

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-509059

(P2004-509059A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 495/04
A61K 31/4355
A61K 31/4365
A61K 31/437
A61K 31/519

F I

C O 7 D 495/04 1 O 5 A
 C O 7 D 495/04 1 O 5
 A 6 1 K 31/4355
 A 6 1 K 31/4365
 A 6 1 K 31/437

テーマコード (参考)

4 C O 5 O
 4 C O 6 5
 4 C O 7 1
 4 C O 7 2
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 604 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-502427 (P2001-502427)
 (86) (22) 出願日 平成11年6月28日 (1999.6.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年11月14日 (2001.11.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/014596
 (87) 国際公開番号 W02000/075145
 (87) 国際公開日 平成12年12月14日 (2000.12.14)
 (31) 優先権主張番号 09/325,336
 (32) 優先日 平成11年6月3日 (1999.6.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008788
 アボット・ラボラトリーズ
 ABBOTT LABORATORIES
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064-
 6050、アボット・パーク、アボット・
 パーク・ロード・100、チャド・037
 7/エイ・ピー・6・デー2
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100105131
 弁理士 井上 満
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫

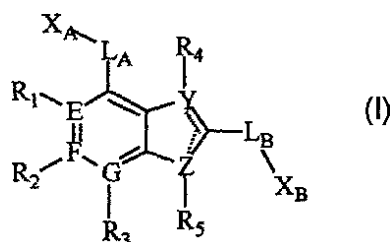
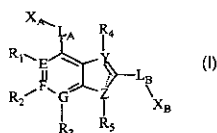
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞接着抑制性抗炎症化合物

(57) 【要約】

式 (I) :

【化1】



を有する化合物は炎症を治療するために有用である。式

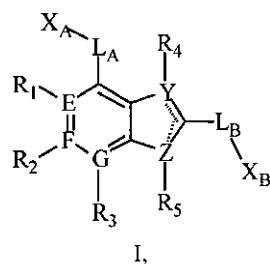
(I) を有する化合物を含有する医薬組成物及び哺乳動物における炎症の抑制/治療方法をも開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

〔式中、記号

【化 2】

==

は単結合または二重結合を表し、ただし 1 つの結合が二重結合のとき隣接結合は単結合であり；

20

E、F 及び G は独立して

- (1) 炭素、
- (2) 窒素、及び
- (3) $N^+ - O^-$

から選択され、ただし E、F 及び G の少なくとも 1 つは窒素または $N^+ - O^-$ であり且つ E、F または G の少なくとも 1 つは炭素であり；

Y 及び Z は独立して

- (1) 炭素、
- (2) 窒素、
- (3) 酸素、及び
- (4) $S(O)_t$ (ここで、t は 0 ~ 2 である)

30

から選択され、ただし Y 及び Z の少なくとも 1 つは炭素以外であり；

 L_A は

- (1) 共有結合、
- (2) $-O-$ 、
- (3) $-S(O)_t-$ 、
- (4) $-NR_6-$ { 式中、 R_6 は (a) 水素、(b) 任意に (i) アリール及び (ii) 炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された炭素数 1 ~ 10 のアルキル、(c) アルキル部分が 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルカノイル、及び (d) 炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキルから選択される }、
- (5) $-C(W)-$ { 式中、W は (a) O 及び (b) S から選択される }、及び
- (6) アルケニレン

40

から選択され；

 X_A は

- (1) ハロ、
- (2) 任意に (a) オキソ、(b) 炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル、(c) $-CO_2R_7$ { 式中、 R_7 は (i) 水素及び (ii) 任意にアリール及び炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された炭素数 1 ~ 10 のアルキルから選択される }、(d) $-NR_8R_9$ { 式中、 R_8 及び R_9 は独立して (i) 水素、(ii) 任意に $-OH$ 、アリール、ヘテロ環、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル及び $-NR_A R_B$ (式中、 R_A 及び R_B は独立して水素及び任意に $-OH$ から選択される 1 ~ 2 個の

50

置換基で置換された炭素数 1～6 のアルキルから選択される) から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～6 のアルキル、(i i i) アルキル部分が 1～10 個の炭素原子を有するアルカノイル、(i v) 炭素数 3～10 のシクロアルキル、(v) アルコキシ、(v i) 炭素数 1～6 のアルキル及びハロから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されたヘテロ環、及び (v i i) 炭素数 1～6 のアルキル及びハロから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されたアリールから選択される}、(e) $-C(W)R_{10}$ {式中、W は前記と同義であり、 R_{10} は (i) 水素、(i i) 任意にアリール及び炭素数 3～10 のシクロアルキルから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルキル、(i i i) $-NR_8R_9$ 及び (i v) $-OR_7$ から選択される}、(f) $-OH$ 、(g) アリール、及び (h) ヘテロ環から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルキルであって、前記 (g) 及び (h) は任意に (i) 炭素数 1～20 のアルキル、(i i) $-NR_8R_9$ 、(i i i) 炭素数 1～10 のアルコキシ、(i v) 炭素数 1～10 のチオアルコキシ、(v) ハロ、(v i) 炭素数 1～3 のペルフルオロアルキル、(v i i) 炭素数 2～10 のアルケニル、(v i i i) 任意に炭素数 1～10 のアルコキシ及び $-OH$ から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルキル、(i x) $-CO_2R_7$ 、(x) アリール及び (x i) $-CHO$ から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換され得、

10

(3) 炭素数 3～10 のシクロアルキル、

(4) アリール、

(5) ヘテロ環、

20

前記 (4) 及び (5) は任意に (a) 炭素数 1～20 のアルキル、(b) (i) $-OR_{11}$ {式中、 R_{11} は水素、 $-C(W)R_{12}$ (式中、 R_{12} は炭素数 1～10 のアルキル、炭素数 3～10 のシクロアルキル、アリール及びヘテロ環から選択される)、並びに $-OH$ 及び任意に $-OH$ から選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～6 のアルキルから独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されたヘテロ環から選択される}、(i i) 任意にアルコキシ及びアルコシアルコキシから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルコキシ、(i i i) 炭素数 3～10 のスピロアルキル及び (i v) ハロから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルキル、(c) 任意に (i) アルコキシ及び (i i) アルコシアルコキシから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルコキシ、(d) 炭素数 1～10 のチオアルコキシ、(e) ハロ、(f) 炭素数 1～3 のペルフルオロアルキル、(g) 任意に (i) $-C(W)R_{10}$ 及び (i i) $-C(W)R_{12}$ から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 2～10 のアルケニル、(h) $-CO_2R_7$ 、(i) $-NR_8R_9$ 、(j) アリール、(k) $-C(W)R_{12}$ 、(l) $-CHO$ 、(m) $-C(O)NR_8R_9$ 、(n) CN 、(o) 任意に (i) 炭素数 1～10 のアルキル及び (i i) 炭素数 1～3 のペルフルオロアルキルから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されたヘテロ環、(p) $-C(W)R_{10}$ 、(q) エチレンジオキシ、及び (r) $-OCF_3$ から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換され得、

30

(6) $-OR_7$

(7) 水素、及び

(8) $-NR_8R_9$

40

から選択され；

L_B は

(1) 共有結合、

(2) $-O-$ 、

(3) $-S(O)_t-$ 、

(4) $-NR_6-$

(5) $-C(W)-$ 、及び

(6) $-C(=NR_{13})-$ {式中、 R_{13} は (a) 水素、(b) $-NO_2$ 、(c) $-CN$ 、及び (d) $-OR_{14}$ (式中、 R_{14} は (i) 水素、(i i) アリール及び (i i i

50

）任意にアリール及び $-C(O)R_{15}$ （式中、 R_{15} は水素、 $-OH$ 、アルコキシ及び $NR_A R_B$ から選択される）から独立して選択される1～2個の置換基で置換された炭素数1～10のアルキルから選択される）から選択される}

から選択され；

X_B は

- (1) 水素、
- (2) 任意に (a) $-CO_2 R_7$ 、(b) $-NR_8 R_9$ 、(c) $-C(W)NR_8 R_9$ 、(d) ヘテロ環、(e) 任意に (i) 炭素数1～10のアルキル、(ii) $-NO_2$ 及び (iii) $-NR_A R_B$ から独立して選択される1～2個の置換基で置換されたアリール、(f) $-OR_{16}$ （式中、 R_{16} は(i)水素及び(ii) $-C(W)NR_A R_B$ から選択される）、及び(g) $-NR_A C(W)NR_8 R_9$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換された炭素数1～10のアルキル、
- (3) 任意に (a) $-C(W)NR_A R_B$ 、(b) $-CO_2 R_7$ 、及び(c) ヘテロ環から独立して選択される1～2個の置換基で置換された炭素数2～6のアルケニル、
- (4) $-NR_{17} R_{18}$ {式中、 R_{17} 及び R_{18} は独立して(a)水素、(b)任意に(i) $-OH$ 、(ii) $-C(W)R_{10}$ 、(iii) $-NR_A C(=NR_{13})NR_B R_{19}$ （式中、 R_A 、 R_B 及び R_{13} は前記と同義であり、 R_{19} は水素、炭素数1～10のアルキル及び $-NO_2$ から選択される）、(iv) ヘテロ環、(v) アリール、(vi) ハロ及び(vii) $-NR_A R_B$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換された炭素数1～10のアルキル、(c) アルコキシ、(d) 任意に(i) ハロ、(ii) 炭素数1～10のアルキル、(iii) 炭素数1～10のアルコキシ及び(iv) 炭素数1～3のペルフルオロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されたアリール、(e) ヘテロ環、(f) $-NR_A R_B$ 、(g) $-C(O)R_{20}$ （式中、 R_{20} は(i)水素、(ii)炭素数1～10のアルキル、(iii) $-OR_{12}$ 及び(iv) $-NR_A R_B$ から選択される）、(h) 炭素数3～10のシクロアルキル、及び(i) $-OH$ から選択される}、
- (5) アルコキシ、
- (6) $-OH$ 、
- (7) $-NR_A C(=NR_{13})NR_B R_{19}$ 、
- (8) $-C(W)NR_8 R_9$ 、
- (9) アリール、
- (10) ヘテロ環、

前記(9)及び(10)は任意に(a)ハロ、(b)任意に(i)ハロ、(ii)炭素数1～10のアルコキシ、(iii) $-NR_A R_B$ 、(iv) $-OH$ 、(v) $-CO_2 R_7$ 、(vi) $-C(W)NR_A R_B$ 及び(vii)アリールから独立して選択される1～3個の置換基で置換された炭素数1～10のアルキル、(c) $-NR_A R_B$ 、(d)炭素数1～10のアルコキシ、(e)炭素数1～10のチオアルコキシ、(f)炭素数1～3のペルフルオロアルキル、(g) $-OH$ 、(h) $-C(W)NR_8 R_9$ 、(i) $-CO_2 R_7$ 、(j) $-NR_A C(W)OR_{21}$ {式中、 R_A は前記と同義であり、 R_{21} は(i)任意にアリール及び炭素数3～10のシクロアルキルから選択される1～2個の置換基で置換された炭素数1～10のアルキル、(ii)アリール及び(iii)炭素数3～10のシクロアルキルから選択される}、(k)炭素数2～10のアルケニル、(l)ヘテロ環、(m)アリール、及び(n) $-NO_2$ から独立して選択される1～5個の置換基で置換され得、

- (11) $-CN$ 、
- (12) $-CHO$ 、
- (13) ハロ、及び
- (14) $-B(OR_A)(OR_B)$

から選択され、ただし R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が水素かまたは存在せず、 $-L_A$ が共有結合、 $-L_B$ が共有結合のとき、 X_A 及び X_B の1つは水素以外であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は存在しないか、または独立して

- (1) 水素、
- (2) 任意に (a) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{22}$ {式中、 R_{22} は (i) アルキル、(ii) アルコキシ及び (iii) NR_AR_B から選択される}、(b) アルコキシ、(c) $-\text{OH}$ 、(d) $-\text{NR}_A\text{R}_B$ 、(e) ヘテロ環、及び (f) アリールから独立して選択される 1~2 個の置換基で置換された炭素数 1~6 のアルキル、
- (3) $-\text{CO}_2\text{R}_7$ 、
- (4) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_A\text{R}_B$ 、
- (5) $-\text{SR}_{23}$ {式中、 R_{23} は (a) 水素、(b) 炭素数 1~6 のアルキル、及び (c) 任意に (i) 炭素数 1~6 のアルキル及び (ii) ハロから選択される 1~2 個の置換基で置換されたアリールから選択される}、
- (6) $-\text{NR}_A\text{R}_B$ 、
- (7) ハロ、
- (8) アルコキシ、
- (9) 炭素数 1~3 のペルフルオロアルキル、
- (10) $-\text{OH}$ 、及び
- (11) ヘテロ環

から選択され、ただし E、F 及び Y が炭素、G が窒素、Z が硫黄、 $-\text{L}_A-$ が共有結合且つ X_A がハロのとき、 R_1 は $-\text{CO}_2\text{R}_7$ 以外である]

を有する化合物、またはその医薬的に許容され得る塩またはプロドラッグ。

20

【請求項 2】

F 及び Y は炭素であり、E 及び G は独立して窒素または $\text{N}^+ - \text{O}^-$ であり、Z は $\text{S}(\text{O})_t$ である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 3】

メチル 2-[(6-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)チオ]アセテート、

- 6-エチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン、
- 6-エチル-4-(2-ピリジニルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン、
- 6-エチル-4-[(2-メチルエチル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン、
- 6-エチル-4-[(フェニルメチル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン、
- 6-エチル-4-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン、

30

エチル 6-エチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート、

- 6-エチル-N-(フェニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン、
- 6-エチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン、
- 4-[(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)チオ]-6-エチル-2-(フェニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン、
- 4-クロロ-6-エチル-2-(フェニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン、及び

40

4-[(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)チオ]-6-エチル-2-(フェニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン

からなる群から選択される請求の範囲第 2 項に記載の化合物。

【請求項 4】

F 及び Z は炭素であり、E 及び G は独立して窒素または $\text{N}^+ - \text{O}^-$ であり、Y は $\text{S}(\text{O})_t$ である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

- 7-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3,2-d]ピリミジン、
- 7-メチル-4-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ

50

[3, 2-d] ピリミジン、
 7-メチル-4-[[5-(メチルチオ)-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル] チオ]
 チエノ [3, 2-d] ピリミジン、
 4-[(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) チオ]-7-メチルチエノ
 [3, 2-d] ピリミジン、
 7-メチル-N-[4-(メチルチオ) フェニル] チエノ [3, 2-d] ピリミジン-7
 -アミン、及び
 7-メチル-4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [3, 2-d] ピリミジン-6
 -カルボキサミド

からなる群から選択される請求の範囲第4項に記載の化合物。

10

【請求項6】

E、G及びYは炭素であり、Fは窒素または $N^+ - O^-$ であり、Zは $S(O)_t$ である請求の範囲第1項に記載の化合物。

【請求項7】

メチル4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、

4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸、

4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(2-ピリジニルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

20

4-[(4-クロロフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

N-メトキシ-N-メチル-4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

N-メトキシ-4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-クロロフェニル)-4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサルデヒド、

30

4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサルデヒドO-メチルオキシム、

4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサルデヒドO-(フェニルメチル) オキシム、

2-[[[4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イルメチレン] アミノ] オキシ] 酢酸、

4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサルデヒドO-フェニルオキシム、

4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサルデヒドオキシム、

40

2-[[[4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イルメチレン] アミノ] オキシ] アセトアミド、

(E)-3-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]-2-プロペンアミド、

1-[4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] エタノン、

2-ベンゾイル-4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン、

2-エチル-4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン、

1-[4-[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] エタノンオキシム、

50

N- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) -4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド、
 N² -4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -N⁶ - [(ニトロアミノ) イミノメチル] -L-リシンメチルエステル、
 N- (アミノイミノメチル) -4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボチオアミド、
 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン、
 メチル 4- [(2-メトキシ-2-オキソエチル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 4- [(2-アミノ-2-オキソエチル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(4-プロモフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (フェニルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(2-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(3-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(3, 4-ジメチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(3, 5-ジメチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(2, 4-ジメチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(2-メチル-3-フラニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [[(4-クロロフェニル) メチル] チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(3, 4-ジクロロフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(4-メトキシフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (シクロヘキシルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(4-メチルフェニル) チオ] -N- [3- (4-モルホリル) プロピル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロメチルアセテート塩、
 4- [(4-メチルフェニル) スルフィニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4- [(4-メチルフェニル) スルフィニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 4- (4-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4- (4-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレ

10

20

30

40

50

ート、

4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-オクチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- [4- (1-メチルエチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (2-ブromo-4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-エチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-エテニルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- [4- (1, 2-ジヒドロキシエチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- [2- (2-プロペニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド、

4- [3- (ペンタデシル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-ブromoフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (3-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-tert-ブチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-クロロ-3-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-メトキシフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

エチル 3- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] ベンゾエート、

4-フェノキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (3-ブromoフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-フルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (3, 5-ジメチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (3-クロロ-4-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-ヨードフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4- (メトキシメチル) フェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

2- (アミノカルボニル) - 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジニウムヨウ化物、

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸、

N- (4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -O- (3-テトラヒドロフラニル) カルバメート、

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-メタノール、

(E) - 3- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 2-プロペン酸、

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサリデヒド

10

20

30

40

50

、
(E) - 3 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル]
] - 2 - プロペンアミド、
4 - ブロモチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
メチル 4 - ブロモチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート、
4 - クロロチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カル
ボキサミド、
メチル 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2
- カルボキシレート、
N - メチル - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3 - c] ピリジ
ン - 2 - カルボキサミド、
4 - フェニルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
メチル 4 - フェニルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート、
4 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルチオ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 -
カルボキサミド、
4 - (5 - ホルミル - 2 - フラニル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミ
ド、
エチル 4 - [[2 - (アミノカルボニル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル] オ
キシ] ベンゾエート、
4 - [[2 - (アミノカルボニル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル] オキシ]
安息香酸、
4 - (1 - フェニルエテニル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
メチル 4 - (1 - フェニルエテニル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレ
ート、
4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - メタノール、
4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボ
キサミド、
4 - (4 - クロロフェノキシ) - N, N - ジメチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 -
カルボキサミド、
4 - (4 - クロロフェノキシ) - N, N - ジエチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 -
カルボキサミド、
4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - シクロプロピルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2
- カルボキサミド、
1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カル
ボニル] ピロリジン、
1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カル
ボニル] ピペリジン、
4 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カル
ボニル] モルホリン、
1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カル
ボニル] - 4 - メチルピペラジン、
1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カル
ボニル] - 4 - フェニルピペラジン、
1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カル
ボニル] - 4 - (フェニルメチル) ピペラジン、
1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カル
ボニル] - 4 - (2 - ピリジニル) ピペラジン、
4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3 - c] ピ
リジン - 2 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4- [[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-N-(1-メチルエチル)-1-ピペラジンアセトアミドトリフルオロアセテート塩、
- 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドロキシメチル)エチル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (D, L)-4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-スルホンアミド、
- 4-(4-モルホリニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミドN-オキシド、
- メチル(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸N-オキシド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)-2-(2-メトキシフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン、
- 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン、
- 4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- メチル4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
- 3-アミノ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- メチル3-アミノ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
- 3-アミノ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸、
- 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボチオアミド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)-N-エチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-ブロモフェノキシ)-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-(2-クロロエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-ブロモフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-(2-アミノエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)-N-ヒドロキシチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボヒドラジド、

- 4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド、
 4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド、
 4- (4-クロロフェノキシ) -N-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、
 N- (2-アミノ-2-オキソエチル) -4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N- (2-アミノ-2-オキソエチル) -4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 10
 (2S) -2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) -3-ヒドロキシプロパン酸、
 N- [(1S) -2-アミノ-1- (ヒドロキシメチル) -2-オキソエチル] -4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (2R) -2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) -3-ヒドロキシプロパン酸、
 (2R) -2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) プロパン酸、
 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [(1R) -1-メチル-2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 20
 (2S) -2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) プロパン酸、
 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [(1S) -1-メチル-2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [(1R) -1- (ヒドロキシメチル) -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
 、
 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [(1S) -1- (ヒドロキシメチル) -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 30
 、
 4- (3-ピリジニルオキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-ブロモフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-ブロモフェノキシ) -N, N-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N, N-ジメチル-4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 40
 4- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3-フルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (2, 3-ジフルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (2, 3-ジフルオロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3-フルオロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カル 50

ボキサミド、
 N-メチル-4-(2, 3, 4-トリフルオロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(2, 3, 4-トリフルオロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N, N-ジメチル-4-(4-ビニルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-シアノフェノキシ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-シアノフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-アミノフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(アセチルアミノ)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(4-モルホリニル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(メトキシメチル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェノキシ}チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-{ [2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]メチル}フェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-{ [2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]メチル}フェノキシ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]フェノキシ}チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]フェノキシ}チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-{ [2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル]オキシ}ベンジル2-フロエート、
 4-[4-({ [(2R, 4R, 5S, 6R)-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]オキシ}メチル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-アセチルフェノキシ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(4-モルホリニルカルボニル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(4-モルホリニルカルボニル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-({ [2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ}カルボニル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

- N-メチル-4-[4-({ [2-(4-モルホリニル) エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-{4-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-[4-((E)-3-{ [2-(4-モルホリニル) エチル] アミノ } -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4-[4-((E)-3-{ [2-(4-モルホリニル) エチル] アミノ } -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-{ (E)-3-[(2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ] -3-オキソ-1-プロペニル } フェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-(4-{ (E)-3-[(2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ] -3-オキソ-1-プロペニル } フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-[4-((E)-3-{ [2-(1H-イミダゾル-4-イル) エチル] アミノ } -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-{4-[(E)-3-({2-[ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } アミノ) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-{4-[(E)-3-({2-[ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } アミノ) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-[4-(1H-イミダゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4-[4-(1H-ピラゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4-{4-[5-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-[4-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾル-2-イル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4-[4-(2-チエニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-([1, 1'-ビフェニル] -4-イルオキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4-[4-(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-{4-[1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェノキシ} -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4-[4-(1-{ [2-(2-エトキシエトキシ) エトキシ] メチル } シクロプロピル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 5-{4-[4-(1-{ [2-(2-エトキシエトキシ) エトキシ] メチル } シクロプロピル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル} -1, 3, 4-オキサジアゾル-2-アミン、
- 4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4- (4- {2- [2- (2-エトキシエトキシ) エトキシ] -1, 1-ジフルオロエチル} フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -6- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) オキシ] メチル} -2- [(メチルアミノ) カルボニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イウム、
- 4- (4-ブロモフェノキシ) -6- { [(2, 2-ジメチルプロパノイル) オキシ] メチル} -2- [(メチルアミノ) カルボニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イウム、
- 2- (アミノカルボニル) -4- (4-クロロフェノキシ) -6- { [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] メチル} チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イウム、 10
- 4- (ベンジルオキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、4- [(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロベンゾイル) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N⁴ - (4-クロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2, 4-ジカルボキサミド、
- [4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] メタノール、
- 4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルバルデヒド、 20
- 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルバルデヒドオキシム、
- 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルバルデヒドO-メチルオキシム、
- 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-エタノンO-メチルオキシム、
- 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-エタノンO-メチルオキシム、
- 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-エタノンオキシム、 30
- 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-エタノンオキシム、
- 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-プロパノン、
- 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-プロパノンオキシム、
- 2- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -N-メトキシ-N-メチル-2-オキソアセトアミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボニトリル、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N'-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシミダミド、 40
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N'-シアノチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシミダミド、
- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] (2-ニトロフェニル) メタノール、
- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] (2-ニトロフェニル) メタノン、
- (2-アミノフェニル) [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] メタノン、
- (2-アミノフェニル) [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン 50

- 2 - イル] メタノール、
 [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] (3 - ニトロフェニル) メタノール、
 (3 - アミノフェニル) [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] メタノール、
 (3 - アミノフェニル) [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] メタノール、
 4 - (4 - ブロモフェノキシ) - 2 - ビニルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン、
 1 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1 ,
 2 - エタンジオール、
 1 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1 ,
 2 - エタンジオール、
 [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] メタンアミン、
 [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] メチルカルバメート、
 N - { [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] メチル } 尿素、
 (E) - 3 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 2 - プロペンアミド、
 (E) - 3 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - N - メチル - 2 - プロペンアミド、
 3 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 2 ,
 3 - ジヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イルアミン、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イルホルムアミド、
 N - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] 尿素、
 N - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - N ' - メチルチオ尿素、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - メチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - スルホンアミド、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - スルホンアミド、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - スルホンアミド、
 4 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] フェノール、
 3 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] アニリン、
 4 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] アニリン、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン、
 6 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 3 - ピリジンアミン、
 5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 2 - ピリジンアミン、
 5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1 ,
 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - アミン、
 5 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1 ,

- 3, 4-オキサジアゾル-2-イルアミン、
 5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-アミン、
 5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-1, 3, 4-チアジアゾル-2-アミン、
 4-(4-クロロフェノキシ)-2-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン、
 5-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル}-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-アミン、
 4-(4-クロロフェノキシ)-2-[5-(メチルスルファニル)-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル]チエノ[2, 3-c]ピリジン、
 4-(4-クロロフェノキシ)-2-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾル-5-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン、
 5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-アミン、
 4-(4-クロロフェノキシ)-2-[5-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル]チエノ[2, 3-c]ピリジン、
 5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾル-3-アミン、
 5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-N-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-アミン、
 4-(4-クロロフェノキシ)-2-(1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン、
 2-(1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン、
 3-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-アミン、
 2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン
 メチル-2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-1, 3-チアゾル-4-カルボキシレート、
 2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-1, 3-チアゾル-4-カルボキサミド、
 tert-ブチル-2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-1, 3-チアゾル-4-カルバメート、
 2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-1, 3-チアゾル-4-アミン、
 4-クロロ-3-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-4-クロロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N, 3-ジメチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-3-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 tert-ブチル-2-(アミノカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
 N-メチル-4-(4-トルイジノ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロアニリノ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキ

10

20

30

40

50

サミド、
 N-メチル-4-(4-モルホリニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、 10
 7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-7-クロロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-7-クロロ-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、 20
 7-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N, 7-ジメチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-7-メトキシチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチル-7-(メチルアミノ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(E)-2-フェニルエテニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、 30
 4-(4-クロロフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3-クロロフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3-アミノフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3, 5-ジクロロフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(2, 4-ジクロロフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド 40
 、
 4-(3, 4-ジクロロフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 、
 4-(2, 4-ジフルオロフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-フルオロフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、及び
 4-(4-ブロモフェノキシ)-5-クロロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

からなる群から選択される請求の範囲第6項に記載の化合物。

【請求項 8】

E、F 及び Y は炭素であり、G は窒素または $N^+ - O^-$ であり、Z は $S(O)_t$ である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 エチル 4-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
 メチル 6-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシレート、及び
 メチル 3-アミノ-6-クロロチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシレート
 からなる群から選択される請求の範囲第 8 項に記載の化合物。

【請求項 10】

E、F 及び Z は炭素であり、G は窒素または $N^+ - O^-$ であり、Y は $S(O)_t$ である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

7-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドである請求の範囲第 10 項に記載の化合物。

【請求項 12】

F、G 及び Y は炭素であり、E は窒素または $N^+ - O^-$ であり、Z は $S(O)_t$ である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

2-ブromo-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボニトリル、
 4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、及び
 4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボニトリル
 からなる群から選択される請求の範囲第 12 項に記載の化合物。

【請求項 14】

E 及び G は炭素であり、F 及び Y は独立して窒素または $N^+ - O^-$ であり、Z は $S(O)_t$ である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

メチル 7-(4-メチルフェノキシ)[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
 7-(4-メチルフェノキシ)[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド、及び
 N-メチル-7-(4-メチルフェノキシ)[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
 からなる群から選択される請求の範囲第 14 項に記載の化合物。

【請求項 16】

E 及び G は炭素であり、F は窒素または $N^+ - O^-$ であり、Y 及び Z は窒素である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

G 及び Y は炭素であり、E 及び F は独立して窒素または $N^+ - O^-$ であり、Z は $S(O)_t$ である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

_t である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

E、G 及び Z は炭素であり、F は窒素または $N^+ - O^-$ であり、Y は $S(O)_t$ である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

E 及び G は炭素であり、F は窒素または $N^+ - O^-$ であり、Y は窒素であり、Z は酸素である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

E、G 及び Y は炭素であり、F は窒素または $N^+ - O^-$ であり、Z は O である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 21】

4- (4-クロロフェノキシ) フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、及び 4- (4-クロロフェノキシ) フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボチオアミドからなる群から選択される請求の範囲第 20 項に記載の化合物。

【請求項 22】

メチル 2- [(6-エチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) チオ] アセテート、

6-エチル-4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-d] ピリミジン、

6-エチル-4- (2-ピリジニルチオ) チエノ [2, 3-d] ピリミジン、

6-エチル-4- [(2-メチルエチル) チオ] チエノ [2, 3-d] ピリミジン、

6-エチル-4- [(フェニルメチル) チオ] チエノ [2, 3-d] ピリミジン、

6-エチル-4- [(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) チオ] チエノ [2, 3-d] ピリミジン、

エチル 6-エチル-4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボキシレート、

6-エチル-N- (フェニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン、

6-エチル-N- (5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン、

4- [(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) チオ] -6-エチル-2- (フェニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン、

4-クロロ-6-エチル-2- (フェニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン、

4- [(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) チオ] -6-エチル-2- (フェニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン、

7-メチル-4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [3, 2-d] ピリミジン、

7-メチル-4- [(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) チオ] チエノ [3, 2-d] ピリミジン、

7-メチル-4- [[5- (メチルチオ) -1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル] チオ] チエノ [3, 2-d] ピリミジン、

4- [(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) チオ] -7-メチルチエノ [3, 2-d] ピリミジン、

7-メチル-N- [4- (メチルチオ) フェニル] チエノ [3, 2-d] ピリミジン-7-アミン、

7-メチル-4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-カルボキサミド、

メチル 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、

4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸、

4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (2-ピリジニルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

50

4-[(4-クロロフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メトキシ-N-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メトキシ-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-(4-クロロフェニル)-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサリデヒド、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサリデヒドO-メチルオキシム、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサリデヒドO-(フェニルメチル)オキシム、
 2-[[[4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イルメチレン]アミノ]オキシ]酢酸、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサリデヒドO-フェニルオキシム、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサリデヒドオキシム、
 2-[[[4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イルメチレン]アミノ]オキシ]アセトアミド、
 (E)-3-[[[4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-2-プロペンアミド、
 1-[4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]エタノン、
 2-ベンゾイル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン、
 2-エチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン、
 1-[4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]エタノンオキシム、
 N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド、
 N^2 -4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イルカルボニル]- N^6 -[(ニトロアミノ)イミノメチル]-L-リシンメチルエステル、
 N-(アミノイミノメチル)-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボチオアミド、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン、
 メチル4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
 4-[(2-アミノ-2-オキソエチル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(4-ブロモフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(フェニルチオ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4- [(2-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [(3-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [(3, 4-ジメチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [(3, 5-ジメチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [(2, 4-ジメチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [(2-メチル-3-フラニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [[(4-クロロフェニル)メチル]チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [(3, 4-ジクロロフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [(4-メトキシフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (シクロヘキシルチオ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [(4-メチルフェニル)チオ]-N- [3-(4-モルホリル)プロピル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロメチルアセテート塩、
- 4- [(4-メチルフェニル)スルフィニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- メチル4- [(4-メチルフェニル)スルフィニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
- 4- (4-メチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- メチル4- (4-メチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
- 4- (4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- メチル4- (4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
- 4- [4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-オクチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4-(1-メチルエチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (2-プロモ-4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-エチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-エテニルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [2-(2-プロペニル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド1-オキシド、
- 4- [3-(ペンタデシル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-tert-ブチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-クロロ-3-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-メトキシフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 エチル 3- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] ベンゾエート、
 4-フェノキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-フルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3, 5-ジメチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3-クロロ-4-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-ヨードフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4- (メトキシメチル) フェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 2- (アミノカルボニル) - 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジニウムヨウ化物、
 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸、
 N- (4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -O- (3-テトラヒドロフラニル) カルバメート、
 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-メタノール、
 (E) - 3- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -2-プロペン酸、
 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサリデヒド、
 (E) - 3- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -2-プロペンアミド、
 4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 4-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 N-メチル-4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-フェニルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4-フェニルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 4- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (5-ホルミル-2-フラニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 エチル 4- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] ベンゾエート、

10

20

30

40

50

- 4- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] 安息香酸、
- 4- (1-フェニルエテニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- メチル 4- (1-フェニルエテニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
- 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-メタノール、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N, N-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N, N-ジエチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N-シクロプロピルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピロリジン、
- 1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペリジン、
- 4- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] モルホリン、
- 1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-メチルピペラジン、
- 1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-フェニルピペラジン、
- 1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4- (フェニルメチル) ピペラジン、
- 1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4- (2-ピリジニル) ピペラジン、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N- (2-ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -N- (1-メチルエチル) -1-ピペラジンアセトアミドトリフルオロアセテート塩、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [1- (ヒドロキシメチル) エチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [1, 1-ビス (ヒドロキシメチル) エチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (D, L) -4- (4-クロロフェノキシ) -N- (2-ヒドロキシプロピル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [2- (4-モルホリニル) エチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-スルホンアミド、
- 4- (4-モルホリニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド N-オキシド、
- メチル (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 N-オキシド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -2- (2-メトキシフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、
- 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

4- (4-クロロフェノキシ) - 3-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4- (4-クロロフェノキシ) - 3-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 3-アミノ-4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 3-アミノ-4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 3-アミノ-4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサン酸、
 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-b] ピリジン、
 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-クロロ-N- (4-クロロフェニル) チエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキサミド、
 エチル 4- [(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) チオ] チエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキシレート、
 7- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 6- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキシレート、
 メチル 3-アミノ-6-クロロチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキシレート、
 2-ブromo-4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [3, 2-c] ピリジン、
 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボニトリル、
 4- (4-メチルフェノキシ) チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-メチルフェノキシ) チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボニトリル、
 7- (4-メチルフェノキシ) [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 7- (4-メチルフェノキシ) [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボチオアミド、
 4- (4-クロロフェノキシ) -N-エチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-クロロフェノキシ) -N- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-ブromoフェノキシ) -N- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N- (2-クロロエチル) -4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-ブromoフェノキシ) -N- (2-ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (2-ブromo-4-クロロフェノキシ) -N- (2-ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N- (2-ヒドロキシエチル) -4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N- (2-アミノエチル) -4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4- (4-クロロフェノキシ) -N-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド、
- 4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド、
- 4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、 10
- N- (2-アミノ-2-オキソエチル) -4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N- (2-アミノ-2-オキソエチル) -4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (2S) - (2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) -3-ヒドロキシプロパン酸、
- N- [(1S) -2-アミノ-1- (ヒドロキシメチル) -2-オキソエチル] -4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (2R) -2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) -3-ヒドロキシプロパン酸、 20
- (2R) -2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) プロパン酸、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [(1R) -1-メチル-2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (2S) -2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) プロパン酸、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [(1S) -1-メチル-2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [(1R) -1- (ヒドロキシメチル) -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 30
- 、
- 4- (4-クロロフェノキシ) -N- [(1S) -1- (ヒドロキシメチル) -2- (メチルアミノ) -2-オキソエチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 、
- 4- (3-ピリジニルオキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-ブロモフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-ブロモフェノキシ) -N, N-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N, N-ジメチル-4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 40
- 4- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (3-フルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (2, 3-ジフルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (2, 3-ジフルオロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3-フルオロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4- (2, 3, 4-トリフルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (2, 3, 4-トリフルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N, N-ジメチル-4- (4-ビニルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-シアノフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-シアノフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-アミノフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [4- (アセチルアミノ) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4- [4- (4-モルホリニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [4- (ヒドロキシメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [4- (ヒドロキシメチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [4- (メトキシメチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- {4- [(2-メトキシエトキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- {4- [(2-メトキシエトキシ) メチル] フェノキシ} -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4- { [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] メチル} フェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4- { [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] メチル} フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- {4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4- {4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- { [2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ} ベンジル 2-フロエート、
 4- [4- ({ [(2R, 4R, 5S, 6R) -4, 5-ジヒドロキシー-6- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] オキシ} メチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-アセチルフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [4- (4-モルホリニルカルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4- [4- (4-モルホリニルカルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-

10

20

30

40

50

- c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-({[2-(4-モルホリニル) エチル] アミノ} カルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-({[2-(4-モルホリニル) エチル] アミノ} カルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[(E) -3-(4-モルホリニル) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-((E) -3-{ [2-(4-モルホリニル) エチル] アミノ} -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-((E) -3-{ [2-(4-モルホリニル) エチル] アミノ} -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-{ (E) -3-[(2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ] -3-オキソ-1-プロペニル} フェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-{ (E) -3-[(2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ] -3-オキソ-1-プロペニル} フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-((E) -3-{ [2-(1H-イミダゾル-4-イル) エチル] アミノ} -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[(E) -3-({[2-[ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル} アミノ) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[(E) -3-({[2-[ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル} アミノ) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(1H-イミダゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(1H-ピラゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-{4-[5-(トリフルオロメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾル-2-イル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(2-チエニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-([1, 1'-ビフェニル] -4-イルオキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-{4-[1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェノキシ} -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(1-{ [2-(2-エトキシエトキシ) エトキシ] メチル} シクロプロピル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 5-{4-[4-(1-{ [2-(2-エトキシエトキシ) エトキシ] メチル} シクロプロピル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル} -1, 3, 4-オキサ

ジアゾル-2-アミン、

4-[4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(4-{2-[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]-1,1-ジフルオロエチル}フェノキシ)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(4-クロロフェノキシ)-6-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル}-2-[(メチルアミノ)カルボニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イウム、

4-(4-ブロモフェノキシ)-6-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル}-2-[(メチルアミノ)カルボニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イウム、 10

2-(アミノカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)-6-{[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル}チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イウム、

4-(ベンジルオキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(クロロベンゾイル)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

N⁴-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2,4-ジカルボキサミド、 20

[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノール、

4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルバルデヒド、

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルバルデヒドオキシム、

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルバルデヒドO-メチルオキシム、

1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1-エタノンO-メチルオキシム、

1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1-エタノンO-メチルオキシム、 30

1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1-エタノンオキシム、

1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1-エタノンオキシム、

1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1-プロパノン、

1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1-プロパノンオキシム、

2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-N-メトキシ-N-メチル-2-オキソアセトアミド、 40

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニトリル、

4-(4-クロロフェノキシ)-N'-ヒドロキシチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシミダミド、

4-(4-クロロフェノキシ)-N'-シアノチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシミダミド、

[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル](2-ニトロフェニル)メタノール、

[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル](2-ニトロフェニル)メタノン、 50

(2-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン
 -2-イル] メタノン、
 (2-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン
 -2-イル] メタノール、
 [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] (3-ニト
 ロフェニル) メタノール、
 (3-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン
 -2-イル] メタノン、
 (3-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン
 -2-イル] メタノール、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-2-ビニルチエノ [2, 3-c] ピリジン、
 1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]-1,
 2-エタンジオール、
 1-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]-1,
 2-エタンジオール、
 [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] メタンアミ
 ン、
 [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] メチルカル
 バメート、
 N-{[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] メチ
 ル} 尿素、
 (E)-3-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル
]-2-プロペンアミド、
 (E)-3-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル
]-N-メチル-2-プロペンアミド、
 3-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]-2,
 3-ジヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イルアミン、
 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イルホルムアミド、
 N-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] 尿素、
 N-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]-N'
 -メチルチオ尿素、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-スルホ
 ンアミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)チエノ [2, 3
 -c] ピリジン-2-スルホンアミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ [2, 3-c] ピ
 リジン-2-スルホンアミド、
 4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] フェノ
 ール、
 3-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] アニリ
 ン、
 4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] アニリ
 ン、
 4-(4-クロロフェノキシ)-2-(5-ニトロ-2-ピリジニル)チエノ [2, 3-c]
 ピリジン、
 6-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]-3-
 ピリジンアミン、
 5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]-2-
 ピリジンアミン、

10

20

30

40

50

5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1,
 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - アミン、
 5 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1,
 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イルアミン、
 5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 4 H
 - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - アミン、
 5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1,
 3, 4 - チアジアゾル - 2 - アミン、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 3 -
 イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン、
 5 - {4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3 - c] ピリジン -
 2 - イル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - アミン、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - [5 - (メチルスルファニル) - 1, 3, 4 - オキ
 サジアゾル - 2 - イル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - (2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾル
 - 5 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン、
 5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 4 -
 メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 3 - アミン、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキ
 サジアゾル - 3 - イル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン、
 5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1,
 2, 4 - オキサジアゾル - 3 - アミン、
 5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - N -
 メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾル - 2 - アミン、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - (1, 2, 4 - オキサジアゾル - 3 - イル) チエノ
 [2, 3 - c] ピリジン、
 2 - (1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フ
 ェノキシ] チエノ [2, 3 - c] ピリジン、
 3 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1,
 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - アミン、
 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) - 4 - [4 - (トリフルオ
 ロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3 - c] ピリジン、
 メチル 2 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル]
 - 1, 3 - チアゾル - 4 - カルボキシレート、
 2 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1,
 3 - チアゾル - 4 - カルボキサミド、
 t e r t - ブチル 2 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン -
 2 - イル] - 1, 3 - チアゾル - 4 - イルカルバメート、
 2 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1,
 3 - チアゾル - 4 - アミン、
 4 - クロロ - 3 - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 3 - アミノ - 4 - クロロチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N, 3 - ジメチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 -
 カルボキサミド、
 4 - (4 - ブロモフェノキシ) - 3 - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボ
 キサミド、
 7 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン
 - 2 - カルボキサミド、
 t e r t - ブチル 2 - (アミノカルボニル) - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2
 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボキシレート、

10

20

30

40

50

N-メチル-4-(4-トリイジノ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロアニリノ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-(4-モルホリニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-7-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-7-クロロ-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N, 7-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-7-メトキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチル-7-(メチルアミノ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-7-(4-メチルフェノキシ) [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボチオアミド、
 4-[(E)-2-フェニルエテニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3-クロロフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3-アミノフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3, 5-ジクロロフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(2, 4-ジクロロフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

4- (3, 4-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
4- (2, 4-ジフルオロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
4- (4-フルオロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、及び
4- (4-ブロモフェノキシ) -5-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
からなる群から選択される化合物。

【請求項 23】

10

請求の範囲第1項に記載の化合物を有効量投与することからなる再灌流障害及び炎症性疾患の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は炎症性疾患の治療に有用な化合物、前記化合物を含有する医薬組成物、及び哺乳動物における炎症の抑制方法に関する。

【0002】

(発明の背景)

炎症は、流体及び血漿タンパク質の血管透過性及び滲出の増加を伴う血管拡張を含む一連の事象により生ずる。こうした血管完全性の崩壊は炎症細胞の浸潤の前またはそれと同時に起こる。初期病巣部位で発生した炎症性メディエーターは炎症細胞を障害部位に補充するように働く。前記メディエーター (IL-8、MCP-1、MIP-1 及び RANTES のようなケモカイン、補体断片及び脂質メディエーター) は白血球走化性活性を有し、炎症細胞を炎症病巣に引き寄せる。循環白血球を炎症部位に局在化させる前記走化性メディエーターは、細胞を正確な位置で血管内皮を横断させる必要がある。この白血球の補充は、細胞接着と呼ばれるプロセスを伴う。

20

【0003】

細胞接着は、まず白血球を血管内皮の特定領域に接着させ、その後内皮バリアーを炎症組織に移動させる調節された一連のステップを介して起こる (Springer, T. A., Traffic Signals for Lymphocyte Recirculation and Leukocyte Emigration: The Multistep Paradigm, Cell, 76:301-314 (1994)、Lawrence, M. B. 及び Springer, T. A., Leukocytes' Roll on a Selectin at Physiologic Flow Rates: Distinction from and Prerequisite for Adhesion Through Integrins, Cell, 65:859-873 (1991)、von Adrian, U., Chambers, J. D., McEnvoy, L. M., Bargatze, R. F., Arfors, K. E. 及び Butcher, E. C., Two-Step Model of Leukocyte-Endothelial Cell Interactions in Inflammation, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:7538-7542 (1991)、及び Ley, K., Gaehdgens, P., Fennie, C., Singer, M. S., Lasky, L. H. 及び Rosen, S. D., Lectin-Like Cell Adhesion Molecule 1 Mediates Rolling in Mesenteric Venules in vivo, Blood, 77:2553-2555 (1991))。前記諸ステップは、循環白血球の表面及び血管内皮細胞で発現するインテグリン、Ig 超遺伝子ファミリー及びセレクチンのような接着分子ファミリーにより媒介される。第1ステップでは、白血球は炎症領域中の血管内皮細胞ライニングに沿ってローリングする。このローリングステップは、白血球表面オリ

30

40

50

ゴサッカライド（例えば、シアリル化ルイス-X抗原（Slex））と炎症領域における内皮細胞の表面で発現するセレクトイン分子の相互作用により媒介される。セレクトイン分子は通常内皮細胞の表面では発現しないが、TNF- α やインターロイキン-1のような炎症メディエーターの作用により誘導される。ローリングにより、炎症領域での循環白血球の速度が低下し、細胞は内皮細胞により確実に接着することができる。このような確実な接着は、ローリング白血球の表面上に存在するインテグリン分子と内皮細胞の表面上のカウンター受容体Igスーパーファミリー分子の相互作用により達成される。Igスーパーファミリー分子またはCAM（細胞接着分子）は正常な血管内皮細胞では発現しないかまたは低レベルでしか発現しない。セレクトインのようなCAMはTNF- α やIL-1のような炎症メディエーターの作用により誘導される。接着プロセスの最終事象は内皮細胞バリエーを介する白血球の血管外遊出及び炎症部位への走化性勾配に沿った白血球の遊走である。この遊出は、低アビジチー状態から高アビジチー状態への白血球インテグリンの変換により媒介される。接着プロセスは、血管内皮細胞の表面でのセレクトイン及びCAMの誘導発現に依存して、ローリング及び白血球の血管内皮への確実な接着を媒介する。

10

【0004】

e-セレクトイン及びCAMの誘導発現は転写因子NFkBにより媒介される。NFkBは300個のアミノ酸Relドメインを含むモノマーから作られるダイマー転写因子のファミリーである。これらの因子はDNAに結合し、相互に相互作用し、IkBと称されるインヒビター分子に結合する（Verma, I. M., Stevenson, J. K., Schwarz, E. M., Antwerp, D. V. 及び Miyamoto, S., Rel/NF1B/IkB Family: Intimate Tales of Association and Dissociation, Genes Dev., 9: 2723-2735 (1995)、及び Baldwin, A. S., The NFkB and IkB Proteins: New Discoveries and Insights, Annu. Rev. Immunol., 14: 649-681 (1996)）。NFkBはIkBと複合化した細胞質中に見られる。NFkBの活性化は、TNF- α 、IL-1やリポポリサッカライドのような炎症メディエーターに応答して起こる。NFkBの活性化には、IkBのリン酸化、次いでIkB分子のユビキチン化、次いでプロテゾームによる分解を要する。IkBとの結合からNFkBが放出されると、ダイマーは特定DNA配列に関連し得る核に移行する。e-セレクトイン遺伝子及びCAMはコード領域の上流にNFkB認識配列を含む。転写複合体中の他のタンパク質と作用するDNA結合NFkBは、転写因子により制御されるものの中でe-セレクトイン及びCAM遺伝子の発現を指向する。

20

30

【0005】

本発明は、VCAM-1に対してe-セレクトイン及びICAM-1の発現を抑制する化合物を開示する。前記化合物は接着細胞の発現に起因する疾患の治療または予防のために有用である。前記疾患には、白血球輸送が役割を果たす疾患、特に急性及び慢性の炎症性疾患、自己免疫疾患、腫瘍転移、同種移植片拒絶及び再灌流障害が含まれる。

【0006】

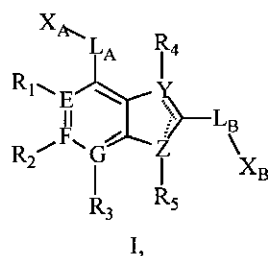
（発明の要旨）

40

本発明の1態様として、構造式I：

【0007】

【化3】



I,

50

を有する化合物、またはその医薬的に許容され得る塩またはプロドラッグを開示する。上記式中、記号

【0008】

【化4】

は単結合または二重結合を表し、ただし1つの結合が二重結合のとき隣接結合は単結合であり；

E、F及びGは独立して

10

- (1) 炭素、
- (2) 窒素、及び
- (3) $N^+ - O^-$

から選択され、ただしE、F及びGの少なくとも1つは窒素または $N^+ - O^-$ であり且つE、FまたはGの少なくとも1つは炭素であり；

Y及びZは独立して

- (1) 炭素、
- (2) 窒素、
- (3) 酸素、及び
- (4) $S(O)_t$ (ここで、tは0～2である)

20

から選択され、ただしY及びZの少なくとも1つは炭素以外であり；

L_A は

- (1) 共有結合、
- (2) $-O-$ 、
- (3) $-S(O)_t-$ 、
- (4) $-NR_6-$ {式中、 R_6 は (a) 水素、(b) 任意に (i) アリール及び (ii) 炭素数3～10のシクロアルキルから独立して選択される1～2個の置換基で置換された炭素数1～10のアルキル、(c) アルキル部分が1～10個の炭素原子を有するアルカノイル、及び (d) 炭素数3～10のシクロアルキルから選択される}、

(5) $-C(W)-$ {式中、Wは (a) O及び (b) Sから選択される}、及び (6) アルケニレン

30

から選択され；

X_A は

- (1) ハロ、
- (2) 任意に (a) オキソ、(b) 炭素数3～10のシクロアルキル、(c) $-CO_2R_7$ {式中、 R_7 は (i) 水素及び (ii) 任意にアリール及び炭素数3～10のシクロアルキルから独立して選択される1～2個の置換基で置換された炭素数1～10のアルキルから選択される}、(d) $-NR_8R_9$ {式中、 R_8 及び R_9 は独立して (i) 水素、(ii) 任意に $-OH$ 、アリール、ヘテロ環、炭素数3～10のシクロアルキル及び $-NR_AR_B$ (式中、 R_A 及び R_B は独立して水素及び任意に $-OH$ から選択される1～2個の置換基で置換された炭素数1～6のアルキルから選択される) から独立して選択される1～2個の置換基で置換された炭素数1～6のアルキル、(iii) アルキル部分が1～10個の炭素原子を有するアルカノイル、(iv) 炭素数3～10のシクロアルキル、(v) アルコキシ、(vi) 炭素数1～6のアルキル及びハロから独立して選択される1～2個の置換基で置換されたヘテロ環及び (vii) 炭素数1～6のアルキル及びハロから独立して選択される1～2個の置換基で置換されたアリールから選択される}、(e) $-C(W)R_{10}$ {式中、Wは前記と同義であり、 R_{10} は (i) 水素、(ii) 任意にアリール及び炭素数3～10のシクロアルキルから独立して選択される1～2個の置換基で置換された炭素数1～10のアルキル、(iii) $-NR_8R_9$ 及び (iv) $-OR_7$ から選択される}、(f) $-OH$ 、(g) アリール、及び (h) ヘテロ環から独立して選択さ

50

れる 1～3 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルキルであって、前記 (g) 及び (h) は任意に (i) 炭素数 1～20 のアルキル、(ii) $-NR_8R_9$ 、(iii) 炭素数 1～10 のアルコキシ、(iv) 炭素数 1～10 のチオアルコキシ、(v) ハロ、(vi) 炭素数 1～3 のペルフルオロアルキル、(vii) 炭素数 2～10 のアルケニル、(viii) 任意に炭素数 1～10 のアルコキシ及び $-OH$ から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルキル、(ix) $-CO_2R_7$ 、(x) アリール及び (xi) $-CHO$ から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換され得、

(3) 炭素数 3～10 のシクロアルキル、

(4) アリール、

(5) ヘテロ環、

10

前記 (4) 及び (5) は任意に (a) 炭素数 1～20 のアルキル、(b) (i) $-OR_{11}$ {式中、 R_{11} は水素、 $-C(W)R_{12}$ (式中、 R_{12} は炭素数 1～10 のアルキル、炭素数 3～10 のシクロアルキル、アリール及びヘテロ環から選択される)、並びに $-OH$ 及び任意に $-OH$ から選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～6 のアルキルから独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されたヘテロ環から選択される}、

(ii) 任意にアルコキシ及びアルコシアルコキシから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルコキシ、(iii) 炭素数 3～10 のスピロアルキル及び (iv) ハロから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルキル、(c) 任意に (i) アルコキシ及び (ii) アルコシアルコキシから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルコキシ、(d) 炭素数 1～10 のチオアルコキシ、(e) ハロ、(f) 炭素数 1～3 のペルフルオロアルキル、(g) 任意に (i) $-C(W)R_{10}$ 及び (ii) $-C(W)R_{12}$ から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 2～10 のアルケニル、(h) $-CO_2R_7$ 、(i) $-NR_8R_9$ 、(j) アリール、(k) $-C(W)R_{12}$ 、(l) $-CHO$ 、(m) $-C(O)NR_8R_9$ 、(n) CN 、(o) 任意に (i) 炭素数 1～10 のアルキル及び (ii) 炭素数 1～3 のペルフルオロアルキルから独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されたヘテロ環、(p) $-C(W)R_{10}$ 、(q) エチレンジオキシ、及び (r) $-OCF_3$ から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換され得、

20

(6) $-OR_7$

(7) 水素、及び

(8) $-NR_8R_9$

30

から選択され；

L_B は

(1) 共有結合、

(2) $-O-$ 、

(3) $-S(O)_t-$ 、

(4) $-NR_6-$

(5) $-C(W)-$ 、及び

(6) $-C(=NR_{13})-$ {式中、 R_{13} は (a) 水素、(b) $-NO_2$ 、(c) $-CN$ 、及び (d) $-OR_{14}$ (式中、 R_{14} は (i) 水素、(ii) アリール及び (iii) 任意にアリール及び $-C(O)R_{15}$ (式中、 R_{15} は水素、 $-OH$ 、アルコキシ及び $NR_A R_B$ から選択される) から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された炭素数 1～10 のアルキルから選択される) から選択される}

40

から選択され；

X_B は

(1) 水素、

(2) 任意に (a) $-CO_2R_7$ 、(b) $-NR_8R_9$ 、(c) $-C(W)NR_8R_9$ 、

(d) ヘテロ環、(e) 任意に (i) 炭素数 1～10 のアルキル、(ii) $-NO_2$ 及び (iii) $-NR_A R_B$ から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されたアリール、

(f) $-OR_{16}$ (式中、 R_{16} は (i) 水素及び (ii) $-C(W)NR_A R_B$ から

50

選択される)、及び (g) $-NR_A C(W) NR_8 R_9$ から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換された炭素数 1~10 のアルキル、

(3) 任意に (a) $-C(W) NR_A R_B$ 、(b) $-CO_2 R_7$ 、及び (c) ヘテロ環から独立して選択される 1~2 個の置換基で置換された炭素数 2~6 のアルケニル、

(4) $-NR_{17} R_{18}$ {式中、 R_{17} 及び R_{18} は独立して (a) 水素、(b) 任意に (i) $-OH$ 、(ii) $-C(W) R_{10}$ 、(iii) $-NR_A C(=NR_{13}) NR_B R_{19}$ (式中、 R_A 、 R_B 及び R_{13} は前記と同義であり、 R_{19} は水素、炭素数 1~10 のアルキル及び $-NO_2$ から選択される)、(iv) ヘテロ環、(v) アリール、(vi) ハロ及び (vii) $-NR_A R_B$ から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換された炭素数 1~10 のアルキル、(c) アルコキシ、(d) 任意に (i) ハロ、(ii) 炭素数 1~10 のアルキル、(iii) 炭素数 1~10 のアルコキシ及び (iv) 炭素数 1~3 のペルフルオロアルキルから独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されたアリール、(e) ヘテロ環、(f) $-NR_A R_B$ 、(g) $-C(O) R_{20}$ (式中、 R_{20} は (i) 水素、(ii) 炭素数 1~10 のアルキル、(iii) $-OR_{12}$ 及び (iv) $-NR_A R_B$ から選択される)、(h) 炭素数 3~10 のシクロアルキル、及び (i) $-OH$ から選択される}、

(5) アルコキシ、

(6) $-OH$ 、

(7) $-NR_A C(=NR_{13}) NR_B R_{19}$ 、

(8) $-C(W) NR_8 R_9$ 、

(9) アリール、

(10) ヘテロ環、

前記 (9) 及び (10) は任意に (a) ハロ、(b) 任意に (i) ハロ、(ii) 炭素数 1~10 のアルコキシ、(iii) $-NR_A R_B$ 、(iv) $-OH$ 、(v) $-CO_2 R_7$ 、(vi) $-C(W) NR_A R_B$ 及び (vii) アリールから独立して選択される 1~3 個の置換基で置換された炭素数 1~10 のアルキル、(c) $-NR_A R_B$ 、(d) 炭素数 1~10 のアルコキシ、(e) 炭素数 1~10 のチオアルコキシ、(f) 炭素数 1~3 のペルフルオロアルキル、(g) $-OH$ 、(h) $-C(W) NR_8 R_9$ 、(i) $-CO_2 R_7$ 、(j) $-NR_A C(W) OR_{21}$ {式中、 R_A は前記と同義であり、 R_{21} は (i) 任意にアリール及び炭素数 3~10 のシクロアルキルから選択される 1~2 個の置換基で置換された炭素数 1~10 のアルキル、(ii) アリール及び (iii) 炭素数 3~10 のシクロアルキルから選択される}、(k) 炭素数 2~10 のアルケニル、(l) ヘテロ環、(m) アリール、及び (n) $-NO_2$ から独立して選択される 1~5 個の置換基で置換され得、

(11) $-CN$ 、

(12) $-CHO$ 、

(13) ハロ、及び

(14) $-B(OR_A)(OR_B)$

から選択され、ただし R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が水素かまたは存在せず、 $-L_A$ が共有結合且つ $-L_B$ が共有結合のとき、 X_A 及び X_B の 1 つは水素以外であり；
 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は存在しないか、または独立して

(1) 水素、

(2) 任意に (a) $-OC(O) R_{22}$ {式中、 R_{22} は (i) アルキル、(ii) アルコキシ及び (iii) $-NR_A R_B$ から選択される}、(b) アルコキシ、(c) $-OH$ 、(d) $-NR_A R_B$ 、(e) ヘテロ環、及び (f) アリールから独立して選択される 1~2 個の置換基で置換された炭素数 1~6 のアルキル、

(3) $-CO_2 R_7$ 、

(4) $-C(O) NR_A R_B$ 、

(5) $-SR_{23}$ {式中、 R_{23} は (a) 水素、(b) 炭素数 1~6 のアルキル、及び (c) 任意に (i) 炭素数 1~6 のアルキル及び (ii) ハロから独立して選択される 1~

10

20

30

40

50

2 個の置換基で置換されたアリールから選択される}、

(6) $-NR_A R_B$ 、

(7) ハロ、

(8) アルコキシ、

(9) 炭素数 1 ~ 3 のペルフルオロアルキル、

(10) $-OH$ 、及び

(11) ヘテロ環

から選択され、ただし E、F 及び Y が炭素、G が窒素、Z が硫黄、 $-L_A-$ が共有結合且つ X_A がハロのとき、 R_1 は $-CO_2 R_7$ 以外である。

【0009】

10

本発明の別の態様として、式 I を有する化合物を有効量投与することを含む疾患の治療方法を開示する。

【0010】

本発明の更に別の態様として、式 I の化合物を含有する医薬組成物を開示する。

【0011】

(発明の詳細説明)

用語の定義

本明細書中、用語「アルカノイル」はカルボニル基を介して親分子基に結合しているアルキル基を指す。

【0012】

20

本明細書中、用語「アルケニル」はアルケンから水素原子 1 個を除去して誘導される、少なくとも 1 個の炭素-炭素二重結合を含む炭素数 2 ~ 12 の 1 価の直鎖もしくは分枝鎖基を指す。

【0013】

本明細書中、用語「アルケニレン」はアルケンから水素原子 2 個を除去して誘導される、炭素-炭素二重結合を含む炭素数 2 ~ 12 の 2 価の直鎖もしくは分枝鎖基を指す。

【0014】

本明細書中、用語「アルコキシ」は酸素原子を介して親分子基に結合しているアルキル基を指す。

【0015】

30

本明細書中、用語「アルコシアルコキシ」は別のアルコキシを介して親分子基に結合しているアルコキシ基を指す。

【0016】

本明細書中、用語「アルコシカルボニルオキシ」は本明細書に定義するカルボニルオキシ基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するアルコキシ基を指す。

【0017】

本明細書中、用語「アルコシカルボニルオキシメチレン」は本明細書に定義するメチレン基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するアルコシカルボニルオキシ基を指す。

【0018】

40

本明細書中、用語「アルキル」はアルカンから水素原子 1 個を除去して誘導される、炭素数 1 ~ 20 の飽和の直鎖もしくは分枝鎖基を指す。

【0019】

本明細書中、用語「アルキルカルボニル」はカルボニル基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するアルキル基を指す。

【0020】

本明細書中、用語「アルキルカルボニルオキシ」は本明細書に定義するカルボニルオキシ基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するアルキル基を指す。

【0021】

本明細書中、用語「アルキルカルボニルオキシメチレン」は本明細書に定義するメチレン

50

基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するアルキルカルボニルオキシ基を指す。

【0022】

本明細書中、用語「アルキレン」は炭素数1～10の直鎖もしくは分枝鎖炭化水素から誘導される2価の基を指す。アルキレンの代表例には、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 等が含まれるが、これらに限定されない。

【0023】

本明細書中、用語「アミノ」は $-\text{NR}_{80}\text{R}_{81}$ 基（式中、 R_{80} 及び R_{81} は独立して水素及びアルキルから選択される）を指す。

10

【0024】

本明細書中、用語「アミノカルボニル」は本明細書に定義するカルボニル基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するアミノ基を指す。

【0025】

本明細書中、用語「アミノカルボニルオキシ」は本明細書に定義するオキシ基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するアミノカルボニル基を指す。

【0026】

本明細書中、用語「アミノカルボニルオキシメチレン」は本明細書に定義するメチレン基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するアミノカルボニルオキシ基を指す。

20

【0027】

本明細書中、用語「アリール」は1～2個の芳香族環を有する単環式または二環式炭素環系を指す。アリール基はシクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタンまたはシクロペンテン環に融合していてもよい。本発明のアリール基は任意に置換され得る。

【0028】

本明細書中、用語「カルボニル」は $-\text{C}(\text{O})-$ 基を指す。

【0029】

本明細書中、用語「カルボニルオキシ」は本明細書に定義するオキシ基を介して親分子部分に付属している本明細書に定義するカルボニル基を指す。

【0030】

本明細書中、用語「シクロアルキル」はシクロアルカンから水素原子1個を除去して誘導される、炭素数3～12の1価の飽和環式炭化水素基を指す。

30

【0031】

本明細書中、用語「エチレンジオキシ」は $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 基を指し、ここでエチレンジオキシ基の酸素原子は1つの炭素原子を介して親分子部分に結合して5員環を形成するかまたはエチレンジオキシ基の酸素原子は2つの隣接原子を介して親分子部分に結合して6員環を形成する。

【0032】

本明細書中、用語「ハロ」または「ハロゲン」はF、Cl、BrまたはIを指す。

【0033】

本明細書中、用語「ヘテロ環」は窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員環を指す。4～5員環は0～2個の二重結合を有し、6～7員環は0～3個の二重結合を有する。用語「ヘテロ環」には、上記ヘテロ環がアリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環または別の単環式ヘテロ環から独立して選択される1～2個の環に融合した二環式、三環式または四環式基も含まれる。ヘテロ環にはアクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキ

40

50

サゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、
、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリル等が含まれる。

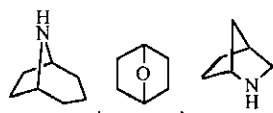
【0034】

ヘテロ環には、単環式ヘテロ環がアルキレン基により橋かけされている架橋二環式基、例えば

10

【0035】

【化5】



等も含まれる。

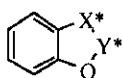
【0036】

ヘテロ環には、式：

【0037】

20

【化6】



〔式中、 X^* は $-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 及び $-O-$ から選択され、 Y^* は $-C(O)-$ 及び $-(C(R''))_v-$ (式中、 R'' は水素または炭素数 1～4 のアルキルであり、 v は 1～3 である) から選択される〕

を有する化合物も含まれる。前記ヘテロ環には、1, 3-ベンゾジオキサリル、1, 4-ベンゾジオキサニル等が含まれる。本発明のヘテロ環は任意に置換され得る。

30

【0038】

本明細書中、用語「オキソ」は $=O$ を指す。

【0039】

本明細書中、用語「オキシ」は $-O-$ を指す。

【0040】

本明細書中、用語「メチレン」は $-CH_2-$ 基を指す。

【0041】

本明細書中、用語「ペルフルオロアルキル」は水素原子がすべてフッ素原子で置換されているアルキル基を指す。

【0042】

40

本明細書中、用語「フェニル」は 1 個の芳香族環を有する単環式炭素環系を指す。前記アリール基はシクロヘキサンまたはシクロペンタン環に融合していてもよい。本発明のフェニル環は任意に置換され得る。

【0043】

本明細書中、用語「医薬的に許容され得るプロドラッグ」は適切な医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしにヒト及び低級動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な薬効／危険比を有し、所期の用途に対して有効である本発明化合物のプロドラッグ並びに可能ならば本発明化合物の双イオン性形態である。

【0044】

本明細書中、用語「プロドラッグ」はインビボで、例えば血中での加水分解により上記式

50

を有する親化合物に迅速に変換される化合物を指す。十分な説明は、いずれも援用により本明細書に含まれるとする T. Higuchi 及び V. Stella, 「新規デリバリー系としてのプロドラッグ (Prodrugs as Novel Delivery Systems)」, A. C. S. Symposium Series の 14 巻及び Edward B. Roche 編, 「薬物設計における生体可逆性担体 (Bioreversible Carriers in Drug Design)」, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987) 発行に記載されている。

【0045】

本明細書中、用語「スピロアルキル」はアルキレン基の 2 個の炭素原子が親分子基の 1 個の炭素原子に結合して炭素数 3～11 の炭素環を形成するアルキレン基を指す。 10

【0046】

本明細書中、用語「互変異性体」は 2 つ以上の構造的に異なる化合物が相互に平衡状態にあるプロトンの分子の 1 つの原子から同一分子の別の原子への移動を指す。

【0047】

本明細書中、用語「チオアルキル」は硫黄原子を介して親分子基に結合しているアルキル基を指す。

【0048】

本発明化合物は、不斉またはキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。本発明化合物は、キラル炭素原子の周りの置換基の配置に応じて記号“R”または“S”で示される。本発明には、各種立体異性体及びその混合物も包含される。立体異性体にはエナンチオマー及びジアステレオマーが含まれ、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は(±)で示される。本発明化合物の各立体異性体は、不斉またはキラル中心を含む市販の出発物質から合成して、またはラセミ混合物を調製後当業者に公知の分割により製造され得る。分割方法の例は、(1)エナンチオマー混合物をキラル助剤に結合し、生じたジアステレオマー混合物を再結晶またはクロマトグラフィーにより分離し、前記助剤から光学的に純粋な生成物を遊離させる方法、または(2)光学エナンチオマーの混合物をキラルクロマトグラフィーカラムを用いて直接分離する方法である。 20

【0049】

本発明化合物には幾何異性体が存在し得る。本発明には、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置または炭素環の周りの置換基の配置により生ずる各種幾何異性体及びその混合物も包含される。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は“Z”または“E”配置で示され、用語“Z”は置換基が炭素-炭素二重結合と同一側にあることを表し、用語“E”は置換基が炭素-炭素二重結合と反対側にあることを表す。炭素環の周りの置換基の配置は“シス”または“トランス”で示され、用語“シス”は置換基が環の面と同一側にあることを表し、用語“トランス”は置換基が環の面と反対側にあることを表す。置換基が環の面と同一側及び反対側に配置されている化合物の混合物を“シス/トランス”と呼ぶ。 30

【0050】

本発明化合物には互変異性体も存在し得る。本発明には、2 つの異なる化合物が互いに平衡状態にある同一原子の 1 つの原子から他の原子へのプロトン移動のために互変異性体が考えられる。 40

【0051】

本発明の化合物には、下記化合物が含まれるが、これらに限定されない。

メチル 2-[(6-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)チオ]アセテート、

6-エチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン、

6-エチル-4-(2-ピリジニルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン、

6-エチル-4-[(2-メチルエチル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン、

6-エチル-4-[(フェニルメチル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン、

6-エチル-4-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ 50

[2, 3-d] ピリミジン、
 エチル 6-エチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート、
 6-エチル-N-(フェニルメチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン、
 6-エチル-N-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン、
 4-[(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]-6-エチル-2-(フェニルメチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン、
 4-クロロ-6-エチル-2-(フェニルメチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン、
 4-[(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]-6-エチル-2-(フェニルメチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン、
 7-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン、
 7-メチル-4-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン、
 7-メチル-4-[[5-(メチルチオ)-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル]チオ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン、
 4-[(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]-7-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン、
 7-メチル-N-[(4-メチルチオ)フェニル]チエノ[3, 2-d]ピリミジン-7-アミン、
 7-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、
 メチル 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(2-ピリジニルチオ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(4-クロロフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メトキシ-N-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メトキシ-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-(4-クロロフェニル)-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサルデヒド、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサルデヒド O-メチルオキシム、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサルデヒド O-(フェニルメチル)オキシム、
 2-[[[4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イルメチレン]アミノ]オキシ]酢酸、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサルデヒド O-フェニルオキシム、
 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサルデヒド O-メチルオキシム、
 2-[[[4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イルメチレン]アミノ]オキシ]アセトアミド、

- (E) - 3 - [[(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 2-プロペンアミド、
- 1 - [4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] エタノン、
- 2-ベンゾイル-4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン、
- 2-エチル-4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン、
- 1 - [4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] エタノンオキシム、
- N - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド、
- N^2 - 4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] - N^6 - [(ニトロアミノ) イミノメチル] - L-リシンメチルエステル、
- N - (アミノイミノメチル) - 4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボチオアミド、
- 4 - [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン、
- メチル 4 - [(2-メトキシ-2-オキソエチル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、
- 4 - [(2-アミノ-2-オキソエチル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(4-ブロモフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - (フェニルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(2-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(3-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(3, 4-ジメチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(3, 5-ジメチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(2, 4-ジメチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(2-メチル-3-フラニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [[(4-クロロフェニル) メチル] チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(3, 4-ジクロロフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(4-メトキシフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - (シクロヘキシルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4 - [(4-メチルフェニル) チオ] - N - [3 - (4-モルホリル) プロピル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロメチルアセテート塩、
- 4 - [(4-メチルフェニル) スルフィニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カル

- ボキサミド、
 メチル 4-[(4-メチルフェニル)スルフィニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
 4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 メチル 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート、
 4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-オクチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(1-メチルエチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-エチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-エテニルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[2-(2-プロベニル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド、
 4-[3-(ペンタデシル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブromoフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-tert-ブチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 エチル 3-[[2-(アミノカルボニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル]オキシ]ベンゾエート、
 4-フェノキシチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3-ブromoフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-フルオロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3, 5-ジメチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(3-クロロ-4-メチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ヨードフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-(メトキシメチル)フェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、
 2-(アミノカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジ

10

20

30

40

50

ニウムヨウ化物、

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸、

N- (4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -O- (3-テトラヒドロフラニル) カルバメート、

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-メタノール、

(E)-3- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -2-プロペン酸、

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサリデヒド、

(E)-3- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -2-プロペンアミド、 10

4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

メチル 4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、

4-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

メチル 4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、

N-メチル-4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 20

4-フェニルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

メチル 4-フェニルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、

4- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (5-ホルミル-2-フラニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

エチル 4- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] ベンゾエート、

4- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] 30

安息香酸、

4- (1-フェニルエテニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

メチル 4- (1-フェニルエテニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート、

4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-メタノール、

4- (4-クロロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-クロロフェノキシ) -N, N-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

4- (4-クロロフェノキシ) -N, N-ジエチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 40

4- (4-クロロフェノキシ) -N-シクロプロピルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピロリジン、

1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペリジン、

4- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] モルホリン、

1- [[4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-メチルピペラジン、 50

- 1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - 4 - フェニルピペラジン、
- 1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - 4 - (フェニルメチル) ピペラジン、
- 1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - 4 - (2 - ピリジニル) ピペラジン、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 4 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - N - (1 - メチルエチル) - 1 - ピペラジンアセトアミドトリフルオロアセテート塩、 10
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - [1 - (ヒドロキシメチル) エチル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - [1, 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- (D, L) - 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - スルホンアミド、 20
- 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- メチル 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート、
- 4 - (4 - モルホリニル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド N - オキシド、
- メチル (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 N - オキシド、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - (2 - メトキシフェニル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン、 30
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- メチル 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - ヒドロキシチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- メチル 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - ヒドロキシチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート、 40
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - (1 - メチルエトキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- 3 - ブロモ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸、
- 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 3 - アミノ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
- メチル 3 - アミノ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート、
- 3 - アミノ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボ 50

ン酸、

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン、

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

エチル4-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

7-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

メチル6-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシレート、

メチル3-アミノ-6-クロロチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキシレート、

6-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

2-ブromo-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン、

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボニトリル、

4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボニトリル、

7-(4-メチルフェノキシ)オキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

メチル7-(4-メチルフェノキシ)オキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキシレート、

7-(4-メチルフェノキシ)[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

メチル7-(4-メチルフェノキシ)[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキシレート、

7-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

メチル7-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-カルボキシレート、

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-d]ピリダジン-2-カルボキサミド、

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-d]ピリダジン-2-カルボン酸、

7-(4-クロロフェノキシ)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

7-(4-クロロフェノキシ)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸、

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボチオアミド、

4-(4-クロロフェノキシ)-N-エチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(4-ブromoフェノキシ)-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

N-(2-クロロエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(4-ブromoフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-(2-ブromo-4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ[2 50

, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ
 [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-(2-アミノエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジ
 ン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カ
 ルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド、
 4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カ
 ルボヒドラジド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カ
 ルボキサミド、
 2-({ [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] カ
 ルボニル} アミノ) 酢酸、
 N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3
 -c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ [2, 3
 -c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-2-({ [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2
 -イル] カルボニル} アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸、
 N-[(1S)-2-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(
 4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-2-({ [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2
 -イル] カルボニル} アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸、
 (2R)-2-({ [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2
 -イル] カルボニル} アミノ)プロパン酸、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)-
 2-オキソエチル]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-2-({ [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2
 -イル] カルボニル} アミノ)プロパン酸、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)-
 2-オキソエチル]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(メ
 チルアミノ)-2-オキソエチル]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミ
 ド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(メ
 チルアミノ)-2-オキソエチル]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミ
 ド、
 4-(3-ピリジニルオキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボ
 キキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-N,N-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-
 カルボキサミド、
 N,N-ジメチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c
] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジ
 ン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カル
 ボキサミド、

- 4- (4-クロロ-3-エチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (3-フルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (2, 3-ジフルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (2, 3-ジフルオロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (3-フルオロフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- (2, 3, 4-トリフルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 10
- 4- (2, 3, 4-トリフルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N, N-ジメチル-4- (4-ビニルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-シアノフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 20
- 4- (4-シアノフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4-アミノフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- (アセチルアミノ) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- (4-モルホリニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- (ヒドロキシメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- (ヒドロキシメチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 30
- 4- [4- (メトキシメチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- {4- [(2-メトキシエトキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- {4- [(2-メトキシエトキシ) メチル] フェノキシ} -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4- { [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] メチル} フェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4- { [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] メチル} フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 40
- 4- {4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- {4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- { [2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ} ベンジル 2-フロエート、
- 4- [4- ({ [(2R, 4R, 5S, 6R) -4, 5-ジヒドロキシー-6- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] オキシ} メチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 50

- 4- (4-アセチルフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- (4-モルホリニルカルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- (4-モルホリニルカルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- ({ [2- (4-モルホリニル) エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- ({ [2- (4-モルホリニル) エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- { 4- [(E) -3- (4-モルホリニル) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ } チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- ((E) -3- { [2- (4-モルホリニル) エチル] アミノ } -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- ((E) -3- { [2- (4-モルホリニル) エチル] アミノ } -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4- { (E) -3- [(2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ] -3-オキソ-1-プロペニル } フェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- (4- { (E) -3- [(2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ] -3-オキソ-1-プロペニル } フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- ((E) -3- { [2- (1H-イミダゾル-4-イル) エチル] アミノ } -3-オキソ-1-プロペニル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- { 4- [(E) -3- ({ 2- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } アミノ) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ } -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- { 4- [(E) -3- ({ 2- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } アミノ) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ } チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- (1H-イミダゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- (1H-ピラゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- (1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- { 4- [5- (トリフルオロメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル] フェノキシ } チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- (4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾル-2-イル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- (2-チエニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イルオキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- N-メチル-4- [4- (1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- { 4- [1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェノキシ } -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
- 4- [4- (1- { [2- (2-エトキシエトキシ) エトキシ] メチル } シクロプロピル

-) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピ
 リジン-2-カルボキサミド、
 5- {4-[4-(1-{[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]メチル}シクロプ
 ロピル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル} -1, 3, 4-オキサ
 ジアゾル-2-アミン、
 4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)フェノキシ] -N-メチルチ
 エノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-{2-[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ] -1, 1-ジフルオロエチ
 ル}フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、 10
 4-(4-クロロフェノキシ) -6- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メ
 チル} -2- [(メチルアミノ)カルボニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イウ
 ム、
 4-(4-ブロモフェノキシ) -6- {[(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メ
 チル} -2- [(メチルアミノ)カルボニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イウ
 ム、
 2-(アミノカルボニル) -4-(4-クロロフェノキシ) -6- {[(イソプロポキシ
 カルボニル)オキシ]メチル}チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イウム、
 4-(ベンジルオキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-[(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]チエノ [2, 3-c] ピリジン- 20
 2-カルボキサミド、
 4-(クロロベンゾイル) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサ
 ミド、
 N⁴ - (4-クロロフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2, 4-ジカルボキサミ
 ド、
 [4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]メタノール
 、
 4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルバルデヒド、
 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルバルデヒドオキ
 シム、 30
 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルバルデヒドO-
 メチルオキシム、
 1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-
 エタノンO-メチルオキシム、
 1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-
 エタノンO-メチルオキシム、
 1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-
 エタノンオキシム、
 1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1- 40
 エタノンオキシム、
 1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-
 プロパノン、
 1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-
 プロパノンオキシム、
 2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -N-
 メトキシ-N-メチル-2-オキソアセトアミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボニトリル、
 4-(4-クロロフェノキシ) -N'-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-
 カルボキシミダミド、
 4-(4-クロロフェノキシ) -N'-シアノチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カル 50

ボキシミダミド、

[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル](2-ニトロフェニル)メタノール、

[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル](2-ニトロフェニル)メタノン、

(2-アミノフェニル)[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノン、

(2-アミノフェニル)[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノール、

[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル](3-ニトロフェニル)メタノール、

(3-アミノフェニル)[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノン、

(3-アミノフェニル)[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノール、

4-(4-ブロモフェノキシ)-2-ビニルチエノ[2,3-c]ピリジン、

1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,2-エタンジオール、

1-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,2-エタンジオール、

[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタンアミン、

[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メチルカルバメート、

N-{[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メチル}尿素、

(E)-3-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-2-プロペンアミド、

(E)-3-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-N-メチル-2-プロペンアミド、

3-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-2,3-ジヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、

3-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-2,3-ジヒドロキシプロパンアミド、

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イルアミン、

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イルホルムアミド、

N-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]尿素、

N-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-N'-メチルチオ尿素、

4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-スルホンアミド、

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-スルホンアミド、

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-スルホンアミド、

4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]フェノール、

3-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]アニリン、

4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]アニリ

ン、

4- (4-クロロフェノキシ) - 2- (5-ニトロ-2-ピリジニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

6- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 3-ピリジンアミン、

5- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 2-ピリジンアミン、

5- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾル-2-アミン、

5- [4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イルアミン、 10

5- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-アミン、

5- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 3, 4-チアジアゾル-2-アミン、

4- (4-クロロフェノキシ) - 2- (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

5- {4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル} - 1, 3, 4-オキサジアゾル-2-アミン、

4- (4-クロロフェノキシ) - 2- [5- (メチルスルファニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル] チエノ [2, 3-c] ピリジン、 20

4- (4-クロロフェノキシ) - 2- (2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾル-5-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

5- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-アミン、

4- (4-クロロフェノキシ) - 2- [5- (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル] チエノ [2, 3-c] ピリジン、

5- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾル-3-アミン、

5- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - N-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-アミン、 30

4- (4-クロロフェノキシ) - 2- (1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

2- (1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル) - 4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン、

3- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 2, 4-オキサジアゾル-5-アミン、

2- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル) - 4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン、

メチル 2- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 3-チアゾル-4-カルボキシレート、 40

2- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 3-チアゾル-4-カルボキサミド、

tert-ブチル 2- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 3-チアゾル-4-イルカルバメート、

2- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] - 1, 3-チアゾル-4-アミン、

4- (4-クロロフェノキシ) - 2- (1, 3-オキサゾル-2-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

4- (4-クロロフェノキシ) - 2- (1H-イミダゾル-2-イル) チエノ [2, 3- 50

- c] ピリジン、
 4-クロロ-3-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-4-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N, 3-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-3-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 tert-ブチル 2-(アミノカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート、
 N-メチル-4-(4-トルイジノ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロアニリノ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-4-(4-モルホリニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-7-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-ブロモフェノキシ)-7-クロロ-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N, 7-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-7-メトキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチル-7-(メチルアミノ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 7-(4-メチルフェノキシ) [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-メチル-7-(4-メチルフェノキシ) [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4-(4-クロロフェノキシ)フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4- (4-クロロフェノキシ) フロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボチオアミド、
 4- [(E)-2-フェニルエテニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-クロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3-クロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-ブロモフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3-アミノフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (3, 5-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 10
 、
 4- (2, 4-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
 、
 4- (3, 4-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
 、
 4- (2, 4-ジフルオロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、
 4- (4-フルオロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド、及び
 4- (4-ブロモフェノキシ) -5-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド。 20

【0052】

生物学的活性の測定

3～7 経代のプールした一次ヒト臍静脈内皮細胞 (H U V E C) (C l o n e t i c s) を 96 ウェルプレート (C o s t a r) においてヒドロコルチゾンの非存在下で C l o n e t i c s E B M / 2 % F B S / E G F / ウシ脳抽出物 / ゲンタマイシン中 100 μ l / ウェル、 5×10^4 / ml の細胞で平板培養した。翌日、本発明化合物を 10 μ l / ウェル培地で添加し、プレートを 37℃ でインキュベートした。化合物を添加してから 24 時間後、10 μ l / ウェル培地の T N F (G i b c o / B R L) を 5 n g / ml の最終濃度まで添加し、細胞を 37℃ で更に 6 時間インキュベートした。次いで、培地を除去し 30
 、プレートを D - P B S (G i b c o / B R L) で 1 回洗浄し、100 μ l / ウェルの D - P B S / 2 % B S A (S i g m a) / 0.01 % アジド中一次抗体 (B e c t o n D i c k i n s o n, C i t y) で処理した。初期濃度 1 m g / ml の一次抗体を以下の希釈で使用した：抗-ELMA-1 1:2000、抗-ICAM-1 1:2000 及び抗-VCAM-1 1:2000。プレートを 4℃ で一晩保存し、D - P B S で 3 回洗浄し、100 μ l / ウェルの二次抗体 (J a c k s o n L a b s)、D - P B S / 2 % B S A 中 1:8000 希釈 H R P - コンジュゲートロバ抗-マウス I g G (H + L) で処理した。プレートを室温で最低 1 時間インキュベートし、D - P B S で 3 回洗浄し、100 μ l / ウェルの o - フェニレンジアミン・2 H C l 試薬で処理した。プレートを約 15 分間展開し、100 μ l / ウェルの 1 N 硫酸で中和した。490 nm で吸光度を測定 40
 した。本発明の代表的な化合物の抑制力価を表 1 に示す。

【0053】

【表 1】

表 1

実施例	CAM ELISA 1 μ Mでの抑制%		
	E-セクチン	ICAM-1	VCAM-1
2	28	35	4
3	37	32	19
16	35	32	19
17	29	30	14
19	79	67	41
20	55	46	26
21	63	55	23
22	64	64	33
32	75	63	41
33	69	60	28
53	70	67	48
54	74	59	33
60	74	71	42
61	82	74	50
79	66	63	38
89	62	64	50
90	47	51	27
95	85	71	61

10

20

30

102	78	68	53
104	78	72	53
110	44	48	39
119	59	61	36
120	72	72	49
135	29	22	34
123	39	31	12
124	18	29	26
125	72	69	44
142			
151	69	73	44
158	61	65	26
159	30	45	13
161	51	58	51
170	66	67	53
171	67	72	50
183	63	69	48
184	52	56	30
187	78	72	54
190C	70	65	37
202	80	68	49
210	64	58	42
217	64	63	42
218	66	64	51
219	62	68	50
220	60	51	32
222	40	42	44
223	34	36	36
224	61	55	41
225	75	78	60
226	77	74	56
227	61	62	44
228	70	68	54
228	67	64	52
229	54	55	46

10

20

30

40

230	56	53	45
233	74	79	62
236	59	59	33
237I	71	77	54
238	46	47	17
249	75	69	61
254	24	28	24
255	67	65	19
259	63	59	57
261	20	16	0
274	65	71	44
275	73	72	64
276	66	61	52
279	30	40	24
280	73	77	69
281	18	25	20
282A	8	15	5
283	39	57	52
284	56	68	45
285	56	65	50
286	54	64	46
287	49	49	27
289	64	62	52
290	42	53	48
294	46	45	24
295	59	56	44
301	44	48	34
303	65	66	33
311	72	77	36
312	64	76	42
313	57	68	39
316	76	68	42
320	64	67	55
325	76	68	42
329	72	62	64
340	18	33	20

10

20

30

40

50

【0054】

従って、本発明化合物は1 μ M以下の力価を有する消炎剤として作用し、よって炎症性疾患を治療するために有用である。

【0055】

医薬組成物及び治療方法

本発明は、本発明化合物を1つ以上の非毒性で医薬的に許容され得る担体と一緒に処方して含有する医薬組成物をも提供する。前記医薬組成物は、固体または液体形態で経口投与するため、非経口注射のためまたは直腸投与のために特に処方され得る。

【0056】

本発明の医薬組成物は、ヒト及び他の動物に対して経口、直腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤または滴剤を用いて）、口腔内に、または口内または鼻内スプレーとして投与され得る。本明細書中、用語「投与」は静注、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下及び動脈内注射及び注入を含めた投与モードを指す。

【0057】

本発明の非経口注射用の医薬組成物は、医薬的に許容され得る滅菌の水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、並びに使用直前に滅菌の注射溶液または分散液に再構成される滅菌粉末からなる。好適な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶剤及びビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）及びその好適な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）、及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が含まれる。コーティング材料（例えば、レシチン）を使用して、分散液の場合には所要の粒径を維持することにより、または界面活性剤を使用することにより適当な流動性が維持され得る。

10

【0058】

前記組成物は保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のような助剤をも含み得る。微生物の作用は、各種抗菌剤及び抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等）を配合することにより防止し得る。糖、塩化ナトリウム等のような等張剤を配合することも望ましい。注入可能な剤型の吸収は吸収を遅らす物質（例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン）を配合することにより遅らすことができる。

20

【0059】

場合により、薬物の効果を延長させるために、薬物の吸収を皮下または筋肉内注射から遅らせることが望ましい。これは、難水溶性の結晶性または非晶質物質の液体懸濁液を使用することにより達成され得る。薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、後者は結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。或いは、非経口投与される剤型の吸収は油性ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁させることにより遅らせる。

【0060】

注射可能なデポ剤は、薬物のマイクロカプセルマトリックスを生物分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド）で形成することにより作成する。薬物対ポリマーの比及び使用する特定ポリマーの種類に依存して、薬物の放出速度をコントロールし得る。他の生物分解性ポリマーの例にはポリ（ α -エステル）及びポリ（無水物）が含まれる。デポ注射可能な組成物は、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロマルジョン中に薬物を捕捉することによっても製造される。

30

【0061】

注射可能な組成物は、例えば細菌保持フィルターを介して濾過することにより、または使用直前に滅菌水または他の滅菌注射媒体に溶解または分散し得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を配合することにより滅菌され得る。

40

【0062】

経口投与用の固体剤型には、カプセル剤、錠剤、ピル剤、散剤及び顆粒剤であり得る。前記の固体剤型では、活性化合物は少なくとも1つの不活性で医薬的に許容され得る賦形剤または担体（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウム）及び／またはa）充填剤または増量剤（例えば、澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸）、b）結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアラビアゴム）、c）湿潤剤（例えば、グリセロール）、d）崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ澱粉、タピオカ澱粉、アルギン酸、ある種のシリケート及び炭酸ナトリウム）、e）溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、f）吸収促進剤（例えば、第4級アンモニウム化合物）、g）湿潤剤

50

(例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール)、h) 吸着剤(例えば、カオリン及びベントナイトクレー)、及び i) 滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム)及びその混合物と混合されている。カプセル剤、錠剤及びピル剤の場合剤型は緩衝剤も含み得る。

【0063】

類似タイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤及び高分子量ポリエチレングリコール等を用いて軟質及び硬質ゼラチンカプセル中のフィラーとして使用され得る。

【0064】

錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、ピル剤及び顆粒剤の固体剤型は、腸溶コーティングや製薬業界で公知の他のコーティングのようなコーティング及び剤皮を用いて製造され得る。前記固体剤型は任意に増白剤を含み、腸管の特定部分に活性化合物のみまたは活性成分を優先的に任意に遅延様式で放出する組成物でもあり得る。使用可能な包埋組成物の例にはポリマー物質及びワックスが含まれる。

【0065】

活性化合物は、適当ならば1つ以上の上記賦形剤を含むマイクロカプセル形態であってもよい。

【0066】

経口投与用の液体剤型には、医薬的に許容され得る乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。前記液体剤型は、活性化合物に加えて、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤のような当業界で通常使用されている不活性希釈剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル及びその混合物を含み得る。

【0067】

不活性希釈剤の他に、経口組成物は助剤、例えば湿潤剤、乳化・懸濁剤、矯味剤、矯臭剤及び香料をも含み得る。

【0068】

懸濁液は、活性化合物に加えて懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微小質セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガント及びその混合物を含み得る。

【0069】

直腸または膣投与用組成物としては、本発明化合物を適当な非刺激性賦形剤または担体、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、または室温で固体であるが体温では液体であり、よって直腸または膣腔中で溶解して活性化合物を放出する座薬ワックスと混合して調製し得る座薬が好ましい。

【0070】

本発明化合物はリポソームの形態でも投与され得る。当業界で公知のように、リポソームは通常リン脂質または他の脂質物質から誘導される。リポソームは、水性媒体中に分散する単膜または多重膜状の水和脂質結晶により形成される。リポソームを形成し得る非毒性で生理学的に許容し得、代謝可能な脂質を使用することができる。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明化合物以外に、安定剤、保存剤、賦形剤等を含み得る。好ましい脂質は天然または合成のリン脂質及びホスファセジルコリン(レシチン)である。

【0071】

リポソームの形成方法は当業界で公知である。例えば、Prescott編、「細胞生物学における方法(Methods in Cell Biology)」、XIV巻、ニューヨーク州ニューヨークに所在のAcademic Press(1976年)発行、p

10

20

30

40

50

． 3 3 以降参照。

【 0 0 7 2 】

本発明化合物は、無機酸または有機酸から誘導される医薬的に許容され得る塩の形態で使用し得る。「医薬的に許容され得る塩」は、適切な医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を生ずることなくヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的な薬効／危険比を有する前記塩を意味する。医薬的に許容され得る塩は当業界で公知である。例えば、S. M. Bergeらが医薬的に許容され得る塩について *Pharmaceutical Sciences*, 66, p. 1 以降 (1977) に詳細に記載している。前記塩は、本発明化合物の最終単離・精製過程中にその場で製造され得、または遊離塩基官能基を適当な酸と反応させて製造され得る。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタノン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、蔞酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、p-トルエンスルホン酸塩及びウンデカン酸塩が含まれるが、これらに限定されない。また、塩基性窒素含有基をハロゲン化低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミル）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ化物）、アリールアルキルハライド（例えば、ベンジル及びフェネチルの臭化物）等のような物質を用いて4級化され得る。こうすると、水または油に溶解または分散し得る生成物が得られる。医薬的に許容され得る酸付加塩を形成するために使用し得る酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸のような無機酸、及びシュウ酸、マレイン酸及びクエン酸のような有機酸が含まれる。

10

20

【 0 0 7 3 】

塩基付加塩は、本発明化合物の最終単離・精製過程中にカルボン酸含有部分を適当な塩基（例えば、医薬的に許容され得る金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩）、アンモニア、または有機の第1級、第2級もしくは第3級アミンと反応させることによりその場で製造され得る。医薬的に許容され得る塩には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属をベースとするカチオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びアルミニウム塩等）、並びに非毒性の第4級アンモニア及びアミンカチオン（例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン等）が含まれるが、これらに限定されない。塩基付加塩を形成するために使用される他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジン等が含まれる。本発明化合物の好ましい塩はリン酸塩、トリス及び酢酸塩である。

30

40

【 0 0 7 4 】

本発明化合物を局所投与するための剤型には散剤、スプレー剤、軟膏剤及び吸入剤が含まれる。活性化合物を無菌条件下で医薬的に許容され得る担体及び所要により保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合する。眼用組成物、眼用軟膏、散剤及び液剤も本発明の範囲に包含される。

【 0 0 7 5 】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の用量は、特定患者、組成物及び投与モードについて所望の治療応答を得るのに有効である活性成分の量が得られるように変更し得る。投与量は、特定化合物の活性、投与経路、治療する症状の重篤度及び治療する患者の状態や病歴に応じて選択される。しかしながら、まず所望の治療効果を得るために必要な量より

50

も少ない量から始め、その後所望の治療効果が得られるまで用量を漸増させることも可能である。

【0076】

哺乳動物患者に経口投与する場合、通常体重1kgあたり約1～約50mg、より好ましくは約5～約20mgの活性化合物を投与する。所望ならば、有効な1日用量を投与のために複数回に分けて、例えば1日に2～4回に分けてもよい。

【0077】

本発明化合物の製造

略語

以下のスキーム及び実施例の記載で使用した略語は次の通りである。

10

BH₃ : ボラン、

BH₃ DMS : ボラン-ジメチルスルフィド複合体、

BINAP : 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、

BF₃ OEt₂ : 三フッ化ボロン-ジエチルエーテル複合体、

n-BuLi : n-ブチルリチウム、

CCl₄ : 四塩化炭素、

CS₂ CO₃ : 炭酸セシウム、

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド、

DIBAL : ジイソブチルアルミニウム水素化物、

20

DME : ジメトキシエタン、

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド、

DMSO : ジメチルスルホキシド、

DIPA : ジイソプロピルエチルアミン、

DPPA : ジフェニルホスホリルアジド、

EDCI または EDC : 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-カルボジイミド塩酸塩、

Et₃N : トリエチルアミン、

ET₂O : ジエチルエーテル、

EtOAc : 酢酸エチル、

30

EtOH : エタノール、

K₂CO₃ : 炭酸カリウム、

LiAlH₄ : 水素化アルミニウムリチウム、

LDA : リチウムジイソプロピルアミド、

MeOH : メタノール、

NaOMe : ナトリウムメトキシド、

NaOH : 水酸化ナトリウム、

HCl : 塩酸、

NMP : 1-メチル-2-ピロリジノン、

H₂/Pd : 水素/白金触媒、

40

iPrOH : イソプロピルアルコール、

PPh₃ : トリフェニルホスフィン、

THF : テトラヒドロフラン、

THP : テトラヒドロピラン、

TFA : トリフルオロ酢酸、

PyBOP : ベンゾトリアゾル-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート。

【0078】

合成方法

本発明の化合物及び方法は、本発明化合物を製造し得る方法を例示する下記スキームに関

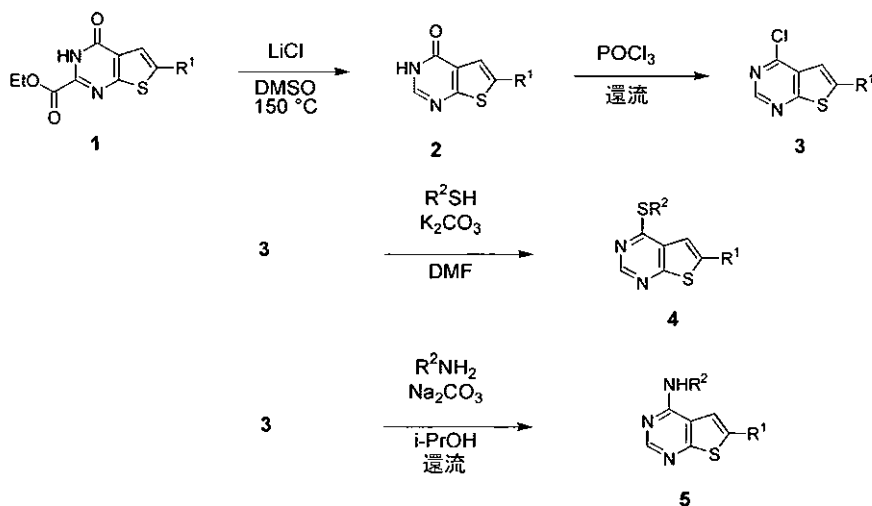
50

連させてより深く理解されるであろう。更に本明細書に記載の引用文献はすべて援用により本明細書に含まれるとする。

【0079】

【化7】

スキーム1



10

20

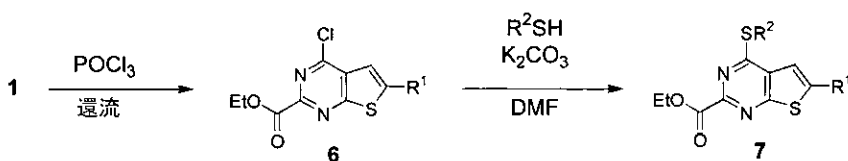
【0080】

スキーム1は公知の方法による一般式1を有するエステルからのチエノ〔2,3-d〕ピリミジンの製造を示す。一般式3を有する4-クロロチエノ〔2,3-d〕ピリミジンをチオールで置換すると一般式4を有する4-チオエーテルが生じ、アミンで置換すると一般式5を有する4-アミノチエノ〔2,3-d〕ピリミジンが生じた。

【0081】

【化8】

スキーム2



30

【0082】

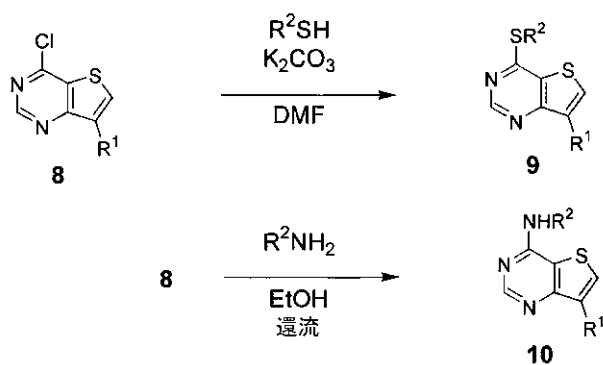
スキーム2は2-カルボキシ置換チエノ〔2,3-d〕ピリミジンの製造を示す。一般式1を有するピリミジンを塩化ホスホリルと反応させると、一般式6を有する4-クロロピリミジンが生じ、次いでこれをチオールで置換すると、一般式7を有するチオエーテルが生じた。

【0083】

【化9】

40

スキーム 3



10

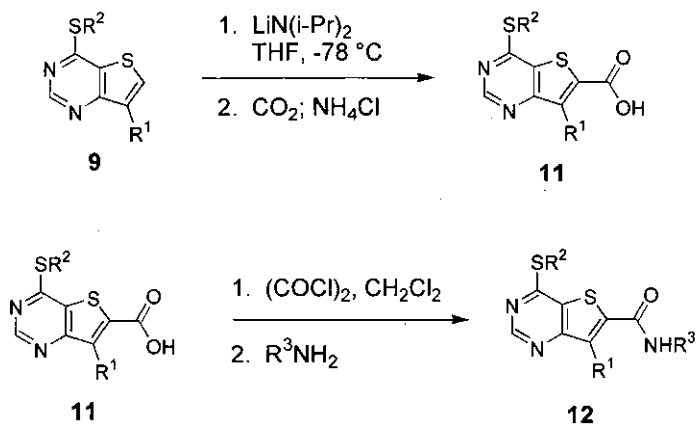
【0084】

スキーム 3 は一般式 8 を有するクロロピリミジンからのチエノ [3, 2-d] ピリミジンの製造を示す。クロリドをチオールで置換すると一般式 9 を有するチオエーテルが生じ、クロリドをアミンで置換すると一般式 10 を有するアミノピリミジンが生じた。

【0085】

【化 10】

スキーム 4



30

【0086】

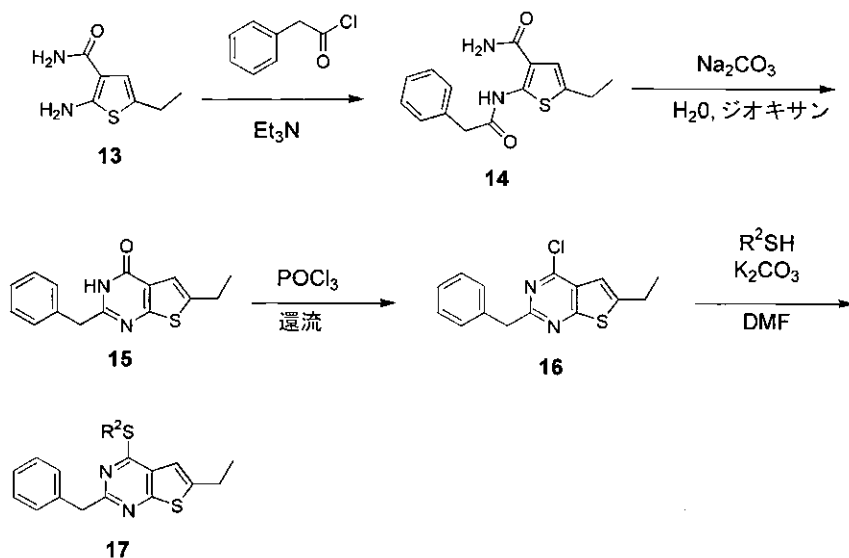
スキーム 4 はチエノ [3, 2-d] ピリミジン上に 2-カルボキサミド基を有するアナログの製造を示す。チオフェノン-2 位を強塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミド）で脱プロトン化し、対応するカルボアニオンを二酸化炭素で処理すると、一般式 11 を有する酸が生じた。この酸を中間体の酸クロリドを経て対応する一般式 12 を有するアミドに変換した。

【0087】

【化 11】

40

スキーム 5



10

【0088】

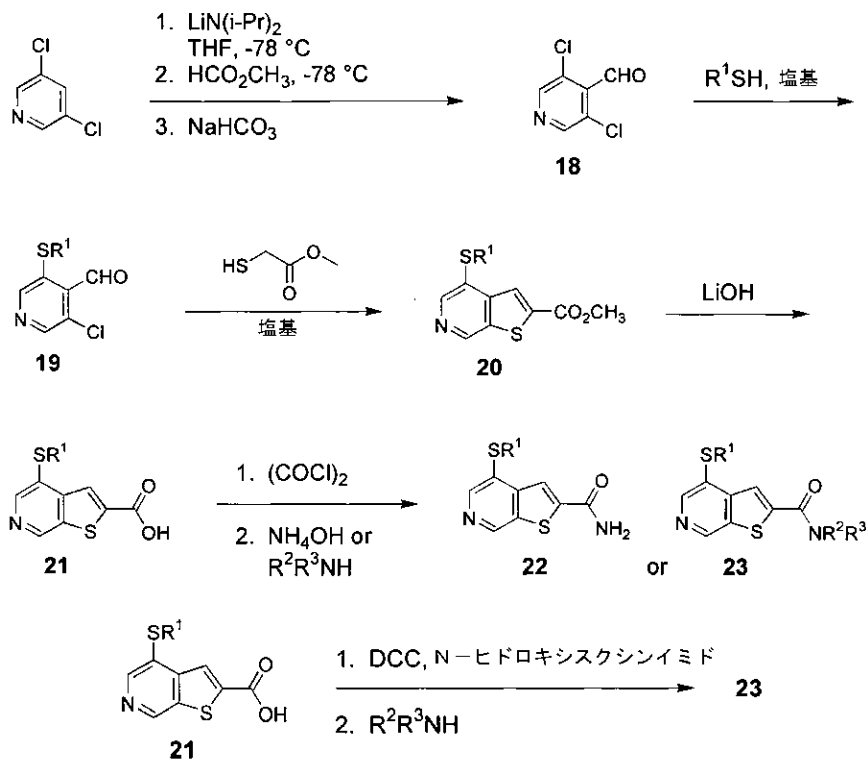
スキーム 5 は 4 位にアルキルチオ基を有する 6-アルキル置換チエノ[2,3-d]ピリミジンの製造を示す。公知の方法を用いて、2-アミノチオフエン 13 をアシル化すると 20

アミド 14 が生じ、これを環化するとチエノピリミジノン 15 が生じた。このピリミジノンを標準的方法によりクロリド 16 に変換し、更にチオエーテル 17 に変換した。

【0089】

【化 12】

スキーム 6



30

40

【0090】

スキーム 6 は 2,4-ジ置換チエノ[2,3-c]ピリジンを製造するための一般的方法を示す。市販されている 3,5-ジクロロピリジンを低温において無水溶媒中で強塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミド）で処理した後ギ酸メチル（または、ジメチルホルムアミド）と反応させると、公知のピリジン-4-カルボキサルデヒド 18 が生じた。

50

10

【化 1 3】

20



40

50

スキーム 7 は一般式 30 を有する 4-エーテル置換チエノピリジンの類似製造法を示す。アルデヒド 18 を塩基性条件（例えば、無水テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド中カリウム *tert*-ブトキシドまたは炭酸セシウム）下でアルコール（ R^1 = 置換もしくは未置換のアリール、ヘテロ環）で置換すると、一般式 24 を有するピリジン-エーテルが生じ、更にメチルチオグリコレートと反応させると、一般式 25 を有する〔2,

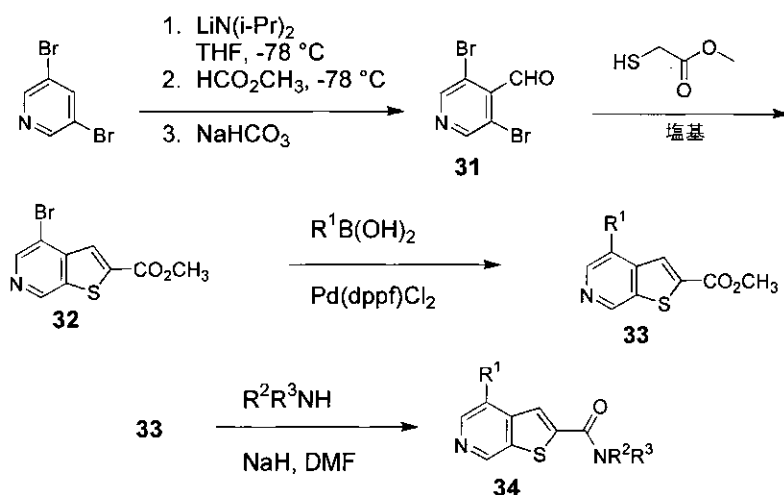
3-c] ピリジンエステルが生じた。このエステルをメタノール性アンモニア溶液中で加熱することにより一般式 26 を有する対応の第 1 級アミドに変換し得る。或いは、一般式 25 を有するエステルを極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはメタノール）中でモノーまたはジー置換アミンと反応させてもよい。一般式 25 を有するエステルを水性メタノールまたはテトラヒドロフラン中で水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムを用いて塩基加水分解することにより一般式 28 を有するカルボン酸に加水分解した。次いで、この酸を、一般式 29 を有する対応の酸クロリドをアミンと反応させることにより一般式 30 を有するアミドに変換した。或いは、酸 30 をアミド 22 または 23 についてスキーム 6 に記載した標準のペプチドカップリング条件によりアミンにカップリングさせた。

【0093】

10

【化 14】

スキーム 8



20

【0094】

スキーム 8 に示すように、4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン 32 を製造するために類似の方法を使用し得る。3, 5-ジブロモピリジンを化合物 18 を製造するためのスキーム 6 に記載の方法によりアルデヒド 31 に変換した。31 を例えば DMF 中炭酸セシウムの存在下でメチルチオグリコレートと反応させると、4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジンエステル 32 が生じた。ブロミド 32 は記載のスズキカップリング方法を用いて一般式 33 を有する 4-アリール、ヘテロ環式、アルキルまたはアルケニル誘導体を製造するための出発物質として使用した。ブロミド 32 を Sonogashira 方法 (Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., Tetrahedron Lett., 4467-70 (1975)) に従って第 3 級アルキンとカップリングすると、アルキニル誘導体 (R^1 = アルキニル) が生じ得る。一般式 33 を有するエステルを 26、27 または 30 についてスキーム 7 に記載した方法により一般式 34 を有するアミドに変換した。

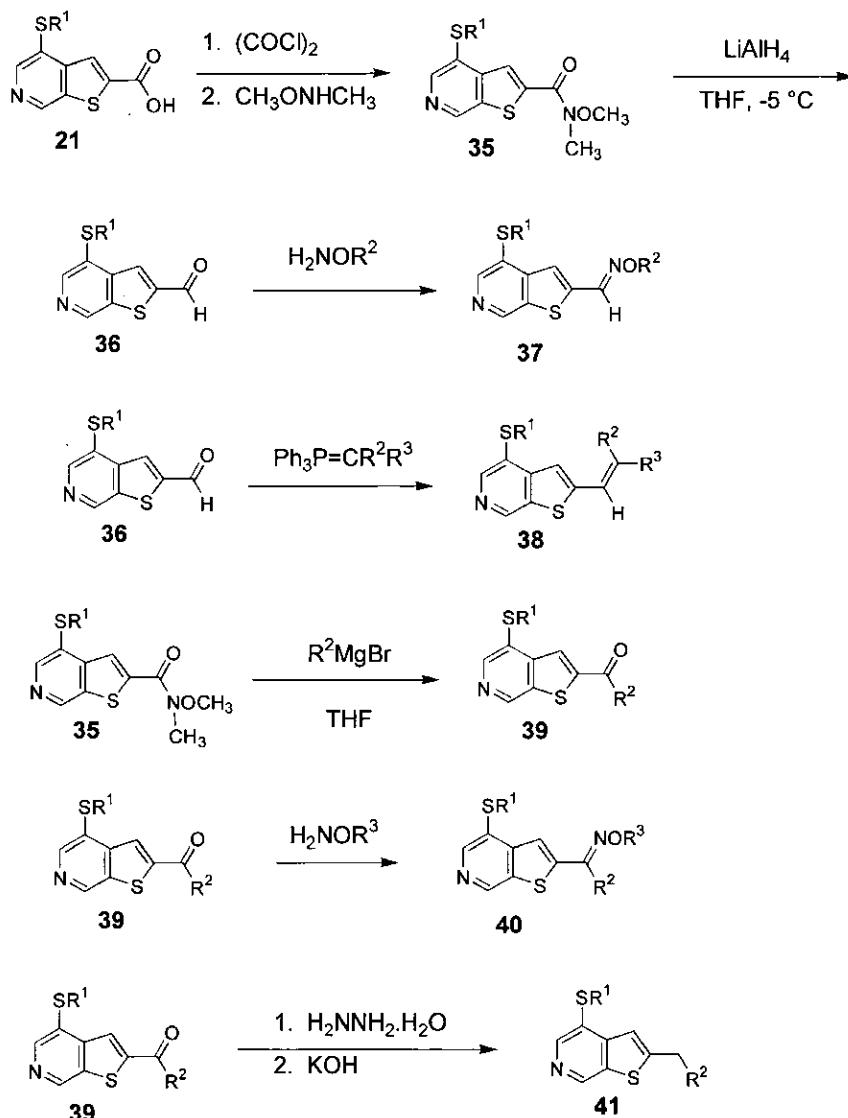
30

40

【0095】

【化 15】

スキーム 9



10

20

30

40

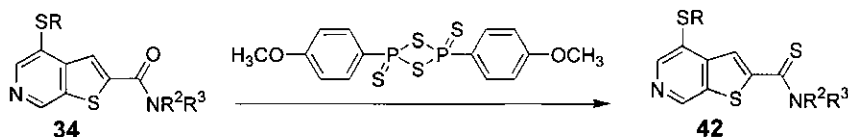
【0096】

スキーム 9 は一般式 21 を有する酸のアルデヒドまたはケトン誘導化合物への変換を示す。例えば、一般式 35 を有する N-メチル-N-メトキシアミドを還元することにより一般式 36 を有するアルデヒドを製造した。また、一般式 35 を有するアミドをグリニヤール試薬と反応させると、一般式 39 を有する非対称ケトンが生じた。一般式 36 を有するアルデヒド及び一般式 39 を有するケトン、ヒドロキシルアミン誘導体との反応により一般式 37 または 40 を有するオキシムを製造するために使用した。一般式 36 を有するアルデヒドをホスホラン（または、ホスホノアセテート塩）と反応させると、一般式 38 を有する 2-アルケニル置換誘導体が生じた。一般式 39 を有するケトンにヒドラジン及び強塩基（例えば、水酸化カリウム）で処理することにより一般式 41 を有する対応のアルカンに還元した。スキーム 7 に示す一般式 28 を有するチエノピリジンエーテルの類似の 2 位誘導体はスキーム 9 に記載の類似の合成ルートに従う。よって、酸 28 は 2 位にアルデヒド、ケトン、オキシム、アルケンまたはアルカン置換基を有する物質に変換され得る。

【0097】

【化 16】

スキーム 10



【0098】

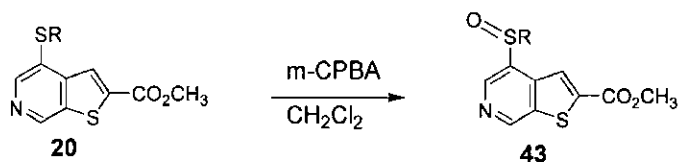
スキーム 10 に示すように、一般式 34 (または、26、27、30) を有するアミドは Lawesson 試薬で処理することにより一般式 42 を有する対応のチオノアミドに変換し得る。

10

【0099】

【化 17】

スキーム 11



【0100】

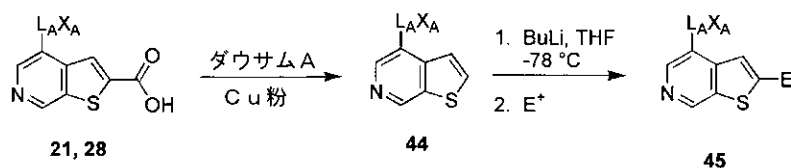
スキーム 11 に示すように、一般式 43 を有する 4-スルホキシドは、一般式 20 を有するチオエテルをコントロール条件下で酸化剤 (例えば、m-クロロペルオキシ安息香酸) と反応させることにより製造した。

20

【0101】

【化 18】

スキーム 12



E⁺ = CO₂, NCCO₂CH₃, RCHO, R₂R₃CO, ClSO₂NR₂, SO₂, RI or RBr, B(OiPr)₃, ClSnR₃, ClSiR₃

