

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7545979号
(P7545979)

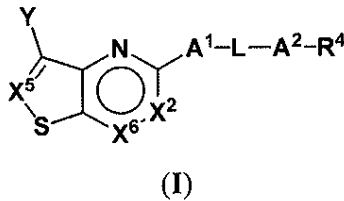
(45)発行日 令和6年9月5日(2024.9.5)

(24)登録日 令和6年8月28日(2024.8.28)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	495/04 1 0 5 A
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 0 1
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
請求項の数 25 (全282頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-542086(P2021-542086)	(73)特許権者	500034653 ジェンザイム・コーポレーション アメリカ合衆国02141マサチューセ ッツ州ケンブリッジ・ウォーター・スト リート450
(86)(22)出願日	令和1年10月1日(2019.10.1)	(74)代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(65)公表番号	特表2022-508523(P2022-508523 A)	(74)代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(43)公表日	令和4年1月19日(2022.1.19)	(72)発明者	サングターク・リム アメリカ合衆国ニュージャージー州08 807・ブリッジウォーター・コーポレ ートドライブ55・サノフィ
(86)国際出願番号	PCT/US2019/054085	(72)発明者	ロバート・エイチ・バーカー・ジュニア アメリカ合衆国ニュージャージー州08 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2020/072504		
(87)国際公開日	令和2年4月9日(2020.4.9)		
審査請求日	令和4年8月30日(2022.8.30)		
(31)優先権主張番号	62/739,405		
(32)優先日	平成30年10月1日(2018.10.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 UDPグリコシルトランスフェラーゼ阻害剤としてのチエノ [3, 2-b] ピリジン誘導体および使用の方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式(I)：
【化1】



の化合物またはその薬学的に許容される塩（式中：

（a）X²は、CR²またはNであり；

（b）X⁵は、CR⁷またはNであり；

（c）X⁶は、CR¹またはNであり；

（d）Yは、-C（O）NR^aR^bまたは-C（O）O-C₁~₄アルキルであり；

（e）R^aは、H、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、-C₁~₄アルキル-C₃~₉シクロアルキルまたはC₃~₉シクロアルキルであり；

（f）R^bは、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、C₃~₉シクロアルキルもしくは-C₁~₄アルキル-C₁~₄アルコキシであり；またはYが-C（O）NR^aR^bである場合、R^a

および R^b は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、 R^x の 0 ～ 3 回の出現で置換されているヘテロシクロアルキル環を形成することができ；

(g) R^7 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-S(O)_2-NR^aR^b$ またはヘテロアリールであり；

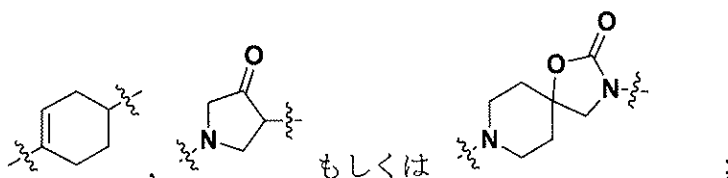
(h) R^1 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ または $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキルまたはアゼチジニルであり、ここで、各 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ またはシクロアルキルは、 R^x の 0 ～ 5 回の出現で置換され、各アゼチジニルは、 R^x の 0 ～ 3 回の出現で置換されており；

(i) R^2 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり；

(j) A^1 は、結合、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-C_2 \sim 4$ アルケニレン、 $-C_2 \sim 4$ アルキニレン、 $-NR^a$ 、 $-NR^a-C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ または $-O-C(O)-$ であり；

(k) L は、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、3 ～ 12 員のヘテロシクロアルキルもしくは 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルであり、これらの各々は、 R^x の 0 ～ 5 回の出現で置換されていることがあり、または、 L は、

【化 2】



であり；

(l) A^2 は、結合、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^a-S(O)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-NR^a-S(O)-$ 、 $-NR^a-S(O)_2-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-NR^a-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-NR^a-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C(O)-NR^a-$ 、 $-NR^a-C(O)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-NR^a-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-NR^a-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-O-C(O)-NR^a-$ 、 $-NR^a-C(O)-O-$ 、 $-NR^a-C(O)-NR^a-$ 、 $-NR^a-CH_2-C(O)-NR^a-$ 、 $-O-CH_2-C(O)-NR^a-$ 、 $-C(O)-O-CH_2-C(O)-$ または $-C(O)-NR^a-CH_2-C(O)-$ であり；

(m) R^4 は、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、イミダゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択され、ここで、 R^4 の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、 R^5 の 0 ～ 5 回の出現で置換されており；

(n) R^5 は、 OH 、ハロ、 CO_2H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)-C_1 \sim 4$

アルキル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CH_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N-(R^a)-S(O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 9$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_3 \sim 9$ シクロアルキル

ル、 $-O-C_1\sim 4$ アルキル $-C_3\sim 9$ シクロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-O-C_1\sim 4$ ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-$ ヘテロシクロアルキル、アリー
ル、 $-O$ アリール、ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $C_1\sim 4$ アルキル $-$ ヘテ
ロアリール、アラルキルまたは $-O$ アラルキルであり、ここで、各アルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、 R^w の0～3回の出現
で置換されており；

(o) 各 R^w は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキルまたは
 $-C_1\sim 4$ アルコキシであり；

(p) 各 R^x は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルコキシ、 $-C_1$
 ~ 4 アルキル $-O-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)$
 $_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CH_2N(R^a)_2$ 、ヘテロシクロアルキル、 $-O$ ヘテロシクロア
ルキル、 $-O$ アリールまたは $-O$ ヘテロアリールである)。

10

【請求項2】

R^2 は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキルまたはハロである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^7 は、 $C_1\sim 4$ アルキルまたは水素である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

式II、II a、II bまたはII c：

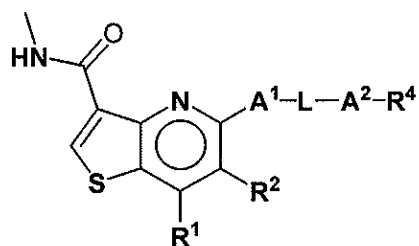
20

30

40

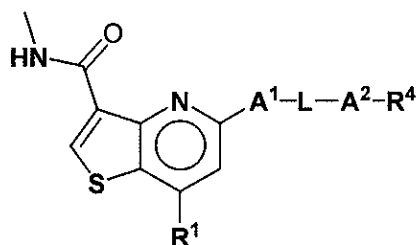
50

【化 3】

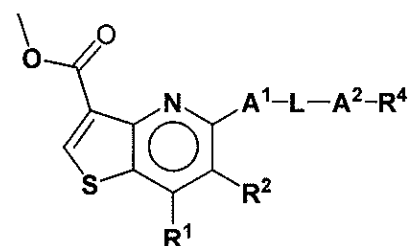


(II);

10

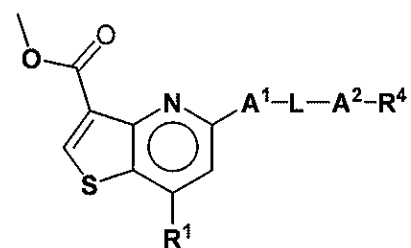


(IIa);



(IIb); または

20



(IIc)

30

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 L 、 A^1 および A^2 は、請求項 1 から 3 で定義されるとおりである、

の化合物である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 は水素、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NH(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $C_3\sim 9$ シクロアルキルまたはアゼチジニルである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

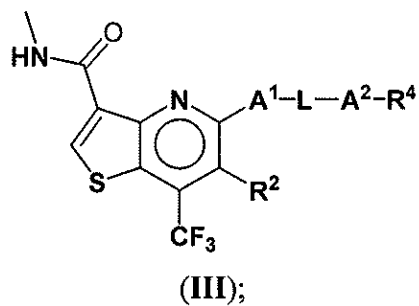
40

【請求項 6】

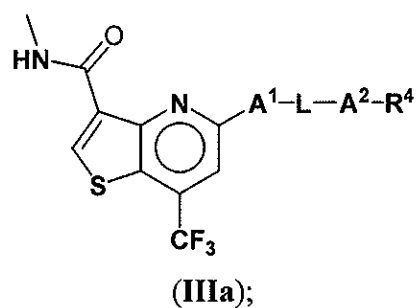
式 III、III a、III b または III c :

50

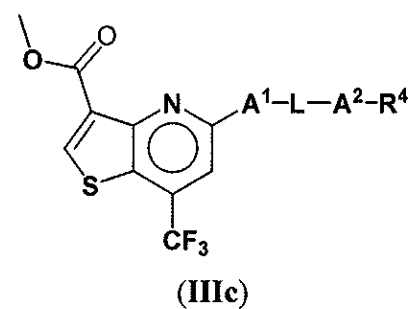
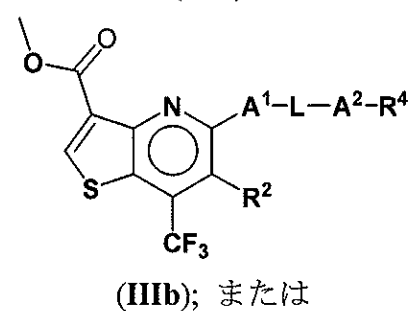
【化 4】



10



20



30

ここで、 R^2 、 R^4 、 L 、 A^1 および A^2 は、請求項1から5で定義されるとおりである、の化合物である、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

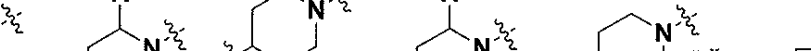
A^1 は、 $-\text{O}-$ 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキレン、結合、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^a$ —または $-\text{NR}^a-\text{C}_1\sim 4$ アルキレンであり、 R^a は請求項1で定義されるとおりである、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

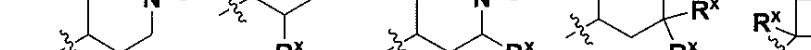
40

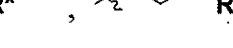
【請求項8】

L は、以下の部分：

50





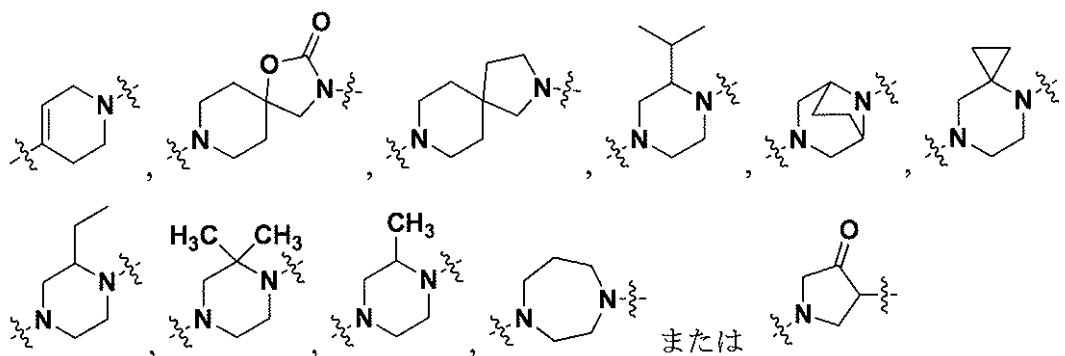
 または
 

L は、以下の部分：

Chemical structures of various nitrogen-containing compounds, including substituted piperidines, pyrrolidines, and bicyclic systems, are shown. The structures are arranged in a grid, with some featuring labels like CH₃, F, MeO, and D.

50

【化 7 - 2】



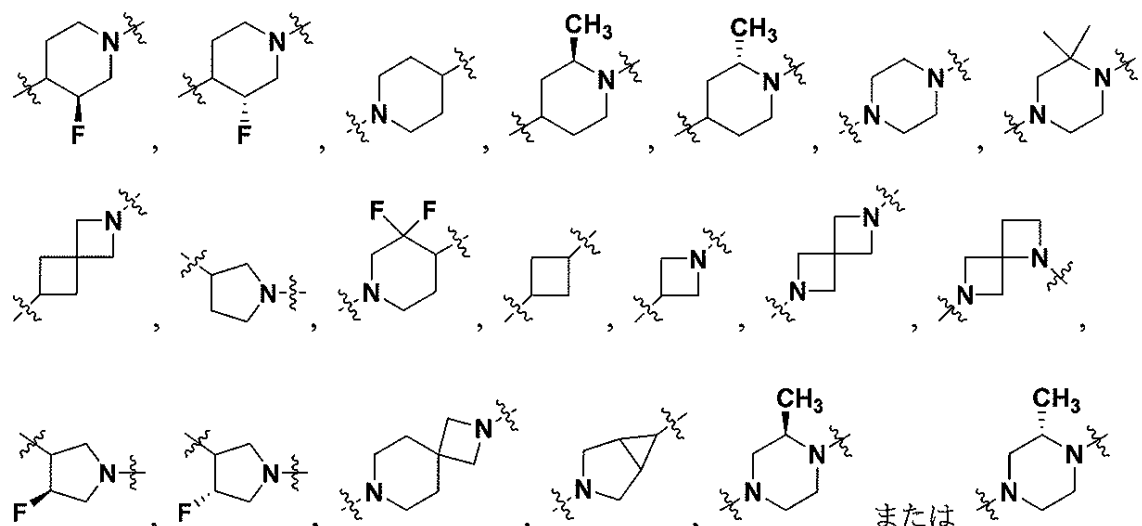
10

の 1 つである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

L は、以下の部分：

【化 8】



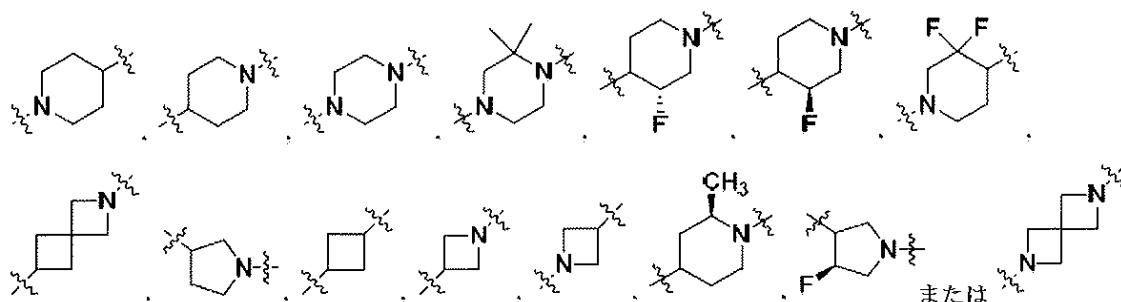
20

の 1 つである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

L は、以下の部分：

【化 9】



40

の 1 つである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

A²は、結合、 $-C(O)-O-$ 、 $-OC(O)-NR^a-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^a-C(O)-O-$ 、 $-NR^a-C(O)-NR^a-$ 、 $-C(O)-$

50

NR^a- 、 $-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-$ 、 $-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^a-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{NR}^a-$ 、 $-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{NR}^a-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ であり、 R^a は請求項1で定義されるとおりである、請求項1から12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

A^2 は、結合、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}^a-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-$ 、 $-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-$ または $-\text{NR}^a-$ であり、 R^a は請求項1で定義されるとおりである、請求項13に記載の化合物。

10

【請求項15】

R^4 は、 $-\text{OH}$ 、 R^5 の0～5回の出現で置換されている $\text{C}_1\sim_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim_9$ シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、イミダゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される、請求項1から14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R^5 は、ハロ、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim_4$ ハロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim_4$ ハロアルキル、シアノ、 $\text{C}_3\sim_9$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{C}_3\sim_9$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim_4$ アルキル $-\text{C}_3\sim_9$ シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで、各シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、 R^w の0～3回の出現で置換され、 R^w は請求項1で定義されるとおりである、請求項1から15のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項17】

$\text{N}-\text{メチル}-5-(4-(5-\text{メチルピリジン}-2-\text{イル})\text{メチル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル})-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

$5-(4-\text{ベンジルピペラジン}-1-\text{イル})-\text{N}-\text{メチル}-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

$\text{N}-\text{メチル}-5-(4-(2-\text{メチルピリミジン}-4-\text{イル})\text{メチル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル})-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

30

$5-(4-(6-\text{エチルピリジン}-2-\text{イル})\text{メチル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル})-\text{N}-\text{メチル}-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

$5-(4-(6-(\text{メトキシメチル})\text{ピリジン}-2-\text{イル})\text{メチル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル})-\text{N}-\text{メチル}-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

$\text{N}-\text{メチル}-5-(4-(4-\text{メチルピリジン}-2-\text{イル})\text{メチル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル})-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

40

$\text{N}-\text{メチル}-5-(4-(3-\text{メチルピリジン}-2-\text{イル})\text{メチル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル})-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

$5-(4-(6-\text{メトキシピリジン}-2-\text{イル})\text{メチル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル})-\text{N}-\text{メチル}-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

$\text{N}-\text{メチル}-5-(4-(6-\text{メチルピリジン}-2-\text{イル})\text{メチル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル})-7-(\text{トリフルオロメチル})\text{チエノ}[3,2-b]\text{ピリジン}-3-\text{カルボキサミド}$ ；

50

メチル 5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N , N - ジメチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

メチル 5 - (4 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

10

メチル 5 - (4 - (2 - オキソ - 2 - (フェニルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

メチル 5 - (4 - (2 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

メチル 5 - (4 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

メチル 5 - (4 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

20

メチル 5 - (4 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

メチル 5 - (4 - (4 - メチルペンタノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

メチル 5 - (4 - (4 - メチルペンチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

イソブチル 4 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;

30

N - メチル - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - メチル - 5 - (4 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - メチル - 5 - (4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

5 - (4 - (2 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

(+ / -) - 5 - (4 - (1 - (イソプロピルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (1 - (イソプロピルアミノ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 -

50

b] ピリジン-3-カルボキサミド；

tert-ブチル 2-(4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)アセテート；

(+/-)-tert-ブチル 2-(4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)プロパノエート；

(+/-)-イソプロピル 2-(4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)プロパノエート；

(+/-)-5-(4-(1-(イソプロピルアミノ)-1-オキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

イソプロピル 2-(4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)アセテート；

5-(4-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

(S)-5-(4-(1-(イソプロピルアミノ)-1-オキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

(R)-5-(4-(1-(イソプロピルアミノ)-1-オキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-(6-メチルピラジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

(+/-)-5-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

(+/-)-5-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-シクロプロポキシエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-イソプロポキシエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-イソプロポキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-イソプロピル-2-オキシピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N, 6-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)

10

20

30

40

50

-N, 7-ジメチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-3, 3-ジメチルピペ
 ラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピ
 リジン-3-カルボキサミド;
 (+/-)-5-(3-イソプロピル-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ
 エチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3
 , 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 (+/-)-5-(3-エチル-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル
)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-
 b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 (+/-)-5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-2-メチ
 ルピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-
 b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(8-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-3, 8-ジアザビシク
 ロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエ
 ノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-4, 7-ジアザスピロ
 [2. 5] オクタン-7-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3
 , 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 (+/-)-5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-3-メチ
 ルピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-
 b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-1, 4-ジアゼパン-
 1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-
 3-カルボキサミド;
 N-イソプロピル-2-(4-(3-イソプロピル-7-(トリフルオロメチル)チエノ
 [3, 2-b] ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド;
 2-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-
 b] ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルアセトアミド;
 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)
 -7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボン酸;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルアゼチジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-ペンタン-2-イルカルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(3-メチルブタン-2-イル)カル
 バメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-sec-ブチルカルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルシクロブチルカルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)カル
 バメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル5-アザスピロ [2. 3] ヘキサ-5-カル
 ボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル1, 1-ジフルオロ-5-アザスピロ [2.

10

20

30

40

50

3] ヘキサン-5-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(1R,6S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(1S,6R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-シクロプロピルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(シクロブチルメチル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-ブター-3-イン-2-イルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-シアノエチル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]

10

20

30

40

50

ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピル(メチル)カルバメート;
 (1 α , 5 α , 6 α)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)
)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ
 ン-6-イル(シクロプロピルメチル)カルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1
 -カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-
 1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(トリフルオロメトキシ)メチル)ア
 ゼチジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-(トリフルオロメトキシ)プ
 ロパン-2-イル)カルバメート;
 3, 3-ジフルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)
 チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメ
 ート;
 3, 3-ジフルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)
 チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル4-シクロプロピルピ
 ペラジン-1-カルボキシレート;
 3, 3-ジフルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)
 チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(2S)-2, 4-ジ
 メチルピペラジン-1-カルボキシレート;
 3, 3-ジメチル-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チ
 エノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル4-メチルピペラジン-
 1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル6, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピ
 ラジン-5(4H)-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピ
 ラジン-7(8H)-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピ
 ラジン-7(8H)-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒド
 ロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カル
 ボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-(チアゾール-2-イル)エ
 チル)カルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-2-エチル-4-メチルピペラジン
 -1-カルボキシレート;
 (+/-)-trans-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチ

10

20

30

40

50

ル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-(ピロリジン-1-イル) エチル) カルバメート;

10

(+/-)-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-(3-フルオロピロリジン-1-イル) エチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) エチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R)-(1-シクロプロピルエチル) カルバメート;

20

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S)-(1-シクロプロピルエチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルピロリジン-1-イルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) (メチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-(シクロプロピルメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート;

30

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-イソプロポキシエチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((4-メチルモルホリン-2-イル) メチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

40

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((2S, 3R)-3-ヒドロキシブタン-

50

2-イル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルcis-3-ヒドロキシシクロブチル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルtrans-3-ヒドロキシシクロブチル)カルバメート;

10

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-シアノプロパン-2-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

20

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-メトキシプロパン-2-イル)カルバメート;

(+/-)-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルtrans-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;

30

4-((ジメチルアミノ)メチル)-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート;

4-((ジメチルアミノ)メチル)-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

4-(メトキシメチル)-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

40

1-(3-(ジメチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-シアノプロパン-2-イル)カルバメート;

1-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-シアノプロパン-2-イル)カルバメート;

(+/-)-trans-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(シクロプロピルメチル)カルバメート;

(+/-)-cis-3-メチル-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフル

50

オロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-メチル
 ピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メトキシカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;
 (+/-)-trans-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)
) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-フルオロ-1-
 -メチルピロリジン-3-イル) カルバメート;

(+/-)-cis-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)
) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-フルオロ-1-メ
 チルピロリジン-3-イル) カルバメート;

5-(3-イソプロピル-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デ
 カン-8-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリ
 ジン-3-カルボキサミド;

5-(2-イソプロピル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-N-メ
 チル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 1-(3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジ
 ン-4-イル (S)-(1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル) カルバメ
 ート;

1-(7-メチル-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イ
 ル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

1-(7-メチル-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イ
 ル) ピペリジン-4-イル (S)-(1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル
) カルバメート;

N-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル) オキシ) ピペリジン-1-
 イル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミ
 ド;

5-(4-(6-エチルピリジン-2-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル)-N-
 メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミ
 ド;

N-メチル-5-(4-(2-メチルピリミジン-4-イル) オキシ) ピペリジン-1-
 イル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサ
 ミド;

(+/-)-N-メチル-5-(cis-3-メチル-4-(2-メチルピリミジン-
 4-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3,
 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

(+/-)-N-メチル-5-(trans-3-メチル-4-(2-メチルピリミジ
 ン-4-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3,
 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) オキシ)
 ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
] ピリジン-3-カルボキサミド;

1-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3,
 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S)-(1-シクロプロピル
 エチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
) ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S)-(1-シアノプロパン-2-イル)
 (メチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
) ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1-(2, 2-ジフルオロエチル) アゼ
 チジン-3-イル) メチル) カルバメート;

10

20

30

40

50

メチル 5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (2 - ((1 - メトキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (2 - ((1 , 3 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルボネート ;

イソプロピル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルボネート ;

(R) - 1 - シクロプロピルエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

(S) - 1 - シクロプロピルエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

イソプロピル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

tert - ブチル 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - メチル - 5 - ((1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

2 - シアノエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

2 - イソプロポキシエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

2 - (tert - ブトキシ) エチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

(3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) メチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 -

10

20

30

40

50

カルボキシレート；

2-（トリフルオロメトキシ）エチル 4-（（6-クロロ-3-（メチルカルバモイル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；
2-（トリフルオロメトキシ）エチル 4-（（6-ブromo-3-（メチルカルバモイル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；
2-（トリフルオロメトキシ）エチル 4-（（6-シクロプロピル-3-（メチルカルバモイル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル（2R, 4R）-2-メチル-4-（（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

10

（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル（2R, 4R）-2-メチル-4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

2-（トリフルオロメトキシ）エチル（2R, 4R）-2-メチル-4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル 4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

20

2-（トリフルオロメトキシ）エチル（2R, 4S）-2-メチル-4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

2-（トリフルオロメトキシ）エチル（3S, 4R）-3-フルオロ-4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル（3S, 4R）-3-フルオロ-4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

30

2-（トリフルオロメトキシ）エチル（3R, 4S）-3-フルオロ-4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル（3R, 4S）-3-フルオロ-4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル（2R, 4S）-2-メチル-4-（（6-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート；

1-（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）イソチアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル）ピペリジン-4-イル（シクロプロピルメチル）カルバメート；

40

1-（7-（メチルカルバモイル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル（S）-（1-メトキシプロパン-2-イル）カルバメート；

1-（7-（メチルカルバモイル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル

（S）-（1-シクロプロピルエチル）カルバメート；

1-（7-（メチルカルバモイル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル

（S）-2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート；

50

1 - (3 - プロピオニル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート二塩酸塩 ;

5 - (3 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - メチル - 5 - (3 - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - メチル - 5 - (3 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

イソペンチル 3 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

シクロプロピルメチル 3 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

イソプロピル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

1 - フルオロプロパン - 2 - イル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

2, 2 - ジフルオロエチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

オキセタン - 3 - イルメチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

シクロプロピル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

オキセタン - 3 - イル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

(R) - 1 - シクロプロピルエチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

(S) - 1 - シクロプロピルエチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

5 - ((2 - (3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシ) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [

10

20

30

40

50

3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(2-(2, 2-ジメチル-3-(トリフルオロメトキシ)プロパノイル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(2-イソブチリル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-メチル-5-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;
 2-(トリフルオロメトキシ)エチル 6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル 2-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ)エチル 6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ)エチル 6-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 (S)-1-シクロプロピルエチル 6-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 シクロプロピルメチル((1s, 3s)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;
 イソプロピル((1s, 3s)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;
 (S)-1-シクロプロピルエチル((1s, 3R)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;
 (R)-1-シクロプロピルエチル((1s, 3S)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;
 シクロプロピルメチル((1r, 3r)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;
 2-(トリフルオロメトキシ)エチル(2R, 4R)-4-(6-クロロ-3-(メチ

10

20

30

40

50

ルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2 - メチルピペリジン-1-カルボキシレート;
 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (2S, 4S) - 4 - ((6-クロロ-3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2 - メチルピペリジン-1-カルボキシレート;
 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 4 - ((6-クロロ-3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル (2R, 4R) - 4 - ((6-フルオロ-3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2 - メチルピペリジン-1-カルボキシレート;
 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 6 - ((6-クロロ-3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;
 (S) - 1-シクロプロピルエチル 6 - ((6-クロロ-3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;
 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 6 - ((2-メチル-3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;
 5 - (cis-3-(3-(シクロプロピルメチル) ウレイド) シクロブトキシ) - N, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 (S) - 1-シクロプロピルエチル ((1s, 3R) - 3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;
 (R) - 1-シクロプロピルエチル ((1s, 3S) - 3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;
 オキセタン-3-イル (cis-3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;
 (S) - 1-メトキシプロパン-2-イル (cis-3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;
 (R) - 1-メトキシプロパン-2-イル (cis-3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;
 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (cis-3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;
 2, 2-ジフルオロエチル (cis-3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;
 2 - (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) エチル (cis-3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;
 チアゾール-2-イルメチル (cis-3 - ((3-(メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

10

20

30

40

50

シクロプロピルメチル (cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;

イソプロピル (cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;
(+/-)-trans-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル (cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;

2-クロロエチル (cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート;

10

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル 3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキシレート;

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル (2-(トリフルオロメトキシ)エチル)カルバメート;

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル 1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート;

20

; cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル (S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル ((S)-1-シクロプロピルエチル)カルバメート;

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート;

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル 3-クロロアゼチジン-1-カルボキシレート;

30

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル (S)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシレート;

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル (シクロプロピルメチル)カルバメート;

N-メチル-5-(cis-3-(ピリジン-2-イルオキシ)シクロブトキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

40

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-メチル-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート;

3-(トリフルオロメトキシ)プロピル 3-メチル-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 2-((3-(メチルカルバモイル)-7-(ト

50

リフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

シクロプロピルメチル (trans-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

trans-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

10

3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル (シクロプロピルメチル) カルバメート;
3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル 4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

1-(tert-ブチル) 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート;

tert-ブチル (2R, 4R)-4-(6-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;

20

tert-ブチル 6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ)-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 6-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ)-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 6-(2-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ)-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

30

tert-ブチル 6-(6-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ)-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 3-メチル-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 4-(6-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

40

2-(トリフルオロメトキシ) エチル 4-(5-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

メチル 6-フルオロ-5-(1-(2-(トリフルオロメトキシ) エトキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) オキシ)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル 4-(6-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

メチル 5-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル)-7-(ト

50

リフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;
 イソブチル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 5-(1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩;
 ベンジル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 N-メチル-5-(1-(4-メチルペンチル) ピペリジン-4-イル) -7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(1-(2-(ベンジルオキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩;
 イソペンチル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 イソプロポキシエチル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル 2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル (2S, 4r, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2S, 4r, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-) -tert-ブチル (2R, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-) -2-トリフルオロメトキシ) エチル (2R, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2R, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2S, 6S) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 4-ニトロフェニル (2S, 4r, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル 4-((7-メトキシ-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 メチル 5-(4-((シクロプロピルメチル) カルバモイル) オキシ) ピペリジン-1-イル) -7-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;
 メチル 5-(4-((シクロプロピルカルバモイル) オキシ) ピペリジン-1-イル) -7-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;
 イソブチル 4-((7-メトキシ-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル 4-((7-ヒドロキシ-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4- ((7- (ジフルオロメトキシ) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

イソブチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

シクロプロピルメチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

ネオペンチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

tert-ブチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) アゼチジン-3-イル) カルバメート;

イソブチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) アゼチジン-3-イル) カルバメート;

シクロプロピルメチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) アゼチジン-3-イル) カルバメート;

ネオペンチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) アゼチジン-3-イル) カルバメート;

tert-ブチルメチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

イソブチルメチル (1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

1- (7-シクロペンチル-3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

tert-ブチル (1- (7-シクロペンチル-3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) アゼチジン-3-イル) カルバメート;

1- (7- (tert-ブチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1- (7-イソプロピル-3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

tert-ブチル 4-フルオロ-4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

イソブチル 4-フルオロ-4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2, 2, 2-トリフルオロエチル 4-フルオロ-4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4-フルオロ-4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 3-フルオロ-3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

イソブチル 3-フルオロ-3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

2, 2, 2-トリフルオロエチル 3-フルオロ-3- ((3- (メチルカルバモイル)

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

$\text{trans-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル (2R, 4R) - 4- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート ;}$
 $\text{trans-3- ((トリフルオロメトキシ) メチル) シクロブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート ;}$
 $\text{trans-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル (2R, 4R) - 2-メチル-4- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート ;}$
 $\text{cis-3-ヒドロキシシクロブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート ;}$
 $\text{trans-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート ;}$
 $\text{cis-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート ;}$
 $\text{オキセタン-3-イル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート ;}$
 $\text{N-メチル-5- (6- (2-モルホリノアセチル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;}$
 $\text{3-メチルオキセタン-3-イル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート ;}$
 $\text{1-シクロプロピルエチル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート ;}$
 $\text{(R) - 5- (6- (2-メトキシプロパノイル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;}$
 $\text{(S) - 5- (6- (2-メトキシプロパノイル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;}$
 $\text{1-メトキシプロパン-2-イル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート ;}$
 $\text{オキセタン-3-イルメチル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート ;}$
 $\text{1-メチルピペリジン-3-イル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート ;}$
 $\text{1- (1-メチルアゼチジン-3-イル) エチル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート ;}$
 $\text{1-メチルアゼチジン-3-イル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] }$

10

20

30

40

50

〕ヘプタン-2-カルボキシレート；

1-シアノプロパン-2-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボキシレート；

1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-3-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボキシレート；

1-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボキシレート；

2-(トリフルオロメトキシ)エチル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボキシレート；

5-(4-(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-(1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-(1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(trans-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-(2-モルホリノエトキシ)ピペリジン-1-イル)-7-(ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(6-イソプロピルピリジン-2-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル)-
 N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボ
 キキサミド;
 (+/-)-tert-ブチルtrans-2-メチル-4-(3-(メチルカルバモ
 イル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ
) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-)-trans-2-(トリフルオロメトキシ) エチル-2-メチル-4-(3-
 (メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジ
 ン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-)-tert-ブチルcis-2-メチル-4-(3-(メチルカルバモイル)
)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピ
 ペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-)-cis-2-(トリフルオロメトキシ) エチル-2-メチル-4-(3-
 (メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-
 5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (S)-1-シクロプロピルエチル(2R, 4R)-2-メチル-4-(3-(メチル
 カルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル
) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (S)-1-シクロプロピルエチル(2S, 4S)-2-メチル-4-(3-(メチル
 カルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル
) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル(2R, 4R)-2-メチル-4-(3-(メチルカルバモイル)-
 7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリ
 ジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル(2S, 4S)-2-メチル-4-(3-(メチルカルバモイル)-
 7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリ
 ジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル(2R, 4R)-2-メチル-4-(3-(メチ
 ルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル
) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル(2S, 4S)-2-メチル-4-(3-(メチ
 ルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル
) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-)-tert-ブチルtrans-3-フルオロ-4-(3-(メチルカルバ
 モイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ
) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-)-2-(トリフルオロメトキシ) エチルtrans-3-フルオロ-4-(3-
 (メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジ
 ン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (S)-1-シクロプロピルエチル(3R, 4R)-3-フルオロ-4-(3-(メチ
 ルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル
) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (S)-1-シクロプロピルエチル(3S, 4S)-3-フルオロ-4-(3-(メチ
 ルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル
) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-)-tert-ブチルcis-3-フルオロ-4-(3-(メチルカルバモイ
 ル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ)
 ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-)-cis-2-(トリフルオロメトキシ) エチル-3-フルオロ-4-(3-

10

20

30

40

50

(R) - 5 - (4 - (2 - シクロプロポキシエチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

(S) - 5 - (4 - (2 - シクロプロポキシエチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (cis - 4 - (2 - シクロプロポキシエチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

10

5 - (4 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) ベンジル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - (1 - ((4 - メトキシシクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (4 - (1 - オキソ - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

20

N - メチル - 5 - (4 - ((2 - モルホリノエチル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (4 - ((3 - モルホリノプロピル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

(R) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - メチル - 4 - (3 - プロピオニル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - メチル - 4 - (3 - プロピオニル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド;

30

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N, 2 - ジメチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - (2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

40

5 - (4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - モルホリノエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - (3 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - (2 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チ

50

エノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

1-(2-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R)-2-(メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S)-1-(2, 2-ジフルオロエトキシ) プロパン-2-イル) カルバメート;

(+/-)-trans-3-フルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル) カルバメート;

N-イソプロピル-7-(トリフルオロメチル)-5-(3-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)ピロリジン-1-イル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

7-シクロプロピル-N-エチル-5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

N-ブチル-7-シクロプロピル-5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

1-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル tert-ブチルカルバメート;

1-(3-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル tert-ブチルカルバメート;

1-(3-(3-クロロプロピル)カルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル tert-ブチルカルバメート塩酸塩;

2-(4-(3-アセトアミド-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルアセトアミド;

1-(3-アセトアミド-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1-(3-アセチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

メチル5-(4-(シクロプロピルメチル)カルバモイル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;

1-(3-(エチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1-(3-(シクロプロピルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

2-(4-(3-アセチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルアセトアミド;

1-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1-(3-(2-メトキシエチル)カルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

10

20

30

40

50

1- (3-プロピオニル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-シクロプロピルエチル) カルバメート;
1- (3- (1-ヒドロキシプロピル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - 1-シクロプロピルエチル) カルバメート;

tert-ブチル-7- (3-アセチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート;

1- (7- (3-アセチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) -3-メチルブタン-1-オン;

1- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-クロロアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (3-クロロアゼチジン-1-カルボニル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-クロロアゼチジン-1-カルボキシレート;

(+/-) -trans-1- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -3-フルオロピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

7-シクロプロピル-5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

7-エチル-5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

7-クロロ-5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル) -7-メトキシ-N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

7- (ジフルオロメチル) -5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

7- (ジメチルアミノ) -5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

1- (7-クロロ-3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1- (7- (ジメチルアミノ) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルシクロプロピルカルバメート;

10

20

30

40

50

1- (7-メトキシ-3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) アゼチジン-3-イル (シクロプロピルメチル) カルバメートトリフルオロ酢酸塩

5- (3- (2, 2-ジエトキシエトキシ) アゼチジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (3- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) アゼチジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

5- (3- (2- (シクロプロピルメトキシ) エトキシ) アゼチジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

(1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) アゼチジン-3-イル) メチル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

(1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) アゼチジン-3-イル) メチル (1-シアノプロパン-2-イル) カルバメート;

5- (3- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) アミノ) ピロリジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (3- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエトキシ) ピロリジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (3- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソエチル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (3- (3- (tert-ブチル) ウレイド) ピロリジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (3- (5-イソプロピルオキサゾール-2-イル) メチル) アミノ) ピロリジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

N-メチル-5- (3- (4-メチルチアゾール-2-イル) メチル) アミノ) ピロリジン-1-イル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピロリジン-3-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

5- (4- (2- (シクロプロピルアミノ) -2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド塩化水素;

5- (4- (3- (tert-ブチル) ウレイド) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (3, 3-ジメチル-2-オキソブチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (1- (シクロプロピルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルtert-ブチルカルバメート;

10

20

30

40

50

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルシクロプロピルカルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメートトリフルオロ酢酸塩

(+/-) - cis - 1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-3, 4-ジイルビス (シクロプロピルメチル) カルバメート);

(+/-) - cis - 4-ヒドロキシ-1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-3-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

(+/-) - cis - 3-ヒドロキシ-1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) カルバメート;

(+/-) - cis - 3-メトキシ-1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-シアノアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-シアノモルホリン-4-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1, 4-ジオキサ-2-イル) メチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (5-フルオロピリジン-3-イル) カルバメートトリフルオロ酢酸塩

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-クロロアゼチジン-1-カルボキシレート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルジイソプロピルカルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルオキセタン-3-イルカルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル シクロプロピルカルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - 1-シクロプロピルエチル) カルバメート;

(3R, 4R) - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

(3S, 4S) - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (3-フルオロシクロブチル) カルバメート;

(+/-) - cis - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル シクロプロピルカルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2- (トリフルオロメトキシ) エチル) カルバメート;

(3R, 4R) - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルシクロプロピルカルバメート;

(3S, 4S) - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルシクロプロピルカルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2- (トリフルオロメトキシ) エチル) カルバメート;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3- (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

2-シアノエチル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

3-シアノシクロブチル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

1-シアノプロパン-2-イル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメ

10

20

30

40

50

ート；

4-メチル-N-(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン-2-カルボキサミド；

1-メトキシプロパン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

1, 3-ジメトキシプロパン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

(1, 4-ジオキサン-2-イル)メチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

オキセタン-3-イルメチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

1-メチルピロリジン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメートトリフルオロ酢酸塩

オキセタン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

4-メチルペンタン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

(S)-1-シクロプロピルエチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

(R)-1-シクロプロピルエチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメートトリフルオロ酢酸塩

1-シクロプロピルプロパン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

N-メチル-5-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(4, 5-ジメチルオキサゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(5-イソプロピルオキサゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]

10

20

30

40

50

] ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-(1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-(1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(1-(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-(1-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-(2-メチルチアゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(シクロプロピルアミノ)エチル)スルホニル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩；

5-(4-(2-イソプロポキシエチル)スルホニル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)スルホニル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(シクロプロピル(メチル)アミノ)エチル)スルホニル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)スルホニル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)ピペラジン-

10

20

30

40

50

1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

5-(4-(tert-ブチルスルフィニル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(シクロプロピルメチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

5-(4-(2-イソプロポキシエトキシ) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ) -3-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(3-ホルムアミドプロピル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(2-(ビス(シクロプロピルメチル) アミノ) エチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(3-(シクロプロパンカルボキサミド) プロピル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

5-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ) エトキシ) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル) エチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(4-イソプロピルモルホリン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

メチル 5-(4-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;

5-(4-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロポキシ) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) メトキシ) ピペリジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

(S)-1-シクロプロピルエチル 7-(3-(メチルカルバモイル) -7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

シクロプロピル 7- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート;

オキセタン-3-イル 7- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート;

イソプロピル 7- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート;

5- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

10

tert-ブチル 4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

5- (1- (1- (シクロプロピルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

N-メチル-5- (1- (4-メチルチアゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド塩化水素;

20

(S) -1-シクロプロピルエチル 4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

4-メチルペンタン-2-イル 4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) シクロヘキサ-3-エン-1-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

2-シクロプロピルエチル 4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

30

tert-ブチル (3S, 4S) -3, 4-ジヒドロキシ-4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2-シクロプロピル-2-オキソエチル 4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) シクロヘキシル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

40

tert-ブチル 6- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 2- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 6- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

50

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 2- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボキシレート;

tert-ブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) チオ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) スルフィニル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) スルホニル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

5- (4- (2- (シクロプロピルアミノ) -2-オキソエトキシ) フェニル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

(1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -1H-イミダゾール-4-イル) メチル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

tert-ブチル 3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

5- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メトキシ) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

5- ((1- (シクロプロピルカルバモイル) アゼチジン-3-イル) メトキシ) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル 3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

5- ((1- ((シクロプロピルメチル) カルバモイル) ピロリジン-3-イル) オキシ) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル (R) -3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

(R) -5- ((1- ((シクロプロピルメチル) カルバモイル) ピロリジン-3-イル) オキシ) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル (S) -3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

(S) -5- ((1- ((シクロプロピルメチル) カルバモイル) ピロリジン-3-イル) オキシ) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

シクロプロピルメチル (S) -3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

1-メトキシプロパン-2-イル (3S) -3- ((3- (メチルカルバモイル) -7-

10

20

30

40

50

(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

1-シアノエチル (3R) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル (S) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-4- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

10

2-(トリフルオロメトキシ) エチル (S) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

イソプロピル (S) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

(S) -1-シクロプロピルエチル (S) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

20

3-(トリフルオロメトキシ) プロピル (S) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

2, 2, 2-トリフルオロエチル (S) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル (+/-) -trans-3-フルオロ-4- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル (+/-) -trans-3-フルオロ-4- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

30

シクロプロピルメチル (+/-) -trans-3-フルオロ-4- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

2-シクロプロピルエチル (S) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル (+/-) -cis-3-フルオロ-4- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

40

シクロプロピルメチル (+/-) -cis-3-フルオロ-4- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル (+/-) -cis-3-フルオロ-4- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

3, 3, 3-トリフルオロプロピル (S) -3- ((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

50

(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル(3S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

4, 4, 4-トリフルオロブチル(S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル(+/-)-trans-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-ホルノピロリジン-1-カルボキシレート;

(5-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)メチル(S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(R)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル(+/-)-trans-3-(ジメチルアミノ)-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(+/-)-trans-3-(ジメチルアミノ)-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル(S)-3-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル(+/-)-trans-3-メトキシ-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(+/-)-trans-3-メトキシ-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(S)-3-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

5-((1-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル(+/-)-cis-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート;

イソプロピル(+/-)-cis-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート;

tert-ブチル(+/-)-endo 7-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(+/-)-endo 7-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

tert-ブチル (+/-) -exo-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート;

tert-ブチル (+/-) -endo-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

5-(4-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

10

tert-ブチル 4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル (+/-) -exo-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート;

6-クロロ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

20

6-クロロ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-2-メトキシ-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

[1-[6-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-(シクロプロピルメチル)カルバメート;

[1-[6-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]カルバメート;

[1-[6-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-シクロプロピルカルバメート;

30

[1-[6-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-シクロプロピルカルバメート;

tert-ブチル N-[1-[3-(イソプロピルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]ピロリジン-3-イル]カルバメート;

N-イソプロピル-2-[4-[3-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド;

40

N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-イソプロピル-2-[4-[3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド;

2-[4-[3-(1-ヒドロキシプロピル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3

50

， 2 - b] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - N - イソプロピル - アセトアミド；

N - イソプロピル - 2 - [4 - [3 - プロパノイル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] アセトアミド；

2 - [4 - [3 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - N - イソプロピル - アセトアミド；

N - イソプロピル - 2 - [4 - [3 - (メトキシメチル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] アセトアミド；

N - イソプロピル - 2 - [4 - [3 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル] アセトアミド；

[1 - [3 - プロパノイル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] N - (シクロプロピルメチル) カルバメート；

[1 - [3 - (トリジュウテリオメチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] N - シクロプロピルカルバメート；

7 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 5 - [4 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソ - エチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

[1 - [7 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 3 - (メチルカルバモイル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] N - (シクロプロピルメチル) カルバメート塩酸塩；

[1 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] N - イソプロピルカルバメート；

5 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ペンタ - 2 - イノキシ) アゼチジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - [3 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) アゼチジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

メチル 5 - [3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

5 - [3 - [[(1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - [3 - (2 - イソプロポキシエチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - [3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) ピロリジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピロリジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

メチル 5 - [4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

5 - [4 - [2 - [(2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

[1 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b]] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] N - (2 - メトキシ - 2 - メチル - プロピル

10

20

30

40

50

) カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (シクロプロピルメチル) カルバメート塩酸塩；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (2, 2-ジフルオロ-1-メチルエチル) カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (2-フルオロ-1-メチルエチル) カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N-テトラヒドロフラン-3-イルカルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (オキセタン-3-イル) カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (3-メチルオキセタン-3-イル) カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3-メチルチオモルホリン-4-カルボキシレート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3-メチル-1-オキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボキシレート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボキシレート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S) - 1-メチル-2-メチルスルファニルエチル] カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S) - 1-メチル-2-メチルスルフィニルエチル] カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S) - 1-メチル-2-メチルスルホニルエチル] カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (1, 1-ジオキソチオラン-3-イル) カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3- (3-ピリジルオキシ) アゼチジン-1

10

20

30

40

50

ーカルボキシレート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3- (2-ピリジル) アゼチジン-1-カルボキシレート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (1-シクロプロピル-1-ジウテリオ-エチル) カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (1-ジウテリオ-1-メチル-エチル) カルバメート；

10

[2, 2, 6, 6-テトラジウテリオ-1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N-シクロプロピルカルバメート；

[2, 2, 6, 6-テトラジウテリオ-1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N-イソプロピルカルバメート；

[(1R, 5S) - 8- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] N-シクロプロピルカルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S) - 2, 2-ジジウテリオ-1-メチル-2- (トリジウテリオメトキシ) エチル] カルバメート；

20

[(1R, 5S) - 8- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] N-シクロプロピルカルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1R) - 2-フルオロ-1-メチル-エチル] カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S) - 2-フルオロ-1-メチル-エチル] カルバメート；

30

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [シクロプロピル (ジジウテリオ) メチル] カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エチル] カルバメート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 6-ヒドロキシ-8-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート；

40

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 6- [(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エチル) アミノ] - 8-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート；

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート；

[2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エチル] N- [1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] カルバメート；

50

5 - [4 - [(2 - エチルチアゾール - 4 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - [4 - [(4 - メチル - 2 - チエニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - [4 - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - (イソブチルカルバモイル) - 1 - ピペリジル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

10

5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - ペンチル) ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - [1 - (4, 4 - ジメチル - 5 H - オキサゾール - 2 - イル) エチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロポキシ - プロピル) ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

20

5 - [4 - (2 - イソプロポキシエチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - (3 - tert - ブトキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - (3 - イソプロポキシピロリジン - 1 - イル) - 1 - ピペリジル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ペンタ - 2 - イニル) ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

30

5 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - 1 - ピペリジル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - (5 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘキサ - 1, 3 - ジイニル) - 1 - ピペリジル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ペンタ - 2 - イノキシ) - 1 - ピペリジル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

40

[1, 1 - ジメチル - 4 - [[1 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ピペリジル] オキシ] ブタ - 2 - イニル] アセテート;

5 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘキサ - 1, 3 - ジイニル) - 1 - ピペリジル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

50

5 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロポキシ) - 4 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2 - ヒドロキシ - 4 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - [6 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 8 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 - [6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル) アミノ] - 8 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル] チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 ;

tert - ブチル 2 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボキシレート ;

tert - ブチル 7 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボキシレート ;

5 - [6 - (2 - tert - ブトキシアセチル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - [2 - (2 - tert - ブトキシアセチル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

tert - ブチル 2 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボキシレート ;

5 - [7 - (2 - tert - ブトキシアセチル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - [2 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソ - エチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - メチル - 5 - [2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - [2 - (シクロプロピルメチルカルバモイル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

シクロプロピルメチル 7 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボキシレート ;

N - メチル - 5 - [2 - [(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - メチル - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b]

10

20

30

40

50

ピリジン-3-カルボキサミド；

5-[2-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)アセチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-[2-[2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]アセチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-[2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩；

N-メチル-5-[2-[2-(トリフルオロメトキシ)アセチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-[2-(2-メトキシプロパノイル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)7-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート；

N-メチル-5-[6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-[2-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパノイル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)4-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート；

tert-ブチル7-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート；

2-(トリフルオロメトキシ)エチル4-[1-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート；

2-(トリフルオロメトキシ)エチル7-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート；

メチル5-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート；

メチル5-[(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート；

メチル5-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチルアミノ]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート；

5-[2-(2-イソプロピルチアゾール-4-イル)エチルアミノ]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

メチル5-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)エチニル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート；

10

20

30

40

50

tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-[2-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]エチニル]ピペリジン-1-カルボキシレート;

[(1S)-1-シクロプロピルエチル]3-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]オキシメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル6-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]オキシ-8-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル2-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]オキシ-4-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート;

N-メチル-5-[5-[3-(3-ピリジル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-フリル]-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-[4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-[6-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ピリジル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-[6-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)-3-ピリジル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;トリフルオロ酢酸塩;

5-[6-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル]-3-ピリジル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;トリフルオロ酢酸塩;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(1-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル2-メチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-シクロプロピルプロパン-2-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(R)-(1-シクロプロピルプロパン-2-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(オキセタン-3-イルメチル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル((3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メチル)カルバメート;

10

20

30

40

50

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((3-フルオロオキセタン-3-イル) メチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R) - 2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - 2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

10

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 5, 8-ジオキサ-2-アザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボキシレート;

20

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2S) - 3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2S, 3S) - 3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート;

シクロプロピルメチル 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-フルオロエチル) カルバメート;

30

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2, 2-ジフルオロエチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (メチル-d3) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (3-メトキシシクロブチル) カルバメート;

(+/-) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1r, 3r) - 3-シアノシクロブチル) カルバメート;

40

(+/-) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1s, 3s) - 3-シアノシクロブチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (3-エトキシシクロブチル) カルバメート;

(+/-) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1r, 3r) - 3- (メチルスルホニル) シクロブチル) カルバメート;

(+/-) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1s, 3s) - 3- (メチ

50

ルスルホニル) シクロブチル) カルバメート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 - オキサスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) カルバメート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) カルバメート ;

シクロプロピル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (S) - (1 - (オキセタン - 3 - イル) エチル) カルバメート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (R) - (1 - (オキセタン - 3 - イル) エチル) カルバメート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - メトキシ - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル [1, 3' - ビアゼチジン] - 1' - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2' S, 3' S) - 2' - メチル - [1, 3' - ビアゼチジン] - 1' - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - シアノ - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 6 - (シアノメチル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 R) - 3 - (シアノメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - (シアノメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 1 - メチル - 1, 6 - ジアザスピロ [3. 3]

10

20

30

40

50

] ヘプタン-6-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-ペンタ-3-イン-2-イルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(R)-ペンタ-3-イン-2-イルカルバメート;

(2S, 3S)-1, 2-ジメチルピロリジン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

(S)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル6-メチル-1, 6-ジアザスピロ[3. 3]

] ヘプタン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(2S, 3R)-2-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサ-3-イン-2-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(R)-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサ-3-イン-2-イル)カルバメート;

1-メチルアゼチジン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

イソプロピル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

2, 2-ジフルオロエチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

1-(1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル)アゼチジン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

メチル-d₃(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

2-フルオロエチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

1-フルオロプロパン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

(+/-)-cis-(1s, 3s)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチルオキセタン-3-イルカルバメート;

(1s, 3s)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル1-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプ

10

20

30

40

50

タン-6-カルボキシレート；

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル((S)-1-(S)-オキセタン-2-イル)エチル)カルバメート；

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル((R)-1-(S)-オキセタン-2-イル)エチル)カルバメート；

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(2S,3R)-3-シアノ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート；

(S)-1-(S)-オキセタン-2-イル)エチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

(S)-1-(R)-オキセタン-2-イル)エチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；

(+/-)-cis-(1s,3s)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチルイソプロピルカルバメート；

(+/-)-cis-(1s,3s)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート；

(+/-)-cis-(1s,3s)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート；

(+/-)-cis-(1s,3R)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル((S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル)カルバメート；

(+/-)-cis-(1s,3s)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート；

4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート；

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート；

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート；

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート；

(+/-)-trans-3-フルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート；

(+/-)-cis-3-フルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート；

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]

10

20

30

40

50

ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 1-シクロプロピル-1, 6-ジアザスピロ
[3.3] ヘプタン-6-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 1-エチル-1, 6-ジアザスピロ [3.3]
] ヘプタン-6-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-
1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレート;

(+/-)-trans-2-(トリフルオロメトキシ) エチル 3-メチル-4-(3-
(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン
-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(+/-)-cis-2-(トリフルオロメトキシ) エチル 3-メチル-4-(3-
(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5
-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル (R)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-
(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジ
ン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル (S)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-
(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジ
ン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 2, 2-ジメチル-4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリ
フルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-
カルボキシレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル 4-(3-(メチルカルバ
モイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキ
シ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(R)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル 4-(3-(メチルカルバ
モイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキ
シ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-2-(トリフルオロメトキシ) プロピル 4-(3-(メチルカルバモイル)-
7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリ
ジン-1-カルボキシレート;

(R)-2-(トリフルオロメトキシ) プロピル 4-(3-(メチルカルバモイル)-
7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリ
ジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル 6-(3-(メチルカルバ
モイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキ
シ)-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル (S)-3-(3-(メチ
ルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イ
ル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

(3S, 4S)-3-メチル-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロ
メチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル イソプロピル
カルバメート;

(3R, 4R)-3-メチル-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロ
メチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-(トリフ
ルオロメトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

(S)-2-(トリフルオロメトキシ) プロピル (S)-3-(3-(メチルカルバモ
イル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ
) ピロリジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

(R) - 2 - (トリフルオロメトキシ) プロピル (S) - 3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート;

(S) - 2 - (トリフルオロメトキシ) プロピル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

(R) - 2 - (トリフルオロメトキシ) プロピル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 2, 2 - ジメチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

(3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル イソプロピルカルバメート;

(3 R, 4 S) - 3 - メチル - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 3 - (トリフルオロメトキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート;

(S) - 1 - シアノプロパン - 2 - イル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

(S) - 1 - シアノプロパン - 2 - イル (2 R, 4 R) - 2 - メチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

(S) - 1 - シクロプロピルエチル (2 R, 4 R) - 2 - メチル - 4 - ((6 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル (2 R, 4 R) - 2 - メチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

2 - (フルオロメトキシ) エチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート; および

(S) - 1 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル (2 R, 4 R) - 2 - メチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、
からなる群から選択される化合物。

【請求項 18】

10

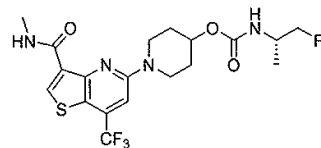
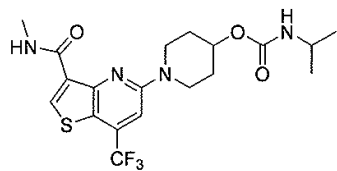
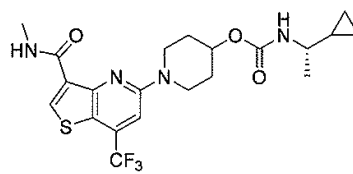
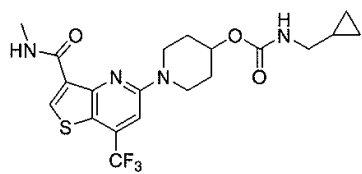
20

30

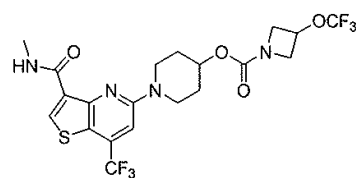
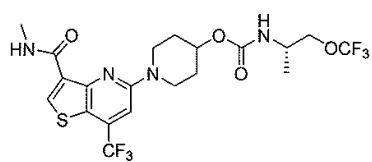
40

50

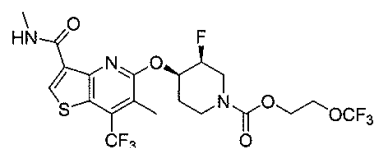
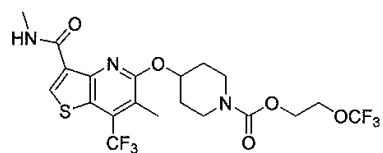
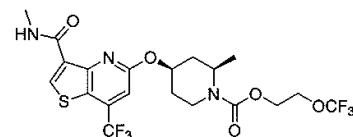
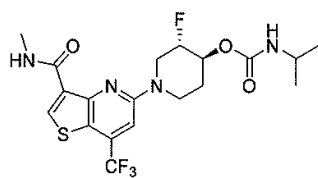
【化 10 - 1】



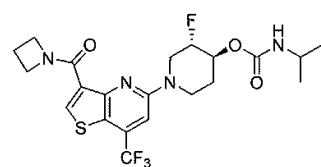
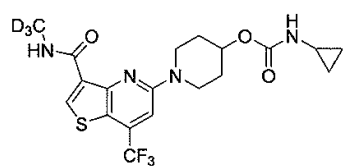
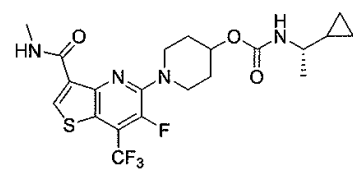
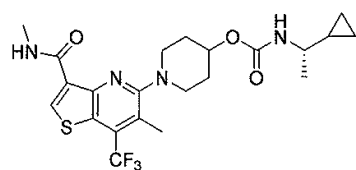
10



20



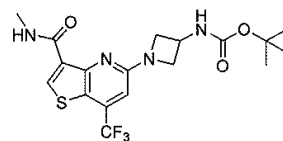
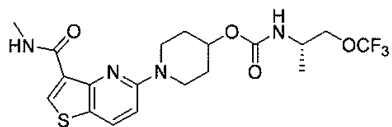
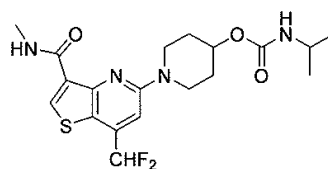
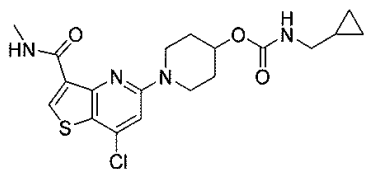
30



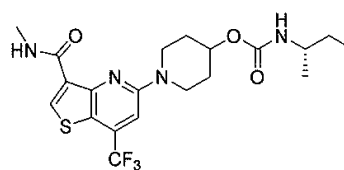
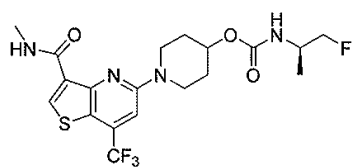
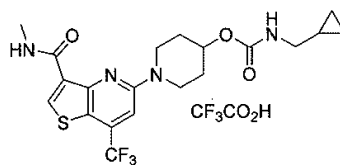
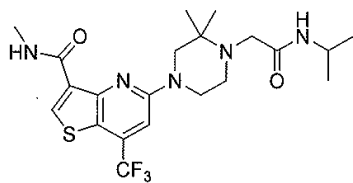
40

50

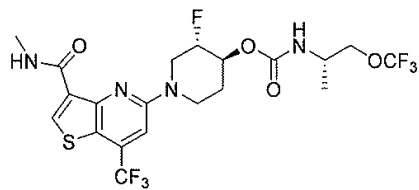
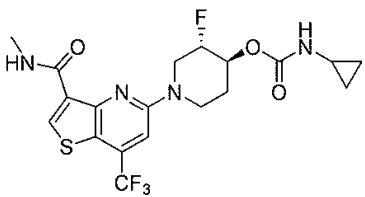
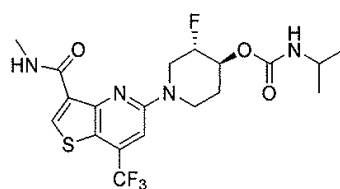
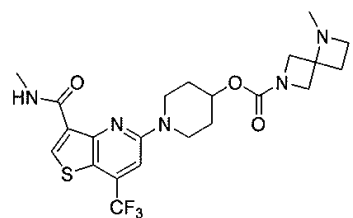
【化 10 - 2】



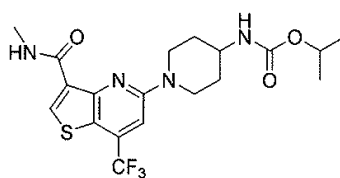
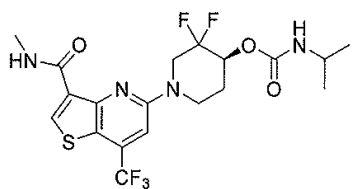
10



20



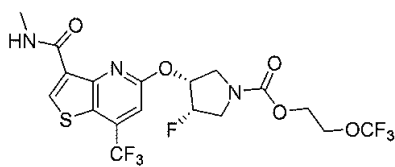
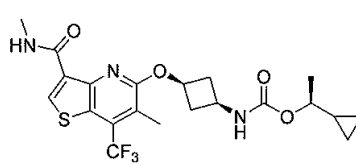
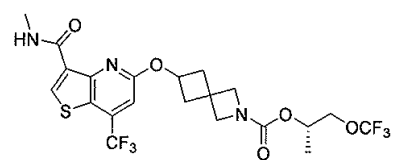
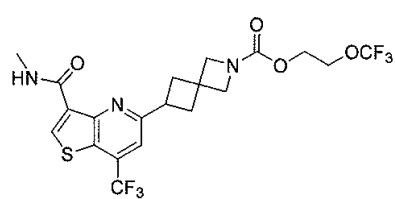
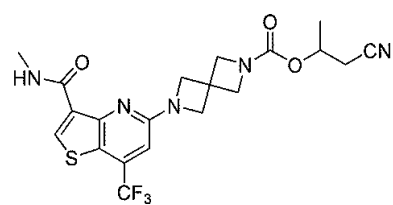
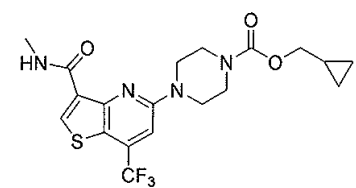
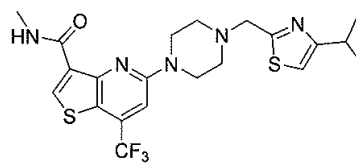
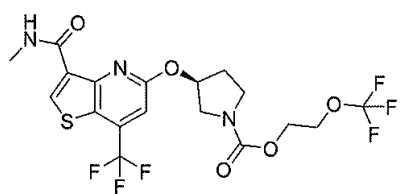
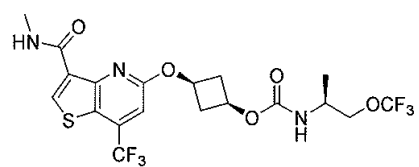
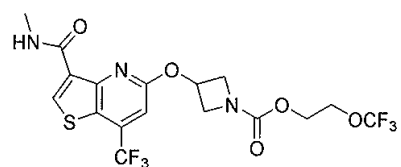
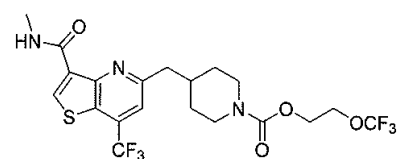
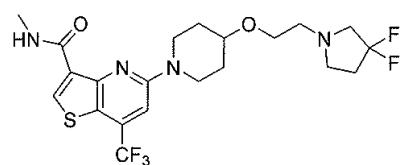
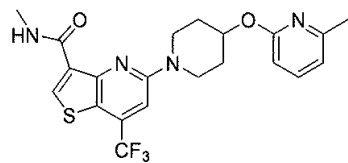
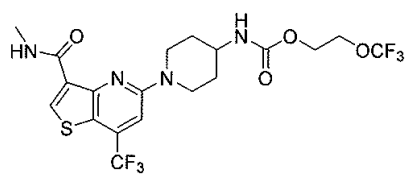
30



40

50

【化 10 - 3】



10

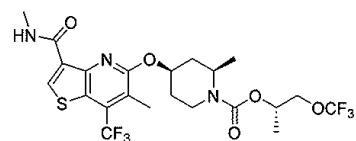
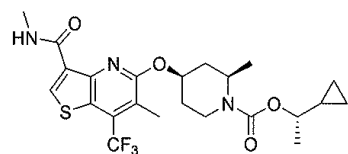
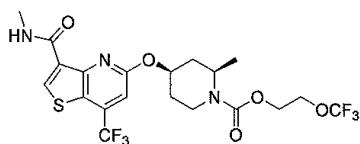
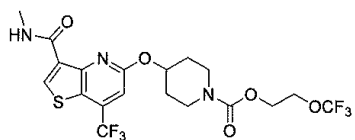
20

