C'' の化合物または 40
その薬学的に許容される塩もしくは誘導体、または式 III a または III b 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である：

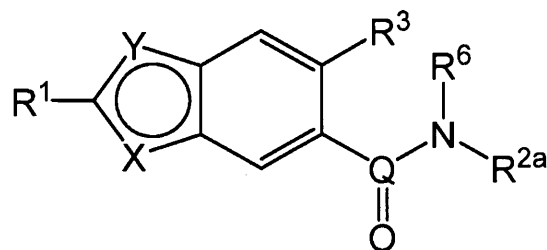
【0144】

50

【化 27】

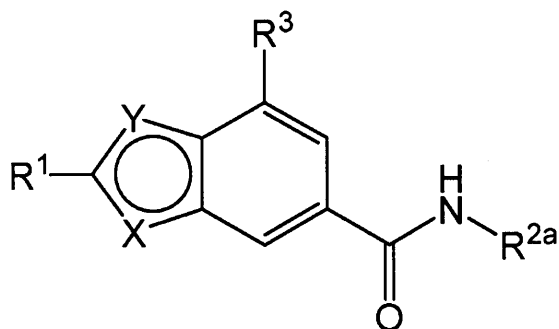


式 C'

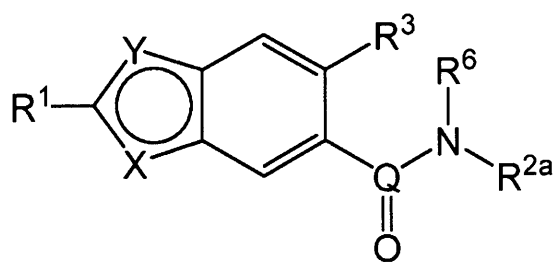


式 C''

10



式 IIIa



式 IIIb

20

【0145】

R^{2a}は、式Cまたは式IIIの実施形態(1) - (4)のいずれかに関して定義したとおりであり得る。

【0146】

式Cまたは式IIIの実施形態(6)において、R^{2a}は、式Cまたは式IIIの実施形態(2)または実施形態(3)による。

【0147】

式Cまたは式IIIの実施形態(7)において、R¹は式Aまたは式Iの実施形態(4)に従うものであり、R^{2a}は式Cまたは式IIIの実施形態(3)に従うものである。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Cもしくは式III、または本明細書に記載の式Cもしくは式IIIの実施形態のいずれかについて定義したとおりであり得る。R¹は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和の架橋環系であってもよく、R¹は1個のR⁴で置換されていてもよい。R^{2a}は、式Cまたは式IIIの実施形態(3)によるものであり得る。R¹は、1個または2個の環Nヘテロ原子を含む7員から8員の飽和の架橋環系であってもよく、ここで、R¹は、任意に1つのR⁴で置換され；R^{2a}は、2つ以上のR⁵で置換された(C4-6)シクロアルキルであってもよく；R¹は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和の架橋環系であってもよく、R¹は1個のR⁴で置換されていてもよく；R^{2a}は、2つ以上のR⁵で置換された(C4-6)シクロアルキルであってもよく；任意に、R⁵はハロゲンであってもよく；nは0または1であってもよい。

30

40

【0148】

式Cまたは式IIIの実施形態(8)において、R¹が4-モルホリニルである場合、R^{2a}は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニルではない。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Cもしくは式III、あるいは本明細書に記載の式Cもしくは式IIIの実施形態に関して定義したとおりであり得る。いくつかの実施形態では、化合物は2-(4-モルホリニル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミドではない。

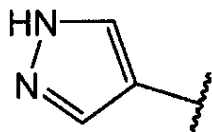
【0149】

50

式Cまたは式IIIの実施形態(9)において、Qが存在し、S(O)である場合、R¹は、任意に置換されたピラゾール-4-イル、例えば置換された以下ではない：

【0150】

【化28】



【0151】

残りの部分は、必要な変更を加えて、式Cもしくは式III、または本明細書に記載の式Cもしくは式IIIの実施形態のいずれかについて定義したとおりであり得る。

【0152】

式Cまたは式IIIの実施形態(10)において、R¹はピロール-1-イルではない。残りの部分は、必要な変更を加えて、式Cもしくは式III、あるいは本明細書に記載の式Cもしくは式IIIの実施形態に関して定義したとおりであり得る。いくつかの実施形態では、化合物は、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-(1H-ピロール-1-イル)-6-ベンゾチアゾールカルボキサミドではない。

【0153】

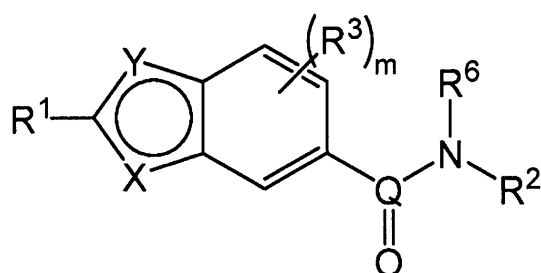
式Cまたは式IIIの実施形態(11)において、R¹がピリジンまたはピリミジンである場合、R^{2a}はテトラヒドロ-2-フラニルではない。R¹がピリジンまたはピリミジンである場合、R^{2a}はテトラヒドロフランでなくてもよい。R^{2a}はテトラヒドロフランでなくてもよい。

【0154】

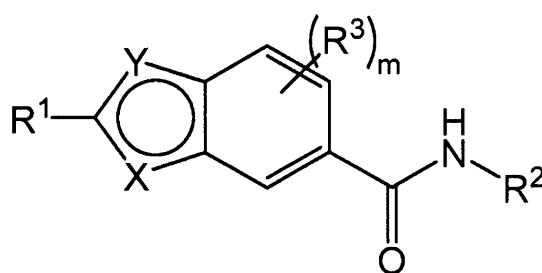
本明細書に記載されるのは、式Dまたは式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体である：

【0155】

【化29】



式D



式IV

【0156】

ここで、mは1、2または3である；そして、X、Y、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、式Aもしくは式I、または上記の式Aまたは式Iの実施形態(1)-(17)もしくは(20)のいずれかについて定義したとおりである。

【0157】

式Dまたは式IVの実施形態(1)において、mは1または2である。mは1であってもよい。

【0158】

いくつかの実施形態において、QがS(O)である場合、R¹は任意に置換されたピラゾール-4-イルではなく、例えば、任意に置換された以下ではない：

【0159】

10

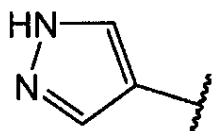
20

30

40

50

【化 3 0】



【0160】

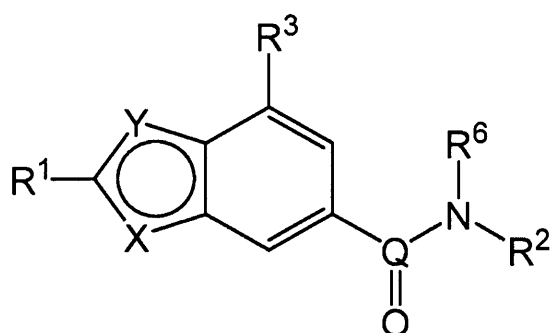
式 D または式 I V の実施形態 1 の (2) において R^1 は任意に置換されたピラゾール-4-イルではない。

【0161】

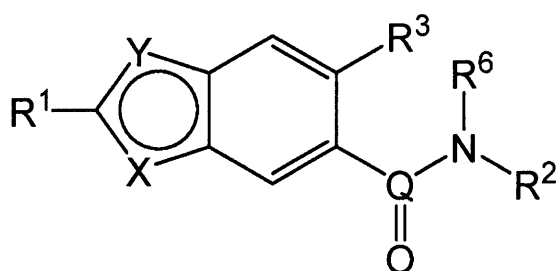
式 D または式 I V の実施形態 (3) では、化合物は式 D' または D'' の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体、または式 I V a または I V b の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体である：

【0162】

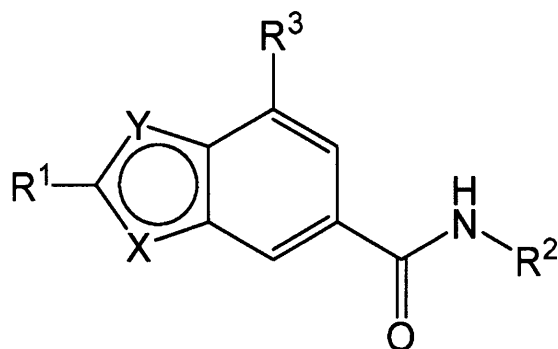
【化 3 1】



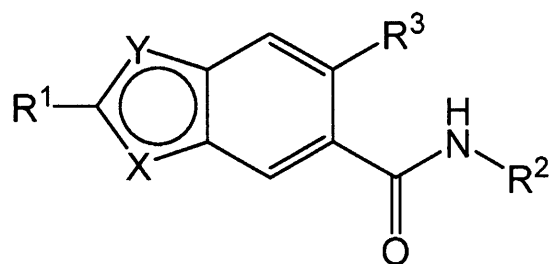
式 D'



式 D''



式 IVa



式 IVb

【0163】

式 D または式 I V の実施形態 (4) では、化合物は式 D''' または式 I V c 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である：

【0164】

10

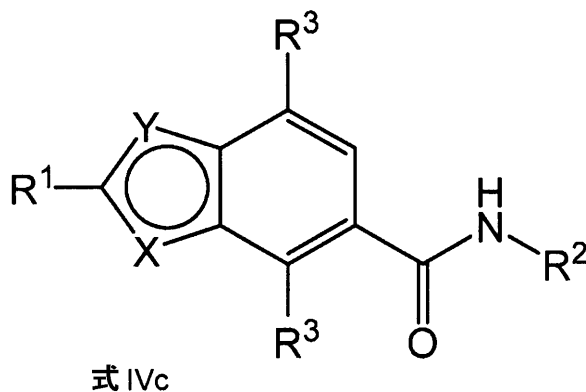
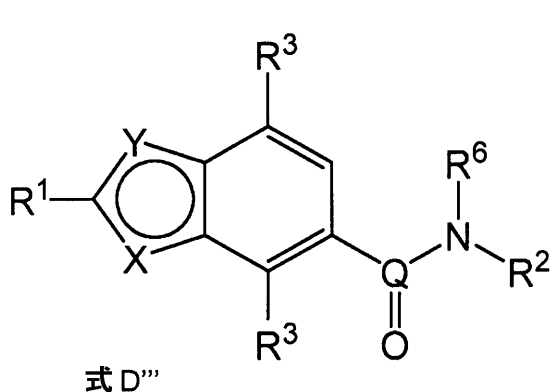
20

30

40

50

【化 3 2】



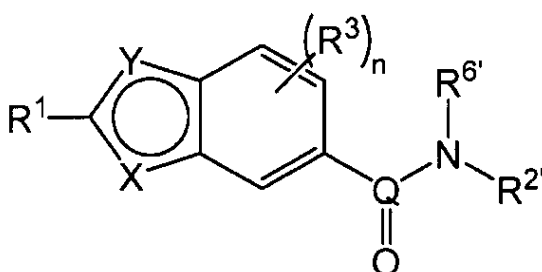
10

【0165】

また、式 Z 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も本明細書に開示される：

【0166】

【化 3 3】



式 Z

20

【0167】

R^{2'} および R^{6'} が、それらが結合している N 原子と一緒に、任意に O から選択されるさらなるヘテロ原子を 1 個含む 4 員から 7 員の飽和複素環を形成し、ここで、4 - 7 員の飽和複素環は、1 つ以上の R⁵ で置換されていてもよい。残りの部分 X、Y、Q、R¹、R³、R⁴、R⁵ および n は、式 A、B、D、I、II もしくは IV のいずれか、または本明細書に記載の式 A もしくは I の実施形態 (1) - (8) または (17) - (20)、または本明細書に記載の式 B、II、D もしくは IV の任意の実施形態に関して定義したとものを準用する。好ましくは、R^{2'} および R^{6'} は、それらが結合している N 原子と一緒に、5 員から 6 員の飽和複素環を形成する。式 Z の化合物において、Q は好ましくは C である。

30

【0168】

式 A - D、式 I - IV もしくは式 Z の化合物またはその薬学的に許容される塩のさらなる実施形態 (上記の実施形態のいずれかを含む) では、1 つまたは複数の水素原子が 2 H で置換されている。残りの部分は、本明細書に記載の式 A - D、式 I - IV、または式 Z の任意の態様または実施形態に関して定義したとおり、準用する。

40

【0169】

一実施形態では、式 A または式 I の化合物は、以下から選択される：
N - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；
N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド；

50

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ベンジル - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4 - クロロベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

[0170]

N - (3 - フルオロベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(R) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ((1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ((1 R, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (2, 6-ジメチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (6-イソプロピルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

【0171】

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (6-エチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

N - ベンジル-2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

10

N - (4-クロロベンジル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

N - (4-フルオロベンジル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

N - (4-メトキシベンジル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

N - (3-クロロベンジル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

20

N - (3-フルオロベンジル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

N - (3-メトキシベンジル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

(R) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

N - ((1R, 2S) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

30

N - ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

N - ((1S, 2S) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

【0172】

N - ((1R, 2R) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

40

N - シクロペンチル-2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

(S) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) - N - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (5-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

2 - (5-メチルピリジン-3-イル) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;

50

- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 10
- (S) - 2 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - N - (クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- 【0173】
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 20
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 30
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - カルボキサミド ; 40
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
- 【0174】 50

- (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ
[d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (R) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ
[d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (4-イソプロピルピペラジン-1-イル)
ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - 2 - (4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル) - N - (クロマン-4
-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (ピペリジン-1-イル) ベンゾ [d] チア
ゾール-6-カルボキサミド; 10
- 2 - ((1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -
N - ((S) - クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- 2 - ((1R, 4R) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -
N - ((S) - クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- 2 - (2, 5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) - N - ((S) - ク
ロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- 2 - (4-エチルピペラジン-1-イル) - N - (4-フルオロベンジル) ベンゾ [d]
チアゾール-6-カルボキサミド;
- N-シクロペンチル-2 - (4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール
-6-カルボキサミド; 20
- 2 - (4-エチルピペラジン-1-イル) - N-イソプロピルベンゾ [d] チアゾール-
6-カルボキサミド;
- (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チア
ゾール-6-カルボキサミド;
- (R) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チア
ゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (8-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- [0175]
- (R) - N - (8-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン 30
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (7-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (R) - N - (7-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (6-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (5-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (R) - N - (5-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン 40
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (7-メトキシクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (R) - N - (7-メトキシクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (6-メトキシクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベン
ゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (7-シアノクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ
[d] チアゾール-6-カルボキサミド;
- (S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (ピペラジン-1 50

-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 S)-N-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 【0176】
 (S)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 【0177】
 (S)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロヘキシル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン

- 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - N - ((S) - ク
 ロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - ((S) - ク
 ロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - (4 - クロロベンジル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール -
 6 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール
 - 6 - カルボキサミド ;
 N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール 10
 - 6 - カルボキサミド ;
 [0 1 7 8]
 N - (4 - シアノベンジル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール -
 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (ピペリジン - 4
 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 20
 N - ((1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チア
 ザール - 6 - カルボキサミド ;
 N - イソプロピル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボ
 キサミド ;
 N - シクロペンチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カル
 ボキサミド ; 30
 N - シクロヘキシル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カル
 ボキサミド ;
 N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d]
] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d]
 チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ
 [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 [0 1 7 9]
 (S) - N - (2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベ
 ンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ; 40
 (R) - N - (2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベ
 ンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 (R) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル)
 ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - ベンジル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 -
 カルボキサミド ;
 N - (4 - クロロベンジル) - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チ
 アゾール - 6 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] 50

- チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-(4-メトキシベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]
 チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-(4-シアノベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チ
 アゾール-6-カルボキサミド；
 N-(4-メチルベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チ
 アゾール-6-カルボキサミド；
 N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ
 ミド； 10
 N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ
 ミド；
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ
 [d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール
 -6-カルボキサミド；
 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル
)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロヘキシル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール 20
 -6-カルボキサミド；
 [0180]
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)
 ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-イソプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-
 6-カルボキサミド；
 N-シクロブチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-
 6-カルボキサミド；
 N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベン
 ゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド； 30
 (S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4
 -イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4
 -イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-
 4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-
 4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール 40
 -6-カルボキサミド；
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル
)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2
 ,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ
 ミド；
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2
 ,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ
 ミド；
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2
 ,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ 50

ミド；

2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-N-（（1S，2R）-2-ヒドロキシ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

【0181】

（S）-N-（クロマン-4-イル）-2-（1-エチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

（S）-N-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-（1-（2-ヒドロキシエチル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

（S）-N-（クロマン-4-イル）-2-（1-（2-ヒドロキシエチル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

10

N-シクロペンチル-2-（1-（2-ヒドロキシエチル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

2-（1-（2-ヒドロキシエチル）ピペリジン-4-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロヘキシル-2-（1-（2-ヒドロキシエチル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）-2-（1-（2-ヒドロキシエチル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

（S）-N-（クロマン-4-イル）-2-（1-（2-（2-メトキシエトキシ）エチル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

20

N-（（S）-クロマン-4-イル）-2-（（S）-ピペリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-（（S）-クロマン-4-イル）-2-（（R）-ピペリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-（（S）-クロマン-4-イル）-2-（ピロリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

（S）-N-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-4-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

（S）-N-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

30

【0182】

N-シクロペンチル-4-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-4-メチル-2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

4-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

40

2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-4-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

（S）-N-（クロマン-4-イル）-4-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

（S）-N-（クロマン-4-イル）-2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-5-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

50

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 5 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 7 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 2 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 7 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

10

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

[0183]

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

20

N - シクロペンチル - 5 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

5 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

30

N - シクロブチル - 4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロブチル - 4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 4 - メチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

40

2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

[0184]

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

50

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ [d]
]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベン
 ゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-
 メチルベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d]チアゾ
 ール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ [d]
]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベン
 ゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-
 メチルベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d]チアゾ
 ール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシベンゾ [d]
]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベン
 ゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-メトキシ-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 [0185]
 N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d]チアゾ
 ール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシベンゾ [d]
]チアゾール-6-カルボキサミド;
 5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4
 -イル)ベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-
 ピラン-4-イル)ベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベン
 ゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-4,7-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)
)ベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 4-クロロ-N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ [d]
]チアゾール-6-カルボキサミド;
 4-シクロプロピル-N-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d]チ
 アゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロブチル-4-シクロプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベン
 ゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 4-クロロ-N-シクロブチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d]チアゾール
 -6-カルボキサミド;
 4-クロロ-N-シクロペンチル-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-
 1-イル)ベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチ
 ル-7-メトキシベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-イル)-4-ブromo-N-
 シクロペンチルベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-イル)-4-シアノ-N-

イソプロピルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

【0186】

2-(3-シクロプロピル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(3-オキサ-7, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル)-N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-(3-フルオロプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-N-シクロペンチル-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-N-シクロペンチル-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル)-N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

【0187】

N-シクロペンチル-2-(4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロヘキシル-2-((3aR, 6aS)-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2(1H)-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(オクタヒドロ-4H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-5-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(4-メチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7

10

20

30

40

50

-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロヘキシル-2-((3 a R, 6 a S) -5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1 H) -イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(2-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(2-メチル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(1-メチルオクタヒドロ-4 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(1-メチルオクタヒドロ-5 H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 【0188】
 (S) -N-(クロマン-4-イル) -N-メチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S) -N-(クロマン-4-イル) -N-メチル-2-(2-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-N-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(ピペリジン-4-イル) -N-(ピリジン-4-イルメチル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(ピペリジン-4-イル) -N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-((1 R, 2 R) -2-ヒドロキシシクロペンチル) -2-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル) -N-(ピリジン-4-イルメチル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル) -N-(ピリジン-3-イルメチル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(1-エチルピペリジン-4-イル) -N-(ピリダジン-4-イルメチル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) -N-(2-イソプロポキシエチル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) -N-(2-(シクロペンチルオキシ) エチル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(1, 2-ジメチル-1 H-イミダゾール-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(1-エチルアゼチジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 r a c -N-シクロペンチル-2-((3 S, 4 R) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド;
 【0189】
 2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) -N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド;
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール

－6－スルホンアミド；

N－シクロペンチル－2－（ピペリジン－4－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－スルホンアミド；

N－シクロペンチル－2－（1－メチルピペリジン－4－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－スルホンアミド；

2－（3，8－ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン－8－イル）－N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）ベンゾ [d] チアゾール－6－スルホンアミド；

N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－2－（3－エチル－3，8－ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン－8－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－スルホンアミド；

N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－2－（ピペリジン－4－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－スルホンアミド；

N－（4，4－ジフルオロシクロヘキシル）－2－（1－（2－ヒドロキシエチル）ピペリジン－4－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－スルホンアミド；

およびその薬学的に許容される塩。

【0190】

式Aまたは式Iの化合物のさらなる実施形態では、 R^1 は、上記の式Aまたは式Iの化合物のいずれかにおいて定義されたとおりであり得る。式Aまたは式Iの化合物のさらなる実施形態では、 R^2 は、上記の式Aまたは式Iの化合物のいずれかにおいて定義されたとおりであり得る。

【0191】

一実施形態では、式Bまたは式IIの化合物は、以下から選択される：

（S）－N－（クロマン－4－イル）－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

（S）－N－（クロマン－4－イル）－2－（4－エチルピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

（R）－N－（クロマン－4－イル）－2－（4－エチルピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

（S）－N－（クロマン－4－イル）－2－（4－イソプロピルピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

（S）－2－（4－（tert－ブチル）ピペラジン－1－イル）－N－（クロマン－4－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（（1S，4S）－2，5－ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン－2－イル）－N－（（S）－クロマン－4－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（（1R，4R）－2，5－ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン－2－イル）－N－（（S）－クロマン－4－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（2，5－ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン－2－イル）－N－（（S）－クロマン－4－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（4－エチルピペラジン－1－イル）－N－（4－フルオロベンジル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

N－シクロペンチル－2－（4－エチルピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

2－（4－エチルピペラジン－1－イル）－N－イソプロピルベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

（S）－N－（クロマン－4－イル）－2－（ピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

（R）－N－（クロマン－4－イル）－2－（ピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

（S）－N－（8－フルオロクロマン－4－イル）－2－（ピペラジン－1－イル）ベンゾ [d] チアゾール－6－カルボキサミド；

（R）－N－（8－フルオロクロマン－4－イル）－2－（ピペラジン－1－イル）ベン

10

20

30

40

50

[illegible]

ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

[0194]

(R)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(R)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(R)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロヘキシル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-(4-クロロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-(4-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

[0195]

N-(4-メトキシベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-(4-シアノベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カル

10

20

30

40

50

ボキサミド；

N-シクロヘキシル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

[0196]

(S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-ベンジル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4-クロロベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4-メトキシベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4-シアノベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4-メチルベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

[0197]

N-シクロヘキシル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-イソプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロブチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベ

10

20

30

40

50

ンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

[0198]

2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロヘキシル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((S)-クロマン-4-イル)-2-((S)-ピペリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((S)-クロマン-4-イル)-2-((R)-ピペリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

N-((S)-クロマン-4-イル)-2-(ピロリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

【0199】

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-4-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-4-メチル-2 - (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

4-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 4-メチル-N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 4-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-5-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 5-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-7-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 7-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

【0200】

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 7-メチル-N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 5-メトキシ-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-5-メトキシ-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

5-メトキシ-2 - (ピペリジン-4-イル) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 5-メトキシ-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 4-メチル-2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (4-エチルピペラジン-1-イル) - 4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N-シクロブチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロブチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

10

【0201】

4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

20

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

30

(S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

40

【0202】

(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

50

2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジメチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - クロロ - N - シクロペンチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - シクロプロピル - N - イソプロピル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロブチル - 4 - シクロプロピル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - クロロ - N - シクロブチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - クロロ - N - シクロペンチル - 2 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - シクロペンチル - 7 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 4 - ブロモ - N - シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 4 - シアノ - N - イソプロピルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

[0203]

2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 - シクロプロピル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (8 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (8 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (8 - (3 - フルオロプロピル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - シクロペンチル - 4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキ

10

20

30

40

50

サミド；

【0204】

2-（3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）-N-シクロペンチル-4-（2-ヒドロキシエチル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

2-（3，6-ジアザビシクロ〔3．1．1〕ヘプタン-6-イル）-N-シクロペンチルベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（4，7-ジアザスピロ〔2．5〕オクタン-7-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロヘキシル-2-（（3 a R，6 a S）-ヘキサヒドロピロロ〔3，4-c〕ピロール-2（1 H）-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（2，6-ジアザスピロ〔3．3〕ヘプタン-2-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（2，7-ジアザスピロ〔3．5〕ノナン-7-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（オクタヒドロ-4 H-ピロロ〔3，2-b〕ピリジン-4-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（オクタヒドロ-5 H-ピロロ〔3，2-c〕ピリジン-5-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（4-メチル-4，7-ジアザスピロ〔2．5〕オクタン-7-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロヘキシル-2-（（3 a R，6 a S）-5-メチルヘキサヒドロピロロ〔3，4-c〕ピロール-2（1 H）-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（6-メチル-2，6-ジアザスピロ〔3．3〕ヘプタン-2-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（2-メチル-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（2-メチル-2，7-ジアザスピロ〔3．5〕ノナン-7-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

【0205】

N-シクロペンチル-2-（1-メチルオクタヒドロ-4 H-ピロロ〔3，2-b〕ピリジン-4-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-2-（1-メチルオクタヒドロ-5 H-ピロロ〔3，2-c〕ピリジン-5-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

（S）-N-（クロマン-4-イル）-N-メチル-2-（ピペラジン-1-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-シクロペンチル-N-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

2-（ピペリジン-4-イル）-N-（ピリジン-4-イルメチル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

2-（ピペリジン-4-イル）-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

N-（（1 R，2 R）-2-ヒドロキシシクロペンチル）-2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-N-（ピリジン-4-イルメチル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-N-（ピリジン-3-イルメチル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド；

2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-N-（ピリダジン-4-イルメチル）ベンゾ

10

20

30

40

50

[d] チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 2-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-(シクロペンチルオキシ)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-エチルアゼチジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 rac-N-シクロペンチル-2-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド；
 [0206]
 2-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド；
 N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド；
 2-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド；
 N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド；
 およびその薬学的に許容される塩。
 [0207]
 一実施形態では、式Cまたは式IIIの化合物は、以下から選択される：
 (S)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-2-(ピリジン-3-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (S)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 (R)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
 N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N - ((1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (6 - エチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

[0 2 0 8]

(R) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ((1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (5 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ

10

20

30

40

50

ナフタレン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

[0209]

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-2-(5-クロロピリジン-3-イル)-N-(クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド ;

[0210]

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-モルホリノベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(R)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)

10

20

30

40

50

ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - 2 - (4 - (tert-ブチル) ピペラジン-1-イル) - N - (クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2 - ((1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - N - ((S) - クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2 - ((1R, 4R) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - N - ((S) - クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2 - (2, 5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) - N - ((S) - クロマン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 [0211]
 (R) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (8-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (R) - N - (8-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (7-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (R) - N - (7-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (6-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (5-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (R) - N - (5-フルオロクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (7-メトキシクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (R) - N - (7-メトキシクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (6-メトキシクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (7-シアノクロマン-4-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (R) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 [0212]
 (R) - N - (7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (

ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 【0213】
 (R)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(
 ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (R)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピ
 ペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]
]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン
 -1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-((S)-クロ
 マン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-((S)-クロ
 マン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4
 -イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 【0214】
 N-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;
 N-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル

10

20

30

40

50

-) - 2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チア
 ザール-6-カルボキサミド ;
 N - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d]
] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d]
 チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2 - (ピペリジン-4-イル) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ
 [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N - ((1R, 2S) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) 10
) - 2 - (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサ
 ミド ;
 N - ((1R, 2R) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)
) - 2 - (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサ
 ミド ;
 (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ
 [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ
 ル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (1-メチルピペリジン-4-イル) 20
 ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 2 - (1-メチルピペリジン-4-イル) ベ
 ンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ
 ル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 [0215]
 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - N - ((1R, 2R) - 2-ヒドロキシ-2
 , 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサ
 ミド ;
 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - N - ((1S, 2S) - 2-ヒドロキシ-2 30
 , 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサ
 ミド ;
 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - N - ((1R, 2S) - 2-ヒドロキシ-2
 , 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサ
 ミド ;
 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - N - ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2
 , 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサ
 ミド ;
 (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ 40
 [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (1-(2-ヒド
 ロキシエチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン
 -4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 2 - (1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) - N - (テトラヒドロ-2
 H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 N - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (1-(2-ヒドロキシエチル) ピ
 ペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;
 (S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-(2-(2-メトキシエトキシ) エチ
 ル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ; 50

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

50

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 7 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

[0218]

5 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4, 7 - ジメチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3 - シクロプロピル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

[0219]

N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (8 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (8 - (3 - フルオロプロピル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

[0220]

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - N - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - N - メチル - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - スルホンアミド ;

N - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド ;
N - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド ;
N - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (1 - (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド ;
およびその薬学的に許容される塩。

【0221】

一実施形態では、式 D または式 I V の化合物は、以下から選択される：

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 4-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

10

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-4-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-4-メチル-2 - (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

4-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

20

2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 4-メチル-N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

【0222】

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 4-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-5-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

30

N-シクロペンチル-2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 5-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-7-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

N-シクロペンチル-2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

40

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 7-メチル-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン-4-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

2 - (1-エチルピペリジン-4-イル) - 7-メチル-N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 5-メトキシ-2 - (ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド ;

50

N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

[0223]

5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

10

N-シクロブチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロブチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

20

4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

30

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

[0224]

(S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

40

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;

50

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 5 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロペンチル - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

5 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

【0225】

(S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 4, 7 - ジメチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - クロロ - N - シクロペンチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - シクロプロピル - N - イソプロピル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

N - シクロブチル - 4 - シクロプロピル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - クロロ - N - シクロブチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

4 - クロロ - N - シクロペンチル - 2 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - N - シクロペンチル - 7 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 4 - ブロモ - N - シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 4 - シアノ - N - イソプロピルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - N - シクロペンチル - 4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - N - シクロペンチル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド ;

およびその薬学的に許容される塩。

【0226】

本明細書に記載の式 Z の化合物は、(2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

(2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

モルホリノ (2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) メタノン ;

およびその薬学的に許容される塩から選択されることができる。

【0227】

さらなる態様および実施形態は、以下の番号付き条項に記載されている。

第1項： PDE4 の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善できる疾患または

10

20

30

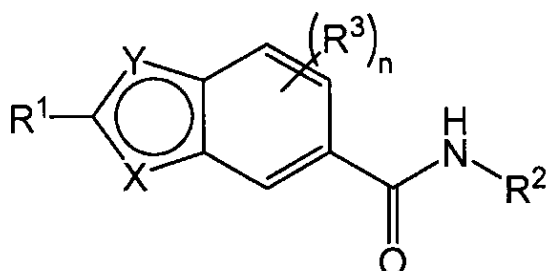
40

50

障害の治療または予防に使用するための式 I 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：

【0228】

【化34】



式 I

10

【0229】

XとYの一方はSで、もう一方はNである。

R¹は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む4員から10員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹は1つ以上のR⁴で任意に置換され；

R²は

(i) 0、1、または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した(C5-7)シクロアルキル；

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5-7員の非芳香族複素環であって、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

(iii) CH₂Ar、ここで、Arは、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環である；または

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい(C3-8)アルキル基；

式中、R²は、1つ以上のR⁵で置換されていてもよい；

各R³は、独立して、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、CNまたはハロゲンであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

各R⁴は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルまたは-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルおよび-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシは、ハロゲン、OHおよび(C1-6)アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されている；

各R⁵は独立してハロゲン、OH、CN、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、または-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは1つ以上のハロゲンまたはOHで置換されていてもよい；および、

nは0、1、2、または3である。

【0230】

第2項： 第1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって、R¹が、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む5員から6員の飽和単環式環である；または、1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和架橋環である；式中、R¹は、1、2または3個のR⁴で置換されていてもよい。

【0231】

20

30

40

50

第3項： 第1項または第2項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって、 R^1 が、1または2個の環Nヘテロ原子を含有する6員の飽和または芳香族単環式環であり、少なくとも1つの環Nヘテロ原子は R^1 の結合点になく、 R^1 は任意に1つの R^4 で置換される。

【0232】

第4項： R^2 が以下である、前記いずれかの項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

(i) 0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合した(C5-7)シクロアルキルであり、該(C5-7)シクロアルキルは、OH、ハロゲン、(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、該(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシ基は、1つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、該6員の芳香環または複素芳香族環は、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシ、CNおよびハロゲンから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、該(C1-4)アルキル基および(C1-4)アルコキシ基は1以上のフッ素で任意に置換されている；

10

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5員から7員の非芳香族複素環であって、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合しており、該5員から7員環非芳香族複素環は、OH、ハロゲン、(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシから独立して選択される1つまたは複数の1-3個の置換基で1以上の環炭素原子上で置換されていてもよく、該(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシ基は1つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、該6員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシ、CNおよび(C1-4)アルコキシ、CNおよびから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、該(C1-4)アルキル基および(C1-4)アルコキシ基は、1つまたは複数のフルオロで置換されていてもよい；

20

(iii) CH_2Ar 、ここでArはハロゲン、CN、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシから選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく、 CH_2 は任意に(C1-4)アルキルで置換されており、該(C1-4)アルキル基はOHまたは(C1-4)アルキルオキシで置換されていてもよい；または

(iv) 直鎖、分枝もしくは環状、あるいはそれらの組み合わせであってよく、任意に1つ以上のハロゲン、(C1-4)アルコキシまたはOHで置換されている(C3-8)アルキル基。

30

【0233】

第5項： R^2 が以下である、前記いずれかの項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

(i) フェニル環に縮合した(C5-6)シクロアルキル；

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している5員から6員の非芳香族複素環；または

(iii) (C4-6)シクロアルキル；

式中、 R^2 は、1つ以上の R^5 で置換されていてもよい。

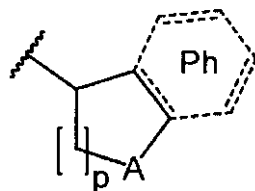
40

【0234】

第6項： R^2 が以下の式の基である、前記のいずれかの項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

【0235】

【化 3 5】



【0 2 3 6】

ここで、AはOまたはCH₂であり、pは1、2または3である。Phは、任意に存在する縮合フェニル環であり、R²は1つの置換基で任意に置換され、任意に、AがOである場合、pは2であるか、またはAがCH₂である場合、pは1または2である。

10

【0 2 3 7】

第7項： 各R³が独立して、-CH₃または-OCH₃である、前述のいずれかの項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【0 2 3 8】

第8項： nが0、1または2、好ましくは0または1である、前記のいずれかの項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

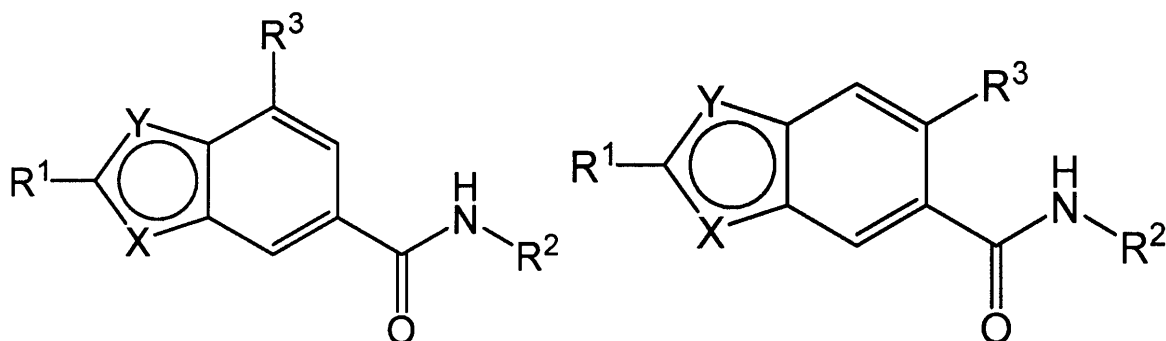
【0 2 3 9】

第9項： 前項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって、前記化合物が以下である：

20

【0 2 4 0】

【化 3 6】



30

【0 2 4 1】

第10項： XがSであり、YがNである、前記いずれかの項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【0 2 4 2】

第11項： 前記いずれかの項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって、

40

XはS、YはNである；

R¹は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環であり、少なくとも1つの環Nヘテロ原子はR¹の結合点になく、R¹は1個のR⁴で任意に置換され；

R²は

(i) 任意にフェニル環に縮合している(C5-6)シクロアルキル；または

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している5員から6員の非芳香族複素環；

式中、R²は1つのR⁵で置換されていてもよい；

R³が存在する場合、R³はメチルである；

R⁴は、存在する場合、OHで置換されていてもよい(C1-6)アルキルであり、

50

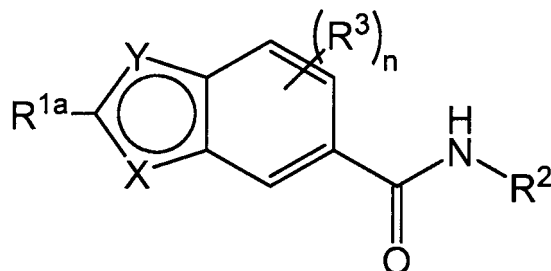
R^5 が存在する場合、 R^5 は OH であり；および
 n は 0 または 1 である。

【0243】

第12項： 式II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；

【0244】

【化37】



式II

10

【0245】

X と Y の一方は S で、もう一方は N である；

R^{1a} は、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子および任意に環 O ヘテロ原子を含む 4 員から 10 員の非芳香族、単環式、架橋または二環式環であり、少なくとも 1 個の環 N ヘテロ原子は R^{1a} の結合点になく、式中、 R^{1a} は 1 つ以上の R^4 で置換されていてもよい；

20

R^2 は

(i) 0、1、または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C5-7) シクロアルキル；

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5-7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

(iii) CH_2Ar 、ここで、 Ar は 0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環である；または

(iv) 直鎖、分枝鎖、環状、またはそれらの組み合わせであってもよい (C3-8) アルキル基；

30

式中、 R^2 は、1 つ以上の R^5 で置換されていてもよい；

各 R^3 は、独立して、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、 CN またはハロゲンであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは、1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、

各 R^4 は独立してハロゲン、 CN 、 OH 、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルまたは-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、(C3-7) シクロアルキルおよび-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシは、ハロゲン、 OH および (C1-6) アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

40

各 R^5 は独立してハロゲン、 OH 、 CN 、(C1-6) アルキル、(C1-6) アルコキシ、または-(C1-6) アルキレン-(C1-6) アルコキシであり、該 (C1-6) アルキルおよび (C1-6) アルコキシは 1 つ以上のハロゲンまたは OH で置換されていてもよい；および、

n は 0、1、2、または 3 である；

式中、 R^{1a} が 4-シクロペンチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イルまたは 4-イソプロピルピペラジン-1-イルであり、 n が 0 である場合、 R^2 は非置換の直鎖または分枝鎖の (C3-6) アルキル、または非置換の (C3-8) シクロアルキルではない。

50

【0246】

第13項： 第12項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体：

a) 各 R^4 は、独立して、ハロゲン、CN、OH、(C1-2)アルキル、(C1-6)アルコキシ、または-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-2)アルキルであり、(C1-6)アルコキシおよび-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシは、ハロゲン、OHおよび(C1-6)アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、および／または

b) n は1、2、または3であり；および／または

c) R^2 は、(C5-7)シクロアルキルであり、0、1、または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合している；1個の環Oヘテロ原子を含む5-7員の非芳香族複素環であり、任意に、6員の芳香環、または0、1または2個の環N原子を含む複素芳香環に縮合している；または CH_2Ar （ここで、 Ar は、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環である）；ここで、 R^2 は、1つ以上の R^5 で置換されていてもよい。

10

【0247】

第14項： 第12項または第13項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体； R^{1a} が、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む5員から6員の飽和単環式環である；または1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和架橋環である；ここで R^{1a} は1、2または3個の R^4 で任意に置換されている。

20

【0248】

第15項： 第12項から第14項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；ここで R^{1a} が1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員飽和単環式環であり、 R^{1a} が任意に1つの R^4 で置換されている。

【0249】

第16項： R^2 は以下である、第12項から第15項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

(i) (C5-7)シクロアルキルであって、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合しており、該(C5-7)シクロアルキルは、OH、ハロゲン、(C1-4)アルキル、および(C1-4)アルコキシから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、該、(C1-4)アルキル基および(C1-4)アルコキシ基は、1つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、該6員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシ、CNおよびハロゲンから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、該(C1-4)アルキル基および(C1-4)アルコキシ基は、任意に1つ以上のフッ素で置換されている；

30

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5員から7員の非芳香族複素環であって、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合しており、該5員から7員環複素環は、1つまたは複数の環炭素原子上でOH、ハロゲン、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシから独立して選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく、該(C1-4)アルキルおよび(C1-4)アルコキシ基は、1つ以上のフルオロで任意に置換されており、該6員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4)アルキル(C1-4)アルコキシ、CNおよびハロゲンから独立して選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、該(C1-4)アルキル基および(C1-4)アルコキシ基は、1つまたは複数のフルオロで置換されていてもよい；

40

(iii) CH_2Ar 、ここで Ar はハロゲン、CN、(C1-4)アルキル、(C1-4)アルコキシから選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく、 CH_2 は(C1-4)アルキルで置換されていてもよく、該(C1-4)アルキル基は、OHまたは(C1-4)アルキルオキシで置換されていてもよい；または

50

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、あるいはそれらの組み合わせであってもよく、任意に1つ以上のハロゲン、OH、または(C1-4)アルコキシで置換された(C3-8)アルキル基。

【0250】

第17項： R^2 は以下である、第12項から第16項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

(i) フェニル環に縮合した(C5-6)シクロアルキル；

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している5員から6員の非芳香族複素環；または

(iii) (C4-6)シクロアルキル；

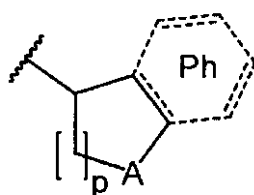
式中、 R^2 は、1つ以上の R^5 で置換されていてもよい。

【0251】

第18項： R^2 が以下の式の基である、第12-17項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

【0252】

【化38】



【0253】

ここで、AはOまたは CH_2 であり、pは1、2または3であり；Phは、任意に存在し、存在する縮合フェニル環であり、 R^2 は1つの置換基で任意に置換され、任意に、AがOである場合、pは2であるか、またはAが CH_2 である場合、pは1または2である。

【0254】

第19項：第12項から第18項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

XはS、YはNである。

R^{1a} は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和単環式環であり、少なくとも1つの環Nヘテロ原子は R^{1a} の結合点になく、 R^{1a} は1個の R^4 で置換されていてもよく、

R^2 は

(i) (C5-6)シクロアルキルであり、任意にフェニル環に縮合している；または

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含み、任意にフェニル環に縮合している5員から6員の非芳香族複素環；

式中、 R^2 は1つの R^5 で置換されていてもよく；

R^3 が存在する場合、 R^3 はメチルであり；

R^4 は、存在する場合、OHで置換されていてもよい(C1-6)アルキルであり；

R^5 は、存在する場合、 R^5 はOHである；および

nは0または1である。

【0255】

第20項： 式III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；

【0256】

10

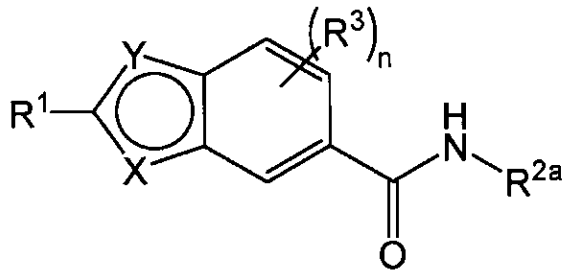
20

30

40

50

【化 3 9】



式 III

10

【0 2 5 7】

XとYの一方はSで、もう一方はNであり；

R¹は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む4員から10員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹は1つ以上のR⁴で任意に置換され；

R^{2a}は

(i) (C5-7)シクロアルキルであって、0、1、または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合している；

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5-7員の非芳香族複素環であって、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

20

式中、R^{2a}は、1つ以上のR⁵で置換されていてもよく；

各R³は、独立して、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、CNまたはハロゲンであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

各R⁴は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルまたは-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルおよび-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシは、ハロゲン、OHおよび(C1-6)アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されている；

30

各R⁵は独立して、ハロゲン、OH、CN、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、または-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンまたはOHで置換されていてもよい；および、

nは0、1、2、または3である。

【0 2 5 8】

第21項： nが0、1または2であり、任意にnが0または1である、第12項-第20項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【0 2 5 9】

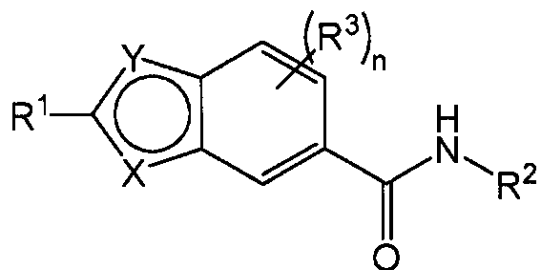
40

第22項： 式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；

【0 2 6 0】

50

【化 4 0】



式 IV

10

【0261】

XとYの一方はSで、もう一方はNであり；

R¹は、少なくとも1つの環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む4員から10員の単環式、架橋または二環式環であり、R¹は1つ以上のR⁴で任意に置換され；

R²は

(i) (C5-7)シクロアルキルであって、0、1、または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に縮合している；

(ii) 1個の環Oヘテロ原子を含む5員から7員の非芳香族複素環であって、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合している非芳香族複素環；

20

(iii) CH₂Ar、ここで、Arは、0、1または2個の環N原子を含む6員の芳香環または複素芳香環である；または

(iv) 直鎖、分枝鎖もしくは環状、またはそれらの組み合わせであってもよい(C3-8)アルキル基；

式中、R²は、1つ以上のR⁵で置換されていてもよい；

各R³は、独立して、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、CNまたはハロゲンであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、

各R⁴は独立してハロゲン、CN、OH、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルまたは-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、(C3-7)シクロアルキルおよび-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシは、ハロゲン、OHおよび(C1-6)アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されている；および

30

各R⁵は独立して、ハロゲン、OH、CN、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルコキシ、または-(C1-6)アルキレン-(C1-6)アルコキシであり、該(C1-6)アルキルおよび(C1-6)アルコキシは、1つ以上のハロゲンまたはOHで置換されていてもよい；および、

nは1、2、または3である。

【0262】

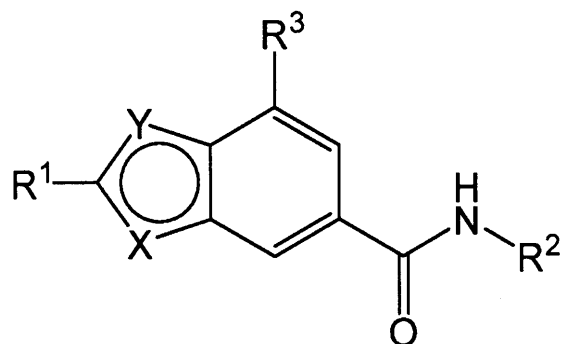
40

第23項： 第22項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であり、該化合物が式IVaまたはIVbの化合物誘導体である；

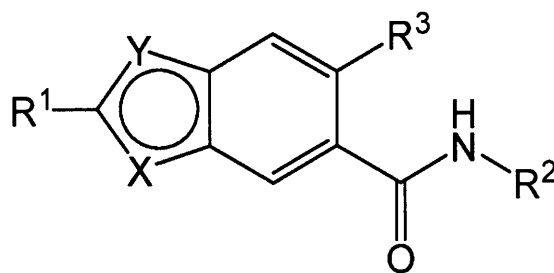
【0263】

50

【化 4 1】



式 IVa



式 IVb

10

【0264】

第24項： 各 R^3 が独立して、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である、第12-23項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【0265】

第25項： R^2 または R^{2a} が以下である、第12-24項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

(i) 0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に縮合した (C5-7) シクロアルキルであって、該 (C5-7) シクロアルキルは、OH、ハロゲン、(C1-4) アルキル、(C1-4) アルコキシから独立して選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C1-4) アルキル基および (C1-4) アルコキシ基は、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されており、6 員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4) アルキル、(C1-4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C1-4) アルキル基および (C1-4) アルコキシ基は、1 つ以上のフッ素で任意に置換されている；

20

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 7 員の非芳香族複素環であって、0、1 または 2 個の環 N 原子を含む 6 員の芳香環または複素芳香環に任意に縮合しており、該 5 員から 7 員環非芳香族複素環は、1 つまたは複数の環炭素原子上で、OH、ハロゲン、(C1-4) アルキル、および (C1-4) アルコキシから独立して選択される 1-3 個の置換基で置換されていてもよく、該 (C1-4) アルキルおよび (C1-4) アルコキシ基は任意に 1 つまたは複数のフルオロで置換されており、該 6 員の芳香環または複素芳香環は、(C1-4) アルキル、(C1-4) アルコキシ、CN およびハロゲンから独立して選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されており、該 (C1-4) アルキル基および (C1-4) アルコキシ基は、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換されている。

30

【0266】

第26項： R^2 または R^{2a} が以下である、第12-25項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

(i) フェニル環に縮合した (C5-6) シクロアルキル；または

(ii) 1 個の環 O ヘテロ原子を含む 5 員から 6 員の非芳香族複素環であって、任意にフェニル環に縮合している環；

40

式中、 R^2 または R^{2a} は任意に置換されている。

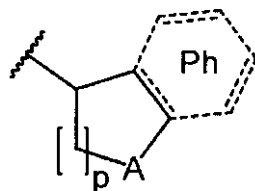
【0267】

第27項： R^2 または R^{2a} が、以下の式である、第12-26項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

【0268】

50

【化 4 2】



【0269】

ここで、AはOまたはCH₂であり、pは1、2または3であり；Phは、任意に存在する縮合フェニル環であり、R²またはR^{2a}は1つの置換基で任意に置換され、AがCH₂である場合、Phは存在d；任意に、AがOである場合、pは2であるか、またはAがCH₂である場合、pは1または2である。

10

【0270】

第28項： 第20項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体であって；

XはS、YはNである；

R¹は、1または2個の環Nヘテロ原子を含む6員の飽和または芳香族単環式環であり、少なくとも1つの環Nヘテロ原子はR¹の結合点になく、R¹は1個のR⁴で任意に置換され；

20

R^{2a}は

(i) フェニル環に縮合した(C5-6)シクロアルキル；または

(ii) 任意にフェニル環に縮合している、1個の環Oヘテロ原子を含む5員から6員の非芳香族複素環；

式中、R^{2a}は1つのR⁵で置換されていてもよく；

R⁴は、存在する場合、OHで置換されていてもよい(C1-6)アルキルであり；

R⁵は、存在する場合、R⁵はOHであり；および

nは0である。

【0271】

第29項： 第20-28項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

30

R¹が、少なくとも1個の環Nヘテロ原子および任意に環Oヘテロ原子を含む5-6員の飽和単環式環である；1または2個の環Nヘテロ原子を含む5-6員の芳香族単環式環；または、1または2個の環Nヘテロ原子を含む7-8員の飽和架橋環である；R¹は、1、2または3個のR⁴で任意に置換されている。

【0272】

第30項： 第20-29項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体；

R¹が、1または2個の環Nヘテロ原子を含有する6員の飽和または芳香族単環式環であり、少なくとも1つの環Nヘテロ原子はR¹の結合点になく、R¹は任意に1つのR⁴で置換される。

40

【0273】

第31項： XがSであり、YがNである、第12-30項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

【0274】

第32項： 第1条-第31項のいずれかに定義される化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0275】

第33項： 治療を使用するための第12-31項のいずれかの化合物、薬学的に許容される塩もしくは誘導体。

50

【0276】

第34項： PDE4の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善することができる疾患または障害の治療または予防に使用するための、第12-31項のいずれかの化合物もしくは薬学的に許容される塩もしくは誘導体、または第32項記載の医薬組成物。

【0277】

第35項： 過剰な細胞内サイクリックAMPシグナリングによって媒介される疾患または障害の治療または予防における使用のための、第1項から第11項のいずれかの化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体、または第34項の医薬組成物。

【0278】

第36項： 過剰な細胞内サイクリックAMPシグナリングが、以下によって引き起こされる、第35項に記載の化合物、薬学的に許容される塩、誘導体、または医薬組成物の使用：

10

- a. 腺腫によって産生される過剰なホルモンレベル；
- b. Gタンパク質共役受容体（GPCR）における機能獲得型遺伝子変異；
- c. Gタンパク質GsのαサブユニットをコードするGNAS1遺伝子内の活性化変異；
- または
- d. 細菌の毒素。

【0279】

第37項： 疾患が癌である、第1-11項又は第34-36項のいずれかに記載の化合物、薬学的に許容される塩、誘導体、又は医薬組成物の使用。

20

【0280】

第38項： 癌が前立腺癌である、第37項に記載の使用のための化合物、薬学的に許容される塩、誘導体、または医薬組成物の使用。

【0281】

第39項： 疾患が以下である、第1-11項又は第34-36項のいずれかに記載の化合物、薬学的に許容される塩、誘導体、又は医薬組成物の使用：

- a. 下垂体腺腫、クッシング病、腎多嚢胞病または多嚢胞性肝疾患；
- b. 甲状腺機能亢進症、ヤンセン骨幹端軟骨異形成症、上皮小体機能亢進症または家族性男性限定性早熟症；
- c. マククーナーオールブライト症候群；
- d. コレラ、百日咳、炭疽菌または結核；
- e. HIV、AIDSまたは分類不能型免疫不全（CVID）；
- f. 黒色腫、膵臓癌、白血病、前立腺癌、副腎皮質の腫瘍、精巣癌、原発性色素性結節状副腎皮質病変（PPNAD）またはカーニー複合；
- g. 常染色体優性多発性嚢胞腎症（ADPKD）または常染色体劣性多発性嚢胞腎症（ARPKD）；
- h. ヤングタイプ5の成人発症型糖尿病（MODY5）；または
- i. 心臓肥大。

30

【0282】

第40項： 疾患が以下である、第39項の使用のための化合物、薬学的に許容される塩、誘導体、又は医薬組成物の使用：

40

- a. 常染色体優性多発性嚢胞腎症（ADPKD）；または
- b. 常染色体劣性多発性嚢胞腎症（ARPKD）。

【0283】

第41項： 疾患が副甲状腺機能亢進症である、第39条に記載の化合物、薬学的に許容される塩、誘導体、または医薬組成物の使用。

【0284】

定義

「芳香環」という用語は、芳香族炭素環系を指す。「複素芳香環」という用語は、環形成原子の1つ以上がO、SまたはNなどのヘテロ原子である芳香環系を指す。芳香環は6員

50

芳香環、すなわちフェニル環であってもよい。複素芳香環は、1－3個のN原子を含む6員複素芳香環、またはO、SおよびNから選択される1－3個のヘテロ原子を含む5員複素芳香環であってもよい。そのような6員または5員複素芳香環の例としては、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イミダゾール、トリアゾール、およびイソチアゾール、イソチアジアゾール、イソオキサゾールおよびイソキサジアゾールを含むそれらの異性体があげられる。上記のすべての場合において、芳香環は明細書で定義されるように任意に置換されることができる。

【0285】

「炭素環」という用語は、飽和、部分不飽和、または芳香族環であってもよく、すべての環形成原子が炭素である環系を指す。「複素環」という用語は、飽和、部分不飽和、または芳香族環であってもよく、環形成原子の1つ以上がO、SまたはNなどのヘテロ原子である環系を指す。「非芳香族炭素環または複素環」は飽和していても部分的に不飽和であってもよい。炭素環および複素環式環は、二環式または多環式環系、例えば二環式または多環式縮合環系、または二環式または多環式スピロ環系、あるいはそれらの組み合わせであってもよい。縮合環系内の各環は、独立して、飽和、部分不飽和、または芳香族であってもよい。このような縮合二環系の例としては、インダンおよびクロマンが挙げられる。非芳香族炭素環式環または複素環式環には、例えば2つの環が2つの隣接する原子を共有する縮合環系、例えば2つの環が3つ以上の隣接する原子を共有する架橋環系、または例えば2つの環が隣接する原子を1つ共有するスピロ環系が含まれ得る。縮合環系の例には、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジンおよびオクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジンが含まれる。架橋環は3つ以上の環を含んでもよい。このような架橋環系の例には、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタンおよび3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタンが含まれる。スピロ環系の例には、スピロ[4. 3]オクタンおよび2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタンが含まれる。上記のすべての例において、炭素環または複素環は、本明細書で定義されるように任意に置換されていてもよい。例えば、2つの環が2つの隣接する原子を共有する場合、例えば2つの環が3つ以上の隣接する原子を共有する架橋環系、または例えば2つの環が1つの隣接する原子を共有する場合のスピロ環系である。縮合環系の例には、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジンおよびオクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジンが含まれる。架橋リングは3つ以上のリングを含んでもよい。このような架橋環系の例には、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタンおよび3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタンが含まれる。スピロ環系の例には、スピロ[4. 3]オクタンおよび2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタンが含まれる。上記のすべての例において、炭素環または複素環は、本明細書で定義されるように任意に置換されていてもよい。

本明細書において環が特定の環ヘテロ原子を含むと呼ばれる場合、特定のものを超えてさらなる環ヘテロ原子は存在しないことが理解されるであろう。

【0286】

「単環式、架橋環、または二環式環」には、単環式環、架橋環系および二環式環系が含まれる。「単環式、架橋または二環式環」は、特に他の定義をしない限り、飽和、部分不飽和、または芳香族であってもよい。これらは、芳香族、複素芳香族、炭素環もしくは複素環、またはそれらの組み合わせであってもよい。二環式環系には、縮合環およびスピロ環が含まれていてもよい。

【0287】

他のように定義されない限り、用語「アルキル」は、直鎖、分岐鎖、環状またはそれらの組み合わせであることができる飽和炭化水素をいう。アルキル基は、直鎖、分岐鎖、環状のアルキル基またはそれらの組み合わせ、たとえば(シクロアルキル)アルキル基を含む。ここに使用される時、用語「(C1-6)アルキル」は、1-6の炭素原子を有する、分岐したか分岐していないアルキルを意味し、任意に環を含むことができる。(C1-

6) アルキルの例としてはヘキシル、シクロヘキシル、ペンチル、シクロペンチル、ブチル、イソブチル、シクロブチル、第三ブチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチルおよびメチルを含んでいる。用語「(C1-4) アルキル」は、1-4の炭素原子を有する、分岐したか分岐していないアルキルを意味し、任意に環を含むことができる。(C1-4) アルキルの例としてはブチル、イソブチル、シクロブチル、第三ブチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、エチルおよびメチルを含んでいる。上記の式中で指定された場合、(C1-4) アルキルは、好ましくは(C1-2) アルキルであることができる。上記の式中で指定された場合、(C1-4) アルキルは例えば1から3のフルオロで置換されてもよい。置換された(C1-4) アルキルの特に好ましい例はトリフルオロメチルである。または(C1-4) アルキルは非置換であることができる。

10

【0288】

本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。

「シクロアルキル」という用語は、環状アルキル基、例えばシクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチルまたはシクロプロピルを指す。シクロアルキルは、本明細書で定義されるように置換されていてもよい。

【0289】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキルを意味し、ここでアルキルは上で定義した意味を有する。(C1-4) アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシおよび第三級ブトキシが含まれる。本明細書で言及される(C1-4) アルコキシは、好ましくは(C1-2) アルコキシであり得る。上記の式で指定されている場合、(C1-4) アルコキシは、例えば1-3個のフルオロで置換されていてもよい。置換された(C1-4) アルコキシの特に好ましい例は、トリフルオロメトキシである。あるいは、(C1-4) アルコキシは非置換であってもよい。本発明では、アルコキシは「オキシ」部分によって分子の残りの部分に結合している。

20

【0290】

本明細書において「置換されている」と呼ばれる基は、「任意に」という用語が前に付くかどうかに関係なく、基(例えば、CまたはN原子)上に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基で置き換えられることを意味する。例えば、置換により安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離または他の反応などによる自発的変換を受けない化合物をもたらし置換基をいう。特に明記しない限り、2つ以上の置換基が存在する場合、その置換基は出現するたびに同じであるか、または異なることができる。特に断りのない限り、「置換」基は、その基の1つ以上の置換可能な位置に1つ以上の置換基を有し、任意の所与の構造内の2つ以上の位置が置換される場合、置換基は各位置で同じであるか、または異なることができる。

30

【0291】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。FおよびClが特に好ましく、Fが最も好ましい。

【0292】

長鎖PDE4アイソフォームの活性化

40

PDE4長鎖アイソフォームは2つの調節領域、上流保存領域1(UCR1)および上流保存領域2(UCR2)を有する。これらは、アイソフォームに特有のN末端部分と触媒領域の間にある。UCR1領域は短鎖形体においては無い。超短鎖形体はUCR1を欠くだけでなく、N末端トランケートドUCR2領域を有する(Houslay, M. D., Schaffer, P. and Zhang, K. Drug Discovery Today 10: 1503-1519, 2005)。

【0293】

4つのPDE4ファミリー、PDE4A、PDE4B、PDE4CおよびPDE4Dがある。本発明は、これらの4つのファミリーの1以上の長鎖アイソフォームの1つ以上を活性化することができる化合物に関する。したがって、長鎖アイソフォームPDE4は、長鎖アイソフォームPDE4A、長鎖アイソフォームPDE4B、長鎖アイソフォームP

50

PDE4Cまたは長鎖アイソフォームPDE4Dであることができる。疑問の回避のため、長鎖アイソフォームPDE4はUCR1領域を含む。いくつかの実施態様では、長鎖アイソフォームPDE4はヒトである。UCR1は、哺乳類種の内に保存される(Houslay, MD, Sullivan, M and Bolger GB Adv Pharmacol. 1998;44:225-34)。したがって、他の実施態様では、長鎖アイソフォームPDE4はヒト以外の哺乳動物からのものでありえる。

【0294】

理論に束縛されることを望まないが、本明細書に記載の化合物は、PDE4長鎖形体活性化剤として作用し得る。本明細書に記載の化合物は、PDE4長鎖形体に直接結合し、これらの酵素の触媒活性を増加、安定化、発揮および／または維持する構造変化を誘導すると考えられる小分子である。理論に束縛されるものではないが、PDE4長鎖形体活性化剤によるPDE4長鎖形体の活性化は、翻訳後修飾（リン酸化など）や、特定の生理学的局在、または細胞または生化学アッセイのコンテキストに伴うタンパク質間複合体の導入など、酵素の規制状態（regulatory status）に敏感である可能性がある。PDE4長鎖形体活性化剤は、1つまたは複数の状態で酵素の活性化を示す場合があるが、必ずしもすべての状態でそうではない。薬物学分野では、ここに使用されるように、小分子は、生物学的プロセスの調節を行うことができる低分子量有機化合物として定義される。本発明による好ましい小分子活性化体は700ダルトン以下の分子量を有する。これは、細胞膜を横切る急速な拡散を可能とし、かつ細胞内の作用部位に達することを可能にする(Veber, D. F. et al., J. Med. Chem. 45: 2615-2623, 2002)。本発明による特に好ましい小分子活性化体は、250ダルトン以上および500ダルトン以下の分子量を有する(Lipinski, C. A. Drug Discovery Today: Technologies 1: 337-341, 2004)。

【0295】

化合物がPDE4長鎖形体の活性化体として役立つことができるかどうかを検知する適切な1つの方法は、実験1に述べられたツーステップ・ラジオ分析手続きを使用している。要約すると、方法はテスト小分子活性化体とPDE4長鎖形体を、 $[^3\text{H}]$ のラベルが付けられたcAMPとインキュベートすることを含み、5'-アデノシン-リン酸(5'-AMP)生成物へのcAMPのブレークダウンの変化を評価する。そのようなインキュベーションからの反応混合物のサンプルは、蛇毒5'ヌクレオチダーゼで続いて処理され、ヌクレオチド $[^3\text{H}]$ ラベルが付けられた5'-AMPの荷電していないヌクレオシド $[^3\text{H}]$ ラベルが付けられたアデノシンへの変換を許容し、それはPDE4活性および試験化合物の影響を評価するために分離され定量することができる(Thompson, W. J. and Appleman, M. M. Biochemistry 10: 311-316, 1971、次のものに述べられているようにいくつかの修正をした、Marchmont, R. J. and Houslay, M. D. Biochem J. 187: 381-92, 1980)。

【0296】

上記の分析手続きを使用して、実験1に詳細に述べられているように、本発明の好ましい小分子活性化体は、100マイクロモル以下の試験化合物濃度で、30%以上の1つ以上のPDE4長鎖形体のバックグラウンド・アクティビティの増加を発生する。本発明による特に好ましい化合物は、10マイクロモル以下の濃度、たとえば3マイクロモルで、30%以上の1つ以上のPDE4長鎖形体のバックグラウンド・アクティビティの増加を発生する。