30

【0102】

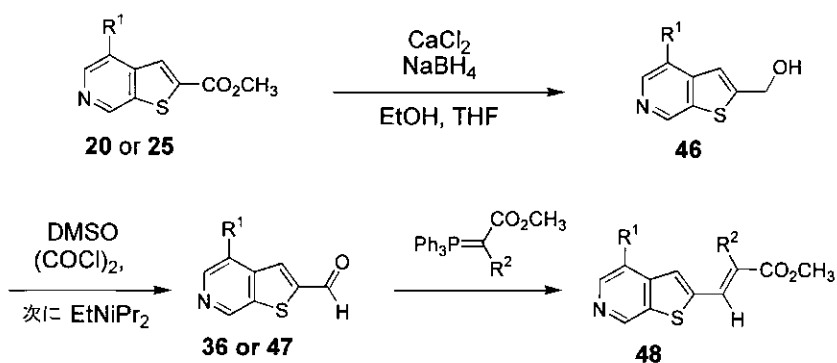
スキーム 12 に示すように、2 位をメタル化した後適当な求電子試薬と反応させることにより一般式 44 を有するチエノピリジンの 2 位に別の官能基を導入した。一般式 21 (L_AX_A = チオアルコキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロ環) を有する酸を (場合により、銅粉の存在下で) 高温で脱カルボキシル化すると、一般式 44 を有する 2-未置換誘導体が生じた。一般式 44 を有する化合物を強有機塩基 (例えば、n-ブチルリチウム) を用いて脱プロトン化した後、標準的方法 (Masakatsu, N., Kazuhiro, N., Ichiro, M., Iwao, W., Chem. Lett., 6, 905-908 (1983)) に従って求電子試薬 (例えば、ボレート、シアノホルメート、アルデヒドまたは塩化トリアルキル錫) と反応させた。

40

【0103】

【化 19】

スキーム 13



10

【0104】

スキーム 13 は一般式 36 または 47 を有する 2-カルボキサルデヒドの別の製造方法を示す。一般式 20 または 25 (R^1 = チオアルコキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロ環) を有するエステルをホウ水素化カルシウムを用いて一般式 46 を有する対応のアルコールに還元した。次いで、このアルコールを Swern 条件を用いてアルデヒドに酸化した。次いで、このアルデヒドをウィッティッヒ試薬 (例えば、ホスホラン) と反応させると、一般式 48 を有するアクリレート誘導体が生じた (Jung, M. E. 及び Kiankarami, M., J. Org. Chem., 63, 2968-2974 (1998))。

20

【0105】

【化 20】

スキーム 14



30

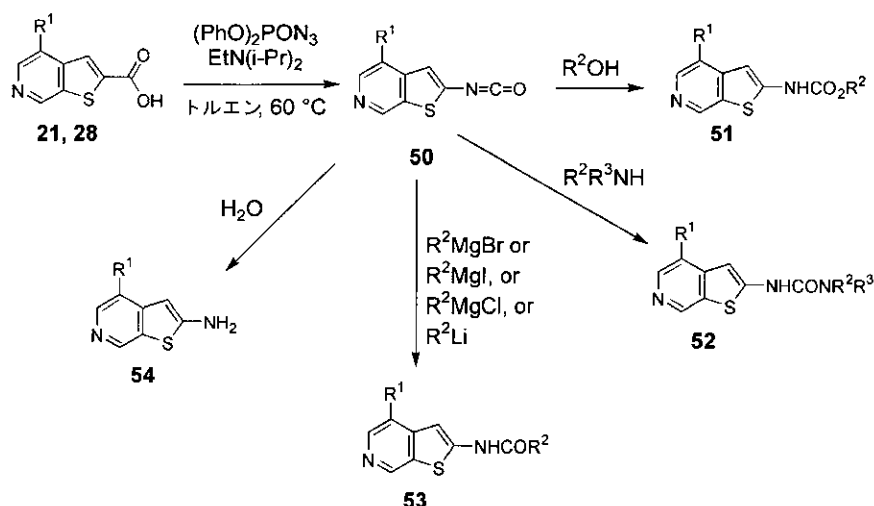
【0106】

スキーム 14 に示すように、一般式 27 または 30 を有するチエノピリジンをヨウ化アルキル (または、臭化アルキルまたはトリフレート) を用いてピリジン窒素上でアルキル化すると、一般式 49 を有するピリジニウム塩が生じた。例えば、R はアルキルカルボニルオキシメチレン、アミノカルボニルオキシメチレン、アルコキシカルボニルオキシメチレンまたはアルキルであり得る。前記誘導体はチエノピリジンアミド 27 または 30 のプロドラッグ形態として使用し得る。

【0107】

【化 21】

スキーム 15



10

【0108】

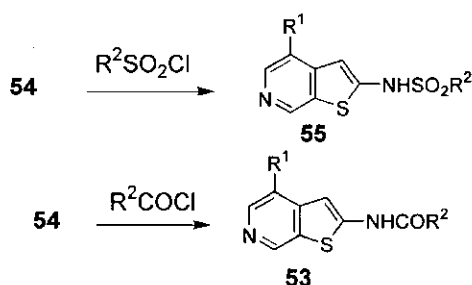
各種の2-アミノチエノ[2,3-c]ピリジン誘導体はスキーム15に示すように一般式21または28 (R^1 はチオアルコキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロ環であり得る) を有する2-カルボン酸から製造し得た。クルチウス転位により、一般式50を有するイソシアネートが生じ、これをアルコール(アルキル、アリール、ヘテロ環またはジアルキルアミノアルキル)と反応させると、一般式51を有するカルバメートが生じた。イソシアネート50をアミン(アンモニア、第1級アルキルまたは第2級アルキル)と反応させると、一般式52を有する尿素が生じ得る。また、50をハロゲン化アルキルまたはアリールマグネシウムまたはアルキルリチウム塩と反応させると、一般式53を有するアミドが生じ得る。イソシアネート50を水性条件下で加水分解すると、一般式54を有する2-アミノ誘導体が生じた。

20

【0109】

【化22】

スキーム 16



30

【0110】

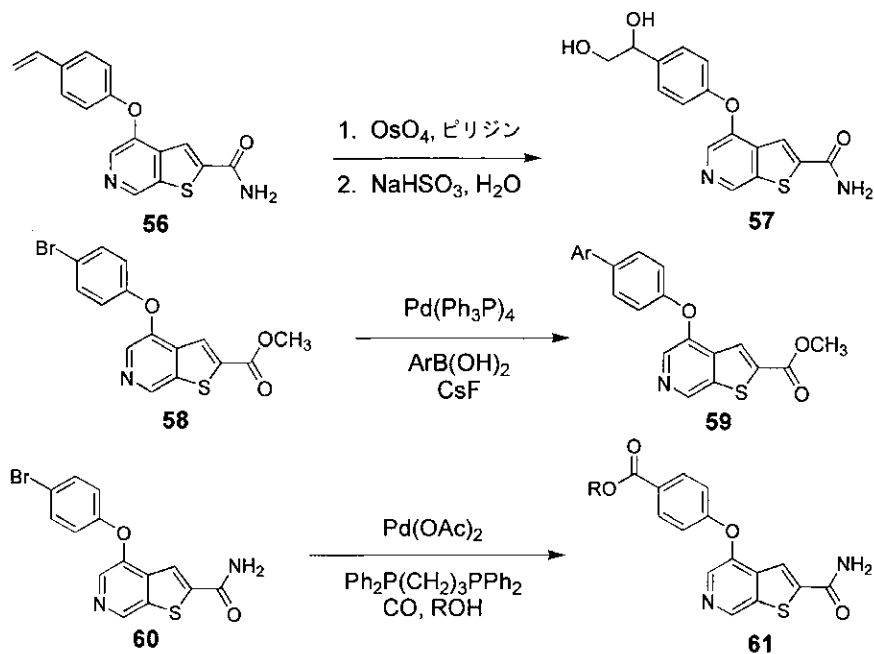
一般式54を有するアミンを適当な求電子試薬と反応させて、この位置を更に誘導体化した。よって、54をアリールまたはアルキルスルホニルクロリド ($\text{R}^2 = \text{アルキル}$ 、アリールまたはヘテロ環) またはスルファモイルクロリド ($\text{R}^2 = \text{NH}_2$ 、モノーまたはジアルキルアミノ) と反応させると、一般式55を有するスルホンアミドが生じた。スキーム16に示すように、アミド誘導体54をアシルクロリド ($\text{R}^2 = \text{アルキル}$ 、ヘテロ環またはアリール) と反応させると、一般式53を有するアミドが生じた。

40

【0111】

【化23】

スキーム 17



10

20

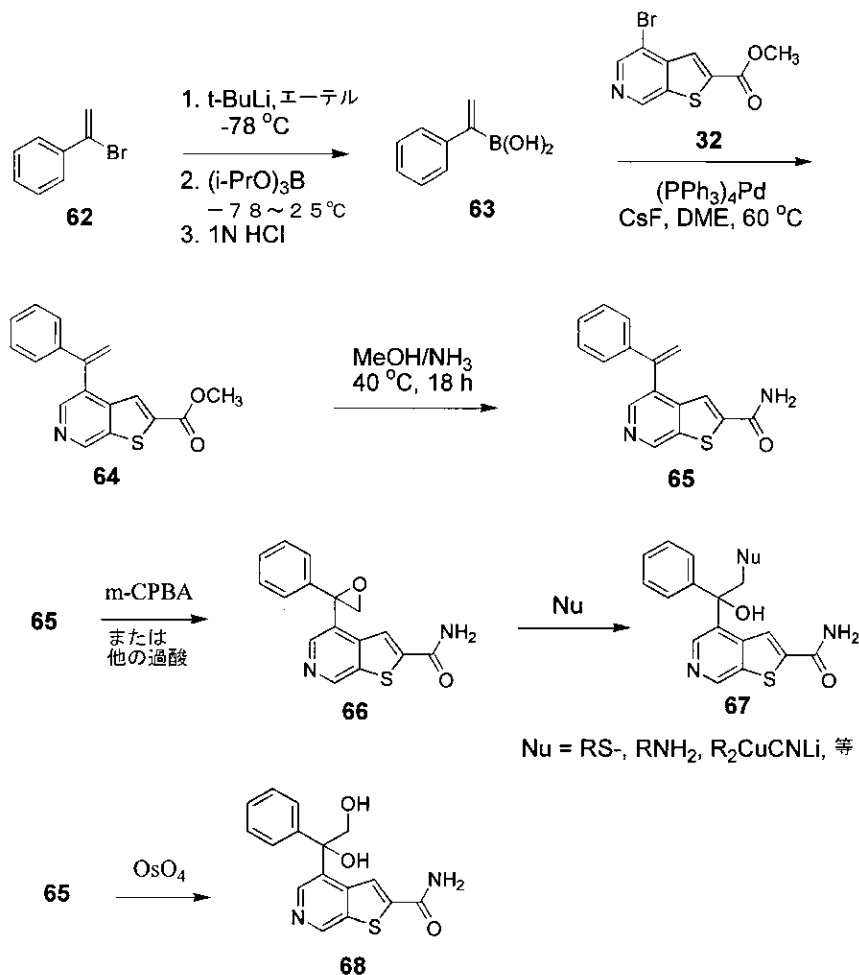
【0112】

スキーム 17 に示すように、チエノ [2, 3-c] ピリジンの 4 位に結合しているアリール環上の官能基を更に反応させることは有利であり得る。例えば、スチリル誘導体 56 を標準的条件下で四酸化オスミウムで処理すると、1, 2-ジオール 57 に変換した。4-(4-ブロモフェノキシ)誘導体 58 をスズキ条件下でパラジウム触媒の存在下でアリールボロン酸で置換させると、一般式 59 を有するビアリール誘導体が生じた。或いは、パラジウム触媒の存在下でアルコキシカルボニル化すると、一般式 61 を有するエステルが効率的に生ずる。

【0113】

【化 24】

スキーム 19



10

20

30

40

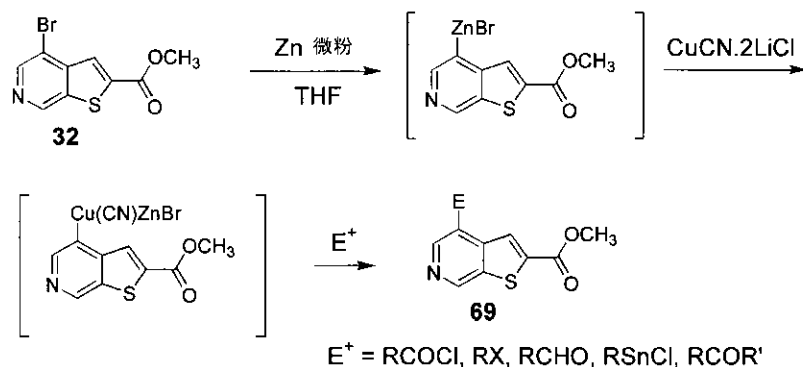
【0114】

スキーム 19 はチエノ [2, 3-c] ピリジンの 4 位を官能化するためのボロン酸誘導体の使用を示す。記載の化学はブロモスチレン 62 に類似の各種アリールオレフィンに対して適用し得る。図示した例では、ブロモスチレン 62 を標準的条件下でボロン酸 63 に変換し、このボロン酸をスズキ条件下で 4-ブロモチエノピリジン 32 にカップリングすると、スチリルアナログ 64 が生じた。エステル 64 を上記した方法 (Miyara, N. 及び Suzuki, A. Chem. Rev., 95, 2457-2463 (1995)) によりアミド 65 に変換した。次いで、オレフィン基をエポキシド 66 に変換し、このエポキシドをエポキシドの低ヒンダード位置で求核試薬と反応させると一般式 67 を有するアナログが生じ得る。或いは、スチリル誘導体 65 は標準的方法によりジオール 68 に変換し得る。

【0115】

【化 25】

スキーム 20



10

【0116】

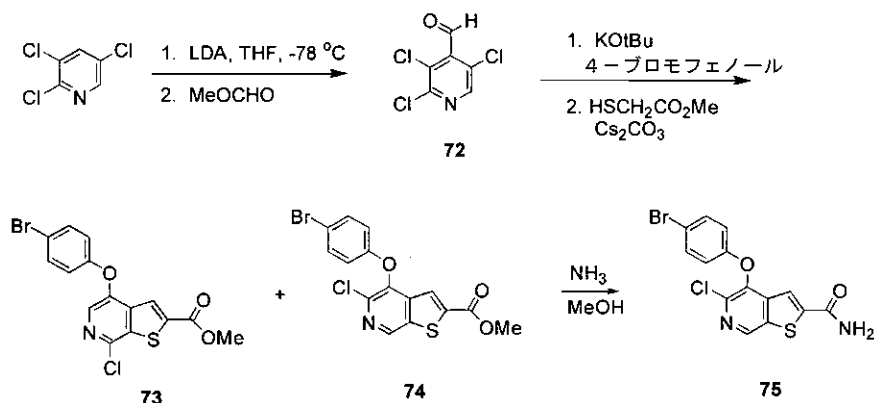
スキーム 20 はチエノ [2, 3-c] ピリジンの 4 位に置換基を導入するための別の方法を示す。プロミド 32 を中間体の臭化亜鉛試薬を用いて対応する銅塩に変換した後、適当な求電子試薬（例えば、酸クロリド、ハロゲン化アルキル、アルデヒド、ケトン）と反応させると、一般式 69 を有する置換化合物が生じ得る（Zhu, L., Wehmeyer, R. M., Riecke, R. D., J. Org. Chem., 56, 1445-1453 (1991)）。

20

【0117】

【化 26】

スキーム 21



30

【0118】

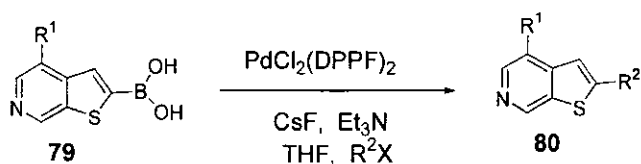
スキーム 21 は、5-クロロアナログ 75 の製造を例として 5-ハロチエノピリジン誘導体の製造を示す。リチウム化 2, 3, 5-トリクロロピリジンをギ酸メチルでホルミル化すると、アルデヒド 72 が生じた。3～5 個の塩素を過剰の 4-ブロモフェノールで置換し、メチルチオグリコレートと反応させると、主要生成物 73 と共に 5-クロロチエノピリジン 74 が低収率で生じた。5-クロロ異性体を圧力管においてメタノール中のアンモニアで処理すると、アミド 75 が生じた。この化学は 4-ブロモフェノールの代わりに各種のフェノールまたはヒドロキシヘテロ環式化合物を用いても適用し得ることに注目すべきである。

40

【0119】

【化 27】

スキーム 22



【0120】

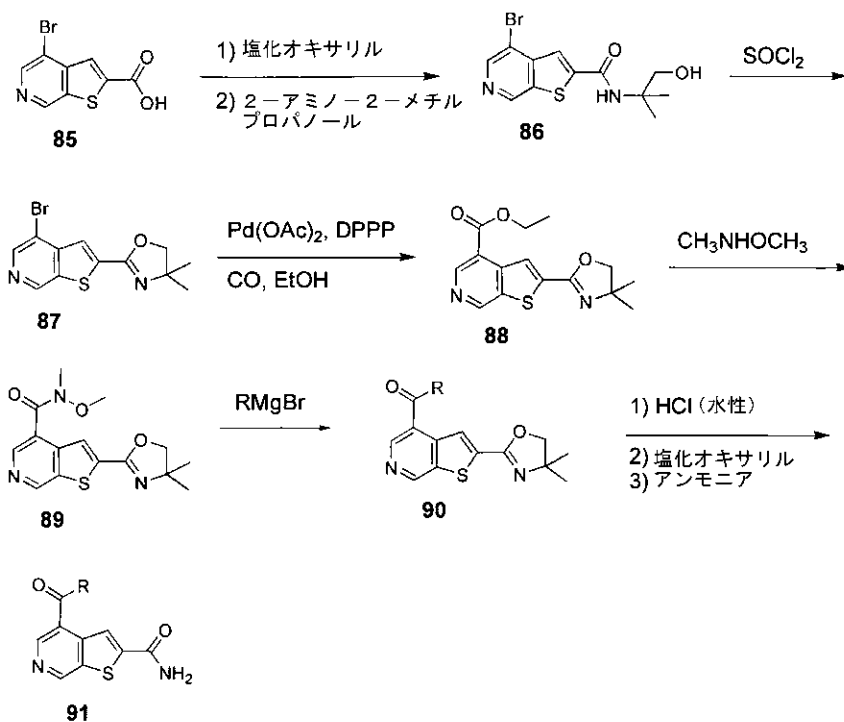
チエノピリジンの2位をスキーム22に示す方法を用いてアリール、ビニル、アセチレンまたはアルキル基で置換した。スキーム12に従って調製した一般式79を有するボロン酸をパラジウム触媒の存在下でアリールハライドにカップリングさせると、一般式80を有する2-アリール誘導体が生じた。

10

【0121】

【化28】

スキーム 23



20

30

【0122】

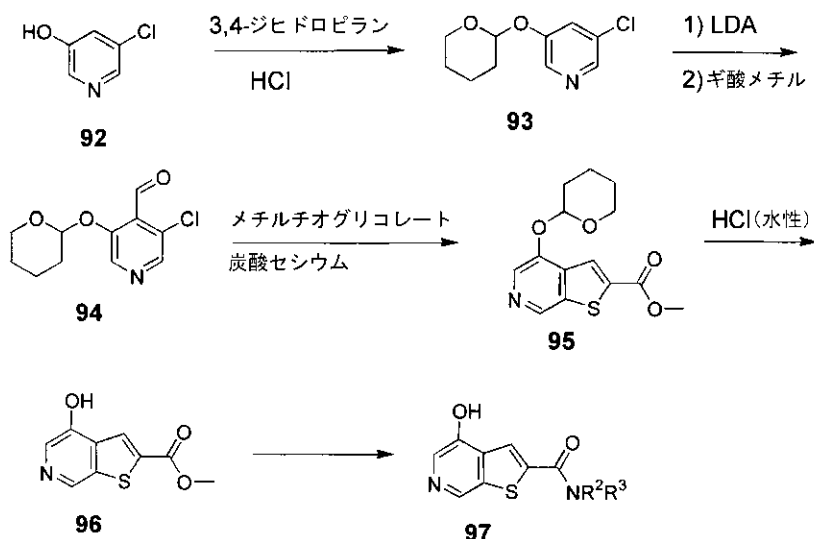
スキーム23はチエノ[2,3-c]ピリジンの4-アシル誘導体の製造を示す。カルボン酸85を酸クロリドを経てアミド86に変換した後ヒドロキシアミド86を塩化チオニル媒介の環化にかけてオキサゾリン87とした(Meyers, A. I., Stoianova, D., J. Org. Chem., 62, 5219-5221 (1997))。87をパラジウム媒介でアルコキシカルボニル化すると。エステル88が生じた(Heck, R. F. ら, J. Org. Chem., 39, 3318 (1974))。エステル88は標準的方法によりWeinrebアミド89に変換し得る。アミド89を適当なグリニヤール試薬と反応させると、所望の一般式90を有する4-アシル生成物が生じた。オキサゾリンを加水分解し、生じたカルボン酸をアミドに変換すると、所望の一般式91を有する生成物が生ずる。

40

【0123】

【化29】

スキーム 2 4



10

【0124】

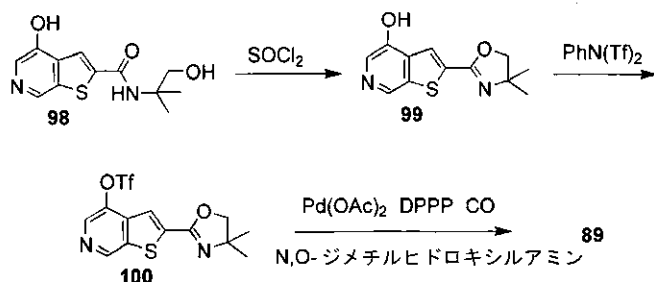
スキーム 2 4 は 4-ヒドロキシ置換チエノ [2, 3-c] ピリジンの製造方法を示す。フェノール 92 を酸性条件下でジヒドロピランと反応させると、テトラヒドロピラニルエーテル 93 が生じる (Grant, H. N. ら, Helv. Chim. Acta, 46, 41 (1963))。93 をリチウム化した後、ギ酸メチルでクエンチすると、アルデヒド 94 が生ずる。ハライドをメチルチオグリコレートで置換した後炭酸セチシムを用いて環化すると、エステル 95 が生ずる。テトラヒドロピラニルエーテルを水性 HCl で除去すると、ヒドロキシピリジン 96 が生じ、これは上記したようにしてアミドに変換し得る。

20

【0125】

【化 30】

スキーム 2 5



30

【0126】

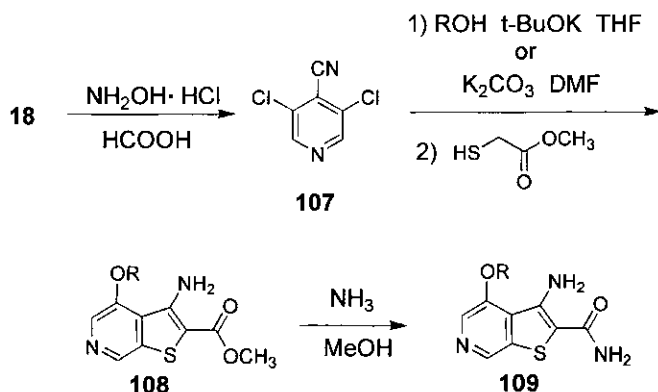
スキーム 2 5 はチエノ [2, 3-c] ピリジンの 4 位へ官能基を導入するための 4-ヒドロキシ基の使用を提案する。2-カルボン酸基をまず (中間体 98 を経て) オキサゾリン 99 として保護した後、ヒドロキシ基を標準的条件によりアリールトリフレート 100 に変換する。次いで、トリフレート 100 をブロミドに関する条件と同様の条件で N-メチル-N-メトキシアミド 89 に変換し得る。4-トリフレート 100 は適当な求核パートナー (例えば、ボロン酸、ボラン、アルキル-またはアリール-亜鉛試薬) との各種遷移金属媒介カップリングにおけるカップリングパートナーとして機能し得ることに注目すべきである。

40

【0127】

【化 31】

スキーム 26



10

【0128】

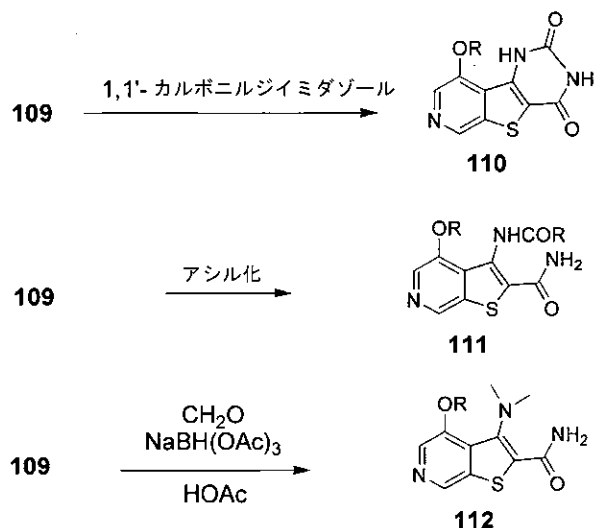
チエノ〔2, 3-c〕ピリジンの3位にアミノ置換基を有する化合物をスキーム26に概説されている方法に従って製造した。アルデヒド18を脱水条件下でヒドロキシルアミンで処理することによりシアノピリジン107に変換した。アルデヒド18が関与する反応と同様にして、シアノピリジン107をフェノール及びメチルチオグリコレートで順次置換すると、一般式108を有する3-アミノチエノ〔2, 3-c〕ピリジンが生じた。次いで、一般式108を有するエステルを標準的方法により一般式109を有するアミドに変換させた。

20

【0129】

【化32】

スキーム 27



30

40

【0130】

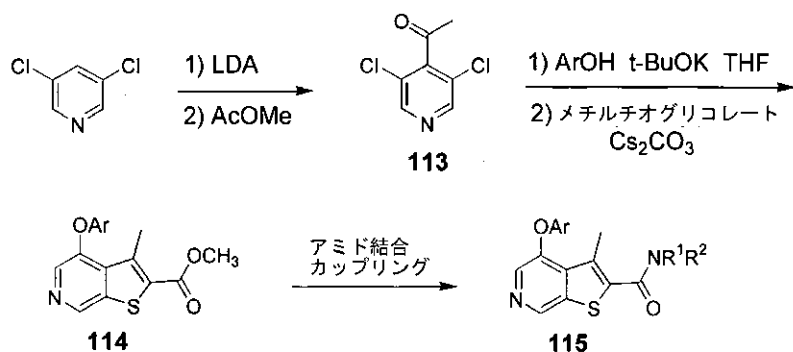
スキーム27は一般式108を有するアミノエステルまたは一般式109を有するアミノアミドから誘導され得る別の誘導体を示す。例えば、一般式109を有するアミノアミドを1, 1'-カルボニルジイミダゾールで処理すると一般式110を有する環状イミドが生じ得る。3-アミノ基をアシル化（例えば、酸クロリドと弱塩基を用いる、またはカルボジイミドを用いる酸とのカップリング）すると、一般式111を有するジアミドが生じた。3-アミノ基をアルデヒド及び還元剤（例えば、トリアセトキシホウ水素化物）を用いて還元条件下でアルキル化すると、一般式112を有するアルキル化アミンが生じ得る。

【0131】

50

【化 3 3】

スキーム 28



10

【0132】

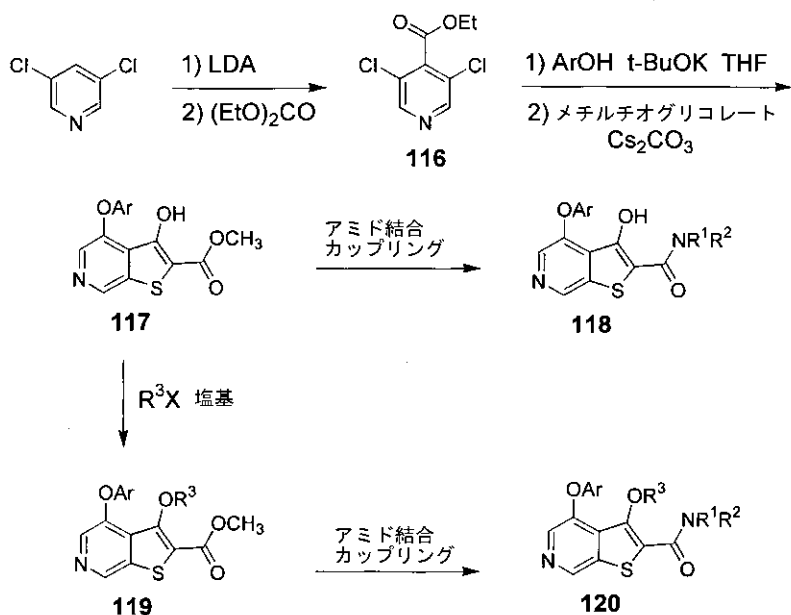
スキーム 28 はチエノ [2, 3-c] ピリジンの 3 位にアルキル置換基を有する化合物の製造を示す。化合物 30 について記載したのと同様の化学を用いて、3, 5-ジクロロピリジンを強塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミド）を用いて脱プロトン化した後アシル化剤（エステル、N-メチル-N-メトキシアミド、アシルピラゾール等）と反応させると、ケトン 113 が生じた。或いは、アニオンをアルデヒド（例えば、アセトアルデヒド）と反応させ、次いで生成物を（例えば、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムを用いて）酸化すると、ケトン 113 が生じ得る。実施例 30 に概説したプロトコルに従って、ジクロロケトン をフェノール及びメチルチオグリコレートと順次反応させると、一般式 114 を有する環状生成物が生じた。一般式 114 を有するエステルは上記したようにして各種誘導体に変換し得る。

20

【0133】

【化 3 4】

スキーム 29



30

40

【0134】

スキーム 29 はチエノ [2, 3-c] ピリジンの 3 位にアルコキシ基を有する誘導体を得るために使用する類似方法を示す。エステル 116 を置換し、環化すると、一般式 117 を有する 3-ヒドロキシアナログが生じた。ヒドロキシ基は未置換のまま残り、一般式 118 を有するアミド（または、他の誘導体）が生じ得る。或いは、一般式 117 を有するヒドロキシエステルを標準的方法によりアルキル化すると、一般式 119 を有する 3-ア

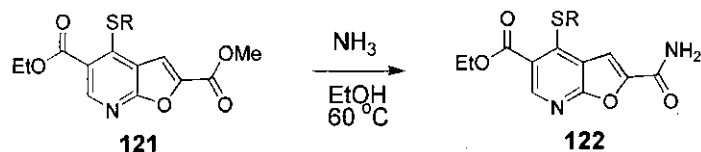
50

ルコキシ誘導体が生じ、次いでアミド形成すると、一般式 120 を有する化合物が生じた。

【0135】

【化35】

スキーム30



10

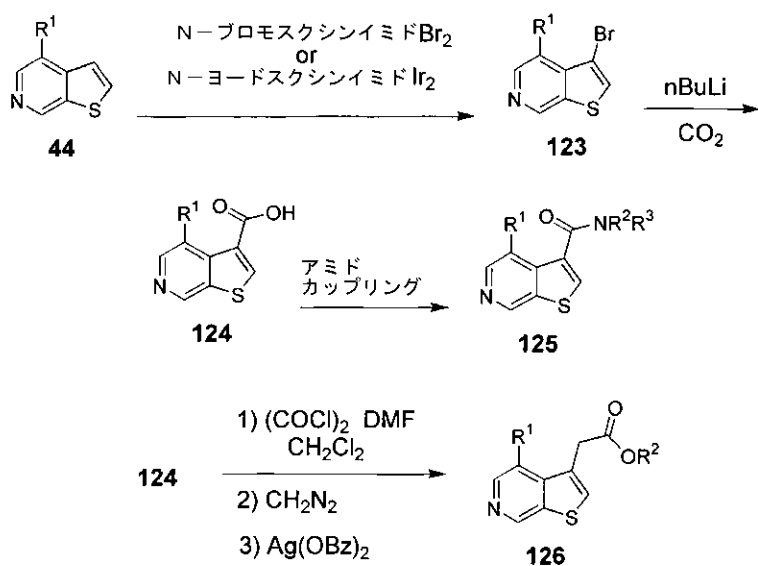
【0136】

スキーム30は市販されているフロ[2,3-b]ピリジン121のアミド122への変換に使用される方法を示す。

【0137】

【化36】

スキーム31



20

30

【0138】

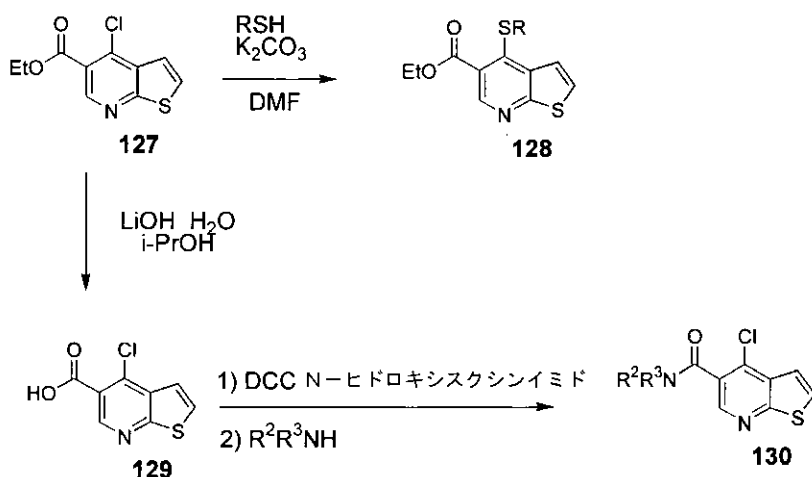
スキーム31は3位にアミド基を有するチエノピリジン誘導体の製造を示す。一般式44を有するチエノピリジンを求電子性ハライド源（例えば、N-ブロモスクシンイミド、 I_2 ）を用いてハロゲン化すると、一般式123を有する3-ハロチエノピリジンが生じる。金属-ハロゲン交換した後二酸化炭素で捕捉すると、一般式124を有する酸が生じる。この酸を標準的な方法により一般式125を有するアミドに変換するか、または一般式126を有するエステルに（例えば、Arndt-Eisert方法により）ホモログ化してもよい。次いで、一般式126を有するエステルを上記した方法によりアミドまたは他の官能基に変換してもよい。

40

【0139】

【化37】

スキーム 3 2



10

【0140】

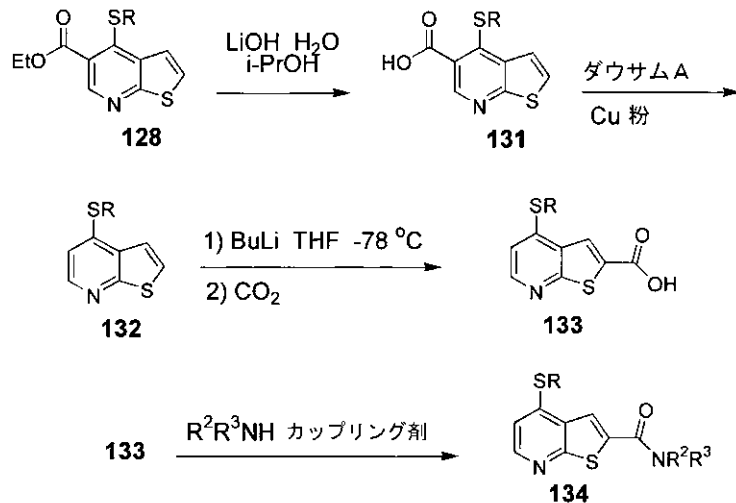
スキーム 3 2 は公知の 4-クロロ-5-エステル 1 2 7 からの各種チエノ [2, 3-b] ピリジンの製造に使用される方法を示す。1 2 7 の塩素を炭酸カリウムの存在下でチオールを用いて置換すると、一般式 1 2 8 を有する 4-チオエーテルが生じた。エステル 1 2 7 を酸 1 2 9 に加水分解し、この酸を標準的カップリング条件により一般式 1 3 0 を有するアミドに変換した。

20

【0141】

【化 3 8】

スキーム 3 3



30

【0142】

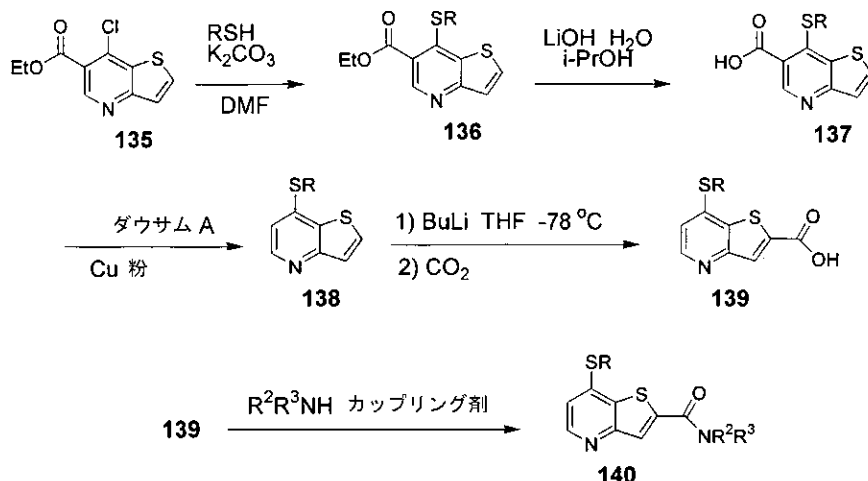
スキーム 3 3 は一般式 1 2 8 を有するチオエーテルの 2, 4-ジ置換アナログへの変換を示す。一般式 1 3 1 を有する対応の酸を熱的に脱カルボキシル化すると、一般式 1 3 2 を有する 5-未置換アナログが生じ得る。一般式 1 3 2 を有する化合物を強塩基（例えば、*n*-ブチリチウム）で処理し、二酸化炭素と反応させると、一般式 1 3 3 を有する 2-カルボン酸が生じた。次いで、この酸を上記した方法により一般式 1 3 4 を有するアミドに変換した。

40

【0143】

【化 3 9】

スキーム 34



10

【0144】

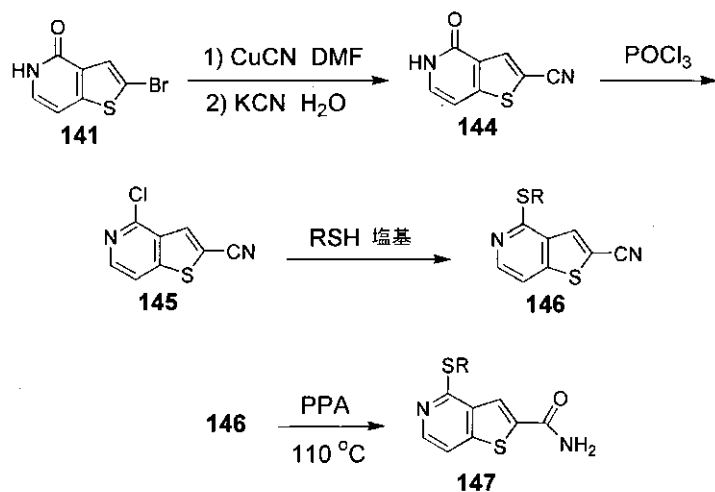
スキーム 34 はチエノ [3, 2-b] ピリジンの製造を示す。クロリド 135 をスキーム 33 に記載されていると同様の条件により変換すると、一般式 139 を有する酸及び一般式 140 を有するアミドが生じた。

【0145】

20

【化 40】

スキーム 35



30

【0146】

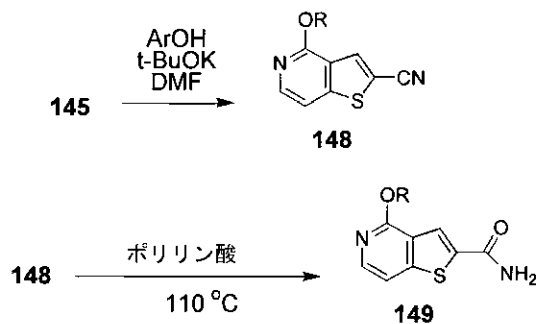
スキーム 35 はチエノ [2, 3-c] ピリジンの製造を示す。チエノピロリドン 141 を出発物質として、4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-ニトリル 144 を文献に記載の方法 (Elloy, F., Deryckere, A., Bull. Soc. Chim. Belg., 79, 301 (1970), Troxler, F., Wiskott, E., 米国特許第 3, 998, 835 号明細書) に従って製造した。チエノピリジン 144 を $130^\circ C$ において塩化ホスホルルで処理するとクロリド 145 が生じ、これを塩基性条件下でチオールに接触させると、一般式 146 を有するチオエーテルが生じた。ニトリル基をポリリン酸で加水分解すると、一般式 147 を有する対応のアミドが生じた。

40

【0147】

【化 41】

スキーム 36



10

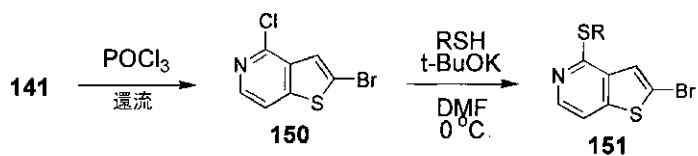
【0148】

スキーム 36 は、一般式 149 を有するエーテルをスキーム 35 に上記した方法と同様にして製造したことを示す。

【0149】

【化 42】

スキーム 37



20

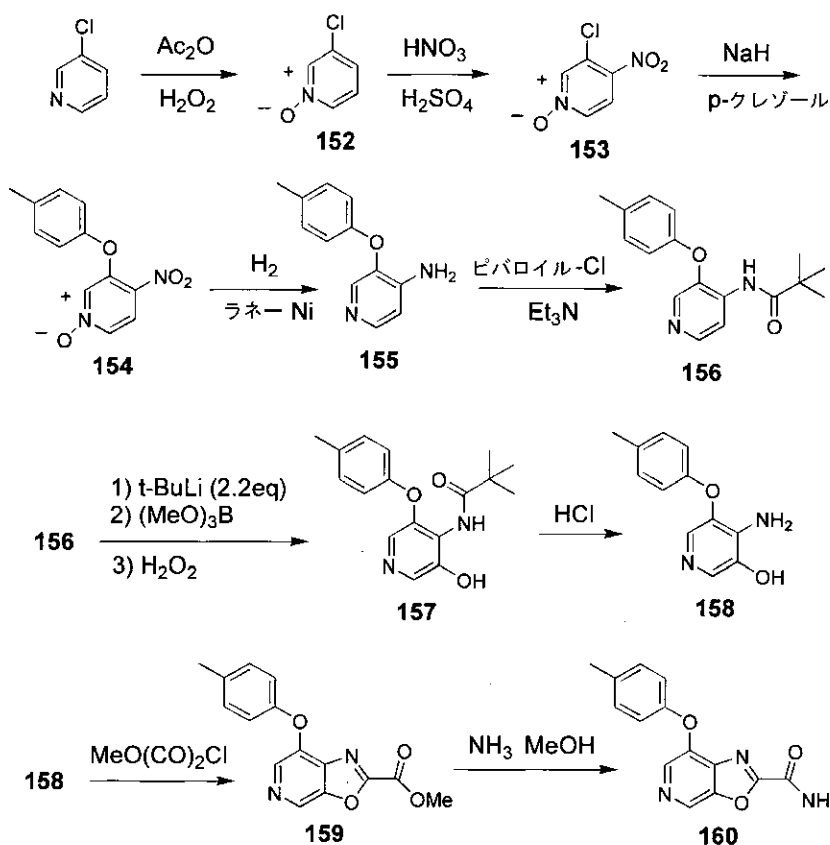
【0150】

スキーム 37 は別の 2-誘導体の製造に有用な一般式 151 を有する中間体の製造を示す。公知の 2-ブロモ-4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン 150 を 1 当量のチオールで処理すると、一般式 151 を有する 2-ブロモチエノ[3,2-c]ピリジンが生じた。

【0151】

【化 43】

スキーム 38



10

20

30

40

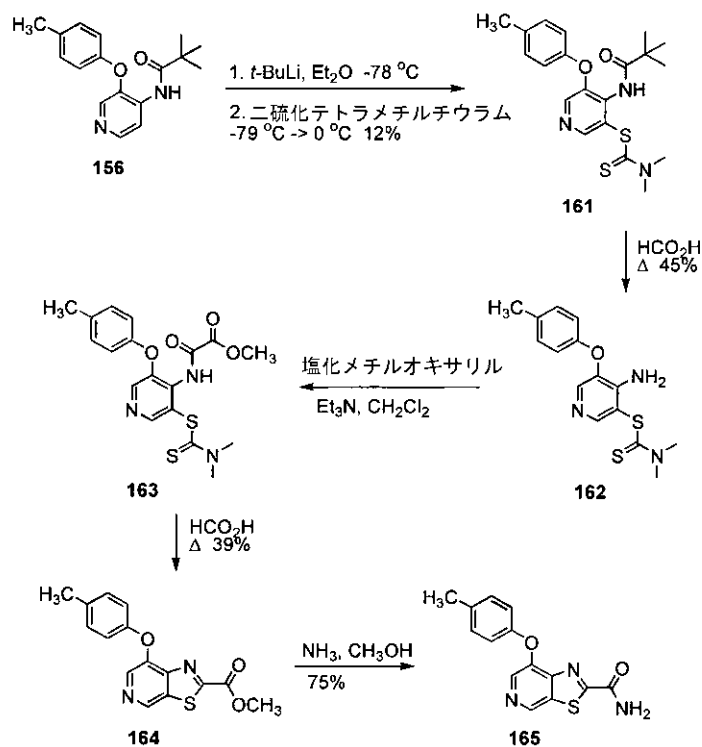
【0152】

スキーム 38 は、オキサゾロピリジン構造に基づく関連クラスの阻害剤の製造の例を示す。市販されている 3-クロロピリジンに過酢酸を用いて N-オキシド 152 に酸化し、この N-オキシドを濃硝酸、濃硫酸及び発煙硫酸の混合物中でニトロ化すると、4-ニトロ誘導体 153 が生ずる。次いで、153 中の塩素を p-クレゾールのナトリウムで置換し、生じたビアリールエーテル 154 を（ラネーニッケル触媒を用いて）水素化してニトロ官能基と N-オキシドの両方を還元すると、155 が生ずる。155 のアミノ基を N-トリメチルアセチル基で保護し、5-ヒドロキシ基を Chur-Moyer 及び Berger (J. Org. Chem., 60, 5721 (1995)) の方法に従って 156 のジアニオンを形成し、ホウ酸トリメチルでクエンチし、中間体のボロネートエステルを酸化し、塩基性過酸化水素で加水分解してヒドロキシピリミジン 157 を生じさせることにより導入する。前記アミドを塩酸で加水分解すると 158 が生じ、これを塩化メチルオキサリルと縮合すると、オキサゾロピリジン 158 が生ずる。次いで、159 中のメチルエステルをメタノール中でアンモニアを用いて処理することにより第 1 級アミドに変換すると、標的化合物 160 が得られる。

【0153】

【化 44】

スキーム 39



10

20

30

40

50

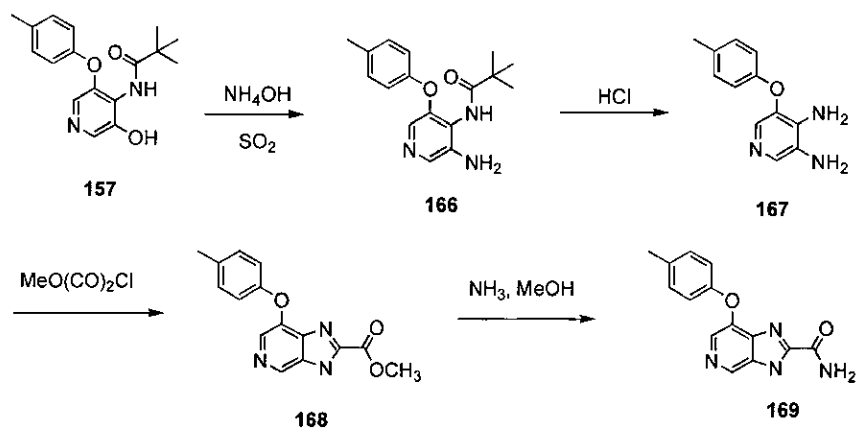
【0154】

スキーム 39 は類似のチアゾロピリジンベースの阻害剤の製造を例示する。このスキームでは出発物質として p-クレゾール置換ピリジンを使用しているが、他のアリール、ヘテロ環式またはアルキルエーテルを用いても合成され得る。4-(N-トリメチルアセチル)-アミノ-3-(4-メチルフェノキシ)ピリジンのジアニオンを二硫化テトラメチルチウラムでクエンチして、ジチオカルバメート 161 として置換ピリジン環中に 5-メルカプト基を導入する。次いで、アミンを酸性条件下で脱保護し、遊離アニリン 162 を塩化メチルオキサリルでアシル化すると、オキサラミド 163 が生ずる。次いで、チアゾロピリジン二環式コア 164 を、温和な酸（例えば、還流下のギ酸）で処理することにより製造する。エステル官能基を加温しながらアミンのメタノール溶液を用いて対応のアミド 165 に変換した。

【0155】

【化 45】

スキーム 40



【0156】

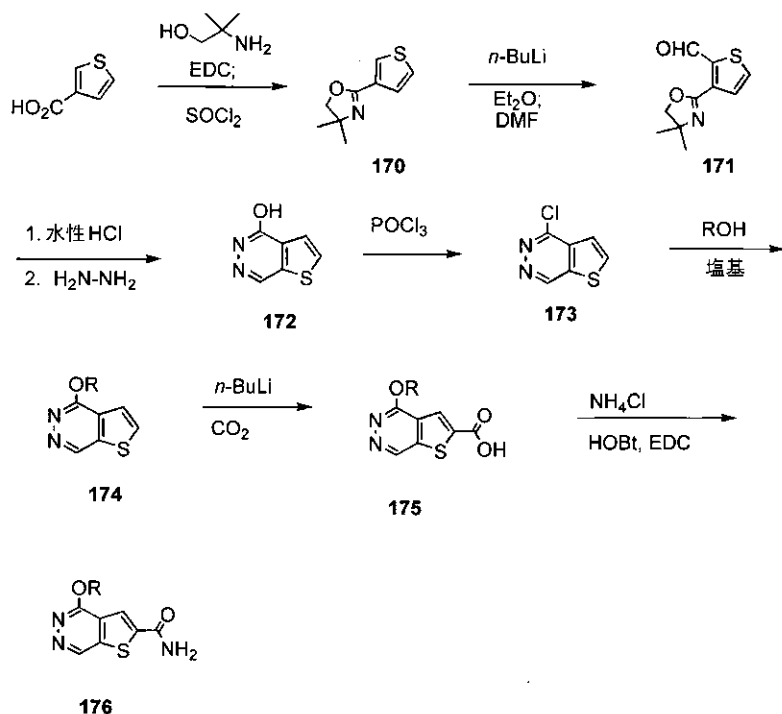
化合物の関連イミダゾピリジンスキーム40に示す中間体から製造し得る。5-ヒドロキシピリジン157を加圧容器において二酸化硫黄を飽和させた水酸化アンモニウム中で加熱することにより対応のアニリン166に変換し得る（Newman及びGalt, J. Org. Chem., 25, 214 (1960)）。166のピバロイル基を塩酸を用いて除去した後、生じたジアミノピリジン167を塩化メチルオキサリルと縮合させるとイミダゾピリジン168が生じ得る。次いで、エステル官能基を上記したようにメタノール中でアンモニアを用いて処理するとアミド169に変換し得る。

【0157】

【化46】

スキーム41

10



20

30

【0158】

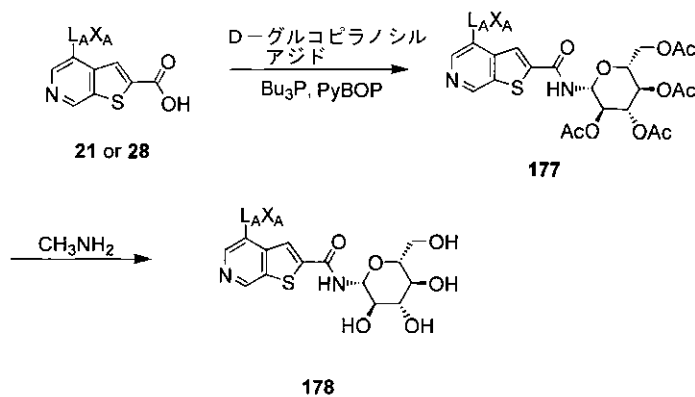
スキーム41はチエノピリダジン含有阻害剤の製造を示す。保護チオフエン酸170を強塩基（例えば、n-ブチルリチウム）を用いて脱プロトン化し、ホルミル化剤と反応させた。生じたオキサゾリンアルデヒド171を加水分解し、ヒドラジンを用いて環化すると、ヒドロキシチエノピリダジン172が生じた。ヒドロキシ基にオキシ塩化リンを作用させることによりクロリド173に変換した後、アルコキシドで置換すると、エーテル174が生じた。アミド基をチエノピリジンについて上記したと同様にして導入すると、アミド176が得られる。

【0159】

【化47】

40

スキーム 4 2



10

【0160】

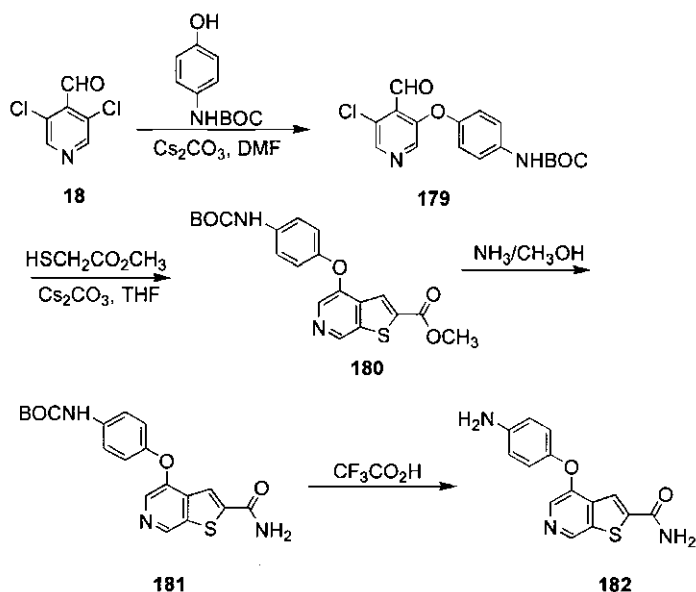
スキーム 4 2 は一般式 1 7 8 を有する水溶性グリコシルアミド誘導体の合成を示す。一般式 2 1 または 2 8 を有するチエノピリジンカルボン酸を Py B O P を用いて 2 , 3 , 4 , 6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシルアジドとトリブチルホスフィン媒介カップリングさせると、一般式 1 7 7 を有する保護 β-グリコシルアミドがスムーズに生じた。別の異性体は反応中検出されなかった。アセチル基をメチルアミンで開裂させると、一般式 1 7 8 を有する化合物が生じた。

20

【0161】

【化 4 8】

スキーム 4 3



30

40

【0162】

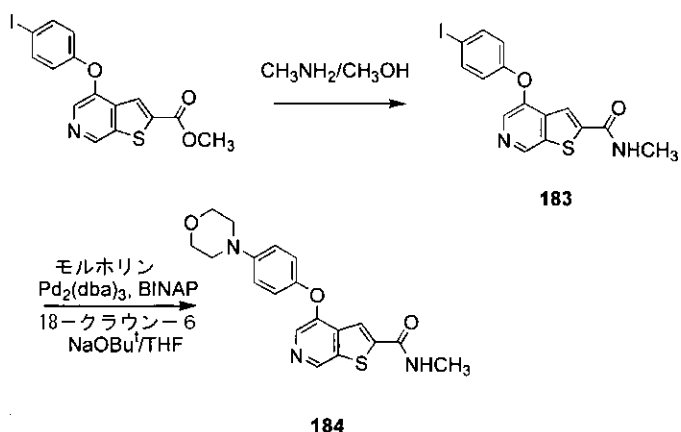
スキーム 4 3 は、スキーム 7 に記載されているルートの改変を用いて 4-(4-アミノフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造を概説する。182 の合成におけるチエノピリジンコアを構築するために 2 ステップ方法を採用した。ジクロロピリジンアルデヒドを 1 当量の N-Boc-保護-4-ヒドロキシアニリンで処理すると化合物 179 が生じ、これを環化するとエステル 180 が生じた。上記した方法に従ってアミド 181 に変換し、Boc 基をトリフルオロ酢酸で処理して除去した。アニリン 182 は、アミノ基を他の一般的な Standmayer 生成物の中で各種官能基（例えば、ハロ、ヒドロキシ、シアノ）に変換され得るジアゾニウム塩を介する Standmayer 反応のための出発物質として使用されることに注目すべきである。

50

【0163】

【化49】

スキーム44



10

【0164】

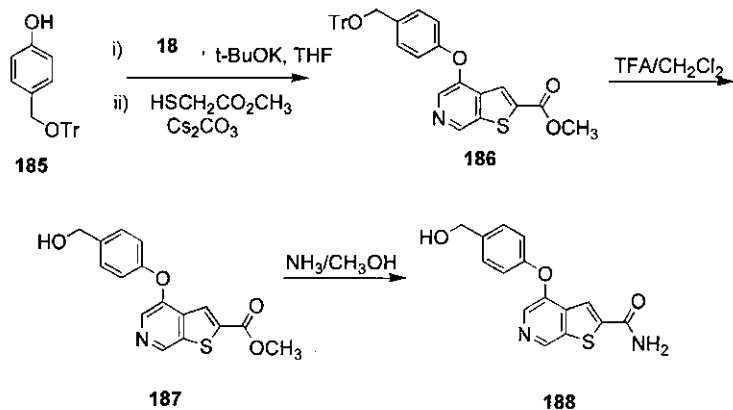
スキーム44は、Buchwaldら (Wolfe, John; Buchwald, Stephen L., J. Org. Chem., 62, 6066 (1997)) に記載されている方法を用いて4-置換アミノフェノキシチエノ[2,3-c]ピリジンの一般的製造方法を例示する。上記方法により調製したヨウ化物183をビス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム及びBINAPの存在下で二置換アミン(上記例では、モルホリン)とカップリングさせると、置換アニリン184が生じた。

20

【0165】

【化50】

スキーム45



30

40

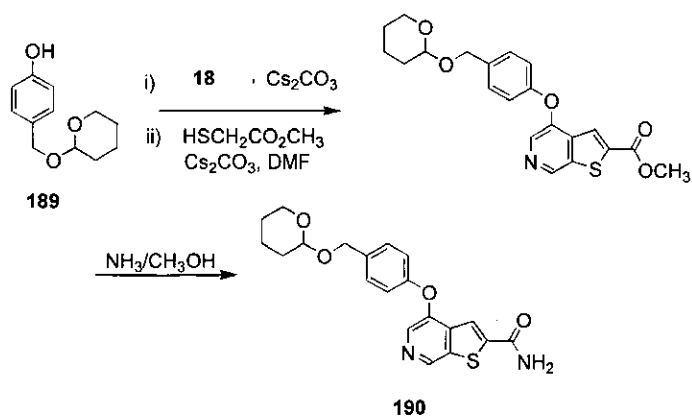
【0166】

スキーム45は、スキーム7に示すルートの改変を用いる4-(4-(4-ヒドロキシメチルフェニル)[2,3-c]ピリジン188の製造を示す。モノトリチル化4-ヒドロキシベンジルアルコールを出発物質として、ジクロロアルデヒド18と縮合させた後メチルチオグリコレートを用いて環化すると、保護ベンジルアルコール188が生じた。標準的に変換させると、アルコール188が得られた。

【0167】

【化51】

スキーム 4 6



10

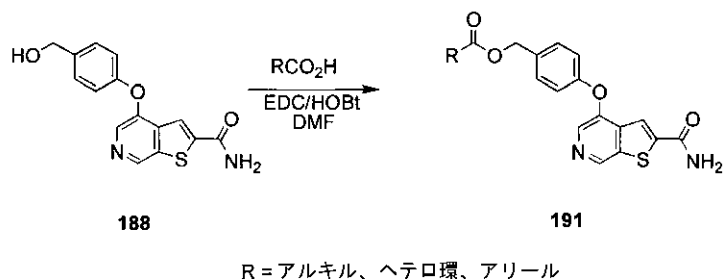
【0168】

スキーム 4 6 はモノテトラヒドロピラン保護したヒドロキシベンジルアルコール 1 8 9 からの保護ベンジルアルコール 1 9 0 の製造を示す。T H P 基の標準的な酸触媒を用いる加水分解によりベンジルアルコールアナログ 1 8 8 を生じ得る。

【0169】

【化 5 2】

スキーム 4 7



20

【0170】

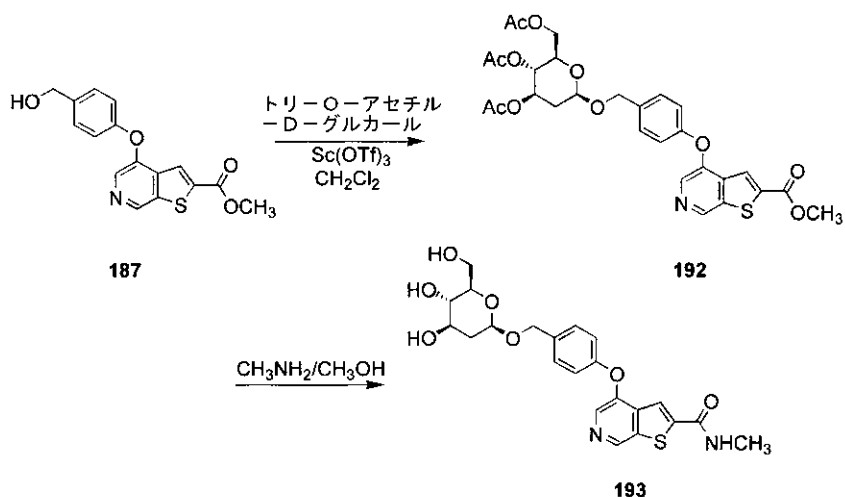
スキーム 4 7 に示すように、ベンジルアルコール 1 8 8 は更に標準的カップリング方法を用いて、例えば上記したカルボジイミド条件によりまたは酸クロリドを用いてエステルに誘導体化され得る。更に、アルコールをイソシアネートまたはカルバモイルクロリドを用いて処理することによりカルバメート ($\text{R} = \text{NH}_2$ 、モノーまたはジ置換アミノ) に変換し得る。

30

【0171】

【化 5 3】

スキーム 48



10

【0172】

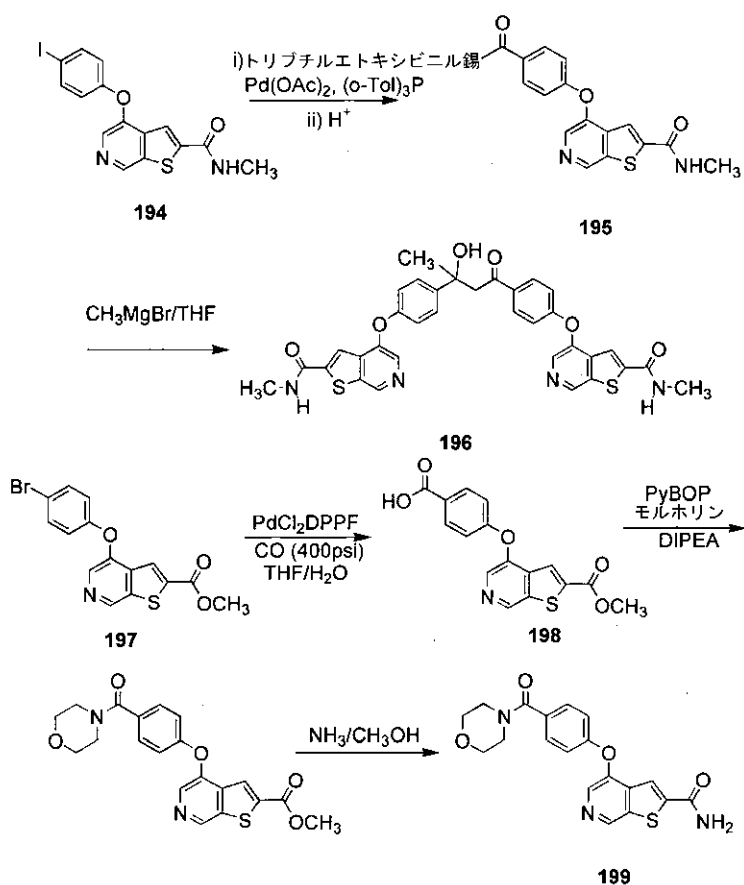
ベンジルアルコール187のグリコシドはスキーム48に概説した方法を用いて製造され得る。アルコール187及びトリ-O-アセチル-D-グルカルを化学量論量のスカンジウムトリフレートで処理すると、立体特異的に保護したグリコシド192が生じ、これをメチルアミンで脱保護すると遊離グリコシド193が生じた。

20

【0173】

【化54】

スキーム 49



30

40

【0174】

スキーム49に示すように、ヨードフェニル誘導体194（または、対応するブロモフェニルアナログ）をトリブチルエトキシビニル錫とStilleカップリングさせると、フ

50

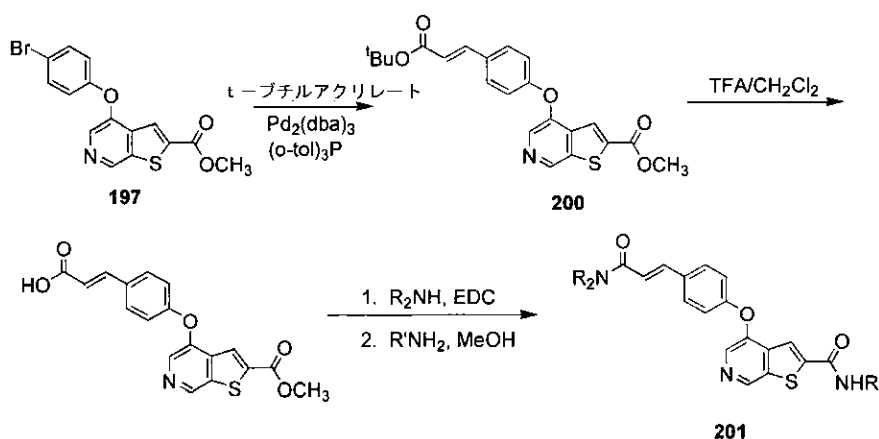
エニルエーテルの 4 位にアセチル基が導入され得る。中間体のビニルエーテルを後処理条件中加水分解すると、アセトフェノン誘導体 195 が生じる。−50℃においてケトン 195 に臭化メチルマグネシウムを付加すると予期した付加生成物が生じなかったが、アルコール付加物 196 が 40% の収率で単離された。水性媒体中でプロモフェノキシメチルエステル 197 をパラジウム触媒の存在下でカルボニル化させると、酸 198 が中程度の収率で生じた。アミン（上記スキームではモルホリン）と PyBOP-または EDC-媒介カップリングさせた後、2-メチルエステルをアミド化すると、ジアミド 199 が生じた。

【0175】

【化55】

10

スキーム 50



20

【0176】

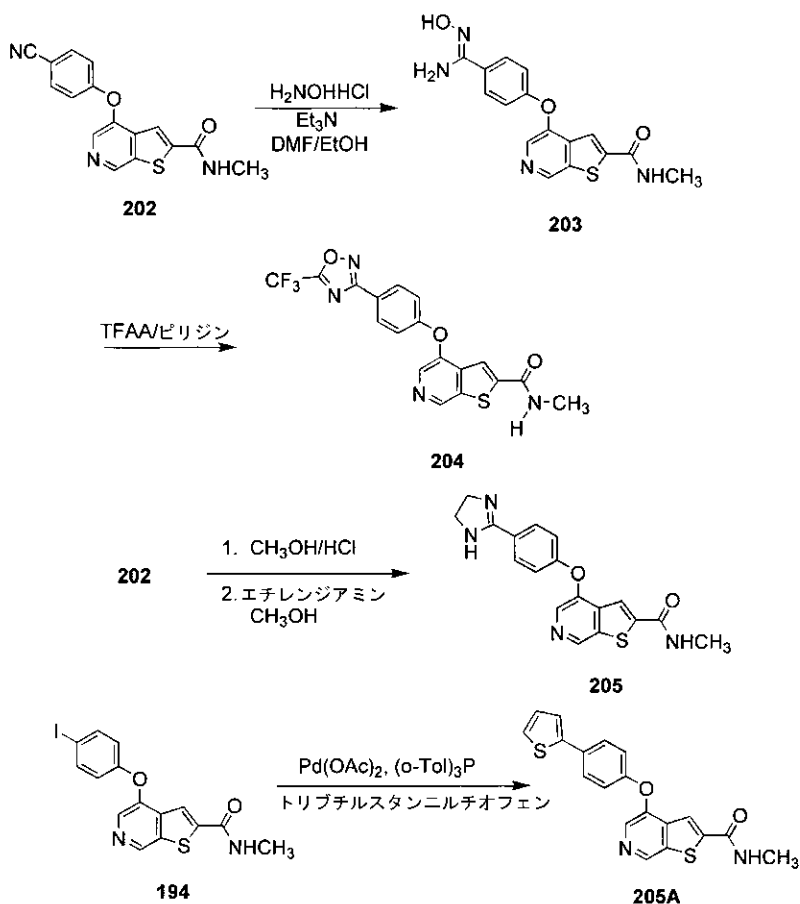
スキーム 50 はシンナミドエーテルの製造を示す。プロモフェノキシメチルエステル 197 をリガンドとしてトリトリルホスフィンを用いて t -ブチルアクリレートと Heck 反応させると、シンナメート 200 が良好な収率で得られた。 t -ブチルエステルをトリフルオロ酢酸で加水分解した後 PyBOP または EDC 媒介でアミンとカップリングさせ、メチルエステルをアミド化すると、ジアミド 201 が生じた。

30

【0177】

【化56】

スキーム 5 1



10

20

【0178】

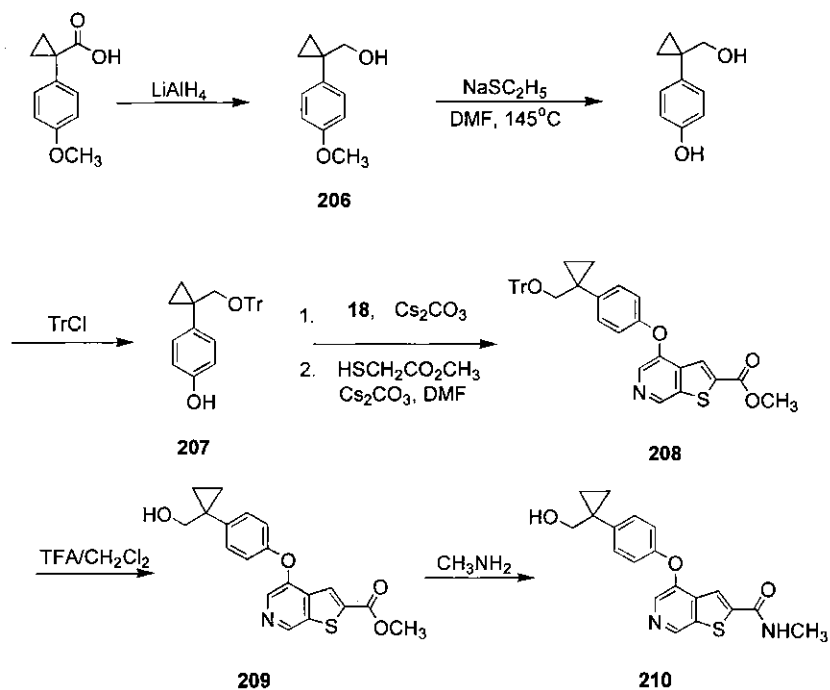
スキーム 5 1 は 4-ヘテロシクロフェノキシチエノピリジンの製造を例示する。p-シアノフェニル誘導体 202 を DMF 及びエタノールの混合物中でヒドロキシアミンで処理すると、ヒドロキシイミダミド 203 がスムーズに生じ、これをピリジン中で無水トリフルオロ酢酸と加熱すると、オキサジアゾール 204 が生じた。シアノ誘導体 202 を上記した条件下でイミダゾリン 205 に変換した。他のヘテロ環の導入をヨード化合物 194 及びトリブチルスチルチオフェンの *Stille* カップリング反応により例示されるような公知の *Stille*, *Suzuki* または *Heck* 条件を用いて実施すると、化合物 205A が生じた。上記したアリールカップリング反応はスキーム 5 1 に例示されているメチルアミド以外にチオフェンの C-2 に各種置換基を有する化合物に適用され得る。

30

【0179】

【化 57】

スキーム 5 2



10

20

【0180】

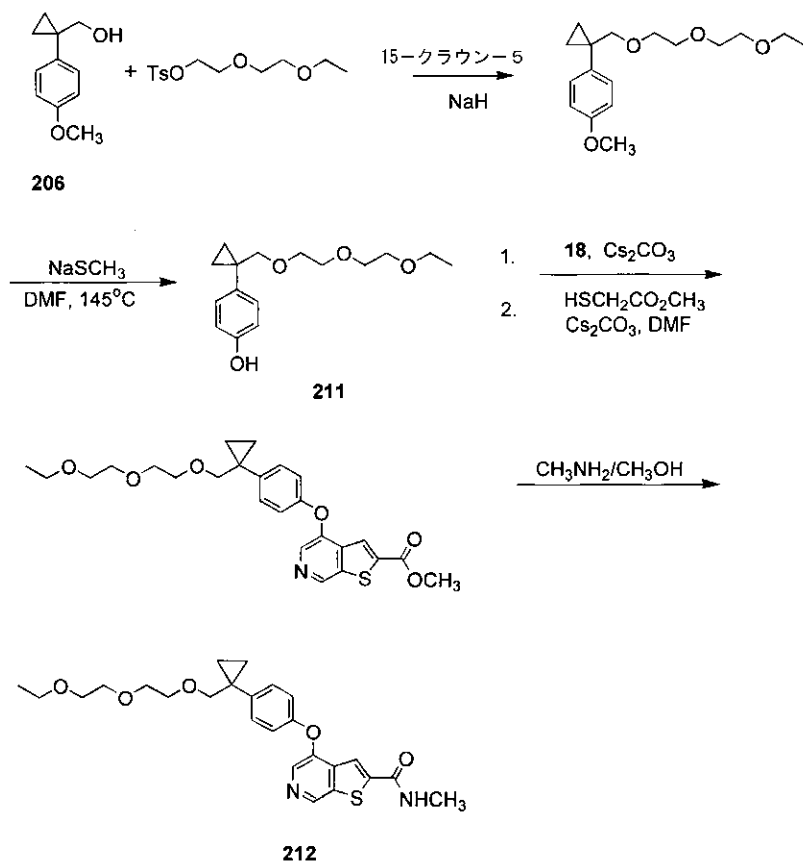
4-フェニルエーテルのシクロプロピルカルビニルアルコール誘導体は、スキーム52及び53に記載されている方法に従って製造され得る。市販されているフェニルシクロプロパンカルボン酸をLAH還元して対応するアルコール206に変換後、ヒドロキシメチル基を脱メチル化し、選択的に保護すると、フェノール207が生ずる。スキーム7の方法を用いて、フェノール7をジクロロアルデヒド18、次いでメチルチオグリコレートと縮合させると、チエノピリジン208が生じた。標準的に変換すると、所望の化合物209及び210が得られた。

【0181】

【化58】

30

スキーム 5 3



10

20

30

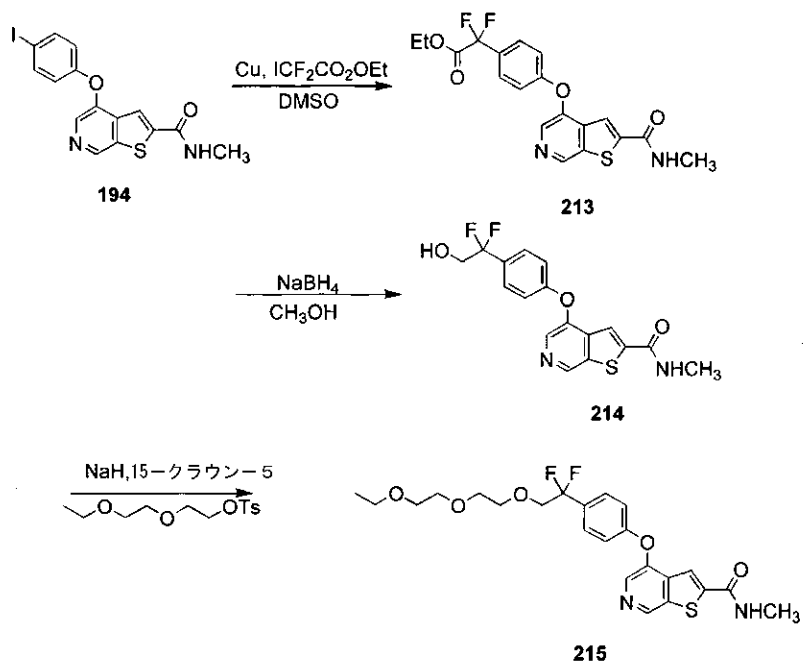
【0182】

スキーム 5 3 に示すように、アルコール 206 をアルキル化するとポリエーテルフェノール 211 が生じ、これをスキーム 5 2 に記載されている方法と同様にしてシクロプロピルカルビニルポリエーテル 212 に変換した。前記アルキル化化学は示されているジエチルトシレート

【0183】

【化 5 9】

スキーム 54



10

20

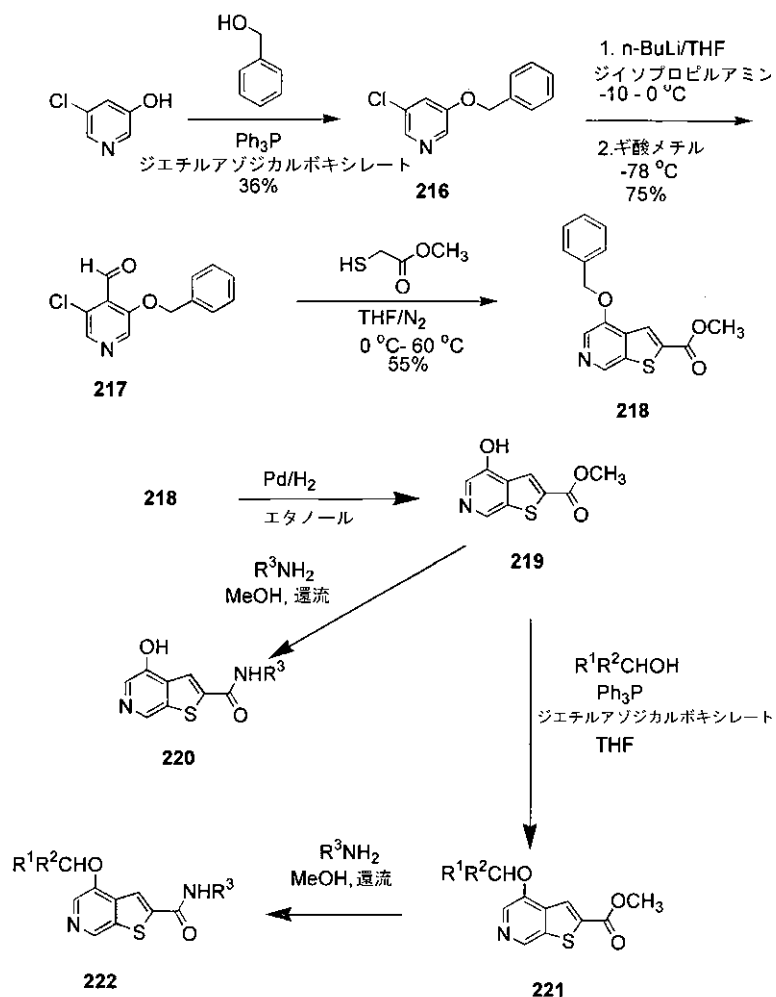
【 0 1 8 4 】

スキーム 54 では、ジフルオロ酢酸誘導体 213 をフェノールの存在下でヨウ化物 194 とエチルヨードジフルオロアセテートの間の銅媒介カップリングにより合成した。前記フェノールは副反応を顕著に抑制することが分かっていた。エステル 213 を還元すると、ジフルオロエチルアルコール 214 が生じた。アルコール 214 を水素化ナトリウム及び 15-クラウン-5 の存在下でエトキシエチルトシレートでアルキル化すると、ポリエーテル 215 が得られた。

【 0 1 8 5 】

【化 6 0】

スキーム 55



10

20

30

40

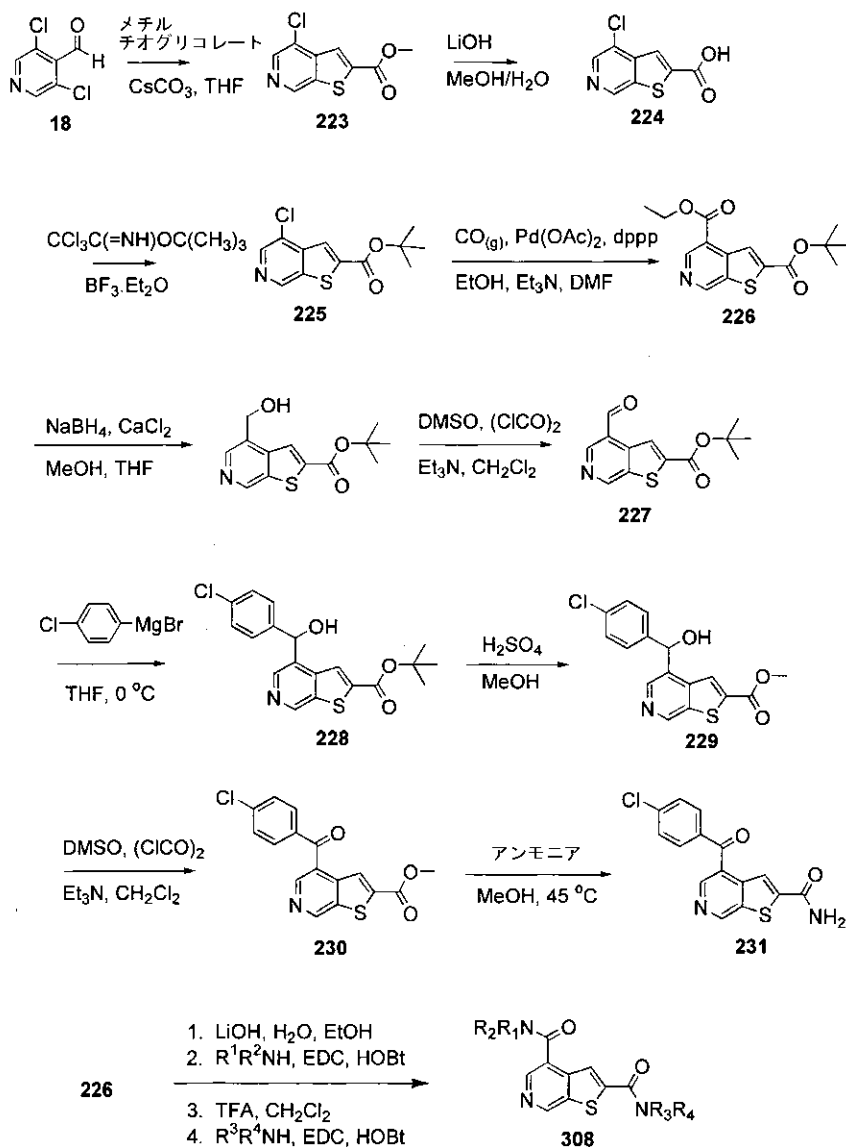
【0186】

フェノールアルキル化による4-アルコキシチエノ[2,3-c]ピリジンの別の合成をスキーム55に概説する。5-クロロ-3-ヒドロキシピリジンをミツノブアルキル化すると、ベンジルエーテル216が生じ、これをアルキルリチウム塩基で脱プロトン化し、生じたアニオンをギ酸メチルで処理すると、ピリジんカルボキサリド217が生じた。チエノピリジンコアは上記条件下でメチルチオグリコレートとの縮合により構築されて、エステル218が生ずる。この方法を216に類似の他のアルキルエーテルに適用すると、218に関連する各種4-アルコキシ誘導体が生じられ得る。その後、エステル218を上記した方法を用いてアミドのような他の活性誘導体に変換した。ベンジルエーテル218をフェノール219に水素化し、これを標準的方法により対応アミド220に変換した。フェノール219は、各種第1級または第2級アルコールとのミツノブ反応におけるパートナーとしても働き、一般式221を有するアルキルエーテルが生じた (Huang, F. ら, J. Med. Chem., 41: 4216-4223 (1998))。一般式221を有するエーテルを標準の還流条件下でメタノール性アミン溶液で処理することにより、一般式222を有するアミドに変換した。

【0187】

【化61】

スキーム 56



10

20

30

40

50

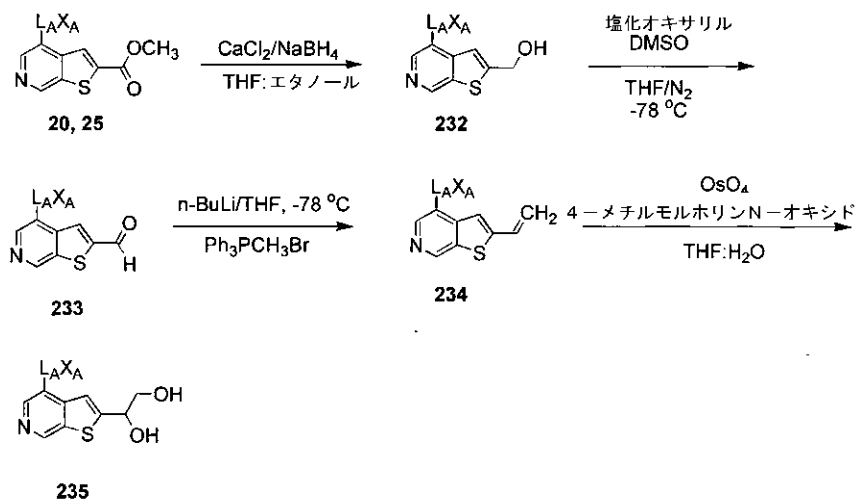
【0188】

4-カルボニル基を有するチエノピリジンアナログはスキーム56に記載されている方法により製造され得る。ジクロロピリジンアルデヒド18を上記条件下でメチルチオグリコレートで処理すると、4-クロロチエノピリジンエステル223が生じた。エステル交換は酸224への塩基触媒を用いる加水分解により実施し、225へのtert-ブチルエステル化はルイス酸触媒の存在下でO-tert-ブチルトリクロロアセトイミデートを用いて実施した。パラジウム触媒を用いるカルボエトキシル化を上記した条件下で進行させると、ジエステル226が生じた。還元/酸化反応により、アルデヒド227が生じ、次いでこれをハロゲン化アリールマグネシウム試薬（上記例では、塩化4-クロロフェニルマグネシウム）と縮合させると、アルコール228が生じた。エステル228は各種の2-置換チエノピリジンアナログに直接変換され得るかまたは対応の4-ケト誘導体230に酸化され得る。エステル230のアミド231への標準的変換により合成は完了する。エステル226は、まずエチルエステルをアルカリ加水分解し、アミンにカップリングさせ、tert-ブチルエステルを酸加水分解し、最後に別のアミンにカップリングして308を生じさせることにより選択的にアミド誘導体に変換され得る。

【0189】

【化62】

スキーム 57



10

【0190】

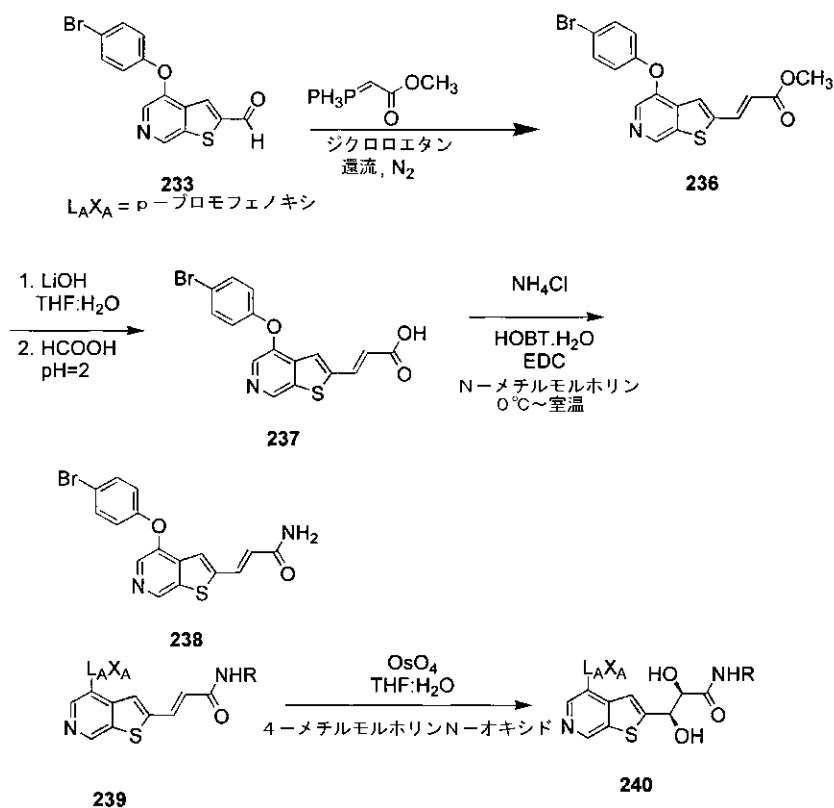
各種の2-置換チエノ[2,3-c]ピリジンは一般式20及び25を有する2-エステルから製造可能である。スキーム57は一般式232を有するヒドロキシメチル誘導体から入手し得る生成物を例示する。一般式20または25を有するエステルをホウ水素化カルシウムで還元すると、一般式232を有するアルコールが生じた。Swern酸化により、一般式233を有するアルデヒドが完全に生じた。この万能の中間体は、一般式234を有する2-ビニルチエノピリジンの製造(Hibino, S., J. Org. Chem., 49, 5006-5008 (1984))で例示されているような標準ウィットヒ条件によりオレフィンに変換され得る。ジヒドロキシエチル化合物235への別の修飾は化学量論酸化剤としての4-メチルルモルホリンN-オキシドと四酸化オスミウム触媒を用いて実施した。

20

【0191】

【化63】

スキーム 58



10

20

30

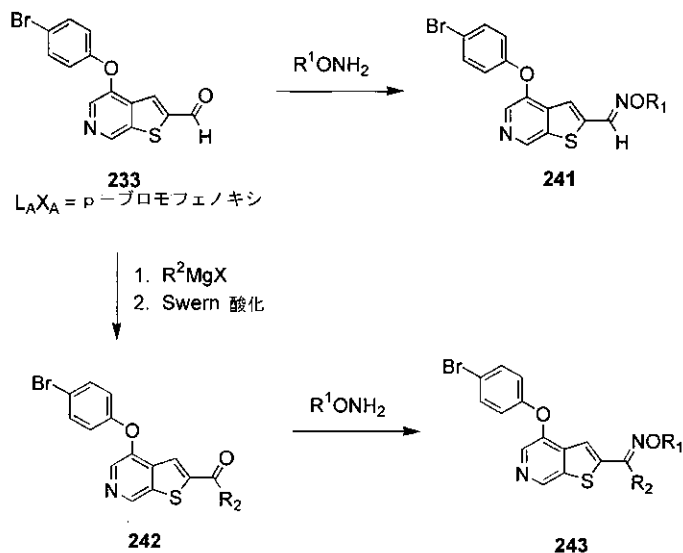
【0192】

スキーム 58 はアルデヒド 233 のアクリレート 236 への変換を示す。これは、トリメチルホスホノアセテートとのホーナー・エモンズ縮合 (Jung, M. E. 及び Kiankarami, M., J. Org. Chem., 63, 2968-2974 (1998)) により実施した。記載されている方法は各種の C-4 置換基 (例えば、アリールオキシ、アメコキシ、アリールアミノ、アリール、アルキル) を有するアナログにも適用し得る。次いで、誘導したエステル 236 を加水分解すると酸 237 を生じた。カルボン酸 237 を標準のカップリング条件にかけると、アミド 238 が生じた。誘導した一般式 239 を有するアクリレートを 4-メチルモルホリンN-オキシドの存在下で四酸化オスミウム触媒を用いて、対応する一般式 240 を有するジオールに酸化し得る。

【0193】

【化 64】

スキーム 59



10

【0194】

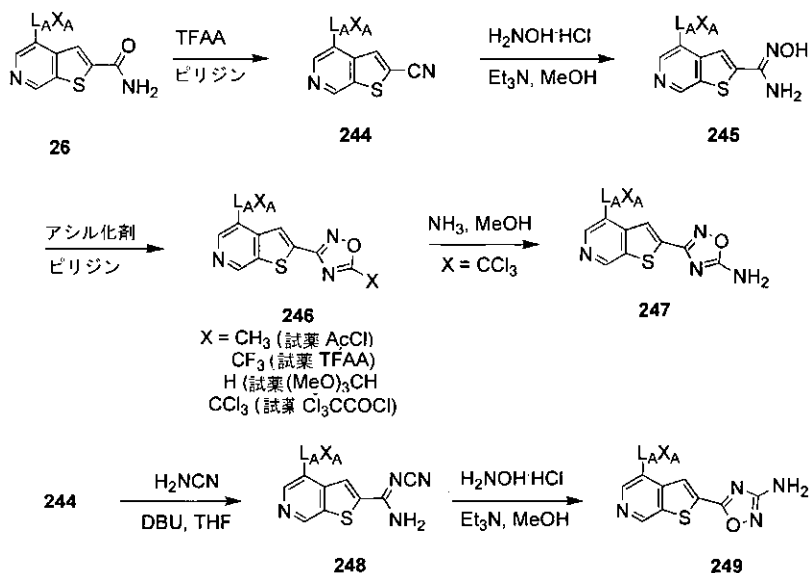
スキーム 59 は、一般式 241 を有するオキシム誘導体の製造のための出発物質としてのアルデヒド 233 (式中、 $L_A X_A$ = アリールオキシ) の使用を説明する。概説した方法は通常各種 $L_A X_A$ 置換基を有するアナログに適用し得る。一般式 233 を有するアルデヒドをオルガノマグネシウム (または、オルガノリチウム) 試薬と反応させると、第 2 級アルコールが生じ、これに対応する一般式 242 を有するケトンに酸化した。酸化を標準 Swern 条件 (低温で CH_2Cl_2 溶液中で DMSO 及び塩化オキサリル、次いでエチルジイソプロピルアミンのような第 3 級アミンで処理する) で実施することが好ましいが、他の条件 (過ルテニウム酸テトラ *n*-プロピル、二酸化マンガ) を使用してもよい。次いで、ケトンを上記した方法により一般式 243 を有するオキシムに変換した。

20

【0195】

【化 65】

スキーム 60



30

40

【0196】

一般式 249 を有する 2-ヘテロ環式チエノピリジンの製造をスキーム 60 に示す。一般式 26 を有する第 1 級アミドをピリジン中で過剰の無水トリフルオロ酢酸で処理すると、一般式 244 を有するニトリルがスムーズに生じた。これをアミジン及びアゾール誘導体

50

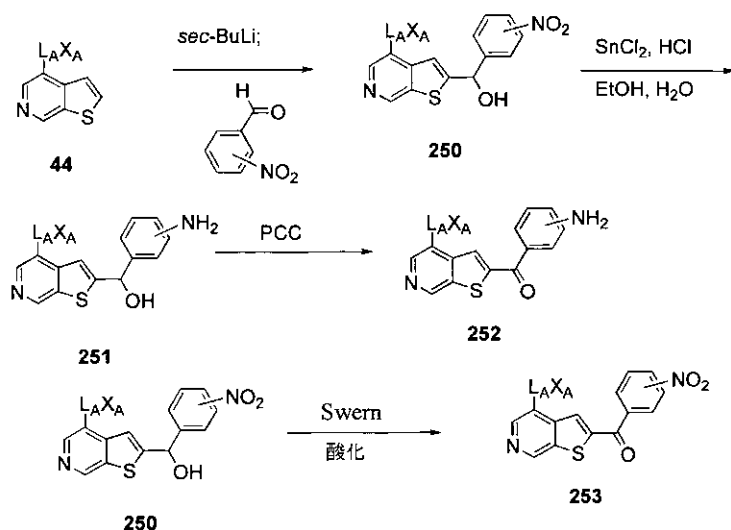
の製造のための便利な中間体として使用する。すなわち、一般式 244 を有するニトリルを、ヒドロキシルアミン塩酸塩及びトリエチルアミンで処理することにより一般式 245 を有するアミドオキシムに変換した。一般式 245 を有するアミドオキシムをピリジン中で塩化アセチル、無水トリフルオロ酢酸、*o*-ギ酸トリエチルまたは塩化トリクロロアセチルと反応させると、アシル化／脱水剤の選択により異なる X を有する一般式 246 を有するオキサジアゾールが生じた。一般式 246 (X = CCl₃) を有するトリクロロメチルオキサジアゾールを密封管中でアンモニアと加熱することにより一般式 247 を有する 5-アミノ-1, 2, 4-オキサジアゾールに変換した。一般式 244 を有するニトリルを THF 中塩基としての DBU と一緒に過剰のシアナミドに曝すと一般式 248 を有するシアノアミジンに変換した。次いで、一般式 249 を有する 3-アミノ-1, 2, 4-オキサジアゾールは、一般式 248 を有するシアノアミジンを経たメタノール中でヒドロキシルアミン塩酸塩及びトリエチルアミンで処理することにより得られた。

10

【0197】

【化66】

スキーム 61



20

30

【0198】

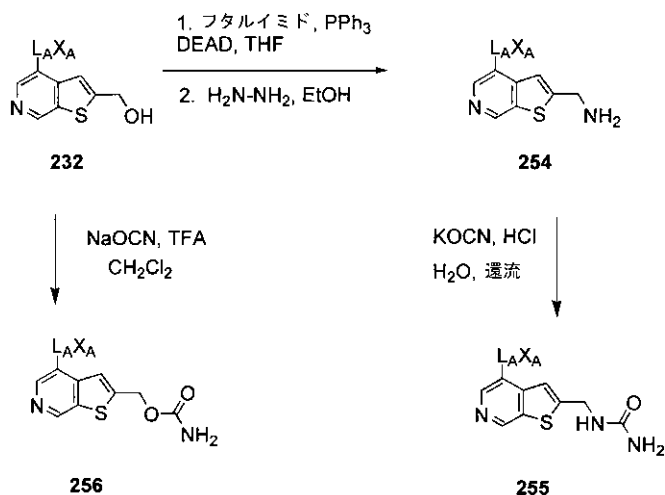
スキーム 61 は 2-アリアルカルボニルチエノピリジンの製造を示す。一般式 44 を有するチエノピリジンをアルキルリチウム塩基で脱プロトン化し、ニトロベンズアルデヒドと縮合させると、一般式 250 を有するベンジルアルコールが生じた。ニトロフェニルを錫 (I I) を用いて一般式 251 を有するアニリンに還元後、ピリジニウムクロロクロメートを用いて選択的にアルコール酸化した。一般式 250 を有するニトロベンジルアルコールは Swern 条件 (例えば、低温で塩化オキサリル / DMSO / CH₂Cl₂、その後アミン塩基で処理する) で一般式 253 を有する対応するケトンにも変換した。

【0199】

【化67】

40

スキーム 6 2



10

【0200】

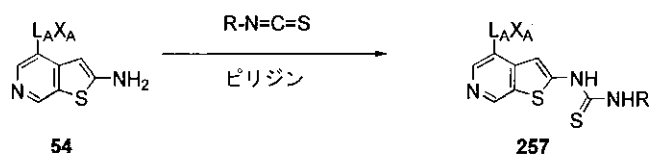
スキーム 6 2 は 2-カルバメートチエノピリジン及び 2-尿素チエノピリジンの製造を示す。一般式 232 を有するアルコールを、フタルイミドとミツノブ反応させた後ヒドラジンで脱保護することにより一般式 254 を有するアミンに変換させた。一般式 254 を有するアミンを、酸性条件下でイソシアヌ酸カリウムとの反応により対応する一般式 255 を有する尿素に変換させた。同様にして、一般式 232 を有するアルコールを対応する一般式 256 を有するカルバメートに変換させた。この化学は通常置換イソシアネートまたはカルバモイルクロリドの使用に適用され得、モノまたはジ置換カルバメートまたは尿素が得られる。

20

【0201】

【化 6 8】

スキーム 6 3



30

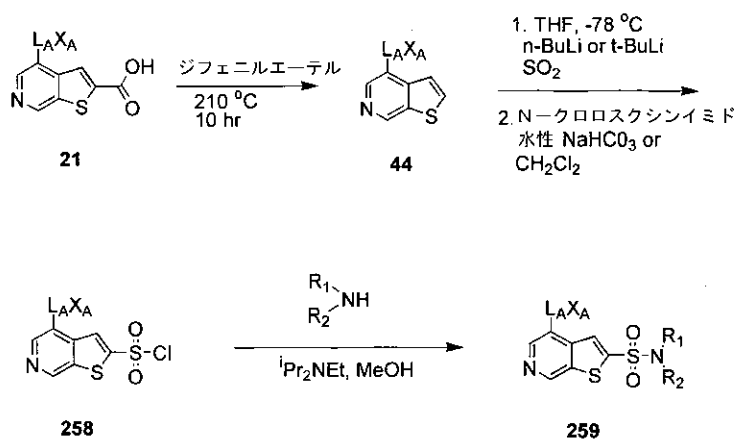
【0202】

スキーム 6 3 は一般式 52 を有する 2-アミノチエノピリジンを出発物質とする 2-チオ尿素チエノピリジンの製造を示す。ピリジン中で 54 をイソチオシアネートと還流下で反応させると、一般式 257 を有するチオ尿素が生じた。

【0203】

【化 6 9】

スキーム 6 4



10

【0204】

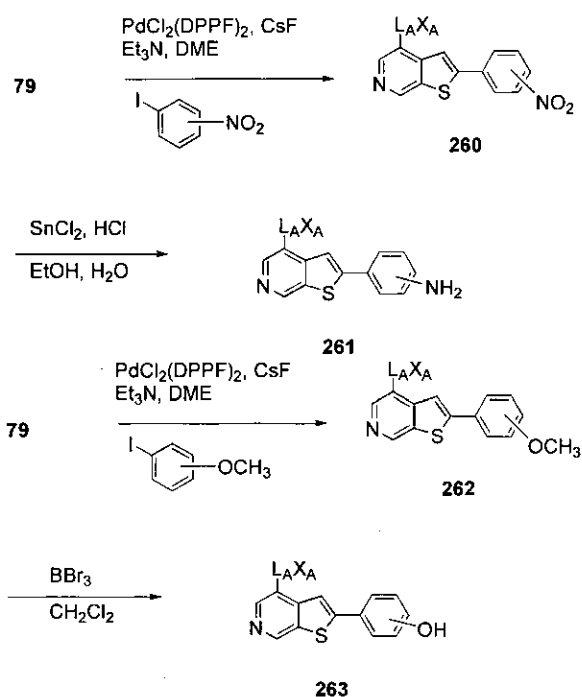
スキーム 6 4 はチエノピリジンの 2 位でのスルホンアミドの合成を例示する。チエノピリジン-2-カルボン酸の脱カルボキシル化の改良方法を説明するが、ここでは一般式 2 1 を有する酸をジフェニルエーテル中で 210 °C で加熱すると一般式 4 4 を有するチエノピリジンが高収率で生じた。化合物 4 4 を強塩基で脱プロトン化した後、二酸化硫黄で処理すると、中間体のスルフィン酸が生じた。N-クロロスクシンイミドを添加すると、一般式 2 5 8 を有するスルホニルクロリドが生じ、これをジイソプロピルエチルアミンの存在下メタノールのような極性溶媒中でアンモニア、第 1 級もしくは第 2 級アミンと反応させることにより一般式 2 5 9 を有する各種スルホンアミドが製造された (Prugh, J. D. ら, J. Med. Chem., 34, 1805-1818 (1991)、Davidson, S. K. ら, J. Med. Chem., 41, 74-95 (1998))。

20

【0205】

【化 7 0】

スキーム 6 5



30

40

【0206】

スキーム 6 5 はアリール環にアミノまたはヒドロキシ基を有する別の 2-アリールチエノ

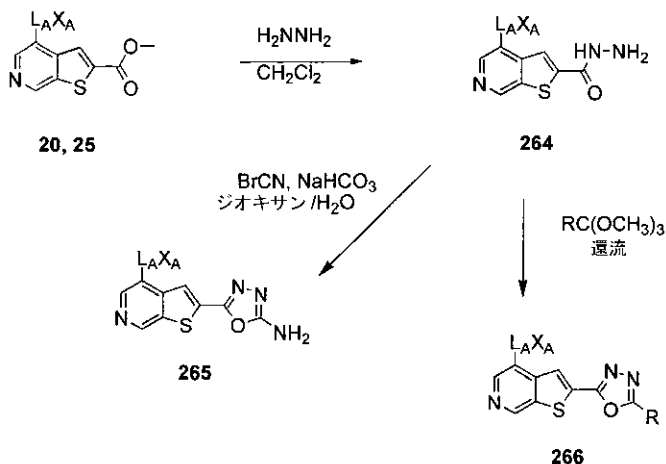
50

ピリジンの合成を概説する。スキーム 24 の方法を用いて、一般式 79 を有するボロン酸をニトロ置換ヨウ化アリールとスズキカップリングさせると、一般式 260 を有するビアリールが生じた。一般式 260 を有するビアリールを塩化錫 (I I) を用いて一般式 261 を有するアミノフェニル誘導体に還元した。一般式 262 を有するメチルエーテルはボロン酸 79 を出発物質としてメトキシヨードベンゼンとカップリングさせることにより製造され、メチルエーテルを脱メチル化するために三臭化ホウ素を用いて一般式 263 を有するヒドロキシ誘導体に変換した。

【0207】

【化71】

スキーム 66



10

20

【0208】

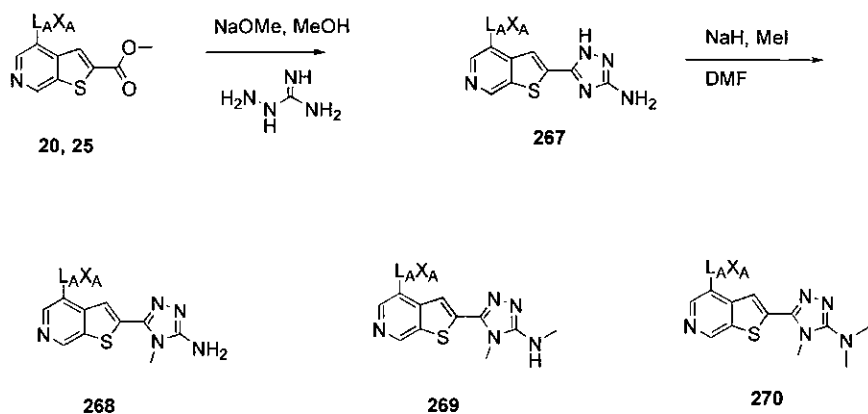
スキーム 66 ~ 71 はチエノピリジンの 2 位での追加 5 員ヘテロ環の合成を示す。スキーム 66 は 1, 3, 4-オキサジアゾールの製造方法を概説する。一般式 20 または 25 を有するエステルをジクロロメタン中ヒドラジンで処理することにより一般式 264 を有するヒドラジドを製造した。このヒドラジドを臭化シアンと反応させることにより一般式 265 を有する 5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾールに変換した。一般式 264 を有するヒドラジドは還流条件下で o-エステルと縮合させることにより一般式 266 を有する 5-未置換または 5-アルキル置換-1, 3, 4-オキサジアゾールに変換され得る。

30

【0209】

【化72】

スキーム 67



40

【0210】

スキーム 67 は一般式 20 または 25 のメチルエステルからの 1, 3, 4-トリアゾール

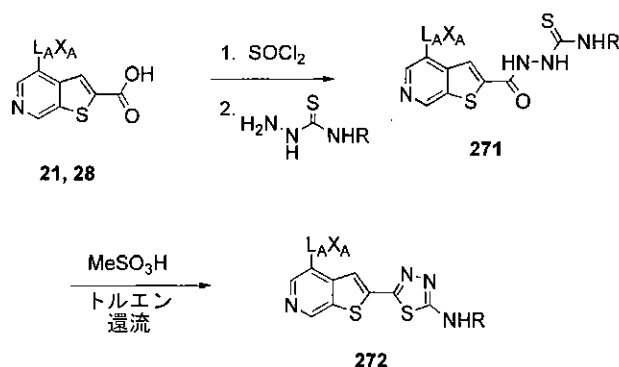
50

の製造方法を示す。アミノグアニジンを塩基性条件下（例えば、メタノール中ナトリウムメトキシド）で縮合すると、一般式 267 を有する 2-アミノ-1,3,4-トリアゾールが生じた。一般式 267 を有する 1,3,4-トリアゾールに対して水素化ナトリウム及びヨウ化メチルを用いて非特異的にメチル化すると、一般式 268 を有するモノメチルトリアゾール、一般式 269 を有するジメチルトリアゾール及び一般式 270 を有するトリメチルトリアゾールが生じた。これらはクロマトグラフィーにより分離され得た。

【0211】

【化73】

スキーム 68



10

20

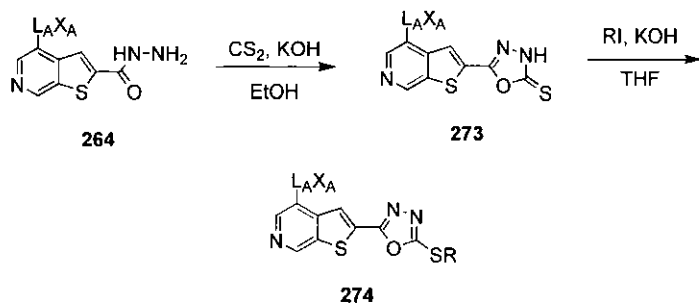
【0212】

スキーム 68 は一般式 272 を有する 1,3,4-チアジアゾールの製造方法を示す。一般式 21 または 28 を有する酸から誘導した酸クロリドをチオセミカルバジドまたは置換チオセミカルバジドと反応させると、一般式 271 を有する中間体のアシル化チオセミカルバジドが生じた。これを酸触媒（例えば、還流トルエン中メタンスルホン酸）を用いて環化すると、一般式 272 を有するチアジアゾールが生じた。

【0213】

【化74】

スキーム 69



30

40

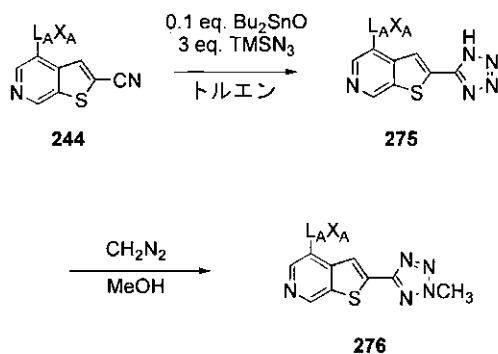
【0214】

スキーム 69 は一般式 274 を有する 1,3,4-オキサジアゾール-2-チオン及び誘導アルキルチオ置換オキサジアゾールの製造方法を示す。一般式 264 を有するヒドラジドを水酸化カリウムの水性エタノール溶液中で二硫化炭素を用いて処理すると、一般式 273 を有する環式チオカルバメートが生じた。チオカルボニル基をアルキルハライドを用いて低収率でアルキル化すると、一般式 274 を有するアルキルチオ-1,3,4-オキサジアゾールが生じた。

【0215】

【化75】

スキーム 70



10

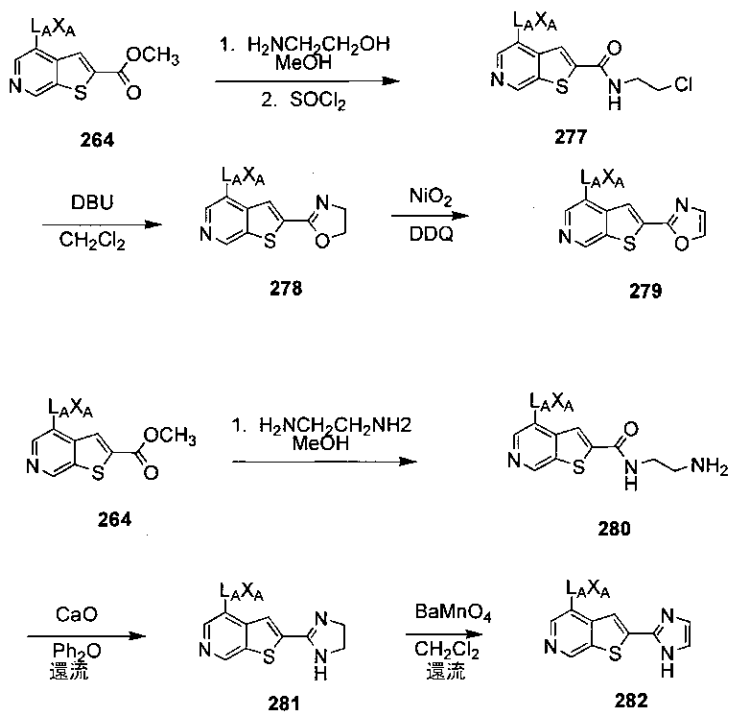
【0216】

スキーム 70 はチエノピリジンの 2 位のテトラゾールの製造を示す。一般式 244 を有する 2-シアノ誘導体を酸化ジブチル錫触媒の存在下でトリメチルシリルアジドを用いて一般式 275 を有するテトラゾールに変換した。このテトラゾールをジアゾメタンのメタノール溶液を用いて一般式 276 を有する N-メチル誘導体に変換した。

【0217】

【化 76】

スキーム 71



30

40

【0218】

スキーム 71 は 2-オキサゾール及び 2-イミダゾールチエノピリジンの合成を示す。対応するヒドロキシエチルアミドを塩素化して一般式 277 を有するクロロエチルアミドを製造した後塩基性触媒（例えば、ジクロロメタン中ジアザビスクロウンデカン）を使用して一般式 278 を有するオキサゾリンに環化した。一般式 278 を有するオキサゾリンは、Meyers の方法（Meyers, A. I. ら, J. Amer. Chem. Soc., 97, 7383 (1975)）に従って脱水素化することにより一般式 278 を有するオキサゾールに変換され得る。一般式 280 を有するアミノエチルアミドをジフェニルエーテル中で酸化カルシウムを用いて高温で処理することにより一般式 281 を有するイミ

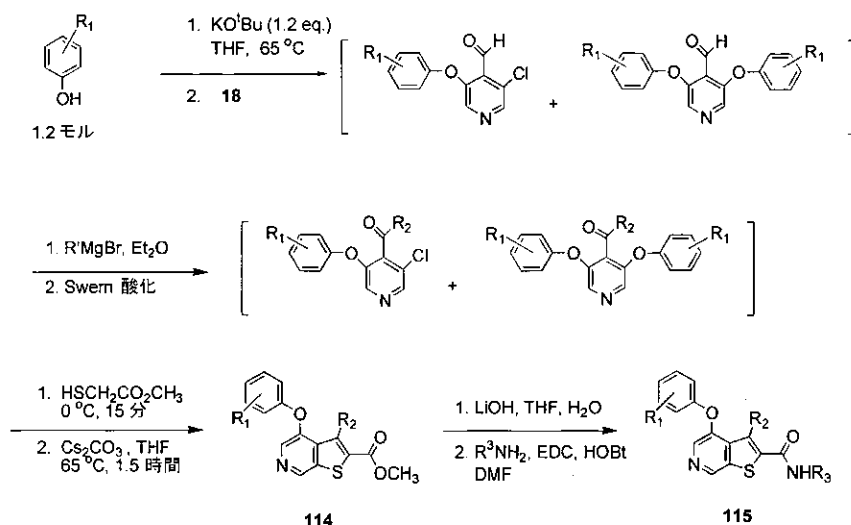
50

ダゾリンに環化した。一般式 281 を有するイミダゾリンは文献記載の方法 (Hughes, J. L. ら, Synthesis [SYNTRIF], (6), 489 (1980)) により一般式 282 を有するイミダゾールに変換され得る。