30

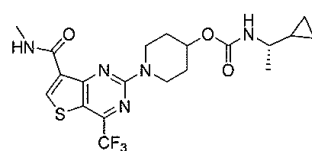
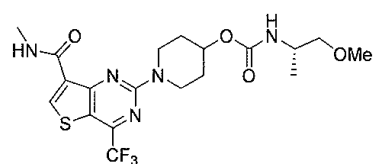
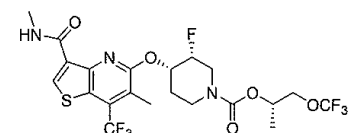
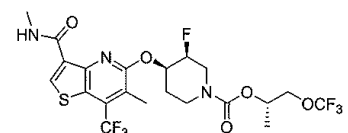
40

50

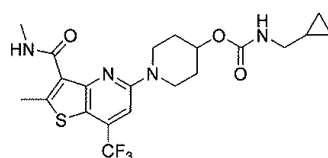
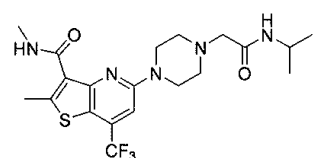
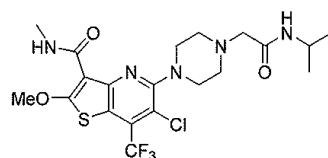
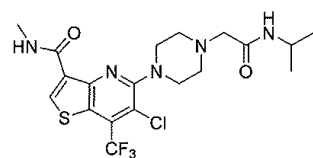
【化 10 - 4】



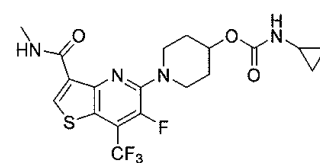
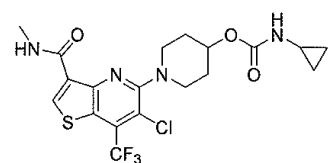
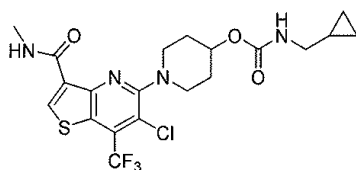
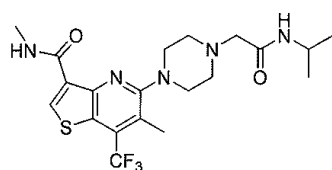
10



20



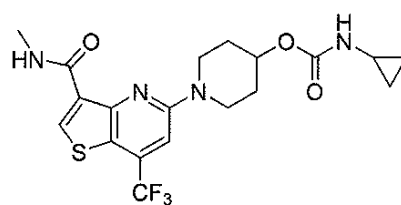
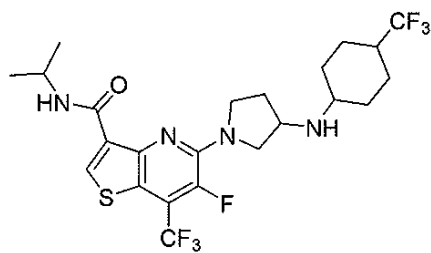
30



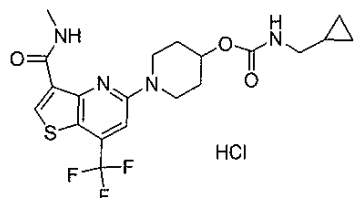
40

50

【化 10 - 5】



および



10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

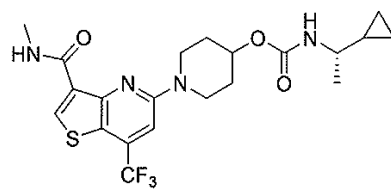
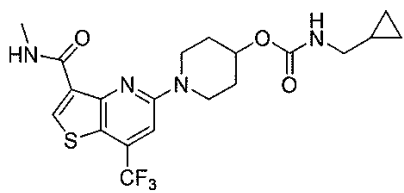
20

30

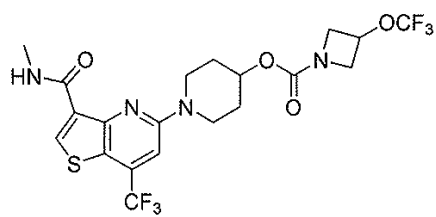
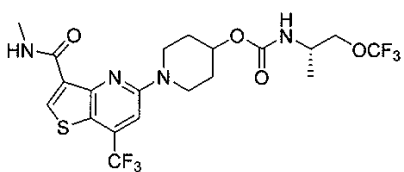
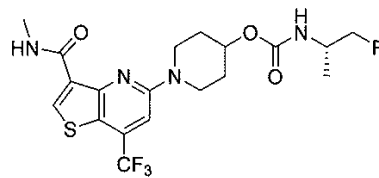
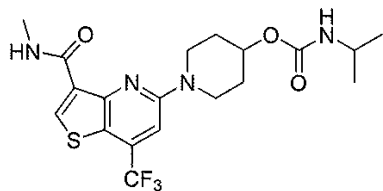
40

50

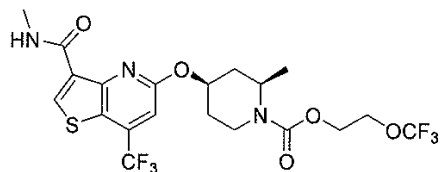
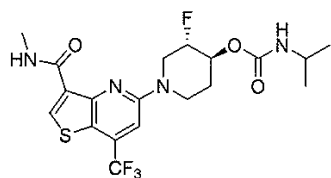
【化 1 1 - 1】



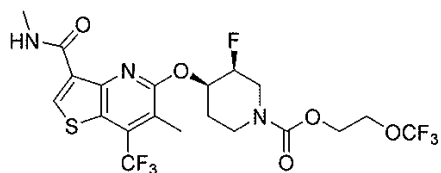
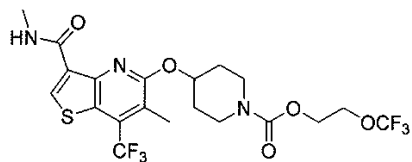
10



20



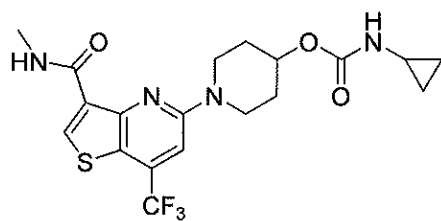
30



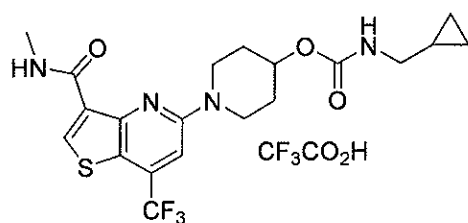
40

50

【化 1 1 - 2】



および



10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。
【請求項 2 0】

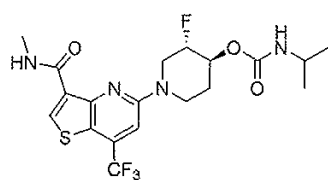
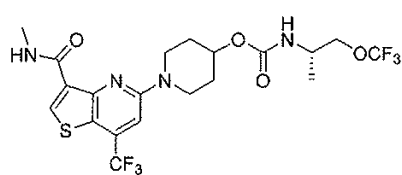
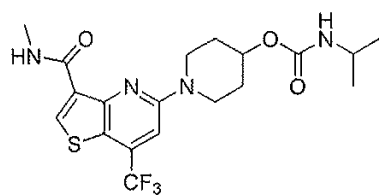
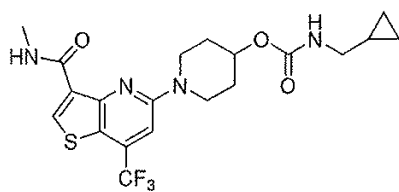
20

30

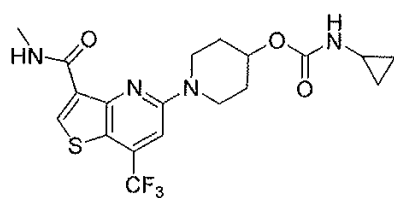
40

50

【化 1 2】



および



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

10

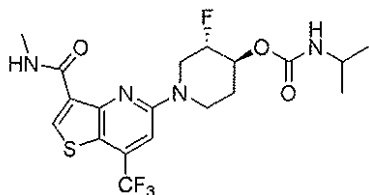
20

30

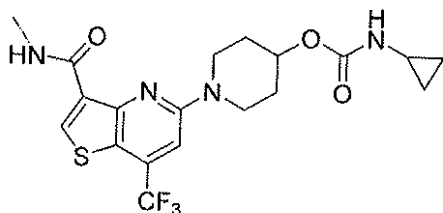
40

50

【化 1 3】



および



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 から 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的に有効な量を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 から 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的に有効な量の、リソソーム蓄積症治療用の医薬組成物の製造のための使用。

【請求項 2 4】

リソソーム蓄積症はクラッペ病（K D）である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

リソソーム蓄積症は異染性白質ジストロフィー（M L D）である、請求項 2 3 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

この出願は、その内容全体を本明細書に参照によって組み入れる、2 0 1 8 1 0 月 1 日に出願された米国仮出願第 6 2 / 7 3 9 , 4 0 5 号に対する優先権および利益を主張する国際出願である。

【背景技術】

【0 0 0 2】

UDP グリコシルトランスフェラーゼ 8（U G T 8）は、UDP-グリコシルトランスフェラーゼ酵素ファミリー内の酵素である。U G T 8 は、ガラクトシルセラミドの生合成において鍵となる酵素ステップであるガラクトースからセラミドへの転移を触媒する。これらの分子は、中枢および末梢神経系のミエリン膜の豊富なスフィンゴ脂質である。ガラクトセレブロシドは、その上、スフィンゴ糖脂質生合成経路において前駆体として働き、ガラクトセレブロシドをスルファチドに変換する酵素のセレブロシドスルホトランスフェラーゼによってさらに修飾される。スルファチドは、その上、二重層膜として軸索を囲む不可欠な絶縁鞘である、ミエリンの構成成分としての中枢神経系（C N S）および末梢神経系（P N S）の重要な構成成分である。スルファチドの不適切な再循環は、ミエリン構造の変更をもたらし、神経細胞間の電気インパルスの生理的伝達に影響し得る。

【0 0 0 3】

クラッペ病（K D）は、ガラクトシルセラミド（特定のガラクトセレブロシド）およびサイコシンが、ガラクトシルセラミダーゼ酵素における欠損により適切に分解されないり

ソソーム蓄積障害である。ガラクトシルセラミドおよびサイコシンの形成と分解との間のバランスの補正を可能にするため、UGT8の阻害によるスフィンゴ糖脂質の生合成の低減は、検証された治療的手法と考えられる。

【0004】

異染性白質ジストロフィー（MLD）は、3-O-スルホガラクトシルセラミドおよび3-O-スルホラクトシルセラミドを含めたスルファチドから3-Oエステル結合を加水分解するリソソームスルファターゼであるアリアルスルファターゼA（ASA）の欠損によって引き起こされる常染色体性劣性リソソーム蓄積障害である。MLDにおいて発現された欠損は、CNSおよびPNS内でスルファチドの蓄積を引き起こす。結果として得られたスルファチド蓄積の補正を可能にするため、UGT8（およびスルファチドの結果として得られた産生）の阻害を介するクラッベと同様の治療的手法が提案された。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

クラッベおよびMLDの両方で行われる認識および研究調査にもかかわらず、これらの致死性的および衰弱性の疾患のための治療法がない。したがって、治療の新たな化合物および新たな方法の同定が、患者におけるUGT8に関連したクラッベ、MLDならびに他の状態および疾患を処置するまたはその重症度を減らすための新たな方法と同様に必要とされる。

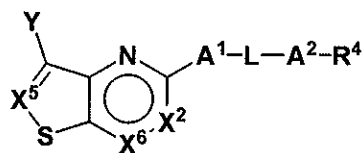
【課題を解決するための手段】

20

【0006】

一態様において、本出願は、式（I）：

【化1】



(I)

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを対象とし、式中：

(a) X^2 は、 CR^2 または N であり；

(b) X^5 は、 CR^7 または N であり；

(c) X^6 は、 CR^1 または N であり；

(d) Y は、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、ヘテロアリアルまたは $-S(O)_2NR^aR^b$ であり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたはヘテロアリアルは、 R^2 の 0 ～ 3 回の出現で置換されていることがあり；

(e) 各 R^a は、独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 9$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり；

40

(f) 各 R^b は、独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキルもしくは $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_1 \sim 4$ アルコキシであり；または Y が $-C(O)NR^aR^b$ である場合、 R^a および R^b は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、 R^x の 0 ～ 3 回の出現で置換されているヘテロシクロアルキル環を形成することができ、；

(g) R^7 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-S(O)_2-NR^aR^b$ —またはヘテロアリアルであり；

(h) R^1 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NH_3$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ アルキル)または $-N$

50

(C₁~4アルキル)₂、C₃~9シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで、各-NH(C₁~4アルキル)、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、R^xの0~5回の出現で置換されており；

(i) R²は、水素、ハロ、-OH、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシまたはC₃~9シクロアルキルであり；

(j) A¹は、結合、C₁~4アルキレン、-O-、-O-C₁~4アルキレン、-C₂~4アルケニレン、-C₂~4アルキニレン、-NR^a、-NR^a-C₁~4アルキレン-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)-O-または-O-C(O)-であり；

(k) Lは、アリール、ヘテロアリール、C₃~12シクロアルキル、3~12員のヘテロシクロアルキルまたは3~12員のヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、R^xの0~3回の出現で置換されていることがあり；

(l) A²は、結合、-O-、-NR^a-、-C₁~4-アルキル-NR^a-、-C(O)-、-C₁~4アルキル-C(O)-、-O-C(O)-、-C₁~4アルキル-O-C(O)-、-C(O)-O-、-C₁~4アルキル-C(O)-O-、-O-C(O)-O-、-S(O)₂-、-NR^a-S(O)-、-C₁~4-アルキル-NR^a-S(O)-、-NR^a-S(O)₂-、-C₁~4-アルキル-NR^a-S(O)₂-、-C(O)-NR^a-、-C₁~4アルキル-C(O)-NR^a-、-NR^a-C(O)-、-C₁~4-アルキル-NR^a-C(O)-、-O-C(O)-NR^a-、-C₁~4-アルキル-O-C(O)-NR^a-、-NR^a-C(O)-O-または-NR^a-C(O)-NR^a-、-NR^a-CH₂-C(O)-NR^a-、-O-CH₂-C(O)-NR^a-、-C(O)-O-CH₂-C(O)-、-C(O)-NR^a-CH₂-C(O)-であり；

(m) R⁴は、水素、-OH、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~9シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、R⁴の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、R⁵の0~5回の出現で置換されており；

(n) R⁵は、OH、ハロ、CO₂H、C₁~4アルキル、C₂~6アルキニル、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルキル、-O-C₁~4ハロアルキル、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、-S-C₁~4アルキル、-S(O)₂-C₁~4アルキル、-S(O)-C₁~4アルキル、-N(R^a)₂、-CH₂N(R^a)₂、-N(R^a)-S(O)-C₁~4アルキル、-N-(R^a)-S(O)₂-C₁~4アルキル、-NO₂、-CN、-CH₂CN、C₃~9シクロアルキル、-O-C₃~9シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~9シクロアルキル、-O-C₁~4アルキル-C₃~9シクロアルキル、-C₁~4アルキル-O-C₁~4ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-C₁~4アルキル-ヘテロシクロアルキル、アリール、-O-アリール、ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、C₁~4-アルキル-ヘテロアリール、アラルキルまたは-O-アラルキルであり、ここで、各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、R^wの0~3回の出現で置換されており；

(o) 各R^wは、独立して、ハロ、-OH、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキルまたは-C₁~4アルコキシであり；

(p) 各R^xは、独立して、ハロ、-OH、C₁~4アルキル、-C₁~4アルコキシ、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、-C(O)-N(R^a)₂、-O-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)₂、-CH₂N(R^a)₂、ヘテロシクロアルキル、-O-ヘテロシクロアルキル、-O-アリールまたは-O-ヘテロアリールであり；

(q) 各R^zは、独立して、水素、ハロ、-OH、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシまたはC₃~9シクロアルキルである。

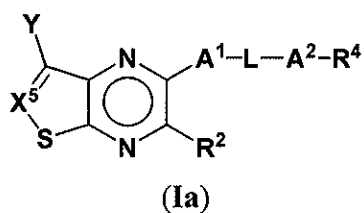
【0007】

本出願の各種実施形態は、本明細書に記載されている。各実施形態において特定されている構成は、他の特定されている構成と組み合わせられて、さらなる実施形態を提供し得ることが認識される。

【0008】

本開示の一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、下記に示されている式Ⅰaの化合物であり得る：

【化2】

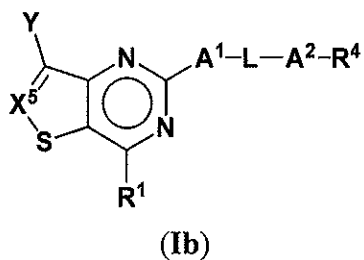


10

【0009】

本開示の一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、下記に示されている式Ⅰbの化合物であり得る：

【化3】

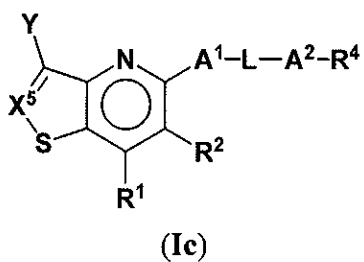


20

【0010】

本開示の一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、下記に示されている式Ⅰcの化合物であり得る：

【化4】

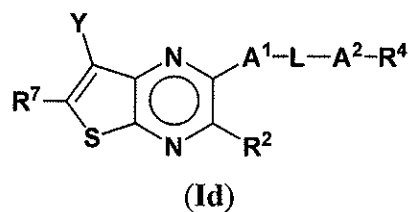


30

【0011】

本開示の一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、下記に示されている式Ⅰdの化合物であり得る：

【化5】



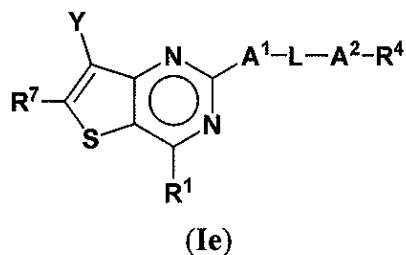
40

【0012】

50

本開示の一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、下記に示されている式Ⅰeの化合物であり得る：

【化6】

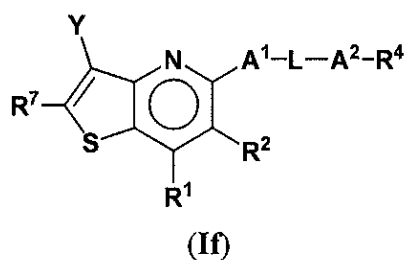


10

【0013】

本開示の一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、下記に示されている式Ⅰfの化合物であり得る：

【化7】

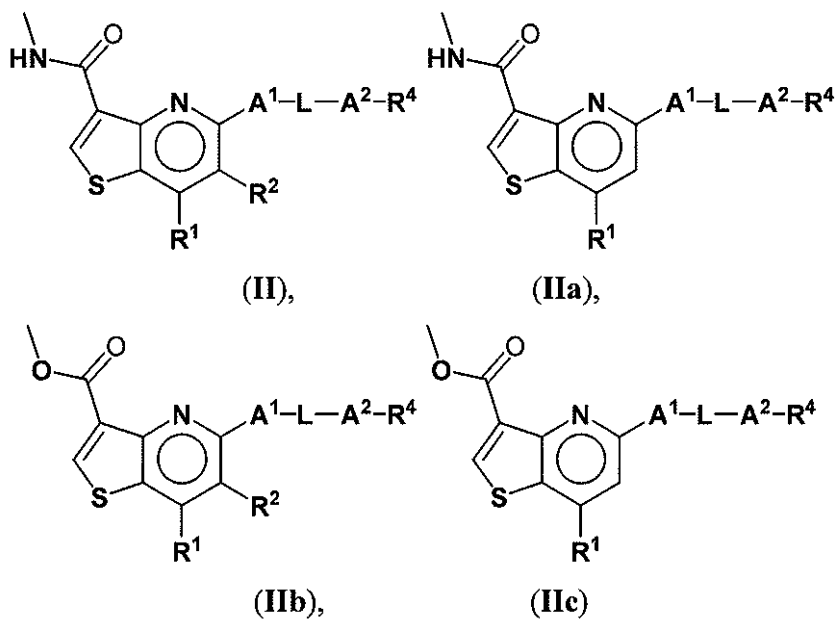


20

【0014】

本開示の一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、下記に示されている式Ⅱ、Ⅱa、ⅡbまたはⅡcの化合物であり得る：

【化8】



30

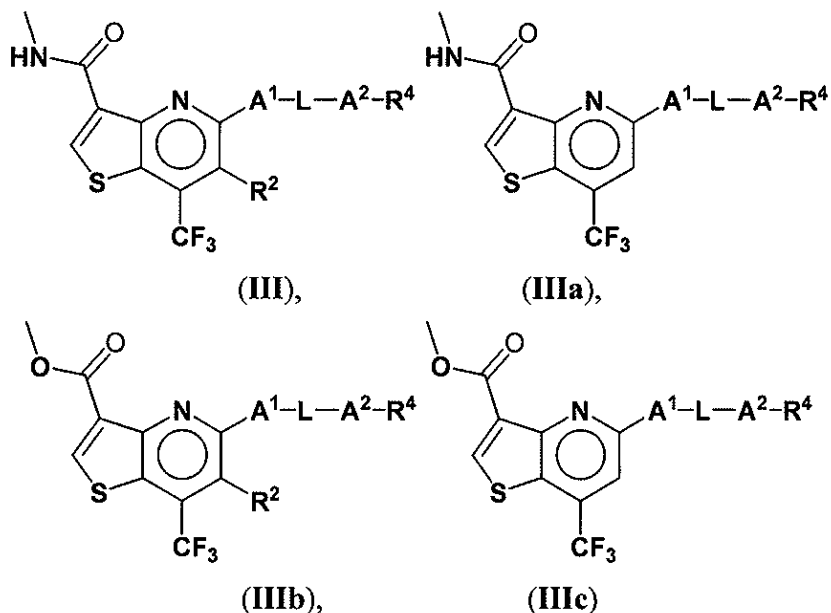
40

【0015】

本開示の一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、下記に示されている式Ⅲ、Ⅲa、ⅢbまたはⅢcの化合物であり得る：

50

【化 9】



10

【発明を実施するための形態】

20

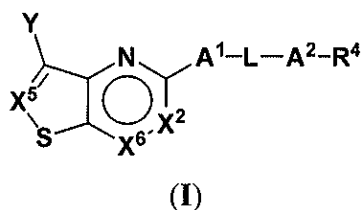
【0016】

本出願の実施形態の記載が続く。

【0017】

一態様において、本出願は、式 (I)：

【化 10】



30

の化合物（化合物 1）またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを対象とし、式中：

(a) X^2 は、 CR^2 または N であり；

(b) X^5 は、 CR^7 または N であり；

(c) X^6 は、 CR^1 または N であり；

(d) Y は、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、ヘテロアリールまたは $-S(O)_2NR^aR^b$ であり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたはヘテロアリールは、 R^z の 0 ～ 3 回の出現で置換されていることがあり；

40

(e) 各 R^a は、独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 9$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり；

(f) 各 R^b は、独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキルもしくは $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_1 \sim 4$ アルコキシであり；または Y が $-C(O)NR^aR^b$ である場合、 R^a および R^b は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、 R^x の 0 ～ 3 回の出現で置換されているヘテロシクロアルキル環を形成することができ；

(g) R^7 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-S(O)_2-NR^aR^b$ —またはヘテロアリールであり；

50

(h) R^1 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NH_3$ 、 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ または $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで、各 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、 R^x の 0 ～ 5 回の出現で置換されており；

(i) R^2 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり；

(j) A^1 は、結合、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-C_2 \sim 4$ アルケニレン、 $-C_2 \sim 4$ アルキニレン、 $-NR^a$ 、 $-NR^a-C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ または $-O-C(O)-$ であり；

(k) L は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、3 ～ 12 員のヘテロシクロアルキルまたは 3 ～ 12 員のヘテロシクロアルケニルであり、これらの各々は、 R^x の 0 ～ 3 回の出現で置換されていることがあり；

(l) A^2 は、結合、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^a-S(O)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-NR^a-S(O)-$ 、 $-NR^a-S(O)_2-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-NR^a-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-NR^a-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C(O)-NR^a-$ 、 $-NR^a-C(O)-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-NR^a-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-NR^a-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-O-C(O)-NR^a-$ 、 $-NR^a-C(O)-O-$ または $-NR^a-C(O)-NR^a-$ 、 $-NR^a-CH_2-C(O)-NR^a-$ 、 $-O-CH_2-C(O)-NR^a-$ 、 $-C(O)-O-CH_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^a-CH_2-C(O)-$ であり；

(m) R^4 は、水素、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 R^4 の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、 R^5 の 0 ～ 5 回の出現で置換されており；

(n) R^5 は、 OH 、ハロ、 CO_2H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CH_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N-(R^a)-S(O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 9$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_3 \sim 9$ シクロアルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル $-C_3 \sim 9$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-O-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-ヘテロシクロアルキル$ 、アリール、 $-O-$ アリール、ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、アラルキルまたは $-O-$ アラルキルであり、ここで、各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、 R^w の 0 ～ 3 回の出現で置換されており；

(o) 各 R^w は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $-C_1 \sim 4$ アルコキシであり；

(p) 各 R^x は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 4$ アルキル $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CH_2N(R^a)_2$ 、ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ アリールまたは $-O-$ ヘテロアリールであり；

(q) 各 R^z は、独立して、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_3 \sim 9$ シクロアルキルである。

【0018】

第1の態様の特別な実施形態において、本出願は、以下をさらに提供する：

1. 1 X^6 がNである化合物1。
1. 2 X^6 が CR^1 である、化合物1。
1. 3 X^2 がNである、化合物1、1. 1または1. 2。
1. 4 X^2 が CR^2 である、化合物1、1. 1または1. 2。
1. 5 X^2 が CR^2 であり、 X^6 がNである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか(式I a)。
1. 6 X^2 がNであり、 X^6 が CR^1 である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか(式I b)。
1. 7 X^2 が CR^2 であり、 X^6 が CR^1 である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか(式I c)。
1. 8 X^2 が CR^2 であり、 X^6 がNであり、 X^5 が CR^7 である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか(式I d)。
1. 9 X^2 がNであり、 X^6 が CR^1 であり、 X^5 が CR^7 である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか(式I e)。
1. 10 X^2 が CR^2 であり、 X^6 が CR^1 であり、 X^5 が CR^7 である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか(式I f)。
1. 11 R^2 が水素、 $C_1\sim 4$ アルキル(例えば、メチル)またはハロ(例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ)である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 12 R^2 が水素である、化合物1、または1. 1~1. 11のいずれか。
1. 13 R^2 がハロであり、場合により、 R^2 がフルオロ、クロロおよびブロモから選択される、化合物1、または1. 1~1. 11のいずれか。
1. 14 R^2 が $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合により、 R^2 がメチルである、化合物1、または1. 1~1. 11のいずれか。
1. 15 R^2 が $C_1\sim 4$ アルコキシであり、場合により、 R^2 がメトキシである、化合物1、または1. 1~1. 11のいずれか。
1. 16 R^2 が $C_3\sim 9$ シクロアルキルであり、場合により、 R^2 がシクロプロピルである、化合物1、または1. 1~1. 11のいずれか。
1. 17 R^2 がヒドロキシルである、化合物1、または1. 1~1. 11のいずれか。
1. 18 R^7 が $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合により、 R^7 がメチルである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 19 R^7 が水素である、化合物1、または1. 1~1. 17のいずれか。
1. 20 YがCNである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 21 Yが $-C(O)R^a$ である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 22 R^a が水素である、化合物1. 21。
1. 23 R^a が $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合により、 R^a がメチルであり、または R^a がエチルである、化合物1. 21。
1. 24 Yが $-NR^a-C(O)-R^b$ である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 25 R^a が水素であり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルキルまたは $C_1\sim 4$ アルコキシである、化合物1. 24。
1. 26 R^a が水素であり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合により、 R^b がメチルである、化合物1. 24。
1. 27 R^a が水素であり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルコキシであり、場合により、 R^b がメトキシであり、または R^b がセーフトキシである、化合物1. 24。
1. 28 Yが、 R^2 の0~3回の出現で置換されているヘテロアリールであり、例えば、Yが、 R^2 の0回の出現で置換されているヘテロアリールであり、またはYが、 R^2 の1回の出現で置換されているヘテロアリールであり、場合により、 R^2 のいずれか1つまたはそれ以上が同じまたは異なる、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 29 Yが、 R^2 の1回の出現で置換されているオキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)であり、場合により、Yが4-メチル-2-オキサゾリルまたは5-メチル-2

10

20

30

40

50

ーオキサゾリルである、化合物 1. 28。

1. 30 Y が $-C(O)OR^a$ である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

1. 31 R^a が水素である、化合物 1. 30、

1. 32 R^a が $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチルまたは *t*-ブチル）であり、場合により、Y が $-C(O)OMe$ である、化合物 1. 30。

1. 33 Y が、 R^2 の 0～3 回の出現で置換されている $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合により、 R^2 のいずれか 1 つまたはそれ以上が同じまたは異なる、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

1. 34 Y が、 R^2 の 0 回の出現で、または R^2 の 1 回の出現で置換されている $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチルまたはプロピル）であり、場合により、Y が、 R^2 の 0 回の出現で、または R^2 の 1 回の出現で置換されているメチルまたはプロピルである、化合物 1. 33。

1. 35 R^2 が $-OH$ であり、場合により、Y が 1-ヒドロキシプロピルである、化合物 1. 34。

1. 36 Y が $-C(O)NR^aR^b$ である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

1. 37 R^a が $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）であり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である、化合物 1. 36。

1. 38 R^a および R^b が、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、 R^x の 0～3 回の出現、場合により R^x の 0 回または 1 回の出現で置換されているヘテロシクロアルキル環を形成する、化合物 1. 36。

1. 39 R^a および R^b が、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、 R^x の 0 回もしくは 1 回の出現で置換されているアゼチジン環を形成する、または R^x の 0 回もしくは 1 回の出現で置換されているモルホリン環を形成する、化合物 1. 38。

1. 40 R^x がハロ（例えば、クロロ）である、化合物 1. 38 または 1. 39。

1. 41 R^x が $C_1\sim 4$ アルコキシ（例えば、メトキシ）である、化合物 1. 38 または 1. 39。

1. 42 R^x が $-O-$ ヘテロアリール（例えば、 $-O-2-$ ピリジル）である、化合物 1. 38 または 1. 39。

1. 43 R^a が水素であり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_3\sim 9$ シクロアルキルまたは $C_1\sim 4$ アルキル- $C_1\sim 4$ アルコキシである、化合物 1. 36。

1. 44 R^a が水素であり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルコキシ（例えば、メトキシ）である、化合物 1. 43。

1. 45 R^a が水素であり、 R^b が $C_3\sim 9$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である、化合物 1. 43。

1. 46 R^a が水素であり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルキル- $C_1\sim 4$ アルコキシ（例えば、2-メトキシエチル）である、化合物 1. 43。

1. 47 R^a が水素であり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたは *n*-ブチル）であり、場合により、 R^a が水素であり、 R^b がエチルであり、または R^a が水素であり、 R^b がイソプロピルであり、または R^a が水素であり、 R^b が *n*-ブチルであり、または R^a が水素であり、 R^b がメチルである、化合物 1. 43。

1. 48 X^2 が CR^2 であり、 X^6 が CR^1 であり、 X^5 が CR^7 であり、 R^7 が水素であり、Y が $-C(O)NR^aR^b$ であり、 R^a が水素であり、 R^b がメチルである、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか（式 I I）。

1. 49 R^2 が水素である、化合物 1. 48（式 I I a）。

1. 50 X^2 が CR^2 であり、 X^6 が CR^1 であり、 X^5 が CR^7 であり、 R^7 が水素であり、Y が $-C(O)OR^a$ であり、 R^a がメチルである、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか（式 I I b）。

1. 51 R^2 が水素である、化合物 1. 50（式 I I c）。

10

20

30

40

50

1. 52 R^1 が水素、ハロ、(例えば、クロロ)、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル(例えば、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル)である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 53 R^1 が水素である、化合物1. 52。

1. 54 R^1 がハロであり、場合により、 R^1 がクロロである、化合物1. 52。

1. 55 R^1 が $-OH$ である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 56 R^1 が $-NH$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)(例えば、 $-NHMe$)である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 57 R^1 が $-N$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)₂(例えば、 $-N(Me)_2$)である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 58 R^1 が、 R^x の0~3回の出現で置換されている $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり、場合により、 R^1 が、 R^x の0回の出現で置換されている $C_3 \sim 9$ シクロアルキルである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 59 R^1 が、 R^x の0回の出現で置換されているシクロプロピルまたはシクロペンチルである、化合物1. 58。

1. 60 R^1 が、 R^x の0~3回の出現で置換されているヘテロシクロアルキル(例えば、アゼチジニル)である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 61 R^1 が、 R^x の0~3回の出現で置換されているアゼチジニルであり、場合により、 R^1 が、 R^x の0回または2回の出現で置換されているアゼチジニルである、化合物1. 60。

1. 62 各 R^x が独立してハロ(例えば、フルオロ)であり、例えば、 R^1 が2, 2-ジフルオロアゼチジニルである、化合物1. 58~1. 61のいずれか。

1. 63 R^1 が $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、メチル、イソプロピルまたは t -ブチル)であり、場合により、 R^1 がメチルであり、または R^1 がイソプロピルであり、または R^1 が t -ブチルである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 64 R^1 が $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、場合により、 R^1 がメトキシである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 65 R^1 が $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ(例えば、ジフルオロメトキシまたは2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)であり、場合により、 R^1 がジフルオロメトキシであり、または R^1 が2, 2, 2-トリフルオロエトキシである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 66 R^1 が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルであり、場合により、 R^1 がトリフルオロメチルまたはジフルオロメチルまたは1, 1-ジフルオロエチルである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 67 X^2 が CR^2 であり、 X^6 が CR^1 であり、 R^1 がトリフルオロメチルであり、 X^5 が CR^7 であり、 R^7 が水素であり、 Y が $-C(O)NR^aR^b$ であり、 R^a が水素であり、 R^b がメチルである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか(式II I)。

1. 68 R^2 が水素である、化合物1. 67(式II I a)。

1. 69 X^2 が CR^2 であり、 X^6 が CR^1 であり、 R^1 がトリフルオロメチルであり、 X^5 が CR^7 であり、 R^7 が水素であり、 Y が $-C(O)OR^a$ であり、 R^a がメチルである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか(式II I b)。

1. 70 R^2 が水素である、化合物1. 69(式II I c)。

1. 71 A^1 が $-O-$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキレン、結合、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $C_2 \sim 4$ アルキニレン、 $-NR^a-$ または $-NR^a-C_1 \sim 4$ アルキレンである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 72 A^1 が結合、 $-O-$ 、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキレンまたは $C_1 \sim 4$ アルキレンである、化合物1. 71。

1. 73 A^1 が結合または $-O-$ である、化合物1. 72。

1. 74 A^1 が結合である、化合物1. 73。

10

20

30

40

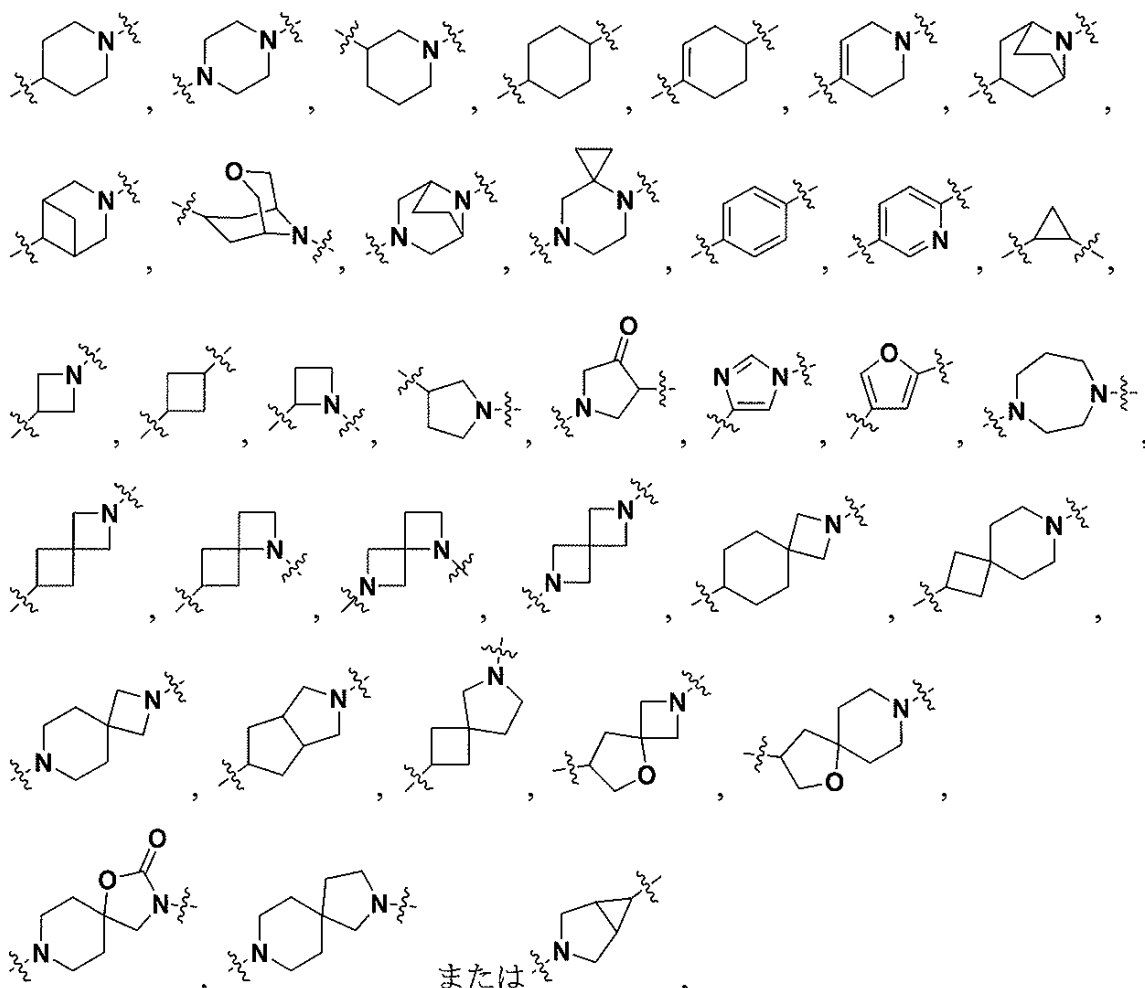
50

1. 75 A¹が-O-である、化合物1. 73。
1. 76 A¹がC₁~₄アルキレンであり、場合により、A¹が-CH₂-または-CH(CH₃)-である、化合物1. 72。
1. 77 A¹が-O-C(O)-である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 78 A¹が-S-であり、またはA¹が-S(O)₂-であり、またはA¹が-S(O)-である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 79 A¹がC₂~₄アルキニレンであり、場合により、A¹が-C≡C-または-C≡C-CH₂-である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 80 A¹が-NR^a-である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 81 A¹が-NR^a-C₁~₄アルキレン-である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 82 A¹が-NR^a-CH₂-である、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 83 Lがアリールまたはヘテロアリールであり、各々が、R^xの0~3回の出現で場合により置換されている、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 84 Lが、R^xの0~3回の出現で場合により置換されているC₃~₁₂シクロアルキルである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。
1. 85 Lが、R^xの0~3回の出現で場合により置換されている、3~12員のヘテロシクロアルキルまたは3~12員のヘテロシクロアルケニルである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

【 0 0 1 9 】

1. 86 Lが、以下から選択され：

【化 1 1】



または

この L 部分の各々が、 R^x の 0 ～ 5 回の出現で置換されている、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

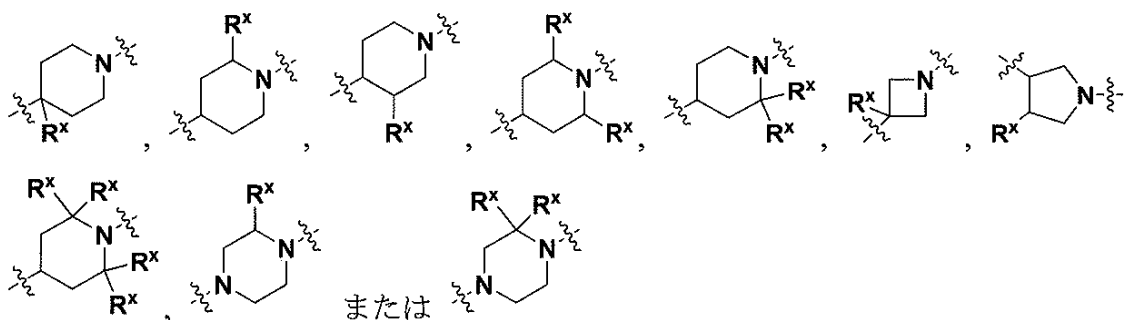
【0020】

1. 87 L が、 R^x の 1 回の出現で、または R^x の 2 回の出現で、または R^x の 3 回の出現で、または R^x の 4 回の出現で置換されている、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0021】

1. 88 L が、以下のいずれか 1 つから選択される：

【化 12】



化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0022】

1. 89 L が、以下のいずれか 1 つから選択される：

10

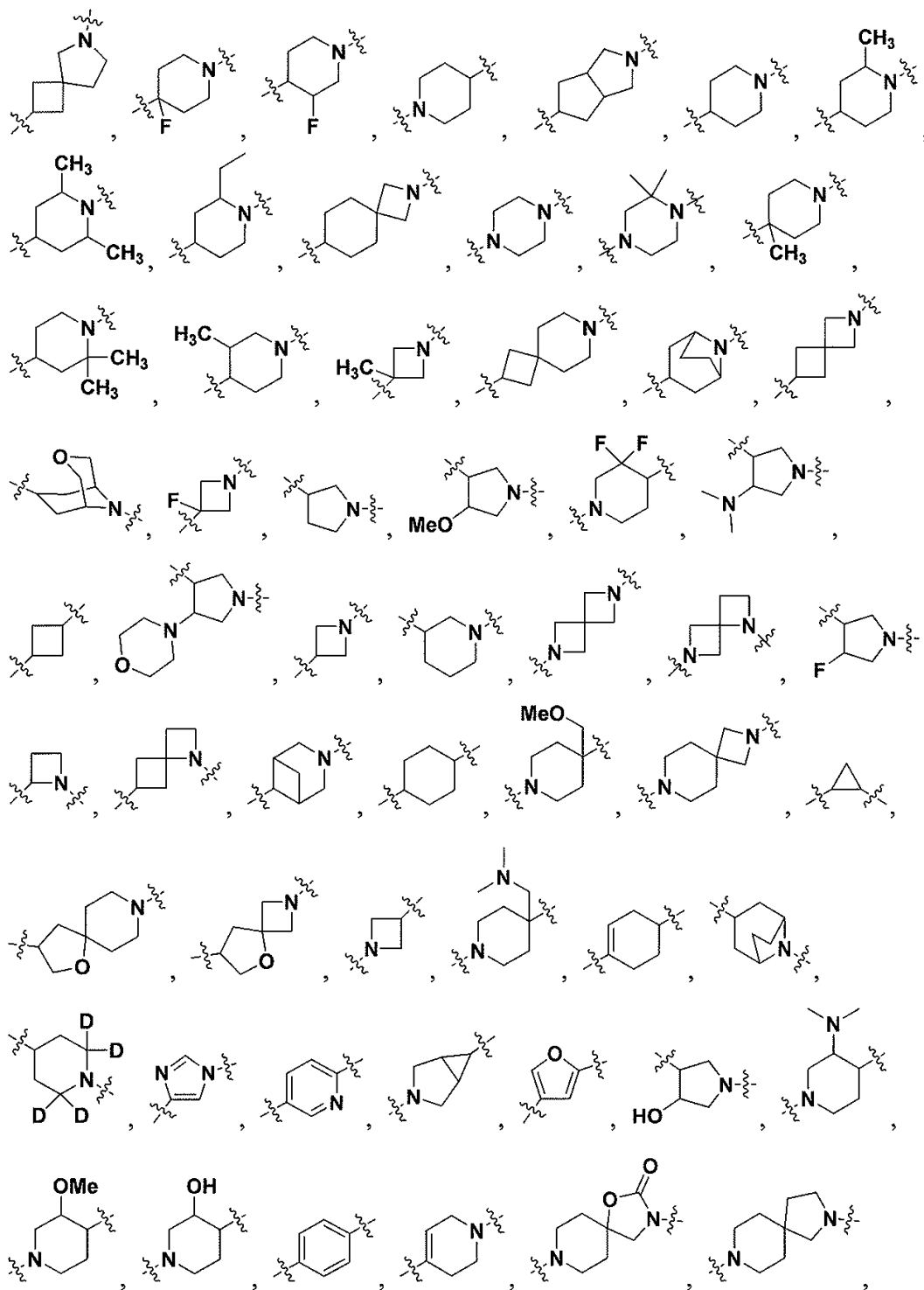
20

30

40

50

【化 13 - 1】



10

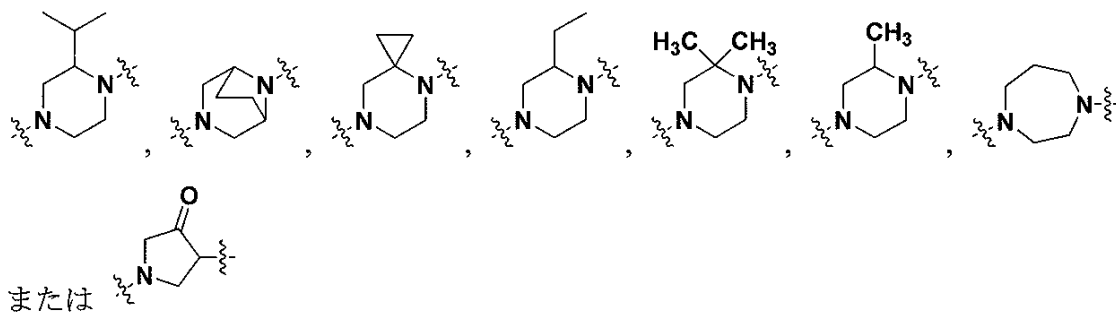
20

30

40

50

【化 1 3 - 2】



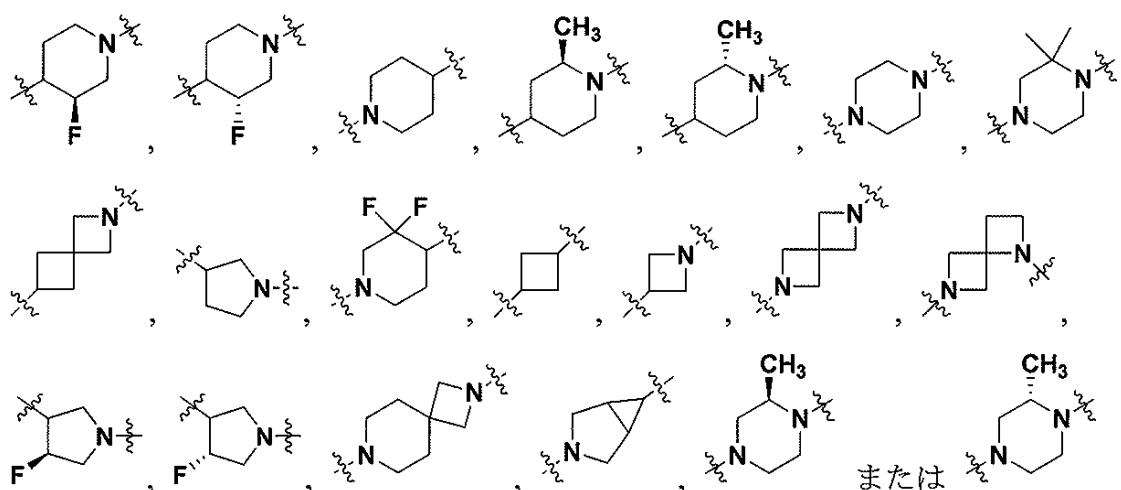
10

化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0 0 2 3】

1. 9 0 L が、以下のいずれか 1 つから選択される：

【化 1 4】



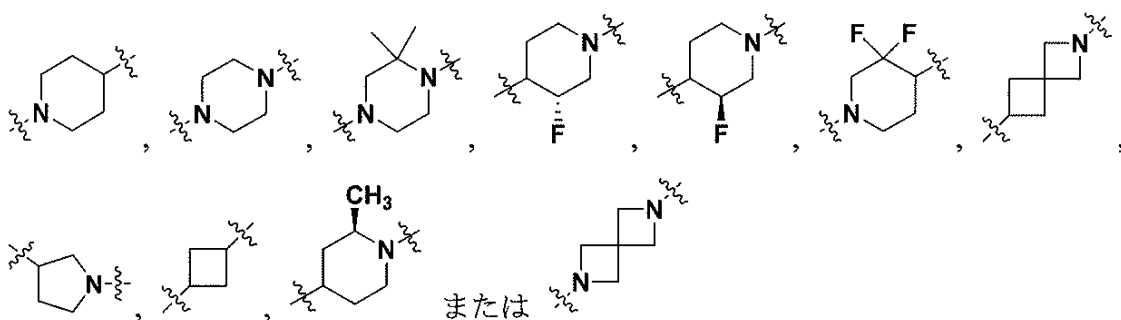
20

化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0 0 2 4】

1. 9 1 L が、以下のいずれか 1 つから選択される：

【化 1 5】



40

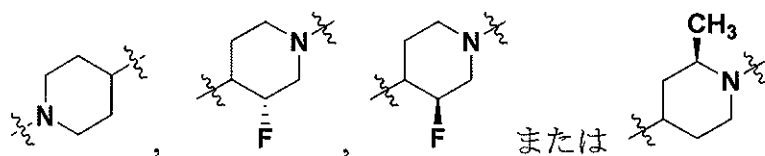
化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0 0 2 5】

1. 9 2 L が、以下のいずれか 1 つから選択される：

50

【化 1 6】

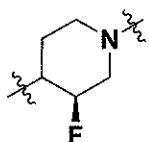


化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 2 6】

1 . 9 3 L が

【化 1 7】

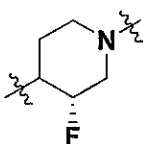


である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 2 7】

1 . 9 4 L が

【化 1 8】

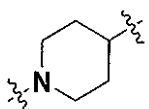


である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 2 8】

1 . 9 5 L が

【化 1 9】

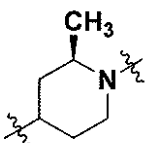


である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 2 9】

1 . 9 6 L が

【化 2 0】



である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 0】

1 . 9 7 L が

10

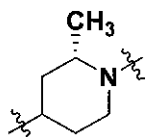
20

30

40

50

【化 2 1】

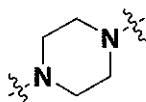


である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 1】

1 . 9 8 L が

【化 2 2】

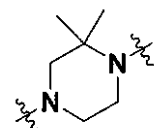


である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 2】

1 . 9 9 L が

【化 2 3】

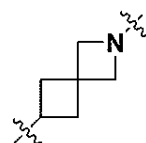


である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 3】

1 . 1 0 0 L が

【化 2 4】

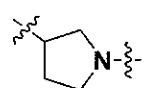


である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 4】

1 . 1 0 1 L が

【化 2 5】



である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 5】

1 . 1 0 2 L が

10

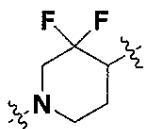
20

30

40

50

【化 2 6】

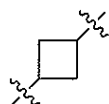


である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 6】

1 . 1 0 3 L が

【化 2 7】



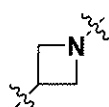
10

である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 7】

1 . 1 0 4 L が

【化 2 8】



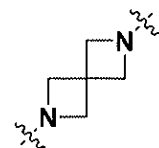
20

である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 8】

1 . 1 0 5 L が

【化 2 9】



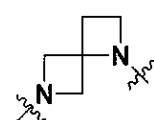
30

である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 3 9】

1 . 1 0 6 L が

【化 3 0】



40

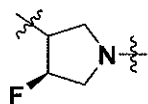
である、化合物 1、または 1 . 1 以下参照のいずれか。

【 0 0 4 0】

1 . 1 0 7 L が

50

【化 3 1】

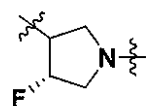


である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0 0 4 1】

1. 1 0 8 L が

【化 3 2】

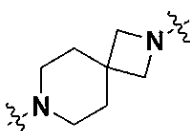


である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0 0 4 2】

1. 1 0 9 L が

【化 3 3】

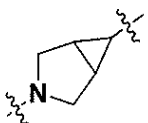


である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0 0 4 3】

1. 1 1 0 L が

【化 3 4】

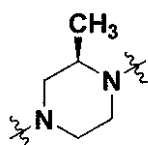


である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0 0 4 4】

1. 1 1 1 L が

【化 3 5】



である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0 0 4 5】

1. 1 1 2 L が

10

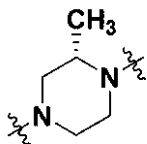
20

30

40

50

【化 3 6】



である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

【0046】

1. 113 A^2 が結合、 $-C(O)-O-$ 、 $-OC(O)-NR^a-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^a-C(O)-O-$ 、 $-NR^a-C(O)-NR^a-$ 、 $-C(O)-NR^a-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル $-C(O)-NR^a-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル $-O-C(O)-NR^a-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-NR^a-C(O)-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル $-C(O)-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル $-NR^a-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル $-NR^a-S(O)-$ または $-C_{1\sim4}$ アルキル $-C(O)-O-$ である、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

10

1. 114 A^2 が結合、 $-C(O)-O-$ 、 $-OC(O)-NR^a-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^a-C(O)-O-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル $-C(O)-NR^a-$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル $-O-C(O)-NR^a-$ または $-NR^a-$ である、化合物 1. 113。

1. 115 A^2 が $-O-C(O)-O-$ である、化合物 1. 113。

20

1. 116 A^2 が $-NR^a-C(O)-$ であり、場合により、 R^a が H である、化合物 1. 113。

1. 117 A^2 が $-NR^a-$ であり、場合により、 R^a が H である、化合物 1. 113。

1. 118 A^2 が $-S(O)_2-$ である、化合物 1. 113。

1. 119 A^2 が $-C(O)-NR^a-$ であり、場合により、 R^a が H であり、または場合により、 R^a が $C_{1\sim4}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である、化合物 1. 113。

1. 120 A^2 が $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)-N(Me)-$ または $-C(O)-N(Et)-$ である、化合物 1. 119。

1. 121 A^2 が $-NR^a-C(O)-NR^a-$ であり、場合により、両方の R^a が H である、化合物 1. 113。

30

1. 122 A^2 が $-C_{1\sim4}$ アルキル $-C(O)-$ であり、場合により、 A^2 が $-CH_2-C(O)-$ であり、または A^2 が $-CH(CH_3)-C(O)-$ である、化合物 1. 113。

1. 123 A^2 が $-C_{1\sim4}$ アルキル $-NR^a-$ である、化合物 1. 113。

1. 124 R^a が H であり、例えば、 A^2 が $-CH_2-NH-$ である、化合物 1. 123。

1. 125 R^a が $C_{1\sim4}$ アルキルであり、場合により、 R^a がメチルであり、例えば、 A^2 が $-C_{1\sim4}$ アルキル $-N(Me)-$ であり、例えば、 A^2 が $-CH_2-N(Me)-$ である、化合物 1. 123。

1. 126 A^2 が $-C_{1\sim4}$ アルキル $-NR^a-S(O)-$ であり、場合により、 R^a が H であり、例えば、 A^2 が $-CH_2-NH-S(O)-$ である、化合物 1. 113。

40

1. 127 A^2 が $-C_{1\sim4}$ アルキル $-C(O)-O-$ であり、場合により、 A^2 が $-CH_2-C(O)-O-$ または $-CH(CH_3)-C(O)-O-$ である、化合物 1. 113。

1. 128 A^2 が $-C_{1\sim4}$ アルキル $-O-C(O)-NR^a-$ であり、場合により、 R^a が H であり、例えば、 A^2 が $-CH_2-O-C(O)-NH-$ である、化合物 1. 113。

1. 129 A^2 が $-C_{1\sim4}$ アルキル $-C(O)-NR^a-$ である、化合物 1. 113。

1. 130 R^a が H であり、例えば、 A^2 が $-CH_2-C(O)-NH-$ であり、または A^2 が $-CH(CH_3)-C(O)-NH-$ であり、または A^2 が $-C(CH_3)_2-C(O)-$

50

O) -NH-であり、またはA²が-CH(CH₂CH₃)-C(O)-NH-である、化合物1.129。

1.131 R^aがC₁~4アルキル(例えば、メチル)であり、例えば、A²が-CH₂-C(O)-N(Me)-である、化合物1.129。

1.132 A²が-C(O)-である、化合物1.113。

1.133 A²が-O-である、化合物1.113。

1.134 A²が-NR^a-C(O)-O-であり、場合により、R^aがHであり、またはR^aがC₁~4アルキルであり、例えば、A²が-N(Me)-C(O)-O-である、化合物1.113。

1.135 A²が結合である、化合物1.113。

1.136 A²が-O-C(O)-である、化合物1.113。

1.137 A²が-O-C(O)-NR^a-であり、場合により、R^aがHであり、またはR^aがC₁~4アルキル(例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル)であり、例えば、A²が-O-C(O)-N(Me)-である、もしくはA²が-O-C(O)-N(Et)-である、もしくはA²が-O-C(O)-N(iPr)-である、化合物1.113。

1.138 A²が-C(O)-O-である、化合物1.113。

1.139 R⁴が水素である、化合物1、または1.1以下参照のいずれか。

1.140 R⁴が-OHである、化合物1、または1.1以下参照のいずれか。

1.141 R⁴がC₁~6アルキル、C₂~6アルキニル、ヘテロシクロアルキル、C₃~9シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、各々が、R⁵の0~5回の出現で場合により置換されており、場合により、R⁵のいずれか1つまたはそれ以上が同じまたは異なる、化合物1、または1.1以下参照のいずれか。

1.142 R⁴が、R⁵の0~5回の出現で置換されているC₁~6アルキルである、化合物1.141。

1.143 R⁴が、R⁵の0回の出現で、またはR⁵の1回の出現で、またはR⁵の2回の出現で、またはR⁵の3回の出現で、またはR⁵の4回の出現で、またはR⁵の5回の出現で置換されているC₁~6アルキルである、化合物1.142。

1.144 R⁴のC₁~6アルキルが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、3,3-ジメチルブチルまたは4-メチルペンタン-2-イルから選択される、化合物1.142または1.143。

1.145 R⁴のC₁~6アルキルがメチルである、化合物1.142または1.143。

1.146 R⁴のC₁~6アルキルがエチルである、化合物1.142または1.143。

1.147 R⁴のC₁~6アルキルがn-プロピルである、化合物1.142または1.143。

1.148 R⁴のC₁~6アルキルがイソプロピルである、化合物1.142または1.143。

1.149 R⁴のC₁~6アルキルがイソブチルである、化合物1.142または1.143。

1.150 R⁴のC₁~6アルキルがsec-ブチルである、化合物1.142または1.143。

1.151 R⁴のC₁~6アルキルがt-ブチルである、化合物1.142または1.143。

1.152 R⁴のC₁~6アルキルがイソペンチルである、化合物1.142または1.143。

1.153 R⁴のC₁~6アルキルがn-ペンチルである、化合物1.142または1.143。

1.154 R⁴のC₁~6アルキルがネオペンチルである、化合物1.142または1.143。

10

20

30

40

50

1. 155 R^4 の $C_1 \sim 6$ アルキルが4-メチルペンタン-2-イルである、化合物1. 142または1. 143。
1. 156 R^4 の $C_1 \sim 6$ アルキルが3, 3-ジメチルブチルである、化合物1. 142または1. 143。
1. 157 R^4 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^5 の0回の出現で置換されている、化合物1. 144~1. 156のいずれか。
1. 158 R^4 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^5 の1回の出現で置換されている、化合物1. 144~1. 156のいずれか。
1. 159 R^4 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^5 の2回の出現で置換されている、化合物1. 144~1. 156のいずれか。
1. 160 R^4 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^5 の3回の出現で置換されている、化合物1. 144~1. 156のいずれか。
1. 161 R^4 が、 R^5 の0~5回の出現で置換されている $C_2 \sim 6$ アルキニルである、化合物1. 141。
1. 162 R^4 が、 R^5 の0回の出現で、または R^5 の1回の出現で、または R^5 の2回の出現で、または R^5 の3回の出現で、または R^5 の4回の出現で、または R^5 の5回の出現で置換されている $C_2 \sim 6$ アルキニルである、化合物1. 161。
1. 163 R^4 の $C_2 \sim 6$ アルキニルが、エチニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、2-ペンチニルおよび1-ヘキサ-1, 3-ジイニルから選択される、化合物1. 161または1. 162。
1. 164 R^4 の $C_2 \sim 6$ アルキニルがエチニルである、化合物1. 161または1. 162。
1. 165 R^4 の $C_2 \sim 6$ アルキニルが2-プロピニルである、化合物1. 161または1. 162。
1. 166 R^4 の $C_2 \sim 6$ アルキニルが1-ブチニルである、化合物1. 161または1. 162。
1. 167 R^4 の $C_2 \sim 6$ アルキニルが2-ブチニルである、化合物1. 161または1. 162。
1. 168 R^4 の $C_2 \sim 6$ アルキニルが2-ペンチニルである、化合物1. 161または1. 162。
1. 169 R^4 の $C_2 \sim 6$ アルキニルが1-ヘキサ-1, 3-ジイニルである、化合物1. 161または1. 162。
1. 170 R^4 の前記 $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^5 の0回の出現で置換されている、化合物1. 163~1. 169のいずれか。
1. 171 R^4 の前記 $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^5 の1回の出現で置換されている、化合物1. 163~1. 169のいずれか。
1. 172 R^4 の前記 $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^5 の2回の出現で置換されている、化合物1. 163~1. 169のいずれか。
1. 173 R^4 の前記 $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^5 の3回の出現で置換されている、化合物1. 163~1. 169のいずれか。
1. 174 R^4 が、 R^5 の0~5回の出現で置換されている $C_3 \sim 9$ シクロアルキルである、化合物1. 141。
1. 175 R^4 が、 R^5 の0回の出現で、または R^5 の1回の出現で、または R^5 の2回の出現で、または R^5 の3回の出現で、または R^5 の4回の出現で、または R^5 の5回の出現で置換されている $C_3 \sim 9$ シクロアルキルである、化合物1. 174。
1. 176 R^4 の $C_3 \sim 9$ シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルから選択される、化合物1. 174または1. 175。
1. 177 R^4 の $C_3 \sim 9$ シクロアルキルがシクロプロピルである、化合物1. 174または1. 175。
1. 178 R^4 の $C_3 \sim 9$ シクロアルキルがシクロブチルである、化合物1. 174また

10

20

30

40

50

は 1. 175。

1. 179 R^4 の $C_3 \sim 9$ シクロアルキルがシクロヘキシルである、化合物 1. 174 または 1. 175。

1. 180 R^4 の前記 $C_3 \sim 9$ シクロアルキルが、 R^5 の 0 回の出現で置換されている、化合物 1. 176 ~ 1. 179 のいずれか。

1. 181 R^4 の前記 $C_3 \sim 9$ シクロアルキルが、 R^5 の 1 回の出現で置換されている、化合物 1. 176 ~ 1. 179 のいずれか。

1. 182 R^4 の前記 $C_3 \sim 9$ シクロアルキルが、 R^5 の 2 回の出現で置換されている、化合物 1. 176 ~ 1. 179 のいずれか。

1. 183 R^4 が、 R^5 の 0 ~ 5 回の出現で置換されているアリールである、化合物 1. 141。

1. 184 R^4 が、 R^5 の 0 回の出現で、または R^5 の 1 回の出現で、または R^5 の 2 回の出現で、または R^5 の 3 回の出現で、または R^5 の 4 回の出現で、または R^5 の 5 回の出現で置換されているアリールである、化合物 1. 183。

1. 185 R^4 のアリールがフェニルである、化合物 1. 183 または 1. 184。

1. 186 前記アリールが、 R^5 の 0 回の出現で置換されているアリールである、化合物 1. 185。

1. 187 前記アリールが、 R^5 の 1 回の出現で置換されているアリールである、化合物 1. 185。

1. 188 前記アリールが、 R^5 の 2 回の出現で置換されているアリールである、化合物 1. 185。

1. 189 R^4 が、 R^5 の 0 ~ 5 回の出現で置換されているヘテロアリールである、化合物 1. 141。

1. 190 R^4 が、 R^5 の 0 回の出現で、または R^5 の 1 回の出現で、または R^5 の 2 回の出現で、または R^5 の 3 回の出現で、または R^5 の 4 回の出現で、または R^5 の 5 回の出現で置換されているヘテロアリールである、化合物 1. 189。

1. 191 R^4 のヘテロアリールが、イミダゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリルおよびチオフェニルから選択される、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 192 R^4 のヘテロアリールがイミダゾリル、例えば、2-イミダゾリルである、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 193 R^4 のヘテロアリールがピリミジニル、例えば、2-ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニルまたは 5-ピリミジニルである、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 194 R^4 のヘテロアリールがピリジニル、例えば、2-ピリジニル、3-ピリジニルまたは 4-ピリジニルである、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 195 R^4 のヘテロアリールがピラジニル、例えば、2-ピラジニルである、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 196 R^4 のヘテロアリールがオキサジアゾリル、例えば、2-(1, 3, 4-オキサジアゾリル)である、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 197 R^4 のヘテロアリールがチアジアゾリル、例えば、5-(1, 2, 4-チアジアゾリル)である、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 198 R^4 のヘテロアリールがチアゾリル、例えば、2-チアゾリルまたは 4-チアゾリルである、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 199 R^4 のヘテロアリールがチオフェニル、例えば、2-チオフェニルである、化合物 1. 189 または 1. 190。

1. 200 R^4 の前記ヘテロアリールが、 R^5 の 0 回の出現で置換されている、化合物 1. 191 ~ 1. 199 のいずれか。

1. 201 R^4 の前記ヘテロアリールが、 R^5 の 1 回の出現で置換されている、化合物 1. 191 ~ 1. 199 のいずれか。

10

20

30

40

50

1. 202 R⁴の前記ヘテロアリールが、R⁵の2回の出現で置換されている、化合物1. 191～1. 199のいずれか。

1. 203 R⁴が、R⁵の0～5回の出現で置換されているヘテロシクロアルキルである、化合物1. 141。

1. 204 R⁴が、R⁵の0回の出現で、またはR⁵の1回の出現で、またはR⁵の2回の出現で、またはR⁵の3回の出現で、またはR⁵の4回の出現で、またはR⁵の5回の出現で置換されているヘテロシクロアルキルである、化合物1. 203。