【0297】

本発明の化合物は、PDE4酵素の長鎖形体に選択的であり、PDE4酵素の短鎖アイソフォームまたは超短鎖アイソフォームの活性化体として作用しないか、またはより少ない程度にしか働かない。したがって、短鎖または超短鎖アイソフォームPDE4は、短鎖または超短鎖アイソフォームPDE4A、短鎖または超短鎖アイソフォームPDE4B、短鎖または超短鎖アイソフォームPDE4C、または短鎖または超短鎖アイソフォームPDE4Dであることができる。疑問の回避のために、PDE4の短鎖および超短鎖アイソ

フォームはUCR1領域を欠く。超短鎖アイソフォームはトランケートされたUCR2領域とUCR1領域の欠如により特徴づけられる。短鎖または超短鎖アイソフォームPDE4は、たとえばヒトのものであるが、他の哺乳類種からのものであることができる（UCR2が保存される場合、Houslay, MD, Sullivan, M and Bolger GB Adv Pharmacol. 44:225-34,1998を参照）。

【0298】

同じ分析条件の下で、実験1に述べられているように、本発明の化合物は、100マイクロモル以下の試験化合物濃度でPDE4A、PDE4B、PDE4CまたはPDE4D酵素の短鎖または超短鎖形体のバックグラウンド・アクティビティの30%未満の増加を生成する。

10

【0299】

したがって、本発明の化合物は、PDE4の短鎖形体（または超短鎖形体）の活性化のための分析における否定的な結果と、PDE4の長鎖形体の活性化のための分析における肯定的な結果を提供する。

【0300】

PDE4長鎖アイソフォームは、PDE4A4、PDE4A4／5、PDE4A5、PDE4A8、PDE4A10、PDE4A11、PDE4B1、PDE4B3、PDE4B4、PDE4C1、PDE4C2、PDE4C3、PDE4C4、PDE4D3、PDE4D4、PDE4D5、PDE4D7、PDE4D8、PDE4D9およびPDE4D11を含む。さらに長鎖アイソフォームは、4つのPDE4サブファミリーのいずれとも異なる命名法によって既に識別されているか、または呼ばれることができる。

20

【0301】

PDE4短鎖アイソフォームおよび超短鎖アイソフォームはPDE4A1、PDE4B2、PDE4B5、PDE4D1、PDE4D2、PDE4D6および、PDE4D10を含んでいる。さらに短鎖アイソフォームおよび超短鎖アイソフォームは、4つのPDE4サブファミリーのいずれとも異なる命名法によって既に識別されているか、または呼ばれることができる。

【0302】

下記の例は、ヒトPDE4D5、およびPDE4C3長鎖アイソフォームの化合物の活性の分析およびヒトPDE4B2短鎖アイソフォームの活性の欠如の分析を例証する。これらのアイソフォームの詳細、およびGenBankアクセションナンバーを含む多くの他の既知のアイソフォームの数値は、以下の表A-Dに提供される。

30

表A－既知のPDE4Aアイソフォームの例

【0303】

40

50

【表 1】

表 A : 公知の P D E 4 A アイソフォームの例

アイソフォーム	種	アクセシオン	計算分子量 (k D a)	タイプ
PDE4A1	ヒト	NM_006202	73	短鎖
PDE4A1	げっ歯動物	L27062	68	短鎖
PDE4A4*	ヒト	L20965	98	長鎖
PDE4A5	げっ歯動物	L27057	93	長鎖
PDE4A7**	ヒト	U18088	37	デッドショート
PDE4A8	ヒト	AY593872	96	長鎖
PDE4A8	げっ歯動物	L36467	85	長鎖
PDE4A10	ヒト	AF073745	91	長鎖
PDE4A11	ヒト	AY618547	95	長鎖

10

【0304】

20

* P D E 4 A 4 B クローンは正しいのに対し、P D E 4 A 4 A にはクロンアーティファクトがあり、P D E 4 A 4 C はトランケーションアーティファクトであることに注意。

**この種は C 末端と N 末端が切断されていることに注意

【0305】

表 B - 既知の P D E 4 B アイソフォームの例

【0306】

【表 2】

表 B : 公知の P D E 4 B アイソフォームの例

30

アイソフォーム	種	アクセシオン	計算分子量 (k D a)	タイプ
PDE4B1	ヒト	NM_001037341.1	83	長鎖
PDE4B2	ヒト	NM_001037339.1	64	短鎖
PDE4B3	ヒト	NM_001037340	83	長鎖
PDE4B4	げっ歯動物	AF202733.1	75	長鎖
PDE4B5	ヒト	EF595686.1	57	超短鎖

40

【0307】

表 C - 既知の P D E 4 C アイソフォームの例

【0308】

50

【表 3】

表C：公知のPDE4Cアイソフォームの例

アイソフォーム	種	アクセシオン	計算分子量 (kDa)	タイプ
PDE4C1	ヒト	NM_000923	79	長鎖
PDE4C2	ヒト	NM_001098819	67	長鎖
PDE4C3	ヒト	NM_001098818	76	長鎖
PDE4C4	ヒト	U66346	88	長鎖
PDE4C5	ヒト	U66347	47	部分的
PDE4C6	ヒト	U66348	58	部分的
PDE4C7	ヒト	U66349	48	部分的

10

【0309】

表D－既知のPDE4Dアイソフォームの例

【0310】

20

【表 4】

表D：公知のPDE4Dアイソフォームの例

アイソフォーム	種	アクセシオン	計算分子量 (kDa)	タイプ
PDE4D1	ヒト	NM_001197222	66	短鎖
PDE4D2	ヒト	NM_001197221	58	超短鎖
PDE4D3	ヒト	NM_006203	76	長鎖
PDE4D4	ヒト	NM_001104631	91	長鎖
PDE4D5	ヒト	NM_001197218	84	長鎖
PDE4D6	ヒト	NM_001197223	59	超短鎖
PDE4D7	ヒト	NM_001165899	85	長鎖
PDE4D8	ヒト	NM_001197219	78	長鎖
PDE4D9	ヒト	NM_001197220	77	長鎖
PDE4D10	げっ歯動物	DQ665896.1	58	超短鎖
PDE4D11	げっ歯動物	EU489880.1	79	長鎖

30

40

* PDE4D8は文献では当初PDE4D6と呼ばれていた

【0311】

cAMPレベルの低減

理論によって拘束されるものではないが、本発明の化合物は1つ以上の細胞内区画でのcAMPレベルを下げることにより機能することができる。本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、このようにしてcAMPに依存するある細胞プロセスを調節する手段を提供することができる。過剰な細胞内cAMPシグナリングは多くの疾病および不調を媒介する

50

。したがって、本発明の化合物は、異常に高いcAMPレベル、増加したcAMP-媒介シグナリングおよび／または低減したcAMP消失、酵素または他のもの（例えば流出）に関連した疾病の治療に有用であると予想される。その治療は典型的に人間にされるが、非ヒト動物（たとえば人類以外の哺乳動物）への治療（例えば獣医学的治療）であることができる。

【0312】

1つの態様では、本発明は、明細書に記載されたPDE4長鎖形体の小分子活性化体を提供し、これは環式の3',5'-アデノシン-リン酸（cAMP）によって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の低減による病気の治療または予防のための方法に有用である。

【0313】

例えば、アデニリルシクラーゼ（たとえばGPCRsとGsα）の上流のcAMPシグナリングの駆動に関与するタンパク質中の機能獲得型の遺伝子突然変異は、病理学的結果を備えた異常な過度のcAMP活性に結びつく場合がある(Lania A, Mantovani G, Spada A. *Ann Endocrinol (Paris)*. 73: 73-75, 2012.; Thompson, M. D. et al., *Methods Mol. Biol.* 448: 109-137, 2008; Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. *Endocrinology*. 145: 5459-5464, 2004; Lania A, Mantovani G, Spada A. *Eur J Endocrinol*. 145: 543-559, 2001)。したがって、cAMPアクションの終了を加速する能力を所有する本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、以下に詳述されるような望ましくない高いcAMPレベルまたは活性により特徴づけられる疾病の治療、予防または部分的なコントロールに有効であると予想される。

【0314】

本明細書に記載される治療または予防は、PDE4の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善され得る疾患または障害の治療または予防であり得る。本明細書に記載される治療または予防は、過剰な細胞内cAMPシグナリングによって媒介される疾患または障害の治療または予防であり得る。これらの疾患では、環状3',5'-アデノシン-リン酸（cAMP）によって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の減少が治療効果をもたらすはずである。

【0315】

PDE4の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善される疾患、またはcAMPレベルの上昇を特徴とする疾患

【0316】

甲状腺機能亢進症（Hyperthyroidism）

甲状腺刺激ホルモン（TSH）レセプター（TSHR）の刺激は、アデニリルシクラーゼのGsα-媒介による活性化を含む、cAMP依存シグナリング機構によって、甲状腺ホルモン、チロキシンおよびトリヨードサイロニンの増加した生成および放出に結びつく。TSHRの中の機能獲得型突然変異が甲状腺機能亢進症の進行に関係することが報告された(Duprez, L. et al., *Nat. Genet.* 7: 396-401, 1994; Biebertmann, H. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 4429-4433, 2001; Karges, B. et al., *J. Endocrinol.* 186: 377-385, 2005)。TSHRとGsαの両方の突然変異の活性化も、甲状腺腫（goitre）および甲状腺腺腫（thyroid adenomas）で見つかった(Arturi, F. et al., *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106: 234-236, 1998)。甲状腺腫中の増加したcAMP活性は、TSHRまたはGsα突然変異の活性化の結果であり、cAMPレベルおよび信号伝達での異常上昇を打ち消すPDE4活性の保護適応性の増加を生産すると報告された(Persani, L. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 2872-2878, 2000)。

【0317】

甲状腺機能亢進症の最も一般的な原因は、TSHRでTSHアクションを模倣する自己免疫疾患であるグレーブス病であり、甲状腺濾胞細胞の中の過度のcAMP活性を導き、甲状腺機能亢進症の状態となる。

したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、甲状腺機能亢進症の治療、予防ま

10

20

30

40

50

たは部分的なコントロールに有効であると予想される。1つの実施態様では、甲状腺機能亢進症はグレーブス病に関係している。

【0318】

ヤンセン骨幹端軟骨異形成症 (Jansens' s Metaphyseal Chondrodysplasia)

ヤンセン骨幹端軟骨異形成症 (JMC) は、副甲状腺ホルモン (PTH) レセプター1 (PTHr1) の機能獲得型突然変異に起因する非常にまれな病である (Thompson, M. D. et al., Methods Mol. Biol. 448: 109-137, 2008)。エフェクターとしてのアデニリルシクラーゼと組合わされた PTHr1 の構成活性化は、主として骨と腎臓の中の過度の cAMP シグナリングに関係し、高カルシウム血症および低リン酸血症により特徴付けられるイオン・ホメオスタシスの調節異常 (Calvi, L.M. and Schipani, E. J. Endocrinol. Invest. 23: 545-554, 2000)、および発育上の (例えば低身長)、および物理的な異常 (例えば出目) を導く。したがって、本明細書に記載の PDE 4 長鎖形体活性化剤は、JMC の治療、予防または部分的制御に有効であることが期待される。

10

【0319】

副甲状腺機能亢進症 (Hyperparathyroidism)

副甲状腺機能亢進症 (HPT) は、副甲状腺からの過剰な PTH 分泌を特徴とし、腎臓、骨、消化管の PTHr1 受容体を介して血漿カルシウムおよびリン酸濃度を調節する。結果として生じるこれらの受容体の過剰な刺激は、血漿イオン恒常性の破壊を引き起こし、患者は高カルシウム血症および低リン酸血症を発症する。原発性 HPT は副甲状腺過形成または機能不全によって引き起こされるが、二次性 HPT は基礎疾患、主に慢性腎疾患に関連している。HPT を治療せずに放置すると、さまざまな衰弱性の症状を引き起こし、生命を脅かす可能性がある。

20

【0320】

本明細書に記載の PDE 4 長鎖形体活性化因子は、持続的な PTH シグナリングによって生成される過剰な cAMP を下方制御するように作用することにより、副甲状腺機能亢進症の治療、予防または部分的制御に効果的であることが期待される。

【0321】

家族性男性の思春期早発症 (テストトキシ症)

家族性男性限定思春期早発症 (FMPP) は、家族性性的早熟またはゴナドトロピン非依存性精巣中毒症としても知られ、一般的に男児が幼児期に思春期早発症の兆候を示す疾患である。

30

【0322】

少年の脊柱の長さは、骨端の成熟の迅速な進捗により短いことがある。FMPP は、ライジッヒ細胞過形成および低い精細胞カウント (Latronico, A.C. et al., J Clin. Endocrinol. Metab. 80: 2490-2494, 1995; Kosugi, S. et al., Hum. Mol. Genet. 4: 183-188, 1995) に関連して、黄体形成ホルモン (LH) レセプター中の本質的に活性化する突然変異を備えた常染色体優性症状である。それは増加した cAMP 生産に結びつく。したがって、本発明の PDE 4 長鎖形体活性化体は、FMPP の治療、予防または部分的なコントロールに有効であると予想される。

40

【0323】

下垂体腺腫とクッシング病

脳下垂体の非癌性の腫瘍は集合的に脳下垂体の腺腫と呼ばれ、下垂体前葉の (adenohypophyseal) ホルモン (例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンおよび副腎皮質刺激ホルモン) の分泌過多に結びつくことがある。それは GPCR とGs の組み合わせおよび cAMP 生成を介してそれらの作用を及ぼす。したがって、脳下垂体の腺腫は、多くのホルモン障害、たとえば先端巨大症 (acromegaly) (主として成長ホルモン過剰分泌による)、クッシング病 (副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の過剰産生および引き続く高コルチゾール血症 (hypercortisolemia)、および/または一般的な下垂体機能亢進症 (多数の下垂体

50

前葉ホルモンの超過放出に関係する)を促進することができる様々な内分泌細胞内での高められたcAMP媒体シグナリングの状態に導くことがある。脳下垂体の腺腫に対する現在の治療オプションは、ドーパミン受容体アゴニストでの治療を含んでいる。それは細胞内のcAMPレベルの低下を含む機構によって腫瘍サイズを減少させ、脳下垂体ホルモンの生成を低減する。本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、それらの標的組織(たとえば副腎)中の脳下垂体ホルモンの病理学的影響を減ずると予想される。

【0324】

クッシング病では、脳下垂体腺腫はACTHの生産過剰と関連づけられ、メラノコルチン2レセプター(MC2)の過剰活性、ステロイド合成のcAMP媒介の刺激および副腎皮質からのコルチゾールの放出を介する高コルチゾール血症(hypercortisolism)に結びつくことがある(Tritos, N. A. and Biller, B. M. *Discov. Med.* 13: 171-179, 2012)。したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、クッシング病の治療、予防または部分的なコントロールに有効であると予想される。

【0325】

腎多嚢胞病

腎多嚢胞病(PKD)は、包嚢の発現が特徴である腎臓の遺伝病である。これは腎の構造の損傷および腎臓機能の低下をもたらす(Takiar, V. and Caplan, M. J. *Biochim. Biophys. Acta.* 1812: 1337-1343, 2011; Masoumi, A. et al., *Drugs* 67: 2495-2510, 2007)。2つのタイプのPKDがある: 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)および常染色体劣性多発性嚢胞腎症(ARPKD)である。ADPKDは、世界中の個体群の0.1%および0.2%の間に影響し、漸進的な包嚢発現および拡大した腎臓が特徴である。この疾病を持った人々のおよそ50%は通常40から70歳の間で、末期腎疾患にかかり、透析または腎臓移植を必要とするだろう。ARPKDは1:20,000の新生児に影響し、誕生の後の最初の数週に典型的に識別される。肺形成不全はARPKDを持った新生児の中の30-50%の死亡率に帰着する。

【0326】

2つの遺伝子の欠損がADPKDの原因と思われる。患者の約85%で、ADPKDの発現は、遺伝子PKD1、エンコーディングポリシスチン-1(PC-1)の中の突然変異にリンクすることができる; PKD2の中の患者突然変異の約15%で、エンコーディングポリシスチン-2(PC-2)が関係する。サイクリックAMPは、多発性嚢胞腎細胞の増殖および包嚢エクспанションの重要な刺激であるが、正常ヒト腎臓細胞ではないと確認された(Yamaguchi, T. et al., *Kidney Int.* 57: 1460-1471, 2000)。証拠の重要なものは、腎シストジェネシス(renal cystogenesis)の重要なファシリテーターとしてcAMPが関係することを示した(Masoumi, A. et al., *Drugs* 67: 2495-2510, 2007; Wallace, D. P. *Biochim. Biophys. Acta.* 1812: 1291-1300, 2011)。嚢胞形成におけるcAMPの役割と一致して、cAMPレベルを低下させる薬剤(例えばバソプレッシンV2受容体拮抗薬およびソマトスタチン・レセプター・アゴニスト・オクトレオチド)は、PKDのげっ歯動物モデル中で効能を示した(Torres, V. E. et al., *Nat. Med.* 10: 363-364, 2004; Gattone, V. H. 2nd et al., *Nat. Med.* 9: 1323-1326, 2003; Belibi, F. A. and Edelstein, C. L. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 19: 315-328, 2010)。ゼブラフィッシュ胎児では、cAMP加水分解PDE酵素亜型(PDE1A)の消耗は、嚢胞性の表現型の発現に帰着した。その一方でPDE1A過剰発現は、PC2消耗に起因する嚢胞性の表現型を部分的に救った(Sussman, C. R., Ward, C. J., Leightner, A. C., Smith, J. L., Agarwal, R., Harris, P. C., Torres, V. E. J. *Am. Soc. Nephrol.* 25: 2222-2230, 2014)。ホスホジエステラーゼ活性化は、PKD治療用の戦略として示唆された(Sun, Y., Zhou, H. and Yang, B-X. *Acta Pharmacologica Sinica* 32: 805-816, 2011)。

【0327】

したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、腎多嚢胞病の治療、予防または部

分的なコントロールに有効であると予想される。

【0328】

多嚢胞性肝疾患

多嚢胞性肝疾患 (PLD) は、肝臓のシストジェネシス (cystogenesis) (包嚢の数が20を超過する場合と通常定義される) に関連したまれな遺伝性の症状である。それは、しばしばADPKDとともに起こる(Strazzabosco, M. and Somlo, S. Gastroenterology 140: 1855-1859, 2011; Gevers, T. J. and Drenth, J. P. Curr. Opin. Gastroenterol. 27: 294-300, 2010)。ADPKDと比較された時、小胞体と繊毛に関連した、変異されたタンパク質によって駆動される、PLDには異なる遺伝病理学があるかもしれない。増加した胆管細胞増殖、血管新生および高い流動分泌物はcAMPを媒介としたシグナリングを含む多数の信号伝達経路の調節異常を介して肝嚢腫形成を駆動するように作用する。肝臓のcAMPレベルの上昇は、胆汁の上皮細胞におけるcAMP依存性の塩化物および流動分泌物を刺激し、胆管細胞増殖を増加させる(Janssen, M. J. et al., J. Hepatol. 52: 432-440, 2010)。ソマトスタチン (それはGi-カップルド機構を介してcAMPレベルを低下する) は胆管細胞増殖および流動分泌物を減らす(Gong, A.Y. et al., Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 284: C1205-1214, 2003)。更に、合成ソマトスタチン・アナログ、オクトレオチドは、cAMP信号の低減を含む機構によってPLDの動物モデルの中で効果を示した(Masyuk, T.V. et al., Gastroenterology 132: 1104-1116, 2007)。したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、cAMPに少なくとも一部分起因する多嚢胞性肝疾患の治療、予防または部分的なコントロールに有効かもしれない。

10

20

【0329】

若年発症成人型タイプ5 (MODY5)

MODY5は、腎嚢胞に関連したインスリン非依存性糖尿病の形態である。それは、肝細胞核因子-1 β (HNF-1 β) をコーディングする遺伝子の突然変異によって引き起こされた常染色体優性疾患である。MODY5によって影響を受けた患者の優勢な臨床像は、糖尿病の発症の前に頻繁に診断される腎機能障害である。何人かの患者では、HNF-1 β 突然変異は、追加の表現型の特徴 (たとえば脾萎縮、異常肝機能および生殖路異常) に帰着する場合がある。ハツカネズミでの研究は、ウロモデュリン (uromodulin: UMOD) およびPKD1遺伝子に対する影響に加えて、HNF-1 β の突然変異に関連した腎嚢胞形成を起こす機構がPKD2の転写活性化の重大な欠損を含んでいることを示唆する。PKD1とPKD2のダウンレギュレーションは、腎嚢胞のcAMPで駆動される形成に関係している(Mancusi, S. et al., J. Nephrol. 26: 207-12, 2013)。HNF-1 β は、PDE4Cプロモータに結合し、PDE4Cの発現を規制する(Ma et al., PNAS 104: 20386, 2007)。

30

したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、MODY5の症状の治療、予防または部分的なコントロールに有効であると予想される。

【0330】

心臓肥大、心不全、および不整脈

局所的な調節とcAMP信号の一体化は、適切な心臓機能にとって重要であり、この信号の動揺は心不全に結びつく場合がある。慢性の β -アドレナリン受容体刺激の際、心筋細胞の肥大は、高いcAMPと、PKAおよびEpacを含むその下流のエフェクターの活性化によって引き起こされる(Wang, L. et al., Cell. Signal. 27: 908-922, 2015およびその参考文献)。心筋細胞肥大は、心不全と不整脈の危険を増加させる。

40

したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、心臓肥大、心不全および／または不整脈の治療、予防または部分的なコントロールに有効であろう。

【0331】

増加したcAMPを媒介としたシグナリングに関連した疾病

Gタンパク質のアルファ・サブユニット (GNAS1) の活性化突然変異に関連した疾患

50

Gタンパク質Gsはアデニルシクラーゼ活性を刺激し、細胞内のcAMPレベルを増加させることによりそれらの生物学的作用を働かせるGPCRsのためのトランスデューサーとして作用する。Gsは、 α 、 β および γ サブユニットからなるヘテロ三量体のタンパク質である。 α サブユニットのための、遺伝子、GNAS1の突然変異を活性化することは、様々な組織での異常なcAMPシグナリングを導き、一連の疾患を生じさせることが認識されている。

【0332】

マクーンーオルブライト症候群

マクーンーオルブライト症候群(MAS)は、3つの主要な特徴の、性早熟症、線維性骨形成異常およびカフェオレ病変により典型的に特徴づけられるまれな遺伝病である。MASのための根本的な分子病理学は、GNAS1遺伝子の活性化突然変異を含んでいる(Diaz, A. Danon, M. and Crawford, J. J. *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 20: 853-880, 2007)。したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、マクーンーオルブライト症候群を含む、GNAS1の活性化突然変異に関連した病気の治療、予防または部分的なコントロールに有効であると予想される。

【0333】

感染症中のアデニルシクラーゼ活性の毒素により引き起こされた増加の改善

アデニルシクラーゼ(cAMPの生産の原因である酵素)は、多くの細菌毒素の影響の媒介に関係すると思われるキーとなる生物学的目標である(Ahuja et al., *Critical Reviews in Microbiology*, 30: 187-196, 2004)。これらの毒素は、宿主免疫細胞および／または病原体に関連するアデニルシクラーゼ活性の増強を通じてcAMPレベルを上げることにより、それらの効果を生む。したがって、cAMPレベルを下げることによって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体が高いcAMP活性に関係している感染症の症状の治療または部分的なコントロールに有用であると予想される。下記はそのような感染症のいくつかの例である：

【0334】

コレラ

コレラ菌はコレラ毒素を産出する。それはGsの α サブユニットのアデノシン二リン酸リボシル化によって宿主細胞アデニルシクラーゼ活性化およびcAMP生産に結びつく。コレラ毒素によって引き起こされた下痢は、胃腸管の細胞の過度のcAMP蓄積の結果であると考えられる。

【0335】

百日咳

百日咳菌は小児疾患百日咳の原因である病原体である。百日咳菌毒素は、Giの α サブユニットのアデノシン二リン酸リボシル化を刺激し、間接的に標的細胞のcAMPレベルを増大する。バクテリアはさらに侵襲性のアデニルシクラーゼを分泌する。それは有毒のcAMPレベルを生産し、宿主の免疫の防御を損う。

【0336】

炭疽菌病

炭疽菌病は炭疽菌によって引き起こされる。それは一義的には家畜病であるが、接触により人間に感染する。炭疽菌の感染は広範囲の浮腫を伴う。その発現は浮腫毒素によって駆動されると思われる。後者はアデニルシクラーゼで、宿主カルモデュリンによって活性化され、宿主免疫細胞上に毒作用を起こす異常に高いレベルのcAMPを生産する。

【0337】

結核

マイコバクテリウム結核は、アデニルシクラーゼを多量に多数の領域で発現する。それは疾病病理学の毒性および生成に役割を果たすことができる。あるアデニルシクラーゼ亜型(RV0386)が、宿主マクロファージに入り、かつ細胞内のcAMPを上げ毒性を引き起こすことが実証された(Agarwal et al., *Nature*, 460: 98-102, 2009)。

したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、感染症(コレラ、百日咳、炭疽菌

10

20

30

40

50

および結核)の治療、予防または部分的なコントロールに有効である。

【0338】

高いcAMPによるPKAの活性化に依存する疾病

真核生物では、cAMPはプロテインキナーゼA(PKA)を活性化する。それはcAMP依存性プロテインキナーゼとしても知られている。PKAは、四量体のホロ酵素として通常不活発であり、2つの触媒ユニットおよび2つの調節ユニットからなり、調節ユニットは触媒ユニットの触媒センターをブロックする。cAMPはPKAの調節ユニット上の特定位置に結合し、調節ユニットと触媒ユニット間の解離を引き起こし、それにより、触媒ユニットを活性化する。活性な触媒ユニットは、ATPからタンパク質基体の特定の残基までのリン酸塩のトランスファーに触媒作用を及ぼす。それは、それらのタンパク質基体の機能を調節することができる。

10

【0339】

PDE4長鎖形体活性化はcAMPレベルを下げる。また、PKAのcAMP媒介の活性化を低減する。したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、PKAの阻害剤が治療効果の証拠を示す病気の治療または部分的なコントロールで有用であると予想されるだろう。

【0340】

cAMPによるPKAの活性化に依存する疾患は、PKA阻害剤(たとえばRp-8-Br-cAMPS)に対するそれらの反応によって識別されることができる。Rp-8-Br-cAMPSは、その解離と活性化を防ぐ、PKAのcAMP結合部位を占めるcAMPのアナログである。

20

【0341】

HIV感染とAIDS

HIV感染者からのT細胞は、増加したレベルのcAMPを有し、正常なT細胞よりもRp-8-Br-cAMPSによる阻害に、より敏感である。cAMPによるPKAの過度の活性化は、HIV感染での漸進的なT細胞機能不全に関係している(Aandahl, E. M. et al., FASEB J. 12: 855-862, 1998)。更に、Rp-8-Br-cAMPSの生体内の適用は、レトロウイルスに感染したハツカネズミのT細胞応答をリストアすると示された(Nayjib, B. et al., The Open Immunology Journal, 1: 20-24, 2008)。したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、HIV感染とAIDSの治療、予防または部分的なコントロールに有用であると予想される。

30

【0342】

分類不能型免疫不全(CVID)

Rp-8-Br-cAMPSの生体外の適用は、分類不能型免疫不全(CVID)の患者からのT細胞によるサイトカインIL-10の害された分泌を修正することが示された(Holm, A. M. et al., J. Immunol. 170: 5772-5777, 2003)。したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、CVIDの治療、予防または部分的なコントロールに有用であると予想される。

【0343】

高いcAMPによる、Epac1およびEpac2のどちらかまたは両方の活性化に依存する疾病

40

PKAに加えて、cAMPは、cAMPによって直接活性化された交換タンパク質として知られている別の細胞内レセプター(Epac)を活性化する。Epacには、Epac1およびEpac2の2つのアイソフォームがあり、両方とも、cAMPに結合する調節領域、および小さなGタンパク質、RasファミリーのRap1およびRap2のGTPのためのGDPの交換を促進する触媒領域からなる。さらに、Epacタンパク質は特定のセルの座で多くの他のセルのパートナーとの相互作用によってそれらの機能を働かせる。Epacシグナリングの病態生理学の変化は広範囲の疾病に関係している(BBreckler, M. et al., Cell. Signal. 23: 1257-1266, 2011)。

【0344】

50

cAMPによるEpacタンパク質の活性化に依存する疾患は、Epac阻害剤に対するそれらの反応によって識別された。たとえばESI-09は、新規な非環状ヌクレオチドEpac1およびEpac2アンタゴニストであり、特異的に細胞内のEpacを媒介としたRap1活性化およびAkt磷酸化をブロックでき、同様に、膵臓のβ細胞中のEpacを媒介としたインシュリン分泌をブロックできる(Almahariq, M. et al., Mol. Pharmacol. 83: 122-128, 2013)。

【0345】

黒色腫

Epac1は、黒色腫中の移動および転移の促進に関係する(Baljinnyam, E. et al., Pigment Cell Melanoma Res. 24: 680-687, 2011、およびそこに引用された文献)。したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、黒色腫の治療、予防または部分的なコントロールで有用であると予想される。

【0346】

膵臓癌

正常な膵臓または周囲の組織と比較して、Epac1が人間の膵癌細胞中で著しく増大することが最近示された(Lorenz, R. et al., Pancreas 37: 102-103, 2008)。

【0347】

膵臓癌は、他のタイプの癌に通常有効な治療に対してしばしば抵抗性がある。Epac阻害剤ESI-09を使用して、膵癌細胞移動侵入におけるEpac1過剰発現の機能的な役割が実証された(Almahariq, M. et al., Mol. Pharmacol. 83: 122-128, 2013)。これらの結果はRNAiを沈黙させる技術に基づいた結果と一致していて、Epac1シグナリングの抑制が膵臓癌用の有効な治療の戦略かもしれないことを示唆する。

したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、膵臓癌の治療、予防または部分的なコントロールで有用であると予想される。

【0348】

高いcAMPによるcAMP-ゲート制御されたイオンチャネル(cAMP-gated ion channels)の変調に依存する疾病

PKAとEpacの活性化に加えて、高いcAMPのための別のエフェクター経路はcAMP-ゲート制御されたイオンチャネルの活性化である。したがって、cAMP-ゲート制御されたイオンチャネルの阻害剤が治療効果の証拠を示す疾病の治療において、本発明のPDE4長鎖形体活性化体が有用であると予想されるだろう。

【0349】

cAMP応答配列結合たんぱく質の活動亢進に関連した疾病

cAMP応答配列結合たんぱく質(CREB)は、様々な細胞機能、たとえば細胞増殖、分化、生存およびアポトーシスの調節に含まれる重要な転写因子である(Cho et al., Crit Rev Oncog, 16: 37-46, 2011)。CREB活性は、一連の細胞外のシグナル、たとえばストレス、成長因子および神経伝達物質の範囲を介するキナーゼ依存性磷酸化によって調節される。磷酸化はCREBの二量体化を導き、および他の補活性化因子パートナー蛋白質(co-activator partner proteins)と一緒に、cAMP反応配列(CRE部位)を含む標的遺伝子のプロモーター領域に結合することを可能にし、転写活性を開始する。cAMP経路(例えばcAMP依存性蛋白質磷酸化酵素を媒介とした磷酸化を介する)は、CREBを媒介とした生物活性の重要なポジティブモジュレーターである。したがって、本発明のPDE4長鎖形体活性化体は、高いCREB活性に関連した病気の治療、予防または部分的なコントロールで有用であると予想される。

【0350】

白血病

急性のリンパ患者および骨髄性白血病患者からの骨髄細胞は、CREBタンパク質およびmRNAを過剰発現することが報告された(Crans-Vargas et al., Blood, 99: 2617-9, 2002; Cho et al., Crit Rev Oncog, 16: 37-46, 2011)。更に、増加したC

10

20

30

40

50

REBレベルは、急性骨髄性白血病の被験者の中の不良な臨床反応と関連する(Crans-Vargas et al., Blood, 99: 2617-9, 2002; Shankar et al., Cancer Cell, 7:351-62, 2005)。ダウンレギュレーションが骨髄性細胞増殖および生存を抑制する一方、CREBのアプレギュレーションは、人間の白血病細胞増殖の刺激に関係している。本発明のPDE 4長鎖形体活性化体は、CREBのcAMPを媒介とした刺激の減衰によってCREB活性および機能を低減すると予想され、したがって、急性リンパ・骨髄性白血病の治療、予防または部分的なコントロールに有用性を持つと予想される。

【0351】

前立腺癌

それが上皮内の新形成の発現を刺激するので、異常な過度のアンドロゲン活性は前立腺癌の進行において重要なドライバーである(Merkle et al., Cellular Signalling, 23: 507-515, 2011)。前立腺癌の治療において、化学または去勢手術に関するアンドロゲン・アブレーション・アプローチの使用によりこれは強く支持される。ホルスコリンのようなサイクリックAMPを増加する薬剤は、CREBとの磷酸化および／または相互作用によるアンドロゲンレセプター活性化を含む多数の細胞内の機構によってアンドロゲンレセプター活性を高めることができる。Epac1活性化も、前立腺癌中の細胞増殖の促進に関わる(Misra, U. K. and Pizzo, S. V. J. Cell. Biochem. 108: 998-1011, 2009; Misra, U. K. and Pizzo, S. V. J. Cell. Biochem. 113: 1488-1500, 2012)。したがって、前立腺癌の治療、予防または部分的なコントロールに、本発明のPDE 4長鎖形体活性化体は有用であると予想される。

【0352】

cAMP加水分解PDE酵素の低減された活性に関連した疾病

たとえばPDE 8とPDE 11のようなPDE 4以外のcAMP加水分解PDEアイソフォームについての遺伝子中の機能欠損の突然変異は、多くの疾病において検知される(Vezzosi, D. and Bertherat, J., Eur. J. Endocrinol. 165: 177-188, 2011; Levy, I. et al., Curr. Opin. Pharmacol. 11: 689-697, 2011; Azevedo, M. F. and Stratakis, C. A. Endocr. Pract. 17 Suppl 3: 2-7, 2011)。これらの突然変異は、下に詳述されるような病理学の結果をもたらす異常に高いcAMPレベルおよび／またはcAMP活性の持続に結びつく場合がある。したがって、本発明のPDE 4長鎖形体活性化体は、これらの疾病（副腎皮質の腫瘍、精巣癌、PPNADおよびカーニー複合）の治療、予防または部分的なコントロールで有用であると予想される。

【0353】

副腎皮質腫瘍

PDE 11A 4エンコーディング遺伝子での点突然変異の不活性化に関連した副腎皮質の腫瘍は、PDE 11A 4の発現を低減し、cAMPレベルを増加させた(Horvath, A. et al., Nat Genet. 38: 794-800, 2006; Horvath, A. et al., Cancer Res. 66: 11571-11575, 2006; Libe, R., et al., Clin. Cancer Res. 14: 4016-4024, 2008)。

【0354】

精巣癌

PDE 11A活性を低減し、cAMPレベルを増加させる突然変異は、精巣癌のいくつかの形態で観察された(Horvath, A. et al., Cancer Res. 69: 5301-5306, 2009)。

【0355】

原発性色素沈着性結節性副腎皮質病変

(Primary pigmented nodular adrenocortical diseases (PPNAD))

PDE 8B遺伝子中の突然変異もPPNADのための素因であると確認された。また、突然変異蛋白質は、低減されたcAMP分解能力を示した(Horvath, A., Mericq, V. and Stratakis, C. A. N. Engl. J. Med. 358: 750-752, 2008; Horvath, A. et al., Eur. J. Hum. Genet. 16: 1245-1253, 2008)。

【0356】

カーニ－複合

PRKAR1A突然変異によって引き起こされたカーニ－複合（CNC）では、何人かの患者は、さらに副腎および精巣癌に導く、cAMP信号伝達経路の異常な活性化を高める効果を奏する相乗効果を奏することがあるPDE11Aの欠損を持っている(Libe, R. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 96: E208-214, 2011)。

【0357】

治療と薬量学

「治療」は療法による治療を意味し、人間または非ヒト動物（例えば獣医学の用途）、典型的には人類以外の哺乳動物、にかかわらず、症状上のある希望の治療効果を達成することをいう。例えば進行速度の低減、進行の速度の停止、病気の改善または症状の治療を含む病気の進行の抑制をいう。予防策としての治療も含まれている。予防は、症状の完全な予防を示さないし要求しない；発現がその代りに、本発明による予防によって低減させるか遅らせることができる。

【0358】

本明細書に記載される化合物または組成物は、障害の予防または治療に使用される場合、「有効量」で投与され得、これは「治療有効量」とも呼ばれる。本明細書における「治療有効量」とは、妥当な利益／リスク比に見合った、そのような治療効果を生み出すのに有効な、本明細書に記載される1つ以上の化合物、またはそのような1つ以上の化合物を含む医薬製剤の量を意味する。

【0359】

本発明の化合物の適切な量は患者ごとに変わってもよいことが認識されるだろう。最適な量の決定は、一般に本発明の治療の任意の危険または有害な副作用に対する治療の有益性のレベルのバランスを必要とするだろう。選択された投与量は、具体的化合物の活性、投与ルート、適用の時間、化合物の排泄されるまでの時間、治療の期間、他の薬剤、併用して使用される化合物または物質、および患者の年齢、性別、体重、症状、健康状態および病歴を含む様々な要因に依存するだろう。一般に、投与量と投与ルートは、最終的に医師により決定されるが、一般的には、希望の結果を達成するような作用部位での局所濃度を達成するようにされる。投与は、1回分で、連続的にまたは断続的に治療の経過全体を通して生体内で達成することができる。適用の最も有効な手段および量を決定する方法は、当業者に公知で、療法に使用された配合物、療法の目的、治療されている標的細胞および治療されている被検者に応じて変わるだろう。単一の適用または多数回での適用は、扱う医師によって選択された投与量レベルおよびパターンで行なうことができる。

【0360】

一般に、本発明の1以上の化合物の適切な投与量は、1日に体重1kgあたり約0.001から50mg/kgの範囲であることができ、好ましくは1日に体重1kgあたり0.01-25mg、たとえば0.01、0.05、0.10、0.25、0.50、1.0、2.5、10または25mg/kgである。化合物が塩、溶媒化合物、プロドラッグまたはその他同種のものである場合、適用される量は親化合物に基づいて計算されて、使用される実際の重量は比例して増加させることができる。

【0361】

併用

本発明の化合物は、さらに細胞内のcAMPレベルの低下を通じてそれらの治療効果を生むことが知られていた薬の影響を模倣するか高める用途に適用されてもよい。

【0362】

多くの治療上有益な薬は、細胞内のcAMPレベルの低下および／またはcAMPを媒介とした活性を低下させることを含む主作用様式があり、以下に要約される。本発明のPDE4長鎖形体活性化体はさらにcAMPレベルを低下するように作用するので、これらの作用薬は、cAMPを媒介としたシグナリングのダウンレギュレーションを介する薬の薬理学的性質および治療の有効性を模倣しかつ／または増大するだろう。ある実施態様で

は、したがって、細胞内の cAMP レベルを低下させおよび／または cAMP を媒介とした活性を低下させるもう一つの作用薬との併用剤の一部として、本発明の化合物が提供される。併用剤は、同時に、同時期に、連続してまたは別々に投与されてもよい。1つの実施態様では、より詳細に以下に記述されるように、本発明の化合物および別個の cAMP 低下作用薬は、単一組成薬として提供される。併用薬は、本発明の化合物および次の 1 以上の化合物を含んでもよい：

(i) プレシナプスの α -2 アドレナリン受容体アゴニスト、任意にクロニジン、デクスメトミジン (dexmedetomidine) またはグアンファシン；

(ii) β -1 アドレナリン受容体アンタゴニスト (「 β 遮断薬」)、任意にアテノロール、メトプロロール、ビソプロロール (Bisoprolol)、アセブトロールまたはベタキソロール (Betaxolol)。

10

【0363】

α -2 アドレナリン受容体アゴニストとの組み合わせ

α -2 アドレナリン受容体刺激は、広範囲の組織中でアデニリルシクラーゼ活性の Gタンパク質を媒介とした阻害によって cAMP レベルを下げると思われる。脳および辺縁の交感神経系中のノルアドレナリン作動性ニューロン (noradrenergic neurones) において、プレシナプスの α -2 アドレナリン受容体活性化がノルアドレナリン放出およびノルアドレナリン作動性の活性を阻害する。これらのレセプターでアゴニストとして働く薬 (例えばクロニジン、デクスメトミジン、グアンファシン) は、様々な臨床症状の治療に有効である。クロニジン (プロトタイプの作用薬) は高血圧症、神経障害性疼痛、オピオイドの解毒、不眠症、ADHD、トゥレット症候群、睡眠時多汗症、中毒 (麻薬、アルコールおよびニコチン離脱症状)、片頭痛、過覚醒、不安の治療、さらに獣医学的麻酔薬として有用であることが示されている。PDE 4 長鎖形体活性化による cAMP レベルの低下が、 α -2 アドレナリン受容体刺激を介して作用する薬と同様の結果を与えると予想されることができ。更に、本発明の PDE 4 長鎖形体活性化体が α -2 アドレナリン受容体アゴニストとともに使用される時、薬力学的効果を強めると予想される。

20

【0364】

β -1 アドレナリン受容体アンタゴニストとの組み合わせ

β -1 アドレナリン受容体アンタゴニストは、高血圧症、心律動異常、および心筋梗塞後の心保護を含む一連の心臓血管の治療に使用される。それらの主作用機構は、特に心臓の β -1 アドレナリン作動性レセプターであるノルアドレナリンによって媒介される、過度の循環アドレナリンおよび交感神経活性の影響を弱めることを含んでいる。内因的および合成の β -1 アドレナリン受容体アゴニストは、Gs 活性化を通じてアデニリルシクラーゼ活性を刺激し、様々な組織 (たとえば心臓と腎臓) 中の細胞内の cAMP レベルを上げる。従って、 β -1 アドレナリン受容体に媒介される活性をブロックする薬剤は、cAMP 媒介シグナリングの増加を減ずることによりそれらの薬学的影響を及ぼす。PDE 4 長鎖形体活性化がさらに心臓の組織中の cAMP 濃度および形質導入を低下させるとすれば、本発明の PDE 4 長鎖形体活性化体は、高血圧症、心律動異常、うっ血性心不全および心保護の治療または部分的なコントロールに有用であると予想される。付加的な非心臓血管の治療での有用性は、たとえば外傷後のストレスに関係する病気、不安、本態性振戦および緑内障のような、 β -1 アドレナリン作動性拮抗薬に応答する病気の治療に有用であると期待される。更に、本発明の PDE 4 長鎖形体活性化体は、 β -1 アドレナリン受容体アンタゴニストと併用されたとき、薬力学的効果を強めると予想されることができ。

30

40

【0365】

治療方法

本明細書に記載される化合物は、PDE 4 の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善され得る疾患または障害を治療または予防するために使用され得る。本明細書に記載された化合物は、過剰な細胞内サイクリック AMP シグナリングによって媒介される疾患

50

または障害を治療または予防するために使用することができる。さらなる態様において、本発明は、治療を必要とする患者における疾患または障害の治療または予防のための方法において使用するための、本明細書に記載のPDE4長鎖形体の小分子活性化因子を提供する。本発明はまた、本明細書に記載の化合物の有効量を必要な患者に投与することを含む、必要な患者の疾患または障害を治療または予防する方法も提供する。本発明は、PDE4の長鎖形体アイソフォームの活性化によって改善することができる疾患または障害を治療または予防する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の任意の化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。本発明は、過剰な細胞内サイクリックAMPシグナリングによって媒介される疾患または障害を治療または予防する方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の10本明細書に記載の任意の化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体を投与することを含む方法を提供する。疾患または障害は、cAMP産生およびシグナリングの増加に関連する疾患（例えば、甲状腺機能亢進症、ヤンセンス骨幹端軟骨異形成、副甲状腺機能亢進症、家族性男性限定思春期早発症、下垂体腺腫、クッシング病、多発性嚢胞腎、多発性嚢胞性肝疾患、MODY5、心肥大）；cAMP媒介シグナリングの増加に関連することが知られている疾患（Gタンパク質のαサブユニット（GNAS1）の活性化変異に関連する疾患（たとえばマッキューン・オルブライト症候群など）を含む）；感染症（コレラ、百日咳、炭疽、結核など）における毒素誘発性のアデニリルシクラーゼ活性の増加を改善する；cAMPの上昇によるPKAの活性化に依存することが知られている疾患（HIV感染症、AIDS、共通可変免疫不全症（CVID）など）の治療；cAMPの上昇によるEpac1とEpac2のいずれかまたは両方の活性化に依存することが知られている疾患（黒色腫や膵臓がんなど）の治療；cAMPの上昇によるcAMP依存性イオンチャネルの調節に依存する疾患の治療。cAMP応答要素結合タンパク質の活性の増加に関連することが知られている疾患（白血病や前立腺がんなど）の治療；cAMP加水分解PDE酵素の活性低下に関連することが知られている疾患（副腎皮質腫瘍、精巣癌、原発性色素性結節性副腎皮質疾患（PPNAD）、カーニーコンプレックスなど）の治療；細胞内cAMPレベルの低下を通じて治療効果を生み出すことが知られている薬剤の効果模倣または増強すること。

10

20

30

40

50

【0366】

ここに使用される用語「本発明の化合物」、「開示された化合物」、「本明細書記載の化合物」、「式Iの化合物」などは、それらの薬学的に受理可能な塩、誘導体、ポリモルフ、アイソマー（たとえば、立体異性体および互変異性体）、アイソトープでラベルが付けられたそれらの変形態を包含する。たとえば、式Iの化合物は、それらの薬学的に受理可能な塩を包含する。さらにこれらの用語は、開示された化合物のサブ実施態様を包含し、式A-D、I-IV、およびZ、およびそれらの実施態様を包含する。

【0367】

本明細書に記載される化合物は、溶媒和物、例えば水和物として提供されてもよい。

【0368】

本発明の化合物の受理可能な派生物は、薬学的に受理可能なエステル、アミド、プロドラッグ（たとえばピリジン N-オキサイド）、およびアイソトープでラベルが付けられたそれらの変形態を包含する。本発明はさらに本発明の化合物を含む医薬品組成物を提供し、これらの薬学的に受理可能な塩、溶媒和物、エステル、水化物またはアミドを包含し、薬学的に受理可能な補形薬および任意の他の治療薬との混合物をさらに包含する。「受理可能な」の用語は、組成物の他の成分と相溶性であり、レシピエントに有害でないことを意味する。組成物は、例えば、経口、舌下、皮下、静脈内、硬膜外、鞘内、筋肉内、経皮的、鼻腔内、肺性、局所的、局所、または直腸内適用に好適なものを含み、典型的には適用のためのユニット剤形でのものを含む。

【0369】

用語「薬学的に受理可能な塩」は、無機または有機の酸および塩基を含む、薬学的に受理可能な無毒な酸または塩基から調製された塩を含んでいる。塩基性基、たとえばアミノ

基を含む本発明の化合物は、酸と薬学的に受理可能な塩類を形成することができる。本発明による化合物の薬学的に受理可能な酸付加塩の例は、有機カルボン酸、たとえば酢酸、乳酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、ピルビン酸、シュウ酸、フマル酸、オキサロ酢酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸；有機硫酸、たとえばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸、および無機酸、たとえば塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸と作られた酸付加塩を含む。

【0370】

酸性基、たとえばカルボキシ基を含む本発明の化合物は、塩基と薬学的に受理可能な塩類を形成することができる。本発明の化合物の薬学的に受理可能な塩基性塩は、金属塩、たとえばアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩（例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩）、亜鉛またはアルミニウムの塩類、およびアンモニアまたは薬学的に受理可能な有機アミンまたは、複素環式塩（たとえばエタノールアミン類（例えばジエタノールアミン）、ベンジルアミン、N-メチル-グルカミン、アミノ酸（例えばリジン）またはピリジンと作られた塩類があげられるが、これらに制限されるものではない。

酸と塩基のヘミ塩、たとえばヘミ硫酸塩も形成されてもよい。

【0371】

本発明の化合物の化合物の薬学的に受理可能な塩類は、当該技術分野において公知の方法によって調製されることができる。薬学的に受理可能な塩類については、Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002を参照。

【0372】

プロドラッグ

本発明の化合物は、プロドラッグとして提供することができる。

プロドラッグは式Iの化合物の誘導体であり（それらは薬理活性がほとんどまたはまったくそれら自身なくてもよい）、生体内に適用された時、式Iの化合物に変換されることのできる化合物である。

【0373】

プロドラッグは、たとえば式Iの化合物を形成するために生体内で代謝される適切な部位で式Iの化合物の中にある官能基を置換することにより生産することができる。Bundgaard, Design of Prodrugs 1985 (Elsevier), The Practice of Medicinal Chemistry 2003, 2nd Ed, 561-585 and Leinweber, Drug Metab. Res. 1987, 18: 379で議論されるように、プロドラッグのデザインは当該技術分野において公知である。

【0374】

化学式Iの化合物のプロドラッグの生体内の物質代謝は、例えばプロドラッグの加水分解物、酸化的代謝物あるいは還元的代謝物を含む。式Iの化合物のプロドラッグの例は、生体内で加水分解される、それらの化合物のアミドおよびエステルである。例えば、式Iの化合物がカルボン酸基（-COOH）を含む場合、カルボン酸基の水素原子がエステル基を形成するために置換されることができる（例えば、水素原子をC₁₋₆アルキルで置換することができる）。化合物がアルコール基（-OH）を含む場合、アルコール性基の水素原子は置換され、エステルを形成することができる（例えば、水素原子は-C(O)C₁₋₆アルキルで置換される）。さらに、式Iの化合物のプロドラッグの例は、ピリジンN-オキサイドを含み、これは生体内で還元代謝されてピリジン環を有する式Iの化合物を形成する。

【0375】

溶媒和化合物

化合物の対応する溶媒和化合物を調製し、精製し、および／または取り扱うことは便利であるかまたは望ましく、本明細書に記載された任意の使用／方法において使用することができる。用語「溶媒和化合物」は、溶質（たとえば化合物または化合物の塩）と溶剤の

複合体をいうために使用される。溶剤が水である場合、溶媒化合物は水化物（例えば基体の1つの分子当たり存在する水分子の数に応じてモノ水化物、ジ水化物、トリ水化物など）と呼ばれることができる。

【0376】

異性体

本発明の化合物が様々な立体異性体として存在してもよいことは認識されるだろう。本発明の化合物は鏡像異性体とラセミ混合物を含むすべての立体異性体の形態を含む。本発明は、その範囲内に式Iの化合物の任意の立体異性体、または立体異性体の混合物、個々の鏡像異性体、またはそのような鏡像異性体の全体または一部のラセミ混合物の使用を含んでいる。ここで適切な異性体は既知の方法（例えばクロマトグラフ法および再結晶技術）の使用または適応によってそれらの混合物から分けることができる。ここで適切な異性体は、既知の方法（例えば不斉合成）の使用または適応によって調製することができる。さらに、いくつかの例では、本発明の化合物は重水素異性体の形態で存在することができ、本明細書において本発明の化合物は重水素異性体およびその混合物を包含する。

10

【0377】

アイソトープ

本発明は、1以上の原子が同じ原子番号であるが、自然界で通常見つかる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられた、式Iの化合物の薬学的に受理可能なアイソトープ標識化合物を含んでいる。

20

【0378】

本発明の化合物へ取り込まれるのに適しているアイソトープの例は、水素のアイソトープ、たとえば ^2H および ^3H 、炭素、たとえば ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、塩素、たとえば ^{36}Cl 、フルオロ、たとえば ^{18}F 、ヨウ素、たとえば ^{123}I および ^{125}I 、窒素、たとえば ^{13}N および ^{15}N 、酸素、たとえば ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O 、並びに硫黄、たとえば ^{35}S があげられる。例えばアイソトープで標識された化合物、たとえば放射性同位体を組込むものは、薬および／または基体の生体内分布研究に役立つ。放射性同位体 ^3H および ^{14}C は、検知の方法および組み込みの手段の容易さを考慮すれば、この目的に特に役立つ。アイソトープ（たとえば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N ）のような陽電子放射アイソトープでの置換は、基体レセプター占有を検査するためのポジトロン放射トポグラフィー（PET）研究に役立つ。

30

【0379】

炭素に結合している水素原子を重水素 [^2H] で同位体置換することは、CYP-媒介代謝を遅らせることにより、薬剤候補のADME特性にプラスの影響を与える可能性があることは当技術分野でよく知られている[総説については、Nat. Rev. Drug Discov. 15(4): 219-21 (2016)を参照]。

【0380】

アイソトープでの標識化合物は、一般に当業者に公知の方法により、または明細書に記載された方法又はそれに類似する方法で、ラベルが付けられていない試薬の代わりに適切なアイソトープでラベルが付けられた試薬を使用したプロセスによって調製することができる。

40

【0381】

医薬組成物

医薬組成物は、本明細書に記載の任意の化合物または薬学的に許容される塩もしくは誘導体、および薬学的に許容される賦形剤を含み得る。本明細書に記載の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、例えば、薬学的に許容される担体、希釈剤、保存剤、可溶化剤、安定化剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、臭気剤、塩、緩衝剤、コーティング剤、酸化防止剤を含み得る。医薬組成物を配合するための適切な賦形剤および技術は当技術分野で周知である（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000を参照）。

50

【0382】

適切な賦形剤としては、非限定的に、医薬品グレードのスターチ、マンニトール、ラクトース、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アルギン酸、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、セルロース誘導体(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース)、グルコース、ショ糖(あるいは他の糖)、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カルシウム、ゼラチン、寒天、ペクチン、流動パラフィン油、オリーブオイル、アルコール、洗剤、乳化剤あるいは水(好ましくは無菌)があげられる。

【0383】

医薬組成物は、アジュバントおよび／または1つ以上の追加の治療活性剤をさらに含んでもよい。

10

【0384】

医薬組成物は単位剤形で提供されてもよく、一般に密封容器で提供され、キットの一部として提供されてもよい。このようなキットには通常(必ずではない)使用説明書が含まれている。それは、複数の前記単位剤形を含んでもよい。

【0385】

医薬組成物は、任意の適切な経路、例えば、経口、口腔もしくは舌下経路、または非経口経路、たとえば皮下、筋肉内、静脈内、腹腔内および皮内、直腸および局所投与、ならびに吸入を含む、による投与に適合させることができる。このような組成物は、薬学の分野で知られている任意の方法、例えば、無菌条件下で活性成分を賦形剤と混合することによって調製することができる。

20

【0386】

経口投与のために、有効成分は、個別単位、たとえばタブレット、カプセル剤、散剤、顆粒、溶液、懸濁液などとして提供されることができる。

【0387】

経口投与に適している配合物も、即時に放出する方法、または徐々に放出する方法で本発明の化合物を供給するように設計されてもよい。ここで放出プロフィールは遅れるか、パルスとされるか、コントロールされるか、維持するか、または遅れて維持されるか、または前記化合物の治療の効能を最適化するような方法に変性されることができる。速度を保持する方法で化合物を供給する手段は当該技術分野で知られており、それらの放出をコントロールするために前記化合物と放出速度の遅いポリマーを加えて調剤することができる。

30

【0388】

速度を保持するポリマーの例としては、拡散または拡散およびポリマーエロージョンの組み合わせによって前記化合物を放出するために使用することができる、分解性または非分解性のポリマーが挙げられる。速度を保持するポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キサンタンゴム、ポリメタクリレート、ポリエチレンオキシドおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

40

【0389】

液体(複数の相および分散系を含む)製剤には、エマルション、懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシルが含まれる。このような製剤は、ソフトカプセルまたはハードカプセル(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作られる)中の充填剤として提供され得、典型的には、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油などの担体を含み、1つ以上の乳化剤および／または懸濁剤を含む。液体製剤はまた、例えば小袋から固体を再構成することによって調製することもできる。

【0390】

本発明の化合物は、たとえば以下に記載されている、速い溶解性、速い崩壊性の剤形と

50

して使用されてもよい (Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 11(6): 981-986)。

【0391】

タブレットの配合物はH.Lieberman and L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets 1980, vol. 1 (Marcel Dekker, New York)で議論されている。

【0392】

鼻腔内投与または吸入投与については、有効成分は、ドライ粉末吸入器からのドライ粉末の形で、または加圧された包装容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたは噴霧器からの溶液または懸濁液のエアゾルスプレーの形式であることができる。

【0393】

非経口投与のためには、本発明の医薬品組成物は、ユニット投与量または複数投与量で包装容器内に存在してもよく、たとえば密封したガラス瓶およびアンプル中で所定量の注射液体として存在してよく、また使用に先立って無菌の液状キャリア（例えば水）の追加だけを要求する凍結乾燥物（凍結乾燥された）の状態で貯蔵されてもよい。

【0394】

非経口投与については、本発明の化合物は、血流、皮下組織、筋肉、または内臓へ直接適用されてもよい。適用にふさわしい手段としては、静脈内、動脈内、鞘内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液内、皮下への投与を含む。適用にふさわしい装置は針（極微針を含む）付き注射器、針なしの注射器および注入技術を含んでいる。

【0395】

非経口の配合物は典型的に水性または油性溶液である。溶液が水性の場合、たとえば糖（非限定的にグルコース、マンニトール、ソルビトールなど）、塩類、炭水化物および緩衝剤（好ましくは3から9のpH）のような賦形剤を使用できる。いくつかの用途では、本発明の化合物は無菌の非水性溶液として好ましくは配合され、または適切なビヒクル（たとえば無菌の、ピロゲンを含まない水（WFI）と共に使用される、乾燥した形態として調剤されることができる。

【0396】

非経口の配合物は分解性ポリマー（たとえばポリエステル（たとえばポリ乳酸、ポリラクチド、ポリラクチド-ε-ε-グリコリド、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチレート）、ポリオルソエステルおよびポリアンハイドライド）由来のインプラントを含んでもよい。これらの配合物は、皮下組織、筋組織、または直接特定の器官へ外科的切開によって適用されることができる、

【0397】

無菌条件の下での非経口の配合物の調製は、たとえば凍結乾燥によって、当業者に公知の標準の製薬の技術を使用して、容易に遂行されることができる。

【0398】

非経口液の調製で使用される本発明の化合物の可溶性は、たとえば共溶剤および／または溶解性向上剤の添加、たとえば界面活性剤、ミセル構造およびシクロデキストリンののような適切な配合技術の使用によって増加させられることができる。

【0399】

そのような薬学的に受理可能な添加剤、例えば、Gennaro, A.R. et al, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, see especially Part 5: Pharmaceutical Manufacturingに記載されたものとの混合物において、活性な作用薬は、固体投与ユニットへ圧縮され、たとえば錠剤、タブレットにされ、またはカプセル剤、坐剤または貼付剤へ加工される。薬学的に受理可能な液体により、活性な作用薬は流体組成物として適用することができる。例えば、注射剤、エアゾルスプレーまたは溶液、懸濁液またはエマルションの形で適用することができる。

【0400】

固体投与ユニットを作るために、従来の添加物、たとえば充填剤、着色剤、高分子結合

10

20

30

40

50

材などの使用が考慮される。一般に、活性化合物の機能の邪魔をしない任意の薬学的に受理可能な添加物を使用することができる。本発明の活性な作用薬とともに固形組成物として適量で使用する事ができる適切なキャリアーとしては、ラクトーゼ、スターチ、セルロース誘導体およびその他同種のもの、またはそれらの混合物があげられる。非経口投与においては、薬学的に受理可能な分散剤および／または湿潤剤（プロピレングリコールまたはブチレングリコール）を含む水性懸濁液、等張食塩水液および無菌注射剤溶液を使用することができる。

【0401】

上記の本発明の組成物はさらに、前記組成物に適している包装材料とともに使用することができる。包装材料は、上記の組成物の使用のための指示を含むことができる。いくつかの実施態様中で、本発明の1以上の化合物は、前記の症状の治療に使用される治療薬、つまり他の治療薬と共に使用することができる。他の療法と組み合わせた活性化合物の場合については、2つ以上の治療薬が、個々の投与量スケジュールおよび異なるルート経由で与えられてもよい。

10

【0402】

本発明の化合物と上にリストされた作用薬との組み合わせは、一般知識を使用し、熟練した開業医に知られた投薬処方を使用して、医師が決定できる。

【0403】

本発明の化合物が1、2、3または4以上、好ましくは1または2，好ましくは1つの治療薬との併用で適用される場合、他の治療薬と本発明の化合物は、同時にまたは連続して適用することができる。連続して適用された時、それらは短い間隔を置かれた間隔（例えば5－10分の期間）、またはより長い間隔（例えば1、2、3または4時間以上離れて、またはさらに必要な場合にはより長い期間で別々に）で投与することができる。正確な投与計画は、治療薬の特性にふさわしくされる。

20

【0404】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の化合物と別の治療薬を、治療において同時、別々、または逐次使用するための併用製剤として含む製品を提供する。一実施形態では、治療法は、環状3'，5'-アデノシンリン酸（cAMP）によって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の減少が必要とされる障害の治療法または予防法である。併用製剤として提供される製品には、本明細書に記載の化合物と他の治療薬を同じ医薬組成物中に一緒に含む組成物、または本明細書に記載の化合物と他の治療薬を別個の形態、例えばキットの形態で含む組成物が含まれる。

30

【0405】

1つの実施態様では、本発明は、本発明および別の治療薬の化合物を含む医薬品組成物を提供する。任意に、医薬品組成物は上に記述されるような薬学的に受理可能な補形薬を含んでもよい。

【0406】

1つの実施態様では、本発明は、2つ以上の別個の医薬品組成物を含むキットを提供する。その少なくとも1つは、本発明の化合物を含む。1つの実施態様では、キットは、別々に前記の組成物を保持するための手段、たとえば包装容器、分割されたボトル、または分割されたホイルパッケージを含む。そのようなキットの一例はブリストパックであり、タブレット、カプセル剤およびその他同種のもののパッケージングに典型的に使用される。

40

【0407】

本発明のキットは、異なる剤形を適用するために使用され、たとえば経口と非経口の剤形を投与する場合、異なる投与間隔で別個の組成物を投与する場合、または個別の組成物を互いに滴定する場合に使用される。法遵守の支援のために、本発明のキットは、典型的には適用の指示を含む。

【0408】

本発明の併用療法では、本発明の化合物および別の治療薬は、同じか異なるメーカーによって生産および／または配合することができる。さらに、本発明の化合物および別の治療

50

薬は、併用療法と一緒に使用されることができる：

- (i) 医師への配合剤の提供に先立って（例えば本発明の化合物および別の治療薬を含むキットの場合）；
- (ii) 適用直前に医師によって（または医師のガイダンスの下で）；
- (iii) 患者自身により、例えば、本発明の化合物および別の治療薬の連続した適用中に。

【0409】

製造方法および治療法

本発明は、さらに環式の3', 5'-アデノシン-リン酸 (cAMP) によって媒介されたセカンドメッセンジャー応答の低減が必要とされる疾病の治療または予防のための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。ここで医薬品は別の治療薬と併用される適用のために調製されている。本発明は、さらに環式3', 5'-アデノシン-リン酸 (cAMP) によって媒介されたセカンドメッセンジャー応答の低減が必要とされる疾病の治療または予防のための医薬品の製造における他の治療薬の使用を提供する。ここで医薬品は本発明の化合物と併用される適用のために調製されている。

10

【0410】

本発明はまた、cAMPによって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の低減が必要とされる障害の治療または予防に使用するための本明細書に記載の化合物を提供し、ここで本明細書に記載の化合物は、別の治療薬との投与用に調製される。本発明はまた、cAMPによって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の低減が必要とされる障害の治療または予防に使用するための別の治療薬を提供し、ここで、他の治療薬は、本明細書に記載の化合物とともに投与するために調製される。本発明はまた、cAMPによって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の低下が必要とされる障害の治療または予防に使用するための本明細書に記載の化合物を提供し、本明細書に記載の化合物は別の治療薬とともに投与される。

20

本発明はまた、cAMPによって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の低減が必要とされる障害の治療または予防に使用するための別の治療薬を提供し、ここで、他の治療薬は、本明細書に記載の化合物とともに投与される。

【0411】

本発明はまた、患者が先に（例えば24時間以内に）別の治療薬で治療を受けている、cAMPによって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の低減が必要とされる障害の治療または予防のための医薬品の製造における、本明細書に記載の化合物の使用を提供する。本発明はまた、患者が先に（例えば24時間以内に）本明細書に記載の化合物で治療を受けている、cAMPによって媒介されるセカンドメッセンジャー応答の減少が必要とされる障害の治療または予防のための医薬品の製造における別の治療薬の使用を提供する。

30

【0412】

1つの実施態様では、別の治療薬は次のとおりである：

- (i) プレシナプス α -2アドレナリン受容体アゴニスト (presynaptic α -2 adrenergic receptor agonist)、任意にクロニジン、デデキスメドミジンまたはグアンファシン；
- (ii) β -1アドレナリン受容体アンタゴニスト（「 β -遮断薬」）、任意にアテノロール、メトプロロール、ビスオプロロール (Bisoprolol)、アセブトロールまたはベタキシロール (Betaxolol)。