【0219】

【化77】

スキーム 72



10

20

30

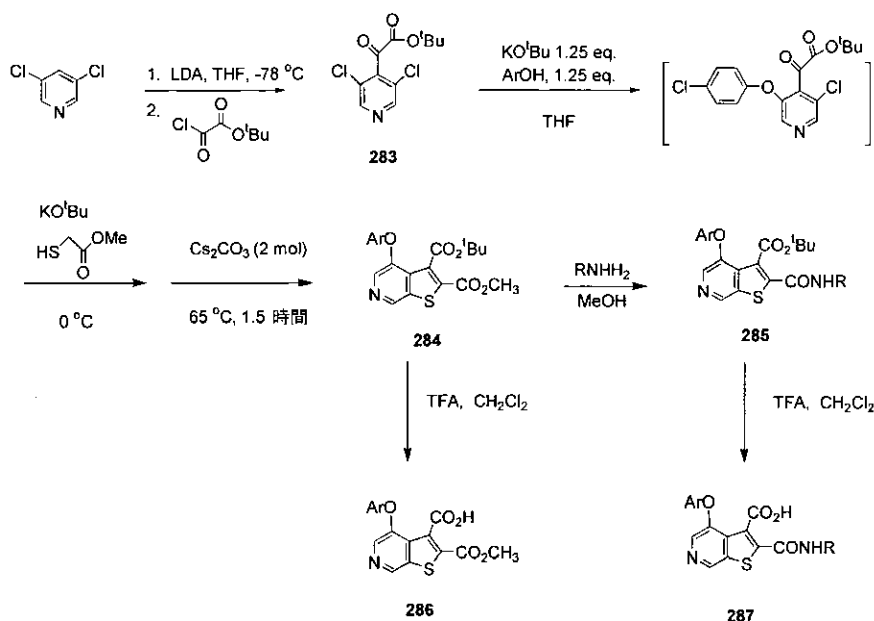
【0220】

スキーム 72 は一般式 115 を有する 3-アルキル置換チエノピリジンの改良製造法を示す。アルデヒド 18 を予め調製したカリウムフェノキシドと縮合させると、モノー及びジ置換アリールオキシアルデヒドの混合物が生じた。次いで、この混合物を所望のグリニヤール試薬と反応させた後、生じた第 2 級アルコールの混合物を Swern 酸化すると、所望のアリールオキシケトン化合物が生じた。アリールオキシケトンの混合物を更に炭酸セシウムの存在下でメチルチオグリコレートと反応させると、一般式 114 を有する 2, 3, 4-トリ置換チエノ [2, 3-c] ピリジンエステルが生じた。このエステルを水酸化リチウムを用いて加水分解することにより対応する酸に変換し、次いでこの酸を各種アミン (例えば、カルボジイミド) とカップリングさせると、一般式 115 を有する所望アミドが生じた。

【0221】

【化78】

スキーム 7 3



10

20

30

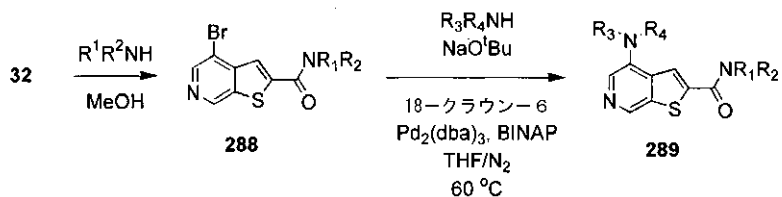
【0222】

スキーム 7 3 は 3-カルボキシチエノピリジンの合成を示す。20 または 25 の製造について記載した方法と同様にして、3, 5-ジクロロピリジンを無水エーテル溶媒中で強塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミド）を用いて低温で処理し、その後クロロオキソ酢酸tert-ブチルを添加すると3, 5-ジクロロピリジンの4-tert-ブチル-2-ケトエステル283が生じた。次いで、このエステル283を1.25当量の予調製カリウムフェノキシドと周囲温度で反応させると、主生成物としてモノアリールオキシ誘導体が生じた。精製せずに、このモノアリールアルキルエステルをメチルチオグリコレート及び塩基（例えば、カリウムtert-ブトキシドまたは炭酸セシウム）で処理すると、一般式284を有する所望のチエノピリジンジエステルが生じた。次いで、一般式284を有するジエステルをメタノール性アミンで処理すると、対応する一般式285を有する3-tert-ブチルエステルアミドが生じた。この一般式285を有する3-tert-ブチルエステルアミドをトリフルオロ酢酸を用いて加溶媒分解することにより対応する一般式287を有する酸アミドに変換した。一般式284を有するジエステルは同様の加溶媒分解反応により一般式286を有する酸にも変換され得る。

【0223】

【化79】

スキーム 7 4



40

【0224】

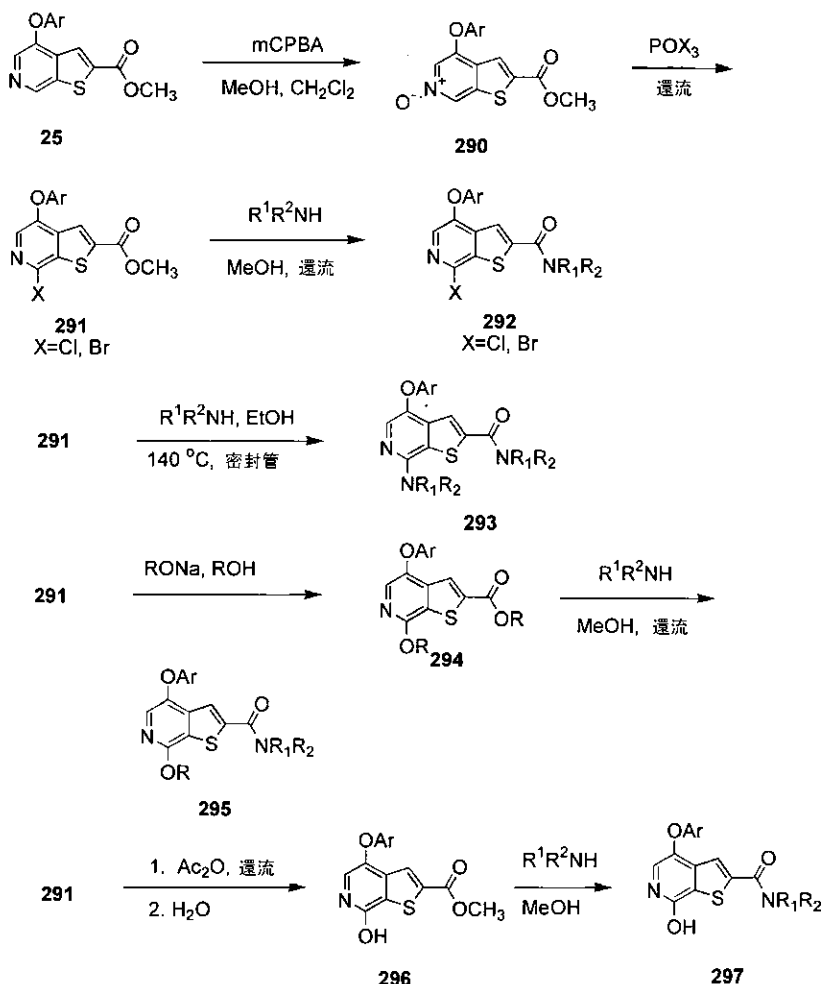
スキーム 7 4 は 4-アミノ置換チエノピリジン誘導体を製造するための4-ブロモチエノピリジン32の使用を示す。エステル32を標準的方法により一般式288を有するアミドに変換した後、Buchwald (J. Org. Chem., 62, 6066-6068 (1997))に記載されているようにパラジウム(0)触媒を用いて各種アミンにカップリングさせると、一般式289を有する4-アミノ誘導体が生じた。

50

【0225】

【化80】

スキーム75



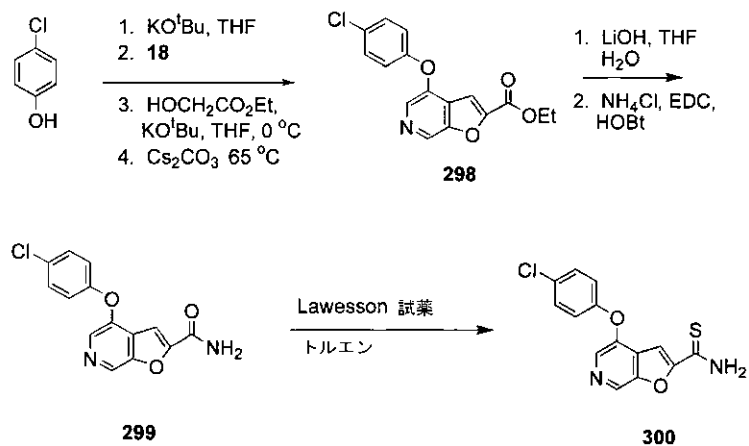
【0226】

スキーム75は7-クロロ及び7-ブロモチエノピリジン誘導体の製造及び反応を概説する。前記アナログは活性誘導体を製造するために有用であり、各種の7-置換チエノピリジンのための合成中間体として使用される。一般式25を有するエステルをm-クロロ過安息香酸を用いて一般式290を有するピリジンN-オキシドに酸化した。このN-オキシドをオキシ塩化リンまたはオキシ臭化リン中で加熱することにより一般式291を有する7-ハロ誘導体に転位させた。生じた7-ハライドは、7-クロロまたは7-ブロモ部分の反応を含まない標準的方法により一般式292を有するアミド誘導体に変換され得た。しかしながら、より強制条件では、クロロまたはブロモ基がアミンまたはアルコールで置換されて、それぞれ一般式293を有する7-アミノ誘導体及び一般式294を有する7-アルコキシ誘導体が生じ得た。一般式294を有するエステルを標準的方法を用いて一般式295を有するアミドに変換した。一般式296を有する7-ヒドロキシアナログは、誘導体291を出発物質として無水酢酸を用いて製造し、次に加水分解した。更に、7-ハロ誘導体291（特に、7-ブロモ誘導体）は、スキーム19及び65に記載されている場合と同様にしてアリールボロン酸とのスズキ反応における有効な物質であった。

【0227】

【化81】

スキーム 76



10

【0228】

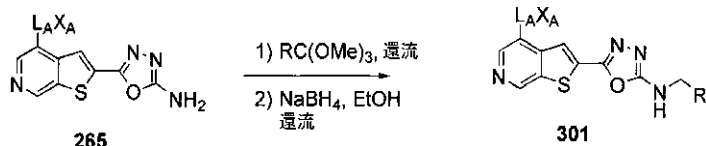
スキーム 76 は、299（実施例 327）のようなフロピリジンの製造を示す。20 または 25 の製造方法と同様にして、ジクロロピリジンカルボキサリド 18 をカリウムフェノキシド及びエチルグリコレートと順次反応させ、次いで塩基性条件下で環化すると、フロピリジンエステル 298 が低収率で生じた。標準的な加水分解及びカップリング条件でアミド 299 が生じた。このアミドを熱トルエン中で Lawesson 試薬を用いて処理すると、チオアミド 300 に変換した。

20

【0229】

【化 8 2】

スキーム 77



30

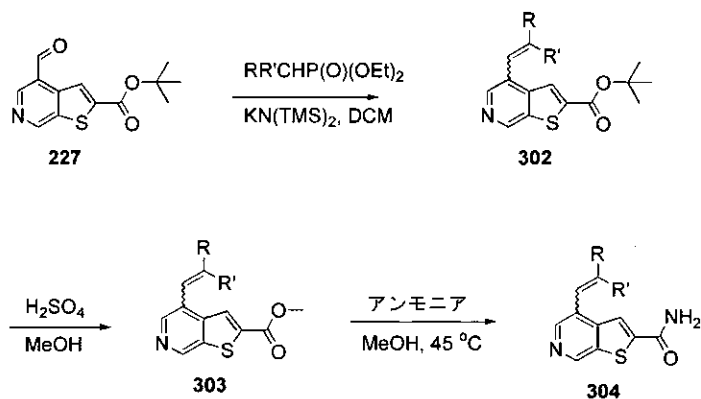
【0230】

スキーム 77 は N-アルキル化 5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾールの製造を示す。265 を還流オ-ギ酸トリメチル中で処理した後、エネアミン中間体を還流エタノール中でホウ水素化ナトリウムを用いて還元すると、一般式 301 を有する N-アルキル化 5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾールが生じた。

【0231】

【化 8 3】

スキーム 78



40

50

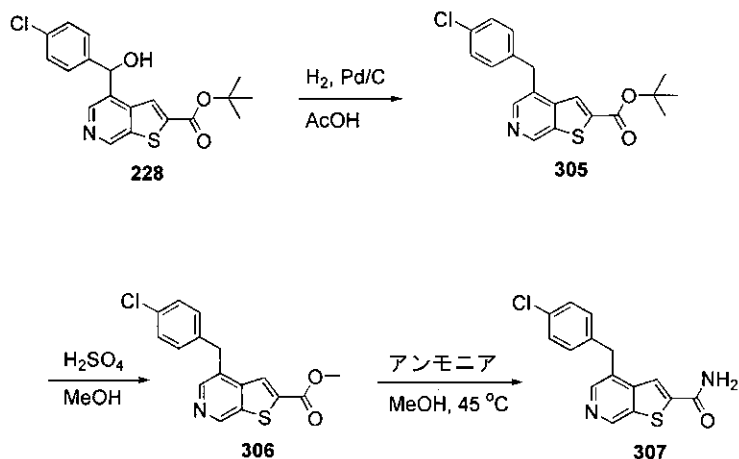
【0232】

スキーム78はチエノピリジンの4位の置換ビニル部分の合成を例示する。アルデヒド227をカリウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下で適当なジエチルホスホネートで処理すると、302が生じた。次いで、化合物302をメタノール中硫酸で処理すると、メチルエーテル303が生じ、その後アンモニア及びメタノールを用いて標準アミド形成にかけると、一般式304を有する4-ビニル置換チエノピリジンが生じた。置換ビニルの挿入はウィットティヒホスホラン化学を用いても実施され得る。

【0233】

【化84】

スキーム79



10

20

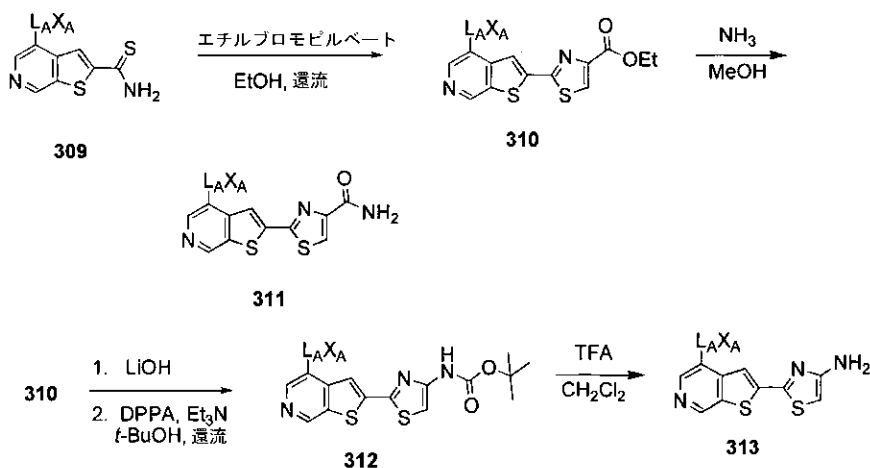
【0234】

スキーム79は4-置換アルキルチエノピリジンの製造を示す。アルコール228を酢酸中パラジウム/炭素にかけると、メチレン誘導体305が生じた。305をメチレン中で硫酸を用いて処理すると、306が生ずる。307を生ずるように306をメタノール中アンモニアで処理することによりアミドが形成される。

【0235】

【化85】

スキーム80



40

【0236】

スキーム80はチエノピリジンの2位のチアゾール誘導体の製造を示す。一般式309を有するチオアミドをアルキル化し、エチルブロモピルベートで環化すると、一般式310を有するチアゾール誘導体が生じた。標準のアミド形成により、一般式311のアミドが

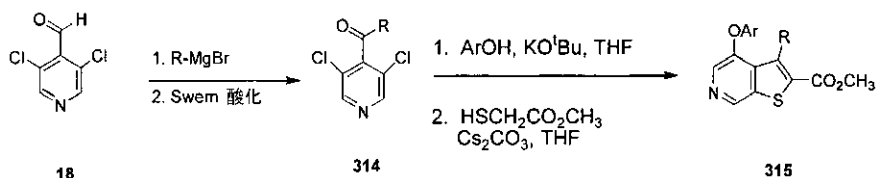
50

生じた。各種置換アミドを製造するために他のアミンを使用することができる。更に、一般式 310 を有するエステルを中間体の酸のクルチウス転位により一般式 312 を有するカルバメートに変換し得る。一般式 312 を有する *tert*-ブチルカルバメートをトリフルオロ酢酸の作用により一般式 313 を有する第 1 級アミンに変換した。

【0237】

【化 86】

スキーム 81



10

【0238】

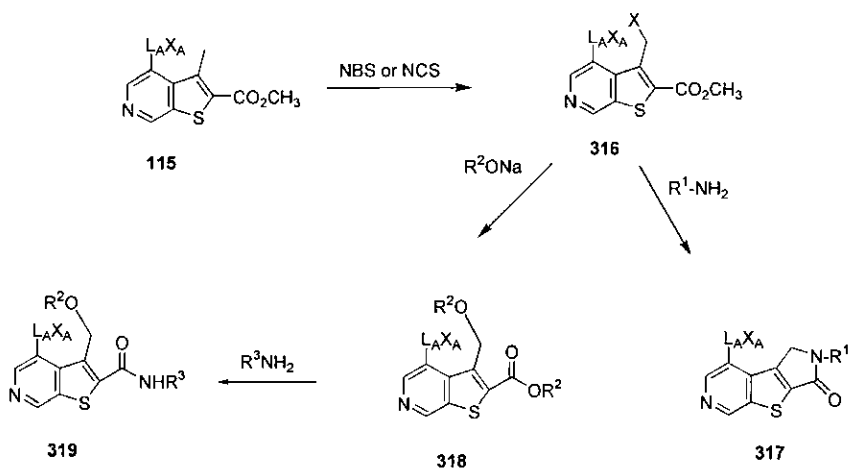
スキーム 81 は 3-置換チエノピリジン (Ar = 未置換または置換のアリールまたはヘテロ環、R = アルキル、アルコキシ、置換アルキル、アリール、アリールアルキル) を製造するための別の方法を概説する。アルデヒド 18 を適当なハロゲン化オルガノマグネシウムと反応させると、中間体の第 2 級アルコールが生じ、これを対応するケトン 314 に酸化させた。酸化方法は Swern 方法であったが、この種の他の標準酸化方法を使用してもよい (例えば、PCC、TPAP)。その後 3-未置換アナログについて前記した手順に従って、エステル 315 が生じた。次いで、エステル 315 はチエノピリジンの 2 位のアミドまたは他のヘテロ環誘導体の製造のための出発物質として使用した。

20

【0239】

【化 87】

スキーム 82



30

【0240】

スキーム 82 はチエノピリジンの 2 位と 5 位の間の環状誘導体の製造方法を示す。3-メチル誘導体 115 を四塩化炭素中で *N*-ブロモスクシンイミド (または、*N*-クロロスクシンイミド) で処理すると、ブロモメチル (または、クロロメチル) 化合物 316 (X = Br、Cl) が生じた。次いで、化合物 316 を第 1 級アミンとアルキル化及びアシル化反応させると、三環式ラクタム 317 が生じた。化合物 316 をナトリウムアルコキシドまたはアリールオキシド (R^2 = アルキル、アリールまたはヘテロ環) で処理して、3 位延長したアルコキシメチル誘導体 318 を生じさせてもよい。このエステルを置換アミンと反応させると、対応アミン 319 を得ることができる。

40

【0241】

本発明の化合物及び方法は下記実施例に関連して十分に理解されるであろう。これらの実

50

施例は例示に過ぎず、本発明の範囲を限定するものではない。

【0242】

実施例 1

メチル 2-[(6-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)チオ]アセテート

実施例 1 A: メチル 6-エチル-3,4-ジヒドロ-4-オキソチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキシレート

所望の化合物は J. Heterocyclic Chem., 24, 581-587 (1987) に記載されているように製造した。

【0243】

実施例 1 B: 6-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン DMSO (80 ml) 及び水 (8 ml) 中の実施例 1 A (35 g, 140 ミリモル) 及び LiCl (6.5 g, 153 ミリモル) を 150 °C で 18 時間加熱し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標記化合物を得た。

10

【0244】

実施例 1 C: 4-クロロ-6-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

POCl₃ (22 ml) 中の実施例 1 B (3.97 g, 22.0 ミリモル) を 2 時間還流加熱し、冷却し、氷に注入し、水で希釈し、濃水酸化アンモニウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を 10% 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

20

【0245】

実施例 1 D: メチル 2-[(6-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)チオ]アセテート

DMF (1.2 ml) 中の実施例 1 C (0.25 g, 1.26 ミリモル) をメチルチオグリコレート (0.134 g, 1.26 ミリモル) 及び炭酸カリウム (0.174 g, 1.26 ミリモル) で順次処理し、室温で 18 時間攪拌し、冷却し、氷に注入し、ブラインで希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。次いで、残渣を磨砕し、10% 酢酸エチル/ヘキサンで洗浄して、標記化合物を得た。

30

【0246】

融点 36 ~ 58 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 269 (M+H)⁺。

【0247】

【化 88】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (t, 3H), 2.99 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.26 (s, 3H),

7.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

【0248】

実施例 2

6-エチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン

実施例 1 C をメチルチオグリコレートの代わりにチオクレゾールを用いる以外は実施例 1 D と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0249】

融点 56 ~ 58 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 286 (M+H)⁺。

【0250】

【化 89】

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.99 (q, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 8.63 (s, 1H);

【0251】

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$)

	C	H	N (%)
計算値	62.90	4.93	9.78、
実験値	63.11	4.82	9.63。

【0252】

実施例 3

10

6-エチル-4-(2-ピリジニルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン

実施例 1 C をメチルチオグリコレートの代わりに 2-メルカプトピリジンを用いる以外は実施例 1 D と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0253】

融点 76.5 ~ 79 °C、

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/z$ 274 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0254】

【化 90】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (t, 3H), 2.99 (q, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.46 (dt, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.90 (dt, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.74 (s, 1H).

20

【0255】

実施例 4

6-エチル-4-[(2-メチルエチル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン

実施例 1 C をメチルチオグリコレートの代わりにイソブチルメルカプタンを用いる以外は実施例 1 D と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0256】

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/z$ 253 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0257】

【化 91】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (d, 6H), 1.39 (t, 3H), 2.03 (hep, 1H), 2.95 (q, 2H), 3.28 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 8.71 (s, 1H);

30

【0258】

元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2$)

	C	H	N (%)
計算値	57.12	6.38	11.09、
実験値	57.22	6.29	11.08。

【0259】

実施例 5

40

6-エチル-4-[(フェニルメチル)チオ]チエノ[2,3-d]ピリミジン

実施例 1 C をメチルチオグリコレートの代わりにベンジルメルカプタンを用いる以外は実施例 1 D と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0260】

融点 54 ~ 60 °C、

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/z$ 287 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0261】

【化 92】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.16 (s, 1H),
7.21-7.36 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 8.83 (s, 1H);

【0262】

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$)

	C	H	N (%)
計算値	62.90	4.93	9.78、
実験値	62.11	4.94	9.71。

【0263】

実施例 6

6-エチル-4-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ
[2, 3-d]ピリミジン

実施例 1 C をメチルチオグリコレートの代わりに 5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-チオールを用いる以外は実施例 1 D と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0264】

融点 132 ~ 135 °C、

MS (DCI / NH_3) m/z 295 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0265】

【化93】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (t, 3H), 2.82, (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 7.42 (s, 1H),
8.88 (s, 1H);

【0266】

元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}_3$)

	C	H	N (%)
計算値	44.88	3.42	19.03、
実験値	44.61	3.47	18.92。

【0267】

実施例 7

エチル 6-エチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ [2, 3-d]ピリミジ
ン-6-カルボキシレート

実施例 1 A を実施例 1 C 及び 2 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0268】

融点 87.5 ~ 90 °C、

MS (DCI / NH_3) m/z 359 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0269】

【化94】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.02 (q, 2H),
4.27 (q, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.57 (m, 2H);

【0270】

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$)

	C	H	N (%)
計算値	60.31	5.06	7.81、
実験値	60.44	4.88	7.65。

【0271】

実施例 8

6-エチル-N-(フェニルメチル)チエノ [2, 3-d]ピリミジン-4-アミン

イソプロパノール (1.5 ml) 中の実施例 1 C (0.27 g, 1.37 ミリモル) をベンジルアミン (0.19 ml, 1.71 ミリモル) 及び炭酸ナトリウム (0.24 g, 2.3 ミリモル) で処理し、室温で一晩攪拌し、濾過し、濃縮した。残渣を 25% 酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル／ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0272】

融点 128～131℃、

MS (DCI / NH₃) m/z 270 (M+H)⁺。

【0273】

【化95】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (t, 3H), 2.88 (q, 2H), 4.72 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 6H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (t, 2H);

【0274】

元素分析 (C₁₅ H₁₅ N₃ S₂)

	C	H	N (%)
計算値	66.89	5.61	15.60、
実験値	66.66	5.43	15.43。

【0275】

実施例9

6-エチル-N-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン

イソプロパノール(2 ml)中に実施例1C(0.20 g, 1.01ミリモル)を含む溶液を2-アミノ-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール(0.15 mg, 1.26ミリモル)及び炭酸ナトリウム(0.18 g, 1.7ミリモル)で処理し、室温で48時間攪拌し、炭酸セシウム(0.55 g, 1.7ミリモル)で処理し、24時間還流下で攪拌し、濃縮し、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をエタノール／水から再結晶して、標記化合物を得た。

【0276】

融点 277～280℃、

MS (DCI / NH₃) m/z 278 (M+H)⁺。

【0277】

【化96】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.96 (q, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H);

【0278】

元素分析 (C₁₁ H₁₁ N₅ S₂)

	C	H	N (%)
計算値	47.63	4.00	25.25、
実験値	47.48	3.68	24.89。

【0279】

実施例10

4-[(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]-6-エチル-2-(フェニルメチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン

実施例10A: 2-アミノ-5-エチルチオフエン-3-カルボキサミド

標記化合物をJ. Heterocyclic Chem., 24, 581-587 (1987)に記載されているように製造した。

【0280】

実施例10B: 5-エチル-2-[(フェニルアセチル)アミノ]-3-チオフエンカルボキサミド

実施例10AをBull. Soc. Chim. France, p. 815 (1975)に記載されているように処理して、標記化合物を得た。

【0281】

10

20

30

40

50

実施例 10C : 6-エチル-2-フェニルメチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4 (3H)-オン

実施例 10B を 10% Na_2CO_3 の存在下ジオキサン／水中で攪拌して、標記化合物を得た。

【0282】

実施例 10D : 4-クロロ-6-エチル-(2-フェニルメチル)チエノ [2, 3-d] ピリミジン

実施例 10C を実施例 1C と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0283】

実施例 10E : 4-[(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]-6-エチル-2-(フェニルメチル)チエノ [2, 3-d] ピリミジン 10

実施例 10D 及び 5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾールを実施例 1D と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0284】

MS (DCI / NH_3) m/z 386 (M+H)⁺。

【0285】

【化97】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (t, 3H), 2.97 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 7.17-7.30 (m, 6H), 7.70 (br s, 2H);

20

【0286】

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}_3$)

	C	H	N (%)
計算値	52.96	3.92	18.17、
実験値	53.10	3.74	18.03。

【0287】

実施例 11

7-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ [3, 2-d] ピリミジン
3-メチル-7-クロロチエノ [3, 2-d] ピリミジンをメチルグリコレートの代わりに p-チオクレゾールを用いる以外は実施例 1D と同様に処理して、標記化合物を得た。 30

【0288】

融点 103 ~ 107 °C、

MS (DCI / NH_3) m/z 273 (M+H)⁺。

【0289】

【化98】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 (s, 6H), 7.36 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H);

【0290】

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O S}_2$)

	C	H	N (%)
計算値	61.73	4.44	10.28、
実験値	61.73	4.50	10.21。

40

【0291】

実施例 12

7-メチル-4-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ [3, 2-d] ピリミジン

3-メチル-7-クロロチエノ [3, 2-d] ピリミジン及び 5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-チオールを実施例 1D と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0292】

50

融点 144 ~ 147 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 281 (M + H)⁺。

【0293】

【化99】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 8.20 (s, 1H), 9.08 (s, 1H);

【0294】

元素分析 (C₁₀H₈N₄S₃)

	C	H	N (%)
計算値	42.84	2.88	19.98、
実験値	42.72	2.83	19.64。

10

【0295】

実施例 13

7-メチル-4-[[5-(メチルチオ)-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル] チオ] チエノ [3, 2-d] ピリミジン

3-メチル-7-クロロチエノ [3, 2-d] ピリミジン及び5-(メチルチオ)-1, 3, 4-チアジアゾル-2-チオールを実施例 1 Dと同様に処理して、標記化合物を得た。

【0296】

融点 163 ~ 166 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 313 (M + H)⁺。

【0297】

【化100】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.45 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 8.22 (s, 1H), 9.11 (s, 1H);

20

【0298】

元素分析 (C₁₀H₈N₄S₄)

	C	H	N (%)
計算値	38.44	2.58	17.93、
実験値	38.46	2.63	17.82。

30

【0299】

実施例 14

4-[[5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル] チオ] -7-メチルチエノ [3, 2-d] ピリミジン

3-メチル-7-クロロチエノ [3, 2-d] ピリミジン及び5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾル-2-チオールを実施例 1 Dと同様に処理して、標記化合物を得た。

【0300】

融点 221 ~ 223 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 282 (M + H)⁺。

【0301】

【化101】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.43 (s, 3H), 7.80 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 9.02 (s, 1H);

40

【0302】

元素分析 (C₉H₇N₅S₃)

	C	H	N (%)
計算値	38.42	2.51	24.89、
実験値	38.41	2.42	24.97。

【0303】

実施例 15

50

7-メチル-N-[(4-メチルチオ)フェニル]チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン

3-メチル-7-クロロチエノ[3, 2-d]ピリミジンのエタノール溶液を4-(メチルメルカプト)アニリンで処理し、還流下で45分間攪拌し、室温に冷却し、濾過した。沈殿をエタノール/水から再結晶して、標記化合物を得た。

【0304】

融点 212~215℃、

MS (DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺。

【0305】

【化102】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.76 (m, 2H),

7.87 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H);

【0306】

元素分析 (C₁₄ H₁₃ N₃ S₂)

	C	H	N (%)
計算値	58.51	4.56	14.62、
実験値	58.31	4.49	14.47。

【0307】

実施例16

20

7-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

実施例16A: 7-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボン酸

-78℃においてLDA溶液 (THF中0.1M, 9.6ml) を実施例11 (0.26g, 0.96ミリモル) で処理し、1時間かけて0℃まで加温し、絶えず攪拌しながらドライアイスに注ぎ、飽和NH₄Clでクエンチし、3:1 クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。抽出物を濃縮し、残渣を7%メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0308】

30

実施例16B: 7-メチル-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

ジクロロメタン (3.3ml) 中に実施例16Aを含む懸濁液を塩化オキサリル (0.03ml, 0.33ミリモル) 及びDMF (1滴) で順次処理し、酸クロリドを形成後濃縮した。残渣をTHF (10ml) に懸濁させ、激しく攪拌した1:1 水酸化アンモニウム/水溶液 (10ml) に移し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標記化合物を得た。

【0309】

融点 243~246℃、

MS (DCI/NH₃) m/z 316 (M+H)⁺。

【0310】

【化103】

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.57 (m, 2H),

8.01 (br s, 2H), 8.93 (s, 1H);

【0311】

元素分析 (C₁₅ H₁₃ N₃ O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	57.12	4.15	13.32、
実験値	56.81	4.06	13.25。

【0312】

実施例17

メチル4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

実施例17A: 3,5-ジクロロピリジン-4-カルボキサルデヒド

0℃において乾燥THF(25ml)中のジイソプロピルアミン(15.6ml, 0.111mol)をn-BuLi(44.6ml, ヘキサン中2.5M, 0.111mol)で35分間にわたり処理し、30分間攪拌し、-78℃に冷却し、THF(100ml)で希釈し、THF(175ml)中に3,5-ジクロロピリジン(15.0g, 0.101mol)を含む溶液を内部温度を<-74℃に維持するために3.5時間かけてゆっくり添加した。溶液を-78℃で30分間攪拌し、内部温度を<-74℃に維持しながら35分間かけてTHF(50ml)中のギ酸メチル(12.5ml, 0.203ミリモル)を滴下して処理し、-78℃で1.4時間攪拌し、激しく攪拌しながらカニューレを介して氷冷した飽和NaHCO₃溶液中に迅速に添加し、酢酸エチル(500ml)で分配し、飽和NaHCO₃(2×100ml)及びブライン(3×150ml)で順次抽出し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。残渣を10%アセトン/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

10

20

【0313】

MS(DCI/NH₃) m/z 176、178、180 (M+H)⁺。

【0314】

【化104】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80(s, 2H), 10.31(s, 1H)。

【0315】

実施例17B: 3-(4-メチルフェニルチオ)-5-クロロ-4-ピリジンカルボキサルデヒド

DMF(70ml)中の実施例17A(5.05g, 2.87ミリモル)をp-チオクレゾール(3.56g, 28.7ミリモル)及び炭酸カリウム(4.36g, 3.16ミリモル)で処理し、0℃で0.5時間、次いで室温で1時間攪拌し、水に注ぎ、ブラインで希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水及びブラインで順次洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標記化合物を得た。

30

【0316】

実施例17C: メチル4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

実施例17Bの溶液を実施例1Dと同様に処理して、標記化合物を得た。

【0317】

融点 116~119℃、

MS(DCI/NH₃) m/z 316 (M+H)⁺。

40

【0318】

【化105】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28(s, 3H), 3.91(s, 3H), 7.20(m, 2H), 7.29(m, 2H), 8.00(s, 1H), 8.44(s, 1H), 9.36(s, 1H);

【0319】

元素分析(C₁₆H₁₃NO₂S₂·0.25H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	60.07	4.25	4.37、
実験値	60.04	4.08	4.27。

【0320】

実施例 18

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸
 イソプロパノール(25ml)及び水(15ml)中に実施例17C(2.0g, 6.35ミリモル)及びLiOH・H₂O(1.4g, 32ミリモル)を含む懸濁液を75℃に
 1時間加熱し、冷却し、水で処理し、ジエチルエーテルで洗浄した。水性層を氷浴におい
 て冷却し、10% HClを用いてpH2に調節した。生じた固体を集め、水で洗浄し、 10
 乾燥し、エタノール/水から再結晶して、標記化合物を得た。

【0321】

融点 272~274℃、

MS(DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺。

【0322】

【化106】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29(s, 3H), 7.20(m, 2H), 7.28(m, 2H), 7.92(s, 1H),

8.44(s, 1H), 9.34(s, 1H);

【0323】

元素分析(C₁₅H₁₂N₂O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	59.78	3.67	4.64、
実験値	59.48	3.58	4.54。

【0324】

実施例 19

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミ
 ド

0℃においてジクロロメタン(25ml)中に実施例18(0.535g, 1.78ミリ
 モル)を含む懸濁液を塩化オキサリル(0.34g, 2.67ミリモル)及びDMF(1 30
 滴)を用いて順次処理し、室温で0.5時間攪拌し、濃縮した。残渣をTHFに懸濁し、
 THF(60ml)、水(30ml)及び濃NH₄OH(30ml)で処理し、0.5時
 間攪拌した。THF層を分離し、ブラインで洗浄し、部分的に乾燥し(MgSO₄)、濾
 過し、濃縮した。残渣を5%メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルフラッシュ
 クロマトグラフィーにより精製し、95%エタノールから再結晶して、標記化合物を得た
 。

【0325】

融点 198~199℃、

MS(DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺。

【0326】

【化107】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29(s, 3H), 7.20(m, 2H), 7.30(m, 2H), 7.89(br s,

1H), 8.26(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.54(br s, 1H) 9.16(s, 1H);

【0327】

元素分析(C₁₅H₁₂N₂O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	59.97	4.02	9.32、
実験値	59.84	4.12	9.31。

【0328】

10

20

30

40

50

実施例 2 0

4- (2-ピリジニルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 7 A を実施例 1 7 B の p-チオクレゾールの代わりに 2-メルカプトピリジンを
用いる以外は実施例 1 7 B、1 7 C、1 8 及び 1 9 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0 3 2 9】

融点 2 3 9 ~ 2 4 2 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 3 0 5 (M + NH₄)⁺。

【0 3 3 0】

【化 1 0 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.99 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.23 (s, 1H);

【0 3 3 1】

元素分析 (C₁₃ H₉ N₃ O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	54.34	3.16	14.47、
実験値	54.10	3.14	14.62。

【0 3 3 2】

実施例 2 1

4- [(4-クロロフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 7 A を実施例 1 7 B の p-チオクレゾールの代わりに 4-クロロチオフェノール
を用いる以外は実施例 1 7 B、1 7 C、1 8 及び 1 9 と同様に処理して、標記化合物を得
た。

【0 3 3 3】

融点 2 3 9 ~ 2 4 1 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 3 2 1 (M + H)⁺。

【0 3 3 4】

【化 1 0 9】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.89 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.38 (s, 1H);

【0 3 3 5】

元素分析 (C₁₄ H₉ Cl N₂ O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	52.42	2.83	8.73、
実験値	52.33	2.80	8.63。

【0 3 3 6】

実施例 2 2

N-メトキシ-N-メチル-4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

ジクロロメタン中に実施例 1 8 (0.66 g, 2.2 ミリモル) を含む溶液を塩化オキサ
リル (0.29 ml, 3.3 ミリモル) 及び DMF (1 滴) を用いて順次処理し、30 分
間攪拌し、濃縮した。残渣を THF に懸濁し、1 : 1 THF / 水中に N, O-ジメチル
ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.32 g, 3.3 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.
92 ml, 6.6 ミリモル) を含む溶液に移し、5 分間攪拌した。THF 層を分離し、乾
燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を 20% 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシ
リカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0 3 3 7】

融点 1 0 3 ~ 1 0 7 °C、

10

20

30

40

50

MS (DCI / NH₃) m/z 345 (M+H)⁺。

【0338】

【化110】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H);

【0339】

元素分析 (C₁₇H₁₆N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	59.28	4.68	8.13
実験値	58.76	4.58	8.06

10

【0340】

実施例 23

N-メトキシ-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 18 を N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりに O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて実施例 22 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0341】

融点 200 ~ 203 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 331 (M+H)⁺。

20

【0342】

【化111】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.89 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.3 (s, 1H);

【0343】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O₂S₂ · 0.25 H₂O · C)

	C	H	N (%)
計算値	58.16	4.27	8.48
実験値	57.46	4.1	8.01

30

【0344】

実施例 24

N-(4-クロロフェニル)-4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

ジクロロメタン中に実施例 18 (0.1 g, 0.33 ミリモル) を含む溶液を塩化オキサリル (0.03 ml, 0.33 ミリモル) 及び DMF (1 滴) で処理し、還流下で 20 分間攪拌し、濃縮した。残渣を 3:1 ベンゼン/ジクロロメタン (4 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.5 ml) 及び 4-クロロアニリン (46 mg, 0.36 ミリモル) で処理し、還流下で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を水で処理し、ジクロロメタンで処理した。抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

40

【0345】

融点 208 ~ 211 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 411 (M+H)⁺。

【0346】

【化112】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.90 (br s, 1H);

【0347】

元素分析 (C₁₂H₁₅ClN₂OS₂)

50

	C	H	N (%)
計算値	61.38	3.68	6.82、
実験値	61.22	3.67	6.79。

【0348】

実施例 25

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサル
デヒド

-5℃においてTHF中に実施例22(3.33g, 9.6ミリモル)を含む溶液にTHF中1M DIBAL-H(14.5ml, 14.5ミリモル)を滴下して処理し、45分間攪拌し、常に攪拌しながら氷/HClに注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標記化合物を得た。 10

【0349】

MS(DCI/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺。

【0350】

【化113】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.23 (s, 1H);

【0351】

元素分析 (C₁₅H₁₁NO S₂)

20

	C	H	N (%)
計算値	63.13	3.33	4.91、
実験値	62.81	3.97	5.01。

【0352】

実施例 26

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサル
デヒド O-メチルオキシム

1:1 ピリジン/エタノール(8ml)中に実施例25(0.22g, 0.76ミリモル)を含む溶液をメトキシルアミン塩酸塩(0.51ml, 1.52ミリモル)で処理し、室温で3時間攪拌し、濃縮し、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を1N HClで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を20%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。 30

【0353】

融点 95~98℃、

MS(DCI/NH₃) m/z 315 (M+H)⁺。

【0354】

【化114】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.28 (s, 3H), 3.95 (s, 1.8H), 4.08 (s, 1.2H), 7.18 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.79 (s, 0.6H), 7.95 (s, 0.4H), 8.27 (s, 0.4H), 8.36 (s, 0.6H), 8.38 (s, 0.4H), 8.68 (s, 0.6H), 9.20 (s, 0.6H), 9.30 (s, 0.4H); 40

【0355】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	61.12	4.49	8.91、
実験値	60.93	4.55	8.98。

【0356】

実施例 27

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサル
デヒド O-(フェニルメチル)オキシム

50

実施例 2 5 及び O-ベンシルヒドロキシルアミン塩酸塩を 3 時間ではなく 1 8 時間とした以外は実施例 2 6 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0 3 5 7】

融点 1 2 7 ~ 1 3 3 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 3 9 1 (M + H)⁺。

【0 3 5 8】

【化 1 1 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.27 (s, 3H), 5.22 (s, 1.2H), 5.38 (s, 0.8H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.78 (s, 0.6H), 7.96 (s, 0.4H), 8.31 (s, 0.4H), 8.36 (s, 0.6H), 8.39 (s, 0.4H), 8.74 (s, 0.6H), 9.20 (s, 0.6H), 9.30 (s, 0.4H);

10

【0 3 5 9】

元素分析 (C₂₂ H₁₈ N₂ O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	67.66	4.65	7.17、
実験値	67.45	4.80	7.13。

【0 3 6 0】

実施例 2 8

2 - [[[4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イルメチレン] アミノ] オキシ] 酢酸

実施例 2 5 をメトキシルアミン塩酸塩の代わりにカルボキシメトキシルアミンヘミ塩酸塩を用いた以外は実施例 2 6 と同様に処理して、標記化合物を得た。

20

【0 3 6 1】

融点 2 2 7 ~ 2 3 0 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 3 5 9 (M + H)⁺。

【0 3 6 2】

【化 1 1 6】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H);

【0 3 6 3】

元素分析 (C₁₇ H₁₄ N₂ O₃ S₂)

	C	H	N (%)
計算値	56.97	3.94	7.82、
実験値	56.90	4.10	7.97。

30

【0 3 6 4】

実施例 2 9

4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサルデヒド O-フェニルオキシム

実施例 2 5 をメトキシルアミン塩酸塩の代わりに O-フェニルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いた以外は実施例 2 6 と同様に処理して、標記化合物を得た。

40

【0 3 6 5】

融点 9 4 ~ 9 7 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 3 7 7 (M + H)⁺。

【0 3 6 6】

【化 1 1 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 7.09-7.50 (m, 9H), 7.98 (s, 0.5H), 8.16 (s, 0.5H), 8.39 (s, 0.5H), 8.42 (s, 0.5H), 8.71 (s, 0.5H), 9.16 (s, 0.5H), 9.27 (s, 0.5H), 9.37 (s, 0.5);

【0 3 6 7】

元素分析 (C₂₁ H₁₆ N₂ O S₂)

50

	C	H	N (%)
計算値	67.00	4.28	7.44、
実験値	67.14	4.50	7.57。

【0368】

実施例 30

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサル
デヒドオキシム

実施例 25 をメトキシルアミン塩酸塩の代わりにヒドロキシルアミン塩酸塩を用いた以外は実施例 26 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0369】

融点 209 ~ 210 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 301 (M+H)⁺。

【0370】

【化 118】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.70 (s, 0.3H), 7.87 (s, 0.7H), 8.19 (s, 0.7H), 8.35 (s, 0.3H), 8.38, (s, 0.7H), 8.56 (s, 0.3H), 9.17 (s, 0.3H), 9.27 (s, 0.7H);

【0371】

元素分析 (C₁₅H₁₂N₂O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	59.98	4.03	9.33、
実験値	59.80	4.08	9.30。

【0372】

実施例 31

2-[[[4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル
メチレン]アミノ]オキシ]アセトアミド

実施例 28 を実施例 19 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0373】

融点 152 ~ 156 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 358 (M+H)⁺。

【0374】

【化 119】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 4.52 (s, 0.6H), 4.66 (s, 0.4H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.84 (s, 0.6H), 7.97 (s, 0.4H), 8.32 (s, 0.4H), 8.37 (s, 0.6H), 8.40 (s, 0.4H), 8.75 (s, 0.6H), 9.21 (s, 0.6H), 9.32 (s, 0.4H);

【0375】

元素分析 (C₁₇H₁₅N₃O₂S₂ · 1.25 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	57.12	4.23	11.76、
実験値	56.19	4.48	10.94。

【0376】

実施例 32

(E)-3-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル
]-2-プロペンアミド

クロロホルム (10 ml) 中の実施例 25 (0.23 g, 1.27 ミリモル) をカルバモ
イルメチレントリフェニルホスホラン (0.41 g, 1.27 ミリモル) で処理し、30
分間還流加熱し、冷却し、濃縮した。残渣を2%メタノール/ジクロロメタンを用いるシ
リカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0377】

融点 171 ~ 174 °C、

10

20

30

40

50

MS (DCI / NH₃) m/z 327 (M + H)⁺。

【0378】

【化120】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 6.64 (d 1H), 7.19 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.68-7.82 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H);

【0379】

元素分析 (C₁₇ H₁₄ N₂ O S₂ · H₂ O)

	C	H	N (%)
計算値	62.55	4.32	8.58、
実験値	59.78	4.50	8.20。

10

【0380】

実施例 3 3

1 - [4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル]
エタノン

0 °C において THF (25 ml) 中に実施例 2 2 を含む溶液を臭化メチルマグネシウム (トルエン / THF 中 1 . 4 M , 1 . 85 ml , 2 . 6 ミリモル) で処理し、室温に加温し、一晩攪拌し、臭化メチルマグネシウム (トルエン / THF 中 1 . 4 M , 0 . 7 ml , 1 . 3 ミリモル) で処理し、1 時間攪拌し、常に攪拌しながら氷 / NH₄ Cl に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥し (Mg SO₄) 、濾過し、濃縮した。残渣を 20 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

20

【0381】

融点 134 ~ 138 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 317 (M + NH₄)⁺。

【0382】

【化121】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.29 (s, 1H);

30

【0383】

元素分析 (C₁₆ H₁₃ N O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	64.19	4.38	4.68、
実験値	64.11	4.41	4.61。

【0384】

実施例 3 4

2 - ベンゾイル - [4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン
実施例 2 2 及びフェニルリチウムを実施例 3 3 と同様に処理して、標記化合物を得た。

40

【0385】

融点 103 ~ 107 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 362 (M + NH₄)⁺。

【0386】

【化122】

¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆) δ 2.33 (2, 3H), 7.26 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 7.71 (m, 4H), 8.49 (s, 1H), 9.40 (s, 1H);

【0387】

元素分析 (C₂₁ H₁₅ N O S₂ · 1 . 25 H₂ O)

	C	H	N (%)
計算値	65.68	4.59	3.64、
実験値	65.67	4.09	3.46。

【0388】

実施例 3 5

2-エチル- [4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン

エチレングリコール (10 ml) 中に実施例 3 3 を含む溶液をヒドラジン水和物 (0.18 ml, 5.8 ミリモル) で処理し、160℃で30分間攪拌し、室温に冷却し、水酸化カリウムで処理し、150℃で45分間攪拌し、室温に冷却し、水で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を10%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0389】

MS (DCI / NH₃) m/z 286 (M+H)⁺。

【0390】

【化123】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.99 (q, 2H), 7.14-7.27 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 9.11 (s, 1H);

【0391】

元素分析 (C₁₆H₁₅N₂ · 0.25 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	67.33	5.30	4.91、
実験値	66.63	5.38	4.72。

【0392】

実施例 3 6

1- [4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]

エタノンオキシム

実施例 3 3 及びヒドロキシルアミン塩酸塩を実施例 2 6 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0393】

融点 209 ~ 213℃、

MS (DCI / NH₃) m/z 315 (M+H)⁺。

【0394】

【化124】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (s, 1.5H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 1.5H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.62 (s, 0.5H), 7.70 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 8.34 (s, 0.5H), 9.12 (s, 0.5H), 9.24 (s, 0.5H);

【0395】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	61.16	4.49	8.91、
実験値	60.83	4.61	9.03。

【0396】

実施例 3 7

N- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) -4- [(4-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

ジクロロメタン (35 ml) 中に実施例 1 8 (2.5 g, 8.3 ミリモル) 及び N-ヒドロキシスクシンイミド (0.95 g, 8.3 ミリモル) を含む溶液をジクロロメタン (15 ml) 中の DCC (1.882 g, 9.13 ミリモル) で処理し、室温で18時間攪拌

し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残渣を 3 : 1 ジオキサン/メタノール (20 ml) 中に 3-アミノ-1, 2-プロパンジオール (0.144 g, 1.6 mmol) を含む溶液に添加し、室温で 18 時間攪拌し、濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した、残渣を 6% メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0397】

融点 120 ~ 122 °C、

MS (DCI / NH_3) m/z 375 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0398】

【化125】

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3 H), 3.19 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H),

4.62, (t, 1 H), 4.88 (d, 1 H) 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 9.1 (s, 1 H), 9.28

(s, 1 H);

【0399】

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$)

	C	H	N (%)
計算値	57.73	4.84	7.48、
実験値	55.54	5.23	6.7。

【0400】

実施例 38

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド

実施例 18 を 3-アミノ-1, 2-プロパンジオールの代わりにヒドラジンを用いて実施例 37 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0401】

融点 176 ~ 178 °C、

MS (DCI / NH_3) m/z 316 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0402】

【化126】

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3 H), 4.68 (br s, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2

H), 8.2 (s, 1 H), 8.4 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H) 10.4 (br s, 1 H);

【0403】

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$)

	C	H	N (%)
計算値	57.12	4.15	13.32、
実験値	56.49	4.19	12.29。

【0404】

実施例 39

N^2 -4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]- N^6 -[(ニトロアミノ)イミノメチル]-L-リシンメチルエステル
N- ω -ニトロアルギニンメチルエステル塩酸塩及び NaHCO_3 を実施例 37 と同様に処理した。残渣を 5% メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0405】

融点 84 ~ 87 °C、

MS (DCI / NH_3) m/z 517 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0406】

10

20

30

40

50

【化 1 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.29 (s, 3 H), 3.20, (m, 2H), 3.68, (s, 3H), 4.35, (t, 1H), 4.48, (m, 1H, 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.52, (br s, 1H), 9.30 (s, 1 H), 9.42 (d, 1H);

【0 4 0 7】

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$)

	C	H	N (%)
計算値	51.15	4.68	16.27、
実験値	50.95	4.89	15.73。

【0 4 0 8】

実施例 4 0

N - (アミノイミノメチル) - 4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - c]
ピリジン - 2 - カルボキサミド

メタノール中にグアニジン塩酸塩 (0.095 g, 1ミリモル) を含む溶液をカリウム t -ブトキシド (0.112 g, 1ミリモル) で処理し、室温で30分間攪拌し、実施例 17 (0.1 g, 0.3ミリモル) で処理し、室温に16時間加温し、濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残渣を6%メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0 4 0 9】

融点 202 ~ 205 °C、

$\text{MS (DCI / NH}_3\text{) m/z } 343 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0 4 1 0】

【化 1 2 8】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 6.90 (br s, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.00 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.24 (s, 1H)。

【0 4 1 1】

実施例 4 1

4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボチオア
ミド

トルエン (15 ml) 中に実施例 19 (190 mg, 0.63ミリモル) 及び Lawson 試薬 (383 mg, 9.48ミリモル) を含む溶液を室温に5時間加熱し、濃縮した。残渣を4%メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0 4 1 2】

融点 181 ~ 183 °C、

$\text{MS (DCI / NH}_3\text{) m/z } 317 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0 4 1 3】

【化 1 2 9】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.2 (s, 1H) 10.1 (br s, 1H) 10.2 (br s, 1H);

【0 4 1 4】

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$)

	C	H	N (%)
計算値	56.96	3.82	8.85、
実験値	55.89	3.83	8.48。

【0 4 1 5】

実施例 4 2

4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン

10

20

30

40

50

沸騰しているダウサム A (2 ml) を実施例 18 (0.6 g, 1.99 ミリモル) 及び銅粉 (0.3 g) で順次処理し、5 分間攪拌し、冷却し、ヘキサンで希釈し、15% 酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。次いで、生成物をヘキサンから再結晶して、標記化合物を得た。

【0416】

融点 94 ~ 95 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 258 (M+H)⁺。

【0417】

【化130】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H);

10

【0418】

元素分析 (C₁₄H₁₁NS₂)

	C	H	N (%)
計算値	65.33	4.30	5.44、
実験値	65.44	4.20	5.26。

【0419】

実施例 43

メチル 4-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

20

実施例 93A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりにメチルチオグリコレートを用いる以外は実施例 17B 及び 17C と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0420】

MS (DCI / NH₃) m/z 298 (M+H)⁺。

【0421】

【化131】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.59 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.27 (s, 1H).

30

【0422】

実施例 44

4-[(2-アミノ-2-オキソエチル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 43 を 2 M メタノール性アンモニアに溶解し、密封管において 45 °C に 18 時間加熱した。沈殿を濾過し、1:1 メタノール／ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、標記化合物を得た。

【0423】

MS (APCI) m/z 268 (M+N)⁺。

【0424】

【化132】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (s, 2H), 7.17 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H).

40

【0425】

実施例 45

4-[(4-ブロモフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりに 4-ブロモチオフェノールを用いる以外は実施例 17B、17C 及び 44 と同様に処理して、標記化合物を得た。

50

【0426】

MS (DCI / NH₃) m/z 365 (M+H)⁺。

【0427】

【化133】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (dt, 2H), 7.53 (dt, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.36 (s, 1H);

【0428】

元素分析 (C₁₄H₉BrN₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	46.04	2.48	7.67、
実験値	45.86	2.30	7.51。

10

【0429】

実施例 46

4- (フェニルチオ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりにチオフェノールを用いる以外は実施例 17B、17C 及び 44 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0430】

MS (DCI / NH₃) m/z 287 (M+H)⁺。

【0431】

【化134】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29-7.40 (m, 5H), 7.86 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H);

20

【0432】

元素分析 (C₁₄H₁₀N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	58.72	3.52	9.28、
実験値	58.62	3.42	9.48。

【0433】

実施例 47

4- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりに α, α, α-トリフルオロチオクレゾールを用いる以外は実施例 17B、17C 及び 44 と同様に処理して、標記化合物を得た。

30

【0434】

MS (DCI / NH₃) m/z 355 (M+H)⁺。

【0435】

【化135】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.44 (s, 1H);

40

【0436】

元素分析 (C₁₅H₉F₃N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	50.84	2.56	7.91、
実験値	50.63	2.44	7.82。

【0437】

実施例 48

4- [(2-メチルフェニル) チオ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

50

ド

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりに 2-メチルチオフェノールを用いる以外は実施例 17B、17C 及び 44 と同様に処理して、標記化合物を製造した。残渣を 5%メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0438】

融点 170 ~ 172 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 301 (M+H)⁺。

【0439】

【化136】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (s, 3H), 7.04 (dd, 1H), 7.15 (dt, 1H), 7.27 (dt, 1H),

7.38 (br d, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H);

【0440】

元素分析 (C₁₅ H₁₂ N₂ O S₂)

C H N (%)

計算値 59.97 4.03 9.33、

実験値 59.86 4.16 9.11。

【0441】

実施例 49

4-[(3-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド 20

ド

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりに 3-メチルチオフェノールを用いる以外は実施例 17B、17C 及び 44 と同様に処理した。残渣を 5%メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0442】

融点 171 ~ 173 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 301 (M+H)⁺。

【0443】

【化137】

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.89

(br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H);

【0444】

元素分析 (C₁₅ H₁₂ N₂ O S₂ · 0.25 H₂O)

C H N (%)

計算値 59.08 4.13 9.19、

実験値 59.10 4.16 9.11。

【0445】

実施例 50

4-[(3,4-ジメチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド 40

ド

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりに 3,4-ジメチルチオフェノールを用いる以外は実施例 17B、17C 及び 44 と同様に処理した。残渣を 5%メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0446】

融点 192 ~ 194 °C、

MS (APCI) m/z 315 (M+H)⁺。

【0447】

50

【化 1 3 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.19 (s, 1H)

7.81 (br s, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.49 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);

【0 4 4 8】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O S₂ · 0.25 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	60.25	4.58	8.78、
実験値	60.34	4.52	8.75。

【0 4 4 9】

実施例 5 1

4-[(3, 5-ジメチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 7 A を実施例 1 7 B の p-チオクレゾールの代わりに 3, 5-ジメチルチオフェノールを用いる以外は実施例 1 7 B、1 7 C 及び 4 4 と同様に処理した。残渣を 5 % メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0 4 5 0】

融点 177 ~ 179 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 315 (M+H)⁺。

【0 4 5 1】

【化 1 3 9】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.13 (s, 6H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H),

8.21 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H);

【0 4 5 2】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O S₂)

	C	H	N (%)
計算値	61.12	4.49	8.91、
実験値	60.82	4.48	8.75。

【0 4 5 3】

実施例 5 2

4-[(2, 4-ジメチルフェニル)チオ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 7 A を実施例 1 7 B の p-チオクレゾールの代わりに 2, 4-ジメチルチオフェノールを用いる以外は実施例 1 7 B、1 7 C 及び 4 4 と同様に処理した。残渣を 5 % メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0 4 5 4】

融点 193 ~ 195 °C、

MS (APCI) m/z 315 (M+H)⁺。

【0 4 5 5】

【化 1 4 0】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.13 (d, 1H),

7.20 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H);

【0 4 5 6】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O S₂ · 0.25 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	60.25	4.58	8.78、
実験値	60.40	4.52	8.72。

10

20

30

40

50

【0457】

実施例 5 3

4-[(2-メチル-3-フラニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 7 A を実施例 1 7 B の p-チオクレゾールの代わりに 2-メチル-3-フランチオールを用いる以外は実施例 1 7 B、1 7 C 及び 4 4 と同様に処理した。残渣を 5 %メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0458】

融点 236 ~ 239 °C (分解)、

MS (ESI) m/z 291 (M+H)⁺。

【0459】

【化 1 4 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);

【0460】

元素分析 (C₁₃H₁₀N₂O₂S₂ · 0.25H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	52.95	3.59	9.50、
実験値	52.57	3.41	9.30。

【0461】

実施例 5 4

4-[[(4-クロロフェニル)メチル]チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 7 A を実施例 1 7 B の p-チオクレゾールの代わりに 4-クロロベンジルメルカプタンを用いる以外は実施例 1 7 B、1 7 C 及び 4 4 と同様に処理した。残渣を 5 %メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0462】

融点 198 ~ 199 °C、

MS (APCI) m/z 335 (M+H)⁺。

【0463】

【化 1 4 2】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.40 (s, 2H), 7.31 (s, 4H), 7.86 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);

【0464】

元素分析 (C₁₅H₁₁ClN₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	53.80	3.31	8.37、
実験値	53.52	3.18	8.31。

【0465】

実施例 5 5

4-[(3,4-ジクロロフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 7 A を実施例 1 7 B の p-チオクレゾールの代わりに 3,4-ジクロロチオフェノールを用いる以外は実施例 1 7 B、1 7 C 及び 4 4 と同様に処理した。残渣を 5 %メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0466】

10

20

30

40

50

MS (ESI) m/z 355 ($M+H$)⁺。

【0467】

【化143】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.41 (s, 1H);

【0468】

元素分析 (C₁₄H₈Cl₂N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	47.33	2.27	7.89、
実験値	47.34	2.52	8.05。

10

【0469】

実施例 56

4-[(4-メトキシフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりに 4-メトキシチオフェノールを用いる以外は実施例 17B、17C 及び 44 と同様に処理した。残渣を 5%メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0470】

20

融点 291~221℃、

MS (ESI) m/z 317 ($M+H$)⁺。

【0471】

【化144】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H), 6.99 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.89 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H);

【0472】

元素分析 (C₁₅H₁₂N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	56.94	3.82	8.85、
実験値	56.80	3.78	8.79。

30

【0473】

実施例 57

(4-シクロヘキシルチオ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりに シクロヘキシルメルカプタンを用いる以外は実施例 17B、17C 及び 44 と同様に処理した。残渣を 5%メタノール/ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0474】

40

融点 205~207℃、

MS (ESI) m/z 293 ($M+H$)⁺。

【0475】

【化145】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.43 (br m, 6H), 1.51-1.61 (br m, 1H), 1.66-1.78 (br m, 2H), 1.83-1.98 (br m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H);

【0476】

元素分析 (C₁₄H₁₆N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	57.50	5.51	9.58、
実験値	57.53	5.39	9.51。

【0477】

実施例 58

4-[(4-メチルフェニル)チオ]-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロメチルアセテート塩

9:1 4-(3-アミノプロピル)モルホリン/酢酸(2ml)中の実施例17C(200mg, 0.635ミリモル)を70℃で4時間加熱し、アセトニトリル(6ml)で希釈し、20%アセトニトリル/水-0.1%トリフルオロ酢酸含有100%CH₃CNの勾配でC-18逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。

【0478】

MS (APCI) m/z 428 (M+H)⁺。

【0479】

【化146】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 8.0 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 9.27 (m, 1H).

【0480】

実施例 59

4-[(4-メチルフェニル)スルフィニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 59A: メチル4-[(4-メチルフェニル)スルフィニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

0℃においてジクロロメタン(10ml)中に実施例17C(144mg, 0.46ミリモル)を含む溶液を3-クロロペルオキシ安息香酸(57~68%, 82mg)で処理し、4時間かけて室温に加温し、ジクロロメタン(50ml)で処理し、1N NaOH、水及びブラインで順次洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0481】

MS (DCI/NH₃) m/z 332 (M+H)⁺。

【0482】

【化147】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

【0483】

実施例 59B: 4-[(4-メチルフェニル)スルフィニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例59Aを実施例44と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0484】

MS (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺。

【0485】

【化148】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.94 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

【0486】

実施例 60

20

30

40

50

4- (4-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 60A: メチル 4- (4-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

実施例 17A を実施例 17B の p-チオクレゾールの代わりに p-クレゾールを用いる以外は実施例 17B 及び 17C と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0487】

融点 96 ~ 98 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 317 (M + NH₄)⁺、300 (M + H)⁺。

【0488】

【化149】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.32 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H);

【0489】

元素分析 (C₁₆ H₁₃ N O₃ S)

	C	H	N (%)
計算値	64.19	4.37	4.67、
実験値	64.05	4.34	4.52。

【0490】

実施例 60B: 4- (4-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

20

実施例 60A を実施例 18 及び 19 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0491】

融点 196 ~ 197 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 285 (M + H)⁺、302 (M + NH₄)⁺。

【0492】

【化150】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3 H), 7.04 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.82 (br s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.42 (br s, 1 H) 9.07 (s, 1 H);

30

【0493】

元素分析 (C₁₅ H₁₂ N₂ O₂ S)

	C	H	N (%)
計算値	63.36	4.25	9.85、
実験値	63.29	4.28	9.68。

【0494】

実施例 61

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A: メチル 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

40

0 °C において THF (20 ml) 中に 4-クロロフェノール (2.63 g, 20.5 ミリモル) を含む溶液にカリウム t e r t -ブトキシド (THF 中 1.0 M 溶液, 20.4 ml, 20.5 ミリモル) を滴下して処理し、25 °C で 1 時間攪拌し、0 °C に冷却し、THF (40 ml) 中に実施例 17A (3.54 g, 20.23 ミリモル) を含む溶液で処理し、60 °C で 0.5 時間加熱し、0 °C に冷却し、メチルチオグリコレート (1.989 ml, 22.25 ミリモル) 及び Cs₂CO₃ (6.59 g, 20.23 ミリモル) で処理し、60 °C で 0.25 時間加熱し、室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで順次洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を 4 % アセトン / ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

50

【0495】

融点 99 ~ 100 °C、

MS (APCI) m/z 320 (M+H)⁺。

【0496】

【化151】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.14 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (s,

1H), 8.23 (s, 1H), 9.23 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 56.45 (OCH₃), 120.19 (CH), 123.06 (Ar-CH), 128.04

(Ar-CH), 131.34 (C), 132.37 (Ar-CH), 133.38 (Ar-CH), 136.40 (Ar-CH), 139.38 (C),

141.75 (C), 142.09 (C), 144.89 (Ar-CH), 150.91 (C), 158.64 (C), 164.95 (CO);

10

【0497】

元素分析 (C₁₅H₁₀ClNO₃S)

	C	H	N (%)
計算値	56.34	3.15	4.38、
実験値	56.23	3.16	4.38。

【0498】

実施例 61B: 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A を実施例 44 と同様に処理して、標記化合物を得た。

20

【0499】

融点 176 ~ 177 °C、

MS (DCI/NH₃) m/z 305 (M+H)⁺。

【0500】

【化152】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.95 (b, 1H), 8.25 (d, 2H),

8.45 (b, 1H), 9.15 (s, 1H);

【0501】

元素分析 (C₁₄H₉ClN₂O₂S · 0.25H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	54.37	3.10	9.06、
実験値	54.44	2.74	9.06。

30

【0502】

実施例 62

4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A を 4-クロロフェノールの代わりに 4-(トリフルオロメチル)フェノールを用いる以外は実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0503】

MS (DCI/NH₃) m/z 339 (M+H)⁺。

40

【0504】

【化153】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H),

8.33 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H);

【0505】

元素分析 (C₁₅H₉F₃N₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	53.26	2.68	8.28、
実験値	53.06	2.55	8.19。

【0506】

実施例 6 3

4 - (4 - オクチルフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 1 7 A 及び 4 - オクチルフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0507】

MS (DCI / NH₃) m/z 383 (M + H)⁺。

10

【0508】

【化 1 5 4】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, 3H), 1.22-1.38 (m, 10H), 1.62 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 6.05 (br s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H);

【0509】

元素分析 (C₂₂ H₂₆ N₂ O₂ S)

	C	H	N (%)
計算値	69.08	6.85	7.32、
実験値	69.04	6.82	7.22。

20

【0510】

実施例 6 4

4 - [4 - (1 - メチルエチル) フェノキシ] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 1 7 A 及び 4 - (1 - メチルエチル) フェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0511】

MS (DCI / NH₃) m/z 313 (M + H)⁺。

【0512】

30

【化 1 5 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (d, 6H), 2.92 (septet, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.82 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H).

【0513】

実施例 6 5

4 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 1 7 A 及び 2 - ブロモ - 4 - クロロフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

40

【0514】

MS (DCI / NH₃) m/z 383 (M + H)⁺。

【0515】

【化 1 5 6】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H);

【0516】

元素分析 (C₁₄ H₈ Br Cl N₂ O₂ S)

	C	H	N (%)
計算値	43.83	2.10	7.30、
実験値	43.53	1.97	6.99。

【0517】

実施例 66

4- (4-エチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A 及び 4-エチルフェノールを実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0518】

MS (DCI / NH₃) m/z 299 (M+H)⁺。

10

【0519】

【化157】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (t, 3H), 2.62 (q, 2H), 7.05 (dt, 2H), 7.26 (dt, 2H), 7.81 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H);

【0520】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O₂S · CH₃OH)

	C	H	N (%)
計算値	63.71	4.69	9.14、
実験値	63.34	4.51	9.51。

20

【0521】

実施例 67

4- (4-エテニルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 67A: 4-ビニルフェノール

プロピレングリコール中に 4-ビニルフェノールを含む溶液を水で処理し、ジエチルエーテルで抽出してプロピレングリコールを除去して、ジエチルエーテル中に標記化合物を得た。

【0522】

実施例 67B: 4- (4-エテニルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

30

実施例 17A 及び実施例 67A を実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0523】

MS (DCI / NH₃) m/z 297 (M+H)⁺。

【0524】

【化158】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.24 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H);

【0525】

元素分析 (C₁₆H₁₂N₂O₂S · 0.25 CH₃OH)

	C	H	N (%)
計算値	64.13	4.06	9.20、
実験値	64.40	4.12	9.27。

40

【0526】

実施例 68

4- [4- (1, 2-ジヒドロキシエチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

ピリジン (5 ml) 中に実施例 67B (35 mg, 0.118 ミリモル) を含む溶液を O₂SO₄ (90 mg, 0.354 ミリモル) で処理し、5 時間攪拌し、10% 水性 NaHSO₃ で処理し、5 時間攪拌し、ブラインで処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥

50

し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を1:10 メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0527】

MS (DCI / NH₃) m/z 331 (M+H)⁺。

【0528】

【化159】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.44 (t, 2H), 4.55 (q, 1H), 4.73 (t, 1H), 5.27 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H);

10

【0529】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O₄S · 0.25 CH₃OH)

	C	H	N (%)
計算値	57.68	4.24	8.28、
実験値	57.92	4.35	8.24。

【0530】

実施例 69

4- [2- (2-プロペニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A 及び 2-アリルフェノールを実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。 20

【0531】

MS (DCI / NH₃) m/z 311 (M+H)⁺。

【0532】

【化160】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.43 (d, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H);

【0533】

元素分析 (C₁₇H₁₄N₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	65.79	4.55	9.03、
実験値	65.53	4.37	8.95。

30

【0534】

実施例 70

4- [2- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 69 を実施例 68 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0535】

MS (DCI / NH₃) m/z 345 (M+H)⁺。

40

【0536】

【化161】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.60 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.76 (m, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.63 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H);

【0537】

元素分析 (C₁₇H₁₆N₂O₄S)

	C	H	N (%)
計算値	59.29	4.68	8.13、
実験値	59.16	4.51	8.06。

【0538】

実施例 7 1

4-〔4-（トリフルオロメチル）フェノキシ〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド

0℃において（1ml）及びジクロロメタン（5ml）中に実施例62（26mg, 0.077ミリモル）を含む溶液をm-CPPBA（80～85%, 30mg, 0.14ミリモル）で処理し、0℃で1時間、次いで室温で10時間攪拌した。形成した沈殿を濾過により集め、ジクロロメタンで洗浄した。物質のHPLC分析（C-18逆相）は、所望のスルホキシドと出発物質の8：1混合物であることを示した。この混合物をDMF／ジクロロメタンから再結晶して、標記化合物（HPLC分析により97.5%純度）を得た。

【0539】

MS（HPCI／NH₃）m/z 355（M+H）⁺。

【0540】

【化162】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (d, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.36 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H);

【0541】

元素分析（C₁₅H₉F₃NO₃S・0.25CH₃OH）

	C	H	N (%)
計算値	50.55	2.57	7.73、
実験値	50.55	2.59	7.69。

【0542】

実施例 7 2

4-〔3-（ペンタデシル）フェノキシ〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド

実施例17A及び3-ペンタデシルフェノールを実施例61と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0543】

MS（DCI／NH₃）m/z 481（M+H）⁺。

【0544】

【化163】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 (t, 3H), 1.20-1.28 (m, 24H), 1.54 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H);

【0545】

元素分析（C₂₉H₄₀N₂O₂S）

	C	H	N (%)
計算値	72.46	8.39	5.83、
実験値	72.69	8.18	5.47。

【0546】

実施例 7 3

メチル 4-（4-ブロモフェノキシ）チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキシレート

窒素雰囲気下において無水テトラヒドロフラン（10ml）中に4-ブロモフェノール（4.94g, 28.55ミリモル）を含む溶液に、カリウムt-ブトキシド溶液（THF中1M溶液, 28.6ml, 28.6ミリモル）を滴下した。反応混合物を周囲温度で3

10

20

30

40

50

0 分間攪拌し、次いで無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中に実施例 17 A (2 g, 11.4 ミリモル) を含む溶液を添加し、8 時間還流した。反応混合物を 25 °C まで放冷し、メチルチオグリコレート (1.23 ml, 13.7 ミリモル) を添加し、15 分間還流した。冷却した混合物を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、氷冷した 1 N NaOH 溶液 (3 × 75 ml) で分配した。有機層をブライン (3 × 100 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物 (4.2 g) を得た。これを 10 % アセトン／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た (1.81 g, 収率 44 %)。

【0547】

【化164】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 (s, 3H), 7.10 (d, J=9Hz, 2H), 7.59 (d, J=9Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.24 (s, 1H);

【0548】

MS (APCI) m/z 364; 366 (M+H)⁺。

【0549】

実施例 7 4

4- (3-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17 A 及び 3-クロロフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

20

【0550】

MS (DCI / NH₃) m/z 305 (M+H)⁺。

【0551】

【化165】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (b, 1H), 7.95 (b, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.6 (b, 1H), 9.30 (s, 1H).

【0552】

実施例 7 5

4- (4-tert-ブチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17 A 及び 4-tert-ブチルフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

30

【0553】

MS (DCI / NH₃) m/z 327 (M+H)⁺。

【0554】

【化166】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.3 (s, 9H), 7.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.1 (s, 1H).

【0555】

実施例 7 6

4- (4-クロロ-3-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17 A 及び 4-クロロ-3-メチルフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

40

【0556】

MS (DCI / NH₃) m/z 319 (M+H)⁺。

【0557】

【化167】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0558】

実施例 77

4- (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A 及び 4-クロロ-2-メチルフェノールを実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0559】

【化 168】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H).

10

【0560】

MS (DCI / NH_3) m/z 319 ($M+H$) $^+$ 。

【0561】

実施例 78

4- (4-メトキシフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A 及び 4-メトキシフェノールを実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

20

【0562】

MS (DCI / NH_3) m/z 301 ($M+H$) $^+$ 。

【0563】

【化 169】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.78 (s, 3H), 7.00 (dd, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.85 (b, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.45 (b, 1H), 9.05 (s, 1H).

【0564】

実施例 79

エチル 3- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] ベンゾエート

実施例 17A 及び 3-ヒドロキシ安息香酸エチルを実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

30

【0565】

MS (DCI / NH_3) m/z 343 ($M+H$) $^+$ 。

【0566】

【化 170】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (t, 3H), 4.30 (s, 3H), 7.40 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.85 (b, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (b, 1H), 9.17 (s, 1H).

40

【0567】

実施例 80

4-フェノキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A 及び フェノールを実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0568】

MS (DCI / NH_3) m/z 271 ($M+H$) $^+$ 。

【0569】

【化 171】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (dd, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.85 (b, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (b, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0570】

実施例 8 1

4- (3-プロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17 A 及び 3-プロモフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0571】

MS (DCI / NH_3) m/z 349、351 ($M+H$) $^+$ 。

10

【0572】

【化 172】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.07 (dt, 2 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.87 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H);

【0573】

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$)

	C	H	N (%)
計算値	47.26	2.64	7.35、
実験値	47.26	3.21	7.29。

20

【0574】

実施例 8 2

4- (4-フルオロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17 A 及び 4-フルオロフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0575】

MS (DCI / NH_3) m/z 289 ($M+H$) $^+$ 。

【0576】

【化 173】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (m, 4H), 7.85 (b, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (b, 1H), 9.10 (s, 1H).

30

【0577】

実施例 8 3

4- (3, 5-ジメチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17 A 及び 3, 5-ジメチルフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0578】

MS (DCI / NH_3) m/z 299 ($M+H$) $^+$ 。

40

【0579】

【化 174】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.30 (s, 6H), 6.75 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.80 (b, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (b, 1H), 9.10 (s, 1H).

【0580】

実施例 8 4

4- (3-クロロ-4-メチルフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17 A 及び 3-クロロ-4-メチルフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標

50

記化合物を得た。

【0581】

MS (DCI / NH₃) m/z 319 (M+H)⁺。

【0582】

【化175】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.35 (s, 3H), 7.00 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (d, 1H),

7.85 (b, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (b, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0583】

実施例 8 5

10

4 - (4 - ヨードフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 17 A 及び 4 - ヨードフェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0584】

MS (DCI / NH₃) m/z 397 (M+H)⁺。

【0585】

【化176】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.86 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H),

8.17 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H);

20

【0586】

元素分析 (C₁₄ H₉ I N₂ O₂ S)

	C	H	N (%)
計算値	42.44	2.29	7.07、
実験値	42.58	2.27	7.08。

【0587】

実施例 8 6

4 - (4 - (メトキシメチル) フェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボ

キサミド

実施例 17 A 及び 4 - (メトキシメチル) フェノールを実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

30

【0588】

融点 168 ~ 168.5 °C、

MS (DCI / NH₃) m/z 315 (M+H)⁺。

【0589】

【化177】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.30 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.37 (d, 2H),

7.86 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H).

【0590】

40

実施例 8 7

2 - (アミノカルボニル) - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジ

ニウムヨウ化物

実施例 6 1 (0.11 g, 0.0033 モル) をヨウ化メチル (0.2 ml, 0.0033 ミリモル) を用いて還流下で 2 時間処理し、濾過した。沈殿をエーテルで洗浄し、乾燥し、アセトニトリルから再結晶して、標記化合物を得た。

【0591】

MS (DCI / NH₃) m/z 305 (M+H)⁺。

【0592】

【化178】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.40 (s, 3H), 7.40 (dd, 2H), 7.65 (dd, 2H), 8.25 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H).

【0593】

実施例 88

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸

3 : 1 メタノール/水 (4 ml) 中の実施例 61A (354 mg, 1.11 mmol) 及び水酸化リチウム 1 水和物 (98 mg, 2.33 mmol) を室温で 20 時間攪拌し、90% ギ酸 (0.13 ml) で酸性化し、濾過して、標記化合物を得た。

【0594】

MS (DCI / NH_3) m/z 306, 308 ($M+H$) $^+$ 。

10

【0595】

【化179】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);

【0596】

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	55.00	2.64	4.58、
実験値	54.77	2.60	4.44。

20

【0597】

実施例 89

N- (4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -O- (3-テトラヒドロフラン) カルバメート

トルエン (2 ml) 中に実施例 88 (100 mg, 0.327 mmol) を含む懸濁液を 63°C においてエチルジイソプロピルアミン (63 mg, 0.49 mmol) 及びジフェニルホスホリルアジド (109 mg, 0.394 mmol) で処理し、1 時間攪拌し、110°C において (±)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン (130 mg, 1.47 mmol) で処理し、18 時間攪拌し、濃縮した。残渣を 30% 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルから再結晶して、標記化合物を得た。

30

【0598】

融点 194~201°C、

MS (APCI) m/z 391 ($M+H$) $^+$ 。

【0599】

【化180】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93-2.04 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H plus HOD), 3.70-3.86 (m, 4H), 5.33 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.02 (dt, 2H), 7.43 (dt, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H);

40

【0600】

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	55.32	3.87	7.17、
実験値	55.08	3.69	7.05。

【0601】

実施例 90

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-メタノール

無水エタノール (4 ml) 中に実施例 61A (254 mg, 0.793 mmol) を含む溶液を無水 CaCl_2 (177 mg, 1.59 mmol) で処理し、1 時間攪拌し、0°C

50

に冷却し、 NaBH_4 (123 mg, 3.25 ミリモル) で処理し、 0°C で4時間、室温で18時間攪拌し、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣を30%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0602】

融点 $90\sim 91^\circ\text{C}$ 、

MS (APCI / NH_3) m/z 292、294 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0603】

【化181】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.2-2.65 (vbr s, 1H), 4.97 (d, 2H), 6.95 (dt, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (dt, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H);

10

【0604】

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	57.64	3.45	4.80、
実験値	57.50	3.58	4.66。

【0605】

実施例 91

(E)-3-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 20

実施例 91A: 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサルデヒド

-78 $^\circ\text{C}$ においてジクロロメタン (1.7 ml) 中に DMSO (77 mg, 0.99 ミリモル) を含む溶液に塩化オキサリル (109 mg, 0.86 ミリモル) を滴下して処理し、5分間攪拌し、ジクロロメタン (2 ml) 中の実施例 90 (123 mg, 0.420 ミリモル) を滴下して処理し、-78 $^\circ\text{C}$ で1時間攪拌し、エチルジイソプロピルアミン (326 mg, 2.53 ミリモル) で処理し、-20 $^\circ\text{C}$ に加温し、1.5時間攪拌し、ジクロロメタン (10 ml) 及び水 (5 ml) に分配し、抽出した。抽出物を水 (5 ml) 及びブライン (5 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過した。残渣を回転蒸発させ、高真空下で乾燥して、標記化合物を得た。 30

【0606】

MS (APCI) m/z 290、292 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0607】

実施例 91B: (E)-メチル 3-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-2-プロペノエート

ジクロロエタン (2 ml) 中の実施例 91A (138 mg, 0.42 ミリモル) 及びメチルトリフェニルホスホラニリデンアセテート (210 mg, 0.628 ミリモル) を65 $^\circ\text{C}$ で3時間攪拌し、濃縮した。残渣を25%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。 40

【0608】

MS (APCI) m/z 346、348 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0609】

【化182】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 7.00 (dt, 2H), 7.35 (dt, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H);

【0610】

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	59.05	3.50	4.05、
実験値	58.82	3.46	3.86。

【0611】

実施例 91C: (E)-3-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸

実施例 91B を実施例 88 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0612】

MS (ESI) m/z 330、332 (M-H)⁻。

【0613】

【化183】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.46 (d, 1H), 7.14 (dt, 2H), 7.46 (dt, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.10 (s, 1H);

【0614】

元素分析 (C₁₇H₁₇ClNO₃S)

	C	H	N (%)
計算値	59.05	3.50	4.05、
実験値	58.82	3.46	3.86。

【0615】

実施例 92

(E)-3-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-2-プロペンアミド

0℃においてDMF (1ml) 中に実施例 91C (51.5mg, 0.155ミリモル)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (34.5mg, 0.225ミリモル)、4-メチルモルホリン (47mg, 0.464ミリモル) 及びNH₄Cl (31.6mg, 0.591ミリモル) を含む溶液をEDC (45.0mg, 0.235ミリモル) で処理し、0℃で4時間、室温で10時間攪拌し、クロロホルム (5ml) で処理し、1M NaHCO₃ 及びブラインで順次洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を5%メタノール/ジクロロメタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0616】

融点 176~178℃、

MS (ESI) m/z 331、333 (M+H)⁺。

【0617】

【化184】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (br s, 2H), 6.46 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H);

【0618】

元素分析 (C₁₆H₁₁ClN₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	58.10	3.35	8.47、
実験値	57.98	3.24	8.45。

【0619】

実施例 93

4-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 93A: 3,5-ジプロモピリジン-4-カルボキサリデヒド

0℃においてTHF (40ml) 中にジイソプロピルアミン (6.6ml, 46.43ミリモル) を含む溶液をヘキサン中のn-ブチルリチウム (2.50M溶液, 18.6ml

10

20

30

40

50

、46.43ミリモル)で15分間処理し、0℃で30分間攪拌し、THF(200ml)で希釈し、-78℃に冷却し、THF(110ml)中の3,5-ジプロモピリジン(10g, 42.21ミリモル)で95分間処理し、-78℃で30分間処理し、ギ酸メチル(5.2ml, 84.42ミリモル)を滴下して処理し、-78℃で2時間攪拌し、氷冷した飽和NaHCO₃溶液に移し、15分間攪拌し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を10%アセトン/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0620】

MS(DCI/NH₃) m/z 266 (M+H)⁺。

10

【0621】

【化185】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 2H), 10.09 (s, 1H).

【0622】

実施例93B：メチル4-ブロモチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート
実施例93Aを0~25℃以外は実施例17Cと同様にして、標記化合物を得た。

【0623】

MS(DCI/NH₃) m/z 274 (M+H)⁺。

20

【0624】

【化186】

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (s, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

【0625】

実施例93C：4-ブロモチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
実施例93Bを実施例44と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0626】

MS(DCI/NH₃) m/z 257 (M+H)⁺。

30

【0627】

【化187】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

【0628】

実施例94
4-クロロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
3,5-ジクロロピリジンを実施例93と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0629】

MS(DCI/NH₃) m/z 213 (M+H)⁺。

40

【0630】

【化188】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (br s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

【0631】

実施例95
4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
実施例95A：メチル4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2, 3-c]
ピリジン-2-カルボキシレート

50

DME (5 ml) 中に実施例 93B (272 mg, 1 mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸 (209 mg, 1.1 mmol) 及びフッ化セシウム (347 mg, 2.1 mmol) を含む溶液を 15 分間脱ガスし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (35 mg, 0.03 mmol) で処理し、80 °C で 6 時間加熱し、室温で 12 時間攪拌し、セライト(登録商標)を介して濾過し、濃縮した。残渣を 5% アセトン/ヘキサンを用いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0632】

MS (DCI / NH₃) m/z 338 (M+H)⁺。

【0633】

【化189】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.94 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

10

【0634】

実施例 95B: 4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 95A を実施例 44 と同様にして、標記化合物を得た。

【0635】

MS (APCI) m/z 323 (M+H)⁺、321 (M-H)⁻、357 (M+Cl)⁻。

20

【0636】

【化190】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (br s, 1H), 7.93 (m, 4H), 8.24 (s, 3H), 8.45 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H).

【0637】

実施例 96

N-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

30

実施例 95A をメタノール性アンモニアの代わりにメチルアミン(メタノール中 2.0 M)を用いる以外は実施例 44 と同様にして、標記化合物を得た。

【0638】

MS (APCI) m/z 337 (M+H)⁺、335 (M-H)⁻、371 (M+Cl)⁻。

【0639】

【化191】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (d, 3H), 7.90 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.93 (br d, 1H), 9.36 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.1 (CH₃), 121.6 (Ar-CH), 123.1, 125.3 (C), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 128.3, 128.6, 128.8, 129.1 (CF₃), 129.9 (2xAr-CH), 136.6 (C), 140.6 (C), 142.4 (C), 142.5 (CH), 145.0 (2xCH), 146.6 (C), 161.1 (C).

40

【0640】

実施例 97

4-フェニルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 97A: メチル 4-フェニルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

実施例 93B 及びフェニル硼酸を実施例 95 と同様にして、標記化合物を得た。

【0641】

MS (DCI / NH₃) m/z 338 (M+H)⁺。

50

【0642】

【化192】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.92 (s, 3H), 7.94 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

【0643】

実施例97B: 4-フェニルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
 実施例97Aを実施例44と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0644】

MS (DCI / NH_3) m/z 255 ($M+H$) $^+$ 。

10

【0645】

【化193】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.69 (m, 5H), 7.78 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.30 (s, 1H);

【0646】

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	66.12	3.96	11.02
実験値	66.02	3.94	11.00

20

【0647】

実施例98

4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルチオ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例73及びフェニル硼酸を実施例95と同様に処理し、精製し、その後HPLC (C18逆相, 0.1% TFA含有水中0-90%アセトニトリル勾配) により再精製して、標記化合物を得た。

【0648】

MS (DCI / NH_3) m/z 363 ($M+H$) $^+$ 。

【0649】

30

【化194】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36-7.48 (m, 5H), 7.63-7.68 (m, 4H), 7.91 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H).

【0650】

実施例99

メチル4-[3-(2,3,4,5-テトラヒドロフラン)オキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例99A: メチル4-[3-(2,3,4,5-テトラヒドロフラン)オキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

40

窒素下室温において無水テトラヒドロフラン (10 ml) 中に実施例236E (110 mg, 0.53ミリモル) を含む溶液に、3-ヒドロキシテトラヒドロフラン (0.043 ml, 0.53ミリモル)、トリフェニルホスフェン (138 mg, 0.53ミリモル) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (0.083 ml, 0.53ミリモル) を添加した。22時間後、反応混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を10%アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲル (Biotage Flash 40S) フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た (収率22%)。

【0651】

【化195】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05-2.18 (m, 1H), 2.26-2.49 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.25-4.31 (m, 2H), 5.32-5.39 (m, 1H), 8.10 9s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.99 (s, 1H);

【0652】

MS (APCI) m/z 280 ($M+H$) $^+$ 。

【0653】

実施例 99B: メチル 4- [3- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロフラニル) オキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 99A (30 mg, 0.108 ミリモル) から実施例 171 と同様にして、標記化合物 (5.7 mg, 19%) を製造した。生成物を 20% $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ トリフルオロ酢酸含有 H_2O の勾配で溶離させる C-18 逆相 HPLC により単離した。 10

【0654】

【化196】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05-22.13 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.81 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 3H), 5.32-5.37 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.85 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 26.2 (CH_3), 32.5 (CH_2), 66.4 (CH_2), 72.3 (CH_2), 78.5 (CH), 119.6 (CH), 126.7 (CH), 135.6 (C), 137.3 (C), 137.8 (CH), 144.3 (C), 148.6 (C), 161.1 (CO); 20

【0655】

MS (APCI) m/z 279 ($M+H$) $^+$ 、313 ($M+Cl$) $^-$ 。

【0656】

実施例 100

エチル 4- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] ベンゾエート

DMF (6 ml) 及びエタノール (3 ml) 中に実施例 73 (120 mg, 0.33 ミリモル)、酢酸パラジウム (II) (11 mg, 0.05 ミリモル)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (20.6 mg, 0.05 ミリモル) 及びトリエチルアミン (100 mg, 0.99 ミリモル) を含む溶液に一酸化炭素をパージし、一酸化炭素雰囲気 (バルーン) 下 105 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間加熱し、エーテルで処理し、ブライン及び水で順次洗浄し、(Na_2SO_4) で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、標記化合物を得た。 30

【0657】

MS (DCI/ NH_3) m/z 358 ($M+H$) $^+$ 。

【0658】

実施例 101

4- [[2- (アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ] 安息香酸

DMF (5 ml) 及びメタノール (10 ml) 中に実施例 100 (50 mg) を含む溶液を水 (0.5 ml) 中に NaOH (200 mg) を含む溶液で処理し、13 時間攪拌し、酢酸 (500 mg) 及び水で順次処理し、濾過した。残渣を DMF/水から再結晶して、標記化合物を得た。 40

【0659】

MS (DCI/ NH_3) m/z 315 ($M+H$) $^+$ 。

【0660】

【化197】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.13 (dt, 1.8Hz, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.98 (dt, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H);

【0661】

元素分析 (C₁₅ H₁₀ N₂ O₄ S)

	C	H	N (%)
計算値	57.32	3.21	8.91、
実験値	57.32	3.30	8.92。

【0662】

実施例102

4-(1-フェニルエテニル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例102A: スチレン α -ボロン酸

-78℃においてジエチルエーテル(30ml)中に α -ブロモスチレン(5.5g, 30ミリモル)を含む溶液をtert-BuLi溶液(1.7M溶液, 21.2ml, 36ミリモル)で処理し、-78℃で0.5時間攪拌し、ボロン酸トリイソプロピル(8.31ml, 36ミリモル)で48分間処理し、1時間攪拌し、18時間かけて室温に加熱し、ジエチルエーテル(100ml)で希釈し、1M HCl(100ml)で処理し、室温で5時間攪拌し、濃縮してTHFを除去し、1N NaOHを用いてpH14に調節し、ヘキサンで洗浄し、1M HClを用いてpH1に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、標記化合物を得た。

【0663】

【化198】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.75 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 7.2-7.39 (m, 5H, Ar-CH).

【0664】

実施例102B: メチル4-(1-フェニルエテニル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

実施例93B及びスチレン α -ボロン酸を実施例95と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0665】

MS (APCI) m/z 296 (M+H)⁺。

【0666】

【化199】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.84 (s, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.31 (m, 2H),

7.36 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.40 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 53.03 (OCH₃), 118.37 (vinylic CH₂), 126.79 (Ar-CH),

127.60 (Ar-CH), 128.38 (Ar-CH), 128.75 (Ar-CH), 132.55 (Ar-CH), 137.20 (C), 138.10

(C), 139.59 (C), 141.88 (C), 142.97 (3-CH), 144.03 (C), 145.39 (CH), 161.69 (CO).

【0667】

実施例102C: 4-(1-フェニルエテニル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例102Bを実施例44と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0668】

MS (DCI/NH₃) m/z 281 (M+H)⁺。

【0669】

【化200】

10

20

30

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.53 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.72 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H);
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 118.0 (CH_2), 123.10 (CH), 126.73 (Ar-CH), 128.22 (CH), 128.60 (Ar-CH), 132.41 (C), 136.59 (C), 139.42 (C), 142.73 (3-CH), 143.41 (C), 144.01 (C), 144.66 (5-CH), 146.0 (C), 162.5 (CO).

【0670】

実施例 103

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-メタノール
 2:3 THF/エタノール(2 ml)中にNaBH₄(28 mg, 0.743ミリモル)を含む懸濁液を0℃で10分間攪拌し、CaCl₂(41.2 mg, 0.37ミリモル)で処理し、15分間攪拌し、2:3 THF/エタノール(3 ml)中に実施例17C(117 mg, 0.37ミリモル)を含む溶液で処理し、0℃で4時間攪拌し、20%水性酢酸(5 ml)で処理し、濃縮して低沸点溶媒を除去した。生じた混合物を飽和NaHCO₃を用いてpH7に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を15%アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0671】

MS(DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺。

【0672】

【化201】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.25 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 5.90 (br s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0673】

実施例 103A

4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
 0℃においてTHF(2 ml)中に実施例61A(100 mg, 0.3135ミリモル)及びメチルメラミン(2 M THF溶液, 0.467 ml, 0.941ミリモル)を含む溶液をNaH(12 mg, 0.47ミリモル)で処理し、室温で1時間攪拌し、水(0.1 ml)で処理し、濃縮した。残渣を20%アセトン/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0674】

MS(APCI) m/z 319 (M+H)⁺。

【0675】

【化202】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.80 (d, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

【0676】

実施例 104

4-(4-クロロフェノキシ)-N,N-ジメチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
 実施例61A及びジメチルアミンを実施例103Aと同様に処理して、標記化合物を得た。

【0677】

MS(APCI) m/z 333 (M+H)⁺。

【0678】

【化203】

10

20

30

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.03 (br s, 3H), 3.12 (br s, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

【 0 6 7 9 】

実施例 1 0 5

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N , N - ジエチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 1 A 及びジエチルアミンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【 0 6 8 0 】

M S (A P C I) m/z 361 (M + H)⁺。

【 0 6 8 1 】

【 化 2 0 4 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (m, 6H), 3.42 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

10

【 0 6 8 2 】

実施例 1 0 6

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - シクロプロピルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 1 A 及びシクロプロピルアミンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【 0 6 8 3 】

M S (A P C I) m/z 345 (M + H)⁺。

【 0 6 8 4 】

【 化 2 0 5 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.85 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

20

【 0 6 8 5 】

実施例 1 0 7

1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] ピロリジン

実施例 6 1 A 及びピロリジンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【 0 6 8 6 】

M S (A P C I) m/z 359 (M + H)⁺。

【 0 6 8 7 】

【 化 2 0 6 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.83-1.93 (m, 4H), 3.53 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

30

40

【 0 6 8 8 】

実施例 1 0 8

1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] ピペリジン

実施例 6 1 A 及びピペリジンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【 0 6 8 9 】

M S (A P C I) m/z 373 (M + H)⁺。

【 0 6 9 0 】

【 化 2 0 7 】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 3.53 (m, 5H), 7.14 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

【 0 6 9 1 】

実施例 1 0 9

4 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] モルホリン

実施例 6 1 A 及びモルホリンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【 0 6 9 2 】

MS (APCI) m/z 375 ($M+H$) $^+$ 。

10

【 0 6 9 3 】

【 化 2 0 8 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.6 (m, 8H), 7.14 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

【 0 6 9 4 】

実施例 1 1 0

1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - 4 - メチルピペラジン

実施例 6 1 A 及びメチルピペラジンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

20

【 0 6 9 5 】

MS (APCI) m/z 388 ($M+H$) $^+$ 。

【 0 6 9 6 】

【 化 2 0 9 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.2 (s, 3H), 2.32 (br s, 4H), 8.58 (br s, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.15 (s, 1H).

【 0 6 9 7 】

実施例 1 1 1

1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - 4 - フェニルピペラジン

実施例 6 1 A 及びフェニルピペラジンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

30

【 0 6 9 8 】

MS (APCI) m/z 450 ($M+H$) $^+$ 。

【 0 6 9 9 】

【 化 2 1 0 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (br s, 4H), 3.73 (br s, 4H), 6.81 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

40

【 0 7 0 0 】

実施例 1 1 2

1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - 4 - (フェニルメチル) ピペラジン

実施例 6 1 A 及びベンジルピペラジンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【 0 7 0 1 】

MS (APCI) m/z 464 ($M+H$) $^+$ 。

【 0 7 0 2 】

50

【化 2 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.38 (br s, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 7.13 (d, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.45 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

【0 7 0 3】

実施例 1 1 3

1 - [[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - 4 - (2 - ピリジニル) ピペラジン

実施例 6 1 A 及び 2 - ピリジニルピペラジンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

10

【0 7 0 4】

MS (APCI) m/z 451 (M + H) $^+$ 。

【0 7 0 5】

【化 2 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl $_3$ - d) δ 3.65 (br s, 4H), 3.85 (br s, 4H), 6.70 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.96 (s, 1H).

【0 7 0 6】

実施例 1 1 4

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

20

実施例 6 1 A 及び エタノールアミンを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0 7 0 7】

MS (APCI) m/z 349 (M + H) $^+$ 。

【0 7 0 8】

【化 2 1 3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.33 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 5.76 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.98 (br.t, 1H), 9.14 (s, 1H);
 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 42.3 (N-CH $_2$), 59.4 (O-CH $_2$), 119.2 (CH), 119.3 (Ar-CH), 127.6 (C), 130.0 (Ar-CH), 133.2 (CH), 137.5 (C), 137.9 (C), 141.4 (CH), 146.4 (C), 147.1 (C), 155.6 (C), 160.6 (CO).

30

【0 7 0 9】

実施例 1 1 5

4 - [[4 - (クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] - N - (1 - メチルエチル) - 1 - ピペラジンアセトアミドトリフルオロアセテート塩

実施例 6 1 A 及び N - イソプロピルピペラジンアセトアミドを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。残渣を 20 % CH $_3$ CN / 水 $\rightarrow$ 0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有 100 % CH $_3$ CN の勾配で C - 18 逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。

40

【0 7 1 0】

MS (APCI) m/z 473 (M + H) $^+$ 。

【0 7 1 1】

【化 2 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (m, 6H), 3.05 (br s, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.87 (br s, 4H), 7.16 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

【0 7 1 2】

50

実施例 1 1 6

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - [1 - (ヒドロキシメチル) エチル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 1 A 及び D L - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0 7 1 3】

M S (A P C I) m/z 363 (M + H)⁺、361 (M - H)⁻、397 (M + C1)⁻。

【0 7 1 4】

【化 2 1 5】

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 (d, 3H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.43-3.5 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.77 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.14 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 16.87 (CH₃), 47.74 (CH), 64.06 (CH₂OH), 119.16 (3-CH), 119.46 (2xAr-CH), 127.72 (C), 130.08 (2xAr-CH), 132.84 (5-CH), 137.51 (C), 137.91 (C), 141.20 (7-CH), 146.62 (C), 147.28 (C), 155.53 (C), 160.01 (CO).

【0 7 1 5】

実施例 1 1 7

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - [1, 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチル] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

20

実施例 6 1 A 及び 2 - アミノ - 2 - メチル - 1, 3 - プロパンジオールを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0 7 1 6】

M S (A P C I) m/z 393 (M + H)⁺、391 (M - H)⁻、393 (M + C1)⁻。

【0 7 1 7】

【化 2 1 6】

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (s, 3H), 3.56-3.66 (m, 4H), 4.71 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 18.45 (CH₃), 59.80 (C), 63.08 (CH₂), 119.46 (CH), 119.74 (2xAr-CH), 127.83 (C), 130.09 (2xAr-CH), 132.53 (CH), 137.43 (C), 137.84 (C), 140.99 (CH), 147.38 (C), 147.50 (C), 155.40 (C), 160.59 (CO);

【0 7 1 8】

実施例 1 1 8

(D, L) - 4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 1 A 及び D L - 1 - アミノ - 2 - プロパノールを実施例 1 0 3 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

40

【0 7 1 9】

M S (A P C I) m/z 363 (M + H)⁺、397 (M + C1)⁻。

【0 7 2 0】

【化 2 1 7】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (d, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.8 (br s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 21.13 (CH₃), 47.24 (CH₂), 64.84 (CH), 119.30 (3-CH), 119.42 (2xAr-CH), 127.66 (C), 130.04 (2xAr-CH), 133.05 (CH), 137.48 (C), 137.92 (C), 141.30 (CH), 146.37 (C), 147.16 (C), 155.58 (C), 160.59 (CO).

50

【0721】

実施例 119

4- (4-クロロフェノキシ) -N- [2- (4-モルホリニル) エチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A 及び 4- (2-アミノエチル) モルホリンを実施例 103A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0722】

MS (APCI) m/z 418 (M+H)⁺、452 (M+Cl)⁻。

【0723】

【化 218】

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (t, 4H), 2.48 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.56 (t, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 9.04 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 36.73 (N-CH₂), 53.21 (morpholine ring 2xN-CH₂), 57.07 (N-CH₂), 66.12 (morpholine ring 2x-OCH₂), 119.14 (3-CH), 119.50 (2xAr-CH), 127.73 (C), 130.06 (2xAr-CH), 132.96 (pyridyl ring CH), 137.35 (C), 137.91 (C), 141.29 (pyridyl ring CH), 146.20 (C), 147.20 (C), 155.40 (C), 160.45 (CO).

【0724】

実施例 120

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-スルホンアミド
 -78℃において無水 THF (5 ml) 中に実施例 124A (261 mg, 1ミリモル) を含む溶液に、窒素雰囲気下 tert-BuLi (1.7 M ヘキサン溶液, 0.647 ml, 1.1ミリモル) を添加した。反応混合物を -78℃で 15 分間攪拌し、SO₂ ガスを前記溶液に 15 分間通気した。次いで、これを -72℃で 2.5 時間、0℃で 4 時間攪拌した。反応混合物をヘキサン (10 ml) で希釈し、蒸発させ、得られた残渣を CH₂Cl₂ (5 ml) に懸濁し、0℃において N-クロロスクシンイミド (214 mg, 1.6ミリモル) で処理した。周囲温度で 2 時間後、反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、10% NaHSO₃ 水溶液 (3×25 ml) 及びブライン (3×25 ml) で順次洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、有機層を減圧下で蒸発乾固して、粗なスルホンクロリドを油状物として得た。これをアセトン (5 ml) に溶解し、0℃において氷冷した NH₄OH 溶液 (5 ml) で処理した。0℃で 2 時間後、反応混合物をトルエンから蒸発させて、粗生成物を油状物として得た。20% アセトン/ヘキサン、次に 40% アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (57 g, 16%) を得た。

20

30

【0725】

【化 219】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (d, J=9Hz, 2H), 7.51 (d, J=9Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.14 (br.s, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 119.65 (CH), 120.88 (CH), 127.94 (C), 130.12 (CH), 133.67 (CH), 135.61 (C), 141.65 (CH), 152.11 (C), 155.41 (C);

40

【0726】

MS (APCI) m/e 341 (M+H)⁺、339 (M-H)⁻、375 (M+Cl)⁻。

【0727】

実施例 121

4- [(4-メチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 121A: メチル 4- [(4-メチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

50

実施例 1 2 1 A を J. O r g . C h e m . , 5 3 , 2 3 9 2 - 2 3 9 4 (1 9 8 8) に記載されているように製造する。例えば、1, 2-ジブロモエタン (0.05 ml, 0.054 ミリモル) 含有 T H F (2 ml) 中に Z n 粉 (92 mg, 1.4 ミリモル) を含む懸濁液を 65 °C で 2 分間加熱し、25 °C に冷却し、塩化トリメチルシリル (0.009 ml, 0.043 ミリモル) で処理し、室温で 25 分間攪拌し、0 °C に冷却し、T H F (5 ml) 中に臭化 4-メチルベンジル (0.248 ml, 1.0 ミリモル) を含む溶液でゆっくり処理し、40 °C に 3 時間加熱し、-10 °C に冷却し、T H F (10 ml) 中の C u C N (106 mg, 1.18 ミリモル) 及び L i C l (100 mg, 2.35 ミリモル) で処理し、0 °C で 30 分間攪拌し、T H F (5 ml) 中に実施例 9 3 B (272 mg, 1 ミリモル) を含む溶液でゆっくり処理し、0 °C で 3 時間攪拌し、18 時間かけて 25 °C に加温し、酢酸エチルで処理し、飽和 N H ₄ C l 及びブラインで順次処理し、乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得る。

10

【0728】

実施例 1 2 1 B : 4-[(4-メチルフェニル)メチル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 2 1 A を実施例 4 4 と同様に処理して、標記化合物を得る。

【0729】

実施例 1 2 2

メチル 4-(モルホリノ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

20

実施例 1 2 2 (241 mg, 72%) を 4-メチルアニリンの代わりに 1, 4-ジオキソ-8-アザスピロ[4, 5]デカン (0.256 ml, 2 ミリモル) を用いる以外は実施例 3 0 8 と同様にして製造した。

【0730】

【化 2 2 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91 (m, 4H), 2.85 (d, J=4Hz, 3H), 3.25 (m, 4H), 3.96 (s, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.96 (d, J=4Hz, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 26.1 (CH₃), 35.0 (CH₂), 49.7 (CH₂), 63.8 (CH₂), 69.8 (CH₂), 106.1 (C), 121.3 (CH), 132.0 (CH), 136.9 (C), 138.3 (C), 138.7 (CH), 143.6 (C), 143.8 (C), 161.3 (C);

30

【0731】

M S (A P C I) m / e 334 (M + H)⁺, 368 (M + C l)⁻。

【0732】

実施例 1 2 3

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド N-オキシド

実施例 1 2 3 A : メチル 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸 N-オキシド

0 °C においてジクロロメタン (15 ml) 中にメチル 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート (319 mg, 1 ミリモル) を含む溶液を 3-クロロペルオキシ安息香酸 (302 mg, 1.75 ミリモル) で処理し、0 °C で 0.5 時間、室温で 4 時間攪拌し、水、飽和炭酸水素ナトリウム、水及びブラインで順次洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮して、標記化合物を得た。

40

【0733】

M S (D C I / N H ₃) m / z 336 (M + H)⁺。

【0734】

【化 2 2 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.89 (s, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

【0735】

実施例 123B: 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミドN-オキシド

実施例 123A を実施例 44 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0736】

【化222】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H).

10

【0737】

実施例 124

4-(4-クロロフェノキシ)-2-(2-メトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン

実施例 124A: 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン

実施例 88 (4.5 g, 14.75 ミリモル) を 210 °C においてジフェニルエーテル溶液 (55 ml) に添加し、この温度で 10 時間保持した。冷却した反応混合物を直接ヘキサン、次に 10 % アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た (3.83 g, 99.5 %).

20

【0738】

融点 87 ~ 89 °C、

MS (DCI / NH_3) m/e 262 ($M+H$)⁺.