1. 205 R⁴のヘテロシクロアルキルが、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、アザスピロ [2. 3] ヘキサニル、ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル、オキサアザスピロ [3. 3] ヘプタニル、オキサスピロ [3. 3] ヘプタニル、オキサアザスピロ [3. 4] オクタニル、ジオキサアザスピロ [3. 4] オクタニル、オキサアザスピロ [3. 5] ノナニル、ジアザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、3- (テトラヒドロチオフエン-1, 1-ジオキシド)、2- (オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル)、7- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5] ピラジニル)、5- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5] ピラジニル、7- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5] ピラジニル、7- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2] ピラジニル、3-ピロリジン-2-オニルおよび3- (オキサゾリジン-2-オニル) から選択される、化合物1. 203または1. 204。

1. 206 R⁴のヘテロシクロアルキルがアゼチジニル、例えば、2-アゼチジニルまたは3-アゼチジニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 207 R⁴のヘテロシクロアルキルがオキセタニル、例えば、2-オキセタニルまたは3-オキセタニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 208 R⁴のヘテロシクロアルキルがピラニル、例えば、4-ピラニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 209 R⁴のヘテロシクロアルキルがピロリジニル、例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニルまたは3-ピロリジニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 210 R⁴のヘテロシクロアルキルが3-ピロリジン-2-オニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 211 R⁴のヘテロシクロアルキルがピペリジニル、例えば、3-ピペリジニルまたは4-ピペリジニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 212 R⁴のヘテロシクロアルキルがピペラジニル、例えば、ピペラジン-3-オニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 213 R⁴のヘテロシクロアルキルがテトラヒドロフラニル、例えば、2-テトラヒドロフラニルまたは3-テトラヒドロフラニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 214 R⁴のヘテロシクロアルキルがジオキサニル、例えば、5- (1, 3-ジオキサニル) である、化合物1. 203または1. 204。

1. 215 R⁴のヘテロシクロアルキルがモルホリニル、例えば、2-モルホリニルである、化合物1. 203または1. 204。

1. 216 R⁴のヘテロシクロアルキルがアザスピロ [2. 3] ヘキサニル、例えば、5- (5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニル) である、化合物1. 203または1. 204。

1. 217 R⁴のヘテロシクロアルキルがオキサスピロ [3. 3] ヘプタニル、例えば、6- (2-オキサスピロ [3. 3] ヘプタニル) である、化合物1. 203または1. 204。

1. 218 R⁴のヘテロシクロアルキルがジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル、例えば、6- (1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル) または1- (1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル) または2- (2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル) で

10

20

30

40

50

ある、化合物 1. 203 または 1. 204。

1. 219 R^4 のヘテロシクロアルキルがオキサアザスピロ [3. 3] ヘプタニル、例えば、6- (1-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル) または 1- (6-オキサ-1-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル) または 6- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル) である、化合物 1. 203 または 1. 204。

1. 220 R^4 のヘテロシクロアルキルがジアザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、例えば、2- (2, 5-ジアザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル) である、化合物 1. 203 または 1. 204。

1. 221 R^4 のヘテロシクロアルキルがオキサアザスピロ [3. 4] オクタニル、例えば、2- (5-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタニル) である、化合物 1. 203 または 1. 204。

10

1. 222 R^4 のヘテロシクロアルキルがジオキサアザスピロ [3. 4] オクタニル、例えば、2- (5, 8-ジオキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタニル) である、化合物 1. 203 または 1. 204。

1. 223 R^4 のヘテロシクロアルキルがオキサアザスピロ [3. 5] ノナニル、例えば、7- (1-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル) である、化合物 1. 203 または 1. 204。

1. 224 R^4 のヘテロシクロアルキルがチオモルホリニル、例えば、チオモルホリニル-1-オキシドまたはチオモルホリニル-1, 1-ジオキシドである、化合物 1. 203 または 1. 204。

20

1. 225 R^4 の前記ヘテロシクロアルキルが、 R^5 の 0 回の出現で置換されている、化合物 1. 205 ~ 1. 224 のいずれか。

1. 226 R^4 の前記ヘテロシクロアルキルが、 R^5 の 1 回の出現で置換されている、化合物 1. 205 ~ 1. 224 のいずれか。

1. 227 R^4 の前記ヘテロシクロアルキルが、 R^5 の 2 回の出現で置換されている、化合物 1. 205 ~ 1. 224 のいずれか。

1. 228 各 R^5 が、OH、ハロ、 CO_2H 、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-S(O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CH_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $C_{3\sim9}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim4}$ アルキル- $C_{3\sim9}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $C_{3\sim9}$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリールおよび $-O-$ アラルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、 R^w の 0 ~ 3 回の出現で置換されており、場合により、 R^w のいずれかが 1 つまたはそれ以上が同じまたは異なる、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

30

1. 229 R^5 がハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $O-C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_{3\sim9}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $C_{3\sim9}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $C_{3\sim9}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルの各々が、 R^w の 0 ~ 3 回の出現で置換されている、化合物 1. 228。

40

1. 230 各 R^5 が、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-CN$ 、 $C_{3\sim9}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim4}$ アルキル- $C_{3\sim9}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $C_{3\sim9}$ シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、 R^w の 0 ~ 3 回の出現で置換されている、化合物 1. 228。

1. 231 各 R^5 が、ハロ、OH、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $-O-C_{1\sim4}$ ハロアルキル、

50

$N(R^a)_2$ 、 $-CH_2-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $C_3\sim 9$ シクロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_3\sim 9$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 232 各 R^5 が、 OH 、 CO_2H 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $-S(O)_2-C_1\sim 4$ アルキル、 $-N(R^a)_2$ 、 $C_3\sim 9$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、各アルキル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 233 R^5 が、 OH 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $S-C_1\sim 4$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1\sim 4$ アルキル、 $-S(O)-C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 9$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 234 各 R^5 が、ハロ、 OH 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $-O-C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-C_1\sim 4$ アルキル、 $-CN$ および O -アラールキルから独立して選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 235 各 R^5 が、 OH 、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $N(R^a)_2$ および O -ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキルまたはヘテロシクロアルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 236 R^5 が、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $S-C_1\sim 4$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1\sim 4$ アルキル、 $-S(O)-C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 9$ シクロアルキルおよびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 237 R^5 が、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $-CH_2CN$ および $-S(O)_2-C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 238 R^5 が、 OH 、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、各アルキルまたはヘテロアリールが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 239 R^5 が、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキルおよび $C_3\sim 9$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキルまたはシクロアルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 240 R^5 が、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_3\sim 9$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 241 R^5 が、 $C_3\sim 9$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 242 各 R^5 が、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルコキシおよび $-O-C_1\sim 4$ ハロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 243 各 R^5 が、 OH 、 $C_1\sim 4$ アルキルおよび $C_3\sim 9$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 244 各 R^5 が、 $C_1\sim 4$ ハロアルキルおよび $-O-C_1\sim 4$ アルコキシから独立し

10

20

30

40

50

て選択され、ここで、各アルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 245 R^5 が、 $C_3\sim 9$ シクロアルキルおよびヘテロアリアルから独立して選択され、ここで、各シクロアルキルまたはヘテロアリアルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 246 各 R^5 が、OHおよび $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され、ここで、各アルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 247 各 R^5 が、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 9$ シクロアルキルおよび $C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 9$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで、各アルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 248 各 R^5 が、 $C_1\sim 4$ アルキルおよび $C_1\sim 4$ アルキル-O- $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され、ここで、各アルキルが、 R^W の0～3回の出現で置換されている、化合物1. 228。

1. 249 R^5 が独立してOHである、化合物1. 228。

1. 250 R^5 が独立して、フルオロ、クロロまたはブロモから場合により選択されるハロである、化合物1. 228。

1. 251 R^5 が独立して CO_2H である、化合物1. 228。

1. 252 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合によりここで、前記 $C_1\sim 4$ アルキルが、メチル、エチルおよびイソプロピルから選択される、化合物1. 228。

1. 253 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている $C_1\sim 4$ アルコキシであり、場合によりここで、前記 $C_1\sim 4$ アルコキシが、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよびtertブトキシから選択される、化合物1. 228。

1. 254 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている $C_1\sim 4$ ハロアルキルであり、場合によりここで、前記 $C_1\sim 4$ ハロアルキルが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-フルオロプロピル、1, 1, 1-トリフルオロイソプロピルおよび1, 3-ジフルオロイソプロピルから選択される、化合物1. 228。

1. 255 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている-O- $C_1\sim 4$ ハロアルキルであり、場合によりここで、前記-O- $C_1\sim 4$ ハロアルキルが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシおよび2, 2, 2-トリフルオロエトキシから選択される、化合物1. 228。

1. 256 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている- $C_1\sim 4$ アルキル-O- $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合によりここで、前記- $C_1\sim 4$ アルキル-O- $C_1\sim 4$ アルキルが CH_2-O-CH_3 である、化合物1. 228。

1. 257 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている- $C_1\sim 4$ アルキル-O- $C_1\sim 4$ ハロアルキルであり、場合によりここで、前記- $C_1\sim 4$ アルキル-O- $C_1\sim 4$ ハロアルキルが CH_2-O-CF_3 である、化合物1. 228。

1. 258 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている-S- $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合によりここで、前記-S- $C_1\sim 4$ アルキルが-S- CH_3 である、化合物1. 228。

1. 259 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている-S(O)- $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合によりここで、前記-S(O)- $C_1\sim 4$ アルキルが-S(O)- CH_3 である、化合物1. 228。

1. 260 R^5 が独立して、 R^W の0回、1回、2回または3回の出現で置換されている-S(O)- $C_1\sim 4$ アルキルであり、場合によりここで、前記-S(O)- $C_1\sim 4$ アルキルが-S(O)- CH_3 である、化合物1. 228。

1. 261 R^5 が独立して-N(R^a)₂である、化合物1. 228。

1. 262 各 R^a が独立して、H、 $C_1\sim 4$ アルキルまたは $C_3\sim 9$ シクロアルキルであり、場合によりここで、前記 R^a がメチルまたはシクロプロピルであり、さらに場合によ

10

20

30

40

50

りここで、各 R^a が同じであり、または各 R^a が異なる、化合物 1. 2 6 1。

1. 2 6 3 R^5 が独立して $-CH_2N(R^a)_2$ である、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 6 4 各 R^a が独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり、場合によりここで、前記 R^a がメチルまたはシクロプロピルであり、さらに場合によりここで、各 R^a が同じであり、または各 R^a が異なる、化合物 1. 2 6 3。

1. 2 6 5 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されている $-N(R^a)-S(O)-C_1 \sim 4$ アルキルであり、場合によりここで、前記 $-N(R^a)-S(O)-C_1 \sim 4$ アルキルが $-N(R^a)-S(O)-$ ϵ -ブチルである、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 6 6 R^5 が独立して $-NO_2$ である、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 6 7 R^5 が独立して $-CN$ である、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 6 8 R^5 が独立して $-CH_2CN$ である、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 6 9 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されている $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり、場合によりここで、前記 $C_3 \sim 9$ シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルから選択される、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 7 0 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されている $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり、場合によりここで、前記 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 9$ シクロアルキルがメチルシクロプロピルである、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 7 1 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されている $-O-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 9$ シクロアルキルであり、場合によりここで、前記 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 9$ シクロアルキルが O -メチル-シクロプロピルである、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 7 2 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されているヘテロシクロアルキルであり、場合によりここで、前記ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニル（例えば、2-アゼチジニルまたは3-アゼチジニル）、オキセタニル（例えば、2-オキセタニルまたは3-オキセタニル）、テトラヒドロフラニル（例えば、2-テトラヒドロフラニル）、ピロリジニル、ジオキサニル（例えば、1,4-ジオキサニル）、モルホリニル（例えば、2-モルホリニル）、ペリリジニルおよびジヒドロオキサゾリル（例えば、2-(4,5-ジヒドロオキサゾリル)から選択される、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 7 3 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されているアリールであり、場合によりここで、前記アリールがフェニルである、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 7 4 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されているヘテロアリールであり、場合によりここで、前記ヘテロアリールが、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、または4-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例えば、3-イソオキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリルまたは4-チアゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、2-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1,2,3-トリアゾリルまたは1,2,4-トリアゾリル）、チオフェニル（例えば、2-チオフェニル）、オキサジアゾリル（例えば、2-(1,3,4-オキサジアゾリル)、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、または4-ピリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）およびピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、または4-ピリミジニル）から選択される、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 7 5 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されている $-O$ -ヘテロアリールであり、場合によりここで、前記 O -ヘテロアリールが O -ピリジル（例えば、 O -3-ピリジル）である、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 7 6 R^5 が独立して、 R^W の 0 回、1 回、2 回または 3 回の出現で置換されている $-O$ -アラルキルであり、場合によりここで、前記 $-O$ -アラルキルが O -ベンジル（ベンゾキシ）である、化合物 1. 2 2 8。

1. 2 7 7 R^4 が、 R^5 の 2 回の出現で置換されており、 R^5 の両出現が同じである、化合物 1、または 1. 1 以下参照のいずれか。

10

20

30

40

50

1. 278 R^4 が、 R^5 の2回の出現で置換されており、 R^5 の2回の出現が異なる、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 279 R^4 が、 R^5 の3回の出現で置換されており、 R^5 の全ての3回の出現が同じである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 280 R^4 が、 R^5 の3回の出現で置換されており、 R^5 の3回の出現のうちの全て2回が同じである、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 281 R^4 が、 R^5 の3回の出現で置換されており、 R^5 の全ての3回の出現が互いに異なる、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

1. 282 任意の R^5 のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが独立して、0個の R^W で、または1個の R^W で、または2個の R^W で、または3個の R^W で置換されている、化合物1、または1. 1以下参照のいずれか。

10

1. 283 各 R^W が独立して、フルオロ、クロロおよびブロモから場合により選択されるハロである、化合物1. 282。

1. 284 各 R^W が独立して-OHである、化合物1. 282。

1. 285 各 R^W が独立して、メチル、エチルおよびイソプロピルから場合により選択される $C_1\sim 4$ アルキルである、化合物1. 282。

1. 286 各 R^W が独立して、メトキシおよびイソプロポキシから場合により選択される $C_1\sim 4$ アルコキシである、化合物1. 282。

1. 287 各 R^W が独立して、トリフルオロメチルおよび2, 2-ジフルオロエチルから場合により選択される $C_1\sim 4$ ハロアルキルである、化合物1. 282。

20

1. 288 任意の1つまたはそれ以上の R^5 が、 R^W の2回の出現で置換されており、 R^5 上の R^W の2回の出現が同じである、化合物1. 282～1. 287のいずれか。

1. 289 任意の1つまたはそれ以上の R^5 が、 R^W の2回の出現で置換されており、 R^5 上の R^W の2回の出現が互いに異なる、化合物1. 282～1. 287のいずれか。

1. 290 任意の1つまたはそれ以上の R^5 が、 R^W の3回の出現で置換されており、 R^5 上の R^W の3回の出現が同じである、化合物1. 282～1. 287のいずれか。

1. 291 任意の1つまたはそれ以上の R^5 が、 R^W の3回の出現で置換されており、 R^5 上の R^W の3回の出現のうち2回が同じである、化合物1. 282～1. 287のいずれか。

1. 292 任意の1つまたはそれ以上の R^5 が、 R^W の3回の出現で置換されており、 R^5 上の R^W の全ての3回の出現が互いに異なる、化合物1. 282～1. 287のいずれか。

30

1. 293 : X^2 が CR^2 であり、 R^2 が水素、ハロ（例えば、フルオロ）または $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）であり； X^5 が CR^7 であり、 R^7 が水素であり； X^6 が CR^1 であり、 R^1 が $C_1\sim 4$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）であり；Yが $-C(O)NR^aR^b$ であり、 R^a がHであり、 R^b が $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）であり、または R^a および R^b が、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、 R^x の0回の出現で置換されているヘテロシクロアルキル環を形成し（例えば、 R^a および R^b は、1-アゼチジニルを形成する）； A^1 が結合、 $C_1\sim 4$ アルキレン（例えば、 CH_2 ）または-O-であり；Lが、 R^x の0回、1回または2回の出現で置換されている3～12員のヘテロシクロアルキルであり、 R^x がハロ（例えば、フルオロ）または $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）であり； A^2 が、-O-、- NR^a -、-O-C(O)-、-C(O)-O-、 $CH_2-C(O)-NR^a$ 、-O-C(O)- NR^a および $NR^a-C(O)-O-$ から選択され、 R^a が水素であり； R^4 が $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチル）、 $C_3\sim 9$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル）またはヘテロアリール（例えば、2-ピリジル）であり、各々が、 R^5 の0回または1回の出現で置換されており、各 R^5 が、ハロ（例えば、フルオロ）、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）、 $C_1\sim 4$ アルコキシ（例えば、メトキシ）、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、-OC $_1\sim 4$ ハロアルキル（例えば、トリフル

40

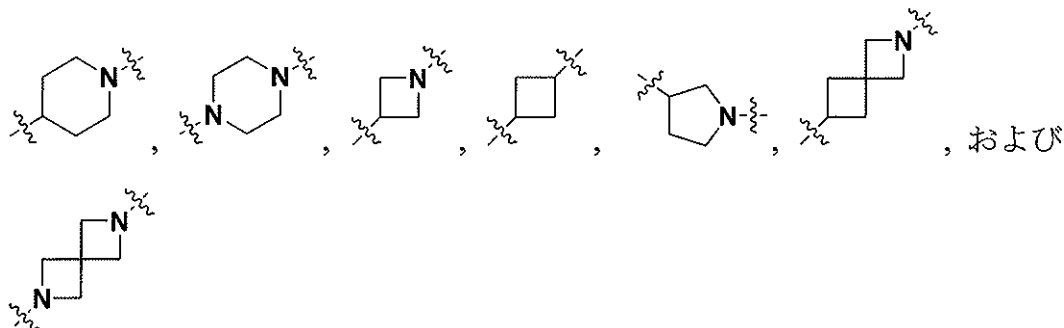
50

オロメトキシ)、 CN 、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、ヘテロアリアル(例えば、2-チアゾリル)またはヘテロシクロアルキル(例えば、1-ピロリジニル)から独立して選択され、前記ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキルが、0個、1個または2個のハロ(例えば、フルオロ)または $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、イソプロピル)で置換されている、化合物1または1.1~1.292のいずれか。

【0047】

1.294 Lが、以下の部分の1つから選択され、各々が、 R^x の0回、1回または2回の出現で置換されており、 R^x がハロ(例えば、フルオロ)または $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、メチル)である：

【化37】



10

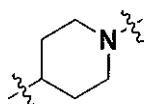
20

化合物1.293。

【0048】

1.295 Lが、 R^x の0回の出現で置換されている以下の部分である：

【化38】



30

化合物1.294。

【0049】

1.296 X^2 が CR^2 であり、 R^2 が水素であり； X^5 が CR^7 であり、 R^7 が水素であり； X^6 が CR^1 であり、 R^1 がトリフルオロメチルであり；Yが $-C(O)NR^aR^b$ であり、 R^a がHであり、 R^b がメチルであり； A^1 が結合であり； A^2 が、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $CH_2-C(O)-NR^a$ 、 $-O-C(O)-NR^a$ および $NR^a-C(O)-O-$ から選択され、 R^a が水素であり； R^4 が $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル)、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル)またはヘテロシクロアルキル(例えば、アゼチジニル)であり、各々が、 R^5 の0回または1回の出現で置換されており、各 R^5 が、ハロ(例えば、フルオロ)、 $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ(例えば、メトキシ)、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 $-OC_1 \sim 4$ ハロアルキル(例えば、トリフルオロメトキシ)および $C_3 \sim 9$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から独立して選択される、化合物1.295。

40

1.297 A^2 が、 $-O-C(O)-NR^a$ および $NR^a-C(O)-O-$ から選択され、 R^a が水素である、化合物1.296。

1.298 R^4 が $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチル)、 $C_3 \sim 9$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル)であり、各々が、 R^5 の0回または1回の出現で置換されており、各 R^5 が、ハロ(例えば、フルオロ)、 $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)、 $C_1 \sim 4$

50

アルコキシ（例えば、メトキシ）、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-OC_1 \sim 4$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）および $C_3 \sim 9$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）から独立して選択される、化合物 1. 296 または 1. 297。

1. 299 R^4 が、 R^5 の 0 回の出現で置換されている、化合物 1. 298。

1. 300 実施例 1 から実施例 870 の化合物のいずれか 1 種、いずれか 2 種、いずれか 3 種、いずれか 4 種、いずれか 5 種、いずれか 6 種、いずれか 7 種、いずれか 8 種、いずれか 9 種またはいずれか 10 種を含む、化合物 1、または 1. 1 ~ 1. 298 のいずれか、またはこうした化合物の任意のグループ。

【0050】

さらなる実施形態において、本出願は、化合物 1、または化合物 1. 1 から 1. 300 のいずれかを提供し、ここで、該化合物は、下記の表 1 に表されている以下の化合物の 1 種またはそれ以上から選択される：

【0051】

10

20

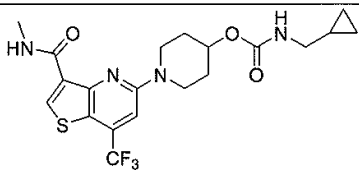
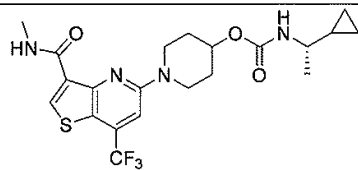
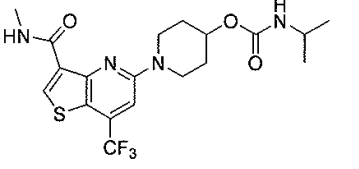
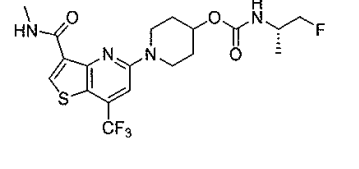
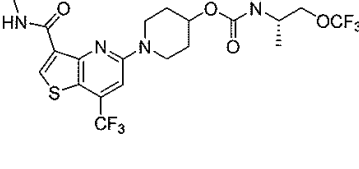
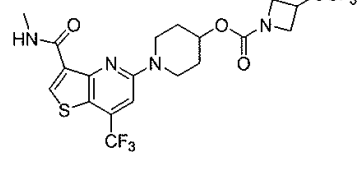
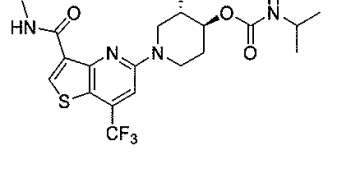
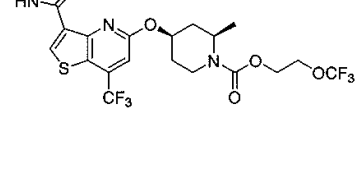
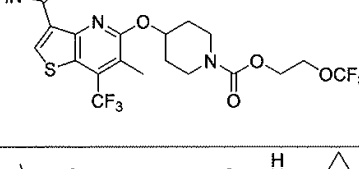
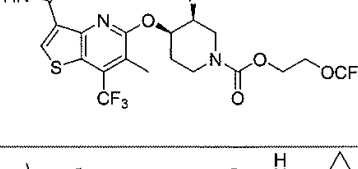
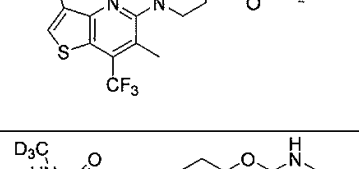
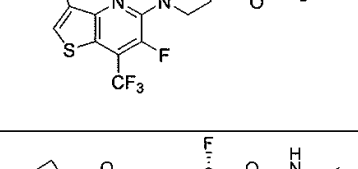
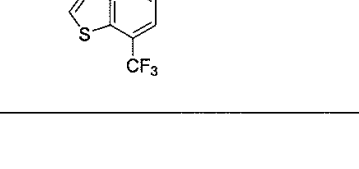
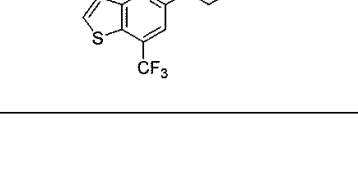
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物	#	化合物	#
	474		109
	76		693
	90		88
	496		375
	390		180
	151		639
	653		441

10

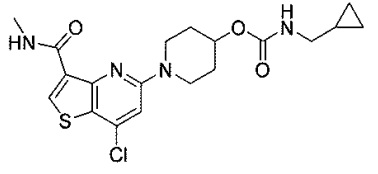
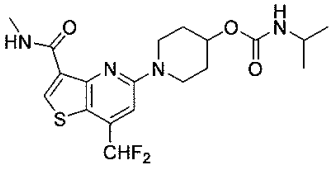
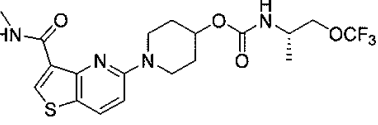
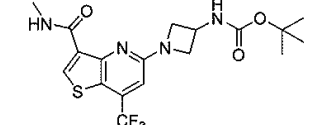
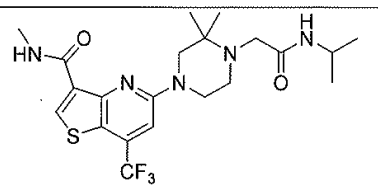
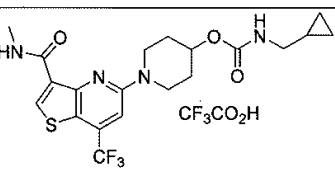
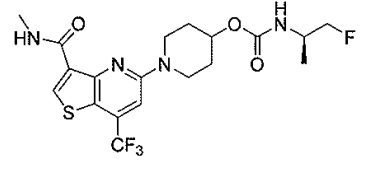
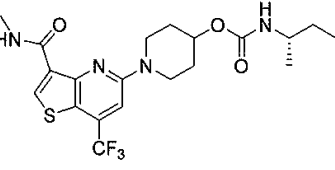
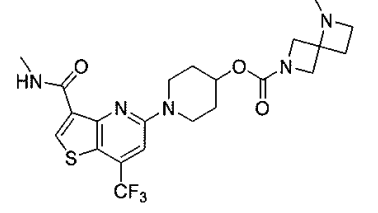
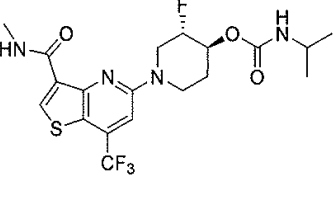
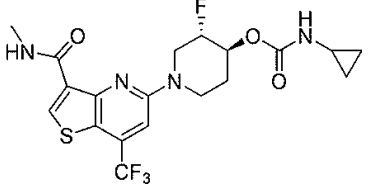
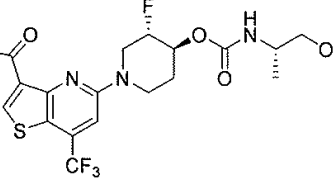
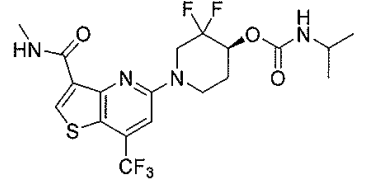
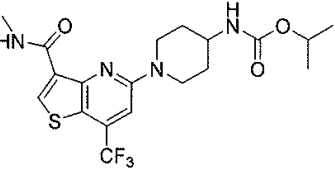
20

30

40

50

【表 1 - 2】

	449		452
	142		300
	49		475
	692		63
	806		490
	492		418
	91		816

10

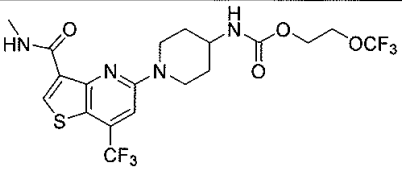
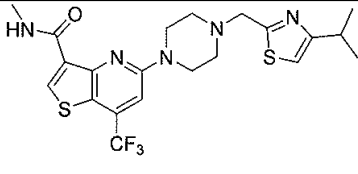
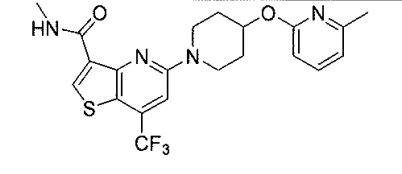
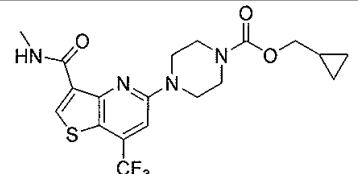
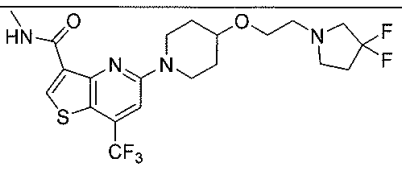
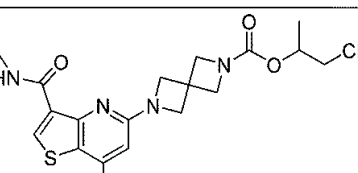
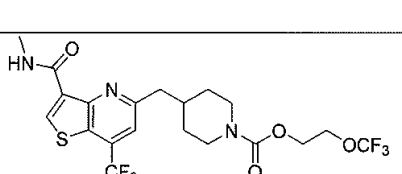
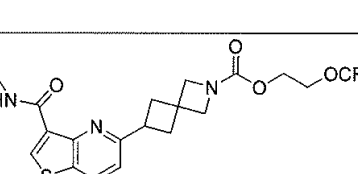
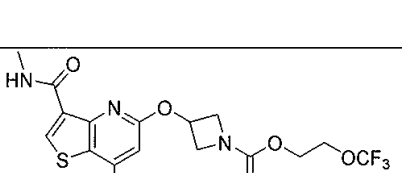
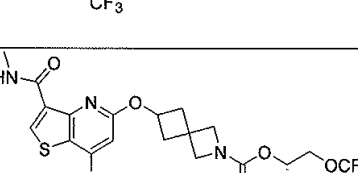
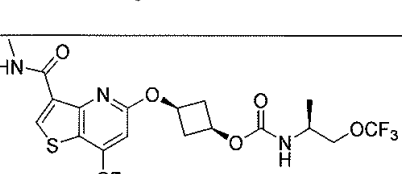
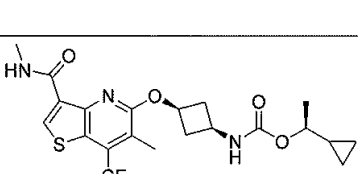
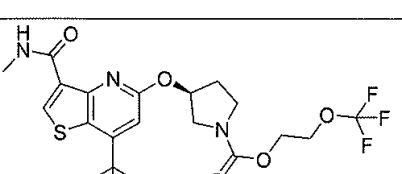
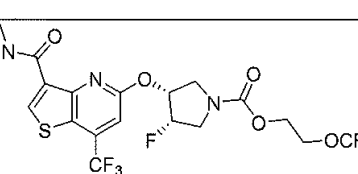
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	520		528
	145		780
	361		350
	632		576
	256		853
	833		220
	600		611

10

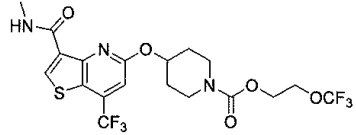
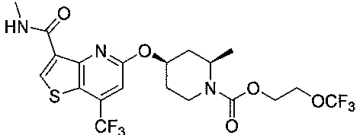
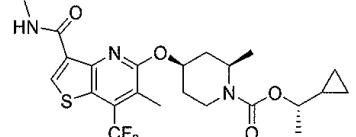
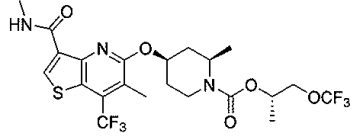
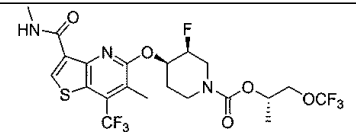
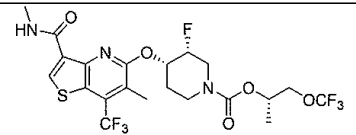
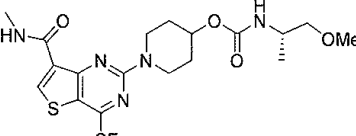
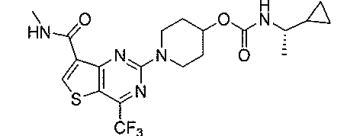
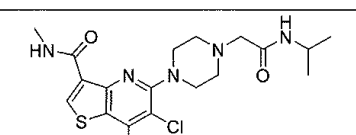
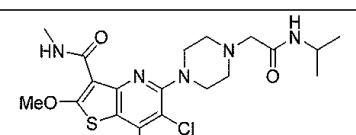
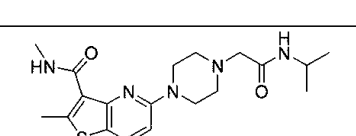
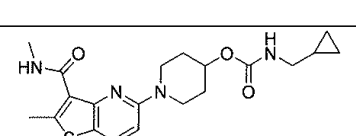
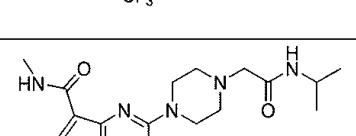
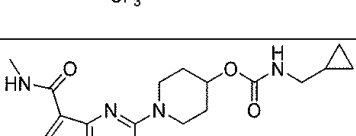
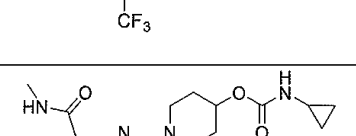
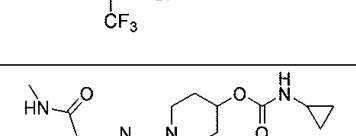
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	171		371
	866		176
	181		183
	186		187
	636		637
	408		415
	47		638
	640		641

10

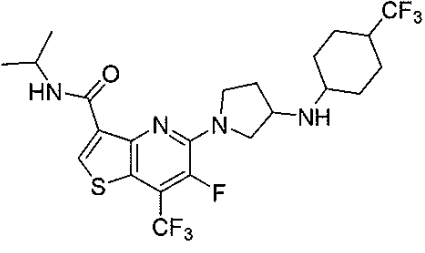
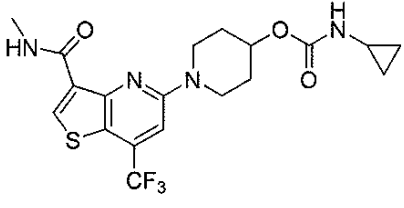
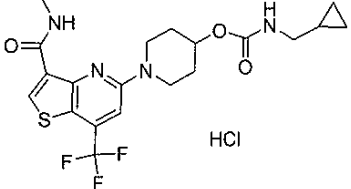
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	419		473
 HCl	669		

10

【0052】

さらなる実施形態において、本出願は、化合物 1 または化合物 1.1 から 1.300 のいずれかを提供し、ここで、該化合物は、下記の表 2 に表されている以下の化合物の 1 種またはそれ以上から選択される：

20

【0053】

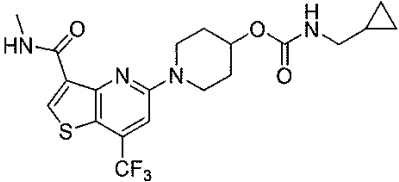
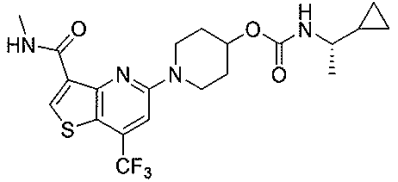
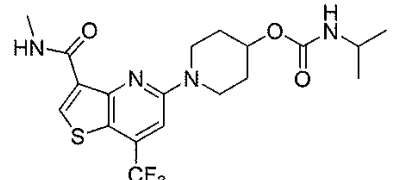
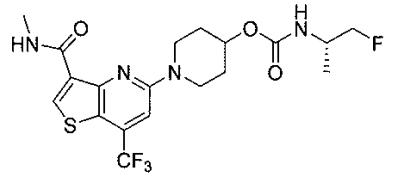
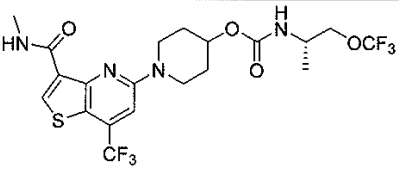
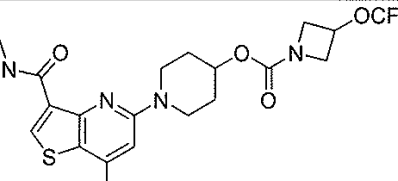
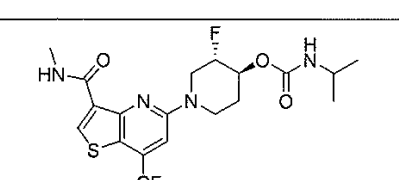
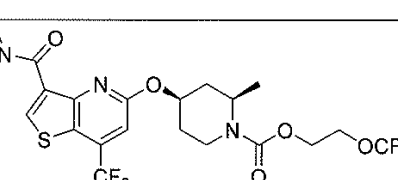
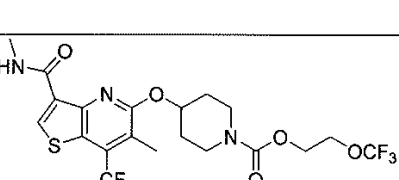
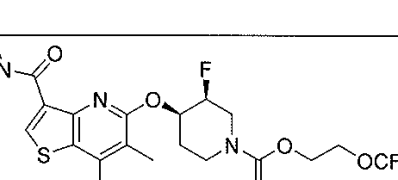
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

化合物	#	化合物	#
	474		109
	76		693
	90		88
	496		375
	390		180

10

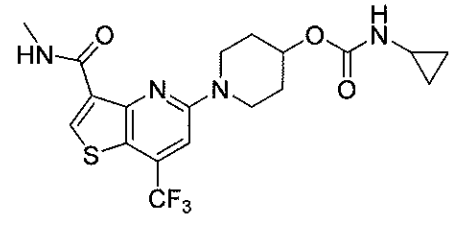
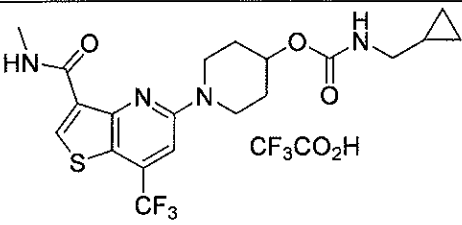
20

30

40

50

【表 2 - 2】

	473
	475

10

【0054】

20

さらなる実施形態において、本出願は、化合物 1 または化合物 1. 1 から 1. 300 のいずれかを提供し、ここで、該化合物は、下記の以下の名称の化合物から選択される：

N-メチル-5-(4-((5-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-((2-メチルピリミジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

30

5-(4-((6-エチルピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-((6-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-((4-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

40

5-(4-((6-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

メチル 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレ

50

ート；

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N, N - ジメチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

メチル 5 - (4 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

メチル 5 - (4 - (2 - オキソ - 2 - (フェニルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

メチル 5 - (4 - (2 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

メチル 5 - (4 - (2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

メチル 5 - (4 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

メチル 5 - (4 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

メチル 5 - (4 - (4 - メチルペンタノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

メチル 5 - (4 - (4 - メチルペンチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート；

イソブチル 4 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

N - メチル - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - メチル - 5 - (4 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - メチル - 5 - (4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

(+/-) - 5 - (4 - (1 - (イソプロピルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (1 - (イソプロピルアミノ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

tert - ブチル 2 - (4 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1-イル) アセテート;
 (+/-) -tert-ブチル 2-(4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフル
 オロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1-イル) プロ
 パノエート;
 (+/-) -イソプロピル 2-(4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオ
 ロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1-イル) プロパノ
 エート;
 (+/-) -5-(4-(1-(イソプロピルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル
) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-
 b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 イソプロピル 2-(4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チ
 エノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1-イル) アセテート;
 5-(4-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル
) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カル
 ボキサミド;
 (S) -5-(4-(1-(イソプロピルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) ピ
 ペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-3-カルボキサミド;
 (R) -5-(4-(1-(イソプロピルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) ピ
 ペラジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-メチル-5-(4-(6-メチルピラジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イ
 ル) -7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミ
 ド;
 (+/-) -5-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ) プロピル) ピペラジン-1-イ
 ル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-
 カルボキサミド;
 (+/-) -5-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ) プロパン-2-イル) ピペラ
 ジン-1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリ
 ジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) -N-メ
 チル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-シクロプロボキシエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-
 (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-イソプロボキシエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-
 (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-イソプロボキシアセチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7-
 (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル) ピペラジン-
 1-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-
 3-カルボキサミド;
 5-(4-(1-イソプロピル-2-オキソピロリジン-3-イル) ピペラジン-1-イ
 ル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カル
 ボキサミド;
 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル)
 -N, 6-ジメチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-
 カルボキサミド;
 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル) ピペラジン-1-イル)
 -N, 7-ジメチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-3, 3-ジメチルピペ

10

20

30

40

50

ラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

(+/-)-5-(3-イソプロピル-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

(+/-)-5-(3-エチル-4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

(+/-)-5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(8-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

(+/-)-5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-イソプロピル-2-(4-(3-イソプロピル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド;

2-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルアセトアミド;

5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボン酸;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-ペンタン-2-イルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(3-メチルブタン-2-イル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-sec-ブチルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルシクロブチルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル1, 1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル1, 1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル1, 1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル3-(ジメチルアミノ)メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル3-(オキセタン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(1R, 6S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-2-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(1S, 6R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-2-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル3-シクロプロピルアゼチジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(シクロブチルメチル) カルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(S)-ブター-3-イン-2-イルカルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(S)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(S)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(S)-(1-シアノエチル) カルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル6-オキサ-1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピル(メチル) カルバメート;
 (1 α , 5 α , 6 α)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5－イル）－3－アザビシクロ〔3．1．0〕ヘキサ
ン－6－イル（シクロプロピルメチル）カルバメート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル3－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－1
－カルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル3－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－
1－カルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル3－（（トリフルオロメトキシ）メチル）ア
ゼチジン－1－カルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル（S）－（1－（トリフルオロメトキシ）プ
ロパン－2－イル）カルバメート；

3，3－ジフルオロ－1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）
チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イルイソプロピルカルバメ
ート；

3，3－ジフルオロ－1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）
チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル4－シクロプロピルピ
ペラジン－1－カルボキシレート；

3，3－ジフルオロ－1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）
チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル（2S）－2，4－ジ
メチルピペラジン－1－カルボキシレート；

3，3－ジメチル－1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チ
エノ〔3，2－b〕ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル4－メチルピペラジン－
1－カルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル6，7－ジヒドロピラゾロ〔1，5－a〕ピ
ラジン－5（4H）－カルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル5，6－ジヒドロイミダゾ〔1，5－a〕ピ
ラジン－7（8H）－カルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル5，6－ジヒドロイミダゾ〔1，5－a〕ピ
ラジン－7（8H）－カルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル（3aR，6aS）－5－メチルヘキサヒド
ロピロロ〔3，4－c〕ピロール－2（1H）－カルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル3－（ジメチルアミノ）アゼチジン－1－カ
ルボキシレート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル（S）－（1－（チアゾール－2－イル）エ
チル）カルバメート；

1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕
ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル（S）－2－エチル－4－メチルピペラジン
－1－カルボキシレート；

（＋／－）－trans－1－（3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチ
ル）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル4－メトキシ－1
－メチルピロリジン－3－イル）カルバメート；

10

20

30

40

50

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R) - 2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - 2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2- (ピロリジン-1-イル) エチル) カルバメート;

(+/-) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2- (3-フルオロピロリジン-1-イル) エチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) エチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R) - (1-シクロプロピルエチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-シクロプロピルエチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルピロリジン-1-イルカルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) (メチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4- (シクロプロピルメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-イソプロポキシエチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((4-メチルモルホリン-2-イル) メチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R) - 2- (ヒドロキシメチル) - 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((2S, 3R) - 3-ヒドロキシブタン-2-イル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]

10

20

30

40

50

ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - 3-メチルモルホリン-4-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル c i s - 3-ヒドロキシシクロブチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル t r a n s - 3-ヒドロキシシクロブチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-シアノプロパン-2-イル) カルバメート;

10

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-メトキシプロパン-2-イル) カルバメート;

20

(+/-) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル t r a n s - 4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - 2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;

4- ((ジメチルアミノ) メチル) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート;

30

4- ((ジメチルアミノ) メチル) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

4- (メトキシメチル) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

1- (3- (ジメチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]) ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-シアノプロパン-2-イル) カルバメート;

40

1- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-シアノプロパン-2-イル) カルバメート;

(+/-) - t r a n s - 3- (ジメチルアミノ) - 1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

(+/-) - c i s - 3-メチル-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;

50

1 - (3 - (メトキシカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b]
] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;
 (+/-) - trans - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル)
 チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 4 - フルオロ - 1
 - メチルピロリジン - 3 - イル) カルバメート;
 (+/-) - cis - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル)
 チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 4 - フルオロ - 1 - メ
 チルピロリジン - 3 - イル) カルバメート;
 5 - (3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デ
 カン - 8 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリ
 ジン - 3 - カルボキサミド;
 5 - (2 - イソプロピル - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - N - メ
 チル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;
 1 - (3 - (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジ
 ン - 4 - イル (S) - (1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル) カルバメ
 ト;
 1 - (7 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イ
 ル) ピペリジン - 4 - イルイソプロピルカルバメート;
 1 - (7 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イ
 ル) ピペリジン - 4 - イル (S) - (1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル
) カルバメート;
 N - メチル - 5 - (4 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 -
 イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミ
 ド;
 5 - (4 - ((6 - エチルピリジン - 2 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - N -
 メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミ
 ド;
 N - メチル - 5 - (4 - ((2 - メチルピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 -
 イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサ
 ミド;
 (+/-) - N - メチル - 5 - (cis - 3 - メチル - 4 - ((2 - メチルピリミジン -
 4 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3,
 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;
 (+/-) - N - メチル - 5 - (trans - 3 - メチル - 4 - ((2 - メチルピリミジ
 ン - 4 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [
 3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;
 5 - (4 - ((3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - チアジャゾール - 5 - イル) オキシ)
 ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b
] ピリジン - 3 - カルボキサミド;
 1 - (6 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [
 3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (S) - (1 - シクロプロピル
 エチル) カルバメート;
 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b]
 ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (S) - (1 - シアノプロパン - 2 - イル)
 (メチル) カルバメート;
 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b]
 ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) アゼ
 チジン - 3 - イル) メチル) カルバメート;
 メチル 5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 -
 イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレ

10

20

30

40

50

ート；

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - ((1 - メトキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - ((1, 3 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

(S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルボネート；

イソプロピル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルボネート；

(R) - 1 - シクロプロピルエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

(S) - 1 - シクロプロピルエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

イソプロピル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

tert - ブチル 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

N - メチル - 5 - ((1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

2 - シアノエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

2 - イソプロポキシエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

2 - (tert - ブトキシ) エチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

(3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) メチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

1 - (プロパー - 2 - イン - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

1 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 4 - ((6 - クロロ - 3 - (メチルカルバモイル)

10

20

30

40

50

チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル 4-(6-ブromo-3-(メチルカルバモイル)
 チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル 4-(6-シクロプロピル-3-(メチルカルバ
 モイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキ
 シレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル (2R, 4R)-2-メチル
 -4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-
 b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル (2R, 4R)-2-メチル
 -4-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエ
 ノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2R, 4R)-2-メチル-4-(6-メチル
 -3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリ
 ジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル 4-(6-メチル-3-(
 メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5
 -イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2R, 4S)-2-メチル-4-(6-メチル
 -3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリ
 ジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル (3S, 4R)-3-フルオロ-4-(6-メチ
 ル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピ
 リジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル (3S, 4R)-3-フルオ
 ロ-4-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チ
 エノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル (3R, 4S)-3-フルオロ-4-(6-メチ
 ル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピ
 リジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル (3R, 4S)-3-フルオ
 ロ-4-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チ
 エノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-(トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル (2R, 4S)-2-メチル
 -4-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエ
 ノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) イソチアゾロ [4, 5-
 b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメ
 ト;

1-(7-(メチルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-d]
 ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル (S)-1-メトキシプロパン-2-イ
 ル) カルバメート;

1-(7-(メチルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-d]
 ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル

(S)-(1-シクロプロピルエチル) カルバメート;

1-(7-(メチルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-d]
 ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル

(S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-プロピオニル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-
 5-イル) ピペリジン-4-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート二塩酸塩;

10

20

30

40

50

5 - (3 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (3 - ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (3 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (3 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

10

イソペンチル 3 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート;

シクロプロピルメチル 3 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート;

イソプロピル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

1 - フルオロプロパン - 2 - イル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

20

1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

2, 2 - ジフルオロエチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

オキシタン - 3 - イルメチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

30

シクロプロピル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

オキシタン - 3 - イル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

40

(R) - 1 - シクロプロピルエチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

(S) - 1 - シクロプロピルエチル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

5 - ((2 - (3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシ) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - ((2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメトキシ) プロパノイル) - 2 -

50

アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) オキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(2-イソブチル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) オキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) オキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) オキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

N-メチル-5-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) オキシ) -7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル 6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 2-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル 6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル 3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル 6-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

(S)-1-シクロプロピルエチル 6-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

シクロプロピルメチル ((1s, 3s)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

イソプロピル ((1s, 3s)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

(S)-1-シクロプロピルエチル ((1s, 3R)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

(R)-1-シクロプロピルエチル ((1s, 3S)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

シクロプロピルメチル ((1r, 3r)-3-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2R, 4R)-4-(6-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

2- (トリフルオロメトキシ) エチル (2 S, 4 S) - 4- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル (2 R, 4 R) - 4- ((6-フルオロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 6- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

(S) - 1-シクロプロピルエチル 6- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 6- ((2-メチル-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

5- (cis-3- (3- (シクロプロピルメチル) ウレイド) シクロブトキシ) - N, 2-ジメチル-7 (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

(S) - 1-シクロプロピルエチル ((1 s, 3 R) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

(R) - 1-シクロプロピルエチル ((1 s, 3 S) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

オキセタン-3-イル (cis-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

(S) - 1-メトキシプロパン-2-イル (cis-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

(R) - 1-メトキシプロパン-2-イル (cis-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル (cis-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

2, 2-ジフルオロエチル (cis-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

2- (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) エチル (cis-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

チアゾール-2-イルメチル (cis-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

シクロプロピルメチル (cis-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバ

10

20

30

40

50

メート；

イソプロピル (cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート；
(+/-)-trans-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル (cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート；

2-クロロエチル (cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート；

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル 3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキシレート；

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル (2-(トリフルオロメトキシ)エチル)カルバメート；

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル 1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート；

； cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル (S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート；

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル ((S)-1-シクロプロピルエチル)カルバメート；

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル 5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート；

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル 3-クロロアゼチジン-1-カルボキシレート；

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル (S)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシレート；

cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル (シクロプロピルメチル)カルバメート；

N-メチル-5-(cis-3-(ピリジン-2-イルオキシ)シクロブトキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-メチル-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート；

3-(トリフルオロメトキシ)プロピル 3-メチル-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート；

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート；

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 2-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート；

10

20

30

40

50

(1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

シクロプロピルメチル (trans-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート;

trans-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

10

3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル 4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

1- (tert-ブチル) 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート;

tert-ブチル (2R, 4R) - 4- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;

20

tert-ブチル 6- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 6- ((6-メチル-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 6- ((2-メチル-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 6- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

30

tert-ブチル 3-メチル-3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 4- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4- ((5-クロロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

40

メチル 6-フルオロ-5- ((1- ((2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) オキシ) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4- ((6-フルオロ-3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

メチル 5- (1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;

イソブチル 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3

50

, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 5-(1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩;
 ベンジル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 N-メチル-5-(1-(4-メチルペンチル) ピペリジン-4-イル) -7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5-(1-(2-(ベンジルオキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩;
 イソペンチル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 イソプロポキシエチル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル 2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル (2S, 4r, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2S, 4r, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-) -tert-ブチル (2R, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 (+/-) -2-トリフルオロメトキシ) エチル (2R, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2R, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル (2S, 6S) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 4-ニトロフェニル (2S, 4r, 6R) -2, 6-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 tert-ブチル 4-((7-メトキシ-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 メチル 5-(4-((シクロプロピルメチル) カルバモイル) オキシ) ピペリジン-1-イル) -7-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;
 メチル 5-(4-((シクロプロピルカルバモイル) オキシ) ピペリジン-1-イル) -7-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート;
 イソブチル 4-((7-メトキシ-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル 4-((7-ヒドロキシ-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2-(トリフルオロメトキシ) エチル 4-((7-(ジフルオロメトキシ)-3-(メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-

10

20

30

40

50

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 3-フルオロ-3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 3-メチル-3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

イソブチル 3-メチル-3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

2, 2, 2-トリフルオロエチル 3-メチル-3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

10

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 3-メチル-3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2, 2, 2-トリフルオロエチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

20

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 4-メチル-4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4-メチル-4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

30

tert-ブチル (2r, 4s) -2- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -6-アザスピロ [3.4] オクタン-6-カルボキシレート;

tert-ブチル (2s, 4r) -2- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -6-アザスピロ [3.4] オクタン-6-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル (2s, 4r) -2- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -6-アザスピロ [3.4] オクタン-6-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル (2r, 4s) -2- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -6-アザスピロ [3.4] オクタン-6-カルボキシレート;

40

tert-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル (3aR, 5r, 6aS) -5- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;

trans-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル (2R, 4R) -4- ((6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b

50

] ピリジン-5-イル) オキシ) -2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;
 trans-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 trans-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル(2R,4R)-2-メチル-4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 cis-3-ヒドロキシシクロブチル4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 trans-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 cis-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 オキセタン-3-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 N-メチル-5-(6-(2-モルホリノアセチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;
 3-メチルオキセタン-3-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 1-シクロプロピルエチル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 (R)-5-(6-(2-メトキシプロパノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;
 (S)-5-(6-(2-メトキシプロパノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;
 1-メトキシプロパン-2-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 オキセタン-3-イルメチル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 1-メチルピペリジン-3-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)エチル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 1-メチルアゼチジン-3-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;
 1-シアノプロパン-2-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

1- (2-フルオロエチル) アゼチジン-3-イル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

1- (シアノメチル) アゼチジン-3-イル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

5- (4- ((1-イソプロピルピロリジン-3-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- ((1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピロリジン-3-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- ((1- (2-フルオロエチル) ピロリジン-3-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- ((1- (1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- ((1- (2, 2-ジフルオロエチル) アゼチジン-3-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- ((1- (2-フルオロエチル) アゼチジン-3-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- ((1- (1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) アゼチジン-3-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) エトキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (2- (3-フルオロピロリジン-1-イル) エトキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) エトキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (2- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) エトキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- (2- (trans-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) エトキシ) ピペリジン-1-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

N-メチル-5- (4- (2-モルホリノエトキシ) ピペリジン-1-イル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- (4- ((6-イソプロピルピリジン-2-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル)

10

20

30

40

50

—N—メチル—7—(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン—3—カルボキサミド；

(+/-) - tert-ブチルtrans-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(+/-) - trans - 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル - 2 - メチル - 4 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

(+/-) - tert-ブチルcis-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(+/-) - cis-2-(トリフルオロメトキシ)エチル-2-メチル-4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-シクロプロピルエチル(2R, 4R)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-シクロプロピルエチル(2S, 4S)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル(2R, 4R)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル(2S, 4S)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(2R,4R)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(2S, 4S)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(+/-) - tert-ブチル trans-3-フルオロ-4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(+/-) - 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル trans - 3 - フルオロ - 4 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

(S)-1-シクロプロピルエチル(3R,4R)-3-フルオロ-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S)-1-シクロプロピルエチル(3S, 4S)-3-フルオロ-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(+/-) - tert-ブチルcis-3-フルオロ-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(+/-) - cis-2-(トリフルオロメトキシ)エチル-3-フルオロ-4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

(S) - 1 - シクロプロピルエチル (3 R, 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

(S) - 1 - シクロプロピルエチル (3 S, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

tert - ブチル (3 S, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

tert - ブチル (3 R, 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

10

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (3 S, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (3 R, 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

(+/-) - tert - ブチル cis - 3 - フルオロ - 4 - ((6 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

20

(+/-) - cis - 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル - 3 - フルオロ - 4 - ((6 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

tert - ブチル 4 - ((6 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 4 - ((6 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

30

tert - ブチル (2 R, 4 R) - 2 - エチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (2 R, 4 R) - 2 - エチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

tert - ブチル (2 R, 4 S) - 2 - エチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル - (2 R, 4 S) - 2 - エチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

40

2 - ヒドロキシエチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

tert - ブチル 7 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボキシレート ;

(R) - 5 - (4 - (2 - シクロプロポキシエチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カル

50

ボキサミド；

(S) - 5 - (4 - (2 - シクロプロポキシエチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (cis - 4 - (2 - シクロプロポキシエチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - ((4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) ベンジル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (1 - ((4 - メトキシシクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - メチル - 5 - (4 - (1 - オキソ - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - メチル - 5 - (4 - ((2 - モルホリノエチル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - メチル - 5 - (4 - ((3 - モルホリノプロピル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

(R) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - メチル - 4 - (3 - プロピオニル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド；

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - メチル - 4 - (3 - プロピオニル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド；

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N, 2 - ジメチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - モルホリノエチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (3 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

5 - (4 - (2 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

- 1 - (2 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (シクロプロピルメチル) カルバメート ;
- 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
- 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (S) - (1 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) プロパン - 2 - イル) カルバメート ;
- (+/-) - trans - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (S) - 1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル) カルバメート ;
- N - イソプロピル - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 7 - シクロプロピル - N - エチル - 5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - ブチル - 7 - シクロプロピル - 5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - (3 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル tert - ブチルカルバメート ;
- 1 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル tert - ブチルカルバメート ;
- 1 - (3 - ((3 - クロロプロピル) カルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル tert - ブチルカルバメート塩酸塩 ;
- 2 - (4 - (3 - アセトアミド - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド ;
- 1 - (3 - アセトアミド - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (シクロプロピルメチル) カルバメート ;
- 1 - (3 - アセチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (シクロプロピルメチル) カルバメート ;
- メチル 5 - (4 - ((シクロプロピルメチル) カルバモイル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;
- 1 - (3 - (エチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (シクロプロピルメチル) カルバメート ;
- 1 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (シクロプロピルメチル) カルバメート ;
- 2 - (4 - (3 - アセチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド ;
- 1 - (3 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (シクロプロピルメチル) カルバメート ;
- 1 - (3 - ((2 - メトキシエチル) カルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (シクロプロピルメチル) カルバメート ;
- 1 - (3 - プロピオニル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン -

10

20

30

40

50

5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-シクロプロピルエチル) カルバメート;
 1- (3- (1-ヒドロキシプロピル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) -1-シクロプロピルエチル) カルバメート;
 tert-ブチル 7- (3-アセチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート;
 1- (7- (3-アセチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) -3-メチルブタン-1-オン;
 1- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート;
 1- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-クロロアゼチジン-1-カルボキシレート;
 1- (3- (3-クロロアゼチジン-1-カルボニル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-クロロアゼチジン-1-カルボキシレート;
 (+/-) -trans-1- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -3-フルオロピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;
 7-シクロプロピル-5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキシエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 7-エチル-5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキシエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 7-クロロ-5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキシエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキシエチル) ピペラジン-1-イル) -7-メトキシ-N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 7- (ジフルオロメチル) -5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキシエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 7- (ジメチルアミノ) -5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキシエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 5- (4- (2- (イソプロピルアミノ) -2-オキシエチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;
 1- (7-クロロ-3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;
 1- (7- (ジメチルアミノ) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;
 1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;
 1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;
 1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルシクロプロピルカルバメート;
 1- (7-メトキシ-3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-

10

20

30

40

50

イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)アゼチジン-3-イル(シクロプロピルメチル)カルバメートトリフルオロ酢酸塩

5-(3-(2, 2-ジエトキシエトキシ)アゼチジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)アゼチジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

5-(3-(2-(シクロプロピルメトキシ)エトキシ)アゼチジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル(シクロプロピルメチル)カルバメート;

(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル(1-シアノプロパン-2-イル)カルバメート;

5-(3-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(3-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(3-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(3-(3-(tert-ブチル)ウレイド)ピロリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(3-(5-イソプロピルオキサゾール-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

N-メチル-5-(3-(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピロリジン-3-イル(シクロプロピルメチル)カルバメート;

5-(4-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩化水素;

5-(4-(3-(tert-ブチル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルtert-ブチルカルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]

10

20

30

40

50

ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルシクロプロピルカルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(シクロプロピルメチル)カルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル(シクロプロピルメチル)カルバメートトリ
 フルオロ酢酸塩
 ((+/-)-cis-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)
)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-3,4-ジイルビス((シク
 ロプロピルメチル)カルバメート);
 (+/-)-cis-4-ヒドロキシ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリ
 フルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-3-イル(シ
 クロプロピルメチル)カルバメート;
 (+/-)-cis-3-ヒドロキシ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリ
 フルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(シ
 クロプロピルメチル)カルバメート;
 3-フルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ
 [3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(シクロプロピルメチル)カル
 バメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル
)カルバメート;
 (+/-)-cis-3-メトキシ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフ
 ルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(シク
 ロプロピルメチル)カルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)
 カルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-シアノアゼチジン-1-カルボキシレ
 ート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-シアノモルホリン-4-カルボキシレ
 ート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル
)カルバメート;
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(5-フルオロピリジン-3-イル)カルバ
 メートトリフルオロ酢酸塩
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]
 ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-クロロアゼチジン-1-カルボキシレ
 ート;
 (+/-)-trans-3-フルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリ
 フルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルジ
 イソプロピルカルバメート;
 (+/-)-trans-3-フルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリ
 フルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルオ
 キセタン-3-イルカルバメート;
 (+/-)-trans-3-フルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリ
 フルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソ

10

20

30

40

50

— 17 ;

50

4-メチル-N-(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン-2-カルボキサミド;

1-メトキシプロパン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

1, 3-ジメトキシプロパン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

(1, 4-ジオキサン-2-イル)メチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

オキセタン-3-イルメチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

1-メチルピロリジン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメートトリフルオロ酢酸塩

オキセタン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

4-メチルペンタン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

(S)-1-シクロプロピルエチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

(R)-1-シクロプロピルエチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメートトリフルオロ酢酸塩

1-シクロプロピルプロパン-2-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

N-メチル-5-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(4, 5-ジメチルオキサゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(5-イソプロピルオキサゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

5-(4-(5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

5 - (4 - ((4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((1 - ((4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (4 - ((5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (4 - ((1 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (4 - ((1 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (1 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (4 - ((5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (4 - ((1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - メチル - 5 - (4 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((5 - シクロプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((2 - (シクロプロピルアミノ) エチル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

5 - (4 - ((2 - イソプロポキシエチル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((2 - (シクロプロピルメトキシ) エチル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((2 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) エチル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) エチル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - (4 - ((2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン -

10

20

30

40

50

3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩；

5-(4-(tert-ブチルスルフィニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩；

5-(4-(2-イソプロポキシエトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(1-(シクロプロピルメトキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(3-ホルムアミドプロピル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(3-(シクロプロパンカルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩；

5-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)エチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩；

メチル5-(4-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート；

5-(4-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(3-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(2-ヒドロキシ-3-イソプロポキシプロポキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-(4-(5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

(S)-1-シクロプロピルエチル7-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-カルボキシレート；

シクロプロピル7-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ

10

20

30

40

50

[3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート;

オキセタン-3-イル 7- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート;

イソプロピル 7- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート;

5- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

5- (1- (1- (シクロプロピルアミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

N-メチル-5- (1- (4-メチルチアゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド塩化水素;

(S) - 1-シクロプロピルエチル 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

4-メチルペンタン-2-イル 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) シクロヘキサ-3-エン-1-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

2-シクロプロピルエチル 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル (3S, 4S) - 3, 4-ジヒドロキシ-4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2-シクロプロピル-2-オキソエチル 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) シクロヘキシル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 2- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 6- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 2- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボキシレート;

tert-ブチル4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) チオ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) スルフィニル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) スルホニル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

5-(4-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ) フェニル) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -1H-イミダゾール-4-イル) メチル (シクロプロピルメチル) カルバメート;

tert-ブチル3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

5-(6-メトキシピリジン-3-イル) メトキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

5-(1-(シクロプロピルカルバモイル) アゼチジン-3-イル) メトキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

5-(1-(シクロプロピルメチル) カルバモイル) ピロリジン-3-イル) オキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル(R)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

(R)-5-(1-(シクロプロピルメチル) カルバモイル) ピロリジン-3-イル) オキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル(S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

(S)-5-(1-(シクロプロピルメチル) カルバモイル) ピロリジン-3-イル) オキシ) -N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

シクロプロピルメチル(S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

1-メトキシプロパン-2-イル(3S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン

10

20

30

40

50

イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

4, 4, 4-トリフルオロブチル (S) - 3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル (+/-) - trans-3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 4 - モルホリノピロリジン-1-カルボキシレート;

(5 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール-3-イル) メチル (S) - 3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

10

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (R) - 3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル ((+/-) - trans-3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (+/-) - trans-3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

20

tert-ブチル (S) - 3 - ((6 - メチル-3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル (+/-) - trans-3 - メトキシ-4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル ((+/-) - trans-3 - メトキシ-4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (S) - 3 - ((6 - メチル-3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

30

tert-ブチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

5 - ((1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オクソエチル) ピペリジン-4-イル) オキシ) - N-メチル-7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル (+/-) - cis-4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) カルバメート;

40

イソプロピル (+/-) - cis-4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) カルバメート;

tert-ブチル (+/-) - endo 7 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 3-オキサ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-カルボキシレート;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (+/-) - endo 7 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 3-オキサ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-カルボキシレート;

tert-ブチル (+/-) - exo-3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (ト

50

リフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート;

tert-ブチル (+/-) -endo 3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート;

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

5- (4- ((シクロプロピルメチル) カルバモイル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩;

10

tert-ブチル 4- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
2- (トリフルオロメトキシ) エチル (+/-) -exo-3- ((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート;

6-クロロ-5- [4- [2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピペラジン-1-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

6-クロロ-5- [4- [2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピペラジン-1-イル] -2-メトキシ-N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

20

[1- [6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] -4-ピペリジル] N- (シクロプロピルメチル) カルバメート;

[1- [6-フルオロ-3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] -4-ピペリジル] N- [(1S) -1-シクロプロピルエチル] カルバメート;

[1- [6-クロロ-3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] -4-ピペリジル] N-シクロプロピルカルバメート;

30

[1- [6-フルオロ-3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] -4-ピペリジル] N-シクロプロピルカルバメート;

tert-ブチル N- [1- [3- (イソプロピルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] ピロリジン-3-イル] カルバメート;