40

【0413】

実施例

本発明は、次の非制限的な例、および表と図によりさらに記述される：

表1は、本発明による小分子PDE4長鎖形体活性化剤、実施例1-292の構造を示す。

表2は、PDE4の長鎖形体であるPDE4D5の酵素アッセイデータを示している。

表3は、PDE4の別の長鎖形体であるPDE4C3の酵素アッセイデータを示してい

50

る。

表 4 は、P D E 4 の短鎖形体である P D E 4 B 2 の酵素アッセイデータを示している。

表 5 は、本発明の化合物で処理した m-I M C D 3 腎細胞の 3 D 培養物における P G E 2 刺激性嚢胞形成の阻害を示す。

表 6 は、本発明の化合物で処理した M D C K 腎臓細胞の 3 D 培養物における P G E 2 刺激性嚢胞形成の阻害を示す。

表 7 は、本発明の化合物で処理した m-I M C D 3 腎細胞培養物における c A M P レベルの減少を示す。

【0414】

図 1 は、実施例 66 による P D E 4 長鎖形体 P D E 4 D 5 の濃度依存性活性化を示す。

図 2 は、実施例 191 で処理した m-I M C D 3 細胞の 3 D 培養物における P G E 2 刺激性嚢胞形成の濃度依存性阻害を示す。

図 3 は、実施例 7 によるラット尿中の P T H 誘導性 c A M P 上昇の阻害を示す。

【0415】

実験の詳細

実施例 1-292 の調製

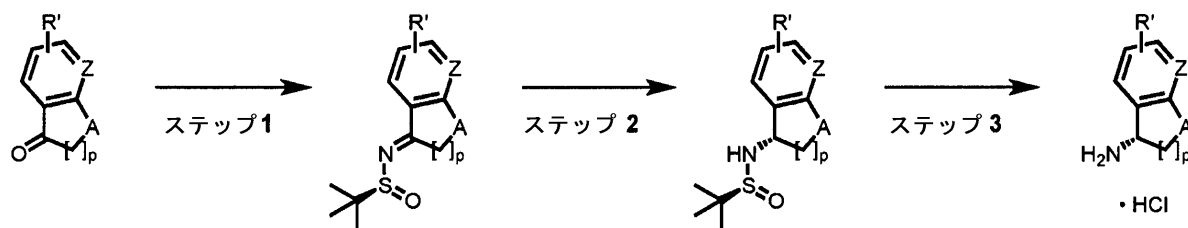
反応は薄層クロマトグラフィー (Merck Millipore TLC シリカゲル 60 F₂₅₄) によってモニタリングした。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、プレパックされたシリカゲルカラムを使用する Biotage Isolera (登録商標) 上で実行された。NMR スペクトルは、Bruker 300 または 400 MHz 分光計を使用し、25 °C で重水素化溶媒の残留シグナルを内部基準として使用して記録した。交換可能な NH および OH 残基は、場合によっては ¹H NMR スペクトルでは識別できなかった。実験の詳細では次の略語が使用される：C D I (1, 1'-カルボニルジイミダゾール)、D C M (ジクロロメタン)、D I P E A (N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、D M F (ジメチルホルムアミド)、E D C (N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)、h (時間)、H O B t (ヒドロキシベンゾトリアゾール)、r. t. (室温)、S E M [2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]、S F C (超臨界流体クロマトグラフィー)、T B D P S (tert-ブチルジフェニルシリル)、T H F (テトラヒドロフラン)。NMR シグナルの割り当てには次の略語が使用される：s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、m (マルチプレット)、app. (おおよそ)、br. (ブロード)、dd (ダブルダブルット)、dt (ダブルトリプレット)、td (トリプルダブルット)。

【0416】

一般手順 1：キラルアミンの合成

【0417】

【化 43】



【0418】

(上記のスキームにおいて、式 I の化合物を合成するために利用される場合、Z は C または N であってもよく、A は C またはヘテロ原子 (例えば O) であってもよく、p は 1 または 2 であり、R' は存在しないか、または式 I の化合物を提供するのに適した 1 つ以上の置換基を表すことが理解されるであろう。)

【0419】

10

20

30

40

50

ステップ 1 :

乾燥 THF (基質中 0.25 M) 中のケトン (1.0 当量) および (S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (3.0 当量) の攪拌溶液に、チタン (IV) エトキシド (5 当量) を加えた。得られた混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いでブラインおよび EtOAc で希釈した。得られた懸濁液をセライト (登録商標) を通して濾過し、フィルターケーキを EtOAc で洗浄した。濾液から有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得た :

【0420】

(S) - N - (クロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ; 10

(S) - N - (8 - フルオロクロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (7 - フルオロクロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (6 - フルオロクロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (5 - フルオロクロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (7 - メトキシクロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ; 20

(S) - N - (6 - メトキシクロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (6 - クロロクロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (7 - シアノクロマン - 4 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ; 30

(S) - N - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (5 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ; 40

(S) - N - (4 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (6 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (5 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (4 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 5 - イリデン) 50

－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

【０４２１】

同様に、対応する（Ｒ）－配置スルフィンアミドは、（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドの代わりに（Ｒ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドを使用して作製することができる。

【０４２２】

ステップ２：

N－スルフィニルイミン（１．０当量）をウェットTHF（水２－３％、基質中０．３１M）に溶解し、０℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（３．０当量）を一度に加えた。次いで、混合物を０℃で３０分間攪拌し、その後、浴温度を徐々に周囲温度まで上昇させた。反応混合物を周囲温度で１６時間攪拌した（TLCによって監視した）。次いで、混合物を減圧下で濃縮してTHFを除去し、DCMで希釈した。混合物を水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは／およびSFCで処理してジアステレオ異性体の混合物を分離し、必要な主要なジアステレオ異性体を良好な純度で得た。

【０４２３】

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－６－クロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－８－フルオロクロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－７－フルオロクロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－６－フルオロクロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－５－フルオロクロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－７－メトキシクロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－６－メトキシクロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－６－クロロクロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－７－シアノクロマン－４－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－７－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－６－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－５－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

（Ｓ）－N－〔（Ｓ）－４－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド；

(S) - N - [(S) - 6 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - [(S) - 5 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - [(S) - 4 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

(S) - N - [(S) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 5 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ;

【0424】

同様に、対応する (R, R) - 配置スルフィンアミドは、鏡像異性体 (R) - スルフィンアミド出発物質を使用して製造することができる。

10

【0425】

ステップ 3 :

DCM (基質中 0.33 M) 中のスルフィンアミド (1 当量) の氷冷溶液に、1, 4 - ジオキサン中の 4 N HCl (10 当量の HCl) を加えた。得られた混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した (TLC によって監視した)。次いで、混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、それをヘキサンでトリチュレートし、乾燥させて、アミン塩酸塩を固体として得た :

【0426】

(S) - クロミン - 4 - アミン・HCl ;

20

(S) - 8 - フルオロクロマン - 4 - アミン・HCl ;

(S) - 7 - フルオロクロマン - 4 - アミン・HCl ;

(S) - 6 - フルオロクロマン - 4 - アミン・HCl ;

(S) - 5 - フルオロクロマン - 4 - アミン・HCl ;

(S) - 7 - メトキシクロマン - 4 - アミン・HCl ;

(S) - 6 - メトキシクロマン - 4 - アミン・HCl ;

(S) - 6 - クロロクロマン - 4 - アミン・HCl ;

(S) - 7 - シアノクロマン - 4 - アミン・HCl ;

(S) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

30

(S) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 5 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 4 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 6 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 5 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 4 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン・HCl ;

(S) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 5 - アミン・HCl ;

40

【0427】

同様に、対応する (R) - 配置アミンは、鏡像異性体の (R, R) - 配置スルフィンアミド出発物質を使用して製造することができる。アミン塩酸塩は、本発明の化合物の調製のためにさらに精製することなく塩の形態で使用することができ、あるいは、DCM と水性塩基との間で分配することによって脱塩し、分離した有機相 (Na₂SO₄) を乾燥させ、次いで蒸留により遊離塩基アミンを回収することもできる。

【0428】

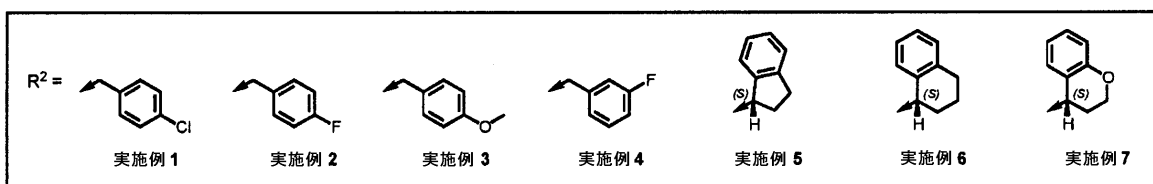
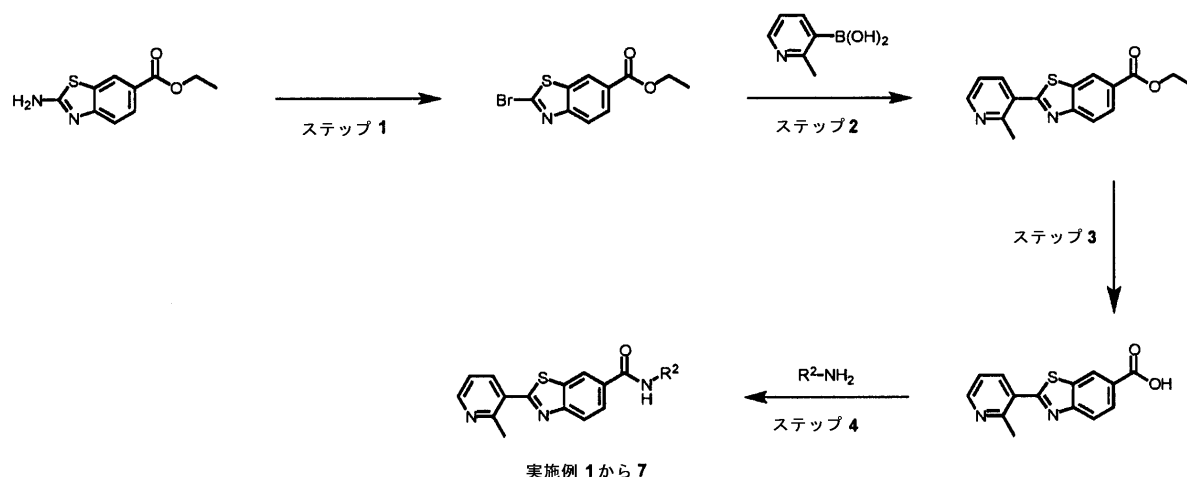
例 1 - 7

実施例 1 - 7 は、スキーム 1 に示される経路に従って調製され得る。

【0429】

50

【化 4 4】



スキーム 1

【0 4 3 0】

ステップ 1 (スキーム 1) : エチル 2-プロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの合成

氷冷し、攪拌した臭化銅 (II) (1.9 当量) のアセトニトリル懸濁液 (ベンゾチアゾール基質の 0.22 M 溶液が得られるように容量を選択) に、亜硝酸 *tert*-ブチル (1.9 当量) を加えた。混合物を周囲温度にし、30 分間攪拌し、その後、エチル 2-アミノベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート基質 (1.0 当量) を添加し、周囲温度でさらに 16 時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して残渣を得、それを EtOAc と 1.5 M 塩酸との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。得られた残渣をヘキサンでトリチュレートして、エチル 2-プロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートを褐色固体として得た (収率 69%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (1H, app. s), 8.11 - 8.06 (2H, m), 4.37 (2H, q, J 6.8 Hz), 1.36 (3H, t, J 6.8 Hz)。

【0 4 3 1】

ステップ 2 (スキーム 1) : エチル 2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの合成

攪拌し、アルゴンパージした、91% v/v 1,4-ジオキサン/H₂O (基質中 0.34 M) 中のエチル 2-プロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.0 当量) の混合物に、(3-メチルピリジン-4-イル) ボロン酸 (1.1 当量)、K₂CO₃ (3.0 当量) および Pd(PPh₃)₄ (10 モル%) を添加した。反応混合物をアルゴン下で 16 時間加熱還流し、次いで冷却し、セライト (登録商標) を通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30-40% EtOAc/ヘキサン) で処理した。標的物質を含む画分を合わせ、蒸発させて、エチル 2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートを淡黄色固体として得た (収率 74%)。

【0 4 3 2】

ステップ 3 (スキーム 1) : 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸の合成

2.3 : 1 v / v THF / H₂O (基質中 0.33 M) 中のエチル 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (1.0 当量) の混合物に、LiOH · H₂O (2.0 当量) を添加し、周囲温度で 16 時間攪拌した (TLC により監視した)。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを氷冷水で希釈し、1.5 N 塩酸で酸性化した。得られた沈殿物を濾過により収集し、乾燥させて、2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸を淡黄色固体として得た (収率 95%)。

【0433】

実施例 (Example) 1 - 7 につながるステップ (STEP) 4 (スキーム 1) : 一般的なアミドカップリング手順

DMF (基質中 0.1 M) 中の 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (1.0 当量) の溶液に 0 °C で、EDC · HCl (2.0 当量)、HOBt (1.5 当量)、DIPEA (1.0 当量) およびアミン (R²NH₂; 2.0 当量) を加え、周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。次いで、分離した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 溶離液中 5 - 10% MeOH) で処理した。標的物質を含む画分を合わせ、蒸発乾固した。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、乾燥させて、実施例 1 - 7 をオフホワイトの固体として得た。

【0434】

実施例 1 : N - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

アミン成分として 4 - クロロベンジルアミンを使用し、スキーム 1 に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.26 (1H, br. t, J 5.9), 8.73 (1H, app. d, J 1.7), 8.64 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.25 (1H, dd, J 7.9 and 1.6), 8.20 (1H, tented d, J 8.6), 8.08 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.47 (1H, dd, J 7.8 and 4.8), 7.42 - 7.37 (4H, AA?BB? m), 4.52 (2H, d, J 5.9), 2.85 (3H, s).

【0435】

実施例 2 : N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

アミン成分として 4 - フルオロベンジルアミンを使用して、スキーム 1 に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.24 (1H, br. t, J 5.9), 8.73 (1H, app. d, J 1.7), 8.64 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.25 (1H, dd, J 7.9 and 1.6), 8.19 (1H, tented d, J 8.6), 8.08 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.47 (1H, dd, J 7.8 and 4.8), 7.43 - 7.38 (2H, m), 7.20 - 7.14 (2H, m), 4.51 (2H, d, J 5.9), 2.85 (3H, s).

【0436】

実施例 3 : N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

アミン成分として 4 - メトキシベンジルアミンを使用し、スキーム 1 に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.16 (1H, br. t, J 5.9), 8.71 (1H, app. d, J 1.7), 8.64 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.25 (1H, dd, J 7.9 and 1.6), 8.19 (1H, tented d, J 8.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.47 (1H, dd, J 7.8 and 4.8), 7.31 - 7.27 (2H, AA?BB? m), 6.92 - 6.89 (2H, AA?BB? m), 4.46 (2H, d, J 5.9), 3.73 (3H, s), 2.85 (3H, s).

【0437】

実施例4：N-(3-フルオロベンジル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として3-フルオロベンジルアミンを使用し、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.25 (1H, br. t, J 5.9), 8.74 (1H, app. d, J 1.7), 8.64 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.25 (1H, dd, J 7.9 and 1.6), 8.20 (1H, tented d, J 8.6), 8.09 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.47 (1H, dd, J 7.9 and 4.8), 7.42 - 7.36 (1H, m), 7.23 - 7.15 (2H, m), 7.11 - 7.06 (1H, m), 4.55 (2H, d, J 5.9), 2.85 (3H, s).

10

【0438】

実施例5：(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(S)-1-アミノインダンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.96 (1H, br. d, J 8.2), 8.75 (1H, app. d, J 1.7), 8.65 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.25 (1H, dd, J 7.9, 1.6), 8.19 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.47 (1H, dd, J 7.8 and 4.8), 7.30 - 7.18 (4H, m), 5.64 - 5.58 (1H, m), 3.06 - 2.99 (1H, m), 2.92 - 2.84 (4H, m), 2.53 - 2.45 (1H, m), 2.07 - 1.98 (1H, m).

20

【0439】

実施例6：(S)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(S)-1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.95 (1H, d, J 8.5), 8.75 (1H, app. d, J 1.7), 8.64 (1H, dd, J 4.8, 1.5), 8.25 (1H, dd, J 7.8 and 1.5), 8.18 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.47 (1H, dd, J 7.8 and 4.8), 7.25 - 7.22 (1H, m), 7.20 - 7.12 (3H, m), 5.32 - 5.26 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.84 - 2.72 (2H, m), 2.07 - 1.95 (2H, m), 1.91 - 1.73 (2H, m).

30

【0440】

実施例7：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.06 (1H, br. d, J 8.1), 8.75 (1H, app. d, J 1.7), 8.64 (1H, dd, J 4.7 and 1.3), 8.25 (1H, dd, J 7.8 and 1.3), 8.18 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.47 (1H, dd, J 7.8 and 4.8), 7.23 (1H, d, J 7.5), 7.18 (1H, app. t, J 7.7), 6.90 (1H, t, J 7.7), 6.83 (1H, d, J 8.2), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.37 - 4.23 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.20 - 2.04 (2H, m).

40

【0441】

実施例8：(S)-2-(ピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりにピリジン-3-イルボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを使用して、スキーム1に従って調製する。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.30 (1H, dd, J 2.2 a

50

nd 0.6), 8.94 (1H, br. d, J 8.5), 8.78 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.75 (1H, app. d, J 1.7), 8.49 (1H, ddd, J 8.0, 2.2 and 1.6), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.11 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.64 (1H, ddd, J 8.0, 4.8 and 0.6), 7.26 - 7.11 (4H, m), 5.31 - 5.26 (1H, m), 2.88 - 2.72 (2H, m), 2.07 - 1.95 (2H, m), 1.92 - 1.73 (2H, m).

【0442】

実施例9：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりにピリジン-3-イルボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.30 (1H, dd, J 2.2 and 0.6), 9.04 (1H, br. d, J 8.1), 8.78 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.75 (1H, app. d, J 1.7), 8.49 (1H, ddd, J 8.0, 2.2 and 1.6), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.11 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.64 (1H, ddd, J 8.0, 4.8 and 0.6), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.4 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.20 - 2.05 (2H, m).

【0443】

実施例10：N-ベンジル-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分としてベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.21 (1H, br. t, J 5.8), 9.17 (1H, d, J 2.2), 8.71 (1H, app. d, J 1.7), 8.37 (1H, dd, J 8.1 and 2.2), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.39 - 7.30 (4H, m), 7.30 - 7.22 (1H, m), 4.53 (2H, d, J 5.8), 2.58 (3H, s).

【0444】

実施例11：N-(4-クロロベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として4-クロロベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (1H, br. t, J 6.0), 9.17 (1H, d, J 2.3), 8.70 (1H, app. d, J 1.7), 8.37 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.06 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.50 (1H, d, J 8.1), 7.42 - 7.36 (4H, AA?BB? m), 4.51 (2H, d, J 6.0), 2.58 (3H, s).

【0445】

実施例12：N-(4-フルオロベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として4-フルオロベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.22 (1H, br. t, J 5.9), 9.17 (1H, d, J 2.3), 8.69 (1H, app. d, J 1.7), 8.37 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.06 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.50 (1H, d, J 8.1), 7.43 - 7.37 (2H, m), 7.20 - 7.14 (2H, m), 4.51 (2H, d, J 5.9), 2.58 (3H, s).

【0446】

実施例13：N-(4-メトキシベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として4-メトキシベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (1H, d, J 2.3), 9.22 (1H, br. t, J 5.9), 8.69 (1H, app. d, J 1.7), 8.37 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.15 (1H, tented d, J 8.6), 8.06 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.30 - 7.26 (2H, AA?BB? m), 6.92 - 7.88 (2H, AA?BB? m), 4.45 (2H, d, J 5.9), 3.73 (3H, s), 2.58 (3H, s).

10

【0447】

実施例14：N-(3-クロロベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として3-クロロベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (1H, br. t, J 5.9), 9.17 (1H, d, J 2.3), 8.71 (1H, app. d, J 1.7), 8.37 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.06 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.42 - 7.31 (4H, m), 4.53 (2H, d, J 5.9), 2.58 (3H, s).

20

【0448】

実施例15：N-(3-フルオロベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として3-フルオロベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.26 (1H, br. t, J 5.3), 9.17 (1H, app. s), 8.71 (1H, app. s), 8.37 (1H, app. d, J 8.1), 8.16 (1H, d, J 8.6), 8.07 (1H, d, J 8.6), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.42 - 7.35 (1H, m), 7.23 - 7.14 (2H, m), 7.12 - 7.05 (1H, m), 4.54 (2H, d, J 5.3), 2.58 (3H, s).

30

【0449】

実施例16：N-(3-メトキシベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として3-メトキシベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.19 (1H, br. t, J 5.9), 9.17 (1H, d, J 2.3), 8.71 (1H, app. d, J 1.7), 8.37 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.06 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.25 (1H, t, J 8.1), 6.95 - 6.91 (2H, m), 6.84 - 6.80 (1H, m), 4.50 (2H, d, J 5.9), 3.74 (3H, s), 2.58 (3H, s).

40

【0450】

実施例17：(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-1-アミノインダンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, CD₃OD) 9.15 (1H, d, J 2.3), 8.57 (1H, dd, J 1.7 and 0.5), 8.41 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.11 (1H, tented

50

dd, J 8.6 and 0.5), 8.05 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.51 (1H, d, J 8.1), 7.36 - 7.18 (4H, m), 5.69 (1H, app. t, J 7.8), 3.13 - 3.06 (1H, m), 2.98 - 2.92 (1H, m), 2.67 - 2.59 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.11 - 2.01 (1H, m). [Amide NH lost to deuterium exchange.] アミドNHは重水素置換のために失われた。

【0451】

実施例18: (R) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (6-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸を使用し、アミン成分として(R) - 1-アミノインダンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (1H, d, J 2.3), 8.93 (1H, br. d, J 8.3), 8.72 (1H, app. d, J 1.7), 8.37 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.14 (1H, tented d, J 8.6), 8.09 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.32 - 7.17 (4H, m), 5.64 - 5.57 (1H, m), 3.06 - 2.99 (1H, m), 2.91 - 2.83 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.54 - 2.45 (1H, m), 2.07 - 1.97 (1H, m).

【0452】

実施例19: N - ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (6-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸を使用し、アミン成分として(1S, 2R) - 1-アミノ-2-インダノールを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.18 (1H, d, J 2.3), 8.82 (1H, app. s), 8.49 (1H, br. d, J 8.4), 8.38 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.15 (2H, app. s), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.31 - 7.18 (4H, m), 5.49 (1H, dd, J 8.4 and 5.3), 5.17 (1H, br. d, J 4.6), 4.58 - 4.53 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J 16.1 and 5.0), 2.91 (1H, app. d, J 16.1), 2.58 (3H, s).

【0453】

実施例20: N - ((1R, 2S) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (6-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸を使用し、アミン成分として(1R, 2S) - 1-アミノ-2-インダノールを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.18 (1H, d, J 2.3), 8.82 (1H, app. s), 8.48 (1H, br. d, J 8.4), 8.38 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.15 (2H, app. s), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.31 - 7.18 (4H, m), 5.49 (1H, dd, J 8.4 and 5.3), 5.16 (1H, br. d, J 4.6), 4.58 - 4.53 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J 16.1 and 5.0), 2.91 (1H, app. d, J 16.1), 2.58 (3H, s).

【0454】

実施例21: N - ((1R, 2R) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 2 - (6-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸を使用し、アミン成分として(1R, 2R) - 1-アミノ-2-インダノールを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.18 (1H, d, J 2.3), 8.92 (1H, br. d, J 8.4), 8.74 (1H, app. d, J 1.7), 8.38 (1H, dd, J 8.1 and

10

20

30

40

50

2.3), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.50 (1H, d, J 8.1), 7.25 - 7.14 (4H, m), 5.39 (1H, d, J 5.7), 5.34 (1H, app. t, J 7.6), 4.50 - 4.43 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J 15.4 and 7.2), 2.77 (1H, dd, J 15.4 and 7.7), 2.58 (3H, s).

【0455】

実施例22：N-シクロペンチル-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分としてシクロペンチルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (1H, d, J 2.3), 8.65 (1H, app. d, J 1.7), 8.47 (1H, br. d, J 7.2), 8.37 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.13 (1H, tented d, J 8.6), 8.02 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.49 (1H, d, J 8.1), 4.31 - 4.22 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.97 - 1.86 (2H, m), 1.77 - 1.66 (2H, m), 1.63 - 1.50 (4H, m).

【0456】

実施例23：(S)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として(S)-1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (1H, d, J 2.3), 8.92 (1H, br. d, J 8.5), 8.73 (1H, app. d, J 1.7), 8.36 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.14 (1H, tented d, J 8.6), 8.09 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.26 - 7.21 (1H, m), 7.20 - 7.11 (3H, m), 5.31 - 5.26 (1H, m), 2.88 - 2.72 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.07 - 1.94 (2H, m), 1.92 - 1.73 (2H, m).

【0457】

実施例24：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (1H, d, J 2.3), 9.03 (1H, br. d, J 8.1), 8.74 (1H, app. d, J 1.7), 8.36 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.14 (1H, tented d, J 8.6), 8.09 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.49 (1H, d, J 8.1), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.4 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.20 - 2.04 (2H, m).

【0458】

実施例25：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.48 (1H, d, J 2.0), 9.07 (1H, d, J 8.1), 8.80 (1H, app. d, J 1.7), 9.77 (1H, dd, J 8.1 and 2.0), 8.23 (1H, tented d, J 8.6), 8.15 - 8.11 (2H, m), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.4 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.21 -

10

20

30

40

50

2.04 (2H, m).

【0459】

実施例26：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (1H, br. d, J 8.1), 8.74 (1H, app. d, J 1.7), 8.17 - 8.09 (3H, m), 7.32 (1H, d, J 8.1), 7.22 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.4 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.20 - 2.04 (2H, m).

10

【0460】

実施例27：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (1H, d, J 2.3), 9.03 (1H, br. d, J 8.1), 8.71 (1H, app. d, J 1.7), 8.32 (1H, dd, J 8.2 and 2.3), 8.13 (1H, tented d, J 8.6), 8.08 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.53 (1H, d, J 8.2), 7.22 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.4 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.34 - 5.29 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 2.27 - 2.21 (1H, m), 2.20 - 2.04 (2H, m), 1.10 - 1.01 (4H, m).

20

【0461】

実施例28：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-イソプロピルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

30

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.21 (1H, d, J 2.3), 9.02 (1H, br. d, J 8.0), 8.73 (1H, app. d, J 1.7), 8.40 (1H, dd, J 8.1 and 2.3), 8.15 (1H, tented d, J 8.6), 8.09 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.52 (1H, d, J 8.1), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.4 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 3.14 (1H, septet, J 6.9), 2.20 - 2.04 (2H, m), 1.29 (6H, d, J 6.9).

【0462】

実施例29：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-エチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(6-エチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

40

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.20 (1H, d, J 2.3), 9.03 (1H, br. d, J 8.1), 8.73 (1H, app. d, J 1.7), 8.39 (1H, dd, J 8.2 and 2.3), 8.15 (1H, tented d, J 8.6), 8.09 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.50 (1H, d, J 8.2), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.4 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 2.86 (2H, q, J 7.6), 2.20 - 2.04 (2H,

50

m), 1.28 (3H, t, J 7.6).

【0463】

実施例30：N-ベンジル-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分としてのベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 9.23 (1H, br. t, J 5.9), 9.10 (1H, d, J 2.0), 8.71 (1H, app. d, J 1.7), 8.62 (1H, app. d, J 2.0), 8.33 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.41 - 7.21 (5H, m), 4.53 (2H, d, J 5.9), 2.44 (3H, app. s).

10

【0464】

実施例31：N-(4-クロロベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として4-クロロベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.23 (1H, br. t, J 5.9), 9.10 (1H, d, J 2.0), 8.72 (1H, app. d, J 1.7), 8.62 (1H, app. d, J 2.0), 8.32 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.42 - 7.36 (4H, AA?BB? m), 4.51 (2H, d, J 5.9), 2.44 (3H, app. s).

20

【0465】

実施例32：N-(4-フルオロベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として4-フルオロベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.22 (1H, br. t, J 5.9), 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.72 (1H, app. d, J 1.7), 8.63 (1H, app. d, J 2.0), 8.32 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.43 - 7.37 (2H, m), 7.20 - 7.14 (2H, m), 4.51 (2H, d, J 5.9), 2.44 (3H, app. s).

30

【0466】

実施例33：N-(4-メトキシベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として4-メトキシベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.15 (1H, br. t, J 5.9), 9.10 (1H, d, J 2.0), 8.71 (1H, app. d, J 1.7), 8.63 (1H, app. d, J 2.0), 8.32 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.06 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.31 - 7.27 (2H, AA?BB? m), 6.92 - 6.88 (2H, AA?BB? m), 4.45 (2H, d, J 5.9), 3.73 (3H, s), 2.44 (3H, app. s).

40

【0467】

実施例34：N-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として3-クロロベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

50

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.26 (1H, br. t, J 5.9), 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.73 (1H, app. d, J 1.7), 8.63 (1H, app. d, J 1.8), 8.33 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.18 (1H, tented d, J 8.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.43 - 7.28 (4H, m), 4.53 (2H, d, J 5.9), 2.44 (3H, app. s).
【0468】

実施例35: N-(3-フルオロベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として3-フルオロベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (1H, br. t, J 5.9), 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.73 (1H, app. d, J 1.7), 8.63 (1H, app. d, J 2.0), 8.32 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.18 (1H, tented d, J 8.6), 8.08 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.42 - 7.36 (1H, m), 7.22 - 7.15 (2H, m), 7.11 - 7.06 (1H, m), 4.54 (2H, d, J 5.9), 2.44 (3H, app. s).

【0469】

実施例36: N-(3-メトキシベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として3-メトキシベンジルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.19 (1H, br. t, J 5.9), 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.72 (1H, app. d, J 1.7), 8.63 (1H, app. d, J 2.0), 8.32 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.26 (1H, t, J 8.1), 6.96 - 6.91 (2H, m), 6.85 - 6.81 (1H, m), 4.50 (2H, d, J 5.9), 3.74 (3H, s), 2.44 (3H, app. s).

【0470】

実施例37: (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-1-アミノインダンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.94 (1H, br. d, J 8.2), 8.74 (1H, app. d, J 1.7), 8.62 (1H, app. d, J 2.0), 8.32 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.10 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.31 - 7.17 (4H, m), 5.64 - 5.57 (1H, m), 3.03 (1H, tented ddd, J 15.9, 8.9 and 3.2), 2.88 (1H, tented dt, J 15.9 and 8.4), 2.53 - 2.44 (1H, m), 2.44 (3H, app. s), 2.03 (1H, dq, J 12.5 and 8.4).

【0471】

実施例38: (R)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(R)-1-アミノインダンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.95 (1H, br. d, J 8.3), 8.74 (1H, app. d, J 1.7), 8.62 (1H, app. d, J 2.0), 8.32 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.10 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.31 - 7.17 (4H, m), 5.64 - 5.57 (1H, m), 3.02 (1H, tented ddd, J 15.9, 8.9 and 3.2), 2.87 (1H, tented dt, J 15.9 and 8.4), 2.53 - 2.44 (1H, m), 2.44 (3H, app. s), 2.02 (1H, dq, J 12.5 and 8.4).

10

20

30

40

50

【0472】

実施例39：N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(1R, 2S)-1-アミノ-2-インダノールを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.84 - 8.83 (1H, m), 8.63 (1H, app. d, J 2.0), 8.48 (1H, br. d, J 8.6), 8.33 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.18 - 8.13 (2H, m), 7.31 - 7.18 (4H, m), 5.50 (1H, dd, J 8.6 and 5.2), 5.15 (1H, br. d, J 4.5), 4.58 - 4.54 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J 16.2 and 5.1), 2.91 (1H, dd, J 16.2 and 1.7), 2.44 (3H, app. s).

10

【0473】

実施例40：N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(1S, 2R)-1-アミノ-2-インダノールを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.84 - 8.83 (1H, m), 8.63 (1H, app. d, J 2.0), 8.48 (1H, br. d, J 8.6), 8.33 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.18 - 8.13 (2H, m), 7.31 - 7.18 (4H, m), 5.50 (1H, dd, J 8.6 and 5.2), 5.15 (1H, br. d, J 4.1), 4.58 - 4.54 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J 16.2 and 5.1), 2.91 (1H, dd, J 16.2 and 1.7), 2.44 (3H, app. s).

20

【0474】

実施例41：N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(1S, 2S)-1-アミノ-2-インダノールを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.94 (1H, br. d, J 8.4), 8.76 (1H, dd, J 1.7 and 0.5), 8.63 (1H, dq, J 2.0 and 0.7), 8.33 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.18 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.5), 8.13 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.25 - 7.14 (4H, m), 5.41 (1H, br. d, J 5.6), 5.36 - 5.32 (1H, m), 4.50 - 4.43 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J 15.5 and 7.2), 2.77 (1H, dd, J 15.5 and 7.7), 2.44 (3H, app. s).

30

【0475】

実施例42：N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(1R, 2R)-1-アミノ-2-インダノールを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (1H, d, J 2.0), 8.93 (1H, br. d, J 8.4), 8.76 (1H, dd, J 1.7 and 0.5), 8.63 (1H, dq, J 2.0 and 0.7), 8.33 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.18 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.5), 8.13 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.25 - 7.14 (4H, m), 5.40 (1H, br. d, J 5.7), 5.36 - 5.32 (1H, m), 4.50 - 4.43 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J 15.5 and 7.2), 2.77 (1H, dd, J 15.5 and 7.7), 2.44 (3H, app. s)

40

50

【0476】

実施例43：N-シクロペンチル-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分としてシクロペンチルアミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.10 (1H, d, J 2.0), 8.66 (1H, dd, J 1.7 and 0.4), 8.62 (1H, app. d, J 2.0), 8.47 (1H, br. d, J 7.2), 8.31 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.14 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.4), 8.02 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 4.31 - 4.22 (1H, m), 2.44 (3H, app. s), 1.97 - 1.85 (2H, m), 1.78 - 1.66 (2H, m), 1.62 - 1.50 (4H, m).

10

【0477】

実施例44：(S)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として(S)-1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.10 (1H, d, J 2.0), 8.94 (1H, br. d, J 8.8), 8.74 (1H, app. d, J 1.7), 8.62 (1H, app. d, J 2.0), 8.32 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.15 (1H, tented d, J 8.6), 8.10 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.27 - 7.11 (4H, m), 5.32 - 5.25 (1H, m), 2.88 - 2.72 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.07 - 1.95 (2H, m), 1.92 - 1.73 (2H, m).

20

【0478】

実施例45：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.10 (1H, d, J 2.0), 9.04 (1H, d, J 8.1), 8.75 (1H, app. d, J 1.7), 8.62 (1H, app. d, J 2.0), 8.31 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.16 (1H, tented d, J 8.6), 8.10 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.21 - 2.04 (2H, m).

30

【0479】

実施例46：2-(5-メチルピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として4-アミノテトラヒドロピランを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.10 (1H, d, J 2.0), 8.67 (1H, app. d, J 1.7), 8.62 (1H, app. d, J 2.0), 8.48 (1H, br. d, J 7.6), 8.31 (1H, tq, J 2.0 and 0.7), 8.15 (1H, tented d, J 8.6), 8.03 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 4.09 - 4.00 (1H, m), 3.93 - 3.87 (2H, m), 3.41 (2H, td, J 11.6 and 2.1), 2.44 (3H, app. s), 1.84 - 1.77 (2H, m), 1.67 - 1.56 (2H, m).

40

【0480】

実施例47：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-(トリフル

50

オロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.58 (1H, d, J 2.0), 9.21 (1H, dq, J 2.0 and 0.9), 9.07 (1H, br. d, J 8.1), 8.80 - 8.87 (2H, m), 8.22 (1H, tented d, J 8.6), 8.13 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.21 - 2.04 (2H, m).

【0481】

実施例48: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

10

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.06 (1H, d, J 2.1), 9.05 (1H, br. d, J 7.8), 8.74 (1H, app. d, J 1.7), 8.59 (1H, d, J 2.1), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.10 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 8.07 (1H, t, J 2.1), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 2.21 - 2.04 (3H, m), 1.12 - 1.07 (2H, m), 0.93 - 0.89 (2H, m).

20

【0482】

実施例49: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-イソプロピルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.12 (1H, d, J 2.1), 9.05 (1H, d, J 8.1), 8.75 (1H, app. d, J 1.7), 8.71 (1H, d, J 2.1), 8.32 (1H, t, J 2.1), 8.18 (1H, tented d, J 8.6), 8.10 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 3.11 (1H, septet, J 7.0), 2.21 - 2.04 (2H, m), 1.33 (6H, d, J 7.0 Hz).

30

【0483】

実施例50: (S)-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(4-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを使用して、スキーム1に従って調製した。

40

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.00 (1H, s), 8.96 (1H, d, J 8.5), 8.75 (1H, app. d, J 1.5), 8.60 (1H, d, J 5.0), 8.18 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.5), 7.50 (1H, d, J 5.0), 7.27 - 7.11 (4H, m), 5.32 - 5.26 (1H, m), 2.89 - 2.69 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.08 - 1.94 (2H, m), 1.93 - 1.73 (2H, m).

【0484】

実施例51: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(4-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを

50

使用して、スキーム 1 に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.04 (1H, br. d, J 8.1), 9.00 (1H, s), 8.76 (1H, app. d, J 1.7), 8.60 (1H, d, J 5.0), 8.19 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.50 (1H, d, J 5.0), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.21 - 2.04 (2H, m).

【0485】

実施例 52: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) 8.70 (1H, app. d, J 1.7), 8.45 (1H, d, J 5.1), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.08 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.30 (1H, d, J 5.1), 7.22 - 7.13 (2H, m), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.30 (1H, app. t, J 6.1), 4.34 - 4.20 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.20 - 2.03 (5H, m). [Amide NH lost to deuterium exchange.] 重水素置換によりアミドNHは失われた。

【0486】

実施例 53: (S)-2-(5-クロロピリジン-3-イル)-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(5-クロロピリジン-3-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.25 (1H, d, J 1.9), 9.06 (1H, br. d, J 8.1), 8.85 (1H, d, J 2.3), 8.78 (1H, app. d, J 1.7), 8.60 (1H, app. t, J 2.1), 8.19 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.21 - 2.04 (2H, m).

【0487】

実施例 54: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(ピリジン-4-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.06 (1H, br. d, J 8.1), 8.82 - 8.80 (2H, m), 8.78 (1H, app. d, J 1.7), 8.21 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 8.07 - 8.06 (2H, m), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.21 - 2.04 (2H, m).

【0488】

実施例 55: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(3-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.07 (1H, br. d, J 8.

1), 8.78 (1H, app. d, J 1.7), 8.70 (1H, s), 8.63 (1H, d, J 5.1), 8.22 (1H, tented d, J 8.6), 8.13 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.87 (1H, d, J 5.1), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.21 - 2.04 (2H, m).

【0489】

実施例56: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(2-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (1H, br. d, J 8.1), 8.77 (1H, app. d, J 1.7), 8.67 (1H, d, J 5.2), 8.19 (1H, tented d, J 8.6), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.95 - 7.93 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J 5.2 and 1.6), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.21 - 2.04 (2H, m).

【0490】

実施例57: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.96 (1H, br. d, J 8.1), 8.62 (1H, app. d, J 1.6), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.97 (1H, tented d, J 8.6), 7.21 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.34 - 5.27 (1H, m), 4.35 - 4.23 (2H, m), 3.93 (3H, s), 2.20 - 2.03 (2H, m).

【0491】

実施例58: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (1H, br. d, J 8.1), 8.76 (1H, app. d, J 1.7), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.11 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.51 (1H, s), 7.22 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.24 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.20 - 2.04 (2H, m).

【0492】

実施例59: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.97 (1H, br. d, J 8.1), 8.64 (1H, app. dd, J 1.7 and 0.5), 8.04 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 8.00 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.5), 7.21 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1

10

20

30

40

50

H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.34 - 5.29 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 3.77 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.20 - 2.03 (2H, m).

【0493】

実施例60：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.97 (1H, br. d, J 8.1), 8.62 (1H, app. d, J 1.7), 8.48 (1H, s), 8.03 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.97 (1H, tented d, J 8.6), 7.21 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.34 - 5.29 (1H, m), 4.35 - 4.23 (2H, m), 3.85 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.20 - 2.03 (2H, m).

10

【0494】

実施例61：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ2で(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸を使用し、アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して、スキーム1に従って調製した。

20

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.97 (1H, d, J 8.1), 8.62 (1H, app. d, J 1.7), 8.03 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 8.01 (1H, s), 7.98 (1H, tented d, J 8.6), 7.21 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.34 - 5.29 (1H, m), 4.35 - 4.23 (2H, m), 3.84 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.20 - 2.03 (2H, m).

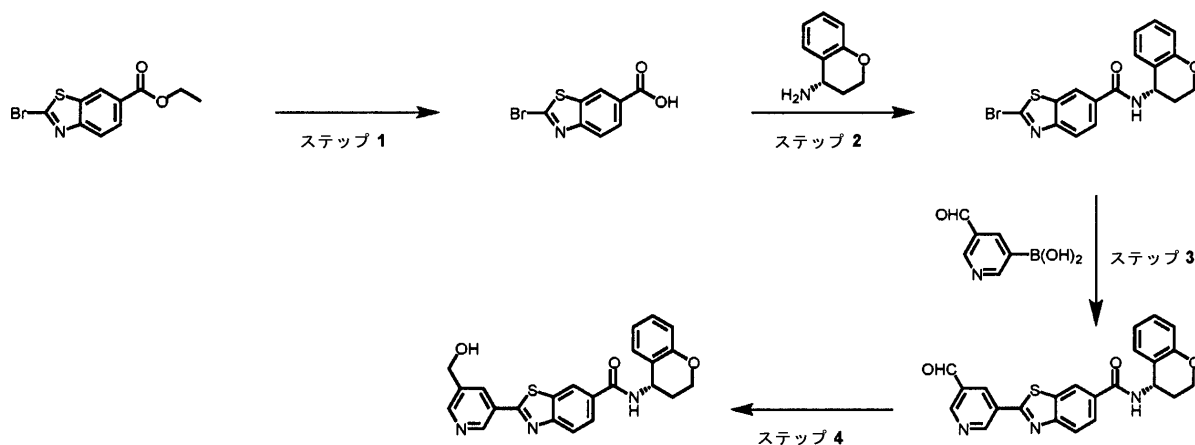
【0495】

実施例62：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

30

【0496】

【化45】



実施例62

スキーム2

40

【0497】

ステップ1 (スキーム2) : エステル加水分解

50

2.3 : 1 v / v THF / H₂O (基質中 0.35 M) 中のエチル 2-ブロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (スキーム 1、ステップ 1 のように調製) (1 当量) の攪拌混合物に、LiOH · H₂O (1.5 当量) を添加した。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、氷冷水で希釈し、1.5 N 塩酸で酸性化した (pH 3-4 まで)。沈殿した固体を濾過により収集し、ジエチルエーテルおよび n-ペンタンで洗浄し、乾燥させて、2-ブロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボンをオフホワイトの固体として得た (収率 95%)。

【0498】

ステップ 2 (スキーム 2) : アミドカップリング

DMF (基質中 0.39 M) 中の 2-ブロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (1.0 当量) の攪拌溶液に 0°C で n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体 (EtOAc 中 50%; 2.0 当量)、DIPEA (4.0 当量) および (S)-クロマン-4-アミン (2.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、氷冷水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。後者をフラッシュカラムクロマトグラフィー (80-100% EtOAc / 石油エーテル) で処理し、標的物質を含む画分を合わせて蒸発させ、(S)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た (収率 65%)。

10

【0499】

ステップ 3 (スキーム 2) : スズキカップリング

4 : 1 v / v 1, 4-ジオキサン / H₂O (基質中 0.51 M) 中の (S)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (1.0 当量) の攪拌脱気混合物に、Ar 下、5-ホルミルピリジン-3-イル) ボロン酸 (1.5 当量)、Na₂CO₃ (2.0 当量) および PdCl₂ (dppf) DCM 錯体 (10 モル%) を添加した。反応混合物を Ar 下で 16 時間加熱還流し、次いで冷却し、セライト (登録商標) を通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を水、続いてブラインで洗浄し、次いで乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40-60% EtOAc / ヘキサン) で処理し、標的物質を含む画分を合わせて蒸発させ、(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-ホルミルピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た (収率 45%)。

20

30

【0500】

実施例 62 に至るステップ 4 (スキーム 2) : アルデヒドの還元

THF (基質中 0.51 M) 中の (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-ホルミルピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (1.0 当量) に 0°C で、水素化ホウ素ナトリウム (1.5 当量) を一度に加えた。混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、さらに 1 時間攪拌した (TLC によって監視した)。混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc で希釈し、EtOAc 混合物を水、続いてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて粗生成物を得、これを分取 HPLC で処理して、(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た (収率 33%)。

40

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.18 (1H, d, J 2.1), 9.05 (1H, br. d, J 8.1), 8.76 (1H, app. d, J 1.7), 8.71 (1H, d, J 1.9), 8.42 - 8.41 (1H, m), 8.17 (1H, tented d, J 8.6), 8.11 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.55 (1H, t, J 5.7), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.68 (2H, d, J 5.7), 4.36 - 4.23 (2H, m), 2.20 - 2.03 (2H, m).

【0501】

50

実施例 63: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ 1: ボロン酸エステルの調製

1, 4-ジオキサン(基質中 0.1 M)中の 3-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)ピリジン(1.0 当量)、ビスピナコラトジボロン(3.0 当量)および KOAc(3.0 当量)を 15 分間、N₂ ガスでパージした。Pd(dppf)Cl₂·DCM(10 モル%)を添加し、反応混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した(TLC によって監視した)。反応完了後、混合物を冷却し、セライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を蒸発させて、粗製の(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸エステルを茶色のゴム状固体として得、これを次のステップで直接使用した。

10

【0502】

ステップ 2: スズキカップリング

9:1 v/v 1, 4-ジオキサン/H₂O(基質中 0.1 M)中の(S)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(1.0 当量; スキーム 2 に記載のとおり調製)の脱気溶液に、N₂ 下に、(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸エステル(1.5 当量)、Na₂CO₃(3.0 当量)、および Pd(dppf)Cl₂·DCM(10 モル%)を加えた。反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した(TLC により監視)。反応終了後、混合物を冷却し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を水で希釈し、DCM で抽出した。抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて粗生成物を得、これを分取 HPLC で処理して、(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た。

20

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.47 - 9.45 (1H, m), 9.07 (1H, br. d, J 8.1), 9.01 - 9.00 (1H, m), 8.78 (1H, dd, J 1.7 and 0.4), 8.68 - 8.66 (1H, m), 8.21 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.4), 8.12 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 7.31 (1H, t, ²J_{HF} 55.0), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 2.21 - 2.04 (2H, m).

【0503】

30

実施例 64: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

3-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)ピリジンの代わりに 3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)ピリジンを使用して、実施例 63 に記載のように調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.41 (1H, app. d, J 2.2), 9.07 (1H, br. d, J 8.1), 8.78 (1H, dd, J 1.7 and 0.5), 8.69 (1H, dd, J 8.1 and 2.2), 8.21 (1H, dd, J 8.6 and 0.5), 8.12 (1H, dd, J 8.6 and 1.7), 7.92 (1H, d, J 8.1), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 7.10 (1H, t, ²J_{HF} 54.7), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 - 5.30 (1H, m), 4.36 - 4.23 (2H, m), 2.20 - 2.04 (2H, m).

40

【0504】

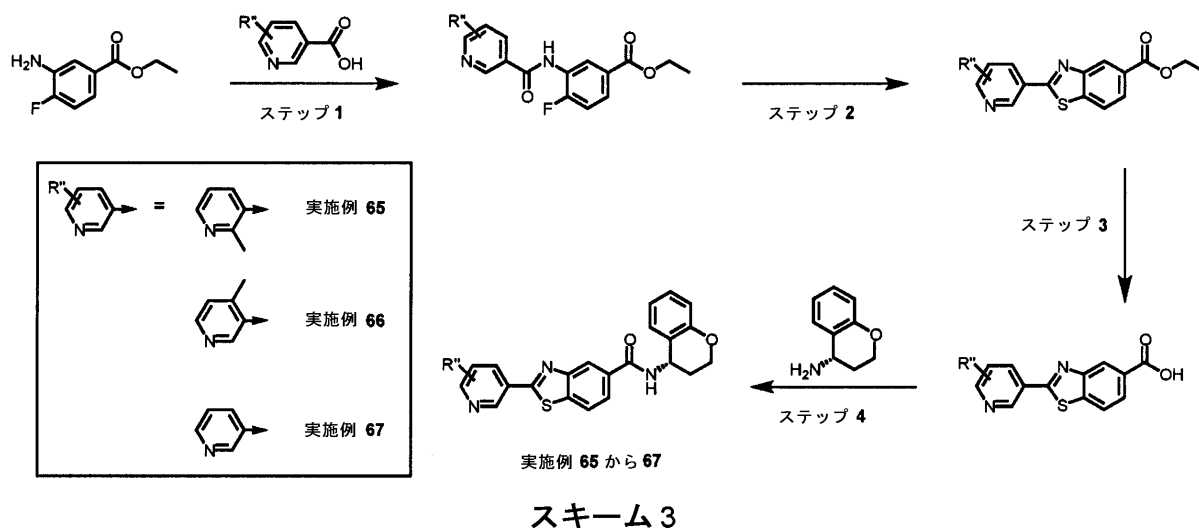
例 65 - 67

実施例 65 - 67 は、スキーム 3 に示す経路に従って調製することができる。

スキーム 3

【0505】

【化 4 6】



10

【0506】

ステップ 1 (スキーム 3) : 4-フルオロ-3-(ニコチンアミド)安息香酸エチル中間体の合成

20

DMF (基質中 0.1 M) 中のニコチン酸誘導体 (1.2 当量) の攪拌溶液に 0℃ で HATU (1.5 当量)、DIPEA (2.0 当量) および 3-アミノ-4-フルオロ安息香酸エチル (1.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣を DCM で希釈し、得られた溶液を水、続いてブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させてニコチンアミド誘導体を得、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。

【0507】

ステップ 2 (スキーム 3) : エチル 2-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキシレート中間体の合成

30

ステップ 1 からの 4-フルオロ-3-(ニコチンアミド)安息香酸エチル誘導体 (1.0 当量) のトルエン (基質中 0.1 M) 溶液に、ローソン試薬 (1.5 当量) を加えた。反応混合物を還流下で 24 時間攪拌した (LCMS によって監視した)。出発物質が消費された後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を DCM で希釈し、得られた溶液を水、続いてブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / DCM 溶離液系) で処理した。生成物を含む画分を合わせ、蒸発させて固体を得、それをジエチルエーテルでトリチュレートし、乾燥させて、エチル 2-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキシレート誘導体をオフホワイトの固体として得た。

【0508】

ステップ 3 (スキーム 3) : 2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-5-カルボン酸中間体の合成

40

ステップ 2 からのエチル 2-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキシレート誘導体の 3 : 1 : 1 v / v / v THF / MeOH / H₂O (基質中 0.1 M) 溶液中へ、LiOH · H₂O (2.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を氷冷水で希釈し、得られた溶液をクエン酸で酸性化し (pH 4-5 に)、次いで DCM で抽出した。抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて、2-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボン酸誘導体をオフホワイトの固体として得た。これをさらに精製せずに次のステップで使用した。

【0509】

50

実施例 65 - 67 につながるステップ 4 (スキーム 3) : 一般的なアミドカップリング手順

ステップ 3 からの 2 - (ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - カルボン酸誘導体 (1.0 当量) の DMF (基質中 0.1 M) 溶液に、0 °C で、n - プロピルホスホン酸無水物環状三量体 (EtOAc 中 50 % ; 2.0 当量)、DIPEA (4.0 当量) および (S) - クロマン - 4 - アミン (2.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度にし、16 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を氷冷水で希釈し、DCM で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて残留物を得、これを分取 HPLC で処理して、生成物をオフホワイトの固体として得た。

【0510】

実施例 65 : (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - カルボキサミド

スキーム 3 のステップ 1 で 2 - メチルニコチン酸を使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (1H, br. d, J 8.2), 8.70 (1H, app. d, J 1.6), 8.64 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.30 (1H, tented d, J 8.4), 8.23 (1H, dd, J 7.9 and 1.6), 8.06 (1H, tented dd, J 8.4 and 1.6), 7.47 (1H, dd, J 7.9 and 4.8), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.36 - 5.31 (1H, m), 4.37 - 4.23 (2H, m), 2.8 (3H, s), 2.21 - 2.05 (2H, m).

【0511】

実施例 66 : (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - カルボキサミド

スキーム 3 のステップ 1 で 4 - メチルニコチン酸を使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.12 (1H, br. d, J 8.1), 8.99 (1H, s), 8.70 (1H, app. d, J 1.6), 8.60 (1H, d, J 5.0), 8.31 (1H, tented d, J 8.4), 8.07 (1H, tented dd, J 8.4 and 1.6), 7.50 (1H, app. d, J 5.0), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.36 - 5.31 (1H, m), 4.37 - 4.23 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.21 - 2.05 (2H, m).

【0512】

実施例 67 : (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - カルボキサミド

スキーム 3 のステップ 1 でニコチン酸を使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.29 (1H, dd, J 2.3 and 0.7), 9.09 (1H, br. d, J 8.1), 8.78 (1H, dd, J 4.8 and 1.6), 8.68 (H, dd, J 1.7 and 0.4), 8.47 (1H, ddd, J 8.0, 2.3 and 1.6), 8.29 (1H, tented d, J 8.4 and 0.4), 8.05 (1H, tented dd, J 8.4 and 1.7), 7.64 (1H, ddd, J 8.0, 4.8 and 0.7), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.18 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.82 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.36 - 5.31 (1H, m), 4.37 - 4.23 (2H, m), 2.21 - 2.05 (2H, m).

【0513】

例 68 - 79

実施例 68 - 79 は、スキーム 4 に示す経路に従って調製することができる。

スキーム 4

【0514】

10

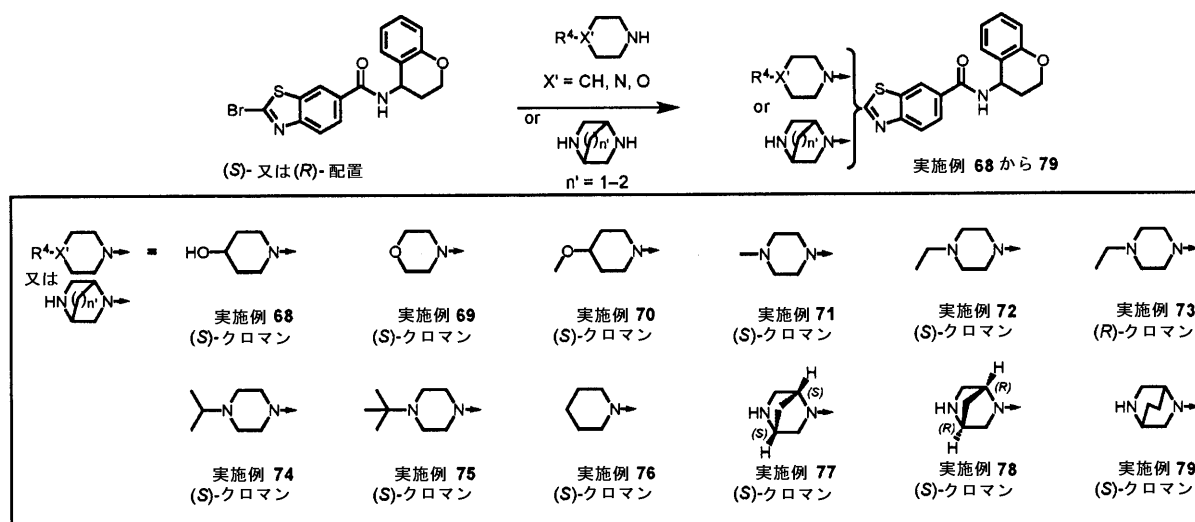
20

30

40

50

【化 4 7】



スキーム 4

【0515】

ブッフヴァルト・ハートウィッヒカップリングによる実施例 68 - 79 の調製 (スキーム 4)

(S)-または(R)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド [1.0 当量; 2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸と(S)-または(R)-クロマン-4-アミンからスキーム 2 のように調製] のトルエン (基質中 0.067 M) の脱気溶液へ、Ar 下、アミン誘導体 (1.5 当量)、 Cs_2CO_3 (2.0 当量)、(rac)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (20 モル%) および PdOAc₂ (10 モル%) を加えた。反応混合物を 110℃ で 16 時間攪拌した (LCMS によって監視した)。次いで、混合物を周囲温度まで冷却し、真空中で濃縮し、セライト (登録商標) を通して濾過し、10% MeOH / DCM で洗浄した。濾液を蒸発させて残渣を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (50-100% EtOAc / 石油エーテル) で処理して、所望の生成物を得た。

【0516】

実施例 68: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

(S)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドおよびアミン成分として 4-ヒドロキシピペリジンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.75 (1H, br. d, J 8.2), 8.32 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.43 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.94 (1H, br. s), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.90 - 3.82 (2H, m), 3.82 - 4.74 (1H, m), 3.43 - 3.35 (2H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.53 - 1.42 (2H, m).

【0517】

実施例 69: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-モルホリノベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

(S)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドおよびアミン成分としてモルホリンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.78 (1H, br. d, J 8.

2), 8.36 (1H, app. d, J 1.7), 7.88 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.48 (1H, tented d, J 8.5), 7.21 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.75 - 3.71 (4H, m), 3.61 - 3.57 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m).

【0518】

実施例70：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

(S)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドおよびアミン成分として4-メトキシピペリジンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.75 (1H, br. d, J 8.2), 8.32 (1H, app. d, J 1.7), 7.86 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.44 (1H, tented d, J 8.5), 7.19 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.84 - 3.77 (2H, m), 3.52 - 3.40 (3H, m), 3.29 (3H, s), 2.16 - 2.00 (2H, m), 1.99 - 1.90 (2H, m), 1.61 - 1.51 (2H, m).

10

【0519】

実施例71：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

(S)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドおよびアミン成分として1-メチルピペラジンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.76 (1H, br. d, J 8.1), 8.34 (1H, app. d, J 1.6), 7.86 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.46 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.64 - 3.56 (4H, m), 2.48 - 2.42 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.16 - 2.00 (2H, m).

20

【0520】

実施例72：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

(S)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドおよびアミン成分として1-エチルピペラジンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.76 (1H, br. d, J 8.2), 8.34 (1H, app. d, J 1.7), 7.86 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.46 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.62 - 3.56 (4H, m), 2.53 - 2.49 (4H, m), 2.39 (2H, q J 7.1), 2.16 - 2.00 (2H, m), 1.03 (3H, t, J 7.1).

30

【0521】

実施例73：(R)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

(R)-2-ブロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドおよびアミン成分として1-エチルピペラジンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.76 (1H, br. d, J 8.2), 8.34 (1H, app. d, J 1.7), 7.86 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.46 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.62 - 3.56 (4H, m), 2.53 - 2.49 (4H, m), 2.39 (2H, q J 7.1), 2.16 - 2.00 (2H, m), 1.03 (3H, t, J 7.1).

40

【0522】

実施例74：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

50

(S) - 2 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミドおよびアミン成分として 1 - イソプロピルピペラジンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.75 (1H, br. d, J 8.2), 8.33 (1H, app. d, J 1.6), 7.86 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.60 - 3.55 (4H, m), 2.73 (1H, septet, J 6.6), 2.59 - 2.54 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m), 0.99 (6H, d, J 6.6).

【0523】

実施例 75 : (S) - 2 - (4 - (tert - ブチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

10

(S) - 2 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミドおよびアミン成分として 1 - (tert - ブチル) ピペラジンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.76 (1H, br. d, J 8.2), 8.33 (1H, app. d, J 1.6), 7.86 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.59 - 3.53 (4H, m), 2.65 - 2.59 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m), 1.04 (9H, s).

【0524】

20

実施例 76 : (S) - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

(S) - 2 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミドおよびアミン成分としてピペリジンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.74 (1H, br. d, J 8.2), 8.31 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.42 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.62 - 3.56 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m), 1.69 - 1.55 (6H, m).

【0525】

30

実施例 77 : 2 - ((1S, 4S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ((S) - クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

(S) - 2 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミドおよびアミン成分として (1S, 4S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.73 (1H, br. d, J 8.1), 8.31 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.43 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.52 (1H, br. s), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.71 (1H, app. s), 3.57 (1H, dd, J 9.1 and 1.6), 2.96 - 2.89 (2H, m), 2.57 - 2.44 (2H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m), 1.88 (1H, app. d, J 9.4), 1.73 (1H, app. d, J 9.4).

40

【0526】

実施例 78 : 2 - ((1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - N - ((S) - クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

(S) - 2 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミドおよびアミン成分として (1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタンを使用して調製した。

50

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 8.20 (1H, app. d, J 1.8), 7.83 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.8), 7.47 (1H, tented d, J 8.5), 7.23 (1H, app. d, J 7.6), 7.15 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.89 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.35 (1H, t, J 6.1), 4.69 - 4.58 (1H, m), 4.34 - 4.24 (2H, m), 3.89 (1H, app. s), 3.69 (1H, dd, J 9.6 and 2.0), 3.50 - 3.43 (1H, m), 3.11 - 3.04 (2H, m), 2.27 - 2.11 (2H, m), 2.05 (1H, app. d, J 10.2), 1.89 (1H, app. d, J 10.2). [Amide NH and amine NH lost to deuterium exchange.]

アミドNHおよびアミンNHは重水素置換により失われた。

【0527】

10

実施例79：2-（2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル）-N-（（S）-クロマン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

（S）-2-ブロモ-N-（クロマン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドおよびアミン成分として2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.73 (1H, br. d, J 8.2), 8.32 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.42 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.70 - 3.51 (2H, m), 3.21 - 3.14 (1H, m), 3.11 - 3.06 (1H, m), 3.06 - 2.98 (1H, m), 2.64 - 2.46 (1H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m), 2.00 - 1.69 (5H, m).

20

【0528】

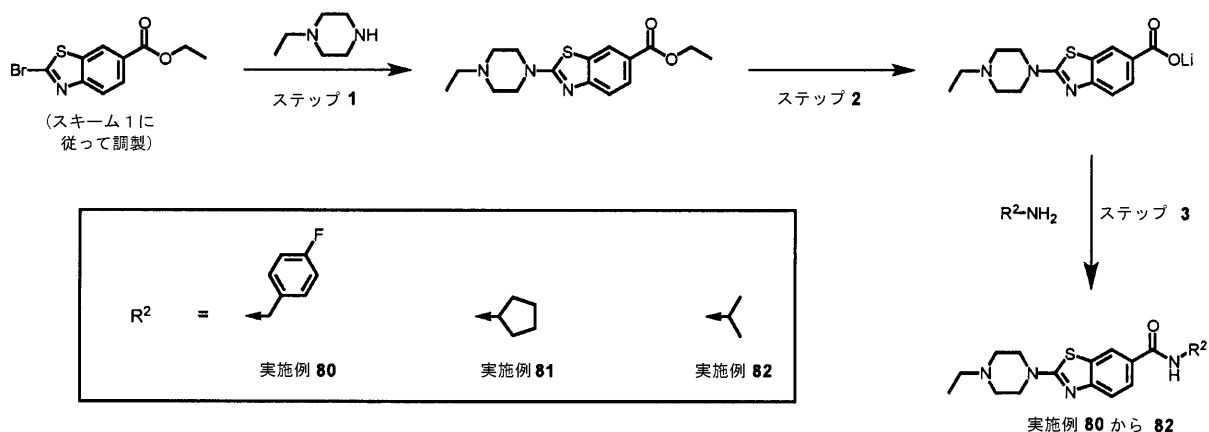
例80-82

実施例80-82は、スキーム5に示す経路に従って調製することができる。

スキーム5

【0529】

【化48】



30

スキーム5

40

【0530】

ステップ1（スキーム5）：エチル2-（4-エチルピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの合成

アセトニトリル（基質中0.07M）中のエチル2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート（1.0当量；スキーム1のように調製した）の攪拌溶液に K_2CO_3 （3.0当量）および1-エチルピペラジン（2.0当量）を加えた。反応混合物を80℃で16時間加熱し（TLCで監視）、次いで真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた混合物をDCMで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（ Na_2S

50

O₄)、蒸発させて残留物を得、これを石油エーテルでトリチュレートし、乾燥させて、エチル 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートをオレンジ色の固体として得た(収率 81%)。

【0531】

ステップ 2 (スキーム 5) : 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸リチウム塩の合成

エチル 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート (1.0 当量) と 1.9 : 1 : 1 v/v/v THF/MeOH/H₂O (基質中の 0.091 M) との混合物に LiOH·H₂O (1.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で蒸発乾固した。残留物を石油エーテルでトリチュレートし、乾燥させて、2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸リチウム塩をオレンジ色の固体として得た(収率 96%)。

10

【0532】

実施例 80-82 につながるステップ 3 (スキーム 5) : アミドカップリングの一般手順

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸リチウム塩 (1.0 当量) と DCM (基質中 0.1 M) との混合物へ 0℃で、n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体 (EtOAc 中 50%; 2.0 当量) および DIPEA (4.0 当量) を添加した。混合物を 0℃で 15 分間攪拌した後、アミン成分 (1.2 当量) を添加した。反応混合物を周囲温度にし、16 時間攪拌し、次いで DCM で希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて残渣を得、これを分取 HPLC で処理して、標的アミドを得た。

20

【0533】

実施例 80 : 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として 4-フルオロベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8.19 (1H, dd, J 1.8 and 0.4), 7.81 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.8), 7.50 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.4), 7.40 - 7.35 (2H, m), 7.08 - 7.02 (2H, m), 4.55 (2H, s), 3.72 - 3.67 (4H, m), 2.65 - 2.61 (4H, m), 2.52 (2H, q, J 7.2), 1.15 (3H, t, J 7.2). [Amide NH lost to deuterium exchange.] アミド NH は重水素置換により失われた。

30

【0534】

実施例 81 : N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてシクロペンチルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8.15 (1H, app. d, J 1.8), 7.77 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.8), 7.48 (1H, tented d, J 8.5), 4.36 - 4.29 (1H, m), 3.72 - 3.67 (4H, m), 2.66 - 2.61 (4H, m), 2.52 (2H, q, J 7.2), 2.08 - 1.98 (2H, m), 1.85 - 1.72 (2H, m), 1.72 - 1.54 (4H, m), 1.15 (3H, t, J 7.2). [Amide NH lost to deuterium exchange.] アミド NH は重水素置換により失われた。

40

【0535】

実施例 82 : 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてイソプロピルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.25 (1H, app. d, J 1.8), 8.12 (1H, d, J 7.7), 7.78 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.8), 7.44 (1H, tented d, J 8.5), 4.15 - 4.03 (1H, m), 3.61 - 3.56 (4H, m), 2.52 - 2.47 (4H, m), 2.39 (2H, q, J 7.2), 1.16 (6H, d, J 6.1), 1.03 (3H, t, J 7.2).