【0739】

【化223】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8.13 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H);

【0740】

元素分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	59.66	3.08	5.35、
実験値	59.52	3.08	5.15。

【0741】

実施例 124B: 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-ボロン酸

-78 °C において THF (2 ml) 中に sec-ブチルリチウム (0.92 ミリモル) を含む溶液に THF (1 ml) 中の実施例 124A を滴下して処理し、-78 °C で 30 分間攪拌し、ホウ酸トリブチルを滴下して処理し、-78 °C で 5 分間、室温で 45 分間攪拌し、2 M NaOH (3 ml) で処理し、5 分間攪拌し、ヘキサンで洗浄し、6 M HCl で pH 2 に酸性化した。形成した沈殿を集め、真空下で乾燥して、標記化合物を得た。

40

【0742】

MS (APCI) m/z 262、264 ($M+H-B(OH)_2$)⁺、340、342 ($M+Cl$)⁻。

【0743】

【化224】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

50

【0744】

実施例 124C: 4-(4-クロロフェノキシ)-2-(2-メトキシフェニル)チエノ
[2, 3-c]ピリジン

実施例 124B を実施例 93B の代わりに 2-ヨードアニソール、4-(トリフルオロメ
チル)フェニルボロン酸の代わりに実施例 B を用いる以外は実施例 95 と同様に処理して
、標記化合物を得る。

【0745】

実施例 125

4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノル [2, 3-c]ピリジン-2-カル
ボキサミド

実施例 125A: メチル 4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノル [2, 3-
c]ピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロフェノールを THF (20 ml) に溶解し、1 M カリウム *t*-ブトキシド (13 ml, 13 ミリモル) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。この溶液に THF (5 ml) 中の実施例 17A (1.76 g, 10 ミリモル) を添加した。反応物を 70 °C で 4 時間加熱し、室温に冷却した。水に注ぎ、ブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチルを洗浄し (3 × 20 ml)、乾燥し、蒸発させた。残渣を THF (20 ml) に溶解し、氷浴において冷却し、ここにエチルエーテル中 3 M 臭化メチルマグネシウム (4 ml, 12 ミリモル) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。過剰のグリニヤール試薬を飽和塩化アンモニウム溶液 (25 ml) で分解した後、酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。酢酸エチルをブライン (3 × 25 ml) で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、所望のフェノキシアルコールを得た。次いで、このアルコールを以下の条件を用いて Swern 酸化にかけた。-78 °C に冷却した無水ジクロロメタン (20 ml) 中に塩化オキサリル (1.1 ml, 12 ミリモル) を含む溶液に 30 分間かけてジメチルスルホキシド (1.85 ml, 24 ミリモル) を滴下した。次いで、ジクロロメタン中に上記フェノキシアルコールを含む溶液 (20 ml) を 15 分間かけて添加した。トリエチルアミン (7.5 ml) を添加し、反応物を 2 時間かけて室温まで放冷した。次いで、氷水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルをブライン (3 × 20 ml) で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。THF (20 ml) 中に前記残渣を含む 0 °C 溶液にメチルチオグリコレート (0.88 ml, 10 ミリモル) 及び炭酸セシウム (3.2 g, 10 ミリモル) を添加した。次いで、反応物を 70 °C で 1 時間加熱し、冷却し、水に注ぎ、ブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチルを 1 N NaOH (2 × 20 ml) 及びブライン (3 × 20 ml) で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、油状物を得た。この油状物をメタノールで磨砕して、所望化合物を得た。

【0746】

融点 140 ~ 141 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 334 (M+H)⁺。

【0747】

【化 225】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.22 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 9.15 (s, 1H);

【0748】

元素分析 (C₁₆H₁₂ClNO₃S · 0.5 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	56.06	3.82	4.09、
実験値	56.03	3.43	3.71。

【0749】

実施例 125B: 4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノル [2, 3-c]ピ
リジン-2-カルボン酸

10

20

30

40

50

THF (20 ml) 及び H₂O (10 ml) 中に実施例 125A (1.1 g, 3.3 ミリモル) 及び LiOH・H₂O (0.30 g, 6.9 ミリモル) を含む溶液を 50℃ で 1 時間加熱し、冷却し、ギ酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物をブライン (3×15 ml) で洗浄した後、乾燥し、蒸発させて、所望生成物を白色固体として得た。

【0750】

融点 315 ~ 317℃、

MS (DCI / NH₃) m/e 320 (M+H)⁺。

【0751】

【化226】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.76 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 9.15 (s, 1H);

10

【0752】

実施例 125C: 4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 125B を実施例 92 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0753】

融点 174 ~ 175℃、

MS (DCI / NH₃) m/e 319 (M+H)⁺。

20

【0754】

【化227】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (s, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);

【0755】

元素分析 (C₁₅H₁₁ClN₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	56.52	3.48	8.79、
実験値	56.36	3.50	8.69。

30

【0756】

実施例 126

4-(4-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 126A: エチル 3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボキシレート

THF (150 ml) 中にリチウムジイソプロピルアミド (45 ml, THF 中 1.5 M, 67.6 ミリモル) を含む溶液を -78℃ において攪拌しながら、この溶液を THF (40 ml) 中の 3, 5-ジクロロピリジン (10 g, 67.6 ミリモル) で 1.5 時間処理し、-78℃ で 1 時間攪拌し、クロロギ酸エチル (9.5 ml, 100 ミリモル) で処理し、2 時間攪拌し、0℃ において炭酸水素ナトリウム (200 ml) に移し、ジエチルエーテル (200 ml) で処理し、エチルエーテル (2×100 ml) で抽出する。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2×100 ml) 及びブライン (2×100 ml) で順次洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮する。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得る。

40

【0757】

実施例 126B: メチル 4-(4-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

実施例 126A を実施例 61A と同様に処理して、標記化合物を得る。

【0758】

実施例 126C: 4-(4-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシチエノ [2, 3-c]

50

ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 2 6 B を実施例 6 1 B と同様に処理して、標記化合物を得る。

【0759】

実施例 1 2 7

4-(4-クロロフェノキシ)-3-(1-メチルエトキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 2 7 を J. Med ic i n a l. C h e m., 3 5, 9 5 8 (1 9 9 2) に記載されているように製造する。THF (5 0 m l) 中の実施例 1 2 6 C (0. 1 0 g, 0. 3 ミリモル) 及び炭酸セシウム (1. 0 g, 0. 1 ミリモル) を 2-ブロモプロパン (0. 3 7 g, 0. 3 ミリモル) で処理し、2 時間加熱し、氷に注ぎ、エチルエーテルで抽出し、1 N 水性水酸化ナトリウム及びブラインで順次洗浄し、濃縮する。残渣を 7 : 3 ヘキサン/アセトンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得る。 10

【0760】

実施例 1 2 8

3-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン

A r k i v F o r K e m i, 3 2, p. 2 4 9 (1 9 7 0-7 4) に記載されている方法を採用し得る。塩化チオニル中の実施例 1 2 4 A を 9 0 °C において臭素で 4 時間処理して、標記化合物を得る。

【0761】

実施例 1 2 9

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸 A r k i v F o r K e m i, 3 2, p. 2 4 9 (1 9 7 0-7 4) に記載されている方法を採用し得る。- 7 8 °C に冷却した実施例 1 2 8 をエチルリチウムで処理した後二酸化炭素と反応させて、標記化合物を得る。

【0762】

実施例 1 3 0

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 1 2 9 を実施例 1 9 と同様に処理して、標記化合物を得る。

【0763】

実施例 1 3 1

3-アミノ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 3 1 A : 3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニトリル

ギ酸 (1 0 m l) 中の実施例 1 7 A (2. 0 g, 1 1. 4 ミリモル) をヒドロキシルアミン塩酸塩 (1. 0 4 g, 1 1. 4 ミリモル) 及び濃硫酸 (0. 0 5 m l) で処理し、還流下で 1 8 時間攪拌し、濃縮した。残渣を 1 : 1 酢酸エチル/水に分配し、飽和炭酸水素ナトリウム、水及びブラインで順次洗浄し、乾燥し (N a₂ S O₄)、濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶して、標記化合物を得た。

【0764】

融点 1 1 7 ~ 1 1 8 °C、

【0765】

【化 2 2 8】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s);

【0766】

I R (K B r) 1 7 1 0、1 5 2 5、1 4 0 0、1 2 5 0、1 1 9 0、1 1 0 0、9 2 0、8 2 0、8 0 0、7 5 0 c m⁻¹。

【0767】

実施例 1 3 1 B : メチル 3-アミノ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c] 50

] ピリジン-2-カルボキシレート

0℃においてTHF(20ml)中に4-クロロフェノール(1.12g, 8.72ミリモル)を含む溶液をカリウムt-ブトキシド溶液(8.72ml, 8.72ミリモル, THF中1M)で処理し、0℃で1時間攪拌し、0℃においてTHF(10ml)中の実施例131A(1.5g, 8.72ミリモル)で処理し、室温に加温し、一晩攪拌し、濃縮し、1:1 酢酸エチル/水に分配し、抽出する。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。0℃においてこの濃縮物をDMF(50ml)中に含む溶液を炭酸カリウム(2.42g, 17.51ミリモル)及びメチルチオグリコレート(778μl, 8.72ミリモル)で処理し、室温に加温し、一晩攪拌し、エーテル(400ml)に注いだ。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を0~5%アセトン/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

10

【0768】

融点 194~196℃、

MS(APCI)m/z 335(M+H)⁺。

【0769】

【化229】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81(s, 3H), 6.86(br s, 2H), 7.22-7.32(m, 2H), 7.45-

7.56(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.89(s, 1H);

20

【0770】

元素分析(C₁₅H₁₁ClN₂O₃S)

	C	H	N(%)
計算値	53.81	3.31	8.36、
実験値	53.80	3.27	8.27。

【0771】

実施例131C: 3-アミノ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸

実施例131Bから実施例18の方法を用いて、標記化合物を得た。

【0772】

融点 173~176℃(分解)、

【0773】

【化230】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.89(s, 1H);

30

【0774】

MS(ESI)m/e 321(M+H)⁺。

【0775】

元素分析(C₁₄H₉ClN₂O₃S·0.25H₂O)

	C	H	N(%)
計算値	51.70	2.94	8.61、
実験値	(不明)。		

【0776】

実施例131D: 3-アミノ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

DMF(2ml)中に実施例131C(96mg, 0.3ミリモル)を含む溶液を1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(67mg, 0.44ミリモル)、NH₄Cl(61mg, 1.14ミリモル)及び4-メチルモルホリン(100μl, 0.9ミリモル)で処理し、0℃に冷却し、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(86mg, 0.45ミリモル)で処理し、室温に加温し、一晩攪拌し、飽

40

50

和 NaHCO_3 に注ぎ、集め、水で洗浄し、乾燥する。残渣をメタノール／トルエン／ヘキサンから再結晶して、標記化合物を得る。

【0777】

融点 $202 \sim 204^\circ\text{C}$ 、

$\text{MS} (\text{APCI}) m/z \quad 320 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0778】

【化231】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.84 (br s, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.39 (br s, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H);

10

【0779】

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	52.58	3.15	13.14、
実験値	52.63	3.18	13.12。

【0780】

実施例 132

実施例 132A：エチル 4-クロロチエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキシレート

実施例 132A を J. Heterocyclic Chem., 14, 807-812 (1977) に記載されているように処理して、標記化合物を得た。

【0781】

融点 $71 \sim 72^\circ\text{C}$ 、

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/z \quad 259 (\text{M} + \text{H})^+, 242 (\text{M} + \text{NH}_4)^+$ 。

【0782】

【化232】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.64 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.95 (s, 1H);

30

【0783】

元素分析 ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$)

	C	H	N	S (%)
計算値	49.69	3.33	5.79	13.26、
実験値	49.46	3.13	5.62	13.42。

【0784】

実施例 132B：エチル 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキシレート

実施例 132A 及びチオクレゾールを実施例 2 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0785】

融点 $60 \sim 63^\circ\text{C}$ 、

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/z \quad 347 (\text{M} + \text{NH}_4)^+, 330 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

40

【0786】

【化233】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.30 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.81 (s, 1H);

【0787】

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$)

	C	H	N (%)
計算値	61.98	4.59	4.25、
実験値	61.92	4.53	4.21。

【0788】

実施例 132C: 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-b]ピリジン
 実施例 132B を実施例 18 及び 42 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0789】

融点 90~92℃、

MS (DCI/NH₃) m/z 225 (M+NH₄)⁺、258 (M+H)⁺。

【0790】

【化234】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.39 (s, 3 H), 6.66 (d, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H);

【0791】

元素分析 (C₁₄H₁₁N₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	65.33	4.30	5.44、
実験値	65.40	4.26	5.26。

【0792】

実施例 132D: 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

-78℃において THF (10 ml) 中のジイソプロピルアミン (0.056 g, 0.56 ミリモル) を n-ブチルリチウム (0.22 ml, 0.56 ミリモル, ヘキサン中 2.5 M) で処理し、15 分間攪拌し、THF (5 ml) 中の実施例 132C (0.13 g, 0.51 ミリモル) で処理し、0.5 時間攪拌し、0℃に1時間加温し、-78℃に再冷却し、固体 CO₂ に注ぎ、0.5 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、標記化合物を得た。

【0793】

融点 280~282℃、

MS (DCI/NH₃) m/z 318 (M+NH₄)⁺、301 (M+H)⁺。

【0794】

【化235】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (s, 3 H), 6.62 (d, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.77 (br s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.43 (br s, 1 H);

【0795】

元素分析 (C₁₅H₁₂N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	59.97	4.02	9.32、
実験値	59.83	4.03	9.11。

【0796】

実施例 133

4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

実施例 132A を実施例 9 の濃 NH₄OH の代わりに 4-クロロアニリンを用いる以外は実施例 18 及び 19 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0797】

融点 199~202℃、

10

20

30

40

50

MS (DCI / NH₃) m/z 340 (M + NH₄)⁺、342 (M + NH₄)⁺、323 (M + H)⁺、325 (M + H)⁺。

【0798】

【化236】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.6 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.79 (s, 1H);

【0799】

元素分析 (C₁₄H₈Cl₂N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	52.03	2.49	8.67、
実験値	52.02	2.15	8.50。

10

【0800】

実施例134

エチル4-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)チオ]チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例132A及び5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-チオールを実施例17Bと同様に処理して、標記化合物を得た。

【0801】

融点 93~94℃、

MS (DCI / NH₃) m/z 355 (M + NH₄)⁺、238 (M + H)⁺。

【0802】

【化237】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.36 (q, 2H), 7.34 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.00 (s, 1H);

20

【0803】

元素分析 (C₁₃H₁₁N₃O₂S₃)

	C	H	N	S (%)
計算値	46.27	3.28	12.45	28.50、
実験値	46.04	3.20	12.32	28.39。

30

【0804】

実施例135

7-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3,2-b]ピリジン-5-カルボキサミド

エチル7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシレートを実施例17B、18及び19と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0805】

MS (DCI / NH₃) m/z 301 (M + H)⁺。

【0806】

【化238】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 6.83 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H);

40

【0807】

元素分析 (C₁₅H₁₂N₂O₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	59.98	4.03	9.33、
実験値	59.79	4.01	9.16。

【0808】

50

実施例 1 3 6

メチル 6 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキシレート

実施例 1 3 6 A : 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジンカルボニトリル

実施例 1 3 6 B : メチル 3 - アミノ - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキシレート

実施例 1 3 6 A 及びメチルチオグリコレートを実施例 1 D と同様に処理して、標記化合物を得た。

【 0 8 0 9 】

実施例 1 3 6 C : メチル 6 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキシレート 10

0 °C において 7 5 % H_2SO_4 (7 . 4 m l) 中の実施例 1 3 6 B (3 2 g , 1 . 3 4 ミリモル) に水性 NaNO_2 (0 . 2 4 g / 1 . 5 m l , 3 . 5 ミリモル) を滴下して処理し、3 0 分間攪拌し、冷 5 0 % H_2PO_3 (1 1 . 8 m l) に注ぎ、3 0 分間攪拌し、0 °C で 6 0 時間保存し、室温に加温し、 NaHCO_3 で処理し、エーテルで抽出した。抽出物を乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、濃縮した。残渣をメタノール (7 m l) に溶解し、5 0 °C に加熱し、 NaOCH_3 (0 . 0 8 g , 1 . 4 5 ミリモル) 及び p - チオクレゾール (0 . 1 8 g , 1 . 4 5 ミリモル) で順次処理し、室温で 1 8 時間攪拌し、濃縮した。残渣を 1 0 % クエン酸で処理し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、濃縮した。残渣を 2 5 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。 20

【 0 8 1 0 】

融点 1 2 7 ~ 1 3 0 °C、

MS (DCI / NH_3) m / z 3 1 6 (M + H) ⁺ 。

【 0 8 1 1 】

【 化 2 3 9 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.39 (s, 3H), 3.89 (s, 3H) 7.02 (d, 7.36 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (d, 1H);

【 0 8 1 2 】

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$)

	C	H	N (%)
計算値	60.93	4.15	4.44、
実験値	60.79	4.18	4.35。

【 0 8 1 3 】

実施例 1 3 7

6 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 1 3 6 C から実施例 4 4 の方法を用いて、標記化合物を得ることができる。

【 0 8 1 4 】

実施例 1 3 8

2 - プロモ - 4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] チエノ [3 , 2 - c] ピリジン

DMF (1 0 m l) 中の p - チオクレゾール (5 0 0 m g , 4 ミリモル) を室温においてカリウム t - ブトキシド (4 5 1 m g , 4 ミリモル) で処理し、1 5 分後 0 °C に冷却し、(F . E l o y 及び A . D e r y c k e r e , B u l l . S o c . C h i m . B e l g . , 7 9 , 3 0 1 (1 9 7 0) の方法に従って 6 ステップで製造した) 2 - プロモ - 4 - クロロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン (1 . 0 g , 4 . 0 ミリモル) で処理し、0 °C で 2 時間、室温で 1 2 時間攪拌し、水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) 、真空下で濃縮した。残渣を 1 : 2 0 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た 50

。

【0815】

MS (DCI / NH₃) m/z 336、338 (M+H)⁺。

【0816】

【化240】

¹H NMR (300Hz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 7.18(d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.52 (br d, 1H), 8.16 (d, 1H)。

【0817】

実施例139

10

4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例139A: 4-クロロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボニトリル

(F. Eloy及びA. Deryckere, Bull. Soc. Chim. Belg., 79, 301 (1970)の方法に従って製造した) 4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-ニトリル (500mg, 2.84ミリモル) 及び塩化ホスホリル (5ml) の溶液を10時間還流加熱した。形成した赤色溶液を氷に注ぎ、ジクロロメタン (2×150ml) で抽出した。ジクロロメタン溶液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を1:10 EtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

20

【0818】

MS (DCI / NH₃) m/z 195 (M+H)⁺。

【0819】

【化241】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)。

【0820】

実施例139B: 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボニトリル

室温においてDMF (5ml) 中のp-チオクレゾール (192mg, 1.54ミリモル) をカリウムtert-ブトキシド (173mg, 1.54ミリモル) で処理し、15分間攪拌し、0℃に冷却し、実施例139A (200mg, 1.03ミリモル) で処理し、0℃で、次に室温で48時間攪拌し、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を1:7 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

30

【0821】

IR (KBr) 2200 (w, CN)、1550 (s)、1520 (s) cm⁻¹、
MS (DCI / NH₃) m/z 283 (M+H)⁺。

【0822】

【化242】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.33 (d, 1H);

40

【0823】

元素分析 (C₁₅H₁₀N₂S₂)

	C	H	N (%)
計算値	63.80	3.57	9.92、
実験値	63.80	3.52	9.98。

【0824】

実施例139C: 4-[(4-メチルフェニル)チオ]チエノ[3, 2-c]ピリジン-

50

2-カルボキサミド

ポリリン酸 (5 ml) 中の実施例 139B (198 mg, 0.7 mmol) を 110 °C で 3 時間加熱し、冷却し、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を 4 : 5 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0825】

IR (KBr) 3300 (m)、3130 (s)、1660 (s)、1600 (s) cm⁻¹、

MS (DCI / NH₃) m/z 301 (M+H)⁺。

【0826】

【化243】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.36 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H);

【0827】

元素分析 (C₁₅H₁₂N₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	59.98	4.03	9.33、
実験値	59.77	3.88	9.15。

【0828】

実施例 140

4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 140A: 4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニトリル

実施例 139A 及び 4-メチルフェノールを実施例 139B と同様にして、標記化合物を得た。

【0829】

IR (KBr) 2200 (w)、1580 (s)、1540 (s)、1500 (s)、1440 (s) cm⁻¹、

MS (DCI / NH₃) m/z 267 (M+H)⁺。

【0830】

【化244】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (s, 3H), 7.09 (dt, 2H), 7.25 (br d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (s, 1H);

【0831】

元素分析 (C₁₅H₁₀N₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	67.65	3.78	10.52、
実験値	67.60	3.66	10.48。

【0832】

実施例 140B: 4-(4-メチルフェノキシ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 140A を実施例 139C と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0833】

IR (KBr) 3400 (m)、1680 (m)、1650 (s)、1600 (s)、1500 (s) cm⁻¹、

MS (DCI / NH₃) m/z 285 (M+H)⁺。

【0834】

【化245】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.34 (s, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H);

【0835】

元素分析 (C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S)			
	C	H	N (%)
計算値	63.36	4.25	9.85、
実験値	63.16	4.18	9.77。

【0836】

実施例 141

7-(4-メチルフェノキシ)オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 141A: 3-クロロピリジン-N-オキシド

実施例 141A を Caldwell 及び Martin, J. Heterocyclic Chem., 17, 989 (1980) に記載されているように製造した。内部温度を 30℃ 以下に維持するために冷却しながら無水酢酸 (75 ml) 中の 3-クロロピリジン (15.0 g, 132 ミリモル) を含む溶液を過酸化水素 (30% 水溶液 75 ml) で処理し、室温で 3 時間攪拌し、60℃ で 18 時間加熱し、水 (200 ml) で希釈し、濃縮し、過酸化物が酵素ペルオキシド試験により検出され得なくなるまで固体硫酸水素ナトリウムを少しずつ添加し、残りの溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルを用いて磨碎した。洗浄液を濾過し、濃縮して、標記化合物を得た。

【0837】

実施例 141B: 4-ニトロ-3-クロロピリジン-N-オキシド

実施例 141B を Caldwell 及び Martin, J. Heterocyclic Chem., 17, 989 (1980) に記載されているように製造した。硫酸 (25 ml, 98%)、発煙硫酸 (30% SO₃, 10 ml) 及び硝酸 (60 ml, 90%) 中の実施例 141A (16.8 g, 130 ミリモル) を 120℃ で 2 時間加熱し、室温に冷却し、氷水 (200 ml) に注ぎ、固体炭酸アンモニウムを溶液の pH が 9 になるまで添加し、ジクロロメタン (4×100 ml) で抽出した。抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標記化合物の純粋な第 1 生成物を得た。再結晶して得た第 2 生成物は標記化合物と副生成物の混合物であった。

【0838】

MS (DCI/NH₃) m/z 194 (³⁷Cl) / 192 (³⁵Cl)、(M+NH₄)⁺; 177 (³⁷Cl) / 175 (³⁵Cl)、(M+H)⁺。

【0839】

【化 246】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.01 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H).

【0840】

実施例 141C: 4-ニトロ-3-(4-メチルフェノキシ)ピリジン-N-オキシド

室温において DMF (20 ml) 中の NaH (834 mg, 34.8 ミリモル) を p-クレゾール (3.57 g, 33.0 ミリモル) 及び実施例 141B (5.75 g, 32.9 ミリモル) で順次処理し、室温で 10 分間攪拌し、酢酸エチル及び 1N 水性 HCl に分配した、水性相を分離し、酢酸エチルで洗浄した。有機相を 1N 水性 HCl で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。ジエチルエーテルから再結晶して、標記化合物を得た。

【0841】

MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M+NH₄)⁺、247 (M+H)⁺。

【0842】

【化 247】

10

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

【0843】

実施例 141D: 3-(4-メトキシフェノキシ)-4-ピリジンアミン

実施例 141C (3.65 g, 14.8 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、ラネーニッケル (1.00 g) で処理し、水素でフラッシュし、37℃で4気圧まで2.5時間加圧し、濾過した。濾液を濃縮して、標記化合物を得た。

【0844】

MS (DCI / NH_3) m/z 201 ($M+H$)⁺。

10

【0845】

【化248】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.32 (s, 3H), 4.40 (br s, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 8.01 (m, 2H).

【0846】

実施例 141E: 2,2-ジメチル-N-[3-(4-メチルフェノキシ)-4-ピリジニル]プロパンアミド

実施例 141D (2.80 g, 14.0 mmol) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、0℃に冷却し、トリエチルアミン (1.78 g, 17.6 mmol) 及び塩化トリメチルアセチル (1.86 g, 15.4 mmol) で順次処理し、室温で15時間攪拌し、微量の塩化ナトリウムを含有する水 (100 ml) に注いだ。有機層を分離し、活性炭で処理し、セライト (登録商標) を介して濾過し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、標記化合物を得た。

20

【0847】

MS (DCI / NH_3) m/z 285 ($M+H$)⁺。

【0848】

【化249】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.24 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.93 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 8.14 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

30

【0849】

実施例 141F: 5-ヒドロキシ-4-(N-トリメチルアセチル)アミノ-3-(4-メチルフェノキシ)ピリジン

Chu-Moyer 及び Berger (J. Org. Chem., 60, 5721 (1995)) の方法を採用した。実施例 141E (5.50 g, 19.3 mmol) をジエチルエーテルに溶解し、-78℃に冷却した。tert-ブチルリチウム (1.7M ペンタン溶液 24.0 ml, 40.8 mmol) を滴下し、-78℃で2時間攪拌した。トリメチルボレート (5.01 g, 48.3 mmol) を添加し、反応物を室温までゆっくり加温し、18時間攪拌した。氷酢酸 (3.9 ml) を添加し、次いで30%水性過酸化水素 (5.8 ml) を添加した。反応物を室温で2時間加熱した後、水に注いだ。生じた混合物を CH_2Cl_2 で2回洗浄し、有機層を活性炭で処理し、セライトを介して濾過した。濾液を水及びブラインでそれぞれ1回洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、2つの化合物 (高 R_f が所望化合物) の混合物が生じた。この混合物を CH_2Cl_2 中 1.5% メタノールを溶離液として 40M Biotage カートリッジを用いてフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して、所望生成物 (0.15 mmol, 収率 15%) 及び標記化合物 (0.73 mmol, 収率 73%) を得た。

40

【0850】

MS (DCI / NH_3) m/e 301 ($M+H$)⁺。

【0851】

50

【化 2 5 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.20 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 6.84 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 10.26 (br s, 1H).

【0 8 5 2】

実施例 1 4 1 G : 5-ヒドロキシ-4-アミノ-3-(4-メチルフェノキシ)ピリジン
実施例 1 4 1 F (850 mg, 2.83 mmol) を 3 N 水性 HCl に懸濁し、90 °C で 18 時間攪拌した。次いで、反応物を 0 °C に冷却し、6 N 水性 NaOH で中和し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、
 所望生成物 (612 mg, 収率 100%) を得た。

10

【0 8 5 3】

MS (DCI / NH_3) m/e 217 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0 8 5 4】

【化 2 5 1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.25 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H).

【0 8 5 5】

実施例 1 4 1 H : メチルオキサゾロ [5, 4-c] -4-(4-メチルフェノキシ)-2-カルボキシレート

20

DMF 中の 実施例 1 4 1 G (1.00 mmol) に、ピリジン (1.10 mmol) 及び塩化メチルオキサリル (1.10 mmol) を添加し、生じた溶液を室温で一晩攪拌する。次いで、反応物をジクロロメタン及び 1 N 水性 HCl に分配し、有機相を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、標記化合物を得る。

【0 8 5 6】

実施例 1 4 1 I : オキサゾロ [5, 4-c] -4-(4-メチルフェノキシ)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 4 1 H を 実施例 4 4 の方法に従って、標記化合物を得ることができる。

【0 8 5 7】

実施例 1 4 2

30

7-(4-メチルフェノキシ) [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 4 2 A : 5-(N, N-ジメチルチウラム)スルフィド-4-(N-トリメチルアセチル)アミノ-3-(4-メチルフェノキシ)ピリジン

-78 °C においてジエチルエーテル (12 ml) 中の 実施例 1 4 1 E (284 mg, 1.00 mmol) に *tert*-ブチルリチウム (1.7 M ペンタン溶液 1.3 ml, 2.21 mmol, Aldrich) を滴下して処理した後、-78 °C で 3 時間攪拌した。生じたジアニオンに二硫化テトラメチルチウラム (529 mg, 2.20 mmol) を添加し、攪拌及び温度上昇を 18 時間継続した。反応物を水でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、標記化合物 (50 mg, 収率 12%) を単離した。

40

【0 8 5 8】

MS (DCI / NH_3) m/e 404 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0 8 5 9】

【化 2 5 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.32 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 6.92 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

【0 8 6 0】

実施例 1 4 2 B : 5-(N, N-ジメチルチウラム)スルフィド-4-アミノ-3-(4

50

ーメチルフェノキシ)ピリジン

実施例 1 4 2 A (270 mg, 0.67 ミリモル) をギ酸 (96%, 20 ml, Aldrich) と混合し、90℃で72時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、ギ酸を減圧下で除去した。生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (70% EtOAc / ヘキサン) により精製して、標記化合物 (96 mg, 収率 45%) を得た。

【0861】

MS (DCI / NH₃) m/e 320 (M+H)⁺。

【0862】

【化253】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.33 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.93 (br s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

10

【0863】

実施例 1 4 2 C: 5-(N, N-ジメチルチウラム)スルフィド-4-メチルオキサメー トー3-(4-メチルフェノキシ)ピリジン

実施例 1 4 2 B (90 mg, 0.28 ミリモル) を CH₂Cl₂ (7.0 ml) と合わせた。トリエチルアミン (0.39 ml, 2.2 ミリモル) を添加した後、塩化メチルオキサリル (120 ml, 1.30 ミリモル, Aldrich) を添加した。6時間後、混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウムと合わせ、CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を合わせ、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。

20

【0864】

MS (DCI / NH₃) m/e 406 (M+H)⁺。

【0865】

【化254】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.33 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.00 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H).

【0866】

実施例 1 4 2 D: メチル4-(4-メチルフェノキシ)チアゾロ [5, 4-c] -ピリジ ン-2-カルボキシレート

実施例 1 4 2 C (50 mg, 0.12 ミリモル) をギ酸 (14 ml, 96%, Aldrich) に溶解し、還流加熱した。4時間後、反応物を冷却し、揮発物を除去した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (60% EtOAc / ヘキサン) により、標記化合物 (15 mg, 収率 39%) を白色固体として得た。

30

【0867】

MS (DCI / NH₃) m/e 301 (M+H)⁺、318 (M+NH₃)⁺。

【0868】

【化255】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

40

【0869】

実施例 1 4 2 E: 4-(4-メチルフェノキシ)チアゾロ [5, 4-c] -ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 4 2 D (2.0 mg, 6.7 ミリモル) を実施例 4 4 の方法に従って処理して、標記化合物 (1.5 mg, 77%) を白色固体として得た。

【0870】

MS (DCI / NH₃) m/e 286 (M+H)⁺、303 (M+NH₃)⁺。

【0871】

【化256】

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 5.66 (br s, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.32 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

【0872】

実施例 143

7-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾロ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 143A: N-[3-アミノ-5-(4-メチルフェノキシ)-4-ピリジニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド

実施例 141F (1.00ミリモル)を水酸化アンモニウム(28%)に懸濁し、二酸化イオウを飽和し、圧力容器において150℃に27時間加熱し、冷却し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を濃縮して、標記化合物を得る。 10

【0873】

実施例 143B: 5-(4-メチルフェノキシ)-3,4-ピリジンジアミン

実施例 143A (1.00ミリモル)を3N 水性HClに懸濁し、90℃で18時間攪拌し、0℃に冷却し、6N 水性NaOHで中和し、水を除去する。生じた残渣をメタノールで磨砕する。洗浄液を濃縮して、標記化合物を得る。

【0874】

実施例 143C: メチル7-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾロ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキシレート 20

DMF中の実施例 143B (1.00ミリモル)をピリジン(1.10ミリモル)及び塩化メチルオキサリル(1.10ミリモル)で処理し、室温で一晩攪拌し、ジクロロメタン及び1N 水性HClに分配する。有機相を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、標記化合物を得る。

【0875】

実施例 143D: 7-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾロ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 143Cを実施例 44と同様に処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0876】

実施例 144

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリダジン-2-カルボキシレート 30

実施例 144A: 3-ブロモチオフェン-2-カルボキサリデヒド

実施例 144AをPrughら, J. Med. Chem. 34, 1805 (1991)に記載されているように処理し得る。-78℃においてTHF(100ml)中にジブロモチオフェン(14g, 58ミリモル)を含む溶液をn-ブチルリチウム(24ml, 59ミリモル)で処理し、15分間攪拌し、乾燥DMF(6.8ml, 87ミリモル)で処理し、-78℃で10分間攪拌し、15分間かけて0℃までゆっくり加温し、冷1N 水性HClに注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を1N 水性HCl、水及び飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。洗浄液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を5%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。 40

【0877】

【化257】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.16 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 10.0 (s, 1H).

【0878】

実施例 144B: 3-ブromo-2-(2-ジオキソラニル)チオフェン

実施例 144BをPrughら, J. Med. Chem. 34, 1805 (1991)に記載されているように処理し得る。Dean-Starkトラップを備えた3首フラスコに実施例 144A (5.24g, 27.4ミリモル)、エチレングリコール(6.2ml 50

、110ミリモル)、ピリジニウムトシレート(276mg, 1.10ミリモル)及びトルエン(30ml)を充填し、14時間還流加熱し、室温に冷却し、水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮する。残渣を5%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得る。

【0879】

MS(DCI/NH₃) m/z 252 (⁷⁹Br)/254 (⁸¹Br)、(M+NH₄)⁺; 235 (⁷⁹Br)/237 (⁸¹Br)、(M+H)⁺。

【0880】

【化258】

10

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 4.11-4.02 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.30 (d, 2H)。

【0881】

実施例144C: エチル-2-(2-ジオキシラニル)チオフエン-3-カルボキシレート

実施例144CをPrughら, J. Med. Chem. 34, 1805 (1991)に記載されているように製造し得る。温度を-105~-95℃に維持しながらTHF(12ml)中の実施例144B(1.00g, 4.25ミリモル)をn-ブチルリチウム(1.7ml, 4.25ミリモル)で処理し、炭酸ジエチル(0.57ml, 4.68ミリモル)で処理し、室温まで加温する。溶液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出する。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を5%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得る。

20

【0882】

実施例144D: 2-ホルミルチオフエン-3-カルボン酸

実施例144C(1.0ミリモル)及びエタノール(1.0ml)を1N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)で処理し、1時間攪拌し、水酢酸を添加してpH5とし、1時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮する。標記化合物を更に精製せずに使用する。

30

【0883】

実施例144E: 4-オキソチエノ[2,3-d]ピリダジン

実施例144DをBull. Soc. Chim. Fr., 2495 (1967)に記載されているように処理する。

【0884】

実施例144F: 4-クロロチエノ[2,3-d]ピリダジン

実施例144EをBull. Soc. Chim. Fr., 2495 (1967)に記載されているように処理する。

【0885】

実施例144G: 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリジン

Robbaら(Bull. Soc. Chim. Fr., 4220 (1967))の方法を採用して、実施例144F(100mg, 0.59ミリモル)を4-クロロフェノール(1.0ml, 10.0ミリモル)及びナトリウム金属(21mg, 0.90ミリモル)と混合した。混合物を100℃で14時間加熱した。室温に冷却後、残渣をクロロホルムで希釈し、2N水性水酸化ナトリウム及びブラインでそれぞれ1回洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルから再結晶して、標記化合物(124mg, 85%)を白色固体として得た。

40

【0886】

MS(DCI/NH₃) m/e 363 (M+H)⁺。

【0887】

50

【化 2 5 9】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H).

【0 8 8 8】

実施例 1 4 4 H : 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 2 - カルボン酸

− 7 8 °C において T H F (1 . 0 m l) 中の実施例 1 4 4 G (1 . 0 ミリモル) を n - ブチルリチウム (1 . 0 ミリモル) で処理し、15 分間攪拌し、C O₂ を飽和し、室温までゆっくり加温し、1 N 水性水酸化ナトリウム及びジエチルエーテルに分配し、分離し、水性層に p H 5 になるまで氷酢酸を添加する。酸性溶液をジクロロメタンで 3 回抽出する。抽出物を合わせ、希炭酸水素ナトリウムで希釈し、乾燥し (M g S O₄) 、濾過し、濃縮して、標記化合物を得る。

【0 8 8 9】

実施例 1 4 4 I : 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - d] ピリダジン - 2 - カルバミド

実施例 1 4 4 I を D e s a i 及び S t r a m i e l l o (T e t r a h e d r o n L e t t . , 3 4 , 7 6 8 5 (1 9 9 3)) に記載されているように製造し得る。実施例 1 4 4 H (1 . 0 ミリモル) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 . 4 ミリモル) 、N - メチルモルホリン (1 2 ミリモル) 及び D M F (1 . 0 m l) を混合し、0 °C に冷却し、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 . 4 ミリモル) で処理し、0 °C で 1 時間攪拌し、ジクロロメタン及び飽和炭酸水素ナトリウムに分配し、分離する。抽出物を乾燥し (M g S O₄) 、濾過し、濃縮する。熱メタノールから再結晶すると、標記化合物が得られる。

【0 8 9 0】

実施例 1 4 5

7 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルバミド 実施例 1 4 5 A : 2 , 5 - ジブロモ - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド

3 - チオフェンカルボキサルデヒド溶液を B u l l . S o c . C h i m . F r . , 3 0 4 0 (1 9 7 4) に記載されているように処理して、標記化合物を得る。

【0 8 9 1】

実施例 1 4 5 B : ジメチルアセチル - (2 , 5 - ジブロモ - 3 - チエニル) カルボキシミノエタン

実施例 1 4 5 A を B u l l . S o c . C h i m . F r . , 3 0 4 0 (1 9 7 4) に記載されているように処理して、標記化合物を得る。

【0 8 9 2】

実施例 1 4 5 C : 6 , 7 - ジヒドロ - 7 - オキソチエノ [3 , 2 - c] ピリジン

実施例 1 4 5 B を B u l l . S o c . C h i m . F r . , 3 0 4 0 (1 9 7 4) に記載されているように処理して、標記化合物を得る。

【0 8 9 3】

実施例 1 4 5 D : 7 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン

実施例 1 4 5 C を L i n d l e y (T e t r a h e d r o n . 1 4 3 3 (1 9 8 3)) に記載されているように処理し得る。実施例 1 4 5 C (1 . 0 ミリモル) 及び D M F (2 . 0 m l) の溶液を 0 °C で水素化ナトリウム (1 . 0 ミリモル) で処理し、室温までゆっくり加温し、1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン (1 . 0 ミリモル) 及びヨウ化銅 (0 . 1 ミリモル) で処理し、8 0 °C で一晩加熱し、冷却する。溶液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出する。抽出物を合わせ、乾燥し (M g S O₄) 、濾過し、濃縮する。酢酸エチル / ヘキサンから再結晶して、標記化合物を得る。

【0 8 9 4】

実施例 1 4 5 E : 7 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カ

ルボン酸

実施例 1 4 4 H と同様にして、標記化合物を得る。

【0 8 9 5】

実施例 1 4 5 F : 7 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カ
ルボキサミド

実施例 1 4 4 I と同様にして、標記化合物を得る。

【0 8 9 6】

実施例 1 4 6

4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボチオアミド
トルエン (2 m l) 中に実施例 6 1 (5 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル) 及び Lawesson 10
n 試薬 (7 3 m g , 0 . 1 8 ミリモル) を含む溶液を 4 時間還流加熱した。溶媒を減圧下
で除去して、粗生成物 (1 5 0 m g) を黄色残渣として得た。1 0 % メタノール / ジクロ
ロメタンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、精製した標記
化合物 (2 4 m g , 4 7 %) を得た。

【0 8 9 7】

MS (DCI / NH₃) m / e 3 3 1 (M + H)⁺。

【0 8 9 8】

【化 2 6 0】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H),
9.14 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 10.15 (s, 1H). 20

【0 8 9 9】

実施例 1 4 7

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - エチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボ
キサミド

実施例 6 1 A (2 0 0 m g , 0 . 6 2 7 ミリモル) をメチルアミンの代わりにエチルアミ
ン (1 m l , 1 7 . 6 5 ミリモル) を用いる以外は実施例 1 7 1 と同様にして、標記化合
物 (2 0 9 m g , 1 0 0 %) を得た。

【0 9 0 0】

MS (DCI / NH₃) m / e 3 3 3 (M + H)⁺ 、 3 0 3 。 30

【0 9 0 1】

【化 2 6 1】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 (t, J=8Hz, 3H), 3.30 (m, 2H), 7.14 (d, J=9Hz, 2H),
7.47 (d, J=9Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.91 (t, J=6Hz, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0 9 0 2】

実施例 1 4 8

4 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) チエノ [2 , 3
- c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオール (6 0 m l , 0 . 7 8 2 ミリモル) 及び実施例 6 40
1 A (2 5 0 m g , 0 . 7 8 2 ミリモル) を合わせて実施例 1 0 3 A と同様にして、標記
化合物 (1 3 3 m g , 収率 4 5 %) を得た。

【0 9 0 3】

融点 1 0 6 ~ 1 1 5 °C、

MS (DCI / NH₃) m / e 3 7 9 (M + H)⁺。

【0 9 0 4】

【化 2 6 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.16 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 4.56 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.2$, 2H), 7.47 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H);

【0905】

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$)

	C	H	N (%)
計算値	53.27	4.08	7.31、
実験値	53.19	4.22	6.22。

【0906】

実施例 149

4-(4-ブロモフェノキシ)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A の代わりにメチル 4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレートを用いる以外は実施例 114 と同様にして、標記化合物を得た。

【0907】

融点 76~77 °C、

MS (DCI / NH_3) m/e 423、425 ($M+H$)⁺。

【0908】

【化 263】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.12 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 7.06 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.20 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.99 (t, 1H, $J=5.5$ Hz), 9.18 (s, 1H)。

【0909】

実施例 150

N-(2-クロロエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

無水 THF (5 ml) 中に実施例 114 (0.32 g, 0.92 ミリモル) を含む溶液に塩化チオニル (0.34 ml, 4.60 ミリモル) をゆっくり添加した。反応物を 50 °C に 18 時間加熱し、室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 で中和した。水性懸濁液をジクロロメタン (100 ml) で抽出し、有機層を希 NaHCO_3 (2×100 ml) 及びブライン (50 ml) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮すると、固体が生じた。粗生成物を EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (0.27 g, 80%) を固体として得た。

【0910】

融点 60~62 °C (分解)、

MS (DCI / NH_3) m/e 367 ($M+H$)⁺。

【0911】

【化 264】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.60 (m, 2H), 3.75 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.26 (m, 1H);

【0912】

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	52.33	3.29	7.63、
実験値	52.22	3.47	7.35。

【0913】

10

20

30

40

50

実施例 1 5 1

4 - (4 - ブロモフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 1 A の代わりにメチル 4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレートを用いる以外は実施例 1 1 4 の方法に従って、標記化合物を得た。

【 0 9 1 4 】

融点 1 5 8 ~ 1 5 9 °C、

M S (D C I / N H ₃) m / e 3 9 3 、 3 9 5 (M + H) ⁺ 。

【 0 9 1 5 】

【 化 2 6 5 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 4.79 (t, 1H, J=5.9 Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.02 (t, 1H, J=5.5 Hz), 9.17 (s, 1H).

【 0 9 1 6 】

実施例 1 5 2

4 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

4 - クロロフェノールの代わりに 2 - ブロモ - 4 - クロロフェノールを用いる以外は実施例 1 1 4 の方法に従って、標記化合物を得た。

【 0 9 1 7 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 4 2 8 (M + H) ⁺ 。

【 0 9 1 8 】

【 化 2 6 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.86 (q, 1H, J=5.4 Hz), 3.34 (m, 2H), 3.55 (m, 2H); 7.15 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.48 (dd, 1H, J=2.4, 8.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J=2.7 Hz), 8.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.05 (t, 1H, J=5.4 Hz), 9.16 (s, 1H).

【 0 9 1 9 】

実施例 1 5 3

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

ジクロロメタン (1 0 m l) 中に実施例 6 2 A (3 2 2 m g , 0 . 9 1 2 ミリモル) を含む溶液をエタノールアミン (2 2 6 m g , 3 . 6 5 ミリモル) で処理した。溶液を 4 時間還流加熱した。冷却すると、結晶が形成した。酢酸エチルから再結晶して、標記化合物 (1 7 0 m g , 4 8 . 8 %) を得た。

【 0 9 2 0 】

融点 1 8 1 ~ 1 8 2 °C、

M S (D C I / N H ₃) m / e 3 8 3 (M + H) ⁺ 。

【 0 9 2 1 】

【 化 2 6 7 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.3-3.4 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.80 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.01 (t, 1H), 9.25 (s, 1H);

【 0 9 2 2 】

元素分析 (C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ S)

	C	H	N (%)
計算値	53.40	3.43	7.33、
実験値	53.41	3.62	7.30。

10

20

30

40

50

【0923】

実施例 154

N-(2-アミノエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

無水ジクロロメタン (15 ml) 中に実施例 88 (0.50 g, 1.64 ミリモル) を含む懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.57 ml, 3.28 ミリモル) を添加した。反応物を氷浴において冷却し、塩化ピバロイル (0.24 ml, 1.97 ミリモル) をゆっくり添加した。10 分後、氷浴を外し、反応物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応内容物を 0 °C においてカニューレを介してジクロロメタン (5 ml) 中にエチレンジアミン (0.33 ml, 4.92 ミリモル) を含む無水溶液にゆっくり 5 分間かけて移した。反応物を 15 分間攪拌し、冷浴を外した。反応物を 1 時間攪拌し、CHCl₃ / 飽和 NaHCO₃ に分配した。有機層を希 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、薄黄色泡状物が生じた。粗生成物を 25-65 % アセトニトリル / 水 + 0.1 % TFA の勾配を用いる分取 HPLC により 40 分間精製した。生成物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、沈殿を濾過により集め、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (0.45 g, 79 %) を白色固体として得た。

【0924】

融点 111 ~ 114 °C、

MS (APCI) m/e 348 (M+H)⁺。

【0925】

【化 268】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.69 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.25 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0926】

実施例 155

4-(4-クロロフェノキシ)-N-ヒドロキシチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 88 (161 mg, 0.527 ミリモル) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (37.0 mg, 0.527 ミリモル) を合わせて実施例 92 と同様にして、標記化合物 (40 mg, 収率 24 %) を白色固体として得た。

【0927】

融点 145 °C (分解)、

MS (DCI / NH₃) m/e 321 (M+H)⁺。

【0928】

【化 269】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.11 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H);

【0929】

IR (KBr) 3200-2800 (m)、1660 (s)、1640 (s)、1560 (m)、1485 (s)、1420 (s) cm⁻¹。

【0930】

元素分析 (C₁₄H₉ClN₂O₃S · 0.25 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	51.70	2.94	8.61、
実験値	51.64	2.71	8.80。

【0931】

実施例 156

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボヒドラジド

10

20

30

40

50

実施例 6 1 A (0.50 g, 1.56 ミリモル) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、無水ヒドラジン (1 ml) を添加した。24 時間後、沈殿を濾過により集め、ジクロロメタン (2 × 25 ml) 及び水 (2 × 50 ml) で洗浄した。生成物をデシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (0.35 g, 70%) を白色固体として得た。

【0932】

融点 197 ~ 199 °C、

MS (APCI) m/e 320 (M+H)⁺。

【0933】

【化270】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.62 (broad s, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H);

10

【0934】

元素分析 (C₁₄H₁₀ClN₃O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	52.59	3.15	13.14、
実験値	52.59	3.12	13.18。

【0935】

実施例 157

4- (4-ブロモフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド

20

実施例 73 A (0.21 g, 0.58 ミリモル) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、無水ヒドラジン (1 ml) を添加した。18 時間後、沈殿を濾過により集め、ジクロロメタン (2 × 5 ml)、水 (2 × 5 ml) 及びアセトニトリル (2 × 5 ml) で洗浄すると、白色固体が生じた。洗浄液を合わせ、飽和 NaHCO₃ (100 ml) で希釈し、ジクロロメタン (2 × 25 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせ、部分的に乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、白色固体が生じた。これを集めた沈殿と合わせて、デシケーターにおいて乾燥した (0.21 g, 99%)。

【0936】

融点 176 ~ 178 °C、

MS (APCI) m/e 364 (M+H)⁺。

30

【0937】

【化271】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.62 (br s, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H);

【0938】

元素分析 (C₁₄H₁₀BrN₃O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	46.17	2.77	11.54、
実験値	46.08	2.90	11.41。

40

【0939】

実施例 158

4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボヒドラジド

実施例 62 A を実施例 157 の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【0940】

融点 146 ~ 147 °C、

MS (ESI) m/e 353.9 (M+H)⁺。

【0941】

【化272】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (d, 2H), 4.11 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

【0942】

実施例 159

2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-*c*] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 159 A : 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-*c*] ピリジン-2-カルボン酸

メタノール (3 m l) 及び水 (1 m l) 中に実施例 61 A (354 m g , 1.11 ミリモル) を含む懸濁液を水酸化リチウム 1 水和物 (98 m g , 2.33 ミリモル) で処理し、生じた混合物を N_2 下室温で 20 時間攪拌した。反応物を 90% ギ酸 (0.13 m l) で酸性化し、白色懸濁液を 5 分間攪拌した後、固体を吸引濾過により単離した。固体を水 (15 m l) 及びジエチルエーテル (5 m l) で順次洗浄した後、真空下で乾燥して、標記化合物 (302 m g , 89%) を得た。

【0943】

MS (DCI / NH_3) m/e 306、308 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0944】

【化 273】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 13-15 (vbr s, 1H);

【0945】

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	55.00	2.64	4.58、
実験値	54.77	2.60	4.44。

【0946】

実施例 159 B : メチル 2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-*c*] ピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) アセテート

実施例 159 A から塩化アンモニウムの代わりにグリシンメチルエステル塩酸塩を用いる以外は実施例 92 と同様にして、標記化合物を得た。

【0947】

HPLC : Supelco C-18 カラム、30 分間かけて水 : アセトニトリル 0 : 90-90 : 0 の溶離勾配、254 nm で検出、流速 0.8 m l / 分、RT 19.04 分。

【0948】

MS (APC I) m/e 377 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0949】

【化 274】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.68 (s, 3H), 4.05 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.50 (br t, $J=6$ Hz, 1H);

【0950】

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	54.19	3.48	7.43、
実験値	53.92	3.61	7.52。

【0951】

実施例 159 C : 2- ({ [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-*c*] ピリジ

ン-2-イル}カルボニル}アミノ)酢酸

実施例 1 5 9 B から実施例 1 8 の方法を用いて、標記化合物を得た。

【0 9 5 2】

MS (APCI) m/e 363 (M+H)⁺。

【0 9 5 3】

【化 2 7 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (d, J=6 Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.41 (br t, J=6 Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H);

【0 9 5 4】

元素分析 (C₁₆H₁₁ClN₂O₄S · 1H₂O)
C H N (%)

計算値 50.46 3.44 7.36、

実験値 50.33 3.38 7.29。

【0 9 5 5】

実施例 1 6 0

N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 5 9 C から実施例 9 2 と同様にして、標記化合物を得た。

【0 9 5 6】

融点 222 ~ 225 °C、

MS (APCI) m/e 362 (M+H)⁺。

【0 9 5 7】

【化 2 7 6】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (br s, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H);

【0 9 5 8】

元素分析 (C₁₆H₁₂ClN₃O₃S · 1.35H₂O)
C H N (%)

計算値 49.77 3.84 10.88、

実験値 49.86 3.79 10.59。

【0 9 5 9】

実施例 1 6 1

N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 6 1 A : メチル N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

実施例 7 3 A を実施例 1 8 の方法に従って加水分解した。誘導したカルボン酸を実施例 9 2 と同様にして、グリシンメチルエステル塩酸塩にカップリングした。

【0 9 6 0】

MS (DCI/NH₃) m/e 421 (M+H)⁺。

【0 9 6 1】

【化 2 7 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.70 (s, 3H), 4.11 (br d, 2H), 7.11 (br d, 2H), 7.61 (br d, 2H), 8.22 (br d, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.51 (br t, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 41.15, 51.84, 104.95, 115.57, 119.74, 119.97, 132.93, 133.32, 137.36, 138.04, 141.45, 145.06, 147.03, 156.10, 161.09, 169.80;

【0 9 6 2】

10

20

30

40

50

元素分析 (C₁₇H₁₃BrN₂O₄S)

	C	H	N (%)
計算値	48.47	3.11	6.65、
実験値	48.16	3.27	6.65。

【0963】

実施例 161B: 2-({[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

実施例 161A から実施例 18 の方法を用いて、標記化合物を得た。

【0964】

MS (DCI/NH₃) m/e 407 (M+H)⁺。

10

【0965】

【化278】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.11 (br d, 2H), 7.10 (br d, 2H), 7.60 (br d, 2H), 8.21 (br d, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.40 (br t, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 41.50, 115.85, 120.00, 120.09, 133.25, 133.67, 137.76, 138.34, 141.79, 145.74, 147.29, 156.46, 161.28, 171.05;

【0966】

元素分析 (C₁₆H₁₁BrN₂O₄S · H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	45.19	3.08	6.59、
実験値	45.20	3.15	6.45。

20

【0967】

実施例 161C: N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 161B から実施例 92 と同様にして、標記化合物を得た。

【0968】

MS (APCI) m/e 406 (M+H)⁺。

【0969】

【化279】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (br d, J=6 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.28 (br t, J=6 Hz, 1H);

30

【0970】

元素分析 (C₁₆H₁₂BrN₃O₃S · 0.3H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	46.68	3.09	10.21、
実験値	46.68	3.30	10.16。

【0971】

実施例 162

N-[(1S)-2-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

40

実施例 162A

(2S)-2-({[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸

塩化アンモニウムの代わりに L-セリンエチルエステル塩酸塩を用いる以外は実施例 92 と同様にして、標記化合物を製造した。次いで、中間体エステルを実施例 18 の方法に従って加水分解して、標記化合物を得た。

【0972】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間かけて水: アセトニトリル 0: 90-90:0 の溶離勾配、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 15.93

50

分。

【0973】

MS (APCI) m/e 392 (M+H)⁺。

【0974】

【化280】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.70 (m, 2H), 4.43 (br t, 2H), 5.04 (br s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H).

【0975】

実施例 162B: N-[(1S)-2-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

実施例 162A から実施例 92 と同様にして、標記化合物を製造した。

【0976】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間かけて水: アセトニトリル 0: 90-90:0 の溶離勾配、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 15.93 分。

【0977】

MS (APCI) m/e 392 (M+H)⁺。

【0978】

20

【化281】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.70 (m, 2H), 4.43 (br t, 2H), 5.04 (br s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H).

【0979】

実施例 163

(2R)-2-({[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸

塩化アンモニウムの代わりに D-セリンメチルエステル塩酸塩を用いる以外は実施例 92 と同様にして、標記化合物を製造した。誘導したエステルを実施例 18 の方法に従って加水分解して、標記化合物を得た。

30

【0980】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間かけて水: アセトニトリル 0: 90-90:0 の溶離勾配、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 16.47 分。

【0981】

MS (ESI) m/e 393 (M+H)⁺。

【0982】

【化282】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.78 (br d, 2H), 4.49 (m, 1H), 5.02 (br s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.81 (br s, 1H).

40

【0983】

実施例 164

4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 164A: (2R)-2-({[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

塩化アンモニウムの代わりに D-アラニンメチルエステル塩酸塩を用いて実施例 92 と同様にして標記化合物を製造した。誘導したエステルを実施例 18 の方法に従って加水分解

50

して、標記化合物を得た。

【0984】

HPLC: Supelco C-18カラム、30分間かけて水：アセトニトリル 0：90-90：0の溶離勾配、254nmで検出、流速0.8ml/分、RT 18.36分。

【0985】

MS (DCI/NH₃) m/e 377 (M+H)⁺。

【0986】

【化283】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (d, J=7 Hz, 3H), 4.41 (q, J=7 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.23 (d, J=7 Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H).

10

【0987】

実施例164B: 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

塩化アンモニウムの代わりにD-アラニンメチルエステル塩酸塩を用いて実施例92と同様にして標記化合物を製造した。誘導したエステルを実施例171の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

20

【0988】

HPLC: Supelco C-18カラム、30分間かけて水：アセトニトリル 0：90-90：0の溶離勾配、254nmで検出、流速0.8ml/分、RT 17.46分。

【0989】

MS (DCI/NH₃) m/e 390 (M+H)⁺。

【0990】

【化284】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (d, 3H), 2.60 (d, 3H), 4.41 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.96 (br d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.13 (br d, 1H), 9.19 (s, 1H).

30

【0991】

実施例165

4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例165A: (2S)-2-({[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)プロパン酸

塩化アンモニウムの代わりにD-アラニンメチルエステル塩酸塩を用いて実施例92Aと同様にして標記化合物を製造した。誘導したエステルを実施例18の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

40

【0992】

HPLC: Supelco C-18カラム、30分間かけて水：アセトニトリル 0：90-90：0の溶離勾配、254nmで検出、流速0.8ml/分、RT 18.40分。

【0993】

MS (DCI/NH₃) m/e 377 (M+H)⁺。

【0994】

【化285】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (d, $J=7$ Hz, 3H), 4.41 (q, $J=7$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.21 (d, $J=7$ Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H);
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 16.78, 48.46, 119.52, 119.80, 119.97, 127.84, 130.13, 132.97, 137.54, 137.60, 138.09, 141.30, 145.59, 147.38, 155.59, 160.54, 173.68.

【0995】

実施例 165B: 4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10

実施例 165A から塩化アンモニウム の代わりに D-アラニンメチルエステルを用いて実施例 92 と同様にして標記化合物を製造した。中間体エステルをメタノール性メチルアミンを用いて実施例 171 の方法に従って、標記化合物に変換した。シンニン
 HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間かけて水: アセトニトリル 0: 90-90:0 の溶離勾配、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 17.48 分。

【0996】

MS (DCI/NH₃) m/e 390 (M+H)⁺。

【0997】

【化286】

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (d, 3H), 2.59 (d, 3H), 4.41 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.94 (br d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.12 (br d, 1H), 9.19 (s, 1H).

【0998】

実施例 166

4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
 D-セリンメチルエステルを用いて実施例 164B の方法と同様にして、標記化合物を得た。

【0999】

30

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間かけて水: アセトニトリル 0: 90-90:0 の溶離勾配、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 16.10 分。

【1000】

MS (APCI) m/e 404 (M-H)⁻。

【1001】

【化287】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.59 (d, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.01 (br d, 1H), 9.19 (s, 1H).

40

【1002】

実施例 167

4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
 L-セリンメチルエステルを用いて実施例 164B の方法と同様にして、標記化合物を得た。

【1003】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間かけて水: アセトニトリル 0: 90-90:0 の溶離勾配、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 16.18 50

分。

【1004】

MS (APCI) m/e 404 (M+H)⁺。

【1005】

【化288】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.59 (d, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.96, (t, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.97 (br d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.01 (br d, 1H), 9.19 (s, 1H).

【1006】

実施例 170

4-(3-ピリジニルオキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A 及び 3-ヒドロキシピリジンを実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1007】

MS (DCI/NH₃) m/e 272 (M+H)⁺。

【1008】

【化289】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.45 (dd, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.20 (s, 1H);

【1009】

元素分析 (C₁₃H₉N₃O₂S · 0.25H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	56.61	3.47	15.24、
実験値	57.01	3.50	15.16。

【1010】

実施例 171

メチル 4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 73A (2 g, 5.5ミリモル) をメチルアミンのメタノール溶液 (2 M 溶液, 15 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下で 1 時間還流した。次いで、溶媒を除去し、残渣を 30% アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.96 g, 98%) を得た。

【1011】

融点 78~80℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 363、365 (M+H)⁺。

【1012】

【化290】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.96 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.17 (s, 1H).

【1013】

実施例 172

4-(4-ブロモフェノキシ)-N,N-ジメチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A の代わりにメチル 4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレートを用いて実施例 104 の方法に従って標記化合物を得た。

【1014】

融点 93~95℃、

10

20

30

40

50

MS (DCI / NH₃) m/e 377、379 (M+H)⁺。

【1015】

【化291】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.02 (br s, 3H), 3.13 (br s, 3H), 7.09 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.5 d, 2H, J=8.8 Hz), 7.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.15 (s, 1H) ppm.

【1016】

実施例 173

N, N-ジメチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A の代わりにメチル 4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレートを用いて実施例 104 の方法に従って標記化合物を得た。

【1017】

融点 74~76℃、

MS (DCI / NH₃) m/e 367 (M+H)⁺。

【1018】

【化292】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.17 (br s, 6H), 7.11 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.0 Hz), 8.24 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H).

【1019】

実施例 174

4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに4-クロロ-3-フルオロフェノールを用いる以外は実施例 103 と同様にして、標記化合物を得た。

【1020】

融点 62~64℃、

MS (DCI / NH₃) m/e 337 (M+H)⁺。

【1021】

【化293】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.05 (d, 3H, J=4.7 Hz), 6.24 (br s, 1H), 6.77 (d, 1H, J=9.8 Hz), 6.84 (dd, 1H, J=2.4, 9.5 Hz), 7.26 (s, 2H), 7.37 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.00 (s, 1H);

【1022】

元素分析 (C₁₅H₁₀N₂ClFO₂S)

	C	H	N (%)
計算値	53.50	2.99	8.32、
実験値	53.78	3.26	8.02。

【1023】

実施例 175

4-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに4-クロロ-3-フルオロフェノールを用いて実施例 61 と同様にして、標記化合物を得た。

【1024】

融点 227~228℃、

MS (DCI / NH₃) m/e 323 (M+H)⁺。

【1025】

【化294】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H, J=3.0, 10.5 Hz), 7.60 (t, 1H, J=8.7 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H);

【1026】

元素分析 (C₁₄H₈N₂ClFO₂S)

	C	H	N (%)
計算値	52.10	2.50	8.68、
実験値	52.06	2.49	8.52。

10

【1027】

実施例176

4-(4-クロロ-3-エチルフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例17A及び4-クロロ-3-エチルフェノールを実施例61と同様にして、標記化合物を得た。

【1028】

融点 185～187℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 333 (M+H)⁺。

20

【1029】

【化295】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.15 (s, 1H).

【1030】

実施例177

4-(3-フルオロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりにフルオロフェノールを用いて実施例61の方法に従って、標記化合物を得た。

30

【1031】

融点 215～216℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 289 (M+H)⁺。

【1032】

【化296】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.90 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.43 (q, 1H, J=8.6 Hz), 7.86 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H).

【1033】

実施例178

4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに2,3-ジフルオロフェノールを用いて実施例61の方法に従って、標記化合物を得た。

40

【1034】

融点 207～209℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 307 (M+H)⁺。

【1035】

【化297】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.97 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.22 (q, 1H, J=8.5 Hz), 7.32 (q, 1H, J=8.5 Hz), 7.87 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H).

【 1 0 3 6 】

実施例 1 7 9

4 - (2 , 3 - ジフルオロフェノキシ) - N - メチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

4 - クロロフェノールの代わりに 2 , 3 - ジフルオロフェノールを用いて実施例 1 0 3 の方法に従って、標記化合物を得た。

【 1 0 3 7 】

融点 1 6 9 ~ 1 7 1 $^{\circ}\text{C}$ 、

MS (DCI / NH_3) m / e 3 2 1 (M + H) $^{+}$ 。

【 1 0 3 8 】

【 化 2 9 8 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.88 (d, 3H, J=4.4 Hz), 6.94 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.21 (q, 1H, J=8.5 Hz), 7.31 (q, 1H, J=8.5 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.5 Hz), 9.17 (s, 1H).

10

【 1 0 3 9 】

実施例 1 8 0

4 - (3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

4 - クロロフェノールの代わりに 3 - フルオロフェノールを用いて実施例 1 0 3 の方法に従って、標記化合物を得た。

【 1 0 4 0 】

融点 1 9 4 ~ 1 9 5 $^{\circ}\text{C}$ 、

MS (DCI / NH_3) m / e 3 0 3 (M + H) $^{+}$ 。

【 1 0 4 1 】

【 化 2 9 9 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.79 (d, 3H, J=4.4 Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.05 (m, 2H, J=8.5 Hz), 7.42 (q, 1H, J=8.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.17 (s, 1H).

20

30

【 1 0 4 2 】

実施例 1 8 1

N - メチル - 4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

4 - クロロフェノールの代わりに 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノールを用いて実施例 1 0 3 の方法に従って、標記化合物を得た。

【 1 0 4 3 】

融点 1 7 0 ~ 1 7 1 $^{\circ}\text{C}$ 、

MS (DCI / NH_3) m / e 3 3 9 (M + H) $^{+}$ 。

【 1 0 4 4 】

【 化 3 0 0 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.82 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.13 (m, 1H), 7.35 (q, 1H, J=8.5 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.97 (q, 1H, J=4.5 Hz), 9.16 (s, 1H).

40

【 1 0 4 5 】

実施例 1 8 2

4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カル

50

ボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに2, 3, 4-トリフルオロフェノールを用いて実施例61の方法に従って、標記化合物を得た。

【1046】

融点 218~219℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 325 (M+H)⁺。

【1047】

【化301】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (m, 1H), 7.38 (q, 1H, J=8.5 Hz), 7.89 (br s, 1H),

8.15 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H).

10

【1048】

実施例183

N-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに4-トリフルオロメチルフェノールを用いて実施例103の方法に従って、標記化合物を得た。

【1049】

融点 157~158℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 353 (M+H)⁺。

20

【1050】

【化302】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.22 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.76 (d,

2H, J=8.5 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.92 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.24 (s, 1H).

【1051】

実施例184

4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例17A及び3-トリフルオロメチルフェノールを実施例183と同様にして、標記化合物を得た。

30

【1052】

融点 175~176℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 353 (M+H)⁺。

【1053】

【化303】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (m, 3H),

8.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.00 (b, 2H), 9.25 (s, 1H);

【1054】

元素分析 (C₁₆H₁₁F₃N₂O₂S · 0.25H₂O)

40

	C	H	N (%)
計算値	53.86	3.25	7.85、
実験値	53.60	3.06	7.78。

【1055】

実施例185

N, N-ジメチル-4-(4-ビニルフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに4-ビニルフェノールを用いて実施例104の方法に従って、標記化合物を得た。

50

【1056】

融点 80～81℃、

MS (DCI / NH₃) m/e 325 (M+H)⁺。

【1057】

【化304】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.02 (br s, 3H), 3.13 (br s, 3H), 5.24 (d, 1H, J=11.4 Hz)

5.78 (d, 1H, J=17.3 Hz), 6.74 (dd, 1H, J=11.4, 17.3 Hz), 7.09 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.53 (d,

2H, J=8.5 Hz), 7.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

【1058】

実施例186

4-(4-シアノフェノキシ)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに4-シアノフェノールを用いて実施例103と同様にして、標記化合物を得た。

【1059】

MS (ESI / NH₃) m/e 310 (M+H)⁺。

【1060】

【化305】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.89 (d,

2H, J=8.8 Hz), 7.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.94 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.26 (s, 1H);

【1061】

元素分析 (C₁₆H₁₁N₃O₂S · 0.05CH₂Cl₂)

C H N (%)

計算値 61.46 3.56 13.30、

実験値 61.29 3.53 13.23。

【1062】

実施例187

4-(4-シアノフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに4-シアノフェノールを用いて実施例61と同様にして、標記化合物を得た。

【1063】

融点 255～257℃、

MS (ESI / NH₃) m/e 296 (M+H)⁺。

【1064】

【化306】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.8

Hz), 8.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.26 (s, 1H);

【1065】

元素分析 (C₁₅H₉N₃O₂S · 1.5CH₃OH)

C H N (%)

計算値 57.71 3.08 12.24、

実験値 57.45 3.28 12.43。

【1066】

実施例188

4-(4-アミノフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例188A: 3-クロロ-5-(4-(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ)フェノキシ-4-ピリジンカルボキサリデヒド

10

20

30

40

50

DMF (30 ml) 中に実施例 17A (2.0 g, 11.4 ミリモル) 及び (A. Vigroux, M. Bergon, C. Zedde, J. Med. Chem., 38, 3983 (1995) に従って製造した) tert-ブチルN-(4-ヒドロキシフェニル)カルバメート (2.38 g, 11.4 ミリモル) を含む溶液を CsCO_3 (3.70 g, 11.4 ミリモル) を用いて室温で 1 時間、70 °C で 30 分間処理した。ブライン (150 ml) を添加し、混合物をエーテル/酢酸エチル (2 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。残渣を 1 : 6 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (2.65 g, 67 %) を得た。

【1067】

MS (ESI / NH_3) m/e 349 (M+H)⁺。

【1068】

実施例 188B: メチル 4-(4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ)チエノ [2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

THF (30 ml) 中に実施例 188A (2.64 g, 7.58 ミリモル) を含む溶液をメチルチオグリコレート (804 mg, 7.58 ミリモル) を用いて 0 °C で 0.5 時間、室温で 1 時間処理した後、 Cs_2CO_3 (2.47 g, 7.58 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間、70 °C で 0.5 時間攪拌した。ブライン (150 ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (2 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。残渣を 20 % 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (1.29 g, 43 %) を得た。

【1069】

MS (ESI / NH_3) m/e 401 (M+H)⁺。

【1070】

実施例 188C: 4-[(4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ)チエノ [2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 43 の代わりに実施例 188B を用いる以外は実施例 44 と同様にして、標記化合物を得た。

【1071】

MS (ESI / NH_3) m/e 386 (M+H)⁺。

【1072】

実施例 188D: 4-(4-アミノフェノキシ)チエノ [2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 188C をトリフルオロ酢酸 (20 ml) に溶解し、溶液を室温で 1 時間保持した後、TFA を除去した。残留する油を酢酸エチルと NaHCO_3 水溶液の混合物で処理した。形成した固体を濾過により集め、酢酸エチル、 NaHCO_3 水溶液、水、メタノール及び酢酸エチルで順次洗浄し、乾燥して、標記化合物 (492 mg, 188B から 86 %) を黄色固体として得た。

【1073】

融点 > 250 °C、

MS (DCI / NH_3) m/e 286 (M+H)⁺。

【1074】

【化 307】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.62 (br s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.93 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H);

【1075】

元素分析 (C₁₄H₁₁N₃O₂S · 0.5 CH₃OH)

10

20

30

40

	C	H	N (%)
計算値	57.79	3.85	13.94、
実験値	57.69	3.95	13.57。

【1076】

実施例189

4-〔4-(アセチルアミノ)フェノキシ〕チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド

t-ブチルN-(4-ヒドロキシフェニル)カルバメートの代わりに4-(アセチルアミノ)フェノールを用いる以外は実施例188Cと同様にして、標記化合物を得た。

【1077】

MS(DCI/NH₃) m/e 328 (M+H)⁺。

【1078】

【化308】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.04 (s, 3H), 7.10 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.82 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H);

10

【1079】

元素分析 (C₁₆H₁₃N₃O₃S · 1.0 CH₃OH)

	C	H	N (%)
計算値	56.81	3.93	11.69、
実験値	56.51	3.93	11.57。

20

【1080】

実施例190

N-メチル-4-〔4-(4-モルホリニル)フェノキシ〕チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド

実施例190A: メチル4-〔4-(4-ヨードフェノキシ)チエノ〕2,3-c〕ピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロフェノールの代わりに4-ヨードフェノールを用いる以外は実施例61Aと同様にして、標記化合物を得た。

【1081】

MS(DCI/NH₃) m/e 412 (M+H)⁺。

30

【1082】

実施例190B: N-メチル-4-〔4-(4-ヨードフェノキシ)〕チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド

メチルアミン/メタノール(2.0M溶液, 70ml)中に実施例190A(1.4g, 3.4ミリモル)を含む溶液を45℃で15時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を1.5:1 EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(1.3g, 93%)を得た。

【1083】

MS(DCI/NH₃) m/e 411 (M+H)⁺。

40

【1084】

実施例190C: N-メチル-4-〔4-(4-モルホリニル)フェノキシ〕チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド

2首フラスコに実施例190B(150mg, 0.37ミリモル)、NaOBu-t(71mg, 0.74ミリモル)、Pd₂(dba)₃(14mg, 0.014)、BINAP(27mg, 0.044ミリモル)及び18-クラウン-6(196mg, 0.74ミリモル)を充填し、窒素をパージした。無水脱ガスTHF(10ml)及びモルホリン(64mg, 0.74ミリモル)を順次添加した。透明な暗赤色溶液を60℃で70時間加熱し、ブラインでクエンチした。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EtO

50

A c /ヘキサン) にか、更に H P L C (C - 1 8 , C H ₃ C N / H ₂ O) で精製して、
標記化合物 (2 6 m g) を得た。

【 1 0 8 5 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 3 7 0 (M + H) ⁺。

【 1 0 8 6 】

【 化 3 0 9 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.81 (d, 3H, J=4.5 Hz), 3.1 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 6.99
(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.98 (q, 1H, J=4.8
Hz), 9.04 (s, 1H).

10

【 1 0 8 7 】

実施例 1 9 1

4 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カル
ボキサミド

実施例 1 9 1 A : メチル 4 - { 4 - [(トリチルオキシ) メチル] フェノキシ } チエノ [2 , 3 - c]
ピリジン - 2 - カルボキシレート

4 - クロロフェノールの代わりに (F r a n k , R . , D o r i n g , R . , T e t r a
h e d r o n , 4 4 , 6 0 3 1 (1 9 8 8) に従って製造した) 4 - トリチルオキシメチ
ルフェノールを用いて実施例 6 1 A と同様に、標記化合物を得た。

【 1 0 8 8 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 5 5 8 (M + H) ⁺。

【 1 0 8 9 】

実施例 1 9 1 B : 4 - { 4 - [(トリチルオキシ) メチル] フェノキシ } チエノ [2 , 3 -
c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 1 9 1 A を 4 - クロロフェノールの代わりに 4 - トリチルオキシメチルフェノール
を用いる以外は実施例 6 1 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【 1 0 9 0 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 5 4 3 (M + H) ⁺。

【 1 0 9 1 】

【 化 3 1 0 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.10 (s, 2H), 7.11 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.26-7.46 (m,
17H), 7.87 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H)ppm.

20

30

【 1 0 9 2 】

元素分析 (C _{3 4} H _{2 6} N ₂ O ₃ S)

	C	H	N (%)
計算値	75.25	4.83	5.16、
実験値	75.17	4.76	5.15。

【 1 0 9 3 】

実施例 1 9 1 C : メチル 4 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 -
c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

クロロホルム (2 m l) 及びメタノール (8 m l) の混合物中に実施例 1 9 1 A (5 . 0
5 g , 9 ミリモル) を含む溶液をトリフルオロ酢酸 (1 0 m l) を用いて 0 ° C で 6 時間処
理した後、氷及び飽和 N a H C O ₃ の混合物に注いだ。混合物をジクロロメタン (2 × 2
0 m l) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (M g S O ₄) 、濃縮した。残渣を 6 6 %

E t O A c /ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標
記化合物 (2 . 1 1 g , 7 4 %) を得た。

【 1 0 9 4 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 3 1 6 (M + H) ⁺。

【 1 0 9 5 】

50

実施例 191D: 4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A の代わりに実施例 191C を用いる以外は実施例 61 と同様にして、標記化合物を得た。

【1096】

MS (DCI/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺。

【1097】

【化311】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.50 (d, 2H, J=5.8 Hz), 5.19 (t, 1H, J=5.8 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.82 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H);

10

【1098】

元素分析 (C₁₅H₁₂N₂O₃S)

	C	H	N (%)
計算値	59.99	4.03	9.33、
実験値	59.82	3.93	8.82。

【1099】

実施例 192

4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

20

実施例 61A の代わりに実施例 191C を用いる以外は実施例 103 と同様にして、標記化合物を得た。

【1100】

融点 195~196℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 315 (M+H)⁺。

【1101】

【化312】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.5 Hz), 4.49 (d, 2H, J=4.5 Hz), 5.19 (t, 1H, J=4.5 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.94 (q, 1H, J=4.5 Hz), 9.10 (s, 1H);

30

【1102】

元素分析 (C₁₆H₁₄N₂O₃S · 0.75 CH₃OH)

	C	H	N (%)
計算値	59.45	4.39	8.28、
実験値	59.31	4.35	8.49。

【1103】

実施例 193

4-[4-(メトキシメチル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

40

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェノールの代わりに4-メトキシメチルフェノール、アンモニアの代わりにメチルアミンを用いる以外は実施例 188C と同様にして、標記化合物を得た。

【1104】

融点 163~164℃、

MS (DCI/NH₃) m/e 329 (M+H)⁺。

【1105】

【化313】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.79 (d, 3H, $J=4.4$ Hz), 3.29 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.08 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 8.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.94 (q, 1H, $J=4.4$ Hz), 9.12 (s, 1H);

【1106】

元素分析 (C₁₇ H₁₆ N₂ O₃ S)

	C	H	N (%)
計算値	62.18	4.91	8.53、
実験値	61.86	4.79	8.40。

【1107】

実施例 194

4- { 4- [(2-メトキシエトキシ) メチル] フェノキシ } チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェノールの代わりに4-(2-メトキシエトキシメチル) フェノールを用いる以外は実施例 188Cと同様にして、標記化合物を得た。

【1108】

MS (DCI / NH₃) m/e 359 (M+H)⁺。

【1109】

【化314】

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H);

【1110】

元素分析 (C₁₈ H₁₈ N₂ O₄ S)

	C	H	N (%)
計算値	60.32	5.06	7.82、
実験値	60.33	5.03	7.63。

【1111】

実施例 195

4- { 4- [(2-メトキシエトキシ) メチル] フェノキシ } -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェノールの代わりに4-(2-メトキシエトキシメチル) フェノール、アンモニアの代わりにメチルアミンを用いる以外は実施例 188Cと同様にして、標記化合物を得た。

【1112】

融点 133 ~ 134 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 373 (M+H)⁺。

【1113】

【化315】

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (d, 3H, $J=5.1$ Hz), 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.51 (q, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.94 (s, 1H);

【1114】

元素分析 (C₁₉ H₂₀ N₂ O₄ S)

	C	H	N (%)
計算値	61.27	5.41	7.52、
実験値	61.28	5.35	7.46。

【1115】

10

20

30

40

50

実施例 196

4 - (4 - { [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] メチル} フェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

4 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノフェノールの代わりに 4 - {2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシメチル} フェノールを用いる以外は実施例 188 C と同様にして、標記化合物を得た。

【1116】

MS (DCI / NH₃) m/e 403 (M + H)⁺。

【1117】

【化316】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.38 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 6H), 4.55 (s, 2H),

7.02 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

10

【1118】

実施例 197

4 - (4 - { [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] メチル} フェノキシ) - N - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

4 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノフェノールの代わりに 4 - {2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシメチル} フェノール、アンモニアの代わりにメチルアミンを用いる以外は実施例 188 C と同様にして、標記化合物を得た。

20

【1119】

MS (DCI / NH₃) m/e 417 (M + H)⁺。

【1120】

【化317】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.63-

3.70 (m, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.45 (m, 1H), 7.00 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.34 (d, 2H, J=8.5 Hz),

7.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

【1121】

実施例 198

4 - {4 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 198 A: メチル 4 - {4 - { [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ] メチル} フェノキシ} チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

4 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノフェノールの代わりに 4 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ] メチルフェノール (P. A. Grieco ら, J. Org. Chem., 42, 3772 (1977)) を用いる以外は実施例 188 B と同様にして、標記化合物を得た。

【1122】

MS (DCI / NH₃) m/e 400 (M + H)⁺。

【1123】

実施例 198 B: 4 - {4 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 61 A の代わりに実施例 198 A を用いる以外は実施例 61 と同様にして、標記化合物を得た。

【1124】

融点 95 ~ 96 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 385 (M + H)⁺。

【1125】

30

40

50

【化 3 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, $J=12.1$ Hz), 4.67 (d, 1H, $J=12.1$ Hz), 4.70 (m, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);

【1 1 2 6】

元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$)

	C	H	N (%)
計算値	60.56	5.08	6.73、
実験値	60.51	5.07	6.59。

10

【1 1 2 7】

実施例 1 9 9

N-メチル-4-{4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) メチル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 6 1 A の代わりに実施例 1 9 8 A を用いる以外は実施例 1 0 3 と同様にして、標記化合物を得た。

【1 1 2 8】

融点 195 ~ 6 °C、

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/e$ 399 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1 1 2 9】

20

【化 3 1 9】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 2.79 (d, 3H, $J=4.8$ Hz), 3.50 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, $J=12.1$ Hz), 4.67 (d, 1H, $J=12.1$ Hz), 4.70 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.97 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 9.13 (s, 1H);

【1 1 3 0】

元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	63.30	5.56	7.03、
実験値	63.22	5.58	6.93。

30

【1 1 3 1】

実施例 2 0 0

4-{ [2-(アミノカルボニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] オキシ} ベンジル-2-フロエート

DMF (5 ml) 中に実施例 1 9 1 D (40 mg, 0.133 ミリモル) を含む溶液を 2-フル酸 (45 mg, 0.4 ミリモル)、 HOBt (54 mg, 0.4 ミリモル)、 EDC (77 mg, 0.4 ミリモル) 及びトリエチルアミン (2 滴) を用いて室温で 48 時間処理した。ブラインを添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。残渣を 65% EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た。

40

【1 1 3 2】

融点 180 ~ 182 °C、

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/e$ 395 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1 1 3 3】

【化 3 2 0】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.31 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H, $J=1.7, 3.4$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.84 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, $J=1.1, 3.7$ Hz), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

50

【1134】

実施例201

4-[4-({ [(2R, 4R, 5S, 6R) -4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] オキシ} メチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例201A: メチル4-[4-({ [(2R, 4R, 5S, 6R) -4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] オキシ} メチル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

乾燥 CH_2Cl_2 (10ml) 中に実施例191C (200mg, 0.63ミリモル) 及びトリ-O-アセチル-D-グリカル (520mg, 1.92ミリモル) を含む溶液を $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (380mg, 0.75ミリモル) を用いて室温で12時間処理し、直接40% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た。

【1135】

MS (DCI/NH₃) m/e 528 (M-OAc)⁺。

【1136】

実施例201B: 4-[4-({ [(2R, 4R, 5S, 6R) -4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] オキシ} メチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

メチルアミンの2Mメタノール溶液 (10ml) 中に実施例201A (167mg) を含む溶液を45℃で12時間加熱し、濃縮した。残留油を8% MeOH/ CH_2Cl_2 を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (120mg, 91%) を得た。

【1137】

MS (ESI/NH₃) m/e 443 (M-OH)⁺。

【1138】

【化321】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.53 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.50 (d, 1H, J=11.5 Hz), 4.64 (t, 1H, J=5.4 Hz), 4.76 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.06 (m, 2H), 5.70 (dt, 1H, J=10.2, 2.4 Hz), 5.86 (d, 1H, J=10.2 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.40 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.12 (s, 1H).

【1139】

実施例202

4-(4-アセチルフェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

窒素をパージしたフラスコに実施例190B (500mg, 1.2ミリモル)、Pd(OAc)₂ (27mg, 0.12ミリモル)、(Tol)₃P (110mg, 0.36ミリモル)、乾燥脱ガスDMF (20ml)、トリブチルエトキシビニル錫 (810ml, 2.4ミリモル) 及びトリエチルアミン (835ml, 6ミリモル) を充填した。この懸濁液を80℃で14時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、反応混合物を1% HCl水溶液及び水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣をHPLC (C-18, CH₃CN/0.1% TFA 含有H₂O) により分離して、標記化合物 (476mg, 89%) を得た。

【1140】

MS (DCI/NH₃) m/e 327 (M+H)⁺。

【1141】

【化322】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.56 (s, 3H), 2.78 (d, 3H, $J=4.8$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.00 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.98 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 9.28 (s, 1H);

【1142】

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1.35\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)

	C	H	N (%)
計算値	49.25	3.45	5.83、
実験値	49.31	3.60	5.93。

【1143】

実施例 203

4- [4- (4-モルホリニルカルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 203A: メチル 4- [4- (4-カルボキシ) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

THF (15 ml) 及び H_2O (15 ml) の混合物中にメチル 4-ブロモフェノキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート (1.0 g, 2.74 ミリモル)、 $\text{PdCl}_2\text{DPPFCH}_2\text{Cl}_2$ (0.284 g) 及びトリエチルアミン (0.55 g) を含む溶液を CO 雰囲気 (400 psi) 下 130°C で 19 時間攪拌した。EtOAc (200 ml) を添加し、混合物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。残渣を 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (311 mg, 34%) を得た。

【1144】

MS (DCI/NH_3) m/e 330 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1145】

実施例 203B: メチル 4- [4- (4-モルホリニルカルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

DMF (5 ml) 及び CH_2Cl_2 (5 ml) の混合物中に実施例 203A (200 mg, 0.61 ミリモル) を含む溶液をモルホリン (80 mg, 0.91 ミリモル)、PyBOP (474 mg, 0.91 ミリモル) 及び DIPEA (296 mg, 2.28 ミリモル) を用いて室温で 2 時間処理した。 CH_2Cl_2 で希釈後、溶液をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。残渣を 90% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (277 mg, 100%) を得た。

【1146】

MS (DCI/NH_3) m/e 399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1147】

実施例 203C: 4- [4- (4-モルホリニルカルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A の代わりに実施例 B を用いる以外は実施例 61 と同様にして、標記化合物を得た。

【1148】

融点 > 260°C、

MS (DCI/NH_3) m/e 401 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

【1149】

【化 323】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.50 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 7.14 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);

【1150】

元素分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$)

10

20

30

40

50

	C	H	N (%)
計算値	59.52	4.47	10.96、
実験値	59.64	4.52	10.90。

【1151】

実施例204

N-メチル-4-[4-(4-ホルホルニルカルボニル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例61Aの代わりに実施例203Bを用いる以外は実施例103と同様にして、標記化合物を得た。

【1152】

融点 173~175℃、

MS(DCI/NH₃) m/e 415 (M+NH₄)⁺。

【1153】

【化324】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.50 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 7.12 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.96 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.18 (s, 1H);

【1154】

元素分析 (C₂₀H₁₉N₃O₄S · 1.5 CH₃OH)

	C	H	N (%)
計算値	57.96	4.64	9.43、
実験値	57.99	4.86	9.63。

【1155】

実施例206

4-[4-({ [2-(4-ホルホルニル)エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例206A: メチル4-[4-({ [2-(4-ホルホルニル)エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

DMF (11 ml) 中に実施例203A (20 mg, 0.61ミリモル) を含む溶液を4-(2-アミノエチル)ホルホルリン (158 mg, 1.21ミリモル)、EDC (232 mg, 1.21ミリモル)、HOBt (164 mg, 1.21ミリモル) 及びトリエチルアミン (122 mg, 1.21ミリモル) を用いて室温で18時間処理した。EtOAcで希釈後、反応混合物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣を10% MeOH/EtOAcを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (239 mg, 89%) を得た。

【1156】

MS(DCI/NH₃) m/e 442 (M+H)⁺。

【1157】

実施例206B: 4-[4-({ [2-(4-ホルホルニル)エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例61Aの代わりに実施例206Aを用いる以外は実施例61と同様にして、標記化合物を得た。

【1158】

融点 214~216℃、

MS(DCI/NH₃) m/e 427 (M+H)⁺。

【1159】

【化325】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.37 (q, 2H, J=6.1 Hz), 3.56 (t, 4H, J=4.8 Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

【1160】

実施例 207

N-メチル-4-[4-({ [2-(4-モルホリニル) エチル] アミノ} カルボニル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A の代わりに実施例 206A を用いる以外は実施例 103 と同様にして、標記化合物を得た。

【1161】

融点 226 ~ 228 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 441 (M+H)⁺。

【1162】

【化 326】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.42 (m, 4H), 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.36 (q, 2H, J=6.1 Hz), 3.56 (t, 4H, J=4.8 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.41 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.95 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.20 (s, 1H).

【1163】

実施例 208

4-{4-[(E) -3-(4-モルホリニル) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 208A: メチル 4-{4-[(E) -3-(tert-ブチルオキシ) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

窒素をパージしたフラスコに実施例 73 (50 mg, 1.37 ミリモル)、Pd₂ (dba)₃ (63 mg, 0.069 ミリモル)、トリ-*o*-トリルホスフィン (64 mg, 0.21 ミリモル)、乾燥脱ガス DMF (20 ml)、*t*-ブチルアクリレート (602 ml, 4.11 ミリモル) 及びトリエチルアミン (575 ml, 4.11 ミリモル) を充填した。この懸濁液を窒素下 100 °C で 12 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、反応混合物をブライン及び水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣を 20% EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (323 mg, 57%) を得た。

【1164】

MS (DCI / NH₃) m/e 412 (M+H)⁺。

【1165】

実施例 208B: メチル 4-{4-[(E) -プロペン酸-1-イル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

クロロホルム (50 ml) 中に実施例 208A (1.76 g, 4.2 ミリモル) を含む溶液をトリフルオロ酢酸 (10 ml) を用いて室温で 4 時間処理した後、氷冷した水性 NaHCO₃ に注いだ。形成した白色固体を濾過により集め、水、MeOH、CH₂Cl₂ で洗浄し、乾燥して、標記化合物 (1.38 g, 100%) を得た。

【1166】

MS (DCI / NH₃) m/e 356 (M+H)⁺。

【1167】

実施例 208C: メチル 4-{4-[(E) -3-(4-モルホリニル) -3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

DMF (5 ml) 及び CH₂Cl₂ (10 ml) の混合物中に実施例 208B (260 mg, 0.73 ミリモル) を含む溶液をモルホリン (127 mg, 1.46 ミリモル)、P

10

20

30

40

50

y B O P (7 6 0 m g , 1 . 4 6 ミリモル) 及び D I P E A (3 8 0 m g , 2 . 9 2 ミリモル) を用いて室温で 1 2 時間処理した。C H ₂ C l ₂ で希釈後、溶液をブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、濃縮した。残渣を 9 0 % E t O A c / ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た。

【 1 1 6 8 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 4 2 5 (M + H) ⁺ 。

【 1 1 6 9 】

実施例 2 0 8 D : 4 - { 4 - [(E) - 3 - (4 - モルホリニル) - 3 - オキソ - 1 - プロペニル] フェノキシ } チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 1 A の代わりに実施例 2 0 8 C を用いる以外は実施例 6 1 と同様にして、標記化合物を得た。 10

【 1 1 7 0 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 4 1 0 (M + H) ⁺ 。

【 1 1 7 1 】

【 化 3 2 7 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.59 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.20 (d, 1H, J=15.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J=15.5 Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

【 1 1 7 2 】

実施例 2 0 9

4 - [4 - ((E) - 3 - { [2 - (4 - モルホリニル) エチル] アミノ } - 3 - オキソ - 1 - プロペニル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 0 9 A : メチル 4 - [4 - ((E) - 3 - { [2 - (4 - モルホリニル) エチル] アミノ } - 3 - オキソ - 1 - プロペニル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

モルホリンの代わりに 4 - (2 - アミノエチル) モルホリンを用いる以外は実施例 2 0 8 C と同様にして、標記化合物を得た。

【 1 1 7 3 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 4 6 8 (M + H) ⁺ 。

【 1 1 7 4 】

実施例 2 0 9 B : 4 - [4 - ((E) - 3 - { [2 - (4 - モルホリニル) エチル] アミノ } - 3 - オキソ - 1 - プロペニル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 1 A の代わりに実施例 2 0 9 A を用いる以外は実施例 6 1 と同様にして、標記化合物を得た。

【 1 1 7 5 】

M S (D C I / N H ₃) m / e 4 5 3 (M + H) ⁺ 。

【 1 1 7 6 】

【 化 3 2 8 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.44 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.59 (t, 4H, J=4.8 Hz), 6.60 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.06 (t, 1H, J=4.8 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

【 1 1 7 7 】

実施例 2 1 0

N - メチル - 4 - [4 - ((E) - 3 - { [2 - (4 - モルホリニル) エチル] アミノ } - 3 - オキソ - 1 - プロペニル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 1 A の代わりに実施例 2 0 9 A を用いる以外は実施例 1 0 3 と同様にして、標記 50

化合物を得た。

【1178】

MS (DCI / NH₃) m/e 467 (M+H)⁺。

【1179】

【化329】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (m, 4H), 2.79 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.59 (m, 8H), 6.58

(d, 1H, J=15.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8

Hz), 8.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.17 (s, 1H).

【1180】

10

実施例 211

4-(4-{(E)-3-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペニル}フェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 211A: メチル 4-(4-{(E)-3-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペニル}フェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

DMF (10 ml) 中に実施例 208B (250 mg, 0.71 mmol) を含む溶液を 3-アミノ-1,2-プロパンジオール (128 mg, 1.41 mmol)、EDC (270 mg, 1.41 mmol)、HOBt (191 mg, 1.41 mmol) 及びトリエチルアミン (142 mg, 1.41 mmol) を用いて室温で18時間処理した。EtOAcで希釈後、反応混合物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (189 mg, 63%) を得た。

20

【1181】

MS (DCI / NH₃) m/e 429 (M+H)⁺。

【1182】

実施例 211B: 4-(4-{(E)-3-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペニル}フェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61Aを実施例 211Aを用いる以外は実施例 61と同様にして、標記化合物を得た。

30

【1183】

融点 185~187℃、

MS (DCI / NH₃) m/e 414 (M+H)⁺。

【1184】

【化330】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.10 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.60 (t, 1H,

J=5.9 Hz), 4.84 (d, 1H, J=4.8 Hz), 6.66 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42

(d, 1H, J=15.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.08 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.16 (s,

1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);

40

【1185】

元素分析 (C₂₀H₁₉N₃O₅S)

C H N (%)

計算値 58.10 4.63 10.16、

実験値 57.99 4.54 10.08。

【1186】

実施例 212

4-(4-{(E)-3-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペニル}フェノキシ)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボ

50

キサミド

実施例 6 1 A の代わりに実施例 2 1 1 A を用いる以外は実施例 1 0 3 と同様にして、標記化合物を得た。

【1 1 8 7】

融点 2 2 5 ~ 2 2 6 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 4 2 8 (M + H)⁺。

【1 1 8 8】

【化 3 3 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.10 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.60 (t, 1H, J=5.5 Hz), 4.84 (d, 1H, J=4.8 Hz), 6.66 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.08 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.97 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.18 (s, 1H);

10

【1 1 8 9】

元素分析 (C₂₁ H₂₁ N₃ O₅ S)

	C	H	N (%)
計算値	59.00	4.95	9.83、
実験値	58.85	4.90	9.58。

【1 1 9 0】

実施例 2 1 3

4 - [4 - ((E) - 3 - { [2 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) エチル] アミノ } - 3 - オキソ - 1 - プロペニル) フェノキシ] - N - メチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

20

3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオールの代わりに 2 - (1 H - イミダゾル - 5 - イル) エチルアミンを用いる以外は実施例 2 1 2 と同様にして、標記化合物を得た。

【1 1 9 1】

MS (DCI / NH₃) m/e 4 4 8 (M + H)⁺。

【1 1 9 2】

【化 3 3 2】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.85 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.49 (q, 2H, J=6.0 Hz), 6.53 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.27 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.97 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.01 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)。

30

【1 1 9 3】

実施例 2 1 4

4 - { 4 - [(E) - 3 - ({ 2 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } アミノ) - 3 - オキソ - 1 - プロペニル] フェノキシ } - N - メチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオールの代わりに 2 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチルアミンを用いる以外は実施例 2 1 2 と同様にして、標記化合物を得た。

40

【1 1 9 4】

MS (DCI / NH₃) m/e 4 8 5 (M + H)⁺。

【1 1 9 5】

【化 3 3 3】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.34 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J=6.1 Hz), 3.77 (t, 4H, J=5.1 Hz), 6.55 (d, 1H, J=15.6 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J=15.6 Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.43 (t, 1H, J=4.8 Hz), 8.97 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.20 (s, 1H)。

50

【1196】

実施例 215

4- { 4- [(E) - 3- ({ 2- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル} アミノ) - 3-オキソ-1-プロペニル] フェノキシ} チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-1, 2-プロパンジオールの代わりにビス (2-ヒドロキシエチル) アミノエチルアミンを用いる以外は実施例 211 と同様にして、標記化合物を得た。

【1197】

MS (DCI / NH₃) m/e 471 (M+H)⁺。

【1198】

【化 334】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.56 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 4.37 (t, 2H, J=5.6 Hz), 6.56 (d, 1H, J=15.4 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.00 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);

10

【1199】

元素分析 (C₂₃H₂₆N₄O₅S · CH₃OH)
C H N (%)

計算値 56.36 5.41 11.15、

実験値 56.40 5.76 11.40。

20

【1200】

実施例 216

4- (4- { 3-ヒドロキシ-3- [4- ({ 2- [(メチルアミノ) カルボニル] チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] ブタノイル} フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

THF (5 ml) 中に実施例 202 (200 mg, 0.45 mmol) を含む溶液を臭化メチルマグネシウム (3 M エーテル溶液, 0.18 ml, 0.55 mmol) を用いて -50 °C で 30 分間処理し、10 分間でゆっくりと室温まで加温した。NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物をエーテルで抽出した。合わせた有機相をブライン及び水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣を 5% MeOH / EtOAc を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (60 mg, 40%) を得た。

30

【1201】

MS (ESI / NH₃) m/e 653 (M+H)⁺。

【1202】

【化 335】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.58 (s, 3H), 2.77 (d, 3H, J=4.8 Hz), 2.80 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.35 (d, 1H, J=13.0 Hz), 3.49 (d, 1H, J=13.0 Hz), 5.27 (s, 1H), 7.02 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.99 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.94 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);

40

【1203】

元素分析 (C₃₄H₂₈N₄O₆S₂ · CH₃OH)
C H N (%)

計算値 61.39 4.27 8.18、

実験値 61.26 4.29 7.95。

【1204】

実施例 217

4- [4- (1H-イミダゾル-1-イル) フェノキシ] チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

50

実施例 2 1 7 A : メチル 4 - [4 - (1 H - イミダゾル - 1 - イル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

THF (1 5 m l) 及び DMF (5 m l) 中の実施例 1 7 A (0 . 8 8 g , 5 ミリモル) を 4 - (1 - イミダゾリル) フェノール及びカリウム *t* - ブトキシド (THF 中 1 N , 5 . 0 m l , 5 ミリモル) を用いて 7 0 °C で 4 時間処理した後、0 °C に冷却し、メチルチオグリコレート (0 . 4 m l , 5 ミリモル) 及び炭酸セシウム (1 . 6 2 g , 5 ミリモル) を添加し、1 時間還流した。反応物を水に注ぎ、ブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチルを 1 N NaOH (2 × 2 0 m l) 及びブライン (3 × 2 0 m l) で順次洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 、標記化合物を得た。

【 1 2 0 5 】

MS (DCI / NH₃) m / e 3 5 2 (M + H)⁺。

【 1 2 0 6 】

【 化 3 3 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 9.25 (s, 1H).

10

【 1 2 0 7 】

実施例 2 1 7 B : 4 - [4 - (1 H - イミダゾル - 1 - イル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 1 7 A を 2 M メタノール性アンモニアに溶解し、密封管において 5 0 °C で 2 4 時間加熱した。次いで、反応物を蒸発させ、メタノールから結晶化して、標記化合物を得た。

20

【 1 2 0 8 】

融点 3 1 0 ~ 3 1 2 °C、

MS (DCI / NH₃) m / e 3 3 7 (M + H)⁺。

【 1 2 0 9 】

【 化 3 3 7 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.45 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);

30

【 1 2 1 0 】

元素分析 (C₁₇ H₁₂ N₄ O₂ S · 0 . 5 0 H₂ O)

	C	H	N (%)
計算値	59.12	3.79	16.22、
実験値	59.40	3.63	16.30。

【 1 2 1 1 】

実施例 2 1 8

N - メチル - 4 - [4 - (1 H - ピラゾル - 1 - イル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 1 8 A : メチル - 4 - (4 - (1 H - ピラゾル - 1 - イル) フェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

40

THF (1 5 m l) 中の実施例 1 7 A (0 . 8 g , 5 ミリモル) を 4 - (1 H - ピラゾル - 1 - イル) フェノール及び炭酸セシウム (1 . 6 g , 5 ミリモル) を用いて還流下で 4 時間処理した後、0 °C に冷却し、メチルチオグリコレート (0 . 4 m l , 5 ミリモル) 及び炭酸セシウム (1 . 6 2 g , 5 ミリモル) を添加し、混合物を 1 時間還流した。混合物を水に注ぎ、ブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチルを 1 N NaOH (2 × 2 0 m l) 及びブライン (3 × 2 0 m l) で順次洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 、標記化合物を得た。

【 1 2 1 2 】

MS (DCI / NH₃) m / e 3 5 2 (M + H)⁺。

50

【1213】

【化338】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.80 (s, 3H), 6.55 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.22 (s, 1H).

【1214】

実施例 218B: N-メチル-4-[4-(1H-ピラゾル-1-イル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 218A を 2 M メタノール性メチルアミンに溶解し、丸底フラスコにおいて 50 °C で 4 時間加熱した。次いで、反応物を蒸発させ、メタノールから結晶化して、標記化合物を得た。 10

【1215】

融点 192 ~ 194 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 351 (M+H)⁺。

【1216】

【化339】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70 (d, 3H), 6.55 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.00 (m, 1H), 9.18 (s, 1H);

【1217】

元素分析 (C₁₈H₁₄N₄O₂S · 0.25H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	60.15	4.21	15.59、
実験値	60.30	3.93	15.73。

【1218】

実施例 219

N-メチル-4-[4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 17A 及び 4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)フェノールを実施例 218 と同様に処理して、標記化合物を得た。 30

【1219】

融点 214 ~ 215 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 352 (M+H)⁺。

【1220】

【化340】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70 (d, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.55 (b, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.00 (q, 1H), 9.30 (s, 1H).

【1221】

実施例 200

N-メチル-4-{4-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]フェノキシ}チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 220A: N-メチル-4-[4-(N-ヒドロキシアミンジノ)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

DMF (10 ml) 及び EtOH (10 ml) の混合物中に実施例 186 (500 mg, 1.62 ミリモル) を含む溶液をトリエチルアミン (279 mg, 2.75 ミリモル) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (169 mg, 2.43 ミリモル) を用いて室温で 18 時間処理した。形成した白色固体を濾過により集め、EtOH で洗浄し、乾燥して、標記化合物 (376 mg, 68%) を得た。

【1222】

10

20

30

40

50

MS (ESI / NH₃) m / e 343 (M + H)⁺。

【1223】

実施例220B: N-メチル-4-{4-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]フェノキシ}チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

ピリジン(8ml)中に実施例220A(200mg, 0.58ミリモル)を含む懸濁液を無水トリフルオロ酢酸(178mg, 0.85ミリモル)を用いて室温で1時間処理した。生じた黄色溶液を120℃で18時間加熱した後、濃縮した。残渣をHPLC(C-18, CH₃CN/0.1% TFA含有H₂O)により分離して、標記化合物(169mg, 69%)を得た。

10

【1224】

融点 174~176℃、

MS (ESI / NH₃) m / e 421 (M + H)⁺。

【1225】

【化341】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.38 (s, 2H), 8.96 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.25 (s, 1H);

【1226】

元素分析 (C₁₈H₁₁N₄O₃SF₃)

20

C H N (%)

計算値 51.43 2.64 13.33、

実験値 51.56 2.76 13.32。

【1227】

実施例221

4-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾル-2-イル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

MeOH(30ml)、Et₂O(20ml)及びCH₂Cl₂(30ml)の混合物中に実施例186(800mg, 2.6ミリモル)を含む溶液に塩化水素ガスを0℃で1.5時間導入し、室温で24時間攪拌し、濃縮した。残渣をMeOH(30ml)及びエチレンジアミン(3ml)に溶解し、70℃で2時間加熱した。反応物を冷却後、生じた白色固体を濾過により集め、メタノールで洗浄し、乾燥して、標記化合物(804mg, 88%)を得た。

30

【1228】

融点 >280℃、

MS (ESI / NH₃) m / e 353 (M + H)⁺。

【1229】

【化342】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.32 (br s, 4H), 6.88 (br s, 1H), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.85 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.04 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.93 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.17 (s, 1H);

40

【1230】

元素分析 (C₁₈H₁₆N₄O₂S)

C H N (%)

計算値 59.36 4.46 14.57、

実験値 59.60 4.55 14.40。

【1231】

実施例222

N-メチル-4-[4-(2-チエニル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-

50

2-カルボキサミド

窒素をバージしたフラスコに実施例 190B (200 mg, 0.48 mmol)、Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.048 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (44 mg, 0.14 mmol)、乾燥脱ガス DMF (10 ml)、2-トリブチルスタンニルチオフェン (305 ml, 0.96 mmol) 及びトリエチルアミン (334 ml, 2.4 mmol) を充填した。この懸濁液を 80 °C で 15 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、反応混合物をブライン及び H₂O で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣を HPLC (C-18, CH₃CN/0.1% TFA 含有 H₂O) により分離して、標記化合物 (212 mg, 90%) を得た。

【1232】

10

MS (ESI/NH₃) m/e 367 (M+H)⁺。

【1233】

【化343】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.13 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.48 (d, 1H, J=3.7 Hz), 7.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.02 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.22 (s, 1H).

【1234】

実施例 223

4-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド 20

(トリブチルスタンニル)チオフェンの代わりにトリブチルフェニル錫を用いる以外は実施例 22 と同様にして、標記化合物を得た。

【1235】

MS (ESI/NH₃) m/e 361 (M+H)⁺。

【1236】

【化344】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.5 Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.36 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.47 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.66 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.72 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.00 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.19 (s, 1H).

30

【1237】

実施例 224

N-メチル-4-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

2-トリブチルスタンニルチオフェンの代わりに (K. Gaare, Acta Chem. Scand., 47, 57 (1993) に従って製造した) 1-メチル-(5-トリブチルスタンニル)イミダゾールを用いる以外は実施例 222 と同様にして、標記化合物を得た。

【1238】

40

融点 256 ~ 258 °C、

MS (ESI/NH₃) m/e 365 (M+H)⁺。

【1239】

【化345】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=2.1 Hz), 3.67 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.00 (q, 1H, J=2.1 Hz), 9.16 (s, 1H);

【1240】

元素分析 (C₁₉H₁₆N₄O₂S)

50

	C	H	N (%)
計算値	62.62	4.43	15.37、
実験値	62.38	4.23	15.13。

【1241】

実施例225

4- {4- [1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェノキシ} -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例225A: 4- (1-ヒドロキシメチルシクロプロピル) アニソール

THF (100 ml) 中に1- (4-メトキシフェニル) -1-シクロプロパン-カルボン酸 (5.0 g, 26 mmol) を含む溶液を LiAlH_4 (0.95 g, 25 mmol) を用いて -20°C で0.5時間ゆっくり処理し、次いで2時間で室温まで加温した。過剰の LiAlH_4 を EtOH をゆっくり添加することにより消費した。エーテルで希釈後、反応混合物をブライン中2% HCl 及び水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮して、標記化合物 (5.0 g, 100%) を得た。

【1242】

MS (DCI/NH_3) m/e 196 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺。

【1243】

実施例225B: 4- (1-ヒドロキシメチルシクロプロピル) フェノール

DMF (10 ml) 中に NaH (鉱油中60%, 392 mg, 9.8 mmol) を含む懸濁液に、ニートなエタンチオール (610 mg, 9.8 mmol) を室温でゆっくり添加した。反応混合物を10分間攪拌して、透明な溶液を形成した。次いで、実施例225A (500 mg, 2.8 mmol) を添加し、混合物を 145°C で4時間加熱した、エーテルで希釈後、反応混合物をブライン中2% HCl で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。残渣を50% EtOAc /ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (373 mg, 81%) を得た。

【1244】

MS (DCI/NH_3) m/e 182 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1245】

実施例225C: 4- (1-トリフェニルメトキシメチルシクロプロピル) フェノール

ピリジン (7 ml) 中に実施例225B (1.0 g, 6 mmol) を含む溶液を塩化トリフェニルメチル (1.87 g, 6.7 mmol) を用いて室温で18時間処理した。エーテルで希釈後、反応混合物を1%水性 HCl 及び水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。残渣を12% EtOAc /ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た。

【1246】

MS (DCI/NH_3) m/e 407 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1247】

実施例225D: メチル4- [4- (1-トリフェニルメトキシメチル) シクロプロピル] フェノキシ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロフェノールの代わりに実施例225Cを用いる以外は実施例61Aと同様にし、標記化合物を得た。

【1248】

MS (DCI/NH_3) m/e 598 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1249】

実施例225E: メチル4- {4- [1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] フェノキシ} - [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

CH_2Cl_2 (10 ml) 及び MeOH (5 ml) の混合物中に実施例225D (230 mg, 0.38 mmol) を含む溶液をトリフルオロ酢酸 (1 ml) を用いて 0°C で1時間処理し、放置して室温まで加温し、1時間攪拌し、 NaHCO_3 水溶液に注いだ。混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)

。残渣を65% EtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(78mg, 58%)を得た。

【1250】

MS(DCI/NH₃) m/e 356 (M+H)⁺。

【1251】

実施例225F: 4-[4-(1-ヒドロキシメチル)シクロプロピル]フェノキシ-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例61Aの代わりに実施例225Eを用いる以外は実施例103と同様にして、標記化合物を得た。

【1252】

MS(ESI/NH₃) m/e 355 (M+H)⁺。

【1253】

【化346】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.72 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 2.80 (d, 3H, J=4.7 Hz), 3.51 (d, 2H, J=5.8 Hz), 4.66 (t, 1H, J=5.8 Hz), 7.01 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.34 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.96 (q, 1H, J=4.7 Hz), 9.10 (s, 1H).

【1254】

実施例226

4-[4-(1-{[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]メチル}シクロプロピル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド 20

実施例226A: 4-(2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ)メチルシクロプロピル)アニソール

THF(15ml)中に実施例225A(1.0g, 5.6ミリモル)を含む溶液をNaH(鉱油中60%, 312mg, 7.8ミリモル)及び15-クラウン-5(1.33ml, 6.7ミリモル)を用いて室温で15分間処理した後、(C. Almansaら, Tetrahedron, 47, 5867(1991))に従って製造した)2-(2-エトキシエトキシ)エチルトシレート(1.93g, 6.7ミリモル)を添加した。褐色スラリーを室温で5時間攪拌し、ブラインに注いだ。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。残渣を25% EtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(1.58g, 95%)を得た。 30

【1255】

MS(ESI/NH₃) m/e 312 (M+NH₄)⁺。

【1256】

実施例226B: 4-(2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ)メチルシクロプロピル)フェノール

DMF(15ml)中に実施例226A(1.5g, 5.1ミリモル)を含む溶液をナトリウムチオメトキシド(1.25g, 17.8ミリモル)を用いて145℃で5時間処理した。室温に冷却後、ジクロロメタン(100ml)を添加し、混合物をブライン中2% HClで洗浄した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、残渣を35% EtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(1.33g, 93%)を得た。 40

【1257】

MS(ESI/NH₃) m/e 298 (M+NH₄)⁺。

【1258】

実施例226C: メチル4-[4-(1-{[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]メチル}シクロプロピル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロフェノールの代わりに実施例226Bを用いる以外は実施例61Aと同様にし 50

て、標記化合物を得た。

【1259】

MS (ESI / NH₃) m/e 472 (M+H)⁺。

【1260】

実施例 226D: 4-[4-(1-{[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]メチル}シクロプロピル)フェノキシ]-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61A の代わりに実施例 226C を用いる以外は実施例 103 と同様にして、標記化合物を得た。

【1261】

MS (ESI / NH₃) m/e 471 (M+H)⁺。

【1262】

【化347】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.06 (t, 3H, J=6.7Hz), 2.82 (d, 3H, J=4.4Hz), 3.37 (t, 2H, J=6.7Hz), 3.39-3.55 (m, 10H), 7.07 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.10 (q, 1H, J=4.4Hz), 9.28 (s, 1H);

【1263】

元素分析 (C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₅ S)	
	C H N (%)
計算値	59.22 6.16 5.52、
実験値	59.50 6.16 5.26。

【1264】

実施例 227

N-メチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに4-トリフルオロメトキシフェノールを用いる以外は実施例 103 と同様にして、標記化合物を得た。

【1265】

融点 132 ~ 133 °C、

MS (ESI / NH₃) m/e 368 (M+H)⁺。

【1266】

【化348】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.20 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.41 (d, 2H, J=9.2 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.18 (s, 1H);

【1267】

元素分析 (C ₁₆ H ₁₁ N ₂ O ₃ SF ₃)	
	C H N (%)
計算値	52.17 3.01 7.61、
実験値	52.21 3.26 7.29。

【1268】

実施例 228

5-{4-[4-(1-{[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]メチル}シクロプロピル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル}-1,3,4-オキサジアゾル-2-アミン

実施例 61A の代わりに実施例 226C を用いる以外は実施例 275 及び実施例 156 と同様にして、標記化合物を得た。

【1269】

融点 113 ~ 114 °C、

10

20

30

40

50

MS (ESI / NH₃) m/e 497 (M+H)⁺。

【1270】

【化349】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.82 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, J=7.1 Hz), 3.40 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.42-3.54 (m, 10H), 7.00 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 8.18 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H)。

【1271】

実施例 229

4- [4- (1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 10

実施例 229A: 4- [4- (1, 1-ジフルオロ-2-エトキシ-2-オキソエチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

乾燥 DMSO (5 ml) 中に活性銅 (512 mg, 8 ミリモル) を含む懸濁液をエチルヨードジフルオロアセテート (1.0 g, 4 ミリモル) を用いて室温で 10 分間処理した。次いで、フェノール (188 mg, 2 ミリモル) 及び実施例 190B を添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。1:1 エーテル/EtOAc で希釈後、混合物をブライン中 1% HCl 及び水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣を 65% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけ、更に HPLC (C-18, CH₃CN/0.1% TFA 含有 H₂O) で精製して、標記化合物 (85 mg, 15%) を得た。 20

【1272】

MS (ESI / NH₃) m/e 407 (M+H)⁺。

【1273】

実施例 229B: 4- [4- (1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル) フェノキシ] -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

MeOH (5 ml) 中に実施例 229A (40 mg, 0.1 ミリモル) を含む溶液を NaBH₄ (50 mg) を用いて室温で 2 時間処理した。ブラインを添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を HPLC (C-18, CH₃CN/0.1% TFA 含有 H₂O) で精製して、標記化合物 (44.4 mg, 94%) を得た。 30

【1274】

MS (ESI / NH₃) m/e 365 (M+H)⁺。

【1275】

【化350】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.94 (s, 3H), 3.93 (t, 2H, J=13.5 Hz), 7.27 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.65 (d, 2H, J=9.2 Hz), 8.15 (s, 2H), 9.24 (s, 1H);

【1276】

元素分析 (C₁₇H₁₄N₂O₃SF₂ · TFA)

40

	C	H	N (%)
計算値	47.70	3.16	5.86、
実験値	47.67	3.10	5.76。

【1277】

実施例 230

4- (4- {2- [2- (2-エトキシエトキシ) エトキシ] -1, 1-ジフルオロエチル} フェノキシ) -N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

THF (3 ml) 中に実施例 229B (40 mg, 0.11 ミリモル) を含む溶液を NaH (鉱油中 60%, 7 mg, 0.16 ミリモル) 及び 15-クラウン-5 (35 mg, 0.16 ミリモル) を用いて室温で 15 分間処理した。次いで、(C. Almansa ら, 50

Tetrahedron, 47, 5867 (1991) に従って製造した) 2-(2-エトキシエトキシ)エチルトシレート (46 mg, 0.16 mmol) を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した後、直接HPLC (C-18, CH₃CN/0.1% TFA 含有H₂O) で分離して、標記化合物 (46 mg, 81%) を得た。

【1278】

MS (ESI/NH₃) m/e 481 (M+H)⁺。

【1279】

【化351】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.16 (t, 3H, J=7.1 Hz), 2.97 (s, 3H), 3.49 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.57 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 4.01 (t, 2H, J=12.7 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.72 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

10

【1280】

実施例 231

4-(4-クロロフェノキシ)-6-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル}-2-[(メチルアミノ)カルボニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イウムトリフルオロアセテート

実施例103 (47.4 mg, 0.149 mmol) をN₂ 雰囲気中加温しながら乾燥アセトニトリル (1.5 ml) に溶解し、クロロメチルピバレート (25 mg, 0.167 mmol) を室温で添加した。反応物を16時間攪拌した後、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (1 mg) を添加し、次いで溶液を48時間還流加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC (C-18カラム, 20-70% アセトニトリル-0.1% 水性TFAの勾配溶離、60分間溶離) で精製して、標記化合物 (24 mg, 34%) を泡状物として得た。

20

【1281】

HPLC: Supelco C-18カラム, 30分間かけて0.1% 水性TFA: アセトニトリル 0:90-90:0の勾配溶離、254 nmで検出、流速0.8 ml/分、RT 20.0分。

【1282】

MS (APCI+) m/e 352 (M)⁺。

30

【1283】

【化352】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 6.4-6.6 (br s, 2H), 7.1-7.3 (br s, approx. 2H), 7.49 (br s, 2H), 7.74 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 9.3-9.9 (vbr s, 1H);

【1284】

元素分析 (C₂₃H₂₂F₃Cl₂NO₆S)

	C	H	N (%)
計算値	45.43	3.51	4.24
実験値	45.93	3.70	4.34

40

【1285】

実施例 232

4-(4-ブロモフェノキシ)-6-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル}-2-[(メチルアミノ)カルボニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イウム

実施例171 (69.4 mg, 0.191 mmol) をアセトニトリル (2 ml) に溶解後、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (1 mg) 及びクロロメチルピバレート (22 mg, 0.146 mmol) を順次添加した。反応溶液を24時間還流加熱した。更に、クロロメチルピバレート (11 mg, 0.073 mmol) を添加し、反応物を更に72時間

50

還流した。反応物を減圧下で濃縮し、固体を水（15 ml）及び EtOAc（15 ml）に分配した。水性相を EtOAc（2×15 ml）で抽出した後、水性相を減圧下で濃縮すると、黄色固体（93.5 mg）が生じた。HPLC（C-18 カラム，20-75% アセトニトリル-0.1% 水性 TFA）で精製して、純粋な標記化合物（55.9 mg，49%）を泡状物として得た。

【1286】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間かけて 0.1% 水性 TFA: アセトニトリル 0:90-90:0 の勾配溶離、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 20.3 分。

【1287】

MS (APCI-) m/e 475, 477 (M-H)⁻。

【1288】

【化353】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (s, 9H), 3.02 (br m, 3H), 6.0-6.7 (vbr s, 2H), 7.14 (br d, 2H), 7.64 (br d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.07-8.17 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.44-9.65 (vbr s, 1H);

【1289】

元素分析 (C₂₃H₂₂F₃BrN₂O₆S · 1.5 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	40.99	3.58	3.82、
実験値	40.94	3.25	3.76。

【1290】

実施例 233

2-(アミノカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)-6-{[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル}チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イウム

窒素雰囲気下においてアセトニトリル（15 ml）中に実施例 61（300 mg，0.94 ミリモル）を含む溶液に、テトラフェニルボロナトリウム（387 mg，1.13 ミリモル）、ヨウ化ナトリウム（169 mg，1.13 ミリモル）及び[(イソプロピルオキシカルボニル)オキシ]メチルクロリド（172 mg，1.13 ミリモル）を添加した。反応混合物を 4 時間還流加熱し、室温に冷却し、アセトニトリル（100 ml）で希釈した後、セライト（登録商標）を介して濾過した。濾液を濃縮すると、泡状物が生じた。これをメタノール中で磨砕して、ピリジニウムテトラフェニルボレート塩（500 mg）を黄色固体として得た。テトラフェニルボレート塩を 1:1 CH₃CN/i-PrOH に溶解し、Dowex 1×2 クロリド（50~100 メッシュ）を用いてイオン交換カラムに通した。溶離液を濃縮し、生じた残渣を Et₂O で磨砕して、標記化合物（210 mg，49%）を白色固体として得た。

【1291】

MS (FAB) m/e 421 (M+H)⁺。

【1292】

【化354】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (d, J=7 Hz, 6H), 4.81 (q, J=7 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H);

【1293】

元素分析 (C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₅S)

	C	H	N (%)
計算値	49.90	3.96	6.13、
実験値	49.74	3.95	6.14。

10

20

30

40

50

【 1 2 9 4 】

実施例 2 3 4

4 - (シクロペンチルオキシ) - N - メチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 3 4 A : 5 - クロロ - 3 - シクロペンチルオキシピリジン

ベンジルアルコールの代わりにシクロペンタノール (4 . 2 m l , 4 6 . 3 1 ミリモル) を用いる以外は実施例 2 3 6 A と同様にして、標記化合物 (5 . 9 1 g , 7 7 %) を得た。

【 1 2 9 5 】

M S (A P C I) m / e 1 9 8 (M + H) ⁺ 。

10

【 1 2 9 6 】

【 化 3 5 5 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53-1.76 (m, 6H), 1.86-2.02 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 1H), 7.55 (t, J=2.25 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.25 Hz, 1H), 8.22 (d, J=3 Hz, 1H).

【 1 2 9 7 】

実施例 2 3 4 B : 5 - クロロ - 3 - シクロペンチルオキシピリジン - 4 - カルボキサリデヒド

実施例 2 3 6 A の代わりに実施例 2 3 4 A (5 . 9 g , 3 0 ミリモル) を用いる以外は実施例 2 3 6 B と同様にして、標記化合物 (5 . 2 2 g , 7 7 %) を得た。

20

【 1 2 9 8 】

M S (A P C I) m / e 2 2 6 (M + H) ⁺ 。

【 1 2 9 9 】

【 化 3 5 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55-1.85 (m, 6H), 1.93-2.04 (m, 2H), 5.14-5.22 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

【 1 3 0 0 】

実施例 2 3 4 C : メチル 4 - [シクロペンチルオキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

実施例 2 3 6 B の代わりに実施例 2 3 4 B (5 . 2 g , 2 3 . 1 1 ミリモル) を用いる以外は実施例 2 3 6 C と同様にして、標記化合物 (4 . 3 1 g , 6 7 %) を得た。

30

【 1 3 0 1 】

M S (A P C I) m / e 2 7 8 (M + H) ⁺ 。

【 1 3 0 2 】

【 化 3 5 7 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59-1.69 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.12-5.17 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.94 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 23.63 (CH₂), 32.30 (CH₂), 52.98 (OCH₃), 80.33 (CH), 125.52 (CH), 127.09 (CH), 134.72 (C), 136.45 (C), 137.44 (CH), 138.05 (C), 149.27 (C), 161.90 (C=O).

40

【 1 3 0 3 】

実施例 2 3 4 D : 4 - (シクロペンチルオキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - N - メチレンオキシド

実施例 7 3 A の代わりに実施例 2 3 4 C (2 . 6 g , 9 . 4 ミリモル) を用いる以外は実施例 1 7 1 と同様にして、標記化合物 (1 . 6 g , 6 1 %) を得た。

【 1 3 0 4 】

融点 2 1 6 ~ 2 1 7 °C、

M S (A P C I) m / e 2 7 7 (M + H) ⁺ 、 2 4 4 (M + C l) ⁻ 。

50

【 1 3 0 5 】

【 化 3 5 8 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60-1.69 (m, 2H), 1.73-1.90 (m, 4H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.83 (d, J=4 Hz, 3H), 5.10-5.17 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.93 (d, J=4 Hz, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 23.60 (CH₂), 26.14 (NCH₃), 32.34 (CH₂), 80.14 (CH), 119.68 (CH), 126.91 (CH), 135.73 (C), 137.17 (CH), 144.2 (C), 149.02 (C), 161.18 (C).

【 1 3 0 6 】

実施例 2 3 5

4 - (2 - シクロヘキセン - 1 - イルオキシ) - N - メチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 3 5 A : メチル 4 - [2 - シクロヘキセン - 3 - オキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

3 - ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりに 2 - シクロヘキサノール (0 . 1 1 3 m l , 0 . 1 1 5 ミリモル) を用いる以外は実施例 9 9 A と同様にして、標記化合物 (1 5 8 m g , 5 7 %) を得た。1 0 % アセトン / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより純粋な生成物を得た。

【 1 3 0 7 】

M S (A P C I) m / e 2 9 0 (M + H) ⁺ , 2 8 8 (M - H) ⁻ , 3 2 4 (M + C l) ⁻ 20

【 1 3 0 8 】

【 化 3 5 9 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95-1.62 (m, 1H), 1.66-2.14 (m, 5H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 5.22-5.26 (m, 1H), 5.91-5.99 (m, 2H), 8.03 (s, 1H, CH), 8.36 (s, 1H, CH), 8.95 (s, 1H, CH).