N-イソプロピル-2- [4- [3- (5-メチルオキサゾール-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] ピペラジン-1-イル] アセトアミド;

40

N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -5- [4- [2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピペラジン-1-イル] -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5- [4- [2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピペラジン-1-イル] -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

N-イソプロピル-2- [4- [3- (4-メチルオキサゾール-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] ピペラジン-1-イル] アセトアミド;

2- [4- [3- (1-ヒドロキシプロピル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] ピペラジン-1-イル] -N-イソプロピル-アセトア

50

ミド；

N-イソプロピル-2-[4-[3-プロパノイル-7-(トリフルオロメチル)チエノ
[3, 2-b]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド；

2-[4-[3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ
[3, 2-b]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-アセ
トアミド；

N-イソプロピル-2-[4-[3-(メトキシメチル)-7-(トリフルオロメチル)
チエノ [3, 2-b]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド；

N-イソプロピル-2-[4-[3-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3,
2-b]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド；

[1-[3-プロパノイル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン
-5-イル]-4-ピペリジル]N-(シクロプロピルメチル)カルバメート；

[1-[3-(トリジュウテリオメチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チ
エノ [3, 2-b]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-シクロプロピルカルバ
メート；

7-(1, 1-ジフルオロエチル)-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オ
キソ-エチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-チエノ [3, 2-b]ピリジン-
3-カルボキサミド；

[1-[7-(1, 1-ジフルオロエチル)-3-(メチルカルバモイル)チエノ [3,
2-b]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-(シクロプロピルメチル)カルバ
メート塩酸塩；

[1-[3-(メチルカルバモイル)-7-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)チエ
ノ [3, 2-b]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-イソプロピルカルバメ
ート；

5-[3-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ペンタ-2-イノキシ)アゼチジン-1-イ
ル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-3-カ
ルボキサミド；

5-[3-[3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル]アゼチジン-1-
イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-3-
カルボキサミド；

メチル5-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]-7-
-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート；

5-[3-[[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピロリジン-
1-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-
3-カルボキサミド；

5-[3-(2-イソプロポキシエチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-N-メチル-
7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)ピロリジン-1-イル]
-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-3-カルボ
キサミド；

5-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル]-N-メチル-7-(ト
リフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

メチル5-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジル]-7-(ト
リフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート；

5-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)アミノ]-1-メチ
ル-2-オキソ-エチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメ
チル)チエノ [3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド；

[1-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b]
]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-(2-メトキシ-2-メチル-プロピル
)カルバメート；

10

20

30

40

50

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (シクロプロピルメチル) カルバメート塩酸塩;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (2, 2-ジフルオロ-1-メチルエチル) カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (2-フルオロ-1-メチルエチル) カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- テトラヒドロフラン-3-イルカルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (オキセタン-3-イル) カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (3-メチルオキセタン-3-イル) カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3-メチルチオモルホリン-4-カルボキシレート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3-メチル-1-オキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボキシレート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3-メチル-1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボキシレート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S)-1-メチル-2-メチルスルファニル-エチル] カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S)-1-メチル-2-メチルスルフィニル-エチル] カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S)-1-メチル-2-メチルスルホニル-エチル] カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (1, 1-ジオキソチオラン-3-イル) カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3- (3-ピリジルオキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3- (2-ピリジル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (1-シクロプロピル-1-ジユウテリオ-エチル) カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- (1-ジユウテリオ-1-メチル-エチル) カルバメート;

[2, 2, 6, 6-テトラジユウテリオ-1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N-シクロプロピルカルバメート;

10

[2, 2, 6, 6-テトラジユウテリオ-1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N-イソプロピルカルバメート;

[(1R, 5S) - 8- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] N-シクロプロピルカルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S) - 2, 2-ジユウテリオ-1-メチル-2- (トリジユウテリオメトキシ) エチル] カルバメート;

20

[(1R, 5S) - 8- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] N-シクロプロピルカルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1R) - 2-フルオロ-1-メチル-エチル] カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [(1S) - 2-フルオロ-1-メチル-エチル] カルバメート;

30

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [シクロプロピル (ジユウテリオ) メチル] カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] N- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エチル] カルバメート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 6-ヒドロキシ-8-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート;

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 6- [(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エチル) アミノ] - 8-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート;

40

[1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] 3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

[2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エチル] N- [1- [3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] - 4-ピペリジル] カルバメート;

5- [4- [(2-エチルチアゾール-4-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] - N

50

－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

N－メチル－5－[4－[(4－メチル－2－チエニル)メチル]ピペラジン－1－イル]－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

N－メチル－5－[4－[(2－メチルオキサゾール－4－イル)メチル]ピペラジン－1－イル]－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（イソブチルカルバモイル）－1－ピペリジル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（2－ヒドロキシ－4, 4－ジメチル－ペンチル）ピペラジン－1－イル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－[1－（4, 4－ジメチル－5 H－オキサゾール－2－イル）エチル]ピペラジン－1－イル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－[3－（シクロプロピルメトキシ）ピロリジン－1－イル]－1－ピペリジル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（2－ヒドロキシ－3－イソプロポキシ－プロピル）ピペラジン－1－イル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（2－イソプロポキシエチルアミノ）－1－ピペリジル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（3－tert－ブトキシ－2－ヒドロキシ－プロピル）ピペラジン－1－イル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（3－イソプロポキシピロリジン－1－イル）－1－ピペリジル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（4－ヒドロキシ－4－メチル－ペンタ－2－イニル）ピペラジン－1－イル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（3－ヒドロキシ－3－メチル－ブタ－1－イニル）－1－ピペリジル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（5－ヒドロキシ－5－メチル－ヘキサ－1, 3－ジイニル）－1－ピペリジル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[4－（4－ヒドロキシ－4－メチル－ペンタ－2－イノキシ）－1－ピペリジル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

[1, 1－ジメチル－4－[[1－[3－（メチルカルバモイル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－5－イル]－4－ピペリジル]オキシ]ブタ－2－イニル]アセテート；

5－[4－ヒドロキシ－4－（5－ヒドロキシ－5－メチル－ヘキサ－1, 3－ジイニル）－1－ピペリジル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[2－（シクロプロピルメトキシ）－4－オキサ－8－アザスピロ [4. 5] デカン－8－イル]－N－メチル－7－（トリフルオロメチル）チエノ [3, 2-b] ピリジン－3－カルボキサミド；

5－[2－（2－ヒドロキシ－2－メチル－プロポキシ）－4－オキサ－8－アザスピロ

10

20

30

40

50

[4. 5] デカン-8-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

5- (2-ヒドロキシ-4-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

5- [6- (シクロプロピルメトキシ) -8-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

5- [6- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -8-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

N-メチル-7- (トリフルオロメチル) -5- [6- [(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エチル) アミノ] -8-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 ;

tert-ブチル 2- [3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボキシレート ;

tert-ブチル 7- [3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート ;

5- [6- (2-tert-ブトキシアセチル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

5- [2- (2-tert-ブトキシアセチル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

tert-ブチル 2- [3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボキシレート ;

5- [7- (2-tert-ブトキシアセチル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

5- [2- [2- (イソプロピルアミノ) -2-オキソ-エチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

N-メチル-5- [2- (4-メチルピリミジン-2-イル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル] -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

5- [2- (シクロプロピルメチルカルバモイル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル] -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

シクロプロピルメチル 7- [3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート ;

N-メチル-5- [2- [(2S) -1-メチルピロリジン-2-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル] -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

N-メチル-5- [2- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル] -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

5 - [2 - [2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) アセチル] - 2, 7 - ジ
 アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チ
 エノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 5 - [2 - [2 - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] アセチル] - 2, 7 -
 ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル
) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 5 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチル - ブチル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3
 . 5] ノナン - 7 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 -
 b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタノイル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3 .
 5] ノナン - 7 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b
] ピリジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 ;
 N - メチル - 5 - [2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) アセチル] - 2, 7 - ジアザス
 ピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b]
 ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 5 - [2 - (2 - メトキシプロパノイル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7
 - イル] - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3
 - カルボキサミド ;
 (2 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) 7 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 -
 (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2, 7 - ジアザス
 ピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボキシレート ;
 N - メチル - 5 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザス
 ピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b
] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - メチル - 5 - [2 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロパノイル)
 - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チ
 エノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル) 4 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (ト
 リフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] ピペリジン - 1 - カルボ
 キシレート ;
 tert - ブチル 7 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエ
 ノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボ
 キシレート ;
 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 4 - [1 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (ト
 リフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] エチル] ピペラジン -
 1 - カルボキシレート ;
 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 7 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフ
 ルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2 - アザスピロ [3. 5]
 ノナン - 2 - カルボキシレート ;
 メチル 5 - [(1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) アミノ] - 7 - (ト
 リフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;
 メチル 5 - [(1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 7
 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;
 メチル 5 - [(1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) メチルアミノ] -
 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;
 5 - [2 - (2 - イソプロピルチアゾール - 4 - イル) エチルアミノ] - N - メチル - 7
 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 メチル 5 - [2 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) エチニル
] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 - [3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] エチニル] ピペリジン-1-カルボキシレート;

[(1S)-1-シクロプロピルエチル] 3-[[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] オキシメチル] アゼチジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 6-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] オキシ-8-オキサ-2-アザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 2-[3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] オキシ-4-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート;

N-メチル-5-[5-[3-(3-ピリジル) アゼチジン-1-カルボニル]-3-フリル]-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-[4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) ピペラジン-1-イル] フェニル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-[6-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ピリジル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド;

5-[6-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)-3-ピリジル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド; トリフルオロ酢酸塩;

5-[6-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチニル]-3-ピリジル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド; トリフルオロ酢酸塩;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (1-(1H-イミダゾール-1-イル) プロパン-2-イル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (1-(メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 2-メチル-4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-カルボキシレート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S)-(1-シクロプロピルプロパン-2-イル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R)-(1-シクロプロピルプロパン-2-イル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (オキセタン-3-イルメチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((3-ヒドロキシオキセタン-3-イル) メチル) カルバメート;

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]

10

20

30

40

50

ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((3-フルオロオキシタン-3-イル) メチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R) -2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) -2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

10

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 5, 8-ジオキサ-2-アザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボキシレート;

20

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2S) -3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2S, 3S) -3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート;

シクロプロピルメチル 4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2-フルオロエチル) カルバメート;

30

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2, 2-ジフルオロエチル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (メチル-d3) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (3-メトキシシクロブチル) カルバメート;

(+/-) -1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1r, 3r) -3-シアノシクロブチル) カルバメート;

(+/-) -1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1s, 3s) -3-シアノシクロブチル) カルバメート;

40

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (3-エトキシシクロブチル) カルバメート;

(+/-) -1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1r, 3r) -3- (メチルスルホニル) シクロブチル) カルバメート;

(+/-) -1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((1s, 3s) -3- (メチルスルホニル) シクロブチル) カルバメート;

50

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 - オキサスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) カルバメート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル ((2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) カルバメート ;

シクロプロピル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

10

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (S) - (1 - (オキセタン - 3 - イル) エチル) カルバメート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (R) - (1 - (オキセタン - 3 - イル) エチル) カルバメート ;

20

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - メトキシ - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル [1, 3' - ビアゼチジン] - 1' - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2' S, 3' S) - 2' - メチル - [1, 3' - ビアゼチジン] - 1' - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

30

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - シアノ - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 6 - (シアノメチル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ;

40

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 R) - 3 - (シアノメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2 S, 3 S) - 3 - (シアノメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 1 - メチル - 1, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボキシレート ;

50

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - ペンタ-3-イン-2-イルカルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R) - ペンタ-3-イン-2-イルカルバメート;

(2S, 3S) - 1, 2-ジメチルピロリジン-3-イル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

(S) - 1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピロリジン-3-イル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 6-メチル-1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2S, 3R) - 2-メチル-3- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサ-3-イン-2-イル) カルバメート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (R) - (5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサ-3-イン-2-イル) カルバメート;

1-メチルアゼチジン-3-イル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

イソプロピル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

2, 2-ジフルオロエチル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

1- (1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) アゼチジン-3-イル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

メチル-d₃ (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

2-フルオロエチル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

1-フルオロプロパン-2-イル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

(+/-) - cis - (1s, 3s) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチルオキセタン-3-イルカルバメート;

(1s, 3s) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 1-オキサー 6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((S) - 1- ((S) - オキセタン-2-イル) エチル) カルバメート ;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル ((R) - 1- ((S) - オキセタン-2-イル) エチル) カルバメート ;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2S, 3R) - 3-シアノ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート ;

(S) - 1- ((S) - オキセタン-2-イル) エチル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート ;

(S) - 1- ((R) - オキセタン-2-イル) エチル (1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル) カルバメート ;

(+/-) - cis - (1s, 3s) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチルイソプロピルカルバメート ;

(+/-) - cis - (1s, 3s) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル3- (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート ;

(+/-) - cis - (1s, 3s) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート ;

(+/-) - cis - (1s, 3R) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル ((S) - 1- (トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル) カルバメート ;

(+/-) - cis - (1s, 3s) - 3- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-カルボキシレート ;

4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル 4- ((3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート ;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3- (1H-イミダゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート ;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート ;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート ;

(+/-) - trans - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート ;

(+/-) - cis - 3-フルオロ-1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート ;

1- (3- (メチルカルバモイル) - 7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 1-シクロプロピル-1, 6-ジアザスピロ

10

20

30

40

50

[3.3] ヘプタン-6-カルボキシレート；
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル1-エチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]
]ヘプタン-6-カルボキシレート；
 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-
 1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレート；
 (+/-)-trans-2-(トリフルオロメトキシ)エチル3-メチル-4-((3-(
 メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン
 -5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート；
 (+/-)-cis-2-(トリフルオロメトキシ)エチル3-メチル-4-((3-(
 メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5
 -イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート；
 2-(トリフルオロメトキシ)エチル(R)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7
 -(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジ
 ン-1-カルボキシレート；
 2-(トリフルオロメトキシ)エチル(S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7
 -(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジ
 ン-1-カルボキシレート；
 tert-ブチル2,2-ジメチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリ
 フルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-
 カルボキシレート；
 (S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル4-((3-(メチルカルバ
 モイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキ
 シ)ピペリジン-1-カルボキシレート；
 (R)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル4-((3-(メチルカルバ
 モイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキ
 シ)ピペリジン-1-カルボキシレート；
 (S)-2-(トリフルオロメトキシ)プロピル4-((3-(メチルカルバモイル)-
 7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリ
 ジン-1-カルボキシレート；
 (R)-2-(トリフルオロメトキシ)プロピル4-((3-(メチルカルバモイル)-
 7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリ
 ジン-1-カルボキシレート；
 (S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル6-((3-(メチルカルバ
 モイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキ
 シ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート；
 (S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル(S)-3-((3-(メチ
 ルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イ
 ル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート；
 (3S,4S)-3-メチル-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロ
 メチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソプロピル
 カルバメート；
 (3R,4R)-3-メチル-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロ
 メチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(トリフ
 ルオロメトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート；
 (S)-2-(トリフルオロメトキシ)プロピル(S)-3-((3-(メチルカルバモ
 イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ
)ピロリジン-1-カルボキシレート；
 (R)-2-(トリフルオロメトキシ)プロピル(S)-3-((3-(メチルカルバモ

10

20

30

40

50

イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート;

(S) - 2 - (トリフルオロメトキシ) プロピル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

(R) - 2 - (トリフルオロメトキシ) プロピル 6 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート;

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 2, 2-ジメチル-4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(3 R, 4 S) - 3 - メチル-1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート;

(3 R, 4 S) - 3 - メチル-1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3 - (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート;

(S) - 1 - シアノプロパン-2-イル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S) - 1 - シアノプロパン-2-イル (2 R, 4 R) - 2 - メチル-4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(S) - 1 - シクロプロピルエチル (2 R, 4 R) - 2 - メチル-4 - ((6 - メチル-3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2 - ヒドロキシ-2 - メチルプロピル (2 R, 4 R) - 2 - メチル-4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-3-イル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート;

2 - (フルオロメトキシ) エチル 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート; または

(S) - 1 - (3-フルオロアゼチジン-1-イル) プロパン-2-イル (2 R, 4 R) - 2 - メチル-4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート。

【0055】

別の態様において、本出願は、本明細書に記載されている化合物および薬学的に許容される担体またはアジュバントを含む医薬組成物を対象とする。

【0056】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている医薬組成物は、1種またはそれ以上の追加の治療剤をさらに含む。

【0057】

別の態様において、本出願は、本明細書に記載されている化合物または本明細書に記載されている化合物を含む医薬組成物の有効量を患者に投与することを含む、患者における異染性白質ジストロフィーを処置するまたはその重症度を減らす方法を対象とする。

【0058】

別の態様において、本出願は、本明細書に記載されている化合物または本明細書に記載

10

20

30

40

50

されている化合物を含む医薬組成物の有効量を患者に投与することを含む、患者におけるスルファチドを低下させるまたは低減する方法を対象とする。

【0059】

別の態様において、本出願は、本明細書に記載されている化合物または本明細書に記載されている化合物を含む医薬組成物の有効量を患者に投与することを含む、患者におけるクラッペ病を処置するまたはその重症度を減らす方法を対象とする。

【0060】

定義

別段に表示されていない限り、以下の定義が当てはまる。

【0061】

本明細書で使用される場合、任意の構成要素の可変要素の各出現は、本開示のどこにおいても、その表示選択肢から独立して選択されると意図される。

【0062】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、任意の結果として生じた実質的な望ましくない生物学的効果（単数または複数）、またはそれが含有されている医薬組成物の任意の他の構成成分との任意の結果として生じた有害な相互作用（単数または複数）がなく投与することができる、現在開示されている化合物の薬学的に許容される酸付加塩または薬学的に許容される塩基付加塩のいずれかを指す。

【0063】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、活性薬物を放出する生物体内で自発的または酵素的のいずれかでの生体内転換を必要とする親薬物分子の薬理学的誘導体を意味する。例えば、プロドラッグは、切断される場合に式Iの化合物、または1.1~1.300のいずれかになる、ある特定の代謝条件下で切断可能な基を有する式Iの化合物、または1.1~1.300のいずれかの変形体または誘導体である。こうしたプロドラッグは、次いで、それらが生理学的条件下で加溶媒分解を受けるまたは酵素分解を受ける場合に、インビボにおいて薬学的に活性である。本明細書におけるプロドラッグ化合物は、生物体内で活性薬物を放出するのに必要とされる生体内転換ステップの数、および前駆体形態中に存在する官能基の数に依存して、単一、二重、三重などと呼ばれることがある。プロドラッグ形態は、しばしば、哺乳動物生物体における可溶性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する（Bundgard, Design of Prodrugs, 7~9, 21~24頁, Elsevier, Amsterdam 1985、およびSilverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 352~401頁, Academic Press, San Diego, CA, 1992を参照されたい）。当技術分野において共通して知られているプロドラッグは、例えば、親酸と適当なアルコールとの反応によって製造されるエステル、親酸化合物とアミンとの反応によって製造されるアミド、アシル化塩基誘導体などを形成するために反応させる塩基性基など、よく知られている酸誘導体を含む。当然、他のプロドラッグ誘導体は、本明細書において開示されている他の構成と組み合わせることで、生物学的利用能を増強することができる。したがって、当業者は、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボキシル基を有する目下開示されている化合物のいくつかは、プロドラッグに変換されることがあることを認められよう。プロドラッグは、目下開示されている化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基にペプチド結合を介して共有結合的に接合されている、アミノ酸残基、または2個以上の（例えば、2個、3個または4個の）アミノ酸残基のポリペプチド鎖を有する化合物を含む。アミノ酸残基は、3つの文字記号によって共通して指定されている20の自然発生アミノ酸を含み、その上、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンを含む。プロドラッグは、その上、本明細書において開示されている上記の置換基のいずれかに共有結合されたカーボネート、カルバメート、アミドまたはアルキルエステルの部分を有する化

10

20

30

40

50

合物を含む。

【0064】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容される担体または賦形剤（アジュバント）は、所望される特別な剤形に適するように、以下に限定されないが任意および全ての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘もしくは乳化剤、保存料、固体バインダー、滑沢剤などを含めて、製剤における化合物の送達、安定性または可溶性のために、式Ⅰの化合物、または1.1～1.300のいずれかとともに含まれる組成物を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合、酵素または小分子の「有効量」は、組合せ治療において患者に送達される場合に、リソソーム蓄積症の臨床過程を改善するのに十分な量であり、ここで、臨床的な改善は、熟練技術者によく知られている様々な定義パラメータのいずれかによって測定される。

【0066】

本明細書で使用される場合、「患者」、「対象」および「ヒト」という用語は、相互交換可能に使用される。

【0067】

本明細書で使用される場合、「UGT8」は、共同因子サボシン1とともに、UDP-ガラクトースからセラミドへのガラクトースの転移を触媒することで、ガラクトシルセレブロシドとしても知られているガラクトシルセラミド（GalCer）を作製する酵素である、UDPグリコシルトランスフェラーゼ8を意味する。UGT8のための他の名称としては、UDP-ガラクトース-セラミドガラクトシルトランスフェラーゼ、2-ヒドロキシアシルスフィンゴシン1-ベータガラクトシルトランスフェラーゼ、セラミドUDPガラクトシルトランスフェラーゼ、セラミドガラクトシルトランスフェラーゼおよびセレブロシドシンターゼが挙げられる。GalCerは、順じて、サルフェートをGalCerに転移して髄鞘の主要な構成成分であるスルファチド（SFT）を産生する、ガラクトース-3-O-スルホトランスフェラーゼ1（GAL3ST1）の基体である。この酵素のための他の名称としては、ガラクトシルセラミドスルホトランスフェラーゼが挙げられる。アリアルスルファターゼA（ARSA）における突然変異を有する患者は、SFTを分解してGalCerおよびサルフェートに戻すことができず、異染性白質ジストロフィー（MLD）疾患をもたらす。MLD患者は、そのため、脱髄をもたらすSFTを蓄積する。同様に、ガラクトシルセレブロシダーゼ（GalC）における突然変異を有する患者は、GalCerをガラクトースおよびセラミドに分解することができず、クラッペ病をもたらす。クラッペ患者は、サイコシンおよびより低い程度でGalCerを蓄積し、これも脱髄をもたらす。これらの2つの疾患について、基質低減治療（SRT）は、UGT8によるGalCerの生合成を阻害すること、それによって、疾患徴候の原因となる毒性産物SFTおよびサイコシンそれぞれの蓄積を防止することからなる。

【0068】

本明細書で使用される場合、「組合せ治療」という用語は、輪番、交互および／または同時の処置スケジュールで2つ以上の治療プラットフォーム（例えば、酵素補充療法および小分子治療）で患者を処置することを意味する。処置スケジュールの例としては、限定されないが以下を挙げることができる：（1）酵素補充療法、次いで小分子治療；（2）小分子治療、次いで酵素補充療法；（3）小分子治療と併用の酵素補充療法、および（4）前述の任意の組合せ。組合せ治療は、所与の対象における所与の蓄積症の臨床過程に依存して、必要とされる場合、治療プラットフォームの時間的重複を提供することができる。

【0069】

本明細書で使用される場合、「酵素補充療法」または「ERT」という用語は、外因的に生成される天然または組換え酵素を、それを必要とする患者に投与することを意味する。リソソーム蓄積症の場合において、例えば、患者は、基質を代謝する原因となる酵素における欠損もしくは欠陥により、または適切な酵素的機能に必要とされる酵素アクチベーター

10

20

30

40

50

ターにおける欠損により、リソソームにおいて有害なレベルの基質（即ち、貯蔵された材料）を蓄積する。酵素補充療法は、患部組織における蓄積基質のレベルを低減（即ち、デバルク）するために患者に提供される。リソソーム蓄積症を処置するための酵素補充治療は、当技術分野において知られている。

【0070】

開示されている組合せの構成成分は、同時にまたは逐次に患者に投与することができる。構成成分は、同じ薬学的に許容される担体中に存在することができ、そのため、同時に投与されることが認められよう。代替として、活性成分は、同時または逐次のいずれかで投与することができる従来の経口剤形など別個の医薬担体中に存在することができる。

【0071】

本明細書で使用される場合、「MLD」（異染性白質ジストロフィー）は、SFTを分解してGalCerおよびサルフェートに戻すことができなくなる、酵素アリールスルファターゼA（ARSA）における突然変異を有する患者における疾患を指す。結果として、SFTは、中枢および末梢神経組織中に蓄積し、これが脱髄および死亡に至る神経病理を誘発する。

【0072】

本明細書で使用される場合、「クラッペ病」は、GalCerを分解してガラクトースおよびセラミドに戻すことができなくなる、ガラクトシルセレブロシダーゼ（GalC）における突然変異を有する患者における疾患を指す。中枢および末梢神経系におけるUGT8およびサイコシン（GalCのための別の基質）の蓄積は、その上、脱髄および死亡に至るニューロパチーを誘発する。

【0073】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、最大20個までの炭素原子および対応する数の水素原子の一価の飽和脂肪族遊離ラジカル基を指す。炭化水素鎖は、直鎖状または分枝状であってよい。「C₁~₆アルキル」という用語は、1個から6個の炭素原子および対応する数の水素原子から基本的になる飽和の線状または分枝状の遊離ラジカルを意味する。例証的な「C₁~₆アルキル」基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。当然、他の「C₁~₆アルキル」基は、本開示の利益を考えると、当業者に容易に明らかである。「アルキル」という用語は、下記でさらに記載されている「シクロアルキル」基も含む。

【0074】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、3個から10個の炭素原子および対応する数の水素原子から基本的になる少なくとも1個の環を形成する非芳香族の飽和または不飽和の遊離ラジカルを意味する。「シクロアルキル」という用語は、そのため、下記でさらに定義されているシクロアルケニル基を含む。したがって、シクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。こうした多環式シクロアルキル基の個々の環は、共有結合置換に加えて、異なる接続性、例えば、縮合、架橋、スピロなどを有することができる。例証的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルナニル、ビスクロ[3.2.1]オクタニル、オクタヒドロペンタレニル、スピロ[4.5]デカニル、シクロプロピル、シクロブチルで置換されているアダマンチル、シクロペンチルで置換されているシクロブチル、シクロプロピルで置換されているシクロヘキシルなどが挙げられる。当然、他のシクロアルキル基は、本開示の利益を考えると、当業者に容易に明らかである。本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、少なくとも1個の環を形成する3個から10個の原子（即ち、環原子）を有する非芳香族遊離ラジカルを意味し、ここで、環原子の2個から9個は炭素であり、残りの環原子（単数または複数）（即ち、ヘテロ環原子（単数または複数））は、窒素、硫黄および酸素からなる群から選択される。したがって、ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。こうした多環式ヘテロシクロアルキル基の個々の環は、共有結合置換に加えて、異なる接続性、例えば、縮合、架橋、スピロなどを有することができる。例証的なヘテロシクロアルキル基としては、ピロリ

10

20

30

40

50

ジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、バルビツリル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアジニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペリジン-3-オニル、クロマニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、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、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、2-アザスピロ [4. 4] ノナニル、7-オキサ-1-アザースピロ [4. 4] ノナニル、7-アザビシクロ [2. 2. 2] ヘプタニル、オクタヒドロ-1H-インドリルなどが挙げられる。一般に、ヘテロシクロアルキル基は、典型的に、炭素原子または窒素原子を介して主構造に付着されている。当然、他のヘテロシクロアルキル基は、本開示の利益を考えると、当業者に容易に明らかである。

【0075】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1個の環を形成する5個から10個の原子（即ち、環原子）を有する芳香族遊離ラジカルを意味し、ここで、環原子の2個から9個は炭素であり、残りの環原子（単数または複数）（即ち、ヘテロ環原子（単数または複数））は、窒素、硫黄および酸素からなる群から選択される。したがって、ヘテロアリール基は、単環式または多環式であり得る。こうした多環式ヘテロアリール基の個々の環は、共有結合置換に加えて、異なる接続性、例えば、縮合などを有することができる。例証的なヘテロアリール基としては、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H- [1] ピリジニル、ベンゾ [b] チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニルおよびベンゾオキサジニルなどが挙げられる。一般に、ヘテロアリール基は、典型的に、炭素原子を介して主構造に付着されている。

【0076】

しかしながら、当業者は、ある特定の他の原子、例えば、ヘテロ環原子が主構造に付着されることがあることを認識されよう。当然、他のヘテロアリール基は、本開示の利益を考えると、当業者に容易に明らかである。

【0077】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、フェニルまたはナフチルを意味する。

【0078】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、特定数の炭素原子を有するとともに少なくとも1個の二重結合を有する線状または分枝状の遊離ラジカルを意味する。

【0079】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」という用語は、炭素原子の閉環に含有されるが芳香族性を有さない、少なくとも1個の二重結合を有するアルケニル遊離ラジカルを意味する。少なくとも1つのシクロアルケニル環は、3個から10個の炭素原子および対応する数の水素原子から基本的になり得る。したがって、シクロアルケニル基は、単環式または多環式であり得る。こうした多環式シクロアルケニル基の個々の環は、共有結合置換に加えて、異なる接続性、例えば、縮合、架橋、スピロなどを有することができる。例証的なシクロアルケニル基としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1,3-シクロヘキサジエニル、1,4-シクロヘキサジエニルおよび1,5-シクロオクタジエニルが挙げられ、これらの各々は、さらに置換されているまたはされていないことがある。当然、他のシクロアルケニル基は、本開示の利益を考えると、当業者に容易に明らかである。

10

【0080】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、特定数の炭素原子を有するとともに少なくとも1個の三重結合を有する線状または分枝状の遊離ラジカルを意味する。

【0081】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0082】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、最大20個までの炭素原子および対応する数の水素原子の一価の飽和脂肪族遊離ラジカル基を指し、ここで、1個またはそれ以上の水素原子は、ハロゲン原子によって置き換えられている。炭化水素鎖は、直鎖状または分枝状であってよい。「C₁~6ハロアルキル」は、1個から6個の炭素原子および対応する数の水素原子から基本的になる飽和の線状または分枝状の遊離ラジカルを意味し、1個またはそれ以上の水素原子は、ハロゲン原子によって置き換えられている。例証的な「C₁~6ハロアルキル」基としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルなどが挙げられる。当然、他のハロアルキル基は、本開示の利益を考えると、当業者に容易に明らかである。

20

【0083】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、窒素原子および0個、1個または2個の水素原子を有する遊離ラジカルを意味する。したがって、アミノという用語は、一般に、第一級および第二級アミンを指す。その点で、本明細書および添付の請求項において使用される場合、第三級アミンは、一般式R R' N-によって表され、ここで、RおよびR'は、同一であってよいまたはそうでなくてよい炭素ラジカルである。それでもなお、「アミノ」という用語は、一般に、第一級、第二級または第三級アミンを記載するために本明細書において使用することができ、当業者は、この用語が本開示において使用される文脈を考慮して、この同定を容易に確かめられよう。

30

【0084】

本開示の特定の実施形態が、ここで、製造およびスキームを参照して記載されるが、こうした実施形態は一例に過ぎず、本開示の原理の適用を表すことができる多くの可能な特定の実施形態のごく少数の単に例示であることが理解されるべきである。様々な変化および修飾は、本開示の利益を考えると当業者に明白であり、添付の請求項においてさらに定義されている本開示の趣旨および範疇内にあるとみなされる。

40

【0085】

別段に定義されていない限り、本明細書において使用されている全ての技術的および科学的用語は、この開示が属する当技術分野における当業者によって共通して理解されるのと同じ意味を有する。他の化合物または方法は、実践または試験において使用することができるが、ある特定の好ましい方法が、ここで、以下の製造およびスキームの文脈に記載されている。

50

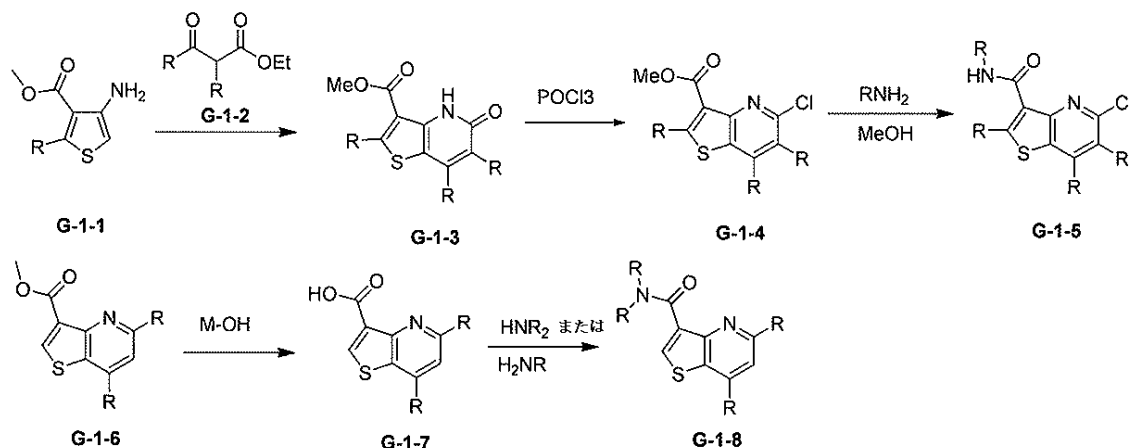
【0086】

本明細書に記載されている化合物を生成するために、多数の合成プロトコルを使用した。これらの合成プロトコル（下記のスキームを参照されたい）は、共通点を有しており、本明細書に記載されている化合物の合成のための代替として使用することができる。

【0087】

【化39】

スキーム1



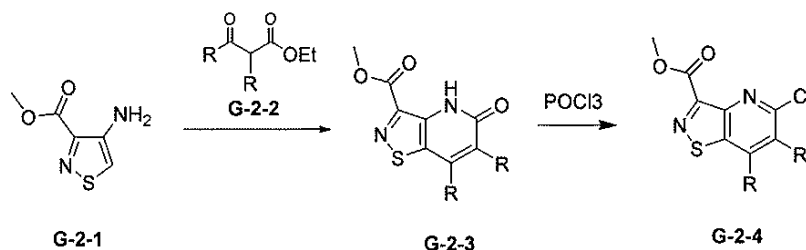
【0088】

スキーム1は、本明細書に記載されている化合物に達するための一般的スキームを提供する。適切なアセトアセテート（G-1-2）は、（2-置換）-4-アミノチオフェン-3-カルボキシレート（G-1-1）と130℃で反応させることで、ピリドンG-1-3を提供する。POCl₃を用いる塩素化は、チエノピリジンG-1-4を提供した。G-1-4のメチルエステルは、適切なアミンを用いるアミド化を受けることで、G-1-5を提供する。エステル（G-1-6）は、金属水酸化物によって加水分解されることで、酸（G-1-7）を与え、これは、適切なアミンとカップリングされて、様々なアミド（G-1-8）を提供する。

【0089】

【化40】

スキーム2



【0090】

スキーム2は、本明細書に記載されている化合物に達するための一般的スキームを提供する。適切なアセトアセテート（G-2-2）は、メチル4-アミノイソチアゾール-3-カルボキシレート（G-2-1）と反応させることで、ピリドンG-2-3を提供する。POCl₃を用いる塩素化は、チエノピリジンG-2-4を提供した。

【0091】

10

20

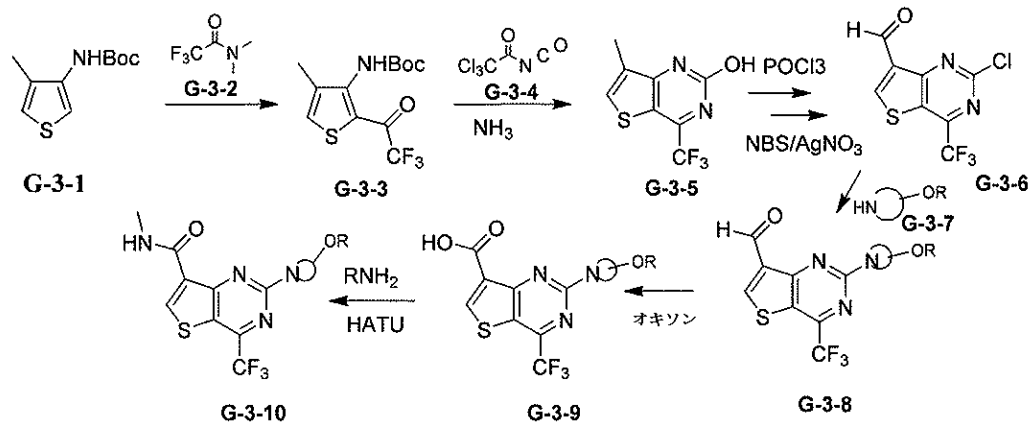
30

40

50

【化 4 1】

スキーム 3



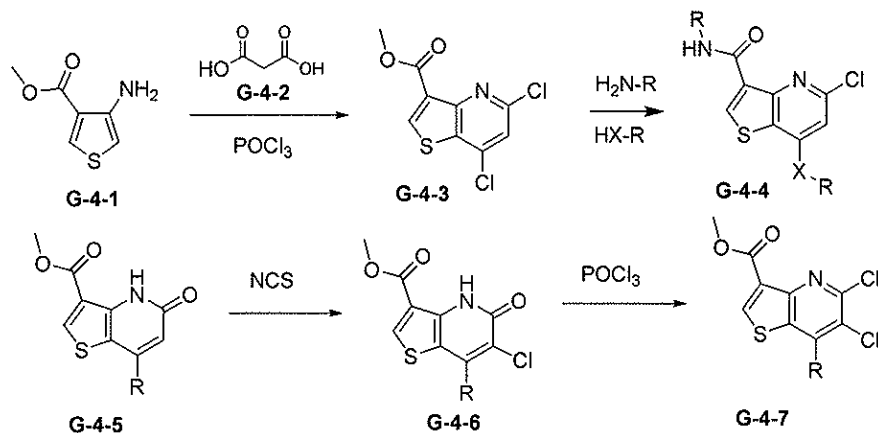
【0092】

スキーム 3 は、本明細書に記載されている化合物に達するための一般的スキームを提供する。tert-ブチル（4-メチルチオフエン-3-イル）カルバメート（G-3-1）は、2,2,2-トリフルオロ-N,N-ジメチルアセトアミド（G-3-2）と反応させることで、トリフルオロアセチルチオフエン G-3-3 を提供する。イソシアネート（G-3-4）を用いる脱 Boc チオフエンの環化は、チエノピリミジン G-3-5 を提供した。POCl₃ を用いる塩素化およびメチルの酸化は、アルデヒド（G-3-6）を提供した。適切なヒドロキシル化窒素含有ヘテロ環（G-3-7）を用いるピリジニルクロリド（G-3-6）の求核芳香族置換は、G-3-8 を提供した。オキシソンをを用いる酸化は、酸（G-3-9）を提供し、これは、適切なアミンとカップリングされることで、アミド（G-3-10）を提供した。

【0093】

【化 4 2】

スキーム 4



【0094】

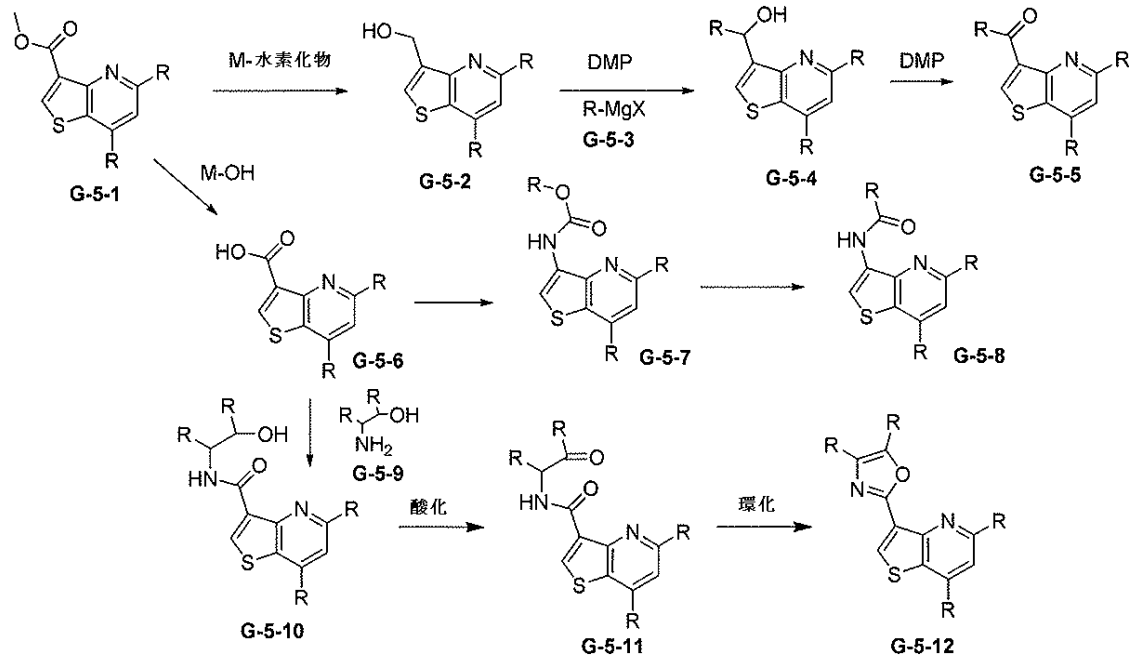
スキーム 4 は、本明細書に記載されている化合物に達するための一般的スキームを提供する。マロン酸（G-4-2）は、3-アミノチオフエン-4-カルボキシレート（G-4-1）と反応させることで、ジクロロチエノピリジン G-4-3 を提供する。適切なアミンを用いるアミド化およびアミン/アルコールを用いる置換は、G-4-4 を提供した。ピリドン（G-4-5）は、NCS を用いて塩素化されることで、クロロピリドン（G

－４－６）を提供する。POCl₃を用いる塩素化は、ジクロロチエノピリジンG－４－７を提供した。

【００９５】

【化４３】

スキーム５



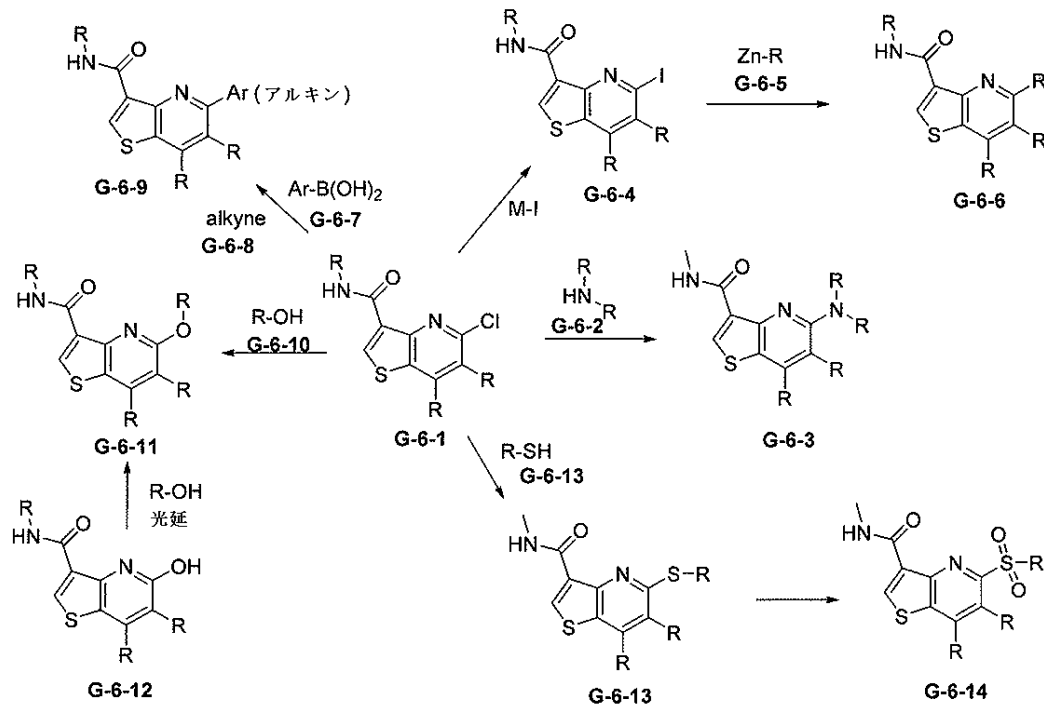
【００９６】

スキーム５は、本明細書に記載されている化合物に達するための一般的スキームを提供する。メチルエステル（G－５－１）は、金属水素化物を用いて還元されることで、アルコールG－５－２を提供する。デスマーチンペルヨージナンを用いる酸化、および対応するアルデヒドと適切なグリニャール試薬（G－５－３）との反応は、第二級アルコールG－５－４を提供した。G－５－１のメチルエステルは、適切な金属水酸化物を用いる加水分解を受けることで、G－５－６を提供する。酸（G－５－６）からカルバメート（G－５－７）への再転位は、tert-ブチルアルコールの存在下でアジ化ナトリウムを用いて行われる。BOC保護基の除去およびアシル化は、G－５－８を提供した。G－５－６は、適切なアミノアルコール（G－５－９）とカップリングされて、アミドG－５－１０を提供する。DMPを用いる酸化は、ケトン（G－５－１１）を提供し、これは、脱水試薬によって環化されることで、オキサゾール（G－５－１２）を提供する。

【００９７】

【化 4 4】

スキーム 6



【0098】

スキーム 6 は、本明細書に記載されている化合物に達するための一般的スキームを提供する。適切な窒素含有ヘテロ環 (G-6-2) を用いるピリジニルクロリド (G-6-1) の求核芳香族置換は、N 置換 G-6-3 を提供した。ヨウ化金属を用いるヨウ素化は、ヨードピリジン G-6-4 を提供した。G-6-4 のヨウ素は、パラジウム触媒の存在下で適切な亜鉛試薬 (G-6-5) とカップリングされることで、C 置換 G-6-6 を提供する。ピリジニルクロリド (G-6-1) と適切なアリールボロン酸 (G-6-7) またはアルキン (G-6-8) との Pd 触媒カップリング反応は、アリール (アルキン) 置換 G-6-9 を提供した。O 置換 G-6-11 は、ピリジニルクロリド (G-6-1) のアルキル化またはピリドン G-6-12 の光延反応によって製造される。適切なチオール (G-6-13) を用いるピリジニルクロリド (G-6-1) の求核芳香族置換は、S 置換 G-6-13 を提供し、これは、酸化されることで、スルホキシドおよびスルホン (G-6-14) を提供する。

【0099】

10

20

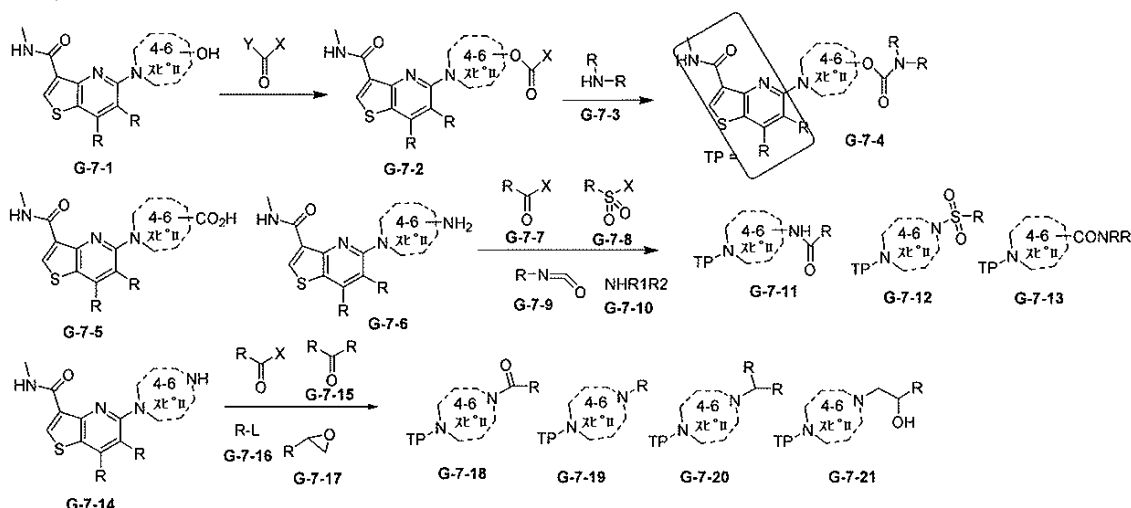
30

40

50

【化 4 5】

スキーム 7



10

【0100】

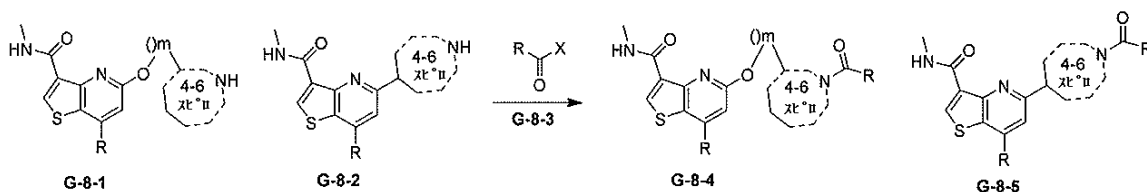
スキーム 7 は、本明細書に記載されている化合物に達するための一般的スキームを提供する。カルボジイミダゾール (C D I) または 4-ニトロフェノキシクロロホルメートを用いる窒素含有ヘテロ環 (G-7-1) のヒドロシル活性化は、G-7-2 を提供し、これは、適切なアミン試薬 (G-7-3) と反応させることで、G-7-4 を提供する。窒素含有ヘテロ環 (G-7-5 / 6) のカルボン酸またはアミノ基は、適切なクロロホルメート、スルホニルクロリド、塩化アシル、イソシアネートまたはアミン試薬 (G-7-7 / 8 / 9 / 10) とカップリングされることで、対応する生成物 (G-7-11 / 12 / 13) を提供する。窒素含有ヘテロ環 (G-7-14) のピペラジンは、適切なクロロホルメート、ケトン / アルデヒド、ハロゲン化アルキルまたはエポキシド試薬 (G-7-15 / 16 / 17) とカップリングされることで、対応する生成物 (G-7-18 / 19 / 20 / 21) を提供する。

20

【0101】

【化 4 6】

スキーム 8



30

【0102】

スキーム 8 は、本明細書に記載されている化合物に達するための一般的スキームを提供する。O 連結窒素含有ヘテロ環 (G-8-1) または C 連結窒素含有ヘテロ環 (G-8-2) のアミンは、適切なクロロホルメートまたはハロゲン化アシル (G-8-3) とカップリングされることで、対応する生成物 (G-8-4 / 5) を提供する。

40

【0103】

別段に明記されていない限り、本明細書において図示されている構造は、その上、該構造の全ての異性体形態を含むと意味される。本明細書に記載されているある特定の化合物は、1 つまたはそれ以上の不斉中心を含有し、異性体 (例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、および絶対化学の見地から (R) - または (S) - として定義することができる他の立体異性体形態) を生じさせることができる。本開示は、ラセミ混合

50

物、光学的に純粋な形態および中間混合物を含めて、全てのこうした可能な異性体を含むと意味される。本出願は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間混合物を含めて、全ての可能な異性体を含むと意味される。

【0104】

本出願の化合物（単数または複数）の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミで存在し得、またはエナンチオマー的に富化され、例えば（R）－、（S）－または（R，S）－配置であり得る。ある特定の実施形態において、各不斉原子は、（R）－または（S）－配置において少なくとも50％のエナンチオマー過剰率、少なくとも60％のエナンチオマー過剰率、少なくとも70％のエナンチオマー過剰率、少なくとも80％のエナンチオマー過剰率、少なくとも90％のエナンチオマー過剰率、少なくとも95％のエナンチオマー過剰率、または少なくとも99％のエナンチオマー過剰率を有する。不飽和結合を有する原子での置換基は、可能ならば、シス（Z）－またはトランス（E）－形態で存在することができる。

10

【0105】

したがって、本明細書で使用される場合、本出願の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロブ異性体、互変異性体またはその混合物の1つ、例えば、実質的に純粋な幾何学的（シスまたはトランス）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体またはその混合物としての形態であり得る。

【0106】

異性体の任意の結果として得られた混合物は、構成要素の物理化学的差異に基づいて、純粋なまたは実質的に純粋な幾何学または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別晶出によって分離することができる。

20

【0107】

最終生成物または中間体の任意の結果として得られたラセミ体は、公知の方法によって、例えば、光学活性酸または塩基で得られたそのジアステレオマー塩の分離、および光学活性酸性または塩基性化合物を遊離することによって、光学対掌体に分割することができる。特に、塩基部分は、したがって、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－O，O'－p－トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー－10－スルホン酸で形成された塩の分別晶出によって、本出願の化合物をそれらの光学対掌体に分割するために用いることができる。ラセミ体生成物は、その上、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用する高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割することができる。

30

【0108】

本出願の化合物は、医薬組成物における使用が意図されるので、それらは各々、好ましくは、実質的に純粋な形態、例えば少なくとも60％純粋な、より適当には少なくとも75％純粋な、好ましくは少なくとも85％、殊に少なくとも98％純粋な（％は重量に対する重量ベースである）形態で提供されることが容易に理解される。該化合物の不純な製造物は、医薬組成物において使用されるより純粋な形態を製造するために使用することができ；該化合物のこれらのあまり純粋でない製造物は、本明細書に記載されている化合物を少なくとも1％、より適当には少なくとも5％、好ましくは10％から59％含有する。

40

【0109】

本出願の化合物は、遊離形態でまたはその塩としてのいずれかで得られる。

【0110】

塩基性基および酸基の両方が同じ分子に存在する場合、本明細書に記載されている化合物は、その上、内塩、例えば、両性イオン分子を形成することができる。

【0111】

本開示の化合物を構成する原子は、その上、こうした原子の同位体形態を含むと意図される。

【0112】

本出願の一態様において、同位体標識化形態を含有する式Iの化合物、または1.1～

50

1. 300のいずれかが記載されている。式Iの化合物、または1. 1～1. 300のいずれかの同位体標識化形態は、化合物の1個またはそれ以上の原子が、より大きい天然存在度で通常出現する原子の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（単数または複数）によって置き換えられたという事実は別にして、この化合物と構造が同一である。市販で容易に利用可能であるとともに周知の方法によって、式Iの化合物、または1. 1～1. 300のいずれかに組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば ^2H （重水素）、 ^3H （トリチウム）、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl がそれぞれ挙げられる。上述されている同位体および／または他の原子の他の同位体の1つまたはそれ以上を含有する式Iの化合物、もしくは1. 1～1. 300のいずれか、またはそのプロドラッグ、またはいずれかの薬学的に許容される塩は、本出願の一部であると意図される。式Iの同位体標識化化合物、または1. 1～1. 300のいずれかの同位体標識化化合物は、多数の有益なやり方で使用することができる。例えば、 ^{14}C などの放射性同位体が例えば組み込まれた式Iの同位体標識化化合物は、医薬および／または基質組織分布アッセイに適當である。これらの放射性同位体、即ちトリチウム（ ^3H ）および炭素14（ ^{14}C ）は、単純な製造および優れた検出性により特に好ましい。より重い同位体、例えば重水素（ ^2H ）の、式Iの化合物への組み込みは、この同位体標識化化合物のより高い代謝安定性により治療的利点を有することができる。より高い代謝安定性は、インビボ半減期の増加、または投与量要求の低減、または治療指数の改善に直接つながり得る。式Iの同位体標識化化合物は、通常、容易に利用可能な同位体標識化反応物によって非同位体標識化反応物を置き換えて、本文における合成スキームおよび関連記載に、実施例部分におよび製造部分に開示されている手順を実施することによって製造することができる。

【0113】

重水素（ ^2H またはD）は、その上、一次速度論的同位体効果を経て化合物の酸化代謝を操作するために、式Iの化合物、または1. 1～1. 300のいずれかに組み込むことができる。一次速度論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応についての速度の変化であり、これは順じて、この同位体交換後の共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換は、通常、化学結合のための基底状態エネルギーの低下をもたらし、したがって、律速結合切断の低減を引き起こす。結合切断が多生成物反応の座標に沿った鞍点領域においてまたはその近傍において出現するならば、生成物分布比は実質的に変更されることがある。説明のため：重水素が、非交換可能な位置で炭素原子に結合されているならば、 $k_M/k_D = 2 \sim 7$ の速度差は典型的である。この速度差が、酸化に感受性である式Iの化合物、または1. 1～1. 300のいずれかに首尾よく適用されるならば、インビボにおけるこの化合物の薬力学的プロファイルは大幅に修飾され、薬物動態学的特性の改善をもたらすことがある。さらなる考察について、本明細書に参照によってその全体を組み入れるS. L. HarbesonおよびR. D. Tung、Deuterium In Drug Discovery and Development、Ann. Rep. Med. Chem. 2011、46、403～417頁、Foster、A. B.、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends in Pharmacological Sciences、5：524～527頁（1984）、ならびにFoster、A. B.、「Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics：Implications for Drug Design」、Advances in Drug Research、14：1～40頁（1985）を参照されたい。

【0114】

治療剤を発見および開発する場合、当業者は、望ましいインビトロ特性を保持しながら、薬物動態学的パラメータを最適化するように試みる。一部の場合において、不十分な薬

10

20

30

40

50

物動態プロファイルを有する化合物は、酸化代謝に感受性である。現在利用可能なインビトロ肝臓ミクロソームアッセイは、この型の酸化代謝の過程に対する貴重な情報を提供することができ、これは順じて、こうした酸化代謝への耐性を介する安定性の改善を有する式Ⅰの重水素化化合物の合理的な設計を可能にすることができる。式Ⅰの化合物の薬物動態プロファイルにおける著しい改善が、それによって可能であり、インビボ半減期 ($t_{1/2}$)、最大治療効果での濃度 (C_{max})、用量応答曲線下面積 (AUC)、および生物学的利用能の増加の点から；ならびにクリアランス、用量および材料コストの低減の点から定量的に表すことができる。

【0115】

式Ⅰの化合物、または1.1～1.300のいずれかにおける重水素－水素交換は、その上、出発化合物の代謝物スペクトルの良好な修飾を達成することで所望されない毒性代謝物を減少または排除するために使用することができる。例えば、毒性代謝物が、酸化的な炭素－水素 ($C-H$) 結合切断を介して起こるならば、重水素化類似体は、特別な酸化が速度決定ステップでないとしても、望まれない代謝物の生成を大きく減少または排除することが可能であり得る。重水素－水素交換に関する最先端技術に対するさらなる情報は、例えば、Hanzlikら、J. Org. Chem. 55、3992～3997頁、1990、Reiderら、J. Org. Chem. 52、3326～3334頁、1987、Foster、Adv. Drug Res. 14、1～40頁、1985、Gilletteら、Biochemistry 33 (10) 2927～2937頁、1994、およびJarmanら Carcinogenesis 16 (4)、683～688頁、1993に見出すことができる。この文脈における重水素は、式Ⅰの化合物、または1.1～1.300のいずれかの置換基とみなされると理解される。こうしたより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義することができる。「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書で使用される場合、特定同位体の同位体存在度と天然存在度との間の比を意味する。本明細書に記載されている化合物における置換基が重水素と示されているならば、こうした化合物は、少なくとも3500（各指定重水素原子で52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素組み込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素組み込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素組み込み）の各指定重水素原子についての同位体濃縮係数を有する。

【0116】

以下は、上記を例示すると意図される：酸化代謝に対する攻撃の複数の潜在的な部位、例えば、窒素原子に結合されているベンジル水素原子および水素原子を有する式Ⅰの化合物、または1.1～1.300のいずれかは、一連の類似体として製造することができ、ここで、水素原子の様々な組合せは、重水素原子によって置き換えられるので、これらの水素原子の一部、大部分または全ては、重水素原子によって置き換えられている。半減期決定は、酸化代謝への耐性における改善が改善した程度 of 良好なおよび正確な決定を可能にする。このやり方において、親化合物の半減期は、この型の重水素－水素交換の結果として最大100%まで延長することができると決定することができる。

【0117】

上記で示されている通り、MLD疾患は、スルファチド (SFT) をガラクトシルセラミド (GalCer) およびサルフェートに変換することの原因となるアリアルスルファターゼA遺伝子における突然変異に起因する。ARSA活性の>90%低減に至るARSA突然変異は、SFTの蓄積をもたらし、これは順じて、脱髄および死亡を誘発する。SFTの生合成を阻害することによって、本明細書に記載されている化合物は、MLD疾患を引き起こすSFTの蓄積を防止することができる。同様に、クラッペ病は、GalCerをガラクトースおよびセラミドに変換することの原因となる酵素であるガラクトシルセ

レブロシダーゼ (GalC) における突然変異に起因する。GalC の対立遺伝子の両方を破壊する突然変異は、GalC の完全な不活性化および GalCer およびサイコシン (GalC のための別の基質) の後続の蓄積をもたらす。GalCer の生合成を阻害することによって、本明細書に記載されている化合物は、クラッペ病を引き起こす GalCer およびサイコシンの蓄積を防止することができる。

【0118】

本明細書に記載されている化合物は、MLD、クラッペ病、ならびにMLDまたはクラッペ関連の疾患および状態を処置するための他のUGT8モジュレーターまたは治療剤との組合せで使用することができる。MLDのため、他の治療モダリティは、MLD患者において欠陥のある酵素であるARSAに焦点を合わせる。これらとしては、酵素補充療法 (ERT)、遺伝子置換治療および遺伝子形質導入造血幹細胞転移が挙げられる。ERTのため、完全な酵素活性を有する組換えヒトARSAは、体循環を介してまたは脳への直接輸注によってのいずれかで、MLD患者に輸注される。MLDにおいて、遺伝子置換治療は、脳中へ全身的にまたは直接的にARSA遺伝子の機能形態を送達することで、MLDを引き起こす欠陥のある (または存在しない) 突然変異体酵素を増大させることからなる。遺伝子形質導入幹細胞転移において、造血幹細胞は、完全に機能性のARSA遺伝子のコピーを用いて形質導入され、次いで、全身的に投与されて患者に戻される。これらのモダリティのいずれかとの組合せにおける、本明細書に記載されているUGT8阻害剤化合物を使用する利点は、他の治療薬が完全に有効になる前に、阻害剤がSFTおよびサイコシンなどの毒性基質のさらなる蓄積を直ちに防止することである。

【実施例】

【0119】

化合物の製造

本開示による例証的な化合物の製造は、下に記載されている。本開示の範囲内の他の化合物は、上に記載されている一般的スキームに従っておよび下記で詳細に記載されているものに類似した方法および手順に従って、ならびに当技術分野の技能と併せて、作製することができる。

【0120】

分析方法

¹H NMRスペクトルは、ASW 5mmプローブを用いるGemini 400またはバリアンマーキュリー400分光計上にて400MHzで実行され、別段に注記されていない限り、D₂O、DMSO-d₆またはCDCl₃などの重水素化溶媒中にて周囲温度で通常記録される。化学シフト値 (δ) は、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) を参照して百万分の一 (ppm) で表示される。

【0121】

以下の方法の1つを使用して、保持時間 (RT) および関連質量イオンを決定するための高圧液体クロマトグラフィー-質量分光分析 (LCMS) 実験を行った。

【0122】

Micromass質量分析計を使用して、質量スペクトル (MS) を記録した。一般に、使用された方法は、100から1000の質量m/zを走査するポジティブエレクトロスプレーイオン化であった。液体クロマトグラフィーをHewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasserで行い; 使用された補助検出器は以下であった: Hewlett Packard 1100 Series UV検出器、波長=220nmおよびSedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) 検出器温度=46°C、N₂圧力=4バール。

LCT: Grad (AcN+0.05% TFA): (H₂O+0.05% TFA)=5:95 (0分) から95:5 (2.5分) から95:5 (3分)。カラム: YMC Jsphere 33×2 4μM、1ml/分。

MUX: カラム: YMC Jsphere 33×2、1ml/分。

Grad (AcN+0.05% TFA) : (H₂O+0.05% TFA) = 5 : 95 (0分) から 95 : 5 (3.4分) から 95 : 5 (4.4分)。

LCT2 : YMC Jsphere 33×2 4μM、(AcN+0.05% TFA) : (H₂O+0.05% TFA) = 5 : 95 (0分) から 95 : 5 (3.4分) から 95 : 5 (4.4分)。

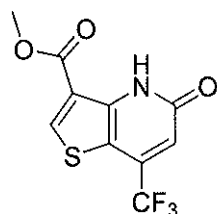
QU : YMC Jsphere 33×2 1ml/分、(AcN+0.08% ギ酸) : (H₂O+0.1%ギ酸) = 5 : 95 (0分) から 95 : 5 (2.5分) から 95 : 5 (3.0分)。

【0123】

中間体の製造

中間体1 : メチル5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

【化47】

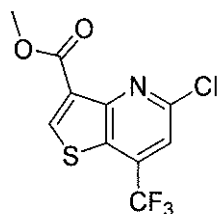


メチル3-アミノチオフエン-4-カルボキシレート塩酸塩 (180 g、929 mmol) およびエチル4,4,4-トリフルオロアセトアセテート (540 mL、3.69 mol) の攪拌混合物を、130℃で18時間加熱した。反応物をLCMSにより分析し、完結していることが分かった。混合物を濃縮し、得られた湿性茶褐色固体をtert-ブチルメチルエーテル (約300 mL) で摩砕した。懸濁した固体を吸引濾過により回収し、追加のtert-ブチルメチルエーテル (2×約50 mL) で濯ぎ、ハウス真空下フリット上で空気乾燥した。表題化合物を黄色固体として得た (200 g、74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.

【0124】

中間体3 : メチル5-クロロ-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

【化48】

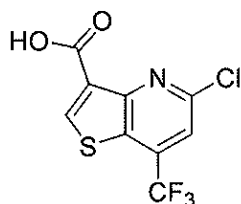


中間体1 (100 g、361 mmol) およびオキシ塩化リン (500 mL、5.4 mol) の攪拌混合物を、110℃で5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで激しく攪拌し冷却 (0℃) した水 (約2 L) 中にゆっくり注ぎ入れた。得られた懸濁液をジクロロメタン (2×約1 L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、シリカのパッドに通して吸引濾過し、減圧下で濃縮した。次いで残留物をメタノール (約300 mL) で摩砕し、吸引濾過により再度回収した。濾過ケーキをハウス真空下フリット上で空気乾燥して、表題化合物を白色固体として得た (91.0 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.00 (s, 3H) ppm. MS: 296 m/z (M+H⁺).

【0125】

中間体4：5-クロロ-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボン酸

【化49】



10

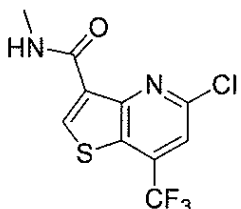
中間体3 (40.0 g、136 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 中攪拌溶液に、水酸化リチウム-水和物 (12.0 g、286 mmol) の水 (300 mL) 中溶液を加えた。室温で30分後、反応物をTLCにより分析し、完結していることが分かった。混合物を水 (500 mL) で希釈し、次いで1.0 N塩酸の添加で (pHを2~3に) 酸性化した。得られた懸濁液を酢酸エチル (3×約500 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製の表題化合物を淡赤色固体として得 (38.0 g、99%)、これを精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H) ppm. MS: 281 m/z (M+H⁺).