50

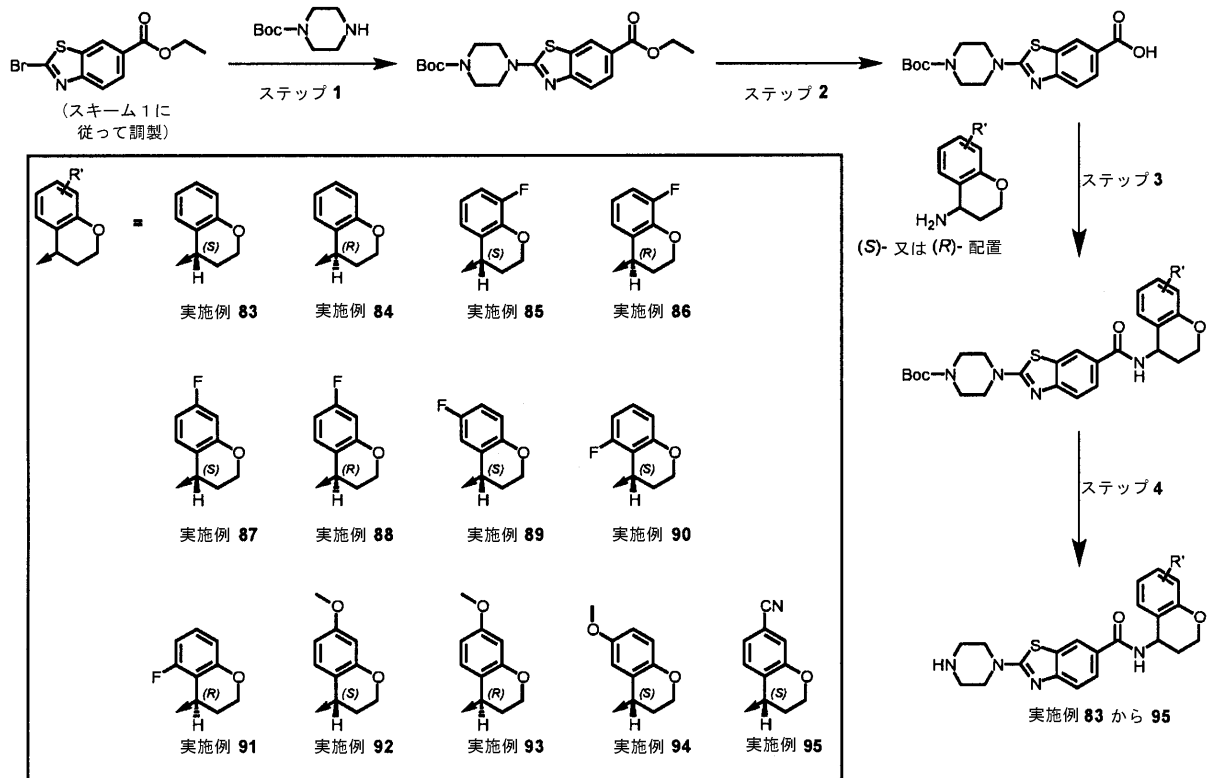
【0536】

例 83-95

実施例 83-95 は、以下のスキーム 6 に示す経路に従って調製することができる。

【0537】

【化 49】



スキーム 6

【0538】

ステップ 1 (スキーム 6) : エチル 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの合成

トルエン (基質中 0.12 M) 中の、エチル 2-プロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.0 当量; スキーム 1 のように調製) の脱気混合物に、Ar 下で、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.5 当量)、Cs₂CO₃ (2.0 当量)、(rac)-2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフル (30 モル%) および PdOAc₂ (10 モル%) を加えた。反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した (LCMS によって監視した)。次いで、混合物を周囲温度まで冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水で希釈し、DCM で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (30-35 % EtOAc / ヘキサン溶離液) で処理した。生成物を含む画分を合わせ、蒸発させて、エチル 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートを褐色固体として得た (収率 73 %)。

【0539】

ステップ 2 (スキーム 6) : 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸の合成

2 : 2 : 1 v / v / v THF (基質中 0.21 M) 中のエチル 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.0 当量) の混合物に LiOH · H₂O (2.0 当量) を加えた。反応混

合物を周囲温度で16時間攪拌し（TLCによって監視した）、次いで蒸発させた。残渣を氷冷水で希釈し、1.5N塩酸で酸性化して固体を沈殿させ、これを濾過により収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、2-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸をオフホワイトの固体として得た（収率99%）。

【0540】

ステップ3（スキーム6）：tert-ブチル（R）／（S）-4-（6-（クロマン-4-イルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート誘導体の合成

DCM（基質中0.05M）中の2-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸（1.0当量）の溶液に0℃で、n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体（EtOAc中50%；2.0当量）およびDIPEA（4.0当量）を加えた。混合物を0℃で15分間攪拌した後、（R）-または（S）-クロマン-4-アミン成分（1.2当量；一般手順1に従って調製）を添加した。反応混合物を周囲温度にし、16時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、蒸発させて残留物を得、これを分取HPLCで処理して、tert-ブチル（R）／（S）-4-（6-（クロマン-4-イルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート誘導体を、オフホワイトの固体として得た。

【0541】

ステップ4（スキーム6）：（R）／（S）-N-（クロマン-4-イル）-2-（ピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体の合成

DCM（基質中0.1M）中のtert-ブチル（R）／（S）-4-〔6-（クロマン-4-イルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（1.0当量）の攪拌溶液に、0℃でジエチルエーテル中の2N HCl（5.0当量のHCl）を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した（TLCによって監視した）。出発物質が消費された後、混合物を蒸発させ、得られた残渣をヘキサンでトリチュレートし、次いで凍結乾燥して、（R）／（S）-N-（クロマン-4-イル）-2-（ピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの塩酸塩の誘導体をオフホワイトの固体として得た。塩酸塩は任意に、水性塩基と有機溶媒との間で分配することによって脱塩され得、有機相は乾燥され（Na₂SO₄）、蒸発され、遊離塩基の形態で得られる。

【0542】

実施例83：（S）-N-（クロマン-4-イル）-2-（ピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、（S）-クロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.32 (2H, br. s), 8.80 (1H, br. d, J 8.2), 8.40 (1H, app. d, J 1.7), 7.90 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.13 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.88 - 3.82 (4H, m), 3.30 - 3.23 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m).

【0543】

実施例84：（R）-N-（クロマン-4-イル）-2-（ピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、（R）-クロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.75 (1H, br. d, J 8.1), 8.32 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.44 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.86 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.79 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.30 - 5.25 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m),

3.54 - 3.49 (4H, m), 2.83 - 2.78 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m).

【0544】

実施例85：(S)-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、(S)-8-フルオロクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.36 (2H, br. s), 8.85 (1H, br. d, J 8.2), 8.39 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.14 - 7.06 (1H, m), 7.03 - 6.97 (1H, m), 6.88 - 6.80 (1H, m), 5.34 - 5.28 (1H, m), 4.43 - 4.29 (2H, m), 3.88 - 3.81 (4H, m), 3.30 - 3.21 (4H, m), 2.21 - 2.04 (2H, m).

10

【0545】

実施例86：(R)-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、(R)-8-フルオロクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.35 (2H, br. s), 8.84 (1H, br. d, J 8.1), 8.39 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.14 - 7.06 (1H, m), 7.03 - 6.97 (1H, m), 6.88 - 6.80 (1H, m), 5.34 - 5.28 (1H, m), 4.43 - 4.29 (2H, m), 3.88 - 3.81 (4H, m), 3.30 - 3.21 (4H, m), 2.21 - 2.04 (2H, m).

20

【0546】

実施例87：(S)-N-(7-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、(S)-7-フルオロクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.32 (2H, br. s), 8.77 (1H, br. d, J 8.1), 8.39 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.21 (1H, dd, J 8.5 and 6.9), 6.72 (1H, td, J 8.5 and 2.6), 6.67 (1H, dd, J 10.6 and 2.6), 5.27 - 5.22 (1H, m), 4.35 - 4.24 (2H, m), 3.87 - 3.81 (4H, m), 3.31 - 3.22 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m).

30

【0547】

実施例88：(R)-N-(7-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、(R)-7-フルオロクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.31 (2H, br. s), 8.78 (1H, br. d, J 8.1), 8.39 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.21 (1H, dd, J 8.5 and 6.9), 6.72 (1H, td, J 8.5 and 2.6), 6.67 (1H, dd, J 10.6 and 2.6), 5.27 - 5.22 (1H, m), 4.35 - 4.24 (2H, m), 3.88 - 3.81 (4H, m), 3.30 - 3.22 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m).

40

【0548】

実施例89：(S)-N-(6-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、(S)-6-フルオロクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.28 (2H, br. s), 8.83 (1H, br. d, J 8.1), 8.40 (1H, app. d, J 1.7), 7.90 (1H, tented

50

dd, J 8.5 and 1.7), 7.53 (1H, tented d, J 8.5), 7.06 - 6.95 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J 8.9 and 4.9), 5.29 - 5.24 (1H, m), 4.33 - 4.19 (2H, m), 3.87 - 3.81 (4H, m), 3.30 - 3.23 (4H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m).

【0549】

実施例90：(S)-N-(5-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジーン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、(S)-5-フルオロクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.84 (1H, br. d, J 7.3), 8.30 (1H, app. d, J 1.7), 7.83 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.42 (1H, tented d, J 8.5), 7.23 (1H, td, J 8.2 and 6.9), 6.75 - 6.69 (2H, m), 5.35 - 5.29 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.53 - 3.48 (4H, m), 2.82 - 2.77 (4H, m), 2.09 - 1.93 (2H, m).

10

【0550】

実施例91：(R)-N-(5-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジーン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で、(R)-5-フルオロクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.81 (1H, br. d, J 7.4), 8.30 (1H, app. d, J 1.7), 7.83 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.42 (1H, tented d, J 8.5), 7.23 (1H, td, J 8.2 and 6.9), 6.74 - 6.68 (2H, m), 5.35 - 5.29 (1H, m), 4.34 - 4.20 (2H, m), 3.53 - 3.48 (4H, m), 2.82 - 2.77 (4H, m), 2.09 - 1.93 (2H, m).

20

【0551】

実施例92：(S)-N-(7-メトキシクロマン-4-イル)-2-(ピペラジーン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で(S)-7-メトキシクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.65 (1H, br. d, J 8.1), 8.32 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.43 (1H, tented d, J 8.5), 7.07 (1H, d, J 8.5), 6.49 (1H, dd, J 8.5 and 2.2), 6.36 (1H, d, J 2.2), 5.22 - 5.17 (1H, m), 4.32 - 4.17 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.55 - 3.49 (4H, m), 2.85 - 2.78 (4H, m), 2.13 - 1.95 (2H, m).

30

【0552】

実施例93：(R)-N-(7-メトキシクロマン-4-イル)-2-(ピペラジーン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で(R)-7-メトキシクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.66 (1H, br. d, J 8.2), 8.31 (1H, app. d, J 1.7), 7.84 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.43 (1H, tented d, J 8.5), 7.07 (1H, d, J 8.5), 6.48 (1H, dd, J 8.5 and 2.2), 6.36 (1H, d, J 2.2), 5.22 - 5.17 (1H, m), 4.32 - 4.17 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.54 - 3.48 (4H, m), 2.84 - 2.77 (4H, m), 2.13 - 1.95 (2H, m).

40

【0553】

実施例94：(S)-N-(6-メトキシクロマン-4-イル)-2-(ピペラジーン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム6のステップ3で(S)-6-メトキシクロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.37 (2H, br. s), 8.79 (1H, br. d, J 8.1), 8.40 (1H, app. d, J 1.7), 7.90 (1H, tented

50

dd, J 8.5 and 1.7), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 6.79 - 6.72 (3H, m), 5.27 - 5.22 (1H, m), 4.28 - 4.21 (1H, m), 4.21 - 4.13 (1H, m), 3.87 - 3.22 (4H, m), 3.63 (3H, s), 3.30 - 2.22 (4H, m), 2.14 - 1.97 (2H, m).

【0554】

実施例 95 : (S) - N - (7 - シアノクロマン - 4 - イル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

スキーム 6 のステップ 3 で (S) - 7 - シアノクロマン - 4 - アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.81 (1H, br. d, J 8.2), 8.31 (1H, app. d, J 1.8), 7.84 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.8), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 7.38 - 7.35 (1H, m), 7.32 - 7.29 (2H, m), 5.37 - 5.31 (1H, m), 4.40 - 4.29 (2H, m), 3.54 - 3.49 (4H, m), 2.83 - 2.78 (4H, m), 2.55 (1H, br. s), 2.19 - 2.04 (2H, m).

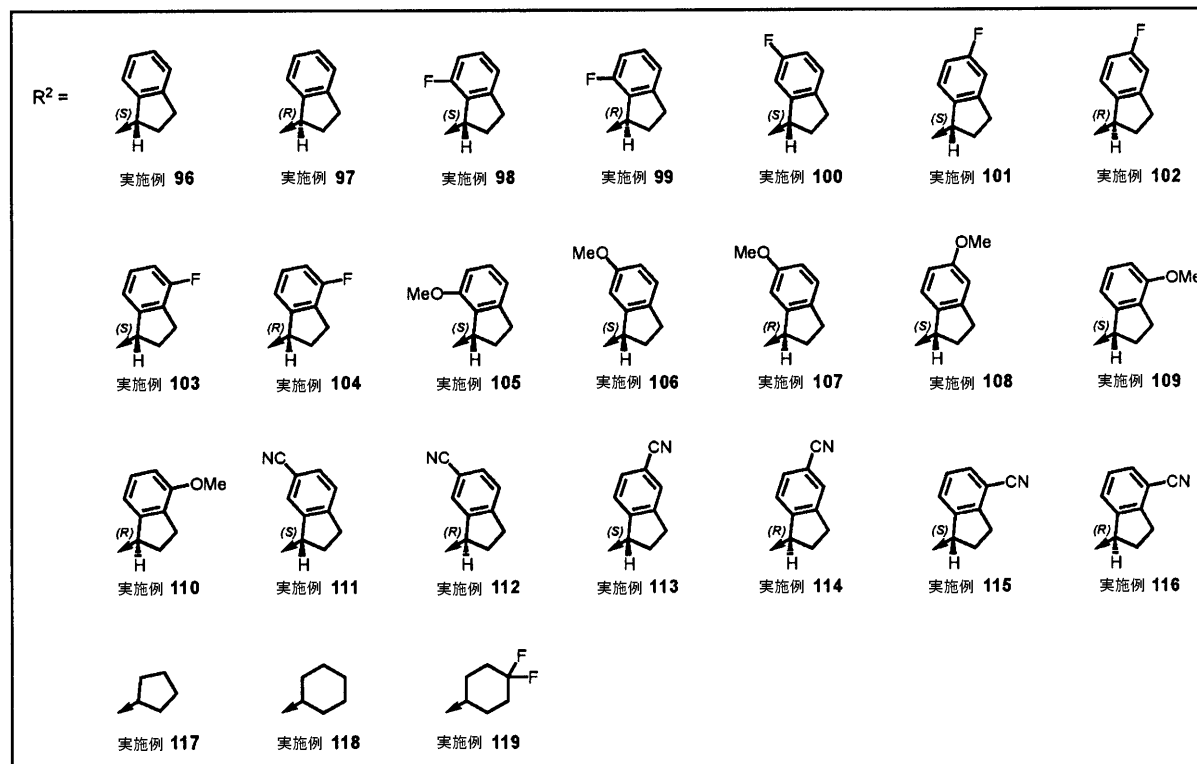
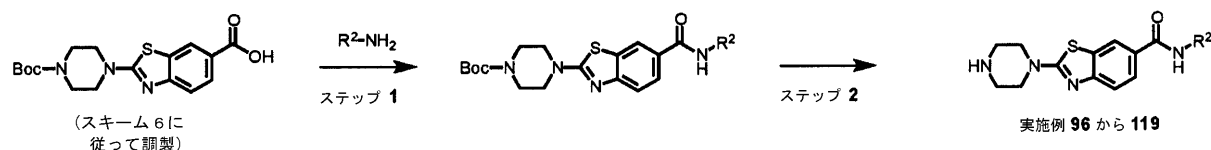
【0555】

例 96 - 119

実施例 96 - 119 は、以下のスキーム 7 に示す経路に従って調製することができる。

【0556】

【化 50】



スキーム 7

【0557】

ステップ 1 (スキーム 7) : 2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド誘導体の合成

10

20

30

40

50

2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸(1.0当量; スキーム6に従って調製)のDCM(基質中0.05M)溶液に、0℃で、n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体(EtOAc中50%; 2.0当量)およびDIEA(4.0当量)を添加した。混合物を0℃で15分間攪拌した後、アミン成分[(1.2当量)商業的に入手、または(R)-または(S)-インダン-1-アミン誘導体の場合は一般手順1に従って調製した]を添加した。反応混合物を周囲温度にし、16時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させて残留物を得、これを分取HPLCで処理して、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体を得た。

10

【0558】

ステップ2(スキーム7): 実施例96-119に至る: Boc脱保護

DCM(基質中0.1M)中の、ステップ1からの2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体(1.0当量)の攪拌溶液に0℃で、ジエチルエーテル中の2N HCl(5.0当量のHCl)を加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した(TLCによって監視した)。出発物質が消費された後、混合物を蒸発させ、得られた残渣をヘキサンでトリチュレートし、次いで凍結乾燥して、2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体の塩酸塩をオフホワイトの固体として得た。塩酸塩は任意に、水性塩基と有機溶媒との間で分配することによって脱塩され得、有機相は乾燥され(Na_2SO_4)、蒸発され、遊離塩基の形態で得られる。

20

【0559】

実施例96: (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム7のステップ1で(S)-1-アミノインダンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.66 (1H, br. d, J 8.2), 8.32 (1H, app. s), 7.85 (1H, tented app. d, J 8.5), 7.44 (1H, tented d, J 8.5), 7.30 - 7.15 (4H, m), 5.59 - 5.53 (1H, m), 3.55 - 3.48 (4H, m), 3.04 - 2.95 (1H, m), 2.90 - 2.76 (5H, m), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.04 - 1.93 (1H, m).

30

【0560】

実施例97: (R)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム7のステップ1で(R)-1-アミノインダンを使用して調製した。

^1H NMR (hydrochloride salt form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.27 (2H, br. s), 8.70 (1H, br. d, J 7.8), 8.39 (1H, app. s), 7.90 (1H, tented app. d, J 8.3), 7.52 (1H, tented d, J 8.3), 7.34 - 7.12 (4H, m), 5.60 - 5.52 (1H, m), 3.89 - 3.80 (4H, m), 3.32 - 3.20 (4H, m), 3.06 - 2.94 (1H, m), 2.92 - 2.78 (1H, m), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.07 - 1.90 (1H, m).

40

【0561】

実施例98: (S)-N-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム7のステップ1で(S)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

^1H NMR (hydrochloride salt form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.36 (2H, br. s), 8.80 (1H, br. d, J 8.3), 8.34 (1H, app. s), 7.85 (1H, tented app. d, J 8.5), 7.51 (1H, tented d, J 8.5), 7.32 - 7.27 (1H, m), 7.12 (1H, d, J 7.4), 6.96 (1H, t, J 8.3), 5.78 - 5.72 (1H, m), 3.90 - 3.80 (4H, m), 3.30 - 3.22 (4H, m), 3.14 - 3.06 (1H, m), 2.91 - 2.83 (1H, m), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.04 - 1.94 (1H, m).

50

【0562】

実施例99：(R)-N-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(R)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (2H, br. s), 8.79 (1H, br. d, J 8.1), 8.34 (1H, app. s), 7.85 (1H, tented app. d, J 8.4), 7.51 (1H, tented d, J 8.4), 7.32 - 7.27 (1H, m), 7.13 (1H, d, J 7.4), 6.96 (1H, t, J 8.4), 5.78 - 5.72 (1H, m), 3.87 - 3.78 (4H, m), 3.31 - 3.22 (4H, m), 3.14 - 3.06 (1H, m), 2.91 - 2.83 (1H, m), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.04 - 1.94 (1H, m).

10

【0563】

実施例100：(S)-N-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(S)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.41 (2H, br. s), 8.77 (1H, br. d, J 8.0), 8.40 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.53 (1H, tented d, J 8.5), 7.28 (1H, dd, J 8.0 and 5.3), 7.06 - 6.99 (2H, m), 5.56 - 5.50 (1H, m), 3.89 - 3.81 (4H, m), 3.30 - 3.22 (4H, m), 3.00 - 2.93 (1H, m), 2.86 - 2.77 (1H, m), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.09 - 1.99 (1H, m).

20

【0564】

実施例101：(S)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(S)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.46 (2H, br. s), 8.72 (1H, br. d, J 8.2), 8.39 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.25 (1H, dd, J 8.1 and 5.5), 7.10 (1H, dd, J 9.2 and 2.3), 7.01 - 6.96 (1H, m), 5.54 - 5.48 (1H, m), 3.89 - 3.82 (4H, m), 3.30 - 3.21 (4H, m), 3.01 (1H, tented ddd, J 16.2, 8.7 and 3.3), 2.85 (1H, tented app. dt, J 16.2 and 8.1), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.04 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.1).

30

【0565】

実施例102：(R)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(R)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.39 (2H, br. s), 8.71 (1H, br. d, J 8.2), 8.39 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.25 (1H, dd, J 8.1 and 5.5), 7.10 (1H, dd, J 9.2 and 2.3), 7.01 - 6.96 (1H, m), 5.54 - 5.48 (1H, m), 3.89 - 3.82 (4H, m), 3.30 - 3.21 (4H, m), 3.01 (1H, tented ddd, J 16.2, 8.7 and 3.3), 2.85 (1H, tented app. dt, J 16.2 and 8.1), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.04 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.1).

40

【0566】

実施例103：(S)-N-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(S)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

50

ー１－アミンを使用して調製する。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.29 (2H, br. s), 8.78 (1H, br. d, J 8.2), 8.39 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.53 (1H, tented d, J 8.5), 7.27 - 7.21 (1H, m), 7.10 - 7.03 (2H, m), 5.63 - 5.57 (1H, m), 3.88 - 3.82 (4H, m), 3.30 - 3.22 (4H, m), 3.06 (1H, tented ddd, J 16.2, 8.7 and 3.3), 2.85 (1H, tented app. dt, J 16.2 and 8.1), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.05 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.1).

【0567】

実施例104: (R)-N-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド スキーム7のステップ1で(R)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

10

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.29 (2H, br. s), 8.78 (1H, br. d, J 8.2), 8.39 (1H, app. d, J 1.7), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.53 (1H, tented d, J 8.5), 7.27 - 7.21 (1H, m), 7.10 - 7.03 (2H, m), 5.63 - 5.57 (1H, m), 3.88 - 3.82 (4H, m), 3.30 - 3.22 (4H, m), 3.06 (1H, tented ddd, J 16.2, 8.7 and 3.3), 2.85 (1H, tented app. dt, J 16.2 and 8.1), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.05 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.1).

【0568】

実施例105: (S)-N-(7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド スキーム7のステップ1で(S)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

20

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.37 (2H, br. s), 8.51 (1H, d, J 8.0), 8.33 (1H, app. s), 7.84 (1H, tented app. d, J 8.4), 7.49 (1H, tented d, J 8.4), 7.24 (1H, app. t, J 7.9), 6.88 (1H, d, J 7.6), 6.80 (1H, d, J 8.2), 5.57 - 5.52 (1H, m), 3.88 - 3.81 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.30 - 3.22 (4H, m), 3.07 (1H, tented dt, J 15.8 and 7.9), 2.78 (1H, tented ddd, J 15.8, 8.6 and 4.5), 2.42 - 2.32 (1H, m), 1.95 - 1.86 (1H, m).

【0569】

30

実施例106: (S)-N-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド スキーム7のステップ1で(S)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.57 (2H, br. s), 8.71 (1H, br. d, J 8.2), 8.40 (1H, app. d, J 1.6), 7.90 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.53 (1H, tented d, J 8.5), 7.16 (1H, d, J 7.9), 6.82 - 6.76 (2H, m), 5.55 - 5.49 (1H, m), 3.90 - 3.83 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.30 - 3.22 (4H, m), 2.92 (1H, tented ddd, J 15.4, 8.7 and 2.9), 2.76 (1H, tented app. dt, J 15.4 and 7.7), 2.48 - 2.41 (1H, m), 1.99 (1H, app. dq, J 12.5 and 8.7).

40

【0570】

実施例107: (R)-N-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド スキーム7のステップ1で(R)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.51 (2H, br. s), 8.70 (1H, br. d, J 7.9), 8.40 (1H, app. d, J 1.6), 7.90 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.16 (1H, d, J 7.9), 6.82 - 6.76 (2H, m), 5.55 - 5.49 (1H, m), 3.90 - 3.83 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.

50

30 - 3.22 (4H, m), 2.92 (1H, tented ddd, J 15.4, 8.7 and 2.9), 2.76 (1H, tented app. dt, J 15.4 and 7.7), 2.48 - 2.41 (1H, m), 1.99 (1H, app. dq, J 12.5 and 8.7).

【0571】

実施例108: (S)-N-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(S)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.58 (1H, br. d, J 8.1), 8.33 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.46 (1H, tented d, J 8.5), 7.14 (1H, d, J 8.3), 6.84 (1H, d, J 2.2), 6.74 (1H, dd, J 8.3 and 2.2), 5.51 - 5.45 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.64 - 3.59 (4H, m), 2.98 (1H, tented ddd, J 16.2, 8.7 and 3.5), 2.97 - 2.91 (4H, m), 2.81 (1H, tented app. dt, J 16.2 and 8.1), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.03 - 1.99 (1H, m).

10

【0572】

実施例109: (S)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(S)-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.28 (2H, br. s), 8.69 (1H, br. d, J 8.3), 8.38 (1H, app. d, J 1.6), 7.88 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.17 (1H, t, J 7.8), 6.84 (2H, d, J 7.8), 5.59 - 5.53 (1H, m), 3.87 - 3.82 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.30 - 3.23 (4H, m), 2.94 (1H, tented ddd, J 16.0, 9.0 and 3.0), 2.81 (1H, tented app. dt, J 16.0 and 8.0), 2.50 - 2.40 (1H, m), 1.97 (1H, app. dq, J 12.5 and 8.7).

20

【0573】

実施例110: (R)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(R)-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.31 (2H, br. s), 8.69 (1H, br. d, J 8.4), 8.38 (1H, app. d, J 1.6), 7.88 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.52 (1H, tented d, J 8.5), 7.17 (1H, t, J 7.8), 6.84 (2H, d, J 7.8), 5.59 - 5.53 (1H, m), 3.87 - 3.82 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.30 - 3.23 (4H, m), 2.94 (1H, tented ddd, J 16.0, 9.0 and 3.0), 2.81 (1H, tented app. dt, J 16.0 and 8.0), 2.50 - 2.40 (1H, m), 1.97 (1H, app. dq, J 12.5 and 8.7).

30

【0574】

実施例111: (S)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(S)-6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.76 (1H, br. d, J 8.2), 8.31 (1H, app. d, J 1.7), 7.84 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.75 (1H, app. s), 7.64 (1H, app. d, J 7.8), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 6.41 (1H, d, J 7.8), 5.62 - 5.56 (1H, m), 3.53 - 3.49 (4H, m), 3.04 (1H, tented ddd, J 16.2, 8.8 and 2.7), 2.90 (1H, tented app. dt, J 16.2 and 8.1), 2.82 - 2.78 (4H, m), 2.50 - 2.44 (1H, m), 2.05 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.9).

40

50

【0575】

実施例112: (R)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(R)-6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.75 (1H, br. d, J 8.2), 8.31 (1H, app. d, J 1.7), 7.84 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.75 (1H, app. s), 7.64 (1H, app. d, J 8.0), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 6.41 (1H, d, J 8.0), 5.62 - 5.56 (1H, m), 3.53 - 3.49 (4H, m), 3.04 (1H, tented ddd, J 16.2, 8.8 and 2.7), 2.90 (1H, tented app. dt, J 16.2 and 8.1), 2.82 - 2.78 (4H, m), 2.50 - 2.44 (1H, m), 2.05 (1H, app. dq, J 12.5 and 8.8).

10

【0576】

実施例113: (S)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(S)-5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.73 (1H, br. d, J 8.0), 8.32 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.69 (1H, app. d, J 7.8), 7.67 (1H, app. s), 7.49 (1H, app. d, J 7.8), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 5.59 - 5.53 (1H, m), 3.54 - 3.49 (4H, m), 3.08 (1H, tented ddd, J 16.8, 8.8 and 3.2), 2.90 (1H, tented app. dt, J 16.8 and 8.4), 2.83 - 2.78 (4H, m), 2.54 - 2.48 (1H, m), 2.03 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.4).

20

【0577】

実施例114: (R)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(R)-5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.73 (1H, br. d, J 7.9), 8.32 (1H, app. d, J 1.7), 7.85 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.69 (1H, app. d, J 7.8), 7.67 (1H, app. s), 7.49 (1H, app. d, J 7.8), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 5.59 - 5.53 (1H, m), 3.54 - 3.49 (4H, m), 3.08 (1H, tented ddd, J 16.8, 8.8 and 3.2), 2.90 (1H, tented app. dt, J 16.8 and 8.4), 2.83 - 2.78 (4H, m), 2.54 - 2.48 (1H, m), 2.03 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.4).

30

【0578】

実施例115: (S)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(S)-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.24 (2H, br. s), 8.81 (1H, br. d, J 8.2), 8.38 (1H, app. d, J 1.7), 7.88 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.71 (1H, app. d, J 7.6), 7.57 (1H, tented app. d, J 7.6), 7.53 (1H, tented d, J 8.5), 7.40 (1H, tented t, J 7.8), 5.65 - 5.59 (1H, m), 3.87 - 3.81 (4H, m), 3.30 - 3.23 (4H, m), 3.17 (1H, tented ddd, J 16.4, 8.9 and 3.5), 3.03 (1H, tented app. dt, J 16.4 and 8.2), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.10 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.4).

40

【0579】

実施例116: (R)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
スキーム7のステップ1で(R)-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用して調製した。

50

^1H NMR (hydrochloride salt form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.35 (2H, br. s), 8.82 (1H, br. d, J 8.1), 8.38 (1H, app. d, J 1.7), 7.88 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.70 (1H, app. d, J 7.6), 7.58 (1H, tented app. d, J 7.6), 7.53 (1H, tented d, J 8.5), 7.40 (1H, tented t, J 7.8), 5.65 - 5.59 (1H, m), 3.87 - 3.81 (4H, m), 3.30 - 3.23 (4H, m), 3.17 (1H, tented ddd, J 16.4, 8.9 and 3.5), 3.03 (1H, tented app. dt, J 16.4 and 8.2), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.09 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.4).

【0580】

実施例 117: N-シクロペンチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム 7 のステップ 1 でシクロペンチルアミンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.26 (1H, app. d, J 1.7), 8.19 (1H, br. d, J 7.2), 7.89 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.7), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 4.26 - 4.17 (1H, m), 3.62 - 3.58 (4H, m), 2.96 - 2.91 (4H, m), 1.93 - 1.82 (2H, m), 1.76 - 1.63 (2H, m), 1.59 - 1.47 (4H, m).

【0581】

実施例 118: N-シクロヘキシル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム 7 のステップ 1 でシクロヘキシルアミンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 (1H, app. d, J 1.7), 8.09 (1H, br. d, J 7.9), 7.77 (1H, tented dd, J 8.4 and 1.7), 7.43 (1H, tented d, J 8.4), 3.81 - 3.70 (1H, m), 3.55 - 3.46 (4H, m), 2.85 - 2.76 (4H, m), 1.87 - 1.77 (2H, m), 1.77 - 1.68 (2H, m), 1.65 - 1.56 (1H, m), 1.37 - 1.22 (4H, m), 1.21 - 1.05 (1H, m).

【0582】

実施例 119: N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム 7 のステップ 1 で 4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.25 (1H, app. d, J 1.7), 8.20 (1H, br. d, J 7.6), 7.78 (1H, tented dd, J 8.4 and 1.7), 7.44 (1H, tented d, J 8.4), 4.07 - 3.91 (1H, m), 3.55 - 3.46 (4H, m), 2.85 - 2.76 (4H, m), 2.16 - 1.75 (6H, m), 1.73 - 1.54 (2H, m).

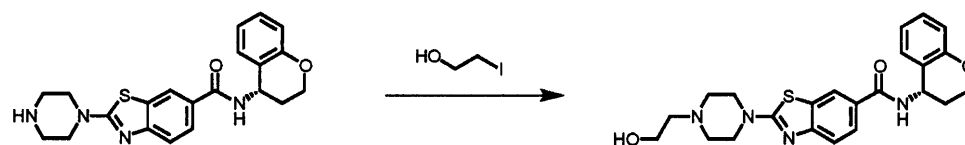
【0583】

実施例 120: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 120 は、スキーム 8 に従って調製することができる。

【0584】

【化51】



(スキーム 6 に従って調製)

実施例 120

スキーム 8

【0585】

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド塩酸塩 (実施例 83; 1.0 当量) の DMF (1 容量; 基

10

20

30

40

50

質中 0.25 M) の攪拌混合物に、Ar 下で、 K_2CO_3 (2.0 当量) および 2-ヨードエタノール (2.0 当量) を加えた。反応混合物を 70 °C に加熱し、16 時間攪拌し、次いで冷却し、水 (5 容量) で希釈し、5 % v/v MeOH/DCM (3 × 10 容量) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮して粗生成物を得た。後者をフラッシュクロマトグラフィー (5-10 % v/v MeOH/DCM) で処理し、標的物質を含む画分を合わせて蒸発させ、(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た (収率 44 %)。

^1H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.76 (1H, br. d, J 8.2), 8.34 (1H, app. s), 7.86 (1H, tented app. d, J 8.5), 7.45 (1H, tented d, J 8.5), 7.21 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, t, J 7.4), 6.80 (1H, dd, J 8.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.48 (1H, br. s), 4.35 - 4.19 (2H, m), 3.63 - 3.50 (6H, m), 2.63 - 2.50 (4H, m), 2.50 - 2.37 (2H, m), 2.16 - 2.00 (2H, m).

10

【0586】

実施例 121: 2-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-(S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム 6 のステップ 1 において *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに *tert*-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート を使用して、実施例 83 の方法に従って調製した。

20

^1H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.75 (1H, br. d, J 8.2), 8.33 (1H, app. d, J 1.8), 7.86 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.8), 7.43 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.79 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.35 - 4.19 (2H, m), 3.71 - 3.57 (2H, m), 3.54 - 3.48 (2H, m), 3.26 (2H, dd, J 11.6 and 2.0), 2.55 (1H, br. s), 2.16 - 2.00 (2H, m), 1.75 - 1.57 (4H, m).

【0587】

実施例 122: 2-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

スキーム 6 のステップ 1 において *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに *tert*-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート を使用して、実施例 83 の方法に従って調製した。

30

^1H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.75 (1H, br. d, J 8.2), 8.32 (1H, app. d, J 1.8), 7.85 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.8), 7.44 (1H, tented d, J 8.5), 7.20 - 7.12 (2H, m), 6.87 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.80 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.31 - 5.26 (1H, m), 4.35 - 4.17 (4H, m), 2.95 (2H, tented app. d, J 12.5), 2.62 (2H, tented app. d, J 12.5), 2.16 - 1.90 (6H, m).

[ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン NH は、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない]

40

【0588】

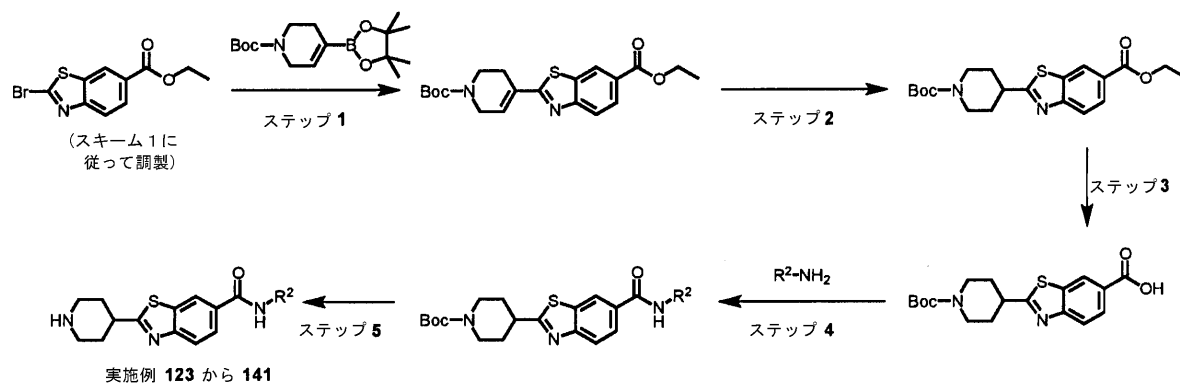
例 123-141

実施例 123-141 は、以下のスキーム 9 に示す経路に従って調製することができる。

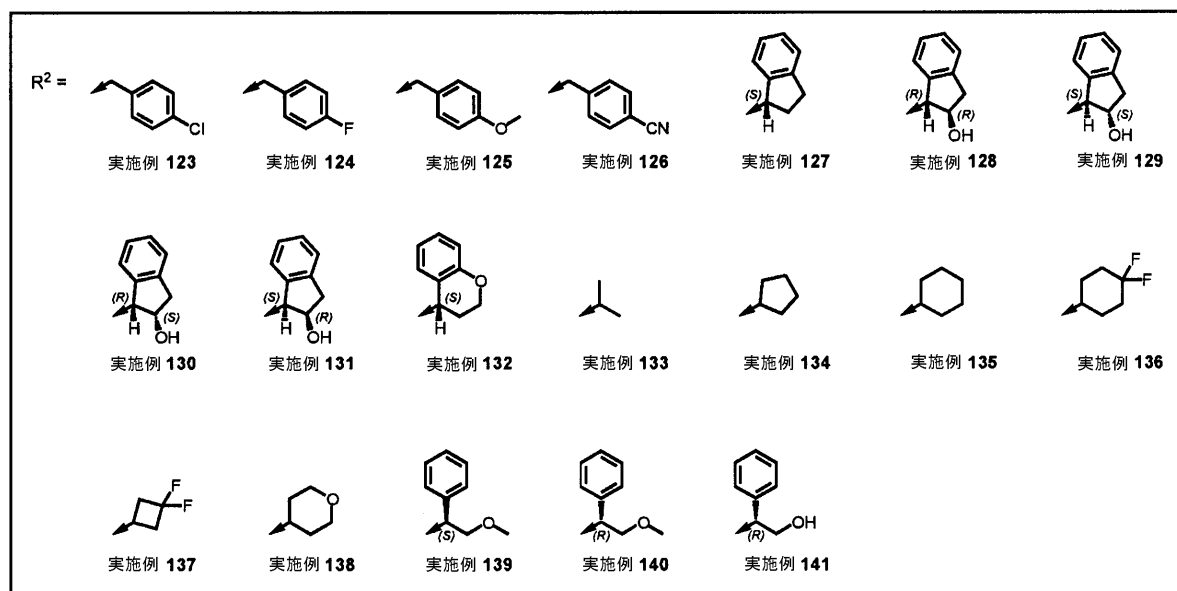
【0589】

50

【化 5 2】



10



20

スキーム 9

30

【0590】

ステップ 1 (スキーム 9) : エチル 2- (1- (tert-ブトキシカルボニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート

の合成

10 : 1 v / v 1, 4-ジオキサン / 水 (基質中 0.13 M) 中のエチル 2-ブロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.0 当量; スキーム 1 に従って調製) のアルゴンパージ混合物に、tert-ブチル 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) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (1.2 当量)、K₂CO₃ (2.0 当量) および Pd (PPh₃)₄ (10 モル%) を加えた。混合物を Ar 下で 16 時間加熱還流し、次いで冷却し、Celite (登録商標) を通して濾過し、5% v / v MeOH / DCM で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して固体残渣を得、これを 5% v / v MeOH / DCM に溶解し、水、続いてブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (70% v / v EtOAc / ヘキサン) で処理して、エチル 2- (1- (tert-ブトキシカルボニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートを薄茶色の固体として得た (収率 63%)。

40

【0591】

50

ステップ2（スキーム9）： エチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの合成

エタノール（基質中0.07M）中の、エチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの溶液を、周囲温度・圧力でPtO₂上で水素化した。16時間後、反応混合物をArでパージし、セライト（登録商標）を通して濾過し、MeOHで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して固体残渣を得た。後者をヘキサンでトリチュレートし、乾燥させて、エチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを褐色固体として得た（収率98%）。

10

【0592】

ステップ3（スキーム9）： 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸の合成

エチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート（1.0当量）の3:3:1（v/v/v）THF/MeOH/水（基質中0.3M）の攪拌混合物に、LiOH・H₂O（2.0当量）を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、氷冷水で希釈し、そしてクエン酸水溶液で酸性化した。沈殿した固体を濾過により収集し、乾燥させて、2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸を褐色固体として得た（収率69%）。

20

【0593】

ステップ4（スキーム9）： アミドカップリングの一般手順

2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸（1.0当量）とDCM（基質中0.1M）との混合物に0℃で、n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体（EtOAc中50%；2.0当量）およびDIPEA（4.0当量）を加えた。混合物を0℃で15分間攪拌した後、アミン成分（1.2当量）を添加した。反応混合物を周囲温度にし、16時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、蒸発させて残留物を得、これを精製せずに次のステップで使用した。

【0594】

30

実施例123-141につながるステップ5（スキーム9）： Boc脱保護の一般手順

ステップ4からのベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体（1.0当量）のDCM（基質中0.2M）の攪拌溶液に、0℃で、1,4-ジオキサン中の4M HCl（8.0当量のHCl）を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した（TLCによって監視した）。出発物質が消費された後、混合物を蒸発させ、得られた残渣をヘキサンでトリチュレートし、次いで凍結乾燥して、2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体の塩酸塩を得、または任意に脱塩し、分取HPLCで処理して遊離塩基の形で単離した。実施例123-141はオフホワイトの固体として得られた。

【0595】

40

実施例123： N-（4-クロロベンジル）-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-クロロベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (1H, br. t, J 5.9), 8.59 (1H, dd, J 1.6 and 0.7), 8.01 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.7), 7.98 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 7.41 - 7.34 (4H, AA?BB? m), 4.49 (2H, d, J 5.9), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, t d, J 11.8 and 1.9), 2.06 - 1.99 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.6). [Piperidine NH not identifiable as a distinct resonance in this solvent.]

【ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない】

50

【0596】

実施例124：N-(4-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ
[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-フルオロベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.16 (1H, br. t, J 5.9), 8.59 (1H, app. s), 8.02 - 7.97 (2H, m), 7.41 - 7.35 (2H, m), 7.19 - 7.11 (2H, m), 4.48 (2H, d, J 5.9), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.06 - 1.99 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.6). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

10

【0597】

実施例125：N-(4-メトキシベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ
[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-メトキシベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (1H, br. t, J 5.8), 8.58 (1H, app. s), 8.01 - 7.97 (2H, m), 7.29 - 7.25 (2H, AA?BB? m), 6.91 - 6.87 (2H, AA?BB? m), 4.43 (2H, d, J 5.8), 3.72 (3H, s), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 12.0 and 1.9), 2.06 - 1.99 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.1 and 3.6). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

20

【0598】

実施例126：N-(4-シアノベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ
[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-シアノベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.28 (1H, br. t, J 5.9), 8.61 (1H, app. s), 8.03 - 7.98 (2H, m), 7.84 - 7.78 (2H, AA?BB? m), 7.56 - 7.51 (2H, AA?BB? m), 4.58 (2H, d, J 5.9), 3.23 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 12.0 and 1.9), 2.06 - 1.99 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.1 and 3.6).m)

[ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

30

【0599】

実施例127：(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ
[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(S)-1-アミノインダンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.87 (1H, br. d, J 8.1), 8.60 (1H, app. s), 8.03 - 7.97 (2H, m), 7.30 - 7.14 (4H, m), 5.60 - 5.54 (1H, m), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.06 - 2.95 (3H, m), 2.85 (1H, tented app. dt, J 15.8 and 7.9), 2.62 (2H, td, J 12.0 and 1.9), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.07 - 1.94 (3H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.1 and 3.6).

[ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

40

【0600】

実施例128：N-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ
[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1R,2R)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.85 (1H, br. d, J 8.5), 8.64 (1H, app. d, J 1.6), 8.05 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 8.01 (1H, tented d, J 8.6), 7.26 - 7.11 (4H, m), 5.37 (1H, br. d, J 5.7), 5.34 - 5.31 (1H, m), 4.48 - 4.41 (1H, m), 3.26 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.22 (

50

1H, dd, J 15.6 and 7.3), 3.10 - 3.04 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J 15.6 and 7.5), 2.67 (2H, td, J 12.0 and 1.9), 2.10 - 2.02 (2H, m), 1.70 (2H, qd, J 12.1 and 3.6) [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]
【0601】

実施例129: N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1S, 2S)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.87 (1H, br. d, J 8.4), 8.64 (1H, app. d, J 1.6), 8.05 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 8.01 (1H, tented d, J 8.6), 7.26 - 7.11 (4H, m), 5.40 (1H, br. d, J 5.1), 5.34 - 5.30 (1H, m), 4.48 - 4.41 (1H, m), 3.24 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.19 (1H, dd, J 15.6 and 7.3), 3.08 - 3.00 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J 15.6 and 7.5), 2.64 (2H, td, J 12.0 and 1.9), 2.08 - 2.00 (2H, m), 1.68 (2H, qd, J 12.1 and 3.6). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

10

【0602】

実施例130: N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

20

アミン成分として(1R, 2S)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (1H, app. d, J 1.6), 8.40 (1H, br. d, J 8.4), 8.07 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.99 (1H, tented d, J 8.5), 7.31 - 7.16 (4H, m), 5.47 (1H, dd, J 8.4 and 5.2), 5.40 (1H, br. d, J 4.1), 4.57 - 4.51 (1H, m), 3.23 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.12 (1H, dd, J 15.8 and 5.0), 3.07 - 2.98 (2H, m), 2.90 (1H, app. dd, J 15.8 and 1.7), 2.63 (2H, td, J 12.0 and 1.9), 2.08 - 1.99 (2H, m), 1.67 (2H, qd, J 12.1 and 3.6). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として

30

識別できない。]

【0603】

実施例131: N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1S, 2R)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (1H, app. d, J 1.6), 8.40 (1H, br. d, J 8.4), 8.07 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.99 (1H, tented d, J 8.5), 7.31 - 7.16 (4H, m), 5.47 (1H, dd, J 8.4 and 5.1), 5.40 (1H, br. d, J 4.1), 4.57 - 4.51 (1H, m), 3.23 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.12 (1H, dd, J 16.2 and 5.1), 3.07 - 2.99 (2H, m), 2.90 (1H, app. dd, J 16.2 and 1.1), 2.63 (2H, td, J 12.0 and 1.9), 2.08 - 1.99 (2H, m), 1.67 (2H, qd, J 12.1 and 3.6). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として

40

識別できない。]

【0604】

実施例132: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.07 - 8.93

50

(1H, br. m), 8.99 (1H, br. d, J 8.1), 8.88 - 8.72 (1H, br. m), 8.66 (1H, d, J 1.6 and 0.6), 8.05 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 8.02 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.6), 7.22 - 7.14 (2H, m), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.33 - 5.28 (1H, m), 4.35 - 4.22 (2H, m), 3.23 (1H, tt, J 11.3 and 3.7), 3.52 - 3.38 (2H, m), 3.13 - 3.01 (2H, m), 2.32 - 2.24 (2H, m), 2.20 - 1.96 (4H, m).

【0605】

実施例133：N-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてイソプロピルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.53 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.32 (1H, br. d, J 7.7), 7.98 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.18 - 4.06 (1H, m), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.9), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.06 - 1.99 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.6), 1.18 (6H, d, J 6.6). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

【0606】

実施例134：N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてシクロペンチルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.35 - 9.17 (1H, br. m), 9.17 - 8.96 (1H, br. m), 8.59 (1H, app. d, J 1.5), 8.45 (1H, br. d, J 7.2), 8.01 (1H, tented d, J 8.5), 7.98 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.5), 4.29 - 4.20 (1H, m), 3.53 (1H, tt, J 11.2 and 3.6), 3.40 - 3.32 (2H, m), 3.12 - 3.00 (2H, m), 2.32 - 2.23 (2H, m), 2.13 - 1.97 (2H, m), 1.95 - 1.81 (2H, m), 1.77 - 1.64 (2H, m), 1.64 - 1.45 (4H, m).

【0607】

実施例135：N-シクロヘキシル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてシクロヘキシルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.53 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.32 (1H, br. d, J 7.8), 7.98 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.94 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 3.84 - 3.71 (1H, m), 3.22 (1H, tt, J 11.5 and 3.6), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.06 - 1.99 (2H, m), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.79 - 1.69 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.6), 1.65 - 1.57 (1H, m), 1.39 - 1.23 (4H, m), 1.21 - 1.07 (1H, m). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

【0608】

実施例136：N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.55 (1H, app. d, J 1.6), 8.41 (1H, br. d, J 7.4), 7.99 (1H, tented d, J 8.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.09 - 3.96 (1H, m), 3.22 (1H, tt, J 11.5 and 3.6), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.14 - 1.85 (8H, m), 1.74 - 1.59 (4H, m).

[ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

【0609】

実施例137：N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として 3, 3-ジフルオロシクロブチルアミンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.96 (1H, br. d, J 6.5), 8.56 (1H, app. d, J 1.6), 8.02 (1H, tented d, J 8.6), 7.96 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 4.46 - 4.22 (1H, m), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.6), 3.07 - 2.91 (4H, m), 2.85 - 2.69 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.06 - 1.99 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.6) [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

【0610】

実施例 138: 2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

10

アミン成分として 4-アミノテトラヒドロピランを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.55 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.42 (1H, br. d, J 7.6), 7.99 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 4.07 - 3.97 (1H, m), 3.92 - 3.85 (2H, m), 3.39 (2H, td, J 11.8 and 2.0), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.7), 3.07 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.07 - 1.98 (2H, m), 1.81 - 1.74 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.5), 1.59 (2H, qd, J 11.8 and 4.0). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

【0611】

実施例 139: (S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

20

アミン成分として (S)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.96 (1H, br. d, J 8.0), 8.60 (1H, app. s), 8.03 - 7.98 (2H, m), 7.44 (2H, tented d, J 7.5), 7.34 (2H, t, J 7.5), 7.25 (1H, tented t, J 7.5), 5.33 - 5.27 (1H, m), 3.71 (1H, app. t, J 9.4), 3.56 (1H, dd, J 10.0 and 5.4), 3.30 (3H, s), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.6), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.07 - 1.98 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.6). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

30

【0612】

実施例 140: (R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として (R)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.96 (1H, br. d, J 8.2), 8.60 (1H, app. s), 8.03 - 7.98 (2H, m), 7.44 (2H, tented d, J 7.5), 7.34 (2H, t, J 7.5), 7.26 (1H, tented t, J 7.5), 5.33 - 5.27 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J 10.0 and 8.8), 3.56 (1H, dd, J 10.0 and 5.4), 3.30 (3H, s), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.6), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.07 - 1.98 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.6). [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

40

【0613】

実施例 141: (R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として (R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.85 (1H, br. d, J 7.7), 8.62 (1H, app. s), 8.00 (2H, tight ABm/app. s), 7.41 (2H, tented d, J 7.5), 7.32 (2H, t, J 7.5), 7.23 (1H, tented t, J 7.5), 5.12 - 5.06 (1H, m),

50

5.01 (1H, br. t, J 5.3), 3.77 - 3.61 (2H, m), 3.22 (1H, tt, J 11.6 and 3.6), 3.06 - 2.99 (2H, m), 2.62 (2H, td, J 11.8 and 1.9), 2.07 - 1.98 (2H, m), 1.66 (2H, qd, J 12.2 and 3.6) [ピペリジンNHは、この溶媒中では明確な共鳴として識別できない。]

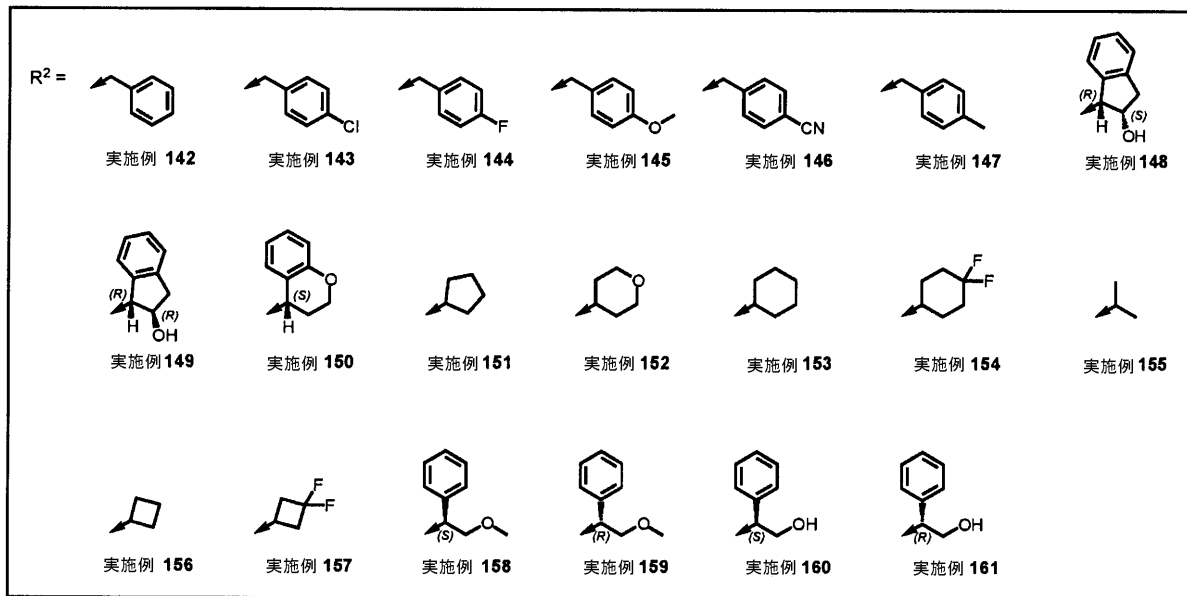
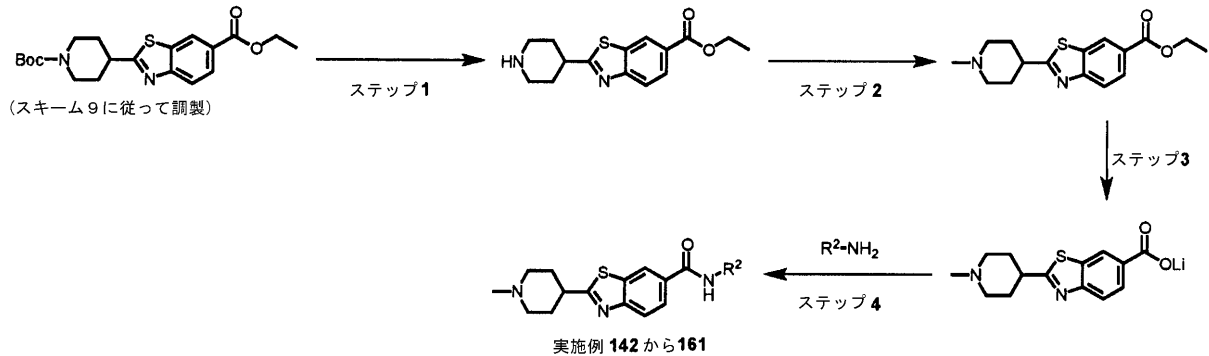
【0614】

例142-161

実施例142-161は、以下のスキーム10に示す経路に従って調製することができる。

【0615】

【化53】



スキーム10

【0616】

ステップ1 (スキーム10): エチル2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート

エチル2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート (1.0当量; 実施例123-141のスキーム9に記載のように調製)のDCM溶液 (基質中0.34M)に0℃でトリフルオロ酢酸 (3.0当量)を加えた。混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで塩基水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧で蒸発乾固した。残渣をペンタンでトリチュレートし、乾燥させて、エチル2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを褐色固体として得た (収率94%)。生成物をさらに精製せずに次のステップで使用した。

【0617】

ステップ2（スキーム10）：エチル 2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの合成

エチル 2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート（1.0当量）のMeOH（基質中0.33M）の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド（H₂O中37%w/w；1.0当量）および酢酸（0.1当量）を加えた。混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで0℃に冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.0当量）を添加し、さらに1時間攪拌した（TLCにより監視）。反応混合物を氷冷水でクエンチし、減圧下で濃縮し、DCMで抽出した。DCM抽出物を飽和NaHCO₃溶液、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で蒸発乾固させ、エチル 2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを黄色固体として得た（収率93%）。生成物をさらに精製せずに次のステップで使用した。

10

【0618】

ステップ3（スキーム10）：2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸リチウム塩の合成

3/3/1 v/v/v THF/MeOH/H₂O（基質中に0.17M）中のエチル 2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの攪拌溶液に、LiOH・H₂O（2.0当量）を加えた。16時間後、混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をヘキサンでトリチュレートし、乾燥させて、2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸リチウム塩を褐色固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

20

【0619】

実施例142-161に至るステップ4（スキーム10）：アミドカップリングの一般手順

2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸リチウム塩（1.0当量）とDCM（基質中0.05M）との攪拌混合物に、0℃で必要なアミン成分（1.1当量）、n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体（EtOAc中50%；1.0当量）およびDIPEA（4.0当量）を加えた。反応混合物を周囲温度にし、16時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（DCM中1-10%のMeOH溶離液）で処理した。生成物を含む画分を合わせて蒸発させ、目的のアミド誘導体を固体として得た。

30

【0620】

実施例142：N-ベンジル-2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.14 (1H, br. t, J 5.9), 8.60 (1H, app. s), 8.03 - 7.98 (2H, m), 7.37 - 7.21 (5H, m), 4.51 (2H, d, J 5.9), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.90 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

40

【0621】

実施例143：N-（4-クロロベンジル）-2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-クロロベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.17 (1H, br. t, J 5.9), 8.60 (1H, dd, J 1.6 and 0.6), 8.02 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.7), 7.99 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 7.41 - 7.35 (4H, AA?BB? m), 4.49 (2H, d, J 5.9), 3.16 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 3.00 - 2.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.28 - 2.07 (4H, m), 1.92 - 1.79 (2H, m).

【0622】

50

実施例 144: N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-フルオロベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.15 (1H, br. t, J 5.9), 8.59 (1H, dd, J 1.6 and 0.6), 8.01 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.6), 7.98 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 7.41 - 7.35 (2H, m), 7.19 - 7.12 (2H, m), 4.49 (2H, d, J 5.9), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.90 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

【0623】

実施例 145: N-(4-メトキシベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-メトキシベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (1H, br. t, J 5.9), 8.58 (1H, dd, J 1.5 and 0.8), 8.00 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.8), 7.98 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.5), 7.29 - 7.25 (2H, AA?BB? m), 6.91 - 6.87 (2H, AA?BB? m), 4.43 (2H, d, J 5.9), 3.73 (3H, s), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.90 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

【0624】

実施例 146: N-(4-シアノベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-シアノベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.26 (1H, br. t, J 5.9), 8.61 (1H, dd, J 1.6 and 0.6), 8.03 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.6), 7.99 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 7.83 - 7.79 (2H, AA?BB? m), 7.56 - 7.51 (2H, AA?BB? m), 4.58 (2H, d, J 5.9), 3.11 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.90 - 2.81 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

【0625】

実施例 147: N-(4-メチルベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-メチルベンジルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (1H, br. t, J 5.9), 8.58 (1H, dd, J 1.5 and 0.8), 8.01 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.8), 7.98 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.5), 7.25 - 7.20 (2H, AA?BB? m), 7.16 - 7.11 (2H, AA?BB? m), 4.46 (2H, d, J 5.9), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.90 - 2.81 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

【0626】

実施例 148: N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1R, 2S)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (1H, app. d, J 1.6), 8.38 (1H, br. d, J 8.5), 8.07 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 8.00 (1H, tented d, J 8.5), 7.30 - 7.16 (4H, m), 5.47 (1H, dd, J 8.5 and 5.2), 5.12 (1H, br. d, J 4.5), 4.56 - 4.52 (1H, m), 3.16 - 3.07 (2H, m), 2.93 - 2.82 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

【0627】

実施例 149: N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イ

10

20

30

40

50

ンデン-1-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1R, 2R)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.85 (1H, br. d, J 8.4), 8.64 (1H, app. d, J 1.6), 8.04 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 8.01 (1H, tented d, J 8.5), 7.24 - 7.11 (4H, m), 5.37 (1H, br. d, J 5.7), 5.34 - 5.31 (1H, m), 4.48 - 4.41 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J 15.5 and 7.2), 3.11 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.90 - 2.82 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J 15.5 and 7.7), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

10

【0628】

実施例150: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (1H, br. d, J 8.1), 8.62 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.03 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.99 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.20 (1H, app. d, J 7.6), 7.16 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.33 - 5.28 (1H, m), 4.34 - 4.22 (2H, m), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.90 - 2.82 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.18 - 2.00 (6H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

20

【0629】

実施例151: N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてシクロペンチルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.54 (1H, app. d, J 1.6), 8.38 (1H, br. d, J 7.2), 7.98 (1H, tented d, J 8.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.30 - 4.20 (1H, m), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.90 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.96 - 1.65 (6H, m), 1.88 - 1.75 (4H, m).

30

【0630】

実施例152: 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-アミノテトラヒドロピランを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.55 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.41 (1H, br. d, J 7.7), 8.00 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.5), 7.96 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 4.08 - 3.97 (1H, m), 3.92 - 3.85 (2H, m), 3.40 (2H, td, J 11.8 and 2.0), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.73 (4H, m), 1.59 (2H, app. qd, J 11.8 and 4.0).

40

【0631】

実施例153: N-シクロヘキシル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてシクロヘキシルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.53 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.31 (1H, br. d, J 7.8), 7.98 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.94 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 3.84 - 3.71 (1H, m), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.69 (6H, m), 1.65 - 1.58 (1H, m), 1.39 - 1.22 (4H, m), 1.20 - 1.07 (1H, m).

【0632】

50

実施例 154: N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.55 (1H, app. d, J 1.6), 8.41 (1H, br. d, J 7.6), 8.00 (1H, tented d, J 8.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.07 - 3.96 (1H, m), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 - 1.75 (12H, m), 1.72 - 1.59 (2H, m).
【0633】

実施例 155: N-イソプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてイソプロピルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.54 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.32 (1H, br. d, J 7.7), 7.99 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.18 - 4.05 (1H, m), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m), 1.18 (6H, d, J 6.6).
【0634】

実施例 156: N-シクロブチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてシクロブチルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.72 (1H, br. d, J 7.5), 8.54 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 7.99 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.49 - 4.39 (1H, m), 3.10 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.27 - 2.20 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.00 (6H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m), 1.74 - 1.62 (2H, m).
【0635】

実施例 157: N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として3,3-ジフルオロシクロブチルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.93 (1H, br. d, J 6.6), 8.56 (1H, app. d, J 1.7), 8.02 (1H, tented d, J 8.6), 7.96 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.7), 4.36 - 4.24 (1H, m), 3.11 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 3.02 - 2.91 (2H, m), 2.89 - 2.70 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).
【0636】

実施例 158: (S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(S)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.94 (1H, br. d, J 8.2), 8.60 (1H, dd, J 1.6 and 0.6), 8.02 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.6), 8.00 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 7.44 (2H, tented app. d, J 7.5), 7.34 (2H, t, J 7.5), 7.25 (1H, tented app. t, J 7.5), 5.33 - 5.27 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J 10.0 and 8.9), 3.57 (1H, dd, J 10.0 and 5.3), 3.30 (3H, s), 3.11 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).
【0637】

実施例 159: (R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(R)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを使用して調製し

10

20

30

40

50

た。

¹H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.94 (1H, br. d, J 8.2), 8.60 (1H, dd, J 1.6 and 0.6), 8.02 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.6), 8.00 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 7.44 (2H, tented app. d, J 7.5), 7.34 (2H, t, J 7.5), 7.25 (1H, tented app. t, J 7.5), 5.33 - 5.27 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J 10.0 and 8.9), 3.57 (1H, dd, J 10.0 and 5.3), 3.30 (3H, s), 3.11 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

【0638】

実施例160: (S)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

10

アミン成分として(S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.80 (1H, br. d, J 8.2), 8.62 (1H, app. s), 8.01 (2H, tight ABm/app. s), 7.41 (2H, tented app. d, J 7.5), 7.32 (2H, t, J 7.5), 7.23 (1H, tented app. t, J 7.5), 5.13 - 5.07 (1H, m), 4.94 (1H, br. t, J 5.9), 3.77 - 3.63 (2H, m), 3.11 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

【0639】

実施例161: (R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

20

アミン成分として(R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.82 (1H, br. d, J 8.1), 8.62 (1H, app. s), 8.01 (2H, tight ABm/app. s), 7.41 (2H, tented app. d, J 7.5), 7.32 (2H, t, J 7.5), 7.23 (1H, tented app. t, J 7.5), 5.12 - 5.07 (1H, m), 4.96 (1H, br. t, J 5.9), 3.77 - 3.63 (2H, m), 3.11 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 2.89 - 2.81 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 - 2.00 (4H, m), 1.88 - 1.75 (2H, m).