【 1 3 0 9 】

実施例 2 3 5 B : 4 - (2 - シクロヘキセン - 1 - イルオキシ) - N - メチルチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 3 5 A (1 5 0 m g , 0 . 5 1 9 ミリモル) から実施例 1 7 1 と同様にして、標記化合物 (5 9 m g , 4 0 %) を得た。

【 1 3 1 0 】

M S (A P C I) m / e 2 8 9 (M + H) ⁺ , 2 8 7 (M - H) ⁻ , 3 2 3 (M + C l) ⁻

【 1 3 1 1 】

【 化 3 6 0 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62-1.70 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.96-2.17 (m, 3H), 2.82 (d, J=5 Hz, 3H), 5.21 (br s, 1H), 5.93-5.98 (m, 1H), 6.01-6.05 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, J=5 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 18.2 (CH₂), 24.6 (CH₂), 26.2 (CH₃), 27.7 (CH₂), 71.3 (CH), 119.7 (CH), 125.6 (CH), 127.4 (CH), 132.6 (CH), 136.0 (C), 137.3 (C), 137.4 (CH), 144.1 (C), 149.0 (C), 161.2 (C).

【 1 3 1 2 】

実施例 2 3 6

4 - (ベンジルオキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 2 3 6 A : 5 - クロロ - 3 - ベンジルオキシピリジン

窒素雰囲気下 0 °C において無水テトラヒドロフラン (1 5 5 m l) 中に 5 - クロロ - 3 - ピリジノール (1 0 g , 7 7 . 1 9 ミリモル) を含む溶液を攪拌し、この溶液にベンジル

10

20

30

40

50

アルコール（9.6 ml, 92.63 ミリモル）、トリフェニルホスフィン（26.32 g, 100.35 ミリモル）及びジエチルアゾジカルボキシレート（15.8 ml, 100.35 ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣（70 g）をジエチルエーテル（2×300 ml）で処理し、固体を濾過により除去した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を5%アセトン／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物（5.8 g, 収率36%）を得た。

【1313】

MS (APCI) m/e 220 (M+H)⁺。

【1314】

【化361】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.22 (s, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.77 (t, J=5 Hz, 1H),

8.23 (d, J=5 Hz, 1H), 8.34 (d, J=5 Hz, 1H).

【1315】

実施例 236B: 5-クロロ-3-ベンジルオキシピリジン-4-カルボキサルデヒド
窒素雰囲気下-5℃において無水テトラヒドロフラン（20 ml）中にジイソプロピルアミン（4.5 ml, 31.78 ミリモル）を含む溶液を攪拌し、反応混合物の内部温度を0℃以下に維持しながらこの溶液にn-BuLi（2.5 Mヘキサン溶液, 12.8 ml, 31.78 ミリモル）を滴下した。反応混合物を-10℃で10分間、次いで0℃で30分間攪拌した。これを-78℃に冷却し、無水テトラヒドロフラン（30 ml）中に実施例 236A（5.8 g, 26.5 ミリモル）を含む溶液をゆっくり添加した。-78℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を無水THF（15 ml）中のギ酸メチル（5 ml, 79.5 ミリモル）を滴下してクエンチし、-78℃で3.5時間攪拌した。反応中、内部温度を-74℃以下に維持した。3.5時間後、反応混合物を氷冷した飽和NaHCO₃水溶液（200 ml）に注ぎ、15分間攪拌した。混合物を酢酸エチル（250 ml）に分配し、有機層を分離し、ブライン（2×60 ml）で洗浄した。乾燥（MgSO₄）した有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物（8.5 g）を得た。6%アセトン／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、標記化合物（4.2 g, 収率75%）を得た。

【1316】

MS (APCI) m/e 248 (M+H)⁺。

【1317】

【化362】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 5.42 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 2H),

8.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

【1318】

実施例 236C: メチル4-ベンジルオキシチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

窒素雰囲気下において無水テトラヒドロフラン（42 ml）中に実施例 236B（4.2 g, 17 ミリモル）を含む氷冷溶液に、メチルチオグリコレート（1.83 g, 20.4 ミリモル）及び粉末状炭酸セシウム（6.65 g, 20.4 ミリモル）を順次添加した。次いで、窒素下で攪拌しながら、反応混合物を室温まで加温した。30分後、反応物を15分間還流し、室温に冷却した。反応混合物を氷（50 ml）でクエンチし、酢酸エチル（250 ml）で分配した。分離した有機層を氷冷した飽和NaCl溶液（3×60 ml）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。これをメタノールから再結晶した。母液を7%アセトン／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。合わせたフラクションは標記化合物（3.07 g, 収率55%）を与えた。

10

20

30

40

50

【1319】

MS (APCI) m/e 300 (M+H)⁺。

【1320】

【化363】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.92 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.52-7.57

(m, 2H, Ar-CH), 8.12 (s, 1H,), 8.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

【1321】

実施例 236D: メチル 4-ヒドロキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシシレート

窒素雰囲気下において無水エタノール (3 ml) 中に活性炭担持 10 重量% Pd (38 mg, 10% w/w) を含む懸濁液に、エタノール (82 ml) 中に実施例 236C (380 mg, 1.3 mmol) を含む冷溶液を添加した。次いで、反応混合物を脱ガスし、水素雰囲気下室温で攪拌した。一晩後、反応混合物を更に活性炭担持 10 重量% Pd (190 mg, 50% w/w) で処理し、水素雰囲気下で攪拌した。48 時間後、更に触媒 (100 mg, 26% w/w) を反応混合物に添加した。反応混合物を水素雰囲気下で更に 24 時間攪拌し、セライト (登録商標) を介して濾過した。濾液を減圧下で蒸発乾固して、粗生成物 (320 mg) を得た。5% アセトン/ヘキサン、次に 40% アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (200 mg, 収率 75%) を得た。

【1322】

MS (APCI) m/e 210 (M+H)⁺、208 (M-H)⁻、220 (M+Cl)⁻。

【1323】

【化364】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.93 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H),

10.66-10.90 (br.s, 1H).

【1324】

実施例 236E: 4-ベンジルオキシチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 236C (75 mg, 0.25 mmol) を用いる以外は実施例 44 と同様にして、標記化合物 (50 mg, 67%) を得た。

【1325】

MS (APCI) m/e 285 (M+H)⁺、319 (M+Cl)⁻。

【1326】

【化365】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 5.43 (s, 2H), 7.49-7.50 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.79

(br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.36 (s, 1H,), 8.48 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 70.13 (CH₂), 120.56 (CH), 126.21 (CH), 127.5 (CH),

128.14 (CH), 128.51 (CH), 135.30 (C), 136.35 (C), 137.48 (C), 137.86 (CH), 144.75 (C),

149.82 (C), 162.61 (C).

【1327】

実施例 2374-(4-クロロベンゾイル)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド実施例 237A: メチル 4-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

実施例 17A (15.00 g, 85.22 mmol) を THF (80 ml) に溶解し、炭酸セシウム (27.77 g, 85.22 mmol) を添加した。THF (20 ml) に希

10

20

30

40

50

釈したメチルチオグリコレート（7.62 ml, 85.22 ミリモル）を20分間かけて添加した。反応物を1.5時間攪拌した後、40℃に1時間加熱した。反応混合物を攪拌しながら水（850 ml）に注いだ。10分後、沈殿を濾過により集め、水で2回洗浄した。生成物をデシケーターにおいて乾燥して、標記化合物（15.2 g, 78%）を固体として得た。

【1328】

MS (DCI / NH₃) m/e 228 (M+H)⁺。

【1329】

【化366】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.96 (s, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

10

【1330】

実施例237B: 4-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸

実施例237A（15.17 g, 66.63 ミリモル）を1:4 MeOH/水溶液（500 ml）に懸濁し、LiOH水和物（4.34 g, 103.50 ミリモル）を添加した。反応物を1.5時間攪拌した後、濃縮した（100 ml）。水性相をEt₂Oで洗浄し、1N水性HClを用いてpH5に酸性化した。沈殿を濾過により単離し、水で1回、次いでアセトニトリルで2回洗浄した。生成物をデシケーターにおいて乾燥して、標記化合物（12.10 g, 85%）を固体として得た。

【1331】

MS (DCI / NH₃) m/e 214 (M+H)⁺。

【1332】

【化367】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

20

【1333】

実施例237C: ジメチルエチル4-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

0℃においてTHF（200 ml）中に実施例237B（12.07 g, 56.50 ミリモル）を含む懸濁液に、tert-ブチル2,2,2-トリクロロアセトアミデート（25.00 g, 114.41 ミリモル）を添加した後、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテレート（2.14 ml, 16.95 ミリモル）を滴下した。反応物を室温まで加温し、18時間攪拌した。更にtert-ブチル2,2,2-トリクロロアセトアミデート（12.50 g, 57.21 ミリモル）を添加し、反応物を3時間攪拌した。攪拌した反応物をNaHCO₃（14 g）で処理した後、水（300 ml）で希釈した。反応物を水（300 ml）及び50% EtOAc/Et₂Oに分配した。有機層を飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、部分的に乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサンを溶離液としてEt₃Nで中和したシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物（10.04 g, 66%）が固体として単離された。

30

【1334】

MS (DCI / NH₃) m/e 270 (M+H)⁺。

【1335】

【化368】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59 (s, 9H), 8.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

40

【1336】

実施例237D: ジメチルエチル4-(エトキシカルボニル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

2:3 EtOH/DMF（25 ml）中に実施例237C（1.00 g, 3.71 ミリ

50

モル)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(0.46 g, 1.11ミリモル)及びトリエチルアミン(1.55 ml, 11.13ミリモル)を含む溶液に、酢酸パラジウム(II)(0.25 g, 1.11ミリモル)を添加した。反応物にCO(g)流を15分間補給した。CO(g)バルーンを適用し、反応物を105℃に16時間加熱した後、室温に冷却した。反応物を水(400 ml)に注いだ。水性層をブライン(25 ml)及び飽和NaHCO₃(25 ml)で希釈した後、EtOAc(4×50 ml)で抽出した。有機抽出物を合わせ、20%飽和NaHCO₃(2×200 ml)及びブライン(100 ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(0.60 g, 53%)を固体として得た。

10

【1337】

MS (APCI) m/e 308 (M+H)⁺。

【1338】

【化369】

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.59 (s, 9H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

【1339】

実施例237E: ジメチルエチル4-ホルミルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

20

0℃において無水50% MeOH/THF中にNaBH₄(0.18 g, 4.89ミリモル)を含む溶液を攪拌し、この溶液に粉末状CaCl₂(0.54 g, 4.89ミリモル)を添加した。懸濁液を20分間攪拌し、無水50% MeOH/THF中に実施例237D(0.50 g, 1.63ミリモル)を含む溶液を10分かけてゆっくり添加した。反応物を0℃で1時間、次いで室温で16時間攪拌した。反応物を希水性AcOH/水のスラリーでクエンチした。時々攪拌しながらすべてのガスの発生が止んだら、水性相を飽和NaHCO₃を用いて塩基性とした。水性相をジクロロメタン(3×40 ml)で抽出し、抽出物を合わせた。有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(0.14 g, 32%)を固体として得た。

30

【1340】

MS (APCI) m/e 266 (M+H)⁺。

【1341】

【化370】

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.54 (s, 9H), 4.94 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

【1342】

-78℃において無水ジクロロメタン(1 ml)中に塩化オキサリル(0.10 ml, 1.17ミリモル)を含む溶液を攪拌し、この溶液にDMSO(0.19 ml, 2.65ミリモル)を添加した。20分後、無水ジクロロメタン(4 ml)中にジメチルエチル4-(ヒドロキシメチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート(0.28 g, 1.06ミリモル)を含む溶液を滴下した。反応物を-78℃で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(0.74 ml, 5.30ミリモル)で処理した。5分後、反応物を30分間かけて室温まで加温した。反応物を水(5 ml)でクエンチし、ジクロロメタン(50 ml)及び50%飽和NaHCO₃水溶液(50 ml)に分配した。有機相を50%飽和NaHCO₃水溶液(50 ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物(0.25 g, 90%)を固体として得た。

40

【1343】

50

MS (APCI) m/e 264 (M+H)⁺。

【1344】

【化371】

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.59 (s, 9H), 8.74 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).

【1345】

実施例 237F: ジメチルエチル 4-[(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

-5℃において無水THF(5ml)中に実施例237E(0.25g, 0.95ミリモル)を含む溶液に、臭化p-クロロフェニルマグネシウムの1Mジエチルエーテル溶液(2.85ml, 2.85ミリモル)をゆっくり添加した。10分後、反応物を水(1ml)を滴下してクエンチし、ジクロロメタン(25ml)及び50%飽和NaHCO₃水溶液(50ml)に分配した。水性相をジクロロメタン(25ml)で抽出し、有機相を合わせ、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を泡状物として得た。これを粉碎し、デシケーターにおいて乾燥して、粉末(0.36g, 100%)を得た。

【1346】

MS (APCI) m/e 376 (M+H)⁺。

【1347】

【化372】

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.52 (s, 9H), 6.18 (d, 1H), 7.25-7.34 (series of m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

【1348】

実施例 237G: メチル 4-[(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

実施例237F(0.12g, 0.32ミリモル)を10% H₂SO₄/MeOH溶液(10ml)に溶解し、50℃に18時間加熱した。反応物を飽和NaHCO₃(100ml)でクエンチした。水性相をジクロロメタン(2×50ml)で抽出し、有機抽出物を合わせた、有機層を飽和NaHCO₃(1×100ml)及びブライン(1×100ml)で洗浄し、部分的に乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。生成物をデシケーターにおいて乾燥して、標記化合物(0.10g, 94%)を固体として得た。

【1349】

MS (APCI) m/e 334 (M+H)⁺。

【1350】

【化373】

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.85 (s, 3H), 6.17 (d, 1H), 7.23-7.33 (series of m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

【1351】

実施例 237H: メチル 4-(4-クロロベンゾイル)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

-78℃において無水ジクロロメタン(1ml)中に塩化オキサリル(0.023ml, 0.26ミリモル)を含む溶液を攪拌し、この溶液にDMSO(0.045ml, 0.63ミリモル)を添加した。15分後、無水1:4 DMSO/ジクロロメタン(5ml)中に実施例237G(0.07g, 0.21ミリモル)を含む溶液を滴下した。反応物を78℃で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(0.15ml, 1.05ミリモル)で処理した。5分後、反応物を1時間かけて室温まで加温した。反応物を水(2ml)でクエ

10

20

30

40

50

ンチし、EtOAc (50 ml) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 ml) に分配した。有機層を 50 % 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 50 ml) 及びブライン (1 × 50 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。生成物をデシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (0.07 g, 100 %) を白色固体として得た。

【1352】

MS (APCI) m/e 332 (M+H)⁺。

【1353】

【化374】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (s, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.66 (s, 1H);⁺;

10

【1354】

IR (KBr) 3208、2959、1719、1657、1585、1567、1434、1308、1268 cm⁻¹。

【1355】

実施例 237 I: 4-(4-クロロベンゾイル)-N-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 237 H (70 mg, 0.21 ミリモル) を MeOH (5 ml) に懸濁し、固体が溶解するまでクロロホルムを添加した。アンモニアバレータを適用し、反応物を 50 °C に 20 時間加熱した。反応物を濃縮し、残渣を EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物をデシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (35 mg, 53 %) を白色固体として得た。

20

【1356】

融点 216 ~ 218 °C、

MS (APCI) m/e 317 (M+H)⁺。

【1357】

【化375】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.68 (m, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.55 (s, 1H);

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 123.4, 128.0, 129.3, 132.0, 135.9, 137.9, 138.9, 143.2, 145.1, 148.8, 148.9, 162.7, 193.6;

30

【1358】

IR (KBr) 3289、3145、1681、1655、1399、1270 cm⁻¹。

【1359】

元素分析 (C₁₅H₉ClN₂O₂S · 0.1 C₆H₁₄)

	C	H	N (%)
計算値	57.59	3.22	8.61、
実験値	57.58	3.22	8.41。

40

【1360】

実施例 238

N-4-(4-クロロフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2, 4-ジカルボキサミド

実施例 238 A: 4-(エトキシカルボニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 94 を実施例 237 D の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1361】

実施例 238 B: 4-(カルボキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

50

実施例 238 A を実施例 159 A の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1362】

実施例 238 C : N-4-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2,4-ジカルボキサミド

実施例 238 B を実施例 24 の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1363】

融点 > 270 °C、

MS (ESI) m/e 332 (M+H)⁺。

【1364】

【化376】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.52 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.90 (m, 1H), 9.47 (m, 1H), 10.79 (br s, 1H).

【1365】

実施例 239

[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノール

実施例 61 A の代わりに実施例 73 (1 g, 2.74 ミリモル) を用いる以外は実施例 90 と同様にして、標記化合物 (900 mg, 97%) を得た。

【1366】

MS (APCI) m/e 336; 338 (M+H)⁺, 370; 372 (M+Cl)⁻ 20

【1367】

【化377】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (d, J=6 Hz, 2H), 5.88 (t, J=6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.55 (d, J=9 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

【1368】

実施例 240

4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルバルデヒド

実施例 90 の代わりに実施例 239 (500 mg, 1.49 ミリモル) を用いる以外は実施例 91 A と同様にして、標記化合物 (400 mg, 80%) を得た。 30

【1369】

MS (APCI) m/e 334; 336 (M+H)⁺, 333; 335 (M-H)⁻。

【1370】

【化378】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J=9 Hz, 2H), 7.62 (d, J=9 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.21 (s, 1H).

【1371】

実施例 241

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルバルデヒドオキシム

40

実施例 91 A から実施例 30 と同様にして、標記化合物を得た。

【1372】

HPLC: Supelco C-18 カラム、水:アセトニトリル 0:90-90:0、30 分間溶離、流速 0.8 ml/分、RT 19.61 分及び 20.28 分。

【1373】

MS (DCI/NH₃) m/e 305 (M+H)⁺。

【1374】

【化379】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (s, 3H, toluene), 7.15 (m, 4H), 7.25 (m, 5H, toluene), 7.48 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.16 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 12.66 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 119.28, 119.33, 120.58, 122.21, 125.25, 127.51, 128.13, 128.82, 129.99, 133.03, 133.84, 135.37, 136.10, 136.60, 137.11, 139.40, 139.95, 140.83, 141.28, 143.24, 143.66, 146.31, 146.58, 155.69;

【 1 3 7 5 】

元素分析 (C₁₄H₉ClN₂O₂S · 0.4 トルエン)

	C	H	N (%)
計算値	59.07	3.60	8.20、
実験値	59.15	3.65	8.25。

10

【 1 3 7 6 】

実施例 2 4 2

4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルバルデヒド O-メチルオキシム

実施例 9 1 A から実施例 2 6 と同様にして、標記化合物を得た。

【 1 3 7 7 】

E 異性体のスペクトルデータ

HPLC: Supelco C-18 カラム、水: アセトニトリル 0: 90-90: 0 20、30 分間溶離、流速 0.8 ml/分、RT 22.72 分及び 23.60 分。

【 1 3 7 8 】

MS (ESI) m/e 319 (M+H)⁺。

【 1 3 7 9 】

【 化 3 8 0 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.94 (s, 3H), 7.12 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 62.29, 119.35, 122.26, 124.01, 127.60, 130.01, 133.77, 136.85, 140.91, 141.38, 144.34, 146.46, 155.58.

30

【 1 3 8 0 】

実施例 2 4 3 A: 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-エタノン O-メチルオキシム

実施例 1 5 9 A を実施例 2 2 の方法と同様にして処理した。誘導したアミドを実施例 3 3 の方法に従って処理して、対応するメチルケトンを生じた。このケトンを実施例 2 6 の方法に従って処理して、標記化合物を E 異性体及び Z 異性体の混合物として得た。異性体を 25% EtOAc/ヘキサンを溶離液とする H 型 (Sigma) シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにより分離した。

【 1 3 8 1 】

Z 異性体のスペクトルデータ

融点 126~128 °C、

MS (APCI) m/e 333 (M+H)⁺。

【 1 3 8 2 】

【 化 3 8 1 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18, 62.32, 118.85, 119.88, 127.77, 130.01, 132.98, 136.94, 136.98, 140.32, 145.60, 146.94, 150.84, 155.40;

40

【 1 3 8 3 】

50

元素分析 (C₁₆H₁₃ClN₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	57.74	3.94	8.42、
実験値	58.03	3.92	8.14。

【1384】

実施例 243B: 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-エタノンオキシム

実施例 243A の製造から単離した E 異性体
MS (APCI) m/e 333 (M+H)⁺。

【1385】

【化382】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 19.25, 62.16, 119.88, 120.17, 121.60, 127.95, 130.04, 131.98, 134.49, 136.52, 138.85, 140.68, 146.21, 147.39, 155.22;

【1386】

実施例 244A: 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-エタノンオキシム

メトキシルアミン塩酸塩の代わりにヒドロキシルアミン塩酸塩を用いる以外は実施例 243A と同様にして、標記化合物を得た。

【1387】

MS (APCI) m/e 319 (M+H)⁺。

【1388】

【化383】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 11.89 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41, 117.45, 119.73, 124.45, 127.65, 129.97, 133.14, 136.78, 137.17, 140.28, 146.72, 147.39, 149.85, 155.51;

【1389】

元素分析 (C₁₅H₁₁ClNO₂S)

	C	H	N (%)
計算値	54.96	3.69	8.55、
実験値	55.37	3.47	8.37。

【1390】

実施例 244B: 1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-エタノンオキシム

実施例 244A の製造から単離した Z 異性体
MS (APCI) m/e 319 (M+H)⁺。

【1391】

【化384】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 7.15 (d, J=9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=9 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 12.35 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 19.32, 118.36, 119.96, 120.01, 127.81, 130.02, 132.08, 134.60, 136.99, 138.95, 140.73, 145.08, 147.18, 155.40.

【1392】

実施例 245

1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-

10

20

30

40

50

プロパノン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化エチルマグネシウムを用いる以外は実施例 33 と同様に、標記化合物を得た。

【1393】

融点 101 ~ 102 °C、

MS (APCI) m/e 318 (M+H)⁺。

【1394】

【化385】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (t, J=8 Hz, 3H), 3.18 (d, J=8 Hz, 2H); 7.21 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

10

【1395】

実施例 246

1- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -1-プロパノンオキシム

実施例 245 からヒドロキシルアミン塩酸塩を用いる以外は実施例 26 と同様に、標記化合物を E- 及び Z- オキシム異性体の混合物として得た。

【1396】

融点 195 ~ 198 °C (分解)、

MS (APCI) m/e 333 (M+H)⁺。

20

【1397】

【化386】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (m, 6H), 2.77 (m, 4H), 7.17 (m, 4H), 7.48 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 12.42 (s, 1H);

【1398】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間かけて水: アセトニトリル 0: 90-90:0、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 20.20 分及び 21.10 分 (E- 及び Z- 異性体)。

30

【1399】

元素分析 (C₁₆H₁₃ClN₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	57.74	3.94	8.42、
実験値	57.51	4.12	8.22。

【1400】

実施例 247

2- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] -N-メトキシ-N-メチル-2-オキサセトアミド

実施例 88 (0.38 ミリモル) を実施例 42 に記載されているように製造し、-78 °C において THF (1.0 ml) 及び LDA (調製したばかりの 0.5 M THF 溶液 0.92 ml, 0.46 ミリモル) と混合した。透明な淡黄色溶液を -78 °C で 1.25 時間攪拌した後、溶液を -78 °C においてカニューレを介して THF (1.0 ml) 中にビス (N, O-ジメチルヒドロキシル) オキサミド (88 mg, 0.50 ミリモル) を含む溶液に移した。溶液を室温までゆっくり加温し、2 N 水性 HCl (20 ml) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (1 × 10 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮すると、黄色固体が生じた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (15% アセトン/ヘキサン) にかけて、標記化合物 (25 mg, 収率 17%) を黄色固体として得た。

40

【1401】

50

融点 135.0 ~ 137.8 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 377 (³⁵Cl) / 379 (³⁷Cl)。

【1402】

【化387】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

【1403】

実施例 248

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニトリル
窒素下-78 °Cにおいてピリジン(7 ml)中に実施例 61B から得た化合物(500 mg, 1.64 ミリモル)を含む溶液を無水トリフルオロ酢酸(1 ml, 6.6 ミリモル)で処理し、-78 °Cで40分間攪拌し、ゆっくり室温まで加温し、更に2時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濃縮した。生じた薄紫色固体を少量の酢酸エチルに溶解し、シリカプラグを介して濾過し、50:50ヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、濃縮して、標記化合物(395 mg, 84%)を白色固体として得た。

【1404】

融点 140 ~ 142 °C、

MS (APCI-NH₃) m/e 287 (M+H)⁺。

【1405】

【化388】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H);

【1406】

元素分析 (C₁₄H₇ClN₂OS)

	C	H	N (%)
計算値	58.64	2.46	9.77、
実験値	58.45	2.62	9.52。

【1407】

実施例 249

4-(4-クロロフェノキシ)-N'-ヒドロキシチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシミダミド
窒素下室温においてエタノール(2 ml)中に実施例 248 から得た化合物(100 mg, 0.35 ミリモル)を含む溶液をトリエチルアミン(90 ml, 0.6 ミリモル)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(40 mg, 0.53 ミリモル)で処理し、18時間攪拌した。生じた白色の不均一混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濃縮すると、オフホワイト色泡状物(120 mg)が生じた。この泡状物を酢酸エチルに溶解し、シリカプラグを介して濾過し、濃縮して、標記化合物(110 mg, 98%)を白色固体として得た。

【1408】

融点 194 ~ 196 °C、

MS (APCI-NH₃) m/e 320 (M+H)⁺。

【1409】

【化389】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.26 (br s, 2H);

【1410】

10

20

30

40

50

元素分析 ($C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$)

	C	H	N (%)
計算値	52.59	3.15	13.14、
実験値	52.72	3.05	12.82。

【1411】

実施例 250

4-(4-クロロフェノキシ)-N'-シアノチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシミダミド

窒素下周囲温度において THF (2 ml) 中に実施例 248 から得た化合物 (100 mg, 0.35 mmol) を含む溶液をシアナミド (74 mg, 1.75 mmol) 及び 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (52 ml, 0.35 mmol) で処理し、24 時間攪拌した。生じた黄色の均一溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮すると、薄黄色固体が生じ、これを CH₂Cl₂ で磨砕して白色粉末 (123 mg) を得、酢酸エチル及び THF に溶解し、蒸留水及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、白色粉末 (99 mg) を得た。これを CH₂Cl₂ で磨砕した後真空オーブンにおいて 60 °C に一晩置いて、標記化合物 (78 mg, 69%) を白色粉末として得た。

【1412】

融点 265 ~ 268 °C、

MS (APCI-NH₃) m/e 329 (M+H)⁺。

【1413】

【化390】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.15 (d, 2H);

【1414】

元素分析 ($C_{15}H_9ClN_4OS$)

	C	H	N (%)
計算値	54.80	2.76	17.04、
実験値	54.50	3.01	17.16。

【1415】

実施例 251

(2-アミノフェニル)[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノン

実施例 251A: [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル](2-ニトロフェニル)メタノール

-78 °C において THF (40 ml) 中に実施例 124A (1.00 g, 3.82 mmol) を含む溶液を攪拌し、この溶液にシクロヘキサン中の 1.3 M sec-ブチルリチウム懸濁液 (3.52 ml, 4.58 mmol) を 10 分間かけて滴下した。40 分後、反応物を -48 °C においてカニューレを介して THF (10 ml) 中に 2-ニトロベンズアルデヒド (1.43 g, 9.55 mmol) の攪拌溶液に移した。20 分後、反応物を MeOH (6 ml) をゆっくり添加してクエンチした。反応物を EtOAc (125 ml) で希釈し、有機物を 1:1 飽和 NaHCO₃/水 (1×75 ml) 及びブライン (1×75 ml) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.49 g, 95%) を固体として得た。

【1416】

融点 85 ~ 90 °C、

MS (APCI) m/e 413 (M+H)⁺。

【1417】

10

20

30

40

50

【化 3 9 1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.54 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H);

【1 4 1 8】

元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)

	C	H	N (%)
計算値	57.43	3.28	6.70、
実験値	57.42	3.45	6.42。

10

【1 4 1 9】

実施例 2 5 1 B: (2-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] メタノール

実施例 2 5 1 A (0.10 g, 0.24 ミリモル) を EtOH (1.7 ml) に溶解し、濃 HCl (0.70 ml) 中に塩化錫 (II) 2 水和物 (0.43 g, 1.92 ミリモル) を含む溶液をゆっくり添加した。反応物を 18 時間攪拌した後、 CHCl_3 (50 ml) 及び飽和 NaHCO_3 (75 ml) に分配した。水性層を EtOAc (1×50 ml) で抽出し、すべての有機抽出物を合わせ、部分的に乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を EtOAc /ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (0.08 g, 87%) を薄色固体として得た。

20

【1 4 2 0】

融点 92~96°C、

$\text{MS (APCI)} m/e$ 383 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1 4 2 1】

【化 3 9 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.08 (br s, 2H), 6.10 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H);

【1 4 2 2】

元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	62.74	3.95	7.32、
実験値	63.09	4.05	7.06。

30

【1 4 2 3】

実施例 2 5 1 C: (2-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] メタノン

ジクロロメタン (6 ml) 中にシリカゲル (0.13 g) 及びセライト (0.13 g) を含む無水懸濁液を攪拌し、この懸濁液にピリジニウムクロロクロメート (0.13 g, 0.59 ミリモル) を添加した。無水ジクロロメタン (9 ml) 中に実施例 2 5 1 B (0.15 g, 0.39 ミリモル) を含む溶液をゆっくり滴下した。1 時間後、飽和 NaHCO_3 (5 ml) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。反応物を濾過し、黒色固体を粉碎し、5% MeOH /ジクロロメタン (3×20 ml) で洗浄した。有機濾液及び洗浄液を合わせ、飽和 NaHCO_3 (2×100 ml) 及びブライン (1×75 ml) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を EtOAc /ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (45 mg, 39%) を褐色固体として得た。

40

【1 4 2 4】

融点 152~154°C、

$\text{MS (APCI)} m/e$ 381 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

50

【1425】

【化393】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.54 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.05 (broad s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);
 $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 114.5, 115.9, 117.1, 120.1, 123.8, 128.0, 130.0, 132.5, 133.0, 134.9, 136.0, 138.2, 141.2, 147.8, 148.5, 151.8, 155.3, 188.5;

【1426】

IR (KBr) 3440、3411、3293、3190、1616、1587、1552、1483、1409、1267、1245、1219、1155 cm^{-1} 。 10

【1427】

元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	63.08	3.44	7.36、
実験値	62.94	3.51	7.25。

【1428】

実施例252

(3-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノン

実施例252A: [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル] (3-ニトロフェニル)メタノール 20

2-ニトロベンズアルデヒドの代わりに3-ニトロベンズアルデヒドを用いる以外は実施例251Aの方法を使用した。

【1429】

融点 79~83℃、

MS (APCI) m/e 413 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1430】

【化394】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.33 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 9.01 (s, 1H); 30

【1431】

元素分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	58.19	3.17	6.79、
実験値	57.97	3.23	6.70。

【1432】

実施例252B: (3-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタノール 40

実施例252Aを実施例251Bの方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1433】

融点 73~78℃、

MS (APCI) m/e 383 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1434】

【化395】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.03 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.45 (series of m, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H);

【1435】

元素分析 (C₂₀H₁₅ClN₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	62.74	3.95	7.32、
実験値	63.06	4.22	6.92。

【1436】

実施例 252C: (3-アミノフェニル) [4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] メタノン

実施例 252B を実施例 251C の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1437】

融点 174~178℃、

MS (APCI) m/e 481 (M+H)⁺。

【1438】

【化396】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.47 (br s, 2H), 6.86-6.96 (series of m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.16-7.23 (series of m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

10

【1439】

実施例 253

4-(4-ブロモフェノキシ)-2-ビニルチエノ [2, 3-c] ピリジン

−78℃において無水テトラヒドロフラン (2 ml) 中に臭化メチルトリフェニルホスホニウム (113 mg, 0.314 ミリモル) を含む懸濁液を攪拌し、この懸濁液に窒素雰囲気下で n-BuLi 溶液 (2.5 M 中ヘキサン溶液, 0.125 ml, 0.314 ミリモル) を滴下した。次いで、反応混合物を 0℃で 40 分間攪拌し、−78℃に冷却した。ここに、内部温度を −72℃以下に維持しながら無水テトラヒドロフラン (2 ml) 中に実施例 240 (100 mg, 0.3 ミリモル) を含む溶液を添加した。添加が完了したら、反応混合物を 0℃で 15 分間、次いで周囲温度で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を酢酸エチル (60 ml) 及びブライン (20 ml) に分配した。有機層をブライン (2 × 20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で蒸発乾固すると、粗生成物 (145 mg) が生じた。25% アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、標記化合物 (26 mg, 収率 26%) を得た。

20

30

【1440】

MS (APCI) m/e 332; 334 (M+H)⁺。

【1441】

【化397】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.53 (d, J=10 Hz, 1H), 5.86 (d, J=16 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9 Hz, 2H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (d, J=9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

【1442】

実施例 254

1-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル]-2-エタンジオール

実施例 254A: 4-(4-クロロフェノキシ)-2-エテニルチエノ [2, 3-c] ピリジン

実施例 240 の代わりに実施例 91A (700 mg, 2.42 ミリモル) を用いる以外は実施例 253 と同様にして、標記化合物 (70 mg, 10%) を得た。

【1443】

【化398】

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.53 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J=18$ Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 1H), 7.10 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

【1444】

実施例 254B: 4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,2-エタンジオール

実施例 253 の代わりに実施例 254A (70 mg, 0.26 mmol) を用いる以外は実施例 255 と同様にして、標記化合物 (22 mg, 28%) を得た。

【1445】

MS (APCI) m/e 322 ($M+H$) $^+$, 356 ($M+Cl$) $^-$.

【1446】

【化399】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.50-3.64 (m, 2H), 4.86-4.91 (m, 1H), 5.0 (t, $J=6$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.04 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 66.52 (CH_2), 70.24 (CH), 114.60 (CH), 119.06 (CH), 127.22 (C), 129.91 (CH), 133.36 (CH), 137.16 (C), 137.42 (C), 140.79 (CH), 145.79 (C), 155.91 (C), 156.59 (C).

10

20

【1447】

実施例 255

1-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,2-エタンジオール

テトラヒドロフラン (2 ml) 中に実施例 253 (90 mg, 0.271 mmol) を含む溶液に、室温において水 (0.5 ml) 中の 4-メチルモルホリン N-オキシド (63.5 mg, 0.542 mmol) 及び四酸化オスミウム (14 mg, 0.054 mmol) を添加した。反応混合物を 48 時間攪拌し、溶媒を除去した。得られた残渣を直接 20% アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (52 mg, 53%) を得た。

30

【1448】

MS (APCI) m/e 366; 368 ($M+H$) $^+$, 402 ($M+Cl$) $^-$.

【1449】

【化400】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.50-3.64 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.01 (t, $J=6$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 66.52 (CH_2), 70.25 (CH), 114.60 (CH), 115.08 (C), 119.24 (CH), 132.84 (CH), 133.49 (CH), 137.18 (C), 137.48 (C), 140.87 (CH), 145.67 (C), 156.46 (C), 156.65 (C).

40

【1450】

実施例 256

[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]メタンアミン

ジエチルアゾジカルボキシレート (180 ml, 1.13 mmol) を実施例 90 (220 mg, 0.750 mmol)、THF (7.5 ml)、トリフェニルホスフィン (297 mg, 1.13 mmol) 及びフタルイミド (166 mg, 1.13 mmol) に添加した。16 時間後、有機溶液を真空下で濃縮して橙色固体とした。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (20% アセトン/ヘキサン) にかけると、主要生成物として 1 つの

50

化合物（収率 100%）が生じた。これをヒドラジン水和物（230 ml, 7.50 ミリモル）及びエタノール（75 ml）と合わせ、還流加熱した。4 時間後、溶液を室温に冷却し、濃縮し、5 N HCl（30 ml）で希釈し、ガラス濾過器を介して濾過した。濾液を pH > 12 になるまで 3 N NaOH と混合し、EtOAc（3 × 30 ml）で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン（1 × 30 ml）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、真空下で濃縮して、標記化合物（190 mg, 87%）を白色固体として得た。

【1451】

融点 78.6 ~ 79.8 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 321 (M + H)⁺。

10

【1452】

【化401】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (br s, 2H), 4.02 (s, 2H), 7.03 (d, J=9.1 Hz, 2H),

7.15 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.1 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H);

【1453】

元素分析 (C₁₄H₁₁ClN₂OS · 0.25 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	56.95	3.93	9.49、
実験値	56.86	3.81	9.62。

【1454】

20

実施例 257

[4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] メチルカルバマート

実施例 90（50 mg, 0.17 ミリモル）を CH₂Cl₂（0.5 ml）、シアン化ナトリウム（22 mg, 0.34 ミリモル）及びトリフルオロ酢酸（40 ml, 0.34 ミリモル）と混合した。ガスの発生が認められた。24 時間後、混合物を蒸留水（15 ml）及び CH₂Cl₂（50 ml）に分配した。層を分離し、有機層を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（30% アセトン / ヘキサン）にかけて、標記化合物（21 mg, 収率 37%）を白色固体として得た。

【1455】

30

融点 113 ~ 115 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 335 (³⁵Cl)⁺ / 337 (³⁷Cl)⁺。

【1456】

【化402】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.30 (s, 2H), 6.80 (br s, 2H), 7.06 (d, J=9.2 Hz, 2H),

7.37 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

【1457】

実施例 258

N - { [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] メチル } 尿素 40

シアン化カリウム（41 mg, 0.50 ミリモル）を実施例 256（130 mg, 0.45 ミリモル）、蒸留水（2.0 ml）及び濃 HCl（40 ml, 0.45 ミリモル）の混合物に添加し、溶液を 50 °C で加熱した。3 時間後、溶液をゆっくり 0 °C に冷却し、生じた沈殿を濾過により単離した。シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー（20% アセトン / ヘキサンから 10% MeOH / EtOAc に交換）にかけて、標記化合物（63 mg, 収率 42%）を白色固体として得た。

【1458】

融点 202 ~ 204 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 334 (³⁵Cl) / 336 (³⁷Cl)。

50

【 1 4 5 9 】

【 化 4 0 3 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.47 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.68 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H);

【 1 4 6 0 】

元素分析 (C₁₅H₁₂ClN₃O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	53.97	3.62	12.59
実験値	53.80	3.67	12.37

10

【 1 4 6 1 】

実施例 2 5 9

(E)-3-[4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]プロペンアミド

実施例 2 5 9 A: メチル 3-(4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロペノエート

実施例 9 1 A の代わりに実施例 2 4 0 (890 mg, 2.67 mmol) を用いる以外は実施例 9 1 B と同様にして、標記化合物 (590 mg, 57%) を得た。

MS (APCI) m/e 390; 392 ($M+H$)⁺, 389; 391 ($M-H$)⁻。

【 1 4 6 2 】

【 化 4 0 4 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.75 (s, 3H), 6.58 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.02 (d, $J=16$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

20

【 1 4 6 3 】

実施例 2 5 9 B: 3-(4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロペン酸

実施例 2 5 9 A 及び実施例 8 8 の方法を用いて、標記化合物 (270 mg, 93%) を得た。

【 1 4 6 4 】

MS (APCI) m/e 376; 378 ($M+H$)⁺。

30

【 1 4 6 5 】

【 化 4 0 5 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.45 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (d, $J=16$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

【 1 4 6 6 】

実施例 2 5 9 C: 3-(4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロペンアミド

実施例 9 1 C の代わりに実施例 2 5 9 B を用いる以外は実施例 9 2 の方法を用いて、標記化合物 (222 mg, 81%) を得た。

40

【 1 4 6 7 】

融点 195~196°C、

MS (APCI) m/e 375; 377 ($M+H$)⁺, 409; 411 ($M+Cl$)⁻。

【 1 4 6 8 】

【 化 4 0 6 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.62 (d, 16 Hz, 1H), 7.04 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.56 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (d, $J=16$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.05 (s, 1H);
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 115.55 (C), 119.98 (CH), 122.11 (CH), 126.68 (CH), 131.80 (CH), 132.91 (CH), 133.71 (CH), 136.69 (C), 137.48 (C), 140.84 (CH), 145.79 (C), 146.43 (C), 156.07 (C), 165.37 (C).

【 1 4 6 9 】

実施例 2 6 0

メチル (E) - 3 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] プロパンアミド 10

実施例 2 5 9 A (5 0 m g , 0 . 1 3 ミリモル) から実施例 1 7 1 と同様にして、標記化合物 (2 5 m g , 5 0 %) を得た。

【 1 4 7 0 】

M S (A P C I) m / e 3 8 9 (M + H) $^{+}$ 。

【 1 4 7 1 】

【 化 4 0 7 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.71 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 6.62 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (d, $J=16$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.27 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H);
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 25.7 (CH₃), 115.6 (C), 120.0 (CH), 122.1 (CH), 126.4 (CH), 131.1 (CH), 132.9 (CH), 133.7 (CH), 136.7 (C), 137.5 (C), 140.9 (CH), 145.9 (C), 146.4 (C), 156.1 (C), 164.3 (C).

20

【 1 4 7 2 】

実施例 2 6 1

メチル 3 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンアミド

実施例 2 6 0 (9 0 m g , 0 . 2 3 2 ミリモル) を用いる以外は実施例 2 5 5 と同様にして、標記化合物 (5 2 m g , 5 3 %) を得た。 30

【 1 4 7 3 】

M S (A P C I) m / e 4 2 3 ; 4 2 5 (M + H) $^{+}$, 4 5 6 (M + C l) $^{-}$ 。

【 1 4 7 4 】

【 化 4 0 8 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 4.09 (br d, $J=3$ Hz, 1H), 5.27 (br d, $J=3$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=6$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.56 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.04 (s, 1H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 25.5 (CH₃), 70.3 (CH), 75.1 (CH), 115.0 (CH), 115.1 (C), 119.5 (CH), 132.9 (CH), 133.5 (CH), 137.5 (C), 137.5 (C), 140.9 (CH), 145.8 (C), 156.3 (C), 156.5 (C), 171.7 (C).

40

【 1 4 7 5 】

実施例 2 6 2

3 - [4 - (4 - ブロモフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンアミド

実施例 2 6 1 の方法及び実施例 2 5 9 C からの生成物を用いて標記化合物を得ることができる。

【 1 4 7 6 】

実施例 2 6 3

4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イルアミン 50

無水THF (90 ml) 中の実施例 159A (0.500 g, 1.64 ミリモル)、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、N,N,N',N'-テトラメチル-1,8-ナフタレンジアミン(0.350 g, 1.64 ミリモル)の混合物をすべての固体が溶解するまで加温した。溶液を15分間攪拌した後、ジフェニルホスホリルアジド(0.450 g, 1.64 ミリモル)を添加した。溶液を18時間還流加熱した。生じた深赤色溶液を減圧下で蒸発乾固させた。生成物を20%酢酸エチル/ヘキサンを溶離液とするシリカゲル(5 g)にかけると、中間体のイソシアネート(422 mg)が褐橙色固体が生じた。生じた生成物をトルエン(100 ml)に溶解し、溶液を6時間還流加熱した。生成物を蒸発乾固させた。生じた暗橙色固体をジオキサン中2.0 M 塩酸(20 ml)に溶解した。溶液を蒸発させると、標記化合物(313 mg, 84.9%)が残った。

10

【1477】

MS (APCI) m/e 277 (M+H)⁺。

【1478】

【化409】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.91 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.34 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

【1479】

実施例 264

4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イルホルムアミド
無水酢酸(5 ml)及び96%ギ酸(1.8 ml)の混合物を70℃に3時間加熱した。溶液を放冷した後、実施例 263 から得たアミン(32 mg, 0.12 ミリモル)を添加した。混合物を4日間攪拌した後、希HCl(50 ml)中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を飽和炭酸ナトリウム及び水で順次洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。生じた生成物を30-70%アセトニトリル/0.1% TFA 含有水の勾配で分取HPLCにより40分間精製して、標記化合物(18 mg, 49%)を得た。

20

【1480】

MS (APCI) m/e 305 (M+H)⁺。

【1481】

【化410】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.16 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

30

【1482】

実施例 265

N-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]尿素
水酸化アンモニウム(10 ml)中の実施例 263 から得たイソシアネート(110 mg, 0.364 ミリモル)の混合物を18時間激しく攪拌した。生じた赤色固体を集め、真空下で乾燥して、標記化合物(60.7 g, 52.2%)を得た。

40

【1483】

MS (APCI) m/e 320 (M+H)⁺。

【1484】

【化411】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.65-7.79 (m, 4H), 8.06-8.16 (m, 2H), 9.18 (s, 1H).

【1485】

実施例 266

N-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-N'

50

ーメチルチオ尿素

ピリジン (5 ml) 中に実施例 263 から得たアミン (150 mg, 0.542 ミリモル) を含む溶液をメチルチオイソシアネート (198 mg, 2.71 ミリモル) で処理した。溶液を窒素雰囲気下で 100 °C に 5 日間加熱した。すべての揮発物を減圧下で除去し。生じた生成物をクロロホルム / NH₄ OH を溶離液とするシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (110 mg, 58.1 %) を得た。

【1486】

MS (APCI) m/e 350 (M+H)⁺。

【1487】

【化412】

10

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.31 (s, 3H), 6.61 (bs, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

【1488】

実施例 267

メチル 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-スルホンアミド

-78 °C において無水 THF (2 ml) 中に実施例 124A (261 mg, 1 ミリモル) を含む溶液に、窒素雰囲気下で n-BuLi (2.5 M ヘキサン溶液, 0.60 ml, 1.5 ミリモル) を添加した。これを -78 °C で 2 時間攪拌し、SO₂ 流を反応混合物の表面に迅速に流した。15 分後、SO₂ を連続導入しながら反応混合物を 0 °C まで加温した。0 °C で 10 分後 SO₂ ガス流を止め、反応混合物を 10 °C まで加温した。次いで、溶媒及び過剰の SO₂ ガスを減圧下で除去して、スルフィン酸リチウム塩をクリーム色固体として得た。これを飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 ml) に溶解し、0 °C において N-クロロスクシンイミド (200 mg, 1.5 ミリモル) で処理した。反応混合物を 0 °C で 1 時間、次いで室温で 2 時間攪拌した。形成した生成物を CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) で抽出し、水 (2 × 20 ml) で洗浄した。乾燥した (Na₂SO₄) 有機層を減圧下で蒸発乾固させて、塩化スルホン誘導体を得た。この誘導体の一部 (143 mg, 0.398 ミリモル) を -5 °C で CH₂Cl₂ (1 ml) に溶解し、窒素雰囲気下においてジイソプロピルエチルアミン (0.083 ml, 0.478 ミリモル) 及びメチルアミンの 2 M メタノール溶液 (0.239 ml, 1.2 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。これを直接 10 % アセトン / ヘキサン、次に 25 % アセトン / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (19 mg, 13.5 %) を得た。

20

30

【1489】

MS (APCI) m/e 355 (M+H)⁺、353 (M-H)⁻。

【1490】

【化413】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.57 (s, 3H), 7.19 (d, J=9 Hz, 2H), 7.49 (d, J=9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.16 (br d, J=3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

40

【1491】

実施例 268

2, 3-ジヒドロキシプロピル 4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-スルホンアミド

メチルアミンの代わりに 3-アミノ-1, 2-プロパンジオール (0.086 ml, 1.12 ミリモル) を用いる以外は実施例 267 と同様にして、標記化合物 (8.6 mg, 7.5 %) を得た。

【1492】

MS (APCI) m/e 415 (M+H)⁺、413 (M-H)⁻。

50

【 1 4 9 3 】

【 化 4 1 4 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.08 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 4.47-4.64 (m, 1H), 4.80 (d, J=6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=9 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

【 1 4 9 4 】

実施例 2 6 9

2-ヒドロキシエチル 4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c]ピリジン-2-スルホンアミド 10

メチルアミンの代わりに 2-ヒドロキシエチルアミン (0.072 ml, 1.2 ミリモル) を用いる以外は実施例 2 6 7 と同様に処理して、標記化合物 (25 mg, 16%) を得た。

【 1 4 9 5 】

MS (APCI) m/e 385 (M+H)⁺, 383 (M-H)⁻.

【 1 4 9 6 】

【 化 4 1 5 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.97 (t, J=6 Hz, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H), 4.69-4.78 (m, 1H), 7.18 (d, J=9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=9 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);

20

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 45.4 (CH₂), 59.7 (CH₂), 119.9 (CH), 122.2 (CH), 128.0 (C), 130.1 (CH), 133.3 (CH), 135.5 (C), 138.2 (C), 141.4 (CH), 147.5 (C), 148.4 (C), 155.2 (C).

【 1 4 9 7 】

実施例 2 7 0

4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c]ピリジン-2-イル]フェノール

実施例 2 7 0 A: 4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c]ピリジン-2-ボロン酸 30

sec-ブチルリチウムの 1.3 M シクロヘキサン懸濁液 (3.52 ml, 4.58 ミリモル) を -78 °C において THF (10 ml) に添加した。THF (5 ml) 中に実施例 1 2 4 A (1.00 g, 3.82 ミリモル) を含む溶液を滴下した。反応物を 30 分間攪拌し、ホウ酸トリブチル (1.55 ml, 5.73 ミリモル) をゆっくり添加した。冷浴を外し、反応物を室温に加温しながら 45 分間攪拌した。2 N NaOH 溶液 (15 ml) を添加した。10 分後、反応物をヘキサン (15 ml) で希釈し、水性層を集めた。有機層を 2 N NaOH (2 × 5 ml) で抽出し、すべての水性抽出物を合わせ、6 N HCl で pH 2 に酸性化し、10% MeOH/CH₂Cl₂ (4 × 25 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせ、濃縮した。生じた固体をアセトニトリル (1 × 25 ml) で洗浄し、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (0.83 g, 71%) を褐色固体として得た。 40

【 1 4 9 8 】

MS (APCI) m/e 262 (M+H-B(OH)₂)⁺, 340 (M+Cl)⁻.

【 1 4 9 9 】

【 化 4 1 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

【 1 5 0 0 】

実施例 2 7 0 B: 4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ [2, 3-c]ピリジン- 50

2-イル] アニソール

DME (7 ml) 中の実施例 270A (0.25 g, 0.82 ミリモル)、4-ヨードアニソール (0.19 g, 0.82 ミリモル)、[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) ジクロロメタン複合体 (1:1) (0.10 g, 0.12 ミリモル)、フッ化セシウム (0.37 g, 2.46 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.11 ml, 0.82 ミリモル) の混合物に無水窒素を10分間補給した。反応物を75℃に18時間加熱した後、EtOAc (100 ml) 及び飽和NaHCO₃ (100 ml) に分配した。有機層を飽和NaHCO₃ (100 ml) 及びブライン (5 ml) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、湿った着色固体とした。残渣をEtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、着色固体が生じた。熱アセトニトリルから結晶化して、標記化合物 (0.11 g, 37%) を得た。

10

【1501】

融点 121~123℃、

MS (APCI) m/e 368 (M+H)⁺。

【1502】

【化417】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (s, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 9.05 (s, 1H);

20

【1503】

元素分析 (C₂₀H₁₄ClNO₂S)
C H N (%)

計算値 65.30 3.84 3.81、

実験値 65.06 3.69 4.05。

【1504】

実施例 270C: 4-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]フェノール

無水CH₂Cl₂ (4 ml) 中に実施例 270B (0.09 g, 0.24 ミリモル) を含む溶液に、三臭化ホウ素の1M CH₂Cl₂ 溶液 (96 ml, 0.96 ミリモル) を添加した。2時間後、反応物をMeOH (2 ml) をゆっくり添加してクエンチし、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (50 ml) で希釈し、有機物を1:1 飽和NaHCO₃/ブライン (50 ml) で洗浄し、部分的に乾燥した (Na₂SO₄) 後、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (0.08 mg, 96%) を固体として得た。

30

【1505】

融点 213~215℃、

MS (ESI) m/e 354 (M+H)⁺。

【1506】

【化418】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.86 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.99 (s, 1H);

40

【1507】

元素分析 (C₁₉H₁₂ClNO₂S · 0.5 H₂O)
C H N (%)

計算値 62.90 3.61 3.86、

実験値 62.96 3.61 3.52。

【1508】

50

実施例 271

3- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] アニリン

実施例 272

4- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] アニリン

実施例 272 A: 4- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] ニトロベンゼン

DME (8 ml) 中の実施例 170 A (0.25 g, 0.82 ミリモル)、1-ヨード-4-ニトロベンゼン (0.20 g, 0.82 ミリモル)、[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) ジクロロメタン複合体 (1:1) (0.10 g, 0.12 ミリモル)、フッ化セシウム (0.37 g, 2.46 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.11 ml, 0.82 ミリモル) の混合物に無水窒素を10分間補給した。反応物を70℃に18時間加熱した後、EtOAc (100 ml) 及び飽和 NaHCO₃ (100 ml) に分配した。有機層を飽和 NaHCO₃ (100 ml) 及びブライン (5 ml) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、着色油状物が生じた。残渣を EtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (0.15 g, 48%) を着色固体として得た。

【1509】

融点 193~195℃、

MS (ESI) m/e 383 (M+H)⁺。

【1510】

【化419】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.17 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.32 (m, 2H), 9.17 (s, 1H);

【1511】

元素分析 (C₁₉H₁₁ClN₂O₃S)

	C	H	N (%)
計算値	59.61	2.90	7.32、
実験値	59.35	2.94	7.22。

【1512】

実施例 272 B: 4- [4- (4-クロロフェノキシ) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] アニリン

EtOH (3.5 ml) 中に実施例 272 A (0.13 g, 0.34 ミリモル) を含む懸濁液に、濃 HCl (0.68 ml) 中に塩化錫 (II) 2水和物 (0.31 g, 1.36 ミリモル) を含む溶液をゆっくり添加した。反応物を22時間攪拌し、ジクロロメタン (75 ml) 及び1N NaOH (75 ml) に分配した。有機層を1N NaOH (1×50 ml) 及びブライン (1×50 ml) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、着色固体 (0.13 g) が生じた。アセトニトリルから結晶化して、所望の生成物 (0.08 g, 68%) を着色結晶として得た。

【1513】

融点 178~182℃、

MS (APCI) m/e 353 (M+H)⁺。

【1514】

【化420】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.68 (br s, 2H), 6.62 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H);

【1515】

元素分析	(C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ OS)
	C H N (%)
計算値	64.68 3.71 7.94、
実験値	64.65 3.73 8.13。

【1516】

実施例 273

6-〔4-(4-クロロフェノキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕-3-ピリジンアミン

実施例 273A: 6-〔4-(4-クロロフェノキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕-3-ニトロピリジン 10

1-ヨード-4-ニトロベンゼンの代わりに2-ブロモ-5-ニトロピリジンを用いる以外は実施例 272Aと同様にして、標記化合物 (120 mg, 32%) を得た。

【1517】

融点 221~223℃、

MS (APCI) m/e 384 (M+H)⁺。

【1518】

【化421】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.61 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.70 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.44 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

20

【1519】

実施例 273B: 6-〔4-(4-クロロフェノキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕-3-ピリジンアミン

実施例 272Bと同様にして、標記化合物 (0.07 g, 59%) を得た。

【1520】

融点 225~227℃、

MS (APCI) m/e 354 (M+H)⁺。

【1521】

【化422】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.82 (broad s, 2 H), 6.92 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H);

30

【1522】

元素分析	(C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ OS)
	C H N (%)
計算値	61.10 3.42 11.88、
実験値	60.97 3.39 12.08。

【1523】

実施例 274

5-〔4-(4-クロロフェノキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕-2-ピリジンアミン

DME (6 ml) 中の実施例 270A (0.20 g, 0.65 ミリモル)、2-アミノ-5-ブロモピリジン (0.11 g, 0.65 ミリモル)、〔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)ジクロロメタン複合体 (1:1) (0.11 g, 0.13 ミリモル)、フッ化セシウム (0.30 g, 1.95 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.09 ml, 0.65 ミリモル) の混合物に無水窒素を20分間補給した。反応物を4時間還流加熱した後、濃縮した。残渣を10% i-PrOH/CHCl₃ (100 ml) に溶解し、濾過し、有機物を飽和 NaHCO₃ (2×100 ml

40

50

1) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮すると、粗な着色固体 (0.25 g) が生じた。粗生成物を 25–65% アセトニトリル/水 + 0.1% TFA の勾配で分取 HPLC により 40 分間精製した。生成物を飽和 NaHCO_3 で中和し、沈殿を濾過により集め、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (54 mg, 23%) を僅かに着色した固体として得た。

【1524】

融点 208 ~ 210 °C、

MS (APCI) m/e 254 (M+H)⁺。

【1525】

【化423】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.50 (br s, 2H), 6.53 (dd, J=8.9, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.85 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.41 (dd, J=2.6, 0.9 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H);

【1526】

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$)

	C	H	N (%)
計算値	61.10	3.42	11.88、
実験値	60.92	3.45	11.90。

【1527】

20

実施例 275

5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-アミン

実施例 156 (0.15 g, 0.47 ミリモル) を 1,4-ジオキサン (3 ml) に懸濁し、臭化シアンの 5M アセトニトリル溶液 (0.10 ml, 0.50 ミリモル) を添加した。反応物を 10 分間攪拌し、水 (1.4 ml) 中に NaHCO_3 (0.04 g, 0.50 ミリモル) を含む溶液を滴下した。着色反応物を 2 時間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 (75 ml) に注いだ。水性相を 10% イソプロパノール/ CHCl_3 (4 × 25 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮すると、固体 (0.13 g) が生じた。粗生成物の一部を 30–70% アセトニトリル/水 + 0.1% TFA の勾配を用いる HPLC により 40 分間精製して、標記化合物を褐色固体として得た。

30

【1528】

融点 262 ~ 263 °C、

MS (APCI) m/e 345 (M+H)⁺。

【1529】

【化424】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.15 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.60 (broad s, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);
¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 164.3, 155.6, 153.1, 146.6, 141.2, 137.0, 136.9, 134.0, 131.4, 130.1 (2C), 127.7, 119.5 (2C), 117.5;

40

【1530】

IR (KBr) 3325、3234、3080、1665、1578、1547、1486、1411、1287、1257、1229、1203 cm^{-1} 。

【1531】

元素分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	52.26	2.63	16.25、
実験値	52.40	2.68	16.23。

【1532】

50

実施例 276

5-〔4-(4-ブロモフェノキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕-1,3,4-オキサジアゾル-2-イルアミン

実施例 157 (0.15 g, 0.41 ミリモル) を 1,4-ジオキサン (4 ml) に懸濁し、臭化シアンの 5 M アセトニトリル溶液 (0.10 ml, 0.50 ミリモル) を添加した。反応物を 10 分間攪拌し、水 (1.4 ml) 中に飽和 NaHCO₃ (0.04 g, 0.50 ミリモル) を含む溶液を滴下した。着色反応物を 3 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ (75 ml) に注いだ。水性層を 10% IPA/CHCl₃ (4×25 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせ、部分的に乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、固体が生じた。粗生成物の一部を 30-70% アセトニトリル/水+0.1% TFA の勾配を用いる HPLC により 40 分間精製して、標記化合物を褐色固体として得た。 10

【1533】

融点 270~273 °C、

MS (APCI) m/e 389 (M+H)⁺。

【1534】

【化 425】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.19 (s, 1H);

【1535】

元素分析 (C₁₅H₉BrN₄O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	46.29	2.35	14.39、
実験値	46.08	2.59	14.12。

【1536】

実施例 277

5-〔4-(4-クロロフェノキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕-4H-1,2,4-トリアゾル-3-アミン

実施例 61A (0.33 g, 1.03 ミリモル) 及びアミノグアニジン塩酸塩 (3.45 g, 31.20 ミリモル) を含む乾燥フラスコに、25 重量%の NaOH/MeOH 溶液 (7.13 ml, 34.32 ミリモル) をゆっくり添加した。反応物を周囲温度で 1 時間加熱した後、50 °C に 20 時間、次いで 70 °C で 24 時間加熱した。反応物を水 (200 ml) に注ぎ、水性層を 3 N HCl (10 ml) で中和した。沈殿を濾過により集め、水 (2×20 ml) で洗浄し、デシケーターにおいて乾燥した。粗生成物を 25-65% アセトニトリル/水+0.1% TFA の勾配を用いる分取 HPLC により 40 分間精製した。生成物を飽和 NaHCO₃ で中和し、沈殿を濾過により集めた後、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (0.16 g, 45%) を白色固体として得た。 30

【1537】

融点 >270 °C、

MS (APCI) m/e 344 (M+H)⁺。

【1538】

【化 426】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.46 (br s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);

【1539】

元素分析 (C₁₅H₁₀ClN₅OS)

	C	H	N (%)
計算値	52.41	2.93	20.37、
実験値	52.21	3.02	20.45。

【1540】

実施例 278

5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,3,4-チアジアゾル-2-アミン

実施例 88 (0.36 g, 1.18 ミリモル) を塩化チオニル (4 ml) に懸濁し、懸濁液を 45 °C に 2 時間加熱した。反応物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (2 × 5 ml) で希釈し、濃縮すると、着色固体が生じた。粗な固体を DMF (5 ml) に溶解し、チオセミカルバジド (2.69 g, 29.50 ミリモル) を添加し、反応物を 24 時間攪拌した。反応物を水 (250 ml) に注ぎ、水性懸濁液を pH > 7 まで飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 ml) で処理した。沈殿を集め、水 (2 × 20 ml) で洗浄し、デシケーターにおいて乾燥すると、対応するアシルセミカルバゼート (0.30 g) が固体として生じた [MS (APCI) m/e 377 (M+H)⁺]。粗生成物 (0.20 g) をトルエン (2 ml) に懸濁し、メタンスルホン酸 (0.10 ml, 1.60 ミリモル) を添加した。反応物を 4 時間還流加熱した後、室温まで放冷した。不均一混合物をヘキサン (5 ml) で希釈し、溶媒を着色残渣からデカントにより除去した。残渣をヘキサン (2 × 10 ml) で磨砕し、真空下で乾燥した。固体を水 (15 ml) に懸濁し、pH 9 に達するまで NH₄OH で処理した。沈殿を集め、水 (2 × 5 ml) で洗浄した。粗生成物をアセトン溶液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより部分的に精製した。この生成物を更に 25-65 % アセトニトリル/水 + 0.1 % TFA の勾配を用いる分取 HPLC により 40 分間精製した。生成物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、沈殿を濾過により集め、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (0.04 mg, 総収率 14 %) を褐色固体として得た。

【1541】

融点 > 270 °C、

MS (APCI) m/e 361 (M+H)⁺。

【1542】

【化 427】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.75 (br s, 2H), 8.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H);

【1543】

元素分析 (C₁₅H₉ClN₄OS₂)

	C	H	N (%)
計算値	49.93	2.51	15.53、
実験値	49.82	2.64	15.58。

【1544】

実施例 279

4-(4-クロロフェノキシ)-2-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン

窒素下周囲温度においてピリジン (2.0 ml) 中に実施例 249 で得た生成物 (160 mg, 0.5 ミリモル) を含む溶液を塩化アセチル (50 ml, 0.55 ミリモル) で処理し、15 時間還流加熱した。生じた暗黄色な均一溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、シリカプラグを介して濾過し、濃縮すると、オフホワイト色粉末 (169 mg) が得られた。この固体を 30-50 % 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (150 mg, 87 %) を得た。

【1545】

融点 120 ~ 121 °C、

MS (APCI-NH₃) m/e 344 (M+H)⁺。

【1546】

10

20

30

40

50

【化 4 2 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 2.69 (s, 3H);

【1 5 4 7】

元素分析 (C₁₆ H₁₀ Cl N₃ O₂ S)

	C	H	N (%)
計算値	55.90	2.93	12.22、
実験値	56.10	3.16	12.01。

【1 5 4 8】

実施例 2 8 0

5 - { 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - アミン

実施例 1 5 8 を実施例 2 7 5 の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1 5 4 9】

MS (APCI) m/e 358.9 (M+H)⁺。

【1 5 5 0】

【化 4 2 9】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (s, 2H) 7.79 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

10

20

【1 5 5 1】

実施例 2 8 1

4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - [5 - (メチルスルファニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン

実施例 2 8 1 A : 5 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - チオール

実施例 1 5 6 からの化合物 (1 0 0 m g , 0 . 3 1 ミリモル) をエタノール (2 m l) に懸濁し、0℃に冷却した。二硫化炭素 (0 . 0 4 m l , 0 . 7 1 ミリモル) 及び水酸化カリウム (2 0 m g , 0 . 3 1 ミリモル) を順次添加した。反応物を 1 時間攪拌し、冷浴を外した。周囲温度で 1 時間後、反応物を 3 時間還流し、濃縮すると、固体が生じた。粗な固体をクロロホルム (1 × 5 m l) で磨砕し、濃縮した。残渣を水 (1 5 m l) に溶解し、ギ酸を用いて酸性化した。生じた沈殿を濾過により単離し、水 (2 × 1 5 m l) で洗浄し、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物 (1 0 6 m g , 9 4 %) を得た。

30

【1 5 5 2】

融点 236 ~ 240℃、

MS (ESI) m/e 362 (M+H)⁺。

【1 5 5 3】

【化 4 3 0】

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.15 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.18 (s, 1H);

40

【1 5 5 4】

元素分析 (C₁₅ H₈ Cl N₃ O₂ S₂)

	C	H	N (%)
計算値	47.89	2.57	11.17、
実験値	47.89	2.49	10.97。

【1 5 5 5】

実施例 2 8 1 B : 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - [5 - (メチルスルファニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン

50

0℃においてTHF（1ml）中に実施例281A（100mg，0.28ミリモル）を含む懸濁液を攪拌し、この懸濁液に1M 水酸化ナトリウム水溶液（0.28ml，0.28ミリモル）を添加した。30分後、すべての固体が溶解し、ヨードメタン（0.02ml，0.31ミリモル）をゆっくり滴下した。反応物を30分間攪拌し、水（8ml）を添加した。固体を濾過により集め、水（2×15ml）で洗浄し、デシケーターにおいて乾燥すると、淡黄色固体（80mg）が生じた。粗生成物をアセトン／ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物（41mg，39%）を固体として得た。

【1556】

融点 158～160℃、

MS（ESI）m/e 376（M+H）⁺。

【1557】

【化431】

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.75 (s, 3 H), 7.01 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H);

【1558】

元素分析（C₁₆H₁₀ClN₃O₂S₂）

	C	H	N (%)
計算値	51.13	2.68	11.18、
実験値	51.25	3.02	10.89。

【1559】

実施例282

4-（4-クロロフェノキシ）-2-（2-メチル-1,2,3,4-テトラゾル-5-イル）チエノ〔2,3-c〕ピリジン

実施例282A：4-（4-クロロフェノキシ）-2-（1,2,3,4-テトラゾル-5-イル）チエノ〔2,3-c〕ピリジン

窒素下室温においてトルエン（1.5ml）中に実施例248から得た化合物（90mg，0.314ミリモル）を含む溶液を酸化ジブチル錫（8mg，0.031ミリモル）及びトリメチルシリルアジド（125ml，0.942ミリモル）で処理し、24時間還流加熱した後、室温で更に2.5日間攪拌した。生じた黄色の不均一混合物を濃縮し、次いで20%メタノール／ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにかけると、薄黄色粉末（105mg）が生じた。この粉末を酢酸エチルに溶解し、10% NaHCO₃（2×）で抽出し、水性抽出物を合わせ、6N HClを用いてpH2に酸性化し、酢酸エチルで抽出し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮して、標記化合物（63mg，61%）を白色固体として得た。

【1560】

融点 250～254℃、

MS（APCI-NH₃）m/e 330（M+H）⁺。

【1561】

【化432】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.19 (d, 2H);

【1562】

元素分析（C₁₄H₈ClN₅O₂S・0.25H₂O）

	C	H	N (%)
計算値	50.30	2.56	20.95、
実験値	50.27	2.69	20.78。

【1563】

10

20

30

40

50

実施例 282B: 4-(4-クロロフェノキシ)-2-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラゾル-5-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン

窒素下室温においてメタノール(4 ml)中に実施例 282A から得た化合物(100 mg, 0.3 mmol)を含む溶液を(ジエチルエーテル及び 40% KOH 中で N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンから製造した)ジエチルエーテル中のジアゾメタンを用いて黄色が 5 分以上続くまで処理し、更に 15 分間攪拌した後、黄色が消える(激しくガス発生)まで氷酢酸を滴下することによりクエンチし、濃縮した。生じた薄黄色固体を 5% メタノール/ジクロロメタンを用いてシリカゲルプラグを介して濾過し、次いで 25-65% CH₃CN + 0.1% TFA/H₂O + 0.1% TFA を用いる逆相シリカゲル(Dynamax 21.4 mm C-18 カラム)でフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(40 mg, 39%)を白色粉末として得た。

10

【1564】

融点 131~133 °C、

MS (APCI-NH₃) m/e 344 (M+H)⁺。

【1565】

【化 433】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.47 (s, 3H);

【1566】

元素分析 (C₁₅H₁₀ClN₅OS · 0.25 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	51.73	3.04	20.11、
実験値	51.74	2.93	19.93。

20

【1567】

実施例 283

5-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-アミン

水素化ナトリウム(油中 60%, 0.02 g, 0.42 mmol)を 0 °C において DMF (1 ml) に懸濁した。DMF (1 ml) 中に実施例 277 (0.11 g, 0.32 mmol)を含む溶液を滴下し、反応物を 20 分間攪拌した。ヨードメタン(0.06 ml, 0.96 mmol)を添加し、30 分後反応物を水(75 ml)に注いだ。生じた沈殿を濾過により集め、水(1×20 ml)及び 50% EtOAc/ヘキサン(2×25 ml)で洗浄した。粗な固体を乾燥すると、着色固体(0.11 g)が生じた。25-65% アセトニトリル/水 + 0.1% TFA の勾配を用いる分取 HPLC に 40 分間かけて、標記化合物を単離した。生成物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、沈殿を濾過により集めた後、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物(31 mg, 27%)を得た。

30

【1568】

融点 233~235 °C、

MS (APCI) m/e 358 (M+H)⁺。

40

【1569】

【化 434】

¹H NMR (300 MHz, DMF-d₇) δ 3.75 (s, 3H), 6.58 (br s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.18 (s, 1H);

【1570】

元素分析 (C₁₆H₁₂ClN₅OS)

	C	H	N (%)
計算値	53.71	3.38	19.57、
実験値	54.00	3.56	19.68。

50

【1571】

実施例284

4-〔4-クロロフェノキシ〕-2-〔5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル〕チエノ〔2,3-c〕ピリジン

窒素下室温においてピリジン (1.5 ml) 中に実施例249から得た化合物 (100 mg, 0.31 mmol) を含む溶液を無水トリフルオロ酢酸 (50 ml, 0.31 mmol) で処理し、20.5時間攪拌した後、3時間還流加熱した。褐色溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した後、50:50 ヘキサン/酢酸エチルを用いるシリカプラグで濾過し、濃縮すると、黄色残渣 (120 mg) が生じた。この残渣を20-33% 酢酸エチル/ヘキサン、次に0-10%メタノール/CH₂Cl₂を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに2回かけて、標記化合物 (67 mg, 54%) を白色固体として得た。

【1572】

融点 52~54℃、

MS (APCI-NH₃) m/e 398 (M+H)⁺、416 (M+NH₄)⁺。

【1573】

【化435】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.20 (d, 2H);

【1574】

元素分析 (C₁₆H₇ClF₃N₃O₂S · 0.25H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	47.77	1.88	10.45、
実験値	48.15	2.09	10.14。

【1575】

実施例285

5-〔4-(4-クロロフェノキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕-1,2,4-オキサジアゾル-3-アミン

窒素下周囲温度においてメタノール (1.5 ml) 中に実施例250から得た化合物 (100 mg, 0.3 mmol) を含む溶液をヒドロキシルアミン塩酸塩 (40 mg, 0.45 mmol) 及びトリエチルアミン (70 ml, 0.5 mmol) で処理し、18時間攪拌し、THF (4 ml) を添加し、2日間攪拌し、溶媒を50:50 ジクロロメタン/メタノールに交換し、更にヒドロキシルアミン塩酸塩 (100 mg, 1.4 mmol) 及びトリエチルアミン (200 ml, 2.7 mmol) を添加し、周囲温度で24時間攪拌した後、8時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希NaHCO₃及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮すると、オフホワイト色の固体 (105 mg) が生じた。この固体を25-65% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O+0.1% TFA、次に20-80% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O+0.1% TFAを用いる逆相シリカゲル (Dynamax 21.4 mm C-18カラム) でフラッシュクロマトグラフィーに2回かけて、標記化合物 (26 mg, 25%) を白色粉末として得た。

【1576】

融点 217~219℃、

MS (APCI-NH₃) m/e 345 (M+H)⁺。

【1577】

【化436】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.62 (br s, 2H);

10

20

30

40

50

【1578】

元素分析 (C₁₅H₉ClN₄O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	52.25	2.63	16.25、
実験値	51.94	2.88	15.98。

【1579】

実施例 286

5-〔4-(4-クロロフェノキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕-N-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-アミン

チオセミカルバジドの代わりに4-メチルチオセミカルバジドを用いる以外は実施例 278と同様にして、標記化合物（総収率4%）を得た。 10

【1580】

融点 226~229℃、

MS (APCI) m/e 375 (M+H)⁺。

【1581】

【化437】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.95(d, J=1.7Hz, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (br m, 1H), 9.07 (s, 1H);

【1582】

元素分析 (C₁₆H₁₁ClN₄OS₂)

	C	H	N (%)
計算値	51.27	2.96	14.95、
実験値	51.24	3.03	14.85。

【1583】

実施例 287

4-(4-クロロフェノキシ)-2-(1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)チエノ〔2,3-c〕ピリジン

実施例 287A: 4-(4-クロロフェノキシ)-N'-(ジエトキシメトキシ)チエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド 30

窒素下オ-ギ酸トリエチル(1.3ml)中に実施例 249から得た化合物(100mg, 0.31ミリモル)を含む溶液を140℃に5時間、160℃に2時間加熱し、室温で14時間攪拌した。生じた薄黄色油状物(110mg)を20-70%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(50mg, 38%)を白色固体として得た。

【1584】

MS (APCI-NH₃) m/e 422 (M+H)⁺。

【1585】

【化438】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.65 (br s, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.62-3.71 (m, 4H), 1.15 (t, 6H). 40

【1586】

実施例 287B: 4-(4-クロロフェノキシ)-2-(1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)チエノ〔2,3-c〕ピリジン

窒素下においてトルエン(6ml)中に実施例 287Aから得た化合物(50mg, 0.119ミリモル)を含む溶液を20時間還流加熱した後、放冷し、濃縮した。黄色残渣(46mg)を25-50%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけと、標記化合物(39mg, 100%)を白色固体として得た。

【1587】

分析 HPLC : 4.6 × 250 mm C-18 カラム、0.8 ml / 分、254 nm、C
H₃ CN : H₂ O + 0.1% TFA 0 : 100 (0 ~ 3 分), → 90 : 10 (3 ~ 3
0 分), 90 : 10 (30 ~ 35 分), → 0 : 100 (35 ~ 40 分)、RT 22.4
7 分 (100% ピーク面積)。

【1588】

融点 151 - 152 °C、

MS (APCI - NH₃) m/e 330 (M + H)⁺。

【1589】

【化439】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H),
7.48 (d, 2H), 7.19 (d, 2H).

10

【1590】

実施例 288

2 - (1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フ
ェノキシ] チエノ [2, 3 - c] ピリジン

オ - ギ酸 トリエチル (15 ml) 中に実施例 183 (100 mg, 0.283 ミリモル)
を含む溶液を窒素雰囲気下で 28 時間還流加熱した。すべての揮発物を減圧下で除去した
。生じた油状物を 2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルを溶離液とするフラッシュカラムクロマ
トグラフィーにより精製して、標的化合物 (65 mg, 63%) を無色油状物として得た
。この油状物は放置すると固化した。

20

【1591】

MS (ESI) m/e 364 (M + H)⁺。

【1592】

【化440】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.50
(s, 1H), 9.07 (s, 1H);

【1593】

元素分析 (C₁₆ H₈ N₃ F₃ O₂ S)

30

	C	H	N (%)
計算値	52.89	2.22	11.57、
実験値	53.03	2.25	11.48。

【1594】

実施例 289

3 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1,
2, 4 - オキサジアゾル - 5 - アミン

実施例 289A : 3 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2, 3 - c] ピリジン -
2 - イル] - 5 - (トリクロロメチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール)

窒素下周囲温度においてピリジン (2 ml) 中に実施例 249 から得た化合物 (50 mg
, 0.156 ミリモル) を含む溶液を塩化トリクロロアセチル (20 ml, 0.17 ミリ
モル) で処理し、1.5 時間還流加熱し、室温まで放冷し、一晚攪拌し、更に塩化トリク
ロロアセチル (100 ml, 0.86 ミリモル) で処理し、4 時間攪拌した。次いで、反
応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (Mg
SO₄)、濃縮した。生じた褐色残渣を 25 - 50% 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリ
カゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (37 mg, 53%) を透明
残渣として得た。

40

【1595】

MS (APCI - NH₃) m/e 448 (M + H)⁺。

【1596】

50

【化 4 4 1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.18 (d, 2H).

【1 5 9 7】

実施例 2 8 9 B : 3 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - アミン

圧力管に収容されているメタノール中 2 . 0 M アンモニア (6 m l) 中に実施例 2 8 9 A から得た化合物 (3 0 m g , 0 . 0 6 7 ミリモル) を含む溶液を 6 0 °C に 1 5 時間加熱した後、周囲温度まで放冷し、フラスコをメタノール及び蒸留水で濯いだ。メタノールのバルクを真空下で除去し、曇った白色混合物を濾過し、蒸留水で洗浄した。生じた黄褐色固体を 2 5 - 6 5 % 、次に 2 0 - 8 0 % $\text{CH}_3\text{CN} + 0 . 1 \% \text{TFA} / \text{H}_2\text{O} + 0 . 1 \% \text{TFA}$ を用いる逆相シリカゲル (D y a n a m a x C - 1 8 , 2 1 . 4 m m カラム) フラッシュクロマトグラフィーに 2 回かけて、標記化合物 (4 m g , 1 7 %) を白色固体として得た。

【1 5 9 8】

分析 H P L C : 4 . 6 $\times$ 2 5 0 m m C - 1 8 カラム、0 . 8 m l / 分、2 5 4 n m 、 $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} + 0 . 1 \% \text{TFA}$ 0 : 1 0 0 (0 ~ 3 分) , $\rightarrow$ 9 0 : 1 0 (3 ~ 3 0 分) , 9 0 : 1 0 (3 0 ~ 3 5 分) , $\rightarrow$ 0 : 1 0 0 (3 5 ~ 4 0 分) 、 R T 1 9 . 4 4 分 (1 0 0 % ピーク面積) 。

【1 5 9 9】

融点 2 6 8 - 2 7 0 °C、

M S (A P C I - NH_3) m / e 3 4 5 (M + H) $^+$ 。

【1 6 0 0】

【化 4 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.15 (d, 2H).

【1 6 0 1】

実施例 2 9 0

2 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン

溶媒として α - 酢酸トリエチルを用いる以外は実施例 2 8 8 と同様にして、標記化合物を得た。還流を 5 日間継続させたときの収率は 2 9 % であった。

【1 6 0 2】

M S (A P C I) m / e 3 7 7 (M + H) $^+$ 。

【1 6 0 3】

【化 4 4 3】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.65 (s, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

【1 6 0 4】

実施例 2 9 1

4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - (2 - フリル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン

D M E (9 m l) 中の実施例 2 7 0 A (0 . 3 0 g , 0 . 9 8 ミリモル) 、 2 , 5 - ジブロモフラン (0 . 6 6 g , 2 . 9 4 ミリモル) 、 フッ化セシウム (0 . 4 5 g , 2 . 9 4 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0 . 1 4 m l , 0 . 9 8 ミリモル) の混合物に無水窒素を 2 5 分間補給し、 [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 (I I) ジクロロメタン複合体 (1 : 1) (0 . 1 6 g , 0 . 2 0 ミリモル) を添加した。反応物を 4 時間還流加熱した後、周囲温度で一晩攪拌した。反応物を E t O

A c (100 ml) で希釈し、濾過した。有機層を飽和 NaHCO_3 (3 × 50 ml) 及びブライン (75 ml) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮すると、無色油状物が生じた。残渣を EtOAc / ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、無色油状物 (0.21 g, 0.30 ミリモル) を得た [MS (APCI) m/e 406 (M+H)⁺]。この物質を EtOH (10 ml) に溶解し、5% Pd/C (3 mg, 0.02 ミリモル) を添加した。水素ガスバルーンを適用し、反応物を周囲温度で 3 日間攪拌した。反応物をセライトを介して濾過し、セライトを MeOH (10 ml) 及びジクロロメタン (10 ml) で洗浄した。濾液及び洗浄液を合わせ、濃縮すると、湿った着色泡状物が生じた。この粗生成物を 30–70% アセトニトリル / 水 + 0.1% TFA の勾配で分取 HPLC により 40 分間精製した。生成物を飽和 NaHCO_3 で中和し、沈殿を濾過により集め、デシケーターにおいて乾燥して、標的化合物 (15 mg, 総収率 5%) を僅かに着色した固体を得た。

10

【1605】

融点 75 ~ 77 °C、

MS (APCI) m/e 328 (M+H)⁺。

【1606】

【化444】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.70 (dd, J=3.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.24 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H).

20

【1607】

実施例 292

4-(4-クロロフェノキシ)-2-(2-チエニル)チエノ[2,3-c]ピリジン
1-ヨード-4-ニトロベンゼンの代わりに 2-ヨードチオフェノンを用いる以外は実施例 272A と同様にして、標記化合物 (50 mg, 22%) を得た。

【1608】

融点 101 ~ 103 °C、

MS (APCI) m/e 344 (M+H)⁺。

【1609】

【化445】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (m, 2 H), 7.19 (dd, J=5.0, 3.4 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.54 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=3.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=5.0, 1.3 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H);

30

【1610】

元素分析 (C₁₇H₁₀ClNOS₂ · 0.2 H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	58.77	3.02	4.03
実験値	58.74	2.84	3.72

40

【1611】

実施例 293

2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン
-2-イル]-1,3-チアゾル-4-カルボキサミド

実施例 293A: エチル 2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,3-チアゾル-4-カルボキシレート

エチルプロモピルベート (390 ml, 2.30 ミリモル) を実施例 146 (672 mg, 2.09 ミリモル) 及び無水エタノール (100 ml) と混合し、橙色均一溶液を 60 °C で加熱した。48 時間後、混合物を周囲温度に冷却し、真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (15% アセトン / ヘキサン) により精製して、標記化合

50

物 (297 mg, 収率 34%) を白色固体として得た。

【1612】

MS (DCI / NH₃) m/e 417 (³⁵C1) / 419 (³⁷C1)。

【1613】

【化446】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36

(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.45 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, J=7 Hz, 3H).

【1614】

実施例 293 B: 2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,3-チアゾル-4-カルボキサミド 10

実施例 293 A (32 mg, 77 ミリモル) をアンモニア (2.0 M メタノール溶液 4 ml) と混合し、溶液を密封管において 40 °C で加熱した。16 時間後、均一溶液を室温に冷却し、濃縮すると、褐色固体が生じた。この固体をフラッシュシリカゲルに乾式充填し、20% アセトン/ヘキサン、次に 40% アセトン/ヘキサンにより溶離して、標記化合物 (8 mg, 収率 27%) を得た。

【1615】

融点 215 ~ 218 °C、

MS (DCI / NH₃) m/e 388 (M+H) / 405 (M+NH₃)、407 (³⁷C1 + NH₃)。 20

【1616】

【化447】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.67 (br s, 2H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.8 Hz,

2H), 8.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

【1617】

実施例 294 t e r t -ブチル 2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,3-チアゾル-4-イルカルバメート

実施例 293 を実施例 18 と同様にして対応のカルボン酸に変換した。ジフェニルホスホリルアジド (25 μl, 0.10 ミリモル) をカルボン酸 (40 mg, 0.10 ミリモル)、t e r t -ブタノール (10 ml) 及びトリエチルアミン (20 μl, 0.10 ミリモル) の混合物に添加し、溶液を 80 °C で加熱した。18 時間後、溶液を冷却し、濃縮した。黄色残渣を CH₂Cl₂ (30 ml) に溶解し、0.5 N 水性 HCl (40 ml)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 ml) 及びブライン (25 ml) で順次洗浄した。合わせた水性洗浄液を CH₂Cl₂ (2 × 25 ml) で逆抽出した。有機層を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮すると、黄色残渣が生じた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (15% アセトン/ヘキサン) にかけると、標記化合物 (13 mg, 総収率 28%) を褐色固体として得た。 30

【1618】

MS (APCI) m/e 460 (³⁵C1) / 462 (³⁷C1)。 40

【1619】

【化448】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.9 Hz,

2H), 7.03 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.97 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

【1620】

実施例 295 2-[4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-1,3-チアゾル-4-アミン 50

0℃において CH_2Cl_2 (5 ml) 中の実施例 294 (9.0 g, 20 マイクロモル) にトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を添加した。1 時間後、揮発物を除去し、有機残渣を 0.5 N 水性 HCl (35 ml) に溶解した。水性相を Et_2O (1×10 ml) で洗浄した。エーテル洗浄液を 1 N HCl (2×20 ml) で抽出した。酸性層を合わせ、飽和炭酸カリウム水溶液を溶液が塩基性になるまで ($\text{pH} > 12$) 添加した。アルカリ相を EtOAc (3×40 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮すると、暗褐色固体 (9 mg) が生じた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (20% アセトン/ヘキサン) により精製して、標記化合物 (6.8 mg, 収率 97%) を褐黄色固体として得た。

【1621】

融点 168~170℃ (分解)、

MS (APCI) m/e 360 (^{35}Cl) / 362 (^{37}Cl)。

【1622】

【化449】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.89 (br s, 2H).

【1623】

実施例 296

4-(4-クロロフェノキシ)-2-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾル-2-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン

無水ジクロロメタン (4 ml) 中に実施例 150 (0.14 g, 0.38 ミリモル) を含む溶液に、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン (DBU) (0.09 ml, 0.57 ミリモル) を添加した。反応物を 24 時間攪拌し、過剰のモルホリン (0.2 ml) を添加して、残りの出発物質と反応させた。反応物を 4 時間攪拌した後、 EtOAc (100 ml) 及び H_2O (100 ml) に分配した。有機層を希 NaH_2PO_4 (100 ml)、飽和 NaHCO_3 (100 ml) 及びブライン (100 ml) で洗浄し、部分的に乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、固体とした。粗な生成物を EtOAc /ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (0.07 g, 55%) を固体として得た。

【1624】

融点 158~160℃ (分解)、

MS (APCI) m/e 331 ($(\text{M}+\text{H})^+$)。

【1625】

【化450】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.01 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.19 (s, 1H);

【1626】

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	58.09	3.35	8.47、
実験値	58.16	3.31	8.27。

【1627】

実施例 297

4-(4-クロロフェノキシ)-2-(1,3-オキサゾル-2-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン

標記化合物は、実施例 296 から Ishibashi, Y. ら (Tetrahedron Lett., 37 (17), 2997-3000 (1996)) の方法に従って製造し得る。

10

20

30

40

50

【1628】

実施例 298

4-(4-クロロフェノキシ)-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾル-2-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン

フェニルエーテル(10ml)中に実施例154(0.15g, 0.43ミリモル)及び酸化カルシウム(0.12g, 2.15ミリモル)を含む懸濁液を220~250℃に加熱した。反応物を45分間攪拌し、この間に溶媒が蒸発するために反応物の容量が減少した。反応物を室温に冷却し、10% MeOH/ジクロロメタン(25ml)で希釈した後、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を30-90% アセトニトリル/水+0.1% TFAを用いる分取HPLCに40分間かけて精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、飽和NaHCO₃で中和した。生成物を3日間放置すると結晶化し、その結晶を濾過により集め、デシケーターにおいて乾燥して、標記化合物(23mg, 16%)を褐色針状物として得た。

10

【1629】

融点 154~155℃、

MS (APCI) m/e 330 (M+H)⁺。

【1630】

【化451】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.46 (td, J=9.9, 1.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J=9.9 Hz, H), 7.12 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.11 (s, 1H);

20

【1631】

元素分析 (C₁₆ H₁₂ Cl N₃ O S)

	C	H	N (%)
計算値	58.27	3.67	12.74、
実験値	58.15	3.50	12.73。

【1632】

実施例 299

4-(4-クロロフェノキシ)-2-(1H-イミダゾル-2-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン

標記化合物は、実施例298からZimmerman, S. C. ら(J. Org. Chem., 54(6), 1256-1264(1989))の方法に従って製造し得る。

30

【1633】

実施例 300

4-クロロ-3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例125Aの副生成物として単離した対応の4-クロロメチルエステルから実施例125と同様にして、標記化合物を得た。

【1634】

MS (DCI/NH₃) m/e 227 (M+H)⁺。

【1635】

【化452】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (s, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.90 (b, 1H), 8.00 (b, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

40

【1636】

実施例 301

3-アミノ-4-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

メチル3-アミノ-4-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレートを実施例131Bの粗生成物混合物から単離した。この混合物を実施例18と同様に加水分解し、生じた酸を実施例92の方法を用いて塩化アンモニウムとカップリングした。生成

50

物を濾過により単離し、5%炭酸水素ナトリウム溶液に注いで反応混合物を沈殿させた後水で洗浄した。

【1637】

MS (DCI / NH₃) m/e 228 (M+H)⁺。

【1638】

【化453】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (br s, 2H), 7.49 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

【1639】

実施例302

9-(4-クロロフェノキシ)ピリド [4', 3':4, 5] チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

窒素雰囲気下において無水テトラヒドロフラン (5 ml) 中に実施例131D (70 mg, 0.22 mmol) を含む懸濁液に、1, 1-カルボニルジイミダゾール (71 mg, 0.44 mmol) 及びトリエチルアミン (60 μl, 0.44 mmol) を添加した。反応混合物を還流下で48時間、次いで室温で更に24時間攪拌した。反応混合物を1:1 水/飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、生じた固体を濾過により集めた。この生成物を20%アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望のフラクションを合わせ、蒸発させ、熱EtOAcにスラリー化して、標記化合物 (39 mg, 収率51%) を得た。

【1640】

MS (APCI) m/e 344 (M-H)⁻。

【1641】

【化454】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 11.22 (br s, 1H), 11.72 (br s, 1H);

【1642】

HPLC: Supelco C-18カラム、水:アセトニトリル 0:90-90:0 30、30分間溶離、流速0.8 ml/分、RT 20.33分。

【1643】

実施例303

4-(4-クロロフェノキシ)-N, 3-ジメチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例125Aを実施例218と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1644】

MS (DCI / NH₃) m/e 333 (M+H)⁺。

【1645】

【化455】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.55 (b, 1H), 9.18 (s, 1H);

【1646】

実施例304

4-(4-ブロモフェノキシ)-3-メチルチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例17A及び4-ブロモフェノールを実施例125と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1647】

融点 177~178℃、

10

20

30

40

50

MS (DCI / NH₃) m/e 364 (M+H)⁺。

【1648】

【化456】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (s, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.15 (s, 1H);

【1649】

元素分析 (C₁₅H₁₁BrN₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	49.60	3.05	7.71、
実験値	49.36	3.24	7.61。

10

【1650】

実施例305

7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例305A: メチル4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレートN-オキシド

実施例125Aを実施例123Aと同様に処理して、標記化合物を得た。

【1651】

MS (DCI / NH₃) m/e 350 (M+H)⁺。

20

【1652】

【化457】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H).

【1653】

実施例305B: メチル7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例305Aを実施例1Cの方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1654】

HPLC: Supelco C-18カラム、30分間にわたる0.1%水性TFA:アセトニトリル 0:90-90:0の勾配溶離、254nmで検出、流速0.8ml/分、RT 31.64分。

30

【1655】

MS (DCI / NH₃) m/e 368 (M+H)⁺。

【1656】

【化458】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.01 (s, 1H).

40

【1657】

実施例305C: 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸

実施例305Bを、イソプロパノールの代わりにテトラヒドロフランを用いて実施例18の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1658】

HPLC: Supelco C-18カラム、30分間にわたる0.1%水性TFA:アセトニトリル 0:90-90:0の勾配溶離、254nmで検出、流速0.8ml/分、RT 27.25分。

【1659】

50

MS (APCI) m/e 354 (M+H)⁺。

【1660】

【化459】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.72 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.01 (s, 1H).

【1661】

実施例 305D: 7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-3-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 305C を実施例 92 に従って処理して、標記化合物を得た。

【1662】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間にわたる 0.1% 水性 TFA: アセトニトリル 0:90-90:0 の勾配溶離、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 24.75 分。

【1663】

MS (DCI/NH₃) m/e 353 (M+H)⁺。

【1664】

【化460】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.58 (s, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.0 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H).

10

20

【1665】

実施例 306

tert-ブチル 2-(アミノカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシレート

実施例 306A: tert-ブチル 3, 5-ジクロロピリジン-4-オキサレート
ギ酸メチルの代わりに tert-ブチルクロロオキサレートを使用する以外は実施例 17A に従って、標記化合物を得た。

【1666】

MS (DCI/NH₃) m/e 241 (M+H)⁺。

【1667】

【化461】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.5 (s, 9H), 8.85 (s, 2H).

30

【1668】

実施例 306B: tert-ブチル 2-(メトキシカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシレート

実施例 306A 及び 4-クロロフェノールを実施例 61 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1669】

MS (DCI/NH₃) m/e 420 (M+H)⁺。

【1670】

【化462】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.42 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

40

【1671】

実施例 306C: tert-ブチル 2-(アミノカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシレート

実施例 306B を実施例 217 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1672】

50

MS (DCI / NH₃) m/e 405 (M+H)⁺。

【1673】

【化463】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (s, 9H), 7.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 9.18 (s, 1H).

【1674】

実施例 306D: 2-(アミノカルボニル)-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸

実施例 306C (0.08 g, 0.2 mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) 及びジクロロメタン (0.5 ml) の冷溶液に導入し、1時間攪拌した。溶液を蒸発させ、炭酸水素ナトリウムの冷溶液 (20 ml) でゆっくり処理した後、混合物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出物を乾燥し、蒸発させて、標記化合物を得た。

【1675】

MS (DCI / NH₃) m/e 349 (M+H)⁺。

【1676】

【化464】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.05 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.95 (b, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

20

【1677】

実施例 307

メチル 4-(4-トルイジノ)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
コンデンサー、内部温度プローブ及び N₂ 入口を備えた 3 首丸底フラスコにおいて実施例 93C (271 mg, 1 mmol)、4-メチルアニリン (150 mg, 1.4 mmol)、ナトリウム t-ブトキシド (134.5 mg, 1.4 mmol)、18-クラウン-6 (370 mg, 1.4 mmol)、Pd₂(dba)₃ (46 mg, 5 mol%) 及び BINAP (31 mg, 5 mol%) を合わせた。これを窒素下で排気し、無水テトラヒドロフラン (5 ml) を添加した。反応混合物を 45 °C で 3 日間加熱し、固体物質をセライトを介して濾過し、酢酸エチルとアセトンの混合物で洗浄した。濾液を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、ブライン (2 × 50 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で蒸発乾固させた。30% アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (86 mg, 収率 29%) を得た。

30

【1678】

MS (DCI / NH₃) m/e 298 (M+H)⁺。

【1679】

【化465】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 2.80 (d, J=6 Hz, 3H), 7.02 (d, J=9 Hz, 2H), 7.10 (d, J=9 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.76 (br s, 1H);
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 20.4 (CH₃), 26.4 (CH₂), 118.2 (CH), 118.2 (CH), 122.1 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (C), 130.6 (CH), 130.7 (C), 135.9 (C), 136.5 (CH), 137.1 (C), 140.3 (C), 142.3 (C), 161.6 (CO).

40

【1680】

実施例 308

4-(4-クロロアニリノ)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-メチルアニリンの代わりに 4-クロロアニリンを用い、反応物を 60 °C で 20 時間加熱する以外は実施例 307 と同様にして、標記化合物 (500 mg, 84%) を得た。

【1681】

MS (APCI) m/e 318 (M+H)⁺、352 (M+H)⁺。

50

【 1 6 8 2 】

【 化 4 6 6 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.83 (d, $J=4$ Hz, 3H), 7.07 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.85 (d, $J=4$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H);
 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.3 (CH_3), 118.1 (2xCH), 121.7 (CH), 123.6 (C), 129.1 (2xCH), 133.0 (CH), 134.4 (C), 137.1 (C), 137.2 (C), 138.2 (CH), 142.6 (C), 143.2 (C), 161.4 (C).

【 1 6 8 3 】

実施例 3 0 9

メチル 4 - (4 - モルホリニル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド
 4 - クロロアニリンの代わりにモルホリン (0 . 1 7 5 m l , 2 ミリモル) を用いる以外
 は実施例 3 0 8 と同様にして、標記化合物 (1 0 5 m g , 3 8 %) を得た。

10

【 1 6 8 4 】

M S (A P C I) m / e 2 7 8 (M + H) $^{+}$, 3 1 2 (M + C l) $^{-}$.

【 1 6 8 5 】

【 化 4 6 7 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.91 (d, $J=4$ Hz, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.99 (d, $J=4$ Hz, 1H);
 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.1 (CH_3), 51.6 (2x CH_2), 66.3 (CH_2), 121.2 (CH), 131.6 (CH), 137.1 (C), 137.9 (C), 139.0 (C), 143.3 (C), 143.9 (C), 161.3 (CO).

20

【 1 6 8 6 】

実施例 3 1 1

7 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 3 1 1 A : メチル 7 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c]
] ピリジン - 2 - カルボキシレート

実施例 6 1 A を実施例 1 C と同様にして、標記化合物を得た。

【 1 6 8 7 】

H P L C : S u p e l c o C - 1 8 カラム、3 0 分間にわたる 0 . 1 % 水性 T F A : アセトニトリル 0 : 9 0 - 9 0 : 0 の勾配溶離、2 5 4 n m で検出、流速 0 . 8 m l / 分、R T 3 0 . 3 5 分。

30

【 1 6 8 8 】

M S (D C I / N H $_3$) m / e 3 5 4 (M + H) $^{+}$.

【 1 6 8 9 】

【 化 4 6 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.91 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.91 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 9.21 (s, 1H).

40

【 1 6 9 0 】

実施例 3 1 1 B : 7 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェノキシ) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 3 1 1 A を実施例 4 4 の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【 1 6 9 1 】

M S (D C I / N H $_3$) m / e 3 3 9 (M + H) $^{+}$.

【 1 6 9 2 】

【 化 4 6 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.94 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H);

【1693】

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$)

	C	H	N (%)
計算値	56.42	3.28	10.12
実験値	56.31	3.22	10.01

【1694】

実施例 312

7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 311A を実施例 171 と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1695】

MS (DCI/NH_3) m/e 353 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1696】

【化470】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.80 (d, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.04 (br s, 2H).

10

20

【1697】

実施例 313

7-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 311A を実施例 114 の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1698】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間にわたる 0.1% 水性 TFA: アセトニトリル 0:90-90:0 の勾配溶離、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 23.49 分。

【1699】

融点 129~132°C、

MS (DCI/NH_3) m/e 382 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1700】

【化471】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.33 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.82 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.12 (br t, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.81 (br s, 1H).

30

【1701】

実施例 314

7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 314A: メチル 7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

実施例 123A をオキシ塩化リンの代わりにオキシ臭化リンを用いる以外は実施例 1C と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1702】

MS (ESI) m/e 400 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1703】

【化472】

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.91 (s, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

【1704】

実施例 314B: 7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 314A を実施例 44 に従って処理して、標記化合物を得た。

【1705】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間にわたる 0.1% 水性 TFA: アセトニトリル 0:90-90:0 の勾配溶離、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 24.95 分。 10

【1706】

MS (DCI/NH₃) m/e 385 (M+H)⁺。

【1707】

【化473】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H); 8.51 (br s, 1H).

【1708】

実施例 315

20

7-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 314A を実施例 171 の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1709】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間にわたる 0.1% 水性 TFA: アセトニトリル 0:90-90:0 の勾配溶離、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 25.40 分。

【1710】

MS (DCI/NH₃) m/e 397 (M+H)⁺。

【1711】

30

【化474】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H).

【1712】

実施例 316

4-(4-ブロモフェノキシ)-7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 316 を 4-クロロフェノールの代わりに 4-ブロモフェノールを用いる以外は実施例 311 と同様に処理して、標記化合物を得た。 40

【1713】

MS (DCI/NH₃) m/e 383、385 (M+H)⁺。

【1714】

【化475】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.98 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H);

【1715】

元素分析 (C₁₄H₈N₂O₂SBrcI · 0.5H₂O)

	C	H	N (%)
計算値	42.82	2.31	7.10、
実験値	42.62	2.26	6.82。

【1716】

実施例 317

4-(4-ブロモフェノキシ)-7-クロロ-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

4-クロロフェノールの代わりに4-ブロモフェノールを用いる以外は実施例312と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1717】

MS(DCI/NH₃) m/e 397、399 (M+H)⁺。

【1718】

【化476】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.7 Hz), 7.13 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.60 (d, 2H, J=9.2 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.03 (q, 1H, J=4.7 Hz);

【1719】

元素分析 (C₁₅H₁₀N₂O₂SBrc1)

	C	H	N (%)
計算値	45.30	2.53	7.04、
実験値	45.25	2.31	6.86。

【1720】

実施例 318

7-クロロ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例17A及び4-トリフルオロメチルフェノールを実施例311と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1721】

融点 175～176℃、

MS(DCI/NH₃) m/e 373 (M+H)⁺。

【1722】

【化477】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H);

【1723】

元素分析 (C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	48.33	2.16	7.52、
実験値	48.26	2.25	7.40。

【1724】

実施例 319

7-クロロ-N-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例17A及び4-トリフルオロメチルフェノールを実施例312と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1725】

融点 178～179℃、

MS(DCI/NH₃) m/e 387 (M+H)⁺。

【1726】

10

20

30

40

50

【化 4 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.80 (s, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (m, 1H);

【1 7 2 7】

元素分析 (C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₂S)

	C	H	N (%)
計算値	49.68	2.61	7.24、
実験値	49.58	2.54	6.94。

【1 7 2 8】

実施例 3 2 0

7-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

メチルアミンの代わりにアミノエタノールを用いる以外は実施例 3 1 9 の方法に従って、標記化合物を製造した。

【1 7 2 9】

融点 96 ~ 97 °C、

MS (ESI / NH₃) m/e 415 (M+H)⁺。

【1 7 3 0】

【化 4 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.87 (t, 2H, J=4.8 Hz), 6.63 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

【1 7 3 1】

実施例 3 2 1

4-(4-クロロフェノキシ)-N, 7-ジメチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 2 1 A : メチル 4-(4-クロロフェノキシ)-N, 7-ジメチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

実施例 3 1 1 A を 4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の代わりにメチルボロン酸、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの代わりにジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム、DME の代わりに NMP を用いる以外は実施例 9 5 A と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1 7 3 2】

MS (DCI / NH₃) m/e 334 (M+H)⁺。

【1 7 3 3】

【化 4 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.74 (d, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.14, (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

【1 7 3 4】

実施例 3 2 1 B : 4-(4-クロロフェノキシ)-N, 7-ジメチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 2 1 A を実施例 1 7 1 の方法に従って処理して、標記化合物を得た。

【1 7 3 5】

HPLC : Supelco C-18 カラム、30 分間にわたる 0.1 % 水性 TFA : アセトニトリル 0 : 90 - 90 : 0 の勾配溶離、254 nm で検出、流速 0.8 ml / 分、RT 20.70 分。

【1 7 3 6】

MS (DCI / NH₃) m/e 334 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【1737】

【化481】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (d, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 8.04, (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.92 (br s, 1H).

【1738】

実施例322

4-(4-クロロフェノキシ)-7-メトキシチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例322A: 4-(4-クロロフェノキシ)-7-メトキシチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 10

実施例311A (100 mg, 0.28ミリモル)をメタノール中25%ナトリウムメトキシド (10 ml)に溶解し、圧力管において60℃に3日間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに再溶解し、ギ酸を用いて酸性化した。有機層をH₂O及びブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去して、標記化合物 (50 mg, 54%)をオフホワイト色固体として得た。

【1739】

MS (DCI) m/e 336 (M+H)⁺。

【1740】

【化482】

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.18 (s, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

【1741】

実施例322B: 4-(4-クロロフェノキシ)-7-メトキシチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例322A (40 mg, 0.12ミリモル)を実施例92の方法に従って処理して、標記化合物 (23 mg, 0.58ミリモル)を白色固体として得た。

【1742】

融点 > 250℃、

30

MS (DCI/NH₃) m/e 335 (M+H)⁺。

【1743】

【化483】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.08 (s, 3H), 7.01 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

【1744】

実施例323

4-(4-クロロフェノキシ)-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

40

実施例323A: メチル4-(4-クロロフェノキシ)-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

無水酢酸 (20 ml)中に実施例311A (200 mg, 0.597ミリモル)を含む溶液を18時間還流加熱した。反応物を冷却し、氷に注いだ。混合物を1時間攪拌した後、CH₂Cl₂ (100 ml)を添加した。有機抽出物を1N NaOH (10 ml)、H₂O (50 ml)及びブライン (50 ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、回転蒸発させると、粗な褐色残渣が生じた。この残渣を直接DMF (20 ml)及びH₂O (3 ml)に溶解し、K₂CO₃で処理し、60℃に2日間加熱した。反応物を室温まで放冷した後、回転蒸発させた。粗な残渣を10%酢酸エチル/ヘキサン-50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化 50

合物を得た。

【1745】

MS (DCI / NH₃) m/e 336 (M+H)⁺。

【1746】

【化484】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (s, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 11.84 (br s, 1H).

【1747】

実施例 323B: 4-(4-クロロフェノキシ)-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ 10
[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 323A を実施例 44 に従って処理して、標記化合物を得た。

【1748】

HPLC: Supelco C-18 カラム、30 分間にわたる水: アセトニトリル 0: 90-90:0 の勾配溶離、254 nm で検出、流速 0.8 ml/分、RT 18.61 分。

【1749】

融点 > 250 °C、

MS (APCI) m/e 321 (M+H)⁺。

【1750】

【化485】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.04 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H).

20

【1751】

実施例 324

4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチル-7-(メチルアミノ)チエノ [2,3-c]
]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 311A (27 mg, 76 ミリモル) を Barraclough ら (J. Med. Chem., 33, 2231 (1990)) の方法に従って処理して、標記化合物 (12 30
 mg, 収率 45%) を得た。

【1752】

MS (DCI / NH₃) m/e 348 (³⁵Cl) / 350 (³⁷Cl)。

【1753】

【化486】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.98 (d, 3H), 3.16 (d, 3H), 4.65 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

【1754】

実施例 325

N-メチル-4-(4-メチルフェノキシ) [1,3]チアゾロ [5,4-c]ピリジン
-2-カルボキサミド

実施例 142D (10 mg, 33 ミリモル) を実施例 96 の方法に従って処理して、標記化合物 (1.5 mg, 75%) を白色固体として得た。

【1755】

MS (DCI / NH₃) m/e 300 (M+H)⁺、317 (M+NH₃)⁺。

【1756】

【化487】

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 3.07 (d, $J=5.1$ Hz, 3H), 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

【1757】

実施例 327

4-(4-クロロフェノキシ)フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 327A: エチル 4-(4-クロロフェノキシ)フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

窒素雰囲気下 0°C において無水テトラヒドロフラン (25 ml) 中に 4-クロロフェノール (1.08 g, 8.7 mmol) を含む溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド溶液 (1.0 M THF 溶液, 8.7 ml, 8.7 mmol) を滴下した。次いで、反応混合物を攪拌し、 65°C で 2 時間加熱し、 0°C に冷却し、無水テトラヒドロフラン (10 ml) 中の実施例 17A (1.0 g, 5.7 mmol) で処理し、 65°C で 2 時間加熱した。反応物を 0°C に冷却し、エチルグリコレート (1.07 ml, 11.4 mmol) 及び炭酸セシウム (3.0 g, 9.2 mmol) を添加し、混合物を 65°C で 3 時間加熱した。反応物を冷却し、濃縮した後、残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、ブライン (3×50 ml) で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。次いで、酢酸エチルを蒸発させると、油状物が生じた。10% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (0.110 g, 6.1%) をガラス状残渣として得た。

【1758】

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/e \quad 318 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【1759】

【化 488】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.35 (t, 2H, CH_2), 4.4 (q, 3H, CH_3), 7.2 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.5 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)。

【1760】

実施例 327B: 4-(4-クロロフェノキシ)フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸

テトラヒドロフラン (5 ml) 及び水 (5 ml) 中に水酸化リチウム 1 水和物 (0.0113 g, 0.5 mmol) を含む溶液に、実施例 327A (0.1 g, 0.3 mmol) を添加し、混合物を 50°C で 2 時間加熱した。混合物を冷却した後、ギ酸を酸性 (pH ?) になるまで添加した。次いで、混合物を酢酸エチル (50 ml) で抽出し、抽出物をブライン (2×20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、蒸発させた。20% アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (0.710 g, 81.6%) をガラス状残渣として得た。

【1761】

$\text{MS} (\text{DCI} / \text{NH}_3) m/e \quad 290 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【1762】

【化 489】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.4 (br s, 1H), 7.2 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.5 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)。

【1763】

実施例 327C: 4-(4-クロロフェノキシ)フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

DMF (10 ml) 中に実施例 327B (0.15 g, 0.5 mmol) を含む溶液を 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.104 g, 0.66 mmol)、 NH_4Cl (0.0948 g, 0.017 mmol) 及び 4-メチルモルホリン (0.141 g, 50

0.14ミリモル)で処理した。溶液を0℃に冷却し、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.115g, 0.6ミリモル)で処理し、室温に加温し、一晚攪拌し、飽和NaHCO₃に注ぎ、濾過し、ブライン(3×20ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。20%アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(0.030g, 21%)をガラス状残渣として得た。

【1764】

MS(DCI/NH₃) m/e 289 (M+H)⁺。

【1765】

【化490】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.82 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H);

10

【1766】

実施例 328

4-(4-クロロフェノキシ)フロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボチオアミドトルエン(5ml)中に実施例327(0.06g, 0.2ミリモル)を含む溶液にLawesson試薬(0.1g, 0.2ミリモル)を添加した。次いで、反応物を1時間還流した後、冷却し、蒸発し、酢酸エチルに溶解させた。酢酸エチル溶液をブライン(3×15ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。20%アセトン/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(0.022g, 37%)を薄黄色固体として得た。

20

【1767】

MS(DCI/NH₃) m/e 305 (M+H)⁺。

【1768】

【化491】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.95 (b, 2H).