20

【0126】

中間体5：5-クロロ-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【化50】



30

【0127】

方法1 (中間体3から) :

中間体3 (9.00 g、30.4 mmol) およびメチルアミンのメタノール中2.0 N溶液 (75.0 mL、150 mmol) を、攪拌子を装着した圧力容器中で合わせた。容器を密封し、攪拌溶液を50℃で90分間加熱した。混合物を室温で追加の1時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash機器; クロロホルム中0から1%メタノール; シリカカラム220 g) に供して、部分的に精製した生成物 (溶離液として99:1クロロホルム/メタノールでR_f=0.25) を薄琥珀色固体として得た (6.83 g、76%)。この材料をジエチルエーテル (約40 mL) で摩砕し、吸引濾過により再度回収した。濾過ケーキを追加のエーテル (2×約10 mL) で濯ぎ、次いでハウス真空下フリット上で空気乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た (6.51 g、73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01-8.80 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 3.12 (d, J = 4.9 Hz, 3H) ppm.

40

【0128】

方法2 (中間体4から) :

中間体3 (38.0 g、135 mmol) のジクロロメタン (350 mL) 中攪拌および冷却 (0℃) 溶液に、塩化オキサリル (18.0 mL、213 mmol) を、続いて2~3滴のN,N-ジメチルホルムアミドをゆっくり加えた。冷却浴を除去し、反応物を室

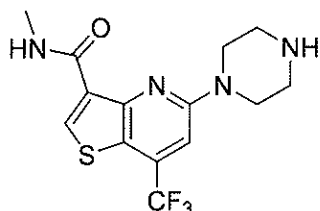
50

温に加温した。1時間後、反応溶液を濃縮して、粗製の酸塩化物を油状物として得た。この材料のジクロロメタン（300 mL）中攪拌溶液に、メチルアミンのテトラヒドロフラン中2.0 M溶液（254 mL、510 mmol）をゆっくり加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでジクロロメタン（500 mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（500 mL）との間で分配した。有機層を除去し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た。この材料をアセトニトリル（約300 mL）で摩砕し、吸引濾過により再度回収し、ハウス真空下フリット上で空気乾燥した。表題化合物を薄黄色固体として得た（36.18 g、91%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H) ppm. MS: 295 m/z ($\text{M} + \text{H}^+$).
【0129】

10

中間体6：N-メチル-5-（ピペラジン-1-イル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【化51】



20

【0130】

ステップ1：メチル5-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート
攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応容器に、中間体3（2.50 g、8.46 mmol）、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（2.76 g、14.8 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（3.00 mL、17.2 mmol）およびN-メチル-2-ピロリジノン（10 mL）を投入した。第2の20 mLのマイクロ波バイアルを同様に製造し、次いで両方の容器を密封し、マイクロ波反応器中130℃で1.5時間加熱した。2つの反応混合物を合わせ、水（約50 mL）で希釈した。得られた懸濁液を超音波処理および激しい攪拌（約30分）の組合せに供して、大きな固体凝集物を分散させた。得られた薄茶褐色沈殿物を吸引濾過して除去し、追加の水（2×約25 mL）で濯いだ。濾過ケーキをハウス真空下フリット上で部分的に乾燥し、次いでジエチルエーテル（3×約20～25 mL）で濯いだ。次いで固体を真空オープン（約50℃）中で乾燥して、表題化合物を黄褐色固体として得た（6.14 g、82%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 4H), 3.64-3.56 (m, 4H), 1.50 (s, 9H) ppm.

30

【0131】

ステップ2：tert-ブチル4-（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート
攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応容器に、ステップ1生成物（3.11 g、6.98 mmol）およびメチルアミンのメタノール溶液中2.0 N溶液（12.0 mL、24.0 mmol）を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中90℃で1.5時間加熱した。TLC分析は、少量のエステル出発材料が残っていることを示した。追加の2.0 Nメチルアミン溶液（4.0 mL、8.0 mmol）を加え、反応物を90℃でさらに1時間加熱した。次いで反応混合物を濃縮して、表題化合物を黄褐色固体として得た（3.04 g、98%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.66 (s, 8H), 3.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.51 (s, 9H) ppm.

40

【0132】

ステップ3：N-メチル-5-（ピペラジン-1-イル）-7-（トリフルオロメチル）

50

チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド

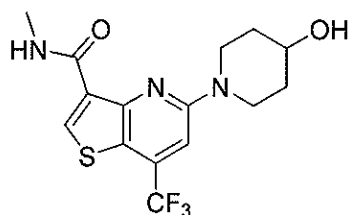
塩化水素ガスを、ステップ2生成物 (4.06 g、9.13 mmol) の酢酸エチル (120 mL) 中攪拌溶液に通しておよそ5分間吹き込んだ。得られた濃黄色懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を炭酸ナトリウム水溶液 (約100 mL) と4:1クロロホルム/イソプロパノール (約40 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (4:1クロロホルム/イソプロパノール、3×約40 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。表題化合物を薄黄色固体として得た (3.18 g、101% ; ¹H NMR分析は、少量の残ったイソプロパノールが過剰な収率の原因となることを示した)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.69-3.56 (m, 4H), 3.14-3.01 (m, 7H) ppm.

10

【0133】

中間体7: 5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド

【化52】



20

【0134】

ステップ1: メチル5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート

中間体3 (10.0 g、33.8 mmol) のN-メチル-2-ピロリジノン (60 mL) 中攪拌溶液に、ピペリジン-4-オール (6.00 g、59.3 mmol、1.75当量) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (11.8 mL、67.7 mmol、2.00当量) を加えた。反応物を130℃で3時間加熱し、次いで室温で終夜攪拌した。LCMS分析は、反応が完結していることを示した。混合物を濃縮して、湿性茶褐色固体を得た。この材料を水 (約200 mL) に溶解し、懸濁した固体をスパチュラ攪拌および超音波処理の組合せにより分散させた。ほぼ均一の懸濁液になった時点で、混合物を吸引濾過した。濾過ケーキを水 (2×約40 mL) およびジエチルエーテル (2×約25 mL) で濯ぎ、次いでハウス真空下フリット上で空気乾燥した。濾過ケーキを真空オーブン (約60℃) 中でさらに乾燥して、表題化合物を薄茶褐色固体として得た (10.90 g、89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.08-3.88 (m, 4H), 3.48-3.29 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H) ppm.

30

【0135】

ステップ2: 5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド

ステップ1の生成物 (10.85 g、30.11 mmol) のメチルアミンのメタノール中2.0N溶液 (75 mL、150.00 mmol) 中攪拌懸濁液に、シアン化ナトリウム (0.221 g、4.51 mmol) を加えた。容器を密封し、50℃で終夜加熱した。これに続いて、反応物をLCMSにより分析し、完結していることが分かった。混合物を氷浴室中で冷却した (反応物は透明溶液から重厚な懸濁液になった)。冷却懸濁液を吸引濾過し、回収した固体を冷メタノール (1×約30 mL)、水 (2×約40 mL)、最後にジエチルエーテル (2×約30 mL) で濯いだ。濾過ケーキを真空オーブン (約50℃) 中でさらに乾燥して、表題化合物を黄褐色固体として得た (9.60 g、89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.10-

40

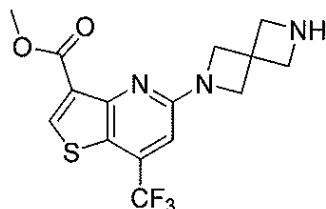
50

3.99 (m, 3H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 3H) ppm.

【0136】

中間体8：メチル5-（2，6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2-b〕ピリジン-3-カルボキシレート

【化53】



10

【0137】

ステップ1：メチル5-（6-（tert-ブトキシカルボニル）-2，6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2-b〕ピリジン-3-カルボキシレート

撹拌子を装着した20mLのマイクロ波バイアルに、中間体3（0.750g、2.54mmol）、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（0.920g、3.81mmol）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.90mL、5.2mmol）およびN-メチル-2-ピロリジノン（10mL）を加えた。容器を密封し、マイクロ波反応器中80℃で2時間加熱した。次いで混合物を冷却し、吸引濾過して固体を除去し、その後これを酢酸エチルで濯いだ。合わせた濾液を濃縮し、残留物を4：1クロロホルム／イソプロパノール（50mL）に溶解した。この溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlashシステム；ジクロロメタン中0.3から3%メタノール溶離液；シリカカラム80g）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（0.677g、58%）。LC/MS：保持時間=1.44分；MS：458m/z（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

20

30

【0138】

ステップ2：メチル5-（2，6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2-b〕ピリジン-3-カルボキシレート

ステップ1生成物（0.450g、0.984mmol）のジクロロメタン（2mL）中撹拌懸濁液に、トリフルオロ酢酸（2.0mL、26mmol）を加えた。室温で1時間後、反応物を濃縮した。得られたゴム状物を固体の重炭酸ナトリウム（400mg）で処理し、次いで98：2ジクロロメタン／メタノール溶液（30mL）に溶解した。懸濁液を数分間激しく撹拌し、次いで吸引濾過して固体を除去した。濾過ケーキを4：1クロロホルム／イソプロパノール溶液（約10mL）で濯ぎ、合わせた濾液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。次いで有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、表題化合物を灰白色固体として得た（0.300g、85%）。LC/MS：保持時間=0.91分；MS：358m/z（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

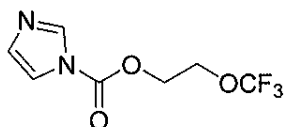
40

【0139】

中間体11：2-（トリフルオロメトキシ）エチル1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

50

【化 5 4】

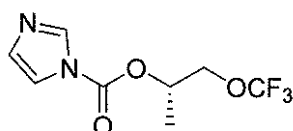


2-（トリフルオロメトキシ）エタン-1-オール（1.20 g、9.23 mmol）のジクロロメタン（50 mL）中撹拌溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（2.09 g、12.9 mmol）を加えた。反応を室温で終夜行い、次いで分離漏斗中にクロロホルム（約30 mL）で洗浄した。溶液を0.1 N塩酸（1×約75 mL）および重炭酸ナトリウム水溶液（1×約75 mL）で洗浄した。次いで有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、粗製の表題化合物を無色油状物として得た（2.23 g、108%；収率は残った溶媒により膨らんだ）。粗生成物を精製せずにその後の反応に使用し、冷凍機中で貯蔵した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H) ppm. MS: 225 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0140】

中間体12：（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

【化 5 5】



【0141】

ステップ1：（S）-（（（1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル）オキシ）メチル）ベンゼン

反応は、Liu, J.-B., Xu, X.-H., Qing, F.-L. Org. Lett. 2015年、17、5048頁に基づいた。（S）-2-（ベンジルオキシ）プロパン-1-オール（9.70 g、58.4 mmol）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（30.29 g、116.7 mmol）、フッ化カリウム（10.27 g、175.1 mmol）およびSelect Fluor（31.01 g、87.53 mmol）を1 Lの反応フラスコ中で合わせた。次いで酢酸エチル（275 mL）を加え、混合物を数分間撹拌した後、2-フルオロピリジン（10.1 mL、117 mmol）およびトリフルオロメチルトリメチルシラン（17.6 mL、117 mmol）を加えた。反応物は、最初の1時間かけてゆっくり暗色になり、室温で終夜撹拌した。この後、混合物をシリカゲルのパッドに通して吸引濾過した。シリカを追加の酢酸エチル（6×約50 mL）で濯ぎ、合わせた濾液を濃縮して、茶褐色半固体（38.97 g）を得た。この材料を酢酸エチル（約100 mL）に溶解し、均一の懸濁液になるまで超音波処理した。固体を吸引濾過して除去し、次いで酢酸エチル（2×約25 mL）で濯いだ。合わせた濾液をシリカゲル約80 g上に濃縮し、含浸した媒体を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflash機器；ヘプタン中0から15%酢酸エチル；シリカカラム330 g）に供した。部分的に精製した表題化合物（ ^1H NMR分析により、純度は90~95%であると推察された；85：15ヘプタン／酢酸エチル中 R_f 約0.6）を無色油状物として得た（5.07 g、37%）。蒸発による生成物のロス可能な限り避けるため、油状物を高真空に短時間のみ晒した（多少の溶媒が生成物に残った）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.26 (m, 5H), 4.64-4.56 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm.

【0142】

ステップ2：（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル1H-イミダゾ

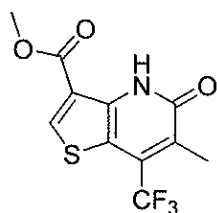
ールー１－カルボキシレート

部分的に精製したステップ１生成物（５．０５ｇ、＜２１．６ｍｍｏｌ）を炭素担持１０％パラジウム（水５０％）（２．００ｇ、０．９４０ｍｍｏｌ）と合わせ、酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解した。攪拌した懸濁液を真空および窒素雰囲気の間を３回サイクルした。次いで反応容器を最後に排気し、水素で（風船により）再充填した。反応物を水素雰囲気下終夜攪拌し、次いでセライトのプラグに通して吸引濾過した。濾過剤を追加の酢酸エチル（５×約３０ｍＬ）で濯ぎ、合わせた濾液を室温で攪拌し、１，１’－カルボニルジイミダゾール（５．２４ｇ、３２．３ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を終夜攪拌し、次いで分離漏斗に移し、０．１Ｍ塩酸（１×約１５０ｍＬ）および重炭酸ナトリウム水溶液（１×約１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮（高真空下短時間のみ）して、淡琥珀色油状物を得た（３．４１ｇ、６７％）。 ^1H NMR分析は、アシル化反応は完結していないことを示した（約７：３比の所望の生成物対ヒドロキシ中間体が観察された）。油状物をテトラヒドロフラン（８０ｍＬ）に溶解し、室温で攪拌し、追加の１，１’－カルボニルジイミダゾール（２．００ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）で処理した。次いで反応物を予熱（５０℃）した油浴中に置いた。３時間後、反応物の試料を除去し、濃縮し、 ^1H NMRにより分析した。反応は完結していることが分かった。混合物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液（約１００ｍＬ）とクロロホルム（約６０ｍＬ）との間で分配した。有機層を追加の抽出物（クロロホルム、２×約６０ｍＬ）と合わせ、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、粗製の表題化合物を淡琥珀色油状物として得た（３．４１ｇ、６７％、合計２ステップ）。少量の不純物を含む所望の生成物が観察された（ ^1H NMRにより）が、材料は精製せずにその後の反応に使用するために十分純粋であると思われた。中間体を冷凍機中で貯蔵して、分解を抑制した。 ^1H NMR（４００ MHz, CDCl_3 ） δ ８．１４（s, １H），７．４４－７．４０（m, １H），７．１０－７．０８（m, １H），５．３９－５．２９（m, １H），４．１９－４．０８（m, ２H），１．４９（d, J = ６．６ Hz, ３H）ppm. MS: ２３９ m/z ($M+H^+$).

【０１４３】

中間体１３：メチル６－メチル－５－オキソ－７－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロチエノ〔３，２－b〕ピリジン－３－カルボキシレート

【化５６】



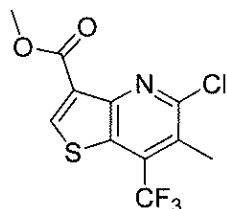
メチル４－アミノチオフエン－３－カルボキシレート（８．２３ｇ、５２．３６ｍｍｏｌ）、エチル４，４，４－トリフルオロ－２－メチル－３－オキソブタノエート（１６．５ｍＬ、１０４．７６ｍｍｏｌ）および水（１０ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）の攪拌混合物を、１３０℃で終夜加熱した。反応物のＬＣＭＳ分析は所望の生成物および未環化のアミドまたは環化した水和物中間体のいずれかの混合物であることを示し、次いでこれを室温に冷却し、濃縮した。残留物を濃硫酸（８ｍＬ）に溶解した。溶液を室温で４５分間攪拌した後、反応物をＬＣＭＳにより分析し、完結していることが分かった。混合物を攪拌した碎氷／水スラリー液（約４００ｍＬ）中に注ぎ入れ、反応容器を酢酸エチル（約１００ｍＬ）で濯いだ。氷が完全に溶けた後、有機層を除去し、追加の酢酸エチル抽出物（３×約１００ｍＬ）と合わせた。プールした抽出物を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、湿性の濁った橙色固体を得た。この材料をヘプタン（約８５ｍＬ）および酢酸エチル（約１５ｍＬ）の混合物に溶解し、数分間超音波処理して、固体の大きな塊を分散させた。次いで懸濁液を吸引濾過し、回収した固体をヘプタン（３×約２５ｍＬ）で濯いだ。濾過ケーキを真空オーブン（約５０℃）中でさらに乾燥して、表題化合物を琥珀色固体として得た（７

． 85 g、52%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.74 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.40 (q, J = 2.4 Hz, 3H) ppm. MS: 292 m/z (M+H⁺).

【0144】

中間体14：メチル5-クロロ-6-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

【化57】



10

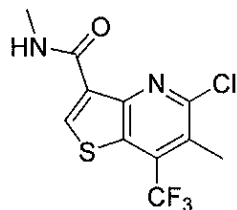
中間体13 (11.00 g、37.77 mmol) のオキシ塩化リン (55.0 mL、590 mmol、17.5 当量) 中攪拌懸濁液を、110℃で5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで攪拌し冷却 (0℃) した水 (500 mL) に、ピペットによりゆっくり加えた。得られた懸濁液をジクロロメタン (2×約200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、シリカゲルのパッドに通して濾過し、濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た (10.00 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.68 (s, 3H) ppm.

20

【0145】

中間体15：5-クロロ-N, 6-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【化58】



30

中間体14 (15.00 g、48.4 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (60 mL) 中攪拌懸濁液に、メチルアミンのメタノール中2.0 M溶液 (57.0 mL、114 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で24時間攪拌し、次いで塩化アンモニウム水溶液 (約500 mL) とジクロロメタン (約300 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (ジクロロメタン、1×約300 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗生成物をアセトニトリル (約40 mL) で摩砕することにより精製して、表題化合物を白色固体として得た (19.60 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (br, s, 1H), 8.70 (s, 1H), 3.04 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H) ppm. MS: 308 m/z (M+H⁺).

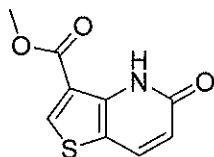
40

【0146】

中間体16：メチル5-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

50

【化 5 9】



【0147】

ステップ1：3-エトキシアクリル酸

エチル 3-エトキシアクリレート (20.00 g、138.7 mmol) の水 (160 mL) 中攪拌混合物に、固体の水酸化ナトリウム (13.32 g、332.9 mmol) を加えた。反応物を 2 時間加熱還流し、次いで室温に冷却した。攪拌しながら、混合物を十分な濃塩酸で処理して、pH 2~3 (約 30 mL) にした。得られた黄色懸濁液を酢酸エチル (4×約 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗生成物を鮮黄色固体として得た (9.21 g、57%)。この材料を精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

【0148】

ステップ2：メチル 4-(3-エトキシアクリルアミド) チオフェン-3-カルボキシレート

ステップ1粗生成物 (9.21 g、79.3 mmol) のトルエン (130 mL) 中攪拌懸濁液に、塩化チオニル (7.0 mL、96 mmol) を加えた。混合物を 3 時間加熱還流し、次いで室温に冷却し、濃縮した。粗製の酸塩化物を茶褐色油状物として得た。この材料をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、得られた溶液をピペットによりメチル 4-アミノチオフェン-3-カルボキシレート塩酸塩 (10.24 g、52.88 mmol) およびピリジン (12.8 mL、159 mmol) のジクロロメタン (250 mL) 中攪拌溶液にゆっくり加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで約 0.2 N 塩酸 (1×約 200 mL) で洗浄した。水性相をクロロホルム (2×約 40 mL) で逆抽出し、合わせた有機層を重炭酸ナトリウム水溶液 (1×約 200 mL) で洗浄した。次いで有機溶液を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して粗生成物を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash 機器; ヘプタン中 0 から 25% 酢酸エチル; シリカカラム 330 g) に供した。表題化合物を濁った黄色固体として得た (10.38 g、アミノチオフェン出発材料から 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (br s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

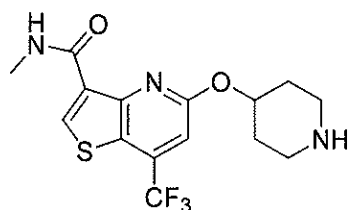
【0149】

ステップ3：メチル 5-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ [3,2-b] ピリジン-3-カルボキシレート

ステップ2生成物 (10.37 g、40.62 mmol) を濃硫酸 (10 mL) に溶解し、室温で攪拌した。1 時間後、反応物を LCMS により分析し、完結していることが分かった。反応物を氷水 (約 600 mL) 中に注ぎ入れ、氷が完全に溶けるまで得られた懸濁液を攪拌した。次いで混合物をクロロホルム (4×約 150 mL) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。得られた琥珀色固体をジエチルエーテル (約 60 mL) に溶解し、ほぼ均一の懸濁液になるまで超音波処理した。次いで懸濁液を吸引濾過し、回収した固体を追加のジエチルエーテル (2×約 20 mL) で洗浄した。濾過ケーキをハウス真空下フリット上で空気乾燥して、表題化合物を黄褐色固体として得た (7.90 g、93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm. MS: 210 m/z (M+H⁺).

【0150】

中間体 17 : N-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化60】



【0151】

ステップ1: tert-ブチル 4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

中間体 5 (8.00 g、27.2 mmol) および tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (6.56 g、32.58 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 中攪拌溶液を、周囲温度の水浴中に置き、ナトリウム tert-ブトキシド (3.39 g、35.3 mmol) で一度に処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を重炭酸ナトリウム水溶液 (約300 mL) とクロロホルム (約150 mL) との間で分配した。有機層を2番目の抽出物 (クロロホルム、1×約100 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、シリカ (約40 g) 上に濃縮した。含浸した媒体を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash 機器; ヘプタン中20から50%酢酸エチル; シリカカラム 330 g) に供した。標的成分 (溶離液として1:1ヘプタン/酢酸エチルで R_f = 0.24) をゴム状固体として得た。この材料をジエチルエーテルで共蒸発して、表題化合物を淡琥珀色の泡状固体として得た (10.43 g、84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12-8.98 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.21 (tt, J = 7.4, 3.6, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm.

【0152】

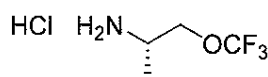
ステップ2: N-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

ステップ1生成物 (10.41 g、22.66 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (25.0 mL、326 mmol) を加えた。1時間後、混合物を濃縮し、得られた油状物をクロロホルム (約100 mL) と炭酸ナトリウム水溶液 (約150 mL) との間で分配した。有機層を2番目の抽出物 (クロロホルム、1×100 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、薄茶褐色固体を得た。この材料をジエチルエーテル (約60 mL) に溶解し、微細な均一の懸濁液になるまで超音波処理した。固体を吸引濾過して除去し、追加のジエチルエーテル (2×約20 mL) で濯ぎ、ハウス真空および窒素漏斗下フリット上で空気乾燥した。表題化合物を砂色の固体として得た (7.93 g、97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26-9.06 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 3.34-3.14 (m, 2H), 3.09 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.70 (br s, 1H) ppm. MS: 360 m/z (M+H⁺).

【0153】

中間体 18 : (S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-アミン塩酸塩

【化61】



10

20

30

40

50

【0154】

ステップ1: tert-ブチル (S) - (1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル) カルバメート

反応は、Liu、J. - B.、Xu、X. - H.、Qing、F. - L. Org. Lett. 2015年、17、5048頁に基づいた。N-Boc-L-アラニノール (5.00 g、28.5 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (14.8 g、57.1 mmol)、フッ化カリウム (5.02 g、85.6 mmol) および Select Fluor (15.2 g、42.8 mmol) の酢酸エチル (150 mL) 中攪拌懸濁液を、2-フルオロピリジン (4.90 mL、57.0 mmol) およびトリフルオロメチルトリメチルシラン (8.60 mL、57.0 mmol) で処理した。混合物を室温で終夜攪拌し、次いでシリカのパッドに通して吸引濾過した。濾液を濃縮し、残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; ヘプタン中0から20%酢酸エチル; シリカカラム120 g; ニンヒドリン染色液を、TLCプレートを可視化するために使用した) に供した。表題化合物を無色油状物として得た (2.20 g、32%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.58 (s, 1H), 4.00-3.87 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

10

【0155】

ステップ2: (S) - 1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン-2-アミン塩酸塩

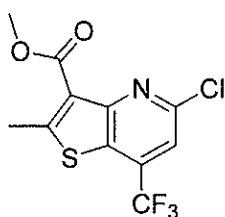
塩化水素ガスを、ステップ1生成物 (2.20 g、9.05 mmol) の酢酸エチル (60 mL) 中攪拌溶液におよそ3分間吹き込んだ。反応物を室温でさらに30分間維持し、次いで濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (br s, 3H), 4.29-4.12 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

20

【0156】

中間体19: メチル5-クロロ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート

【化62】



30

【0157】

ステップ1: メチル2-メチル-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート

メチル4-アミノ-2-メチルチオフエン-3-カルボキシレート塩酸塩 (5.00 g、24.1 mmol) およびエチル4,4,4-トリフルオロアセトアセテート (25.2 g、137 mmol) の攪拌混合物を、130°Cで終夜加熱した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮して、湿性の茶褐色固体を得た。この粗生成物を酢酸エチル (約20 mL) で摩砕した。均一の懸濁液になった時点で、固体を吸引濾過により回収し、追加の酢酸エチルで濯ぎ、ハウス真空下フリット上で空気乾燥した。表題化合物を黄色固体として得た (5.00 g、71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.81 (s, 3H) ppm. MS: 292 m/z (M+H⁺).

40

【0158】

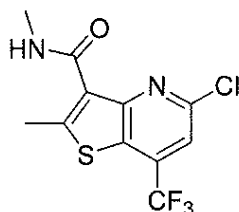
ステップ2: メチル5-クロロ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート

ステップ1生成物 (10.00 g、34.33 mmol) をオキシ塩化リン (43 mL、460 mmol) に溶解し、攪拌しながら110°Cで5時間加熱した。混合物を室温に

50

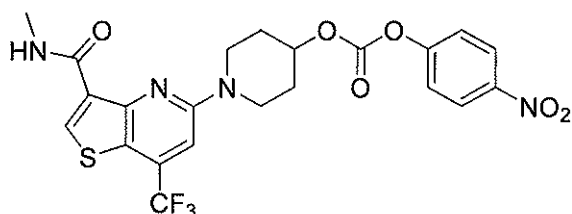
冷却し、攪拌し冷却（0℃）した水（約200mL）にゆっくり加えた。得られた懸濁液をジクロロメタン（3×150mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮した。得られた粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；石油エーテル中1から5%酢酸エチル；シリカカラム330g）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（9.22g、87%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.87 (s, 3H) ppm. MS: 310 m/z (M+H⁺).
【0159】

中間体20：5-クロロ-N, 2-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化63】



中間体19（2.00g、6.46mmol）およびメチルアミンのメタノール中2.0N溶液（24.0mL、48.0mmol）を攪拌子を装着した圧力容器で合わせた。容器を密封し、攪拌溶液を50℃で7時間加熱し、次いで室温に冷却し、追加の2日間攪拌した。この後、混合物を濃縮し、残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflash機器；ヘプタン中5から25%酢酸エチル；シリカカラム80g）に供した。表題化合物を白色固体として得た（1.66g、83%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.16-3.03 (m, 6H) ppm. MS: 309 m/z (M+H⁺).
【0160】

中間体21：1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(4-ニトロフェニル)カルボネート
【化64】



中間体7（5.00g、13.9mmol）およびトリエチルアミン（2.30mL、16.5mmol）のジクロロメタン（40mL）中攪拌溶液に、p-ニトロフェニルクロロホルメート（2.89g、14.3mmol）を、続いて数粒の4-(ジメチルアミノ)ピリジンを加えた。反応物を室温で数時間攪拌し、次いで十分なジクロロメタンで希釈して、全ての固体を完全に溶解した（約200mL）。次いで透明溶液をシリカ約25g上に濃縮し、含浸した媒体を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflash機器；ヘプタン中30から100%酢酸エチル；Goldシリカカラム120g）に供した。標的成分（溶離液として7：3酢酸エチル／ヘプタンでR_f約0.6）を薄茶褐色固体として得た（3.60g）。この材料をジエチルエーテル（約50mL）と酢酸エチル（約5mL）との混合物で摩砕することによりさらに精製した。固体を吸引濾過により再度回収し、追加のジエチルエーテル（1×約25mL）で濯ぎ、次いでハウス真空下フリット上で空気乾燥した。表題化合物を黄褐色固体として得た（3.44g、47%）。¹

10

20

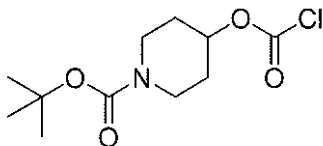
30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35-8.23 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H) ppm.
【0161】

中間体22: tert-ブチル 4-((クロロカルボニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化65】



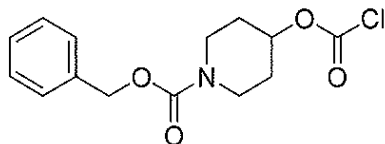
10

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (6.00 g、29.8 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 中攪拌溶液に、ホスゲンのトルエン中15 (重量/重量) % 溶液 (37.0 mL、51.9 mmol) を加えた。反応物を室温で90分間攪拌し、次いで濃縮して、粗製の表題化合物を無色油状物として得た (8.04 g、102%)。 ^1H NMR 分析は、材料が十分に純粋であり、精製せずにその後の反応に使用できることを示した。中間体を冷凍機中で貯蔵し、ここでこれは固化した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.06-4.97 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm.

20

【0162】

中間体23: ベンジル 4-((クロロカルボニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化66】



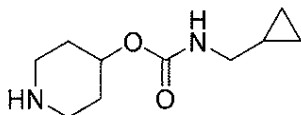
30

ベンジル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (5.00 g、21.3 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 中攪拌溶液に、ホスゲンのトルエン中15 (重量/重量) % 溶液 (31.0 mL、43.4 mmol) を加えた。反応物を室温で90分間攪拌し、次いで濃縮して、粗製の表題化合物を無色油状物として得た (6.50 g、103%)。 ^1H NMR 分析は、材料が十分に純粋であり、精製せずにその後の反応に使用できることを示した。中間体を冷凍機中で貯蔵し、ここでこれは固化した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 5.08-4.99 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H) ppm.

【0163】

40

中間体24: ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート
【化67】



【0164】

ステップ1: tert-ブチル 4-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)オキシ

50

) ピペリジン-1-カルボキシレート

中間体 22 (31.65 g、120.0 mmol) のクロロホルム (400 mL) 中撹拌および冷却 (0℃) 溶液に、(アミノメチル) シクロプロパン (10.3 mL、120 mmol) を、続いてトリエチルアミン (25.1 mL、180 mmol) を加えた。混合物を室温にゆっくり加温し、撹拌を終夜続けた。次いで溶液を 0.5 N 塩酸 (2×約 200 mL) および重炭酸ナトリウム水溶液 (1×約 400 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗製の表題化合物を灰白色固体として得た (38.57 g、108%; 残ったクロロホルム溶媒により収率が膨らんだ)。この材料を精製せずに次のステップに使用した。

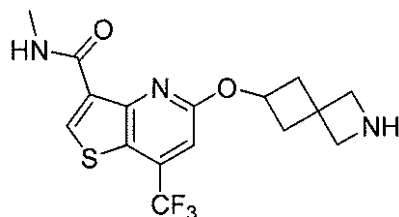
【0165】

ステップ 2: ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート

ステップ 1 生成物のジクロロメタン (300 mL) 中撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 mL、1.31 mmol) を加えた。室温で 90 分後、反応物を濃縮して、ほぼ無色のシロップ状物を得た。この材料を 1.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (約 300 mL) とクロロホルム (約 200 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、4×約 200 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗製の表題化合物を灰白色固体として得た (23.58 g、全収率 99%)。この中間体は精製せずにその後の反応に使用するために十分純粋であると思われた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.96-4.55 (m, 2H), 3.17-2.95 (m, 4H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 1H), 0.58-0.43 (m, 2H), 0.26-0.12 (m, 2H) ppm.

【0166】

中間体 25: 5-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化 68】



【0167】

ステップ 1: tert-ブチル 6-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

中間体 5 (2.03 g、6.89 mmol) および tert-ブチル 6-ヒドロキシー-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (2.17 g、9.64 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中撹拌混合物に、カリウム tert-ブトキシド (0.928 g、8.27 mmol) を加えた。反応物を 70℃ で 2 時間加熱し、次いで室温に冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。次いで有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して粗生成物を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー (Biotage システム; ヘプタン中 20 から 100% 酢酸エチル、続いてジクロロメタン中 5% メタノール; シリカカラム 100 g) により精製した。表題化合物を泡状白色固体として得た (2.69 g、83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.13 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.11 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.93-2.70 (m, 2H), 2.59-2.36 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm. MS: 472 m/z (M+H⁺).

【0168】

10

20

30

40

50

ステップ2：5-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

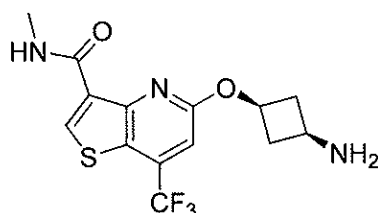
ステップ1生成物(2.28g、4.84mmol)のジクロロメタン(5mL)中撹拌および冷却(0℃)溶液に、トリフルオロ酢酸(3.7mL、48mmol)を加えた。反応物を室温に加温し、次いでさらに1時間撹拌した後、濃縮した。残留物をジクロロメタン(200mL)と1.0N水酸化ナトリウム水溶液(100mL)との間で分配した。有機層を水性層の逆抽出物(ジクロロメタン、1×約50mL)と合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して、粗製の表題化合物をベージュ色固体として得た(1.60g、89%)。この中間体は精製せずにその後の反応に使用するために十分純粋であると思われる。MS：372m/z (M+H⁺)。

10

【0169】

中間体27：5-((cis-3-アミノシクロブトキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【化69】



20

【0170】

ステップ1：tert-ブチル(cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート

中間体5(2.47g、8.38mmol)およびtert-ブチル(cis-3ヒドロキシシクロブチル)カルバメート(1.88g、10.1mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)中撹拌溶液に、カリウムtert-ブトキシド(1.03g、9.22mmol)を加えた。反応物を90℃で1時間加熱し、室温に冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液との間で分配した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮して粗生成物を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー(Combiflash機器；ジクロロメタン中0から100%酢酸エチル；シリカカラム120g)により精製した。表題化合物を白色固体として得た(2.50g、67%)。MS：446m/z (M+H⁺)。

30

【0171】

ステップ2：5-((cis-3-アミノシクロブトキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

ステップ1生成物(1.89g、4.24mmol)のジクロロメタン(15mL)中撹拌および冷却(0℃)溶液に、トリフルオロ酢酸(3.3mL、42mmol)を加えた。反応物を室温に加温し、さらに2時間撹拌した後、濃縮した。残留物をジクロロメタン(200mL)と0.5N水酸化ナトリウム水溶液(100mL)との間で分配した。有機層を追加の抽出物(ジクロロメタン、2×約100mL)と合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して、粗製の表題化合物を白色固体として得た(1.13g、77%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 5.20 (q, 1H), 3.71-3.55 (m, 1H), 2.99 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.96-2.77 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H) ppm。

40

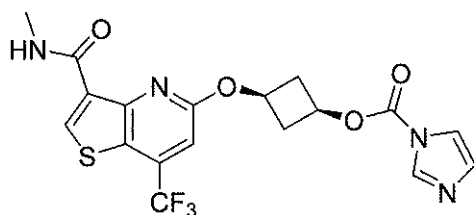
【0172】

中間体28：cis-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル1H-イミダゾール

50

ー 1ーカルボキシレート

【化 7 0】



【0173】

ステップ1：5-（cis-3-（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）-N-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

cis-3-（ベンジルオキシ）シクロブタノール（0.921 g、5.17 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）中攪拌溶液に、カリウムtert-ブトキシド（502 mg、4.47 mmol）を加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、次いで注射器により中間体5（1.16 g、3.94 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）中攪拌溶液に加えた。反応物を1時間加熱還流し、次いで室温に冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチル（約100 mL）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（1×約100 mL）およびブライン（1×約100 mL）で洗浄した。次いで有機層を乾燥（MgSO₄）し、濃縮して粗生成物を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflash機器；ジクロロメタン中0から100%酢酸エチル、続いてジクロロメタン中0から5%メタノール；シリカカラム40 g）により精製して、表題化合物を琥珀色油状物として得た（1.30 g、76%）。MS：437 m/z（M+H⁺）。

【0174】

ステップ2：5-（cis-3-ヒドロキシシクロブトキシ）-N-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

ステップ1生成物（1.30 g、2.98 mmol）、エタノール（30 mL）、酢酸（171 μL、2.98 mmol）および炭素担持20%水酸化パラジウム（水50%）（0.500 g）の攪拌混合物を、真空および窒素雰囲気の間を3回サイクルした。容器を最後に排気し、水素で（風船により）再充填した。反応物を水素雰囲気下で終夜攪拌し、次いでセライトのプラグに通して吸引濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層を追加の抽出物（酢酸エチル）と合わせ、乾燥（MgSO₄）し、濃縮した。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー（Biotaシステム；ジクロロメタン中0から100%酢酸エチル；シリカカラム25 g）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（0.495 g、48%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.13 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.99-4.73 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 1H), 3.10 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 2H), 1.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H) ppm. MS: 347 m/z（M+H⁺）。

【0175】

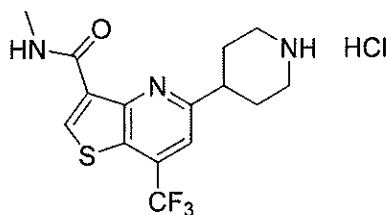
ステップ3：cis-3-（（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル）オキシ）シクロブチル1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

ステップ2生成物（0.495 g、1.43 mmol）のジクロロメタン（15 mL）中攪拌溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール（0.301 g、1.86 mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで追加のジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥（MgSO₄）し、濃縮して、粗生成物を得た。この材料をフラッシュクロマトグラフィー（Combiflash機器；ジクロロメタン中0から100%酢酸エチル、続いてジクロロメタン中2から5%メタノール；シリカカラム25 g）により精製した。表題化合物を白色固体として得た（0.458 g、73%）

。MS: 441 m/z (M+H⁺)。

【0176】

中間体29: N-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩
【化71】



10

【0177】

ステップ1: tert-ブチル 4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応バイアルに、実施例274の表題化合物(0.633 g、1.42 mmol)およびメタノール中2.0 Nメチルアミン溶液(14.0 mL、28.0 mmol)を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中90℃で3時間加熱した。次いで混合物を濃縮して、粗製の表題化合物を泡状茶褐色固体として得た(0.631 g、100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.12 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.06-3.18 (m, 1H), 2.84-3.00 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 2H), 1.51 (s, 9H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -64.0 (s) ppm. MS: 444 m/z (M+H⁺).

20

【0178】

ステップ2: N-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩
ステップ1生成物(0.463 g、1.04 mmol)のメタノール(3.0 mL)中攪拌溶液に、塩化水素のメタノール中1.2 M溶液(15.0 mL、18.0 mmol)を加えた。反応を室温で週末にかけて行い、次いで濃縮して、黄色油状物を得た。この材料をメタノール(2.0 mL)に再度溶解し、溶液を激しく攪拌したジエチルエーテル(50 mL)に加えた。得られた懸濁液を短時間超音波処理して、凝集した固体を分散させ、次いで吸引濾過した。回収した固体を追加のジエチルエーテル(約10 mL)で濯ぎ、次いで高真空下で乾燥して、表題化合物を薄黄色固体として得た(0.338 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.48 (tt, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.18-3.33 (m, 3H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 2H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -65.4 (s) ppm. MS: 344 m/z (M+H⁺).

30

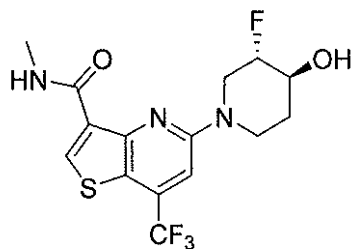
【0179】

中間体31: (+/-)-5-(trans-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

40

50

【化 7 2】

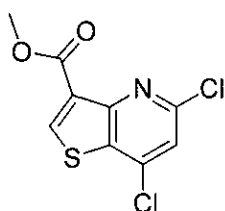


攪拌子を装着した 20 mL のマイクロ波反応バイアルに、中間体 5 (1.20 g、4.07 mmol)、(+/-)-trans-3-フルオロピペリジン-4-オール塩酸塩 (0.824 g、5.29 mmol)、N-メチル-2-ピロリジノン (14 mL) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.1 mL、12 mmol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中 150 °C で 3 時間加熱した。次いで混合物を冷却し、酢酸エチル (80 mL) に溶解した。溶液を水 (4 × 20 mL) および塩化アンモニウム水溶液 (1 × 20 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗生成物を茶褐色固体として得た。この材料をジエチルエーテルに溶解し、得られた懸濁液を超音波処理し、吸引濾過した。回収した固体をハウス真空下フリット上で空気乾燥して、表題化合物を赤色がかった固体として得た (1.26 g、82%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.53 (dddd, J = 4.9, 8.4, 7.1, 4.3 Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.21-3.99 (m, 2H), 3.53-3.31 (m, 2H), 3.09 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.48 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.33-2.11 (m, 1H), 1.76 (dtd, J = 13.7, 9.7, 4.2 Hz, 1H) ppm. MS: 378 m/z (M+H⁺).

【0180】

中間体 32: メチル 5, 7-ジクロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート

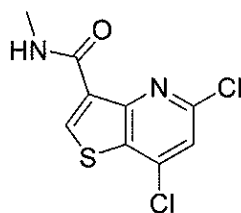
【化 7 3】



メチル 4-アミノチオフェン-3-カルボキシレート塩酸塩 (2.55 g、13.2 mmol) およびマロン酸 (1.37 g、13.2 mmol) をオキシ塩化リン (40 mL、430 mmol) に溶解した。攪拌混合物を 90 °C で終夜加熱し、次いで室温に冷却し、激しく攪拌した砕氷および水 (約 250 mL) のスラリー液にゆっくり加えた。氷が完全に溶けた後、固体の重炭酸ナトリウムをゆっくり少しずつ加えることにより混合物を中和した。得られた懸濁液をジクロロメタン (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 × 100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過した。活性炭 (約 1.0 g) を溶液に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。セライトに通して吸引濾過することにより炭素を除去した後、溶液を濃縮した。粗製の茶褐色固体を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash システム; ヘプタン中 0 から 80% 酢酸エチル; シリカカラム 120 g) により精製して、表題化合物を淡琥珀色固体として得た (1.97 g、57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.00 (s, 3H) ppm. MS: 263 m/z (M+H⁺).

【0181】

中間体 33 : 5, 7-ジクロロ-N-メチルチエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化 74】

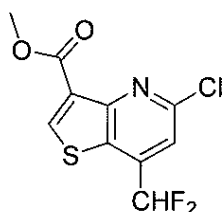


10

中間体 32 (3.10 g, 11.8 mmol) を、密封した反応フラスコ中でメチルアミンのメタノール中 2.0 N 溶液 (25.0 mL, 50.0 mmol) と合わせた。混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで濃縮した。得られた固体を自動フラッシュクロマトグラフィー (Biotage システム; ヘプタン中 0 から 70 % 酢酸エチル; シリカカラム 120 g) により精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た (1.93 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.10 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm. MS: 262 m/z (M+H⁺).

【0182】

中間体 34 : メチル 5-クロロ-7-(ジフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート
【化 75】



30

攪拌子を装着した 20 mL のマイクロ波反応容器に、メチル 4-アミノチオフェン-3-カルボキシレート塩酸塩 (0.281 g, 1.45 mmol)、エチル 4,4-ジフルオロ-3-オキシブタノエート (0.482 g, 2.90 mmol) およびオキシ塩化リン (2.0 mL, 21 mmol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中 90 °C で 6 時間加熱した。黒色混合物を室温に冷却し、激しく攪拌した砕氷および水 (約 40 mL) のスラリー液にピペットによりゆっくり加えた。氷が完全に溶けた後、固体の重炭酸ナトリウムをゆっくり少しずつ加えることにより混合物を中和した。得られた懸濁液を酢酸エチル (1 × 40 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 20 mL) およびブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過した。活性炭 (約 0.5 g) を溶液に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。セライトに通して吸引濾過することにより炭素を除去した後、溶液を濃縮した。得られた粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Biotage システム; ヘプタン中 0 から 40 % 酢酸エチル; シリカカラム 40 g) により精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た (0.125 g, 31%)。MS : 278 m/z (M+H⁺)。

40

【0183】

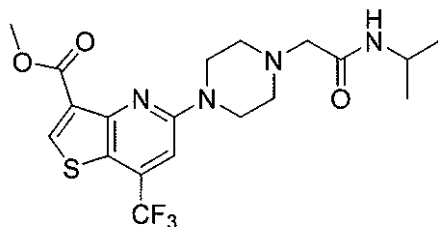
化合物の製造

〔実施例 10〕

メチル 5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

50

【化 76】



【0184】

ステップ1：メチル5-(4-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

中間体3(0.642g、2.17mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中攪拌溶液に、ベンジル2-(ピペラジン-1-イル)アセテート二塩酸塩(800mg、2.60mmol)を、続いて炭酸カリウム(0.900g、6.51mmol)を加えた。反応物を90℃で終夜加熱し、次いで濃縮した。残留物を重炭酸ナトリウム水溶液(約60mL)と酢酸エチル(約40mL)との間で分配した。有機層を水性層の逆抽出物(酢酸エチル、1×約40mL)と合わせ、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮した。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー(Combiflashシステム;ヘプタン中30から50%酢酸エチル;シリカカラム40g)により精製して、表題化合物(溶離液として1:1ヘプタン/酢酸エチルでR_f約0.25)を淡黄色固体として得た(0.611g、48%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.82-2.69 (m, 4H) ppm.

【0185】

ステップ2：2-(4-(3-(メトキシカルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸

ステップ1生成物(0.610g、1.24mmol)のメタノール(25mL)および酢酸エチル(25mL)の混合物中攪拌溶液に、炭素担持10%パラジウム(水50%;0.300g)を加えた。混合物を真空および窒素雰囲気の間を3回サイクルした後、最後に排気し、反応容器を水素(風船により)で逆充填した。30分後、反応物をTLCにより分析し、完結していることが分かった。反応物をセライトのプラグに通して吸引濾過し、その後これをメタノールで濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、粗製の表題化合物を薄黄色固体として得た(0.489g、98%)。この材料はさらには処理せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82-3.71 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.78-2.61 (m, 4H) ppm.

【0186】

ステップ3：メチル5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

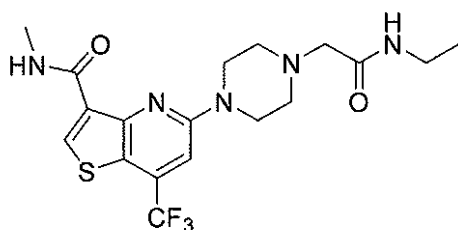
ステップ2生成物(0.100g、0.247mmol)およびイソプロピルアミン(0.021g、0.355mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中攪拌溶液に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU;0.104g、0.274mmol)を加えた。混合物を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.15mL、1.1mmol)で滴下添加処理した。冷却浴を除去し、反応物を室温にゆっくり加温した。攪拌を終夜続けた。この後、反応物を濃縮し、残留物を炭酸ナトリウム水溶液(約50mL)と酢酸エチル(約40mL)との間で分配した。有機層を追加の抽出物(酢酸エチル、1×

約40 mL) と合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; 酢酸エチル中5から10%メタノール; Goldシリカカラム40 g) により精製して、表題化合物 (溶離液として9:1 酢酸エチル/メタノールで R_f 約0.65) を黄色固体として得た (0.038 g、35%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.74-2.65 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. MS: 445 m/z ($M+H^+$).

【0187】

〔実施例25〕

5-(4-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化77】



【0188】

ステップ1: メチル5-(4-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

実施例10のステップ3に記載したHATU媒介アミドカップリングのための手順を使用し、実施例10のステップ2生成物をエチルアミン塩酸塩と縮合して、表題化合物を薄黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.73-2.66 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

【0189】

ステップ2: 5-(4-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応バイアル中に、ステップ1生成物 (0.150 g、0.348 mmol) およびメチルアミンのメタノール中2.0 N溶液 (8.0 mL、16 mmol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中90°Cで1時間加熱した。TLC分析は、反応が完結していることを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; ジクロロメタン中0から5%メタノール; Goldシリカカラム40 g) により精製して、表題化合物 (溶離液として19:1ジクロロメタン/メタノールで R_f 約0.35) をほのかな黄色固体として得た (0.129 g、86%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 4H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm. MS: 430 m/z ($M+H^+$).

【0190】

〔実施例39〕

(+/-)-5-(4-(2-(シクロプロピルメトキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

10

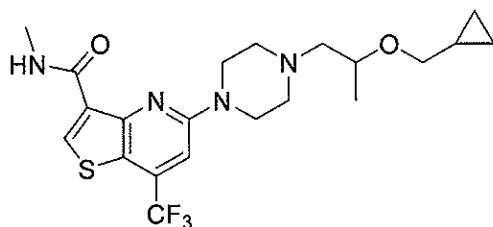
20

30

40

50

【化 78】



【0191】

ステップ1：(+/-) -tert-ブチル 4- (2- (シクロプロピルメトキシ) プロピル) ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4- (2-ヒドロキシプロピル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.750 g、3.07 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウムの鉱油中60%分散液 (0.147 g、3.68 mmol) を加えた。懸濁液を室温で1時間攪拌した後、注射器により (ブロモメチル) シクロプロパン (0.45 mL、4.6 mmol) を加えた。反応物を終夜加熱還流した。TLC分析は、相対的スポット強度 (ヨウ素染色により可視化した) により判断される通り、反応物がほぼ当量の出発材料および生成物を含んでいることを示した。追加の水素化ナトリウム (0.123 g、3.08 mmol) および臭化アルキル (0.30 mL、3.09 mmol) を、約30分間隔で攪拌した反応物に加えた。混合物をさらに一晩還流状態に戻した。この後、反応物を濃縮し、炭酸ナトリウム水溶液 (約40 mL) とクロロホルム (約40 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、2×約40 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; 定組成のジクロロメタン中3% 2 Nアンモニア/メタノール; Goldシリカカラム40 g) に供して、精製した表題化合物 (溶離液としてメタノール中19:1ジクロロメタン/2 NアンモニアでR_f約0.4) を無色油状物として得た (0.781 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65-3.57 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.35 (dd, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 2.55-2.37 (m, 4H), 2.30 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm.

【0192】

ステップ2：(+/-) -1- (2- (シクロプロピルメトキシ) プロピル) ピペラジン

ステップ1生成物 (0.780 g、2.61 mmol) のジクロロメタン (12 mL) 中攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.0 mL、52 mmol) を加えた。2時間後、反応物をTLCにより分析し、完結していることが分かった。混合物を濃縮し、残留物を炭酸ナトリウム水溶液 (約40 mL) とクロロホルム (約40 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、3×約40 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗製の表題化合物を無色油状物として得た (0.527 g、102%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.68-3.56 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 4.9 Hz, 3H), 2.57-2.37 (m, 5H), 2.27 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10-0.99 (m, 1H), 0.57-0.47 (m, 2H), 0.22-0.16 (m, 2H) ppm.

【0193】

ステップ3：(+/-) -5- (4- (3-シクロプロポキシ-2-メチルプロピル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド

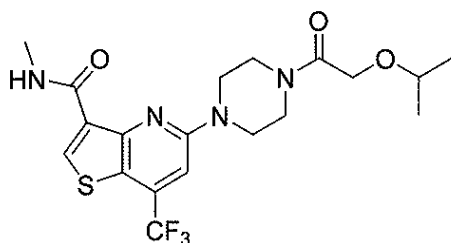
攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応バイアルに、中間体5 (0.250 g、0.848 mmol)、ステップ2生成物 (0.294 g、1.48 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.30 mL、1.7 mmol) およびN-メチル-2-

ピロリジノン（6 mL）を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中130℃で2時間加熱した。TLC分析は、反応が完結していることを示した。混合物を濃縮し、残留物をクロロホルム（約30 mL）と炭酸ナトリウム水溶液（約50 mL）との間で分配した。有機層を追加の抽出物（クロロホルム、2×約30 mL）と合わせ、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；定組成のジクロロメタン中2.5%メタノール；Goldシリカカラム40 g）に供して、標的成分（溶離液として19:1ジクロロメタン/メタノールで R_f 約0.4）を粘性赤茶褐色油状物として得た。この材料を酢酸エチルで共蒸発し、真空オープン乾燥（約70℃）して、表題化合物を赤茶褐色ゴム状物として得た（0.266 g、69%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.74-3.58 (m, 5H), 3.39 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.80-2.65 (m, 4H), 2.60 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12-1.02 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 2H), 0.25-0.17 (m, 2H) ppm. MS: 457 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0194】

〔実施例44〕

5-（4-（2-イソプロポキシアセチル）ピペラジン-1-イル）-N-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化79】



【0195】

ステップ1: tert-ブチル 4-（2-ブロモアセチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

2-ブロモアセチルブロミド（1.72 mL、19.8 mmol）のジクロロメタン（25 mL）中撹拌および冷却（0℃）溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（7.75 g、41.6 mmol）のジクロロメタン（20 mL）中溶液を約20分かけて滴下添加した。次いで冷却浴を除去し、反応物をさらに2時間撹拌した後、分離漏斗に移し、ジクロロメタンで反応フラスコを濯いだ（約30 mL）。溶液を1.0 N塩酸（2×約50 mL）および重炭酸ナトリウム水溶液（1×約50 mL）で洗浄した。有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、表題化合物を透明でほのかな琥珀色ゴム状物として得た（5.68 g、93%）。粗製の間mediateは精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 6H), 1.48 (s, 9H) ppm.

【0196】

ステップ2: tert-ブチル 4-（2-イソプロポキシアセチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

ステップ1生成物（2.00 g、6.51 mmol）およびイソプロパノール（0.50 mL、6.5 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（60 mL）中撹拌および冷却（0℃）溶液に、水素化ナトリウムの鉱油中60%分散液（0.290 g、7.25 mmol）を加えた。混合物を室温にゆっくり加温し、終夜撹拌した。次いで反応物を濃縮し、水（約100 mL）と酢酸エチル（約50 mL）との間で分配した。有機層を2番目の抽出物（酢酸エチル、1×約30 mL）と合わせ、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、淡琥珀色ゴム状物を得た。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflash）

flashシステム；ヘプタン中50から75%酢酸エチル；Goldシリカカラム80 g）に供して、精製した表題化合物（溶離液として3：1酢酸エチル／ヘプタンで R_f 約0.6）を無色ゴム状物として得、これは白色固体にゆっくり固化した（0.515 g、28%；低収率は、化合物の弱いUV活性のため自動フラクション回収ができなかった結果であった）。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.13 (s, 2H), 3.67 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 4H), 3.48-3.39 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H) ppm.

【0197】

ステップ3：2-イソプロポキシ-1-（ピペラジン-1-イル）エタン-1-オン

ステップ2生成物（0.504 g、1.76 mmol）の酢酸エチル（30 mL）中撹拌溶液中に、塩化水素ガスをおよそ5分間吹き込んだ。2時間後、反応物を $^1\text{H NMR}$ により分析し、完結していることが分かった。反応物を濃縮し、残留物を炭酸ナトリウム水溶液（約50 mL）とクロロホルム（約30 mL）との間で分配した。有機層を追加の抽出物（クロロホルム、3×約30 mL）と合わせ、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、表題化合物を粘性のほのかな琥珀色油状物として得た（0.317 g、97%）。粗製の間体は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H) ppm.

【0198】

ステップ4：5-（4-（2-イソプロポキシアセチル）ピペラジン-1-イル）-N-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

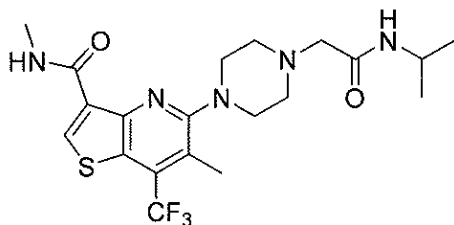
実施例39のステップ3に記載した条件を使用し、中間体5をピペラジン誘導体、本実施例のステップ3生成物を用いる $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 置換に供して、表題化合物を薄黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.77-3.64 (m, 5H), 3.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H) ppm. MS: 445 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0199】

〔実施例47〕

5-（4-（2-（イソプロピルアミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-イル）-N, 6-ジメチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

〔化80〕



【0200】

ステップ1：tert-ブチル4-（2-（イソプロピルアミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（5.85 g、31.4 mmol）および2-ブromo-N-イソプロピルアセトアミド（5.94 g、33.0 mmol）のアセトニトリル（200 mL）中撹拌溶液に、炭酸ナトリウム（4.99 g、47.1 mmol）を加えた。混合物を終夜加熱還流し、次いで室温に冷却した。TLC分析は、反応が完結していることを示した。混合物を吸引濾過して固体を除去し、次いでこれを酢酸エチル（3×約25 mL）で濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、油状物を得た。この材料を炭酸ナトリウム水溶液（約100 mL）と酢酸エチル（約150 mL）との間で分配

10

20

30

40

50

した。有機層を追加の抽出物（酢酸エチル、 $2 \times$ 約100 mL）と合わせ、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、粗生成物を灰白色固体として得た（8.70 g、97%）。この材料はさらには処理せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.54-2.38 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ppm.

【0201】

ステップ2：N-イソプロピル-2-（ピペラジン-1-イル）アセトアミド

粗製のステップ1生成物を酢酸エチル（300 mL）に溶解した。この攪拌溶液中に、塩化水素をおよそ5分間吹き込んだ。さらに2時間後、反応物をTLCにより分析し、少量のN-tert-ブトキシカルボニル保護化出発材料をまだ含んでいることが分かった。前記の通り反応混合物を塩化水素ガスで飽和し、さらに1時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、残留物をクロロホルム（約100 mL）と炭酸ナトリウム水溶液（約200 mL）との間で分配した。有機層を追加の抽出物（クロロホルム、 $5 \times$ 約100 mL）と合わせ、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮して、粗生成物を灰白色固体として得た。この材料を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；不純物のスポットが溶出するまでクロロホルム中10%メタノール、次いでクロロホルム中10から15%2Nアンモニア／メタノール；シリカカラム120 g）を行って、精製した表題化合物（溶離液としてメタノール中9：1クロロホルム／2Nアンモニアで R_f 約0.2）を淡黄色固体として得た（4.41 g、77%）。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.76-2.62 (m, 4H), 2.38-2.24 (m, 4H), 2.13 (br s, 1H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ppm.

【0202】

ステップ3：メチル5-（4-（2-（イソプロピルアミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-イル）-6-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応バイアル中に、中間体14（0.300 g、0.969 mmol）、ステップ2生成物（0.314 g、1.69 mmol）、N-メチル-2-ピロリジノン（6 mL）およびN、N-ジイソプロピルエチルアミン（0.34 mL、2.0 mmol）を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中130°Cで2時間加熱した。LCMS分析は、有意量のステップ2生成物が未反応のまま残っていることを示した。追加のN-イソプロピル-2-（ピペラジン-1-イル）アセトアミド（0.180 g、0.972 mmol）を反応物に加え、マイクロ波加熱をさらに2時間続けた。次いで反応物を濃縮し、残留物を炭酸ナトリウム水溶液（約25 mL）とクロロホルム（約25 mL）との間で分配した。有機層を追加の抽出物（クロロホルム、 $1 \times$ 約25 mL）と合わせ、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；酢酸エチル中0から3%メタノール；Goldシリカカラム40 g）に供して、精製した表題化合物（溶離液として97：3酢酸エチル／メタノールで R_f 約0.4）を黄褐色固体として得た（0.208 g、47%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.41-3.28 (m, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 3H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H) ppm.

【0203】

ステップ4：5-（4-（2-（イソプロピルアミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-イル）-N, 6-ジメチル-7-（トリフルオロメチル）-チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例25のステップ2について記載した手順を使用し、ステップ3生成物のメチルエステル官能基を対応するN-メチルカルボキサミドに変換して、表題化合物を黄褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.48 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 4H), 3.18-3.03 (m, 5H),

10

20

30

40

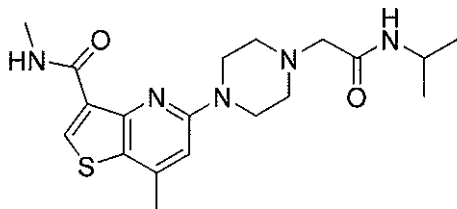
50

2.87-2.72 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H) ppm. MS: 458 m/z ($M+H^+$).

【0204】

〔実施例48〕

5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N,7-ジメチルチエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化81】



10

【0205】

ステップ1：メチル7-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

攪拌子を装着した100mLの丸底フラスコ中に、メチル4-アミノチオフエン-3-カルボキシレート(4.99g、31.8mmol)、エチルアセトアセテート(7.70mL、60.9mmol)および水(1mL)を投入した。混合物を加え、室温で数分間攪拌し、次いで予熱した油浴(125℃)中に置いた。反応フラスコに還流冷却器を取り付けた(冷却剤を循環させなかったため、冷却器が十分に加温した後、揮発成分は排出された)。6時間後、追加量のエチルアセトアセテート(2.00mL、15.8mmol)および水(1.0mL)を混合物に加え、反応物を週末にかけて(約64時間、合計)行った。この後、反応物をLCMSにより分析し、完結していることが分かった。混合物をクロロホルム(約200mL)と重炭酸ナトリウム水溶液(約200mL)との間で分配した。有機層を追加の抽出物(クロロホルム、2×約100mL)と合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮して、湿性の赤錆色固体を得た。この材料をヘプタン(約120mL)および酢酸エチル(約20mL)の混合物に溶解し、均一懸濁液になるまで超音波処理した。懸濁した固体を吸引濾過して除去し、追加のヘプタン(2×約20mL)で濯いだ。濾過ケーキをハウス真空下フリット上で空気乾燥して、琥珀色固体を得た。材料をジエチルエーテル(約75mL)および酢酸エチル(約20mL)の混合物で摩砕することによりさらに精製した。再度、懸濁した固体を吸引濾過により回収し、ハウス真空下フリット上で空気乾燥した。表題化合物を黄みがかったピンク色固体として得た(3.34g、50%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.39 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm.

20

30

【0206】

ステップ2：メチル7-メチル-5-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシチエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

ステップ1生成物(3.28g、14.7mmol)のピリジン(40mL)中攪拌および冷却(0℃)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(3.10mL、18.4mmol)を4~5分かけて滴下添加した。混合物を室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。次いで反応物を濃縮し、残留物を水(約125mL)とクロロホルム(約75mL)との間で分配した。有機層を追加の抽出物(クロロホルム、2×約75mL)と合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮して、粗製の表題化合物を薄茶褐色固体として得た(5.26g、100%)。 ^1H NMR分析は、材料は精製せずにその後の反応に使用するために十分純粋であることを示した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.69 (s, 3H) ppm.

40

【0207】

50

ステップ3：メチル5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-6-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

攪拌子を装着した10 mLのマイクロ波反応バイアル中に、ステップ2生成物(0.400 g、1.13 mmol)、N-イソプロピル-2-(ピペラジン-1-イル)アセトアミド(0.375 g、2.02 mmol；実施例47のステップ2に記載した通りに製造した)、N-メチル-2-ピロリジノン(2.5 mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.40 mL、2.3 mmol)を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中90℃で2時間加熱した。TLC分析は、反応が完結していることを示した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル(約25 mL)と重炭酸ナトリウム水溶液(約50 mL)との間で分配した。有機層を追加の抽出物(酢酸エチル、2×約25 mL)と合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー(Combiflashシステム；酢酸エチル中0から10%メタノール；Goldシリカカラム40 g)に供して、精製した表題化合物(溶離液として96:4ジクロロメタン/メタノールで R_f 約0.2)を琥珀色固体として得た(0.330 g、75%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.72-2.62 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

【0208】

ステップ4：5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-N,7-ジメチルチエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

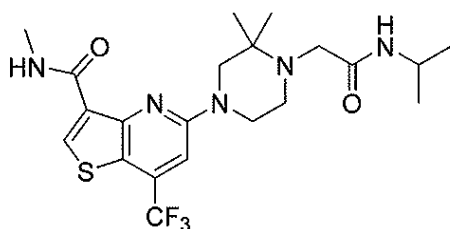
実施例25のステップ2について記載した手順を使用し、ステップ3生成物のメチルエステル官能基を対応するN-メチルカルボキサミドに変換して、表題化合物を灰白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.48 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 4H), 3.18-3.03 (m, 5H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. MS: 390 m/z ($M+H^+$).

【0209】

【実施例49】

5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【化82】



【0210】

ステップ1：tert-ブチル4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.00 g、4.67 mmol)および2-ブロモ-N-イソプロピルアセトアミド(0.882 g、4.90 mmol)のブチロニトリル(30 mL)中攪拌溶液に、炭酸ナトリウム(0.742 g、7.00 mmol)を加えた。混合物を終夜加熱還流した。TLC分析は、反応が完結していることを示した。混合物を室温に冷却し、吸引濾過して固体を除去した。濾過ケーキを酢酸エチル(約30 mL)で濯ぎ、合わせた濾液を濃縮した。残留物を自動

フラッシュクロマトグラフィー（C o m b i f l a s h システム；ジクロロメタン中 0 から 5 % 2 N アンモニア／メタノール；G o l d シリカカラム 8 0 g）に供して、精製した表題化合物（溶離液としてメタノール中 1 9 : 1 ジクロロメタン／2 N アンモニアで R_f 約 0 . 4）を灰白色固体として得た（1 . 3 7 g、9 4 %）。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.20 (br s, 2H), 2.96 (br s, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.01 (s, 6H) ppm.

【0 2 1 1】

ステップ 2 : 2 - (2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド

実施例 4 4 のステップ 3 に記載した手順を使用し、ステップ 1 生成物の N - t e r t - ブトキシカルボニルアミン保護基を、塩化水素の酢酸エチル溶液を使用して切断させた。表題化合物を淡琥珀色ゴム状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (br s, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 2.96 (br s, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.04 (s, 6H) ppm.