30

【0640】

例162-168

実施例162-168は、以下のスキーム11に示される経路に従って調製することができる。

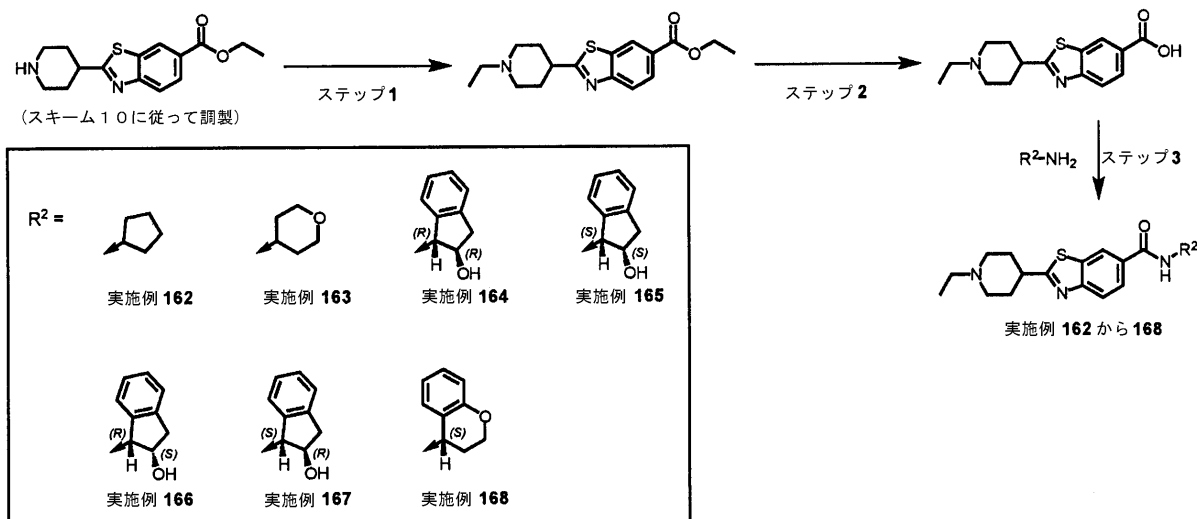
スキーム11

【0641】

40

50

【化 5 4】



スキーム 11

【0642】

ステップ 1 (スキーム 11) : エチル 2-(1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート

エチル 2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.0 当量; 実施例 142-161 についてのスキーム 10 に記載のとおり調製) の MeOH (基質中 0.23 M) との攪拌溶液に、アセトアルデヒド (2.0 当量) および酢酸 (0.1 当量) を添加した。混合物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで 0℃ に冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.0 当量) を添加し、さらに 1 時間攪拌した (TLC により監視)。反応混合物を氷冷水でクエンチし、減圧下で濃縮し、DCM で抽出した。DCM 抽出物を飽和 NaHCO₃ 溶液、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発乾固させ、エチル 2-(1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートを黄色固体として得た (収率 82%)。生成物をさらに精製せずに次のステップで使用した。

【0643】

ステップ 2 (スキーム 11) : 2-(1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸の合成

エチル 2-(1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.0 当量) の 2.3/1 v/v THF/H₂O (基質中 0.03 M) との攪拌混合物に、LiOH・H₂O (3.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し (TLC によって監視した)、次いで蒸発させた。残渣を氷冷水で希釈し、1.5 N 塩酸で酸性化して固体を沈殿させ、これを濾過により収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、2-(1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸を淡黄色固体として得た。生成物をさらに精製せずに次のステップで使用した。

【0644】

実施例 162-168 につながるステップ 3 (スキーム 11) : アミドカップリングの一般手順

2-(1-エチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (1.0 当量) の DCM (基質中 0.05 M) との攪拌混合物に、0℃ で必要なアミン成分 (1.1 当量)、n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体 (EtOAc 中 50%; 1.0 当量) および DIPEA (4.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度にし、16 時間攪拌し、次いで DCM で希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (

Na_2SO_4)、蒸発させて残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (1-10% MeOH/DCM) で処理した。生成物を含む画分を合わせて蒸発させ、目的のアミド誘導体を固体として得た。

【0645】

実施例 162: N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分としてシクロペンチルアミンを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.54 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.37 (1H, br. d, J 7.2), 7.98 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.30 - 4.20 (1H, m), 3.12 (1H, tt, J 11.4 and 3.8), 3.00 - 2.90 (2H, m), 2.36 (2H, q, J 7.2), 2.14 - 2.00 (4H, m), 1.95 - 1.65 (6H, m), 1.60 - 1.48 (4H, m), 1.01 (3H, t, J 7.2).

10

【0646】

実施例 163: 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として4-アミノテトラヒドロピランを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.55 (1H, app. d, J 1.6), 8.43 (1H, br. d, J 7.6), 8.00 (1H, tented d, J 8.5), 7.96 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.08 - 3.97 (1H, m), 3.92 - 3.85 (2H, m), 3.39 (2H, t, J 11.8 and 2.0), 3.13 (1H, tt, J 11.5 and 3.8), 3.00 - 2.91 (2H, m), 2.35 (2H, q, J 7.2), 2.15 - 2.00 (4H, m), 1.89 - 1.73 (4H, m), 1.59 (2H, app. qd, J 11.8 and 4.0), 1.02 (3H, t, J 7.2).

20

【0647】

実施例 164: 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1R, 2R)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.85 (1H, br. d, J 8.5), 8.64 (1H, app. d, J 1.6), 8.05 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 8.01 (1H, tented d, J 8.5), 7.25 - 7.11 (4H, m), 5.38 (1H, br. d, J 5.6), 5.34 - 5.31 (1H, m), 4.48 - 4.41 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J 15.5 and 7.2), 3.14 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 3.01 - 2.92 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J 15.5 and 7.6), 2.37 (2H, q, J 7.2), 2.16 - 2.01 (4H, m), 1.87 - 1.74 (2H, m), 1.02 (3H, t, J 7.2).

30

【0648】

実施例 165: 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1S, 2S)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.86 (1H, br. d, J 8.4), 8.64 (1H, app. d, J 1.6), 8.05 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 8.01 (1H, tented d, J 8.5), 7.24 - 7.11 (4H, m), 5.38 (1H, br. d, J 5.5), 5.34 - 5.31 (1H, m), 4.48 - 4.41 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J 15.5 and 7.2), 3.14 (1H, tt, J 11.4 and 3.7), 3.01 - 2.92 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J 15.5 and 7.7), 2.36 (2H, q, J 7.2), 2.16 - 2.01 (4H, m), 1.87 - 1.74 (2H, m), 1.02 (3H, t, J 7.2).

40

【0649】

実施例 166: 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2S)-2

50

ーヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1R,2S)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (1H, app. d, J 1.6), 8.38 (1H, br. d, J 8.5), 8.07 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 8.00 (1H, tented d, J 8.5), 7.30 - 7.16 (4H, m), 5.48 (1H, dd, J 8.3 and 5.2), 5.13 (1H, br. d, J 4.5), 4.56 - 4.52 (1H, m), 3.18 - 3.08 (2H, m), 3.00 - 2.85 (3H, m), 2.36 (2H, q, J 7.2), 2.15 - 2.00 (4H, m), 1.87 - 1.74 (2H, m), 1.02 (3H, t, J 7.2).

10

【0650】

実施例167: 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1S,2R)-1-アミノ-2-インダノールを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (1H, app. d, J 1.6), 8.41 (1H, br. d, J 8.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 8.00 (1H, tented d, J 8.5), 7.30 - 7.16 (4H, m), 5.48 (1H, dd, J 8.3 and 5.2), 5.16 (1H, br. s), 4.56 - 4.52 (1H, m), 3.18 - 3.08 (2H, m), 3.00 - 2.85 (3H, m), 2.36 (2H, q, J 7.2), 2.15 - 2.00 (4H, m), 1.87 - 1.74 (2H, m), 1.02 (3H, t, J 7.2).

20

【0651】

実施例168: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(S)-クロマン-4-アミンを使用して調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.97 (1H, br. d, J 8.1), 8.62 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.03 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 7.99 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.20 (1H, app. d, J 7.6), 7.16 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.33 - 5.28 (1H, m), 4.34 - 4.22 (2H, m), 3.13 (1H, tt, J 11.4 and 3.8), 3.00 - 2.90 (2H, m), 2.35 (2H, q, J 7.2), 2.20 - 1.99 (6H, m), 1.86 - 1.72 (2H, m), 1.01 (3H, t, J 7.2).

30

【0652】

例169-174

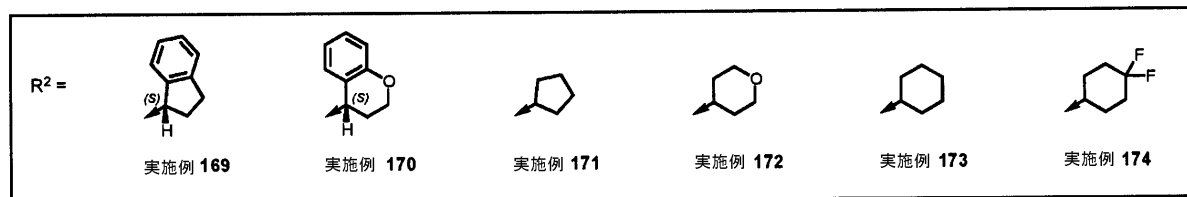
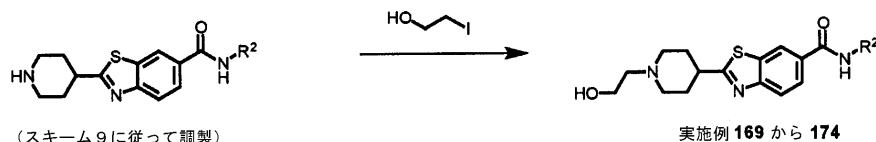
実施例169-174は、以下のスキーム12に示す経路に従って調製することができる。

【0653】

40

50

【化 5 5】



スキーム 12

10

【0654】

2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体(1.0当量;スキーム9に記載のように調製)のDMF(1容量;基質中0.05M)との攪拌混合物にAr下で、K₂CO₃(2.0当量)および2-ヨードエタノール(1.5当量)を添加した。反応混合物を70℃に加熱し、16時間攪拌し、次いで冷却し、水(5容量)で希釈し、5% v/v MeOH/DCM(3×10容量)で抽出した。一緒に合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。後者を分取HPLCで処理して、標的の2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体を得た。

20

【0655】

実施例169: (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例127)から出発してスキーム12に従って調製した。

30

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.88 (1H, br. d, J 8.3), 8.62 (1H, app. s), 8.04 - 7.98 (2H, m), 7.31 - 7.16 (4H, m), 5.62 - 5.56 (1H, m), 4.40 (1H, br. t, J 5.2), 3.51 (2H, app. q, J 5.8), 3.13 (1H, tt, J 11.5 and 3.7), 3.06 - 2.92 (3H, m), 2.86 (1H, tented app. dt, J 15.8 and 7.9), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.42 (2H, t, J 6.2), 2.22 - 1.95 (5H, m), 1.86 - 1.74 (2H, m).

【0656】

実施例170: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

40

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例132)から出発してスキーム12に従って調製した。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.97 (1H, br. d, J 8.0), 8.62 (1H, app. s), 8.06 - 7.97 (2H, m), 7.20 (1H, app. d, J 7.6), 7.16 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.33 - 5.28 (1H, m), 4.39 (1H, br. t, J 5.2), 4.34 - 4.22 (2H, m), 3.51 (2H, app. q, J 5.8), 3.12 (1H, tt, J 11.4 and 3.8), 3.00 - 2.90 (2H, m), 2.41 (2H, t, J 6.2), 2.21 - 2.01 (6H, m), 1.87 - 1.74 (2H, m).

50

【0657】

実施例171：N-シクロペンチル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例134)から出発してスキーム12に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.54 (1H, app. d, J 1.6), 8.39 (1H, br. d, J 7.2), 7.98 (1H, tented d, J 8.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.41 (1H, br. s), 4.30 - 4.20 (1H, m), 3.57 - 3.48 (2H, m), 3.20 - 3.07 (1H, m), 3.03 - 2.92 (2H, m), 2.50 - 2.36 (2H, m), 2.26 - 2.03 (4H, m), 1.95 - 1.65 (6H, m), 1.60 - 1.48 (4H, m).

10

【0658】

実施例172：2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド 2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例138)から出発して、スキーム12に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.55 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.42 (1H, br. d, J 7.6), 8.00 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.96 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.39 (1H, br. t, J 5.3), 4.08 - 3.97 (1H, m), 3.92 - 3.85 (2H, m), 3.51 (2H, app. q, J 5.8), 3.39 (2H, td, J 11.8 and 2.0), 3.12 (1H, tt, J 11.5 and 3.8), 3.00 - 2.92 (2H, m), 2.42 (2H, t, J 6.3), 2.20 - 2.05 (4H, m), 1.87 - 1.74 (4H, m), 1.59 (2H, app. qd, J 11.8 and 4.0).

20

【0659】

実施例173：N-シクロヘキシル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

N-シクロヘキシル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例135)から出発してスキーム12に従って調製した。

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.53 (1H, app. d, J 1.5), 8.29 (1H, br. d, J 7.9), 7.98 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.94 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.5), 4.37 (1H, br. s), 3.84 - 3.71 (1H, m), 3.51 (2H, t, J 6.3), 3.12 (1H, tt, J 11.4 and 3.8), 3.00 - 2.92 (2H, m), 2.42 (2H, t, J 6.3), 2.20 - 2.04 (4H, m), 1.89 - 1.67 (6H, m), 1.65 - 1.57 (1H, m), 1.39 - 1.22 (4H, m), 1.20 - 1.07 (1H, m).

30

【0660】

実施例174：N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例136)から出発してスキーム12に従って調製した。

40

^1H NMR (free base form): δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.55 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.41 (1H, br. d, J 7.8), 7.99 (1H, tented dd, J 8.5 and 0.5), 7.95 (1H, tented dd, J 8.5 and 1.6), 4.37 (1H, br. s), 4.07 - 3.96 (1H, m), 3.51 (2H, t, J 6.3), 3.12 (1H, tt, J 11.4 and 3.8), 3.00 - 2.92 (2H, m), 2.41 (2H, t, J 6.3), 2.19 - 1.74 (12H, m), 1.72 - 1.59 (2H, m).

【0661】

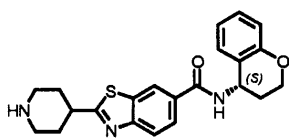
実施例175：(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例175は、以下のスキーム13に示される経路に従って調製され得る。

50

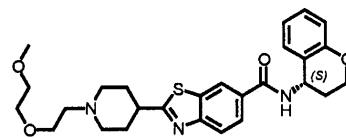
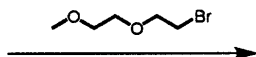
【0662】

【化56】



実施例 132

(スキーム 9 に従って調製)



実施例 175

スキーム 13

10

【0663】

スキーム 13

(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド (実施例 132; 1.0 当量) のアセトニトリル (1 容量; 基質中 0.05 M) との攪拌溶液に、 K_2CO_3 (2.0 当量) および 1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン (1.0 当量) を添加した。反応混合物を攪拌しながら 50 °C で 16 時間加熱し、その後冷却し、水 (2.5 容量) で希釈し、5% v/v MeOH/DCM (5 容量×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2.5 容量) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発乾固させた。得られた残渣を分取 HPLC で処理して、(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た (収率 23%)。

20

^1H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.97 (1H, br. d, J 8.1), 8.62 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.03 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 7.99 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.5), 7.20 (1H, app. d, J 7.6), 7.16 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.33 - 5.28 (1H, m), 4.34 - 4.22 (2H, m), 3.54 - 3.48 (4H, m), 3.46 - 3.41 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.12 (1H, tt, J 11.4 and 3.8), 3.00 - 2.92 (2H, m), 2.53 - 2.50 (2H, m), 2.20 - 2.01 (6H, m), 1.86 - 1.72 (2H, m).

30

【0664】

例 176 および 177

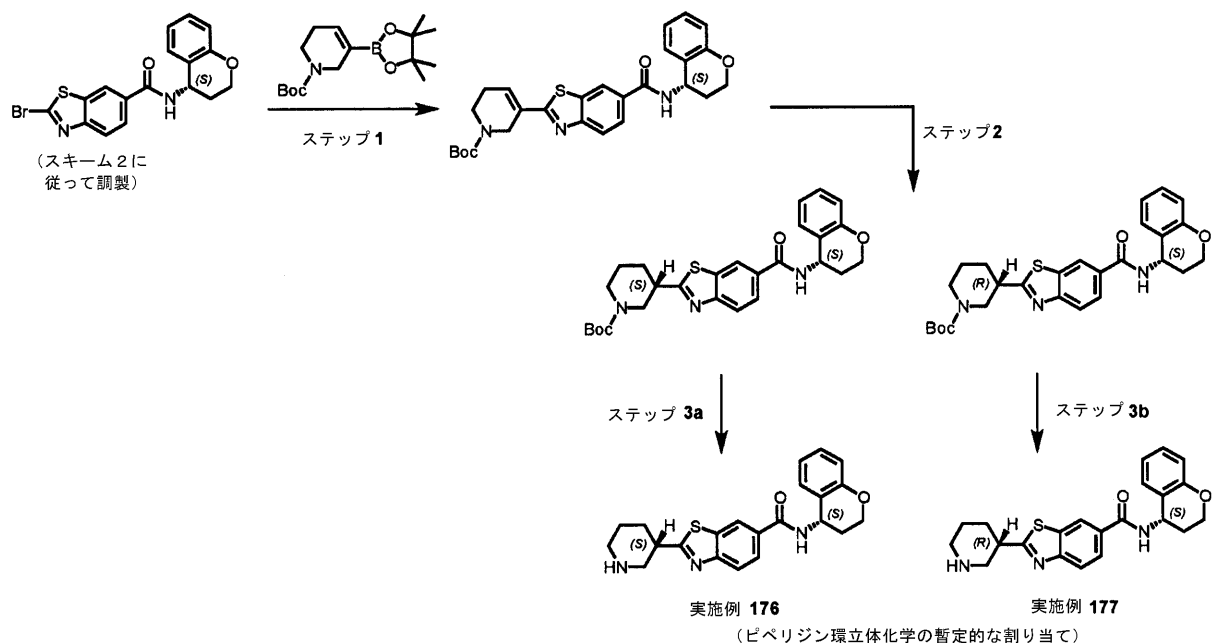
実施例 176 および 177 は、スキーム 14 に示される経路に従って調製され得る。

【0665】

40

50

【化 5 7】



スキーム 14

【0666】

ステップ1 (スキーム14) : *tert*-ブチル 3-(6-((*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

(*S*)-2-ブromo-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(1当量; スキーム2に記載のとおり調製)の9:1 v/v 1,4-ジオキサン/H₂O(基質中0.077M)とのアルゴンパージした攪拌混合物に、*tert*-ブチル 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)-カルボキシレート(1.2当量)、K₂CO₃(2.0当量)およびPd(PPh₃)₄(10mol%)を加えた。混合物をアルゴン下で16時間加熱還流し、次いで冷却し、Celite(登録商標)を通して濾過し、5% v/v MeOH/DCMで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これを5% v/v MeOH/DCMに溶解し、水、続いてブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて粗生成物を得た。後者をフラッシュカラムクロマトグラフィー(70% v/v EtOAc/ヘキサン)で処理し、標的物質を含む画分を合わせて蒸発させ、*tert*-ブチル 5-(6-((*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た(収率80%)。

【0667】

ステップ2 (スキーム14) : *tert*-ブチル 3-(6-((*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート ジアステレオ異性体の合成

tert-ブチル 5-(6-((*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートのエタノール(基質中0.026M)の溶液を周囲温度および常圧でPtO₂上で水素化した。16時間後、反応混合物をアルゴンでパージし、セライト(登録商標)を通して濾過し、MeOHで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を最初にフラッシュカラムクロマトグラフィー(60% v/v EtOAc/ヘキサン)で処理し、生成物異性体を含む画分を合わせて蒸発させた。次いで、このようにして得られた異性体混合物

を、SFCによって2つの成分：「ジアステレオ異性体-1」（収率18%で得られた）および「ジアステレオ異性体-2」（収率20%で得られた）に分離した。

【0668】

実施例176につながるステップ3a（スキーム14）：N-（（S）-クロマン-4-イル）-2-（ピペリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド「ジアステレオ異性体-1」

tert-ブチル 3-（6-（（S）-クロマン-4-イルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート「ジアステレオ異性体-1」の溶液（1.0当量；ステップ2から取得）のDCM（基質中0.12M）中の溶液を攪拌しながら0℃に冷却した後、1,4-ジオキサン中の4M HCl（2.7当量のHCl）を添加した。反応混合物を周囲温度にし、2-3時間攪拌した。次いで、混合物を蒸発させて残留物を得、これをHPLCで処理して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た（収率84%）。この生成物は暫定的に、N-（（S）-クロマン-4-イル）-2-（（S）-ピペリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの（3S）-ピペリジン-3-イルステレオケミストリーに割り当てられた。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (1H, br. d, J 8.1), 8.65 (1H, dd, J 1.6 and 0.5), 8.05 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 8.01 (1H, tented dd, J 8.6 and 0.5), 7.20 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.33 - 5.28 (1H, m), 4.35 - 4.22 (2H, m), 3.52 - 3.39 (3H, m), 3.14 - 2.99 (2H, m), 2.76 (1H, td, J 11.8 and 2.9), 2.26 - 2.02 (3H, m), 1.87 - 1.61 (3H, m).

【0669】

実施例177につながるステップ3b（スキーム14）：N-（（S）-クロマン-4-イル）-2-（ピペリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド「ジアステレオ異性体-2」

ステップ2で得られたtert-ブチル 3-（6-（（S）-クロマン-4-イルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート「ジアステレオ異性体-2」のBoc基を、上記のステップ3aで説明した「ジアステレオ異性体-1」と同様の方法で切断した。オフホワイトの固体として得られた生成物（収率78%）は、暫定的に N-（（S）-クロマン-4-イル）-2-（（R）-ピペリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの（3R）-ピペリジン-3-イルステレオケミストリーに割り当てられた。

¹H NMR (free base form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (1H, br. d, J 8.1), 8.65 (1H, app. d, J 1.6), 8.05 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 8.02 (1H, tented d, J 8.6), 7.20 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.33 - 5.28 (1H, m), 4.35 - 4.22 (2H, m), 3.55 - 3.40 (3H, m), 3.17 - 3.02 (2H, m), 2.79 (1H, td, J 11.8 and 2.9), 2.27 - 2.02 (3H, m), 1.88 - 1.63 (3H, m).

【0670】

例176と177の同一性は潜在的に逆転する可能性があることに注意。

実施例178：N-（（S）-クロマン-4-イル）-2-（ピロリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例178は、以下のスキーム15に示される経路に従って調製することができる。

【0671】

10

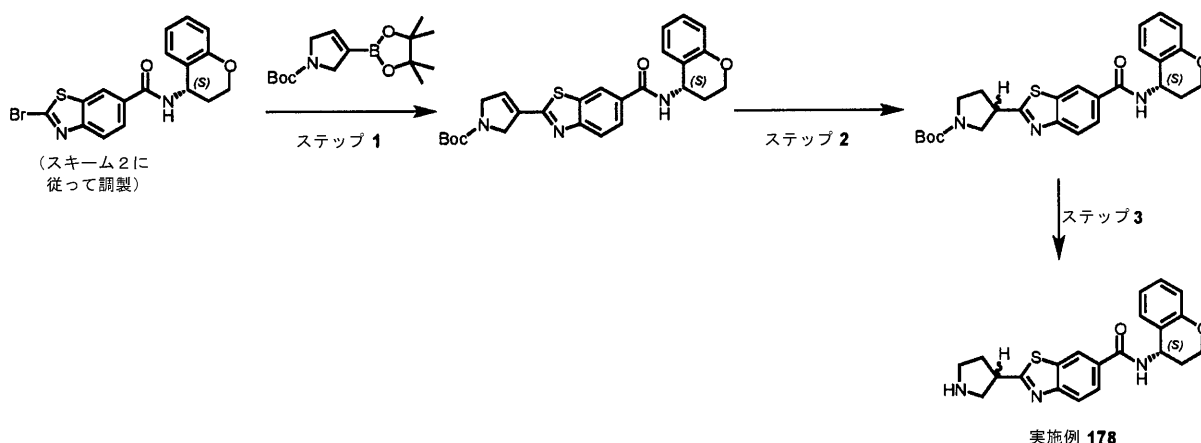
20

30

40

50

【化 5 8】



スキーム 15

【0672】

ステップ 1 (スキーム 15) : *tert*-ブチル 3-(6-(*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート

(*S*)-2-プロモ-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド (1 当量; スキーム 2 に記載のとおり調製) の 4 : 1 v/v 1,4-ジオキサン/H₂O (基質中 0.065 M) とのアルゴンパージされた混合物に、*tert*-ブチル 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-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート (1.5 当量)、K₂CO₃ (3.0 当量) および Pd(PPh₃)₄ (10 モル%) を加えた。混合物をアルゴン下で 16 時間加熱還流し、次いで冷却し、Celite (登録商標) を通して濾過し、5% v/v MeOH/DCM で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これを 5% v/v MeOH/DCM に溶解し、水、続いてブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて粗生成物を得た。後者をフラッシュクロマトグラフィー (40-50% v/v EtOAc/ヘキサン) で処理し、標的物質を含む画分を合わせて蒸発させ、*tert*-ブチル 3-(6-(*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た (収率 79%)。

【0673】

ステップ 2 (スキーム 15) : *tert*-ブチル 3-(6-(*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート ジアステレオマー混合物の合成

tert-ブチル 3-(6-(*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレートのエタノール溶液 (基質中 0.14 M) を周囲温度および常圧で PtO₂ 上で水素化した。16 時間後、反応混合物をアルゴンでパージし、セライト (登録商標) を通して濾過し、MeOH で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をヘキサンでトリチュレートし、減圧下で乾燥させて、*tert*-ブチル 3-(6-(*S*)-クロマン-4-イルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを白色固体 (収率 52%) 生成物として得た。

【0674】

実施例 178 につながるステップ 3 (スキーム 15) : N-(*S*)-クロマン-4-

イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド、ジアステレオマー混合物

tert-ブチル 3 - (6 - ((S) - クロマン - 4 - イルカルバモイル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 当量; ステップ 2 から得られたジアステレオマー混合物) の DCM 溶液 (基質中 0.084 M) を攪拌しながら 0 °C に冷却した後、1, 4 - ジオキサン中の 4 M HCl (2.4 当量の HCl) を添加した。反応混合物を周囲温度にし、2 - 3 時間攪拌した。次いで、混合物を蒸発させて残渣を得、これをペンタンでトリチュレートし、真空中で乾燥させて、N - ((S) - クロマン - 4 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド (ジアステレオマー混合物) を、塩酸塩の形でオフホワイトの固体として得た

10

(収率 91%)。

¹H NMR (hydrochloride salt form): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.24 (2H, br. s), 9.00 (1H, br. d, J 8.2), 8.67 (1H, app. d, J 1.6), 8.07 (1H, tented dd, J 8.6 and 1.6), 8.03 (1H, tented d, J 8.6), 7.20 (1H, app. d, J 7.6), 7.17 (1H, app. td, J 7.7 and 1.5), 6.88 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.81 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.33 - 5.28 (1H, m), 4.35 - 4.22 (2H, m), 4.14 (1H, pentet, J 7.8), 3.77 - 3.67 (1H, m), 3.63 - 3.53 (1H, m), 3.44 - 3.24 (2H, m), 2.61 - 2.51 (1H, m), 2.30 - 2.21 (1H, m), 2.19 - 2.01 (2H, m).

20

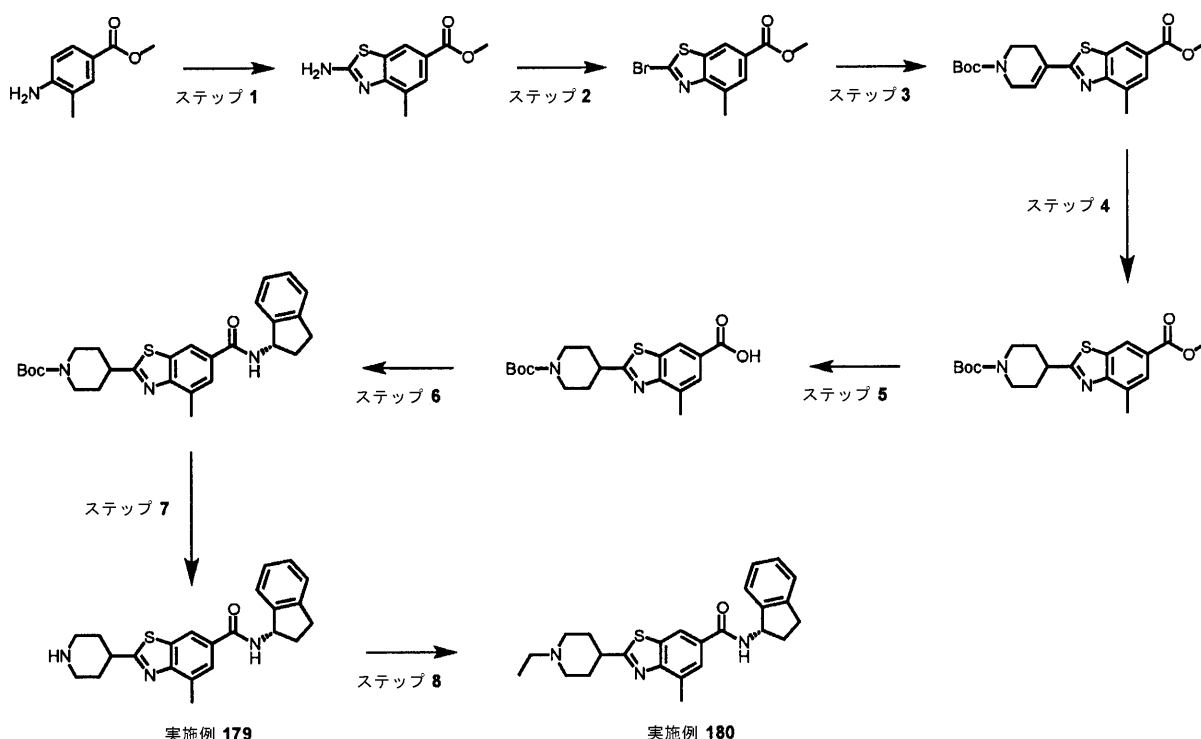
【0675】

実施例 179 [(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 4 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド] および実施例 180 [(S) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド]

実施例 179 および実施例 180 は、以下のスキーム 16 に示される例示的な経路に従って調製され得る。

【0676】

【化59】



30

40

50

【0677】

例179 例180

スキーム16

ステップ1 (スキーム16) : 2-アミノ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの調製

4-アミノ-3-メチル安息香酸メチル (1.00当量) およびKSCN (4.00当量) のAcOH中の攪拌混合物 (基質の0.3M溶液) を氷浴中で冷却し、Br₂の溶液 (AcOH中0.67M; 1.11当量) を滴下した。1時間 (Br₂溶液の約半分の添加) の後、攪拌ができなくなり、混合物を周囲温度で解凍し、Br₂溶液の残りの半分を、さらに1時間かけて加えた。次いで、得られた黄色のスラリーを攪拌しながら40℃に16時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、氷水 (2倍量) で希釈し、氷冷したNaOH溶液 (2M水溶液) でpH9に調整した。黄色の沈殿物が析出し、濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させて (最初は80℃のオーブンで、次にP₂O₅上で真空中で)、粗メチル2-アミノ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを黄色の粉末として得た。これをそのまま次のステップ2に供した。

¹H NMR: δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.12 (1H, app. s), 7.90 (2H, br. s), 7.66 (1H, app. s), 3.81 (3H, s), 2.44 (3H, s).

【0678】

ステップ2 (スキーム16) : 2-ブロモ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの調製

無水MeCN (基質の0.3M溶液) 中の (前のステップからの) 2-アミノ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートおよびCuBr₂ (ステップ1で使った4-アミノ-3-メチル安息香酸の量に基づいて1.34当量) の氷冷した攪拌した混合物に、t-BuONO (2.02当量) を滴下した。添加が完了した後、混合物を40℃で48時間攪拌した。TLC (10% EtOAc/PE) は、基質 (ベースライン) から標的物質 (R_f 0.47) への変換を示した。反応混合物をシリカの短いパッドで濾過し、EtOAcで十分に洗浄し、濾液を蒸発させて褐色固体を得、これをMerck Kieselgel 60Hでクロマトグラフィー処理した (DCM、続いて0.5% v/v MeOH/DCM溶出)。標的物質を含むフラクションを一緒にし、蒸発させ、メチル 2-ブロモ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを淡黄色固体として得た (収率92%、ステップ1とステップ2を通しての収率)。

¹H NMR: δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.35 (1H, dq, J 1.6 and 0.6), 7.95 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 3.95 (3H, s), 2.74 (3H, app. s).

【0679】

ステップ3 (スキーム16) : メチル 2- (1- (tert-ブトキシカルボニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) -4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの調製

アルゴンパージした、メチル 2-ブロモ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート (1.00当量) の1, 4-ジオキサン (基質の0.084M溶液) およびH₂O (0.072容量) 中の攪拌溶液に、tert-ブチル 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) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシレート (1.15当量)、K₂CO₃ (2.00当量) およびPd (PPh₃)₄ (6 mol%) を添加した。次いで、黄色の混合物を90℃で加熱した。18時間後、TLC分析 (10% v/v EtOAc/ヘキサン) により、標的物質 (R_f 0.12)、非 UV 活性/過マンガン酸塩染色成分 (R_f 0.24; 加水分解ボロン酸エステル、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート) および残留ブロモベンゾチアゾール出発原料 (R_f 0.35) の存在が明らかになった。さらにボロン酸エステル (0.15当量) およびK₂CO₃ (0.17当量) を添加し、混合物を90℃で5時間加熱した。この時点でのTLC分析でも、反応が不完全であり、臭化物 (R_f 0.35) がまだ検出可能であることが明らかになった

。ボロン酸エステル（0.08当量）および K_2CO_3 （0.17当量）をさらに添加し、混合物を95℃で18時間加熱した。TLC分析によりブロモベンゾチアゾール出発物質（ R_f 0.35）が完全に消費され、茶色の混合物が形成された。混合物を真空中で濃縮して黒色のスラリーを得、これを水（0.4容量）で希釈し、EtOAc（2×0.32容量）で抽出した。合わせた有機物をブライン（0.2容量）で洗浄し、乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、蒸発させて黒色油を得た。後者をフラッシュクロマトグラフィー（10–20% v/v EtOAc／軽質石油勾配溶出）により処理した。標的物質を含む画分を合わせ、蒸発させ、ポンプで送液し（10 mbarで60℃）、メチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを黄色のガラス状物として得た（収率92%）。

^1H NMR: δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 8.38 (1H, dq, J 1.7 and 0.6), 7.92 (1H dq, J 1.7 and 0.8), 6.77 - 6.69 (1H, m), 4.23 - 4.16 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.67 (2H, t, J 5.7), 2.85 - 2.79 (2H, m), 2.74 (3H, app. s), 1.50 (9H, s).
【0680】

ステップ4（スキーム16）：メチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの調製

4:1 v/v EtOH／EtOAc（基質の0.03M溶液）中のメチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートおよび10% Pd-C（基質を基準にして8.7モル% Pd）の攪拌混合物をアルゴンでパージし、次いで周囲温度および周囲圧力で水素化した。24時間後、反応混合物をアルゴンでパージし、NMR分析用にサンプリングしたところ、17%の残留出発物質が残っており、標的物質への実質的な変換が明らかになった。触媒にさらに10% Pd-C（基質を基準にして3.1モル% Pd）を補充し、周囲温度および常圧での水素化をさらに24時間継続した。次いで、バルク混合物をアルゴンでパージし、セライト（登録商標）を通して濾過し、EtOAcで完全に洗浄した。濾液を蒸発させ、ポンプで送って、メチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを粘稠な無色油として得た（収率94%）。

^1H NMR: δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 8.40 (1H, dq, J 1.7 and 0.6), 7.93 (1H dq, J 1.7 and 0.8), 4.32 - 4.14 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.30 (1H, tt, J 11.5 and 3.8), 3.01 - 2.85 (2H, m), 2.74 (3H, app. s), 2.22 - 2.11 (2H, m), 1.91 - 1.77 (2H, m), 1.48 (9H, s).
【0681】

ステップ5（スキーム16）：2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸の調製

メチル 2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート（1.00当量）の2:2:1 $v/v/v$ THF／MeOH／水（基質の0.1M溶液）の攪拌溶液にLiOH（4.21当量）を加えた。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。TLC分析（EtOAc／2 M HCl水溶液サンプル分配；30% v/v EtOAc／軽油中で実施）は、出発物質（ R_f 0.32）から標的物質（ベースライン）への完全な変換を示した。次いで、混合物を真空中で濃縮して有機溶媒を除去し、残渣を2 M HCl水溶液でpH約2に調整し、EtOAc（2×0.5容量）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（0.3容量）で洗浄し、乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、蒸発させて、2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸をクリーム色の固体として得た（収率91%）。

^1H NMR: δ_H (300 MHz, $DMSO-d_6$) 8.50 (1H, dq, J 1.7 and 0.6), 7.86 (1H dq, J 1.7 and 0.8), 4.10 - 3.98 (2H, m), 3.02 - 2.86 (2H, m), 2.67 (3H,

10

20

30

40

50

app. s), 2.17 - 2.06 (2H, m), 1.65 (2H, qd, J 12.3 and 4.0), 1.42 (9H, s).
【0682】

ステップ6 (スキーム16): tert-ブチル (S)-4-(6-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバモイル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

メチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (1.00当量)、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 ヘキサフルオロリン酸 (HATU; 1.29当量) および DIPEA (2.05当量) の DMF (基質の 0.09M 溶液) との混合物溶液を周囲温度で 10 分間攪拌した。次いで、(S)-1-アミノインダン (1.61当量) を加え、周囲温度で一晩攪拌した。TLC 分析 (5% v/v MeOH/DCM) により、基質 (Rf 0.14) が生成物成分 (Rf 0.56) に迅速に変換されたことが確認された。反応混合物を蒸発乾固し (7mbar で 60°C)、得られた残渣を EtOAc で溶液にした。溶液をブライン、0.05M クエン酸溶液およびブラインで連続的に洗浄した。次いで、それを乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて茶色のワックスを得て、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 100% DCM から 1% MeOH/DCM の勾配溶出) によって処理した。きれいな標的物質を含む画分を合わせ、蒸発させて、tert-ブチル (S)-4-(6-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバモイル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートを黄褐色固体として得た (収率 59%)。

¹H NMR: δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.19 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.63 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 7.41 - 7.36 (1H, m), 7.32 - 7.21 (3H, m), 6.34 (1H, br. d, J 8.0), 5.73 (1H, q, J 7.6), 4.33 - 4.13 (2H, m), 3.30 (1H, tt, J 11.5 and 3.8), 3.11 - 2.87 (4H, m), 2.74 (3H, app. s), 2.79 - 2.68 (1H, m), 2.22 - 2.11 (2H, m), 2.02 - 1.77 (3H, m), 1.48 (9H, s).

【0683】

実施例 179 につながるステップ7 (スキーム16): (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

tert-ブチル (S)-4-(6-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバモイル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートを、ジオキサン中の 4N HCl (70当量の HCl) 処理し、周囲温度で 20 分間超音波処理した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を Na₂CO₃ 溶液 (1容量) と EtOAc (5容量) との間で分配した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドを、黄褐色粉末 (収率 94%) として得た。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.18 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.62 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 7.41 - 7.35 (1H, m), 7.31 - 7.26 (2H, m), 7.26 - 7.21 (1H, m), 6.37 (1H, br. d, J 7.8), 5.73 (1H, q, J 7.6), 3.27 (1H, tt, J 11.5 and 3.8), 3.26 - 3.18 (2H, m), 3.06 (1H, tented ddd, J 16.0, 8.8 and 4.2), 2.94 (1H, tented dt, J 16.0 and 8.0), 2.80 (2H, td, J 12.6 and 3.2), 2.74 (3H, app. s), 2.78 - 2.67 (1H, m), 2.22 - 2.12 (2H, m), 2.04 - 1.87 (1H, m), 1.75-1.89 (2H, dtd, J 13.1, 11.9 and 4.1), 1.60 (1H, br. s).

【0684】

実施例 180 につながるステップ8 (スキーム16): (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(1.00当量)および蒸留したのアセトアルデヒド(3.00当量)の1,2-ジクロロエタン溶液(1容量;基質中0.02M溶液)との混合物を0℃に冷却し、5分間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.00当量)を加え、0℃で30分間、続いて周囲温度で1.5時間攪拌した。次いで、混合物を2M Na₂CO₃水溶液(1容積)とDCM(1容積)との間で分配した。有機相を分離し、水層をDCM(1容量)でさらに抽出した。合わせた有機相をブライン(1容量)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて黄色固体を得て、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;2-5%MeOH/DCM勾配溶出)によって処理した。きれいな生成物を含む画分を合わせ、蒸発させて、(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドを淡黄色粉末として得た(収率65%)。

10

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.17 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.62 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 7.40 - 7.35 (1H, m), 7.30 - 7.26 (2H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 6.38 (1H, br. d, J 8.3), 5.72 (1H, q, J 7.7), 3.17 (1H, tt, J 11.5 and 3.8), 3.12 - 3.00 (3H, m), 2.99 - 2.88 (1H, m), 2.73 (3H, app. s), 2.78 - 2.66 (1H, m), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.25 - 2.06 (4H, m), 2.05 - 1.89 (3H, m), 1.13 (3H, t, J 7.2).

20

【0685】

実施例181: N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例181は、ステップ6において(S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用すること以外は、スキーム16の実施例179と同様にして調製することができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.12 (1H, app. d, J 1.7), 7.57 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 6.11 (1H, br. d, J 7.1), 4.42 (1H, sextet, J 7.0), 3.26 (1H, tt, J 11.5 and 3.8), 3.22 (2H, dt, J 12.0 and 3.6), 2.79 (2H, td, J 12.2 and 2.5), 2.73 (3H, app. s), 2.19 - 2.05 (4H, m), 1.88 - 1.45 (9H, m (inc. piperidine NH)).

30

【0686】

実施例182: N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例182は、ステップ6において(S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用すること以外は、スキーム16の実施例180と同様にして製造することができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.10 (1H, app. d, J 1.7), 7.57 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 6.13 (1H, br. d, J 7.4), 4.41 (1H, sextet, J 7.0), 3.15 (1H, tt, J 11.3 and 3.9), 3.12 - 3.02 (2H, m), 2.72 (3H, app. s), 2.45 (2H, q, J 7.2), 2.22 - 2.04 (6H, m), 2.03 - 1.89 (2H, m), 1.80 - 1.59 (4H, m), 1.58 - 1.45 (2H, m), 1.12 (3H, t, J 7.2).

40

【0687】

実施例183: N-シクロペンチル-4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例183は、以下のように実施例181をホルムアルデヒドで還元的アミノ化することにより製造することができる。N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例181;1.0当量)のMeOH(1容量;基質中0.043M)の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド(H₂O中37%w/w;1.1当量)および酢酸(4.0当量)を添加した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで0℃に冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.0当量

50

）を添加し、さらに2時間攪拌した。TLC分析（10% v/v MeOH/CHCl₃）により、基質（R_f 0.09）が生成物成分（R_f 0.17）に迅速に完全かつきれいに変換されたことが明らかになった。反応混合物を氷冷水（1容量）でクエンチし、減圧下で濃縮し、CHCl₃（3×3容量）で抽出した。合わせたCHCl₃抽出物を飽和NaHCO₃溶液（1容量）、続いてブライン（1容量）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で蒸発乾固させて、N-シクロペンチル-4-メチル-2-（1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドを白色粉末として得た（収率64%）。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.12 (1H, app. d, J 1.7), 7.58 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 6.06 (1H, br. d, J 7.1), 4.23 (1H, sextet, J 7.0), 3.13 (1H, tt, J 11.3 and 3.9), 3.04- 2.94 (2H, m), 2.74 (3H, app. s), 2.34 (3H, s), 2.23 - 1.89 (8H, m), 1.82 - 1.60 (4H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m).
【0688】

10

実施例184：4-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例184は、ステップ6において（S）-1-アミノインダンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム16の実施例179と同様にして調製することができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.14 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.59 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 6.05 (1H, br. d, J 7.8), 4.23 (1H, tdt, J 11.3, 7.6 and 3.9), 4.06 - 3.96 (2H, m), 3.55 (2H, td, J 11.7 and 2.1), 3.27 (1H, tt, J 11.7 and 3.8), 3.26 - 3.19 (2H, m), 2.80 (2H, td, J 12.1 and 2.4), 2.75 (3H, app. s), 2.22 - 2.12 (2H, m), 2.08 - 1.99 (2H, m), 1.89 - 1.76 (2H, m), 1.71 (1H, br. s), 1.66 - 1.52 (2H, m).
【0689】

20

実施例185：2-（1-エチルピペリジン-4-イル）-4-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例185は、ステップ6において（S）-1-アミノインダンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム16の実施例180と同様にして調製することができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.13 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.59 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 6.07 (1H, br. d, J 7.9), 4.22 (1H, tdt, J 11.3, 7.6 and 3.8), 4.05 - 3.96 (2H, m), 3.54 (2H, td, J 11.7 and 2.1), 3.17 (1H, tt, J 11.7 and 3.8), 3.14 - 3.05 (2H, m), 2.74 (3H, app. s), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.50 - 1.91 (8H, m), 1.66 - 1.52 (2H, m), 1.13 (3H, t, J 7.2).
【0690】

30

実施例186：（S）-N-（クロマン-4-イル）-4-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例186は、ステップ6において（S）-1-アミノインダンの代わりに（S）-クロマン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム16の実施例179と同様にして調製することができる。

40

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.17 (1H, app. d, J 1.7), 7.61 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 7.29 (1H, dd, J 7.9 and 1.5), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.94 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.88 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.42 (1H, br. d, J 7.3), 5.36 (1H, app. q, J 6.2), 4.33 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.0 and 3.5), 4.23 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.8 and 2.8), 3.27 (1H, tt, J 11.7 and 3.8), 3.27 - 3.18 (2H, m), 2.79 (2H, td, J 12.1 and 2.3), 2.74 (3H, app. s), 2.34 (1H, tented dddd, J 14.1, 8.9, 5.2 and 3.6), 2.26 - 2.11 (3H, m), 1.89 - 1.75 (2H, m), 1.67 (1H, br. s).
【0691】

50

実施例 187: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 187 は、ステップ 6 において (S)-1-アミノインダンの代わりに (S)-クロマン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム 16 の実施例 180 と同様にして調製することができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.16 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.61 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 7.29 (1H, dd, J 7.9 and 1.5), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.94 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.88 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.40 (1H, br. d, J 7.3), 5.36 (1H, app. q, J 6.3), 4.33 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.1 and 3.6), 4.22 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.8 and 2.9), 3.17 (1H, tt, J 11.4 and 3.8), 3.14 - 3.03 (2H, m), 2.74 (3H, app. s), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.39 - 2.29 (1H, m), 2.26 - 1.91 (7H, m), 1.13 (3H, t, J 7.2).

10

【0692】

実施例 188: N-シクロペンチル-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 188 は、スキーム 16 の実施例 179 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 6 では (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用した。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート異性体の 1:1.1 比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

20

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.82 (1H, s), 7.78 (1H, s), 5.75 (1H, br. d, J 7.2), 4.42 (1H, app. sextet, J 7.2), 3.27 - 3.17 (3H, m), 2.80 (2H, td, J 12.2 and 2.4), 2.55 (3H, s), 2.19 - 2.04 (4H, m), 1.89 - 1.59 (7H, m), 1.57 - 1.42 (2H, m).

【0693】

実施例 189: N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

30

実施例 189 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 6 では (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用した。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート異性体の 1:1.1 比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, app. s), 5.79 (1H, br. d, J 7.4), 4.40 (1H, app. sextet, J 7.3), 3.15 - 3.02 (3H, m), 2.53 (3H, app. s), 2.45 (2H, q, J 7.2), 2.22 - 2.02 (6H, m), 1.94 (2H, qd, J 11.8 and 3.0), 1.77 - 1.57 (4H, m), 1.57 - 1.41 (2H, m), 1.11 (3H, t, J 7.2).

40

【0694】

実施例 190: (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 190 は、スキーム 16 の実施例 179 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 6 では (S)-1-アミノインダンの代わりに (S)-クロマン-4-アミンを使用した。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチル

50

ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート異性体の 1 : 1.1 比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.80 (1H, app. s), 7.74 (1H, app. s), 7.28 (1H, dd, J 7.9 and 1.5), 7.20 - 7.14 (1H, m), 6.91 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.82 (1H, dd, J 8.3 and 1.1), 6.50 (1H, br. d, J 7.7), 5.32 (1H, dt, J 7.6 and 5.3), 4.30 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.1 and 3.4), 4.19 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.9 and 2.7), 3.19 - 3.08 (3H, m), 2.71 (2H, td, J 12.1 and 2.3), 2.55 (3H, s), 2.32 (1H, tented dddd, J 14.1, 8.9, 5.2 and 3.6), 2.21 - 2.04 (3H, m), 1.83 (1H, br. s), 1.79 - 1.64 (2H, m).
【0695】

10

実施例 191 : (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 191 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 6 では (S)-1-アミノインダンの代わりに (S)-クロマン-4-アミンを使用した。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート異性体の 1 : 1.1 比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

20

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.85 (1H, app. s), 7.78 (1H, app. s), 7.30 (1H, dd, J 7.9 and 1.5), 7.22 - 7.16 (1H, m), 6.93 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.84 (1H, dd, J 8.3 and 1.1), 6.15 (1H, br. d, J 7.5), 5.35 (1H, app. q, J 6.3), 4.33 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.1 and 3.4), 4.20 (1H, tented ddd, J 11.5, 9.0 and 2.7), 3.21 - 3.02 (3H, m), 2.59 (3H, s), 2.52 (2H, q, J 7.2), 2.41 - 2.11 (6H, m), 2.11 - 1.90 (2H, m), 1.16 (3H, t, J 7.2).

30

【0696】

実施例 192 : N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 192 は、スキーム 16 の実施例 179 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 6 では (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用した。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート異性体の 1 : 1.1 比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

40

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.83 (1H, dq, J 8.3 and 0.5), 7.48 (1H, d, J 8.3), 5.81 (1H, br. d, J 7.3), 4.45 (1H, app. sextet, J 7.2), 3.31 - 3.20 (3H, m), 2.83 (2H, td, J 12.2 and 2.4), 2.68 (3H, app. s), 2.23 - 2.08 (4H, m), 1.93 - 1.60 (7H, m), 1.47-1.59 (2H, m).

【0697】

実施例 193 : N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 193 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 6 では (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロ

50

ペンチルアミンを使用した。ステップ1では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート異性体の1:1.1比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.79 (1H, dq, J 8.3 and 0.5), 7.45 (1H, d, J 8.4), 5.75 (1H, br. d, J 7.3), 4.43 (1H, app. sextet, J 7.2), 3.18 - 3.04 (3H, m), 2.65 (3H, app. s), 2.49 (2H, q, J 7.2), 2.28 - 1.94 (8H, m), 1.77 - 1.61 (4H, m), 1.57 - 1.42 (2H, m), 1.14 (3H, t, J 7.2).
[0698]

10

実施例194: (S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例194は、スキーム16の実施例179と同様にして調製することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ6では(S)-1-アミノインダンの代わりに(S)-クロマン-4-アミンを使用した。ステップ1では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート異性体の1:1.1比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

20

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.79 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.47 (1H, d, J 8.4), 7.30 (1H, dd, J 7.7 and 1.3), 7.16-7.22 (1H, m), 6.93 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.84 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.28 (1H, br. d, J 7.6), 5.35 (1H, dt, J 7.6 and 5.3), 4.33 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.2 and 3.5), 4.20 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.9 and 2.7), 3.26 - 3.14 (3H, m), 2.76 (2H, td, J 12.1 and 2.4), 2.70 (3H, app. s), 2.36 (1H, tented ddd, J 14.1, 8.9, 5.2 and 3.6), 2.25 - 2.09 (3H, m), 1.86 - 1.71 (2H, m), 1.69 (1H, br. s).

[0699]

実施例195: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

30

実施例195は、スキーム16の実施例180と同様にして調製することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ6では(S)-1-アミノインダンの代わりに(S)-クロマン-4-アミンを使用した。ステップ1では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート異性体の1:1.1比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.79 (1H, dq, J 8.3 and 0.5), 7.48 (1H, d, J 8.3), 7.30 (1H, app. dd, J 7.7 and 1.3), 7.23 - 7.17 (1H, m), 6.93 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.85 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.12 (1H, br. d, J 7.8), 5.36 (1H, dt, J 7.6 and 5.4), 4.33 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.2 and 3.4), 4.20 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.9 and 2.7), 3.17 - 3.04 (3H, m), 2.71 (3H, app. s), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.36 (1H, tented dddd, J 14.1, 8.9, 5.2 and 3.6), 2.25 - 2.15 (3H, m), 2.15 - 2.07 (2H, m), 2.06 - 1.92 (2H, m), 1.13 (3H, t, J 7.2).

40

[0700]

実施例196: (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボ

50

キサミド

実施例 196 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用した。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート異性体の 1 : 1.1 比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.79 (1H, dq, J 8.3 and 0.5), 7.51 (1H, d, J 8.3), 7.42 - 7.36 (1H, m), 7.30 - 7.21 (3H, m), 6.04 (1H, br. d, J 8.4), 5.71 (1H, app. q, J 7.7), 3.18 - 2.88 (5H, m), 2.79 - 2.67 (1H, m), 2.72 (3H, app. s), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.29 - 1.87 (7H, m), 1.14 (3H, t, J 7.2).

10

【0701】

実施例 197 : 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 197 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 6 では (S)-1-アミノインダンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用した。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート異性体の 1 : 1.1 比の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

20

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.80 (1H, dq, J 8.3 and 0.5), 7.46 (1H, d, J 8.3), 5.74 (1H, br. d, J 7.9), 4.28 - 4.15 (1H, m), 4.04 - 3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td, J 11.7 and 2.1), 3.18 - 3.04 (3H, m), 2.65 (3H, app. s), 2.49 (2H, q, J 7.2), 2.28 - 1.92 (8H, m), 1.63 - 1.49 (2H, m), 1.14 (3H, t, J 7.2).

【0702】

30

実施例 198 : (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 198 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用した。メチル 2-アミノ-5-メトキシベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートが、ステップ 1 から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 8.77 (1H, s), 8.22 (1H, br. d, J 8.0), 7.54 (1H, s), 7.40 - 7.36 (1H, m), 7.31 - 7.21 (3H, m), 5.74 (1H, app. q, J 7.8), 3.95 (3H, s), 3.34 - 2.70 (9H, m), 2.27 - 2.18 (2H, m), 2.01 - 1.86 (3H, m).

40

【0703】

実施例 199 : N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 199 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様にして調製することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 6 では (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用した。メチル 2-アミノ-5-メトキシベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートは、ステップ 1 から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない。

50

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.70 (1H, s), 7.95 (1H, br. d, J 7.2), 7.53 (1H, s), 4.43 (1H, pp. sextet, J 6.7), 4.01 (3H, s), 3.29 - 3.17 (3H, m), 2.82 (2H, td, J 12.1 and 2.4), 2.38 (1H, br. s), 2.24 - 2.14 (2H, m), 2.14 - 2.02 (2H, m), 1.94 - 1.80 (2H, m), 1.80 - 1.61 (4H, m), 1.60 - 1.47 (2H, m).

【0704】

実施例200: 5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例200は、スキーム16の実施例180と同様に製造することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを使用し、ステップ6で(S)-1-アミノインダンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用する。メチル 2-アミノ-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートは、ステップ1から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.70 (1H, s), 7.95 (1H, br. d, J 7.7), 7.55 (1H, s), 4.33 - 4.20 (1H, m), 4.04 (3H, s), 3.98 (2H, app. dt, J 11.8 and 3.7), 3.58 (2H, td, J 11.4 and 2.0), 3.28 - 3.17 (3H, m), 2.82 (2H, td, J 12.1 and 2.5), 2.24 - 2.14 (2H, m), 2.13 - 1.95 (3H, m), 1.86 (2H, tdd, J 12.4, 12.0 and 3.7), 1.60 (2H, dtd, J 13.1, 10.7 and 4.3).

【0705】

実施例201: (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例201は、スキーム16の実施例180と同様に製造することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ6で(S)-1-アミノインダンの代わりに(S)-クロマン-4-アミンを使用する。メチル 2-アミノ-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートは、ステップ1から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.74 (1H, s), 8.19 (1H, br. d, J 7.4), 7.53 (1H, s), 7.33 (1H, app. d, J 7.8), 7.23 - 7.17 (1H, m), 6.92 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.87 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.42 (1H, app. q, J 6.4), 4.33 (1H, tented ddd, J 11.0, 7.3 and 3.5), 4.24 (1H, tented ddd, J 11.3, 8.1 and 3.1), 3.93 (3H, s), 3.31 - 3.14 (3H, m), 2.84 (2H, td, J 12.1 and 2.3), 2.43 - 2.33 (1H, m), 2.26 - 2.11 (4H, m), 1.96 - 1.83 (2H, m).

【0706】

実施例202: (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例202は、以下のスキーム17に示される例示的な経路に従って調製され得る。

【0707】

10

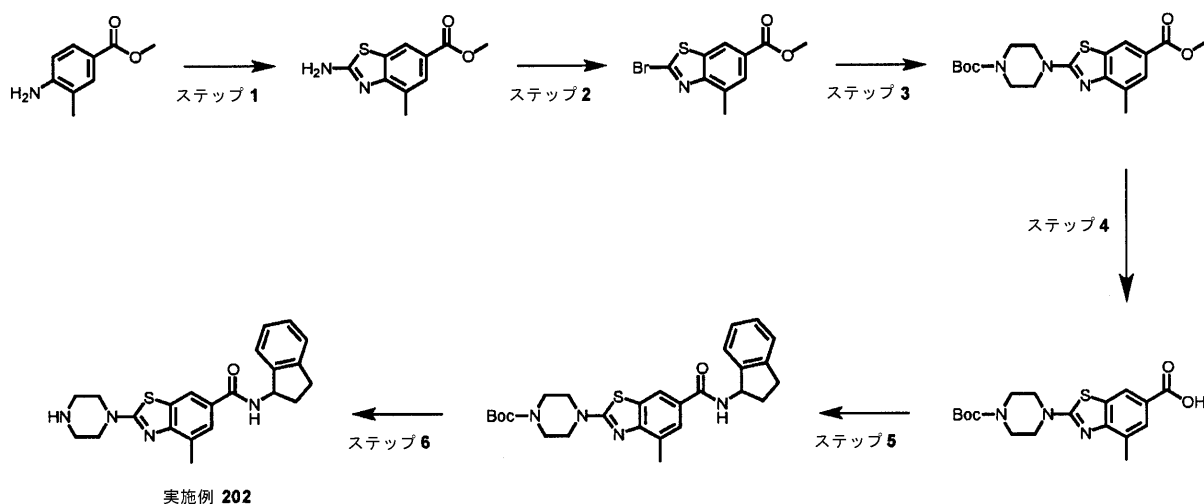
20

30

40

50

【化 6 0】



スキーム 17

【0708】

ステップ 1 (スキーム 17) : 2-アミノ-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの調製

上記の実施例 179 および 180 に記載したとおり (スキーム 16)。

【0709】

ステップ 2 (スキーム 17) : 2-ブロモ-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの調製

上記実施例 179 および 180 に記載したとおり (スキーム 16)。

【0710】

ステップ 3 (スキーム 17) : メチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの調製

メチル 2-ブロモ-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.00 当量、10.9 mmol)、粉末 K_2CO_3 (2.00 当量) および tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.20 当量) の MeCN 溶液 (基質の 0.09 M 溶液) の攪拌混合物を Ar 下 88℃ で加熱した (密閉圧力容器)。16 時間後、TLC 分析 (25% v/v EtOAc / ヘキサン) は、基質 (R_f 0.60) から生成物 (R_f 0.42) への完全な変換を示した。混合物を冷却し、セライト (登録商標) を通して濾過し、EtOAc で十分に洗浄した。濾液を蒸発乾固し、次いで残渣を EtOAc (1 容積) で再構成し、水 (2×0.2 容積)、クエン酸溶液 (0.01 M 水溶液; 2×0.2 容積) および飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1×0.2 容量) で連続的に洗浄した。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させて黄色の残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー [10-20% v/v EtOAc / ヘキサン勾配溶出 (DCM を利用したカラムローディング)] によって処理した。標的物質を含む画分を合わせ、蒸発させて、メチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートを淡黄色粉末として得た (収率 91%)。

^1H NMR: δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 8.16 (1H, dq, J 1.7 and 0.6), 7.82 (1H dq, J 1.7 and 0.8), 3.90 (3H, s), 3.65-3.69 (4H, m), 3.57-3.61 (4H, m), 2.56 (3H, app. s), 1.49 (9H, s)。

【0711】

ステップ 4 (スキーム 17) : 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸の調製

メチル 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) -4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.00 当量) の 2 : 2 : 1 v / v / v THF / MeOH / 水 (基質中 0.07 M) の攪拌溶液に LiOH (4.00 当量) を加えた。混合物を周囲温度で 48 時間攪拌した。TLC 分析 (25% v / v EtOAc / ヘキサン) は、加水分解生成物 (ベースライン) とともにいくつかの残留出発物質 (Rf 0.42) の存在を示した。さらに LiOH (1.00 当量) を加え、反応混合物を 40 °C で超音波処理して、反応を完了させた (TLC 分析で確認)。次いで、混合物を真空中で濃縮して有機溶媒を除去し、ブライン (1.5 容量) で希釈し、pH 約 2 に酸性化した。CHCl₃ (3 × 1.5 容量)、続いて 5% v / v MeOH / CHCl₃ (3 × 2 容量) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、セライト (登録商標) を通して濾過し、蒸発させて固体残渣を得た。後者を最初は 80 °C のオーブンで、次に真空で P₂O₅ 上で乾燥させて、粗 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) -4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸を白色固体として得た (収率 99%)。

¹H NMR: δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.18 (1H, app. s), 7.72 (1H, app. s), 3.66 - 3.44 (8H, m), 2.46 (3H, s), 1.43 (9H, s).

(スペクトルでは信号の広がりが見られ、カルボン酸は明確な共鳴として検出できなかった。)

【0712】

ステップ 5 (スキーム 17) : tert-ブチル (S) -4- (6- ((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) カルバモイル) -4-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) -4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (1.00 当量)、N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI · HCl; 1.20 当量) および N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT; 1.20 当量) の DMF (基質中 0.08 M) との攪拌溶液に Et₃N (2.50 当量) を加え、20 分後、(S) -1-アミノインダン (1.20 当量) を加えた。周囲温度で 48 時間攪拌した後、TLC 分析 (10% v / v MeOH / DCM) は、出発物質 (Rf 0.27) から生成物 (Rf 0.46) への変換を示した。混合物を蒸発乾固し (7 mbar で 60 °C)、残留物を得て、これを EtOAc (1 容量) に溶解し、クエン酸溶液 (0.01 M 水溶液; 0.2 容量)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (0.2 容量) およびブライン (0.2 容量) で連続的に洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて褐色固体を得て、これをクロマトグラフィー (シリカゲル; 0.25 - 0.50% v / v MeOH / DCM 勾配溶出) で処理した。クリーンなターゲットを含むフラクション材料を合わせ、蒸発させて、tert-ブチル (S) -4- (6- ((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) カルバモイル) -4-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを白色粉末として得た (収率 79%)。

¹H NMR: δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.97 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.50 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 7.39 - 7.35 (1H, m), 7.29 - 7.19 (3H, m), 6.35 (1H, br. d, J 8.3), 5.70 (1H, app. q, J 7.7), 3.68 - 3.61 (4H, m), 3.61 - 3.55 (4H, m), 3.04 (1H, tented ddd, J 15.9, 8.8 and 4.1), 2.92 (1H, tented dt, J 15.9 and 8.0), 2.75 - 2.64 (1H, m), 2.55 (3H, app. s), 2.03 - 1.87 (1H, m), 1.49 (9H, s).