【1769】

実施例 329

4-(2-フェニルエテニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド
実施例 329A: tert-ブチルE-及びZ-4-(2-フェニルエテニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキシレート
 -78℃においてジクロロメタン(2ml)中にベンジルホスホン酸ジエチル(0.08ml, 0.38ミリモル)を含む溶液を攪拌し、この溶液にカリウムビス(トリメチルシリル)アミドの0.5Mトルエン溶液(0.84ml, 0.42ミリモル)を滴下した。45分後、ジクロロメタン(3ml)中に実施例237E(0.10g, 0.38ミリモル)を含む溶液をゆっくり添加し、反応物を1時間攪拌した。浴を外し、反応物を20分間攪拌した。反応物を希NaHCO₃水溶液でクエンチした。水性相をジクロロメタン(2×25ml)及び酢酸エチル(2×25ml)で抽出した。すべての有機相を合わせ、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮すると、着色油状物が生じた。残渣をEtOAc/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。立体異性体の混合物をデシケーターにおいて乾燥して、固体(0.07g, 55%)を得た。

40

【1770】

MS(APCI) m/e 338 (M+H)⁺。

【1771】

実施例 329B: E-4-(2-フェニルエテニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

50

実施例 3 2 9 A (0.07 g, 0.21 ミリモル) を 10% H_2SO_4 / MeOH 溶液 (10 ml) に溶解した。溶液を 6 時間還流加熱した後、室温で 16 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した後、飽和 NaHCO_3 (50 ml) で塩基性とした。水性相をジクロロメタン (2 × 50 ml) で抽出し、有機抽出物を合わせた。有機相を希ブライン溶液 (100 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮すると、着色残渣が生じた。この残渣をメタノール (8 ml) 及びクロロホルム (1 ml) に溶解した。アンモニアガスバルーンを適用し、反応物を 35 °C に 24 時間加熱した。反応物を濃縮し、残渣を 25 – 65% アセトニトリル / 水 + 0.1% TFA の勾配で HPLC により 40 分間精製した。生成物を飽和 NaHCO_3 で中和して、標記化合物 (27 mg, 46%) と更に対応する Z 異性体 (14 mg, 24%) を得た。

10

【1772】

融点 257 ~ 258 °C、

MS (DCI / NH_3) m/e 281 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1773】

【化492】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H);

【1774】

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

	C	H	N (%)
計算値	67.68	4.40	9.87、
実験値	67.47	4.18	9.84。

【1775】

実施例 330

4 – (4 – クロロフェニル) チエノ [2, 3 – c] ピリジン – 2 – カルボキサミド

実施例 330 A : 4 – (4 – クロロフェニル) チエノ [2, 3 – c] ピリジン – 2 – カルボキシレート

4 – (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の代わりに 4 – クロロフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 95 A と同様にして、標記化合物 (160 mg, 53%) を得た。

30

【1776】

MS (APCI) m/e 304 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1777】

【化493】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.92 (s, 3H), 7.69 (m, 4H), 8.30 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

【1778】

実施例 330 B : 4 – (4 – クロロフェニル) チエノ [2, 3 – c] ピリジン – 2 – カルボキサミド

40

実施例 330 A を実施例 44 と同様にして、標記化合物 (60 mg, 60%) を得た。

【1779】

MS (APCI) m/e 289 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1780】

【化494】

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J=8Hz, 2H), 7.69 (d, J=8Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

50

【 1 7 8 1 】

実施例 3 3 1

4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3- c] ピリジン- 2- カルボキサミド

実施例 3 3 1 A : 4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3- c] ピリジン- 2- カルボキシレート

4- (トリフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに4- (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を用いる以外は実施例 9 5 Aと同様にして、標記化合物 (1 0 0 m g , 3 0 %) を得た。

【 1 7 8 2 】

M S (A P C I) m / e 3 3 8 (M + H) ⁺ 。

【 1 7 8 3 】

【 化 4 9 5 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.81-7.93 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

10

【 1 7 8 4 】

実施例 3 3 1 B : 4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] チエノ [2, 3- c] ピリジン- 2- カルボキサミド

実施例 3 3 1 Aを実施例 4 4と同様に処理して、標記化合物 (9 0 m g , 9 4 %) を得た 20

【 1 7 8 5 】

M S (A P C I) m / e 3 2 3 (M + H) ⁺ 。

【 1 7 8 6 】

【 化 4 9 6 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.90-7.97 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

【 1 7 8 7 】

実施例 3 3 2

4- (3- クロロフェニル) チエノ [2, 3- c] ピリジン- 2- カルボキサミド

実施例 3 3 2 A : 4- (3- クロロフェニル) チエノ [2, 3- c] ピリジン- 2- カルボキシレート

4- クロロフェニルボロン酸の代わりに3- クロロフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 9 5 Aと同様にして、標記化合物 (1 3 0 m g , 4 3 %) を得た。

【 1 7 8 8 】

M S (A P C I) m / e 3 0 4 (M + H) ⁺ 。

【 1 7 8 9 】

【 化 4 9 7 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

30

40

【 1 7 9 0 】

実施例 3 3 2 B : 4- (3- クロロフェニル) チエノ [2, 3- c] ピリジン- 2- カルボキサミド

実施例 3 3 2 Aを実施例 4 0と同様に処理して、標記化合物 (8 2 m g , 8 6 %) を得た。

【 1 7 9 1 】

M S (A P C I) m / e 2 8 8 (M + H) ⁺ 。

【 1 7 9 2 】

50

【化 4 9 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.62 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

【1 7 9 3】

実施例 3 3 3

4- (4-ブロモフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 3 3 A : 4- (4-ブロモフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

4- (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の代わりに 4-ブロモフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 9 5 A と同様にして、標記化合物 (1 4 8 m g, 4 2 %) を得た。 10

【1 7 9 4】

MS (APCI) m/e 305 (M+H)⁺。

【1 7 9 5】

【化 4 9 9】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 (s, 3H), 7.61 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

【1 7 9 6】

実施例 3 3 3 B : 4- (4-ブロモフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 20

実施例 3 3 3 A を実施例 4 4 と同様にして、標記化合物 (1 1 8 m g, 8 8 %) を得た。

【1 7 9 7】

MS (APCI) m/e 333、335 (1:1) (M+H)⁺。

【1 7 9 8】

【化 5 0 0】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

【1 7 9 9】

実施例 3 3 4

4- (3-アミノフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 3 4 A : 4- (3-アミノフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

4- (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の代わりに 3-アミノフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 9 5 A と同様にして、標記化合物 (9 0 m g, 3 2 %) を得た。

【1 8 0 0】

MS (APCI) m/e 285 (M+H)⁺。

【1 8 0 1】

【化 5 0 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.67-6.76 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.5Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

【1 8 0 2】

実施例 3 3 4 B : 4- (3-アミノフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 3 4 A を実施例 4 4 と同様にして、標記化合物 (8 3 m g, 9 8 %) を得た。

【1 8 0 3】

MS (APCI) m/e 270 (M+H)⁺。

【1 8 0 4】

30

40

50

【化 5 0 2】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.30 (s, 2H), 6.67-6.82 (m, 3H), 7.22 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

【1 8 0 5】

実施例 3 3 5

4- (3, 5-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 3 5 A: 4- (3, 5-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

4- (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の代わりに 3, 5-ジクロロフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 9 5 A と同様にして、標記化合物 (9 0 m g, 2 7 %) を得た。

【1 8 0 6】

MS (APCI) m/e 338 (M+H)⁺。

【1 8 0 7】

実施例 3 3 5 B: 4- (3, 5-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 3 5 A を実施例 4 4 と同様にして、標記化合物 (2 1 m g, 2 4 %) を得た。

【1 8 0 8】

MS (APCI) m/e 323 (M+H)⁺。

【1 8 0 9】

【化 5 0 3】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (d, J=2.25Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

【1 8 1 0】

実施例 3 3 6

4- (2, 4-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 3 6 A: 4- (2, 4-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート

4- (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の代わりに 2, 4-ジクロロフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 9 5 A と同様にして、標記化合物 (1 0 0 m g, 3 0 %) を得た。

【1 8 1 1】

MS (APCI) m/e 338 (M+H)⁺。

【1 8 1 2】

【化 5 0 4】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.38 (s, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.25Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.25Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

【1 8 1 3】

実施例 3 3 6 B: 4- (2, 4-ジクロロフェニル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 3 3 6 A を実施例 4 4 と同様にして、標記化合物を得た。

【1 8 1 4】

【化 5 0 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.81 (br.s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.37 (br.s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

【1 8 1 5】

実施例 3 3 74 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド実施例 3 3 7 A : 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の代わりに 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 9 5 A と同様にして、標記化合物 (1 3 0 m g , 3 9 %) を得た。

【 1 8 1 6 】

M S (A P C I) m / e 3 3 8 (M + H) ⁺ 。

【 1 8 1 7 】

【 化 5 0 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.94 (s, 3H), 7.67-7.76 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, J=2.25Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

10

【 1 8 1 8 】

実施例 3 3 7 B : 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 3 3 7 A を実施例 4 4 と同様にして、標記化合物 (4 4 m g , 4 6 %) を得た。

【 1 8 1 9 】

M S (A P C I) m / e 3 2 3 (M + H) ⁺ 。

【 1 8 2 0 】

【 化 5 0 7 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65-7.68 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.96 (d, J=2.25Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

20

【 1 8 2 1 】

実施例 3 3 84 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド実施例 3 3 8 A : 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート

4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の代わりに 2 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 9 5 A と同様にして、標記化合物 (1 3 0 m g , 4 2 %) を得た。

【 1 8 2 2 】

M S (A P C I) m / e 3 0 6 (M + H) ⁺ 。

【 1 8 2 3 】

【 化 5 0 8 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.81 (d, J=3Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

40

【 1 8 2 4 】

実施例 3 3 8 B : 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 3 3 8 A を実施例 4 4 と同様にして、標記化合物を得た。

【 1 8 2 5 】

M S (A P C I) m / e 2 9 1 (M + H) ⁺ 。

【 1 8 2 6 】

【 化 5 0 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

【1827】

実施例 339

4-〔4-フルオロフェニル〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 339A: 4-(4-フルオロフェニル)チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキシレート

4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の代わりに4-フルオロフェニルボロン酸を用いる以外は実施例 95Aと同様にして、標記化合物 (100 mg, 35%)を得た。 10

【1828】

MS (APCI) m/e 288 ($M+H$) $^+$ 。

【1829】

【化510】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.89 (s, 3H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.78 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

【1830】

実施例 339B: 4-(4-フルオロフェニル)チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド 20

実施例 339Aを実施例 44と同様に処理して、標記化合物を得た。

【1831】

MS (APCI) m/e 273 ($M+H$) $^+$ 。

【1832】

【化511】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40-7.50 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

【1833】

実施例 340 30

5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 340A: 2, 3, 5-トリクロロ-4-ホルミルピリジン

窒素下-78°Cにおいて乾燥THF (10 ml)中にリチウムジイソプロピルアミド (7.3 ml, シクロヘキサン中1.5 M, 11ミリモル)を含む溶液をTHF (20 ml)中で2, 3, 5-トリクロロピリジン (2 g, 11ミリモル)を用いて30分間処理し、更に30分間攪拌した後、THF (14 ml)中のギ酸メチル (1.4 ml, 1.3 g, 22ミリモル)を褐色溶液に15分間かけてゆっくり添加し、室温までゆっくり加温し、一晚攪拌した。生じた暗褐色溶液を氷及び飽和NaHCO₃に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。褐色油状物を20-33%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (1.7 g, 74%)を得た。 40

【1834】

MS (APCI-NH₃) m/e 211 ($M+H$) $^+$ 。229 ($M+NH_4$) $^+$ 。

【1835】

【化512】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

【1836】

実施例 340B: 2-クロロ-3, 5-ビス(4-ブロモフェノキシ)-4-ピリジンカ 50

ルボキサルデヒド

0℃においてTHF（4ml）中に4-ブロモフェノール（1.04g, 6ミリモル）を含む溶液にシリンジを介してカリウムt-ブトキシド（4ml, THF中1M, 4ミリモル）を滴下して処理し、室温まで加温し、1時間攪拌し、0℃に冷却し、THF（2ml）中の実施例340A（390mg, 2ミリモル）を添加し、反応物を60℃に2時間加熱した後、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOH及びブラインで洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮した。褐色残渣を1-2%メタノール／ジクロロメタン、次に5-20%酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに2回かけて、標的化合物（235mg, 24%）を得た。

【1837】

MS (APCI-NH₃) m/e 483 (M-H)⁺, 517 (M+Cl)⁻。

【1838】

【化513】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (m, 2H).

【1839】

実施例340C：メチル5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート

THF（2ml）中に実施例340B（227mg, 0.47ミリモル）を含む溶液をメチルチオグリコレート（50μl, 0.52ミリモル）及び粉末状Cs₂CO₃（179mg, 0.55ミリモル）を用いて順次処理し、室温で21時間攪拌し、60℃に15分間加熱した後、室温まで放冷した。反応物を酢酸エチル及び蒸留水で希釈し、1M K₂CO₃及びブラインで洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濃縮した。残渣を5-20%酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけた後、30-90% CH₃CN/H₂O+0.1% TFAの勾配溶離でHPLC（C-18）により精製して、標記化合物（6mg, 3%）を得た。

【1840】

MS (APCI-NH₃) m/e 400 (M+H)⁺。

【1841】

【化514】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 3.90 (s, 3H).

【1842】

実施例340D：5-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

圧力管においてメタノール（1ml）及びジクロロメタン（1ml）中に実施例340C（5mg, 0.013ミリモル）を含む溶液を2M メタノール性アンモニア（3ml, 6ミリモル）で処理し、60℃に4時間加熱し、室温まで放冷し、濃縮した。残渣を95:5 ジクロロメタン／メタノールを用いてシリカプラグを介して濾過し、濃縮した後、20-75% CH₃CN/H₂O+0.1% TFAを用いる逆相HPLC（C-18）により精製して、標記化合物（4.2mg, 84%）を得た。

【1843】

HPLC（C-18, 4.6×250mm）、0.8ml/分、λ=254nm、CH₃CN:H₂O+0.1% TFA 0-90%、RT 23.3分（98.52%面積）。

【1844】

MS (APCI-NH₃) m/e 385 (M+H)⁺。

【1845】

10

20

30

40

50

【化 5 1 5】

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 6.83 (d, 2H).

【 1 8 4 6 】

上記記載は単に例示であって、本発明を開示されている化合物に限定するものではない。
当業者に自明の変更及び変化は請求の範囲で規定される本発明の範囲及び趣旨の範囲内である。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 December 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/75145 A1(51) International Patent Classification: C07D 495/04,
A61K 33/505, 31/415, 31/425, 31/44, 31/50, C07D
495/04, 513/04, 471/04, 491/04 // (C07D 495/04, 333/00,
239/00) (C07D 495/04, 333/00, 221/00)Meena, V.; Tower 3, 605 West Madison Street, #3703,
Chicago, IL 60661 (US). STAEGER, Michael, A.; 4919
S. 35th Street, Greenfield, WI 53221 (US). STEWART,
Andrew, O.; 1289 Thornbury Lane, Libertyville, IL 60048
(US). STOUT, David, M.; 416 Elm Drive, Libertyville,
IL 60048 (US). ZHU, Gui-Dong; 1395 Almaden Lane,
Gurnee, IL 60030 (US).

(21) International Application Number: PCT/US99/14596

(22) International Filing Date: 28 June 1999 (28.06.1999)

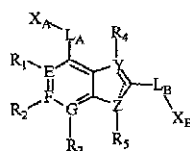
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
Not furnished 3 June 1999 (03.06.1999) US(71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US];
CHAD-0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott
Park, IL 60064-6050 (US).(74) Agents: STRODE, Janelle, D. et al.; Abbott Laboratories,
Chad 0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park,
IL 60064-6050 (US).(81) Designated States (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).Published:
— With international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CELL ADHESION-INHIBITING ANTIINFLAMMATORY COMPOUNDS

WO 00/75145 A1



WO 00/75145

PCT/US99/14596

CELL ADHESION-INHIBITING ANTIINFLAMMATORY COMPOUNDS5 Technical Field

The present invention relates to compounds that are useful for treating inflammatory diseases, to pharmaceutical compositions comprising these compounds, and to methods of inhibiting inflammation in a mammal.

10 Background of The Invention

Inflammation results from a cascade of events that includes vasodilation accompanied by increased vascular permeability and exudation of fluid and plasma proteins. This disruption of vascular integrity precedes or coincides with an infiltration of inflammatory cells. Inflammatory mediators generated at the site of the initial lesion serve to recruit inflammatory cells to the site of injury. These mediators (chemokines such as IL-8, MCP-1, MIP-1, and RANTES, complement fragments and lipid mediators) have chemotactic activity for leukocytes and attract the inflammatory cells to the inflamed lesion. These chemotactic mediators which cause circulating leukocytes to localize at the site of inflammation require the cells to cross the vascular endothelium at a precise location. This leukocyte recruitment is accomplished by a process called cell adhesion.

Cell adhesion occurs through a coordinately regulated series of steps that allow the leukocytes to first adhere to a specific region of the vascular endothelium and then cross the endothelial barrier to migrate to the inflamed tissue (Springer, T.A., 1994, Traffic Signals for Lymphocyte Recirculation and Leukocyte Emigration: The Multistep

25 Paradigm, Cell 76: 301-314; Lawrence, M.B., and Springer, T.A., 1991, Leukocytes' Roll on a Selectin at Physiologic Flow Rates: Distinction from and Prerequisite for Adhesion Through Integrins, Cell 65: 859-873; von Adrian, U., Chambers, J.D., McEnvoy, L.M., Bargatze, R.F., Arfors, K.E., and Butcher, E.C., 1991, Two-Step Model of Leukocyte-Endothelial Cell Interactions in Inflammation, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 7538-7542; and Ley, K., Gachtgens, P., Fennie, C., Singer, M.S., Lasky, L.H. and Rosen, S.D., 1991, Lectin-Like Cell Adhesion Molecule 1 Mediates Rolling in Mesenteric Venules in vivo, Blood 77: 2553-2555). These steps are mediated by families of adhesion molecules such as integrin, Ig supergene family members, and selectins which are expressed on the surface of the circulating leukocytes and on the vascular endothelial cells.

30 The first step consists of leukocyte rolling along the vascular endothelial cell lining in the

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

region of inflammation. The rolling step is mediated by an interaction between leukocyte surface oligosaccharides (such as Sialylated Lewis-X antigen (Slex)) and a selectin molecule expressed on the surface of the endothelial cell in the region of inflammation. The selectin molecule is not normally expressed on the surface of endothelial cells but rather is induced by the action of inflammatory mediators such as TNF- α and interleukin-1. Rolling decreases the velocity of the circulating leukocyte in the region of inflammation and allows the cells to more firmly adhere to the endothelial cell. The firm adhesion is accomplished by the interaction of integrin molecules that are present on the surface of the rolling leukocytes and their counter-receptors-the Ig superfamily molecules-on the surface of the endothelial cell. The Ig superfamily molecules or CAMs (Cell Adhesion Molecules) are either not expressed or are expressed at low levels on normal vascular endothelial cells. The CAM's, like the selectins, are induced by the action of inflammatory mediators like TNF-alpha and IL-1. The final event in the adhesion process is the extravasation of the leukocyte through the endothelial cell barrier and the migration of the leukocyte along the chemotactic gradient to the site of inflammation. This transmigration is mediated by the conversion of the leukocyte integrin from a low avidity state to a high avidity state. The adhesion process relies on the induced expression of selectins and CAM's on the surface of vascular endothelial cells to mediate the rolling and firm adhesion of leukocytes to the vascular endothelium.

The induced expression of e-selectin and CAM's is mediated by the transcription factor NFkB. NFkB is a family of dimeric transcription factors made from monomers containing the 300 amino acid Rel domain. These factors can bind to DNA, interact with each other and bind to an inhibitor molecule termed IkB (Verma, I.M., Stevenson, J.K., Schwarz, E.M., Antwerp, D.V., and Miyamoto, S, 1995, Rel/NFkB/IkB family: Intimate Tales of Association and Dissociation, *Genes Dev.* 9: 2723-2735; and Baldwin, A.S. 1996, The NFkB and IkB proteins: New Discoveries and Insights, *Annu. Rev. Immunol.* 14: 649-681). NFkB is found in the cytoplasm complexed with IkB. Activation of NFkB occurs in response to inflammatory mediators such as TNF- α , IL-1, and lipopolysaccharide. Activation of NFkB requires phosphorylation of IkB followed by ubiquitinylation of the IkB molecule and subsequent degradation by proteasomes. Release of NFkB from association with IkB results in translocation of the dimer to the nucleus where it can associate with specific DNA sequences. The e-selectin gene and CAM's contain NFkB-recognition sequences upstream from their coding regions. The DNA-bound NFkB acting with other proteins in the transcription complex directs the expression of the e-selectin and CAM genes among others controlled by this transcription factor.

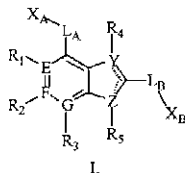
WO 00/75145

PCT/US99/14596

The present invention discloses compounds that inhibit the expression of e-selectin and ICAM-1 relative to VCAM-1. These compounds are useful for the treatment or prophylaxis of diseases caused by expression of adhesion molecules. These diseases include those in which leukocyte trafficking plays a role, notably acute and chronic inflammatory diseases, autoimmune diseases, tumor metastasis, allograft rejection, and reperfusion injury.

Summary of The Invention

In one embodiment of the present invention are disclosed compounds represented by structural Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, where the symbol --- represents a single bond or a double bond, provided that when one bond is a double bond, the adjacent bond is a single bond;

E, F, and G are independently selected from

- (1) carbon,
 - (2) nitrogen, and
 - (3) $\text{N}^+\text{-O}^-$,
- provided that at least one of E, F or G is nitrogen or $\text{N}^+\text{-O}^-$, and further provided that at least one of E, F or G is carbon;

Y and Z are independently selected from

- (1) carbon,
 - (2) nitrogen,
 - (3) oxygen, and
 - (4) $\text{S}(\text{O})_t$, where t is an integer 0-2,
- provided that at least one of Y or Z is other than carbon;

L_A is selected from

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- (1) a covalent bond,
 (2) -O-,
 (3) -S(O)_r-,
 (4) -NR₆- where R₆ is selected from
- 5 (a) hydrogen,
 (b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from,
 (i) aryl and
 (ii) cycloalkyl of three to ten carbons,
 10 (c) alkanoyl where the alkyl part is of one to ten carbons, and
 (d) cycloalkyl of three to ten carbons,
 (5) -C(W)- where W is selected from
 (a) O and
 (b) S, and
 15 (6) akenylene;

X_A is selected from

- (1) halo,
 (2) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
- 20 (a) oxo,
 (b) cycloalkyl of three to ten carbons,
 (c) -CO₂R₇ where R₇ is selected from
 (i) hydrogen and
 25 (ii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, or 2 substituents independently selected from
 aryl and
 cycloalkyl of three to ten carbons,
 (d) -NR₈R₉ where R₈ and R₉ are independently selected from
- 30 (i) hydrogen,
 (ii) alkyl of one to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
 -OH,
 aryl,
 35 heterocycle,
 cycloalkyl of three to ten carbons, and

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- NR_AR_B where R_A and R_B are independently selected from
hydrogen and
alkyl of one to six carbons optionally substituted with
1 or 2 substituents selected from -OH,
- 5 (iii) alkanoyl where the alkyl part is of one to ten carbons,
(iv) cycloalkyl of three to ten carbons,
(v) alkoxy,
(vi) heterocycle, and
(vii) aryl,
- 10 where (vi) and (vii) are substituted with 1 or 2 substituents independently
selected from
alkyl of one to six carbons and
halo,
- (e) -C(W)R₁₀ where W is previously defined and R₁₀ is selected from
- 15 (i) hydrogen,
(ii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, or 2
substituents independently selected from
aryl and
cycloalkyl of three to ten carbons,
- 20 (iii) -NR₆R₉, and
(iv) -OR₉,
- (f) -OH,
(g) aryl, and
(h) heterocycle,
- 25 where (g) and (h) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents
independently selected from
(i) alkyl of one to twenty carbons,
(ii) -NR₆R₉,
(iii) alkoxy of one to ten carbons,
- 30 (iv) thioalkoxy of one to ten carbons,
(v) halo,
(vi) perfluoroalkyl of one to three carbons,
(vii) alkenyl of two to ten carbons,
(viii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2
- 35 substituents independently selected from
alkoxy of one to ten carbons and

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- OH,
- (ix) $-\text{CO}_2\text{R}_7$,
 - (x) aryl, and
 - (xi) $-\text{CHO}$,
- 5 (3) cycloalkyl of three to ten carbons,
 (4) aryl,
 (5) heterocycle
- where (4) and (5) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from
- 10 (a) alkyl of one to twenty carbons,
 (b) alkyl of one to ten carbons substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
- (i) $-\text{OR}_{11}$ where R_{11} is selected from
 - hydrogen,
 - 15 $-\text{C}(\text{W})\text{R}_{12}$ where R_{12} is selected from
 - alkyl of one to ten carbons,
 - cycloalkyl of three to ten carbons,
 - aryl, and
 - heterocycle, and
 - 20 heterocycle optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents independently selected from
 - OH and
 - alkyl of one to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from -OH,
- 25 (ii) alkoxy of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
 - alkoxy and
 - alkoxyalkoxy,
- (iii) spiroalkyl of three to ten carbons, and
 - (iv) halo,
- 30 (c) alkoxy of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
 - (i) alkoxy, and
 - (ii) alkoxyalkoxy,
- 35 (d) thioalkoxy of one to ten carbons,
 (e) halo,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- (f) perfluoroalkyl of one to three carbons,
 (g) alkenyl of two to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
 (i) $-C(W)R_{10}$ and
 5 (ii) $-C(W)R_{12}$,
 (h) $-CO_2R_{11}$,
 (i) $-NR_8R_9$,
 (j) aryl,
 (k) $-C(W)R_{12}$,
 10 (l) $-CHO$,
 (m) $-C(O)NR_8R_9$,
 (n) $-CN$,
 (o) heterocycle optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
 15 (i) alkyl of one to ten carbons and
 (ii) perfluoroalkyl of one to three carbons,
 (p) $-C(W)R_{10}$,
 (q) ethylenedioxy, and
 (r) $-OCF_3$,
 20 (6) $-OR_7$,
 (7) hydrogen, and
 (8) $-NR_8R_9$;
 L_8 is selected from
 25 (1) a covalent bond,
 (2) $-O-$,
 (3) $-S(O)_1-$,
 (4) $-NR_4-$,
 (5) $-C(W)-$, and
 30 (6) $-C(-NR_{13})-$ where R_{13} is selected from
 (a) hydrogen,
 (b) $-NO_2$,
 (c) $-CN$, and
 (d) $-OR_{14}$ where R_{14} is selected from
 35 (i) hydrogen,
 (ii) aryl, and

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- (iii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
 aryl and
 $-C(O)R_{15}$ where R_{15} is selected from
- 5 hydrogen,
 -OH,
 alkoxy, and
 $NR_A R_B$;
- 10 X_B is selected from
- (1) hydrogen,
 (2) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
- 15 (a) $-CO_2R_{17}$,
 (b) $-NR_A R_B$,
 (c) $-C(W)NR_A R_B$,
 (d) heterocycle,
 (e) aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
- 20 (i) alkyl of one to ten carbons,
 (ii) $-NO_2$, and
 (iii) $-NR_A R_B$,
 (f) $-OR_{16}$ where R_{16} is selected from
- 25 (i) hydrogen and
 (ii) $-C(W)NR_A R_B$, and
 (g) $-NR_A C(W)NR_B R_{17}$,
- (3) alkenyl of two to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
- 30 (a) $-C(W)NR_A R_B$,
 (b) $-CO_2R_{17}$, and
 (c) heterocycle,
- (4) $-NR_{17}R_{18}$ where R_{17} and R_{18} are independently selected from
- 35 (a) hydrogen,
 (b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
- (i) -OH,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- (ii) $-C(W)R_{10}$,
 (iii) $-NR_A C(=NR_{13})NR_B R_{19}$ where R_A , R_B , and R_{13} are previously defined and R_{19} is selected from
 5 hydrogen,
 alkyl of one to ten carbons, and
 $-NO_2$,
 (iv) heterocycle,
 (v) aryl,
 (vi) halo, and
 10 (vii) $-NR_A R_{20}$,
 (c) alkoxy,
 (d) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
 (i) halo,
 15 (ii) alkyl of one to ten carbons,
 (iii) alkoxy of one to ten carbons, and
 (iv) perfluoroalkyl of one to three carbons,
 (e) heterocycle,
 (f) $-NR_A R_{20}$,
 20 (g) $-C(O)R_{20}$ where R_{20} is selected from
 (i) hydrogen,
 (ii) alkyl of one to ten carbons,
 (iii) $-OR_{13}$, and
 (iv) $-NR_A R_{20}$,
 25 (h) cycloalkyl of three to ten carbons, and
 (i) $-OH$,
 (5) alkoxy,
 (6) $-OH$,
 (7) $-NR_A C(=NR_{13})NR_B R_{19}$,
 30 (8) $-C(W)NR_A R_{20}$,
 (9) aryl,
 (10) heterocycle,
 where (9) and (10) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from
 35 (a) halo,
 (b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- independently selected from
- (i) halo,
 - (ii) alkoxy of one to ten carbons,
 - (iii) $-NR_A R_B$,
 - 5 (iv) $-OH$,
 - (v) $-CO_2 R_z$,
 - (vi) $-C(W)NR_A R_B$, and
 - (vii) aryl,
 - (c) $-NR_A R_B$,
 - 10 (d) alkoxy of one to ten carbons,
 - (e) thioalkoxy of one to ten carbons,
 - (f) perfluoroalkyl of one to three carbons,
 - (g) $-OH$,
 - (h) $-C(W)NR_A R_B$,
 - 15 (i) $-CO_2 R_z$,
 - (j) $-NR_A C(W)OR_{21}$ where R_A is previously defined and R_{21} is selected from
 - (i) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from
 - aryl and
 - 20 cycloalkyl of three to ten carbons,
 - (ii) aryl, and
 - (iii) cycloalkyl of three to ten carbons,
 - (k) alkenyl of two to ten carbons,
 - (l) heterocycle,
 - 25 (m) aryl, and
 - (n) $-NO_2$,
 - (11) $-CN$,
 - (12) $-CHO$,
 - (13) halo, and
 - 30 (14) $-B(OR_A)(OR_B)$;

provided that when R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are hydrogen or absent, $-L_A-$ is a covalent bond, and $-L_B-$ is a covalent bond, then one of X_A or X_B is other than hydrogen; and

- 35 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are absent or independently selected from
- (1) hydrogen,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- (2) alkyl of one to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
- (a) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{12}$, where R_{12} is selected from
- (i) alkyl,
 - (ii) alkoxy, and
 - (iii) NR_AR_B ,
- (b) alkoxy,
- (c) $-\text{OH}$,
- (d) $-\text{NR}_A\text{R}_B$,
- (e) heterocycle, and
- (f) aryl,
- (3) $-\text{CO}_2\text{R}_7$,
- (4) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_A\text{R}_B$,
- (5) $-\text{SR}_{23}$ where R_{23} is selected from
- (a) hydrogen,
 - (b) alkyl of one to six carbons,
 - (c) aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from
 - (i) alkyl of one to six carbons and
 - (ii) halo,
- (6) $-\text{NR}_A\text{R}_B$,
- (7) halo,
- (8) alkoxy,
- (9) perfluoroalkyl of one to three carbons,
- (10) $-\text{OH}$, and
- (11) heterocycle,
- provided that when E, F, and Y are carbon, G is nitrogen, Z is sulfur, $-\text{L}_A$ is a covalent bond, and X_A is halo, R_1 is other than $-\text{CO}_2\text{R}_7$.
- In another embodiment of the invention are disclosed methods of treating diseases comprising administering an effective amount of a compound having Formula I.
- In yet another embodiment of the invention are disclosed pharmaceutical compositions containing compounds of Formula I.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Detailed Description of The InventionDefinition of Terms

The term "alkanoyl" as used herein refers to an alkyl group attached to the parent molecular group through a carbonyl group.

- 5 The term "alkenyl" as used herein refers to a monovalent straight or branched chain group of 2-12 carbon atoms containing at least one carbon-carbon double bond derived from an alkene by the removal of one hydrogen atom.

- The term "alkenylene" as used herein refers to a divalent straight or branched chain group of 2-10 carbon atoms containing a carbon-carbon double bond derived from an alkene by the removal of two hydrogen atoms.

- 10 The term "alkoxy" as used herein refers to an alkyl group attached to the parent molecular group through an oxygen atom.

The term "alkoxyalkoxy" as used herein refers to an alkoxy group attached to the parent molecular group through another alkoxy group.

- 15 The term "alkoxycarbonyloxy," as used herein, refers to an alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyloxy group, as defined herein.

- The term "alkoxycarbonyloxymethylene," as used herein, refers to an alkoxycarbonyloxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a methylene group, as defined herein.

The term "alkyl" as used herein refers to a saturated straight or branched chain group of 1-20 carbon atoms derived from an alkane by the removal of one hydrogen atom.

The term "alkylcarbonyl," as used herein, refers to an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

- 25 The term "alkylcarbonyloxy," as used herein, refers to an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyloxy group, as defined herein.

- The term "alkylcarbonyloxymethylene," as used herein, refers to an alkylcarbonyloxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a methylene group, as defined herein.

The term "alkylene," denotes a divalent group derived from a straight or branched chain hydrocarbon of from 1 to 10 carbon atoms. Representative examples of alkylene include, but are not limited to, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and the like.

- 35 The term "amino," as used herein, refers to a $-\text{NR}_{80}\text{R}_{81}$ group, where R_{80} and R_{81} are independently selected from hydrogen and alkyl.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

The term "aminocarbonyl," as used herein, refers to an amino group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein.

5 The term "aminocarbonyloxy," as used herein, refers to an aminocarbonyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxy group, as defined herein.

The term "aminocarbonyloxymethylene," as used herein, refers to an aminocarbonyloxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a methylene group, as defined herein.

10 The term "aryl" refers to a mono- or bicyclic carbocyclic ring system having one or two aromatic rings. The aryl group can also be fused to a cyclohexane, cyclohexene, cyclopentane or cyclopentene ring. The aryl groups of this invention can be optionally substituted.

The term "carbonyl," as used herein, refers to a -C(O)- group.

15 The term "carbonyloxy," as used herein, refers to a carbonyl group as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxy group, as defined herein.

The term "cycloalkyl" as used herein refers to a monovalent saturated cyclic hydrocarbon group of 3-12 carbons derived from a cycloalkane by the removal of a single hydrogen atom.

20 The term "ethylenedioxy," as used herein, refers to a -O(CH₂)₂O- group wherein the oxygen atoms of the ethylenedioxy group are attached to the parent molecular moiety through one carbon atom forming a 5 membered ring or the oxygen atoms of the ethylenedioxy group are attached to the parent molecular moiety through two adjacent carbon atoms forming a six membered ring.

25 The terms "halo" or "halogen" as used herein refers to F, Cl, Br, or I.

The term "heterocycle" represents a represents a 4-, 5-, 6- or 7-membered ring containing one, two or three heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. The 4- and 5-membered rings have zero to two double bonds and the 6- and 7-membered rings have zero to three double bonds. The term

30 "heterocycle" also includes bicyclic, tricyclic and tetracyclic groups in which any of the above heterocyclic rings is fused to one or two rings independently selected from an aryl ring, a cyclohexane ring, a cyclohexene ring, a cyclopentane ring, a cyclopentene ring or another monocyclic heterocyclic ring. Heterocycles include acridinyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzothieryl, benzoxazolyl, biotinyl, cinnolyl, dihydrofuryl, dihydroindolyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dithiazolyl, furyl, homopiperidinyl, imidazolidinyl, imidazolyl, indolyl, isoquinolyl, isothiazolidinyl,

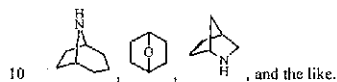
35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- isothiazolyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinolinyl, quinoxaloyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholinyl, triazolyl, and the like.

Heterocyclics also include bridged bicyclic groups where a monocyclic heterocyclic group is bridged by an alkylene group such as



Heterocyclics also include compounds of the formula



where X* is selected from -CH₂-, -CH₂O- and -O-, and Y* is selected from -C(O)- and -(C(R'))₂v-, where R' is hydrogen or alkyl of one to four carbons, and v is 1-3. These heterocycles include 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, and the like. The

- 15 heterocycle groups of this invention can be optionally substituted.

The term "oxo," as used herein, refers to =O.

The term "oxy," as used herein, refers to -O-.

The term "methylene," as used herein, refers to a -CH₂- group.

The term "perfluoroalkyl" as used herein refers to an alkyl group in which all of

- 20 the hydrogen atoms have been replaced by fluoride atoms.

The term "phenyl" as used herein refers to a monocyclic carbocyclic ring system having one aromatic ring. The aryl group can also be fused to a cyclohexane or cyclopentane ring. The phenyl groups of this invention can be optionally substituted.

- 25 The term "pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein represents those prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals with undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention.

- 30 The term "prodrug," as used herein, represents compounds which are rapidly transformed in vivo to the parent compound of the above formula, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

5 The term "spiroalkyl" as used herein refers to an alkylene group wherein two carbon atoms of the alkylene group are attached to one carbon atom of the parent molecular group thereby forming a carbocyclic ring of three to eleven carbon atoms.

The term "tautomer" as used herein refers to a proton shift from one atom of a molecule to another atom of the same molecule wherein two or more structurally distinct compounds are in equilibrium with each other.

10 The term "thioalkoxy" as used herein refers to an alkyl group attached to the parent molecular group through a sulfur atom.

Compounds of the present invention can exist as stereoisomers wherein asymmetric or chiral centers are present. These compounds are designated by the symbols "R" or "S," depending on the configuration of substituents around the chiral carbon atom.

15 The present invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof.

Stereoisomers include enantiomers and diastereomers, and mixtures of enantiomers or diastereomers are designated ($\pm$). Individual stereoisomers of compounds of the present invention can be prepared synthetically from commercially available starting materials which contain asymmetric or chiral centers or by preparation of racemic mixtures followed by resolution well-known to those of ordinary skill in the art. These methods of resolution are exemplified by (1) attachment of a mixture of enantiomers to a chiral auxiliary, separation of the resulting mixture of diastereomers by recrystallization or chromatography and liberation of the optically pure product from the auxiliary or (2) direct separation of the mixture of optical enantiomers on chiral chromatographic columns.

25 Geometric isomers can exist in the compounds of the present invention. The present invention contemplates the various geometric isomers and mixtures thereof resulting from the arrangement of substituents around a carbon-carbon double bond or arrangement of substituents around a carbocyclic ring. Substituents around a carbon-carbon double bond are designated as being in the Z or E configuration wherein the term "Z" represents substituents on the same side of the carbon-carbon double bond and the term "E" represents substituents on opposite sides of the carbon-carbon double bond. The arrangement of substituents around a carbocyclic ring are designated as cis or trans wherein the term "cis" represents substituents on the same side of the plane of the ring and the term "trans" represents substituents on opposite sides of the plane of the ring.

30 Mixtures of compounds wherein the substituents are disposed on both the same and opposite sides of plane of the ring are designated cis/trans.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Tautomers can also exist in the compounds of the present invention. The present invention contemplates tautomers due to proton shifts from one atom to another atom of the same molecule generating two distinct compounds that are in equilibrium with each other.

- 5 Compounds of the present invention include, but are not limited to
 methyl 2-[(6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio]acetate,
 6-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
 6-ethyl-4-(2-pyridinylthio)thieno[2,3-d]pyrimidine,
 6-ethyl-4-[(2-methylethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
 10 6-ethyl-4-[(phenylmethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
 6-ethyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
 ethyl 6-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate,
 6-ethyl-N-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine,
 6-ethyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine,
 15 4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-
 d]pyrimidine,
 4-chloro-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidine,
 4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-
 d]pyrimidine,
 20 7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine,
 7-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine,
 7-methyl-4-[(5-methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thieno[3,2-
 d]pyrimidine,
 4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidine,
 25 7-methyl-N-[(4-methylthio)phenyl]thieno[3,2-d]pyrimidin-7-amine,
 7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine-6-carboxamide,
 methyl 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 30 4-(2-pyridinylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-chlorophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methoxy-N-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 N-methoxy-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 35 N-(4-chlorophenyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
 methyl oxime,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
 (phenylmethyl)oxime,
 2-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethylene]
 amino]oxy]acetic acid,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
 phenyloxime,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, oxime,
 2-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-ylmethylene]-
 amino]oxy]acetamide,
 (E)-3-[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
 1-[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]ethanone,
 2-benzoyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
 2-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
 1-[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]ethanone, oxime,
 N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid, hydrazide,
 N²-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-N⁶-
 [(nitroamino)iminomethyl]-L-lysine, methyl ester,
 N-(aminoiminomethyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
 methyl 4-[(2-methoxy-2-oxoethyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-[(2-amino-2-oxoethyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-bromophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(phenylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(2-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(3-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(3,4-dimethylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(3,5-dimethylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(2,4-dimethylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-[(2-methyl-3-furanyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[[(4-chlorophenyl)methyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(3,4-dichlorophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-methoxyphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 5 4-(cyclohexylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-methylphenyl)thio]-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide, trifluoromethylacetate salt,
 4-[(4-methylphenyl)sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-[(4-methylphenyl)sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 10 4-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 15 4-(4-octylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(1-methylethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2-bromo-4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-ethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-ethenylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 20 4-[4-(1,2-dihydroxyethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[2-(2-propenyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[2-(2,3-dihydroxypropyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, 1-
 oxide,
 25 4-[3-(pentadecyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-*t*-butylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-3-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 30 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-methoxyphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 ethyl 3-[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxybenzoate,
 4-phenoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 35 4-(4-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3,5-dimethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-(3-chloro-4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-iodophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-(methoxymethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridinium, iodide,
 5 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
 N-(4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-O-(3-
 tetrahydrofuranyl)carbamate,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-methanol,
 (E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenoic acid,
 10 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde,
 (E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
 4-bromothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-bromothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 15 4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-phenylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-phenylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 20 4-[(1,1'-biphenyl)-4-ylthio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(5-formyl-2-furanyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 ethyl 4-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoate,
 4-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoic acid,
 4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 25 methyl 4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-methanol,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N,N-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N,N-diethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 30 4-(4-chlorophenoxy)-N-cyclopropylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]pyrrolidine,
 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]piperidine,
 4-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]morpholine,
 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-
 35 methylpiperazine,
 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-phenylpiperazine,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-(phenylmethyl)-piperazine,
 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazine,
 5 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-N-(1-methylethyl)-1-piperazineacetamide, trifluoroacetate salt,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-[1-(hydroxymethyl)ethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 10 4-(4-chlorophenoxy)-N-[1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 (D,L)-4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 15 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
 4-[(4-methylphenyl)methyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-[(4-methylphenyl)methyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-(4-morpholinyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 20 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, N-oxide,
 methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid, N-oxide,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methoxyphenyl)thieno[2,3-c]pyridine,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine,
 4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 25 Methyl 4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-(4-chlorophenoxy)-3-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-(4-chlorophenoxy)-3-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-(4-chlorophenoxy)-3-(1-methylethoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 3-bromo-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine,
 30 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-3-carboxamide,
 3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
 35 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-chloro-N-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide,
ethyl 4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxylate,
7-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
methyl 6-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate,
5 methyl 3-amino-6-chlorothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate,
6-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide,
2-bromo-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile,
10 4-(4-methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile,
7-(4-methylphenoxy)oxazol[5,4-c]pyridine-2-carboxamide,
methyl 7-(4-methylphenoxy)oxazol[5,4-c]pyridine-2-carboxylate,
7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazol[5,4-c]pyridine-2-carboxamide,
15 methyl 7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazol[5,4-c]pyridine-2-carboxylate,
7-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-2-carboxamide,
methyl 7-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-2-carboxylate,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-d]pyridazine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-d]pyridazine-2-carboxylic acid,
20 7-(4-chlorophenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carbamide,
7-(4-chlorophenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxylic acid,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-ethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
25 carboxamide,
4-(4-bromophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-(2-chloroethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-bromophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
30 4-(2-bromo-4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-(2-hydroxyethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-(2-aminoethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
35 4-(4-chlorophenoxy)-N-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,
 4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)acetic acid,
 5 N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 (2S)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-
 hydroxypropanoic acid,
 10 N-[(1S)-2-amino-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 (2R)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-
 hydroxypropanoic acid,
 15 (2R)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-
 yl]carbonyl}amino)propanoic acid,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 (2S)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-
 yl]carbonyl}amino)propanoic acid,
 20 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-(methylamino)-2-
 oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 25 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-(methylamino)-2-
 oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-pyridinyloxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)-N,N-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 30 N,N-dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-3-ethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 35 4-(3-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2,3-difluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-(2,3-difluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-fluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-(2,3,4-trifluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2,3,4-trifluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 5 N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N,N-dimethyl-4-(4-vinylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-cyanophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-cyanophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 10 4-(4-aminophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(acetylamino)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-(4-morpholinyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 15 4-[4-(methoxymethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-[(2-methoxyethoxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-[(2-methoxyethoxy)methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 4-[4-[(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 20 carboxamide,
 4-[4-[(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 25 N-methyl-4-[4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl)oxy]benzyl 2-furoate,
 4-[4-[(2R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-
 yl)oxy]methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 30 4-(4-acetylphenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 4-[4-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino]carbonyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 35 carboxamide,
 N-methyl-4-[4-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino]carbonyl]phenoxy]thieno[2,3-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- c]pyridine-2-carboxamide,
 4-{4-[(E)-3-(4-morpholinyl)-3-oxo-1-propenyl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(E)-3-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 5 N-methyl-4-{4-[(E)-3-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-{4-[(E)-3-{[2-(3-dihydroxypropyl)amino]-3-oxo-1-propenyl}phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 10 4-{4-[(E)-3-{[2-(3-dihydroxypropyl)amino]-3-oxo-1-propenyl}phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(E)-3-{[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-{4-[(E)-3-{[2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 15 4-{4-[(E)-3-{[2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-{4-(1H-pyrazol-1-yl)phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 20 N-methyl-4-{4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-{4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 25 N-methyl-4-{4-(2-thienyl)phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(1,1'-biphenyl)-4-yloxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-{4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 30 4-{4-[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]phenoxy}-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(1-{[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]methyl}cyclopropyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-{4-(trifluoromethoxy)phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 35 5-{4-[4-(1-{[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]methyl}cyclopropyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-amine,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxyethyl)phenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-(2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1,1-difluoroethyl)phenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 5 4-(4-chlorophenoxy)-6-([(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl)-2-[(methylamino)carbonyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
 4-(4-bromophenoxy)-6-([(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl)-2-[(methylamino)carbonyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)-6-
 10 {[(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl}thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
 4-(benzyloxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorobenzoyl)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N⁴-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2,4-dicarboxamide,
 15 [4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,
 4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde oxime,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde O-methyloxime,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone O-methyloxime,
 20 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone O-methyloxime,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone oxime,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone oxime,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-propanone,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-propanone oxime,
 25 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methoxy-N-methyl-2-oxoacetamide,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbonitrile,
 4-(4-chlorophenoxy)-N'-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboximidamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N'-cyanothieno[2,3-c]pyridine-2-carboximidamide,
 30 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](2-nitrophenyl)methanol,
 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](2-nitrophenyl)methanone,
 (2-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanone,
 (2-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,
 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](3-nitrophenyl)methanol,
 35 (3-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanone,
 (3-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-(4-bromophenoxy)-2-vinylthieno[2,3-c]pyridine,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2-ethanediol,
 1-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2-ethanediol,
 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanamine,
 5 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methyl carbamate,
 N-([4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methyl) urea,
 (E)-3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
 (E)-3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methyl-2-propenamide,
 3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2,3-dihydroxy-N-
 10 methylpropanamide,
 3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2,3-dihydroxypropanamide,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-ylamine,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-ylformamide,
 N-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]urea,
 15 N-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N'-methylthiourea,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
 sulfonamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
 20 4-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]phenol,
 3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]aniline,
 4-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]aniline,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(5-nitro-2-pyridinyl)thieno[2,3-c]pyridine,
 6-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-3-pyridinamine,
 25 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-pyridinamine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine,
 5-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-ylamine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-amine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine,
 30 4-(4-chlorophenoxy)-2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 5-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-
 amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-[5-(methylsulfanyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thieno[2,3-
 c]pyridine,
 35 4-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methyl-2H-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]thieno[2,3-
 c]pyridine,
 5-(4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-amine,
 5 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-
 amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine,
 3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine,
 10 2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-
 c]pyridine,
 methyl 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazole-4-
 carboxylate,
 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazole-4-carboxamide,
 15 tert-butyl 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazol-4-
 ylcarnamate,
 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazol-4-amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(1,3-oxazol-2-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(1H-imidazol-2-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 20 4-chloro-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 3-amino-4-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N,3-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 25 tert-butyl 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-3-
 carboxylate,
 N-methyl-4-(4-toluidino)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloroanilino)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-(4-morpholinyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 30 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 7-bromo-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 35 7-bromo-4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)-7-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-(4-bromophenoxy)-7-chloro-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 5 7-chloro-N-(2-hydroxyethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-
 2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N,7-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-7-methoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 10 4-(4-chlorophenoxy)-N-methyl-7-(methylamino)thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 7-(4-methylphenoxy){1,3}thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-7-(4-methylphenoxy){1,3}thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 15 4-(4-chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide,
 4-[(E)-2-phenylethenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 20 4-(4-bromophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-aminophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3,5-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2,4-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3,4-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 25 4-(2,4-difluorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-fluorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, and
 4-(4-bromophenoxy)-5-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide.

Determination of Biological Activity

- Pooled primary human umbilical vein endothelial cells (HUVEC's) (Clonetics)
 30 between passages 3 and 7 were plated in 96-well plates (Costar), 100 μ L/well, 5×10^4
 cells/mL in Clonetics EBM/2% FBS/EGF/Bovine brain extract/gentamicin in the absence
 of hydrocortisone. The following day, compounds of the invention were added in 10
 μ L/well medium, and the plates were incubated at 37 °C. 24 hours after compound
 addition, TNF (Gibco/BRL) in 10 μ L/well medium was added to a final concentration of 5
 35 ng/mL, and the cells were incubated an additional 6 hours at 37 °C. Then media was
 removed, and the plates were washed once with D-PBS (Gibco/BRL) and treated with

WO 00/75145

PCT/US99/14596

primary antibodies (Becton Dickinson, City), 100 μ L/well in D-PBS/2% BSA (Sigma)/0.01% azide. Primary antibodies at an initial concentration of 1 mg/mL were used at the following dilutions: anti-ELAM-1, 1:2000, anti-ICAM-1, 1:2000 and anti-VCAM-1, 1:3000. Plates were stored overnight at 4 °C, washed 3 times with D-PBS, and

5 treated with secondary antibody (Jackson Labs), 100 μ L/well 1:8000 dilution HRP-conjugated donkey anti-mouse IgG(H+L) in D-PBS/2%BSA. Plates were incubated a minimum of 1 hour at room temperature, washed 3 times with D-PBS and treated with 100 μ L of ortho-phenylene diamine-2 HCl reagent per well. Plates were developed approximately 15 minutes and neutralized with 100 μ L/well 1N sulfonic acid. Absorbance

10 was read at 490 nm. Inhibitory potencies for representative compounds of the invention are shown in Table 1.

Table 1

Example	CAMELISA % Inhibition at 1 μ M		
	E-Selectin	ICAM-1	VCAM-1
2	28	35	4
3	37	32	19
16	35	32	19
17	29	30	14
19	79	67	41
20	55	46	26
21	63	55	23
22	64	64	33
32	75	63	41
33	69	60	28
53	70	67	48
54	74	59	33
60	74	71	42
61	82	74	50
79	66	63	38
89	62	64	50
90	47	51	27
95	85	71	61

WO 00/75145

PCT/US99/14596

102	78	68	53
104	78	72	53
110	44	48	39
119	59	61	36
120	72	72	49
135	29	22	34
123	39	31	12
124	18	29	26
125	72	69	44
142			
151	69	73	44
158	61	65	26
159	30	45	13
161	51	58	51
170	66	67	53
171	67	72	50
183	63	69	48
184	52	56	30
187	78	72	54
190C	70	65	37
202	80	68	49
210	64	58	42
217	64	63	42
218	66	64	51
219	62	68	50
220	60	51	32
222	40	42	44
223	34	36	36
224	61	55	41
225	75	78	60
226	77	74	56
227	61	62	44
228	70	68	54
228	67	64	52
229	54	55	46

WO 00/75145

PCT/US99/14596

230	56	53	45
233	74	79	62
236	59	59	33
237I	71	77	54
238	46	47	17
249	75	69	61
254	24	28	24
255	67	65	19
259	63	59	57
261	20	16	0
274	65	71	44
275	73	72	64
276	66	61	52
279	30	40	24
280	73	77	69
281	18	25	20
282A	8	15	5
283	39	57	52
284	56	68	45
285	56	65	50
286	54	64	46
287	49	49	27
289	64	62	52
290	42	53	48
294	46	45	24
295	59	56	44
301	44	48	34
303	65	66	33
311	72	77	36
312	64	76	42
313	57	68	39
316	76	68	42
320	64	67	55
325	76	68	42
329	72	62	64

WO 00/75145

PCT/US99/14596

340	18	33	20

Thus the compounds of the present invention act as antiinflammatory agents with potencies below 1 μ M and are therefore useful for treating inflammatory diseases.

Pharmaceutical Compositions and Methods of Treatment

- 5 The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise compounds of the present invention formulated together with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers. The pharmaceutical compositions may be specially formulated for oral administration in solid or liquid form, for parenteral injection, or for rectal administration.
- 10 The pharmaceutical compositions of this invention can be administered to humans and other animals orally, rectally, parenterally, intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, topically (as by powders, ointments, or drops), buccally, or as an oral or nasal spray. The term "parenteral" administration as used herein refers to modes of administration which include intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutaneous and intraarticular injection and infusion.
- 15 Pharmaceutical compositions of this invention for parenteral injection comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use. Examples of suitable aqueous and
- 20 nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), and suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil), and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.
- 25 These compositions may also contain adjuvants such as preservative, wetting agents, emulsifying agents, and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms may be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents such as sugars, sodium chloride, and the like.
- 30 Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought about by the inclusion of agents which delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.
- In some cases, in order to prolong the effect of the drug, it is desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This may be
- 35 accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material with

WO 00/75145

PCT/US99/14596

poor water solubility. The rate of absorption of the drug then depends upon its rate of dissolution which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally administered drug form is accomplished by dissolving or suspending the drug in an oil vehicle.

- 5 Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the drug in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending upon the ratio of drug to polymer and the nature of the particular polymer employed, the rate of drug release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depot injectable formulations are also prepared by
10 entrapping the drug in liposomes or microemulsions which are compatible with body tissues.

- The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile
15 injectable medium just prior to use.

- Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose,
20 mannitol, and silicic acid, b) binders such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia, c) humectants such as glycerol, d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate, e) solution retarding agents such as paraffin, f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds, g)
25 wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, h) absorbents such as kaolin and bentonite clay, and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents.

- 30 Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

- The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well known
35 in the pharmaceutical formulating art. They may optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or

WO 00/75145

PCT/US99/14596

preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions which can be used include polymeric substances and waxes.

5 The active compounds can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as
10 ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethyl formamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof.

15 Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan
20 esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, and mixtures thereof.

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository
25 wax which are solid at room temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

Compounds of the present invention can also be administered in the form of liposomes. As is known in the art, liposomes are generally derived from phospholipids or other lipid substances. Liposomes are formed by mono- or multi-lamellar hydrated liquid
30 crystals that are dispersed in an aqueous medium. Any non-toxic, physiologically acceptable and metabolizable lipid capable of forming liposomes can be used. The present compositions in liposome form can contain, in addition to a compound of the present invention, stabilizers, preservatives, excipients, and the like. The preferred lipids are the phospholipids and the phosphatidyl cholines (lecithins), both natural and synthetic.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Methods to form liposomes are known in the art. See, for example, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

- The compounds of the present invention may be used in the form of
- 5 pharmaceutically acceptable salts derived from inorganic or organic acids. By "pharmaceutically acceptable salt" is meant those salts which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are
 - 10 well-known in the art. For example, S. M. Berge, et al. describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 et seq. The salts may be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds of the invention or separately by reacting a free base function with a suitable acid. Representative acid addition salts include, but are not limited to acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate,
 - 15 camphorsulfonate, digluconate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate (isethionate), lactate, maleate, methanesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, phosphate, glutamate, bicarbonate, p-toluenesulfonate and undecanoate. Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such
 - 20 agents as lower alkyl halides such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl and diamyl sulfates; long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides;
 - 25 arylalkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained. Examples of acids which may be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include such inorganic acids as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid and phosphoric acid and such organic acids as oxalic acid, maleic acid, succinic acid and citric acid.
 - 30 Basic addition salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of compounds of this invention by reacting a carboxylic acid-containing moiety with a suitable base such as the hydroxide, carbonate or bicarbonate of a pharmaceutically acceptable metal cation or with ammonia or an organic primary, secondary or tertiary amine. Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited
 - 35 to, cations based on alkali metals or alkaline earth metals such as lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium and aluminum salts and the like and nontoxic quaternary

WO 00/75145

PCT/US99/14596

ammonia and amine cations including ammonium, tetramethylammonium, triethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, diethylamine, ethylamine and the like. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, piperazine and the like. Preferred salts of the compounds of the invention include phosphate, tris and acetate.

Dosage forms for topical administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments and inhalants. The active compound is mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives, buffers, or propellants which may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

Actual dosage levels of active ingredients in the pharmaceutical compositions of this invention may be varied so as to obtain an amount of the active compound(s) that is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient, compositions, and mode of administration. The selected dosage level will depend upon the activity of the particular compound, the route of administration, the severity of the condition being treated, and the condition and prior medical history of the patient being treated. However, it is within the skill of the art to start doses of the compound at levels lower than required for to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

Generally dosage levels of about 1 to about 50, more preferably of about 5 to about 20 mg of active compound per kilogram of body weight per day are administered orally to a mammalian patient. If desired, the effective daily dose may be divided into multiple doses for purposes of administration, e.g. two to four separate doses per day.

Preparation of Compounds of this Invention

Abbreviations

Abbreviations which have been used in the descriptions of the schemes and the examples that follow are: BH₃ for borane, BH₃·DMS for borane dimethylsulfide complex, BINAP for 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, BF₃·OEt₂ for boron trifluoride diethyl ether complex, n-BuLi for n-butyllithium, CCl₄ for carbon tetrachloride, Cs₂CO₃ for cesium carbonate, DBU for 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DMA for N,N-dimethylacetamide, DIBAL for diisobutylaluminum hydride, DME for dimethoxyethane, DMF for N,N-dimethylformamide, DMSO for dimethylsulfoxide, DIPEA for diisopropylethylamine, DPPA for diphenylphosphoryl azide, EDCI or EDC for 1-ethyl-3-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimide hydrochloride, Et₃N for triethylamine, Et₂O for diethyl ether, EtOAc for ethyl acetate, EtOH for ethanol, K₂CO₃ for potassium carbonate, LiAlH₄ for lithium aluminum hydride, LDA for lithium diisopropylamide, MeOH for methanol, NaOMe for sodium methoxide, NaOH for sodium hydroxide, HCl for

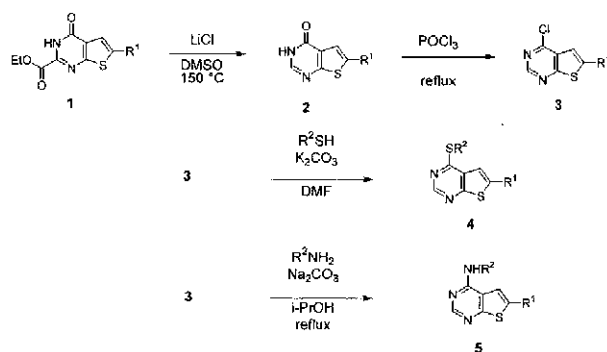
- 5 hydrochloric acid, NMP for 1-methyl-2-pyrrolidinone, H₂/Pd for hydrogen and a palladium catalyst, iPrOH for isopropyl alcohol, PPh₃ for triphenylphosphine, THF for tetrahydrofuran, THP for tetrahydropyran, TFA for trifluoroacetic acid, and pyBOP for benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate.

10 Synthetic Methods

The compounds and processes of the present invention will be better understood in connection with the following synthetic schemes which illustrate the methods by which the compounds of the invention can be prepared. Further, all citations herein are incorporated by reference.

15

Scheme 1



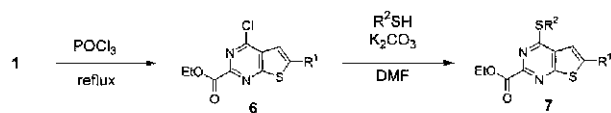
Scheme 1 shows the preparation of thieno[2,3-d]pyrimidines from esters of general formula 1 by published procedures. 4-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidines of general formula

- 20 3 were substituted with thiols to provide 4-thioethers of general formula 4 or substituted with amines to provide 4-aminothieno[2,3-d]pyrimidines of general formula 5.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

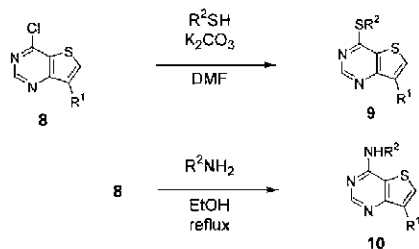
Scheme 2



Scheme 2 shows the preparation of 2-carboxy-substituted thieno[2,3-d]pyrimidines. Pyrimidinones of general formula 1 were reacted with phosphoryl chloride to produce 4-chloro pyrimidines of general formula 6, which were then substituted with thiols to provide thioethers of general formula 7.

Scheme 3

10

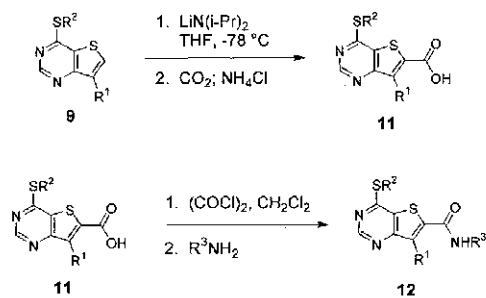


Scheme 3 shows the preparation of thieno[3,2-d]pyrimidines derived from chloropyrimidines of general formula 8. Substitution of the chlorides with thiols provided thioethers of general formula 9, and substitution of the chlorides with amines provided aminopyrimidines of general formula 10.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 4

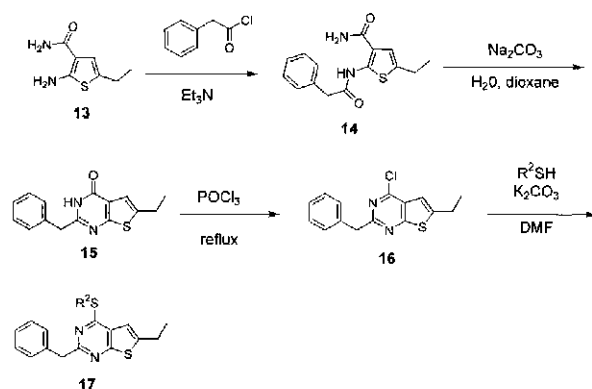


5 Analogs having 2-carboxamide groups on the thieno[3,2-d]pyrimidine were prepared as shown in Scheme 4. The thiophene-2-position was deprotonated with a strong base such as lithium diisopropylamide, and the corresponding carbanion was treated with carbon dioxide to provide acids of general formula 11. The acids were converted to the corresponding amides of general formula 12 through the intermediate acid chlorides.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

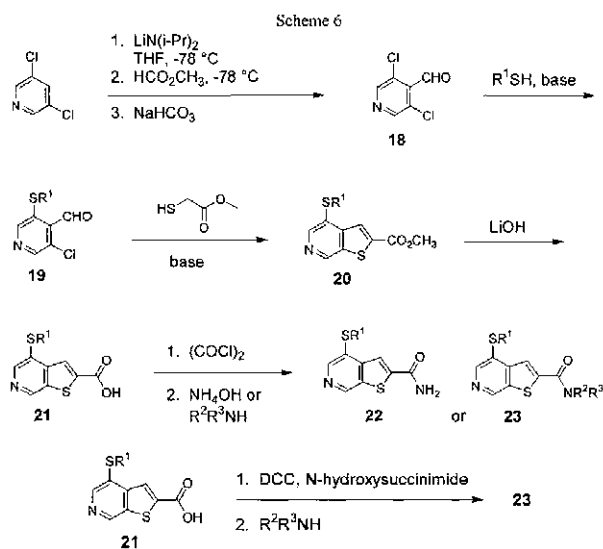
Scheme 5



Scheme 5 shows the preparation of 6-alkyl substituted thieno[2,3-d]pyrimidines
 5 with alkylthio groups at the 4-position. Using known procedures, 2-aminothiophene 13
 was acylated to provide amide 14 which was cyclized to provide thienopyrimidinone 15.
 The pyrimidinone was converted to chloride 16 and further to thioether 17 by standard
 procedures.

WO 00/75145

PCT/US99/14596



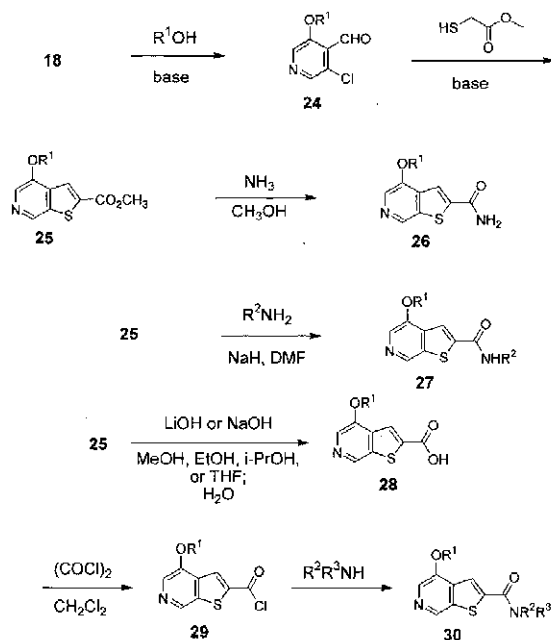
- 5 The general process for preparing 2,4-disubstituted thieno[2,3-c]pyridines is shown in Scheme 6. Commercially available 3,5-dichloropyridine was treated with strong base such as lithium diisopropylamide in an anhydrous solvent at low temperature followed by reaction with methyl formate (or alternatively, dimethylformamide) to provide the known pyridine-4-carboxaldehyde 18. Aldehyde 18 was then substituted with one equivalent of thiol (R^1 = substituted or unsubstituted aryl, alkyl, or heterocyclic) to produce chloroaldehyde of general formula 19. Treatment of 19 with methyl thioglycolate and a base such as cesium carbonate or potassium carbonate provided the 4-(thioether [2,3-c]-thienopyridine esters of general formula 20. The esters were converted to the corresponding acids of general formula 21 by basic hydrolysis, for example using lithium, sodium, or potassium hydroxide in a mixture of water and alcohol or tetrahydrofuran.
- 10 Acids of general formula 21 may also be converted to amides of general formula 22 or 23 through the intermediate acid chlorides by treatment first with oxalyl chloride or thionyl chloride, then with the amine of choice (R^2 , R^3 can be substituted or unsubstituted alkyl,
- 15

WO 00/75145

PCT/US99/14596

aryl, heterocyclic). Alternatively, acids 21 may be converted to amides 22 or 23 by other coupling methods, such as carbodiimide (for example, N-ethyl-N'-(3-dimethylamino)propyl carbodiimide hydrochloride (EDC)), mixed anhydrides (derived from pivaloyl chloride or isobutyl chloroformate treatment), and active esters (for example, derived from N-hydroxysuccinimide, p-nitrophenol).

Scheme 7



Scheme 7 illustrates the analogous preparation of 4-ether-substituted thienopyridines of general formula 30. Aldehyde 18 was substituted with alcohols ($\text{R}^1 =$

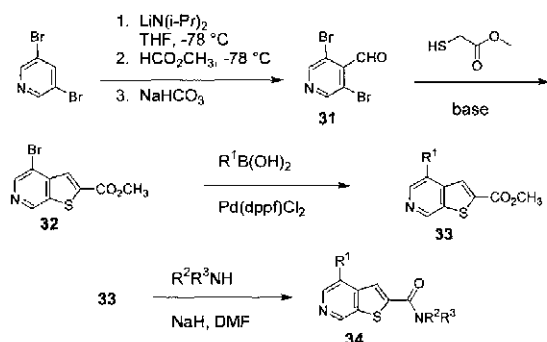
WO 00/75145

PCT/US99/14596

substituted or unsubstituted aryl, heterocyclic) under basic conditions (for example, potassium tert-butoxide or cesium carbonate in anhydrous tetrahydrofuran or dimethylformamide) to give pyridine-ethers of general formula 24, and then further reacted with methyl thioglycolate to provide the thieno[2,3-c]pyridine esters of general formula 25. These esters may be converted to the corresponding primary amides of general formula 26 by heating in methanolic ammonia solution. Alternatively, esters of general formula 25 may be reacted with mono or disubstituted amines in polar solvents such as dimethylformamide or methanol. Esters of general formula 25 were hydrolyzed to carboxylic acids of general formula 28 by basic hydrolysis with sodium or lithium hydroxide in aqueous methanol or tetrahydrofuran. The acids were then converted to amides of general formula 30 by reaction of the corresponding acid chlorides of general formula 29 with amines. Alternatively, the acids 30 were coupled to amines by standard peptide-coupling conditions as described in Scheme 6 for amides 22 or 23.

15

Scheme 8



Similar methods may be utilized for the preparation of 4-bromothieno[2,3-c]pyridine 32, as shown in Scheme 8. 3,5-Dibromopyridine was converted to aldehyde 31 by the procedure described for preparation of compound 18 in Scheme 6. Reaction of 31 with methyl thioglycolate, for example in the presence of cesium carbonate in DMF, produced 4-bromothieno[2,3-c]pyridine ester 32. Bromide 32 served as starting material for the preparation of 4-aryl, heterocyclic, alkyl, or alkenyl derivatives of general formula

20

WO 00/75145

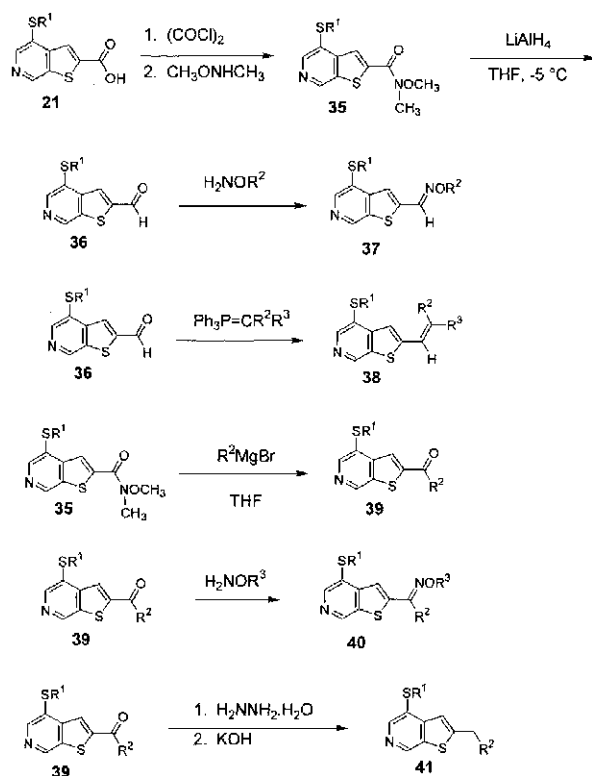
PCT/US99/14596

33, using Suzuki coupling methodology as shown. Bromide 32 may also be coupled with terminal alkynes to provide alkynyl derivatives (R^1 = alkynyl) following Sonogashira methodology (Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467-70). Esters of general formula 33 were converted to amides of general formula 34 by the
5 procedures described for 26, 27 or 30 in Scheme 7.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 9



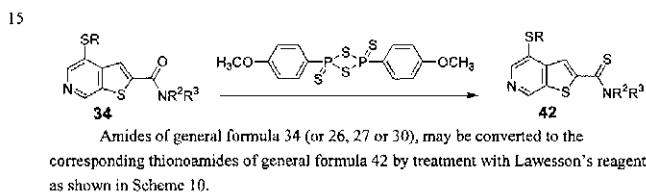
Scheme 9 shows the conversion of acids of general formula 21 to aldehyde or
 5 ketone-derived compounds. For example, aldehydes of general formula 36 were produced
 by reduction of the N-methyl-N-methoxylamides of general formula 35. The amides of

WO 00/75145

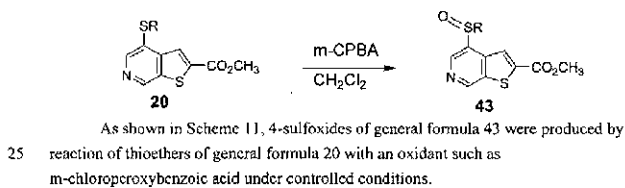
PCT/US99/14596

general formula 35 were also reacted with Grignard reagents to produce unsymmetrical ketones of general formula 39. Aldehydes of general formula 36 and Ketones of general formula 39 were utilized for the production of oximes of general formula 37 or 40 by reaction with hydroxylamine derivatives. Aldehyde of general formula 36 were reacted with phosphoranes (or phosphonoacetate salts) to produce 2-alkenyl substituted derivatives of general formula 38. Ketones of general formula 39 were reduced to the corresponding alkanes of general formula 41 by treatment with hydrazine and strong base, such as potassium hydroxide. Analogous 2-position derivatives of thienopyridine ethers of general formula 28 in Scheme 7 would follow similar synthetic routes as described in Scheme 9. Thus, acids 28 may be converted to aldehydes, ketones, oximes, alkenes, or alkanes substitutions at the 2-position.

Scheme 10



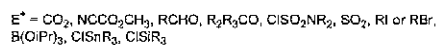
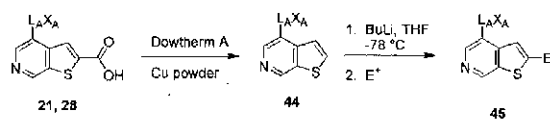
Scheme 11



WO 00/75145

PCT/US99/14596

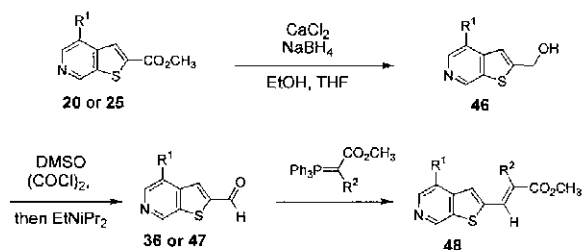
Scheme 12



Alternative functionality was introduced at the 2-position of thienopyridines of
 5 general formula 44 by metallation of the 2-position, followed by reaction with appropriate
 electrophiles, as shown in Scheme 12. Acids of general formula 21 ($\text{L}_\text{A}\text{X}_\text{A}$ = thioalkoxy,
 alkoxy, alkyl, alkenyl, aryl, heterocyclic) were decarboxylated at elevated temperatures
 (optionally in the presence of copper powder) to afford 2-unsubstituted derivatives of
 general formula 44. Compounds of general formula 44 were deprotonated with strong
 10 organic bases such as n-butyllithium, and then reacted with electrophiles such as borates,
 cyanoformates, aldehydes, or trialkyltin chlorides according to standard procedures
 (Masakatsu, N.; Kazuhiro, N.; Ichiro, M.; Iwao, W. Chem. Lett. 1983, 6, 905-908).

15

Scheme 13



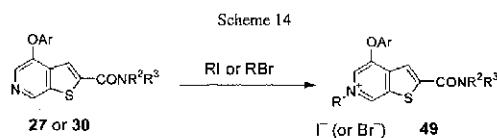
Scheme 13 illustrates an alternative method for the preparation of
 2-carboxaldehydes of general formula 36 or 47. Esters of general formula 20 or 25 (R^1 =
 20 thioalkoxy, alkoxy, alkyl, alkenyl, aryl, heterocyclic) were reduced to the corresponding
 alcohols of general formula 46 using calcium borohydride. The alcohols were then
 oxidized to the aldehydes using Swern conditions. The aldehydes were then reacted with

WO 00/75145

PCT/US99/14596

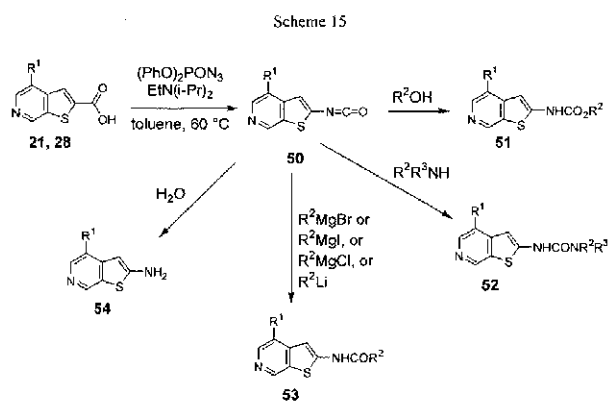
Wittig reagents (for example phosphoranes to produce the acrylate derivatives of general formula 48 (Jung, M. E. and Kiankarami, M. J. Org. Chem. 1998, 63, 2968-2974).

5



As shown in Scheme 14, thienopyridines of general formula 27 or 30 were alkylated on the pyridine nitrogen using alkyl iodides (or alkyl bromides or triflates) to produce the pyridinium salts of general formula 49. For example, R may be alkylcarbonyloxymethylene, aminocarbonyloxymethylene, alkoxy carbonyloxymethylene, or alkyl. Such derivatives may serve as prodrug forms of the thienopyridine amides 27 or 30.

15



A variety of 2-aminothieno[2,3-c]pyridine derivatives were available starting from the 2-carboxylic acids of general formula 21 or 28, as shown in Scheme 15, wherein R¹ may be thioalkoxy, alkoxy, alkyl, alkenyl, aryl, heterocyclic.

20

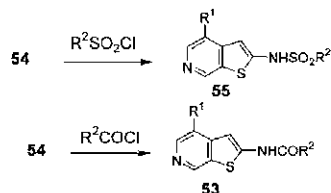
WO 00/75145

PCT/US99/14596

isocyanates of general formula 50, which were reacted with alcohols (alkyl, aryl, heterocyclic, or dialkylaminoalkyl) to provide carbamates of general formula 51. Isoocyanates 50 may be reacted with amines (ammonia, primary alkyl or secondary alkyl) to provide ureas of general formula 52. Also, 50 may be reacted with alkyl or arylmagnesium halides, or alkyl lithium salts, to provide amides of general formula 53. Isoocyanate 50 was hydrolyzed under aqueous conditions to produce 2-amino derivatives of general formula 54.

Scheme 16

10

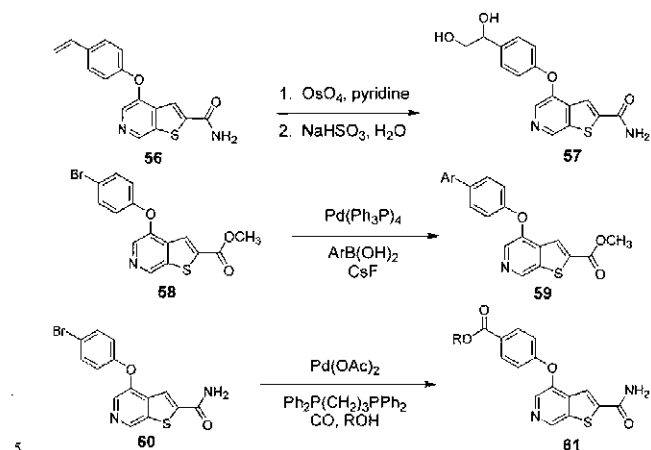


Amines of general formula 54 were reacted with appropriate electrophiles to further derivatize this position. Thus reaction of 54 with aryl or alkylsulfonyl chlorides (R^2 = alkyl, aryl, heterocyclic) or sulfamoyl chlorides, (R^2 = NH_2 , mono- or di-alkylamino) to give sulfonamides of general formula 55. Amino derivative 54 was also reacted with acyl chlorides (R^2 = alkyl, heterocyclic, or aryl) to produce amides of general formula 53 as shown in Scheme 16.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 17

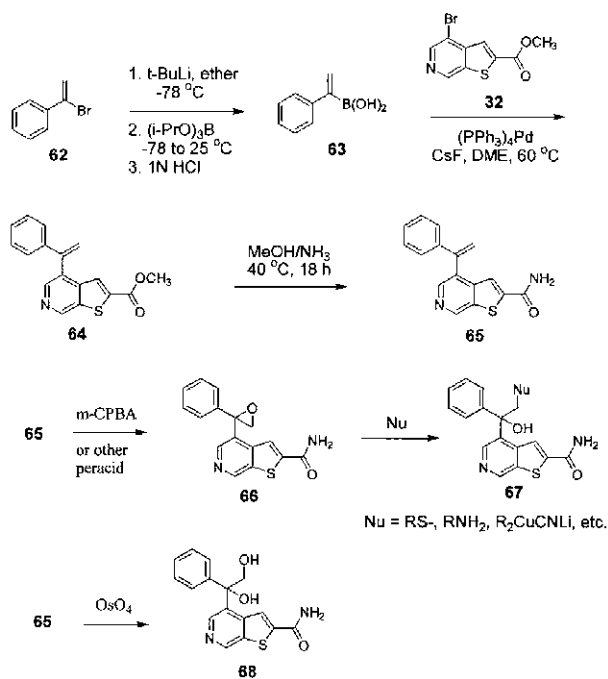


5 Functionality present on the aryl rings attached at the 4-position of the thieno[2,3-
 c]pyridines may be further reacted to advantage, as illustrated in Scheme 17. For example,
 styryl derivative 56 was converted to the 1,2-diol 57 by treatment with osmium tetroxide
 under standard conditions. The 4-(4-bromophenoxy) derivative 58 underwent facile
 10 substitution with aryl boronic acids under palladium catalysis under Suzuki conditions to
 provide biaryl derivatives of general formula 59. Alternatively, alkoxycarbonylation
 under palladium catalysis efficiently provides esters of general formula 61.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 19



Scheme 19 shows the use of boronic acid derivatives to functionalize the 4-
 5 position of the thieno[2,3-c]pyridines. The chemistry depicted may be applied to a broad
 range of aryl olefins analogous to bromostyrene 62. In the case shown, bromostyrene 62
 was converted to the boronic acid 63 under standard conditions, and the boronic acid was
 coupled to 4-bromothienopyridine 32 under Suzuki conditions, affording the styryl analog
 64. The ester 64 was converted to the amide 65 by the previously described method
 10 (Miyara, N and Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2463). The olefinic group may

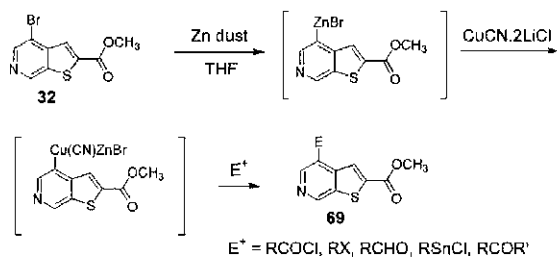
WO 00/75145

PCT/US99/14596

then be converted to the epoxide 66, which can undergo reactions with nucleophilic reagents at the less-hindered position of the epoxide to producing analogs of general formula 67. Alternatively, styryl derivative 65 may be converted to the diol 68 by standard methods.

5

Scheme 20



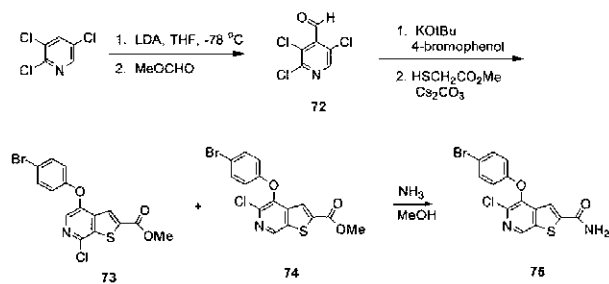
Another method for introduction of substituents at the 4-position of the thieno[2,3-
 10 c]pyridines is shown in Scheme 20. Bromide 32 may be converted to the corresponding
 cuprate through the intermediate zinc bromide reagent, which then may be reacted with
 appropriate electrophiles (acid chlorides, alkyl halides, aldehydes, ketones) to afford the
 substituted compounds of general formula 69 (Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. J.
 Org. Chem. 1991, 56, 1445-1453).

15

WO 00/75145

PCT/US99/14596

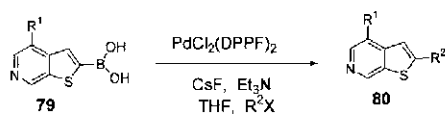
Scheme 21



- 5 Scheme 21 depicts the preparation of 5-halo thienopyridine derivatives, as exemplified by the preparation of the 5-chloro analog 75. Formylation of lithiated 2,3,5-trichloropyridine with methyl formate gave aldehyde 72. Displacement of the 3 and 5 chlorines with excess 4-bromophenol and reaction with methylthioglycolate gave the 5-chlorothienopyridine 74 in low yield, together with the major product 73. The 5-chloro isomer was treated with ammonia in methanol in a pressure tube to generate the amide 75. It should be noted that this chemistry may be applied using a range of phenols or hydroxy heterocyclic compounds in place of 4-bromophenol.
- 10

Scheme 22

15

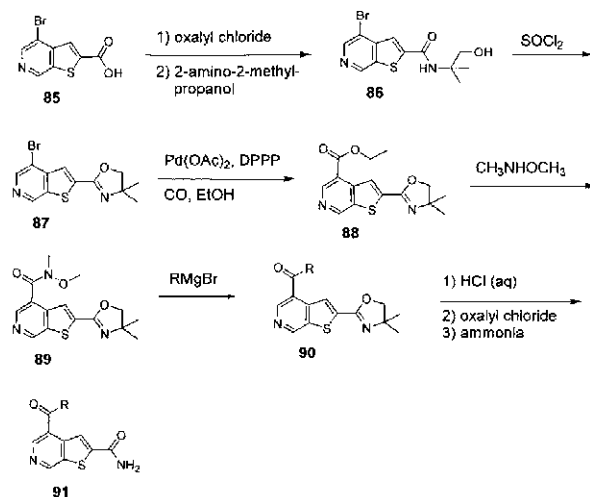


- The 2-position of thienopyridines was substituted with aryl, vinyl, acetylenic or alkyl groups using the procedure shown in Scheme 22. Boronic acids of general formula 79 prepared according to Scheme 12, was coupled to aryl halides under palladium catalysis to produce 2-aryl derivatives of general formula 80.
- 20

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 23

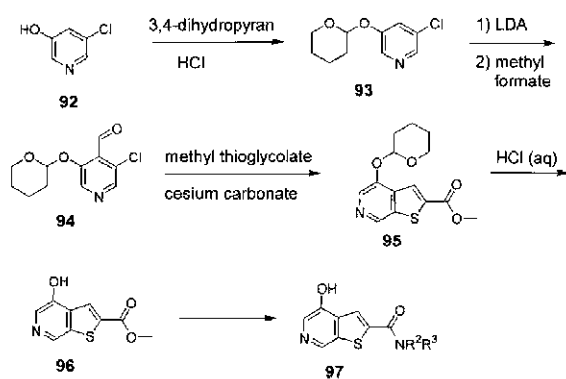


- 5 Scheme 23 illustrates the preparation of 4-acyl derivatives of thieno[2,3-c]pyridines. Carboxylic acid 85 was converted to amide 86 via the acid chloride, then the hydroxyamide 86 underwent thionyl chloride-mediated cyclization to the oxazoline 87 (Meyers, A. I.; Stojanova, D. J. Org. Chem. 1997, 62, 5219-5221). Palladium mediated alkoxy carbonylation of 87 yielded ester 88 (Heck, R. F.; et al. J. Org. Chem. 1974, 39, 3318). Ester 88 may be converted to the Weinreb amide 89 by standard methods. Amide 89 was reacted with the appropriate Grignard reagents to provide the desired 4-acyl products of general formula 90. Hydrolysis of the oxazoline and conversion of the resultant carboxylic acid to the amide yields the desired products of general formula 91.
- 10

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 24

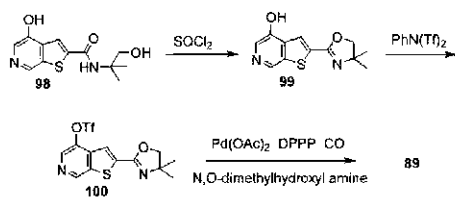


- Scheme 24 depicts a proposed method for the formation of 4-hydroxy substituted
 thieno[2,3-c]pyridine. Reaction of phenol 92 with dihydropyran under acidic conditions
 yields tetrahydropyranyl ether 93 (Grant, H. N., et al. *Helv. Chim. Acta.* 1963, 46, 41).
 Lithiation of 93 and subsequent quench with methyl formate gives aldehyde 94.
 Displacement of the halide with methyl thioglycolate and subsequent cyclization with
 cesium carbonate yields the ester 95. Removal of the tetrahydropyranyl ether with
 aqueous HCl gives hydroxypyridine 96, which may be converted to the amide as described
 previously.

WO 00/75145

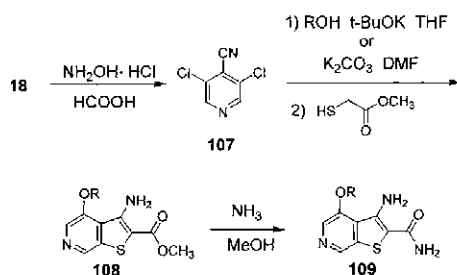
PCT/US99/14596

Scheme 25



Scheme 25 proposes the use of the 4-hydroxy group for introduction of
 5 functionality to the 4-position of the thieno[2,3-c]pyridines. The 2-carboxylic acid group
 is first protected as the oxazoline 99 (through the intermediate amide 98), then the hydroxy
 group is converted to the aryl triflate 100 by standard conditions. Triflate 100 may then be
 converted to the N-methyl-N-methoxy amide 89 under conditions similar to that for
 bromide 87. It should be noted that 4-triflate 100 may serve as a coupling partner in a
 10 variety of transition-metal mediated couplings with appropriate nucleophilic partners (for
 example, boronic acids, boranes, alkyl or aryl-zinc reagents).

Scheme 26



15 Compounds with amino substitutions at the 3-position of the thieno[2,3-
 c]pyridines were prepared according to the procedures outlined in Scheme 26. Aldehyde
 18 was converted to the cyanopyridine 107 by treatment with hydroxylamine under
 dehydrating conditions. In a manner similar to the reactions involving aldehyde 18,
 20 cyanopyridine 107 was sequentially substituted with phenols and methyl thioglycolate to

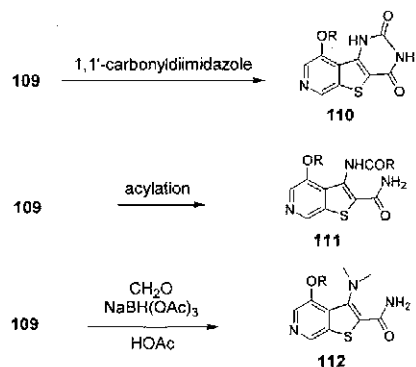
WO 00/75145

PCT/US99/14596

provide the 3-amino thieno[2,3-c]pyridines of general formula 108. Esters of general formula 108 were then converted to amides of general formula 109 by standard procedures.

5

Scheme 27

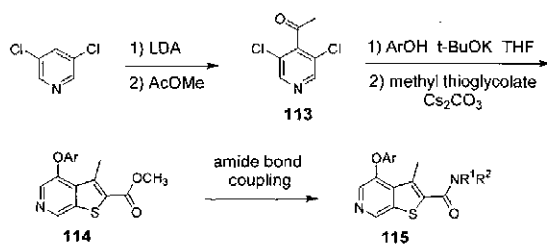


- Scheme 27 illustrates additional derivatives which can be derived from amino esters of general formula 108 or amino amides of general formula 109. For example, amino amides of general formula 109 may be treated with 1,1'-carbonyldiimidazole to produce cyclic imides of general formula 110. The 3-amino group was acylated (for example, with acid chlorides and weak base, or by coupling with acids using carbodiimides) to give the diamides of general formula 111. The 3-amino group may be alkylated under reductive conditions using aldehydes and a reducing agent (such as triacetoxyborohydride), to provide alkylated amines of general formula 112.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 28

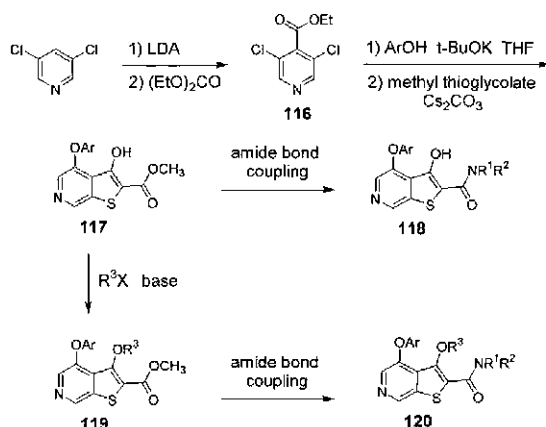


- Scheme 28 shows the preparation of compounds bearing alkyl substituents at the 3-position of the thieno[2,3-c]pyridines. Using similar chemistry to that described for compound 30, 3,5-dichloropyridine was deprotonated with strong base (for example, lithium diisopropylamide), and then reacted with an acylating reagent (ester, N-methyl-N-methoxyamide, acyl pyrazole, or others) to provide ketone 113. Alternatively, the anion can be reacted with an aldehyde (for example, acetaldehyde) and then subsequently the product may be oxidized (for example, with tetrapropylammonium perruthenate) to provide ketone 113. Following the protocol outlined for example 30, the dichloroketone was reacted sequentially with phenols and then with methyl thioglycolate to provide cyclic products of general formula 114. The esters of general formula 114 may be converted to various derivatives as outlined previously.

WO 00/75145

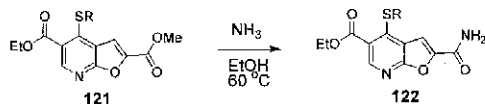
PCT/US99/14596

Scheme 29



- Scheme 29 describes a similar strategy used to obtain derivatives with alkoxy groups at the 3-position of thieno[2,3-c]pyridines. Ester 116 was substituted and cyclized to provide 3-hydroxy analogs of general formula 117. The hydroxy group may be left unsubstituted, leading to amides of general formula 118 (or other derivatives). Alternatively, hydroxy esters of general formula 117 may be alkylated by standard procedures to produce 3-alkoxy derivatives of general formula 119, followed by amide formation to provide compounds of general formula 120.

Scheme 30

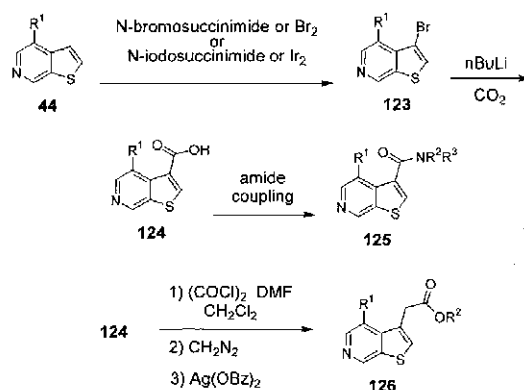


- Scheme 30 shows the procedure used for the transformation of a commercially available furo[2,3-b]pyridine 121 into an amide 122.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 31

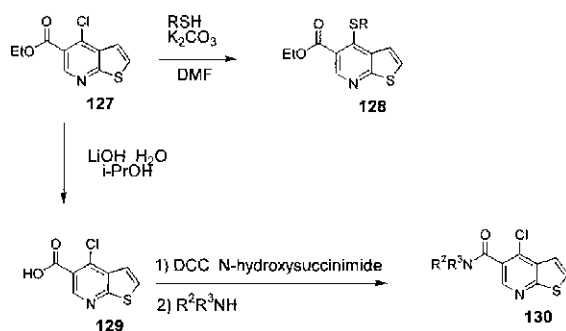


Scheme 31 proposes the preparation of thienopyridine derivatives containing an
 5 amide group at the 3-position. Thienopyridines of general formula 44 are halogenated
 using electrophilic halide sources (for example, N-bromosuccinimide, I_2), to produce
 3-halo-thienopyridines of general formula 123. Metal-halogen exchange, followed by
 trapping with carbon dioxide, provides acids of general formula 124. The acids are
 converted into amides of general formula 125 by standard procedures, or may be
 10 homologated to esters of general formula 126 (for example, by the Arndt-Eisert
 procedure). Esters of general formula 126 may then be converted to amides or other
 functionality by the methods described above.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 32

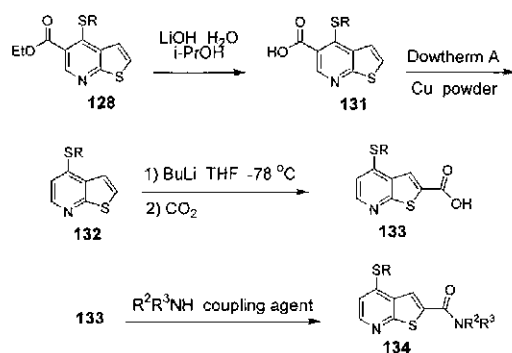


Scheme 32 describes the methods used for the preparation of a variety of
 5 thieno[2,3-b]pyridines starting from the known 4-chloro-5-ester **127**. Displacement of the
 chlorine of **127** proceeded with thiols in the presence of potassium carbonate to provide
 4-thioethers of general formula **128**. Ester **127** was also hydrolyzed to the acid **129**, which
 was converted to amides of general formula **130** by standard coupling conditions.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 33

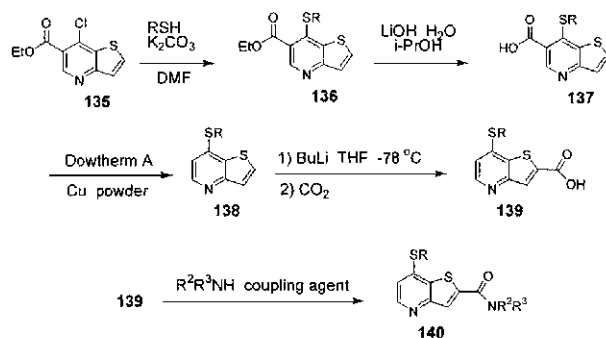


- 5 Scheme 33 shows the conversion of thioethers of general formula 128 to 2,4-disubstituted analogs. The corresponding acids of general formula 131 may be thermally decarboxylated to provide the 5-unsubstituted analogs of general formula 132. Compounds of general formula 132 were treated with strong base (for example, n-butyllithium), and reacted with carbon dioxide to provide the 2-carboxylic acids of general
- 10 formula 133. The acids were then transformed into amides of general formula 134 by previously described procedures.

WO 00/75145

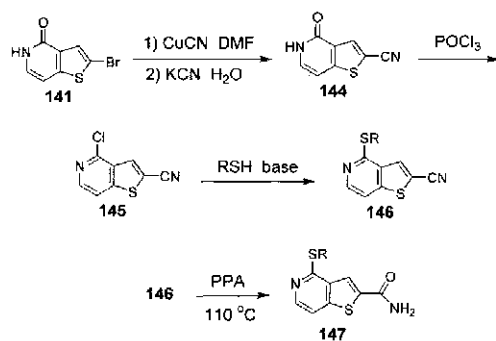
PCT/US99/14596

Scheme 34



5 Scheme 34 illustrates the preparation of thieno[3,2-b]pyridines. Chloride 135 was transformed by a similar set of conditions to that described in Scheme 33 to produce acids of general formula 139 and amides of general formula 140.

Scheme 35



10

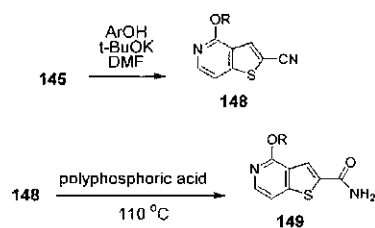
Scheme 35 depicts the preparation of thieno[3,2-c]pyridines. Starting with thienopyridone 141, 4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-2-nitrile 144 was prepared

WO 00/75145

PCT/US99/14596

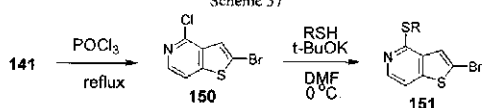
according to literature methods (Eloy, F.; Deryckere, A. *Bul. Soc. Chim. Belg.* 1970, 79, 301; Troxler, F.; Wiskott, E. *US Patent* 3,998,835). Treatment of thienopyridone 144 with phosphoryl chloride at 130 °C provided chloride 145, which upon exposure to thiols under basic conditions afforded thioethers of general formula 146. Hydrolysis of the nitrile group with polyphosphoric acid gave the corresponding amides of general formula 147.

Scheme 36



10 Scheme 36 show that ethers of general formula 149 were prepared in an analogous fashion as previously described in Scheme 35.

Scheme 37

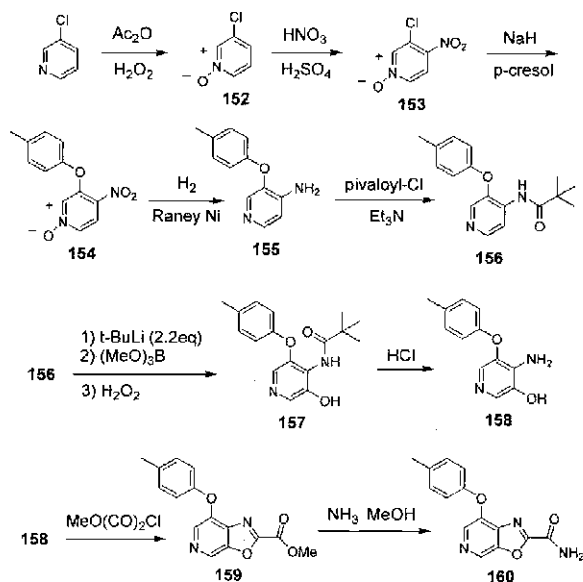


15 Scheme 37 shows the preparation of intermediates of general formula 151 useful for the preparation of alternative 2-derivatives. Treatment of the known 2-bromo-4-chlorothiopyridine 150 with 1 equivalent of a thiol afforded 2-bromothiopyridines of general formula 151.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 38



- Scheme 38 depicts an example of the preparation of a related class of inhibitors based on an oxazopyridine structure. Commercially available 3-chloropyridine is oxidized to the N-oxide 152 with peracetic acid, which is then nitrated in a mixture of concentrated nitric, concentrated sulfuric, and fuming sulfuric acids to give the 4-nitro derivative 153. The chlorine in 153 is then displaced with the sodium salt of p-cresol, and the resulting biaryl ether 154 is hydrogenated (Raney nickel catalysis) to reduce both the nitro functional group and the N-oxide to give 155. The amino group of 155 is protected with an N-trimethylacetyl group, and the 5-hydroxyl group is introduced according to the procedure of Chu-Moyer and Berger (*J. Org. Chem.* 1995, 60, 5721) by formation of the dianion of 156, quenching with trimethyl borate, and oxidation of the intermediate boronate ester followed by hydrolysis with basic hydrogen peroxide to give

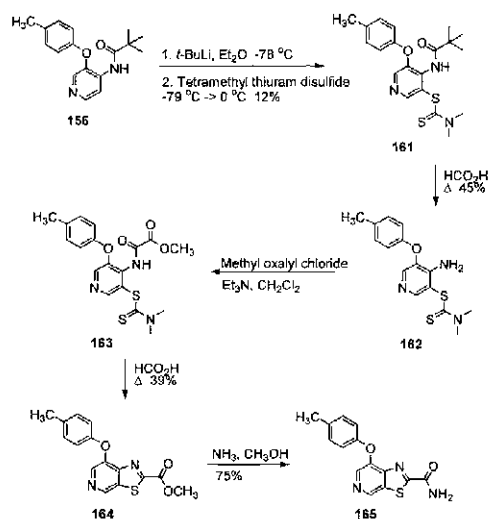
WO 00/75145

PCT/US99/14596

hydroxypyridine 157. The amide is hydrolyzed with hydrochloric acid to give 158, which is condensed with methyl oxalyl chloride to give the oxazolopyridine 158. The methyl ester in 159 was then converted to the primary amide by treatment with ammonia in methanol to give the target compound 160.

5

Scheme 39



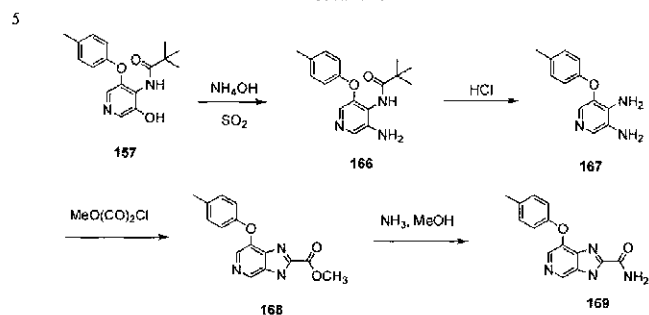
Scheme 39 illustrates an example of the preparation of an analogous thiazolopyridine-based inhibitor. The scheme illustrates the use of para-cresol substituted pyridine as starting material, but the synthesis may be generalized to other aryl, heterocyclic, or alkyl ethers. The dianion of 4-(N-trimethylacetyl)-amino-3-(4-methylphenoxy)-pyridine is quenched with tetramethylthiuram disulfide to introduce the 5-mercapto group into the substituted pyridine ring as dithiocarbamate 161. Subsequent deprotection of the amine under acidic conditions is followed by acylation of the free aniline 162 with methyl oxalyl chloride to afford the oxalamide 163. The thiazolopyridine bicyclic core 164 is then prepared by treatment with mild acid (for example formic acid at

WO 00/75145

PCT/US99/14596

reflux). The ester functionality was converted to the corresponding amide 165 with a solution of an amine in methanol with warming.

Scheme 40



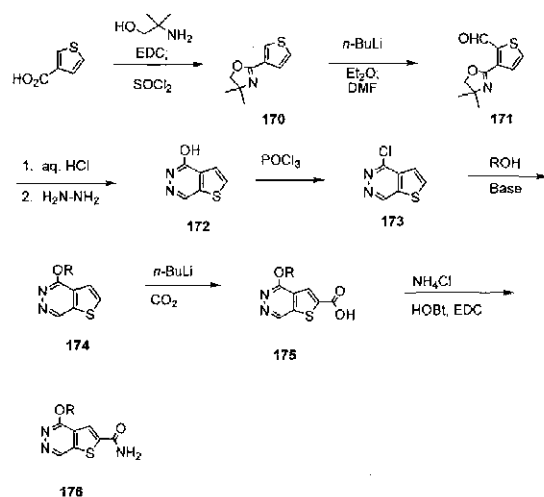
A related imidazopyridine class of compounds may be prepared from intermediates shown in Scheme 40. 5-Hydroxypyridine 157 may be converted to the corresponding aniline 166 by heating in ammonium hydroxide saturated with sulfur dioxide in a pressure vessel (Newman and Galt, J. Org. Chem. 1960, 25, 214). After removal of the pivaloyl group of 166 with hydrochloric acid, the resulting diaminopyridine 167 may be condensed with methyl oxalyl chloride to give the imidazopyridine 168. The ester functionality may then be converted to amide 169 by treatment with ammonia in methanol, as described previously.

15

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 41

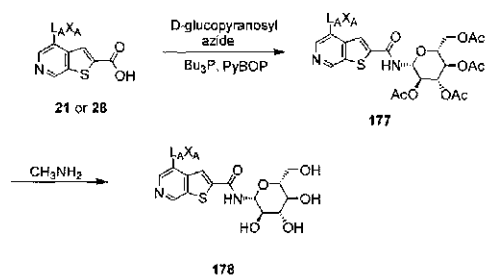


- Scheme 41 is an illustration of the preparation of thienopyridazine-containing inhibitors. The protected thiophene acid 170 was deprotonated with strong base (e.g., n-butyl lithium), and reacted with a formylating reagent. The resultant oxazoline aldehyde 171 was hydrolyzed and cyclized with hydrazine to provide the hydroxy thienopyridazine 172. The hydroxy group was converted to the chloride 173 by the action of phosphorous oxychloride and subsequent substitution by alkoxides produced the ethers 174. The amide group is introduced in a manner analogous to that described above for the thienopyridines, providing amide 176.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 42



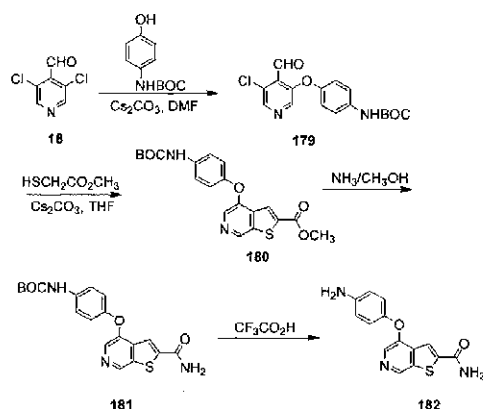
The syntheses of water-soluble glycosyl amide derivatives of general formula 178 are shown in Scheme 42. Tributylphosphine-mediated coupling of thienopyridine carboxylic acids of general formula 21 or 28 with 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyl azide with assistance of PyBOP smoothly furnished the protected β -glycosyl amides of general formula 177. No other isomers were detected in the reaction. Cleavage of the acetyl groups with methyl amine provided compounds of general formula 178.

10

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 43

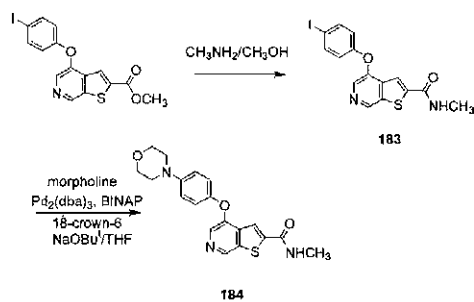


- Scheme 43 outlines the preparation of 4-(4-aminophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide using a modification of the route described in Scheme 7. A two step sequence was adopted for assembling the thienopyridine core in the synthesis of 182. Treatment of the dichloropyridine aldehyde with one equivalent of N-Boc-protected 4-hydroxyaniline afforded compound 179, which was cyclized to give ester 180. Transformation to the amide 181 followed the previously described procedure, and the Boc-group was removed by treatment with trifluoroacetic acid. It should be noted that aniline 182 also serves as starting material for Sandmeyer reactions via the diazonium salt, in which the amino group may be converted to a variety of functional groups, including halo, hydroxy, cyano, among other standard Sandmeyer products.

WO 00/75145

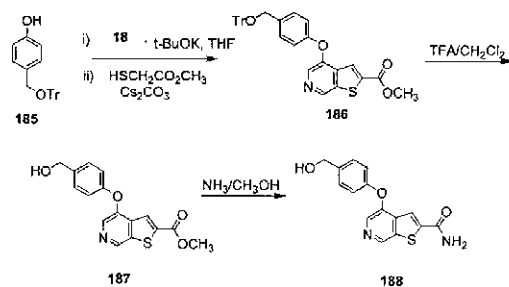
PCT/US99/14596

Scheme 44



Scheme 44 exemplifies a general method for the preparation of 4-substituted aminophenoxythieno[2,3-b]pyridines using methodology described by Buchwald, et al. (Wolfe, John; Buchwald, Stephen L. J. Org. Chem. 1997, 62, 6066). Iodide 183, prepared by the previously described methods, was coupled with disubstituted amines (such as morpholine in the above example) in the presence of bis(dibenzylideneacetone)dipalladium and BINAP to provide the substituted aniline 184.

Scheme 45



Scheme 45 describes the preparation of 4-(4-(hydroxymethyl)phenyl)thieno[2,3-b]pyridine 188, utilizing a modification of the route shown in Scheme 7. Starting with

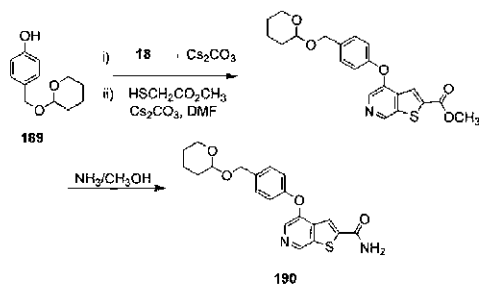
WO 00/75145

PCT/US99/14596

mono-tritylated 4-hydroxybenzyl alcohol, condensation with dichloroaldehyde 18, followed by cyclization with methyl thioglycolate, provided protected benzyl alcohol 188. Standard transformations provided alcohol 188.

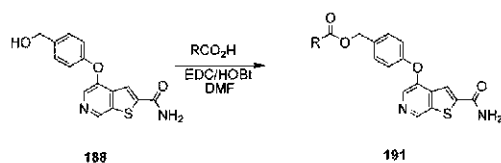
5

Scheme 46



10 Scheme 46 describes the preparation of a protected benzyl alcohol 190, starting from mono-tetrahydropyran-protected hydroxybenzyl alcohol 189. Standard acid-catalyzed hydrolysis of the THP group can also yield the benzyl alcohol analog 188.

Scheme 47



15

R = alkyl, heterocyclic, aryl

As shown in Scheme 47, benzyl alcohol 188 may be further derivatized to esters, using standard coupling procedures, for example by carbodiimide conditions shown above, or by use of acid chloride. In addition, the alcohol may be converted to carbamates

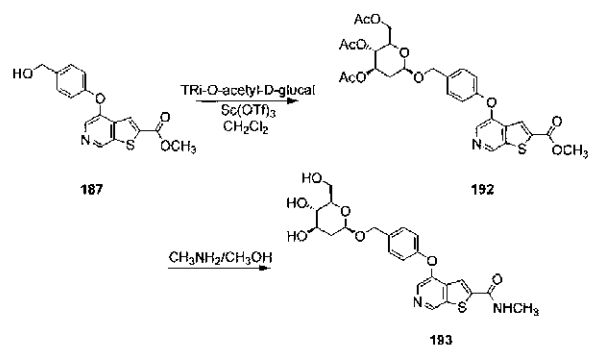
WO 00/75145

PCT/US99/14596

(R = NH₂, mono or disubstituted amino) by treatment with isocyanates or carbamoyl chlorides.

Scheme 48

5



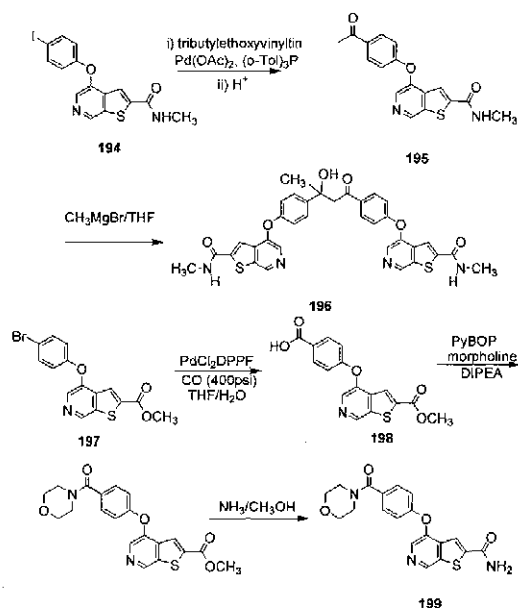
Glycosides of benzyl alcohol 187 may be produced using the procedure outlined in Scheme 48. Treatment of the alcohol 187 and tri-O-acetyl-D-glucal with stoichiometric scandium triflate afforded stereo-specifically protected glycoside 192, which was deprotected with methyl amine to give the free glycoside 193.

10

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 49

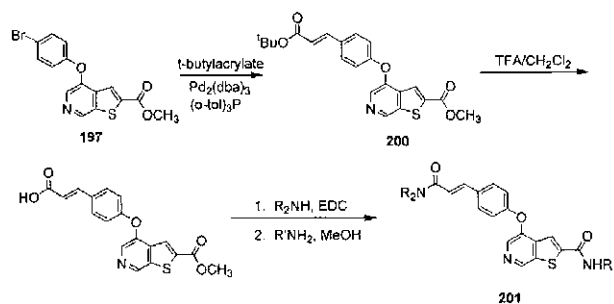


- 5 Stille coupling of iodophenyl derivative 194 (or the corresponding bromophenyl analogs) with tributyl(ethoxyvinyl)tin allows for the introduction of an acetyl group onto the 4-position of the phenyl ether as shown in Scheme 49. The intermediate vinyl ether is hydrolyzed during the work up conditions, thus providing acetophenone derivative 195.
- 10 Addition of methylmagnesium bromide to ketone 195 at -50°C did not give the expected addition product, but rather aldol adduct 196 was isolated in 40% yield. The palladium catalyzed carbonylation of bromophenoxy methyl ester 197 in aqueous media afforded the acid 198 in modest yield. PyBOP- or EDC-mediated coupling with amines (illustrated above with morpholine), followed by amination of the 2-methyl ester, provided the
- 15 diamides 199.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 50

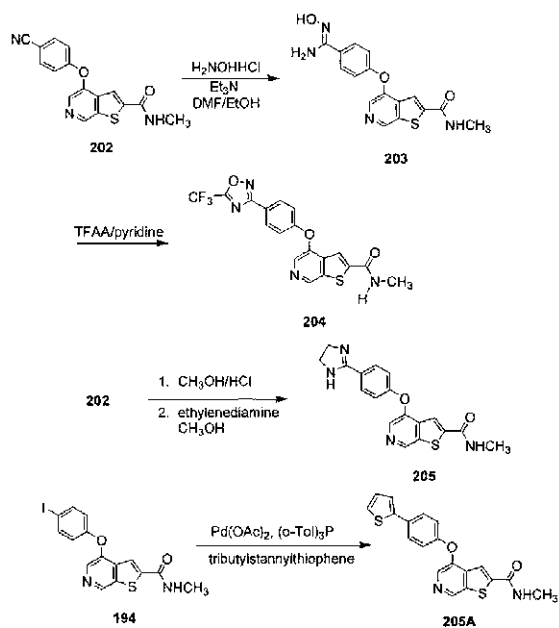


- 5 In Scheme 50 the preparation of cinnamide ethers is described. Heck reaction of the bromophenoxymethyl ester **197** with *t*-butyl acrylate using triisobutylphosphine as ligand furnished cinnamate **200** in good yield. Hydrolysis of the *t*-butyl ester with trifluoroacetic acid, followed by PyBOP or EDC-mediated coupling with an amine, and then amination of the methyl ester, provided diamide **201**.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 51



- 5 Scheme 51 exemplifies the preparation of 4-heterocyclephenoxythienopyridines. Treatment of para-cyanophenyl derivative 202 with hydroxylamine in a mixture of DMF and ethanol smoothly gave hydroxyimide 203, which was heated with trifluoroacetic anhydride in pyridine to provide the oxadiazole 204. Cyano derivative 202 was
- 10 transformed into imidazoline 205 under the conditions described above. Incorporation of other heterocycles was accomplished using known Stille, Suzuki, or Heck conditions as exemplified by the Stille coupling of iodo compound 194 and tributylstannylthiophene to provide compound 205A. The aryl coupling reactions described above may be applied to

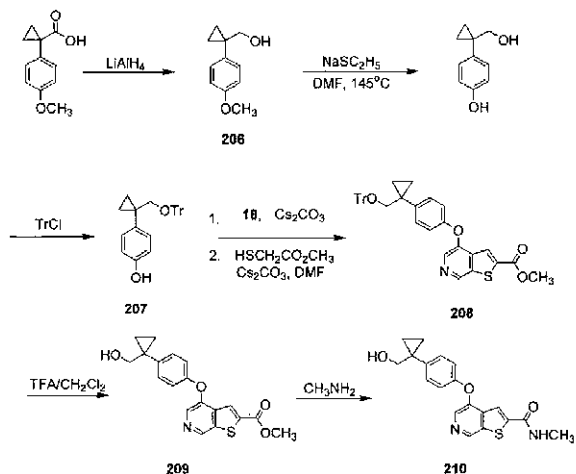
WO 00/75145

PCT/US99/14596

compounds with a variety of substituents at C-2 of the thienopyridine, in addition to the methyl amides exemplified in Scheme 51.