【0 2 1 2】

ステップ 3 : メチル 5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート

攪拌子を装着した 2 0 m L のマイクロ波反応バイアル中に、中間体 3 (0 . 4 0 0 g、1 . 3 5 m m o l)、ステップ 2 生成物 (0 . 4 6 0 g、2 . 1 6 m m o l)、N - メチル - 2 - ピロリジノン (6 m L) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 7 m L、2 . 7 m m o l) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中 1 3 0 °C で 2 時間加熱した。T L C 分析は、反応がほぼ完結していることを示した。次いで反応物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液 (約 6 0 m L) と酢酸エチル (約 3 0 m L) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (酢酸エチル、2 × 約 3 0 m L) と合わせ、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (C o m b i f l a s h システム；ヘプタン中 2 5 から 6 0 % 酢酸エチル；G o l d シリカカラム 4 0 g) に供して、精製した表題化合物（溶離液として 6 : 4 ヘプタン／酢酸エチルで R_f 約 0 . 3）を琥珀色固体として得た (0 . 2 8 7 g、4 5 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3 . 96 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.05 (br s, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.13 (s, 6H) ppm.

【0 2 1 3】

ステップ 4 : 5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 2 5 のステップ 2 について記載した手順を使用し、ステップ 3 生成物のメチルエステル官能基を対応する N - メチルカルボキサミドに変換して、表題化合物を淡い金色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.15 (s, 6H) ppm. MS: 472 m/z ($M+H^+$).

【0 2 1 4】

〔実施例 6 0〕

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イルアゼチジン - 1 - カルボキシレート

10

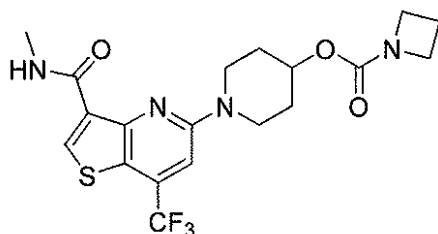
20

30

40

50

【化 8 3】



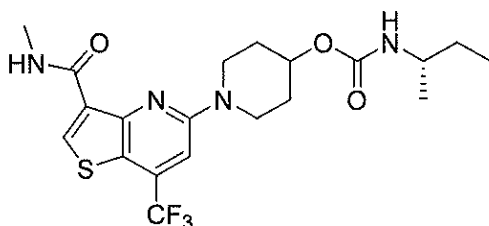
攪拌子を装着した 20 mL のマイクロ波反応バイアル中に、中間体 21 (0.200 g、0.381 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL)、アゼチジン (77 μ L、1.14 mmol)、トリエチルアミン (0.21 mL、1.5 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (6 mg、49 μ mol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中 90 °C で 1 時間加熱した。次いで混合物を濃縮し、残留物をクロロホルム (約 20 mL) と炭酸ナトリウム水溶液 (約 40 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、2 $\times$ 約 20 mL) と合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (CombiFlash システム; ジクロロメタン中 0~2% メタノール; Gold シリカカラム 40 g) に供した。標的成分 (溶離液として 98:2 ジクロロメタン/メタノールで Rf 約 0.2) をほのかな金色フィルムとして得た。この材料を酢酸エチルで共蒸発し、真空オーブン乾燥 (約 60 °C) して、表題化合物を淡い金色固体として得た (0.144 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 4H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H) ppm. MS: 443 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0215】

〔実施例 63〕

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-sec-ブチルカルバメート

【化 8 4】



アゼチジンを (S)-sec-ブチルアミンに変え、実施例 60 に記載した反応手順を使用して、表題化合物を灰白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.60-4.28 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.76-3.44 (m, 3H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99-0.88 (m, 3H) ppm. MS: 459 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0216】

〔実施例 76〕

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート

10

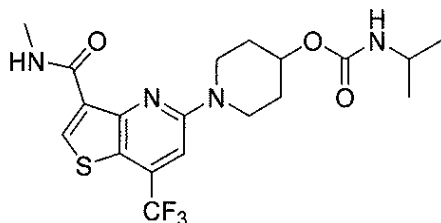
20

30

40

50

【化 8 5】



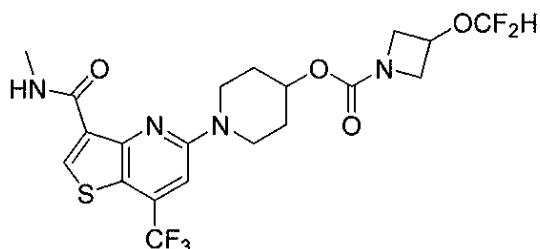
アゼチジンをイソプロピルアミンに変え、実施例 60 に記載した反応手順を使用して、表題化合物を灰白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.00-3.73 (m, 3H), 3.64-3.36 (m, 2H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. MS: 445 m/z (M+H⁺).

【0217】

〔実施例 87〕

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3- (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート

【化 8 6】



【0218】

ステップ 1: 1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

中間体 7 (2.50 g、6.96 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中撹拌懸濁液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (2.26 g、13.9 mmol) を加えた。混合物は素早く透明化して琥珀色溶液になった。撹拌を室温で終夜続けた。この後、混合物を追加のジクロロメタン (約 100 mL) で希釈し、0.1 N 塩酸 (1 × 約 100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗製の表題化合物を泡状の淡い金色固体として得た (3.26 g、103%)。粗製の中間体は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.44 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H) ppm.

【0219】

ステップ 2: 1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル 3- (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート

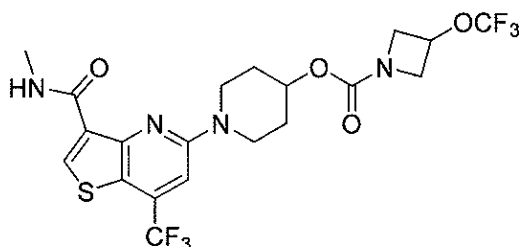
撹拌子を装着した 20 mL のマイクロ波反応バイアル中に、ステップ 1 生成物 (0.250 g、0.551 mmol) およびアセトニトリル (10 mL) を投入した。この撹拌溶液に、3- (ジフルオロメトキシ) アゼチジン (0.082 g、0.666 mmol)

を、続いてN-ヒドロキシスクシンイミド (0.076 g、0.660 mmol) を加えた。容器を密封し、マイクロ波反応器中60℃で1時間加熱した。LCMS分析は、反応が完結していることを示した。反応物をLCMSにより分析し、完結していることが分かった。混合物を濃縮し、クロロホルム (約30 mL) と重炭酸ナトリウム水溶液 (約50 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、2×約30 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; ヘプタン中40から70%酢酸エチル; Goldシリカカラム40 g) に供した。標的成分 (溶離液として7:3 酢酸エチル/ヘプタンでR_f 約0.4) をほぼ無色のフィルムとして得た。この材料を真空オーブン乾燥 (約60℃) し、スパチュラで粉碎して、表題化合物を淡い金色固体として得た (0.270 g、96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.04-4.90 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 9.9, 6.8 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 2H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.08 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H) ppm. MS: 509 m/z (M+H⁺).
【0220】

〔実施例88〕

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化87】

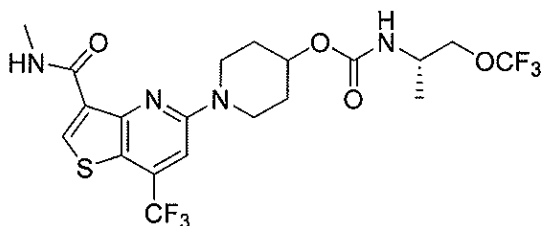


3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジンを当モル量の3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン塩酸塩およびトリエチルアミンに変え、実施例87のステップ2について記載した同様の反応手順を使用して、表題化合物を淡い金色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.07-4.90 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 10.2, 6.7 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 10.2, 4.2 Hz, 2H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.08 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 2H) ppm. MS: 527 m/z (M+H⁺).
【0221】

〔実施例90〕

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル)カルバメート

【化88】



3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジンを当モル量の間mediate 18およびトリエチルアミ

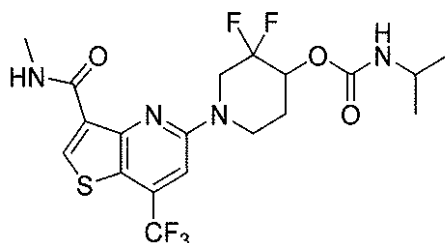
ンに変え、実施例 87 のステップ 2 について記載した同様の反応手順を使用して、表題化合物を淡い金色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.07-4.92 (br s, 1H), 4.87-4.71 (br s, 1H), 4.13-3.84 (m, 5H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm. MS: 529 m/z (M+H⁺).

【0222】

〔実施例 91〕

3, 3-ジフルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート

〔化 89〕



【0223】

ステップ 1: メチル 5-(3, 3-ジフルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

撹拌子を装着した 20 mL のマイクロ波反応バイアル中に、中間体 3 (1.35 g、4.57 mmol)、N-メチル-2-ピロリジノン (12 mL)、3, 3-ジフルオロピペリジン-4-オール (1.02 g、7.44 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.6 mL、9.2 mmol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中 130 °C で 5 時間加熱した。LCMS による分析は、反応が完結していないことを示した (相対ピーク面積により、生成物の出発材料に対する比約 73:27)。反応物を 130 °C でさらに 5 時間加熱した。LCMS 分析は、反応が後処理に進めるために十分進行したことを示した (生成物および出発材料の比約 85/12)。溶液を濃縮し、残留物をクロロホルム (約 75 mL) と重炭酸ナトリウム水溶液 (約 100 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、2 × 約 50 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash システム; ヘプタン中 40 から 60 % 酢酸エチル; シリカカラム 120 g) に供して、表題化合物 (溶離液として 6:4 ヘプタン/酢酸エチルで R_f 約 0.4) を金色固体として得た (1.07 g、59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.25-3.79 (m, 8H), 2.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H) ppm.

【0224】

ステップ 2: 5-(3, 3-ジフルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 25 のステップ 2 について記載した手順を使用し、ステップ 1 生成物のメチルエステル官能基を対応する N-メチルカルボキサミドに変換して、表題化合物を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 4.03-3.69 (m, 3H), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.78 (br s, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H) ppm.

【0225】

ステップ 3: 3, 3-ジフルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル 1H-イ

ミダゾール-1-カルボキシレート

ステップ2生成物(0.905 g、2.29 mmol)のジクロロメタン(12 mL)中攪拌懸濁液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(0.557 g、3.44 mmol)を加えた。攪拌を室温で終夜続けた。この後、反応物をクロロホルム(約80 mL)で希釈した。溶液を0.1 N塩酸(1×100 mL)および重炭酸ナトリウム水溶液(1×約80 mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮して、表題化合物を泡状の淡い金色固体として得た(1.12 g、100%)。この材料は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 5.52-5.43 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H) ppm.

10

【0226】

ステップ4: 3, 3-ジフルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート

実施例87のステップ1生成物を本実施例のステップ3生成物に、3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジンをイソプロピルアミンに変え、実施例87のステップ2について記載した反応手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.30-5.14 (m, 1H), 4.83-4.69 (m, 1H), 4.16-3.67 (m, 5H), 3.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.30-2.01 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H) ppm. MS: 481 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

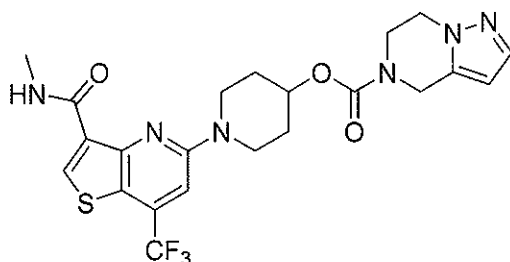
20

【0227】

〔実施例95〕

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル6, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート

【化90】



30

【0228】

ステップ1: ピペリジン-4-イル6, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート

中間体22(1.35 g、5.12 mmol)のクロロホルム(40 mL)中攪拌および冷却(0°C)溶液に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジニ二塩酸塩(1.00 g、5.12 mmol)を、続いてトリエチルアミン(2.9 mL、21 mmol、4.1当量; 中間体22を利用する同様の反応にて使用したトリエチルアミンの量は、塩型における場合、アミン成分により導入された酸等価体の数よりも少なくとも2当量以上に調整した)を加えた。氷浴を除去し、反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。次いで混合物を分離漏斗中にクロロホルム(約20 mL)で濯ぎ、炭酸ナトリウム水溶液(約50 mL)で洗浄した。有機層を水性層の追加の抽出物(クロロホルム、2×約40 mL)と合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮して、粗製のカルバメートをほのかな琥珀色ゴム状物として得た(2.13 g、119%)。この材料をジクロロメタン(21 mL)に溶解し、攪拌し、トリフルオロ酢酸(7.0 mL、92 mmol; 中間体2

40

50

2を用いる同様の反応にて使用されるジクロロメタンの容量およびトリフルオロ酢酸の当量数は、合計17～20当量の3.0～3.5Mトリフルオロ酢酸溶液を使用するように調整した)で処理した。2時間後、反応物を濃縮し、残留物をクロロホルム(約50mL)と1.0N水酸化ナトリウム水溶液(約50mL)との間で分配した。有機層を追加の抽出物(クロロホルム、3×約50mL)と合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮して、粗製の表題化合物をほのかな琥珀色ゴム状物として得た(1.28g、100%)。この材料は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.27-4.17 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 3H) ppm.

10

【0229】

ステップ2: 1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート

撈拌子を装着した20mLのマイクロ波反応バイアル中に、ステップ1生成物(0.340g、1.36mmol)、中間体5(0.200g、0.679mmol)、N-メチル-2-ピロリジノン(6mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.24mL、1.4mmol)を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中130℃で2時間加熱した。反応物を濃縮し、残留物をクロロホルム(約30mL)と重炭酸ナトリウム水溶液(約50mL)との間で分配した。有機層を追加の抽出物(クロロホルム、2×約30mL)と合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー(Combiflashシステム; 酢酸エチル中3から8%メタノール; Goldシリカカラム40g)に供した。標的成分(溶離液として19:1酢酸エチル/メタノールでRf約0.2)を赤黄色フィルムとして得た(0.339g、98%)。この材料をジエチルエーテル/酢酸エチル(約1:1; 約25mL)で摩砕し、吸引濾過により再度回収した。濾過ケーキを追加のジエチルエーテル(1×約10mL)で濯ぎ、ハウス真空および窒素漏斗下フリット上で空気乾燥して、表題化合物を黄色固体として得た(0.274g、79%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.33-4.16 (m, 2H), 4.08-3.87 (m, 4H), 3.67-3.51 (m, 2H), 3.08 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H) ppm. MS: 509 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

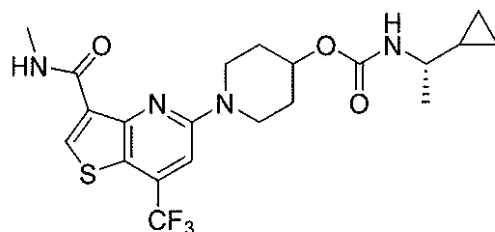
30

【0230】

【実施例109】

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-シクロプロピルエチル)カルバメート

【化91】



40

4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン二塩酸塩を(S)-1-シクロプロピルエタナ-1-アミンに変え、実施例95に記載した合成順序を使用して、表題化合物を薄黄色固体として製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 1H), 3.07 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.16-

50

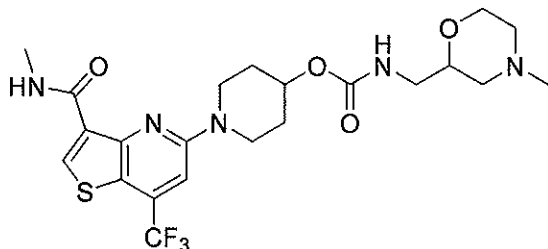
2.00 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88-0.76 (m, 1H), 0.57-0.30 (m, 3H), 0.28-0.14 (m, 1H) ppm. MS: 471 m/z ($M+H^+$).

【0231】

〔実施例115〕

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)カルバメート

【化92】



【0232】

ステップ1：ベンジル4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)カルバモイル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

中間体23 (1.46 g, 4.89 mmol)のクロロホルム (30 mL) 中撹拌および冷却 (0°C) 溶液に、2-(アミノメチル)-4-メチルモルホリン (0.636 g, 4.89 mmol) を、続いてトリエチルアミン (1.40 mL, 10.0 mmol, 2.05 当量; 中間体23を利用する同様の反応にて使用したトリエチルアミンの量は、塩型における場合、アミン成分により導入された酸等価体の数よりも少なくとも2当量以上に調整した) を加えた。氷浴を除去し、反応物を室温に加温し、終夜撹拌した。次いで混合物を分離漏斗中クロロホルム (約20 mL) で濯ぎ、炭酸ナトリウム水溶液 (約50 mL) で洗浄した。有機層を水性層の追加の抽出物 (クロロホルム、2×約40 mL) と合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、粗製の表題化合物をほのかな琥珀色ゴム状物として得た (2.01 g, 105%; 収率は残ったトルエンにより膨らんだ)。この材料は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.90-4.79 (m, 1H), 3.95-3.55 (m, 5H), 3.41-3.25 (m, 3H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (td, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.95-1.79 (m, 3H), 1.71-1.53 (m, 2H) ppm.

【0233】

ステップ2：ピペリジン-4-イル((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)カルバメート

粗製のステップ1生成物を炭素担持10%パラジウム (0.400 g) と合わせ、メタノール (50 mL) に溶解した。撹拌混合物を真空および窒素雰囲気の間を3回サイクルした。反応容器を最後に排気し、水素で (風船により) 再充填した。反応物を室温で終夜撹拌し、次いで ^1H NMR (数滴の沈降した懸濁液を除去し、濃縮して、試料を得た) により分析し、完結していることが分かった。混合物をセライトのパッドに通して吸引濾過し、その後これを追加のメタノール (約80 mL) で濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、粗生成物を粘性性無色ガラス状物として得た (1.32 g, 100%)。粗製のアミンは精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.21-5.07 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (td, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.85 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H) ppm.

【0234】

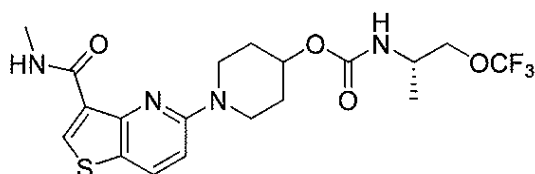
ステップ3：1-（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル）ピペリジン-4-イル（（4-メチルモルホリン-2-イル）メチル）カルバメート

撹拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応バイアル中に、中間体5（0.200 g、0.679 mmol）、ステップ2生成物（0.306 g、1.19 mmol）、N-メチル-2-ピロリジノン（6 mL）およびN、N-ジイソプロピルエチルアミン（0.24 mL、1.4 mmol）を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中130℃で2時間加熱した。反応物を濃縮し、残留物をクロロホルム（約25 mL）と炭酸ナトリウム水溶液（約40 mL）との間で分配した。有機層を追加の抽出物（クロロホルム、2×約25 mL）と合わせ、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；クロロホルム中0から10%メタノール；Goldシリカカラム80 g）に供した。標的成分（溶離液として9：1クロロホルム／メタノールでRf約0.36）を泡状固体として得た。この材料を酢酸エチルで共蒸発させて、表題化合物を琥珀色固体として得た（0.159 g、45%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.48-9.39 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.17-4.88 (m, 2H), 3.99-3.83 (m, 3H), 3.74-3.49 (m, 4H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.92-1.77 (m, 3H) ppm. MS: 516 m/z ($\text{M} + \text{H}^+$).

【0235】

〔実施例142〕

1-（3-（メチルカルバモイル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル）ピペリジン-4-イル（S）-（1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル）カルバメート
【化93】



【0236】

ステップ1：メチル5-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

実施例48のステップ1生成物を中間体16に変え、実施例48のステップ2について記載した反応手順を使用して、表題化合物を茶褐色固体として製造した。この材料は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm.

【0237】

ステップ2：ピペリジン-4-イル（S）-（1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル）カルバメート

4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン二塩酸塩を中間体18に変え、実施例95のステップ1に記載したO-（ピペリジン-4-イル）カルバメート製造物を使用して、粗製の表題化合物を蠟状灰白色固体として製造した。この材料は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.99-4.57 (m, 2H), 4.09-3.82 (m, 3H), 3.06 (dt, $J = 12.7, 4.5$ Hz, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.62-1.39 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm.

【0238】

ステップ3：メチル（S）－5－（4－（（1－（トリフルオロメトキシ）プロパン－2－イル）カルバモイル）オキシ）ピペリジン－1－イル）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－3－カルボキシレート

攪拌子を装着した10mLのマイクロ波反応バイアル中に、ステップ2生成物（0.220g、0.814mmol）、ステップ1生成物（0.200g、0.586mmol）、N－メチル－2－ピロリジノン（2.5mL）およびN，N－ジイソプロピルエチルアミン（0.18mL、1.0mmol）を投入した。反応容器を密封し、マイクロ波反応器中90℃で5時間加熱した。反応物をLCMSにより分析し、完結していないことが分かった（相対ピークサイズにより判断される通り、トリプレート出発材料および推定生成物のおよそ1：1混合物）。加熱を90℃でさらに1時間続けたが、LCMSにより反応の促進は見られなかった。次いで混合物を濃縮し、残留物をクロロホルム（約30mL）と重炭酸ナトリウム水溶液（約50mL）との間で分配した。有機層を追加の抽出物（クロロホルム、2×約15mL）と合わせ、乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；ヘプタン中0から40％酢酸エチル；Goldシリカカラム40g）に供して、表題化合物（溶離液として6：4ヘプタン／酢酸エチルでR_f約0.35）を無色固体として得た（0.099g、37％）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.45（s, 1H），7.89（d, J = 9.1 Hz, 1H），6.81（d, J = 9.1 Hz, 1H），5.00-4.87（m, 1H），4.85-4.71（m, 1H），4.16-3.87（m, 8H），3.56-3.39（m, 2H），2.10-1.98（m, 2H），1.84-1.68（m, 2H），1.26（d, J = 6.5 Hz, 3H）ppm.

【0239】

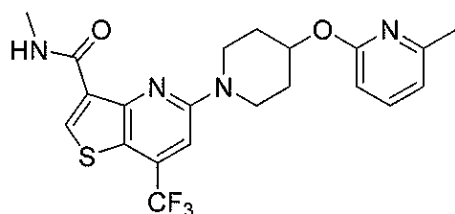
ステップ4：1－（3－（メチルカルバモイル）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5－イル）ピペリジン－4－イル（S）－（1－（トリフルオロメトキシ）プロパン－2－イル）カルバメート

実施例25のステップ2について記載した手順を使用し、ステップ3生成物のメチルエステル官能基を対応するN－メチルカルボキサミドに変換して、表題化合物を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.72-9.62（m, 1H），8.54（s, 1H），7.94（d, J = 9.1 Hz, 1H），6.83（d, J = 9.1 Hz, 1H），5.04-4.86（s, 2H），4.10-3.83（m, 5H），3.54-3.40（m, 2H），3.07（d, J = 4.8 Hz, 3H），2.12-1.99（m, 2H），1.90-1.72（m, 2H），1.27（d, J = 6.6 Hz, 3H）ppm. MS: 461 m/z（M+H⁺）.

【0240】

〔実施例145〕

N－メチル－5－（4－（（6－メチルピリジン－2－イル）オキシ）ピペリジン－1－イル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－3－カルボキサミド
【化94】



実施例115のステップ3に記載した条件を使用し、中間体5をピペリジン誘導体、2－メチル－6－（ピペリジン－4－イルオキシ）ピリジンを用いるS_NA_r置換に供して、表題化合物を黄褐色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.56-9.45（m, 1H），8.66（s, 1H），7.47（dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H），7.09（s, 1H），6.73（d, J = 7.3 Hz, 1H），6.53（d, J = 8.2 Hz, 1H），5.42（tt, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H），3.96（ddd, J = 13.2, 7.8, 3.7 Hz, 2H），3.67（ddd, J = 13.2, 7.7, 3.7 Hz, 2H），3.07（d, J = 4.9

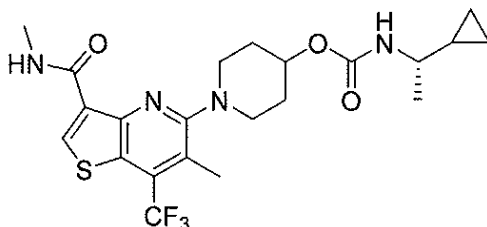
Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H) ppm. MS: 451 m/z (M+H⁺).

【0241】

〔実施例151〕

1-(6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(S)-(1-シクロプロピルエチル)カルバメート

【化95】



10

4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジンニ塩酸塩を(S)-1-シクロプロピルエタン-1-アミンに、中間体5を中間体15に変え、実施例95に記載した合成順序を使用して、表題化合物を灰白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60-9.44 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 5.03-4.84 (m, 1H), 4.80-4.56 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.28-2.90 (m, 6H), 2.54 (q, J = 2.2 Hz, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90-0.76 (m, 1H), 0.57-0.32 (m, 3H), 0.28-0.17 (m, 1H) ppm. MS: 485 m/z (M+H⁺).

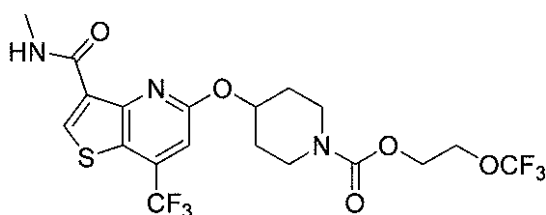
20

【0242】

〔実施例171〕

2-(トリフルオロメトキシ)エチル4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化96】



30

攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応バイアル中に、中間体11 (0.200 g、0.892 mmol) およびアセトニトリル (10 mL) を投入した。この攪拌溶液に、中間体17 (0.400 g、1.11 mmol) およびN-ヒドロキシスクシンイミド (0.125 g、1.09 mmol) を加えた。容器を密封し、マイクロ波反応器中60℃で1時間加熱した。LCMS分析は、反応が完結していることを示した。混合物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液 (約100 mL) とクロロホルム (約75 mL) との間で分配した。有機層を2番目の抽出物 (クロロホルム、1×約50 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; ヘプタン中40から60%酢酸エチル; Goldシリカカラム80 g) に供した。標的成分 (溶離液として6:4酢酸エチル/ヘプタンでR_f約0.25) を無色泡状物として得た。この材料を真空オープン乾燥 (約60℃) して、表題化合物を無色固体として得た (0.392 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07-8.96 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.26 (tt, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H),

40

50

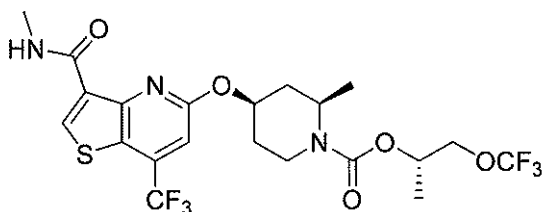
4.42-4.32 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.81 (ddd, $J = 13.7, 7.9, 3.8$ Hz, 2H), 3.54 (ddd, $J = 13.7, 7.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.08 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.18-1.90 (m, 4H) ppm. MS: 516 m/z ($M+H^+$).

【0243】

〔実施例175〕

(S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル(2R, 4R)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化97】



【0244】

ステップ1: tert-ブチル(2R, 4R)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

中間体5 (1.35 g、4.58 mmol) および tert-ブチル(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (1.00 g、4.64 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中攪拌溶液に、カリウム tert-ブトキシド (0.668 g、5.95 mmol) を加えた。混合物を 70 °C で 3 時間加熱し、次いで LCMS により分析した。クロロピリジン出発物がほとんど検出されないかまたは全く検出されなかった。反応物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液 (約 100 mL) とクロロホルム (約 60 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、2 × 約 40 mL) と合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash システム; ヘプタン中 20 から 50 % 酢酸エチル; Gold シリカカラム 80 g) に供して、表題化合物 (溶離液として 1:1 ヘプタン/酢酸エチルで R_f 約 0.3) を薄琥珀色固体として得た (1.31 g、60%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08-9.01 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.38 (p, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.00 (ddd, $J = 13.8, 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.29 (td, $J = 13.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.18-2.01 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

【0245】

ステップ2: N-メチル-5-((2R, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

ステップ1生成物 (1.30 g、2.75 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.0 mL、39 mmol) を加えた。75 分後、反応物を ^1H NMR (数滴の反応溶液を濃縮し、炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムとの間で分配し、有機層を濃縮して、試料を得た) により分析し、完結していることが分かった。反応物を濃縮し、得られた油状物をクロロホルム (約 40 mL) と炭酸ナトリウム水溶液 (約 60 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、2 × 約 40 mL) と合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、粗製の表題化合物を薄琥珀色固体として得た (1.05 g、102%)。この材料は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22-9.10 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.02 (tt, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 12$

.6, 4.4, 2.6 Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.66 (dq, $J = 12.2, 4.4$ Hz, 1H), 1.37 (q, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H) ppm.

【0246】

ステップ3：(S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル(2R, 4R)-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

中間体17をステップ2の生成物に、中間体11を中間体12に変え、実施例171に記載した反応手順を使用して、表題化合物をガラス状無色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.40 (p, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 3H), 3.43-3.31 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 6H) ppm. MS: 544 m/z (M+H⁺).

10

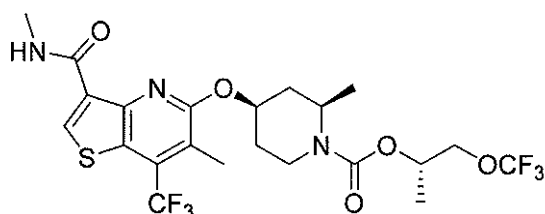
【0247】

〔実施例176〕

(S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル(2R, 4R)-2-メチル-4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化98】

20



【0248】

ステップ1：メチル5-((2R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

30

中間体13 (2.00 g、6.87 mmol)、tert-ブチル(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (2.59 g、12.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.96 g、15.1 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 中攪拌および冷却 (0°C) 溶液に、ビス-(2-メトキシエチル)ジアゾー1, 2-ジカルボキシレート (3.22 g、13.7 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 中溶液を15分かけて滴下添加した。氷浴をゆっくり溶かし、反応物を室温で終夜攪拌した。LCMS分析は、反応が完結していることを示した。混合物を分離漏斗中酢酸エチル (約40 mL) で濯ぎ、次いで水 (2×約100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; ヘプタン中0から20%酢酸エチル; シリカカラム120 g) に供した。表題化合物 (溶離液として8:2ヘプタン/酢酸エチルでR_f約0.3) を白色固体として得た (3.08 g、92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 5.65 (p, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.26 (td, $J = 13.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.48 (q, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.19-2.00 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

40

【0249】

ステップ2：メチル6-メチル-5-((2R, 4R)-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

50

実施例 175 のステップ 2 に記載した手順を使用し、ステップ 1 生成物の *N*-tert-ブトキシカルボニルアミン保護基を、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液を使用して切断した。粗生成物は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 5.29 (tt, *J* = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.22 (ddd, *J* = 12.5, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.43 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.29 (q, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) ppm.

【0250】

ステップ 3: *N*, 6-ジメチル-5-((2*R*, 4*R*)-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-*b*]ピリジン-3-カルボキサミド

10

実施例 25 のステップ 2 について記載した手順を使用し、ステップ 3 生成物のメチルエステル官能基を対応する*N*-メチルカルボキサミドに変換した。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash システム; クロロホルム中 0 から 10% メタノール中 2*N* アンモニア溶液; Gold シリカカラム 80 g) に供した。標的成分 (溶離液としてメタノール中 9:1 クロロホルム/2*N* アンモニアで *R_f* 約 0.4) をガラス状無色固体として得た。この材料をジエチルエーテルで共蒸発して無色泡状物を得、次いでこれをスパチュラで粉砕して、表題化合物を白色固体として得た (2.34 g, 93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27-9.18 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 5.01 (tt, *J* = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 12.5, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.44 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.39 (q, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) ppm.

20

【0251】

ステップ 4: (S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル(2*R*, 4*R*)-2-メチル-4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-*b*]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

中間体 17 をステップ 3 の生成物に、中間体 11 を中間体 12 に変え、実施例 171 に記載した反応手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した (0.238 g, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 5.40 (p, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 3H), 3.36 (tt, *J* = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.51 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.24-2.07 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. MS: 558 *m/z* (*M*+*H*⁺).

30

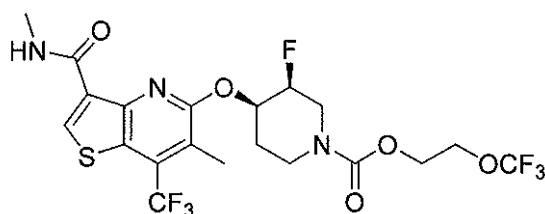
【0252】

【実施例 180】

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(3*S*, 4*R*)-3-フルオロ-4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-*b*]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 99】

40



【0253】

ステップ 1 において *tert*-ブチル(2*R*, 4*S*)-4-ヒドロキシ-2-メチルピ

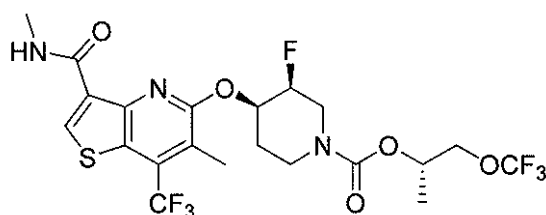
50

ペリジン-1-カルボキシレートを *tert*-ブチル (3*S*, 4*S*)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートに、ステップ4において中間体12を中間体11に変え、実施例176に記載した4ステップの合成順序を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 5.44-5.28 (m, 1H), 4.95 (br d, *J* = 47.6 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.26-4.11 (m, 3H), 4.05-3.81 (m, 1H), 3.78-3.57 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.51 (q, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H) ppm. MS: 548 *m/z* (*M*+*H*⁺).

【0254】

〔実施例181〕

(*S*)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル (3*S*, 4*R*)-3-フルオロ-4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-*b*]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化100】



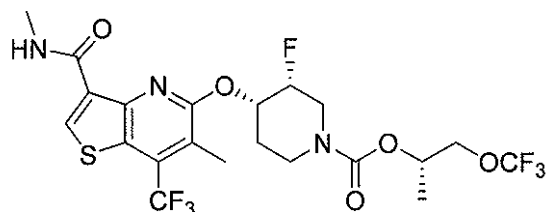
【0255】

ステップ1において *tert*-ブチル (2*R*, 4*S*)-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを *tert*-ブチル (3*S*, 4*S*)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートに変え、実施例176に記載した4ステップの合成順序を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.43-5.29 (m, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.94 (br d, *J* = 47.7 Hz, 1H), 4.22-3.54 (m, 5H), 3.54-3.35 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.51 (q, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 3H) ppm. MS: 562 *m/z* (*M*+*H*⁺).

【0256】

〔実施例183〕

(*S*)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル (3*R*, 4*S*)-3-フルオロ-4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-*b*]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化101】



【0257】

ステップ1において *tert*-ブチル (2*R*, 4*S*)-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを *tert*-ブチル (3*R*, 4*R*)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートに変え、実施例176に記載した4ステップの合成順序を使用して、表題化合物を泡状白色固体として製造した。¹H NMR (400

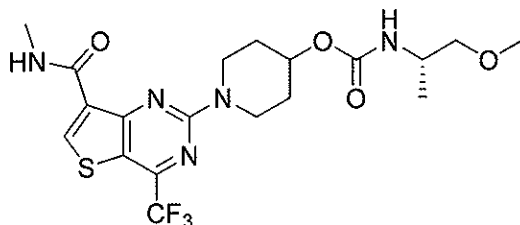
MHz, CDCl₃) δ 8.88 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.45-5.27 (m, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.94 (br d, J = 47.5 Hz, 1H), 4.24-3.54 (m, 5H), 3.54-3.36 (m, 1H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.51 (q, J = 1.8 Hz, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 3H) ppm. MS: 562 m/z (M+H⁺).

【0258】

〔実施例186〕

1- (7- (メチルカルバモイル) -4- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-メトキシプロパン-2-イル) カルバメート

【化102】



【0259】

ステップ1: tert-ブチル (4-メチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) チオフェン-3-イル) カルバメート

tert-ブチル (4-メチルチオフェン-3-イル) カルバメート (5.63 g、26.4 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 中攪拌および冷却 (-25 から -30 °C) 溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン中 2.5 M 溶液 (25.0 mL、62.5 mmol) を 15 分かけて滴下添加した。添加に続いて、混合物を -20 °C でさらに 1 時間攪拌した後、-25 から -30 °C に冷却し、2, 2, 2-トリフルオロ-N, N-ジメチルアセトアミド (6.4 mL、55 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 中溶液を 20 分かけて滴下添加した。次いで反応物を室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。残った如何なる n-ブチルリチウムもクエンチするため、酢酸エチル (10 mL) を攪拌溶液にゆっくり加えた。次いで混合物を酢酸エチル (約 100 mL) と塩化アンモニウム水溶液 (約 150 mL) との間で分配した。有機層をブライン (2 × 約 150 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、シリカ約 25 g 上に濃縮した。含浸した媒体を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash システム; ヘプタン中 0 から 10 % 酢酸エチル; シリカカラム 220 g) に供した。精製した表題化合物 (溶離液として 9 : 1 ヘプタン/酢酸エチルで R_f 約 0.42) を淡琥珀色固体として得た (3.89 g、48 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.27 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H) ppm.

【0260】

ステップ2: 1- (3-アミノ-4-メチルチオフェン-2-イル) -2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン

ステップ1生成物 (4.85 g、15.7 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 中攪拌溶液中に、塩化水素ガスをおよそ 5 分間吹き込んだ。得られた懸濁液を 1.25 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をクロロホルム (約 75 mL) と重炭酸ナトリウム水溶液 (約 100 mL) との間で分配した。有機層を 2 番目の抽出物 (クロロホルム、1 × 約 75 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗製の表題化合物を灰緑色固体として得た (3.21 g、98 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H), 6.59 (br s, 2H), 2.10 (s, 9H) ppm.

【0261】

ステップ3: 2-クロロ-7-メチル-4- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン

ステップ2生成物(3.20g、15.30mmol)のアセトニトリル(20mL)中攪拌および冷却(0℃)溶液に、2,2,2-トリクロロアセチルイソシアネート(2.5mL、20.98mmol)を加えた。2~3分後、反応物は灰白色固体の濃厚懸濁液になった。氷浴を除去し、反応物を室温に加温し、次いでさらに1時間攪拌した。これに続いて、混合物を濃縮して、粗製のアシル尿素を灰色がかった紫色固体として得た。粗製の中間体をアンモニアのメタノール中2.0N溶液(130mL、260.00mmol)と共に圧力容器中に投入した。容器を密封し、70℃で30分間加熱し、次いで室温に冷却した。次いで混合物を濃縮して、湿性の灰色がかった紫色固体を得た。この材料を酢酸エチル(約60mL)で摩砕し、懸濁した固体を吸引濾過により再度回収し、ハウス真空下空気乾燥して、7-メチル-4-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン中間体の水和物を灰白色固体として得た。この材料をオキシ塩化リン(15.0mL、161mmol)に溶解し、攪拌しながら105℃で加熱した。この温度で2時間後、混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム(50g)の水(200mL)中攪拌懸濁液にピペットによりゆっくり加えた。添加に続いて、混合物を分離漏斗に移し、酢酸エチル(3×約80mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、シリカ約15g上に濃縮した。含浸した媒体を自動フラッシュクロマトグラフィー(Combiflashシステム;ヘプタン中0から10%酢酸エチル;シリカカラム120g)に供した。表題化合物(溶離液として9:1ヘプタン/酢酸エチルで $R_f=0.4$)を無色結晶性固体として得た(2.86g、3ステップで合計74%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (q, $J=1.2$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J=1.2$ Hz, 3H) ppm. [0262]

ステップ4: 2-クロロ-7-(ジブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン

ステップ3生成物(2.85g、11.3mmol)の四塩化炭素(50mL)中攪拌溶液に、N-ブロモスクシンイミド(4.62g、26.0mmol)および過酸化ベンゾイル(0.273g、1.13mmol)を加えた。混合物を80℃の油浴中で2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、少量の透明溶液の試料を懸濁液から除去し、濃縮して、 $^1\text{H NMR}$ 試料を得た。得られたスペクトルの分析は、出発材料が完全に消費され、その代わりに、対応するモノおよびジブロモメチル誘導体の混合物(それぞれ約17:83のモル比)が観察されたことを示した。追加量の過酸化ベンゾイル(0.050g、0.206mmol、1.8モル%)を反応物に加え、加熱(80℃)をさらに1.5時間続けた。次いで反応物を室温に冷却し、吸引濾過した。濾過ケーキをジエチルエーテル(3×約20mL)で濯いだ後、合わせた濾液をシリカ約15g上に濃縮した。含浸した媒体を自動フラッシュクロマトグラフィー(Combiflashシステム;ヘプタン中0から10%酢酸エチル;シリカカラム120g)に供して、部分的に精製した表題化合物を粘性のほのかな琥珀色油状物として得た(4.42g、96%)。材料をさらには精製せずに次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=0.6$ Hz, 1H) ppm.

[0263]

ステップ5: 1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)エタン-1-オン

不純物を含むステップ4生成物(4.40g、10.72mmol)の2:1アセトニトリル/水(60mL)中攪拌溶液に、硝酸銀(5.46g、32.2mmol)を加えた。得られた懸濁液を予熱した油浴(80℃)中で30分間加熱し、冷却し、セライトのパッドに通して吸引濾過した。濾液のUV活性が(TLCスポットにより判断される通り)弱くなるまで、濾過剤/灰色がかった緑色固体混合物を酢酸エチルで濯いだ。合わせた濾液を重炭酸ナトリウム水溶液(1×約150mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、シリカ約10g上に濃縮した。含浸した媒体を自動フラッシュクロマトグラフィー(Combiflashシステム;ヘプタン中0から10%酢酸エチル;シリカカラム120g)に供して、精製した表題化合物(溶離液として9:1ヘプタン/酢酸エチルで R_f 約

0.2) を白色固体として得た (2.17 g、76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H), 9.07 (s, 1H) ppm.

【0264】

ステップ6: ピペリジン-4-イル (S) - (1-メトキシプロパン-2-イル) カルバメート

2- (アミノメチル) -4-メチルモルホリンを (S) -1-メトキシプロパン-2-アミンに変え、実施例115のステップ1および2に記載したO- (ピペリジン-4-イル) カルバメート製造物を使用して、粗製の表題化合物を灰色ゴム状物として製造した。この材料を特性評価または精製せずに次のステップに使用した。

【0265】

ステップ7: 1- (7-ホルミル-4- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-メトキシプロパン-2-イル) カルバメート

攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応バイアル中に、ステップ5生成物 (0.250 g、0.938 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL)、ステップ6生成物 (0.355 g、1.64 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.33 mL、1.9 mmol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中90℃で1時間加熱した。LCMS分析は、反応が完結していることを示した。混合物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液 (約40 mL) とクロロホルム (約40 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (クロロホルム、2×約30 mL) と合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、シリカ約4 g上に濃縮した。含浸した媒体を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; ヘプタン中20から40%酢酸エチル; Goldシリカカラム80 g) に供して、精製した表題化合物 (溶離液として6:4ヘプタン/酢酸エチルでR_f約0.4) を黄色固体として得た (0.332 g、79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 5.09-4.77 (m, 2H), 4.38-4.21 (m, 2H), 3.98-3.64 (m, 3H), 3.45-3.25 (m, 5H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

【0266】

ステップ8: (S) -2- (4- ((1-メトキシプロパン-2-イル) カルバモイル) オキシ) ピペリジン-1-イル) -4- (トリフルオロメチル) -チエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸

ステップ7生成物 (0.302 g、0.676 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中攪拌溶液に、オキソン (0.523 g、0.851 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いでLCMSにより分析し、出発材料および推定生成物の相対ピーク面積により決定される通り、およそ88%が完結していると分かった。追加のオキソン (0.208 g、0.338 mmol) を加え、攪拌をもう一晚続けたが、反応の明確な促進は見られなかった。混合物を濃縮し、残留物を水 (約30 mL) に溶解した。未溶解の固体が均一になったと判断されるまで、得られた懸濁液を超音波処理した。固体を吸引濾過により回収し、追加の水で濯いだ。濾過ケーキを真空オーブン乾燥 (約50℃) して、粗製の表題化合物を黄褐色固体として得た (0.280 g、90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92-4.71 (m, 1H), 4.43-4.05 (m, 2H), 3.75-3.47 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 2.06-1.86 (m, 2H), 1.71-1.45 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

【0267】

ステップ9: 1- (7- (メチルカルバモイル) -4- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル (S) - (1-メトキシプロパン-2-イル) カルバメート

実施例10のステップ3に記載したHATU媒介アミドカップリングについての手順を使用し、ステップ8生成物をメチルアミン塩酸塩と縮合させた。得られた粗生成物を自動

10

20

30

40

50

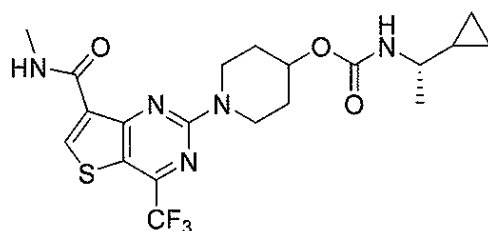
フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlashシステム；酢酸エチル中0から1%メタノール；Goldシリカカラム80g；TLCについては添付したpdfを参照のこと）により精製した。標的成分（溶離液として99：1酢酸エチル／メタノールでRf約0.40）を灰白色フィルムとして得た。この材料をスパチュラで粉碎し、真空オーブン乾燥（約60℃）して、表題化合物をベージュ色固体として得た（0.226g、82%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07-8.94 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 5.10-4.70 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 5H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: 476 m/z (M+H⁺).

【0268】

〔実施例187〕

1-（7-（メチルカルバモイル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル-（S）-（1-シクロプロピルエチル）カルバメート

【化103】



【0269】

ステップ1：ピペリジン-4-イル（S）-（1-シクロプロピルエチル）カルバメート 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン二塩酸塩を（S）-1-シクロプロピルエタン-1-アミンに変え、実施例95のステップ1に記載したO-（ピペリジン-4-イル）カルバメート製造物を使用して、粗製の表題化合物を灰白色固体として製造した。この材料は精製せずに次のステップに使用するために十分純粋であると思われた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.83-4.50 (m, 2H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.69 (ddd, J = 12.4, 10.2, 2.8 Hz, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.68-1.38 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.80 (qt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.53-0.40 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 1H), 0.25-0.16 (m, 1H) ppm.

【0270】

ステップ2～4：1-（7-（メチルカルバモイル）-4-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル（S）-（1-シクロプロピルエチル）カルバメート

ピペリジン-4-イル（S）-（1-メトキシプロパン-2-イル）カルバメートをステップ1生成物に変え、実施例186のステップ7～9に記載した反応順序を使用して、表題化合物を淡黄色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06-8.95 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.78-4.56 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 2H), 3.82-3.63 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (qt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 0.56-0.42 (m, 2H), 0.42-0.31 (m, 1H), 0.28-0.18 (m, 1H) ppm. MS: 472 m/z (M+H⁺).

【0271】

〔実施例190〕

5-（3-（（5-フルオロピリジン-3-イル）オキシ）アゼチジン-1-イル）-N-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

10

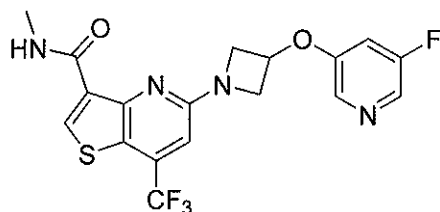
20

30

40

50

【化 104】



【0272】

ステップ1: tert-ブチル 3-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

5-フルオロピリジン-3-オール (0.489 g、4.33 mmol) および tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (0.500 g、2.89 mmol) のトルエン (5 mL) 中搅拌混合物を、窒素で1~2分間スパージした。(トリブチルホスホラニリデン) アセトニトリル (1.1 mL、4.3 mmol) を加え、混合物を90℃で14時間加熱した。これに続いて、反応物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、希薄重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。次いで有機溶液を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗生成物を得た。この材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera システム; ヘプタン中20から100%酢酸エチル; シリカカラム4 g) により精製して、表題化合物を茶褐色油状物として得た (0.460 g、59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 6.82 (dt, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm.

【0273】

ステップ2: 3-(アゼチジン-3-イルオキシ)-5-フルオロピリジン

ステップ1生成物 (0.460 g、1.71 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中搅拌および冷却 (0℃) 溶液を、トリフルオロ酢酸 (1.3 mL、17 mmol) で処理した。1時間後、混合物を濃縮した。残留物を、ジクロロメタンおよびメタノールで予め調整し、メタノール中4 M アンモニア溶液で溶出したスルホン化ポリスチレン樹脂カラムを使用する MPLC により精製して、表題化合物を琥珀色油状物として得た (0.274 g、95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 10.0, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (p, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.90-3.74 (m, 2H), 2.05 (s, 1H) ppm. MS: 427 m/z (M+H⁺).

【0274】

ステップ3: 5-(3-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

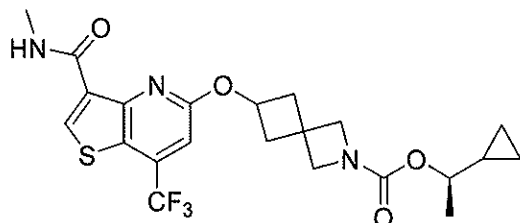
5 mL のマイクロ波反応バイアル中に、中間体5 (0.100 g、0.339 mmol)、ステップ2生成物 (0.114 g、0.679 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (118 μL、0.679 mmol) および N-メチル-2-ピロリジノン (1.8 mL) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中150℃で1.5時間加熱した。混合物を激しく搅拌した碎氷および水のスラリー液中に注ぎ入れた。氷が完全に溶けた後、沈殿物を濾取し、逆相 HPLC (C18、30×150 mm、5 μm Waters SunFire OBD カラム; 20から100%アセトニトリル/水濃度勾配) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.046 g、28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37-9.24 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26-8.17 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 10.8, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.46-5.30 (m, 1H), 4.81-4.61 (m, 2H), 4.34-4.17 (m, 2H), 2.93 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm. MS: 427 m/z (M+H⁺).

【0275】

〔実施例204〕

(R)-1-シクロプロピルエチル 6-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化105】



10

【0276】

ステップ1: (R)-1-シクロプロピルエチル (4-ニトロフェニル) カルボネート

(R)-1-シクロプロピルエタン-1-オール (197 mg、2.29 mmol) およびトリエチルアミン (319 μ L、2.29 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中攪拌溶液に、0℃で4-ニトロフェニルクロロホルメート (461 mg、2.29 mmol) を加えた。懸濁液を室温で24時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を自動フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を無色透明油状物として得た (330 mg、57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35-8.23 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 2H), 4.47-4.19 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.22-1.06 (m, 1H), 0.69-0.60 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 1H), 0.38-0.26 (m, 1H) ppm.

20

【0277】

ステップ2: (R)-1-シクロプロピルエチル 6-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

中間体25 (150 mg、0.404 mmol)、ステップ1生成物 (101 mg、0.404 mmol) およびトリエチルアミン (56 μ L、0.40 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中混合物を、マイクロ波反応器中90℃で30分間攪拌した。次いで反応物を濃縮し、残留物を逆相HPLC (C18、30×150 mm、5 μ m Waters SunFire OBDカラム; 20から100%アセトニトリル/水濃度勾配) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (109 mg、56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.14 (p, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 4H), 3.11 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.59-2.39 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.58-0.18 (m, 4H) ppm. MS: 484 m/z (M+H⁺).

30

【0278】

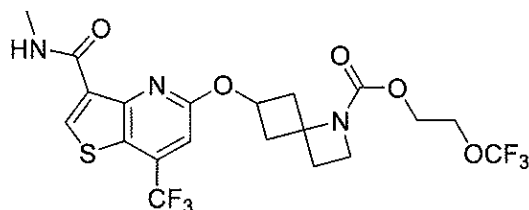
〔実施例212〕

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 6-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート

40

50

【化 106】



【0279】

ステップ1: tert-ブチル 6-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート

中間体5 (265 mg、0.899 mmol) および tert-ブチル 6-ヒドロキシ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート (249 mg、1.17 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中攪拌混合物に、カリウム tert-ブトキシド (131 mg、1.17 mmol) を加えた。反応物を 60 °C で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、この溶液を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera システム; ジクロロメタン中 0 から 100 % 酢酸エチル; シリカカラム 10 g) により精製して、表題化合物をベージュ色固体として得た (0.254 g、60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.97 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.48-2.84 (m, 5H), 2.72 (s, 2H), 2.42-2.23 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm. MS: 472 m/z (M+H⁺).

【0280】

ステップ2: 5-((1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
実施例 190 のステップ 2 に記載した手順を使用し、ステップ 1 生成物を N-脱保護化して、表題化合物をベージュ色固体として得た。MS: 372 m/z (M+H⁺).

【0281】

ステップ3: 2-(トリフルオロメトキシ)エチル 6-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート

ステップ 2 生成物 (0.167 g、0.450 mmol)、中間体 11 (0.100 g、0.450 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド (0.053 g、0.40 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中攪拌混合物を、38 °C で終夜攪拌した。次いで反応物を濃縮し、残留物をジクロロメタン (20 mL) に溶解した。溶液を水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera システム; ヘプタン中 50 から 100 % 酢酸エチル; シリカカラム 4 g) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.142 g、60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 4.98 (p, 1H), 4.55-3.83 (m, 6H), 3.11 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 2.76 (s, 2H), 2.52-2.34 (m, 2H) ppm. MS: 528 m/z (M+H⁺).

【0282】

〔実施例 218〕

シクロプロピルメチル((1S,3S)-3-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート

10

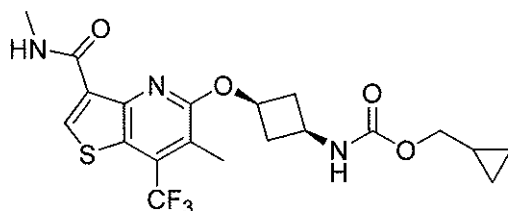
20

30

40

50

【化 107】



【0283】

ステップ1：5-((1*S*, 3*S*)-3-アミノシクロブトキシ)-*N*, 6-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-*b*]ピリジン-3-カルボキサミド

中間体5を中間体15に、*tert*-ブチル6-ヒドロキシ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレートと*tert*-ブチル((1*S*, 3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)カルバメートに変え、実施例212のステップ1および2に概説した反応順序を使用して、表題化合物を製造した。MS: 460 *m/z* (*M*+*H*⁺)。

【0284】

ステップ2：シクロプロピルメチル((1*S*, 3*S*)-3-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-*b*]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート

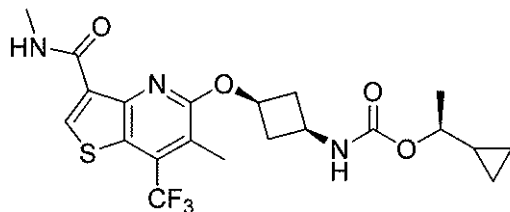
ステップ1生成物(74 mg、0.208 mmol)およびトリエチルアミン(57 μ L、0.415 mmol)のクロロホルム(4 mL)中攪拌溶液に、シクロプロピルメチルクロロホルメート(33 mg、0.250 mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isoleraシステム; ヘプタン中20から100%酢酸エチル; シリカカラム4 g)により部分的に精製した。得られた固体をジエチルエーテルで摩砕し、ハウス真空下フリット上で空気乾燥して、表題化合物をクリーム色固体として得た(65 mg、68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (br d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.84 (p, 1H), 3.68 (q, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 2H), 0.85-0.74 (m, 1H), 0.35-0.10 (m, 4H) ppm. MS: 458 *m/z* (*M*+*H*⁺)。

【0285】

【実施例220】

(*S*)-1-シクロプロピルエチル((1*S*, 3*R*)-3-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-*b*]ピリジン-5-イル)オキシ)シクロブチル)カルバメート

【化 108】



中間体27を実施例218のステップ1生成物に、(*R*)-1-シクロプロピルエタン-1-オールを(*S*)-1-シクロプロピルエタン-1-オールに変え、実施例204に概説した反応順序を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 4.96 (p, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.26-2.96 (m, 5H), 2.47 (q, 3H), 2.28-2.06 (m, 2H)

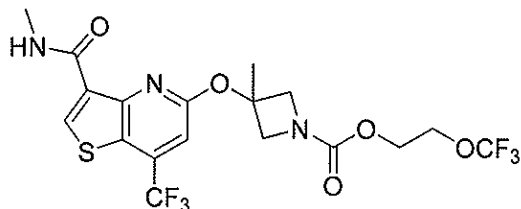
), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.05-0.89 (m, 1H), 0.66-0.15 (m, 4H) ppm. MS: 472 m/z ($M+H^+$).

【0286】

〔実施例254〕

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-メチル-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化109】



10

【0287】

ステップ1: N-メチル-5-((3-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例190のステップ2に記載した手順を使用し、実施例269の表題化合物のN-tert-ブトキシカルボニル保護基をジクロロメタン中トリフルオロ酢酸で切断して、表題化合物をベージュ色固体として得た。MS: 346 m/z ($M+H^+$)。

20

【0288】

ステップ2: 2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-メチル-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

ステップ1生成物(188 mg、0.544 mmol)および中間体11(134 mg、0.599 mmol)のアセトニトリル(5 mL)中攪拌混合物に、N-ヒドロキシスクシンイミド(63 mg、0.544 mmol)を加えた。室温で2時間後、反応物を濃縮し、粗製材料を逆相HPLC(C18、30×150 mm、5 μ m Waters Sunfire OBDカラム; 20から100%アセトニトリル/水)により精製して、表題化合物を黄褐色固体として得た(43 mg、16%)。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.10 (d, 3H), 1.92 (s, 3H) ppm. MS: 502 m/z ($M+H^+$).

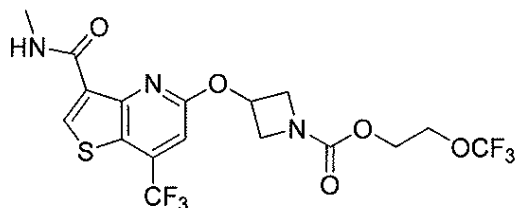
30

【0289】

〔実施例256〕

2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化110】



40

【0290】

ステップ1: tert-ブチル 3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオ

50

ロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレートに変え、実施例 269 に記載した同様の合成手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87-8.76 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.46-5.36 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.12 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm. MS: 432 m/z (M+H⁺).

【0291】

ステップ2~3: 2-(トリフルオロメトキシ)エチル 3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

10

実施例 269 の表題化合物を本実施例のステップ1生成物に変え、実施例 254 に記載した2ステップ反応順序を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.52-5.41 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 4.28-4.10 (m, 4H), 3.12 (d, J = 4.9 Hz, 3H) ppm. MS: 488 m/z (M+H⁺).

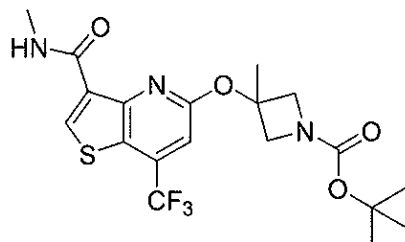
【0292】

〔実施例 269〕

tert-ブチル 3-メチル-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

20

【化111】



30

中間体 5 (276 mg, 0.937 mmol) および tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (277 mg, 1.40 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中攪拌混合物に、カリウム tert-ブトキシド (158 mg, 1.40 mmol) を加えた。混合物を 70 °C で 3 時間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチル (約 50 mL) に溶解し、この溶液を塩化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera システム; ジクロロメタン中 50 から 100 % 酢酸エチル; シリカカラム 25 g) により精製して、表題化合物を茶褐色固体として得た (710 mg, 74 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (br s, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.10 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm. MS: 446 m/z (M+H⁺).

40

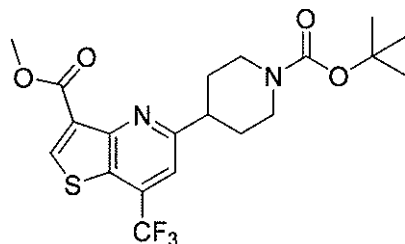
【0293】

〔実施例 274〕

メチル 5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

50

【化 1 1 2】



【0 2 9 4】

ステップ1：メチル5－（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）－7－（トリフルオロメチル）－チエノ〔3，2－b〕ピリジン－3－カルボキシレート

中間体3（2.00 g、6.77 mmol）および（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）ボロン酸ピナコールエステル（2.44 g、7.49 mmol）の1，2－ジメトキシエタン（35 mL）中攪拌溶液に、2.0 M炭酸ナトリウム水溶液（7.0 mL、1.4 mmol）を加えた。混合物を窒素で約10分間スパージし、次いで〔1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）（0.473 g、0.639 mmol）で処理した。暗赤茶褐色混合物を窒素で2回スパージし、次いで加熱還流した。19時間後、反応物をLCMSにより分析し、相当量の所望の生成物である対応するカルボン酸（付随するエステル加水分解による）を含むことが分かった。混合物を室温に冷却し、次いでセライトのパッドに通して吸引濾過した。濾液を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水（2×50 mL）およびブライン（1×50 mL）で洗浄した。次いで有機層を乾燥（MgSO₄）し、濃縮した。残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；ヘプタン中0から30％酢酸エチル；シリカカラム120 g）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（1.33 g、44％）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.70（s, 1H），7.70（s, 1H），6.82-6.89（m, 1H），4.17-4.25（m, 2H），4.01（s, 3H），3.66-3.76（m, 2H），2.79-2.89（m, 2H），1.50（s, 9H）ppm。19F NMR（376 MHz, CDCl₃）δ -64.0（s）ppm。MS: 443 m/z（M+H⁺）。

【0 2 9 5】

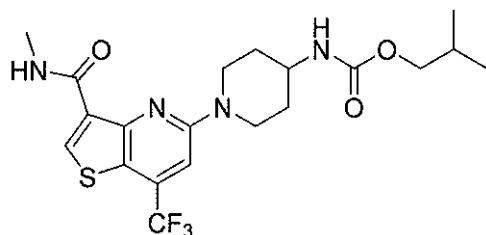
ステップ2：メチル5－（1－（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン－4－イル）－7－（トリフルオロメチル）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－3－カルボキシレート

ステップ1生成物（1.27 g、2.87 mmol）および炭素担持10％パラジウム（0.303 g）のテトラヒドロフラン（30 mL）中攪拌懸濁液を、真空および窒素雰囲気の間で繰り返しサイクルした。反応フラスコを最後に排気し、次いで水素で（風船により）再充填した。24時間後、反応物をLCMSにより分析し、完結していないことが分かった。追加の炭素担持パラジウム（0.440 g）を加え、前記の通り反応を再開した。終夜攪拌した後、反応物を再度分析し、ほぼまたは完全に完結していることが分かった。懸濁液をセライトのパッドに通して吸引濾過し、その後これを追加のテトラヒドロフランで濯いだ。合わせた濾液を濃縮し、得られた粘性暗緑色油状物を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；ヘプタン中0から20％酢酸エチル；シリカカラム80 g）に供した。精製した表題化合物を黄色泡状物として得た（0.633 g、50％）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.69（s, 1H），7.47（s, 1H），4.17-4.43（m, 2H），4.00（s, 3H），3.19（tt, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H），2.80-3.02（m, 2H），2.00-2.15（m, 2H），1.91-1.81（m, 2H），1.50（s, 9H）ppm。19F NMR（376 MHz, CDCl₃）δ -64.0（s）ppm。MS: 445 m/z（M+H⁺）。

【0 2 9 6】

【実施例297】

イソブチル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート
【化 1 1 3】



10

【0 2 9 7】

ステップ 1: メチル 5 - (4 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート

攪拌子を装着した 10 mL のマイクロ波反応容器中に、4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (1.53 g、7.50 mmol)、中間体 3 (1.48 g、5.00 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.31 mL、7.50 mmol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中 100 °C で 7 時間加熱した。混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、次いで濾過して固体を除去した。濾過ケーキを追加の酢酸エチルで濯ぎ、合わせた濾液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液 (1 × 100 mL) およびブライン (1 × 100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。得られた固体を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash システム; ジクロロメタン中 0 から 10 % メタノール; シリカカラム) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た (1.70 g、74%)。MS: 460 m/z (M + H⁺)。

20

【0 2 9 8】

ステップ 2: tert-ブチル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

30

攪拌子を装着した 10 mL のマイクロ波反応容器中に、ステップ 1 生成物 (200 mg、0.435 mmol) およびメチルアミンのメタノール中 2.0 M 溶液 (2.1 mL、4.2 mmol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中 100 °C で 2 時間加熱した。次いで溶液を濃縮し、残留物を酢酸エチルおよびヘプタンの混合物で摩砕して、表題化合物を黄色固体として得た (199 mg、100%)。MS: 459 m/z (M + H⁺)。

【0 2 9 9】

ステップ 3: 5 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート塩

40

ステップ 2 生成物 (199 mg、0.435 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.67 mL、8.7 mmol) を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで濃縮した。残留物を酢酸エチルおよびヘプタンの混合物で摩砕して、表題化合物を黄色固体として得た (200 mg、97%)。MS: 359 m/z (M + H⁺)。

【0 3 0 0】

ステップ 4: イソブチル (1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

ステップ 3 生成物 (100 mg、0.212 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (85 μL、0.487 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中攪拌溶液

50

に、イソブチルククロホルメート（32 mg、0.233 mmol）を加えた。反応物を室温で終夜維持し、次いで重炭酸ナトリウム水溶液（50 mL）とジクロロメタン（50 mL）との間で分配した。有機層をブライン（1×50 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濃縮した。得られた粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflashシステム；ジクロロメタン中0から20%酢酸エチル；シリカカラム）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（40 mg、41%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.29 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.94 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.54-1.33 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm. MS: 459 m/z (M+H⁺).

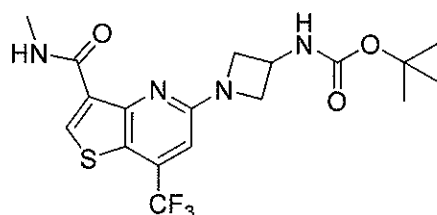
10

【0301】

〔実施例300〕

tert-ブチル（1-（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル）アゼチジン-3-イル）カルバメート

【化114】



20

4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジンをtert-ブチル3-アゼチジニルカルバメートに変え、実施例297のステップ1～2に概説した2ステップ反応順序を使用して、表題化合物を黄色固体として製造した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.38 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 2.93 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm. MS: 431 m/z (M+H⁺).