【0713】

実施例 202 に至るステップ 6 (スキーム 17) : (S) -N- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -4-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

tert-ブチル (S) -4- (6- ((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) カルバモイル) -4-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピペラジン-1

10

20

30

40

50

ーカルボキシレート（1.00当量）のMeOH溶液（基質の0.21M溶液）に4M HCl／ジオキサン（56.8当量のHCl）を加えた。得られたスラリーを周囲温度で15分間超音波処理し、次いで蒸発乾固して固体残渣を得、これをNaOH溶液（1容量）と2% v／v MeOH／DCM（5容量）とに分配した。分離した有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、セライト（登録商標）を通して濾過し、蒸発乾固して、（S）-N-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-4-メチル-2-（ピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドを白色粉末として得た（収率96%）。

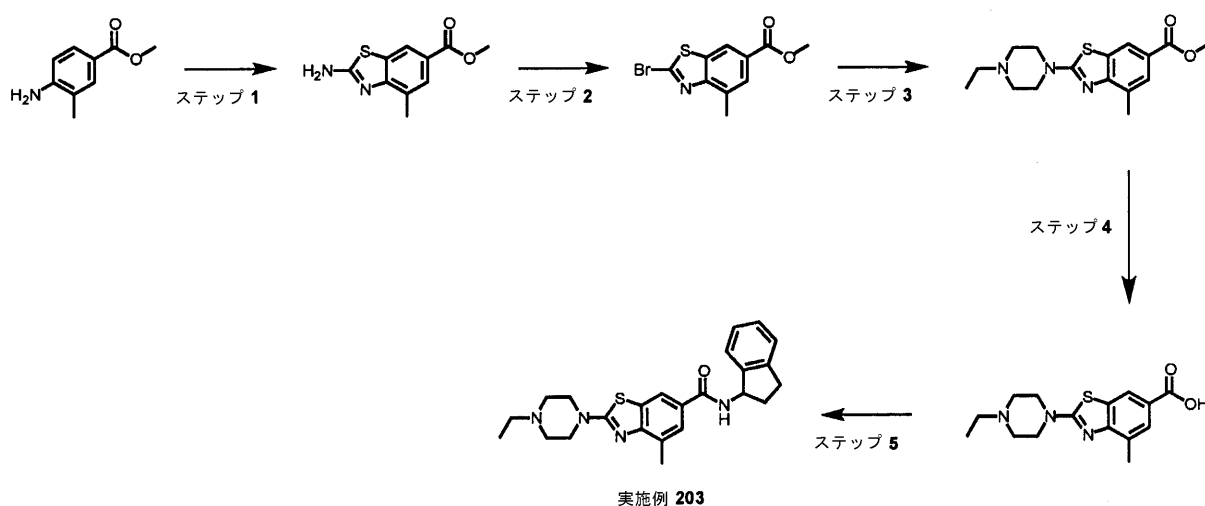
¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.96 (1H, dq, J 1.8 and 0.5), 7.48 (1H, dq, J 1.8 and 0.8), 7.40 - 7.34 (1H, m), 7.30 - 7.19 (3H, m), 6.35 (1H, br. d, J 8.3), 5.70 (1H, app. q, J 7.7), 3.65 - 3.62 (4H, m), 3.04 (1H, tented ddd, J 15.9, 8.8 and 4.1), 3.01 - 2.97 (4H, m), 2.92 (1H, tented dt, J 15.9 and 8.0), 2.70 (1H, dtd, J 12.7, 7.8 and 4.3), 2.55 (3H, app. s), 1.93 (1H, dddd, J 12.9, 8.7, 8.1 and 7.2), 1.74 (1H, br. s).
【0714】

実施例203：（S）-N-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-（4-エチルピペラジン-1-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例203は、以下のスキーム18に示される例示的な経路に従って調製され得る。

【0715】

【化61】



スキーム 18

【0716】

ステップ1（スキーム18）：2-アミノ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの調製

上記の実施例179および180に記載したとおり（スキーム16）。

【0717】

ステップ2（スキーム18）：2-ブロモ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの調製

上記実施例179および180に記載したとおり（スキーム16）。

【0718】

ステップ3（スキーム18）：メチル 2-（4-エチルピペラジン-1-イル）-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの調製

メチル 2-ブロモ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート（1

． 00 当量)、粉末 K_2CO_3 (2.00 当量) および 1-エチルピペラジン (1.11 当量) の $MeCN$ (1 容量; 基質の 0.075 M 溶液) 中の攪拌混合物を Ar 下、 $88^\circ C$ で加熱した (密閉圧力容器)。16 時間後、 TLC 分析 (10% v/v $MeOH/DCM$) は、基質 (R_f 0.94) から生成物 (R_f 0.25) への完全な変換を示した。混合物を冷却し、セライト (登録商標) を通して濾過し、 $EtOAc$ (2.5 容量) で洗浄した。濾液をクエン酸溶液 (0.01 M 水溶液、 2×1 容量) および飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1 容量) で連続的に洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させて残渣を得、これをクロマトグラフィー (シリカゲル; 2% v/v $MeOH/DCM$ 溶出) で処理した。きれいな標的物質を含む画分を合わせ、蒸発させて、メチル 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートを淡黄色固体として得た (収率 87%)。

^1H NMR: δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 8.15 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.81 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 3.90 (3H, s), 3.73 - 3.69 (4H, m), 2.61 - 2.56 (4H, m), 2.56 (3H, app. s), 2.49 (2H, q, J 7.2), 1.13 (3H, t, J 7.2).

【0719】

ステップ 4 (スキーム 18): 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸の調製

2:2:1 $v/v/v$ THF 、 $MeOH$ および水 (基質の 0.05 M 溶液) 混合物中のメチル 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1.00 当量) の攪拌溶液に、 $LiOH$ (4.99 当量) を加えた。混合物を周囲温度で 48 時間攪拌した。次いで、それを真空中で約 20% 容量まで濃縮し、 $0^\circ C$ 付近まで冷却し、塩酸で pH 3-4 に酸性化して固体を析出させた。沈殿物を濾過により収集し、氷水で洗浄し、乾燥させて (最初は $80^\circ C$ のオーブン中で、次に真空中で P_2O_5 上で)、2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸を白色固体として得た (定量的収率)。

^1H NMR: δ_H (300 MHz, $DMSO-d_6$) 11.04 (1H, br. s), 8.25 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.73 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 3.16 (2H, q, J 7.2), 2.50 (3H, app. s, (overlapping CD_3SOCD_2H solvent signal)), (CD_3SOCD_2H 溶剤信号とオーバーラップした) 1.28 (3H, t, J 7.2). (Piperazine methylene resonances were masked by the water signal.)

(ピペラジンのメチレン共鳴は水の信号によって隠蔽された。)

【0720】

実施例 203 につながるステップ 5 (スキーム 18): (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (1.00 当量)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 ($EDCI \cdot HCl$; 1.20 当量) および N-ヒドロキシベンゾトリアゾール ($HOBt$; 1.20 当量) の DMF (基質の 0.08 M 溶液) の攪拌溶液に Et_3N (3.23 当量) を加え、20 分後に (S)-1-アミノインダン (1.19 当量) を加えた。周囲温度で 16 時間攪拌した後、 TLC 分析 (10% v/v $MeOH/DCM$) は、出発物質 (R_f 0.20) から生成物 (R_f 0.36) への変換を示した。混合物を蒸発乾固し (7 ミリバールで $60^\circ C$)、残渣を得て、これを 5% $MeOH/CHCl_3$ (1 容量) に溶解し、クエン酸溶液 (0.01 M 水溶液; 0.125 容量)、飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (0.2 容量) およびブライン (0.2 容量) で連続的に洗浄した。有機相を乾燥し ($MgSO_4$)、蒸発させて黄褐色の固体を得て、これをクロマトグラフィー (シリカゲル; 0.5-1.0% v/v $MeOH/DCM$ 勾配溶出) で処理した。クリーンな標的物質を含む画分を合わせ、蒸発させて、(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドを淡黄色固体として得た (収率 65%)

）。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.96 (1H, dq, J 1.8 and 0.5), 7.48 (1H, dq, J 1.8 and 0.8), 7.39 - 7.34 (1H, m), 7.30 - 7.19 (3H, m), 6.32 (1H, br. d, J 8.3), 5.70 (1H, app. q, J 7.7), 3.72 - 3.66 (4H, m), 3.04 (1H, tented ddd, J 15.9, 8.8 and 4.1), 2.92 (1H, dt, J 16.0 and 8.0), 2.70 (1H, dtd, J 12.7, 7.8 and 4.3), 2.61 - 2.55 (4H, m), 2.55 (3H, app. s), 2.49 (2H, q, J 7.2), 1.93 (1H, dddd, J 12.9, 8.7, 8.1 and 7.2), 1.13 (3H, t, J 7.2).

【0721】

実施例204：N-シクロブチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

10

実施例204は、ステップ5において(S)-1-アミノインダンの代わりにシクロブチルアミンを使用すること以外は、スキーム17の実施例202と同様にして調製することができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.92 (1H, app. d, J 1.8), 7.46 (1H, dq, J 1.8 and 0.8), 6.20 (1H, br. d, J 7.9), 4.41 (1H, app. sextet, J 8.1), 3.66 - 3.62 (4H, m), 3.03 - 2.99 (4H, m), 2.56 (3H, app. s), 2.49 - 2.38 (2H, m), 2.04 - 1.88 (2H, m), 1.82 - 1.70 (2H, m), 1.67 (1H, br. s).

【0722】

実施例205：N-シクロブチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

20

実施例205は、以下のようにホルムアルデヒドを用いた実施例204の還元的アミノ化により製造することができる。N-シクロブチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例204; 1.0当量)のMeOH(1容量; 基質中0.1M)との攪拌溶液に、ホルムアルデヒド(H_2O 中37%w/w; 1.1当量)および酢酸(4.0当量)を添加した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで0℃に冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.0当量)を添加し、さらに2時間攪拌した。TLC分析(10% v/v MeOH/DCM)により、基質(Rf 0.16)が生成物成分(Rf 0.25)に迅速に完全かつきれいに交換されたことが明らかになった。反応混合物を氷冷水(1.25容量)でクエンチし、減圧下で濃縮し、 CHCl_3 (5容量)で抽出した。 CHCl_3 抽出物を飽和 NaHCO_3 溶液(1.25容量)、続いてブライン(1.25容量)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で蒸発乾固して、N-シクロブチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドを白色粉末として得た(収率87%)。

30

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.92 (1H, dq, J 1.7 and 0.4), 7.46 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 6.21 (1H, br. d, J 8.0), 4.23 (1H, sextet, J 8.1), 3.70 - 3.67 (4H, m), 2.56 (3H, app. s), 2.56 - 2.52 (4H, m), 2.49 - 2.38 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.04 - 1.88 (2H, m), 1.82 - 1.70 (2H, m).

【0723】

40

実施例206：N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例206は、ステップ5で(S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用し、スキーム17の実施例202と同様に製造することができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.91 (1H, app. d, J 1.7), 7.45 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 6.01 (1H, br. d, J 7.0), 4.41 (1H, app. sextet, J 7.0), 3.66 - 3.62 (4H, m), 3.02 - 2.99 (4H, m), 2.56 (3H, app. s), 2.15 - 2.05 (2H, m), 1.80 - 1.59 (5H, m), 1.56 - 1.43 (2H, m).

【0724】

実施例207：N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-

50

メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 207 は、ステップ 5 において (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用すること以外は、スキーム 18 の実施例 203 と同様にして製造することができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.91 (1H, dq, J 1.8 and 0.4), 7.44 (1H, dq, J 1.8 and 0.8), 5.99 (1H, br. d, J 7.6), 4.41 (1H, app. sextet, J 7.0), 3.72 - 3.66 (4H, m), 2.61 - 2.57 (4H, m), 2.57 (3H, app. s), 2.49 (2H, q, J 7.2), 2.15 - 2.04 (2H, m), 1.79 - 1.59 (4H, m), 1.55 - 1.44 (2H, m), 1.13 (3H, t, J 7.2).

【0725】

実施例 208 : N-シクロペンチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 208 は、以下のようにホルムアルデヒドを用いた実施例 206 の還元的アミノ化により製造することができる。N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (実施例 206 ; 1.0 当量) との MeOH (1 容量 ; 基質中 0.1 M) の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド (H_2O 中 37% w/w ; 1.1 当量) および酢酸 (4.0 当量) を添加した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで 0°C に冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.0 当量) を添加し、さらに 2 時間攪拌した。TLC 分析 (10% v/v MeOH/DCM) により、基質 (Rf 0.14) が迅速に生成物成分 (Rf 0.24) に完全かつきれいに交換されたことが明らかになった。反応混合物を氷冷水 (1 容量) でクエンチし、減圧下で濃縮し、 CHCl_3 (5 容量) で抽出した。 CHCl_3 抽出物を飽和 NaHCO_3 溶液 (1 容量)、続いてブライン (1 容量) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発乾固して、N-シクロペンチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドを白色粉末として得た (収率 93%)。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.91 (1H, dq, J 1.7 and 0.4), 7.44 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 6.21 (1H, br. d, J 7.1), 4.41 (1H, sextet, J 7.0), 3.70 - 3.67 (4H, m), 2.56 (3H, app. s), 2.56 - 2.53 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.17 - 2.03 (2H, m), 1.81 - 1.57 (4H, m), 1.57 - 1.43 (2H, m).

【0726】

実施例 209 : 4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 209 は、ステップ 5 において (S)-1-アミノインダンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム 17 の実施例 202 と同様にして調製することができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.92 (1H, dq, J 1.7 and 0.5), 7.46 (1H, dq, J 1.7 and 0.8), 5.99 (1H, br. d, J 7.7), 4.21 (1H, tdt, J 11.3, 7.6 and 3.8), 4.05 - 3.94 (2H, m), 3.66 - 3.62 (4H, m), 3.53 (2H, td, J 11.7 and 2.0), 3.02 - 2.98 (4H, m), 2.56 (3H, app. s), 2.05 - 1.96 (2H, m), 1.70 (1H, br. s), 1.64 - 1.51 (2H, m).

【0727】

実施例 210 : 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 210 は、ステップ 5 において (S)-1-アミノインダンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム 18 の実施例 203 と同様にして調製することができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.92 (1H, dq, J 1.8 and 0.5), 7.46 (1H, dq, J 1.8 and 0.8), 5.95 (1H, br. d, J 7.8), 4.28 - 4.15 (1H, m), 4.04 - 3.96 (2H, m), 3.73 - 3.67 (4H, m), 3.54 (2H, td, J 11.7 an

d 2.1), 2.61 - 2.57 (4H, m), 2.57 (3H, app. s), 2.49 (2H, q, J 7.2), 2.06 - 1.97 (2H, m), 1.51-1.64 - 1.51 (2H, m), 1.13 (3H, t, J 7.2).

【0728】

実施例211: (S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例211は、ステップ5において(S)-1-アミノインダンの代わりに(S)-クロマン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム17の実施例202と同様にして調製することができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.93 (1H, dq, J 1.8 and 0.5), 7.47 (1H, dq, J 1.8 and 0.8), 7.27 (1H, dd, J 7.9 and 1.5), 7.22 - 7.16 (1H, m), 6.91 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.85 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.47 (1H, br. d, J 7.4), 5.32 (1H, dt, J 7.4 and 5.3), 4.29 (1H, tented dd, J 11.5, 6.0 and 3.6), 4.21 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.6 and 3.0), 3.65 - 3.59 (4H, m), 3.01 - 2.96 (4H, m), 2.54 (3H, app. s), 2.29 (1H, tented dddd, J 14.1, 8.8, 5.1 and 3.7), 2.17 (1H, tented dtd, J 14.1, 5.7 and 3.0), 1.78 (1H, br. s).

10

【0729】

実施例212: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例212は、ステップ5において(S)-1-アミノインダンの代わりに(S)-クロマン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム18の実施例203と同様にして調製することができる。

20

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.95 (1H, dq, J 1.8 and 0.5), 7.48 (1H, dq, J 1.8 and 0.8), 7.29 (1H, app. dd, J 7.7 and 1.3), 7.24 - 7.18 (1H, m), 6.92 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.87 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 6.36 (1H, br. d, J 7.4), 5.34 (1H, dt, J 7.2 and 5.3), 4.31 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.0 and 3.5), 4.22 (1H, ddd, J 11.5, 8.7 and 2.9), 3.76 - 3.69 (4H, m), 2.65 - 2.59 (4H, m), 2.55 (3H, app. s), 2.53 (2H, q, J 7.2), 2.31 (1H, tented dddd, J 14.0, 8.8, 5.1 and 3.7), 2.19 (1H, tented dtd, J 14.1, 5.7 and 2.9), 1.16 (3H, t, J 7.2).

30

【0730】

実施例213: N-シクロペンチル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例213は、ステップ1では4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ5では(S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用すること以外は、スキーム17の実施例202と同様にして製造することができる。ステップ1では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの異性体の1:1.1の比率の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

40

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (1H, s), 7.35 (1H, s), 5.72 (1H, br. d, J 7.6), 4.40 (1H, app. sextet, J 6.8), 3.63 - 3.57 (4H, m), 3.02 - 2.97 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.14 - 2.02 (2H, m), 1.73 - 1.62 (5H, m), 1.54 - 1.42 (2H, m).

【0731】

実施例214: N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例214は、ステップ1では4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ5では(S)-1-アミノイン

50

ダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用すること以外は、スキーム 18 の実施例 203 と同様にして製造することができる。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの異性体の 1:1.1 の比率の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (1H, s), 7.35 (1H, s), 5.70 (1H, br. d, J 7.6), 4.39 (1H, app. sextet, J 6.9), 3.70 - 3.62 (4H, m), 2.61 - 2.54 (4H, m), 2.48 [(2H, q, J 7.2) and overlapping (3H, s)], 2.13 - 2.03 (2H, m), 1.76 - 1.61 (4H, m), 1.54 - 1.43 (2H, m), 1.12 (3H, t, J 7.2).
【0732】

10

実施例 215: (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 215 は、ステップ 1 では 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 5 では (S)-1-アミノインダンの代わりに (S)-クロマン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム 17 の実施例 202 と同様にして製造することができる。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの異性体の 1:1.1 の比率の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

20

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.63 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.31 (1H, app. dd, J 7.7 and 1.1), 7.23 - 7.17 (1H, m), 6.93 (1H, td, J 7.5 and 1.1), 6.85 (1H, dd, J 8.3 and 1.0), 6.12 (1H, br. d, J 7.7), 5.34 (1H, dt, J 7.5 and 5.4), 4.33 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.0 and 3.5), 4.20 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.9 and 2.7), 3.64 - 3.54 (4H, m), 3.02 - 2.94 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.35 (1H, tented dddd, J 14.0, 8.8, 5.1 and 3.7), 2.19 (1H, tented dtd, J 14.1, 5.7 and 2.9), 1.64 (1H, br. s).

【0733】

実施例 216: (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

30

実施例 216 は、ステップ 1 では 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 5 では (S)-1-アミノインダンの代わりに (S)-クロマン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム 18 の実施例 203 と同様にして製造することができる。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの異性体の 1:1.1 の比率の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.62 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.30 (1H, app. dd, J 7.6 and 1.2), 7.22 - 7.16 (1H, m), 6.92 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.84 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.08 (1H, br. d, J 7.7), 5.33 (1H, dt, J 7.5 and 5.4), 4.32 (1H, tented ddd, J 11.5, 5.9 and 3.5), 4.19 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.9 and 2.7), 3.68 - 3.62 (4H, m), 2.59 - 2.53 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.47 (2H, q, J 7.2), 2.33 (1H, tented dddd, J 14.1, 8.9, 5.2 and 3.6), 2.18 (1H, tented dtd, J 14.1, 5.8 and 2.7), 1.12 (3H, t, J 7.2).

40

【0734】

実施例 217: N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

50

実施例 217 は、ステップ 1 では 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 5 では (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用すること以外は、スキーム 17 の実施例 202 と同様にして製造することができる。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの異性体の 1 : 1.1 の比率の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.32 and 7.29 (2H, tight AB spin system, J 8.3), 5.83 (1H, br. d, J 7.4), 4.37 (1H, app. sextet, J 6.9), 3.64 - 3.57 (4H, m), 3.01 - 2.94 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.12 - 2.01 (2H, m), 1.74 (1H, br. s), 1.72 - 1.57 (4H, m), 1.53 - 1.40 (2H, m).

【0735】

実施例 218 : N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 218 は、ステップ 1 では 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 5 では (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用すること以外は、スキーム 18 の実施例 203 と同様にして製造することができる。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの異性体の 1 : 1.1 の比率の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.34 and 7.31 (2H, tight AB spin system, J 8.3), 5.75 (1H, br. d, J 7.5), 4.39 (1H, app. sextet, J 6.8), 3.72 - 3.64 (4H, m), 2.61 - 2.55 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.14 - 2.03 (2H, m), 1.76 - 1.58 (4H, m), 1.56 - 1.42 (2H, m), 1.12 (3H, t, J 7.2).

【0736】

実施例 219 : (S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 219 は、ステップ 1 では 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 5 では (S)-1-アミノインダンの代わりに (S)-クロマン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム 17 の実施例 202 と同様にして製造することができる。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの異性体の 1 : 1.1 の比率の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.33 and 7.31 (2H, tight AB spin system, J 8.3), 7.29 (1H, app. dd, J 7.7 and 1.1), 7.21 - 7.15 (1H, m), 6.91 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.83 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.27 (1H, br. d, J 7.7), 5.31 (1H, dt, J 7.5 and 5.4), 4.31 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.2 and 3.4), 4.19 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.8 and 2.8), 3.62 - 3.55 (4H, m), 2.99 - 2.92 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.32 (1H, tented dddd, J 14.1, 8.9, 5.2 and 3.6), 2.16 (1H, tented dtd, J 14.1, 5.8 and 2.7), 1.72 (1H, br. s).

【0737】

実施例 220 : (S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 220 は、ステップ 1 では 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 5 では (S)-1-アミノインダンの代わりに (S)-クロマン-4-アミンを使用すること以外は、スキーム 18 の実施例 203 と同様にして製造することができる。ステップ 1 では、メチル 2-アミノ-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートとメチル 2-アミノ-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの異性体の 1:1.1 の比率の混合物が生成される。この混合物は、その後クロマトグラフィーによって異性体分離を行うルートに供されることができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.36 and 7.33 (2H, tight AB spin system, J 8.3), 7.30 (1H, app. dd, J 7.8 and 1.3), 7.22 - 7.16 (1H, m), 6.92 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.84 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.12 (1H, br. d, J 7.7), 5.33 (1H, dt, J 7.5 and 5.4), 4.32 (1H, tented ddd, J 11.5, J 6.2 and 3.3), 4.20 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.8 and 2.8), 3.71 - 3.65 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.60 - 2.55 (4H, m), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.33 (1H, tented dddd, J 14.1, 8.9, 5.2 and 3.6), 2.18 (1H, tented dtd, J 14.2, 5.8 and 2.7), 1.12 (3H, t, J 7.2).

【0738】

実施例 221: N-シクロペンチル-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 221 は、ステップ 1 では 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを使用し、ステップ 5 では (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用すること以外は、スキーム 17 の実施例 202 と同様にして製造することができる。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.56 (1H, d, J 1.6), 7.29 (1H, d, J 1.6), 6.01 (1H, br. d, J 7.0), 4.39 (1H, app. sextet, J 6.9), 4.02 (3H, s), 3.67 - 3.62 (4H, m), 3.02 - 2.97 (4H, m), 2.16 - 2.05 (2H, m), 1.80 - 1.59 (5H, m), 1.56 - 1.44 (2H, m).

【0739】

実施例 222: N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 222 は、スキーム 18 の実施例 203 と同様にして製造することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ 5 で (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用する。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (1H, d, J 1.6), 7.32 (1H, d, J 1.6), 6.04 (1H, br. d, J 7.1), 4.44 (1H, app. sextet, J 7.0), 4.06 (3H, s), 3.77 - 3.69 (4H, m), 2.64 - 2.56 (4H, m), 2.51 (2H, q, J 7.2), 2.20 - 2.09 (2H, m), 1.83 - 1.62 (4H, m), 1.59 - 1.47 (2H, m), 1.16 (3H, t, J 7.2).

【0740】

実施例 223: (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 223 は、スキーム 17 の実施例 202 と同様にして製造することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ 5 で (S)-1-アミノインダンの代わりに (S)-クロマン-4-アミンを使用する。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.60 (1H, d, J 1.6), 7.32 (1H, d, J 1.6), 7.29 (1H, app. dd, J 8.0 and 1.2), 7.19-7.25 (1H, m), 6.93 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.88 (1H, dd, J 8.2 and 1.2), 6.33 (1H, br. d, J 7.3), 5.35 (1H, dt, J 7.2 and 5.4), 4.32 (1H, tented ddd, J 11.5, 6.2 and 3.3), 4.22 (1H, tented ddd, J 11.5, 8.8 and 2.9), 4.03 (3H, s), 3.68 - 3.

10

20

30

40

50

6.2 (4H, m), 3.03 - 2.97 (4H, m), 2.33 (1H, tented dddd, J 14.0, 8.8, 5.1 and 3.6), 2.20 (1H, tented dtd, J 14.1, 5.7 and 2.8), 1.82 (1H, br. s).

【0741】

実施例224: (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例224は、ステップ1において4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始する以外は、スキーム17の実施例202と同様にして製造することができる。メチル2-アミノ-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートは、ステップ1から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.51 (1H, s), 8.19 (1H, br. d, J 7.9), 7.41 - 7.35 (1H, m), 7.30 - 7.19 (3H, m), 7.11 (1H, s), 5.73 (1H, app. q, J 7.9), 3.89 (3H, s), 3.67 - 3.62 (4H, m), 3.07 - 2.87 (6H, m), 2.74 (1H, dtd, J 12.6, 7.5 and 3.3), 1.90 (1H, app. dq, J 12.6 and 8.6), 1.72 (1H, br. s).

【0742】

実施例225: N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例225は、スキーム17の実施例202と同様にして製造することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ5で(S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用する。メチル2-アミノ-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートは、ステップ1から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.44 (1H, s), 7.92 (1H, br. d, J 7.0), 7.11 (1H, s), 4.42 (1H, app. sextet, J 6.7), 3.96 (3H, s), 3.66 - 3.60 (4H, m), 3.03 - 2.97 (4H, m), 2.12 - 2.01 (2H, m), 1.80 - 1.60 (5H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m).

【0743】

実施例226: N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例226は、スキーム18の実施例203と同様にして製造することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ5で(S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用する。メチル2-アミノ-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートは、ステップ1から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.43 (1H, s), 7.92 (1H, br. d, J 7.0), 7.11 (1H, s), 4.42 (1H, app. sextet, J 6.7), 3.96 (3H, s), 3.72 - 3.63 (4H, m), 2.61 - 2.54 (4H, m), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.13 - 1.99 (2H, m), 1.79 - 1.58 (4H, m), 1.58 - 1.45 (2H, m), 1.12 (3H, t, J 7.2).

【0744】

実施例227: 5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例227は、スキーム17の実施例202と同様に製造することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ5で(S)-1-アミノインダンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用する。メチル2-アミノ-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートは、ステップ1から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない

。
¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.43 (1H, s), 7.92 (1H, br. d, J 7.7), 7.12 (1H, s), 4.24 (1H, tdt, J 10.7, 7.7 and 3.9), 3.98 (3H, s), 3.97 (2H, app. dt, J 11.8 and 3.7), 3.66 - 3.60 (4H, m), 3.57 (2H, td, J 11.4 and 2.1), 3.03 - 2.98 (4H, m), 2.08 - 1.97 (2H, m), 1.69 (1H, br. s), 1.58 (2H, dtd, J 13.1, 10.7 and 4.3).

【0745】

実施例228: 2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例228は、スキーム18の実施例203と同様に製造することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ5で(S)-1-アミノインダンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用する。メチル 2-アミノ-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートは、ステップ1から唯一の異性体として本質的に定量的収率で単離される。7-メトキシ異性体はこのルートではアクセスできない。

10

。
¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.43 (1H, s), 7.92 (1H, br. d, J 7.6), 7.13 (1H, s), 4.24 (1H, tdt, J 10.7, 7.8 and 3.8), 3.97 (3H, s), 3.97 (2H, app. dt, J 11.8 and 3.7), 3.71 - 3.66 (4H, m), 3.57 (2H, td, J 11.3 and 2.0), 2.60 - 2.55 (4H, m), 2.48 (2H, q, J 7.2), 2.08 - 1.98 (2H, m), 1.58 (2H, dtd, J 13.1, 10.7 and 4.3), 1.12 (3H, t, J 7.2).

20

【0746】

実施例229: (S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例229は、スキーム17の実施例202と同様に製造することができるが、ステップ1で4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ5で(S)-1-アミノインダンの代わりに(S)-クロマン-4-アミンを使用する。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.47 (1H, s), 8.17 (1H, br. d, J 7.4), 7.33 (1H, app. d, J 7.8), 7.22 - 7.16 (1H, m), 7.10 (1H, s), 6.91 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.86 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 5.41 (1H, app. q, J 6.5), 4.32 (1H, tented ddd, J 11.3, 7.1 and 3.4), 4.23 (1H, tented ddd, J 11.3, 8.0 and 3.1), 3.87 (3H, s), 3.67 - 3.61 (4H, m), 3.04 - 2.98 (4H, m), 2.36 (1H, dddd, J 13.7, 8.3, 5.3 and 3.2), 2.15 (1H, ddt, J 13.8, 6.8 and 3.4), 1.70 (1H, br. s).

30

【0747】

実施例230: (S)-N-(クロマン-4-イル)-4,7-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例230は、スキーム16の実施例179と同様に製造することができるが、ステップ1において4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2,5-ジメチル安息香酸メチルから開始し、ステップ6で(S)-1-アミノインダンの代わりに(S)-クロマン-4-アミンを使用する。

40

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.32 (1H, dd, J 7.7 and 1.3), 7.27 (1H, s), 7.24 - 7.18 (1H, m), 6.95 (1H, td, J 7.5 and 1.2), 6.86 (1H, dd, J 8.2 and 1.1), 6.10 (1H, br. d, J 7.3), 5.40 - 5.34 (1H, m), 4.38 - 4.31 (1H, m), 4.21 (1H, ddd, J 11.5, 8.9 and 2.7), 3.32 - 3.19 (3H, m), 2.80 (2H, td, J 12.1 and 2.4), 2.70 (6H, app. s), 2.37 (1H, dddd, J 14.1, 8.9, 5.2 and 3.6), 2.27 - 2.12 (3H, m), 1.90 - 1.75 (3H, m).

【0748】

実施例231: 4-クロロ-N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-

50

イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 231 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様に製造することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-3-クロロ安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ 6 で (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用し、ステップ 8 でアセトアルデヒドをホルムアルデヒドに置き換える。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 8.21 (1H, d, J 1.6), 7.80 (1H, d, J 1.6), 6.04 (1H, br. d, J 7.7), 4.42 - (1H, app. sextet, J 7.1), 3.21 (1H, tt, J 11.7 and 3.9), 3.03 - 2.95 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.27 - 2.06 (6H, m), 1.95 (2H, qd, J 12.0 and 3.2), 1.82 - 1.58 (4H, m), 1.57 - 1.45 (2H, m).

10

【0749】

実施例 232 : 4-シクロプロピル-N-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 232 は、スキーム 16 の実施例 179 と同様に製造することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-3-シクロプロピル安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ 6 で (S)-1-アミノインダンの代わりにイソプロピルアミンを使用する。

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 8.01 (1H, d, J 1.7), 7.27 (1H, d, J 1.6), 5.92 (1H, br. d, J 7.2), 4.37 - 4.22 (1H, m), 3.33 - 3.19 (3H, m), 2.85 - 2.74 (3H, m), 2.23 - 2.14 (2H, m), 1.91 - 1.77 (3H, m), 1.27 (6H, J 6.6), 1.17 - 1.08 (2H, m), 1.08 - 0.98 (2H, m).

20

【0750】

実施例 233 : N-シクロブチル-4-シクロプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 233 は、スキーム 16 の実施例 180 と同様に製造することができるが、ステップ 1 で 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-3-シクロプロピル安息香酸メチルを用いて開始し、ステップ 6 で (S)-1-アミノインダンの代わりにシクロブチルアミンを使用し、ステップ 8 でアセトアルデヒドをホルムアルデヒドに置き換える。

30

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 8.02 (1H, d, J 1.7), 7.281 (1H, d, J 1.7), 6.23 (1H, br. d, J 7.5), 4.63 (1H, app. sextet, J 8.0), 3.13 (1H, tt, J 11.2 and 3.9), 3.03 - 2.94 (2H, m), 2.78 (1H, tt, J 8.5 and 5.3), 2.50 - 2.38 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.25 - 2.08 (4H, m), 2.07 - 1.90 (4H, m), 1.83 - 1.72 (2H, m), 1.17 - 1.08 (2H, m), 1.06 - 0.98 (2H, m).

【0751】

実施例 234 : 4-クロロ-N-シクロブチル-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 234 は、スキーム 17 の実施例 202 と同様に製造することができるが、ステップ 1 では 4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルの代わりに 4-アミノ-3-クロロ安息香酸メチルを使用し、ステップ 5 では 1-アミノインダンの代わりにシクロブチルアミンを使用する。

40

^1H NMR (as free base): δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7.97 (1H, d, J 1.7), 7.65 (1H, d, J 1.7), 6.18 (1H, br. d, J 7.9), 4.58 (1H, app. sextet, J 8.1), 3.74 - 3.61 (4H, m), 3.08 - 2.94 (4H, m), 2.50 - 2.38 (2H, m), 2.05 - 1.88 (2H, m), 1.84 - 1.62 (3H, m).

【0752】

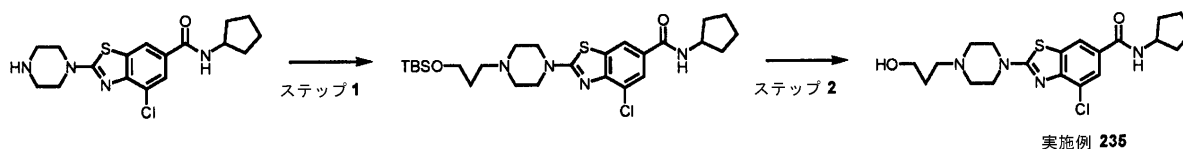
実施例 235 : 4-クロロ-N-シクロペンチル-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 235 は、以下のスキーム 19 に従って調製することができる。

50

【 0 7 5 3 】

【 化 6 2 】



実施例 235

10

【 0 7 5 4 】

ステップ 1 (スキーム 19) : 2 - (4 - (3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - クロロ - N - シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミドの調製

4 - クロロ - N - シクロペンチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド (1.0 当量) (ステップ 1 では 4 - アミノ - 3 - クロロ安息香酸メチルから出発し、ステップ 5 では 1 - アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用する以外はスキーム 17 の実施例 202 と同様に調製)、DIPEA (2.5 当量)、(3 - プロモプロポキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (2.0 当量)、および NaI (0.17 当量) の MeCN / DMF (9 : 1 v / v ; 基質中 0.05 M) 中の攪拌混合物を 84 °C で 4 時間加熱 (密閉圧力容器) し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0.5 - 1 % v / v MeOH / DCM) で処理し、標的物質を含む画分を合わせて蒸発させ、表題化合物を白色粉末として得た (収率 70 %)。

¹H NMR: δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.99 (1H, d, J 1.7), 7.66 (1H, d, J 1.7), 6.05 (1H, br. d, J 7.3), 4.42 (1H, app. sextet, J 7.0), 3.80 - 3.66 (6H, m), 2.68 - 2.54 (4H, m), 2.52 (2H, t, J 7.4), 2.18 - 2.07 (2H, m), 1.81 - 1.63 (6H, m), 1.58 - 1.47 (2H, m), 0.93 (9H, s), 0.09 (6H, s).

【 0 7 5 5 】

ステップ 2 (スキーム 19) : 4 - クロロ - N - シクロペンチル - 2 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミドの調製

ピリジン (基質の 0.07 M 溶液) 中の 2 - (4 - (3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - クロロ - N - シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド (先のステップから) の氷冷した攪拌混合物に、(HF / ピリジン (70 % HF ; 39.0 当量)) を添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を CHCl₃ (1 容量) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (0.5 容量) およびブライン (0.5 容量 × 2) で連続的に洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、セライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を蒸発させて残渣を得て、それをジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を淡黄色固体として得た (収率 66 %)。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.96 (1H, d, J 1.7), 7.64 (1H, d, J 1.7), 6.04 (1H, br. d, J 7.5), 4.45 - 4.32 (2H, m), 3.83 (2H, t, J 5.3), 3.71 (4H, app. t, J 5.0), 2.74 - 2.59 (6H, m), 2.16 - 2.03 (2H, m), 1.83 - 1.58 (6H, m), 1.58 - 1.42 (2H, m).

【 0 7 5 6 】

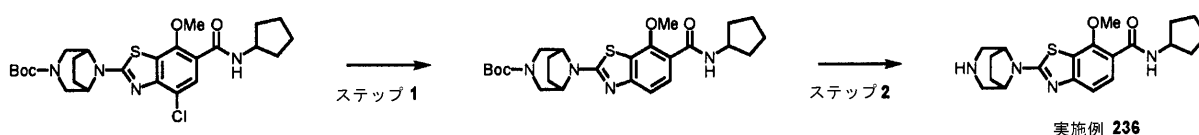
実施例 236 : 2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - N - シクロペンチル - 7 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

実施例 236 は、以下のスキーム 20 に従って調製することができる。

【 0 7 5 7 】

50

【化 6 3】



【0758】

ステップ1（スキーム20）：tert-ブチル 8-（6-（シクロペンチルカルバモイル）-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートの調製

密閉可能な圧力容器をアルゴンでパージし、PdOAc₂（0.4当量）、（2-ピフェニリル）ジ-tert-ブチルホスフィン（0.8当量）およびギ酸ナトリウム（5.0当量）のMeOH中混合物（Pd触媒中0.02M）を充填した。周囲温度で20分間攪拌した。次いで、この混合物に、4-クロロ-N-シクロペンチル-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド（1.0当量）（スキーム17のステップ1-5に従って調製、ただし、ステップ1で4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチルから出発し、ステップ3でtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートを使用し、ステップ5の1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用した）のTHF（基質中0.1M）の溶液を添加した。反応混合物を135℃で2.5時間加熱し、次に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0.5-1% v/v MeOH/DCM）で処理し、標的物質を含む画分を合わせて蒸発させ、表題化合物を無色のワックスとして得た（収率20%、回収された出発物質に基づいて59%の収率）。

¹H NMR: δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.08 (1H, d, J 8.5), 7.68 (1H, br. d, J 7.4), 7.40 (1H, d, J 8.5), 4.38-4.55 (3H, m), 4.02 - 4.01 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.86 - 3.81 (1H, m), 3.41 - 3.36 (1H, m), 3.30 - 3.25 (1H, m), 2.16 - 2.05 (4H, m), 1.96 - 1.90 (2H, m), 1.79 - 1.68 (4H, m), 1.52-1.61 - 1.52 (2H, m), 1.49 (9H, s).

【0759】

ステップ2（スキーム20）：2-（3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）-N-シクロペンチル-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの調製

前のステップからの生成物[tet-ブチル 8-（6-（シクロペンチルカルバモイル）-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート]中のBoc基の切断を実施例202の調製のためのスキーム17のステップ6に記載したように実施し、表題化合物を白色粉末として得た（収率56%）。

¹H NMR (as free base): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8.03 (1H, d, J 8.6), 7.66 (1H, br. d, J 7.3), 7.34 (1H, d, J 8.5), 4.51 - 4.40 (1H, m), 4.37 - 4.29 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.25 (2H, dd, J 12.3 and 1.5), 2.78 (2H, dd, J 12.1 and 2.0), 2.22 (1H, br. s), 2.19 - 1.99 (6H, m), 1.80 - 1.59 (4H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m).

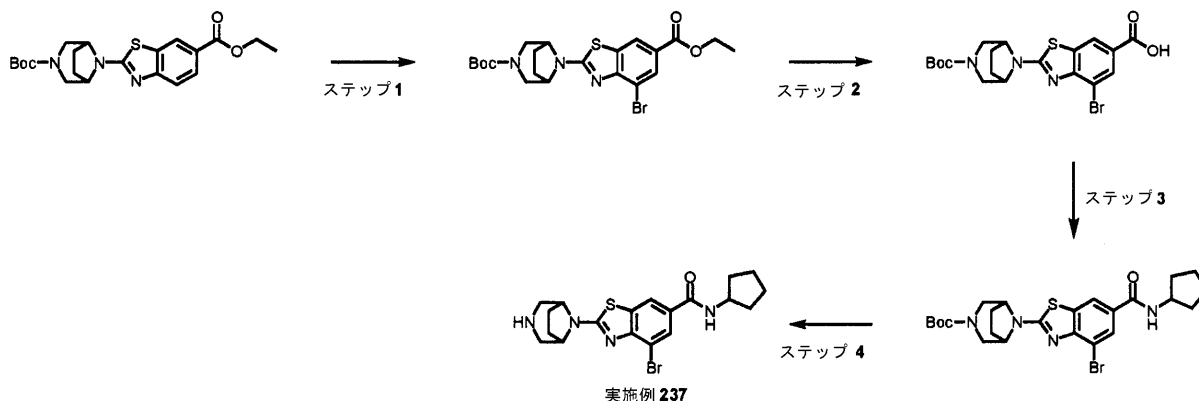
【0760】

実施例237：2-（3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）-4-プロモ-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例237は、以下のスキーム21に従って調製することができる。

【 0 7 6 1 】

【 化 6 4 】



スキーム 21

【 0 7 6 2 】

ステップ 1 (スキーム 21) : エチル 4-ブromo-2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの調製

アルゴンパージされ、攪拌されている、エチル 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート (1.0 当量) (スキーム 17 のステップ 3 と同様に調製したが、エチル 2-ブromoベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートと反応させたもの) および酢酸アンモニウム (0.2 当量) のアセトニトリル (基質中 0.1 M) 溶液に、N-ブromoスクシンイミド (1.4 当量) を加えた。周囲温度で 18 時間後、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを EtOAc (1 容量) に溶解し、1 M NaOH 溶液 (0.5 容量) およびブライン (0.4 容量) で連続的に洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、表題化合物を黄褐色の非晶質固体として得た (収率 94%)。

¹H NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.24 (1H, d, J 1.6), 8.21 (1H, d, J 1.6), 4.51 - 4.45 (2H, m), 4.40 (2H, q, J 7.1), 4.01 (1H, d, J 13.1), 3.86 (1H, d, J 12.6), 3.39 (1H, d, J 13.0), 3.26 (1H, d, J 12.4), 2.15 - 2.12 (2H, m), 1.96 - 1.90 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.42 (3H, t, J 7.1).

【 0 7 6 3 】

ステップ 2-4 (スキーム 21) : 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-ブromo-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの調製

前のステップからのエチル 4-ブromo-2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートを、スキーム 21 のステップ 2-4 と続いてスキーム 17 のステップ 4-6 に記載の手順によるが、ただし 1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用して、表題化合物に変換した。

¹H NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.00 (1H, d, J 1.7), 7.78 (1H, d, J 1.7), 5.98 (1H, br. d, J 7.0), 4.44 - 4.30 (3H, m), 3.24 (2H, dd, J 12.4 and 1.6), 2.77 (2H, dd, J 12.0 and 2.1), 2.16 - 1.98 (6H, m), 1.79 - 1.61 (5H, m), 1.54 - 1.45 (2H, m).

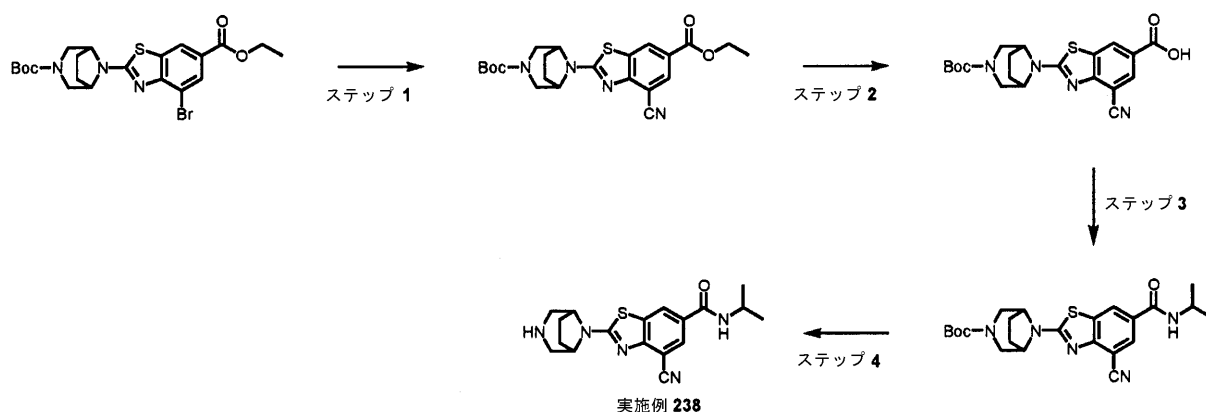
【 0 7 6 4 】

実施例 238：2-（3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）-4-シアノ-N-イソプロピルベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 238 は、以下のスキーム 22 に従って調製することができる。

【0765】

【化65】



スキーム 22

10

20

【0766】

ステップ 1（スキーム 22）：エチル 2-（3-（tert-ブトキシカルボニル）-3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）-4-シアノベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキシレートの合成：

エチル 4-ブロモ-2-（3-（tert-ブトキシカルボニル）-3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキシレート（スキーム 21 に記載のように調製；2 g、4.0 mmol、1 当量）の DMF（15 mL）の攪拌溶液に、 $K_4Fe(CN)_6$ （3.2 g、9.6 mmol、2.4 当量）、 K_2CO_3 （1.1 g、8.0 mmol、2 当量）、*t*-ブチル x phosph（0.33 g、0.8 mmol、0.2 当量）、および Pd（*t*-ブチル-x phosph）G1（0.5 g、0.8 mmol、0.2 当量）を連続した窒素パージ下で加えた。得られた混合物を 130℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル（50 mL）で希釈し、セライト床に通した。濾液を水（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、ゴム状固体として粗物質（3.5 g）を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（0-40% EtOAc／石油エーテル）で処理して、エチル 2-（3-（tert-ブトキシカルボニル）-3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）-4-シアノベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキシレート（850 mg、44%）を淡褐色の固体として得た。

30

【0767】

ステップ 2（スキーム 22）：2-（3-（tert-ブトキシカルボニル）-3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）-4-シアノベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボン酸の合成：

エチル 2-（3-（tert-ブトキシカルボニル）-3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）-4-シアノベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキシレート（700 mg、1.58 mmol）の THF（14 mL）および水（6 mL）の攪拌溶液に、LiOH・H₂O（218 mg、4.75 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水（10 mL）で希釈し、クエン酸で酸性化し（pH 4-5 に）、10% MeOH／DCM（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 700 mg の粗生成物を得、これを 10% EtOAc／石油エー

40

50

テルでトリチュレートして 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-シアノベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸(580mg、67%)を淡褐色固体として得た。

【0768】

ステップ3(スキーム22): 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-シアノ-N-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの合成:

2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-シアノベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸(150mg、0.36)のDCM(10mL)中の攪拌溶液にDIPEA(187mg、1.45mmol)および無水n-プロピルホスホン酸環状三量体(EtOAc中50%; 230mg、0.72mmol)を0℃で加え、混合物を0℃で15分間攪拌した。プロパン-2-アミン(107mg、1.81mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水(5mL)で希釈し、10%MeOH/DCM(3×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(0-100% EtOAc/石油エーテル)で処理して、所望の生成物(110mg、55%)をオフホワイトの固体として得た。

【0769】

ステップ4(スキーム22): 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-シアノ-N-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの合成:

2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-シアノ-N-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(110mg、0.19mmol)のDCM(10mL)の攪拌溶液に0℃でトリフルオロ酢酸(0.073mL、0.97mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCによって精製して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(35mg、50%)。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.50 (1H, d, J 1.8), 8.24 - 8.30 (1H, m), 8.19 (1H, d, J 1.8), 4.19 - 4.47 (2H, m), 3.95 - 4.18 (1H, m), 2.86 - 3.03 (2H, m), 2.65 - 2.75 (2H, m), 1.95 - 2.05 (4H, m), 1.17 (6H, d, J 6.6).

【0770】

実施例239: 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例239は、スキーム17のステップ3-6と同様の方法により調製することができるが、ステップ3では、メチル 2-ブromo-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートおよびtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-ブromoベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートおよびtert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートから開始し、ステップ5では1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用する。表題化合物を塩酸塩として単離した。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.58 - 9.80 (1H, m), 9.27 - 9.49 (1H, m), 8.31 - 8.42 (1H, m), 8.10 - 8.29 (1H, m), 7.78 - 7.93 (1H, m), 7.44 - 7.65 (1H, m), 4.54 - 4.56 (2H, m), 4.17 - 4.33 (1H, m), 3.12 - 3.35 (4H, m), 2.09 - 2.25 (4H, m), 1.82 - 1.96 (2H, m), 1.61 - 1.79 (2H, m), 1.50 - 1.60 (4H, m).

【0771】

実施例240: 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ

ミド

実施例 240 は、スキーム 17 のステップ 3-6 と同様の方法により調製することができるが、ステップ 3 では、メチル 2-ブロモ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートおよび tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートおよび tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートから開始し、ステップ 5 で 1-アミノインダンの代わりに 4, 4-ジフルオロシクロヘキシルアミンを使用した。表題化合物を遊離塩基として単離した。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.25 (1H, d, J 1.6), 8.20 (1H, d, J 7.6), 7.78 (1H, dd, J 1.6, 8.4), 7.44 (1H, d, J 8.4), 4.32-4.23 (2H, m), 4.00-3.99 (1H, m), 2.97-2.94 (2H, m), 2.75-2.68 (1H, m), 2.68-2.65 (2H, m), 2.10-1.85 (10H, m), 1.69-1.63 (2H, m).

10

【0772】

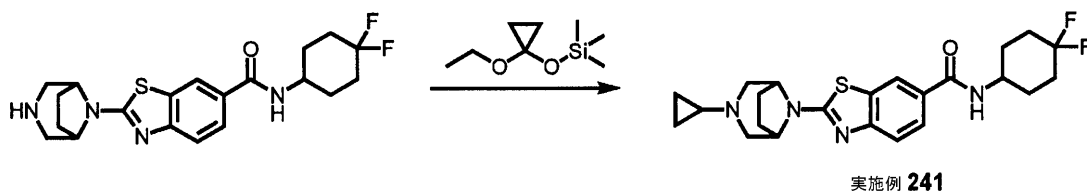
実施例 241: 2-(3-シクロプロピル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 241 は、以下のスキーム 23 に従って調製することができる。

【0773】

【化 66】

20



実施例 241

スキーム 23

【0774】

2-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例 240; 150 mg、0.37 mmol)のメタノール(5 mL)中の攪拌溶液に酢酸(0.042 mL、0.74 mmol)を加え、続いて(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン(0.15 mL、0.74 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム(69.6 mg、1.11 mmol)を加え、混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷水で希釈し、DCM中の10%メタノールで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、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。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中0-10%メタノール)によって精製し、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCによってさらに精製して、表題化合物(25 mg、15%)をオフホワイトの固体として得た。

30

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.25 - 8.28 (1H, m), 8.19 - 8.25 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J 8.4, 1.7), 7.47 (1H, d, J 8.4), 4.30 - 4.38 (2H, m), 3.87 - 4.12 (1H, m), 2.71 - 2.82 (2H, m), 2.56 - 2.66 (2H, m), 1.72 - 2.15 (10H, m), 1.60 - 1.70 (3H, m), 0.38 - 0.43 (2H, m), 0.29 - 0.36 (2H, m).

40

【0775】

実施例 242: N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 242 は、(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル

50

）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド塩酸塩の代わりに、2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド（実施例240）から開始すること以外は、スキーム8の実施例120と同様にして製造することができる。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 - 8.27 (1H, m), 8.19 - 8.23 (1H, m), 7.70 - 7.87 (1H, m), 7.36 - 7.54 (1H, m), 4.26 - 4.44 (3H, m), 3.92 - 4.08 (1H, m), 3.42 - 3.57 (2H, m), 2.71 - 2.85 (2H, m), 2.35 - 2.48 (4H, m), 1.80 - 2.18 (10H, m), 1.53 - 1.76 (2H, m).

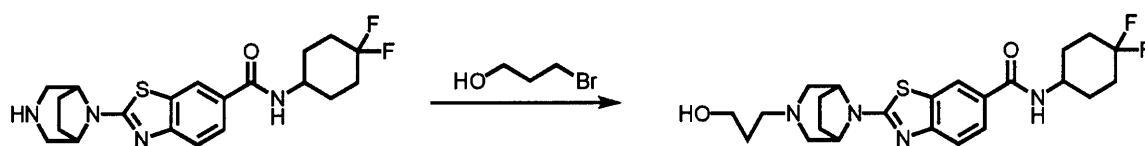
【0776】

実施例243：N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例243は、以下のスキーム24に従って調製することができる。

【0777】

【化67】



実施例 243

スキーム 24

【0778】

2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド (100 mg、0.25 mmol、1当量) のアセトニトリル (5 mL) の攪拌溶液に K_2CO_3 (68 mg、0.49 mmol、2当量) および 3-ブロモプロパノール (103 mg、0.74 mmol、3当量) を室温に加えた。反応混合物を 80°C で16時間加熱し、次いで水 (25 mL) で希釈し、5%メタノール：DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (25 mL) 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。粗生成物を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCによって精製して、表題化合物 (70 mg、61%) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.25 (1H, s), 8.10 - 8.23 (1H, m), 7.71 - 7.85 (1H, m), 7.40 - 7.53 (1H, m), 4.27 - 4.45 (3H, m), 3.90 - 4.10 (1H, m), 3.36 - 3.53 (2H, m), 2.71 - 2.84 (2H, m), 2.25 - 2.39 (4H, m), 1.81 - 2.14 (10H, m), 1.60 - 1.74 (2H, m), 1.46 - 1.60 (2H, m).

【0779】

実施例244：2-(3-オキサー7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例244は、以下のスキーム25に従って調製することができる。

【0780】

10

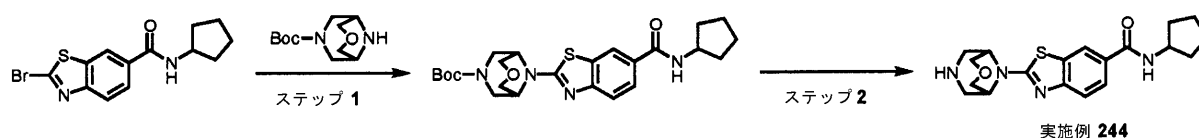
20

30

40

50

【化 6 8】



【0781】

10

ステップ1（スキーム25）：Buchwald-Hartwig カップリング反応
2-ブromo-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド（20
0mg、0.62mmol、1.0当量）のトルエン（10容量）中脱気溶液にアルゴン
下でtert-ブチル3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-
カルボキシレート（197mg、0.86mmol、1.4当量）、Cs₂CO₃（40
0mg、1.23mmol、2.0当量）、(rac)-2,2'-ビス（ジフェニルホ
スフィノ）-1,1'-ビナフチル（77mg、0.123mmol、0.2当量）およ
びPd(OAc)₂（14mg、0.061mmol、0.1当量）を加えた。反応混合
物を110℃で16時間撹拌した（LCMSによって監視した）。次いで、混合物を周囲
温度まで冷却し、真空中で濃縮し、セライト（登録商標）を通して濾過し、10%メタノ
ール/DCMで洗浄した。濾液を濃縮して残渣を得、これを緩衝液として重炭酸アンモニ
ウムを使用する分取HPLCにより精製して、tert-ブチル9-（6-（シクロペン
チルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-オキサ-7,9-ジア
ザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボキシレート（30mg、10%）を得た。

20

【0782】

ステップ2（スキーム25）：Boc脱保護による2-（3-オキサ-7,9-ジア
ザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル）-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾ
ール-6-カルボキサミドの生成

tert-ブチル9-（6-（シクロペンチルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾ
ール-2-イル）-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カル
ボキシレート（30mg、0.063mmol、1.0当量）の、DCM（5mL）中の
撹拌溶液に0℃でTFA（0.025mL、0.32mmol、5当量）を加え、反応混
合物を室温で16時間撹拌した。反応の完了後（TLCにより監視）、反応混合物を減圧
下で濃縮した。残渣を水に溶解し、冷却しながらNaHCO₃でゆっくり塩基性化し、次
いでDCM中の10%メタノールで抽出した。組み合わせた有機層を水およびブラインで
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ペンタンでト
リチュレートし、乾燥させて、2-（3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]
ノナン-9-イル）-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミ
ド（9mg、37%）をオフホワイトの固体として得た。

30

¹H NMR δ_H（400 MHz, DMSO-d₆）8.23 - 8.35（1H, m）, 8.12 - 8.23（1H,
m）, 7.70 - 7.89（1H, m）, 7.37 - 7.53（1H, m）, 4.16 - 4.33（1H, m）, 4.03 -
4.16（2H, m）, 3.84 - 3.97（4H, m）, 3.15 - 3.26（2H, m）, 3.02 - 3.13（2H,
m）, 1.80 - 1.95（2H, m）, 1.63 - 1.77（2H, m）, 1.48 - 1.60（4H, m）。

40

【0783】

実施例245：2-（3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-
N-（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）-ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ
ミド

実施例245は、スキーム17のステップ3から6と同様の方法で製造することができ
るが、ステップ3において、メチル 2-ブromo-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-
6-カルボキシレートおよびtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレートの代

50

わりに、エチル 2-ブロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートおよび *tert*-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボンキシレートから開始し、ステップ 5 で 1-アミノインダンの代わりに 4, 4-ジフルオロシクロヘキシルアミンを使用する。表題化合物を遊離塩基として単離した。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 - 8.28 (1H, m), 8.17 - 8.23 (1H, m), 7.72 - 7.86 (1H, m), 7.44 (1H, d, J 8.4), 3.85 - 4.12 (1H, m), 3.60 - 3.73 (2H, m), 3.46 - 3.60 (2H, m), 3.19 - 3.30 (2H, m), 1.81 - 2.19 (6H, m), 1.50 - 1.79 (6H, m).

【0784】

実施例 246: N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 246 は、以下のように実施例 245 においてホルムアルデヒドで還元的アミノ化することにより製造することができる: 2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (実施例 245; 1.0 当量) の MeOH (20 容量) 中の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド (H₂O 中 37% w/w; 2.0 当量) および酢酸 (0.1 当量) を添加した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで 0 °C に冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.0 当量) を添加し、さらに 16 時間攪拌した (TLC により監視)。反応混合物を氷冷水 (1.25 容量) でクエンチし、減圧下で濃縮し、DCM (5 容量) で抽出した。DCM 抽出物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (1.25 容量)、続いてブライン (1.25 容量) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発乾固した。粗生成物を、重炭酸アンモニウム緩衝液を使用する分取 HPLC によって精製して、N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.22 - 8.31 (1H, m), 8.14 - 8.23 (1H, m), 7.74 - 7.83 (1H, m), 7.44 (1H, d, J 8.5), 3.91 - 4.08 (1H, m), 3.54 - 3.72 (2H, m), 3.33 - 3.40 (2H, m), 3.16 - 3.27 (2H, m), 2.20 - 2.29 (3H, m), 1.79 - 2.13 (8H, m), 1.48 - 1.74 (4H, m).

【0785】

実施例 247: N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 247 は、(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド塩酸塩の代わりに、2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (実施例 245) から開始すること以外は、スキーム 8 の実施例 120 と同様にして製造することができる。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 - 8.28 (1H, m), 8.18 - 8.24 (1H, m), 7.74 - 7.87 (1H, m), 7.39 - 7.48 (1H, m), 4.39 - 4.57 (1H, m), 3.92 - 4.07 (1H, m), 3.58 - 3.73 (2H, m), 3.47 - 3.57 (2H, m), 3.36 - 3.44 (4H, m), 2.41 - 2.49 (2H, m), 1.81 - 2.15 (8H, m), 1.45 - 1.76 (4H, m).

【0786】

実施例 248: N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-(3-フルオロプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 248 は、2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドの代わりに、2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(実施例245)から開始し、3-ブロモプロパノールの代わりに1-ブロモ-3-フルオロプロパンと反応させること以外は、スキーム24の実例243と同様にして製造することができる。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 - 8.30 (1H, m), 8.12 - 8.23 (1H, m), 7.74 - 7.84 (1H, m), 7.36 - 7.50 (1H, m), 4.45 - 4.71 (2H, dt, J 47.2, 6.0), 3.91 - 4.08 (1H, m), 3.53 - 3.71 (2H, m), 3.33 - 3.40 (4H, m), 2.40 - 2.48 (2H, m), 1.76 - 2.18 (10H, m), 1.44 - 1.75 (4H, m).

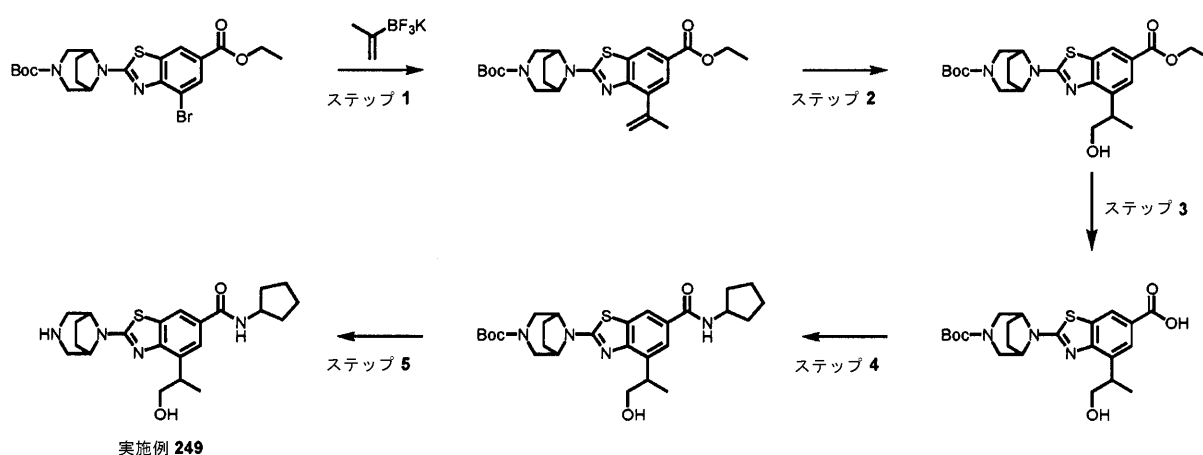
【0787】

実施例249：N-シクロペンチル-2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例249は、以下のスキーム26に従って調製することができる。

【0788】

【化69】



【0789】

ステップ1(スキーム26)：エチル 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレートの合成

エチル 4-ブロモ-2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート(3.0g、6.04mmol)、トリフルオロ(プロパ-1-エン-2-イル)-1,4-ボランカリウム塩(1.07g、7.25mmol)の1,4-ジオキサン：水10：2(36mL)中の攪拌溶液に、窒素の連続バブリング下、炭酸ナトリウム(1.92g、18.1mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-二塩化パラジウム(II)ジクロロメタン錯体(0.494g、0.604mmol)を加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌し、TLCで監視した。完了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を、溶離剤として石油エーテル中の25-30%酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート(2.10g、74%)をオフホワイトの固体として得た。

【0790】

ステップ2(スキーム26)：エチル 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-

3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレートの合成

エチル 2 - (3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (プロパー-1-エン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (1. 30 g、2. 84 mmol) の THF (50 mL) 中の攪拌溶液に 0℃ でボランテトラヒドロフラン錯体 (1. 0 M; 8. 52 mL、8. 52 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (1. 0 M、2. 84 mL、2. 84 mmol) および 30% 過酸化水素 (0. 322 g、2. 84 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、ヘキサン中の 25% EtOAc を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2 - (3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (350 mg、18%) をオフホワイトの固体として得た。

10

【0791】

ステップ 3 (スキーム 26) : 2 - (3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸の合成

エチル 2 - (3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (320 mg、0. 67 mmol) の THF : メタノール : 水 (2 : 2 : 1) 中の攪拌溶液に、水酸化リチウム-水和物 (55. 2 mg、1. 35 mmol) を加えた。混合物を LCMS で監視しながら室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、クエン酸溶液で酸性化し (pH 4-5 に)、DCM で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、2 - (3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (210 mg、58%) をオフホワイトの固体として得た。

20

30

【0792】

ステップ 4 (スキーム 26) : N-シクロペンチル-2 - (3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドの合成

2 - (3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (90 mg、0. 20 mmol) の DCM (5 mL) 中の攪拌溶液に、シクロペンタンアミン (18. 8 mg、0. 22 mmol) および n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体 (50% EtOAc 中) (128 mg、0. 40 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (130 mg、1. 0 mmol) を加え、混合物を TLC でモニタリングしながら室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で希釈し、DCM (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、N-シクロペンチル-2 - (3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (95 mg、72%) をオフホワイトの固体として得た。

40

【0793】

ステップ 5 (スキーム 26) : 2 - (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - N-シクロペンチル-4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドの合成

50

N-シクロペンチル-2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(80mg、0.16mmol)のDCM(5mL)中の攪拌溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中4M;0.039mL、0.16mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCにより精製して、2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチル-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド(21mg、32%)をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.12 - 8.19 (1H, m), 8.06 - 8.11 (1H, m), 7.61 - 7.68 (1H, m), 4.58 - 4.67 (1H, m), 4.18 - 4.29 (3H, m), 3.67 - 3.75 (1H, m), 3.40 - 3.59 (2H, m), 2.94 - 3.04 (2H, m), 2.58 - 2.71 (2H, m), 1.95 - 2.03 (4H, m), 1.83 - 1.94 (2H, m), 1.64 - 1.77 (2H, m), 1.47 - 1.62 (4H, m), 1.26 - 1.32 (3H, m).