Scheme 52

5

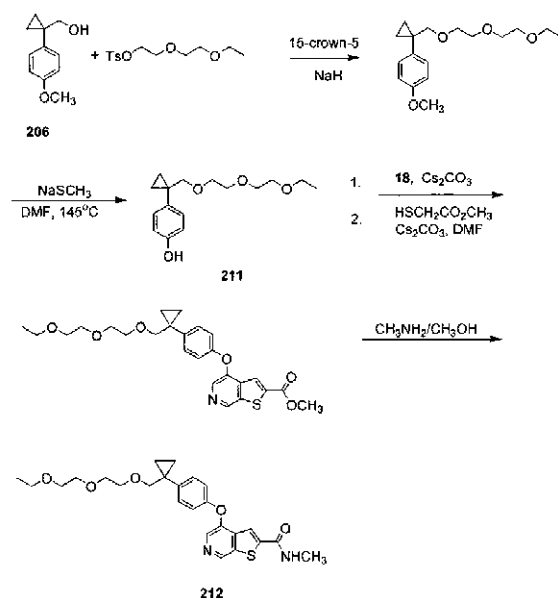


Cyclopropylcarbinyl alcohol derivatives of the 4-phenyl ethers may be prepared according to the procedure described in Schemes 52 and 53. Commercially available phenylcyclopropane carboxylic acid is converted to the corresponding alcohol 206 by 10 LiAlH reduction, then demethylation and selective protection of the hydroxymethyl group affords phenol 207. Using the procedure of Scheme 7, phenol 207 was condensed with dichloroaldehyde 18 and then methyl thioglycolate, to produce thienopyridine 208. Standard transformations led to the desired compounds 209 and 210.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 53

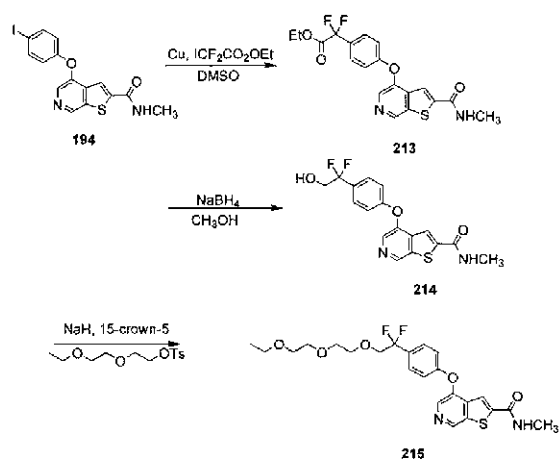


- As shown in Scheme 53, alcohol 206 was alkylated to produce the polyether phenol 211, which was converted into cyclopropylcarbonyl polyether 212 using similar procedures described in Scheme 52. Such alkylation chemistry may be broadly applied by replacement of the diether tosylate shown with other alkyl halides or sulfonate esters.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 54

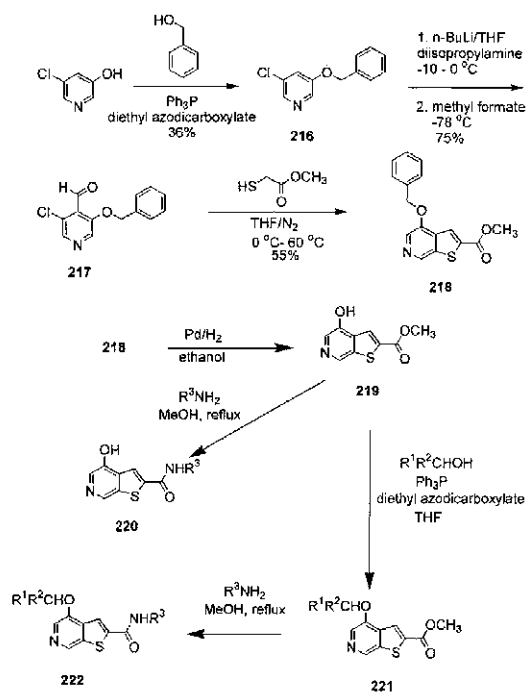


- In Scheme 54, difluoroacetic acid derivative 213 was synthesized by a copper mediated coupling between iodide 194 and ethyl iododifluoroacetate in the presence of phenol, which was found to remarkably inhibit side reactions. Reduction of the ester 213 gave difluoroethyl alcohol 214. Alkylation of alcohol 214 with ethoxycetyl tosylate in the presence of sodium hydride and 15-crown-5 afforded polyether 215.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 55



- An alternative synthesis of 4-alkoxythieno[2,3-c]pyridines through a phenolic
 5 alkylation strategy is outlined in Scheme 55. Mitsunobu alkylation of 5-chloro-3-
 hydroxypyridine provided benzyl ether 216, which was deprotonated with alkyl lithium
 base and the resulting anion was treated with methyl formate to produce the pyridine
 carboxaldehyde 217. Construction of the thienopyridine core is accomplished by
 condensation with methyl thioglycolate under previously described conditions, leading to
 10 ester 218. This method may be applied to other alkyl ethers analogous to 216 to provide a

WO 00/75145

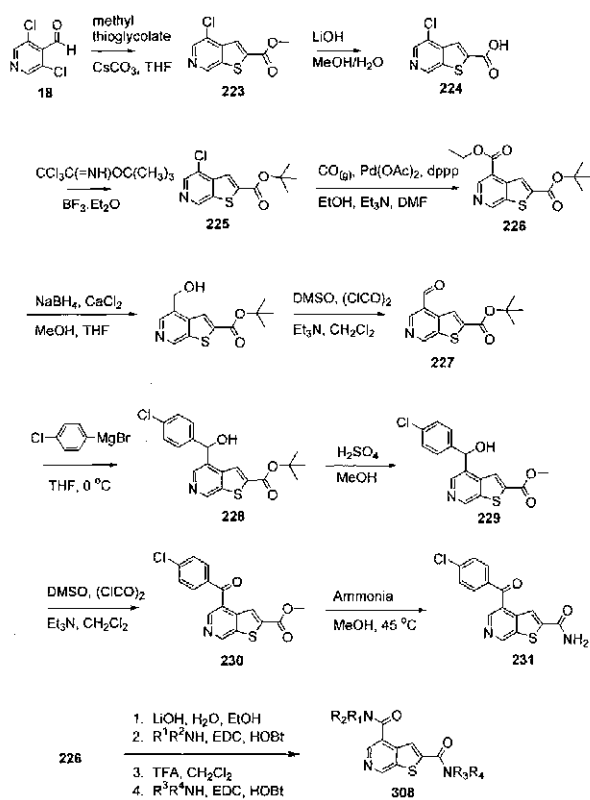
PCT/US99/14596

variety of 4-alkoxy derivatives related to 218. Esters 218 were then converted to other active derivatives such as amides using previously described procedures. Benzyl ether 218 was hydrogenolyzed to phenol 219, which was converted to the corresponding amide 220 by standard procedures. Phenol 219 also serves as a partner in Mitsunobu reactions
5 with a variety of primary or secondary alcohols, to provide alkyl ethers of general formula 221 (Huang, F., et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 4216-4223). Esters of general formula 221 were converted to amides of general formula 222 by treatment under the standard conditions of reflux with methanolic amine solutions.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 56



- Thienopyridine analogs bearing a 4-carbonyl group may be prepared by the
 5 procedures described in Scheme 56. Dichloropyridine aldehyde 18 was treated with
 methyl thioglycolate under previously described conditions to produce the

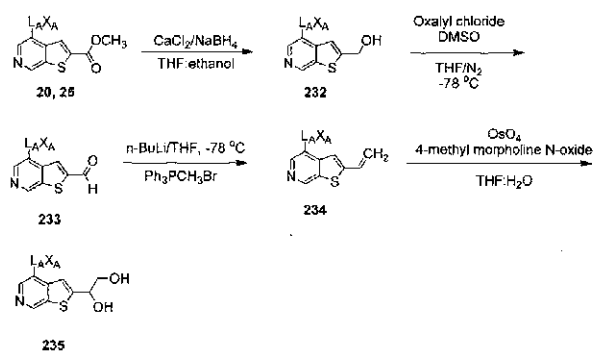
WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-chlorothiopyridine ester 223. Ester exchange was accomplished by base catalyzed hydrolysis to acid 224, and tert-butyl esterification to 225 was accomplished with O-*t*-butyl trichloroacetimidate under Lewis acid catalysis. Palladium-catalyzed carbethoxylation proceeded under previously described conditions to give diester 226.
- 5 Reduction/oxidation reactions led to the aldehyde 227, which was then condensed with arylmagnesium halide reagents (exemplified above with 4-chlorophenyl magnesium chloride) to produce alcohol 228. The ester 228 may be transformed to various 2-substituted thiopyridine analogs directly, or oxidized to the corresponding 4-keto derivative 230. Standard transformation of ester 230 to amide 231 completes the
- 10 synthesis. It should be noted that ester 226 may be selectively converted to amide derivatives by initial alkaline hydrolysis of the ethyl ester, coupling to an amine, then acidic hydrolysis of the tert-butyl ester, and finally coupling to another amine to produce 308.

15

Scheme 57



- A variety of 2-substituted thieno[2,3-c]pyridines are accessible from 2-esters of general formula 20 and 25. Scheme 57 exemplifies products which may be obtained from
- 20 hydroxymethyl derivatives of general formula 232. Calcium borohydride reduction of esters of general formula 20 or 25 provided alcohols of general formula 232. Swern oxidation cleanly provided aldehydes of general formula 233. This versatile intermediate may be converted to olefins by standard Wittig conditions, as exemplified by the preparation of 2-vinylthienopyridines of general formula 234 (Hibino, S. J. Org. Chem.

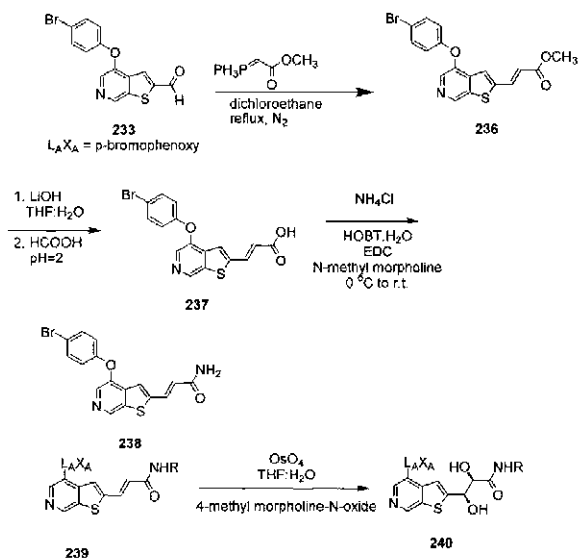
WO 00/75145

PCT/US99/14596

1984, 49, 5006-5008). Additional modification to dihydroxyethyl compound 235 was accomplished through the use of catalytic osmium tetroxide with 4-methylmorpholine N-oxide as stoichiometric oxidant.

5

Scheme 58



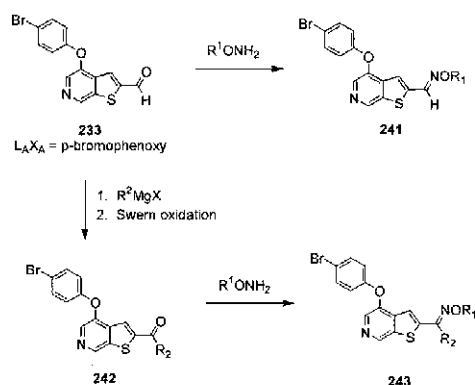
- Scheme 58 illustrates the conversion of aldehyde 233 to the acrylate 236, which was accomplished by Horner-Emmons condensation with trimethyl phosphonoacetate (Jung, M. E. and Kiankarami, M. J. Org. Chem. 1998, 63, 2968-2974). The described methods may be extended to analogs bearing a wide variety of C-4 substituents, including aryloxy, alkoxy, arylamino, aryl, alkyl. The derived ester 236 was then subjected to hydrolysis to provide acid 237. Carboxylic acid 237 was subjected to standard coupling conditions to produce amide 238. The derived acrylates of general formula 239 may be

WO 00/75145

PCT/US99/14596

oxidized to the corresponding diols of general formula 240 with catalytic osmium tetroxide in the presence of 4-methylmorpholine-N-oxide.

Scheme 59



Scheme 59 illustrates the use of aldehyde 233, with L_AX_A=aryloxy, as starting material for the preparation of oxime derivatives of general formula 241. The strategy outlined is generally applicable to analogs with a variety of L_AX_A substituents. Aldehydes of general formula 233 were also reacted with organomagnesium (or organolithium) reagents to produce secondary alcohols which were oxidized to the corresponding ketones of general formula 242. Oxidation is preferably accomplished by standard Swern conditions (DMSO and oxalyl chloride in CH₂Cl₂ solution at low temperature, followed by treatment with tertiary amines such as ethyldiisopropyl amine), but other conditions (tetra-n-propyl peruthenate, manganese dioxide) may be employed. The ketones were then converted to oximes of general formula 243 by previously described methods.

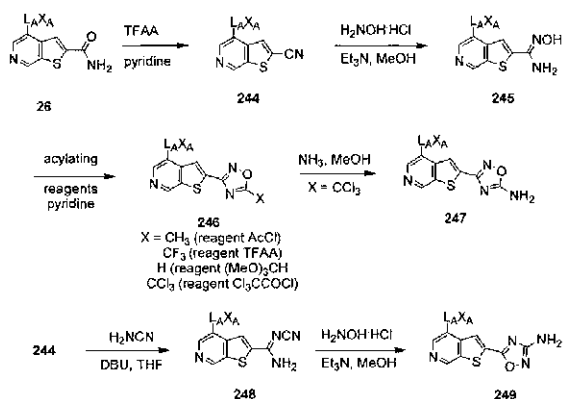
10

15

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 60

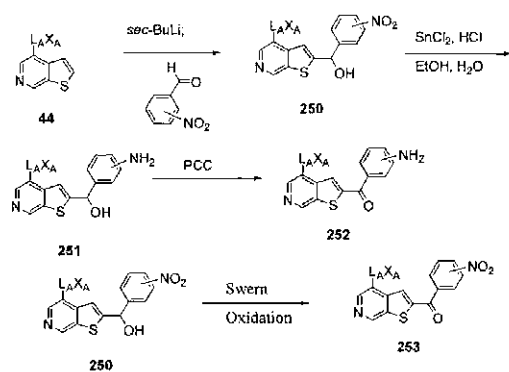


- 5 The preparation of 2-heterocyclic thienopyridines of general formula 249 is illustrated in Scheme 60. Primary amides of general formula 26 were treated with excess trifluoroacetic anhydride in pyridine to smoothly produce nitriles of general formula 244, which serves as a convenient intermediate for the preparation of amidine and azole derivatives. Thus, nitriles of general formula 244 were converted to the amidoximes of
- 10 general formula 245 by treatment with hydroxylamine hydrochloride and triethylamine. Reaction of amidoximes of general formula 245 with acetyl chloride, trifluoroacetic anhydride, triethylorthoformate or trichloroacetyl chloride in pyridine produced the oxadiazoles of general formula 246 with variations in X dictated by the choice of acylating/dehydrating reagent. The trichloromethyl oxadiazoles of general formula 246
- 15 (X=CCl₃) were converted to the 5-amino-1,2,4-oxadiazoles of general formula 247 by heating with ammonia in a sealed tube. Nitriles of general formula 244 were also converted to cyanoamidines of general formula 248 when subjected to excess cyanamide in THF with DBU as the base. The 3-amino-1,2,4-oxadiazoles of general formula 249 were then generated by treatment of cyanoamidines of general formula 248 with
- 20 hydroxylamine hydrochloride and triethylamine in methanol.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 61



5

Scheme 61 depicts the preparation of 2-arylcarbonylthienopyridines.

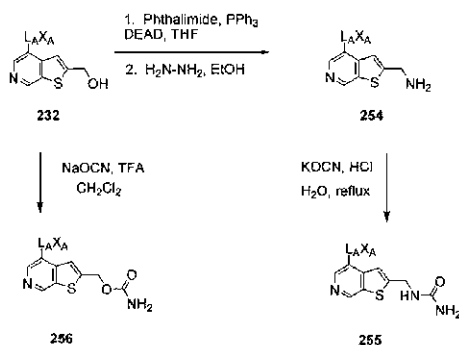
Thienopyridines of general formula 44 were deprotonated with alkyl lithium base and condensed with nitrobenzaldehydes to produce the benzyl alcohols of general formula 250.

10 Sn(II) -induced reduction of the nitrophenyls to the anilines of general formula 251 were followed by selective alcohol oxidation with pyridinium chlorochromate. The nitro benzyl alcohols of general formula 250 were also converted to the corresponding ketones of general formula 253 under Swern conditions (for example, oxalyl chloride/ $\text{DMSO}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ at low temperature, followed by treatment with amine bases).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

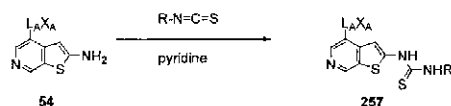
Scheme 62



- Scheme 62 depicts the preparation of 2-carbamate-thienopyridines and 2-urea-thienopyridines. Alcohols of general formula 232 were converted to the amines of general formula 254 by Mitsunobu reaction with phthalimide, followed by deprotection with hydrazine. The amines of general formula 254 were converted to the corresponding ureas of general formula 255 by reaction with potassium isocyanate under acidic conditions. Similarly, the alcohols of general formula 232 were converted to the corresponding carbamates of general formula 256. This chemistry is generally applicable to the use of substituted isocyanates or carbamoyl chlorides, leading to mono or disubstituted carbamates or ureas.

Scheme 63

15

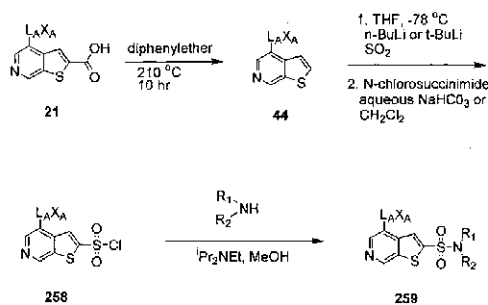


- Scheme 63 illustrates the preparation of 2-thiourea-thienopyridines, starting from 2-aminothienopyridines of general formula 54. Reaction of 54 with substituted isothiocyanates in pyridine at reflux provided the thioureas of general formula 257.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 64



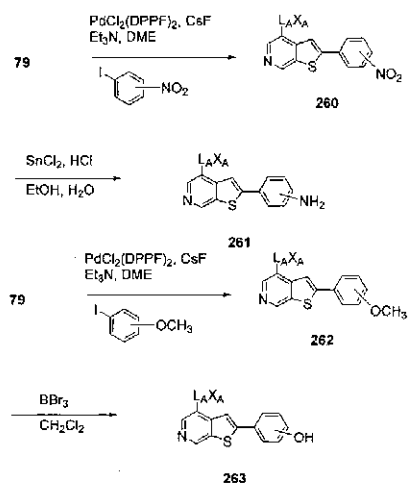
- Scheme 64 exemplifies the synthesis of sulfonamides at the 2-position of the thienopyridines. An improved procedure for decarboxylation of thienopyridine-2-carboxylic acids is shown, wherein acids of general formula 21 were heated in diphenylether at 210 °C to provide thienopyridines of general formula 44 in high yield. Compounds 44 were deprotonated with strong base, then treated with sulfur dioxide to produce intermediate sulfinic acids. Addition of N-chlorosuccinimide produced sulfonyl chlorides of general formula 258, from which a variety of sulfonamides of general formula 259 were prepared by reaction with ammonia, primary or secondary amines in the presence of diisopropylethylamine in protic solvents such as methanol (Prugh, J. D., et al. J. Med. Chem. 1991, 34, 1805-1818; Davidsen, S. K., et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 74-95).

15

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 65

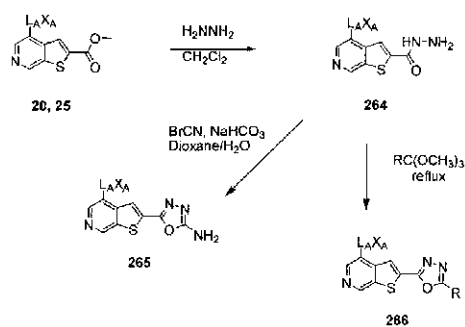


- 5 Scheme 65 provides the outline of the synthesis of additional 2-arylthienopyridines with amino or hydroxy groups on the aryl ring. Using the method of Scheme 24, Suzuki coupling of boronic acids of general formula 79 with nitro-substituted aryl iodides produced biaryls of general formula 260. Biaryls of general formula 260 were reduced to the aminophenyl derivatives of general formula 261 with tin(II) chloride. Methyl ethers of
- 10 general formula 262 were prepared from boronic acids 79 by coupling with methoxy iodobenzenes, and were converted to the hydroxy derivatives of general formula 263 through the use of boron tribromide to demethylate the methyl ethers.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 66

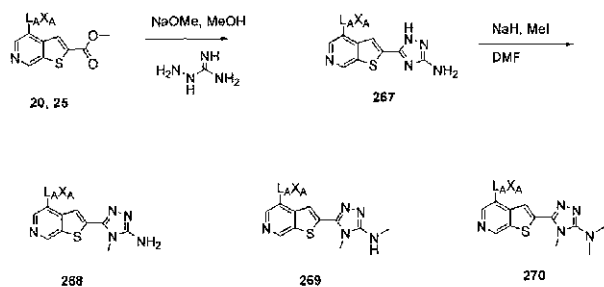


Schemes 66-71 illustrate syntheses for additional 5-membered heterocycles at the 2-position of the thienopyridines. Scheme 66 outlines a method for producing 1,3,4-oxadiazoles. Hydrazides of general formula 264 were prepared by treating esters of general formula 20 or 25 with hydrazine in methylene chloride. The hydrazides were converted to 5-amino-1,3,4-oxadiazoles of general formula 265 by reaction with cyanogen bromide. Hydrazides of general formula 264 may be converted to 5-unsubstituted or 5-alkyl-substituted-1,3,4-oxadiazoles of general formula 266 by condensation with orthoesters under reflux conditions.

WO 00/75145

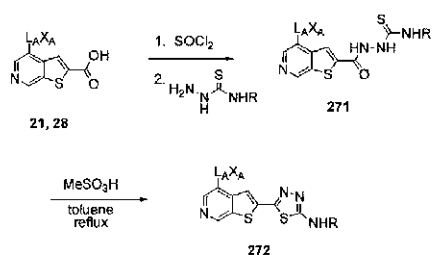
PCT/US99/14596

Scheme 67



Scheme 67 indicates a method of preparing 1,3,4-triazoles from methyl esters of
 5 general formula 20 or 25. Condensation with aminoguanidine under basic conditions (for
 example sodium methoxide in methanol) produced the 2-amino-1,3,4-triazoles of general
 formula 267. Nonspecific methylation was performed on 1,3,4 triazoles of general
 formula 267 using sodium hydride and methyl iodide, which provided mono-methyl
 triazoles of general formula 268, dimethyl triazoles of general formula 269, and trimethyl
 10 triazoles of general formula 270, which were chromatographically separable.

Scheme 68



15 Scheme 68 indicates a method for the preparation of 1,3,4-thiadiazoles of general
 formula 272. The acid chlorides derived from acids of general formula 21 or 28 were
 reacted with thiosemicarbazide or substituted thiosemicarbazides to give intermediate

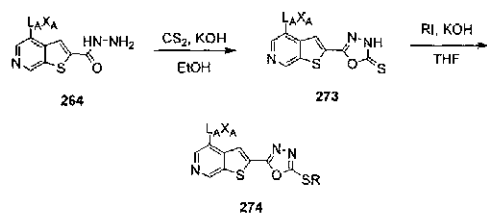
WO 00/75145

PCT/US99/14596

acylated thiosemicarbazides of general formula 271, which were cyclized under acid catalysis (for example methanesulfonic acid in refluxing toluene) to provide thiadiazoles of general formula 272.

5

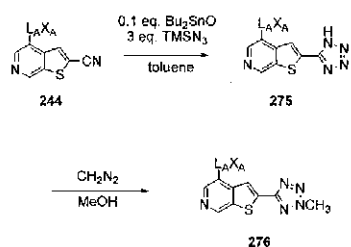
Scheme 69



Scheme 69 provides a method for the preparation of 1,3,4-oxadiazol-2-thiones and the derived alkylthio-substituted oxadiazoles of general formula 274. Hydrazides of general formula 264 were treated with carbon disulfide in potassium hydroxide in aqueous ethanol solution to give the cyclic thiocarbamates of general formula 273. The thiocarbonyl group was alkylated in low yield with alkyl halides to give the alkylthio 1,3,4-oxadiazoles of general formula 274.

15

Scheme 70



Scheme 70 shows the preparation of tetrazoles at the 2-position of thienopyridines. 2-Cyano derivatives of general formula 244 were converted to tetrazoles of general formula 275 using trimethylsilyl azide in the presence of catalytic dibutyltin oxide. The

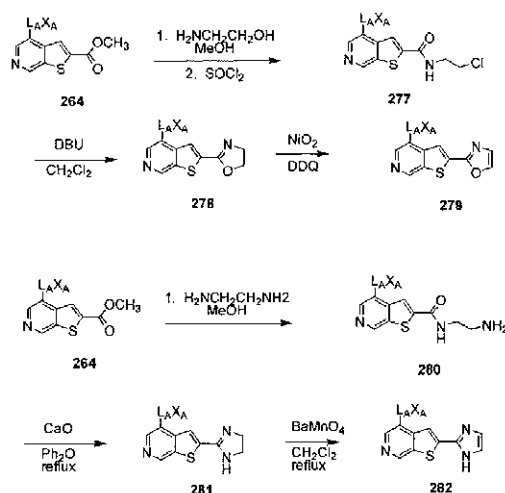
WO 00/75145

PCT/US99/14596

tetrazoles were converted to the N-methyl derivatives of general formula 276 by use of a solution of diazomethane in methanol.

Scheme 71

5

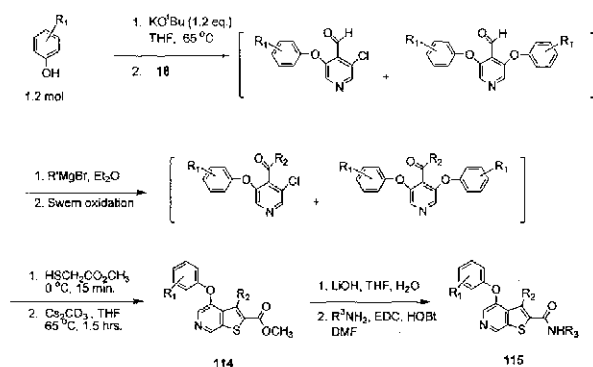


Scheme 71 illustrates the syntheses of 2-oxazole and 2-imidazole thienopyridines. Chloroethyl amides of general formula 277 were prepared by chlorination of the corresponding hydroxyethyl amides and then cyclized to oxazolines of general formula 278 under basic catalysis (for example, diazabicycloundecane in dichloromethane). The oxazolines of general formula 278 may be converted to the oxazoles of general formula 279 by dehydrogenation according to the procedure of Meyers (Meyers, A. I., et al. J. Amer. Chem. Soc. 1975, 97, 7383). Aminoethyl amides of general formula 280 were cyclized to the imidazolines of general formula 281 by treatment with calcium oxide at high temperature in diphenyl ether. Imidazolines of general formula 281 may be converted to imidazoles of general formula 282 by literature methods (Hughey, J. L., et al. Synthesis [SYNTBIF] 1980, (6), 489).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 72

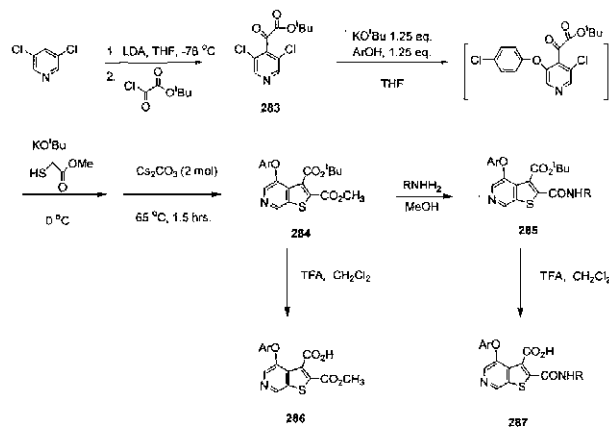


- 5 In Scheme 72, an improved preparation of 3-alkyl-substituted thienopyridines of general formula 115 is disclosed. Aldehyde 18 was condensed with preformed potassium phenoxides to produce a mixture of mono- and disubstituted aryloxyaldehydes. This mixture was then reacted with the desired Grignard reagent, followed by a Swern oxidation of the resultant mixture of secondary alcohols to give the desired aryloxy ketone compounds. The mixture of aryloxy ketones were further reacted with methyl thioglycolate in the presence of cesium carbonate to provide the 2,3,4-trisubstituted thieno[2,3-c]pyridine esters of general formula 114. These esters were converted to the corresponding acids by hydrolysis with lithium hydroxide, and then the acids were coupled with various amines, for example by carbodiimides, to give the desired amides of general formula 115.
- 10
- 15

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 73

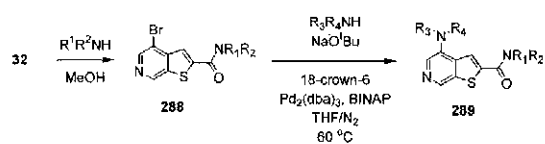


- Scheme 73 provides a synthesis for 3-carboxythienopyridines. Using methodology analogous to that described for the preparation of 20 or 25, 3,5-dichloropyridine was treated with strong base such as lithium diisopropylamide in anhydrous ethereal solvent at low temperature, followed by the addition of t-butyl chlorooxoacetate to provide the 4-tert-butyl-2-ketoester of 3,5-dichloropyridine 283. The ester 283 was then reacted with 1.25 equivalents of preformed potassium phenoxides at ambient temperature, to give the monoaryloxy derivatives as the main product. Without purification, the monoaryloxy esters were treated with methyl thioglycolate and base such as potassium t-butoxide or cesium carbonate to provide the desired thienopyridine diesters of general formula 284. The diesters of general formula 284 were then treated with methanolic amines to give the corresponding 3-tert-butyl ester amides of general formula 285. The tert-butyl ester amides of general formula 285 were converted to the corresponding acid amides of general formula 287 by solvolysis with trifluoroacetic acid. Diesters of general formula 284 may also be converted to the acids of general formula 286 by a similar solvolysis reaction.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 74

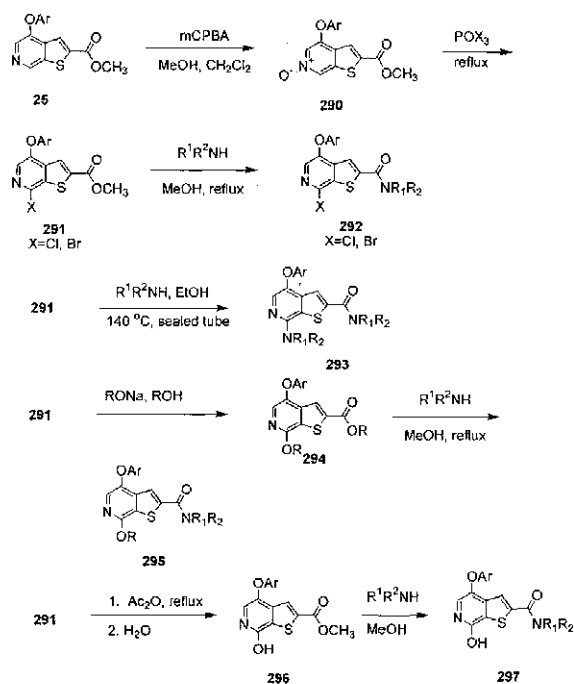


- 5 Scheme 74 describes the use of 4-bromothienopyridine **32** to prepare 4-amino substituted thienopyridine derivatives. Ester **32** was converted to amides of general formula **288** by standard procedures, and then coupled to a variety of amines using palladium(0) catalysis, as described by Buchwald (J. Org. Chem. 1997, 62, 6066-6068), producing 4-amino derivatives of general formula **289**.
- 10

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 75



- Scheme 75 outlines the preparation and reactions of 7-chloro and 7-bromothienopyridine derivatives. The analogs are useful for preparing active derivatives as well as serving as synthetic intermediates for a variety of 7-substituted thienopyridines. Esters of general formula 25 were oxidized to the pyridine-N-oxides of general formula 290 with meta-chloroperoxybenzoic acid. The N-oxides were rearranged to the 7-halo derivatives of general formula 291 by warming in phosphorous oxychloride or phosphorous oxybromide. The resultant 7-halides could be converted to the amide

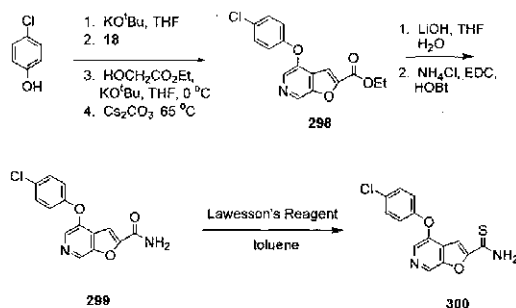
WO 00/75145

PCT/US99/14596

derivatives of general formula 292 by standard methods without reaction of the 7-chloro or 7-bromo moieties. However, under more forcing conditions, the chloro or bromo groups could be substituted with amines or alcohols to provide 7-amino derivatives of general formula 293 and 7-alkoxy derivatives of general formula 294 respectively. Esters of general formula 294 were converted to amides of general formula 295 using standard methods. 7-Hydroxy analogs of general formula 296 were prepared from 291 derivatives using acetic anhydride followed by hydrolysis with water. In addition, the 7-halo derivatives 291, in particular the 7-bromo derivatives, were effective educts in Suzuki reactions with aryl boronic acids, similar to those described in Scheme 19 and 65.

10

Scheme 76



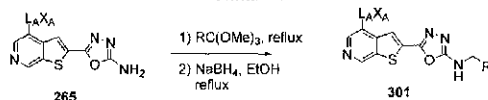
Scheme 76 describes the preparation of furopyridine analogs such as 299 (Example 327). By a procedure analogous to that of the preparation of 20 or 25, dichloropyridinecarboxaldehyde 18 was reacted sequentially with a potassium phenoxide, then with ethyl glycolate, followed by cyclization under basic conditions, affording furopyridine ester 298 in low yield. Standard hydrolysis and coupling conditions afforded the amide 299. The amide was converted to the thioamide 300 by treatment with Lawesson's reagent in hot toluene.

20

WO 00/75145

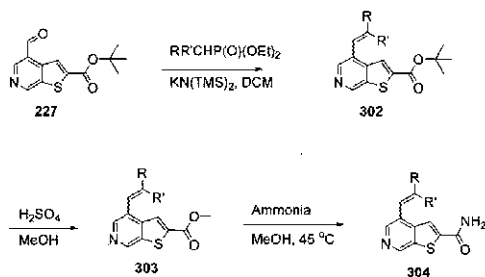
PCT/US99/14596

Scheme 77



- Scheme 77 illustrates the preparation N-alkyl 5-amino-1,3,4-oxadiazoles. The treatment of 265 in refluxing trimethylorthoformate followed by reduction of the enamine intermediate with sodium borohydride in refluxing ethanol provides the N-alkylated 5-amino-1,3,4-oxadiazoles of general formula 301.

Scheme 78



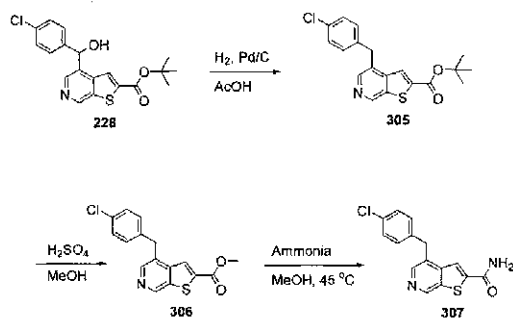
10

- Scheme 78 exemplifies the synthesis of substituted vinyl moieties at the 4-position of thienopyridines. Treatment of aldehyde 227 with the appropriate diethylphosphonate in the presence of potassium bis(trimethylsilyl)amide provided 302. Compound 302 was then treated with sulfuric acid in methanol to yield the methyl ester 303, followed by standard amide formation with ammonia and methanol to produce 4-vinylsubstituted thienopyridines of general formula 304. Installation of a substituted vinyl can also be accomplished by using Wittig phosphorane chemistry.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

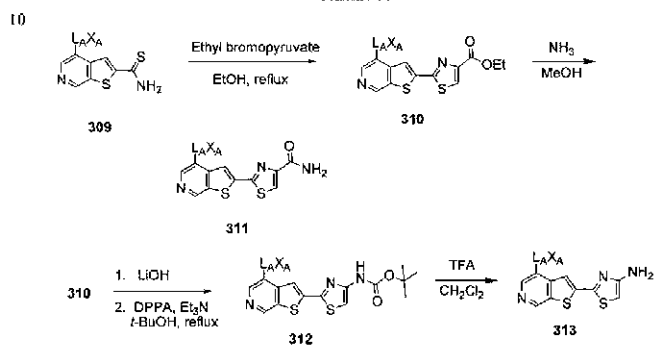
Scheme 79



Scheme 79 demonstrates the preparation of 4-substituted alkyl thienopyridines.

- 5 Alcohol 228 was subjected to palladium on carbon in acetic acid to generate the methylene derivative 305. Treatment of 305 with sulfuric acid in methanol yields 306. Formation of the amide is accomplished by treatment of 306 with ammonia in methanol to yield 307

Scheme 80



Scheme 80 illustrates the preparation of thiazole derivatives at the 2-position of thienopyridines. Thioamides of general formula 309 were alkylated and cyclized with

PCT/US99/14596

5

10

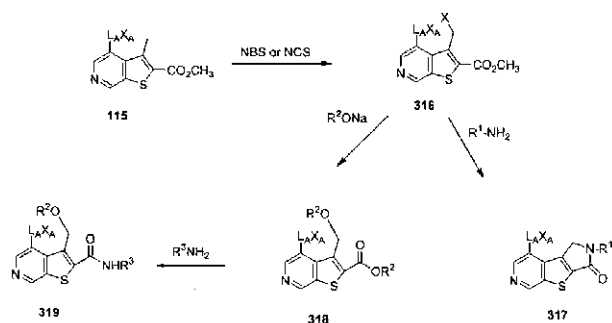


15

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Scheme 82



Scheme 82 describes a method for producing cyclic derivatives between the 2- and 3-positions of thienopyridines. 3-Methyl derivative 115 was treated with N-bromosuccinimide (or alternatively N-chlorosuccinimide) in carbon tetrachloride to give bromomethyl (or chloromethyl) compound 316 (X= Br, Cl). Compound 316 can then be reacted with a primary amine, through alkylation and acylation, leading to the tricyclic lactam 317. Compound 316 may also be treated with sodium alkoxides or aryloxides R² = alkyl, aryl, or heterocycle) leading to the 3-position extended alkoxymethyl derivatives 318. These esters in turn can be reacted with substituted amines to yield the corresponding amides 319.

The compounds and processes of the present invention will be better understood in connection with the following examples which are intended as an illustration of and not a limitation upon the scope of the invention.

Example 1

methyl 2-[(6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio]acetate

20

Example 1A

methyl 6-ethyl-3,4-dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidine-2-carboxylate

The desired compound was prepared as described in J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 581-587.

25

Example 1B

WO 00/75145

PCT/US99/14596

6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one

Example 1A (35 g, 140 mmol) and LiCl (6.5 g, 153 mmol) in DMSO (80 mL) and water (8 mL) was heated to 150 °C for 18 hours, cooled to room temperature, diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and

5 concentrated to provide the designated compound.

Example 1C4-chloro-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidine

Example 1B (3.97 g, 22.0 mmol) in POCl₃ (22 mL) was heated to reflux for 2

10 hours, cooled, poured onto ice, diluted with water, made basic with concentrated ammonium hydroxide, and extracted with ethyl acetate. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 10% ethyl acetate-hexane to provide the designated compound.

15 Example 1D methyl 2-[(6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio]acetate

Example 1C (0.25 g, 1.26 mmol) in DMF (1.2 mL) was treated sequentially with methyl thioglycolate (0.134 g, 1.26 mmol) and potassium carbonate (0.174 g, 1.26 mmol), stirred at room temperature for 18 hours, cooled, poured into water, diluted with brine, and extracted with dichloromethane. The extract was washed with water and brine, dried

20 (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was triturated then washed with 10% ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.

mp 36-58 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 269 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (t, 3H), 2.99 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.26 (s, 3H),

25 7.23 (s, 1 H), 8.76 (s, 1H).

Example 26-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine

Example 1C was processed as in Example 1D but substituting thiocresol for

30 methyl thioglycolate to provide the title compound.

mp 56-58 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 286 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.99 (q, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 8.63 (s, 1H);

35 Anal. calcd for C₁₅H₁₄N₂S₂: C, 62.90; H, 4.93; N, 9.78. Found: C, 63.11; H, 4.82; N, 9.63.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 36-ethyl-4-(2-pyridinylthio)thieno[2,3-d]pyrimidine

- Example 1C was processed as in Example 1D but substituting 2-mercaptopyridine for methyl thioglycolate to provide the title compound.
- mp 76.5-79 °C;
- MS (DCI/NH₃) m/z 274 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (t, 3H), 2.99 (q, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.46 (dt, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.90 (dt, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.74 (s, 1H).

Example 46-ethyl-4-[(2-methylethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine

- Example 1C was processed as in Example 1D but substituting isobutyl mercaptan for methyl thioglycolate to provide the title compound.
- MS (DCI/NH₃) m/z 253 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (d, 6H), 1.39 (t, 3H), 2.03 (hep, 1H), 2.95 (q, 2H), 3.28 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 8.71 (s, 1H);
- Anal. calcd for C₁₂H₁₆N₂S₂: C, 57.12; H, 6.38; N, 11.09. Found: C, 57.22; H, 6.29; N, 11.08.

Example 56-ethyl-4-[(phenylmethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine

- Example 1C was processed as in Example 1D but substituting benzyl mercaptan for methyl thioglycolate to provide the title compound.
- mp 54-60 °C;
- MS (DCI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.21-7.36 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 8.83 (s, 1H);
- Anal. calcd for C₁₅H₁₄N₂S₂: C, 62.90; H, 4.93; N, 9.78. Found: C, 62.11; H, 4.94; N, 9.71.

Example 66-ethyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine

- Example 1C was processed as in Example 1D but substituting 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol for methyl thioglycolate to provide the title compound.
- mp 132-135 °C;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (DCI/NH₃) *m/z* 295 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35 (t, 3H), 2.82, (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 7.42 (s, 1H),
 8.88 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₁H₁₀N₄S₃: C, 44.88; H, 3.42; N, 19.03. Found: C, 44.61; H, 3.47 N,
 18.92.

Example 7ethyl 6-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate

Example 1A was processed as in examples 1C and 2 and to provide the title
 10 compound.
 mp 87.5-90 °C;
 MS (DCI/NH₃) *m/z* 359 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.26 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.02 (q, 2H),
 4.27 (q, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.57 (m, 2H);
 15 Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₂O₂S₂: C, 60.31; H, 5.06; N, 7.81. Found: C, 60.44; H, 4.88 N,
 7.65.

Example 86-ethyl-N-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine

20 Example 1C (0.27 g, 1.37 mmol) in isopropanol (1.5 mL) was treated with
 benzylamine (0.19 mL, 1.71 mmol) and sodium carbonate (0.24 g, 2.3 mmol), stirred at
 room temperature overnight, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash
 chromatography on silica gel with 25% ethyl acetate/hexanes to provide the title
 compound.
 25 mp 128-131 °C;
 MS (DCI/NH₃) *m/z* 270 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30 (t, 3H), 2.88 (q, 2H), 4.72 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 6
 H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (t, 2H);
 Anal. calcd for C₁₅H₁₅N₃S₂: C, 66.89; H, 5.61; N, 15.60. Found: C, 66.66; H, 5.43 N,
 30 15.43.

Example 96-ethyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine

A solution of Example 1C (0.20 g, 1.01 mmol) in isopropanol (2 mL) was treated
 35 with 2-amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (0.15 g, 1.26 mmol) and sodium carbonate (0.18
 g, 1.7 mmol), stirred at room temperature for 48 hours, treated with cesium carbonate

WO 00/75145

PCT/US99/14596

(0.55 g, 1.7 mmol), stirred at reflux for 24 hours, concentrated, treated with water, and extracted with dichloromethane. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was recrystallized with ethanol/water to provide the title compound.

- 5 mp 277-280 °C;
 MS (DCI/NH₃) *m/z* 278 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.96 (q, 1H), 7.81 (br s, 1H),
 8.65 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₁H₁₁N₅S₂: C, 47.63; H, 4.00; N, 25.25. Found: C, 47.48; H, 3.68 N,
 10 24.89.

Example 10

4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidine

- 15 Example 10A

2-amino-5-ethylthiophene-3-carboxamide

The designated compound was prepared as described in J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, pp 581-587.

- 20 Example 10B

5-ethyl-2-[2-(phenylacetyl)amino]-3-thiophenecarboxamide

Example 10A was processed as in Bull. Soc. Chim. France 1975, p 815 to provide the designated compound.

- 25 Example 10C

6-ethyl-2-phenylmethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one

Example 10B was stirred in dioxane/water in the presence of 10% Na₂CO₃ to provide the designated compound.

- 30 Example 10D

4-chloro-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidine

Example 10C was processed as in Example 1C to provide the designated compound.

- 35 Example 10E

4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidine

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 10D and 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol were processed as in Example 1D to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 386 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (t, 3H), 2.97 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 7.17-7.30 (m, 6H), 7.70 (br s, 2H);

Anal. calcd for C₁₇H₁₅N₅S₃: C, 52.96; H, 3.92; N, 18.17. Found: C, 53.10; H, 3.74; N, 18.03.

Example 11

10 7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine

3-Methyl-7-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine was processed as in Example 1D but substituting p-thiocresol for methyl glycolate to provide the title compound.

mp 103-107 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺;

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (s, 6H), 7.36 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂OS₂: C, 61.73; H, 4.44; N, 10.28. Found: C, 61.73; H, 4.50; N, 10.21.

Example 12

20 7-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine

3-Methyl-7-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine and 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol were processed as in Example 1D to provide the title compound.

mp 144-147 °C;

25 MS (DCI/NH₃) m/z 281 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 8.20 (s, 1H), 9.08 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₀H₈N₄S₃: C, 42.84; H, 2.88; N, 19.98. Found: C, 42.72; H, 2.83; N, 19.64.

Example 13

30 7-methyl-4-[[5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]thieno[3,2-d]pyrimidine

3-Methyl-7-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine and 5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-thiol were processed as in Example 1D to provide the title compound.

mp 163-166 °C;

35 MS (DCI/NH₃) m/z 313 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.45 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 8.22 (s, 1H), 9.11 (s, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{10}H_8N_4S_2$: C, 38.44; H, 2.58; N, 17.93. Found: C, 38.46; H, 2.63; N, 17.82.

Example 14

- 5 4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidine
 3-Methyl-7-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine and 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol were processed as in Example 1D to provide the title compound.
 mp 221-223 °C;
 MS (DCl/NH₃) m/z 282 (M+H)⁺;
 10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.43 (s, 3H), 7.80 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 9.02 (s, 1H);
 Anal. calcd for $C_9H_7N_5S_2$: C, 38.42; H, 2.51; N, 24.89. Found: C, 38.41; H, 2.42; N, 24.97.

Example 15

- 15 7-methyl-N-[(4-(methylthio)phenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amine
 A solution of 3-methyl-7-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine in ethanol was treated with 4-(methylmercapto)aniline, stirred at reflux for 45 minutes, cooled to room temperature, and filtered. The precipitate was recrystallized from ethanol/water to provide the title compound.
 20 mp 212-215 °C;
 MS (DCl/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.37 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H);
 Anal. calcd for $C_{14}H_{13}N_3S_2$: C, 58.51; H, 4.56; N, 14.62. Found: C, 58.31; H, 4.49; N, 14.47.

Example 16

7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine-6-carboxamide

30 Example 16A

7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine-2-carboxylic acid

- A solution of LDA (0.1M in THF, 9.6 mL) at -78 °C was treated with Example 11 (0.26 g, 0.96 mmol), warmed to 0 °C over 1 hour, poured onto dry ice with constant swirling, quenched with saturated NH₄Cl, and extracted with 3:1 chloroform/isopropanol.
 35 The extract was concentrated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with 7% methanol/dichloromethane to provide the designated compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 16B7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine-2-carboxamide

A suspension of Example 16A in dichloromethane (3.3 mL) was treated sequentially with oxalyl chloride (0.03 mL, 0.33 mmol) and DMF (1 drop), and concentrated after formation of the acid chloride. The residue was suspended in THF (10 mL), transferred to a vigorously stirred solution of 1:1 ammonium hydroxide/water (10 mL), and extracted with dichloromethane. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was recrystallized from ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.

mp 243-246 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 316 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 8.01 (br s, 2H), 8.93 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₃N₃O₂S: C, 57.12; H, 4.15; N, 13.32. Found: C, 56.81; H, 4.06; N, 13.25.

Example 17methyl 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

20

Example 17A3,5-dichloropyridine-4-carboxaldehyde

Diisopropyl amine (15.6 mL, 0.111 mol) in dry THF (25 mL) at 0 °C was treated with n-BuLi (44.6 mL, 2.5 M in hexane, 0.111 mol) over 35 minutes, stirred for 30 minutes, cooled to -78 °C, diluted with THF (100 mL), and a solution of 3,5-dichloropyridine (15.0 g, 0.101 mol) in THF (175 mL) was added slowly over 3.5 hours in order to maintain an internal temperature < -74 °C. The solution was stirred at -78 °C for 30 minutes, treated dropwise over 35 minutes with methyl formate (12.5 mL, 0.203 mmol) in THF (50 mL) maintaining an internal temperature of < -74 °C, stirred at -78 °C for 1.4 hours, rapidly cannulated into a ice cold solution of saturated NaHCO₃ with vigorous stirring, partitioned with ethyl acetate (500 mL), extracted sequentially with saturated NaHCO₃ (2x100 mL), brine (3x150 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 10% acetone/hexane.

MS (DCI/NH₃) m/z 176, 178, 180 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 10.31 (s, 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 17B3-(4-methylphenylthio)-5-chloro-4-pyridinecarboxyaldehyde

Example 17A (5.05 g, 28.7 mmol) in DMF (70 mL) was treated with p-thiocresol (3.56 g, 28.7 mmol) and potassium carbonate (4.36 g, 31.6 mmol), stirred for 0.5 hours at 0 °C then for 1 hour at room temperature, poured into water, diluted with brine, and extracted with dichloromethane. The extract was washed sequentially with water and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to provide the designated compound.

Example 17Cmethyl 4-[(4-methylphenylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

A solution of Example 17B was processed as in Example 1D to provide the title compound.

mp 116-119 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 316 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.36 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₆H₁₃NO₂S₂·0.25 H₂O C, 60.07; H, 4.25; N, 4.37. Found: C, 60.04; H, 4.08 N, 4.27.

Example 184-[(4-methylphenylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

A suspension of Example 17C (2.0 g, 6.35 mmol) and LiOH·H₂O (1.4 g, 32 mmol) in isopropanol (25 mL) and water (15 mL) was heated to 75 °C for 1 hour, cooled, treated with water, and washed with diethyl ether. The aqueous layer was cooled in an ice bath and adjusted to pH 2 with 10% HCl. The resulting solid was collected, washed with water, dried, and recrystallized from ethanol/water to provide the title compound.

mp 272-274 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.92 (s, 1H),

8.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂OS₂: C, 59.78; H, 3.67; N, 4.64. Found: C, 59.48; H, 3.58 N, 4.54.

Example 194-[(4-methylphenylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

A suspension of Example 18 (0.535 g, 1.78 mmol) in dichloromethane (25 mL) at

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 0 °C was treated sequentially with oxalyl chloride (0.34 g, 2.67 mmol) and DMF (1 drop), stirred at room temperature for 0.5 hours, and concentrated. The residue was suspended in THF, treated with THF (60 mL), water (30 mL), and concentrated NH_4OH (30 mL), and stirred for 0.5 hours. The THF layer was separated, washed with brine, partially dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 5% methanol/dichloromethane and recrystallized from 95% ethanol to provide the title compound.
- mp 198-199 °C;
 MS (DCI/NH_3) m/z 301 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;
¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.29 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.89 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H) 9.16 (s, 1H);
 Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 59.97; H, 4.02; N, 9.32. Found: C, 59.84; H, 4.12 N, 9.31.

15

Example 204-(2-pyridinylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B, 17C, 18, and 19 but substituting 2-mercaptopyridine for p-thiocresol in Example 17B to provide the title compound.
 mp 239-242 °C;

- MS (DCI/NH_3) m/z 305 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺;
¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.99 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.23 (s, 1H);
 Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_2$: C, 54.34; H, 3.16; N, 14.47. Found: C, 54.10; H, 3.14; N, 14.62.

25

Example 214-[(4-chlorophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B, 17C, 18, and 19 but substituting 4-chlorothiophenol for p-thiocresol in Example 17B to provide the title compound.

- mp 239-241 °C;
 MS (DCI/NH_3) m/z 321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;
¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.31 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.89 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.38 (s, 1H);
 Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}_2$: C, 52.42; H, 2.83; N, 8.73. Found: C, 52.33; H, 2.80; N, 8.63.

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 22

N-methoxy-N-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A solution of Example 18 (0.66 g, 2.2 mmol) in dichloromethane was treated sequentially with oxalyl chloride (0.29 mL, 3.3 mmol) and DMF (1 drop), stirred for 30 minutes, and concentrated. The residue was suspended in THF, transferred to a solution of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.32 g, 3.3 mmol) and triethylamine (0.92 mL, 6.6 mmol) in 1:1 THF/water, and stirred for 5 minutes. The THF layer was separated, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 20% ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.
- mp 103-107 °C;
 MS (DCI/NH₃) m/z 345 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₂O₂S₂: C, 59.28; H, 4.68; N, 8.13. Found: C, 58.76; H, 4.58; N, 8.06.

Example 23

N-methoxy-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 18 was processed as in Example 22 but substituting O-methylhydroxylaminhydrochloride for N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride to provide the title compound.
- mp 200-203 °C;
 MS (DCI/NH₃) m/z 331 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.89 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.3 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₂O₂S₂·0.25 H₂O: C, 58.16; H, 4.27; N, 8.48. Found: C, 57.46; H, 4.1; N, 8.01.

Example 24

N-(4-chlorophenyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A solution of Example 18 (0.1 g, 0.33 mmol) in dichloromethane was treated with oxalyl chloride (0.03 mL, 0.33 mmol) and DMF (1 drop) stirred at reflux for 20 minutes, and concentrated. The residue was suspended in (3:1) benzene/dichloromethane (4 mL), treated with triethylamine (0.5 mL) and 4-chloroaniline (46 mg, 0.36 mmol), stirred at reflux overnight, and concentrated. The residue was treated with water and extracted with

WO 00/75145

PCT/US99/14596

dichloromethane. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.

mp 208-211 °C;

- 5 MS (DCI/NH₃) m/z 411 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.90 (br s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₂H₁₃ClN₂OS₂: C, 61.38; H, 3.68; N, 6.82. Found: C, 61.22; H, 3.67; N, 6.79.

10

Example 25

4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde

A solution of Example 22 (3.33 g, 9.6 mmol) in THF at -5 °C was treated dropwise with 1M DIBAL-H in THF (14.5 mL, 14.5 mmol), stirred for 45 minutes, poured into ice/HCl with constant stirring, and extracted with dichloromethane. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to provide the title compound.

- 15 MS (DCI/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.23 (s, 1H);
 20 Anal. calcd for C₁₃H₁₁NOS₂: C, 63.13; H, 3.33; N, 4.91. Found: C, 62.81; H, 3.97; N, 5.01.

Example 26

4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-methyloxime

25 A solution of Example 25 (0.22 g, 0.76 mmol) in 1:1 pyridine:ethanol (8 mL) was treated with methoxylamine hydrochloride (0.51 mL, 1.52 mmol), stirred at room temperature for 3 hours, concentrated, treated with water and extracted with dichloromethane. The extract was washed with 1N HCl, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 20% ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.

- 30 mp 95-98 °C;
 MS (DCI/NH₃) m/z 315 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.28 (s, 3H), 3.95 (s, 1.8H), 4.08 (s, 1.2H), 7.18 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.79 (s, 0.6H), 7.95 (s, 0.4H), 8.27 (s, 0.4H), 8.36 (s, 0.6H), 8.38 (s, 0.4H),
 35 8.68 (s, 0.6H), 9.20 (s, 0.6H), 9.30 (s, 0.4H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{16}H_{14}N_2OS_2$: C, 61.12; H, 4.49; N, 8.91. Found: C, 60.93; H, 4.55; N, 8.98.

Example 27

5 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-(phenylmethyl)oxime

Example 25 and O-benzylhydroxylamine hydrochloride were processed as in Example 26 but for 18 hours instead of 3 hours to provide the title compound.

mp 127-133 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 391 (M+H)⁺;

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 5.22 (s, 1.2H), 5.38 (s, 0.8H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.78 (s, 0.6H), 7.96 (s, 0.4H), 8.31 (s, 0.4H), 8.36 (s, 0.6H), 8.39 (s, 0.4H), 8.74 (s, 0.6H), 9.20 (s, 0.6H), 9.30 (s, 0.4H);

Anal. calcd for $C_{22}H_{18}N_2OS_2$: C, 67.66; H, 4.65; N, 7.17. Found: C, 67.45; H, 4.80; N, 7.13.

15

Example 28

2-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl]ene]amino]oxy]acetic acid

Example 25 was processed as in Example 26 but substituting carboxymethoxylamine hemihydrochloride for methoxylamine hydrochloride to provide the title compound.

20 mp 227-230 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 359 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H);

Anal. calcd for $C_{17}H_{14}N_2O_3S_2$: C, 56.97; H, 3.94; N, 7.82. Found: C, 56.90; H, 4.10; N, 7.97.

25

Example 29

4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-phenyloxime

Example 25 was processed as in Example 26 but substituting O-phenylhydroxylamine hydrochloride for methoxylamine hydrochloride to provide the title compound.

30 mp 94-97 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 377 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 7.09-7.50 (m, 9H), 7.98 (s, 0.5H), 8.16 (s, 0.5H), 8.39 (s, 0.5H), 8.42 (s, 0.5H), 8.71 (s, 0.5H), 9.16 (s, 0.5H), 9.27 (s, 0.5H), 9.37 (s,

35 0.5);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{21}H_{16}N_2OS_2$: C, 67.00; H 4.28; N, 7.44. Found: C, 67.14; H, 4.50; N, 7.57.

Example 305 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde oxime

Example 25 was processed as in Example 26 but substituting hydroxylamine hydrochloride for methoxylamine-hydrochloride to provide the title compound.

mp 209-210 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/z 301 (M+H)⁺;

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.28 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.70 (s, 0.3H), 7.87 (s, 0.7H), 8.19 (s, 0.7H), 8.35 (s, 0.3H), 8.38 (s, 0.7H), 8.56 (s, 0.3H), 9.17 (s, 0.3H), 9.27 (s, 0.7H);

Anal. calcd for $C_{15}H_{12}N_2OS_2$: C, 59.98; H, 4.03; N, 9.33. Found: C, 59.80; H, 4.08; N, 9.30.

15

Example 31

2-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-ylmethylene]amino]oxy]acetamide

Example 28 was processed as in Example 19 to provide the title compound.

mp 152-156 °C;

20 MS (DCI/ NH_3) m/z 358 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27 (s, 3H), 4.52 (s, 0.6H), 4.66 (s, 0.4H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.84 (s, 0.6H), 7.97 (s, 0.4H), 8.32 (s, 0.4H), 8.37 (s, 0.6H), 8.40 (s, 0.4H), 8.75 (s, 0.6H), 9.21 (s, 0.6H), 9.32 (s, 0.4H);

Anal. calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_2S_2$ (1.25 H_2O): C, 57.12; H, 4.23; N, 11.76. Found: C, 56.19; H, 4.48; N, 10.94.

25

Example 32(E)-3-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-yl-2-propenamide

Example 25 (0.23 g, 1.27 mmol) in chloroform (10 mL) was treated with

30 carbamoylmethylenetriphenylphosphorane (0.41 g, 1.27 mmol), heated to reflux for 30 minutes, cooled, and concentrated. The residue was purified with flash chromatography on silica gel with 2% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

mp 171-174 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/z 327 (M+H)⁺;

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.28 (s, 3H), 6.64 (d III), 7.19 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.68-7.82 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{17}H_{14}N_2OS_2 \cdot H_2O$: C, 62.55; H, 4.32; N, 8.58. Found: C, 59.78; H, 4.50; N, 8.20.

Example 335 1-[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]ethanone

A solution of Example 22 in THF (25 mL) at 0 °C was treated with methyl magnesium bromide (1.4M in toluene/THF, 1.85 mL, 2.6 mmol), warmed to room temperature, stirred overnight, treated with methylmagnesiumbromide (1.4M in toluene/THF, 0.7 mL, 1.3 mmol) stirred for 1 hour, poured with constant swirling onto ice/ NH_4Cl , and extracted with ethyl acetate. The extract was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 20% ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.

mp 134-138 °C;

MS (DCI/NH_3) m/z 317 ($M+NH_4$)⁺;

15 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.33 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.29 (s, 1H);
Anal. calcd for $C_{16}H_{13}NOS_2$: C, 64.19; H, 4.38; N, 4.68. Found C, 64.11; H, 4.41; N, 4.61.

Example 3420 2-benzoyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine

Example 22 and phenyl lithium were processed as in Example 33 to provide the title compound.

mp 103-107 °C;

25 MS (DCI/NH_3) m/z 362 ($M+H$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.33 (s, 3H), 7.26 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 7.71 (m, 4H), 8.49 (s, 1H), 9.40 (s, 1H);

Anal. Calcd for $C_{21}H_{15}NOS_2 \cdot 1.25 H_2O$: C, 65.68; H, 4.59; N, 3.64. Found: C, 65.67; H, 4.09; N, 3.46.

Example 3530 2-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine

A solution of Example 33 in ethylene glycol (10 mL) was treated with hydrazine hydrate (0.18 mL, 5.8 mmol), stirred at 160 °C for 30 minutes, cooled to room

35 temperature, treated with potassium hydroxide, stirred at 150 °C for 45 minutes, cooled to room temperature, treated with water, and extracted with ethyl acetate. The extract was

WO 00/75145

PCT/US99/14596

washed with water, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 10% ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 286 (M+H)⁺;

- 5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.99 (q, 2H), 7.14-7.27 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 9.11 (s, 1H);
 Anal. calcd. for C₁₆H₁₅NS₂·0.25 H₂O: C, 67.33; H, 5.30; N, 4.91. Found: C, 66.63; H, 5.38; N, 4.72.

10

Example 361-[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]ethanone oxime

Example 33 and hydroxylamine hydrochloride were processed as in Example 26 to provide the title compound.

mp 209-213 °C;

- 15 MS (DCI/NH₃) m/z 315 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (s, 1.5H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 1.5H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.62 (s, 0.5H), 7.70 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 8.34 (s, 0.5H), 9.12 (s, 0.5H), 9.24 (s, 0.5H);

Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₂OS₂: C, 61.16; H, 4.49; N, 8.91. Found C, 60.83; H, 4.61; N,

- 20 9.03.

Example 37N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A solution of Example 18 (2.5 g, 8.3 mmol) and N-hydroxysuccinimide (0.95 g, 8.3 mmol) in dichloromethane (35 mL) was treated with DCC (1.882 g, 9.13 mmol) in methylene chloride (15 mL), stirred at room temperature for 18 hours, and concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was added to a solution of 3-amino-1,2-propanediol (0.144 g, 1.6 mmol) in 3:1 dioxane/methanol (20 mL), was stirred at room temperature for 18
- 30 hours, concentrated, dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 6% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

mp 120-122 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 375 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3 H), 3.19 (m, 1H), 3.4 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 4.62, (t, 1 H), 4.88 (d, 1 H) 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 9.1 (s, 1 H), 9.28 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃S₂·0.75H₂O: C, 57.73; H, 4.84; N, 7.48. Found: C, 55.54, H, 5.23 N, 6.7.

Example 384-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid, hydrazide

Example 18 was processed as in Example 37 but substituting hydrazine for 3-amino-1,2-propanediol to provide the title compound.
mp 176-178 °C;
MS (DCI/NH₃) m/z 316 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3 H), 4.68 (br s, 2H), 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 8.2 (s, 1 H), 8.4 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H) 10.4 (br s, 1 H);
Anal. calcd for C₁₅H₁₃N₃O₃S₂·0.25H₂O: C, 57.12; H, 4.15; N, 13.32. Found: C, 56.49; H, 4.19 N, 12.29.

Example 39N²-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-N⁶-(nitroamino)iminomethyl]-L-lysine, methyl ester

N-ω-nitroarginine methyl ester hydrochloride and NaHCO₃ were processed as in Example 37. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.
mp 84-87 °C;
MS (DCI/NH₃) m/z 517 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.29 (s, 3 H), 3.20, (m, 2H), 3.68, (s, 3H), 4.35, (t, 1H), 4.48, (m, 1H), 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.52, (br s, 1H), 9.30 (s, 1 H), 9.42 (d, 1H);
Anal. calcd for C₂₂H₂₄N₆O₅S₂·0.25 H₂O: C, 51.15; H, 4.68; N, 16.27. Found: C, 50.95; H, 4.89; N, 15.73.

Example 40N-(aminoiminomethyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

A solution of guanidine hydrochloride (0.095 g, 1 mmol) in methanol was treated with potassium t-butoxide (0.112 g, 1 mmol), stirred at room temperature for 30 minutes, treated with Example 17 (0.1 g, 0.3 mmol), warmed to room temperature for 16 hours and

WO 00/75145

PCT/US99/14596

concentrated. The concentrate was dissolved in ethyl acetate (100 mL), washed with water, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 6% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

- 5 mp 202-205 °C;
MS (DCI/NH₃) m/z 343 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 6.90 (br s, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.00 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

10 Example 41

4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide

A solution of Example 19 (190 mg, 0.63 mmol) and Lawesson's reagent (383 mg, 9.48 mmol) in toluene (15 mL) was heated to room temperature for 5 hours and concentrated. The residue purified by flash chromatography on silica gel with 4%

- 15 methanol/dichloromethane to provide the title compound.
mp 181-183 °C;
MS (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.2 (s, 1H) 10.1 (br s, 1H) 10.2 (br s, 1H);
20 Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂S₃· 0.25 H₂O: C, 56.93; H, 3.82; N, 8.85. Found: C, 55.89; H, 3.83; N, 8.48.

Example 42

4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine

25 Boiling Dowtherm A (2 mL) was treated sequentially with Example 18 (0.6 g, 1.99 mmol) and copper powder (0.3 g), stirred for 5 minutes, cooled, diluted with hexanes, and purified by flash chromatography on silica gel with 15% ethyl acetate/hexanes. The product was then recrystallized from hexanes to provide the title compound.

- mp 94-95 °C;
30 MS (DCI/NH₃) m/z 258 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₄H₁₁NS₂: C, 65.33; H, 4.30; N, 5.44. Found: C, 65.44; H, 4.20; N, 5.26.

35

Example 43

WO 00/75145

PCT/US99/14596

methyl 4-[(2-methoxy-2-oxoethyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 93A was processed as in examples 17B and 17C, but substituting methyl thioglycolate for p-thiocresol in Example 17B to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 298 (M+H)⁺;

- 5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.59 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.27 (s, 1H).

Example 444-[(2-amino-2-oxoethyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 10 Example 43 was dissolved in 2M methanolic ammonia and warmed to 45 °C in a sealed tube for 18 hours. The precipitate was filtered, washed with methanol-diethyl ether (1:1) and dried under vacuum to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 268 (M+H)⁺;

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (s, 2H), 7.17 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H).

Example 454-[(4-bromophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 20 Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting 4-bromothiophenol for p-thiocresol in Example 17B to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 365 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (dt, 2H), 7.53 (dt, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.36 (s, 1H);

- 25 Anal. calcd for C₁₄H₉BrN₂OS₂: C, 46.04; H, 2.48; N, 7.67. Found: C, 45.86; H, 2.30; N, 7.51.

Example 464-(phenylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 30 Example 17A was processed as in examples 17B, 17C, and 44 but substituting thiophenol for p-thiocresol in Example 17B to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29-7.40 (m, 5H), 7.86 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H);

- 35 Anal. calcd for C₁₄H₁₀N₂OS₂: C, 58.72; H, 3.52; N, 9.28. Found: C, 58.62; H, 3.42; N, 9.48.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 474-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B, 17C, and 44 but substituting α,α,α -trifluorothiobenzene for p-thiocresol in Example 17B to provide the title compound.

- 5 MS (DCl/NH₃) m/z 355 (M+H)⁺;
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H),
8.50 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.44 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₅H₉F₃N₂OS₂: C, 50.84; H, 2.56; N, 7.91. Found: C, 50.63; H, 2.44; N,
7.82.

10

Example 484-[(2-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting 2-methylthiophenol for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by column chromatography, eluting with 5% methanol in dichloromethane to provide the title compound.

- 15 mp 170-172 °C;
MS (DCl/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺;
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (s, 3H), 7.04 (dd, 1H), 7.15 (dt, 1H), 7.27 (dt, 1H),
20 7.38 (br d, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂OS₂: C, 59.97; H, 4.03; N, 9.33. Found: C, 59.86; H, 4.16; N,
9.11.

Example 494-[(3-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting 3-methylthiophenol for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by flash chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

- 25 mp 171-173 °C;
30 MS (DCl/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺;
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.89
(br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂OS₂·0.25H₂O: C, 59.08; H, 4.13; N, 9.19. Found: C, 59.10; H,
4.16; N, 9.11.

35

Example 50

WO 00/75145

PCT/US99/14596

4-[3,4-dimethylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting 3,4-dimethylthiophenol for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by flash chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

- 5 mp 192-194 °C;
MS (APCI) m/z 315 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.19 (s, 1H)
7.81 (br s, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.49 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₂OS₂·0.25H₂O: C, 60.25; H, 4.58; N, 8.78. Found: C, 60.34; H,
10 4.52; N, 8.75.

Example 514-[3,5-dimethylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting 3,5-dimethylthiophenol for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by flash chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

- 15 mp 177-179 °C;
MS (DCI/NH₃) m/z 315 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.13 (s, 6H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H),
20 8.21 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₂OS₂: C, 61.12; H, 4.49; N, 8.91. Found: C, 60.82; H, 4.48; N, 8.75.

Example 524-[2,4-dimethylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting 2,4-dimethylthiophenol for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by flash chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

- 25 mp 193-195 °C;
MS (APCI) m/z 315 (M+H)⁺;
30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.13 (d, 1H),
7.20 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₂OS₂·0.25H₂O: C, 60.25; H, 4.58; N, 8.78. Found: C, 60.40; H,
35 4.52; N, 8.72.

Example 53

WO 00/75145

PCT/US99/14596

4-[(2-methyl-3-furanv)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting 2-methyl-3-furanthiol for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by flash chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

- 5 mp 236-239 °C (decomposes);
 MS (ESI) m/z 291 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.41 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.93 (br s, 1H),
 8.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₃H₁₀N₂O₂S₂·0.25H₂O: C, 52.95; H, 3.59; N, 9.50. Found: C, 52.57; H,
 10 3.41; N, 9.30.

Example 544-[(4-chlorophenyl)methyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting
 15 4-chlorobenzylmercaptan for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by
 flash chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.
 mp 198-199 °C;
 MS (APCI) m/z 335 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.40 (s, 2H), 7.31 (s, 4H), 7.86 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H),
 20 8.41 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₅H₁₁ClN₂O₂S₂: C, 53.80; H, 3.31; N, 8.37. Found: C, 53.52; H, 3.18;
 N, 8.31.

Example 554-[(3,4-dichlorophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting
 25 3,4-dichlorothiophenol for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by
 flash chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.
 MS (ESI) m/z 355 (M+H)⁺;
 30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.10 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.91 (br s,
 1H), 8.21 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.41 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₄H₈Cl₂N₂O₂S₂: C, 47.33; H, 2.27; N, 7.89. Found: C, 47.34; H, 2.52;
 N, 8.05.

Example 564-[(4-methoxyphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting 4-methoxythiophenol for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by flash chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.
mp 219-221 °C;

- 5 MS (ESI) m/z 317 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H), 6.99 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.89 (br s, 1H),
8.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂O₂S₂: C, 56.94; H, 3.82; N, 8.85. Found: C, 56.80; H, 3.78; N,
8.79.

10

Example 57

4-(cyclohexylthio)thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, and 44, but substituting cyclohexylmercaptan for p-thiocresol in Example 17B. The residue was purified by flash
15 chromatography with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

mp 205-207 °C;

MS (ESI) m/z 293 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.43 (br m, 6H), 1.51-1.61 (br m, 1H), 1.66-1.78
(br m, 2H), 1.83-1.98 (br m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.57 (br s,
20 1H), 9.22 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₂OS₂: C, 57.50; H, 5.51; N, 9.58. Found: C, 57.53; H, 5.39; N,
9.51.

Example 58

- 25 4-[(4-methylphenyl)thio]-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]thienof[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide, trifluoromethylacetate (salt)

Example 17C (200 mg, 0.635 mmol) in 9:1 4-(3-aminopropyl)morpholine/acetic
acid (2 mL) was warmed at 70 °C for 4 hours, diluted with acetonitrile (6 mL), and
purified by C-18 reverse phase HPLC with a gradient of 20% acetonitrile/water to 100%
30 CH₃CN containing 0.1% trifluoroacetic acid to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 428 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.36 (m,
2H), 3.43 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 8.0 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H),
8.34 (m, 1H), 9.27 (m, 1H).

35

Example 59

WO 00/75145

PCT/US99/14596

4-[(4-methylphenyl)sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 59AMethyl 4-[(4-methylphenyl)sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

5 A solution of Example 17C (144 mg, 0.46 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0 °C was treated with 3-chloroperoxybenzoic acid (57-86%, 82 mg), warmed to room temperature over 4 hours, treated with dichloromethane (50 mL), washed sequentially with 1N NaOH, water, and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 50% ethyl acetate/hexane to provide

10 the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 332 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

15 Example 59B

4-[(4-methylphenyl)sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 59A was processed as in Example 44 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.94 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

Example 604-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

25 Example 60A

methyl 4-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 17A was processed as in examples 17B and 17C, but substituting p-cresol for p-thiocresol in Example 17B to provide the title compound.

mp 96-98 °C;

30 MS (DCI/NH₃) m/z 317 (M+NH₄)⁺, 300 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.32 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₆H₁₃NO₃S: C, 64.19; H, 4.37; N, 4.67. Found: C, 64.05; H, 4.34; N, 4.52.

35

Example 60B

WO 00/75145

PCT/US99/14596

4-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 60A was processed as in examples 18 and 19 to provide the title compound.

mp 196-197 °C;

- 5 MS (DCI/NH₃) m/z 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3 H), 7.04 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.82 (br s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.42 (br s, 1 H) 9.07 (s, 1 H);
 Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂O₂S. C, 63.36; H, 4.25; N, 9.85. Found: C, 63.29; H, 4.28 N, 9.68.

10

Example 614-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 61A

- 15 methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- A solution of 4-chlorophenol (2.63 g, 20.5 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C was treated dropwise with a solution of potassium tert-butoxide (1.0 M solution in THF, 20.4 mL, 20.5 mmol), stirred at 25 °C for 1 hour, cooled to 0 °C, treated with a solution of Example 17A (3.54 g, 20.23 mmol) in THF (40 mL), warmed at 60 °C for 0.5 hours,
 20 cooled to 0 °C, treated with methylthioglycolate (1.989 mL, 22.25 mmol) and Cs₂CO₃ (6.59 g, 20.23 mmol), warmed at 60 °C for 0.25 hours, cooled to room temperature and filtered. The filtrate was diluted with ethyl acetate, washed sequentially with water and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel with 4% acetone/hexane provided the title compound.
 25 mp 99-100 °C;
 MS (APCI) m/z 320 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.14 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.23 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 56.45 (OCH₃), 120.19 (CH), 123.06 (Ar-CH), 128.04 (Ar-CH), 131.34 (C), 132.37 (Ar-CH), 133.38 (Ar-CH), 136.40 (Ar-CH), 139.38 (C),
 30 141.75 (C), 142.09 (C), 144.89 (Ar-CH), 150.91 (C), 158.64 (C), 164.95 (CO);
 Anal. calcd for C₁₅H₁₀ClNO₃S: C, 56.34; H, 3.15; N, 4.38. Found: C, 56.23; H, 3.16; N, 4.38.

35

Example 61B4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 61A was processed as in Example 44 to provide the title compound.

mp 176-177 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 305 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.95 (b, 1H), 8.25 (d, 2H),

5 8.45 (b, 1H), 9.15 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₄H₉ClN₂O₂S·0.25H₂O: C, 54.37; H, 3.10; N, 9.06. Found: C, 54.44; H, 2.74; N, 9.06.

Example 62

10 4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A was processed as in Example 61 but substituting

4-(trifluoromethyl)phenol for 4-chlorophenol to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 339 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H),

15 8.33 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₅H₉F₃N₂O₂S: C, 53.26; H, 2.68; N, 8.28. Found: C, 53.06; H, 2.55; N, 8.19.

Example 63

20 4-(4-octylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-octylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 383 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, 3H), 1.22-1.38 (m, 10H), 1.62 (m, 2H), 2.61 (t,

25 2H), 6.05 (br s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H);

Anal. calcd for C₂₂H₂₆N₂O₂S: C, 69.08; H, 6.85; N, 7.32. Found: C, 69.04; H, 6.82; N, 7.22.

Example 64

30 4-[4-(1-methylethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-(1-methylethyl)phenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 313 (M+H)⁺;

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (d, 6H), 2.92 (septet, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.82 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 654-(2-bromo-4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 2-bromo-4-chlorophenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.
MS (DCI/NH₃) m/z 383 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₄H₈BrClN₂O₂S: C, 43.83; H, 2.10; N, 7.30. Found: C, 43.53; H, 1.97; N, 6.99.

Example 664-(4-ethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-ethylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.
MS (DCI/NH₃) m/z 299 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (t, 3H), 2.62 (q, 2H), 7.05 (dt, 2H), 7.26 (dt, 2H), 7.81 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₆H₁₄N₂O₂S·CH₃OH: C, 63.71; H, 4.69; N, 9.14. Found: C, 63.34; H, 4.51; N, 9.51.

Example 674-(4-ethenylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

25

Example 67A4-Vinylphenol

A solution of 4-vinylphenol in propylene glycol was treated with water and extracted with diethyl ether in order to remove the propylene glycol and provide the designated compound in diethyl ether.

30

Example 67B4-(4-ethenylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and Example 67A were processed as in Example 61 to provide the title compound.
MS (DCI/NH₃) m/z 297 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.24 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{16}H_{12}N_2O_2S \cdot 0.25CH_3OH$: C, 64.13; H, 4.06; N, 9.20. Found: C, 64.40; H, 4.12; N, 9.27.

Example 685 4-[4-(1,2-dihydroxyethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

A solution of Example 67B (35 mg, 0.118 mmol) in pyridine (5 mL) was treated with OsO_4 (90 mg, 0.354 mmol), stirred for 5 hours, treated with 10% aqueous $NaHSO_3$, stirred for 5 hours, treated with brine, and extracted with ethyl acetate. The extract was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash

10 chromatography on silica gel with 1:10 methanol/dichloromethane to provide the title compound.

MS (DCI/ NH_3) m/z 331 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.44 (t, 2H), 4.55 (q, 1H), 4.73 (t, 1H), 5.27 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 9.10

15 (s, 1H);

Anal. calcd for $C_{16}H_{14}N_2O_4S \cdot 0.25CH_3OH$: C, 57.68; H, 4.24; N, 8.28. Found: C, 57.92; H, 4.35; N, 8.24.

Example 6920 4-[2-(2-propenyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 2-allylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/ NH_3) m/z 311 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.43 (d, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.98 (m, 1H),

25 7.00 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H);

Anal. calcd for $C_{17}H_{14}N_2O_2S$: C, 65.79; H, 4.55; N, 9.03. Found: C, 65.53; H, 4.37; N, 8.95.

Example 7030 4-[2-(2,3-dihydroxypropyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 69 was processed as in Example 68 to provide the title compound.

MS (DCI/ NH_3) m/z 345 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.60 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.76 (m, 1H),

35 4.55 (t, 1H), 4.63 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{17}H_{16}N_2O_4S$: C, 59.29; H, 4.68; N, 8.13. Found: C, 59.16; H, 4.51; N, 8.06.

Example 71

- 5 4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, 1-oxide
 A solution of Example 62 (26 mg, 0.077 mmol) in (1 mL) and dichloromethane (5 mL), at 0 °C was treated with m-CPBA (80-85%, 30 mg, 0.14 mmol), stirred at 0 °C for 1 hour, and at room temperature for 10 hours. The precipitate that formed was collected by filtration and washed with dichloromethane. HPLC analysis of the material (C-18, reverse
 10 phase) showed a mixture of desired sulfoxide and starting thiophene in a 8:1 ratio. The mixture was recrystallized from DMF/methanol/dichloromethane to provide the title compound (97.5% pure by HPLC analysis).
 MS (HPLC/ NH_3) m/z 355 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.02 (s, 1H),
 15 8.05 (d, 1H), 8.36 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H);
 Anal. calcd for $C_{15}H_9F_3NO_3S \cdot 0.25CH_3OH$: C, 50.55; H, 2.57; N, 7.73. Found: C, 50.55; H, 2.59; N, 7.69.

Example 72

- 20 4-[3-(pentadecyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide
 Example 17A and 3-pentadecylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.
 MS (DCI/ NH_3) m/z 481 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84 (t, 3H), 1.20-1.28 (m, 24H), 1.54 (m, 2H), 2.57 (t,
 25 2H), 6.92 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H),
 8.23 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H);
 Anal. calcd for $C_{29}H_{49}N_2O_2S$: C, 72.46; H, 8.39; N, 5.83. Found: C, 72.69; H, 8.18; N, 5.47.

- 30 Example 73 Methyl 4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate
 To a solution of 4-bromophenol (4.94 g., 28.55 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) under nitrogen atmosphere was added dropwise a solution of potassium t-butoxide (1 M solution in THF, 28.6 mL, 28.6 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes, then a solution of Example 17A (2 g,
 35 11.4 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) was added and refluxed for 8 hours. The reaction mixture was allowed to cool to 25 °C, methyl thioglycolate (1.23 mL, 13.7

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mmol) was added and refluxed for 15 minutes. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate (300 mL) and partitioned with an ice cold solution of 1 N NaOH (3×75 mL). The organic layer was washed with brine (3×100 mL), dried (MgSO₄) and solvents were removed under reduced pressure to obtain the crude product (4.2 g). This was

- 5 purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% acetone-hexane to obtain the title compound (1.81 g) in 44% yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 (s, 3H), 7.10 (d, J=9Hz, 2H), 7.59 (d, J=9Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.24 (s, 1H);
MS (APCI) m/e 364;366 (M+H)⁺.

10

Example 74

4-(3-chlorophenoxy)thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 3-chlorophenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

- 15 MS (DCI/NH₃) m/z 305 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (b, 1H), 7.95 (b, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.6 (b, 1H), 9.30 (s, 1H).

Example 75

4-(4-tert-butylphenoxy)thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-tert-butylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 327 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.3 (s, 9H), 7.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.85 (br s, 1H),
25 8.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.1 (s, 1H).

Example 76

4-(4-chloro-3-methylphenoxy)thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-chloro-3-methylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

- 30 MS (DCI/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H).

35

Example 77

4-(4-chloro-2-methylphenoxy)thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 17A and 4-chloro-2-methylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H),

5 7.85 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H).

Example 78

4-(4-methoxyphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

10 Example 17A and 4-methoxyphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.78 (s, 3H), 7.00 (dd, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.85 (b, 1H),

7.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.45 (b, 1H), 9.05 (s, 1H).

Example 79

ethyl 3-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoate

Example 17A and ethyl 3-hydroxybenzoate were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 343 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (t, 3 H), 4.30 (s, 3 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.80 (dd, 1H), 7.85 (b, 1H), 8.15 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.42 (b, 1H), 9.17 (s, 1H).

Example 80

4-phenoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

25 Example 17A and phenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 271 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (dd, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.85 (b, 1H),

8.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (b, 1H), 9.15 (s, 1H).

30

Example 81

4-(3-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 3-bromophenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

35 MS (DCI/NH₃) m/z 349, 351 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.07 (dt, 2 H, 1H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.87 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H);
Anal calcd for C₁₄H₉N₂O₂S CH₃OH: C, 47.26; H, 2.64; N, 7.35. Found: C, 47.26; H, 3.21; N, 7.29.

5

Example 824-(4-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-fluorophenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

10 MS (DCI/NH₃) m/z 289 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (m, 4 H), 7.85 (b, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1 H), 8.42 (b, 1H), 9.10 (s, 1H).

Example 834-(3,5-dimethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 3,5-dimethylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

15 MS (DCI/NH₃) m/z 299 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.30 (s, 6H), 6.75 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.80 (b, 1H),

20 8.05 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (b, 1H), 9.10 (s, 1H).

Example 844-(3-chloro-4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 3-chloro-4-methylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

25 MS (DCI-NH₃) m/z 319 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.35 (s, 3H), 7.00 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (b, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (b, 1H), 9.15 (s, 1H).

Example 854-(4-iodophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-iodophenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

30 MS (DCI/NH₃) m/z 397 (M+H)⁺;35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.86 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{14}H_{10}N_2O_2S$: C, 42.44; H, 2.29; N, 7.07. Found: C, 42.58; H, 2.27; N, 7.08.

Example 864-(4-(methoxymethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

5 Example 17A and 4-(methoxymethyl)phenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

mp 168-168.5 °C

MS (DCI/ NH_3) m/z 315 (M+H)⁺;

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.30 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H).

Example 872-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridinium iodide

15 Example 61 (0.11 g, 0.0033 mole) was treated with methyl iodide (0.2 mL, 0.0033 mmol) at reflux for 2 hours and filtered. The precipitate was washed with ether, dried, and recrystallized from acetonitrile to provide the title compound.

MS (DCI/ NH_3) m/z 305 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.40 (s, 3H), 7.40 (dd, 2H), 7.65 (dd, 2H), 8.25 (br s,

20 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H).

Example 884-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

25 Example 61A (354 mg, 1.11 mmol), lithium hydroxide monohydrate (98 mg, 2.33 mmol) in 3:1 methanol/water (4 mL) was stirred at room temperature for 20 hours, acidified with 90% formic acid (0.13 mL), and filtered to provide the title compound.

MS (DCI/ NH_3) m/z 306, 308 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);

30 Anal. calcd for $C_{14}H_8ClNO_3S$: C, 55.00; H, 2.64; N, 4.58. Found: C, 54.77; H, 2.60; N, 4.44.

Example 89N-(4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-O-(3-tetrahydrofuranyl)carbamate

35 A suspension of Example 88 (100 mg, 0.327 mmol) in toluene (2 mL) was treated with ethyldiisopropylamine (63 mg, 0.49 mmol) and diphenylphosphoryl azide (109 mg,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

0.394 mmol) at 63 °C, stirred for 1, treated with (±)-3-hydroxytetrahydrofuran (130 mg, 1.47 mmol) at 110 °C, stirred for 18 hours, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 30% ethyl acetate/hexane and recrystallized from ethyl acetate to provide the title compound.

- 5 mp 194-201;
 MS (APCI) m/z 391 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.93-2.04 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H plus HOD), 3.70-3.86 (m, 4H), 5.33 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.02 (dt, 2H), 7.43 (dt, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H);
 10 Anal. calcd for C₁₈H₁₅ClN₂O₄S: C, 55.32; H, 3.87; N, 7.17. Found: C, 55.08; H, 3.69; N, 7.05.

Example 90

4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-methanol

- 15 A solution of Example 61A (254 mg, 0.793 mmol) in absolute ethanol (4 mL) was treated with anhydrous CaCl₂ (177 mg, 1.59 mmol), stirred for 1 hour, cooled to 0 °C, treated with NaBH₄ (123 mg, 3.25 mmol), stirred at 0 °C for 4 hours and at room temperature for 18 hours, treated with water and extracted with dichloromethane. The extract was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue
 20 was purified on silica gel with 30% ethyl acetate/hexane to provide the title compound.
 mp 90-91 °C;
 MS (APCI) m/z 292, 294 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.2-2.65 (vbr s, 1H), 4.97 (d, 2H), 6.95 (dt, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (dt, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H);
 25 Anal. calcd for C₁₄H₁₀ClNO₂S: C, 57.64; H, 3.45; N, 4.80. Found: C, 57.50; H, 3.58; N, 4.66.

Example 91

(E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenoic acid

30

Example 91A

4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde

- A solution of DMSO (77 mg, 0.99 mmol) in 1.7 mL dichloromethane at -78 °C was treated dropwise with oxalyl chloride (109 mg, 0.86 mmol), stirred for 5 minutes,
 35 treated dropwise with Example 90 (123 mg, 0.420 mmol) in 2 mL dichloromethane, stirred at -78 °C for 1 hour, treated with ethyldiisopropylamine (326 mg, 2.53 mmol)

WO 00/75145

PCT/US99/14596

warmed to -20 °C, stirred 1.5 hours and partitioned between 10 mL dichloromethane and 5 mL water, and extracted. The extract was washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na₂SO₄), and filtered. The residue was rotoevaporated and dried under high vacuum to provide the title compound.

5 MS (APCI) *m/z* 290, 292 (M+H)⁺.

Example 91B

(E)-methyl 3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenoate

Example 91A (138 mg, 0.42 mmol) and methyl triphenylphosphoranylidene acetate (210 mg, 0.628 mmol) in dichloroethane (2 mL) was stirred at 65 °C for 3 hours and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 25% ethyl acetate/hexane to provide the title compound.

MS (APCI) *m/z* 346, 348 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 7.00 (dt, 2H), 7.35 (dt, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H);

15 Anal. calcd for C₁₇H₁₁ClNO₃: C, 59.05; H, 3.50; N, 4.05. Found: C, 58.82; H, 3.46; N, 3.86.

Example 91C

20 (E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenoic acid

Example 91B was processed as in Example 88 to provide the title compound.

MS (ESI-) *m/z* 330, 332 (M-H)⁻;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.46 (d, 1H), 7.14 (dt, 2H), 7.46 (dt, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.10 (s, 1H);

25 Anal. calcd for C₁₇H₁₁ClNO₃: C, 59.05; H, 3.50; N, 4.05. Found: C, 58.82; H, 3.46; N, 3.86.

Example 92

(E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide

30 A solution of Example 91C (51.5 mg, 0.155 mmol), N-hydroxybenzotriazole monohydrate (34.5 mg, 0.225 mmol), 4-methylmorpholine (47 mg, 0.464 mmol) and NH₄Cl (31.6 mg, 0.591 mmol) in DMF (1 mL) at 0 °C was treated with EDC (45.0 mg, 0.235 mmol), stirred at 0 °C for 4 hours and at room temperature for 10 hours, treated with chloroform (5 mL), washed sequentially with 1M NaHCO₃ and brine, dried (Na₂SO₄),
35 filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 5% methanol/dichloromethane to provide the title compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mp 176-178 °C;

MS (ESI) m/z 331, 333 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (br s, 2H), 6.46 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H);

- 5 Anal. calcd for C₁₆H₁₁ClN₂O₂S: C, 58.10; H, 3.35; N, 8.47. Found: C, 57.98; H, 3.24; N, 8.45.

Example 934-bromothiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

10

Example 93A3,5-dibromopyridine-4-carboxaldehyde

- A solution of diisopropylamine (6.6 mL, 46.43 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C was treated with n-butyllithium in hexanes (2.50 M solution, 18.6 mL, 46.43 mmol) over 15 minutes, stirred at 0 °C for 30 minutes, diluted with THF (200 mL), cooled to -78 °C, treated with 3,5-dibromopyridine (10 g, 42.21 mmol) in THF (110 mL) over 95 minutes, stirred at -78 °C for 30 minutes, treated dropwise with methylformate (5.2 mL, 84.42 mmol), stirred at -78 °C for 2 hours, transferred to ice-cold saturated NaHCO₃ solution, stirred for 15 minutes, and extracted with diethyl ether. The extract was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 10% acetone/hexane to provide the title compound. MS (DCI/NH₃) m/z 266 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 2H), 10.09 (s, 1H).
- 15
- 20

25

Example 93Bmethyl 4-bromothiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 93A was processed as in Example 17C except at 0-25 °C to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 274 (M+H)⁺;

- 30 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (s, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

Example 93C4-bromothiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 93B was processed as in Example 44 to provide the title compound.

- 35 MS (DCI/NH₃) m/z 257 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

Example 944-chlorothiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

5 3,5-Dichloropyridine was processed as in Example 93 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 213 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (br s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H, NH),
10 8.58 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

Example 954-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 95Amethyl 4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

A solution of Example 93B (272 mg, 1 mmol), 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid (209 mg, 1.1 mmol) and cesium fluoride (347 mg, 2.1 mmol) in DME (5 mL) was degassed for 15 minutes, treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (35 mg,
20 0.03 mmol), warmed at 80 °C for 6 hours, stirred at room temperature for 12 hours, filtered through Celite®, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 5% acetone/hexane to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 338 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.94 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.66 (s, 1H),
25 9.47 (s, 1H).

Example 95B4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 95A was processed as in Example 44 to provide the title compound.

30 MS (APCI) m/z 323 (M+H)⁺, 321 (M-H)⁻, and 357 (M+Cl)⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (br s, 1H), 7.93 (m, 4H), 8.24 (s, 3H), 8.45 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H).

Example 96N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 95A was processed as in Example 44 but substituting methylamine (2.0 M in methanol) for methanolic ammonia to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 337 (M+H)⁺, 335 (M-H)⁺, and 371 (M+Cl)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.82 (d, 3H), 7.90 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.17 (s, 1H),

5 8.58 (s, 1H), 8.93 (br d, 1H), 9.36 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 26.1 (CH₃), 121.6 (Ar-CH), 123.1, 125.3 (C), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 128.3, 128.6, 128.8, 129.1 (CF₃), 129.9 (2xAr-CH), 136.6 (C), 140.6 (C), 142.4 (C), 142.5 (CH), 145.0 (2xCH), 146.6 (C), 161.1 (C).

10

Example 97

4-phenylthieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide

Example 97A

methyl 4-phenylthieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylate

15 Example 93B and phenylboronic acid were processed as in Example 95 to provide the designated compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 338 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.94 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

20

Example 97B

4-phenylthieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide

Example 97A was processed as in Example 44 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺;

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.69 (m, 5H), 7.78 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.30 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₄H₁₀N₂OS: C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02. Found: C, 66.02; H, 3.94; N, 11.00.

30

Example 98

4-([1,1'-biphenyl]-4-ylthio)thieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide

Example 73 and phenylboronic acid were processed and purified as in Example 95 then repurified by HPLC (C18 reverse phase, 0-90% acetonitrile gradient in water containing 0.1% TFA) to provide the title compound.

35 MS (DCI/NH₃) m/z 363 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36-7.48 (m, 5H), 7.63-7.68 (m, 4H), 7.91 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H).

Example 99

5 Methyl 4-[3-(2,3,4,5-Tetrahydrofuran-2-yl)oxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 99A

Methyl 4-[3-(2,3,4,5-Tetrahydrofuran-2-yl)oxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

To a solution of Example 236E (110mg, 0.53 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere was added 3-hydroxy tetrahydrofuran (0.043 mL, 0.53 mmol), triphenylphosphene (138 mg, 0.53 mmol) and diethyl azodicarboxylate (0.083 mL, 0.53 mmol). After 22 hr the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue obtained was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage Flash 40 S) eluting with 10 % acetone-hexane to obtain the title compound in 22% yield.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.05-2.18 (m, 1H), 2.26-2.49 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.25-4.31 (m, 2H), 5.32-5.39 (m, 1H), 8.10 9s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.99 (s, 1H);

20 MS (APCI) m/e 280 (M+H)⁺.

Example 99B

Methyl 4-[3-(2,3,4,5-Tetrahydrofuran-2-yl)oxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

The title compound (5.7 mg, 19%) was prepared from Example 99A (30 mg, 0.108 mmol) as described in Example 171. The product was isolated by C-18 reverse phase HPLC eluting with a gradient of 20% CH₃CN-H₂O containing 0.1% trifluoroacetic acid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.05-2.21 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.81 (d, J=5Hz, 3H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 3H), 5.32-5.37 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.85 (d, J=5Hz, 1H);

30 ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 26.2 (CH₃), 32.5 (CH₂), 66.4 (CH₂), 72.3 (CH₂), 78.5 (CH), 119.6 (CH), 126.7 (CH), 135.6 (C), 137.3 (C), 137.8 (CH), 144.3 (C), 148.6 (C), 161.1 (CO);

MS (APCI) m/e 279 (M+H)⁺, 313 (M+Cl).

Example 100

35 ethyl 4-[3-(2-aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoate

WO 00/75145

PCT/US99/14596

A solution of Example 73 (120 mg, 0.33 mmol), palladium(II)acetate (11 mg, 0.05 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (20.6 mg, 0.05 mmol), and triethylamine (100 mg, 0.99 mmol) in DMF (6 mL) and ethanol (3 mL) were purged with carbon monoxide, heated at 105 °C under a carbon monoxide atmosphere (balloon) for 12 hours, treated with ether, washed sequentially with brine and water, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (20% ethyl acetate/hexane) to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 358 (M+H)⁺.

10

Example 1014-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoic acid

A solution of Example 100 (50 mg) in DMF (5 mL) and methanol (10 mL) was treated with a solution of NaOH (200 mg) in water (0.5 mL), stirred for 13 hours, treated sequentially with acetic acid (500 mg) and water, and filtered. The residue was recrystallized from DMF/water to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 315 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (dt, 1.8Hz, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.98 (dt, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₀N₂O₄S: C, 57.32; H, 3.21; N, 8.91. Found: C, 57.32; H, 3.30; N, 8.92.

20

Example 102 4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 102Astyrene α-boronic acid

A solution of α-bromo styrene (5.5 g, 30 mmol) in diethyl ether (30 mL) at -78 °C was treated with a solution of tert-BuLi (1.7 M solution, 21.2 mL, 36 mmol), stirred at -78 °C for 0.5 hours, treated with triisopropyl borate (8.31 mL, 36 mmol) over 48 minutes, stirred for 1 hour, warmed to room temperature over 18 hours, diluted with diethyl ether (100 mL), treated with 1M HCl (100 mL), stirred at room temperature for 5 hours, concentrated to remove the THF, adjusted pH 14 with 1N NaOH, washed with hexane, adjusted to pH 1 with 1M HCl, and extracted with ethyl acetate. The extract was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to provide the title compound.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.75 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 7.2-7.39 (m, 5H, Ar-CH).

35

Example 102B

WO 00/75145

PCT/US99/14596

methyl 4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 93B and styrene- α -boronic acid were processed as in Example 95 to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 296(M+H)⁺;

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.84 (s, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.40 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 53.03 (OCH₃), 118.37 (vinyl CH₂), 126.79 (Ar-CH), 127.60 (Ar-CH), 128.38 (Ar-CH), 128.75 (Ar-CH), 132.55 (Ar-CH), 137.20 (C), 138.10 (C), 139.59 (C), 141.88 (C), 142.97 (3-CH), 144.03 (C), 145.39 (CH), 161.69 (CO).

10

Example 102C4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 102B was processed as in Example 44 to provide the title compound.

MS (DCI) m/z 281 (M+H)⁺;

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.53 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.72 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 118.0 (CH₂), 123.10 (CH), 126.73 (Ar-CH), 128.22 (CH), 128.60 (Ar-CH), 132.41 (C), 136.59 (C), 139.42 (C), 142.73 (3-CH), 143.41 (C), 144.01 (C), 144.66 (5-CH), 146.0 (C), 162.5 (CO).

20

Example 1034-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-methanol

A suspension of NaBH₄ (28 mg, 0.743 mmol) in 2:3 THF/ethanol (2 mL) was stirred at 0 °C for 10 minutes, treated with CaCl₂ (41.2 mg, 0.37 mmol), stirred for 15

- 25 minutes, treated with a solution of Example 17C (117 mg, 0.37 mmol) in 2:3 THF/ethanol (3 mL), stirred at 0 °C for 4 hours, treated with 20% aqueous acetic acid (5 mL), and concentrated to remove the lower boiling solvents. The resulting mixture was adjusted to pH 7 with saturated NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography

30 on silica gel eluting with 15% acetone/hexane to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.25 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 5.90 (br s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

35

Example 103A4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

A solution of Example 61A (100 mg, 0.3135 mmol) and methylamine (2M solution in THF, 0.467 mL, 0.941 mmol) in THF (2 mL) at 0 °C was treated with NaH (12 mg, 0.47 mmol), stirred at room temperature for 1 hour, treated with water (0.1 mL), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 20% acetone/hexane to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 319 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.80 (d, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

10 Example 104

4-(4-chlorophenoxy)-N,N-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 61A and dimethylamine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 333 (M+H)⁺;
15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.03 (br s, 3H), 3.12 (br s, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

Example 105

4-(4-chlorophenoxy)-N,N-diethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

20 Example 61A and diethylamine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 361 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (m, 6H), 3.42 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

25

Example 106

4-(4-chlorophenoxy)-N-cyclopropylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 61A and cyclopropylamine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

30 MS (APCI) m/z 345 (M+H)⁺;
¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.85 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

Example 107

35 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]pyrrolidine

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 61A and pyrrolidine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 359 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.83-1.93 (m, 4H), 3.53 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

Example 108

1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]piperidine

Example 61A and piperidine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 373 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 3.53 (m, 5H), 7.14 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

Example 109

4-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]morpholine

Example 61A and morpholine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 375 (M+H)⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.6 (m, 8H), 7.14 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

Example 110

1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-methylpiperazine

Example 61A and methylpiperazine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 388 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.2 (s, 3H), 2.32 (br s, 4H), 8.58 (br s, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.15 (s, 1H).

Example 111

1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-phenylpiperazine

Example 61A and phenylpiperazine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 450 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.18 (br s, 4H), 3.73 (br s, 4H), 6.81 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

Example 112

- 5 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-(phenylmethyl)piperazine
Example 61A and benzylpiperazine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 464 (M+H)⁺;

- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (br s, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 7.13 (d, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.45 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

Example 113

1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-(2-pyridinyl)piperazine

- Example 61A and 2-pyridylpiperazine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) m/z 451 (M+H)⁺;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d) δ 3.65 (br s, 4H), 3.85 (br s, 4H), 6.70 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.96 (s, 1H).

Example 114

4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 61A and ethanolamine were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 349 (M+H)⁺;

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 5.76 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.98 (br-t, 1H), 9.14 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 42.3 (N-CH₂), 59.4 (O-CH₂), 119.2 (CH), 119.3 (Ar-CH), 127.6 (C), 130.0 (Ar-CH), 133.2 (CH), 137.5 (C), 137.9 (C), 141.4 (CH), 146.4 (C), 147.1 (C), 155.6 (C), 160.6 (CO).

Example 115

4-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-N-(1-methylethyl)-1-piperazineacetamide, trifluoroacetate (salt)

- Example 61A and N-isopropylpiperazine acetamide were processed as in Example 103A to provide the title compound. The residue was purified by C-18 reverse phase

WO 00/75145

PCT/US99/14596

HPLC with a gradient of 20% CH₃CN/water and 100% CH₃CN containing 0.1% trifluoroacetic acid to provide the title compound.

MS (APCI) *m/z* 473 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.09 (m, 6H), 3.05 (br s, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.87 (br s, 4H), 7.16 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

Example 116 4-(4-chlorophenoxy)-N-[1-(hydroxymethyl)ethyl]thieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide

Example 61A and DL-2-amino-1-propanol were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) *m/z* 363 (M+H)⁺, 361 (M-H)⁻, 397 (M+Cl)⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.14 (d, 3H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.43-3.5 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.77 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.14 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.87 (CH₃), 47.74 (CH), 64.06 (CH₂OH), 119.16 (3-CH), 119.46 (2xAr-CH), 127.72 (C), 130.08 (2xAr-CH), 132.84 (5-Cl), 137.51 (C), 137.91 (C), 141.20 (7-CH), 146.62 (C), 147.28 (C), 155.53 (C), 160.01 (CO).

Example 117

4-(4-chlorophenoxy)-N-[1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]thieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide

Example 61A and 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) *m/z* 393 (M+H)⁺, 391 (M-H)⁻, 393 (M+Cl)⁻;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28 (s, 3H), 3.56-3.66 (m, 4H), 4.71 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.45 (CH₃), 59.80 (C), 63.08 (CH₂), 119.46 (CH), 119.74 (2xAr-Cl), 127.83 (C), 130.09 (2xAr-CH), 132.53 (Cl), 137.43 (C), 137.84 (C), 140.99 (CH), 147.38 (C), 147.50 (C), 155.40 (C), 160.59 (CO);

Example 118

(D,L)-4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxypropyl)thieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide

Example 61A and DL-1-amino-2-propanol were processed as in Example 103A to provide the title compound.

MS (APCI) *m/z* 363 (M+H)⁺ and 397 (M+Cl)⁻;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (d, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.8 (br s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 21.13 (CH₃), 47.24 (CH₂), 64.84 (CH), 119.30 (3-CH), 119.42 (2xAr-CH), 127.66 (C), 130.04 (2xAr-CH), 133.05 (CH), 137.48 (C), 137.92 (C), 141.30 (CH), 146.37 (C), 147.16 (C), 155.58 (C), 160.59 (CO).

Example 1194-(4-chlorophenoxy)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 61A and 4-(2-aminoethyl)morpholine were processed as in Example

- 10 103A to provide the title compound.
 MS (APCI) m/z 418 (M+H)⁺, 452 (M+Cl)⁺;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (t, 4H), 2.48 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.56 (t, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 9.04 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 36.73 (N-CH₂), 53.21 (morpholine ring 2xN-CH₂),
 15 57.07 (N-CH₂), 66.12 (morpholine ring 2x-OCH₂), 119.14 (3-CH), 119.50 (2xAr-CH), 127.73 (C), 130.06 (2xAr-CH), 132.96 (pyridyl ring CH), 137.35 (C), 137.91 (C), 141.29 (pyridyl ring CH), 146.20 (C), 147.20 (C), 155.40 (C), 160.45 (CO).

Example 12020 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide

- To a solution of Example 124A (261 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at -78 °C was added tert-BuLi (1.7 M solution in hexanes, 0.647 mL, 1.1 mmol) under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 minutes and SO₂ gas was bubbled into the solution for 15 minutes. Then this was stirred at -72 °C for 2.5 hours and
 25 at 0 °C for 4 hours. The reaction mixture was diluted with hexane (10 mL) and evaporated, and the residue obtained was suspended in CH₂Cl₂ (5 mL) and treated with N-chlorosuccinimide (214 mg, 1.6 mmol) at 0 °C. After 2 hours at ambient temperature the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with 10% aqueous NaHSO₃ solution (3x25 mL) followed by brine (3x25 mL). The dried (MgSO₄) organic layer was
 30 evaporated to dryness under reduced pressure to obtain the crude sulfonyl chloride as an oil. This was dissolved in acetone (5 mL) and treated with ice cold solution of NH₄OH (5 mL) at 0 °C. After 2 hr at 0 °C reaction mixture was evaporated from toluene to obtain the crude product as an oil. The title compound (57 g, 16%) was obtained by flash chromatography on silica gel eluting with 20% acetone-hexane followed by 40% acetone-hexane.
 35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (d, J=9Hz, 2H), 7.51 (d, J=9Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.14 (br.s, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 119.65 (CH), 120.88 (CH), 127.94 (C), 130.12 (CH), 133.67 (CH), 135.61 (C), 141.65 (CH), 152.11 (C), 155.41 (C);

5 MS (APCI) m/e 341 (M+H)⁺, 339 (M-H)⁻, 375 (M+Cl)⁺.

Example 121

4-[(4-methylphenyl)methyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

10

Example 121A

methyl 4-[(4-methylphenyl)methyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 121A is processed as in J. Org. Chem, 1988, 53, pp. 2392-2394.

For example, a suspension of Zn dust (92 mg, 1.4 mM) in THF (2 ml) containing 1,2-dibromoethane (0.05 ml, 0.054 mmol) is heated at 65 °C for 2 minutes, cooled to 25 °C, treated with trimethylsilyl chloride (0.009 ml, 0.043 mM), stirred at room temperature for 25 minutes, cooled to 0 °C, slowly treated with a solution of 4-methylbenzyl bromide (0.248 mL, 1.0 mmol) in THF (5 mL), warmed to 40 °C for 3 hours, cooled to -10 °C, treated with CuCN (106 mg, 1.18 mM) and LiCl (100 mg, 2.35 mM) in THF (10 mL), stirred at 0 °C for 30 minutes, treated slowly with a solution of Example 93B (272 mg, 1 mmol) in THF (5 mL), stirred at 0 °C for 3 hours, warmed to 25 °C over 18 hours, treated with ethyl acetate, washed sequentially with saturated NH₄Cl and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel to provide the title compound.

25

Example 121B

4-[(4-methylphenyl)methyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 121A is processed as in Example 44 to provide the title compound.

Example 122

30

Methyl 4-(Morpholino)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 122 (241 mg, 72%) was prepared as described in Example 308, substituting 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decan-9-one (0.256 mL, 2 mmol) for 4-methylaniline. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91 (m, 4H), 2.85 (d, J=4Hz, 3H), 3.25 (m, 4H), 3.96 (s, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.96 (d, J=4Hz, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 26.1 (CH₃), 35.0 (CH₂), 49.7 (CH₂), 63.8 (CH₂), 69.8 (CH₂), 106.1 (C), 121.3 (CH), 132.0 (CH), 136.9 (C), 138.3 (C), 138.7 (CH), 143.6 (C), 143.8 (C), 161.3 (C);
MS (APCI) m/e 334 (M+H)⁺, 368 (M+Cl).

5

Example 1234-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, N-oxideExample 123A10 methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid, N-oxide

A solution of methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate (319 mg, 1 mmol) in dichloromethane (15 mL) at 0 °C was treated with 3-chloroperoxybenzoic acid (302 mg, 1.75 mmol), stirred 0.5 hours at 0 °C and 4 hours at room temperature washed sequentially with water, saturated sodium bicarbonate, water, and brine, dried

15 (Na₂SO₄), filtered and concentrated to provide the title compound.MS (DCI/NH₃) m/z 336 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

20

Example 123B4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, N-oxide

Example 123A was processed as in Example 44 to provide the title compound.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H).

25

Example 1244-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methoxyphenyl)thieno[2,3-c]pyridineExample 124A30 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine

Example 88 (4.5 g, 14.75 mmol) was added to a solution of diphenyl ether (55ml) at 210 °C and kept at this temperature for 10 hours. The cooled reaction mixture was directly purified by flash chromatography on silica gel eluting with hexane followed by 10% acetone-hexane to obtain the title compound (3.83 g, 99.5%).

35 mp 87-89 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 262 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (d, J=9Hz, 2H), 7.35 (d, J=6Hz, 1H), 7.45 (d, J=9Hz, 2H), 8.13 (d, J=6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₃H₉ClN₂O₂S₂: C, 59.66; H, 3.08; N, 5.35. Found: C, 59.52; H, 3.08; N, 5.15.

5

Example 124B4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-boronic acid

A solution of sec-butyllithium (0.92 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C was treated dropwise with Example 124A in THF (1 mL), stirred at -78 °C for 30 minutes, treated
 10 dropwise with tributylborate, stirred for 5 minutes at -78 °C, stirred at room temperature for 45 minutes, treated with 2M NaOH (3 mL), stirred for 5 minutes, washed with hexanes, and acidified to pH 2 with 6M HCl. The precipitate that formed was collected and dried under vacuum to provide the title compound.
 MS (APCI) m/z 262, 264 (M+H-B(OH)₂)⁺, 340, and 342 (M+Cl)⁺;
 15 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.29 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

Example 124C4-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methoxyphenyl)thieno[2,3-c]pyridine

20 Example 124B is processed as in Example 95 but substituting of 2-iodoanisole for Example 93B and Example 124B for 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid to provide the title compound.

Example 1254-(4-Chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

25

Example 125AMethyl 4-(4-Chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

4-Chlorophenol was dissolved in THF (20 mL) and treated with 1 M potassium t-butoxide (13 mL, 13 mmol) and stirred at room temperature for 1 hour. To this solution
 30 was added Example 17A (1.76g, 10 mmol) in THF (5 mL). The reaction was heated at 70 °C for 4 hours, and cooled to room temperature. Poured into water diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate was then washed (3×20 mL), dried and evaporated. The residue was dissolved in THF (20 mL) and cooled in an ice bath, to which 3 M methyl magnesium bromide in ethyl ether (4 mL, 12 mmol) was added. The
 35 reaction was stirred at room temperature overnight. The excess Grignard reagent was decomposed with a saturated ammonia chloride solution (25 mL) and then extracted with

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- ethyl acetate (3x25 mL). The ethyl acetate was washed with brine (3x25 mL), dried and evaporated to give the desired phenoxy alcohol. This alcohol was then subjected to an Swern oxidation, using the following conditions. To a solution of oxalyl chloride (1.1 mL, 12 mmol) in anhydrous methylene chloride (20 mL) cooled to -78 °C was added
- 5 dimethylsulfoxide (1.85 mL, 24 mmol) over 30 minutes. Then a solution of the above phenoxy alcohol in methylene chloride (20 mL) was added over 15 minutes. Triethylamine (7.5 mL) was added and the reaction allowed to come to room temperature over 2 hours. Ice water was then added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate was washed with brine (3x20 mL), dried and evaporated. To a 0 °C
- 10 solution of this residue in THF (20 mL) was added methyl thioglycolate (0.88 mL, 10 mmol) and cesium carbonate (3.2 g, 10 mmol). The reaction was then heated at 70 °C for 1 hour, cooled, poured into water, diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate was then washed with 1 N NaOH (2x20 mL), brine (3x20 mL), dried and evaporated to give an oil. This oil was triturated with methanol to give the desired
- 15 compound.
mp 140-141 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e 334 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.22 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 9.15 (s, 1H);
- 20 Anal. Calcd for C₁₆H₁₂ClNO₃·0.5 H₂O: C, 56.06; H, 3.82; N, 4.09. Found: C, 56.03; H, 3.43; N, 3.71.

Example 125B4-(4-Chlorophenoxy)-3-methylthienol[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

- 25 A solution of Example 125A (1.1 g, 3.3 mmol) and LiOH·H₂O (0.30 g, 6.9 mmol) in THF (20 mL) and H₂O (10 mL) was heated at 50 °C for 1 hour, then cooled, acidified with formic acid, and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was washed with brine (3x15 mL), then dried and evaporated to give the desired product as white solid.
- 30 mp 315-317 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e 320 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.76 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 9.15 (s, 1H);

Example 125C 4-(4-Chlorophenoxy)-3-methylthienol[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 125B was processed as in Example 92 to provide the title compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mp 174-175 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 319 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (s, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);

- 5 Anal. calcd for C₁₂H₁₁ClN₂O₂S: C, 56.52; H, 3.48; N, 8.79. Found: C, 56.36; H, 3.50; N, 8.69.

Example 1264-(4-chlorophenoxy)-3-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

10

Example 126Aethyl 3,5-dichloropyridine-4-carboxylate

- To a stirred solution of lithium diisopropylamide (45 mL, 1.5 M in THF, 67.6 mmol) in 150 mL THF at -78 °C is treated with 3,5-dichloropyridine (10 g, 67.6 mmol) in 40 mL THF over 1.5 hours, stirred for 1 hour at -78 °C, treated with ethyl chloroformate (9.5 mL, 100 mmol), stirred for 2 hours, transferred into saturated sodium bicarbonate (200 mL) at 0 °C, treated with diethyl ether (200 mL), and extracted with ethyl ether (2x100 mL). The extract is washed sequentially with saturated sodium bicarbonate solution (2x100 mL), brine (2x100 mL), dried (MgSO₄), and concentrated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate to provide the title compound.

Example 126Bmethyl 4-(4-chlorophenoxy)-3-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- 25 Example 126A is treated as in Example 61A to provide the title compound.

Example 126C4-(4-chlorophenoxy)-3-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 126B is treated as in Example 61B to provide the title compound.

30

Example 1274-(4-chlorophenoxy)-3-(1-methylethoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 127 is processed as in J. Medicinal Chem. 1992, 35, p. 958. Example 126C (0.10 g, 0.3 mmol) in 50 mL of THF and cesium carbonate (1.0 g, 0.1 mmol) are treated with 2-bromopropane (0.37 g, 0.3 mmol), heated for 2 hours, poured on ice, extracted with ethyl ether, washed sequentially with 1 N aqueous sodium hydroxide and

WO 00/75145

PCT/US99/14596

brine, and concentrated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with hexane-acetone (7:3) to provide the title compound.

Example 1285 3-bromo-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine

The method described in (Arkiv For Kemi (1970-74), 32, p. 249) may be adapted. Example 124A in thionyl chloride is treated with bromine at 90 °C for 4 hours to provide the title compound.

Example 12910 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid

The method described in (Arkiv For Kemi (1970-74), 32, p. 249) may be adapted. Example 128 cooled to -78°C is treated with ethyllithium followed by reaction with carbon dioxide to provide the title compound.

Example 13015 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-3-carboxamide

Example 129 may be treated as in Example 19 to provide the title compound.

Example 13120 3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 131A25 3,5-Dichloropyridine-4-carbonitrile

Example 17A (2.0 g, 11.4 mmol) in formic acid (10 mL) is treated with hydroxylamine hydrochloride (1.04 g, 11.4 mmol) and concentrated sulfuric acid (0.05 mL), stirred at reflux for 18 hours and concentrated. The residue was partitioned between 1:1 ethyl acetate-water, and washed sequentially with saturated sodium bicarbonate, water, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue is recrystallized from hexanes to

30 provide the title compound.

mp 117-118 °C,

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s);

IR (KBr, ν cm⁻¹) 1710, 1525, 1400, 1250, 1190, 1100, 920, 820, 800, 750.