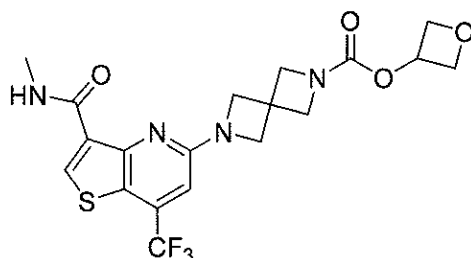
【0302】

30

〔実施例339〕

オキセタン-3-イル6-（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート

【化115】



40

【0303】

ステップ1：4-ニトロフェニルオキセタン-3-イルカルボネート

オキセタン-3-オール（0.500 g、6.75 mmol）およびトリエチルアミン（1.42 mL、10.1 mmol）のジクロロメタン（4 mL）中攪拌溶液に、p-ニトロフェニルククロホルメート（1.43 g、7.09 mmol）を加えた。室温で4時間後、混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで重炭酸ナトリウム水溶液およびブライン

50

で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、粗生成物を粘性の透明黄色油状物として得た。この材料を精製せずに使用した。

【0304】

ステップ2: メチル5-(6-(オキセタン-3-イルオキシ)カルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

攪拌子を装着した20 mLのマイクロ波反応容器中に、中間体8 (0.150 g、0.420 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、ステップ1生成物 (0.151 g、0.630 mmol)、トリエチルアミン (0.23 mL、1.7 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (7 mg、59 μmol) を投入した。容器を密封し、次いでマイクロ波反応器中50°Cで1時間加熱した。次いで混合物を濃縮し、残留物を4:1クロロホルム/イソプロパノールと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; 酢酸エチル/ヘプタン; シリカカラム) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (118 mg、62%)。MS: 458 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0305】

ステップ3: オキセタン-3-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

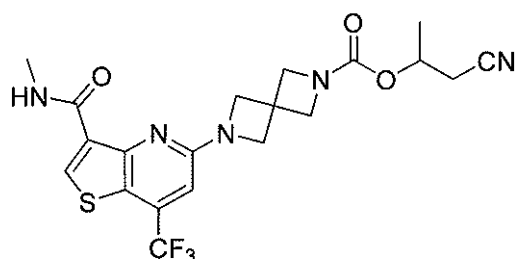
攪拌子を装着した5 mLのマイクロ波反応容器中に、ステップ2生成物 (0.118 g、0.258 mmol) およびメチルアミンのメタノール中2.0 N溶液 (0.64 mL、1.29 mmol) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中60°Cで5時間加熱した。次いで混合物を濃縮し、残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; メタノール/ジクロロメタン; シリカカラム) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (83 mg、71%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.46-5.36 (m, 1H), 4.94-4.83 (m, 2H), 4.70-4.59 (m, 2H), 4.44-4.17 (m, 8H), 3.07 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H) ppm. MS: 457 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0306】

【実施例350】

1-シアノプロパン-2-イル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化116】

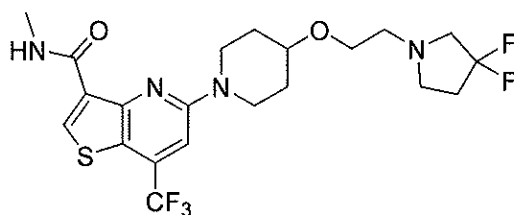


オキセタン-3-オールを3-ヒドロキシブタンニトリルに変え、実施例339に概説した3ステップ反応順序を使用して、表題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.41-4.16 (m, 8H), 3.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm. MS: 468 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0307】

【実施例361】

5-(4-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化117】



10

【0308】

ステップ1: tert-ブチル 4-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (330 mg、1.35 mmol) およびトリエチルアミン (377 μ L、2.69 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中攪拌および冷却 (0 $^{\circ}$ C) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (136 μ L、1.75 mmol) を5分かけて滴下添加した。反応物を室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。次いで混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解した。この溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、次いで乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗製のメシレートとして透明な淡黄色油状物として得た (0.360 g、83%)。

20

【0309】

ステップ2: tert-ブチル 4-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

粗製のステップ1生成物 (0.360 g、1.11 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL、8.0 mmol) および3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩 (0.383 g、2.67 mmol) を加えた。混合物を室温で2日間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、この溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。次いで有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。得られた粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; メタノール/ジクロロメタン; シリカカラム) により精製して、表題化合物を無色油状物として得た (0.108 g、29%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82-3.68 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.97 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.84-2.65 (m, 4H), 2.32-2.19 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.57-1.40 (m, 11H) ppm.

30

【0310】

ステップ3: 4-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン二塩酸塩

ステップ2生成物 (0.108 g、0.323 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中攪拌溶液に、塩化水素のジエチルエーテル中2.0 M溶液 (2 mL) を加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製の表題化合物を粘着性赤色ゴム状物として得た (0.099 g、100%)。

40

【0311】

ステップ4: 5-(4-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例115のステップ2生成物を本実施例の粗製のステップ3生成物に変え、使用したN,N-ジイソプロピルエチルアミン塩基の当量を2.1から4.2に増加し、実施例

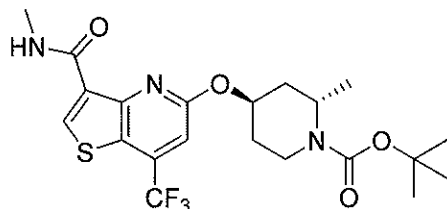
50

115のステップ3に記載した中間体5の求核芳香族置換についての手順を使用して、表題化合物を赤黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.99 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H) ppm. MS: 493 m/z (M+H⁺).
【0312】

【実施例368】

(+/-) - tert-ブチル trans-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化118】

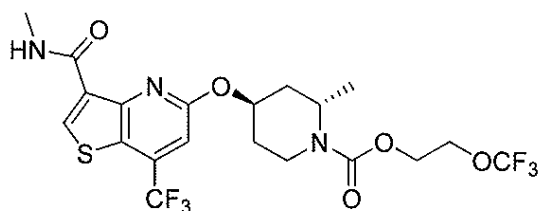


tert-ブチル(2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを(+/-)-tert-ブチル trans-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートに変え、実施例175のステップ1に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.21 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.22-2.95 (m, 4H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.83 (td, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. MS: 474 m/z (M+H⁺).
【0313】

【実施例369】

(+/-) - trans-2-(トリフルオロメトキシ)エチル-2-メチル-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化119】



【0314】

ステップ1: N-メチル-5-((trans-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
実施例368の表題化合物(0.090g、0.190mmol)の酢酸エチル(6mL)中攪拌溶液中に、塩化水素ガスをおよそ2分間吹き込んだ。混合物をさらに20分間攪拌し、次いで濃縮して、粗製の表題化合物を白色固体として得た(0.078g、100%)。MS: 374 m/z (M+H⁺)。
【0315】

ステップ2: (+/-) - trans-2-(トリフルオロメトキシ)エチル-2-メチル

ルー 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

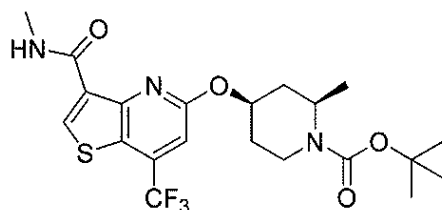
ステップ 1 生成物 (0 . 0 7 5 g 、 0 . 1 8 3 m m o l) のアセトニトリル (3 m L) 中攪拌溶液に、トリエチルアミン (3 3 μ L 、 0 . 2 4 m m o l) 、中間体 1 1 (0 . 0 4 9 g 、 0 . 2 2 0 m m o l) のアセトニトリル (2 m L) 中溶液および N - ヒドロキシスクシンイミド (0 . 0 2 6 g 、 0 . 2 2 0 m m o l) を加えた。混合物を 5 0 ° C で 2 時間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残留物をジクロロメタン (2 0 m L) と重炭酸ナトリウム水溶液 (2 0 m L) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (ジクロロメタン、 2 $\times$ 2 0 m L) と合わせ、ブラインで洗浄した。次いで有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濃縮した。粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー (C o m b i f l a s h システム ; ヘプタン中 5 から 3 5 % 酢酸エチル ; シリカカラム 1 2 g) により精製して、表題化合物をガラス状無色固体として得た (0 . 0 5 8 g 、 6 0 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8.92 (s , 1 H) , 8.77 (s , 1 H) , 7.09 (s , 1 H) , 5.41 (t t , J = 11.3 , 4.4 H z , 1 H) , 4.69 (s , 1 H) , 4.41-4.15 (m , 5 H) , 3.21-3.04 (m , 4 H) , 2.31-2.23 (m , 1 H) , 2.18-2.10 (m , 1 H) , 1.85 (t d , J = 12.4 , 5.8 H z , 1 H) , 1.81-1.67 (m , 1 H) , 1.36 (d , J = 7.1 H z , 3 H) p p m . M S : 530 m / z (M + H ⁺) .

【 0 3 1 6 】

〔実施例 3 7 0〕

(+ / -) - t e r t - ブチル c i s - 2 - メチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 0】



t e r t - ブチル (2 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを (+ / -) - t e r t - ブチル c i s - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートに変え、実施例 1 7 5 のステップ 1 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9.04 (s , 1 H) , 8.75 (s , 1 H) , 7.11 (s , 1 H) , 5.40-5.34 (m , 1 H) , 4.50-4.39 (m , 1 H) , 3.99 (d , J = 13.7 , 4.2 H z , 1 H) , 3.29 (t d , J = 13.4 , 2.9 H z , 1 H) , 3.07 (d , J = 4.9 H z , 3 H) , 2.16-2.01 (m , 3 H) , 1.98-1.86 (m , 1 H) , 1.49 (s , 9 H) , 1.32 (d , J = 7.1 H z , 3 H) p p m . M S : 474 m / z (M + H ⁺) .

【 0 3 1 7 】

〔実施例 3 7 1〕

(+ / -) - c i s - 2 - (トリフルオロメトキシ) エチル - 2 - メチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

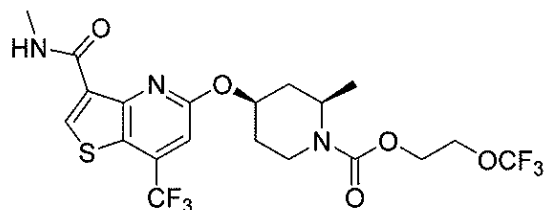
20

30

40

50

【化 1 2 1】



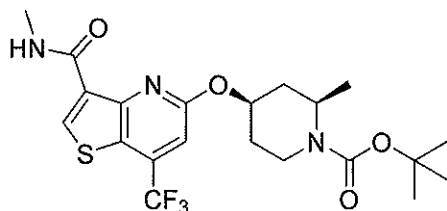
実施例 3 6 8 の表題化合物を実施例 3 7 0 の表題化合物に変え、実施例 3 6 9 に概説した 2 ステップ反応順序を使用して、表題化合物をガラス状無色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.19 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 13.5, 2.8 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.22-2.03 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. MS: 530 m/z (M+H⁺).

【 0 3 1 8】

〔実施例 3 7 3〕

tert-ブチル (2R, 4R) - 2 - メチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 2】



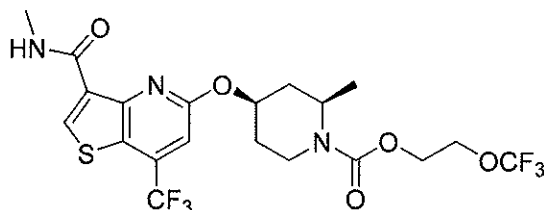
実施例 1 7 5 のステップ 1 に記載した手順を使用して、表題化合物を淡琥珀色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08-9.01 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.38 (p, J = 3.1 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.00 (ddd, J = 13.8, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 3.29 (td, J = 13.4, 2.8 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.18-2.01 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. MS: 474 m/z (M+H⁺).

【 0 3 1 9】

〔実施例 3 7 5〕

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル (2R, 4R) - 2 - メチル - 4 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 3】



10

20

30

40

50

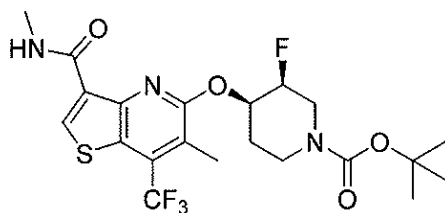
実施例 368 の表題化合物を実施例 373 の表題化合物に変え、実施例 369 に概説した 2 ステップ反応順序を使用して、表題化合物をガラス状無色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.47-5.34 (m, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 2H), 4.19 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 13.5, 2.9 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.22-2.02 (m, 3H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. MS: 530 m/z (M+H⁺).

【0320】

〔実施例 387〕

(+/-) - tert-ブチル cis-3-フルオロ-4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化124】



【0321】

ステップ1: メチル5-((cis-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

中間体13 (0.300 g、1.03 mmol)、(+/-) - tert-ブチル cis-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (0.339 g、1.55 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.405 g、1.55 mmol) の酢酸エチル (6 mL) 中攪拌溶液に、ビス-(2-メトキシエチル)ジアゾ-1, 2-ジカルボキシレート (0.362 g、1.55 mmol) を加えた。室温で4時間後、混合物を追加の酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して残留物を得、次いでこれを自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflash システム; ヘプタン中20から55%酢酸エチル; シリカカラム12 g) により精製した。表題化合物を白色固体として得た (0.360 g、71%)。MS: 493 m/z (M+H⁺)。

【0322】

ステップ2: (+/-) - tert-ブチル cis-3-フルオロ-4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

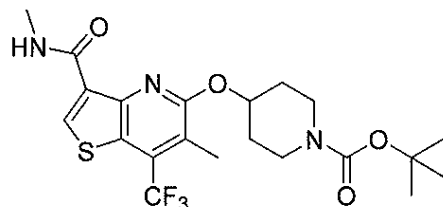
実施例 339 のステップ3に記載した手順を使用し、ステップ1生成物をメチルアミンと縮合して、表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 4.91 (d, J = 47.4 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.94-3.73 (m, 1H), 3.71-3.54 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.50 (s, 9H) ppm. MS: 492 m/z (M+H⁺).

【0323】

〔実施例 389〕

tert-ブチル 4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 2 5】



【 0 3 2 4】

10

ステップ 1: メチル 5 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート

(+ / -) - t e r t - ブチル c i s - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート を 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート に変え、実施例 3 8 7 のステップ 1 に記載した手順を使用して、表題化合物を製造した。MS : 4 7 5 m / z (M + H ⁺) 。

【 0 3 2 5】

20

ステップ 2 : t e r t - ブチル 4 - ((6 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 3 3 9 のステップ 3 に記載した手順を使用し、ステップ 1 生成物をメチルアミンと縮合して、表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm. MS: 474 m/z (M + H ⁺).

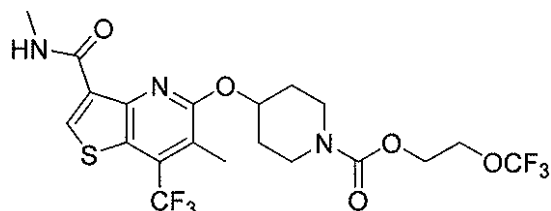
【 0 3 2 6】

〔実施例 3 9 0〕

30

2 - (トリフルオロメトキシ) エチル 4 - ((6 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 6】



40

実施例 3 6 8 の表題化合物を実施例 3 8 9 の表題化合物に変え、実施例 3 6 9 に概説した 2 ステップ反応順序を使用して、表題化合物をガラス状無色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H) ppm. MS: 530 m/z (M + H ⁺).

【 0 3 2 7】

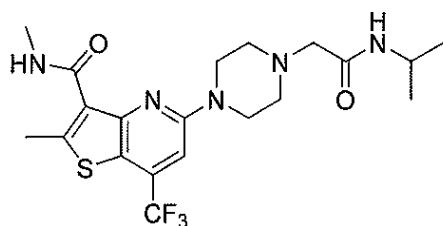
〔実施例 4 0 8〕

50

5 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - N , 2 - ジメチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 -

カルボキサミド

【化 1 2 7】



10

実施例 39 のステップ 3 に記載した条件を使用し、中間体 20 をピペラジン誘導体である実施例 47 のステップ 2 生成物（N-イソプロピル-2-（ピペラジン-1-イル）アセトアミド）を用いる S_NA_r 置換に供して、表題化合物を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.09 (s, 2H), 3.07-3.00 (m, 6H), 2.78-2.69 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm. MS: 458 m/z (M+H⁺).

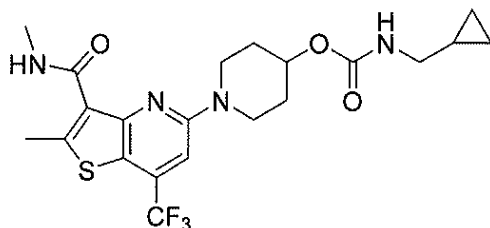
【0 3 2 8】

〔実施例 4 1 5〕

1-（2-メチル-3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-イル）ピペリジン-4-イル（シクロプロピルメチル）カルバメート

20

【化 1 2 8】



30

実施例 39 のステップ 3 に記載した条件を使用し、中間体 20 をアミン成分、中間体 24 を用いる S_NA_r 置換に供して、表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.51 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.12-2.96 (m, 7H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 1H), 0.58-0.46 (m, 2H), 0.26-0.13 (m, 2H) ppm. MS: 471 m/z (M+H⁺).

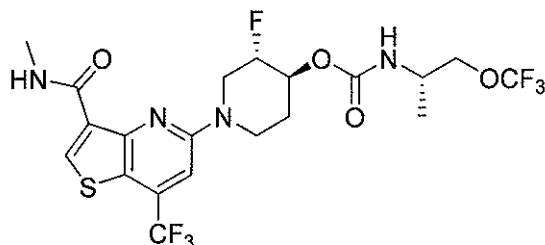
【0 3 2 9】

〔実施例 4 1 8〕

(+/-)-trans-3-フルオロ-1-（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-イル）ピペリジン-4-イル（（S）-1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル）カルバメート

40

【化 1 2 9】



50

【0330】

ステップ1: (+/-) - trans - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート

中間体 31 (0.126 g、0.334 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中攪拌溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (0.100 g、0.617 mmol) を加えた。反応物を室温で5時間攪拌し、次いで追加のジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、粗製の表題化合物を無色油状物として得た (157 mg、100%)。MS: 472 m/z ($\text{M} + \text{H}^+$)。 10

【0331】

ステップ2: (+/-) - trans - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル ((S) - 1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル) カルバメート

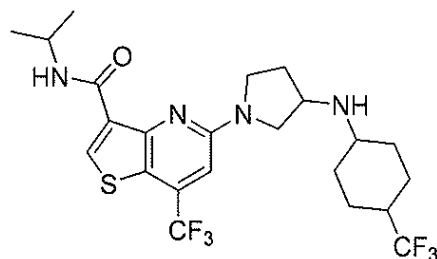
ステップ1生成物 (0.157 g、0.333 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中攪拌溶液に、中間体 11 (0.075 g、0.416 mmol)、N - ヒドロキシスクシンイミド (0.046 g、0.400 mmol) およびトリエチルアミン (60 μL 、0.43 mmol) を加えた。反応物を45°Cで終夜加熱し、次いで濃縮した。残留物をジクロロメタン (20 mL) と重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) との間で分配した。有機層を追加の抽出物 (ジクロロメタン、2 $\times$ 20 mL) と合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) した。次いで溶液を濃縮し、得られた残留物を自動フラッシュクロマトグラフィー (Combiflashシステム; ジクロロメタン中0.2から3%メタノール; シリカカラム12 g) に供した。表題化合物を白色固体として得た (0.101 g、56%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.76-4.59 (m, 1H), 4.20 (t, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.72-3.54 (m, 2H), 3.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm. MS: 547 m/z ($\text{M} + \text{H}^+$)。 20

【0332】

〔実施例419〕

N - イソプロピル - 7 - (トリフルオロメチル) - 5 - (3 - ((4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化130】



【0333】

ステップ1: 5 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩

撹拌子を装着した50 mLの丸底フラスコに、実施例642 (0.200 g、423 μmol) およびメタノール中2 N塩酸 (8 mL) を投入した。得られた溶液を室温で4時間攪拌し、濃縮乾固して、生成物を黄色固体として得た (0.173 g、100%)。MS: 373 m/z ($\text{M} + \text{H}^+$)。 50

【0334】

ステップ2：N-イソプロピル-7-(トリフルオロメチル)-5-(3-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)ピロリジン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

撹拌子を装着した100mLの丸底フラスコに、ステップ1生成物(0.050g、120μmol)、ジクロロエタン(8mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(32μL、180μmol)、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-オン(0.040g、240μmol)および酢酸(14μL、240μmol)を投入した。得られた溶液を室温で30分間撹拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.077g、370μmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌し、次いで酢酸エチル(40mL)で希釈し、水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、濃縮して白色固体を得、これをエーテルで摩砕して、生成物を白色固体として得た(0.035g、55%)。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 9.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 4.24-4.06 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.63-1.42 (m, 2H), 1.39 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 6H) ppm. MS: 523 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

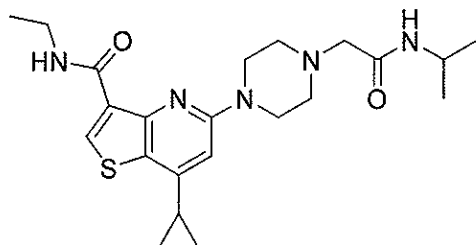
10

【0335】

〔実施例420〕

7-シクロプロピル-N-エチル-5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド
【化131】

20



30

【0336】

ステップ1：メチル7-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

撹拌子を装着した250mLの丸底フラスコに、エチル3-シクロプロピル-3-オキソプロパノエート(7.95g、50mmol)およびメチル4-アミノチオフェン-3-カルボキシレート(4.00g、25mmol)を投入した。得られた溶液を室温で10分間撹拌した。混合物を予熱した油浴(125℃)中に置き、水(0.20mL)を注射器により30分毎に加えた(4時間まで)。125℃(浴温)で6時間後、トリフルオロ酢酸1.0mLを加え、135℃で終夜撹拌した。溶液を室温に冷却して黒色固体を得、これを酢酸エチル(80mL)、活性炭1gおよび水(40mL)で処理し、室温で3時間撹拌した。混合物をセライトに通して濾過して茶褐色溶液を得、これをブライン(20mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、濃縮して残留物を得、これを溶離液としてヘプタン中0~100%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を固体として得た(0.349g、5%)。 ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) 8.60 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.95 (m, 2H) ppm. MS: 250 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

【0337】

ステップ2：メチル7-シクロプロピル-5-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

ステップ1生成物(0.349g、1.40mmol)のピリジン(10mL)中撹拌

50

および冷却（0℃）溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（940 μL、6 mmol）を20分かけて滴下添加した。反応物を室温にゆっくり加温し、終夜撹拌した。次いで反応物を濃縮し、残留物を水（50 mL）とジクロロメタン（50 mL）との間で分配した。有機層を追加の抽出物と合わせ、乾燥（MgSO₄）し、濃縮して、表題生成物を茶褐色固体として得た（0.515 g、96%）。

【0338】

ステップ3：メチル7-シクロプロピル-5-（4-（2-（イソプロピルアミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

撹拌子を装着した25 mLのマイクロ波反応容器に、ステップ2生成物（0.515 g、1.4 mmol）、N-イソプロピル-2-（ピペラジン-1-イル）アセトアミド（0.300 g、1.6 mmol）、1-メチルピロリジン-2-オン（8 mL）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（940 μL、5 mmol）を投入した。反応物を密封し、マイクロ波反応器中90℃で6時間加熱した。溶液を酢酸エチル（60 mL）で希釈し、水（4×20 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄した。有機層を乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮した。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー（Combiflash機器；ヘプタン中50～100%酢酸エチル）により精製して、表題化合物を琥珀色固体として得た（0.448 g、80%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.45（s, 1H）, 7.00（d, 1H）, 6.37（s, 1H）, 4.26-4.06（m, 1H）, 3.94（d, J = 2.5 Hz, 4H）, 3.70（dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 4H）, 3.04（s, 2H）, 2.66（t, J = 5.0 Hz, 4H）, 2.17-1.98（m, 2H）, 1.18（d, J = 6.6 Hz, 6H）, 1.15-1.09（m, 2H）, 0.95-0.88（m, 2H） ppm. MS: 417 m/z（M+H⁺）。

【0339】

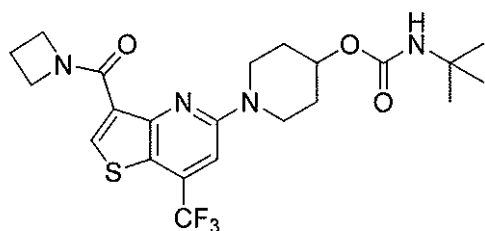
ステップ4：7-シクロプロピル-N-エチル-5-（4-（2-（イソプロピルアミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

撹拌子を装着した25 mLのマイクロ波反応容器に、ステップ3生成物（0.100 g、240 μmol）およびエチルアミンのメタノール中2.0 M溶液（5.0 mL、1.0 mmol）を投入した。反応物を密封し、マイクロ波反応器中90℃で3時間加熱した。溶液を濃縮して固体を得、これをメタノールで摩砕して、表題化合物を琥珀色固体として得た（0.056 g、54%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.70（br t, J = 5.1 Hz, 1H）, 8.54（s, 1H）, 7.05-6.76（m, 1H）, 6.39（s, 1H）, 4.28-4.03（m, 1H）, 3.72-3.52（m, 6H）, 3.07（s, 2H）, 2.82-2.62（m, 4H）, 2.08（tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H）, 1.30（t, J = 7.3 Hz, 3H）, 1.19（d, J = 6.6 Hz, 6H）, 1.17-1.12（m, 2H）, 0.96-0.91（m, 2H） ppm. MS: 430 m/z（M+H⁺）。

【0340】

〔実施例422〕

1-（3-（アゼチジン-1-カルボニル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル）ピペリジン-4-イルtert-ブチルカルバメート
【化132】



【0341】

ステップ1：メチル5-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-7-（トリフルオロ

メチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート

中間体3 (10.0 g、33.4 mmol) のN-メチル-2-ピロリジノン (60 mL) 中攪拌溶液に、ピペリジン-4-オール (6.00 g、59 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (11.8 mL、68 mmol) を加えた。溶液を130℃で3時間加熱し、次いで室温で終夜攪拌しておいた。混合物を濃縮し、茶褐色固体を水 (約200 mL) に溶解した。懸濁した固体の塊をスパチュラ攪拌および超音波処理で分散した。ほぼ均一の懸濁液になった時点で、混合物を濾過した。濾過ケーキを水 (2×40 mL) およびジエチルエーテル (2×25 mL) で濯ぎ、次いでハウス真空下乾燥した。濾過ケーキを真空オーブン (60℃) 中でさらに乾燥して、表題化合物を薄茶褐色固体として得た (10.90 g、89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.08-3.88 (m, 4H), 3.48-3.29 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H) ppm. MS: 360 m/z (M+H⁺).

10

【0342】

ステップ2: メチル5-(4-((tert-ブチルカルバモイル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキシレート

攪拌子を装着した25 mLのマイクロ波バイアルに、ステップ1生成物 (0.510 g、1.4 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) およびtert-ブチルイソシアネート (1.40 g、16.8 mmol) を投入した。混合物をマイクロ波反応器中130℃で6時間加熱した。追加のtert-ブチルイソシアネート (0.550 g、6.62 mmol) を加え、反応物を140℃で5日間加熱した。溶液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (4×20 mL)、飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して茶褐色固体を得、これを溶離液としてヘプタン中0~100%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色がかった固体として得た (0.800 g、100%)。MS: 460 m/z (M+H⁺)。

20

【0343】

ステップ3: 5-(4-((tert-ブチルカルバモイル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボン酸

攪拌子を装着した50 mLの丸底フラスコに、ステップ2生成物 (0.350 g、760 μmol)、メタノール (8 mL)、テトラヒドロフラン (8 mL)、水 (8 mL) および水酸化リチウム (0.046 g、1.9 mmol) を投入した。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで濃縮し、水で希釈し、2 N塩酸でpH=4~5に酸性化して沈殿物を得、これを濾過し、水で洗浄し、真空乾固して、生成物を淡黄色固体として得た (0.338 g、100%)。MS: 446 m/z (M+H⁺)。

30

【0344】

ステップ4: 1-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イルtert-ブチルカルバメート

攪拌子を装着した50 mLの丸底フラスコに、ステップ3生成物 (0.120 g、270 μmol)、アゼチジン (0.046 g、808 μmol)、テトラヒドロフラン (5 mL) および2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド (0.342 g、540 μmol) を投入し、窒素下室温で18時間攪拌した。溶液を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、水 (20 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して固体を得、これを溶離液としてヘプタン中0~100%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.100 g、77% ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.27 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.21-4.14 (m, 2H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.34 (s, 9

40

50

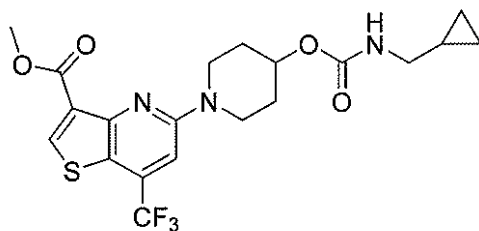
H) ppm. MS: 485 m/z ($M+H^+$).

【0345】

〔実施例428〕

メチル5-(4-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

【化133】



10

攪拌子を装着した25 mLのマイクロ波反応容器に、中間体3 (0.510 g、1.7 mmol)、中間体24 (0.598 g、3.0 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (602 μ L、3.5 mmol) およびアセトニトリル (12 mL) を投入した。容器を密封し、マイクロ波反応器中130°Cで5時間加熱した。溶液を酢酸エチル (40 mL) で処理し、水 (30 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮して茶褐色残留物を得、これを溶離液としてヘプタン中0~50%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.474 g、60%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.04-4.89 (m, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.95 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 2H), 1.09-0.90 (m, 1H), 0.61-0.43 (m, 2H), 0.24-0.11 (m, 2H) ppm. MS: 458 m/z ($M+H^+$).

20

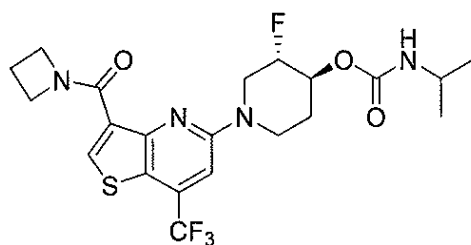
【0346】

〔実施例441〕

(+/-)-trans-1-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート

30

【化134】



40

【0347】

ステップ1: メチル5-((+/-)-trans-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート

攪拌子を装着した25 mLのマイクロ波バイアルに、中間体5 (3.75 g、13 mmol)、(+/-)-trans-3-フルオロピペリジン-4-オール塩酸塩 (1.80 g、11.6 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.49 g、35 mmol) および1-メチル-2-ピロリジノン (14 mL) を投入した。混合物をマイクロ波反応器中140°Cで3時間加熱した。溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水

50

(4 × 20 mL) および飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して茶褐色固体を得、これをエーテルで摩砕して、生成物をベージュ色固体として得た (3.50 g、80%)。MS: 404 m/z (M+H⁺)。

【0348】

ステップ2: アゼチジン-1-イル (5-((+/-)-trans-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メタノン

撹拌子を装着した25 mLのマイクロ波バイアルに、ステップ1生成物 (0.198 g、520 μmol)、アゼチジン (0.299 g、5 mmol) およびメタノール (4 mL) を投入した。混合物を100℃で3時間撹拌し、蒸発除去して茶褐色固体を得、これを溶離液としてジクロロメタン中0~10%メタノールを使用するクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色がかった固体として得た (0.040 g、19%)。MS: 404 m/z (M+H⁺)。

【0349】

ステップ3. (+/-)-trans-1-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート

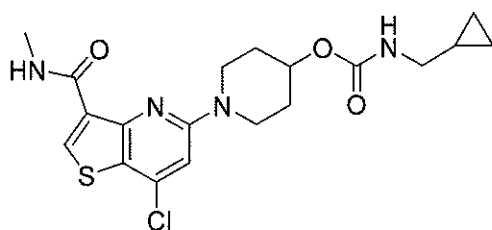
撹拌子を装着した25 mLのマイクロ波バイアルに、ステップ2生成物 (0.040 g、100 μmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.032 g、200 μmol) およびジクロロメタン (8 mL) を投入した。混合物を室温で3時間撹拌し、次いで濃縮して固体を得、これをアセトニトリル (10 mL) およびN-ヒドロキシスクシンイミド (0.023 g、200 μmol) で処理した。溶液を室温で15分間撹拌し、次いでイソプロピルアミン (42 μL、500 μmol) を加え、40℃で16時間撹拌した。溶液を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (50 mL) で処理し、水 (20 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して固体を得、これを溶離液としてヘプタン中0~100%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色がかった固体として得た (0.034 g、70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.60 (d, J = 42.1 Hz, 2H), 4.37-4.22 (m, 3H), 4.22-4.05 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. MS: 489 m/z (M+H⁺)。

【0350】

【実施例449】

1-(7-クロロ-3-(メチルカルバモイル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル(シクロプロピルメチル)カルバメート

【化135】



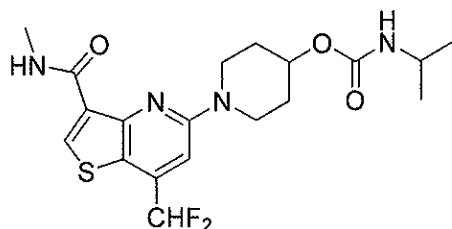
中間体33および中間体24を使用し、実施例420のステップ3に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.11-4.85 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.54-3.34 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 5H), 2.21-2.04 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 1H), 0.60-0.48 (m, 2H), 0.29-0.15 (m, 2H) ppm. MS: 423 m/z (M+H⁺)。

【0351】

〔実施例 4 5 2〕

1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート

【化 1 3 6】



10

【0 3 5 2】

ステップ 1 : 1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート

中間体 3 4 およびピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメートを使用し、実施例 4 2 0 のステップ 3 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 6.97-6.57 (m, 2H), 4.93 (br s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.10 (br d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H). ppm. MS: 428 m/z (M+H⁺).

20

【0 3 5 3】

ステップ 2 : 1- (7- (ジフルオロメチル) -3- (メチルカルバモイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルイソプロピルカルバメート

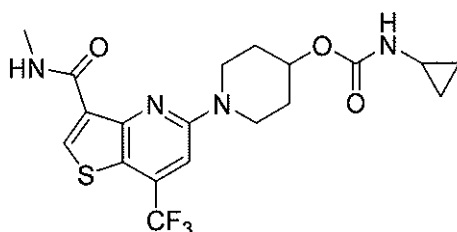
ステップ 1 生成物およびメチルアミンを使用し、実施例 4 2 0 のステップ 4 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.05-6.63 (m, 2H), 4.96 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.04-3.74 (m, 3H), 3.63-3.39 (m, 2H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.14-1.93 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm. MS: 427 m/z (M+H⁺).

【0 3 5 4】

〔実施例 4 7 3〕

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルシクロプロピルカルバメート

【化 1 3 7】



40

中間体 7 およびイソシアナトシクロプロパンを使用し、実施例 4 2 2 のステップ 2 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.07 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.82 (br s, 2H), 0.86-0.70 (m, 2H), 0.62-0.43 (m, 2H) ppm. MS: 443 m/z (M+H⁺).

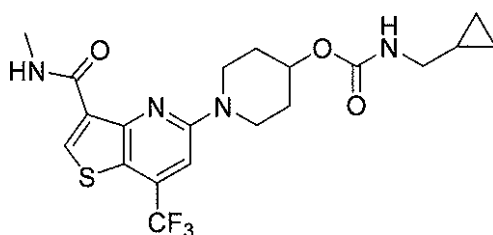
【0 3 5 5】

〔実施例 4 7 4〕

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b]

50

ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメート
【化138】



10

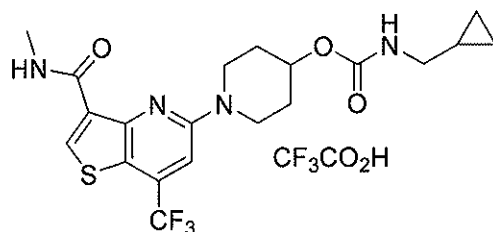
中間体5および中間体24を使用し、実施例420のステップ3に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.18-4.91 (m, 1H), 4.91-4.74 (m, 1H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.16-3.01 (m, 5H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.09-0.89 (m, 1H), 0.63-0.43 (m, 2H), 0.20 (t, J = 5.3 Hz, 2H) ppm. MS: 457 m/z (M+H⁺).

【0356】

〔実施例475〕

1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (シクロプロピルメチル) カルバメートトリフルオロアセテート
【化139】

20



30

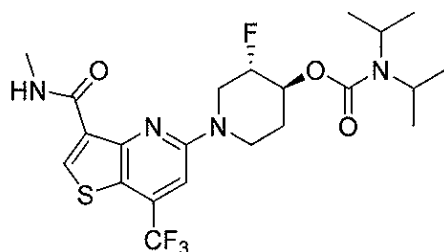
中間体7および(イソシアナトメチル)シクロプロパンを使用し、実施例422のステップ2に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.59 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 2H), 3.71-3.53 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.12-0.90 (m, 1H), 0.58-0.41 (m, 2H), 0.34-0.13 (m, 2H) ppm. MS: 457 m/z (M+H⁺).

【0357】

〔実施例488〕

(+/-)-trans-3-フルオロ-1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イルジイソプロピルカルバメート
【化140】

40



50

【0358】

ステップ1: (+/-) - trans - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート

1, 1' - カルボニルジイミダゾール (0.772 g, 4.76 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中撹拌溶液に、中間体 31 (1.33 g, 3.52 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中溶液を約 20 分かけて滴下添加した。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで水 (3 × 20 mL) およびブライン (1 × 10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、粗製の表題化合物を薄ピンク色固体として得た (1.56 g, 94%)。MS: 472 m/z (M+H⁺)。 10

【0359】

ステップ2: (+/-) - trans - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イルジイソプロピルカルバメート

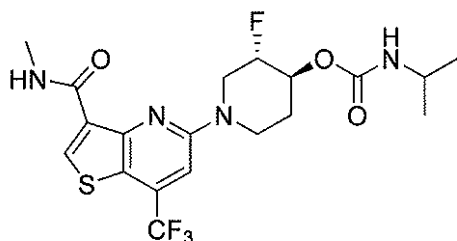
撹拌子を装着した 100 mL の丸底フラスコに、粗製のステップ1生成物 (0.300 g, 640 μmol)、アセトニトリル (20 mL) および N - ヒドロキシスクシンイミド (0.088 g, 760 μmol) を投入し、室温で 10 分間撹拌し、次いでジイソプロピルアミン (0.257 g, 2.6 mmol) を窒素下に加え、40°C で 2 日間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、水 (20 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して残留物を得、これを溶離液としてヘプタン中 0 ~ 100% 酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色固体として得た (0.240 g, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 4.92-4.63 (m, 1H), 4.27-4.02 (m, 2H), 3.96-3.75 (m, 3H), 3.75-3.58 (m, 2H), 3.09 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.46-2.27 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 12H) ppm. MS: 504 m/z (M+H⁺)。 20

【0360】

〔実施例 490〕

(+/-) - trans - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イルイソプロピルカルバメート 30

【化 141】



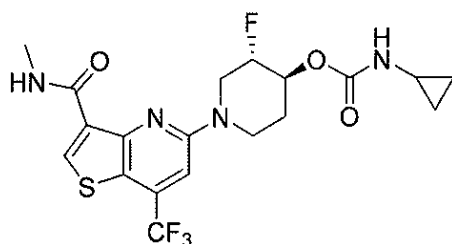
ジイソプロピルアミンをイソプロピルアミンに変え、実施例 488 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.18-4.97 (m, 1H), 4.84-4.54 (m, 2H), 4.24-4.00 (m, 1H), 3.99-3.67 (m, 3H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.08 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.47-2.20 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm. MS: 463 m/z (M+H⁺)。 40

【0361】

〔実施例 492〕

(+/-) - trans - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イルシ 50

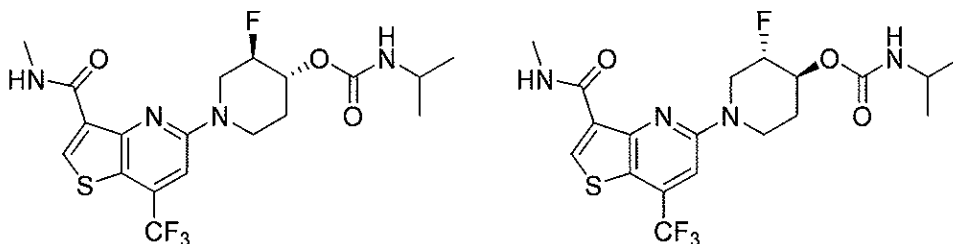
【化 1 4 2】



【 0 3 6 2 】

(3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル イソプロピルカルバメート および (3 S, 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル イソプロピルカルバメート (知られている絶対立体化学の別々のエナンチオマー)

【化 1 4 3】



【 0 3 6 3 】

遅く溶出するフラクションを濃縮して、(3S, 4S)-エナンチオマーを白色固体として得た(実施例496)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.25-4.96 (m, 1H), 4.87-4.51 (m, 2H), 4.27-4.02 (m, 1H), 3.97-3.70 (m, 3H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.45-2.24 (m,

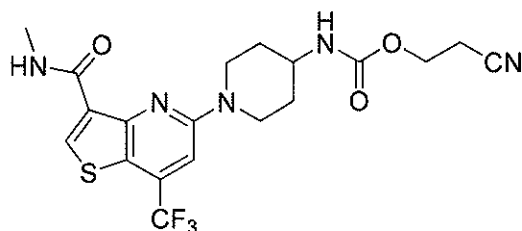
1H), 1.88-1.65 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H) ppm. MS: 463 m/z ($M+H^+$).

【0364】

〔実施例505〕

2-シアノエチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

【化144】



10

攪拌子を装着した25 mLのマイクロ波反応バイアルに、3-ヒドロキシプロパンニトリル(0.079 g、1.10 mmol)、N-メチル-2-ピロリジノン(8 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.23 g、1.8 mmol)および4-ニトロフェニルクロロホルメート(0.337 g、1.70 mmol)を投入した。得られた溶液を室温で2日間攪拌し、次いで実施例297のステップ3生成物(0.080 g、220 μ mol)で処理した。混合物を90°Cで2時間加熱し、次いで冷却し、EtOAc(50 mL)で希釈した。溶液を水(2×20 mL)およびブライン(1×10 mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮して残留物を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100% EtOAc; シリカカラム)により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た(0.042 g、41%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.15-4.87 (m, 1H), 4.43-4.19 (m, 4H), 4.00-3.77 (m, 1H), 3.34-3.15 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.71 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 2H) ppm. MS: 456 m/z ($M+H^+$).

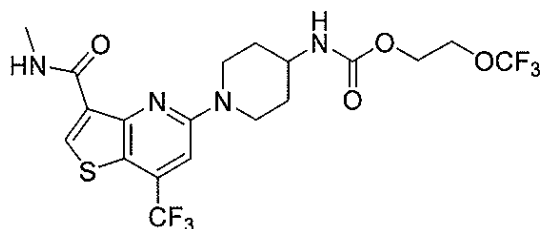
20

【0365】

〔実施例520〕

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

【化145】



40

3-ヒドロキシプロパンニトリルを2-(トリフルオロメトキシ)エタン-1-オールに変え、実施例505に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.22-4.98 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 2H), 4.29-4.09 (m, 4H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.39-3.15 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.31-2.09 (m, 2H), 1.75-1.49 (m, 2H) ppm. MS: 515 m/z ($M+H^+$).

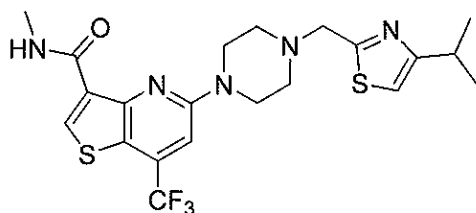
【0366】

〔実施例528〕

50

5-(4-((4-イソプロピルチアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【化146】



10

中間体6の塩酸塩(0.110g、260 μ mol)のメタノール中攪拌溶液に、4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキサリド(0.122g、790 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(184 μ l、0.106mmol)、酢酸(45 μ l、0.79mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.049g、790 μ mol)を加えた。反応物を60℃で終夜加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチル(50mL)と水(20mL)との間で分配した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、濃縮した。得られた粗製材料を自動フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100%EtOAc;シリカカラム)により精製して、表題化合物を白色固体として得た(0.095g、75%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 4.5, 2.7 Hz, 3H), 3.24-3.02 (m, 4H), 2.80 (dd, J = 6.0, 4.2 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H) ppm. MS: 484 m/z (M+H⁺).

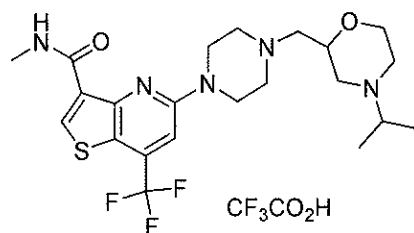
20

【0367】

【実施例552】

5-(4-((4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート

【化147】



30

【0368】

ステップ1: tert-ブチル2-((4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート

40

撹拌子を装着した25mLのマイクロ波バイアルに、窒素下室温で中間体6の塩酸塩(0.300g、660 μ mol)、N,N-ジメチルホルムアミド(4mL)、tert-ブチル2-(ブロモメチル)モルホリン-4-カルボキシレート(0.260g、920 μ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(577 μ L、3.3mmol)を投入した。溶液を90℃で2.5日間攪拌した。溶液を酢酸エチル(40mL)で希釈し、水(4 $\times$ 10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮して残留物を得、これを溶離液として酢酸エチル中20%アセトンを使用するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を泡状固体として得た(0.13

50

6 g、38%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49-9.34 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.09-3.79 (m, 3H), 3.79-3.60 (m, 5H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.08 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.78-2.56 (m, 6H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm. MS: 544 m/z (M+H⁺).

【0369】

ステップ2：N-メチル-5-(4-(モルホリン-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

撹拌子を装着した50 mLの丸底フラスコに、室温でステップ1生成物(0.136 g、250 μmol)、塩化水素のメタノール中2.0 M溶液(10 mL)を投入した。溶液を室温で18時間撹拌し、次いで蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た(0.120 g、87%)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.70-4.38 (m, 3H), 4.33-4.16 (m, 1H), 4.02 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 3.54-3.20 (m, 9H), 3.14-3.01 (m, 4H) ppm. MS: 444 m/z (M+H⁺).

【0370】

ステップ3：5-(4-(4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチル)ピペラジーン-1-イル)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロ酢酸

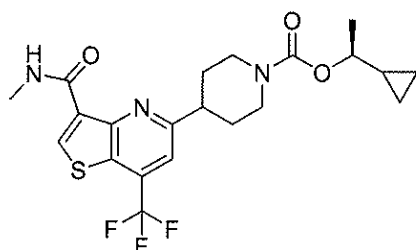
撹拌子を装着した100 mLの丸底フラスコに、ステップ2生成物(0.060 g、110 μmol)、メタノール(4 mL)、プロパン-2-オン(0.025 g、430 μmol)、酢酸(6 μL、110 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(94 μL、540 μmol)を投入した。溶液を室温で30分間撹拌し、次いで塩化亜鉛(0.030 g、220 μmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.014 g、210 μmol)のメタノール(1 mL)中溶液を加えた。溶液を室温で3日間撹拌した。溶液を濃縮乾固して残留物を得、これを酢酸エチル(40 mL)で処理し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮して固体を得、これを溶離液として水中10~100%アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸)を使用する逆HPLCにより精製して、表題化合物を固体として得た(0.008 g、10%)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.55-4.41 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.14-3.91 (m, 5H), 3.75-3.40 (m, 9H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ppm. MS: 600 m/z (M+H⁺).

【0371】

〔実施例566〕

(S)-1-シクロプロピルエチル4-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化148】



撹拌子を装着した25 mLのマイクロ波バイアルに、(S)-1-シクロプロピルエタニン-1-オール(0.068 g、790 μmol)、4-ニトロフェニルクロロホルメート(0.159 g、790 μmol)、1-メチルピロリジン-2-オン(5 mL)およ

びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.136 g、1.0 mmol) を投入した。混合物を 30℃で2日間攪拌した。次いで中間体29 (0.100 g、260 μmol) を加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (3×20 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して残留物を得、これを溶離液としてヘプタン中0~80%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (0.049 g、41%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 9.51 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.52-4.24 (m, 3H), 3.07 (d, 3H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 1.08-0.96 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 1H), 0.63-0.38 (m, 3H), 0.33-0.18 (m, 1H) ppm. MS: 456 m/z (M+H⁺).

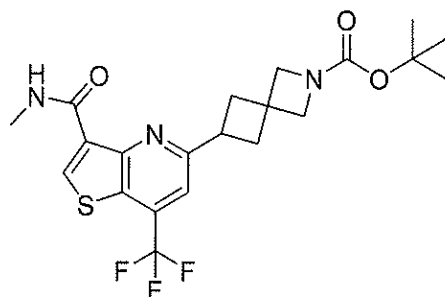
10

【0372】

〔実施例574〕

tert-ブチル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化149】



20

【0373】

ステップ1: 5-ヨード-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

100 mLの丸底フラスコに、攪拌子、冷却器、中間体5 (2.00 g、6.79 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.051 g、339 μmol) を入れた。混合物をプロピオニトリル (20 mL) 中で懸濁させた。これにヨードトリメチルシラン (1.93 mL、14 mmol) を加えて、暗琥珀色混合物を得た。混合物を90℃で2時間攪拌した。激しく攪拌しながら水 (60 mL) および固体のビス亜硫酸ナトリウム (0.900 g) を加えて、過剰のヨウ素を除去した。得られた黄色沈殿物を濾過により回収し、水で濯ぎ、空気乾燥した。固体をフラスコ中に移し、酢酸エチル (80 mL) で溶解し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、溶媒を蒸発させて白色固体を得、これを溶離液としてヘプタン中0~50%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色固体として得た (1.523 g、58%)。MS: 387 m/z (M+H⁺)。

30

【0374】

ステップ2: tert-ブチル6-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

40

10 mLのマイクロ波バイアルに、攪拌子、tert-ブチル6-ヨード-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (0.502 g、1.6 mmol) およびN, N-ジメチルアセトアミド (6 mL) を入れた。バイアルを窒素環境下に保持し、65℃で加熱した。次いでこれに亜鉛粉末 (0.101 g、1.6 mmol) を一度に加え、65℃で20分間攪拌した。別々の10~20 mLのマイクロ波バイアルに、攪拌子、ステップ1生成物 (0.200 g、520 μmol)、ヨウ化銅(I) (0.002 g、13 μmol)、パラジウムCl₂(dppf)₂ (0.0019 g、30 μmol) およびN, N-ジメチルアセトアミド (6 mL) を入れた。バイアルをセプタムで密封し

50

、窒素下 85℃で加熱した。2 番目のバイアルを加熱しながら、最初のバイアルの反応混合物を注射器中に取り込み、2 番目のバイアル中に加えた。添加すると、反応の色は薄琥珀色に変色し、次いで暗琥珀色混合物に戻った。溶液を飽和塩化アンモニウム (50 mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 30 mL) およびブライン (10 mL) で逆洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、暗色油状物に濃縮した。粗製の油状物をヘプタン中 0 ~ 80 % 酢酸エチルで溶出するシリカ 10 g 上で精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.125 g、53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.90-2.68 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm. MS: 456 m/z (M+H⁺).

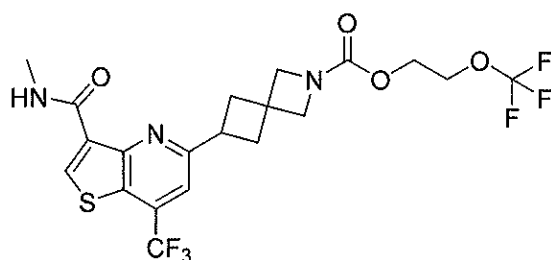
10

【0375】

〔実施例 576〕

2- (トリフルオロメトキシ) エチル 6- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート

【化150】



20

【0376】

ステップ 1: N-メチル-5- (2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

10 mL のマイクロ波バイアルに、攪拌子および実施例 574 (0.108 g、237 μmol) および塩化水素のメタノール中 5 ~ 10 % 溶液 (4 mL) を入れた。溶液を室温で 16 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物を白色固体として得た (0.94 g、100%)。MS: 356 m/z (M+H⁺)。

30

【0377】

ステップ 2: 2- (トリフルオロメトキシ) エチル 6- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート

ステップ 1 生成物および 2- (トリフルオロメトキシ) エタン-1-オールを使用し、実施例 566 に記載した手順を使用して、表題化合物を淡琥珀色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.30 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 2H) ppm. MS: 512 m/z (M+H⁺).

40

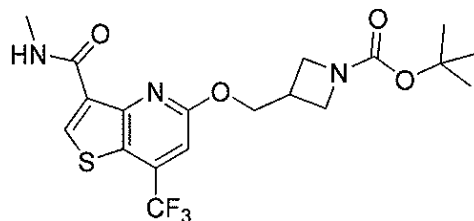
【0378】

〔実施例 585〕

tert-ブチル 3- (((3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート

50

【化 1 5 1】



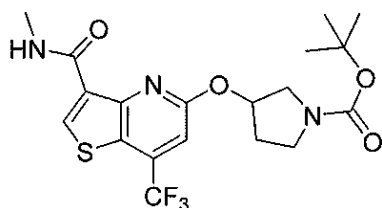
攪拌子を装着した 10 mL のマイクロ波バイアルに、中間体 5 (0.500 g、1.7 mmol)、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.381 g、2.0 mmol)、炭酸セシウム (0.663 g、2.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) を投入した。反応混合物をマイクロ波下 150℃ で 2.5 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (60 mL) で希釈し、水 (4 x 15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して固体を得、これを溶離液としてヘプタン中 10~100% 酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色固体として得た (0.428 g、57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.56 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.06-3.67 (m, 3H), 3.10 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 12.9 Hz, 9H) ppm. MS: 446 m/z (M+H⁺).

【0 3 7 9】

〔実施例 5 8 9〕

tert-ブチル 3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 1 5 2】



tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートに変え、実施例 5 8 5 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.74-3.50 (m, 2H), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.44-2.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm. MS: 446 m/z (M+H⁺).

【0 3 8 0】

〔実施例 5 9 0〕

5-((1-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド

10

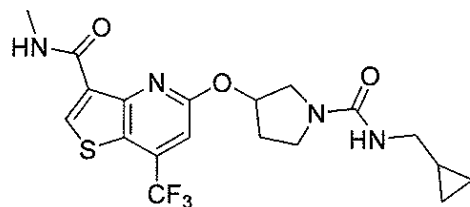
20

30

40

50

【化 1 5 3】



【0 3 8 1】

ステップ 1: N-メチル-5-(ピロリジン-3-イルオキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

10

攪拌子を装着した 25 mL のマイクロ波バイアルに、実施例 589 (0.440 g、988 μmol) およびメタノール中 2 N 塩酸 (15 mL) を投入した。溶液を 80 °C で 3 時間攪拌し、濃縮乾固して、生成物を白色固体として得た (0.420 g、>99%)。MS: 346 m/z ($M+H^+$)。

【0 3 8 2】

ステップ 2: 5-(1-(シクロプロピルメチル)カルバモイル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

20

ステップ 1 生成物および (イソシアナトメチル)シクロプロパンを使用し、実施例 422 のステップ 2 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.77 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.74-3.50 (m, 2H), 3.08 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.52-2.35 (m, 2H), 1.07-0.91 (m, 1H), 0.57-0.33 (m, 2H), 0.29-0.11 (m, 2H) ppm. MS: 443 m/z ($M+H^+$)。

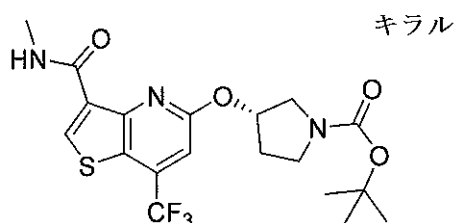
【0 3 8 3】

〔実施例 593〕

tert-ブチル (S)-3-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

30

【化 1 5 4】



キラル

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを tert-ブチル (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートに変え、実施例 585 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68-5.44 (m, 1H), 3.95-3.49 (m, 4H), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.49-2.14 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm. MS: 446 m/z ($M+H^+$)。

40

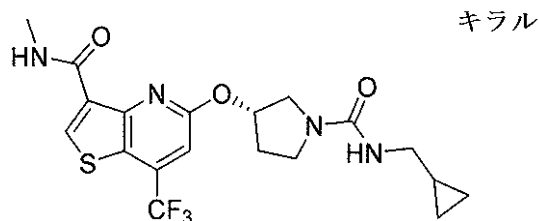
【0 3 8 4】

〔実施例 594〕

(S)-5-(1-(シクロプロピルメチル)カルバモイル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 1 5 5】



【 0 3 8 5】

ステップ 1: (S) - N - メチル - 5 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩

実施例 5 9 3 およびメタノール中 2 N 塩酸を使用し、実施例 5 9 0 のステップ 1 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。MS: 346 m/z (M + H⁺)。

【 0 3 8 6】

ステップ 2: (S) - 5 - ((1 - (シクロプロピルメチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド

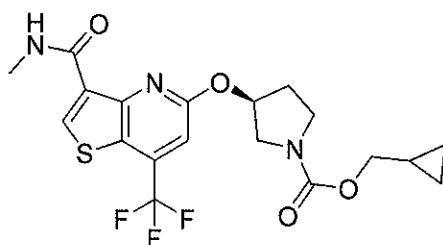
ステップ 1 生成物および (イソシアナトメチル) シクロプロパンを使用し、実施例 4 2 のステップ 2 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.75 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.87-5.61 (m, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.12-0.91 (m, 1H), 0.60-0.36 (m, 2H), 0.36-0.12 (m, 2H) ppm. MS: 443 m/z (M + H⁺)。

【 0 3 8 7】

〔実施例 5 9 5〕

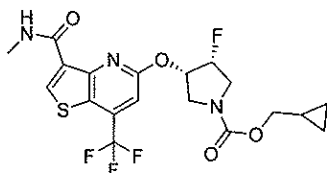
シクロプロピルメチル (S) - 3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 5 6】



攪拌子を装着した 25 mL のマイクロ波バイアルに、シクロプロピルメタノール (0.250 g、3.5 mmol)、1 - メチルピロリジン - 2 - オン (8 mL)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.089 g、690 μmol) および 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (1.05 g、5.2 mmol) を投入した。溶液を 20 °C で 2 日間攪拌した。実施例 5 9 4 のステップ 1 生成物 (0.080 g、230 μmol) を加え、90 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (3 × 20 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して残留物を得、これを溶離液としてヘプタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色固体として得た (0.095 g、92%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.72-5.43 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.77-3.68 (m,

【化 1 5 9】



【0 3 9 1】

ステップ 1: 5-((+/-)-cis-4-フルオロピロリジン-3-イル)オキシ)-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩。

10

実施例 609 およびメタノール中 2 N 塩酸を使用し、実施例 590 のステップ 1 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。MS: 364 m/z (M+H⁺)。

【0 3 9 2】

ステップ 2: 2-(トリフルオロメトキシ)エチル(+/-)-cis-3-フルオロ-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

20

ステップ 1 生成物およびシクロプロピルメタノールを使用し、実施例 595 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (br s, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.58-5.23 (m, 2H), 4.29-4.10 (m, 1H), 3.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.97-3.56 (m, 4H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.23-1.03 (m, 1H), 0.65-0.52 (m, 2H), 0.46-0.22 (m, 2H) ppm. MS: 462 m/z (M+H⁺).

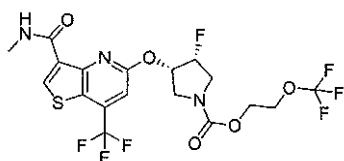
【0 3 9 3】

〔実施例 611〕

2-(トリフルオロメトキシ)エチル(+/-)-cis-3-フルオロ-4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 1 6 0】

30



実施例 610 のステップ 1 生成物および 3-(トリフルオロメトキシ)エタン-1-オールを使用し、実施例 595 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.59-5.34 (m, 2H), 4.51-4.30 (m, 2H), 4.30-4.07 (m, 3H), 4.04-3.66 (m, 3H), 3.08 (t, J = 4.4 Hz, 3H) ppm. MS: 520 m/z (M+H⁺).

40

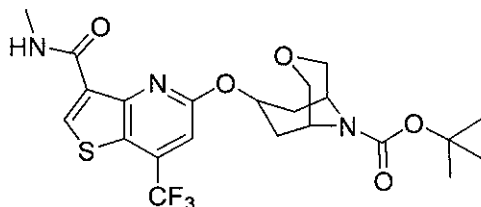
【0 3 9 4】

〔実施例 628〕

tert-ブチル(+/-)-endo 7-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

50

【化 1 6 1】



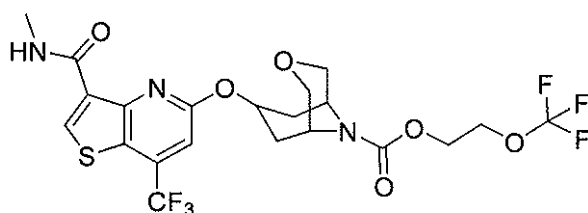
攪拌子を装着した10mLのマイクロ波バイアルに、中間体5（0.200g、680 μmol ）、tert-ブチル（+/-）-endo-7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート（0.165g、680 μmol ）、テトラヒドロフラン（8mL）およびカリウム2-メチルプロパン-2-オレート（0.084g、750 μmol ）を投入した。溶液を70℃で2時間攪拌し、次いで酢酸エチル（40mL）で希釈し、水（40mL）およびブライン（10mL）で洗浄した。有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濾過し、濃縮して赤色残留物を得、これを溶離液として水中20～100%アセトニトリルを使用する逆HPLCクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（0.038g、11%）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.03 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.13 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 1H), 3.85-3.61 (m, 4H), 3.13 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 1H), 2.23-1.97 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). ppm. MS: 502 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0395】

【実施例629】

2-（トリフルオロメトキシ）エチル（+/-）-endo-7-（（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

【化 1 6 2】



【0396】

ステップ1：（+/-）-5-（（endo-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル）オキシ）-N-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

実施例552のステップ2に記載した手順を使用し、実施例628の表題化合物のN-tert-ブトキシカルボニル保護基を、塩化水素のメタノール中2.0M溶液を使用して切断した。

【0397】

ステップ2：（+/-）-2-（トリフルオロメトキシ）エチルendo-7-（（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

攪拌子を装着した25mLの丸底フラスコに、2-（トリフルオロメトキシ）エタン-1-オール（0.026g、200 μmol ）、1,1'-カルボニルジイミダゾール（0

． 0.33 g、200 μmol ）およびジクロロメタン（4 mL）を投入した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をアセトニトリル（6 mL）に溶解した。この攪拌溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド（0.023 g、210 μmol ）、ステップ1生成物（0.030 g、70 μmol ）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.009 g、70 μmol ）を順に加えた。反応物を40°Cで終夜加熱し、次いで冷却し、濃縮した。粗製残留物を溶離液としてヘプタン中0～100% EtOAcを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（0.030 g、78%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.30-5.06 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.09 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H) ppm. MS: 558 m/z (M+H⁺).

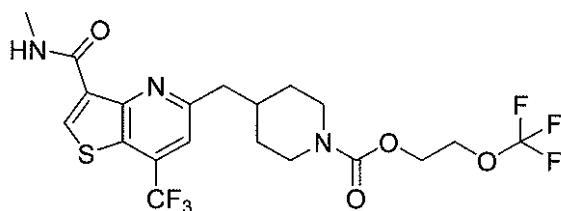
10

【0398】

〔実施例632〕

2-（トリフルオロメトキシ）エチル4-（（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化163】



20

【0399】

ステップ1：N-メチル-5-（ピペリジン-4-イルメチル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

実施例634およびメタノール中2N塩酸を使用し、実施例590のステップ1に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。MS: 358 m/z (M+H⁺)。

30

【0400】

ステップ2：2-（トリフルオロメトキシ）エチル4-（（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

ステップ1生成物および3-（トリフルオロメトキシ）エタン-1-オールを使用し、実施例629に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.32 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.29-4.03 (m, 4H), 3.12 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.96-2.72 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.73 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H) ppm. MS: 514 m/z (M+H⁺).

40

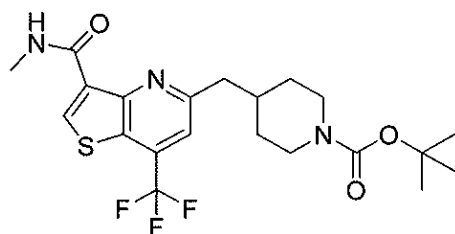
【0401】

〔実施例634〕

tert-ブチル4-（（3-（メチルカルバモイル）-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 1 6 4】



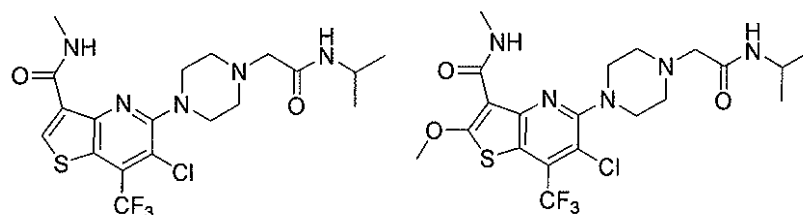
tert-ブチル 6-ヨード-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートと tert-ブチル 4-(ヨードメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートに変え、実施例 574 に記載した手順を使用して、表題化合物を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73-9.29 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.29-4.02 (m, 2H), 3.12 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.10-1.92 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.42-1.22 (m, 2H) ppm. MS: 458 m/z (M+H⁺).