10

【0794】

実施例250: 2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチル-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例250は、ステップ1においてトリフルオロ(プロプ-1-エン-2-イル)-l4-ボランカリウム塩の代わりに、トリフルオロ(ビニル)-l4-ボランカリウム塩を使用して、実施例249、スキーム26と同様に製造することができる。

20

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.11 - 8.15 (1H, m), 8.08 (1H, d, J 1.7), 7.65 (1H, d, J 1.7), 4.68 (1H, t, J 5.3), 4.22 (3H, br s), 3.68 - 3.74 (2H, m), 2.96 - 3.06 (3H, m), 2.90 - 3.09 (1H, m), 2.60 - 2.68 (2H, m), 1.94 - 2.01 (4H, m), 1.82 - 1.94 (2H, m), 1.64 - 1.77 (2H, m), 1.46 - 1.63 (4H, m).

【0795】

例251-259:

実施例251-259は、以下のスキーム27に従って調製することができる。

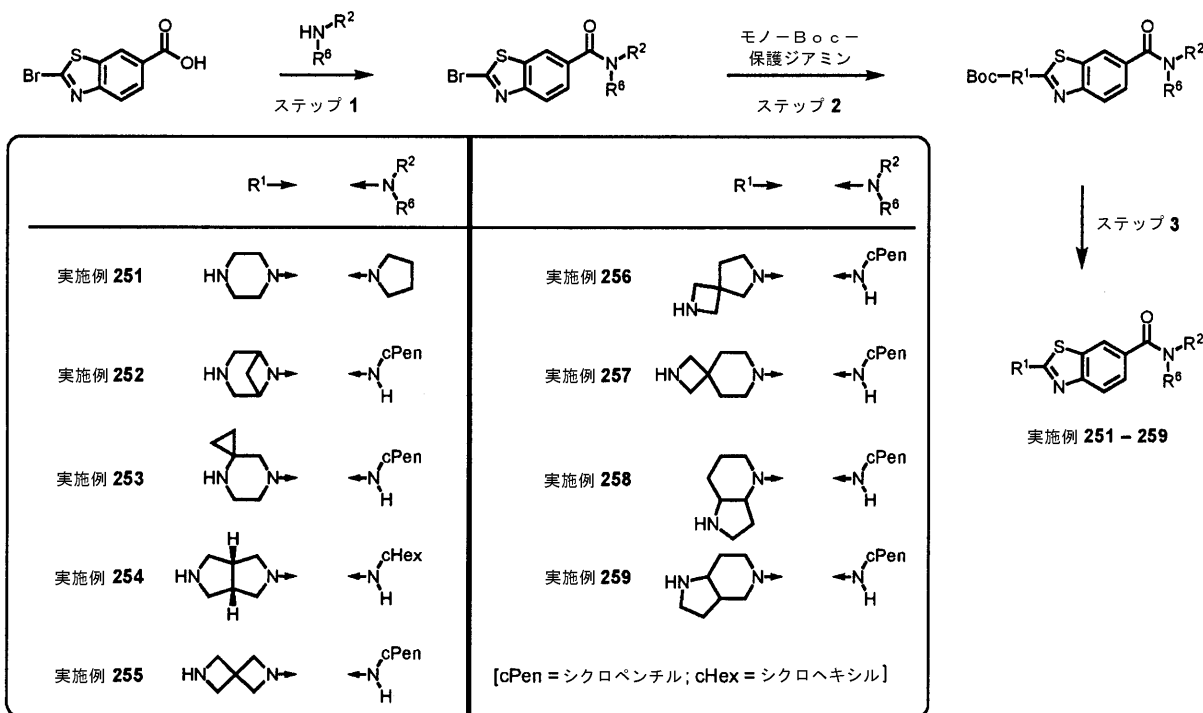
【0796】

30

40

50

【化 7 0】



スキーム 27

【0797】

ステップ 1 (スキーム 27) : アミドカップリングの一般手順

2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸 (1.0 当量) の DCM (50 mL) 溶液に 0°C で n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体 (EtOAc 中 50%) (2.0 当量) を加えた。)、DIPEA (4.0 当量) および必要なアミン (2.0 当量) を加え、混合物を TLC でモニタリングしながら室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、氷冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、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。残渣を、溶離剤として石油エーテル中の 50% - 100% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、必要な 2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体をオフホワイトの固体として得た。

【0798】

ステップ 2 (スキーム 27) : S_NAr 反応の一般手順

二口丸底フラスコに、ステップ 1 からの 2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体 (1 当量) のアセトニトリル (10 容量) 溶液を入れ、これに K₂CO₃ (3 当量) および必要な Boc 保護ジアミン (2 当量) を加えた。反応混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。反応の完了を UPLC で監視した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、DCM 中の 10% メタノールで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、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。残渣を、溶離液として DCM 中の 0% - 5% メタノールを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、必要な Boc 保護 2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体をオフホワイト固体として得た。

【0799】

実施例 251 - 259 につながるステップ 3 (スキーム 27) : Boc 脱保護の一般的手順

ステップ 2 からの Boc 保護された 2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド誘導体

サミド誘導体（１当量）のDCM（基質中の０．２Ｍ）中の攪拌溶液に、０℃で１，４－ジオキサン中の４Ｍ HCL（８．０当量のHCL）を加えた。反応混合物を周囲温度で１６時間攪拌した（TLCによって監視した）。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCによって精製して、実施例２５１－２５９をオフホワイトの固体として得た。

【０８００】

実施例２５１：（２－（ピペラジン－１－イル）ベンゾ[d]チアゾール－６－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン

ステップ１のアミンとしてピロリジンを使用し、ステップ２でBoc保護ジアミンとしてN－Bocピペラジンを使用し、スキーム２７に従って調製した。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 7.91 - 8.03 (1H, m), 7.37 - 7.52 (2H, m), 3.40 - 3.60 (8H, m), 2.72 - 2.88 (4H, m), 1.74 - 1.96 (4H, m).

【０８０１】

実施例２５２：２－（３，６－ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン－６－イル）－N－シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール－６－カルボキサミド

ステップ１のアミンとしてシクロペンチルアミンを使用し、ステップ２のBoc保護ジアミンとして３－（tert－ブトキシカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを使用して、スキーム２７に従って調製した。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 - 8.33 (1H, m), 8.14 - 8.23 (1H, m), 7.76 - 7.85 (1H, m), 7.44 - 7.55 (1H, m), 4.32 - 4.44 (2H, m), 4.16 - 4.30 (1H, m), 3.43 - 3.55 (2H, m), 2.81 - 2.97 (2H, m), 2.70 - 2.80 (1H, m), 1.87 - 1.97 (3H, m), 1.65 - 1.76 (2H, m), 1.49 - 1.60 (4H, m).

【０８０２】

実施例２５３：N－シクロペンチル－２－（４，７－ジアザスピロ[2.5]オクタン－７－イル）ベンゾ[d]チアゾール－６－カルボキサミド

ステップ１におけるアミンとしてシクロペンチルアミンを使用し、ステップ２のBoc保護ジアミンとして４－（tert－ブトキシカルボニル）－４，７－ジアザスピロ[2.5]オクタンを使用して、スキーム２７に従って調製した。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.20 - 8.26 (1H, m), 8.12 - 8.22 (1H, m), 7.74 - 7.82 (1H, m), 7.36 - 7.46 (1H, m), 4.16 - 4.30 (1H, m), 3.53 - 3.61 (2H, m), 3.42 - 3.50 (2H, m), 2.82 - 2.94 (2H, m), 2.56 - 2.65 (1H, m), 1.81 - 1.96 (2H, m), 1.62 - 1.78 (2H, m), 1.47 - 1.61 (4H, m), 0.54 - 0.62 (2H, m), 0.44 - 0.54 (2H, m).

【０８０３】

実施例２５４：N－シクロヘキシル－２－（（３aR, 6aS）－ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール－２（１H）－イル）ベンゾ[d]チアゾール－６－カルボキサミド

スキーム２７に従って、ステップ１のアミンとしてシクロヘキシルアミンを使用し、ステップ２のBoc保護ジアミンとしてtert－ブチル（３aR, 6aS）－ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール－２（１H）－カルボキシレートを使用して調製する。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.21 - 8.32 (1H, m), 8.02 - 8.15 (1H, m), 7.68 - 7.83 (1H, m), 7.45 (1H, d, J 8.4), 3.67 - 3.88 (3H, m), 3.32 - 3.36 (2H, m), 2.83 - 2.98 (4H, m), 2.62 - 2.76 (2H, m), 1.68 - 1.94 (4H, m), 1.56 - 1.67 (1H, m), 1.22 - 1.42 (4H, m), 1.03 - 1.22 (1H, m).

【０８０４】

実施例２５５：N－シクロペンチル－２－（２，６－ジアザスピロ[3.3]ヘプタン－２－イル）ベンゾ[d]チアゾール－６－カルボキサミド

ステップ１のアミンとしてシクロペンチルアミンを使用し、ステップ２のBoc保護ジアミンとしてtert－ブチル２，６－ジアザスピロ[3.3]ヘプタン－２－カルボキシレートを使用して、スキーム２７に従って調製した。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.22 - 8.31 (1H, m), 8.11 - 8.22 (1H, m), 7.70 - 7.84 (1H, m), 7.37 - 7.53 (1H, m), 4.16 - 4.32 (5H, m), 3.59 - 3.70 (4H, m), 1.81 - 1.92 (2H, m), 1.62 - 1.78 (2H, m), 1.47 - 1.59 (4H, m).
【0805】

実施例256：N-シクロペンチル-2-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ1のアミンとしてシクロペンチルアミンを使用し、ステップ2のBoc保護ジアミンとしてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレートを使用し、スキーム27に従って調製した。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.20 - 8.30 (1H, m), 8.10 - 8.20 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J 8.4, 1.8), 7.45 (1H, d, J 8.4), 4.13 - 4.36 (1H, m), 3.61 - 3.69 (2H, m), 3.47 - 3.58 (4H, m), 3.36 - 3.46 (2H, m), 2.22 (2H, t, J 6.9), 1.80 - 1.94 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.47 - 1.62 (4H, m).
【0806】

実施例257：N-シクロペンチル-2-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ1のアミンとしてシクロペンチルアミンを使用し、ステップ2のBoc保護ジアミンとしてtert-ブチル2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレートを使用して、スキーム27に従って調製した。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.22 - 8.29 (1H, m), 8.12 - 8.22 (1H, m), 7.74 - 7.83 (1H, m), 7.36 - 7.48 (1H, m), 4.14 - 4.30 (1H, m), 3.62 (1H, br s), 3.54 - 3.60 (4H, m), 3.47 - 3.54 (3H, m), 1.79 - 1.96 (6H, m), 1.61 - 1.77 (2H, m), 1.50-1.59 (4H, m).
【0807】

実施例258：N-シクロペンチル-2-(オクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ1のアミンとしてシクロペンチルアミンを使用し、ステップ2のBoc保護ジアミンとしてtert-ブチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレートを使用して、スキーム27に従って調製した。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.22 - 8.30 (1H, m), 8.11 - 8.22 (1H, m), 7.73 - 7.84 (1H, m), 7.38 - 7.50 (1H, m), 4.36 - 4.50 (1H, m), 4.16 - 4.31 (1H, m), 3.80 - 3.92 (1H, m), 3.12 - 3.24 (2H, m), 2.88 - 3.08 (2H, m), 2.01 - 2.21 (1H, m), 1.82 - 1.95 (2H, m), 1.61 - 1.82 (5H, m), 1.35 - 1.62 (6H, m).
【0808】

実施例259：N-シクロペンチル-2-(オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ステップ1のアミンとしてシクロペンチルアミンを使用し、ステップ2のBoc保護ジアミンとしてtert-ブチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシレートを使用して、スキーム27に従って調製した。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.19 - 8.30 (1H, m), 8.07 - 8.20 (1H, m), 7.69 - 7.86 (1H, m), 7.41 (1H, d, J 8.5), 4.07 - 4.32 (1H, m), 3.68 - 3.79 (1H, m), 3.44 - 3.68 (2H, m), 3.11 - 3.24 (2H, m), 2.86 - 2.98 (1H, m), 2.70 - 2.81 (1H, m), 2.21 - 2.30 (1H, m), 1.83 - 1.93 (4H, m), 1.63 - 1.79 (3H, m), 1.49 - 1.61 (4H, m), 1.30 - 1.46 (1H, m).
【0809】

例260-266：

実施例260-266は、以下のように実施例253-259の第二級アミンの還元的アルキル化により製造することができる：

アミンの還元的アルキル化の一般手順

10

20

30

40

50

アミン（１．０当量）のMeOH（１０容積）の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド（H₂O中３７％w／w；２．０当量）および酢酸（０．１当量）を添加した。混合物を周囲温度で６時間攪拌し、次いで０℃に冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．０当量）を添加し、さらに１６時間攪拌した（TLCにより監視）。反応混合物を氷冷水でクエンチし、減圧下で濃縮した。水層を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃水溶液、続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を重炭酸アンモニウム緩衝液を使用する分取HPLCにより精製して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【０８１０】

実施例２６０：N-シクロペンチル-2-(4-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

10

ホルムアルデヒドを用いた実施例２５３の還元的アルキル化により調製した。

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.22 - 8.27 (1H, m), 8.14 - 8.22 (1H, m), 7.75 - 7.82 (1H, m), 7.39 - 7.47 (1H, m), 4.17 - 4.28 (1H, m), 3.58 - 3.66 (2H, m), 3.46 - 3.52 (2H, m), 2.91 - 2.97 (2H, m), 2.32 - 2.36 (3H, m), 1.82 - 1.95 (2H, m), 1.64 - 1.76 (2H, m), 1.49 - 1.61 (4H, m), 0.61 - 0.67 (2H, m), 0.54 - 0.60 (2H, m).

【０８１１】

実施例２６１：N-シクロヘキシル-2-((3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

20

ホルムアルデヒドを用いた実施例２５４の還元的アルキル化により調製した。

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.18 - 8.33 (1H, m), 7.94 - 8.16 (1H, m), 7.71 - 7.86 (1H, m), 7.37 - 7.54 (1H, m), 3.65 - 3.88 (3H, m), 3.36 - 3.47 (2H, m), 2.91 - 3.07 (2H, m), 2.56 - 2.47 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.68 - 1.89 (4H, m), 1.52 - 1.67 (1H, m), 1.24 - 1.38 (4H, m), 1.06 - 1.22 (1H, m).

【０８１２】

実施例２６２：N-シクロペンチル-2-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ホルムアルデヒドを用いた実施例２５５の還元的アルキル化により調製した。

30

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.23 - 8.27 (1H, m), 8.14 - 8.20 (1H, m), 7.75 - 7.81 (1H, m), 7.44 - 7.50 (1H, m), 4.19 - 4.25 (5H, m), 3.28 - 3.34 (4H, m), 2.17 (3H, s), 1.80 - 1.95 (2H, m), 1.65 - 1.75 (2H, m), 1.47 - 1.59 (4H, m).

【０８１３】

実施例２６３：N-シクロペンチル-2-(2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ホルムアルデヒドを用いた実施例２５６の還元的アルキル化により調製した。

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.23 - 8.26 (1H, m), 8.12 - 8.17 (1H, m), 7.76 - 7.81 (1H, m), 7.43 - 7.47 (1H, m), 4.18 - 4.27 (1H, m), 3.60 - 3.64 (2H, m), 3.50 - 3.57 (2H, m), 3.11 - 3.18 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.16 - 2.23 (2H, m), 1.82 - 1.94 (2H, m), 1.64 - 1.76 (2H, m), 1.48 - 1.61 (4H, m).

40

【０８１４】

実施例２６４：N-シクロペンチル-2-(2-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ホルムアルデヒドを用いた実施例２５７の還元的アルキル化により調製した。

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.21 - 8.27 (1H, m), 8.09 - 8.21 (1H, m), 7.69 - 7.85 (1H, m), 7.42 (1H, d, J 8.5), 4.12 - 4.30 (1H, m), 3.50 - 3.61 (4H, m), 2.95 - 3.01 (4H, m), 2.25 (3H, s), 1.82 - 1.96 (2H, m), 1.73 - 1.82 (4H, m), 1.67 - 1.73 (2H, m), 1.48 - 1.58 (4H, m).

50

【0815】

実施例265：N-シクロペンチル-2-(1-メチルオクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ホルムアルデヒドを用いた実施例258の還元的アルキル化により調製した。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.22 - 8.29 (1H, m), 8.10 - 8.20 (1H, m), 7.68 - 7.86 (1H, m), 7.39 - 7.48 (1H, m), 4.51 - 4.66 (1H, m), 4.16 - 4.30 (1H, m), 3.67 - 3.80 (1H, m), 3.35 - 3.48 (1H, m), 2.83 - 2.97 (1H, m), 2.22 - 2.43 (6H, m), 1.80 - 1.96 (3H, m), 1.43 - 1.80 (10H, m).

【0816】

実施例266：N-シクロペンチル-2-(1-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

ホルムアルデヒドを用いた実施例259の還元的アルキル化により調製した。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.18 - 8.27 (1H, m), 8.09 - 8.20 (1H, m), 7.72 - 7.84 (1H, m), 7.36 - 7.47 (1H, m), 4.15 - 4.33 (1H, m), 3.65 - 3.81 (1H, m), 3.42 - 3.60 (2H, m), 3.32 - 3.39 (1H, m), 2.91 - 3.04 (1H, m), 2.28 - 2.46 (2H, m), 2.19 - 2.27 (3H, m), 2.02 - 2.19 (1H, m), 1.76 - 1.99 (5H, m), 1.62 - 1.75 (2H, m), 1.45 - 1.61 (4H, m), 1.24 - 1.42 (1H, m).

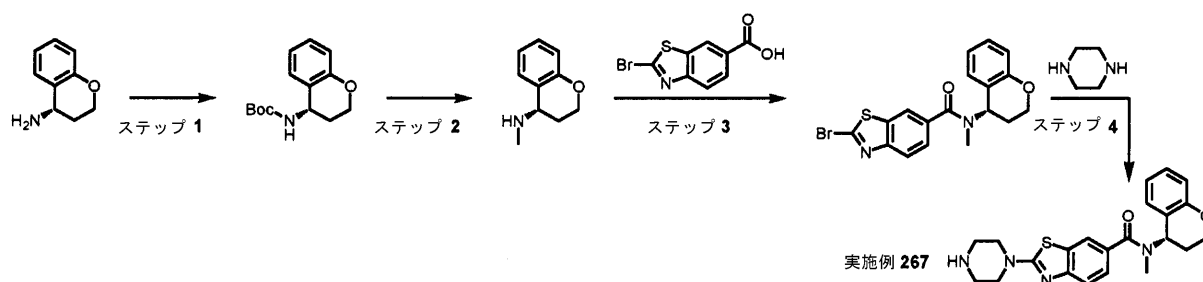
【0817】

実施例267：(S)-N-(クロマン-4-イル)-N-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例267は、以下のスキーム28に従って調製され得る。

【0818】

【化71】



スキーム28

【0819】

ステップ1 (スキーム28)：tert-ブチル(S)-クロマン-4-イルカルバメートの合成

(S)-クロマン-4-アミン、HCl塩(500mg、2.69mmol)のTHF(10mL)中の攪拌溶液に、0℃でDIPEA(1.88mL、10.8mmol)およびBoc無水物(0.75mL、3.23mmol)を加えた。反応混合物をLCMSでモニタリングしながら室温で5時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を水(10mL)で希釈し、DCM中の10%MeOH(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10mL)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。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0-40%酢酸エチルを溶出液として使用)で精製して、tert-ブチル(S)-クロマン-4-イルカルバメート(600mg、2.4mmol、収率89%)をオフホワイトの固体として得た。

【0820】

ステップ2 (スキーム28)：(S)-N-メチルクロマン-4-アミンの合成

tert-ブチル (S)-クロマン-4-イルカルバメート (280 mg、1.12 mmol) の THF (10 mL) 中の攪拌溶液に、0 °C で LiAlH₄ (THF 中 1.0 M; 2.25 mL、2.25 mmol) を加えた。混合物を室温まで温め、25 °C で 1 時間維持し、続いて 60 °C で 16 時間攪拌した。反応を TLC でモニタリングした。反応を飽和硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を水 (10 mL) で希釈し、有機成分を DCM 中の 10 % MeOH (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗 (S)-N-メチルクロマン-4-アミン (170 mg、1.022 mmol、収率 91 %) を得た。これを次のステップで直接使用した。

【0821】

10

ステップ 3 (スキーム 28) : (S)-2-ブromo-N-(クロマン-4-イル)-N-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドの合成

2-ブromoベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (190 mg、0.74 mmol) の DCM (10 mL) 中の攪拌溶液に 0 °C で DIPEA (0.50 mL、2.7 mmol) および無水 n-プロピルホスホン酸環状三量体 (EtOAc 中 50 %; 0.81 mL、1.35 mmol) を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、その後、粗製 (S)-N-メチルクロマン-4-アミン (110 mg、0.674 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで水 (10 mL) で希釈し、DCM 中の 10 % MeOH (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) 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。残渣を、溶離剤として DCM 中の 0-20 % メタノールを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-2-ブromo-N-(クロマン-4-イル)-N-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (250 mg、0.53 mmol、収率 78 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

【0822】

ステップ 4 (スキーム 28) : (S)-N-(クロマン-4-イル)-N-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミドの合成 :

(S)-2-ブromo-N-(クロマン-4-イル)-N-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (250 mg、0.62 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中の攪拌溶液に、K₂CO₃ (257 mg、1.86 mmol) およびピペラジン (64.1 mg、0.74 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌し、次いで水 (10 mL) で希釈し、DCM 中の 10 % MeOH (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) 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。残渣を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取 HPLC によって精製して、(S)-N-(クロマン-4-イル)-N-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド (12 mg、0.03 mmol、収率 4.7 %) をオフホワイトの固体として得た。2つの異なるアミド回転異性体の混合物が、DMSO-d₆ 中で周囲温度での NMR スペクトルに見られた。これらは 80 °C で加熱すると融合した。

30

¹H NMR δ_H (80 °C; 400 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (1H, d, J 1.6), 7.47 (1H, d, J 8.4), 7.42 (1H, dd, J 1.6, 8.4), 7.18-7.14 (2H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 6.80 (1H, d, J 8.0), 5.55 (1H, br s), 4.35-4.30 (1H, m), 4.16-4.11 (1H, m), 3.55-3.53 (4H, m), 2.87-2.84 (4H, m), 2.68 (3H, s), 2.33-2.10 (2H, m).

40

【0823】

実施例 268 : (S)-N-(クロマン-4-イル)-N-メチル-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 (スキーム 1、ステップ 3 に記載のように調製; 70 mg、0.25 mmol、1.0 当量) の DCM (20 mL) 中溶液に 0 °C で n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体 (EtO

50

Ac 中 50% ; 165 mg、2.0 当量) および DIPEA (0.14 ml、4.0 当量) を加えた。混合物を 0℃ で 15 分間攪拌した後、粗製 (S) - N - メチルクロマン - 4 - アミン (スキーム 28、ステップ 2 に記載のように調製; 51 mg、1.2 当量) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで DCM で希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製して、表題化合物 (21 mg、収率 20%) をオフホワイトの固体として得た。

NMR では 2 つの異なるアミド回転異性体の 1 : 1 混合物が見られた。分割共鳴は「0.5 H」として表記される。

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.61 - 8.72 (1H, m), 8.37 - 8.52 (1H, m), 8.12 - 8.31 (2H, m), 7.66 - 7.81 (1H, m), 7.43 - 7.52 (1H, m), 7.12 - 7.28 (2H, m), 6.91 - 7.02 (1H, m), 6.73 - 6.90 (1H, m), 5.91 - 6.05 (0.5 H, m) 4.99 - 5.11 (0.5 H, m) 4.34 - 4.48 (0.5 H, m), 4.23 - 4.34 (1H, m), 3.95 - 4.10 (0.5 H, m), 2.79 - 2.93 (3H, m), 2.59 - 2.78 (3H, m), 2.06 - 2.40 (2H, m).

【0824】

実施例 269 : (2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン

アミン成分としてピロリジンを使用し、スキーム 9 に従って調製した。

¹H NMR (free base form) δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.20 - 8.32 (1H, m), 7.90 - 8.03 (1H, m), 7.54 - 7.68 (1H, m), 3.39 - 3.59 (4H, m), 3.14 - 3.30 (1H, m), 2.94 - 3.12 (2H, m), 2.57 - 2.71 (2H, m), 1.97 - 2.11 (2H, m), 1.77 - 1.96 (4H, m), 1.59 - 1.75 (2H, m).

【0825】

実施例 270 : モルホリノ (2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) メタノン

アミン成分としてモルホリンを使用して、スキーム 9 に従って調製した。

¹H NMR (free base form) δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.09 - 8.19 (1H, m), 7.90 - 8.03 (1H, m), 7.42 - 7.57 (1H, m), 4.06 - 4.21 (1H, m), 3.32 - 3.50 (5H, m), 3.14 - 3.30 (2H, m), 2.93 - 3.06 (2H, m), 2.53 - 2.64 (4H, m), 1.88 - 2.10 (2H, m), 1.48 - 1.77 (2H, m).

【0826】

実施例 271 : N - シクロペンチル - N - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

アミン成分として N - シクロペンチル - N - メチルアミンを使用し、スキーム 9 に従って調製した。

¹H NMR (free base form) δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.05 - 8.19 (1H, m), 7.93 - 8.03 (1H, m), 7.42 - 7.51 (1H, m), 3.98 - 4.01 (1H, m), 3.17 - 3.28 (1H, m), 2.94 - 3.13 (2H, m), 2.78 - 2.91 (3H, m), 2.58 - 2.67 (2H, m), 1.96 - 2.11 (2H, m), 1.57 - 1.83 (9H, m), 1.32 - 1.58 (2H, m).

【0827】

実施例 272 : 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

アミン成分として (ピリジン - 4 - イル) メチルアミンを使用し、スキーム 9 に従って調製した。

¹H NMR (free base form) δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9.22 - 9.37 (1H, m), 8.61 - 8.70 (1H, m), 8.46 - 8.57 (2H, m), 7.98 - 8.10 (2H, m), 7.30 - 7.39 (2H, m), 4.49 - 4.61 (2H, m), 3.25 - 3.46 (1H, m), 3.05 - 3.24 (2H, m), 2.71 - 2.93 (2H, m), 2.10 - 2.18 (2H, m), 1.69 - 1.93 (2H, m).

【0828】

10

20

30

40

50

実施例 273: 2-(ピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(ピリジン-3-イル)メチルアミンを使用し、スキーム9に従って調製した。

^1H NMR (free base form) δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.16 - 9.29 (1H, m), 8.57 - 8.63 (2H, m), 8.42 - 8.52 (1H, m), 7.93 - 8.13 (2H, m), 7.69 - 7.82 (1H, m), 7.31 - 7.43 (1H, m), 4.53 (2H, d, J 5.9), 3.33 - 3.43 (1H, m), 3.14 - 3.27 (2H, m), 2.78 - 2.94 (2H, m), 2.08 - 2.24 (2H, m), 1.71 - 1.95 (2H, m).

【0829】

10

実施例 274: N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(1R, 2R)-2-アミノシクロペンタン-1-オールを使用して、スキーム10に従って調製した。

^1H NMR (free base form) δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.52 - 8.63 (1H, m), 8.28 - 8.40 (1H, m), 7.88 - 8.06 (2H, m), 4.71 - 4.89 (1H, m), 3.96 - 4.11 (2H, m), 3.07 - 3.22 (1H, m), 2.85 - 3.01 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.08 - 2.22 (4H, m), 1.94 - 2.08 (1H, m), 1.79 - 1.93 (3H, m) 1.59 - 1.76 (2H, m), 1.42 - 1.57 (2H, m).

【0830】

20

実施例 275: 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(ピリジン-4-イル)メチルアミンを使用し、スキーム11に従って調製した。

^1H NMR (free base form) δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.17 - 9.25 (1H, m), 8.55 - 8.63 (2H, m), 8.44 - 8.50 (1H, m), 7.93 - 8.09 (2H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 4.53 (2H, d, J 5.8), 3.06 - 3.21 (1H, m), 2.96 (2H, br d, J 11.6), 2.37 (2H, q, J 7.2), 1.96 - 2.19 (4H, m), 1.74 - 1.86 (2H, m), 1.02 (3H, t, J 7.2).

【0831】

30

実施例 276: 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(ピリジン-3-イル)メチルアミンを使用し、スキーム11に従って調製した。

^1H NMR (free base form) δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.25 (1H, t, J 5.9), 8.61 - 8.66 (1H, m), 8.48 - 8.56 (2H, m), 7.98 - 8.07 (2H, m), 7.32 - 7.37 (2H, m), 4.54 (2H, d, J 5.9), 3.11 - 3.21 (1H, m), 2.96 (2H, br d, J 11.3), 2.37 (2H, q, J 7.2), 1.96 - 2.20 (4H, m), 1.74 - 1.89 (2H, m), 1.03 (3H, t, J 7.2).

【0832】

40

実施例 277: 2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリダジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

アミン成分として(ピリダジン-4-イル)メチルアミンを使用して、スキーム11に従って調製した。

^1H NMR (free base form) δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.27 - 9.33 (1H, m), 9.23 - 9.26 (1H, m), 9.15 - 9.19 (1H, m), 8.53 - 8.72 (1H, m), 7.95 - 8.08 (2H, m), 7.54 - 7.69 (1H, m), 4.57 (2H, d, J 5.6), 3.06 - 3.24 (3H, m), 2.67-2.68 (2H, m), 2.33 - 2.38 (2H, m), 2.12 - 2.25 (2H, m), 1.80 - 1.97 (2H, m), 1.09 (3H, t, J 7.1).

【0833】

50

実施例 278：2-（3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）-N-（2-イソプロポキシエチル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 278 は、スキーム 17 のステップ 3 から 6 と同様の方法で製造することができるが、ステップ 3 においてメチル 2-プロモ-4-メチルベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキシレートおよび tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-プロモベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキシレートおよび tert-ブチル 3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-3-カルボキシレートから開始し、ステップ 5 で 1-アミノインダンの代わりに 2-（プロパン-2-イルオキシ）エチルアミンを使用する。表題化合物を遊離塩基として単離した。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.36 - 8.43 (1H, m), 8.21 - 8.26 (1H, m), 7.74 - 7.81 (1H, m), 7.42 - 7.47 (1H, m), 4.19 - 4.27 (2H, m), 3.52 - 3.63 (1H, m), 3.45 - 3.52 (2H, m), 3.36 - 3.42 (2H, m), 2.93 - 3.00 (2H, m), 2.59 - 2.66 (2H, m), 1.91 - 2.04 (4H, m), 1.03 - 1.16 (6H, m).

10

【0834】

実施例 279：2-（3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-8-イル）-N-（2-（シクロペンチルオキシ）エチル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド

実施例 279 は、スキーム 17 のステップ 3 から 6 と同様にして製造することができるが、ステップ 3 においてメチル 2-プロモ-4-メチルベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキシレートおよび tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-プロモベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキシレートおよび tert-ブチル 3，8-ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン-3-カルボキシレートから開始し、ステップ 5 で 1-アミノインダンの代わりに 2-（シクロペンチルオキシ）エチルアミンを使用する。表題化合物を遊離塩基として単離した。

20

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.36 - 8.42 (1H, m), 8.22 - 8.26 (1H, m), 7.74 - 7.80 (1H, m), 7.42 - 7.47 (1H, m), 4.19 - 4.28 (2H, m), 3.87 - 3.94 (1H, m), 3.43 - 3.50 (2H, m), 3.36 - 3.42 (2H, m), 2.91 - 3.01 (2H, m), 2.60 - 2.67 (2H, m), 1.90 - 2.08 (4H, m), 1.30 - 1.79 (8H, m).

【0835】

実施例 280：N-シクロペンチル-2-（1，2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド

30

実施例 280 は、スキーム 1 に従って調製され得るが、ステップ 2 において、（2-メチルピリジン-3-イル）ボロン酸の代わりに、1，2-ジメチル-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）-1H-イミダゾールを使用し、アミン成分としてシクロペンチルアミンを使用する。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.49 - 8.61 (1H, m), 8.33 - 8.47 (1H, m), 7.92 - 8.09 (2H, m), 7.67 (1H, s), 4.17 - 4.36 (1H, m), 4.12 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.81 - 2.03 (2H, m), 1.63 - 1.80 (2H, m), 1.47 - 1.63 (4H, m).

【0836】

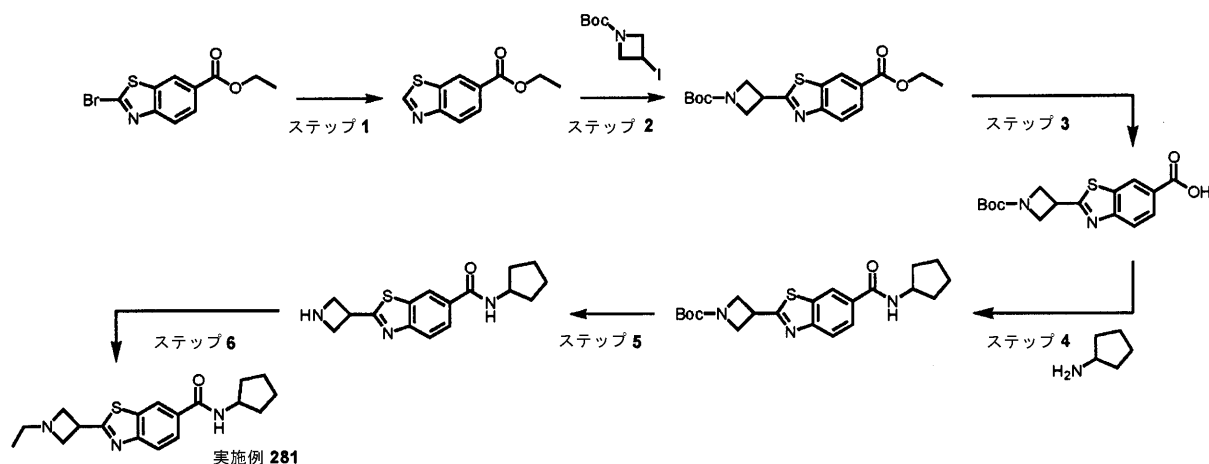
実施例 281：N-シクロペンチル-2-（1-エチルアゼチジン-3-イル）ベンゾ〔d〕チアゾール-6-カルボキサミド

40

実施例 281 は、以下のスキーム 29 に従って製造することができる：

【0837】

【化 7 2】



スキーム 29

【0838】

ステップ 1 (スキーム 29) : エチル ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの合成

窒素下、エチル 2 - ブロモベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (8.0 g、28.0 mmol) のエタノール (80 mL) 中の攪拌溶液に、Pd / C (炭素上 10 % Pd ; 1.49 g、1.40 mmol) を加えた。反応混合物を水素下 (膀胱圧 (bladder pressure)、14 psi) 室温で 16 時間攪拌し、次いでセライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、エチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (6.5 g、80 %) を淡黄色固体として得た。

【0839】

ステップ 2 (スキーム 29) : エチル 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレートの合成

エチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (4.0 g、19.3 mmol) と過硫酸カリウム (10.4 g、38.6 mmol) の DMSO (24 mL) および水 (8 mL) 中の攪拌溶液を 100 mL の密封管に入れた。窒素で 5 分間パージした後、tert - ブチル 3 - ヨードアゼチジン - 1 - カルボキシレート (10.9 g、38.6 mmol)、続いて DIPEA (13.5 mL、77 mmol) を添加した。反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌し、次いで冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、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。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより石油エーテル中 15 - 20 % 酢酸エチルで溶出して精製し、エチル 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (1.1 g、14.8 %) を黄色のゴム状固体として得た。

【0840】

ステップ 3 (スキーム 29) : 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸の合成

エチル 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート (600 mg、1.66 mmol) の 1 : 1 THF : H₂O (10 mL) 中の攪拌溶液に、LiOH · H₂O (139 mg、3.31 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、冷水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボン酸 (0.47 g、71 %) をオフホワイト

固体として得た。

【0841】

ステップ4（スキーム29）：tert-ブチル3-（6-（シクロペンチルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸（500mg、1.5mmol）のDCM（10mL）中の攪拌溶液に0℃で、DIPEA（1.05mL、6.0mmol）およびn-プロピルホスホン酸無水物環状三量体（酢酸エチル中50%；1.8mL、3.0mmol）を加えた。シクロペンタンアミン（0.22mL、2.24mmol）を加え、混合物を室温で16時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-（6-（シクロペンチルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（0.64g、98%）オフホワイトの固体として得た。

10

【0842】

ステップ5（スキーム29）：2-（アゼチジン-3-イル）-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの合成

tert-ブチル3-（6-（シクロペンチルカルバモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（750mg、1.87mmol）のDCM（5mL）中の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸（0.43mL、5.6mmol）を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、2-（アゼチジン-3-イル）-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド（0.45g、74%）を黄色のガム状物として得た。

20

【0843】

ステップ6（スキーム29）：N-シクロペンチル-2-（1-エチルアゼチジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミドの合成

2-（アゼチジン-3-イル）-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド（350mg、1.16mmol）のメタノール（3mL）中の攪拌溶液に、0℃で酢酸（0.13mL、2.32mmol）、続いてアセトアルデヒド（0.20mL、3.48mmol）を加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（146mg、2.32mmol）を加え、混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を冷水で希釈し、DCM中の10%メタノールで抽出した（2回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、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。粗生成物を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCによって精製して、N-シクロペンチル-2-（1-エチルアゼチジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド（20mg、5%）をオフホワイトの固体として得た。

30

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ）8.55（1H, d, J 1.0）, 8.40（1H, d, J 7.2）, 7.94 - 8.01（2H, m）, 4.18 - 4.33（1H, m）, 4.00 - 4.16（1H, m）, 3.65（2H, br t, J 7.5）, 2.45 - 2.51（4H, m）, 1.80 - 2.01（2H, m）, 1.64 - 1.80（2H, m）, 1.51 - 1.71（4H, m）, 0.91（3H, t, J 7.2）。

40

【0844】

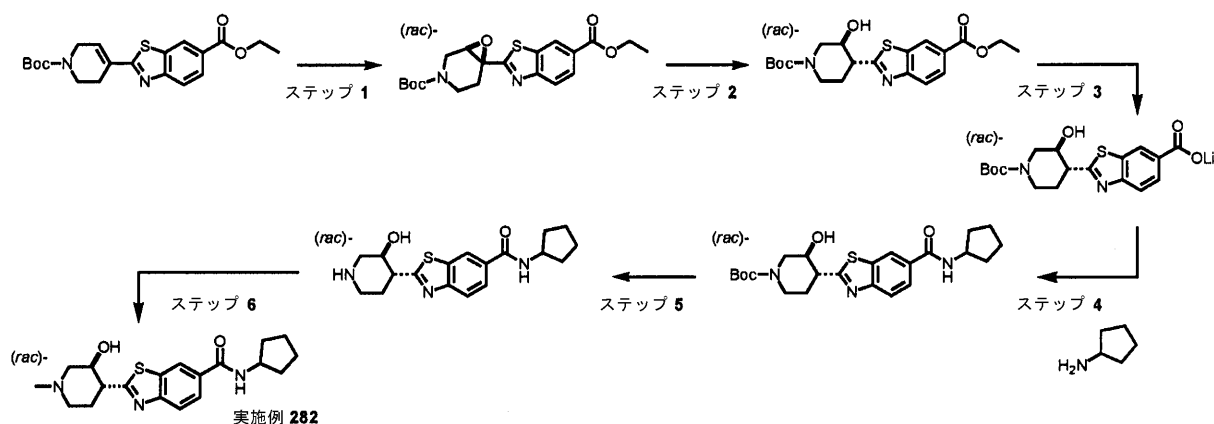
実施例282：rac-N-シクロペンチル-2-（（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

実施例282は、以下のスキーム30に従って調製することができる：

【0845】

50

【化 7 3】



スキーム 30

【0846】

ステップ 1 (スキーム 30) : tert-ブチル 6-(6-(エトキシカルボニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシレート

エチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート (スキーム 9、ステップ 1 に記載のように調製、3 g、7.72 mmol) の DCM (25 mL) 中の攪拌溶液に、0℃で窒素の連続気流下、m-CPBA (4.70 g、23.2 mmol) を 10 分間かけて加えた。反応混合物を室温で 48 時間攪拌し、次いで Na₂S₂O₃ 溶液 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を 10% NaHCO₃ 溶液 (75 mL)、ブライン (75 mL) 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。残渣を、石油エーテル中 33% 酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 6-(6-(エトキシカルボニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシレート (720 mg、20%) をオフホワイトの固体として得た。

【0847】

ステップ 2 (スキーム 30) : エチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート
tert-ブチル 6-(6-(エトキシカルボニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシレート (1.2 g、3.0 mmol) のエタノール (15 mL) および酢酸 (0.89 g、14.8 mmol) 中の攪拌溶液に、窒素下で Pd/C (炭素上 10% Pd; 0.32 g、3.0 mmol) を 5 分間かけて添加した。混合物を水素ガス (1 kg/cm² 圧力) 下、室温で 24 時間攪拌し、次いでセライト (登録商標) を通して濾過し、メタノール (50 mL) で洗浄した。合わせた濾液を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。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより石油エーテル中 40% 酢酸エチルで溶出して精製し、エチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート (650 mg、45%) を得た。

【0848】

ステップ 3 (スキーム 30) : リチウム 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレー

ト

エチル 2- (1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (100 mg、0.25 mmol) のメタノール (0.3 mL)、THF (0.6 mL) および水 (0.1 mL) との混合物の攪拌溶液に、LiOH・H₂O (41.3 mg、0.98 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、リチウム 2- (1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (105 mg、86%) を、オフホワイトの固体として得た。

【0849】

ステップ 4 (スキーム 30) : tert-ブチル 4- (6- (シクロペンチルカルバモイル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) -3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

リチウム 2- (1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (90 mg、0.23 mmol) の DCM (1 mL) の攪拌溶液に 0℃で、n-プロピルホスホン酸無水物環状三量体 (EtOAc 中 50%; 300 mg、0.47 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (150 mg、1.17 mmol) を添加した。15 分後、シクロペンタンアミン (21.9 mg、0.26 mmol) を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を 10% NaHCO₃ 溶液 (10 mL)、ブライン (15 mL) 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。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより石油エーテル中 50% 酢酸エチルで溶出して精製し、tert-ブチル 4- (6- (シクロペンチルカルバモイル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) -3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (76 mg、73%) をオフホワイトの固体として得た。

【0850】

ステップ 5 (スキーム 30) : N-シクロペンチル-2- (3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド塩酸塩

tert-ブチル 4- (6- (シクロペンチルカルバモイル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) -3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (75 mg、0.17 mmol) の DCM (2 mL) の攪拌溶液に 0℃で、HCl (ジオキサン中 4.0 M; 0.17 mL、0.68 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、粗 N-シクロペンチル-2- (3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド塩酸塩 (65 mg、81%) を得た。これを次のステップで直接使用した。

【0851】

ステップ 6 (スキーム 30) : N-シクロペンチル-2- (3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド

N-シクロペンチル-2- (3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド塩酸塩 (60 mg、0.16 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、窒素下 0℃で、ホルムアルデヒド (水中 37% w/w; 19.1 mg、0.24 mmol) および酢酸 (0.94 mg、0.016 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 0℃に冷却し、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (11.9 mg、0.19 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (20 mg、35%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.53 (1H, d, J 0.9), 8.35 - 8.46 (1H, m), 7.86 - 8.05 (2H, m), 6.00 - 6.20 (1H, m), 5.05 - 5.37 (1H, m), 4.17 - 4.36 (1H, m), 3.66 - 3.83 (1H, m), 2.92 - 3.05 (1H, m), 2.78 - 2.92 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.02 - 2.15 (1H, m), 1.78 - 2.00 (4H, m), 1.66 - 1.78 (

10

20

30

40

50

2 H, m), 1.50 - 1.62 (4 H, m).

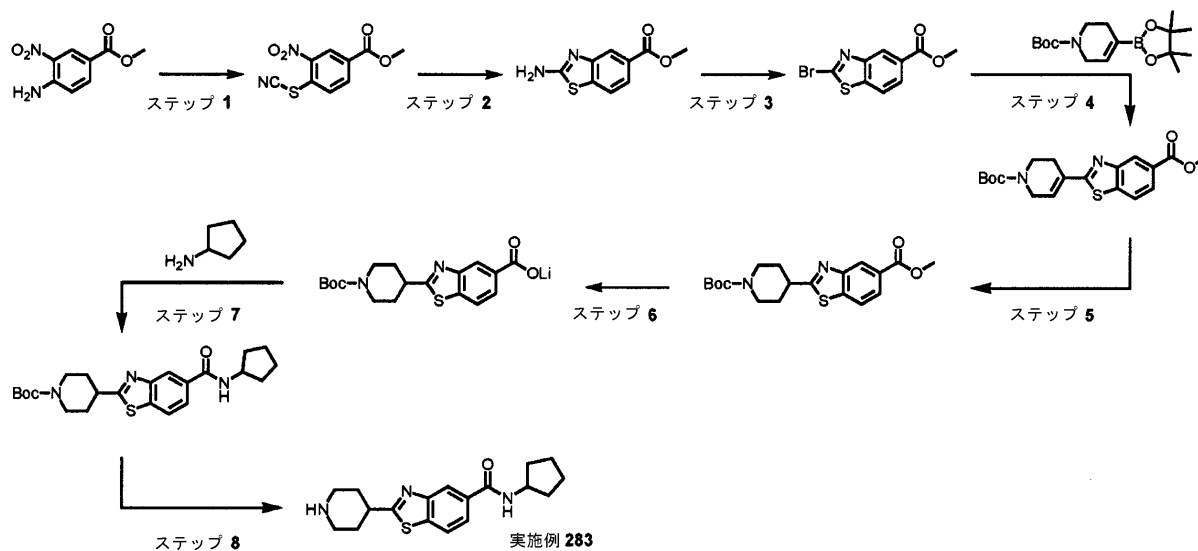
【0852】

実施例 283：N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド

実施例 283 は、以下のスキーム 31 に従って調製され得る：

【0853】

【化 7 4】



スキーム 31

【0854】

ステップ 1 (スキーム 31)：3-ニトロ-4-チオシアナト安息香酸メチル
4-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチル (5 g、26 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 中の攪拌溶液に 0℃で亜硝酸tert-ブチル (7.9 g、76 mmol) を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次いで室温まで温めた。チオシアン酸カリウム (9.9 g、100 mmol) を 2 時間かけて少しずつ加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、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により石油エーテル中 12% 酢酸エチルで溶出して精製した。3-ニトロ-4-チオシアナト安息香酸メチル (870 mg、14%) を淡黄色固体として得た。

【0855】

ステップ 2 (スキーム 31)：メチル 2-アミノベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキシレート

酢酸 (15 mL) 中の 3-ニトロ-4-チオシアナト安息香酸メチル (1 g、4.2 mmol) の攪拌溶液を窒素ガスで 10 分間パージした。この混合物に、窒素下で Pd/C (炭素上 10% Pd; 0.4 g、3.8 mmol) を 5 分間かけて添加した。混合物を水素 (4 kg/cm² 圧力) 下、室温で 40 時間攪拌し、次いでセライト (登録商標) を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をメチルtert-ブチルエーテルでトリチュレートし、固体を濾別し、乾燥させて、メチル 2-アミノベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキシレート (810 mg、69%) を淡褐色固体として得た。

【0856】

ステップ 3-8 (スキーム 31)：

スキーム 31 のステップ 3-8 に従い、次いでスキーム 16 のステップ 2-7 に記載の手順に従うが、1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用して、前のステ

ップからのメチル 2-アミノベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキシレートをN-シクロペンチル-2-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミドに変換した。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.44 - 8.50 (1H, m), 8.37 - 8.45 (1H, m), 8.09 - 8.17 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J 8.4, 1.3), 4.16 - 4.34 (1H, m), 3.02 - 3.16 (2H, m), 2.61 - 2.79 (2H, m), 2.01 - 2.12 (2H, m), 1.84 - 1.97 (3H, m), 1.62 - 1.82 (5H, m), 1.46 - 1.63 (4H, m).

【0857】

実施例 284: 2-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド

10

メチル 2-アミノベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキシレート (スキーム 31 のステップ 2 のように調製) を、スキーム 17 のステップ 3-6 に記載の手順に従い、ステップ 3 では *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレートを、ステップ 5 では 1-アミノインダンの代わりにシクロペンチルアミンを使用して表題化合物に変換した。表題化合物を塩酸塩として単離した。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9.27 - 9.44 (1H, m), 8.98 - 9.16 (1H, m), 8.20 - 8.40 (1H, m), 8.01 - 8.14 (1H, m), 7.86 - 7.96 (1H, m), 7.58 - 7.71 (1H, m), 4.44 - 4.60 (2H, m), 4.17 - 4.33 (1H, m), 3.17 - 3.33 (4H, m), 2.01 - 2.25 (4H, m), 1.80 - 1.95 (2H, m), 1.64 - 1.78 (2H, m), 1.43 - 1.62 (4H, m).

20

【0858】

実施例 285: N-シクロペンチル-2-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド

実施例 285 は、実施例 260-266 に記載したように、ホルムアルデヒドを用いて、2-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-5-カルボキサミド (実施例 284) の還元的アルキル化により製造することができる。

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8.22 - 8.30 (1H, m), 7.99 (1H, d, J 1.3), 7.78 - 7.86 (1H, m), 7.51 - 7.62 (1H, m), 4.17 - 4.37 (3H, m), 2.63 - 2.74 (2H, m), 2.29 - 2.37 (2H, m), 2.15 (3H, s), 1.80 - 2.02 (6H, m), 1.64 - 1.77 (2H, m), 1.46 - 1.63 (4H, m).

30

【0859】

実施例 286: N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド

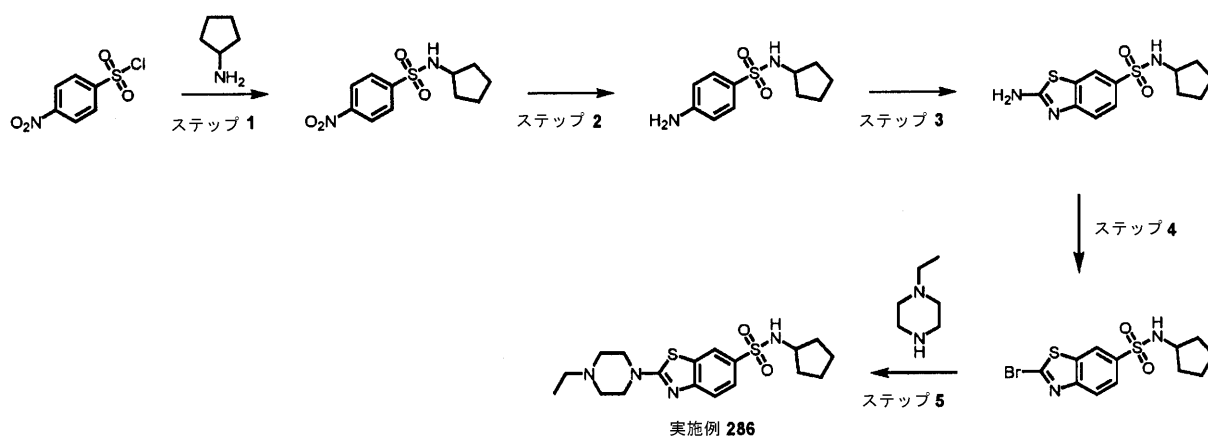
実施例 286 は、以下のスキーム 32 に従って製造することができる:

【0860】

40

50

【化 7 5】



スキーム 32

【0861】

ステップ 1 (スキーム 32) : N-シクロペンチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.0 g、4.5 mmol) の DCM (10 mL) 中の攪拌溶液に 0℃ で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.57 mL、9.0 mmol) およびシクロペンタンアミン (0.77 g、9.0 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで DCM (50 mL) で希釈し、水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の 10% 酢酸エチルでトリチュレートし、固体を濾別して、N-シクロペンチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (900 mg、98%) を淡褐色固体として得た。

【0862】

ステップ 2 (スキーム 32) : 4-アミノ-N-シクロペンチルベンゼンスルホンアミドの合成

N-シクロペンチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (10 g、37.0 mmol) のエタノール (50 mL) および水 (50 mL) 中の攪拌溶液に 0℃ で、亜鉛 (24.2 g、370 mmol) および塩化アンモニウム (9.9 g、190 mmol) を加えた。混合物を 100℃ で 16 時間攪拌し、次に放冷し、セライト (登録商標) を通して濾過し、水 (500 mL) で希釈し、DCM (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4-アミノ-N-シクロペンチルベンゼンスルホンアミド (7.0 g、87%) をオフホワイトの固体として得た。

【0863】

ステップ 3 (スキーム 32) : 2-アミノ-N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミドの合成

4-アミノ-N-シクロペンチルベンゼンスルホンアミド (20 g、83 mmol) およびチオシアン酸カリウム (32.3 g、330 mmol) の AcOH (200 mL) 中の攪拌溶液に 0℃ で、二臭素 (4.28 mL、83 mmol) の AcOH (100 mL) 溶液を滴下した。1 時間後 (Br₂ 溶液の約半分が添加) 攪拌できなくなり、混合物を周囲温度まで温めた。Br₂ 溶液の残りの半分をさらに 1 時間かけて添加した。次いで、得られた黄色のスラリーを 40℃ で 16 時間加熱し、その後冷却し、氷水 (1000 mL) で希釈し、氷冷した 2 M NaOH 溶液で pH 9 に調整した。得られた黄色の沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させて、2-アミノ-N-シクロペンチルベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド (24.0 g、92%) を黄色固体として得た。

【0864】

ステップ4（スキーム32）：2-ブロモ-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミドの合成

臭化銅（II）（34.2 g、150 mmol）のアセトニトリル（1000 mL）中の攪拌溶液に0℃で、亜硝酸tert-ブチル（15.8 g、150 mmol）を滴下した。20分後、2-アミノ-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド（24 g、81 mmol）を加えた。混合物を室温に温め、16時間攪拌し、次いでセライト（登録商標）を通して濾過し、DCMで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCMで希釈し、（1.5 N）塩酸水溶液、続いて水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-ブロモ-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド（24 g、77%）を黄色固体として得た。

10

【0865】

ステップ5（スキーム32）：N-シクロペンチル-2-（4-エチルピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミドの合成

2-ブロモ-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド（500 mg、1.38 mmol）のアセトニトリル（25 mL）中の攪拌溶液に、炭酸カリウム（383 mg、2.77 mmol）および1-エチルピペラジン（174 mg、1.52 mmol）を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌し、次いで水で希釈し、DCM（2×250 mL）で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、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でDCM中の8-10%メタノールで溶出して精製し、N-シクロペンチル-2-（4-エチルピペラジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミドをオフホワイトの固体として得た。（320 mg、58%）。

20

$^1\text{H NMR}$ δ_{H} （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm 8.24（1H, d, J 1.8）, 7.65 - 7.70（1H, m）, 7.53 - 7.59（1H, m）, 7.48 - 7.52（1H, m）, 3.58 - 3.66（4H, m）, 3.33 - 3.44（1H, m）, 2.42 - 2.37（6H, m）, 1.46 - 1.61（4H, m）, 1.18 - 1.44（4H, m）, 1.04（3H, t, J 7.2）.

【0866】

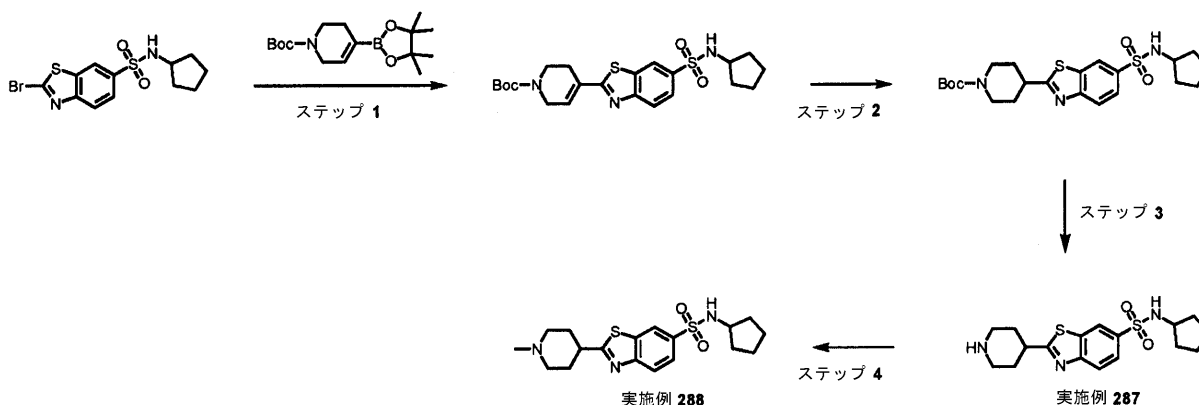
例287および288

30

実施例287および288は、以下のスキーム33に従って調製することができる：

【0867】

【化76】



40

【0868】

実施例287：N-シクロペンチル-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チア

50

ゾール-6-スルホンアミド

ステップ1 (スキーム33) : *tert*-ブチル 4-(6-(*N*-シクロペンチルスルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートの合成

2-ブロモ-*N*-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド (4.0 g、11.1 mmol) の1,4-ジオキサン (45 mL) および水 (5 mL) 中の脱気溶液に、アルゴン下、室温で *tert*-ブチル 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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (3.42 g、11.1 mmol)、 K_2CO_3 (3.06 g、22.1 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (1.28 g、1.11 mmol) を加えた。混合物を 100°C で5時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。合わせた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により石油エーテル中の20-30%酢酸エチルで溶出して、精製し、*tert*-ブチル 4-(6-(*N*-シクロペンチルスルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (2.9 g、51%) をオフホワイトの固体として得た。

10

【0869】

ステップ2 (スキーム33) : *tert*-ブチルの合 4-(6-(*N*-シクロペンチルスルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

20

tert-ブチル 4-(6-(*N*-シクロペンチルスルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (2.8 g、6.04 mmol) のエタノール (70 mL) 中の攪拌溶液に、窒素下で酸化白金 (IV) (1.37 g、6.04 mmol) を加えた。混合物を H_2 圧力 (20 psi) 下、室温で16時間攪拌し、次いでセライト (登録商標) を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル 4-(6-(*N*-シクロペンチルスルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.0 g、79%) を茶色の固体として得た。

【0870】

ステップ3 (スキーム33) : *N*-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミドの合成

30

DCM (30 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(6-(*N*-シクロペンチルスルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.9 g、6.23 mmol) の攪拌溶液に、HCl (ジオキサン中 4.0 M; 3.11 mL、12.5 mmol) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、粗 *N*-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド (2.5 g) を得た。そのうち 220 mg を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取 HPLC により精製して、*N*-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド (23 mg、51%) をオフホワイトの固体として得た。

40

^1H NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.54 - 8.62 (1H, m), 8.09 - 8.15 (1H, m), 7.82 - 7.93 (1H, m), 7.68 - 7.78 (1H, m), 3.21 - 3.32 (1H, m), 2.99 - 3.08 (2H, m), 2.56 - 2.73 (3H, m), 2.00 - 2.11 (2H, m), 1.43 - 1.77 (6H, m), 1.18 - 1.44 (4H, m).

【0871】

実施例 288 : *N*-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド

ステップ4 (スキーム33) :

N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド (500 mg、1.37 mmol) のメタノール (15 mL) 中の攪拌溶液

50

に、0℃で酢酸（0.16 mL、2.74 mmol）、続いてホルムアルデヒド（水中37%；0.41 mL、4.10 mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（207 mg、5.47 mmol）を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、次いで氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、分離し、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。残渣を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCによって精製して、N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド（280 mg、53%）をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.58 (1H, d, J 1.6), 8.07 - 8.18 (1H, m), 7.81 - 7.90 (1H, m), 7.69 - 7.78 (1H, m), 3.37 - 3.50 (1H, m), 3.06 - 3.19 (1H, m), 2.78 - 2.92 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.01 - 2.14 (4H, m), 1.75 - 1.91 (2H, m), 1.46 - 1.63 (4H, m), 1.22 - 1.41 (4H, m).

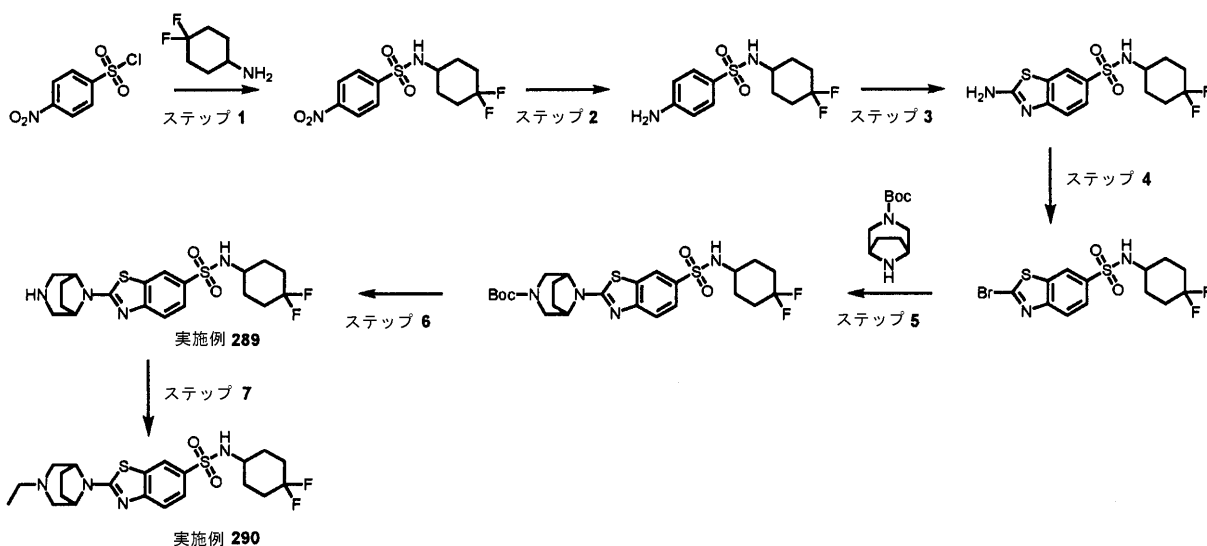
【0872】

例289および290

実施例289および290は、以下のスキーム34に従って調製することができる：

【0873】

【化77】



【0874】

実施例289：2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド

ステップ1-4（スキーム34）：2-ブロモ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミドの合成
シクロペンチルアミンの代わりに4,4-ジフルオロシクロヘキシルアミンを使用すること以外は、スキーム32のステップ1から4について記載した手順に従って調製した。

【0875】

ステップ5（スキーム34）：tert-ブチル8-(6-(N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)スルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートの合成

2-ブロモ-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド（1.0 g、2.43 mmol、1.0当量）のアセトニトリル（25

mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (0.672 g、4.86 mmol、2.0 当量) および *tert*-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (1.1 当量) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌し、次いで水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル 8-(6-(N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) スルファモイル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (1.10 g、81%) をオフホワイトの固体として得た。

【0876】

ステップ 6 (スキーム 34) : 2-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミドの合成

tert-ブチル 8-(6-(N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) スルファモイル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (1.1 g、2.03 mmol) の DCM (20 mL) 中の攪拌溶液に、0 °C で塩化水素 (1, 4-ジオキサン中 4.0 M; 1.014 mL、4.05 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をメチル *tert*-ブチルエーテルでトリチュレートし、固体を濾別し、乾燥させて、表題化合物 (840 mg、93%) をオフホワイトの固体として得た。生成物の一部を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取 HPLC によってさらに精製して、N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミドをオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.20 - 8.26 (1H, m), 7.62 - 7.72 (2H, m), 7.50 - 7.57 (1H, m), 4.19 - 4.31 (2H, m), 3.13 - 3.27 (1H, m), 2.90 - 3.00 (2H, m), 2.60 - 2.70 (2H, m), 1.72 - 2.03 (8H, m), 1.60 - 1.70 (2H, m), 1.40 - 1.51 (2H, m).

【0877】

実施例 290 : N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド

ステップ 7 (スキーム 34)

2-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド (250 mg、0.57 mmol) のメタノール (10 mL) 中の攪拌溶液に 0 °C で、酢酸 (0.065 mL、1.13 mmol) を加え、続いて純アセトアルデヒド (0.064 mL、1.13 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に NaBH₃CN (107 mg、1.7 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、冷水で希釈し、DCM 中の 15% メタノールで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、分離し、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。残渣を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取 HPLC によって精製して、N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-スルホンアミド (0.14 g、53%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.18 - 8.34 (1H, m), 7.62 - 7.75 (2H, m), 7.48 - 7.61 (1H, m), 4.32 - 4.44 (2H, m), 3.12 - 3.28 (1H, m), 2.72 - 2.83 (2H, m), 2.21 - 2.43 (5H, m), 1.72 - 1.96 (7H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 1.36 - 1.52 (2H, m), 0.98 (3H, t, J 7.1).

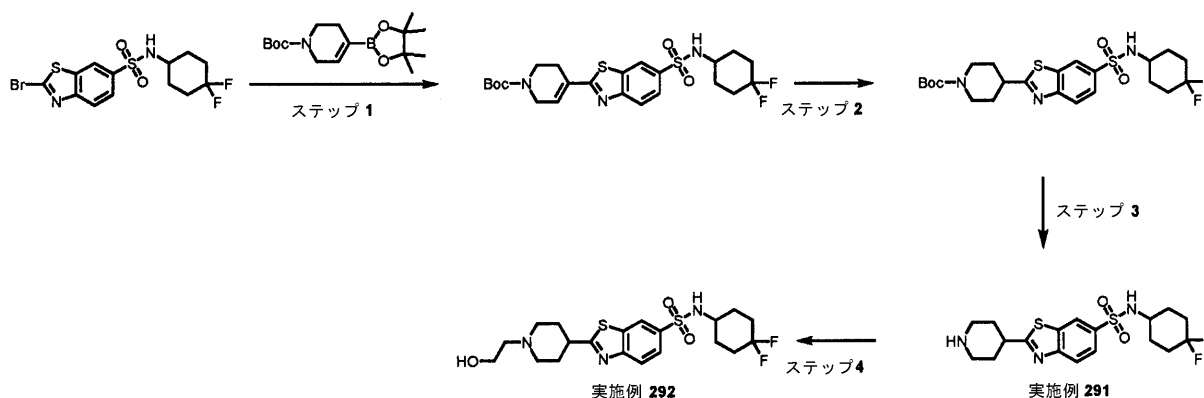
【0878】

例 291 および 292

実施例 291 および 292 は、以下のスキーム 35 に従って調製することができる：

【 0 8 7 9 】

【 化 7 8 】



10

【 0 8 8 0 】

実施例 291：N-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）-2-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド

ステップ1（スキーム35）：tert-ブチル4-（6-（N）の合成-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）スルファモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート

2-ブプロモ-N-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド（5 g、12.2 mmol）のジオキサン（200 mL）および水（20 mL）の攪拌溶液に、アルゴン下、室温で、tert-ブチル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）-3，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（4.51 g、14.6 mmol）、続いて炭酸カリウム（3.36 g、24.31 mmol）を加えた。混合物を10分間脱気し、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.70 g、0.61 mmol）を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌し、その後放冷し、Celite（登録商標）を通して濾過し、DCMで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、次いで石油エーテル中の25-30%酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-（6-（N-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）スルファモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（2.70 g、42%）を茶色の固体として得た。

20

30

【 0 8 8 1 】

ステップ2（スキーム35）：tert-ブチル4-（6-（N-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）スルファモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル4-（6-（N-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）スルファモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（2.60 g、5.06 mmol）のエタノール（100 mL）中の攪拌溶液を窒素ガスで10分間パージした。この混合物に、酸化白金（IV）（1.15 g、5.06 mmol）を窒素下で15分間かけて加えた。混合物を水素（30 psi 圧力）下、室温で16時間攪拌し、次いでセライト（登録商標）を通して濾過し、メタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル4-（6-（N-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）スルファモイル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.10 g、34%）を茶色の固体として得た。

40

【 0 8 8 2 】

ステップ3（スキーム35）：N-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）-2-（

50

ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミドの合成

tert-ブチル4-(6-(N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)スルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.1g、2.13mmol)のDCM(20mL)中の攪拌溶液に(1.1g、2.13mmol)に0℃でHCl(1,4-ジオキサン中4.0M;1.067mL、4.27mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をメチルtert-ブチルエーテルでトリチュレートし、固体を濾別し、乾燥させて、表題化合物(800mg、56%)を茶色の固体として得た。生成物の一部を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCによってさらに精製して、N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミドをオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.60 (1H, d, J 1.6), 8.09 - 8.17 (1H, m), 7.87 - 7.94 (2H, m), 3.21 - 3.34 (1H, m), 3.01 - 3.08 (2H, m), 2.65 - 2.70 (3H, m), 2.00 - 2.09 (2H, m), 1.57 - 1.98 (8H, m), 1.38 - 1.49 (2H, m).
【0883】

実施例292: N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド

ステップ4 (スキーム35)

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド(200mg、0.48mmol)のアセトニトリル(20mL)中の攪拌溶液に、2-ヨードエタン-1-オール(99mg、0.58mmol)および炭酸カリウム(200mg、1.44mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌し、次いで水で希釈し、DCM(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、緩衝液として重炭酸アンモニウムを使用する分取HPLCによって精製して、N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド(66mg、29%)をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.52 - 8.67 (1H, m), 8.07 - 8.21 (1H, m), 7.84 - 7.96 (2H, m), 4.31 - 4.46 (1H, m), 3.51 - 3.54 (2H, m), 3.07 - 3.28 (2H, m), 2.90 - 3.07 (2H, m), 2.34 - 2.47 (2H, m), 2.00 - 2.23 (4H, m), 1.70 - 1.97 (6H, m), 1.56 - 1.70 (2H, m), 1.31 - 1.51 (2H, m).
【0884】

生物学的アッセイ

細胞培養

HEK293細胞およびMDCK細胞(Public Health England、Cell Culture Collections)は、10%(v/v)ウシ胎児血清(FBS)(Seralab)、2mM L-グルタミンおよび100U/mLペニシリン ストレプトマイシン カクテル(ThermoFisher)で補われたDulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM)中で維持された;この培地は完全培地と名付けられた。クローンHEK293細胞株は、0.6mg/mLのG418(Enzo Life Sciences)を補充した完全培地中で維持した。マウス髄質内集合管(Mouse inner medullary collecting duct:m-IMCD3)細胞[American Type Culture Collection(ATCC)]を、ペニシリン ストレプトマイシン カクテル(100U/mL)およびFBS(10% v/v)を添加したDMEM/Hams F-12 50/50 Mix(DMEM F12;Corning)からなる培地(DMEM F12-10%FBS)で維持した。

【0885】

実験1:全長ヒトPDE4アイソフォームを使用した、本発明のPDE4長鎖形体活性化剤による酵素活性の調節の測定:長鎖形体のPDE4D5、PDE4C3、PDE4B1

および短鎖形体のPDE4B2

(Marchmont, R. J. and Houslay, M. D. Biochem. J.187: 381-92, 1980)

【0886】

長鎖形体のPDE4酵素の外因性発現と安定した細胞株の生成

外因性PDE4長鎖形体アイソフォームの一過性トランスフェクションでは、メーカーの説明に従って、Lipofectamine LTX/Plus試薬 (Invitrogen) を使用して、HEK293細胞をpcDNA3.1またはpDEST (登録商標) PDE4発現ベクターでトランスフェクトした。

安定な細胞株が生成された場合、クローナルアイソレーートを増殖させて、全長ヒトPDE4長鎖アイソフォームおよび全長ヒトPDE4B2短鎖アイソフォームを安定に発現する細胞株を得た。これらは、それぞれHEK-PDE4D5、HEK-PDE4B1、およびHEK-PDE4B2細胞株と呼ばれた。

【0887】

溶解物調製物 (代表例としてPDE4D5を使用して)

HEK-PDE4D5細胞は、100mmのプレート中にシードされ、5%CO₂、95%空気の雰囲気中で37℃でインキュベートされた。細胞溶解物は、KHEMバッファー [50mM KCl、10mM EGTA、50mM HEPES (pH 7.2)、1.92mM MgCl₂] を使用して調製された。

細胞溶解物を調製するために、細胞を含んでいる100mmのプレートが氷の上に置かれ、氷冷PBS (燐酸塩緩衝食塩水、pH 7.4) で洗われた。KHEMバッファー (500μl) が細胞に加えられた。その後、細胞はプレートからこすり落とされ、針 (BD Microlance (登録商標) 0.8、40mm) を使用してトリチュレートされた。その後、溶解された細胞は、セルデブリスを除去するために10分間2000毎分回転数で遠心分離機にかけられた。上澄み (組み換えPDE4D5を含む細胞溶解物を含む) は新しいチューブに転送され、氷の上に置かれた。

【0888】

細胞質ゾル・フラクションの生成 (代表例としてPDE4D5を使用して)

組み換えPDE4D5を含んでいる細胞溶解産物は、遠心分離管へ転送され、超遠心分離機 (BECKMAN COULTER) 内に置かれ、30分間4℃で高速 (100,000g) で回した。その後、細胞質ゾル・フラクションは集められた。また、そのタンパク質の量はBCAタンパク質分析を使用して決定された。

【0889】

PDE分析 — 代表例としてPDE4D5を使用して

PDE分析は薄い壁のV-底の96のウェル・プレートの中で行なわれた。PDE分析が、過剰発現されたPDE4D5を含み、10mM Tris / 5 mM MgCl₂、プラスPDE4D5細胞溶解物細胞質ゾル・フラクションの最終濃度を使用して、試験化合物を含むものと含まないもので行なわれた。溶解産物 / 化合物混合物は、一緒に15分間、室温で振盪機上で培養された。その後反応当たり50μlの最終ボリュウムになるよう、[³H] cAMP (最終濃度1μM [³H] cAMP; Perkin Elmer) を加えた。その後、その反応物は30℃で10分間培養され、95℃で2分加熱することにより終了し、冷やした。その後、蛇毒 (1mg/mlの12.5μl; ガラガラヘビ属 a t r o x、シグマ) が加えられた。また、プレートは攪拌され、30℃でさらに15分間培養された。その後、ダウエックス・イオン交換樹脂 (シグマ、塩素形、200-400メッシュ; 200μl; ダウエックス: 水ストックが1:1で調製された: 完全に再懸濁され、エタノールで2:1に希釈した) が、各ウェルに加えられた。プレートは室温で振盪機上で15分培養され (550RPM)、樹脂懸濁液の十分な攪拌を保証した。その後、反応混合物は、96ウェルフィルタプレート (Millipore; 0.45μmの細孔径) に転送され、ダウエックス懸濁物を除去するために受容96ウェルプレート内に濾別した。その後、ろ過された溶液の30μLは、Optiプレート (Perkin Elmer) 96ウェル分析プレートに転送され、Microscint 40シンチレーシ

10

20

30

40

50

オン流体の120 μ lが加えられた。その後プレートは、10分間、高速(900RPM)の振盪機に置かれサンプルとシンチレーション流体を混合し、プレートに基づいたシンチレーション計数器(Top-Count)を使用して定量した。

【0890】

特定の濃度の試験化合物が存在する状態でのカウントの増加%は、その濃度での酵素活性の増加%を示す。データは図1、および表2から4に示される。

【0891】

実験2:

PDE4長鎖形体活性化体によるMDCK細胞の細胞内のcAMPレベルの低下

MDCK細胞は1つのウェル当たり100,000個の細胞で接種され、一晚付着された。その後、細胞は、40分間試験化合物で処理され、次いで20分間ホルスコリン(1 μ M、シグマ)で刺激された。培地はアスピレートされ、塩酸(0.1M)が細胞を溶解するために加えられた。cAMP分析(Enzoライフサイエンス)がメーカーの指示に従って行なわれた。

【0892】

PDE4長鎖形体活性化剤は、フォルスコリン刺激されたMDCK細胞の細胞内cAMPレベルを低下させた。

【0893】

実験3: PDE4長鎖形体活性化剤で処理されたMDCK細胞の*in vitro*嚢胞形成の抑制

この研究では、確立された三次元(3D)MDCK細胞モデルを使用して、腎嚢胞の形成に対するPDE4長鎖形体活性化剤の効果を調査し、多発性嚢胞腎の治療におけるその可能性を評価する。3D包嚢はいくつかの変異と共に、Mao(Mao, Z., Streets, A. J., Ong, A. C. M. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 300(6): F1375-F1384, 2011)の方法に基づいて生成される。

【0894】

アッセイは、96ウェルプレート培養皿のウェル内で、個々のウェルごとに各マトリックスプラグの増殖培地中の総量130 μ lのコラーゲン懸濁液を使用して行われる。ラットコラーゲンI(Fisher Scientific)を1M NaOHで中和し、2倍量のDMEM-2%FBSで希釈することにより氷上で調製する。30 μ lのコラーゲン/培地混合物を96ウェルプレートのウェルに添加し、コラーゲンを37°Cで少なくとも15分間インキュベートしてゲルにセットする。MDCK細胞(1.0×10^4 MDCK細胞/ウェル)を含むコラーゲン/マトリゲル(Matrigel)サスペンション100 μ lの第2の層を最初の層の上に重ね、コラーゲン/細胞混合物を37°Cでインキュベートすることによって再びゲルにセットする。100 μ lのDMEM増殖培地を添加し、細胞を37°Cで24時間インキュベートする。細胞播種の24時間後、300nMプロスタグランジンE2(PGE2)(Sigma Aldrich)の存在下で、示された試験化合物とともにDMEM-2%FBSを添加する。条件ごとに4つのウェルを使用した。培地は、試験化合物およびPGE2とともに、10-15日間3日ごとに補充される。

【0895】

10-15日間培養した後、ニコンエクリプスTi2-E顕微鏡を使用してウェルのzスタック画像を捕捉する。Nikon General Analysis ソフトウェアを使用して、各ウェルの次のパラメーター、平均嚢胞面積、嚢胞数、合計嚢胞面積を測定する。

PDE4長鎖形体活性化剤は、MDCK細胞における*in vitro*嚢胞形成を阻害した。データを総嚢胞面積(%)として表6に示し、100%の(DMSO+PGE2)、0%のDMSO対照と比較した。

【0896】

実験4: PDE4長鎖形体活性化剤で処理したm-IMCD3細胞における*in vitro*

r o 囊胞形成の阻害

マウス髄質内集合管細胞株 (m-IMCD3) は、1型コラーゲン／マトリゲル細胞外マトリックスを用いた3D培養で自発的に囊胞性スフェロイドを形成する。このプロセスは、PGE2などの細胞内cAMPを上昇させる薬剤で刺激でき、ADPKD患者の腎臓における囊胞構造形成の*in vitro*モデルとして使用される。

【0897】

ラットコラーゲンI (Fisher Scientific) は、1M NaOHで中和し、コーティングプレート (コーティングミックス) の場合は2倍量のDMEM/F12+10%FBSで、セルプレーティング (プレーティングミックス) の場合は2.2倍量のDMEM/F12+10%FBSで希釈することにより、氷上で調製する。これを、コーティングプレート (コーティングミックス) の場合には氷冷マトリゲル (コーニング) と1:1.1で混合し、セルプレーティング (プレーティングミックス) の場合にはマトリゲルと1:0.95で混合する。

【0898】

アッセイは、個々のウェルごとに各マトリックスプラグの増殖培地中のコラーゲン／マトリゲル／DMEM F12-10% FBS懸濁液の総量130μlを使用して、96ウェルプレート培養皿のウェルで行われる。最初に、30μlのコラーゲン／マトリゲル／DMEM F12-10%FBS (コーティングミックス) を96ウェルプレートのウェルに添加し、37℃で少なくとも15分間インキュベートすることによってコラーゲンをゲルにセットする。m-IMCD3細胞 (96ウェルプレートあたり2.75×10⁶ m-IMCD3細胞) を含む100μlのコラーゲン／マトリゲル懸濁液 (プレーティングミックス) の第2層をコーティングミックス上に重ねる。コラーゲン／マトリゲル／細胞混合物は、37℃でインキュベートすることによって再びゲルにセットされる。細胞培養物は、5%CO₂、95%空気の雰囲気中、37℃で維持される。

【0899】

プレーティング後18-24時間の間に、DMEM F12-10%FBS中のDMSOストック溶液 [最終DMSO濃度0.1% (v/v)] およびPGE2 (最終濃度100nM) としての試験化合物を、条件ごとに4つのウェルに添加する。培地を、試験化合物およびPGE2とともに2または3日後に補充する。6日間の培養後、Nikon Eclipse Ti2-E顕微鏡を使用してウェルのzスタック画像を取得する。Nikon General Analysisソフトウェアを使用して、各ウェルの次のパラメーター、平均囊胞面積、囊胞数、合計囊胞面積を測定する。

【0900】

PDE4長鎖形体活性化剤は、m-IMCD3細胞における*in vitro*囊胞形成を阻害した。データを平均囊胞面積 (%) として図2および表5に示し、100%の(DMSO+PGE2)、0%のDMS対照と比較する。

【0901】

実験4a: PDE4長鎖形体活性化剤で処理したm-IMCD3細胞培養におけるcAMPレベルの減少

細胞内のPDE4長鎖形体の活性化は、細胞内cAMPと外部化cAMPの両方の減少をもたらす (Omar et al., PNAS 116: 13320-13329, 2019)。この減少は、実験4に記載されているm-IMCD3細胞囊胞抑制アッセイなど、3D囊胞性細胞培養の細胞培養培地上清で測定できる。

【0902】

m-IMCD3細胞囊胞抑制アッセイの完了後、製造者の指示に従って、cAMPELISAキット (Enzo Life Sciences) を使用して、個々のアッセイウェルのアッセイ培地中のcAMPレベルを測定した。

PDE4長鎖形体活性化剤による処理により、PGE2刺激されたm-IMCD3細胞培養におけるcAMPレベルが減少した。データを表7に示す。

【0903】

10

20

30

40

50

実験5：LNCaPヒト前立腺がん細胞の増殖阻害

この研究では、LNCaPヒト前立腺がん細胞株を使用して、前立腺がんの治療におけるPDE4長鎖形体活性化剤の潜在的な有用性が研究されている。実験は、Henderson et al. によって記載された方法に従って実行される。(Henderson, DJP、Byrne, A.、Dulla, K.、Jenster, G.、Hoffmann, R.、Baillie, GS、Houslay, MD Br. J. Cancer110: 1278-1287、2014)。

【0904】

LNCaP細胞培養

アンドロゲン感受性(AS)LNCaP細胞は、10%FBS(Seralabs)、2mM L-グルタミンおよび1,000Uペニシリン-ストレプトマイシンを補充したRPMI1640中で維持される。LNCaPアンドロゲン非感受性(AI)細胞は、10% 活性炭除去FBS、2mM L-グルタミン、および1,000U ペニシリン-ストレプトマイシンを添加したRPMI1640でLNCaP-AS細胞を最低4週間培養することによって生成される。すべての組織培養試薬はLife Technologies製である。

【0905】

Xcelligence(Roche)増殖アッセイ

細胞増殖は、電気インピーダンスの変化の関数として測定される。値は、細胞の状態を表す無次元の測定単位である細胞インデックス番号で表され、細胞が96ウェル電極プレートに付着して分裂するにつれて増加する。

LNCaP AI/AS細胞を、様々な濃度の試験化合物の存在下/非存在下で、96ウェル電極プレートにウェル当たり25,000細胞の密度で播種する(3連)。

細胞インデックスは、最大100時間にわたって10分ごとに測定され、RTCAソフトウェアを使用して分析され、ビヒクル処理細胞(n=3)の細胞インデックスに対して正規化される。

PDE4長鎖形体活性化剤は、ASおよびAI LNCaPヒト前立腺がん細胞の増殖を阻害した。

【0906】

実験6：副甲状腺機能亢進症のin vivo前臨床モデル：麻酔をかけたラットにおけるPTH誘発性の尿中cAMP上昇の阻害

腎臓内では、副甲状腺ホルモン(PTH)がPTH受容体に結合すると、Gasを介して細胞内cAMPが増加する。この細胞内cAMPの増加は、cAMPの尿への排出をもたらす(Yates et al., J Clin Invest 81:932-938、1988)。この実験は、改変されたエルズワース・ハワードアッセイ(Kruse, K. and Kracht, U., European Journal of Pediatrics 146: 373-377、1987)に基づいており、麻酔をかけたラットで行われた。この実験では、イソフルランを使用してラットに麻酔をかけ、カテーテルを挿入して膀胱から尿を採取した。初期の安定化期間の後、試験化合物を0-120分間静脈内注入(定常状態までモデル化)により投与した。PTHチャレンジ注入(33μg/kg/時間)を試験化合物注入の60分後に開始し、1時間(60-120分)持続した。尿の採取は30分間隔で実施した。尿中cAMPレベルはELISA(R&D Systems)により評価した。尿サンプルは、メーカーの指示に従って分析用に調製された。各実験についてcAMPの標準曲線をアッセイし、得られたデータが標準曲線の直線部分に留まることを保証しつつ、1:2、1:4、1:8、および1:16の標準希釈範囲を使用してサンプルを評価した。

【0907】

ビヒクルのみ(PTHなし)で処置した対照動物は、実験期間中、尿中cAMP濃度のベースラインからの増加を示さなかった。尿中cAMP濃度は50,000pmol/mL未満のままだった。PTH注入+ビヒクル(PTHチャレンジ)で処置した対照動物は、90分から120分に採取された尿中のcAMP濃度がベースラインから増加したことを示した。

10

20

30

40

50

【 0 9 0 8 】

P D E 4 長鎖形体活性化剤による処理は、90分から120分に採取された尿中の P T H チャレンジに応答した c A M P 濃度の上昇を抑制した。データを図 3 に示す。

【 0 9 0 9 】

表 1：本発明による小分子 P D E 4 長鎖形体活性化剤（実施例 1－292）

【 0 9 1 0 】

【 表 5－1 】

表1：本発明のPDE4長鎖形体の小分子活性化剤(実施例1から292)

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例1	N-(4-クロロベンジル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.9	
実施例2	N-(4-フルオロベンジル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	377.4	
実施例3	N-(4-メトキシベンジル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	389.5	
実施例4	N-(3-フルオロベンジル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	377.4	
実施例5	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	385.5	
実施例6	(S)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	399.5	
実施例7	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例8	(S)-2-(ピリジン-3-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	385.5	
実施例9	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	387.5	

【 0 9 1 1 】

【表 5 - 2】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例10	N-ベンジル-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	359.5	
実施例11	N-(4-クロロベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.9	
実施例12	N-(4-フルオロベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	377.4	
実施例13	N-(4-メキシベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	389.5	
実施例14	N-(3-クロロベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.9	
実施例15	N-(3-フルオロベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	377.4	
実施例16	N-(3-メキシベンジル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	389.5	
実施例17	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	385.5	
実施例18	(R)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	385.5	
実施例19	N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	

10

20

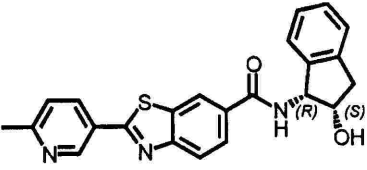
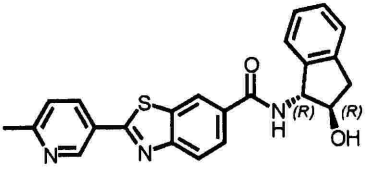
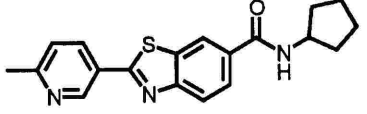
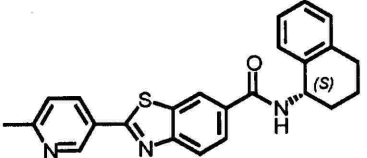
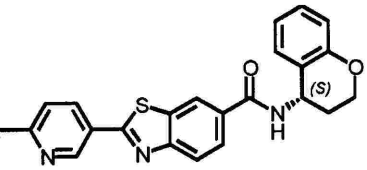
30

40

【0912】

50

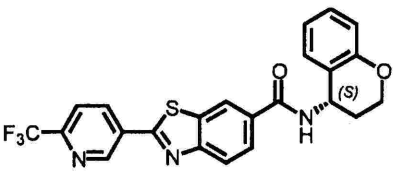
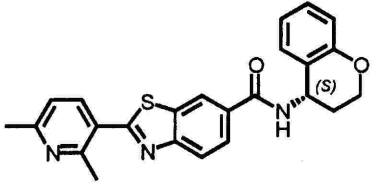
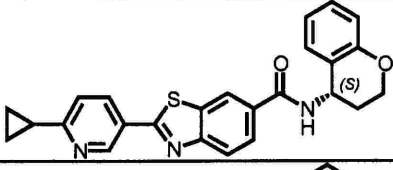
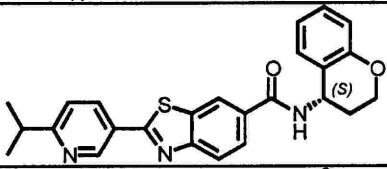
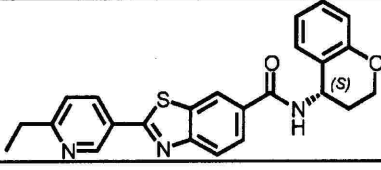
【表 5 - 3】
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例20	N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例21	N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例22	N-シクロペンチル-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	337.4	
実施例23	(S)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	399.5	
実施例24	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	

【 0 9 1 3 】

【表 5 - 4】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例25	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	455.5	
実施例26	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	415.5	
実施例27	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	427.5	
実施例28	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	429.5	
実施例29	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-エチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	415.5	

【0914】

【表 5 - 5】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例30	N-ベンジル-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	359.5	
実施例31	N-(4-クロロベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.9	
実施例32	N-(4-フルオロベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	377.4	
実施例33	N-(4-メキシベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	389.5	
実施例34	N-(3-クロロベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.9	
実施例35	N-(3-フルオロベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	377.4	
実施例36	N-(3-メキシベンジル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	389.5	
実施例37	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	385.5	
実施例38	(R)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	385.5	
実施例39	N-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	

【0915】

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例40	N-((1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例41	N-((1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例42	N-((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例43	N-シクロペンチル-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	337.4	
実施例44	(<i>S</i>)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	399.5	
実施例45	(<i>S</i>)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例46	2-(5-メチルピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	353.4	
実施例47	(<i>S</i>)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	455.5	
実施例48	(<i>S</i>)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	427.5	

【0916】

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例49	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	429.5	
実施例50	(S)-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	399.5	
実施例51	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例52	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	415.5	
実施例53	(S)-2-(5-クロロピリジン-3-イル)-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	421.9	
実施例54	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	387.5	
実施例55	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例56	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	401.5	
実施例57	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	390.5	
実施例58	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	404.5	

【0917】

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例59	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	418.5	
実施例60	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	404.5	
実施例61	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	404.5	
実施例62	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	417.5	
実施例63	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	437.5	

【 0 9 1 8 】

【表 5 - 9】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例64	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	437.5	
実施例65	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド;	401.5	
実施例66	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド;	401.5	
実施例67	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド;	387.5	
実施例68	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	409.5	

【0919】

【表 5 - 1 0】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例69	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-モルホリノベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	395.5	
実施例70	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メキシピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	423.5	
実施例71	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例72	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	422.6	
実施例73	(R)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	422.6	
実施例74	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	436.6	
実施例75	(S)-2-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)-N-(クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	450.6	
実施例76	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	
実施例77	2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	406.5	
実施例78	2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	406.5	

【0920】

10

20

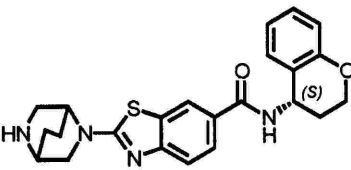
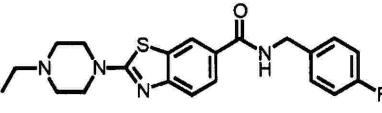
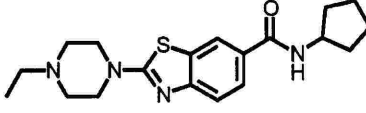
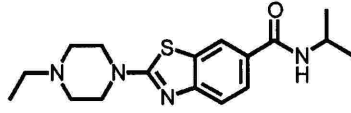
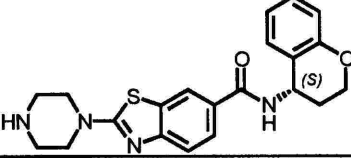
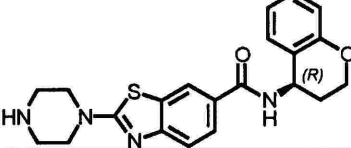
30

40

50

【表 5 - 1 1】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例79	2-(2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-2-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	420.5	
実施例80	2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	398.5	
実施例81	N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	358.5	
実施例82	2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	332.5	
実施例83	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	394.5	
実施例84	(R)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	394.5	

【0921】

10

20

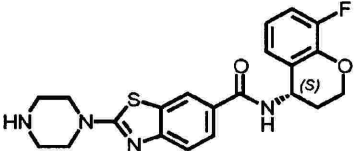
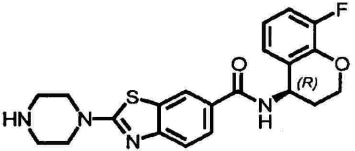
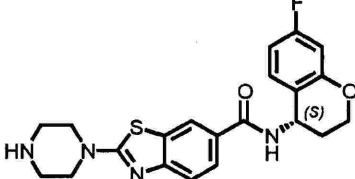
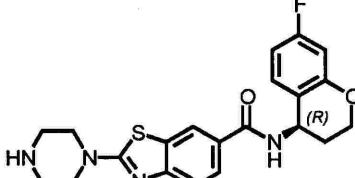
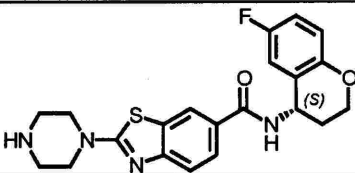
30

40

50

【表 5 - 1 2】

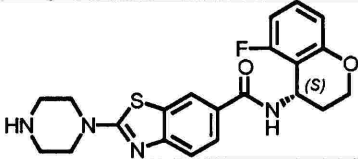
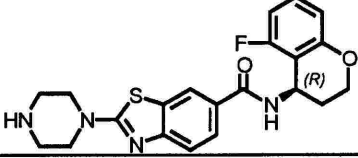
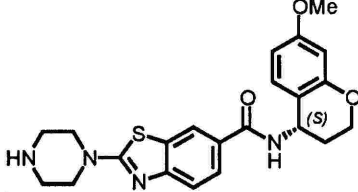
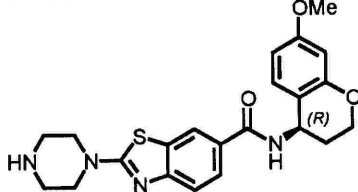
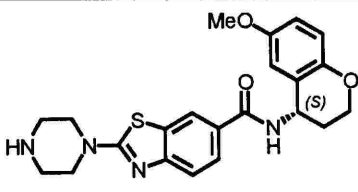
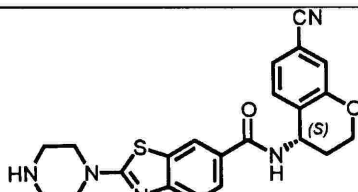
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例85	(S)-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	412.5	
実施例86	(R)-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	412.5	
実施例87	(S)-N-(7-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	412.5	
実施例88	(R)-N-(7-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	412.5	
実施例89	(S)-N-(6-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	412.5	

【0922】

【表 5 - 1 3】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例90	(S)-N-(5-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	412.5	
実施例91	(R)-N-(5-フルオロクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	412.5	
実施例92	(S)-N-(7-メトキシクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	424.5	
実施例93	(R)-N-(7-メトキシクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	424.5	
実施例94	(S)-N-(6-メトキシクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	424.5	
実施例95	(S)-N-(7-シアノクロマン-4-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	419.5	

【0923】

10

20

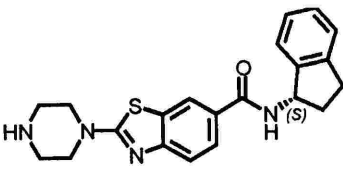
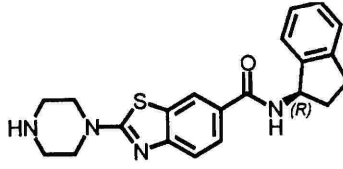
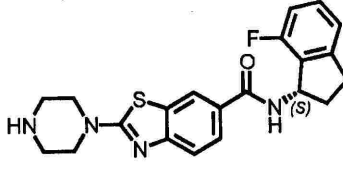
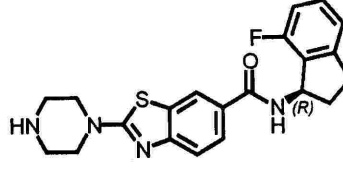
30

40

50

【表 5 - 1 4】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例96	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	378.5	
実施例97	(R)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	378.5	
実施例98	(S)-N-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	396.5	
実施例99	(R)-N-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	396.5	

【0 9 2 4】

10

20

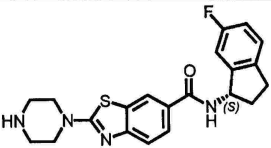
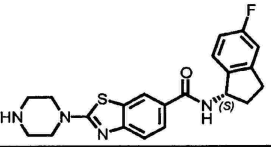
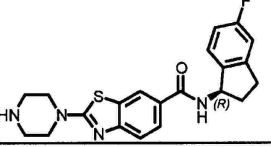
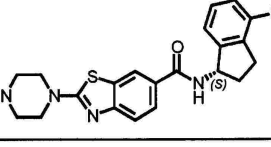
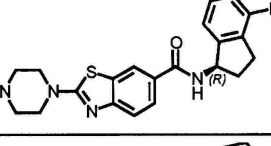
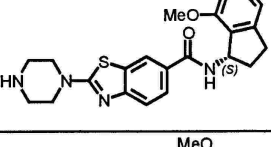
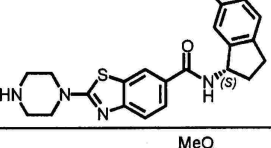
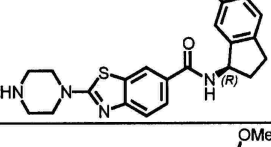
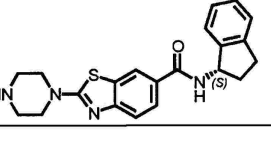
30

40

50

【表 5 - 1 5】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例100	(S)-N-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	396.5	
実施例101	(S)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	396.5	
実施例102	(R)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	396.5	
実施例103	(S)-N-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	396.5	
実施例104	(R)-N-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	396.5	
実施例105	(S)-N-(7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例106	(S)-N-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例107	(R)-N-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例108	(S)-N-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	

【0925】

10

20

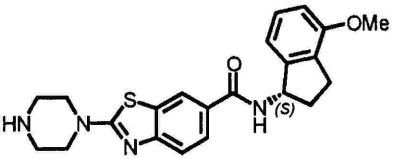
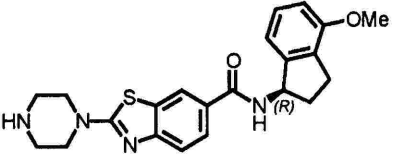
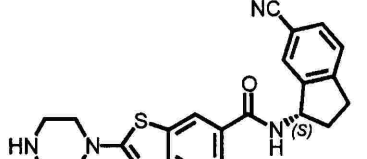
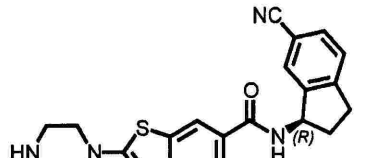
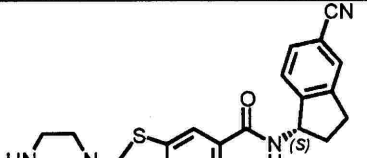
30

40

50

【表 5 - 1 6】

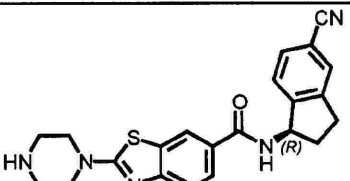
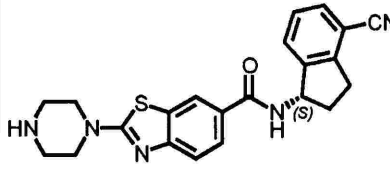
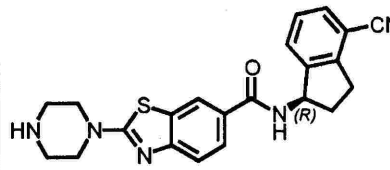
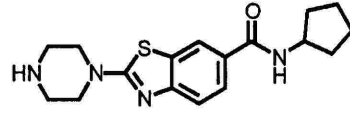
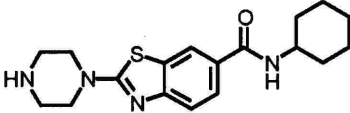
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例109	(S)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例110	(R)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例111	(S)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	403.5	
実施例112	(R)-N-(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	403.5	
実施例113	(S)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	403.5	

【0926】

【表 5 - 1 7】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例114	(R)-N-(5-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	403.5	
実施例115	(S)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	403.5	
実施例116	(R)-N-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	403.5	
実施例117	N-シクロペンチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	330.5	
実施例118	N-シクロヘキシル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	344.5	

【0927】

【表 5 - 1 8】
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例119	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	380.5	
実施例120	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	438.6	
実施例121	2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	420.5	
実施例122	2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-((S)-クロマン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	420.5	
実施例123	N-(4-クロロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	385.9	

【 0 9 2 8 】

【表 5 - 1 9】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例124	N-(4-フルオロベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	369.5	
実施例125	N-(4-メトキシベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	381.5	
実施例126	N-(4-シアノベンジル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	376.5	
実施例127	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	377.5	
実施例128	N-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	

【0929】

【表 5 - 2 0】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例129	N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	
実施例130	N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	
実施例131	N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	
実施例132	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	
実施例133	N-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	303.4	
実施例134	N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	329.5	
実施例135	N-シクロヘキシル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	343.5	
実施例136	N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	379.5	
実施例137	N-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	351.4	
実施例138	2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	345.5	

【0930】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 1】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例139	(S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	395.5	
実施例140	(R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	395.5	
実施例141	(R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	381.5	
実施例142	N-ベンジル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	365.5	
実施例143	N-(4-クロロベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	399.9	
実施例144	N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	383.5	
実施例145	N-(4-メトキシベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	395.5	
実施例146	N-(4-シアノベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	390.5	
実施例147	N-(4-メチルベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	379.5	
実施例148	N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	407.5	

【0931】

【表 5 - 2 2】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例149	N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	407.5	
実施例150	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	407.5	
実施例151	N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	343.5	
実施例152	2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	359.5	
実施例153	N-シクロヘキシル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	357.5	
実施例154	N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	
実施例155	N-イソプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	317.5	
実施例156	N-シクロブチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	329.5	
実施例157	N-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	365.4	
実施例158	(S)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	409.6	

【0932】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 3】

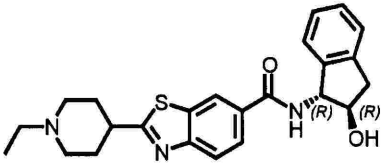
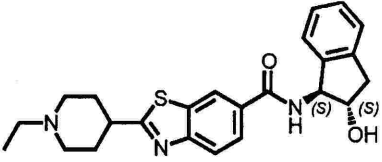
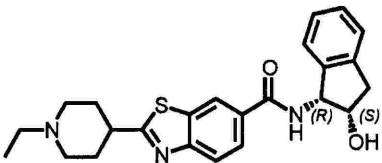
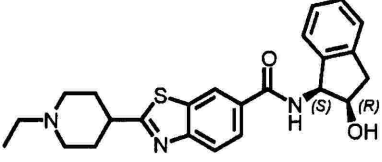
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例159	(R)-N-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	409.6	
実施例160	(S)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	395.5	
実施例161	(R)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	395.5	
実施例162	N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	357.5	
実施例163	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	373.5	

【0933】

【表 5 - 2 4】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例164	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	421.6	
実施例165	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	421.6	
実施例166	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	421.6	
実施例167	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	421.6	

【 0 9 3 4 】

【表 5 - 2 5】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例168	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	421.6	
実施例169	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	421.6	
実施例170	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	437.6	
実施例171	N-シクロペンチル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	373.5	
実施例172	2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	389.5	

【0935】

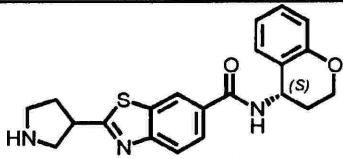
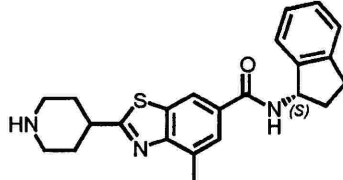
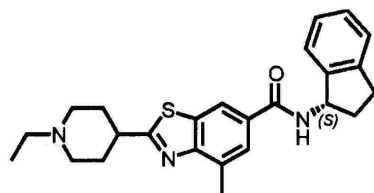
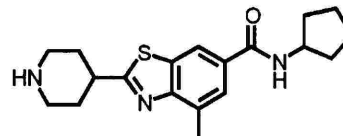
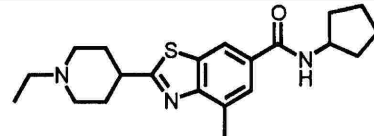
【表 5 - 2 6】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例173	N-シクロヘキシル-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	387.5	
実施例174	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	423.5	
実施例175	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	495.6	
実施例176	N-((S)-クロマン-4-イル)-2-((S)-ピペリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	
実施例177	N-((S)-クロマン-4-イル)-2-((R)-ピペリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	393.5	

【0936】

【表 5 - 2 7】
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例178	N-((S)-クロマン-4-イル)-2-(ピロリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	379.5	
実施例179	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	391.5	
実施例180	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	419.6	
実施例181	N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	343.5	
実施例182	N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	371.5	

【 0 9 3 7 】

【表 5 - 2 8】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例183	N-シクロペンチル-4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	357.5	
実施例184	4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	359.5	
実施例185	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	387.5	
実施例186	(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	407.5	
実施例187	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	435.6	

【 0 9 3 8 】

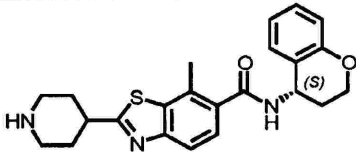
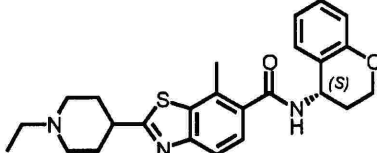
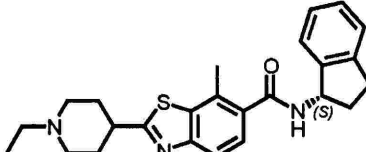
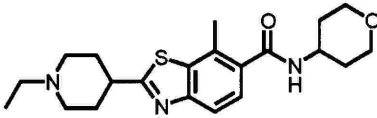
【表 5 - 2 9】
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例188	N-シクロペンチル-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	343.5	
実施例189	N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	371.5	
実施例190	(S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	407.5	
実施例191	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	435.6	
実施例192	N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	343.5	
実施例193	N-シクロペンチル-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	371.5	

【 0 9 3 9 】

【表 5 - 3 0】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例194	(S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	407.5	
実施例195	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	435.6	
実施例196	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	419.6	
実施例197	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	387.5	

【0940】

【表 5 - 3 1】
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例198	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	407.5	
実施例199	N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	359.5	
実施例200	5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	375.5	
実施例201	(S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	423.5	
実施例202	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	392.5	

【 0 9 4 1 】

【表 5 - 3 2】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例203	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	420.6	
実施例204	N-シクロブチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	330.4	
実施例205	N-シクロブチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	344.5	
実施例206	N-シクロペンチル-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	344.5	
実施例207	N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	372.5	

【0942】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 3】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例208	N-シクロペンチル-4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	358.5	
実施例209	4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	360.5	
実施例210	2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	388.5	
実施例211	(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例212	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	436.6	
実施例213	N-シクロペンチル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	344.5	
実施例214	N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	372.5	
実施例215	(S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例216	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	436.6	
実施例217	N-シクロペンチル-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	344.5	

【0943】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 4】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例218	N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	372.5	
実施例219	(S)-N-(クロマン-4-イル)-7-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例220	(S)-N-(クロマン-4-イル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	436.6	
実施例221	N-シクロペンチル-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	360.5	
実施例222	N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	388.5	
実施例223	(S)-N-(クロマン-4-イル)-4-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	424.5	
実施例224	(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例225	N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	360.5	
実施例226	N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	388.5	
実施例227	5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	376.5	

【0944】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 5】

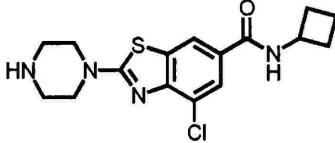
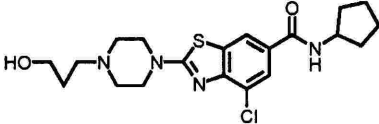
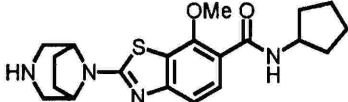
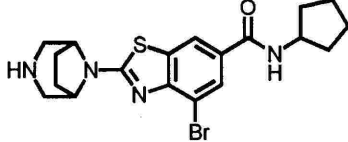
表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例228	2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	404.5	
実施例229	(S)-N-(クロマン-4-イル)-5-メトキシ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	424.5	
実施例230	(S)-N-(クロマン-4-イル)-4,7-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	421.6	
実施例231	4-クロロ-N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	377.9	
実施例232	4-シクロプロピル-N-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	343.5	
実施例233	N-シクロブチル-4-シクロプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	369.5	

【0945】

【表 5 - 3 6】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例234	4-クロロ-N-シクロブチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	350.9	
実施例235	4-クロロ-N-シクロペンチル-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	423.0	
実施例236	2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチル-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	386.5	
実施例237	2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-ブromo-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	435.4	

【0946】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 7】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例238	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-4-シアノ-N-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	355.5	
実施例239	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	356.5	
実施例240	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	406.5	
実施例241	2-(3-シクロプロピル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	446.6	
実施例242	N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	450.5	
実施例243	N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	464.6	
実施例244	2-(3-オキサ-7, 9-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-9-イル)-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	372.5	
実施例245	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	406.5	

【0947】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 8】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例246	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	420.5	
実施例247	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-(2-ヒドロキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	450.5	
実施例248	N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(8-(3-フルオロプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	466.6	
実施例249	2-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチル-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	414.6	

【0948】

10

20

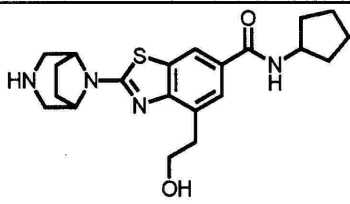
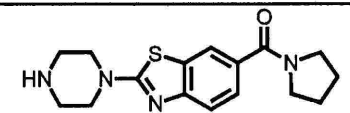
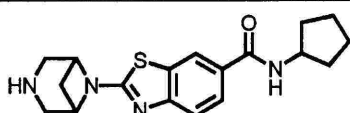
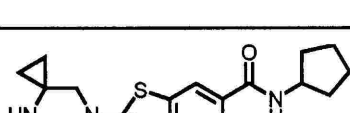
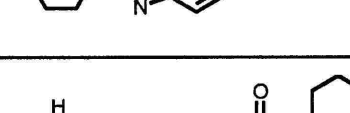
30

40

50

【表 5 - 3 9】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例250	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチル-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	400.5	
実施例251	(2-(ピペラジーン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン;	316.4	
実施例252	2-(3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	342.5	
実施例253	N-シクロペンチル-2-(4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	356.5	
実施例254	N-シクロヘキシル-2-((3aR, 6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	370.5	

【0 9 4 9】

10

20

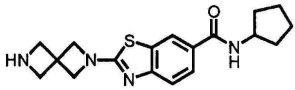
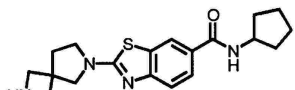
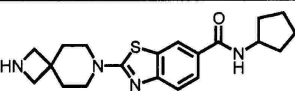
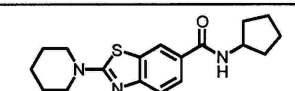
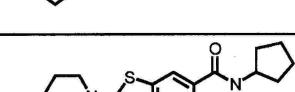
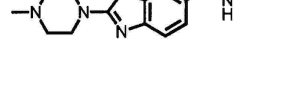
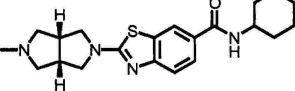
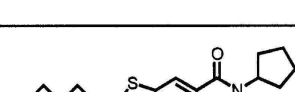
30

40

50

【表 5 - 4 0】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例255	N-シクロペンチル-2-(2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	342.5	
実施例256	N-シクロペンチル-2-(2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	356.5	
実施例257	N-シクロペンチル-2-(2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	370.5	
実施例258	N-シクロペンチル-2-(オクタヒドロ-4H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	370.5	
実施例259	N-シクロペンチル-2-(オクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	370.5	
実施例260	N-シクロペンチル-2-(4-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	370.5	
実施例261	N-シクロヘキシル-2-((3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	384.5	
実施例262	N-シクロペンチル-2-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	356.5	
実施例263	N-シクロペンチル-2-(2-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	370.5	

【0950】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4 1】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例264	N-シクロペンチル-2-(2-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	384.5	
実施例265	N-シクロペンチル-2-(1-メチルオクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	384.5	
実施例266	N-シクロペンチル-2-(1-メチルオクタヒドロ-5H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	384.5	
実施例267	(S)-N-(クロマン-4-イル)-N-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	408.5	
実施例268	(S)-N-(クロマン-4-イル)-N-メチル-2-(2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	415.5	
実施例269	2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン;	315.4	
実施例270	モリホルノ(2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)メタン;	331.4	
実施例271	N-シクロペンチル-N-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	343.5	
実施例272	2-(ピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	352.5	
実施例273	2-(ピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	352.5	

【0951】

【表 5 - 4 2】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例274	N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	359.5	
実施例275	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	380.5	
実施例276	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	380.5	
実施例277	2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-(ピリダジン-4-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	381.5	
実施例278	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	374.5	
実施例279	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-(2-(シクロペンチルオキシ)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	400.5	
実施例280	N-シクロペンチル-2-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	340.4	
実施例281	N-シクロペンチル-2-(1-エチルアゼチジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	329.5	
実施例282	rac-N-シクロペンチル-2-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド;	359.5	
実施例283	N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド;	329.5	

【0952】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4 3】

表1の続き

化合物	化合物名	分子量(ダルトン)	化学構造
実施例284	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-シクロペンチルベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド;	356.5	
実施例285	N-シクロペンチル-2-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-カルボキサミド;	370.5	
実施例286	N-シクロペンチル-2-(4-エチルピペラジーン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド;	394.6	
実施例287	N-シクロペンチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド;	365.5	
実施例288	N-シクロペンチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド;	379.5	
実施例289	2-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド;	442.5	
実施例290	N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド;	470.6	
実施例291	N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド;	415.5	
実施例292	N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド;	459.6	

【0953】

表 2 : P D E 4 の長鎖形体である P D E 4 D 5 の酵素アッセイデータ

実験 1 に記載された方法を使用して、本発明の例示的な化合物について以下の P D E 4 D 5 活性化データが得られた。

【0954】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 2：PDE 4 の長鎖形体である PDE 4 D 5 の酵素アッセイデータ

化合物実施例番号	30 μ M*での PDE 4 D 5 の 活性増加%	化合物実施例番号	30 μ M*での PDE 4 D 5 の 活性増加%
1	48	47	102
7	109	48	135
8	82	49	131
9	81	50	51
10	78	51	87
11	104	54	106
12	58	55	49
13	93	56	107
14	120	57	100
15	99	58	101
16	64	59	77
17	171	60	122
18	142	61	124
19	73	62	133
20	105	63	110
21	193	64	64
22	39	66	78
23	94	67	89
24	97	72	32
25	37	76	57
26	88	187	31
27	154	212	30
41	194	216	88
42	138	220	36
44	87	290	47
45	102		

* 基礎活性に対するカウントの平均増加率として測定

【0955】

表 3：PDE 4 の別の長鎖形体である PDE 4 C 3 の酵素アッセイデータ

実験 1 に記載の方法を使用して、本発明の例示的な化合物について以下の PDE 4 C 3 活性化データが得られた。

【0956】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 3 : P D E 4 の別の鎖鎖形体である P D E 4 C 3 の酵素アッセイデータ

化合物実施例番号	3 0 μ M * での P D E 4 C 3 の 活性増加%
6	38
7	105
31	76
32	99
33	82
35	36
37	57
38	32
39	35
43	68
46	71
50	58
51	112
53	46

* 基礎活性に対するカウントの平均増加率として測定

【 0 9 5 7 】

表 4 : P D E 4 の短鎖鎖形体である P D E 4 B 2 の酵素アッセイデータ

実験 1 に記載の方法を使用して、本発明の例示的な化合物について以下の P D E 4 B 2 データが得られた。

【 0 9 5 8 】

【表 8】

表 4 : P D E 4 の短鎖形体である P D E 4 B 2 の酵素アッセイデータ

化合物実施例番号	30 μ M * での P D E 4 B 2 の 活性増加%
9	3
187	9
212	-3
216	-2
220	0
290	11

* 基礎活性に対するカウントの平均増加率として測定

10

20

【0959】

表 5 : m - I M C D 3 細胞における P G E 2 刺激による i n v i t r o 嚢胞形成の阻害
実験 4 に記載の方法を使用して、本発明の例示的な化合物について以下の m - I M C D
3 腎細胞嚢胞抑制データが得られた。

【0960】

【表 9 - 1】

表 5 : m - I M C D 3 細胞における P G E 2 刺激による i n v i t r o 嚢胞形成の阻害

化合物実施例 番号	10 μ M 試験 化合物での培養後の 嚢胞面積% *	化合物実施例 番号	10 μ M 試験 化合物での培養後の 嚢胞面積% *	化合物実施例 番号	10 μ M 試験 化合物での培養後の 嚢胞面積% *
1	-7	74	8	191	3
2	-9	75	-1	193	2
3	23	78	24	196	10
4	6	80	26	200	3

30

40

【0961】

50

【表 9 - 2】

化合物実施例 番号	10 μ M試験 化合物での培養後の 囊胞面積% *	化合物実施例 番号	10 μ M試験 化合物での培養後の 囊胞面積% *	化合物実施例 番号	10 μ M試験 化合物での培養後の 囊胞面積% *
5	1	81	7	206	14
6	7	82	6	210	3
7	-7	83	6	216	-5
25	23	85	-12	219	2
28	26	88	22	222	1
29	22	93	9	224	8
30	21	96	2	230	25
32	18	98	27	231	1
34	26	104	30	232	-2
36	30	107	17	234	3
47	12	108	22	237	11
48	14	120	-5	240	5
49	9	121	15	243	6
50	11	124	11	249	9
51	-15	127	13	255	11
52	24	128	3	258	11
55	18	130	-2	261	3
56	10	134	16	271	27
59	20	138	20	274	16
61	8	151	10	275	-2
63	16	166	-10	278	18
65	25	171	13	281	10
69	20	175	-14	283	14
70	-18	176	1	288	11
71	-1	181	13	290	16
73	26	186	4		

† 100%の(DMSO+PGE2)、および0%のDMSO対照と比較した平均囊胞面積 (%)

【0962】

表6：MDCK細胞におけるPGE2刺激による*in vitro*囊胞形成の阻害

実験3に記載の方法を使用して、本発明の例示的な化合物について以下のMDCK腎細胞囊胞抑制データが得られた。

【0963】

10

20

30

40

50

【表 10】

表6：MDCK細胞におけるPGE2刺激による*in vitro*嚢胞形成の阻害

化合物実施例番号	1 μ M試験化合物での培養後の 嚢胞面積% *
83	-1
236	20
238	24
245	4
247	1
260	11

* 100%の(DMSO+PGE2)、および0%のDMSO対照と比較した平均嚢胞面積(%)

【0964】

100%の(DMSO+PGE2)、および0%のDMSO対照と比較した総嚢胞面積(%)

【0965】

表7：m-IMCD3細胞培養におけるcAMPレベルの減少

実験4aに記載された方法を使用して、本発明の例示的な化合物について以下のm-IMCD3細胞培養cAMP測定値が得られた。

【0966】

【表11】

表7：m-IMCD3細胞培養におけるcAMPレベルの減少

化合物実施例番号	
151	54
174	27
240	41

5 100%の(DMSO+PGE2)と比較した

【0967】

上記の説明は例としてなされたものであり、特許請求の範囲内に含まれる均等物を含む添付の特許請求の範囲を限定するものではないことが理解されよう。様々な修正が可能であり、当業者には容易に明らかであろう。同様に、記載された実施形態の特徴は、上述の任意の適切な態様と組み合わせることができ、任意の1つの態様のオプションの特徴は、他の任意の適切な態様と組み合わせることができる。

10

20

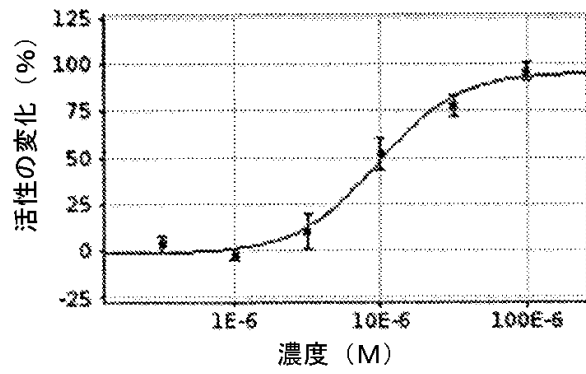
30

40

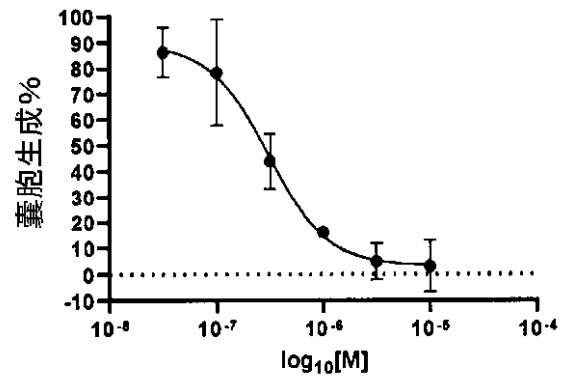
50

【図面】

【図 1】

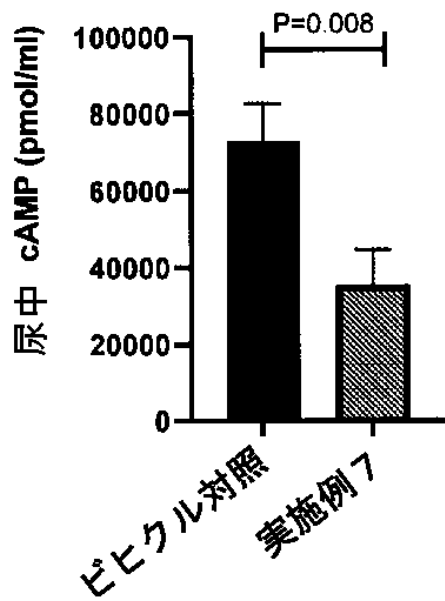


【図 2】



10

【図 3】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/050402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D417/04	C07D417/10
	C07D487/08	C07D487/10
	A61P37/00	A61P43/00
		A61K31/4436
		A61K31/4535
		A61K31/496
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/038503 A1 (E.I. DUPONT DE NEMOURS & CO.) 19 March 2015 (2015-03-19) page 106, Table 17a and pages 50-55, Table 1a; page 167 Index Table E, compounds 88 and 126 -----	15, 16, 20, 23, 24, 26, 33, 35-37, 39
A	WO 2006/207785 A1 (ACTELOIN PHARMACEUTICALS LTD.) 29 December 2016 (2016-12-29) claims; example 75 -----	1-51
A	EP 3 020 718 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO. LTD.) 18 May 2016 (2016-05-18) claims; examples 96-101 ----- -/-	1-51
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 April 2022		Date of mailing of the international search report 03/05/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helps, Ian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/050402

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/004521 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO. LTD.) 2 January 2020 (2020-01-02) page 1; claims; examples 94. 98-101, 353-358, 385-390 -----	1-51
A	US 2009/130076 A1 (SINGH ET. AL.) 21 May 2009 (2009-05-21) paragraph [[0003]]; claims; examples -----	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2022/050402

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015038503 A1	A1	19-03-2015	AR 097633 A1	06-04-2016
			AR 118312 A2	29-09-2021
			AU 2014318984 A1	24-03-2016
			BR 112016005389 A2	01-08-2017
			CA 2923814 A1	19-03-2015
			CL 2016000581 A1	23-06-2017
			CR 20160127 A	03-08-2016
			CR 20210453 A	15-11-2021
			EA 201690584 A1	29-07-2016
			EP 3044220 A1	20-07-2016
			EP 3424919 A1	09-01-2019
			EP 3567036 A1	13-11-2019
			ES 2707398 T3	03-04-2019
			HU E042520 T2	29-07-2019
			IL 244480 A	31-10-2019
			IL 269139 A	31-08-2021
			JP 6513682 B2	15-05-2019
			JP 2016530310 A	29-09-2016
			KR 20160054002 A	13-05-2016
			KR 20210151998 A	14-12-2021
			MD 20160038 A2	31-08-2016
			MD 20210063 A2	28-02-2022
			MD 20210064 A2	28-02-2022
			MY 177920 A	26-09-2020
			NI 201600036 A	02-05-2017
			NZ 717749 A	27-08-2021
			NZ 757027 A	27-08-2021
			PE 20160676 A1	26-07-2016
			PH 12016500494 A1	16-05-2016
			PL 3044220 T3	30-04-2019
			PT 3044220 T	11-02-2019
			SG 10201801587X A	28-03-2018
			SG 11201601786P A	28-04-2016
			SI 3044220 T1	29-03-2019
			TR 201901556 T4	21-02-2019
			TW 201601631 A	16-01-2016
			UA 123657 C2	12-05-2021
			US 2017174707 A1	22-06-2017
			US 2018009827 A1	11-01-2018
			US 2019055265 A1	21-02-2019
			US 2021017192 A1	21-01-2021
			UY 35737 A	30-04-2015
			WO 2015038503 A1	19-03-2015
			ZA 201601782 B	25-07-2018

WO 2006207785 A1	A1	29-12-2016	-----	
EP 3020718 A1	A1	18-05-2016	CN 105431427 A	23-03-2016
			EP 3020718 A1	18-05-2016
			ES 2714705 T3	29-05-2019
			JP 6345664 B2	20-06-2018
			JP WO2015005429 A1	02-03-2017
			KR 20160030503 A	18-03-2016
			TW 201542542 A	16-11-2015
			US 2016159783 A1	09-06-2016
			WO 2015005429 A1	15-01-2015

WO 2020004521 A1	A1	02-01-2020	CN 112312914 A	02-02-2021
			EP 3815687 A1	05-05-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2022/050402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 6815566 B2	20-01-2021
		JP WO2020004521 A1	07-01-2021
		KR 20210024563 A	05-03-2021
		US 2021315892 A1	14-10-2021
		WO 2020004521 A1	02-01-2020

US 2009130076 A1	21-05-2009	AU 2008326385 A1	28-05-2009
		AU 2008326399 A1	28-05-2009
		CA 2722586 A1	28-05-2009
		CA 2722591 A1	28-05-2009
		CN 101918380 A	15-12-2010
		CN 101918381 A	15-12-2010
		EP 2225215 A1	08-09-2010
		EP 2225216 A1	08-09-2010
		JP 5524853 B2	18-06-2014
		JP 5529746 B2	25-06-2014
		JP 2011504183 A	03-02-2011
		JP 2011504504 A	10-02-2011
		KR 20100090289 A	13-08-2010
		KR 20100097711 A	03-09-2010
		US 2009130076 A1	21-05-2009
		US 2009130077 A1	21-05-2009
		US 2012207729 A1	16-08-2012
		US 2014275553 A1	18-09-2014
		WO 2009067604 A1	28-05-2009
		WO 2009067618 A1	28-05-2009

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	5/16 (2006.01)	A 6 1 P	5/16	
A 6 1 P	5/20 (2006.01)	A 6 1 P	5/20	
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	31/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	C 0 7 D	487/08	
A 6 1 K	31/4995 (2006.01)	A 6 1 K	31/4995	
C 0 7 D	471/08 (2006.01)	C 0 7 D	471/08	
C 0 7 D	498/08 (2006.01)	C 0 7 D	498/08	
A 6 1 K	31/5386 (2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 7
A 6 1 K	31/499 (2006.01)	A 6 1 K	31/499	
C 0 7 D	487/10 (2006.01)	C 0 7 D	487/10	
C 0 7 D	471/10 (2006.01)	C 0 7 D	471/10	1 0 1
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

カテドラル ストリート 1 6 1、アープスノット ビルディングーハムネット ウイング、ミロニド
リミテッド

F ターム (参考)	4C050	AA03 AA04 BB02 BB04 CC02 CC04 CC08 EE02 FF01 GG01 HH04
	4C063	AA01 AA03 BB01 BB02 BB09 CC62 CC78 CC79 DD02 DD10 DD12 DD25 DD34 DD62 EE01
	4C065	AA04 AA05 AA09 AA16 BB01 BB10 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK01 KK09 LL01 PP18
	4C072	AA03 BB02 CC02 CC11 EE07 FF08
	4C086	AA01 AA02 AA03 BC84 CB02 CB03 CB09 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA75 ZA81 ZA96 ZB07 ZB26 ZB35 ZC01 ZC19 ZC35 ZC41 ZC55