【0 4 0 2】

〔実施例 636 および実施例 637〕

6-クロロ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミドおよび 6-クロロ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-2-メトキシ-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド (1 反応から単離した 2 つの化合物)

【化 1 6 5】



【0 4 0 3】

ステップ 1: 5, 6-ジクロロ-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミドおよび 5, 6-ジクロロ-2-メトキシ-N-メチル-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド 50 mL の丸底フラスコに、中間体 3 (800 mg, 2.71 mmol)、1-クロロピロリジン-2, 5-ジオン (3.25 g, 24.35 mmol) および酢酸 (5 mL) を入れた。混合物を 130 °C で 20 時間加熱し、濃縮し、酢酸エチル (75 mL) および水 (75 mL) で希釈した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して残留物を得、これをアセトニトリルで摩砕して生成物 300 mg、メチル 6-クロロ-5-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート (MS: 311 m/z (M+H⁺)) およびメチル 2, 6-ジクロロ-5-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート (MS: 346 m/z (M+H⁺)) を得、これは LCMS にて明らかであった。混合物をさらには精製せずに次のステップに使用した。20 mL のバイアルに、上記ヒドロキシピリジン (300 mg) および POCl₃ (2.24 mL, 24.06 mmol) の混合物を入れた。混合物を 110 °C で 2 時間加熱し、ジクロロメタンおよび氷水の溶液中に注ぎ入

れた。有機層を分離し、ブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濾過し、濃縮して、塩素化生成物（約320 mg）、メチル5,6-ジクロロ-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート（MS: 330 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)) およびメチル2,5,6-トリクロロ-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレート（MS: 364 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)) の混合物を得、これをさらには精製せずに次のステップに使用した。50 mLの丸底フラスコに、上記塩素化生成物（約320 mg）およびメタンアミン（4.81 mL、9.63 mmol）のメタノール（2 M）中混合物を入れた。20℃で12時間後、混合物を濃縮して、表題化合物の混合物（約320 mg）を得、これをさらには精製せずに次のステップに使用した。

【0404】

ステップ2：6-クロロ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミドおよび6-クロロ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル]-2-メトキシ-N-メチル-7-（トリフルオロメチル）チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

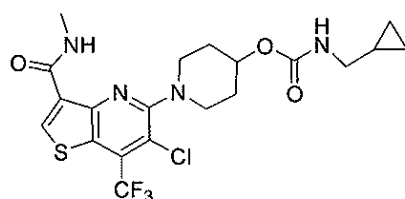
10 mLのマイクロ波バイアルに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（636 μL 、3.65 mmol）、実施例47のステップ2にて製造したN-イソプロピル-2-（ピペラジン-1-イル）アセトアミド（202 mg、1.09 mmol）、ステップ1の生成物（約320 mg）およびN-メチル-2-ピロリジノン（3 mL）を入れた。混合物をマイクロ波反応器中150℃で1時間加熱し、酢酸エチル（25 mL）および水（25 mL）で希釈した。有機層を分離し、水（3×20 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）し、濾過し、濃縮して残留物を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル装填、5:1酢酸エチル:ヘプタンから10:1酢酸エチル:メタノール; 12 Sカラム）により精製して、生成物の混合物を得、これをHPLCによりさらに精製して、表題化合物を得た。実施例636（48 mg、100 μmol 、収率11%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31-9.19 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 1H), 3.49 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.14-3.07 (m, 5H), 2.81 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. MS: 478 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) and Example 637 (30 mg, 60 μmol , 6% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.6-8.52 (m, 1H), 7.18-6.94 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 4H), 3.15 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.74 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm. MS: 508 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0405】

〔実施例638〕

[1-[6-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル]-4-ピペリジル]N-(シクロプロピルメチル)カルバメート

【化166】



5 mLのバイアルに、実施例669（20 mg、40 μmol ）およびN-メチル-2-ピロリジノン（1 mL）を入れた。3-クロロ過安息香酸（15 mg、60 μmol ）を20℃で加えた。20℃で1時間後、精製のため混合物を逆相HPLCに直接供して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 4.

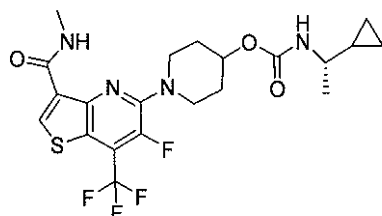
9.7 (brs, 1H), 4.82 (brs, 1H), 3.68-5.6 (m, 2H), 3.30 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.07-3.1 (m, 5H), 2.15 (brs, 2H), 1.94 (brs, 2H), 1.06-0.93 (m, 1H), 0.59-0.42 (m, 2H), 0.23-0.21 (m, 2H) ppm. MS: 491 m/z ($M+H^+$).

【0406】

〔実施例639〕

〔1-〔6-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ピペリジル〕N-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]カルバメート

【化167】



10

5 mLのバイアルに、実施例109 (62 mg、131 μmol) およびアセトニトリル (2 mL)を入れた。1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ〔2.2.2〕オクタンビス(テトラフルオロボレート) (140 mg、395 μmol) を20℃で加えた。20℃で15時間後、混合物を逆相HPLCに直接供し、凍結乾燥した後、表題化合物 (2 mg、5 μmol 、収率3%) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.69 (brs, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.47-3.3 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.10 (brs, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.32-1.11 (m, 3H), 0.88-0.75 (m, 3H), 0.56-0.43 (m, 2H) ppm. MS: 489 m/z ($M+H^+$).

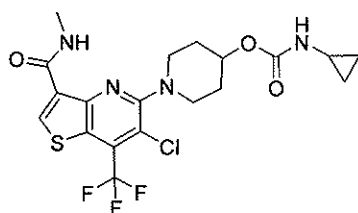
20

【0407】

〔実施例640〕

〔1-〔6-クロロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ピペリジル〕N-シクロプロピルカルバメート

30



5 mLのバイアルに、実施例473 (100 mg、226 μmol) およびN-メチル-2-ピロリジノン (2 mL)を入れた。ジオキサン (4 M) 中の塩化水素 (113 μL 、452 μmol) を0℃で加え、室温で10分後、3-クロロ過安息香酸 (83 mg、339 μmol) を0℃で加えた。室温で1時間後、混合物を逆相HPLCに直接供し、凍結乾燥した後、表題化合物 (52 mg、109 μmol 、収率48%) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.32 (brs, 1H), 4.82 (brs, 1H), 3.63-3.5 (m, 5H), 2.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.87-0.62 (m, 2H), 0.57 (td, $J = 7.0, 4.7$ Hz, 2H), 0.45-0.38 (m, 2H) ppm. MS: 477 m/z ($M+H^+$).

40

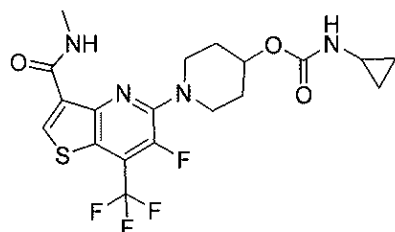
【0408】

〔実施例641〕

50

〔1-〔6-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ピペリジル〕N-シクロプロピルカルバメート

【化169】



10

実施例473を使用し、実施例639に記載した手順を使用し、凍結乾燥した後、表題化合物(8mg、18μmol、収率8%)を固体として製造した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 5.02-4.9 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.07 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.61 (brs, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.94-1.7 (m, 2H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.62-0.51 (m, 2H) ppm. MS: 461 m/z (M+H⁺).

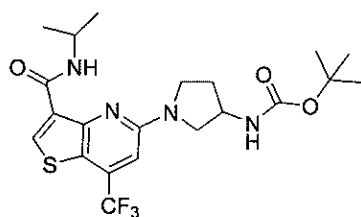
【0409】

〔実施例642〕

tert-ブチルN-〔1-〔3-(イソプロピルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕ピロリジン-3-イル〕カルバメート

20

【化170】



実施例659におけるエステルを水酸化リチウムにより加水分解した5-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-3-カルボン酸およびプロパン-2-アミンを使用し、実施例649に記載した手順を使用して、表題化合物(200mg、63%)を固体として製造した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.49 (brs, 1H), 4.44 (brs, 1H), 4.34-4.17 (m, 1H), 3.88-3.7 (m, 1H), 3.74-3.53 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.35-1.16 (m, 6H) ppm. MS: 473 m/z (M+H⁺).

30

【0410】

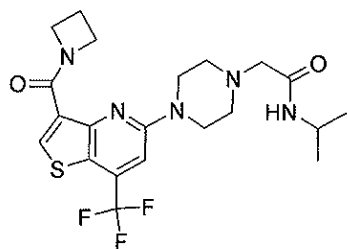
〔実施例649〕

2-〔4-〔3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕ピペラジン-1-イル〕-N-イソプロピルアセトアミド

40

50

【化 1 7 1】



【0 4 1 1】

ステップ 1: 5-〔4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル〕-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3, 2-b〕ピリジン-3-カルボン酸

100 mL の丸底フラスコに、実施例 10 (143 mg、321 μmol)、メタノール (3 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) および水酸化リチウム (77 mg、3.22 mmol) を入れた。60℃で3時間後、混合物を濃縮し、酢酸エチル (50 mL) および水 (50 mL) で希釈し、この pH を希塩酸溶液で 1~2 に調整した。不溶性生成物を濾過し、メタノール/ジクロロメタンに溶解した。溶液を乾燥 (Na_2SO_4) し、抽出処理溶液と合わせた。濾液の有機相を分離し、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して、表題化合物 (110 mg、255 μmol 、収率 79%) を得た。MS: 431 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0 4 1 2】

ステップ 2: 2-〔4-〔3-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-イル〕ピペラジン-1-イル〕-N-イソプロピル-アセトアミド

100 mL の丸底フラスコに、ステップ 1 生成物 (110 mg、255 μmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (357 μL 、2.04 mmol) およびアセトニトリル (10 mL) を入れた。O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (169 mg、511 μmol) を 20℃で加え、10分後、続いてアゼチジン (44 mg、767 μmol) を加えた。20℃で2時間後、混合物を酢酸エチル (50 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、塩化アンモニウム (20 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して残留物を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー (1:1ヘプタン/酢酸エチルから0:100ヘプタン/酢酸エチル; 12 S カラム、シリカゲル装填) により精製して、表題化合物 (63 mg、134 μmol 、収率 52%) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.22-4.06 (m, 3H), 3.84-3.64 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 2.79-2.62 (m, 4H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm. MS: 470 m/z ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0 4 1 3】

〔実施例 6 5 3〕

〔1-〔3-(トリ重水素化メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ペリジル〕N-シクロプロピルカルバメート

10

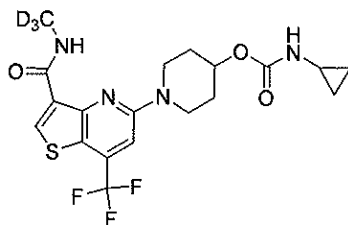
20

30

40

50

【化 1 7 2】



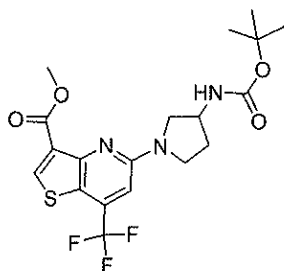
20 mL のマイクロ波バイアルに、実施例 4 2 8 においてと同様の手順により製造したメチル 5 - (4 - ((シクロプロピルカルバモイル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 2 0 mg 、 2 7 0 μ mol) およびメタノール (5 mL) を入れた。メタン-d 3 - アミン (9 2 mg 、 2 . 7 1 mmol) を、室温で反応物混合物中に 2 ~ 3 分間吹き込んだ。8 0 °C で 2 時間後、LCMS は残った出発材料を含む多少の生成物 (転化率約 5 0 %) を示した。混合物にメチルアミン-d 3 を再度吹き込み、4 0 °C で 2 日間加熱した (反応は完結した) 。混合物を濃縮して残留物を得、これをアセトニトリルおよび水中で懸濁させ、凍結乾燥して、表題化合物 (1 0 1 mg 、 2 2 8 μ mol 、収率 8 4 %) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.82 (brs, 1H), 4.02 (brs, 2H), 3.50 (brs, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 2H), 0.57 (dt, J = 6.9, 3.3 Hz, 2H), 0.48-0.28 (m, 2H) ppm. MS: 446 m/z (M+H⁺).

【 0 4 1 4 】

【実施例 6 5 9】

メチル 5 - [3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート

【化 1 7 3】



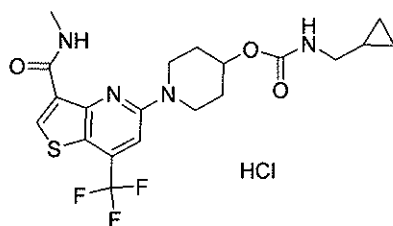
10 mL のマイクロ波バイアルに、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (4 7 2 μ L 、 2 . 7 1 mmol) 、中間体 3 (4 0 0 mg 、 1 . 3 5 mmol) および t e r t - ブチルピロリジン - 3 - イルカルバメート (3 7 7 mg 、 2 . 0 3 mmol) および N - メチル - 2 - ピロリジノン (4 mL) を入れた。マイクロ波反応器中 1 3 0 °C で 3 0 分後、混合物を酢酸エチル (5 0 mL) および水 (5 0 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (3 $\times$ 2 0 mL) および飽和塩化アンモニウム (2 0 mL) で洗浄し、乾燥 (M g S O₄) し、濾過し、濃縮して固体を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー (5 : 1 ヘプタン / 酢酸エチル から 1 : 5 ヘプタン / 酢酸エチル ; 1 2 S カラム、固体装填) により精製して、表題化合物 (4 8 0 mg 、 1 . 0 8 mmol 、収率 7 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.41 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 10.9, 6.1 Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.51 (dd, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 2.44-2.25 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm. MS: 446 m/z (M+H⁺).

【 0 4 1 5 】

〔実施例 669〕

〔1-〔3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ピペリジル〕N-(シクロプロピルメチル)カルバメート塩酸塩

【化 174】



10

50 mL の丸底フラスコに、実施例 474 (35 mg、76 μmol) およびアセトニトリル (5 mL) を入れた。混合物を 4 M ジオキサン中塩酸 (958 μL 、3.83 mmol) で処理し、濃縮して残留物を得、これをアセトニトリルおよび水で希釈し、凍結乾燥して、表題化合物 (32 mg、65 μmol 、収率 85%) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.1-1.94 (m, 2H), 1.73-1.6 (m, 2H), 0.94-0.8 (m, 1H), 0.45-0.32 (m, 2H), 0.15 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H) ppm. MS: 493 m/z ($M+H^+$).

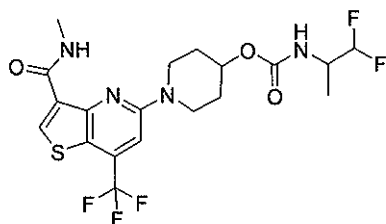
20

【0416】

〔実施例 670〕

〔1-〔3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ピペリジル〕N-(2,2-ジフルオロ-1-メチル-エチル)カルバメート

【化 175】



30

5 mL のバイアルに、実施例 422 のステップ 1 にて製造したメチル 5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-3-カルボキシレート (50 mg、138 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (121 μL 、693 μmol)、4-ニトロフェニルクロロホルメート (55 mg、277 μmol) および N-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) を入れた。20 $^{\circ}\text{C}$ で 15 時間後、1,1-ジフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩 (54 mg、416 μmol) を室温で加えた。室温で 2 時間後、混合物を酢酸エチル (20 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (3 $\times$ 15 mL)、塩化アンモニウム (15 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮して残留物を得、これを自動フラッシュクロマトグラフィー (5:1 ヘプタン/酢酸エチルから 1:1 ヘプタン/酢酸エチル; カラム 4 g) により精製して、メチル 5-(4-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-3-カルボキシレート (60 mg、124 μmol 、収率 89%) を得た。MS: 482

40

50

m/z ($M+H^+$)。

【0417】

25 mL の丸底フラスコに、メタノール (2 M) 中の上記メチルエステル (60 mg、124 μmol) およびメタンアミン (6.23 mL、12.46 mmol) を入れた。50°C で5時間後、混合物を濃縮して残留物を得、これを逆相 HPLC により精製して、表題化合物 (27 mg、57 μmol 、収率 45%) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 5.91 (td, $J = 56.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.94-4.81 (m, 1H), 4.09-4.0 (m, 2H), 3.89 (brs, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.00 (brs, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. MS: 481 m/z ($M+H^+$).

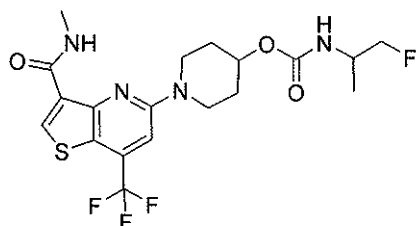
10

【0418】

〔実施例 671〕

〔1-〔3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ピペリジル〕N-(2-フルオロ-1-メチル-エチル)カルバメート

〔化176〕



20

1-フルオロプロパン-2-アミン塩酸塩を使用し、実施例 670 に記載した手順を使用して、表題化合物を固体として製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30-9.22 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.28 (dd, $J = 46.7, 5.1$ Hz, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.99 (brs, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm. MS: 463 m/z ($M+H^+$).

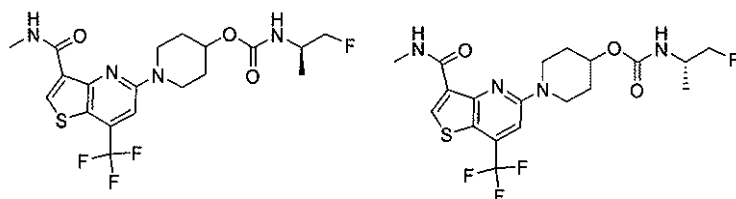
30

【0419】

〔実施例 692 および実施例 693〕

〔1-〔3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ピペリジル〕N-[(1R)-2-フルオロ-1-メチル-エチル]カルバメートおよび〔1-〔3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル〕-4-ピペリジル〕N-[(1S)-2-フルオロ-1-メチル-エチル]カルバメート (知られている絶対配置の別々のエナンチオマー)

〔化177〕



40

表題化合物は、ラセミ体の実施例 671 をキラル SFC (4.6 $\times$ 250 mm CHIRALPAK IC カラム; 0.1% ジエチルアミン付加物を含む 15:85 エタノール/ヘプタン修飾剤) に供することにより得た。個々のエナンチオマーの絶対配置は、キラル SFC 保持時間を、知られている立体化学の光学活性 (S)-1-フルオロプロパン-

50

2-アミン塩酸塩出発材料（市販されている）から製造した標準のエナンチオマーの保持時間と比較することにより決定した。

【0420】

1番目の溶出フラクション実施例692、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.28 (dd, J = 48, 4 Hz, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.56-3.31 (m, 2H), 2.95 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.07 (dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 3H) ppm. MS: 463 m/z (M+H⁺)

2番目の溶出フラクション、実施例693、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (q, J = 4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.28 (dd, J = 48, 4 Hz, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.89-3.71 (m, 1H), 3.56-3.31 (m, 2H), 2.95 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.07 (dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 3H) ppm. MS: 463 m/z (M+H⁺).

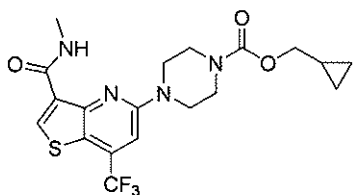
10

【0421】

〔実施例780〕

シクロプロピルメチル 4- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート

【化178】



20

中間体6およびシクロプロピルメタノールを使用し、実施例793のステップ3に記載した手順を使用して、表題化合物（160 mg、43%）を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68-3.75 (m, 8H), 3.10 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.15-1.19 (m, 1H), 0.61 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 0.34 (q, J = 5.2 Hz, 2H) ppm. MS: 443 m/z (M+H⁺)

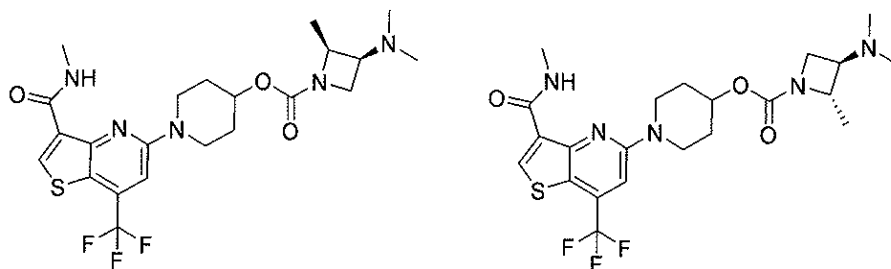
30

【0422】

〔実施例793および実施例794〕

1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2S, 3S) -3- (ジメチルアミノ) -2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートおよび1- (3- (メチルカルバモイル) -7- (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) ピペリジン-4-イル (2S, 3R) -3- (ジメチルアミノ) -2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート（知られている絶対配置の別々のエナンチオマー）

【化179】



40

【0423】

ステップ1：ベンジル (2S) -3- (ジメチルアミノ) -2-メチルアゼチジン-1-

50

カルボキシレート

ベンジル (S) - 2 - メチル - 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート (205 mg、1.0 mmol) およびジメチルアミン (150 mg、3.0 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。酢酸 (2 滴) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (736 mg、3.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル容量/容量 = 3 : 1) により精製して、表題化合物 (150 mg、60%) を無色油状物として得た。MS; (M^+) 249.1

10

【0424】

ステップ2: (2S) - N, N, 2 - トリメチルアゼチジン - 3 - アミン

ステップ1生成物 (150 mg、0.6 mmol) のメタノール (15 mL) 中溶液に、炭素担持パラジウム (50 mg、10%) を加えた。反応混合物を H_2 下室温で終夜攪拌した。反応が完結した後、炭素担持パラジウムを濾過し、濾液を濃縮して、粗製の表題化合物 (100 mg、粗製物) を白色固体として得た。

【0425】

ステップ3: 1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2S, 3S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレートおよび1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル (2S, 3R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート

20

中間体7 (300 mg、0.84 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (215 mg、1.67 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (105 mg、0.84 mmol) および4 - ニトロフェニルクロロホルメート (217 mg、1.08 mmol) を加えた。次いで混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完結した後、溶媒を除去して、粗製の中間体を得た。中間体を乾燥N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、次いでN, N - ジイソプロピルエチルアミン (325 mg、2.46 mmol) および(2S) - N, N, 2 - トリメチルアゼチジン - 3 - アミン (430 mg、粗製物) を加えた。反応混合物を50℃で終夜攪拌した。得られた混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を真空で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、cisの表題化合物 (19 mg、4%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.90-3.59 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 8H), 1.83 (s, 2H), 1.43 (s, 3H) ppm. MS: 500 m/z ($M+H^+$).

30

およびtransの表題化合物 (46 mg、11%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 4H), 1.42 (s, 3H) ppm. MS: 500 m/z ($M+H^+$).

40

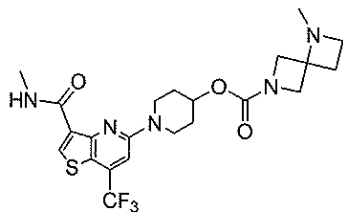
【0426】

〔実施例806〕

1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル 1 - メチル - 1, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - カルボキシレート

50

【化180】



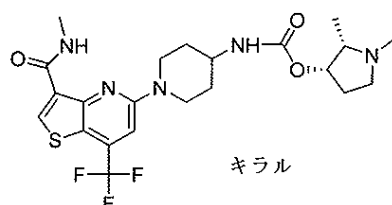
中間体7および1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンを使用し、実施例793のステップ3に記載した手順を使用して、表題化合物(203mg、粗製物)を茶褐色油状物として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.26 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H) ppm. .0% ; MS: 498 m/z (M+H⁺).

【0427】

〔実施例809〕

(2S, 3S)-1,2-ジメチルピロリジン-3-イル(1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

【化181】



【0428】

ステップ1: (2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-オール

ベンジル(2S, 3S)-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(300mg、1.28mmol)および炭素担持10%パラジウム(100mg)のメタノール(20mL)中混合物を水素雰囲気下で流し、室温で終夜撹拌した。得られた混合物をセライトに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物(130mg、>100%)を黄色油状物として得た。LCMS UV吸収は弱かった; MS: 102 m/z (M+H⁺)。

【0429】

ステップ2: tert-ブチル(2S, 3S)-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

ステップ1生成物(110mg、1.09mmol)、トリエチルアミン(221mg、2.18mmol)のジクロロメタン(10mL)中溶液に、tert-ブチルピロリジンカルボネート(262mg、1.20mmol)を0~10℃で滴下添加した。室温で終夜撹拌した後、混合物を濃縮して、表題化合物(320mg、>100%)を黄色油状物として得た。MS: m/z 146 (M+H⁺)。

【0430】

ステップ3: tert-ブチル(2S, 3S)-2-メチル-3-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

ステップ2生成物(320mg、1.09mmol)、4-ニトロフェニルクロロホルメート(285mg、1.42mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(281mg、2.18mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(133mg、1.09

mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL) 中混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) により精製して、表題化合物 (194 mg、42%) を黄色油状物として得た。MS: 311 m/z (M-55)。

【0431】

ステップ4: tert-ブチル (2S, 3S) - 2-メチル-3-((1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバモイル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

実施例297のステップ3生成物 (750 mg、0.80 mmol)、ステップ3生成物 (194 mg、0.53 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (340 mg、1.60 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (105 mg、0.53 mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL) 中混合物を 50 °C で終夜攪拌した。得られた混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、逆相 HPLC により精製して、表題化合物 (35 mg、6%) を白色固体として得た。MS: 586 m/z (M+H⁺)。

【0432】

ステップ5: (2S, 3S) - 2-メチルピロリジン-3-イル (1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

ステップ4生成物 (35 mg、0.06 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。室温で終夜攪拌した後、得られた混合物を真空中で濃縮し、アンモニア-メタノール溶液で pH = 9 ~ 10 に調整した。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールで溶出、容量/容量、1/2) により精製して、表題化合物 (136 mg、>100%) を黄色油状物として得た。MS: 486 m/z (M+H⁺)。

【0433】

ステップ6: (2S, 3S) - 1, 2-ジメチルピロリジン-3-イル (1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

ステップ5生成物 (136 mg、0.28 mmol)、37%ホルムアルデヒド水溶液 (68 mg、0.84 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (53 mg、0.84 mmol) のメタノール (5 mL) 中混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、逆相 HPLC により精製して、表題化合物 (10 mg、9%) を茶褐色固体として得た。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.33 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 5H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 20.2, 9.2 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 20.3, 10.7 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 14.1 Hz, 3H) ppm. MS: 500 m/z (M+H⁺)。

【0434】

〔実施例816〕

イソプロピル (1-(3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

10

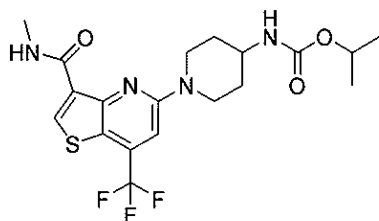
20

30

40

50

【化 1 8 2】



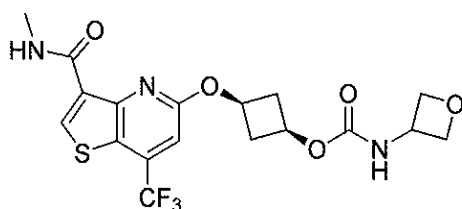
実施例 297 のステップ 3 生成物およびプロパン-2-オールを使用し、実施例 809 に記載した手順を使用して、表題化合物 (82 mg、25%) を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.41 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.21 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.15 (d, J = 18 Hz, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6 Hz, 6H) ppm. MS: 445 m/z (M+H⁺).

【0 4 3 5】

〔実施例 8 2 2〕

(+/-) - cis - (1S, 3S) - 3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) シクロブチル オキセタン-3-イルカルバメート

【化 1 8 3】



【0 4 3 6】

ステップ 1: (+/-) - cis - (1s, 3s) - 3 - (ベンジルオキシ) シクロブタン-1-オール

3 - (ベンジルオキシ) シクロブタン-1-オン (10 g、57.0 mmol) のテトラヒドロフラン (75 mL) 中溶液に、-78℃で L-selectride (62.5 mL、62.5 mmol) を滴下添加し、-78℃で 1 時間攪拌した。次いで混合物を室温に 1 時間加温した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (30 mL) を加え、次いで 0℃に冷却し、30%過酸化水素 (10 mL) を加えた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗製の表題化合物 (11.2 g、100%) を白色固体として得た。MS: 179 m/z (M+H⁺)。

【0 4 3 7】

ステップ 2: (+/-) - cis - 5 - ((1s, 3s) - 3 - (ベンジルオキシ) シクロブトキシ) - N-メチル-7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド

中間体 5 (12 g、40.8 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 中溶液に、ステップ 1 生成物 (11.2 g、粗製物) およびカリウム tert-ブトキシド (12 g、107 mmol) を加えた。混合物を 90℃で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (100 mL) で洗浄し、ジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (5.3 g、30%) を白色固体として得た。MS: 347 m/z (M+H⁺)。

【0 4 3 8】

ステップ 3: (+/-) - cis - 5 - ((1s, 3s) - 3 - ヒドロキシシクロブトキシ) - N - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン - 3 - カルボキサミド

ステップ 2 生成物 (5.3 g, 12.2 mmol) のメタノール (100 mL) 中溶液に、炭素担持パラジウム (500 mg, 10%) および酢酸 (1 mL) を加えた。反応混合物を H₂ 下室温で終夜攪拌した。反応が完結した後、炭素担持パラジウムを濾過し、濾液を濃縮して、粗製の表題化合物 (4.6 g) を白色固体として得た。

【0439】

ステップ 4: (+/-) - cis - (1s, 3s) - 3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) シクロブチルオキセタン - 3 - イルカルバメート

10

ステップ 3 生成物およびオキセタン - 3 - アミンを使用し、実施例 793 のステップ 3 生成物に記載した手順を使用して、表題化合物 (59 mg, 36%) を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.94-4.85 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.10-3.08 (m, 6H), 2.40-2.34 (m, 2H) ppm. MS: 445 m/z (M+H⁺).

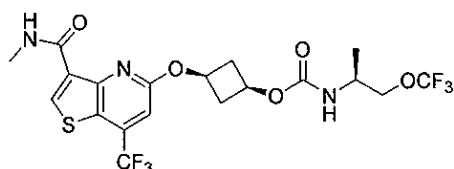
【0440】

〔実施例 833〕

(+/-) - cis - (1S, 3R) - 3 - ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) シクロブチル ((S) - 1 - (トリフルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル) カルバメート

20

【化 184】



中間体 28 を使用し、実施例 822 に記載した手順を使用して、表題化合物 (60 mg, 24%) を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.95-4.87 (m, 3H), 4.02-3.92 (m, 3H), 3.11 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. MS: 516 m/z (M+H⁺).

30

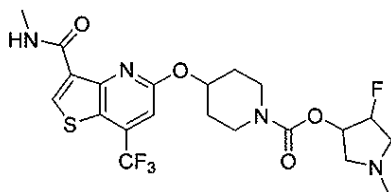
【0441】

〔実施例 835〕

4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル 4- ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 185】

40



【0442】

ステップ 1: 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-フルオロピロリジン-3-イル 4- ((3 - (メチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-

50

b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート

中間体 17 (205 mg、1.00 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (387 mg、3.00 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (122 mg、1.00 mmol) および 4-ニトロフェニルクロロホルメート (200 mg、1.00 mmol) を加えた。室温で 4 時間後、混合物を濃縮し、N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (387 mg、3.00 mmol) および tert-ブチル 3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (433 mg、0.95 mmol) で処理した。90℃で終夜撹拌した後、得られた混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル容量/容量=1:1) により精製して、表題化合物 (267 mg、47%) を黄色固体として得た。純度:>92% MS; 591 m/z (M+H⁺)。 10

【0443】

ステップ 2: 4-フルオロピロリジン-3-イル 4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

ステップ 1 生成物 (267 mg、0.46 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。室温で終夜撹拌した後、得られた混合物を真空中で濃縮し、メタノール溶液をアンモニア-メタノール溶液で pH=9~10 に調整した。溶液を濃縮し、ジクロロメタンで摩砕し、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物 (205 mg、92%) を薄黄色固体として得た。MS: 491 m/z (M+H⁺)、純度: 92%。 20

【0444】

ステップ 3: 4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル 4-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

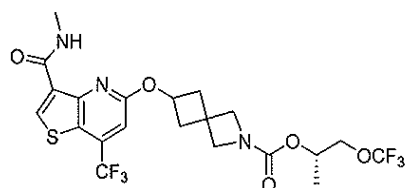
ステップ 2 生成物 (205 mg、0.42 mmol)、37%ホルムアルデヒド水溶液 (102 mg、1.26 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (80 mg、1.26 mmol) およびメタノール (5 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した。得られた混合物を濃縮し、逆相 HPLC により精製して、表題化合物 (86 mg、42%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 5.22 (m, 3 H), 3.83 (m, 2 H), 3.56 (m, 2 H), 3.18 (m, 5 H), 2.83 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.11 (m, 4 H) ppm. MS: 505 m/z (M+H⁺)。 30

【0445】

【実施例 853】

(S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-イル 6-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化 186】 40



中間体 25 および (S)-1-(トリフルオロメトキシ)プロパン-2-オールを使用し、実施例 835 のステップ 1 に記載した手順を使用して、表題化合物 (36 mg、12%) を白色固体として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (s, 1 H), 8.76 50

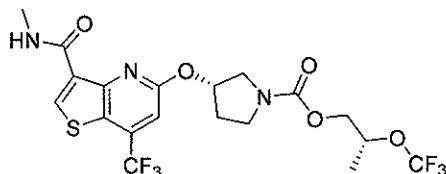
(s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 4.03 (m, 6 H), 3.13 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 2.38 (m, 2 H), 1.35 (m, 3 H) ppm. MS: 542 m/z (M+H⁺).

【0446】

〔実施例858〕

(R)-2-(トリフルオロメトキシ)プロピル(S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化187】



10

【0447】

ステップ1: (R)-2-(トリフルオロメトキシ)プロピル1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

(R)-2-(トリフルオロメトキシ)プロパン-1-オール (260 mg、1.81 mmol) および 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (440 mg、2.72 mmol) の混合物をジクロロメタン (5 mL) に溶解した。25℃で16時間後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して表題化合物 (300 mg、粗製物) を得、これをさらには精製せずに次のステップに使用した。MS: 239 m/z (M+H⁺)。

20

【0448】

ステップ2: tert-ブチル(S)-3-((3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (477 mg、2.6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、カリウムtert-ブトキシド (286 mg、2.6 mmol) を一度で加えた。10分後、中間体5 (500 mg、1.7 mmol) を加え、反応混合物を還流状態で1時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) の添加によりクエンチし、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空で濃縮して黄色油状物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ペンタン/酢酸エチル: 1/1) により精製して、表題化合物 (655 mg、87%) を黄色油状物として得た。MS: 346 m/z (M+H⁺)。

30

【0449】

ステップ3: (S)-N-メチル-5-(ピロリジン-3-イルオキシ)-7-(トリフルオロメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

ステップ2生成物 (655 mg、1.47 mmol) および塩酸ジオキササン溶液 (10 mL、40 mmol、4 M) の混合物を室温で2時間攪拌した。真空で濃縮した後、残留物をエーテル (20 mL) 中で室温にて1時間攪拌して固体を得、これを濾過した。固体をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、このpHを重炭酸ナトリウム水溶液で8に調整した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮して、表題化合物 (195 mg、収率: 64%) を茶褐色固体として得た。MS: 346 m/z (M+H⁺)。

40

【0450】

ステップ4: (R)-2-(トリフルオロメトキシ)プロピル(S)-3-((3-(メ

50

チルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート

ステップ3生成物 (195 mg、0.565 mmol)、ステップ1生成物 (135 mg、0.565 mmol) およびN-ヒドロキシスクシンイミド (97 mg、0.85 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中混合物を、窒素雰囲気下60℃で6時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を真空で除去し、残留物を逆相HPLCにより精製して、表題化合物 (84 mg、収率: 24%) を薄黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.65-4.47 (m, 1H), 4.32-3.97 (m, 2H), 3.94-3.54 (m, 4H), 3.10 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 3H) ppm. MS: 516 m/z (M+H⁺).

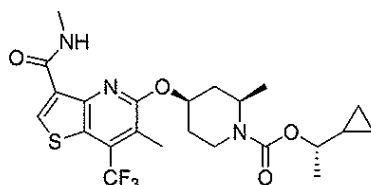
10

【0451】

〔実施例866〕

(S)-1-シクロプロピルエチル (2R, 4R)-2-メチル-4-((6-メチル-3-(メチルカルバモイル)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化188】



20

中間体17においてと同様に中間体15およびtert-ブチル (2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートから製造したN, 6-ジメチル-5-(((2S, 4S)-2-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-7-(トリフルオロメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-カルボキサミド (MS: 388 m/z (M+H⁺)) および (S)-1-シクロプロピルエチル1H-イミダゾール-1-カルボキシレートを使用し、実施例858に記載した手順を使用して、表題化合物 (43 mg、68%) を無色油状物として製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.41-5.40 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.10 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.55-0.40 (m, 3H), 0.23-0.26 (m, 1H) ppm. MS: 所望の質量は検出されなかった。

30

【0452】

UGT8 活性

化合物のUGT8 阻害特性を検出および測定するためのアッセイ

【0453】

〔実施例871〕

スルファチド (SFT) 合成阻害のためのインビトロアッセイ:

【0454】

中スループットスクリーニングのため、ライブラリー化合物を細胞BIND384ウェルプレート中に10 μMの最終濃度に分注した。OE19細胞 (Sigma) を70~90%の集密度でRPMI 1640+L-グルタミンおよびXX% Hyclone中で成長させ; トリプシン処理することで懸濁液を達成し、2,500細胞/ウェル、総ウェル体積50 μLでアリコートした。プレートを72時間37℃で5%のCO₂中でインキュベートし; 上澄みを除去し、プレートを乾燥させ、加熱密封し、-20℃で分析まで貯蔵した。

40

【0455】

50

IC50 決定のため、試験化合物をプレートに用量低下しながらトリPLICATEで添加することで濃度応答曲線を得たことを除いて同じ手順に従った。

【0456】

スルファチド (SFT) の質量分析計分析：

アッセイプレートを解凍し、85 μ l の移動相 B (50 : 50 のメタノール : アセトニトリル中の 5 mM ギ酸アンモニウム + 0.2 % ギ酸)。移動相 B 中の 15 μ l の 20 ng / ml C17 SFT を内部標準として添加した。

【0457】

4つのポンプが備えられている Thermo Scientific Multiple x システム (LX-4) にインターフェイスされた Applied Biosystems API-4000 三重四重質量分析計を使用して、SFT を分析した。1.7 μ m の粒子サイズを有する Waters Acquity UPLC BEH C8 2.1 $\times$ 50 mm カラムを使用して、化合物で処置された OE19 細胞試料または 2B5 マウス細胞のクロマトグラフィーを行った。以下の移動相を使用して、該クロマトグラフィーを行った。移動相 A (MPA) : 脱イオン水中 0.2 % ギ酸および 5 mM ギ酸アンモニウム ; MPB : 上記を参照されたい。1 ml / 分の流量および 60 $^{\circ}$ C のカラム温度で 95 % MPB および 5 % MPA を使用する 4つの逐次実行用カラムのためのアイソクラチックモードにて、LC 方法を実行した。

【0458】

以下の MRM 移動をモニタリングするとともに以下のパラメータを使用する負イオン化モードで、三重四重質量分析計を実行した：

【0459】

エレクトロスプレー電圧は -4500 kV であり、供給源温度は 550 $^{\circ}$ C であった。

【0460】

【表3】

スルファチド	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	DP (V)	CE (eV)
アイソフォーム				
C16	778.7	97.1	-200	-120
C24	890.8	97.1	-200	-120
IS	792.8	97.1	-200	-120

【0461】

ガラクトシルセラミド (GalCer) の質量分析計分析：

4つのポンプが備えられている Thermo Scientific Multiple x システム (LX-4) にインターフェイスされた Applied Biosystem API-5000 MS/MS System を使用して、GalCer および グルコシルセラミド (GlcCer) を分析した。以下の条件下で、Waters Cortecs HILIC 2.7 μ m、2.1 $\times$ 100 mm カラムを使用して、化合物で処置された細胞のクロマトグラフィーを行った：移動相 A (MPA) : 96 % アセトニトリル、1 % 脱イオン水、2 % メタノール、1 % 酢酸および 5 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 80 % メタノール、20 % 脱イオン水、1 % 酢酸および 5 mM 酢酸アンモニウム。

【0462】

液体クロマトグラフィー (LC) 方法を 4つの逐次実行用カラムのために開発した。初期の勾配は 100 % MPA で開始し、2 分で 75 % MPA に低下し、その後 0.08 分間 75 % MPA のカラム洗浄ステップが続き、2.28 分で初期の条件に戻る。カラムを 2.54 分間 4.82 分の合計実行時間で平衡化した。流量は 0.5 ml / 分であり、カラムを室温で維持した。

【 0 4 6 3 】

MS / MS 方法：陽イオン化モード；パラメータ：

【 0 4 6 4 】

【表 4】

GalCer/GluCer アイソフォーム	Q1 (<i>m/z</i>)	Q3 (<i>m/z</i>)	DP (V)	CE (eV)	
C16	700.7	264.3	120	50	
C24	812.8	264.3	120	50	10
IS	763.9	246.3	120	54	

【 0 4 6 5 】

エレクトロスプレー電圧は 4 5 0 0 k V であり、供給源温度は 5 0 °C であった。

【 0 4 6 6 】

本明細書において開示されている化合物についての IC⁵⁰ 決定は、下記に表 3 において提供されている：

【 0 4 6 7 】

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表3

実施例番号	効力範囲
実施例 1	B
実施例 2	B
実施例 3	B
実施例 4	A
実施例 5	B
実施例 6	B
実施例 7	C
実施例 8	B
実施例 9	A
実施例 10	A
実施例 11	A
実施例 12	C
実施例 13	B
実施例 14	B
実施例 15	B
実施例 16	B
実施例 17	B
実施例 18	C
実施例 19	B
実施例 20	B
実施例 21	B
実施例 22	B
実施例 23	C
実施例 24	C
実施例 25	B
実施例 26	B
実施例 27	A
実施例 28	B
実施例 29	B
実施例 30	B
実施例 31	B
実施例 32	B
実施例 33	A
実施例 34	B
実施例 35	A
実施例 36	B
実施例 37	A
実施例 38	B
実施例 39	B

実施例 40	B
実施例 41	B
実施例 42	B
実施例 43	B
実施例 44	B
実施例 45	B
実施例 46	C
実施例 47	B
実施例 48	B
実施例 49	A
実施例 50	B
実施例 51	A
実施例 52	B
実施例 53	A
実施例 54	A
実施例 55	A
実施例 56	B
実施例 57	C
実施例 58	C
実施例 59	C
実施例 60	A
実施例 61	A
実施例 62	A
実施例 63	A
実施例 64	A
実施例 65	A
実施例 66	A
実施例 67	A
実施例 68	A
実施例 69	A
実施例 70	B
実施例 71	A
実施例 72	A
実施例 73	A
実施例 74	A
実施例 75	A
実施例 76	A
実施例 77	A
実施例 78	A
実施例 79	B

実施例 80	A
実施例 81	A
実施例 82	A
実施例 83	A
実施例 84	A
実施例 85	A
実施例 86	A
実施例 87	A
実施例 88	A
実施例 89	A
実施例 90	A
実施例 91	A
実施例 92	A
実施例 93	A
実施例 94	A
実施例 95	A
実施例 96	A
実施例 97	A
実施例 98	B
実施例 99	A
実施例 100	A
実施例 101	A
実施例 102	B
実施例 103	B
実施例 104	A
実施例 105	B
実施例 106	A
実施例 107	A
実施例 108	A
実施例 109	A
実施例 110	A
実施例 111	A
実施例 112	B
実施例 113	A
実施例 114	B
実施例 115	C
実施例 116	B
実施例 117	B
実施例 118	A
実施例 119	A

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

実施例 120	A
実施例 121	B
実施例 122	B
実施例 123	A
実施例 124	A
実施例 125	B
実施例 126	A
実施例 127	C
実施例 128	B
実施例 129	B
実施例 130	B
実施例 131	B
実施例 132	A
実施例 133	A
実施例 134	A
実施例 135	A
実施例 136	A
実施例 137	A
実施例 138	A
実施例 139	B
実施例 140	A
実施例 141	C
実施例 142	A
実施例 143	A
実施例 144	A
実施例 145	A
実施例 146	A
実施例 147	A
実施例 148	A
実施例 149	B
実施例 150	A
実施例 151	A
実施例 152	A
実施例 153	B
実施例 154	A
実施例 155	A
実施例 156	A
実施例 157	B
実施例 158	A
実施例 159	A
実施例 160	B
実施例 161	A
実施例 162	A
実施例 163	B
実施例 164	C

実施例 165	A
実施例 166	A
実施例 167	B
実施例 168	C
実施例 169	B
実施例 170	B
実施例 171	A
実施例 172	A
実施例 173	A
実施例 174	A
実施例 175	A
実施例 176	A
実施例 177	A
実施例 178	A
実施例 179	A
実施例 180	A
実施例 181	A
実施例 182	A
実施例 183	A
実施例 184	A
実施例 185	A
実施例 186	A
実施例 187	A
実施例 188	A
実施例 189	B
実施例 190	B
実施例 191	B
実施例 192	B
実施例 193	B
実施例 194	B
実施例 195	C
実施例 196	A
実施例 197	A
実施例 198	A
実施例 199	A
実施例 200	B
実施例 201	A
実施例 202	B
実施例 203	A
実施例 204	A
実施例 205	A
実施例 206	A
実施例 207	A
実施例 208	B
実施例 209	B

実施例 210	B
実施例 211	B
実施例 212	B
実施例 213	C
実施例 214	B
実施例 215	A
実施例 216	A
実施例 217	A
実施例 218	A
実施例 219	A
実施例 220	A
実施例 221	A
実施例 222	C
実施例 223	A
実施例 224	A
実施例 225	A
実施例 226	A
実施例 227	A
実施例 228	A
実施例 229	B
実施例 230	B
実施例 231	A
実施例 232	A
実施例 233	B
実施例 234	A
実施例 235	B
実施例 236	A
実施例 237	A
実施例 238	B
実施例 239	B
実施例 240	A
実施例 241	A
実施例 242	C
実施例 243	A
実施例 244	B
実施例 245	A
実施例 246	C
実施例 247	C
実施例 248	B
実施例 249	C
実施例 250	B
実施例 251	B
実施例 252	A
実施例 253	C
実施例 254	A

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

実施例 255	A
実施例 256	A
実施例 257	C
実施例 258	A
実施例 259	B
実施例 260	B
実施例 261	A
実施例 262	B
実施例 263	B
実施例 264	A
実施例 265	A
実施例 266	A
実施例 267	B
実施例 268	A
実施例 269	B
実施例 270	A
実施例 271	B
実施例 272	A
実施例 273	A
実施例 274	B
実施例 275	A
実施例 276	B
実施例 277	B
実施例 278	C
実施例 279	C
実施例 280	A
実施例 281	A
実施例 282	B
実施例 283	B
実施例 284	A
実施例 285	B
実施例 286	A
実施例 287	A
実施例 288	A
実施例 289	A
実施例 290	B
実施例 291	B
実施例 292	B
実施例 293	B
実施例 294	C
実施例 295	A
実施例 296	A
実施例 297	A
実施例 298	A
実施例 299	A

実施例 300	A
実施例 301	A
実施例 302	A
実施例 303	A
実施例 304	B
実施例 305	A
実施例 306	B
実施例 307	B
実施例 308	B
実施例 309	B
実施例 310	A
実施例 311	B
実施例 312	A
実施例 313	A
実施例 314	A
実施例 315	B
実施例 316	B
実施例 317	A
実施例 318	A
実施例 319	B
実施例 320	A
実施例 321	A
実施例 322	A
実施例 323	A
実施例 324	A
実施例 325	A
実施例 326	A
実施例 327	B
実施例 328	B
実施例 329	B
実施例 330	B
実施例 331	C
実施例 332	B
実施例 333	A
実施例 334	A
実施例 335	A
実施例 336	B
実施例 337	A
実施例 338	A
実施例 339	A
実施例 340	C
実施例 341	A
実施例 342	A
実施例 343	A
実施例 344	B

実施例 345	A
実施例 346	A
実施例 347	C
実施例 348	C
実施例 349	C
実施例 350	A
実施例 351	B
実施例 352	A
実施例 353	A
実施例 354	C
実施例 355	A
実施例 356	B
実施例 357	B
実施例 358	B
実施例 359	B
実施例 360	B
実施例 361	A
実施例 362	B
実施例 363	A
実施例 364	B
実施例 365	B
実施例 366	B
実施例 367	B
実施例 368	B
実施例 369	A
実施例 370	A
実施例 371	A
実施例 372	A
実施例 373	A
実施例 374	B
実施例 375	A
実施例 376	A
実施例 377	B
実施例 378	A
実施例 379	A
実施例 380	B
実施例 381	A
実施例 382	A
実施例 383	B
実施例 384	B
実施例 385	A
実施例 386	A
実施例 387	A
実施例 388	A
実施例 389	A

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

実施例 390	A
実施例 391	A
実施例 392	A
実施例 393	C
実施例 394	A
実施例 395	B
実施例 396	B
実施例 397	B
実施例 398	B
実施例 399	B
実施例 400	B
実施例 401	C
実施例 402	B
実施例 403	B
実施例 404	C
実施例 405	C
実施例 406	A
実施例 407	B
実施例 408	B
実施例 409	C
実施例 410	B
実施例 411	C
実施例 412	B
実施例 413	B
実施例 414	C
実施例 415	A
実施例 416	A
実施例 417	A
実施例 418	A
実施例 419	C
実施例 420	C
実施例 421	C
実施例 422	B
実施例 423	B
実施例 424	B
実施例 425	B
実施例 426	A
実施例 427	A
実施例 428	A
実施例 429	A
実施例 430	B
実施例 431	B
実施例 432	A
実施例 433	B
実施例 434	B

実施例 435	B
実施例 436	A
実施例 437	B
実施例 438	B
実施例 439	A
実施例 440	B
実施例 441	A
実施例 442	B
実施例 443	B
実施例 444	B
実施例 445	C
実施例 446	B
実施例 447	B
実施例 448	C
実施例 449	A
実施例 450	A
実施例 451	A
実施例 452	A
実施例 453	A
実施例 454	A
実施例 455	B
実施例 456	C
実施例 457	B
実施例 458	B
実施例 459	B
実施例 460	B
実施例 461	C
実施例 462	B
実施例 463	C
実施例 464	B
実施例 465	B
実施例 466	C
実施例 467	B
実施例 468	B
実施例 469	A
実施例 470	B
実施例 471	B
実施例 472	A
実施例 473	A
実施例 474	A
実施例 475	A
実施例 476	B
実施例 477	C
実施例 478	A
実施例 479	A

実施例 480	A
実施例 481	A
実施例 482	B
実施例 483	A
実施例 484	A
実施例 485	A
実施例 486	B
実施例 487	A
実施例 488	A
実施例 489	A
実施例 490	A
実施例 491	A
実施例 492	A
実施例 493	A
実施例 494	A
実施例 495	A
実施例 496	A
実施例 497	A
実施例 498	A
実施例 499	A
実施例 500	A
実施例 501	A
実施例 502	A
実施例 503	A
実施例 504	A
実施例 505	A
実施例 506	A
実施例 507	A
実施例 508	B
実施例 509	A
実施例 510	A
実施例 511	B
実施例 512	A
実施例 513	C
実施例 514	C
実施例 515	A
実施例 516	A
実施例 517	A
実施例 518	A
実施例 519	A
実施例 520	A
実施例 521	A
実施例 522	C
実施例 523	B
実施例 524	B

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

実施例 525	C
実施例 526	B
実施例 527	C
実施例 528	A
実施例 529	B
実施例 530	B
実施例 531	B
実施例 532	B
実施例 533	B
実施例 534	C
実施例 535	B
実施例 536	B
実施例 537	B
実施例 538	B
実施例 539	B
実施例 540	C
実施例 541	B
実施例 542	C
実施例 543	C
実施例 544	A
実施例 545	B
実施例 546	C
実施例 547	C
実施例 548	B
実施例 549	A
実施例 550	C
実施例 551	C
実施例 552	C
実施例 553	C
実施例 554	C
実施例 555	B
実施例 556	B
実施例 557	B
実施例 558	A
実施例 559	A
実施例 560	A
実施例 561	A
実施例 562	A
実施例 563	B
実施例 564	C
実施例 565	B
実施例 566	A
実施例 567	A
実施例 568	A
実施例 569	A

実施例 570	C
実施例 571	B
実施例 572	B
実施例 573	A
実施例 574	A
実施例 575	B
実施例 576	A
実施例 577	A
実施例 579	B
実施例 580	C
実施例 581	C
実施例 582	C
実施例 583	C
実施例 584	B
実施例 585	B
実施例 586	C
実施例 587	C
実施例 588	B
実施例 589	B
実施例 590	B
実施例 591	B
実施例 592	B
実施例 593	B
実施例 594	B
実施例 595	A
実施例 596	B
実施例 597	B
実施例 598	B
実施例 599	B
実施例 600	A
実施例 601	B
実施例 602	A
実施例 603	A
実施例 604	A
実施例 605	A
実施例 606	A
実施例 607	B
実施例 608	A
実施例 609	A
実施例 610	A
実施例 611	A
実施例 612	A
実施例 613	A
実施例 614	A
実施例 615	B

実施例 616	B
実施例 617	A
実施例 618	B
実施例 619	A
実施例 620	B
実施例 621	B
実施例 622	A
実施例 623	A
実施例 624	B
実施例 625	C
実施例 626	B
実施例 627	B
実施例 628	B
実施例 629	A
実施例 630	C
実施例 631	A
実施例 632	A
実施例 633	A
実施例 634	B
実施例 635	B
実施例 636	B
実施例 637	B
実施例 638	A
実施例 639	A
実施例 640	A
実施例 641	A
実施例 642	B
実施例 643	C
実施例 644	C
実施例 645	C
実施例 646	C
実施例 647	B
実施例 648	A
実施例 649	B
実施例 650	C
実施例 651	C
実施例 652	A
実施例 653	A
実施例 654	B
実施例 655	A
実施例 656	A
実施例 657	B
実施例 658	B
実施例 659	B
実施例 660	B

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

実施例 661	C
実施例 662	B
実施例 663	C
実施例 664	B
実施例 665	B
実施例 666	A
実施例 667	A
実施例 668	C
実施例 669	A
実施例 670	A
実施例 671	A
実施例 672	C
実施例 673	A
実施例 674	A
実施例 675	A
実施例 676	A
実施例 677	B
実施例 678	A
実施例 679	A
実施例 680	B
実施例 681	B
実施例 682	A
実施例 683	B
実施例 684	B
実施例 685	A
実施例 686	A
実施例 687	A
実施例 688	A
実施例 689	A
実施例 690	A
実施例 691	B
実施例 692	A
実施例 693	A
実施例 694	A
実施例 695	A
実施例 696	B
実施例 697	B
実施例 698	A
実施例 699	A
実施例 700	B
実施例 701	B
実施例 702	B
実施例 703	B
実施例 704	B
実施例 705	C

実施例 706	C
実施例 707	B
実施例 708	B
実施例 709	B
実施例 710	C
実施例 711	C
実施例 712	B
実施例 713	A
実施例 714	A
実施例 715	A
実施例 716	B
実施例 717	A
実施例 718	B
実施例 719	C
実施例 720	B
実施例 721	A
実施例 722	A
実施例 723	A
実施例 724	A
実施例 725	A
実施例 726	A
実施例 727	B
実施例 728	B
実施例 729	B
実施例 730	B
実施例 731	A
実施例 732	A
実施例 733	B
実施例 734	B
実施例 735	A
実施例 736	B
実施例 737	B
実施例 738	B
実施例 739	A
実施例 740	A
実施例 741	A
実施例 742	B
実施例 743	A
実施例 744	B
実施例 745	B
実施例 746	A
実施例 747	A
実施例 748	B
実施例 749	B
実施例 750	C

実施例 751	C
実施例 752	C
実施例 754	B
実施例 755	B
実施例 756	B
実施例 757	B
実施例 758	B
実施例 759	C
実施例 760	B
実施例 761	B
実施例 762	C
実施例 763	B
実施例 764	B
実施例 765	A
実施例 766	A
実施例 767	A
実施例 768	A
実施例 769	A
実施例 770	B
実施例 771	A
実施例 772	A
実施例 773	A
実施例 774	A
実施例 775	A
実施例 776	C
実施例 777	A
実施例 778	A
実施例 779	A
実施例 780	A
実施例 781	A
実施例 782	A
実施例 783	A
実施例 784	A
実施例 785	A
実施例 786	A
実施例 787	A
実施例 788	C
実施例 789	C
実施例 790	A
実施例 791	A
実施例 792	A
実施例 793	B
実施例 794	A
実施例 795	A
実施例 796	A

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

実施例 797	A	実施例 822	B	実施例 847	C
実施例 798	B	実施例 823	C	実施例 848	B
実施例 799	B	実施例 824	A	実施例 849	A
実施例 800	A	実施例 825	A	実施例 850	A
実施例 801	A	実施例 826	A	実施例 851	A
実施例 802	A	実施例 827	A	実施例 852	A
実施例 803	B	実施例 828	A	実施例 853	A
実施例 804	A	実施例 829	A	実施例 854	A
実施例 805	A	実施例 830	B	実施例 855	A
実施例 806	A	実施例 831	B	実施例 856	A
実施例 807	A	実施例 832	C	実施例 857	A
実施例 808	A	実施例 833	A	実施例 858	A
実施例 809	C	実施例 834	C	実施例 859	A
実施例 810	A	実施例 835	B	実施例 860	A
実施例 811	C	実施例 836	B	実施例 861	A
実施例 812	A	実施例 837	A	実施例 862	A
実施例 813	B	実施例 838	A	実施例 863	A
実施例 814	A	実施例 839	A	実施例 864	A
実施例 815	B	実施例 840	A	実施例 865	A
実施例 816	A	実施例 841	A	実施例 866	A
実施例 817	A	実施例 842	A	実施例 867	A
実施例 818	B	実施例 843	A	実施例 868	A
実施例 819	A	実施例 844	A	実施例 869	B
実施例 820	A	実施例 845	A	実施例 870	A
実施例 821	A	実施例 846	C		

化合物の効力、インビトロ SFT

効力範囲: A<0.1 uM; 0.1 uM<B<1 uM; 1 uM<C

【0468】

〔実施例 872〕

急性インビボモデル：マウス腎臓における標的係合

インビボ標的係合を最初に成体マウス腎臓モデルにおいて判定し、デノボ合成阻害を判定した。このモデルが選択されたのは、腎臓における GalCer および SFT の合成および代謝回転の高い速度が急性 1 日モデルの開発を容易にしたからであり、化合物の単回投与の効果を異なる用量で判定した。GalCer および SFT に組み込まれる 13C6 ガラクトース (13C-Gal; CIL, cat 番号 CLM-1570-pk) の量を測定することによって、デノボ合成の阻害を決定した。

【0469】

6～9 週齢の 5 匹の雄性 C57BL/6 マウス群 (Charles River Laboratories) を、食物および水が無制限にある ALAAC 公認のビバリウムにおいて維持し、研究を開始する前の 1 週間順化させておいた。3 つから 5 つの用量群は、経口胃管栄養法によって投与される臨床的に許容された製剤中に製剤化された試験物品を受け；対照群は、ビヒクル単独を受けた。試験物品の投与の 1 時間後、動物は、13C-Gal (3 g/kg) の腹膜内 (i.p.) 注射を受け；試験物品の投与の 5 時間後、動物を安楽死させ、腎臓を除去し、2 つの縦方向試料に分割し、これをスナップ凍結し、-80℃で貯蔵した後に、試験物品組織曝露および脂質分析 (GalCer および SFT) のために処理した。典型的に、脳および血漿試料も、試験物品曝露のために回収した。個々

の化合物についての結果として得られた腎臓組織曝露および脂質分析は、下記の表 4 に表されている。

【0470】

〔実施例 873〕

急性インビボモデル：マウス脳における標的係合

MLDは主に中枢神経系（CNS）の疾患であるので、脳における標的係合を実証するのは必須であった。成体マウスのミエリンにおけるSFT生合成および代謝回転は非常に低く、デノボ合成阻害の短期の急性モデルの開発を必要とする。これをするため、我々は、ほとんどの発生上のミエリン化が子宮内で出現する霊長類と異なり、げっ歯類においてピークミエリン化が生後14日目（P14）からP22の間で出現するという事実を利用した。

10

【0471】

P14からP21の間同齢の5匹の新生児マウス群は、経口胃管栄養法によって投与される臨床的に許容された製剤中に製剤化された試験物品を受け；対照群は、ビヒクル単独を受けた。試験物品の投与の1時間後、動物は、13C-Gal（3g/kg）のi.p.注射を受け；試験物品の投与の5時間後、動物を安楽死させ、脳を除去し、中脳および後脳の回収のために解剖し、これをスナップ凍結し、分析まで-80℃で貯蔵した。血漿試料も試験物品曝露分析のために回収した。個々の化合物についての結果として得られた脳曝露および脂質分析は、下記の表 4 に表されている。

【0472】

20

SFTの質量分析計分析

液体クロマトグラフィーを使用し、タンデム質量分光分析（LC-MS/MS）を用いて、スフィンゴ脂質（SL）の定量分析を行った。簡潔には、グルコシルセラミド（GlcCer）、ガラクトシルセラミド（GalCer）およびスルファチド（ST）を抽出するため、マウス組織ホモジネート（水中100mg/mL）10μLのアリコート、抽出溶液（内部標準（IS）とともに（50:50）メタノール：アセトニトリル（v/v）中0.2%ギ酸；5mMギ酸アンモニウム）1mLと混合した。C17-STおよびD35標識化C18-GalCerをISのために使用した。混合物をボルテックスおよび遠心分離した。結果として得られた上澄みをLC-MS/MS分析のためのHPLCバイアルに移した。Waters Acquity UPLCおよびAtlantis HILICシリカカラム（2.1mm×150mm、3μmの粒子、Waters Corp.、Milford、MA）を使用してGlcCerおよびGalCerを分離させ、API 5000三重四重極質量分析計によってMRMモード（Applied Biosystems、Foster City、CA）で分析した。Waters Acquity UPLCおよびBEH C18カラム（2.1mm×50mm、1.7μmの粒子、Waters Corp.、Milford、MA）を使用してSTを分析し、API 6500三重四重極質量分析計によってMRMモード（Applied Biosystems、Foster City、CA）で分析した。

30

【0473】

MLD化合物についての分析方法

40

タンデム質量分光分析（LC-MS/MS）方法とともに探索的な液体クロマトグラフィーを使用して、MLDプログラムからの試験化合物の血漿および組織中濃度を決定した。簡潔には、組織試料を最初に、水中20%アセトニトリルの溶液を用いて1:4の比（溶液4.00mLとともに組織1.00g）でホモジナイズした。血漿および組織ホモジネート試料を次いで、内部標準溶液（アセトニトリル中のRP-107）を介してタンパク質沈殿を使用して処理した。Phenomenex Kinetex C8カラムを使用して、クロマトグラフィー分離を行った。複数の質量移動をタンデム質量分光分析（MS/MS）でモニタリングした。較正標準および品質対照試料をブランク対照血漿または組織ホモジネート中で製造した。ピーク面積比（ISに対する分析物）対分析物濃度の加重線形回帰分析（1/×2）を使用して、較正曲線を発生させた。各分析物についての適切

50

な校正曲線を使用することで、血漿または組織試料における分析物の濃度を算出した。

【0474】

【表6】

表4

実施例番号	腎臓 PD 用量 (mg/kg)	腎臓 GalCer 阻害%	腎臓スルファチド阻害%
496	10, 30, 100	A, A, A	A, A, A
375	1, 3, 10, 30, 100	C, C, B, A, A	C, C, B, A, A
90	0.3, 1, 3, 10, 30	C, C, A, A, A	C, B, A, A, A
693	1, 3, 10	C, C, B	C, C, A
76	1, 3, 10	C, B, B	C, B, B
109	5, 10, 50	C, B, A	
473	3, 10, 50	C, C, B	C, B, A
475	3, 10, 50	C, B, B	
実施例番号	脳 PD 用量 (mg/kg)	脳 GalCer 阻害%	脳スルファチド阻害%
375	1, 3, 10	B, B, A	B, B, A
90	3, 10, 30	A, A, A	A, A, A
76	3, 10, 30	B, A, A	B, A, A
109	10, 30, 100	B, B, B	A, A, A
473	10, 30, 100	A, A, A	A, A, A

化合物の効力、インビボ GalCer およびスルファチド阻害

効力範囲: A>80%; 40%<B<80%; C<40%

【0475】

投薬

単独治療および組合せ治療のための本明細書に記載されている化合物についての投与レジメンは、一般に、熟練した臨床医によって決定され、特別な患者の臨床的状态に依存して著しく変動すると予想される。嚢胞性線維症の処置または（および／または）CFTTRモジュレーションのための投与レジメンを決定するための一般原則は、当業者によく知られている。投与レジメンについてのガイダンスは、この論題に関して当技術分野において多くのよく知られている参照のいずれかから得ることができる。さらなるガイダンスは、とりわけ、本明細書において引用されている特定の参照の概説から利用可能である。ある特定の実施形態において、こうした投与量は、1日1回から5回の腹腔内、経口または同等の投与によって、約0.5mg/kgから約300mg/kg、例えば、約5mg/kgから約60mg/kg（例えば、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgおよび60mg/kg）を範囲とすることができる。こうした投与量は、1日1回から5回の経口、腹腔内または同等の投与によって、約5mg/kgから約5g/kg、好ましくは約10mg/kgから約1g/kgを範囲とすることができる。一実施形態において、用量は、約10mg/日から約500mg/日（例えば、10mg/日、20mg/日、30mg/日、40mg/日、50mg/日、60mg/日、70mg/日、80mg/日、90mg/日、100mg/日、110mg/日、120mg/日、130mg/日、140mg/日、150mg/日、160mg/日、170mg/日、180mg/日、190mg/日、200mg/日、210mg/日、220mg/日、230mg/日、240mg/日、250mg/日、260mg/日、270mg/日、280mg/日、290mg/日、300mg/日）を範囲とする。

【0476】

特に好ましい経口用量範囲は、約50mgから約100mgであり、ここで、該用量は、例えば1日1回投与される。本明細書に記載されている化合物についての特別な経口用量範囲は、約5mg/kg/日から約600mg/kg/日である。本明細書に記載されている化合物についての特別な経口用量範囲は、約1mg/kg/日から約120mg/kg/日、例えば、1mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、15mg/kg/日、20mg/kg/日、25mg/kg/日、30mg/kg/日、35mg/kg/日、40mg/kg/日、45mg/kg/日、50mg/kg/日、55mg/kg/日または60mg/kg/日、65mg/kg/日、70mg/kg/日、75mg/kg/日、80mg/kg/日、85mg/kg/日、90mg/kg/日、95mg/kg/日、100mg/kg/日、105mg/kg/日、110mg/kg/日、115mg/kg/日または120mg/kg/日である。

10

【0477】

本明細書において引用されている全ての特許、公開された出願および引用文献の教示は、参照によってそれら全体を組み入れる。

【0478】

本明細書に記載されている実施形態は、特に、その実例実施形態を参照して示されるとともに記載されてきたが、形態および詳細における様々な変化が、添付の請求項によって包含される範疇から逸脱することなく行われ得ることは、当業者によって理解されよう。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4545(2006.01)
 A 6 1 K 31/444(2006.01)
 A 6 1 K 31/4365(2006.01)
 A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/4365
 C 0 7 D 519/00 C S P
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z
 A 6 1 K 31/519

8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ

- (72)発明者 マリー・エー・クロムウェル
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 エリナ・マキノ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 ブラッドフォード・ハース
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 ジョン・ジアン
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 サチン・マニアー
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 マーク・マンソン
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 ヨンーミ・チョイ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 スカンティニ・スレイラトナム
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 クウォン・ヨン・ムシク
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 ジェームズ・プリビッシュ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 マイケル・アンジェラストロ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献

特表 2 0 0 3 - 5 2 8 8 1 0 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 9 3 0 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 7 / 1 1 2 7 7 7 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 1 - 5 0 3 1 1 5 (J P , A)
 CAS RN 913517-57-4、外15種、REGISTRY (STN) [online], 2006年11月17日, (発行日は最も遅いものに基づく) [検索日 2023.07.11]

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)