Example 131B35 methyl 3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- A solution of 4-chlorophenol (1.12 g, 8.72 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C is treated with a solution of potassium t-butoxide (8.72 mL, 8.72 mmol, 1 M in THF), stirred at 0 °C for 1 hour, treated with Example 131A (1.5 g, 8.72 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C, warmed to room temperature, stirred overnight, concentrated, partitioned between 1:1 ethyl acetate-water, and extracted. The extract is washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. A solution of concentrate in DMF (50 mL) at 0 °C was treated with potassium carbonate (2.42 g, 17.51 mmol) and methyl thioglycolate (778 µL, 8.72 mmol), warmed to room temperature, stirred overnight, and poured into ether (400 mL). The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 0-5% acetone-hexane to provide the title compound.
- mp 194-196 °C;
 MS (APCI) m/z 335 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (s, 3H), 6.86 (br s, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H);
 Anal. Calcd for C₁₅H₁₁ClN₂O₃S: C, 53.81; H, 3.31; N, 8.36. Found: C, 53.80; H, 3.27; N, 8.27.

Example 131C-3-Amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

- The title compound was prepared from Example 131B using the procedure of Example 18.
- mp 173-176 °C (dec);
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H);
 MS (ESI) m/e 321 (M+H)⁺;
 Anal. Calcd for C₁₄H₉ClN₂O₃S·0.25H₂O: C, 51.70; H, 2.94; N, 8.61. Found??

Example 131D

3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A solution of Example 131C (96 mg, 0.3 mmol) in DMF (2 mL) is treated with 1-hydroxybenzotriazole hydrate (67 mg, 0.44 mmol), NH₄Cl (61 mg, 1.14 mmol) and 4-methylmorpholine (100 µL, 0.9 mmol), cooled to 0 °C, treated with 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (86 mg, 0.45 mmol), warmed to room temperature, stirred overnight, poured into saturated NaHCO₃, collected, washed with water and dried. The residue is recrystallized from methanol/toluene/hexanes to provide the title compound.
- mp 202-204 °C;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (APCI) m/z 320 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.84 (br s, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.39 (br s, 2H),
 7.47-7.56 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H);
 Anal. Calcd for C₁₄H₁₀ClN₃O₂S: C, 52.58; H, 3.15; N, 13.14. Found: C, 52.63; H, 3.18;
 5 N, 13.12.

Example 132Aethyl 4-chlorothiopheno[2,3-b]pyridine-5-carboxylate

Example 132A was processed as in J. Heterocyclic Chem. 1977, 14, pp. 807-812
 10 to provide the title compound.
 mp 71-72 °C;
 MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺; 242 (M+NH₄)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (t, 3 H), 4.41 (q, 2 H), 7.64 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H),
 8.95 (s, 1 H);
 15 Anal. calcd for C₁₀H₈ClNO₂S: C, 49.69; H, 3.33; N, 5.79; S, 13.26. Found: C, 49.46; H,
 3.13; N, 5.62; S, 13.42.

Example 132Bethyl 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxylate

Example 132A and thiocresol were processed as in Example 2 to provide the title
 20 compound.
 mp 60-63 °C;
 MS (DCI/NH₃) m/z 347 (M+NH₄)⁺ and 330 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.17
 25 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.81 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₇H₁₅NO₂S₂: C, 61.98, H, 4.59; N, 4.25. Found C, 61.92, H, 4.53, N,
 4.21.

Example 132C4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine

Example 132B was processed as in Example 18 and 42 to provide the title
 30 compound.
 mp 90-92 °C;
 MS (DCI/NH₃) m/z 275 (M+NH₄)⁺ and 258 (M+H)⁺;
 35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.39 (s, 3 H), 6.66 (d, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.46 (d, 1
 H), 7.53 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{14}H_{11}NS_2$: C, 65.33; H, 4.30; N, 5.44. Found: C, 65.40; H, 4.26, N, 5.26.

Example 132D

- 5 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide
 Diisopropylamine (0.056 g, 0.56 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C was treated with n-butyllithium (0.22 mL, 0.56 mmol, 2.5 M in hexanes), stirred for 15 minutes, treated with Example 132C (0.13 g, 0.51 mmol) in THF (5 mL), stirred for 0.5 hours, warmed to 0 °C for 1 minutes, recooled to -78 °C, poured onto solid CO_2 , stirred for 0.5 hours,
 10 diluted with saturated NH_4Cl , and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to provide the title compound.
 mp 280-282 °C;
 MS (DCI/ NH_3) m/z 318 ($(M+NH_4)^+$) and 301 ($(M+H)^+$);
 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.41 (s, 3 H), 6.62 (d, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.57 (m, 2
 15 H), 7.77 (br s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.43 (br s, 1 H);
 Anal. calcd for $C_{15}H_{12}N_2OS_2$: C, 59.97; H, 4.02; N, 9.32. Found: C, 59.83; H, 4.03 N, 9.11.

Example 133

- 20 4-chloro-N-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide
 Example 132A was processed as in examples 18 and 19 but substituting 4-chloroaniline for concentrated NH_4OH in Example 19 to provide the title compound.
 mp 199-202 °C;
 MS (DCI/ NH_3) m/z 340 ($(M+NH_4)^+$), 342 ($(M+NH_4)^+$), 323 ($(M+H)^+$), 325 ($(M+H)^+$);
 25 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.6 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 8.19 (d, 1H),
 8.79 (s, 1H);
 Anal. calcd for $C_{14}H_8Cl_2N_2OS_2$: C, 52.03; H, 2.49; N, 8.67. Found: C, 52.02; H, 2.15; N, 8.50.

Example 134

- 30 ethyl 4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxylate
 Example 132A and 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol were processed as in Example 17B to provide the title compound.
 mp 93-94 °C;
 35 MS (DCI/ NH_3) m/z 355 ($(M+NH_4)^+$) and 238 ($(M+H)^+$);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (t, 3 H), 2.66 (s, 3H), 4.36 (q, 2 H), 7.34 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.00 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₃H₁₁N₃O₂S₃: C, 46.27; H, 3.28; N, 12.45; S, 28.50. Found: C, 46.04; H, 3.20; N, 12.32; S, 28.39.

5

Example 1357-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

Ethyl 7-chlorothieno[3,2-b]pyridine-6-carboxylate was processed as in Example 17B, 18, and 19 to provide the title compound.

10 MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 6.83 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂OS₂: C, 59.98; H, 4.03; N, 9.33. Found: C, 59.79; H, 4.01; N, 9.16.

15

Example 136methyl 6-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylateExample 136A20 2,6-dichloro-3-pyridinecarbonitrileExample 136Bmethyl 3-amino-6-chlorothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

25 Example 136A and methyl thioglycolate were processed as in Example 1D to provide the designated compound.

Example 136Cmethyl 6-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

Example 136B (32 g, 1.34 mmol) in 75% H₂SO₄ (7.4 mL) at 0 °C was treated dropwise with aqueous NaNO₂ (0.24 g/1.5 mL, 3.5 mmol), stirred for 30 minutes, poured into cold 50% H₂PO₃ (11.8 mL), stirred for 30 minutes, stored at 0 °C for 60 hours, warmed to room temperature, treated with NaHCO₃, and extracted with ether. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was dissolved in methanol (7 mL), heated to 50 °C, treated sequentially with NaOCH₃ (0.08 g, 1.45 mmol) and p-thiocresol (0.18 g, 1.45 mmol), stirred at room temperature for 18 hours, and concentrated. The residue was treated with 10% citric acid and extracted with dichloromethane. The

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 25% ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.

mp 127-130 °C;

- 5 MS (DCI/NH₃) m/z 316 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.39 (s, 3H), 3.89 (s, 3H) 7.02 (d, 7.36 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (d, 1H);
 Anal. calcd for C₁₆H₁₃NO₂S₂: C, 60.93; H, 4.15; N, 4.44. Found: C, 60.79; H, 4.18; N, 4.35.

10

Example 137

6-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

The title compound can be prepared from Example 136C using the procedure of Example 44.

15

Example 138

2-bromo-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine

- Para-thiocresol (500 mg, 4 mmol) in DMF (10 mL) was treated with potassium t-butoxide (451 mg, 4 mmol) at room temperature, after 15 minutes cooled to 0 °C, treated
 20 with 2-bromo-4-chlorothieno[3,2-c]pyridine (prepared in 6 steps according to the method of F. Eloy and A. Deryckere (Bull. Soc. Chim. Belg. 1970, 79, 301) (1.0 g, 4.0 mmol), stirred at 0 °C for 2 hours and at room temperature for 12 hours, poured into water and extracted with diethyl ether. The extract was washed with water, dried (Na₂SO₄), and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica
 25 gel with 1:20 ethyl acetate-hexane to provide the title compound.
 MS (DCI/NH₃) m/z 336, 338 (M+H)⁺;
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 7.18(d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.52 (br d, 1H), 8.16 (d, 1H).

30

Example 139

4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide

Example 139A

4-chlorothieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile

- 35 A solution of 4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-2-nitrile (500 mg, 2.84 mmol) prepared as in F. Eloy and A. Deryckere, Bull. Soc. Chim. Belg. 1970, 79, 301)

WO 00/75145

PCT/US99/14596

and phosphoryl chloride (5 mL) was heated at reflux for 1 hour. The formed red solution was poured onto ice and extracted with methylene chloride (2x150 mL). The dichloromethane solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated.

The residue was purified by flash chromatography with 1:10 EtOAc/hexanes to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 195 (M+H)⁺;

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.41 (d, 1H).

Example 139B

10 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile

Para-thiocresol (192 mg, 1.54 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature was treated with potassium tert-butoxide (173 mg, 1.54 mmol), stirred for 15 minutes, cooled to 0 °C, treated with Example 139A (200 mg, 1.03 mmol), stirred first at 0 °C and then at room temperature for 48 hours, treated with water, and extracted with dichloromethane.

15 The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with 1:7 ethyl acetate-hexane to provide the title compound.

IR (KBr, cm⁻¹) 2200 (w, CN), 1550 (s), 1520 (s) cm⁻¹;

MS (DCI/NH₃) m/z 283 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.33 (d, 1H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₀N₂S₂: C, 63.80; H, 3.57; N, 9.92. Found: C, 63.80; H, 3.52; N, 9.98.

25 Example 139C

4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide

Example 139B (198 mg, 0.7 mmol) in polyphosphoric acid (5 mL) was heated at 110 °C for 3 hours, cooled, treated with water, and extracted with dichloromethane. The extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash

30 chromatography on silica gel with 4:5 ethyl acetate-hexane to provide the title compound.

IR(KBr) 3300 (m), 3130 (s), 1660 (s), 1600 (s);

MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.36 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H);

35 Anal. calcd for C₁₅H₁₂N₂OS₂: C, 59.98; H, 4.03; N, 9.33. Found: C, 59.77; H, 3.88; N, 9.15.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 1404-(4-methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamideExample 140A4-(4-methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile

Example 139A and 4-methylphenol were processed as in Example 139B to provide the title compound.

IR (KBr) 2200 (w), 1580 (s), 1540 (s), 1500 (s), 1440 (s) cm^{-1} ;

10 MS (DCI/ NH_3) m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 7.09 (dt, 2H), 7.25 (br d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (s, 1H);

Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: C, 67.65; H, 3.78; N, 10.52. Found: C, 67.60; H, 3.66; N, 10.48.

Example 140B4-(4-methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide

Example 140A was processed as in Example 139C to provide the title compound.

IR (KBr) 3400 (m), 1680 (m), 1650 (s), 1600 (s), 1500 (s) cm^{-1} ;

20 MS (DCI/ NH_3) m/z 285 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.34 (s, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H);

Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.36; H, 4.25; N, 9.85. Found: C, 63.16; H, 4.18; N, 9.77.

Example 1417-(4-methylphenoxy)oxazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamideExample 141A3-chloropyridine-N-oxide

Example 141A was processed as in Caldwell and Martin (J. Heterocyclic Chem., 1980, 17, 989). A solution of 3-chloropyridine (15.0 g, 132 mmol) in acetic anhydride (75 mL) with cooling to maintain an internal temperature below 30 °C was treated with hydrogen peroxide (75 mL of 30% aqueous solution), stirred at room temperature for 3 hours, heated at 60 °C for 18 hours, diluted with water (200 mL), concentrated, and solid sodium bisulfite added in portions until peroxides could no longer be detected (by

WO 00/75145

PCT/US99/14596

enzymatic peroxide test), and the remaining solvent was removed under reduced pressure. The residue was triturated with ethyl acetate. The washes were filtered and concentrated to provide the designated compound.

5

Example 141B4-nitro-3-chloropyridine-N-oxide

Example 141B was processed as in Caldwell and Martin (J. Heterocyclic Chem., 1980, 17, 989). Example 141A (16.8 g, 130 mmol) in sulfuric acid (25 mL, 98%), fuming sulfuric acid (30% SO₃, 10 mL), and nitric acid (60 mL, 90%) was heated at 120 °C for 2
10 hours, cooled to room temperature, poured into ice water (200 mL), solid ammonium carbonate was added to bring the solution to pH = 9, and extracted with methylene chloride (4 x 100 mL). The extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was recrystallized from ethyl acetate-hexanes to provide a clean first crop of the title compound. Second crop recrystallizations provided mixtures of title compound and side
15 products.
MS (DCI/NH₃) m/z 194 (³⁷Cl)/192 (³⁵Cl), (M+NH₄)⁺; 177 (³⁷Cl)/175 (³⁵Cl), (M+H)⁺;
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.01 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H).

20

Example 141C4-nitro-3-(4-methylphenoxy)pyridine-N-oxide

NaH (834 mg, 34.8 mmol) in DMF (20 mL) at room temperature was treated sequentially with p-Cresol (3.57 g, 33.0 mmol) Example 141B (5.75 g, 32.9 mmol), stirred for 10 minutes at room temperature and partitioned between ethyl acetate and 1 N aqueous HCl. The aqueous phase was separated and washed with ethyl acetate. The organic
25 phases were washed with 1 N aqueous HCl, dried (Na₂SO₄), and concentrated. Recrystallization from diethyl ether provided the title compound.
MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M+NH₄)⁺, 247 (M+H)⁺;
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

30

Example 141D3-(4-methylphenoxy)-4-pyridinamine

Example 141C (3.65 g, 14.8 mmol) was dissolved in methanol (100 mL), treated with raney nickel (1.00 g), flushed with hydrogen, pressurized to 4 atm., at 37 °C for 2.5
35 hours, and filtered. The filtrate was concentrated to provide the title compound.
MS (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.32 (s, 3H), 4.40 (br s, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 8.01 (m, 2H).

Example 141E

5 2,2-dimethyl-N-[3-(4-methylphenoxy)-4-pyridinyl]propanamide

Example 141D (2.80 g, 14.0 mmol) was dissolved in methylene chloride (50 mL), cooled to 0 °C, treated sequentially with triethylamine (1.78 g, 17.6 mmol) and trimethylacetyl chloride (1.86 g, 15.4 mmol), stirred at room temperature for 15 hours, and poured into water (100 mL) containing a trace of sodium chloride. The organic layer was separated, treated with activated charcoal, filtered through Celite®, washed with saturated sodium bicarbonate, dried (Na₂SO₄), and concentrated to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 285 (M+H)⁺;

10 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.93 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 8.14 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

15 Example 141F

5-Hydroxy-4-(N-trimethylacetyl)amino-3-(4-methylphenoxy)pyridine

The procedure of Chu-Moyer and Berger (*J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5721) was adapted. Example 141E (5.50 g, 19.3 mmol) was dissolved in diethyl ether and cooled to -78 °C. *tert*-Butyllithium (24.0 mL of 1.7 M solution in pentane, 40.8 mmol) was added dropwise and let stir 2 h at -78 °C. Trimethylborate (5.01 g, 48.3 mmol) was added, and the reaction was slowly warmed to room temperature and stirred for 18 h. Glacial acetic acid (3.9 mL) was added, followed by the addition of 30% aqueous hydrogen peroxide (5.8 mL). The reaction was stirred 2 h at room temperature and then poured into water.

25 The resulting mixture was washed twice with CH₂Cl₂, and the organic layers were treated with activated charcoal and filtered through celite. The filtrate was washed once with water, once with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure to give a mixture of two compounds, the higher R_f being desired. The mixture was purified by flash silica chromatography using a 40M Biotage cartridge, 1.5% methanol in CH₂Cl₂ eluent, to give 0.15 mmol (15% yield) of the desired product and 0.73 mmol (73%) of the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺;

30 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.20 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 6.84 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 10.26 (br s, 1H).

35 Example 141G

WO 00/75145

PCT/US99/14596

5-Hydroxy-4-amino-3-(4-methylphenoxy)pyridine

Example 141F (850 mg, 2.83 mmol) was suspended in 3 N aqueous HCl and stirred at 90 °C for 18 h. The reaction was then cooled to 0 °C, neutralized with 6 N aqueous NaOH, and extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure to give the desired product (612 mg, 100% yield).
 MS (DCI/NH₃) m/e 217 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.12 (d, 2H) 7.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H).

Example 141HMethyl Oxazolo[5,4-c]-4-(4-methylphenoxy)pyridine-2-carboxylate

To Example 141G (1.00 mmol) in DMF is added pyridine (1.10 mmol) and methyl oxalyl chloride (1.10 mmol), and the resulting solution is stirred at room temperature overnight. The reaction is then partitioned between methylene chloride and 1 N aqueous HCl, and the organic phase is separated, dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure to give the title compound.

Example 141IOxazolo[5,4-c]-4-(4-methylphenoxy)pyridine-2-carboxamide

Example 141H may be treated according to the procedure of Example 44 to give the title compound.

Example 1427-(4-Methylphenoxy)[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamideExample 142A5-(*N,N*-Dimethylthiuram)sulfide-4-(*N*-trimethylacetyl)amino-3-(4-methylphenoxy)pyridine

Example 141E (284 mg, 1.00 mmol) in diethylether (12 mL) at -78 °C was treated dropwise with *tert*-butyllithium (1.3 mL of 1.7 M solution in pentanes, 2.21 mmol, Aldrich) followed by stirring for 3 h at -78 °C. Tetramethyl thiuram disulfide (529 mg, 2.20 mmol) was added to the resultant dianion, and stirring and temperature elevation was continued for 18 h. The reaction was quenched with water and extracted with CH₂Cl₂.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

The organic phase is dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The title compound (50 mg, 12% yield) was isolated by flash silica gel column chromatography. MS (DCI/NH_3) m/e 404 ($\text{M}+\text{H}$);

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.32 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 6.92 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

Example 142B5-(*N,N*-Dimethylthiuram)sulfide-4-amino-3-(4-methylphenoxy)pyridine

Example 142A (270 mg, 0.67 mmol) was combined with formic acid (20 mL of 96%, Aldrich) and stirred at 90 °C for 72 hr. The reaction is then cooled to room temperature, and the formic acid is removed under reduced pressure. The resulting residue is purified by flash silica gel chromatography (70% EtOAc in hexane) to provide the title compound (96 mg, 45% yield). MS (DCI/NH_3) m/e 320 ($\text{M}+\text{H}$);

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.33 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.93 (br s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

Example 142C5-(*N,N*-Dimethylthiuram)sulfide-4-methyloxamate-3-(4-methylphenoxy)pyridine

Example 142B (90 mg, 0.28 mmol) was combined with CH_2Cl_2 (7.0 mL). Triethylamine (0.39 mL, 2.2 mmol) was added, followed by the addition of methyl oxalyl chloride (120 mL, 1.30 mmol, Aldrich). After 6 h, the mixture was combined with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted thrice with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure.

MS (DCI/NH_3) m/e 406 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.33 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.00 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H).

Example 142DMethyl 4-(4-Methylphenoxy)thiazolo[5,4-*c*]-pyridine-2-carboxylate

Example 142C (50 mg, 0.12 mmol) was dissolved in formic acid (14 mL, 96%, Aldrich), and heated to reflux. After 4 h, the reaction was cooled, and volatiles were removed. Flash silica gel column chromatography (60% EtOAc in hexane) provided the title compound (15 mg, 39 % yield) as a white solid.

MS (DCI/NH_3) m/e 301 ($\text{M}+\text{H}$), 318 ($\text{M}+\text{NH}_3$);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

Example 142E5 4-(4-Methylphenoxy)thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide

Example 142D (2.0 mg, 6.7 μmol) was treated according to the procedure of Example 44 to give the title compound (1.5 mg, 75%) as a white solid.

MS (DCl/NH₃) m/e 286 (M+H)⁺, 303 (M+NH₄)⁺;

10 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 5.66 (br s, 1H), 7.06 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.32 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

Example 1437-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-2-carboxamide15 Example 143AN-[3-amino-5-(4-methylphenoxy)-4-pyridinyl]-2,2-dimethylpropanamide

Example 141F (1.00 mmol) is suspended in ammonium hydroxide (28%), saturated with sulfur dioxide, heated to 150 °C in a pressure vessel for 27 hours, and cooled, and extracted with ethyl acetate. The extract is concentrated to provide the title compound.

20

Example 143B5-(4-methylphenoxy)-3,4-pyridinediamine

Example 143A (1.00 mmol) is suspended in HCl (3N aqueous) and stirred at 90 °C for 18 hours, cooled to 0 °C, neutralized with 6 N aqueous NaOH, and the water removed. The resulting residue is triturated with methanol. The washes are concentrated to provide the title compound.

25

Example 143C30 methyl 7-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-2-carboxylate

Example 143B (1.00 mmol) in DMF is treated with pyridine (1.10 mmol) and methyl oxalyl chloride (1.10 mmol), stirred at room temperature overnight, and partitioned between methylene chloride and 1 N aqueous HCl. The organic phase is separated, dried (Na₂SO₄), and concentrated to provide the title compound.

35

Example 143D

WO 00/75145

PCT/US99/14596

7-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-2-carboxamide

Example 143C can be treated as in Example 44 to give the title compound.

Example 144

5 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-d]pyridazine-2-carboxamide

Example 144A3-Bromothiophene-2-carboxaldehyde

Example 144A can be processed as in Prugh, et. al. (J. Med. Chem. 1991, 34,
10 1805). A solution of dibromothiophene (14 g, 58 mmol) in THF (100 mL) at -78 °C was
treated with n-butyllithium (24 mL, 59 mmol), stirred for 15 minutes, treated with dry
DMF (6.8 mL, 87 mmol), stirred at -78 °C for 10 minutes, slowly warmed to 0 °C over a
period of 15 minutes, poured into cold 1 N aqueous HCl, and extracted with diethyl ether.
The extract was washed with 1 N aqueous HCl, water, and saturated sodium bicarbonate.
15 The washes were extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, dried
(MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by
flash chromatography on silica gel with 5% ethyl acetate/hexanes to provide the title
compound.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.16 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 10.0 (s, 1H).

20

Example 144B3-bromo-2-(2-dioxolanyl)thiophene

Example 144B can be processed as in Prugh, et. al. (J. Med. Chem. 1991, 34,
1805). A three-necked flask equipped with a Dean-Stark trap is charged with Example
25 144A (5.24 g, 27.4 mmol), ethylene glycol (6.2 mL, 110 mmol), pyridinium tosylate (276
mg, 1.10 mmol), and toluene (30 mL), heated at reflux for 14 hours, cooled to room
temperature, poured into water, and extracted with diethyl ether. The organic layer is
washed with water and saturated sodium bicarbonate, dried (MgSO₄), filtered, and
concentrated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with 5% ethyl
30 acetate/hexanes to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/z 252 (⁷⁹Br)/254 (⁸¹Br), (M+NH₄)⁺; 235 (⁷⁹Br)/237 (⁸¹Br), (M+H)⁺;
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.11-4.02 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.30 (d, 2H).

Example 144C

35 ethyl-2-(2-dioxylanyl)thiophene-3-carboxylate

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 144C can be processed as in Prugh et al. (J. Med. Chem., 1991, 34, 1805). Example 144B (1.00 g, 4.25 mmol) in THF (12 mL) is treated with n-butyllithium (1.7 mL, 4.25 mmol) while maintaining temperature between -105 and -95 °C, treated with diethyl carbonate (0.57 mL, 4.68 mmol), and warmed to room temperature. The solution is poured into water and extracted with diethyl ether. The extract is washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography on silica gel 5% ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.

10 Example 144D

2-formylthiophene-3-carboxylic acid

Example 144C (1.0 mmol) and ethanol (1.0 mL) are treated with 1 N aqueous sodium hydroxide solution (100 mmol), stirred for 1 hour, brought to pH=5 by the addition of glacial acetic acid, stirred for 1 hour, diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The extracts are combined, washed with brine, washed with saturated sodium bicarbonate, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The designated compound is used without further purification.

20 Example 144E

4-oxothieno[2,3-d]pyridazine

Example 144D is processed as in Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 2495.

25 Example 144F

4-chlorothieno[2,3-d]pyridazine

Example 144E is processed as in Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 2495.

Example 144G

4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-d]pyridazine

Adapting the method of Robba and others (Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 4220), Example 144F (100mg, 0.59 mmol) was combined with 4-chlorophenol (1.0 mL, 10.0 mmol) and sodium metal (21 mg, 0.90 mmol). The mixture was heated at 100 °C for 14 h. After cooling to room temperature, the residue was diluted with chloroform and washed once with 2 N aqueous sodium hydroxide and once with brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. Recrystallization from diethyl ether gave the title compound (124 mg, 85%) as a white solid.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (DCI/NH₃) m/e: 363 (M+H)⁺;¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H).5 Example 144H

4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-d]pyridazine-2-carboxylic acid

Example 144G (1.0 mmol) in THF (1.0 mL) at -78 °C is treated with n-Butyllithium (1.0 mmol), stirred for 15 minutes, saturated with CO₂, slowly warmed to room temperature, partitioned between 1 N aqueous sodium hydroxide and diethyl ether, separated, and glacial acetic acid added to the aqueous layer until pH=5. The acidic solution is extracted thrice with methylene chloride. The extracts are combined, washed with dilute sodium bicarbonate, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to provide the title compound.

15 Example 144I

4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-d]pyridazine-2-carbamide

Example 144I can be processed as in Desai and Stramiello (Tetrahedron Lett, 1993, 34, 7685). Example 144H (1.0 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (1.4 mmol), N-methylmorpholine (12 mmol), and DMF (1.0 mL) are combined and cooled to 0 °C, treated with 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.4 mmol), stirred at 0 °C for 1 hour, and partitioned between methylene chloride, saturated sodium bicarbonate, and separated. The extract is dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Recrystallization from hot methanol will provide the title compound.

25 Example 145

7-(4-chlorophenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carbamide

Example 145A

2,5-dibromo-3-thiophenecarboxaldehyde

30 A solution of 3-thiophenecarboxaldehyde is processed as in Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 3040 to provide the title compound.

Example 145B

dimethylacetyl-(2,5-dibromo-3-thienyl)carboximino ethane

35 Example 145A is processed as in Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 3040 to provide the title compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 145C6,7-dihydro-7-oxothieno[3,2-c]pyridine

Example 145B is processed as in Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 3040 to provide the
 5 title compound.

Example 145D7-(4-chlorophenoxy)thieno[3,2-c]pyridine

Example 145D can be processed as in Lindley (Tetrahedron, 1983, 1433).
 10 A solution of Example 145C (1.0 mmol) and DMF (2.0 mL) is treated at 0 °C with sodium
 hydride (1.0 mmol), slowly warmed to room temperature, treated with 1-chloro-4-
 iodobenzene (1.0 mmol) and copper iodide (0.1 mmol), heated at 80 °C overnight, and
 cooled. The solution is poured into water and extracted with diethyl ether. The extracts
 are combined, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Recrystallization from ethyl
 15 acetate/hexanes provides the title compound.

Example 145E7-(4-chlorophenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxylic acid

The designated compound is processed in the manner described for Example 144H.
 20

Example 145F7-(4-chlorophenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide

The designated compound is processed in the manner described for Example 144I.

Example 146

25 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide A solution of Example
 61 (50 mg, 0.16 mmol) and Lawesson's reagent (73 mg, 0.18 mmol) in toluene (2 mL)
 was heated at reflux for 4 hours. The solvent was removed under reduced pressure to
 obtain the crude product (150 mg) as a yellow residue. The purified title compound (24
 mg, 47%) was obtained by flash chromatography on silica gel eluting with 10% methanol
 30 in dichloromethane.

MS (DCI/NH₃) m/e 321 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H),
 9.14 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 10.15 (s, 1H).

35 Example 147

4-(4-Chlorophenoxy)-N-ethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 61A (200 mg, 0.627 mmol) was prepared as in Example 171 but substituting ethylamine (1 mL, 17.65 mmol) for methylamine to provide the title compound (209 mg, 100%).

MS (DCI/NH₃) m/e 333 (M+H)⁺, 303;

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 (t, J=8 Hz, 3H), 3.30 (m, 2H), 7.14 (d, J=9 Hz, 2H), 7.47 (d, J=9 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.91 (t, J=6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H).

Example 148

4-(4-Chlorophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 10 Example 148 was prepared in a similar manner as Example 103A, by combining 3-amino-1,2-propanediol (60 mL, 0.782 mmol) with Example 61A (250 mg, 0.782 mmol) to provide the title compound (133 mg, 45% yield) as a white solid.

mp 106-115 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 379 (M+H)⁺;

- 15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.16 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 4.56 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.2, 2H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (t, J=5.7 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₇H₁₅ClN₂O₅·0.25 H₂O: C, 53.27; H, 4.08; N, 7.31. Found: C, 53.19; H, 4.22; N, 6.22.

20

Example 149 4-(4-Bromophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 149 was prepared according to the procedure of Example 114, with the substitution of methyl 4-(4-bromophenoxy)-thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate for

- 25 Example 61A.

mp 76-77 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 423,425 (M+H)⁺;

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.12 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 7.06 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.99 (t, 1H, J=5.5 Hz), 9.18 (s, 1H).

30

Example 150

N-(2-Chloroethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

To a solution of Example 114 (0.32 g, 0.92 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was slowly added thionyl chloride (0.34 mL, 4.60 mmol). The reaction was heated to 50 °C for 18 hr, cooled to room temperature, and neutralized with sat. NaHCO₃. The aqueous

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

suspension was extracted with dichloromethane (100 mL) and the organic layer washed with dilute NaHCO₃ (2 x 100 mL), brine (50 mL), partially dried (Na₂SO₄), and concentrated to a solid. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent to yield the title compound as a solid (0.27 g, 80%).

5 mp 60-62 °C (dec);

MS (DCI-NH₃) m/e 367 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.60 (m, 2H), 3.75 (t, J=6.1 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.26 (m, 1H);

Anal. calcd for C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₂S: C, 52.33; H, 3.29; N, 7.63. Found: C, 52.22; H, 3.47; N,

10 7.35.

Example 151

4-(4-Bromophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

15 Example 151 was prepared according to the procedure of Example 114, with the substitution of methyl 4-(4-bromophenoxy)-thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate for Example 61A.

mp 158-159 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 393,395 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 4.79 (t, 1H, J=5.9 Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.02 (t, 1H, J=5.5 Hz), 9.17 (s, 1H).

Example 152

4-(2-Bromo-4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

25 Example 152 was prepared according to the procedure of Example 114, with the substitution of 2-bromo-4-chlorophenol for 4-chlorophenol.

MS (DCI/NH₃) m/e: 428 (M+H)⁺;

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.86 (q, 1H, J=5.4 Hz), 3.34 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.48 (dd, 1H, J=2.4, 8.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J=2.7 Hz), 8.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.05 (t, 1H, J=5.4 Hz), 9.16 (s, 1H).

Example 153

N-(2-Hydroxyethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

35 A solution of Example 62A (322 mg, 0.912 mmol) in 10 mL of dichloromethane was treated with 226 mg (3.65 mmol) of ethanolamine. The solution was heated to reflux

WO 00/75145

PCT/US99/14596

for 4 hours. Upon cooling crystals formed. Recrystallization from ethyl acetate afforded 170 mg (48.8%) of white crystals.

mp 181-182 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 383 (M+H)⁺;

- 5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.3-3.4 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.80 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.01 (t, 1H), 9.25 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₂H₁₃F₃N₃O₃S: C, 53.40; H, 3.43; N, 7.33. Found: C, 53.41; H, 3.62; N, 7.30.

10

Example 154

N-(2-Aminoethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- To a suspension of Example 88 (0.50 g, 1.64 mmol) in anhydrous methylene chloride (15 mL) was added N,N-diisopropylethylamine (0.57 mL, 3.28 mmol). The reaction was cooled in an ice bath and pivaloyl chloride (0.24 mL, 1.97 mmol) was slowly added. After 10 minutes, the ice bath was removed and reaction stirred at ambient temperature for 1.5 hr. The reaction contents were slowly transferred via cannula into an anhydrous solution of ethylenediamine (0.33 mL, 4.92 mmol) in methylene chloride (5 mL) at 0 °C over a period of 5 minutes. The reaction was stirred 15 minutes and the cold bath was removed. The reaction was stirred 1 hr and then partitioned between CHCl₃/Sat. NaHCO₃. The organic layer was washed with dilute aqueous NaHCO₃, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to yield a light yellow foam. The crude product was purified by preparative HPLC using a gradient of 25%-65% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes. The product was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃, precipitate collected by filtration, and dried in a desiccator to yield the title compound as a white solid (0.45 g, 79%).

mp 111-114 °C;

MS (APCI) m/e 348 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.69 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.25 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

30

Example 155

4-(4-Chlorophenoxy)-N-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 155 was prepared as in Example 92 by combining Example 88 (161 mg, 0.527 mmol) with hydroxylamine hydrochloride (37.0 mg, 0.527 mmol) to provide the title product (40 mg, 24% yield) as a white solid.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mp 145 °C (decomposes);

MS (DCI/NH₃) m/e: 321 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.11 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H);

- 5 IR (KBr) 3200-2800 (m), 1660 (s), 1640 (s), 1560 (m), 1485 (s), 1420 (s) cm⁻¹;
 Anal. calcd for C₁₄H₉ClN₂O₂S+0.25 H₂O: C, 51.70; H, 2.94; N, 8.61. Found: C, 51.64; H, 2.71; N, 8.80.

Example 15610 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide

Example 61A (0.50 g, 1.56 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and anhydrous hydrazine (1 mL) was added. After 24 hours, the precipitate was collected by filtration and washed with dichloromethane (2 x 25 mL) and water (2 x 50 mL). The product was dried in a desiccator to yield the title compound as a white solid (0.35 g,

15 70%).

mp 197-199 °C;

MS (APCI) m/e: 320 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.62 (broad s, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H);

- 20 Anal. calcd for C₁₄H₉ClN₂O₂S: C, 52.59; H, 3.15; N, 13.14. Found: C, 52.59; H, 3.12; N, 13.18.

Example 15725 4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide

Example 73A (0.21 g, 0.58 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and anhydrous hydrazine (1 mL) added. After 18 hours, the precipitate was collected by filtration and washed with dichloromethane (2x5 mL), water (2x5 mL), acetonitrile (2x5 mL) to yield white solid. The washes were combined, diluted with sat. NaHCO₃ (100 mL) and extracted with dichloromethane (4x25 mL). Organic extracts were combined,

- 30 partially dried (Na₂SO₄), and concentrated to yield a white solid which was combined with the collected precipitate and dried in a desiccator (0.21 g, 99%).

mp 176-178 °C;

MS (APCI) m/e: 364 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.62 (br s, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H);

- 35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{14}H_{10}BrN_3O_2S$: C, 46.17; H, 2.77; N, 11.54. Found: C, 46.08; H, 2.90; N, 11.41.

Example 1585 4-[4-(Trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide

Example 62A was treated according to the procedure of Example 157 to provide the title compound.

mp 146-147 °C;

MS (ESI) m/e: 353.9 (M+H)⁺;

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (d, 2H), 4.11 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

Example 15915 2-({[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)acetic acidExample 159A 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

A suspension of Example 61A (354 mg, 1.11 mmol) in 3 mL methanol and 1 mL water was treated with lithium hydroxide monohydrate (98 mg, 2.33 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature (under N₂) for 20 hours. The reaction

20 was acidified with 0.13 mL of 90% formic acid, and the white suspension was stirred for 5 minutes, then the solid was isolated by suction filtration. The solid was washed sequentially with 15 mL water and 5 mL diethyl ether, then dried under vacuum to provide 302 mg (89%) of the title compound.

MS (DCI-NH₃) m/e: 306, 308 (M+H)⁺;

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 13-15 (vbr s, 1H);

Anal. calcd for $C_{17}H_8ClNO_3S$: C, 55.00; H, 2.64; N, 4.58. Found: C, 54.77; H, 2.60; N, 4.44.

Example 159B30 Methyl 2-({[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)acetate

The title compound was prepared from Example 159A in analogy to Example 92, with the substitution of glycine methyl ester hydrochloride for ammonium chloride.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90-90:0 over 30

35 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 19.04 minutes;

MS (APCI) m/e: 377 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.68 (s, 3H), 4.05 (d, J=6 Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.50 (br t, J=6 Hz, 1H);
 Anal. calcd for C₁₇H₁₃ClN₂O₄S: C, 54.19; H, 3.48; N, 7.43. Found: C, 53.92; H, 3.61; N, 7.52.

5

Example 159C2-({[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)acetic acid

The title compound was prepared from Example 159B using the procedure of Example 18 to provide the title compound.

- 10 MS (APCI) m/e: 363 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (d, J=6 Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.41 (br t, J=6 Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₆H₁₁ClN₂O₄S•1 H₂O: C, 50.46; H, 3.44; N, 7.36. Found: C, 50.33; H, 3.38; N, 7.29.

15

Example 160N-(2-Amino-2-oxoethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

The title compound was prepared from Example 159C in analogy to Example 92.
 mp 222-225 °C;

- 20 MS (APCI) m/e: 362 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (br s, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₆H₁₂ClN₃O₃S•1.35 H₂O: C, 49.77; H, 3.84; N, 10.88. Found: C, 49.86; H, 3.79; N, 10.59.

25

Example 161N-(2-Amino-2-oxoethyl)-4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 161A

- 30 Methyl N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 73A was hydrolyzed according to the procedure of Example 18. The derived carboxylic acid was coupled to glycine methyl ester hydrochloride in analogy to Example 92.

- MS (DCI/NH₃) m/e: 421 (M+H)⁺;
 35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.70 (s, 3H), 4.11 (br d, 2H), 7.11 (br d, 2H), 7.61 (br d, 2H), 8.22 (br d, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.51 (br t, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 41.15, 51.84, 104.95, 115.57, 119.74, 119.97, 132.93, 133.32, 137.36, 138.04, 141.45, 145.06, 147.03, 156.10, 161.09, 169.80;
 Anal. calcd for C₁₇H₁₃BrN₂O₄S: C, 48.47; H, 3.11; N, 6.65. Found: C, 48.16; H, 3.27; N, 6.65.

5

Example 161B2-({[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)acetic acid

The title compound was prepared from Example 161A using the procedure of Example 18 to provide the title compound.

- 10 MS (DCI/NH₃) m/e: 407 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.11 (br d, 2H), 7.10 (br d, 2H), 7.60 (br d, 2H), 8.21 (br d, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.40 (br t, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 41.50, 115.85, 120.00, 120.09, 133.25, 133.67, 137.76, 138.34, 141.79, 145.74, 147.29, 156.46, 161.28, 171.05;
 15 Anal. calcd for C₁₆H₁₁BrN₂O₄S•H₂O: C, 45.19; H, 3.08; N, 6.59. Found: C, 45.20; H, 3.15; N, 6.45.

Example 161CN-(2-Amino-2-oxoethyl)-4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 20 The title compound was prepared from Example 161B in analogy to Example 92.
 MS (APCI) m/e: 406 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (br d, J= 6 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.28 (br t, J= 6 Hz, 1H);
 Anal. calcd for C₁₆H₁₂BrN₃O₃S•0.3 H₂O: C, 46.68; H, 3.09; N, 10.21. Found: C, 46.68; H, 3.30; N, 10.16.

Example 162N-[(1S)-2-Amino-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

30

Example 162A(2S)-2-({[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-hydroxypropanoic acid

- 35 Example 162A was prepared in analogy to Example 92, with the substitution of L-serine ethyl ester hydrochloride for ammonium chloride. The intermediate ester was then hydrolyzed according to the procedure of Example 18 to provide the title compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 15.93 minutes;

MS (APCI) m/e: 392 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.70 (m, 2H), 4.43 (br t, 2H), 5.04 (br s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H).

Example 162B

N-[(1S)-2-Amino-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

10

Example 162B was prepared from Example 162A in analogy to Example 92.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 15.93 minutes;

MS (APCI) m/e: 392 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.70 (m, 2H), 4.43 (br t, 2H), 5.04 (br s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H).

Example 163

(2R)-2-({[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-hydroxypropanoic acid

20

Example 163 was prepared in analogy to Example 92, using D-serine methyl ester hydrochloride in place of ammonium chloride. The derived ester was hydrolyzed according to the procedure of Example 18 to give the title compound.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 16.47 minutes;

MS (ESI) m/e: 393 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.78 (br d, 2H), 4.49 (m, 1H), 5.02 (br s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.81 (br s, 1H).

30

Example 164

4-(4-Chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-methyl-2-(methvlamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

35

Example 164A

(2R)-2-({[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)propanoic acid

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 164A was prepared in analogy to Example 92, using D-alanine methyl ester hydrochloride in place of ammonium chloride. The derived ester was hydrolyzed according to the procedure of Example 18 to give the title compound.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30

5 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 18.36 minutes;

MS (DCI/NH₃) m/e: 377 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (d, J=7 Hz, 3H), 4.41 (q, J=7 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.23 (d, J=7 Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H).

10

Example 164B

4-(4-Chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

15 Example 164 was prepared in analogy to Example 92, using D-alanine methyl ester hydrochloride in place of ammonium chloride. The derived ester was treated according to the procedure of Example 171 to give the title compound.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30

minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 17.46 minutes;

MS (DCI/NH₃) m/e: 390 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (d, 3H), 2.60 (d, 3H), 4.41 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.96 (br d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.13 (br d, 1H), 9.19 (s, 1H).

Example 165

4-(4-Chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

25

Example 165A

(2S)-2-({[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)propanoic acid

30 Example 165A was prepared in analogy to Example 92, using L-alanine methyl ester hydrochloride in place of ammonium chloride. The derived ester was hydrolyzed according to the procedure of Example 18 to give the title compound.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30

minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 18.40 minutes;

MS (DCI/NH₃) m/e: 377 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (d, J=7 Hz, 3H), 4.41 (q, J=7 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.21 (d, J=7 Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 16.78, 48.46, 119.52, 119.80, 119.97, 127.84, 130.13, 132.97, 137.54, 137.60, 138.09, 141.30, 145.59, 147.38, 155.59, 160.54, 173.68.

Example 165B

4-(4-Chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 165B was prepared from Example 165A in analogy to Example 92, with the substitution of L-alanine methyl ester for ammonium chloride. The intermediate ester was converted to the title compound according to the procedure of Example 171, using methanolic methylamine.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 17.48 minutes;

MS (DCI/NH₃) m/e: 390 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (d, 3H), 2.59 (d, 3H), 4.41 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.94 (br d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.12 (br d, 1H), 9.19 (s, 1H).

Example 166

4-(4-Chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

The title compound was made in analogy to the procedure of Example 164B, using D-serine methyl ester.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 16.10 minutes;

MS (APCI) m/e: 404 (M-H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.59 (d, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.01 (br d, 1H), 9.19 (s, 1H).

Example 167

4-(4-Chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

The title compound was made in analogy to the procedure of Example 164B, using L-serine methyl ester.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90- 90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 16.18;

- 5 MS (APCI) m/e: 404 (M-H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.59 (d, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.96, (t, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.97 (br d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.01 (br d, 1H), 9.19 (s, 1H).

10 Example 170 4-(3-Pyridinyloxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 3-Hydroxypyridine were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 272 (M+H)⁺;

- 15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.45 (dd, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.20 (s, 1H);

Anal. Calcd for C₁₃H₉N₃O₂S 0.25 H₂O: C, 56.61; H, 3.47; N, 15.24. Found: C, 57.01; H, 3.50; N, 15.16.

Example 171

20 Methyl 4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 73A (2 g, 5.5 mmol) was suspended in a solution of methylamine in methanol (2 M solution, 15 mL) and refluxed for 1 hour under nitrogen atmosphere. Then the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 30% acetone in hexane to obtain the title compound (1.96 g, 98%).

- 25 mp 78-80 °C;
 MS (DCI/NH₃) m/e: 363.365 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.96 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.17 (s, 1H).

30 Example 172

4-(4-Bromophenoxy)-N,N-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 172 was prepared according to the procedure of Example 104, with the substitution of methyl 4-(4-bromophenoxy)-thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate for Example 61A.

- 35 mp 93-95 °C;
 MS (DCI/NH₃) m/e: 377, 379 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.02 (br s, 3H), 3.13 (br s, 3H), 7.09 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.5 d, 2H, J=8.8 Hz), 7.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)ppm.

Example 1735 N,N-Dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 173 was prepared according to the procedure of Example 104, with the substitution of methyl 4-(4-trifluoromethylphenoxy)-thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate for Example 61A.

mp 74-76 °C;

10 MS (DCI/NH₃) m/e: 367 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.17 (br s, 6H), 7.11 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.0 Hz), 8.24 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H).

Example 17415 4-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 174 was prepared as in Example 103 but substituting 4-chloro-3-fluorophenol for 4-chlorophenol to provide the title compound.

mp 62-64 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 337 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.05 (d, 3H, J=4.7 Hz), 6.24 (br s, 1H), 6.77 (d, 1H, J=9.8 Hz), 6.84 (dd, 1H, J=2.4, 9.5 Hz), 7.26 (s, 2H), 7.37 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.00 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₅H₁₀N₂ClFO₂S: C, 53.50; H, 2.99; N, 8.32. Found: C, 53.78; H, 3.26; N, 8.02.

25

Example 1754-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 175 was prepared as in Example 61 but substituting 4-chloro-3-fluorophenol for 4-chlorophenol to provide the title compound.

30 mp 227-228 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 323 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H, J=3.0, 10.5 Hz), 7.60 (t, 1H, J=8.7 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H);

35 Anal. calcd for C₁₄H₈N₂ClFO₂S: C, 52.10; H, 2.50; N, 8.68. Found: C, 52.06; H, 2.49; N, 8.52.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 1764-(4-Chloro-3-ethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-Chloro-3-ethylphenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

- 5 mp 185-187 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 333 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.15 (s, 1H).

10 Example 177

4-(3-Fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 177 was prepared according to the procedure of Example 61, with the substitution 3-fluorophenol for 4-chlorophenol.

- mp 215-216 °C;
15 MS (DCI/NH₃) m/e: 289 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.90 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.43 (q, 1H, J=8.6 Hz), 7.86 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H).

Example 1784-(2,3-Difluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 178 was prepared according to the procedure of Example 61, with the substitution 2,3-difluorophenol for 4-chlorophenol.

- mp 207-209 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 307 (M+H)⁺;
25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.97 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.22 (q, 1H, J=8.5 Hz), 7.32 (q, 1H, J=8.5 Hz), 7.87 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H).

Example 1794-(2,3-Difluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 179 was prepared according to the procedure of Example 103, with the substitution 2,3-difluorophenol for 4-chlorophenol.

- mp 169-171 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 321 (M+H)⁺;
35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (d, 3H, J=4.4 Hz), 6.94 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.21 (q, 1H, J=8.5 Hz), 7.31 (q, 1H, J=8.5 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.5 Hz), 9.17 (s, 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 1804-(3-Fluorophenoxy)-N-methylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 180 was prepared according to the procedure of Example 103, with the
5 substitution 3-fluorophenol for 4-chlorophenol.
mp 194-195 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 303 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.4 Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.05 (m,
2H), 7.42 (q, 1H, J=8.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.17 (s,
10 1H).

Example 181N-Methyl-4-(2, 3, 4-trifluorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 181 was prepared according to the procedure of Example 103, with the
15 substitution 2, 3, 4-trifluorophenol for 4-chlorophenol.
mp 170-171 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 339 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.13 (m, 1H), 7.35 (q, 1H, J=8.5
Hz), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.97 (q, 1H, J=4.5 Hz), 9.16 (s, 1H).

Example 182 4-(2, 3, 4-Trifluorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 182 was prepared according to the procedure of Example 61, with the
substitution 2, 3, 4-trifluorophenol for 4-chlorophenol.
mp 218-219 °C;
25 MS (DCI/NH₃) m/e: 325 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (m, 1H), 7.38 (q, 1H, J=8.5 Hz), 7.89 (br s, 1H),
8.15 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H).

Example 183N-Methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 183 was prepared according to the procedure of Example 103, with the
substitution 4-trifluoromethylphenol for 4-chlorophenol.
mp 157-158 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 353 (M+H)⁺;
35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.22 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.76 (d,
2H, J=8.5 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.92 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.24 (s, 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 184

4-[3-(Trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 17A and 3-trifluoromethylphenol were processed as in Example 183 to
5 provide the title compound.
mp 175-176 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 353 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (m, 3H),
8.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.00 (b, 2H), 9.25 (s, 1H);
10 Anal. Calcd for C₁₆H₁₁F₃N₂O₂S·0.25 H₂O: C, 53.86; H, 3.25; N, 7.85. Found: C, 53.60; H,
3.06; N, 7.78.

Example 185

N, N-Dimethyl-4-(4-vinylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 185 was prepared according to the procedure of Example 104, with the
substitution 4-vinylphenol for 4-chlorophenol.
mp 80-81 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 325 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.02 (br s, 3H), 3.13 (br s, 3H), 5.24 (d, 1H, J=11.4 Hz)
20 5.78 (d, 1H, J=17.3 Hz), 6.74 (dd, 1H, J=11.4, 17.3 Hz), 7.09 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.53 (d,
2H, J=8.5 Hz), 7.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

Example 186

4-(4-Cyanophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 186 was prepared as in Example 103 but substituting 4-cyanophenol for
4-chlorophenol to provide the title compound.
MS (ESI/NH₃) m/e: 310 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.89 (d,
2H, J=8.8 Hz), 7.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.94 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.26 (s, 1H);
30 Anal. calcd for C₁₆H₁₁N₃O₂S·0.05 CH₂Cl₂: C, 61.46; H, 3.56; N, 13.30. Found: C, 61.29;
H, 3.53; N, 13.23.

Example 187

4-(4-Cyanophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 187 was prepared as in Example 61 but substituting 4-cyanophenol for 4-
chlorophenol to provide the title compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mp 255-257 °C;

MS (ESI/NH₄) m/e: 296 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.26 (s, 1H);

- 5 Anal. calcd for C₁₅H₉N₃O₂S.1.5CH₃OH: C, 57.71; H, 3.08; N, 12.24. Found: C, 57.45; H, 3.28; N, 12.43.

Example 1884-(4-Aminophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

10

Example 188A3-Chloro-5-(4-(tert-butyloxycarbonylamino)phenoxy)-4-pyridinecarboxaldehyde

- A solution of Example 17A (2.0g, 11.4mmol) and tert-butyl N-(4-hydroxyphenyl)carbamate (2.38 g, 11.4 mmol) which was prepared according to literature method (A. Vigroux, M. Bergon, C. Zedde; J. Med. Chem. 1995, 38, 3983) in DMF (30 mL) was treated with CsCO₃ (3.70 g, 11.4 mmol) at room temperature for 1 hour, and at 70 °C for 30 minutes. Brine (150mL) was added, and the mixture was extracted with ether/ethyl acetate (2x200mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄), and concentrated. Flash chromatography of the residue on silica gel with 1:6 ethyl acetate/hexane provided the designated compound (2.65 g, 67%).
- 20 MS (ESI/NH₄) m/e: 349 (M+H)⁺.

Example 188BMethyl 4-(4-(tert-butyloxycarbonylamino)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- 25 A solution of Example 188A (2.64 g, 7.58 mmol) in THF (30 mL) was treated with methyl thioglycolate (804 mg, 7.58 mmol) at 0 °C for 0.5 hour, and at room temperature for 1 hour, after which Cs₂CO₃ (2.47 g, 7.58 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and at 70 °C for 0.5 hour. Brine (150 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x150 mL). The combined
- 30 organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 20% ethyl acetate in hexane to provide designated compound (1.29 g, 43%).
- MS (ESI/NH₄) m/e: 401 (M+H)⁺.

Example 188C4-[(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 188C was prepared as in Example 44 but substituting Example 188B for Example 43 to provide the title compound.
MS (ESI/NH₃) m/e: 386 (M+H)⁺.

5 Example 188D

4-(4-Aminophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 188C was dissolved in trifluoroacetic acid (20 mL), and the solution was kept at room temperature for 1 hour before TFA was removed. The residual oil was treated with a mixture of ethyl acetate and aqueous NaHCO₃ solution. The formed solid was collected by filtration, washed successively with ethyl acetate, aqueous NaHCO₃ solution, water, methanol and ethyl acetate, and dried to provide the title compound (492 mg, 86% from Example 188B) as a yellow solid.

mp >250 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 286 (M+H)⁺;

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.62 (br s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.93 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H);

Anal. calcd for C₁₄H₁₁N₃O₂S·0.5 CH₃OH: C, 57.79; H, 3.85; N, 13.94. Found: C, 57.69; H, 3.95; N, 13.57.

20 Example 189

4-[4-(Acetylamino)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 189 was prepared as in Example 188C but substituting 4-(acetylamino)phenol for t-butyl N-(4-hydroxyphenyl)carbamate to provide the title compound.

25 MS (DCI/NH₃) m/e: 328 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.04 (s, 3H), 7.10 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.82 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₆H₁₃N₃O₃S·1.0 CH₃OH: C, 56.81; H, 3.93; N, 11.69. Found: C, 56.51; H, 3.93; N, 11.57.

30 Example 190

N-Methyl-4-[4-(4-morpholinyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 190A

35 Methyl-4-[4-(4-iodophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 190B

Example 190B

N-Methyl-4-[4-(4-iodophenoxy)]thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

MS (DCI/NH₃) m/e: 411 (M+H)⁺.

MS (DCI/NH₃) m/e: 411 (M+H)⁺.

MS (DCI/NH₃) m/e: 411 (M+H)⁺.

Example 190C

N-Methyl-4-[4-(4-morpholinyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

MS (DCI/NH₃) *m/e*: 370 (M+H)⁺;

Example 191

4-[4-(Hydroxymethyl)phenoxy]thienof[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 191A

Methyl 4-[4-[(trityloxy)methyl]phenoxy]thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Doring, R. Tetrahedron 1988, 44,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 191B4-[4-[(Trityloxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 191A was prepared as in Example 61 but substituting

- 5 4-trityloxymethylphenol for 4-chlorophenol to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 543 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.10 (s, 2H), 7.11 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.26-7.46 (m, 17H), 7.87 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H)ppm.

Anal. calcd for C₂₄H₂₆N₂O₃S: C, 75.25; H, 4.83; N, 5.16. Found: C, 75.17; H, 4.76; N,

- 10 5.15.

Example 191CMethyl 4-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

A solution of Example 191A (5.05g, 9 mmol) in a mixture of chloroform (20 mL)

- 15 and methanol (8 mL) was treated with trifluoroacetic acid (10 mL) at 0 °C for 6 hours, and was then poured into a mixture of ice and saturated NaHCO₃. The mixture was extracted with methylene chloride (2x200 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 66% EtOAc/hexane to give the designated compound (2.11 g, 74%).

- 20 MS (DCI/NH₃) m/e: 316 (M+H)⁺.

Example 191D4-[4-(Hydroxymethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 191D was prepared as in Example 61 but substituting Example 191C for

- 25 Example 61A to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 301 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.50 (d, 2H, J=5.8 Hz), 5.19 (t, 1H, J=5.8 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.82 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H);

- 30 Anal. calcd for C₁₃H₁₂N₂O₃S: C, 59.99; H, 4.03; N, 9.33. Found: C, 59.82; H, 3.93; N, 8.82.

Example 1924-[4-(Hydroxymethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 35 Example 192 was prepared as in Example 103 but substituting Example 191C for Example 61A to provide the title compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mp 195-196 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 315 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.5 Hz), 4.49 (d, 2H, J=4.5 Hz), 5.19 (t, 1H, J=4.5 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H),

5 8.94 (q, 1H, J=4.5 Hz), 9.10 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₈H₁₄N₂O₃S·0.75 CH₃OH: C, 59.45; H, 4.39; N, 8.28. Found: C, 59.31; H, 4.35; N, 8.49.Example 193

10 4-[4-(Methoxymethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 193 was prepared as in Example 188C but substituting

4-methoxymethylphenol for 4-tert-butyloxycarbonylaminophenol and substituting methylamine for ammonia to provide the title compound.

mp 163-164 °C;

15 MS (DCI/NH₃) m/e: 329 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.29 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.08 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.94 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.12 (s, 1H);Anal. calcd for C₁₇H₁₃N₂O₃S: C, 62.18; H, 4.91; N, 8.53. Found: C, 61.86; H, 4.79; N, 8.40.

20

Example 194

4-[4-[(2-Methoxyethoxy)methyl]phenoxy]thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 194 was prepared as in Example 188C but substituting 4-(2-

25 methoxyethoxymethyl)phenol for 4-tert-butyloxycarbonylaminophenol to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 359 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H);30 Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₂O₄S: C, 60.32; H, 5.06; N, 7.82. Found: C, 60.33; H, 5.03; N, 7.63.Example 195

35 4-[4-[(2-Methoxyethoxy)methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 195 was prepared as in Example 188C but substituting 4-(2-methoxyethoxymethyl)phenol for 4-tert-butyloxycarbonylaminophenol and substituting methylamine for ammonia to provide the title compound.

mp 133-134 °C;

- 5 MS (DCI/NH₃) m/e: 373 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (d, 3H, J=5.1 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.51 (q, 1H, J=5.1 Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.34 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.94 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₈H₂₀N₂O₄S: C, 61.27; H, 5.41; N, 7.52. Found: C, 61.28; H, 5.35; N, 7.46.

Example 196

4-{4-[(2-Methoxyethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 15 Example 196 was prepared as in Example 188C but substituting 4-(2-methoxyethoxy)ethoxymethylphenol for 4-tert-butyloxycarbonylaminophenol to provide the title compound.
 MS (DCI/NH₃) m/e: 403 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.38 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 6H), 4.55 (s, 2H),
 20 7.02 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

Example 197

4-{4-[(2-Methoxyethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy}-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 25 Example 197 was prepared as in Example 188C but substituting 4-(2-methoxyethoxy)ethoxymethylphenol for 4-tert-butyloxycarbonylaminophenol and substituting methylamine for ammonia to provide the title compound.
 MS (DCI/NH₃) m/e: 417 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.63-
 30 3.70 (m, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.45 (m, 1H), 7.00 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.34 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

Example 198

4-{4-[(2,3,4,5-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 198A

Methyl 4-{4-[(2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methyl}phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- Example 198A was prepared as in Example 188B but substituting 4-[(2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methylphenol (P.A. Grieco, et al, J. Org. Chem. 1977, 42, 3772) for 4-tert-butylloxycarbonylaminophenol to provide the designated compound.
MS (DCI/NH₃) m/e: 400 (M+H)⁺.

Example 198B

- 10 4-{4-[(2,3,4,5-Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methyl}phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 198B was prepared as in Example 61 but substituting Example 198A for Example 61A to provide the designated compound.

- mp 95-96 °C;
15 MS (DCI/NH₃) m/e: 385 (M+H)⁺;
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.49 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, J=12.1 Hz), 4.67 (d, 1H, J=12.1 Hz), 4.70 (m, 1H), 7.10 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);
Anal. calcd for C₂₀H₂₀N₂O₄SC₂H₅OH: C, 60.56; H, 5.08; N, 6.73. Found: C, 60.51; H, 5.07; N, 6.59.

Example 199

N-Methyl-4-{4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methyl}phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 25 Example 199 was prepared as in Example 103 but substituting Example 198A for Example 61A to provide the designated compound.

- mp 195-196 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 399 (M+H)⁺;
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.49 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.50 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, J=12.1 Hz), 4.67 (d, 1H, J=12.1 Hz), 4.70 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.40 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.97 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.13 (s, 1H);
30 Anal. calcd for C₂₁H₂₂N₂O₄S: C, 63.30; H, 5.56; N, 7.03. Found: C, 63.22; H, 5.58; N, 6.93.

35

Example 200

WO 00/75145

PCT/US99/14596

4-([2-(Aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy)benzyl 2-furoate

A solution of Example 191D (40 mg, 0.133 mmol) in DMF (5 mL) was treated with 2-furoic acid (45 mg, 0.4 mmol), HOBt (54 mg, 0.4 mmol), EDC (77 mg, 0.4 mmol) and 2 drops of triethylamine at room temperature for 48 hours. Brine was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 65% EtOAc/hexane to provide the designated compound.

mp 180-182 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 395 (M+H)⁺;

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.31 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H, J=1.7, 3.4 Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.36 (d, 1H, J=3.4 Hz), 7.50 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.84 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, J=1.1, 3.7 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

Example 201

- 4-[4-([[(2R, 4R, 5S, 6R)-4, 5-Dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy)methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 201A

Methyl 4-[4-([[(2R, 4R, 5S, 6R)-4, 5-Diacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

A solution of Example 191C (200 mg, 0.63 mmol) and tri-O-acetyl-D-glycol (520 mg, 1.92 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was treated with Sc(OTf)₃ (380 mg, 0.75 mmol) at room temperature for 12 hours, and was directly flash chromatographed on silica gel with 40% EtOAc/hexane to provide the designated compound.

- MS (DCI/NH₃) m/e: 528 (M-OAc)⁺.

Example 201B

4-[4-([[(2R, 4R, 5S, 6R)-4, 5-Dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy)methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

A solution of Example 201A (167 mg) in a 2M solution of methylamine in methanol (10 mL) was heated at 45 °C for 12 hours, and was concentrated. The residual oil was chromatographed on silica gel with 8% MeOH/CH₂Cl₂ to give the designated compound (120 mg, 91%).

MS (ESI/NH₃) m/e: 443 (M-OH)⁺;

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.53 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.50 (d, 1H, J=11.5 Hz), 4.64 (t, 1H, J=5.4 Hz), 4.76 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.06 (m,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

2H), 5.70 (dt, 1H, J=10.2, 2.4 Hz), 5.86 (d, 1H, J=10.2 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.40 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.12 (s, 1H).

Example 2025 4-(4-Acetylphenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

A flask, purged with nitrogen, was charged with Example 190B (500 mg, 1.2 mmol), Pd(OAc)₂ (27 mg, 0.12 mmol), (Tol)₃P (110 mg, 0.36 mmol), dry degassed DMF (20 mL), tributylethoxyvinyltin (810 mL, 2.4 mmol), and triethylamine (835 mL, 6 mmol). This suspension was stirred at 80 °C for 14 hours. After diluting with ethyl acetate, the reaction mixture was washed with 1% HCl aqueous solution, water, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was separated by HPLC (C-18, CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA) to provide the title compound (476 mg, 89%).

MS (DCI/NH₃) m/e: 327 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.56 (s, 3H), 2.78 (d, 3H, J=4.8 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.00 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.98 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.28 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₂O₃S. 1.35 CF₃CO₂H: C, 49.25; H, 3.45; N, 5.83. Found: C, 49.31; H, 3.60; N, 5.93.

Example 20320 4-[4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 203A25 Methyl 4-[4-(4-carboxyphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

A suspension of methyl 4-bromophenoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate (1.0 g, 2.74 mmol), PdCl₂DPPFCH₂Cl₂ (0.284 g), and triethylamine (0.55 g) in a mixture of THF (15 mL) and H₂O (15 mL) was heated at 130 °C under CO atmosphere (400 psi) for 19 hours. EtOAc (200 mL) was added, and the mixture was washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 5% CH₃OH/CH₂Cl₂ to provide the designated compound (311 mg, 34%).

MS (DCI/NH₃) m/e: 330 (M+H)⁺.

Example 203B35 Methyl 4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

A solution of Example 203A (200 mg, 0.61 mmol) in a mixture DMF (5 mL) and CH₂Cl₂ (15 mL) was treated with morpholine (80 mg, 0.91 mmol), PyBOP (474 mg, 0.91

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mmol) and DIPEA (296 mg, 2.28 mmol) at room temperature for 2 hours. After diluting with CH_2Cl_2 , the solution was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 90% EtOAc/hexane to give the designated compound (277 mg, 100%).

- 5 MS (DCI/ NH_3) m/e: 399 (M+H)⁺.

Example 203C

4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 203C was prepared as in Example 61 but substituting Example 203B for

- 10 Example 61A to provide the title compound.

mp >260 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e: 401 (M+ NH_4)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.50 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 7.14 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);

- 15 Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 59.52; H, 4.47; N, 10.96. Found: C, 59.64; H, 4.52; N, 10.90.

Example 204

N-Methyl-4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 20 Example 204 was prepared as in Example 103 but substituting Example 203B for Example 61A to provide the title compound.

mp 173-175 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e: 415 (M+ NH_4)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.79 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.50 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 7.12

- 25 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.96 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.18 (s, 1H);

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1.5 \text{ CH}_3\text{OH}$: C, 57.96; H, 4.64; N, 9.43. Found: C, 57.99; H, 4.86; N, 9.63.

- 30 Example 206

4-[4-([2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)carbonyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 206A

- 35 Methyl 4-[4-([2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)carbonyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- A solution of Example 203A (200 mg, 0.61 mmol) in DMF (11 mL) was treated with 4-(2-aminoethyl)morpholine (158 mg, 1.21 mmol), EDC (232 mg, 1.21 mmol), HOBt (164 mg, 1.21 mmol) and triethylamine (122 mg, 1.21 mmol) at room temperature for 18 hours. After diluting with EtOAc, the reaction mixture was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 10% MeOH/EtOAc to provide the designated compound (239 mg, 89%).
MS (DCI/NH₃) m/e: 442 (M+H)⁺.

Example 206B

- 4-[4-({[2-(4-Morpholinyl)ethyl]amino}carbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 206B was prepared as in Example 61 but substituting Example 206A for Example 61A to provide the title compound.
mp 214-216 °C;

- MS (DCI/NH₃) m/e: 427 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.37 (q, 2H, J=6.1 Hz), 3.56 (t, 4H, J=4.8 Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

Example 207

N-Methyl-4-[4-({[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}carbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 207 was prepared as in Example 103 but substituting Example 206A for Example 61A to provide the title compound.

- mp 226-228 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 441 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.42 (m, 4H), 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.36 (q, 2H, J=6.1 Hz), 3.56 (t, 4H, J=4.8 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.41 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.95 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.20 (s, 1H).

Example 208

4-[4-[(E)-3-(4-Morpholinyl)-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 208A

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Methyl 4-{4-[(E)-3-(tert-butyloxy)-3-oxo-1-propenyl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- A flask, purged with nitrogen, was charged with Example 73 (50 mg, 1.37 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63 mg, 0.069 mmol), tri-*o*-tolylphosphine (64 mg, 0.21 mmol), dry degassed DMF (20 mL), *t*-butyl acrylate (602 mL, 4.11 mmol), and triethylamine (575 mL, 4.11 mmol). This suspension was stirred at 100 °C under nitrogen for 12 hours. After diluting with ethyl acetate, the reaction mixture was washed with brine, water, dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 20% EtOAc/hexane to provide the title compound (323 mg, 57%).
- MS (DCI/NH_3) *m/e*: 412 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Example 208B

Methyl 4-{4-[(E)-propenoic acid-1-yl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- A solution of Example 208A (1.76 g, 4.2 mmol) in chloroform (50 mL) was treated with trifluoroacetic acid (10 mL) at room temperature for 4 hours, and was then poured into ice-cold aqueous NaHCO_3 . The formed white solid was collected by filtration, washed with water, MeOH, CH_2Cl_2 , and dried to provide the designated compound (1.38 g, 100%).
- MS (DCI/NH_3) *m/e*: 356 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Example 208C

Methyl 4-{4-[(E)-3-(4-morpholinyl)-3-oxo-1-propenyl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- A solution of Example 208B (260 mg, 0.73 mmol) in a mixture of DMF (5 mL) and CH_2Cl_2 (10 mL) was treated with morpholine (127 mg, 1.46 mmol), PyBOP (760 mg, 1.46 mmol) and DIPEA (380 mg, 2.92 mmol) at room temperature for 12 hours. After diluting with CH_2Cl_2 , the solution was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 90% EtOAc/hexane to give the designated compound.
- MS (DCI/NH_3) *m/e*: 425 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Example 208D

4-{4-[(E)-3-(4-morpholinyl)-3-oxo-1-propenyl]phenoxy}thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 208D was prepared as in Example 61 but substituting Example 208C for Example 61A to provide the title compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (DCI/NH₃) m/e: 410 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.59 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.20 (d, 1H, J=15.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J=15.5 Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

5

Example 209

4-[4-((E)-3-([2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

10

Example 209A

N-methyl-4-[4-((E)-3-([2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 209A was prepared as in Example 208C but substituting 4-(2-aminoethyl)morpholine for morpholine to provide the designated compound.

15

MS (DCI/NH₃) m/e: 468 (M+H)⁺.

Example 209B

4-[4-((E)-3-([2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

20

Example 209B was prepared as in Example 61 but substituting Example 209A for Example 61A to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 453 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.59 (t, 4H, J=4.8 Hz), 6.60 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.06 (t, 1H, J=4.8 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

25

Example 210

N-methyl-4-[4-((E)-3-([2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

30

Example 210 was prepared as in Example 103 but substituting Example 209A for Example 61A to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 467 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (m, 4H), 2.79 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.59 (m, 8H), 6.58 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.17 (s, 1H).

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 211

4-(4-((E)-3-((2, 3-Dihydroxypropyl)amino)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)thieno[2, 3-
c]pyridine-2-carboxamide

5

Example 211A

Methyl 4-(4-((E)-3-((2, 3-Dihydroxypropyl)amino)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)thieno[2,
3-c]pyridine-2-carboxylate

A solution of Example 208B (250 mg, 0.71 mmol) in DMF (10 mL) was treated
10 with 3-amino-1, 2-propanediol (128 mg, 1.41 mmol), EDC (270 mg, 1.41 mmol), HOBT
(191 mg, 1.41 mmol) and triethylamine (142 mg, 1.41 mmol) at room temperature for 18
hours. After diluting with EtOAc, the reaction mixture was washed with brine, dried
(MgSO₄) and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel to
provide the designated compound (189 mg, 63%).

15 MS (DCI/NH₃) m/e: 429 (M+H)⁺.

Example 211B

4-(4-((E)-3-((2, 3-Dihydroxypropyl)amino)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)thieno[2, 3-
c]pyridine-2-carboxamide

20 Example 211B was prepared as in Example 61 but substituting Example 211A for
Example 61A to provide the title compound.

mp 185-187 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 414 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.10 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.60 (t, 1H,
25 J=5.9 Hz), 4.84 (d, 1H, J=4.8 Hz), 6.66 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42
(d, 1H, J=15.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.08 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.16 (s,
1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₉N₃O₅S: C, 58.10; H, 4.63; N, 10.16. Found: C, 57.99; H, 4.54; N,
10.08.

30

Example 212

4-(4-((E)-3-((2, 3-Dihydroxypropyl)amino)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)-N-
methylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

35 Example 212 was prepared as in Example 103 but substituting Example 211A for
Example 61A to provide the title compound.

mp 225-226 °C;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (DCI/NH₃) m/e: 428 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.10 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.60 (t, 1H, J=5.5 Hz), 4.84 (d, 1H, J=4.8 Hz), 6.66 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.08 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.97 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.18 (s, 1H);

Anal. calcd for C₂₁H₂₁N₃O₃S: C, 59.00; H, 4.95; N, 9.83. Found: C, 58.85; H, 4.90; N, 9.58.

Example 213

10 4-[4-[(E)-3-{[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 213 was prepared as in Example 212 but substituting 2-(1H-imidazol-5-yl)ethylamine for 3-amino-1, 2-propanediol to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 448 (M+H)⁺;

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.85 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.49 (q, 2H, J=6.0 Hz), 6.53 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.27 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.97 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.01 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

Example 214

20 4-[4-[(E)-3-{[2-bis(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 214 was prepared as in Example 212 but substituting 2-bis(2-hydroxyethyl)amino]ethylamine for 3-amino-1, 2-propanediol to provide the title

25 compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 485 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.34 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J=6.1 Hz), 3.77 (t, 4H, J=5.1 Hz), 6.55 (d, 1H, J=15.6 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J=15.6 Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.43 (t, 1H, J=4.8 Hz), 8.97

30 (q, 1H, J=4.8 Hz), 9.20 (s, 1H).

Example 215

4-[4-[(E)-3-{[2-bis(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 215 was prepared as in Example 211 but substituting bis(2-hydroxyethyl)aminoethylamine for 3-amino-1, 2-propanediol to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 471 (M+H)⁺;

- 5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.56 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 4.37 (t, 2H, J=5.6 Hz), 6.56 (d, 1H, J=15.4 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=15.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.00 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);
- Anal. calcd for C₂₃H₂₈N₄O₅S·CH₃OH: C, 56.36; H, 5.41; N, 11.15. Found: C, 56.40; H, 5.76; N, 11.40.
- 10

Example 216

4-[4-(3-{1-hydroxy-3-[4-(2-{(methylamino)carbonyl]thieno[2, 3-c]pyridin-4-yloxy}phenyl)butanoyl]phenoxy)-N-methylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

- 15 A solution of Example 202 (200 mg, 0.45 mmol) in THF (5 mL) was treated with methylmagnesium bromide (3 M solution in ether, 0.18 mL, 0.55 mmol) at -50 °C for 30 minutes, and slowly warmed up to room temperature for 10 minutes. An aqueous NH₄Cl solution was added, and the mixture was extracted with ether. The combined organic phases were washed with brine, water, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 5% MeOH/EtOAc to provide the title compound (60 mg, 40%).
- 20

MS (ESI/NH₃) m/e: 653 (M+H)⁺;

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.58 (s, 3H), 2.77 (d, 3H, J=4.8 Hz), 2.80 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.35 (d, 1H, J=13.0 Hz), 3.49 (d, 1H, J=13.0 Hz), 5.27 (s, 1H), 7.02 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.99 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.94 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);
- 25 Anal. calcd for C₃₄H₃₈N₄O₅S₂·CH₃OH: C, 61.39; H, 4.27; N, 8.18. Found: C, 61.26; H, 4.29; N, 7.95.

Example 217

4-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy]thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 217A

Methyl 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy]thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxylate

- 35 Example 17A (0.88 g, 5 mmol) in THF (15 mL) and DMF (5 mL) was treated with 4-(1-imidazolyl)phenol and potassium t-butoxide (1 N in THF, 5.0 mL, 5 mmol) at 70 °C

WO 00/75145

PCT/US99/14596

for 4 hours, then cooled to 0 °C, added methyl thioglycolate (0.4 mL, 5 mmol) and cesium carbonate (1.62 g, 5 mmol) then refluxed for 1 hour. The reaction was poured into water, diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate was then washed with 1 N NaOH (2×20 mL), then brine (3×20 mL), dried (MgSO₄) to give the titled compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 352 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 9.25 (s, 1H).

Example 217B

4-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy]thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 217A was dissolved in 2 M methanolic ammonia and warmed at 50 °C in a sealed tube for 24 hours. The reaction was then evaporated and crystallized from methanol to give the titled compound.

mp 310-312 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 337 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.45 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H);

Anal. Calcd for C₁₇H₁₂N₄O₂S 0.50 H₂O: C, 59.12; H, 3.79; N, 16.22. Found: C, 59.40; H, 3.63; N, 16.30.

Example 218

N-Methyl-4-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenoxy]thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 218A

Methyl-4-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenoxy]thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 17A (0.8 g, 5 mmol) in THF (15 mL) was treated with 4-(1H-pyrazol-1-yl)phenol and cesium carbonate (1.6 g, 5 mmol) under reflux for 4 hours, then cooled to 0 °C, then methyl thioglycolate (0.4 mL, 5 mmol) and cesium carbonate (1.62 g, 5 mmol) were added, then the mixture was refluxed for 1 hour. The mixture was poured into water, diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate was then washed with 1 N NaOH (2×20 mL), then brine (3×20 mL), dried (MgSO₄) to give the titled compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 352 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.80 (s, 3H), 6.55 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.22 (s, 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 218BN-Methyl-4-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 218A was dissolved in 2 M methanolic methylamine and warmed at 50 °C in a round bottom flask for 4 hours. The reaction was then evaporated and crystallized from methanol to give the titled compound.
- mp 192-194 °C;
- MS (DCI/NH₃) m/e: 351 (M + H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70 (d, 3H), 6.55 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.00 (m, 1H), 9.18 (s, 1H);
- Anal. Calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂S 0.25 H₂O: C, 60.15; H, 4.21; N, 15.59. Found: C, 60.30; H, 3.93; N, 15.73.

Example 219

- N-Methyl-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide
- Example 17A and 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenol were processed as in Example 218 to provide the title compound.
- mp 214-215 °C;
- MS (DCI/NH₃) m/e: 352 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70 (d, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.55 (b, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.00 (q, 1H), 9.30 (s, 1H).

Example 220

- N-Methyl-4-[4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 220AN-Methyl-4-[4-(N-hydroxyamindino)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A solution of Example 186 (500 mg, 1.62 mmol) in a mixture of DMF (10 mL) and EtOH (10 mL) was treated with triethylamine (279 mg, 2.75 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (169 mg, 2.43 mmol) at room temperature for 18 hours. The formed white solid was collected by filtration, washed with EtOH, dried to provide the designated compound (376 mg, 68%).
- MS (ESI/NH₃) m/e: 343 (M+H)⁺.

Example 220B

WO 00/75145

PCT/US99/14596

N-Methyl-4-[4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A suspension of Example 220A (200 mg, 0.58 mmol) in pyridine (8 mL) was treated with trifluoroacetic anhydride (178 mg, 0.85 mmol) at room temperature for 1 hour. The resultant yellow solution was heated at 120 °C for 18 hours, and was then concentrated. The residue was separated by HPLC (C-18, CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA) to provide the title compound (169 mg, 69%).
- mp 174-176 °C;
MS (ESI/NH₃) m/e: 421 (M+H)⁺;
10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.38 (s, 2H), 8.96 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.25 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₈H₁₁N₄O₃SiF₃: C, 51.43; H, 2.64; N, 13.33. Found: C, 51.56; H, 2.76; N, 13.32.

15 Example 221

4-[4-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A solution of Example 186 (800 mg, 2.6 mmol) in a mixture of MeOH (30 mL), Et₂O (20 mL), and CH₂Cl₂ (30 mL) was introduced hydrogen chloride gas at 0 °C for 1.5 hours, stirred at room temperature for 24 hours, and concentrated. The residue was dissolved in MeOH (30 mL) and ethylenediamine (3 mL), and heated at 70 °C for 2 hours. After the reaction was cooled, the resultant white solid was collected by filtration, washed with methanol, and dried to provide the title compound (804 mg, 88%).
- mp >280 °C;
25 MS (ESI/NH₃) m/e: 353 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (d, 3H, J=4.4 Hz), 3.32 (br s, 4H), 6.88 (br s, 1H), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.85 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.04 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.93 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.17 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₈H₁₆N₄O₂S: C, 59.36; H, 4.46; N, 14.57. Found: C, 59.60; H, 4.55; N, 14.40.
- 30

Example 222

N-Methyl-4-[4-(2-thienyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A flask, purged with nitrogen, was charged with Example 190B (200 mg, 0.48 mmol), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.048 mmol), tri-*o*-tolylphosphine (44 mg, 0.14 mmol), dry degassed DMF (10 mL), 2-tributylstannylthiophene (305 mL, 0.96 mmol), and

WO 00/75145

PCT/US99/14596

triethylamine (334 mL, 2.4 mmol). This suspension was stirred at 80 °C for 15 hours. After diluting with ethyl acetate, the reaction mixture was washed with brine, H₂O, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was separated by HPLC (C-18, CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA) to provide the title compound (212 mg, 90%).

- 5 MS (ESI/NH₃) m/e: 367 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.13 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.48 (d, 1H, J=3.7 Hz), 7.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.02 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.22 (s, 1H).

10 Example 223

4-[1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 223 was prepared as in Example 222 but substituting tributylphenyltin for (tributylstannyl)thiophene to provide the title compound.

MS (ESI/NH₃) m/e: 361 (M+H)⁺;

- 15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.5 Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.36 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.47 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.66 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.72 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.00 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.19 (s, 1H).

Example 224

- 20 N-Methyl-4-[4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 224 was prepared as in Example 222 but substituting 1-methyl-(5-tributylstannyl)imidazole, which was prepared according to a literature method (K. Gaare, et al., Acta Chem. Scand. 1993, 47, 57), for 2-tributylstannylthiophene to provide the title

- 25 compound.

mp 256-258°C;

MS (ESI/NH₃) m/e 365(M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=2.1 Hz), 3.67 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.00 (q, 1H, J=2.1 Hz), 9.16 (s, 1H);

- 30 Anal. calcd for C₁₉H₁₆N₄O₃S: C, 62.62; H, 4.43; N, 15.37. Found: C, 62.38; H, 4.23; N, 15.13.

Example 225

- 35 4-[4-[1-(Hydroxymethyl)cyclopropyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 225A4-(1-Hydroxymethylcyclopropyl)anisole

A solution of 1-(4-methoxyphenyl)-1-cyclopropane-carboxylic acid (5.0 g, 26 mmol) in THF (100 mL) was slowly treated with LiAlH_4 (0.95 g, 25 mmol) at -20°C for 0.5 hour, and was then warmed to room temperature for 2 hours. The excess LiAlH_4 was consumed by slowly adding EtOH. After diluting with ether, the reaction mixture was washed with 2% HCl in brine, water, dried (MgSO_4) and concentrated to provide the designated compound (5.0 g, 100%).

MS (DCI/NH_3) m/e : 196 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Example 225B4-(1-Hydroxymethylcyclopropyl)phenol

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 392 mg, 9.8 mmol) in DMF (10 mL) was slowly added neat ethanethiol (610 mg, 9.8 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 10 minutes to form a clear solution. Example 225A (500mg, 2.8 mmol) was then added, and the mixture was heated at 145°C for 4 hours. After diluting with ether, the reaction mixture was washed with 2% HCl in brine, dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 50% EtOAc/hexane to provide the designated compound (373 mg, 81%).

MS (DCI/NH_3) m/e : 182 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Example 225C4-(1-Triphenylmethoxymethylcyclopropyl)phenol

A solution of Example 225B (1.0 g, 6 mmol) in pyridine (7 mL) was treated with triphenylmethyl chloride (1.87g, 6.7 mmol) at room temperature for 18 hours. After diluting with ether, the reaction mixture was washed 1% aqueous HCl, water and dried (MgSO_4). The residue was flash chromatographed on silica gel with 12% EtOAc/hexane to provide the designated compound.

MS (DCI/NH_3) m/e : 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 225DMethyl 4-[4-(1-triphenylmethoxymethyl)cyclopropyl]phenoxy-2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 225D was prepared as in Example 61A but substituting Example 225C for 4-chlorophenol to provide the designated compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (DCI/NH₃) m/e: 598 (M+H)⁺.Example 225EMethyl 4-[4-(1-hydroxymethyl)cyclopropyl]phenoxy-2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- 5 A solution of Example 225D (230 mg, 0.38 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂ (10 mL) and MeOH (5 mL) was treated with trifluoroacetic acid (1 mL) at 0 °C for 1 hour, allowed to warm to room temperature and stir for 1 hour, and was poured into aqueous NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with methylene chloride. The combined organic phases were washed with water, and dried (MgSO₄). The residue was flash
- 10 chromatographed on silica gel with 65% EtOAc/hexane to provide the designated compound (78 mg, 58%).
- MS (DCI/NH₃) m/e: 356 (M+H)⁺.

Example 225F4-[4-(1-Hydroxymethyl)cyclopropyl]phenoxy-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 15 Example 225F was prepared as in Example 103 but substituting Example 225E for Example 61A to provide the designated compound.
- MS (ESI/NH₃) m/e: 355 (M+H)⁺;
- 20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.72 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 2.80 (d, 3H, J=4.7 Hz), 3.51 (d, 2H, J=5.8 Hz), 4.66 (t, 1H, J=5.8 Hz), 7.01 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.34 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.96 (q, 1H, J=4.7 Hz), 9.10 (s, 1H).

Example 226

- 25 4-[4-(1-((2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy)methyl)cyclopropyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 226A4-(2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy)methylcyclopropyl]anisole

- 30 A solution of Example 225A (1.0 g, 5.6 mmol) in THF (15 mL) was treated with NaI (60% in mineral oil, 312 mg, 7.8 mmol) and 15-crown-5 (1.33 mL, 6.7 mmol) at room temperature for 15 minutes followed by addition of 2-(2-ethoxyethoxy)ethyl tosylate (1.93 g, 6.7 mmol) which was prepared according to literature method (C. Almansa, et al., Tetrahedron 1991, 47, 5867). The brown slurry was stirred at room temperature for 5
- 35 hours and was poured into brine. The mixture was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was flash

WO 00/75145

PCT/US99/14596

chromatographed on silica gel with 25% EtOAc/hexane to provide the designated compound (1.58 g, 95%).
MS (ESI/NH₃) m/e: 312(M+NH₃)⁺.

5

Example 226B4-(2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy)methylcyclopropylphenol

A solution of Example 226A (1.5 g, 5.1 mmol) in DMF (15 mL) was treated with sodium thiomethoxide (1.25 g, 17.8 mmol) at 145°C for 5 hours. After cooling to room temperature methylene chloride (100mL) was added, and the mixture was washed with 2% IICI in brine. The organic layer was dried (MgSO₄), concentrated and the residue was flash chromatographed on silica gel with 35% EtOAc/hexane to provide the designated compound (1.33g, 93%).
MS (ESI/NH₃) m/e: 298(M+NH₃)⁺.

15

Example 226CMethyl 4-[4-(1-([2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy)methyl]cyclopropyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 226C was prepared as in Example 61A but substituting Example 226B for 4-chlorophenol to provide the designated compound.

20

MS (ESI/NH₃) m/e: 472(M+H)⁺.

Example 226D4-[4-(1-([2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy)methyl]cyclopropyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 226D was prepared as in Example 103 but substituting Example 226C for Example 61A to provide the title compound.

MS (ESI/NH₃) m/e: 471(M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.06 (t, 3H, J=6.7Hz), 2.82 (d, 3H, J=4.4Hz), 3.37 (t, 2H, J=6.7Hz), 3.39-3.55 (m, 10H), 7.07 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.10 (q, 1H, J=4.4Hz), 9.28 (s, 1H);

30

Anal. calcd for C₂₅H₃₀N₄O₅S: C, 59.22; H, 6.16; N, 5.52. Found: C, 59.50; H, 6.16; N, 5.26.

Example 227N-Methyl-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 227 was prepared as in Example 103 but substituting 4-trifluoromethoxyphenol for 4-chlorophenol to provide the title compound.
mp 132-133 °C;

MS (ESI/NH₃) m/e: 368 (M+H)⁺;

- 5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.4 Hz), 7.20 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.41 (d, 2H, J=9.2 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (q, 1H, J=4.4 Hz), 9.18 (s, 1H);
Anal. calcd for C₁₆H₁₇N₃O₃SiF₃: C, 52.17; H, 3.01; N, 7.61. Found: C, 52.21; H, 3.26; N, 7.29.

Example 228

5-([4-[4-(1-((2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy)methyl)cyclopropyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine

Example 228 was prepared as in Example 275 and Example 156 but substituting Example 226C for Example 61A to provide the title compound.

- 15 mp 113-114 °C;

MS (ESI/NH₃) m/e: 497 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.82 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, J=7.1 Hz), 3.40 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.42-3.54 (m, 10H), 7.00 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 8.18 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H).

- 20

Example 229

4-[4-(1,1-Difluoro-2-hydroxyethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 229A

4-[4-(1,1-Difluoro-2-ethoxy-2-oxoethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

A suspension of activated copper (512 mg, 8 mmol) in dry DMSO (5 mL) was treated with ethyl iododifluoroacetate (1.0 g, 4 mmol) at room temperature for 10 minutes.

- 30 Phenol (188 mg, 2 mmol) and Example 190B were then added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours. After diluted with 1:1 ether/EtOAc, the mixture was washed with 1% HCl in brine, water, dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 65% EtOAc/hexane, and was further purified on HPLC (C-18, CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA) to provide the designated compound (85 mg, 15%).

MS (ESI/NH₃) m/e: 407 (M+H)⁺.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 229B4-[4-(1,1-Difluoro-2-hydroxyethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 5 A solution of Example 229A (40 mg, 0.1 mmol) in MeOH (5 mL) was treated with NaBH₄ (50 mg) at room temperature for 2 hours. Brine was added, and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by HPLC (C-18, CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA) to provide the title compound (44.4 mg, 94%).
- 10 MS (ESI/NH₄) m/e: 365 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.94 (s, 3H), 3.93 (t, 2H, J=13.5 Hz), 7.27 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.65 (d, 2H, J=9.2 Hz), 8.15 (s, 2H), 9.24 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₇H₁₄N₂O₃·SF₆·TFA: C, 47.70; H, 3.16; N, 5.86. Found: C, 47.67; H, 3.10; N, 5.76.

15

Example 2304-[4-{2-[2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy]-1,1-difluoroethyl}phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 20 A solution of Example 229B (40 mg, 0.11 mmol) in THF (3 mL) was treated with NaH (60% in mineral oil, 7 mg, 0.16 mmol) and 15-crown-5 (35 mg, 0.16 mmol) at room temperature for 15 minutes. 2-(2-ethoxyethoxy)ethyl tosylate (46 mg, 0.16 mmol) which was prepared according to literature method (C. Almansa, et al, Tetrahedron 1991, 47, 5867), was then added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours, and was then directly separated on HPLC (C-18, CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA) to provide the title compound (46 mg, 81%).
- 25 MS (ESI/NH₄) m/e: 481 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.16 (t, 3H, J=7.1 Hz), 2.97 (s, 3H), 3.49 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.57 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 4.01 (t, 2H, J=12.7 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.72 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

30

Example 2314-(4-Chlorophenoxy)-6-({[2,2-dimethylpropanoyloxy]methyl}-2-[(methylamino)carbonyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium Trifluoroacetate

- Example 103 (47.4 mg, 0.149 mmol) was dissolved (under N₂ atmosphere) in 1.5 mL dry acetonitrile (with warming), and chloromethyl pivalate (25 mg, 0.167 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred for 16 hours, then

WO 00/75145

PCT/US99/14596

tetrabutylammonium iodide (1 mg) was added, and then the solution was warmed to reflux for 48 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by preparative HPLC (C-18 column, gradient eluent 20-70% acetonitrile-0.1% aqueous TFA, 60 minutes elution) to provide 24 mg (34%) of the title compound as a foam.

HPLC: Supelco C-18 column, gradient eluent of 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 20.0 minutes.

MS (APCI+) m/e: 433 (M⁺);

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 6.4-6.6 (br s, 2H), 7.1-7.3 (br s, approx. 2H), 7.49 (br s, 2H), 7.74 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 9.3-9.9 (vbr s, 1H);

Anal. calcd for C₂₃H₂₇F₃Cl₃O₆S: C, 45.43; H, 3.51; N, 4.24. Found: C, 45.93; H, 3.70; N, 4.34.

Example 232

4-(4-Bromophenoxy)-6-((2,2-dimethylpropanoyloxy)methyl)-2- [(methylamino)carbonyl]hieno[2,3-c]pyridin-6-ium

Example 171 (69.4 mg, 0.191 mmol) was dissolved in 2 mL acetonitrile, then tetrabutylammonium iodide (1 mg) was added, followed by chloromethyl pivalate (22 mg, 0.146 mmol). The reaction solution was warmed to reflux for 24 hours. An additional portion of chloromethyl pivalate (11 mg, 0.073 mmol) was added, and the reaction was refluxed for an additional 72 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the solid was partitioned between 15 mL water and 15 mL EtOAc. The aqueous phase was extracted with 2×15 mL EtOAc, then the aqueous phase was concentrated under reduced pressure to a yellow solid (93.5 mg). HPLC purification (C-18 column, 20-75% acetonitrile-0.1% aqueous TFA) provided pure title compound (55.9 mg, 49%).

HPLC: Supelco C-18 column, gradient eluent of 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 20.3 minutes;

MS (APCI-) m/e: 475, 477 (M-H⁺);

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (s, 9H), 3.02 (br m, 3H), 6.0-6.7 (vbr s, 2H), 7.14 (br d, 2H), 7.64 (br d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.07-8.17 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.44-9.65 (vbr s, 1H);

Anal. calcd for C₂₃H₂₇F₃BrN₂O₆S 1.5 H₂O: C, 40.99; H, 3.58; N, 3.82. Found: C, 40.94; H, 3.25; N, 3.76.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 2332-(Aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)-6-((isopropoxyxycarbonyloxy)methyl)thieno[2,3-c]pyridin-6-ium

To a solution of Example 61 (300mg, 0.94mmol) in acetonitrile (15mL) under a nitrogen atmosphere was added tetraphenylboron sodium (387mg, 1.13mmol), sodium iodide (169mg, 1.13mmol), and [(isopropoxyxycarbonyloxy)methyl chloride (172mg, 1.13mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 4 hours, cooled to room temperature and diluted with acetonitrile (100 mL) before filtering through Celite®. The filtrate was concentrated to a foam that was triturated in methanol to afford the pyridinium tetraphenylborate salt (550 mg) as a yellow solid. The tetraphenylborate salt dissolved in 1:1 CH₃CN/i-PrOH and passed over an ion exchange column using Dowex 1 X 2 chloride, 50-100 mesh. The eluent was concentrated and the resulting residue triturated with Et₂O to afford example 233 as a white solid (210mg, 49%).

MS (FAB) m/e: 421 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (d, J= 7 Hz, 6H), 4.81 (q, J=7 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H);

Anal. calcd for C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₅S: C, 49.90; H, 3.96; N, 6.13. Found: C, 49.74; H, 3.95; N, 6.14.

Example 2344-(Cyclopentyloxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 234A5-chloro-3-cyclopentyloxy pyridine

The title compound (5.91 g, 77%) was prepared as described in Example 236A except substituting cyclopentanol (4.2 mL, 46.31 mmol) for benzyl alcohol.

MS (APCI) m/e: 198 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53-1.76 (m, 6H), 1.86-2.02 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 1H), 7.55 (t, J=2.25 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.25 Hz, 1H), 8.22 (d, J=3 Hz, 1H).

Example 234B5-Chloro 3-cyclopentyloxy pyridine-4-carboxaldehyde

The title compound (5.22 g, 77%) was prepared as described in Example 236B except substituting Example 234A (5.9 g, 30 mmol) for Example 236A.

MS (APCI) m/e: 226 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55-1.85 (m, 6H), 1.93-2.04 (m, 2H), 5.14-5.22 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Example 234C5 Methyl 4-[(cyclopentyloxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxylate

The title compound (4.31 g, 67%) was prepared as described in Example 236C except substituting 234B (5.2 g, 23.11 mmol) for Example 236B.

MS (APCI) m/z: 278 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59-1.69 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.12-5.17 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.94 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 23.63 (CH₃), 32.30 (CH₂), 52.98 (OCH₃), 80.33 (CH), 125.52 (CH), 127.09 (CH), 134.72 (C), 136.45 (C), 137.44 (CH), 138.05 (C), 149.27 (C), 161.90 (C=O).

15

Example 234D4-[(Cyclopentyloxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-N-methylamide

Example 234C (1.6 g, 61%) was prepared as described in Example 171 except substituting Example 234C (2.6 g, 9.4 mmol) for Example 73A.

mp 216-217 °C;

MS (APCI) m/z: 277 (M+H)⁺, 244 (M+Cl)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60-1.69 (m, 2H), 1.73-1.90 (m, 4H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.83 (d, J=4 Hz, 3H), 5.10-5.17 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.93 (d, J=4 Hz, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 23.60 (CH₃), 26.14 (NCH₃), 32.34 (CH₂), 80.14 (CH), 119.68 (CH), 126.91 (CH), 135.73 (C), 137.17 (CH), 144.2 (C), 149.02 (C), 161.18 (C).

Example 2354-(2-Cyclohexen-1-yloxy)-N-methylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

30

Example 235AMethyl 4-[2-cyclohexene-3-oxyl]thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxylate

The title compound (158 mg, 57%) was prepared as described in Example 99A except substituting 2-cyclohexenol (0.113 mL, 0.115 mmol) for 3-hydroxy

35 tetrahydrofuran. Pure product was obtained by flash chromatography on silica gel eluting with 10% acetone-hexane.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (APCI) *m/e*: 290 (M+H)⁺, 288 (M-H)⁻, 324 (M+Cl)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.95-1.62 (m, 1H), 1.66-2.14 (m, 5H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 5.22-5.26 (m, 1H), 5.91-5.99 (m, 2H), 8.03 (s, 1H, CH), 8.36 (s, 1H, CH), 8.95 (s, 1H, CH).

5

Example 235B4-(2-Cyclohexen-1-yloxy)-N-methylthieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide

The title compound Example 235 (59 mg, 40%) was prepared from Example 235A (150 mg, 0.519 mmol) as described in Example 171.

- 10 MS (APCI) *m/e*: 289 (M+H)⁺, 287 (M-H)⁻, 323 (M+Cl)⁺;
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.62-1.70 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.96-2.17 (m, 3H), 2.82 (d, *J*=5 Hz, 3H), 5.21 (br s, 1H), 5.93-5.98 (m, 1H), 6.01-6.05 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5 Hz, 1H);
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.2 (CH₃), 24.6 (CH₂), 26.2 (CH₃), 27.7 (CH₂), 71.3 (CH), 119.7 (CH), 125.6 (CH), 127.4 (CH), 132.6 (CH), 136.0 (C), 137.3 (C), 137.4 (CH), 144.1 (C), 149.0 (C), 161.2 (C).

15

Example 2364-(Benzyloxy)thieno[2,3-*c*]pyridine-2-carboxamide

20

Example 236A5-Chloro-3-benzyloxy pyridine

To a stirred solution of 5-chloro-3-pyridinol (10 g, 77.19 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (155 mL) at 0 °C and under nitrogen atmosphere was added benzyl alcohol (9.6 mL, 92.63 mmol), triphenylphosphine (26.32 g, 100.35 mmol) and diethyl azodicarboxylate (15.8 mL, 100.35 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and the solvent was removed under reduced pressure. The residue (70 g) obtained was treated with diethyl ether (2x300 mL) and the solids were removed by filtration. The filtrate obtained was concentrated under reduced pressure and the residue

25

30 was purified by silica gel flash chromatography eluting with 5% acetone and hexane to obtain the title compound in 36% (5.8 g) yield.
MS (APCI) *m/e*: 220 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.22 (s, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.77 (t, *J*=5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=5 Hz, 1H).

35

Example 236B

WO 00/75145

PCT/US99/14596

5-Chloro-3-benzyloxy-pyridine-4-carboxaldehyde

To a stirred solution of diisopropylamine (4.5 mL, 31.78 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) under nitrogen atmosphere at -5 °C was added dropwise n-BuLi in hexanes (2.5 M solution, 12.8 mL, 31.78 mmol) maintaining internal temperature of the reaction mixture below 0 °C. The reaction mixture was stirred at -10 °C for 10 minutes, then at 0 °C for 30 minutes. This was cooled to -78 °C and a solution of Example 236A (5.8 g, 26.5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (30 mL) was added slowly. Stirring at -78 °C was continued for 1 hour. Then the reaction was quenched with dropwise addition of methyl formate (5 mL, 79.5 mmol) in anhydrous THF (15 mL) and stirred at -78 °C for 3.5 hours. Internal temperature of the reaction mixture was maintained at or below -74 °C throughout the reaction. After 3.5 hours, the reaction mixture was poured into an ice cold saturated aqueous solution of NaHCO₃ (200 mL) and stirred for 15 minutes. The mixture was partitioned with ethyl acetate (250 mL), organic layer was separated and washed with brine (2×60 mL). The dried (MgSO₄) organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain the crude product (8.5 g). The title compound was obtained in 75% yield (4.2 g) by flash chromatography on silica gel eluting with 6% acetone-hexane. MS (APCI) m/e: 248 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 5.42 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

Example 236CMethyl 4-benzyloxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

To an ice cold solution of Example 236B (4.2 g, 17 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (42 mL) under nitrogen atmosphere was added methyl thioglycolate (1.83 mL, 20.4 mmol) followed by powdered cesium carbonate (6.65 g, 20.4 mmol). Then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature with stirring under nitrogen. After 30 minutes the reaction was refluxed for 15 minutes and cooled to room temperature. The reaction mixture was quenched with ice (50 mL) and partitioned with ethyl acetate (250 mL). The organic layer separated was washed with an ice cold solution of saturated NaCl (3×60 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure to obtain the crude product which was recrystallized from methanol. The mother liquor was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 7% acetone-hexane. The combined fractions gave the title compound in 55% yield (3.07 g). MS (APCI) m/e: 300 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.92 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 2H, Ar-CH), 8.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 236DMethyl 4-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- To a suspension of 10 wt % Pd on activated carbon (38 mg, 10% w/w) in absolute ethanol (3 mL) was added a cold solution of Example 236C (380 mg, 1.3 mmol) in ethanol (82 mL) under nitrogen atmosphere. Then the reaction mixture was degassed and stirred at room temperature under hydrogen atmosphere. After one over night reaction mixture was treated with additional 10 wt % Pd on activated carbon (190 mg, 50% w/w) and stirred under hydrogen atmosphere. Additional catalyst (100 mg, 26% w/w) was added to the reaction mixture after 48 hours. The reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere for further 24 hours and filtered through Celite®. The filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure to obtain the crude product (320 mg). The title compound Example 236E was obtained in 75% yield (200 mg) by flash chromatography on silica gel eluting with 5% acetone-hexane followed by 40 % acetone-hexane.
- MS (APCI) m/e: 210 (M+H)⁺, 208 (M-H)⁻, 244 (M+Cl)⁻;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.93 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.66-10.90 (br.s, 1H).

Example 236E4-Benzyloxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- The title compound (50 mg, 67%) was prepared as described in Example 44 using Example 236C (75 mg, 0.25 mmol).
- MS (APCI) m/e: 285 (M+H)⁺, 319 (M+Cl)⁻;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.43 (s, 2H), 7.49-7.50 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H);
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 70.13 (CH₂), 120.56 (CH), 126.21 (CH), 127.5 (CH), 128.14 (CH), 128.51 (CH), 135.30 (C), 136.35 (C), 137.48 (C), 137.86 (CH), 144.75 (C), 149.82 (C), 162.61 (C).

Example 2374-(4-Chlorobenzoyl)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 237AMethyl 4-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- Example 17A (15.00 g, 85.22 mmol) was dissolved in THF (80 mL) and cesium carbonate (27.77 g, 85.22 mmol) added. Methyl thioglycolate (7.62 mL, 85.22) diluted in

WO 00/75145

PCT/US99/14596

THF (20 mL) was added dropwise over a period of 20 minutes. The reaction was stirred for 1.5 hours then heated to 40 °C for 1 hour. The reaction mixture was poured into 850 mL of stirring water. After 10 minutes, the precipitate was collected by filtration and washed twice with water. The product was dried in a desiccator to yield the title

5 compound as a solid (15.2 g, 78%).

MS (DCI/NH₃) m/e: 228 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.96 (s, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

Example 237B

10 4-Chlorothiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

Example 237A (15.17 g, 66.63 mmol) was suspended in a solution of 1:4 MeOH/water (500 mL) and LiOH hydrate (4.34 g, 103.50 mmol) was added. The reaction was stirred 1.5 hours then concentrated (100 mL). The aqueous phase was washed with Et₂O and then acidified to pH 5 with 1 N HCl (aq). The precipitate was isolated by

15 filtration, washed once with water, then twice with acetonitrile. The product was dried in a desiccator to yield 4-chlorothiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid as a solid (12.10 g, 85%).

MS (DCI/NH₃) m/e: 214 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

20

Example 237C

Dimethylethyl 4-chlorothiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

To a suspension of Example 237B (12.07 g, 56.50 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C, was added tert-butyl 2,2,2-trichloroacetamidate (25.00 g, 114.41 mmol) followed by

25 dropwise addition of boron trifluoride-diethyl etherate (2.14 mL, 16.95 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred 18 hours. Additional tert-butyl 2,2,2-trichloroacetamidate (12.50 g, 57.21 mmol) was added and the reaction was stirred 3 hours. The stirred reaction was treated with NaHCO₃ (14 g) and then diluted with water (300 mL). The reaction was partitioned between water (300 mL) and 50%

30 EtOAc/Et₂O. Organic layer was washed with sat. NaHCO₃, washed with brine, partially dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel neutralized with Et₃N using EtOAc/hexane as eluent. The title compound was isolated as a solid (10.04 g, 66%).

MS (DCI/NH₃) m/e: 270 (M+H)⁺;

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59 (s, 9H), 8.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 237DDimethylethyl 4-(ethoxycarbonyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- To a solution of Example 237C (1.00 g, 3.71 mmol), 1, 3-bis(diphenylphosphino)propane (0.46 g, 1.11 mmol), triethylamine (1.55 mL, 11.13 mmol), in 2:3 EtOH/DMF (25 mL), was added palladium(II) acetate (0.25 g, 1.11 mmol). The reaction was aspirated with a stream of CO(g) for 15 minutes. A balloon of CO(g) was applied and reaction heated to 105 °C for 16 hours then cooled to room temperature. The reaction was poured into water (400 mL). The aqueous was diluted with brine (25 mL) and sat. NaHCO₃ (25 mL), then extracted with EtOAc (4 x 50 mL). The organic extracts were combined, washed with 20% sat. NaHCO₃ (2 x 200 mL), brine (2 x 100 mL), partially dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent to provide the title compound as a solid (0.60 g, 53%),
- MS (APCI) m/e: 308 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.59 (s, 9H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

Example 237EDimethylethyl 4-formylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- To a stirred solution of NaBH₄ (0.18 g, 4.89 mmol) in anhydrous 50% MeOH/THF at 0 °C was added powdered CaCl₂ (0.54 g, 4.89 mmol). The suspension was stirred 20 minutes and a solution of Example 237D (0.50 g, 1.63 mmol) in anhydrous 50% MeOH/THF was slowly added over a period of 10 minutes. The reaction stirred 1 hour at 0 °C followed by 16 hours at room temperature. Reaction was quenched into a slurry of dilute AcOH (aq)/ice. After all gas evolution ceased with occasional stirring, aqueous was made basic with sat. NaHCO₃. Aqueous was extracted with dichloromethane (3x40 mL) and extracts combined. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent to provide dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate compound as a solid (0.14 g, 32%).
- MS (APCI) m/e: 266 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.54 (s, 9H), 4.94 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).
- To a stirred solution of oxalyl chloride (0.10 mL, 1.17 mmol) in anhydrous dichloromethane (1 mL) at -78 °C was added DMSO (0.19 mL, 2.65 mmol). After 20 minutes, a solution of dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-thieno[2,3-c]pyridine-2-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

carboxylate (0.28 g, 1.06 mmol) in anhydrous dichloromethane (4 mL) was added dropwise. The reaction was stirred 1 hour at -78 °C then treated with triethylamine (0.74 mL, 5.30 mmol). After 5 minutes, reaction was allowed to warm to room temperature over 30 minutes. The reaction was quenched with water (5 mL) and partitioned between 5 dichloromethane (50 mL) and 50% sat. aq. NaHCO₃ (50 mL). The organic phase was washed with 50% sat. aq. NaHCO₃ (1x50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated and dried in a desiccator to yield the title as a solid (0.25 g, 90%).
 MS (APCI) m/e: 264 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.59 (s, 9H), 8.74 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.24
 10 (s, 1H).

Example 237FDimethylethyl 4-[(4-chlorophenyl)(hydroxymethyl)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxylate

To a solution of Example 237E (0.25 g, 0.95 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at 15 -5 °C was slowly added a 1 M solution of p-chlorophenylmagnesium bromide in diethyl ether (2.85 mL, 2.85 mmol). The reaction was quenched after 10 minutes with dropwise addition of water (1 mL) and partitioned between dichloromethane (25 mL) and 50% sat. aq. NaHCO₃ (50 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (25 mL) and the organic extracts combined, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue 20 was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent to provide the title compound as a foam, which was crushed and dried in a desiccator to yield a powder (0.36 g, 100%).

MS (APCI) m/e: 376 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.52 (s, 9H), 6.18 (d, 1H), 7.25-7.34 (series of m, 4H),
 25 7.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

Example 237GMethyl 4-[(4-chlorophenyl)(hydroxymethyl)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 237F (0.12 g, 0.32 mmol) was dissolved in a solution of 10% 30 H₂SO₄/MeOH (10 mL) and heated to 50 °C for 18 hours. The reaction was quenched into sat. NaHCO₃ (100 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 50 mL) and the organic extracts combined. The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ (1 x 100 mL), brine (1 x 100 mL), partially dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The product was dried in a desiccator to yield the title compound as a solid (0.10 g, 94%).
 35 MS (APCI) m/e: 334 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.85 (s, 3H), 6.17 (d, 1H), 7.23-7.33 (series of m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

Example 237H

- 5 Methyl 4-(4-chlorobenzoyl)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate
To a stirred solution of oxalyl chloride (0.023 mL, 0.26 mmol) in anhydrous dichloromethane (1 mL) at -78 °C was added DMSO (0.045 mL, 0.63 mmol). After 15 minutes, a solution of Example 237G (0.07 g, 0.21 mmol) in anhydrous 1:4 DMSO/dichloromethane (5 mL) was added dropwise. The reaction was stirred 1 hour at 10 78 °C then treated with triethylamine (0.15 mL, 1.05 mmol). After 5 minutes, reaction was allowed to warm to room temperature over 1 hour. The reaction was quenched with water (2 mL) and partitioned between EtOAc (50 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (50 mL). The organic layer was washed with 50% sat. aq. NaHCO₃ (2 x 50 mL), brine (1 x 50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The product was dried in a desiccator to yield 15 the title compound as a white solid (0.07 g, 100%).
MS (APCI) m/e: 332 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (s, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.66 (s, 1H);
IR (KBr) 3208, 2959, 1719, 1657, 1585, 1567, 1434, 1308, 1268 cm⁻¹.

20

Example 237I

- 4-(4-Chlorobenzoyl)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide
Example 237H (70 mg, 0.21 mmol) was suspended in MeOH (5 mL) and chloroform was added until the solid dissolved. A balloon of ammonia was applied and 25 reaction heated to 50 °C for 20 hours. The reaction was concentrated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent. The obtained title compound was dried in a desiccator to yield a white solid (35 mg, 53%).
mp 216-218 °C;
MS (APCI) m/e: 317 (M+H)⁺;
30 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.68 (m, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.55 (s, 1H);
¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 123.4, 128.0, 129.3, 132.0, 135.9, 137.9, 138.9, 143.2, 145.1, 148.8, 148.9, 162.7, 193.6;
IR (KBr) 3289, 3145, 1681, 1655, 1399, 1270 cm⁻¹;
35 Anal calcd for C₁₅H₉ClN₂O₂S-0.1 C₄H₄: C, 57.59; H, 3.22; N, 8.61. Found: C, 57.58; H, 3.22; N, 8.41.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 238N-4-(4-Chlorophenyl)thieno[2, 3-c]pyridine-2,4-dicarboxamide

5

Example 238A4-(Ethoxycarbonyl)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 94 was treated according to the procedure of Example 237D to provide the title compound.

10

Example 238B4-(Carboxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 238A was treated according to the procedure of Example 159A to provide the title compound.

15

Example 238CN-4-(4-Chlorophenyl)thieno[2, 3-c]pyridine-2,4-dicarboxamide

Example 238B was treated according to the procedure of Example 24 to provide the title compound.

mp > 270 °C;

20

MS (ESI) m/e: 332 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.52 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.90 (m, 1H), 9.47 (m, 1H), 10.79 (br s, 1H).

Example 239

25

[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]methanol

Example 239 (900 mg, 97%) was prepared as described in Example 90 except substituting Example 73 (1 g, 2.74 mmol) for Example 61A.

MS (APCI) m/e: 336; 338 (M+H)⁺, 370; 372 (M+Cl)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (d, J=6 Hz, 2H), 5.88 (t, J=6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.55 (d, J=9 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

30

Example 2404-(4-Bromophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carbaldehyde

Example 240 (400 mg, 80%) was prepared as described in Example 91A except substituting Example 239 (500 mg, 1.49 mmol) for Example 90.

35

MS (APCI) m/e: 334; 336 (M+H)⁺, 333; 335 (M-H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J=9 Hz, 2H), 7.62 (d, J=9 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.21 (s, 1H).

Example 2415 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carbaldehyde oxime

The title compound was prepared from Example 91A in a manner similar to Example 30.

HPLC: Supelco C-18 column, water:acetonitrile 0:90- 90:0, 30 minute elution, flow rate 0.8 mL/min, rt 19.61 min. and 20.28 min;

10 MS (DCI/NH₃) m/e: 305 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (s, 3H, toluene), 7.15 (m, 4H), 7.25 (m, 5H, toluene), 7.48 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.16 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 12.66 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 119.28, 119.33, 120.58, 122.21, 125.25, 127.51, 128.13, 128.82, 129.99, 133.03, 133.84, 135.37, 136.10, 136.60, 137.11, 139.40, 139.95, 140.83, 141.28, 143.24, 143.66, 146.31, 146.58, 155.69;

15 Anal. calcd for C₁₆H₈ClN₂O₂S • 0.4 toluene: C, 59.07; H, 3.60; N, 8.20. Found: C, 59.15; H, 3.65; N, 8.25.

20

Example 2424-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carbaldehyde O-methyloxime

Example 242 was prepared from Example 91A similarly to Example 26.

Spectral data for E isomer:

25 HPLC: Supelco C-18 column, water:acetonitrile 0:90- 90:0, 30 minute elution, flow rate 0.8 mL/min, rt 22.72 min. and 23.60 min.;

MS (ESI) m/e 319 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.94 (s, 3H), 7.12 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H);

30 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 62.29, 119.35, 122.26, 124.01, 127.60, 130.01, 133.77, 136.85, 140.91, 141.38, 144.34, 146.46, 155.58.Example 243A Mike Staeger1-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone O-methyloxime

35 Example 159A was treated similarly to the Example 22 procedure. The derived amide was treated according to Example 33 procedure, to produce the corresponding

WO 00/75145

PCT/US99/14596

methyl ketone. This ketone was treated according to the procedure of Example 26 to provide the title compound as a mixture of E- and Z-isomers. The isomers were separated by column chromatography using type H (Sigma) silica gel and eluting with 25% EtOAc:hexanes.

5 Spectral data for Z-isomer:

mp 126-128 °C;

MS (APCI) m/e: 333 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H);

10 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18, 62.32, 118.85, 119.88, 127.77, 130.01, 132.98, 136.94, 136.98, 140.32, 145.60, 146.94, 150.84, 155.40;

Anal. calcd for C₁₆H₁₃ClN₂O₂S: C, 57.74; H, 3.94; N, 8.42. Found: C, 58.03; H, 3.92; N, 8.14.

15 Example 243B

1-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone O-methyloxime

E-isomer isolated from Example 243A preparation:

MS (APCI) m/e: 333 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.48 (m, 2H),

20 7.82 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 19.25, 62.16, 119.88, 120.17, 121.60, 127.95, 130.04, 131.98, 134.49, 136.52, 138.85, 140.68, 146.21, 147.39, 155.22;

Example 244A

25 1-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone oxime

Example 244A was prepared similarly to Example 243A, with the substitution of hydroxylamine hydrochloride for methoxylamine hydrochloride.

MS (APCI) m/e: 319 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.62 (s, 1H),

30 8.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 11.89 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41, 117.45, 119.73, 124.45, 127.65, 129.97, 133.14, 136.78, 137.17, 140.28, 146.72, 147.39, 149.85, 155.51;

Anal. calcd for C₁₅H₁₁ClNO₂S: C, 54.96; H, 3.69; N, 8.55. Found: C, 55.37; H, 3.47; N, 8.37.

35

Example 244B

WO 00/75145

PCT/US99/14596

1-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone oxime

Z-isomer isolated from Example 244A.

MS (APCI) m/e: 319 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 7.15 (d, J=9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=9 Hz, 2H),

5 7.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 12.35 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 19.32, 118.36, 119.96, 120.01, 127.81, 130.02, 132.08, 134.60, 136.99, 138.95, 140.73, 145.08, 147.18, 155.40.Example 24510 1-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-propanone

Title compound was prepared in analogy to Example 33, substituting ethylmagnesium bromide for methylmagnesium bromide.

mp 101-102 °C;

MS (APCI) m/e: 318 (M+H)⁺;15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (t, J=8 Hz, 3H), 3.18 (d, J=8 Hz, 2H); 7.21 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).Example 2461-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-propanone oxime

20 The title compound was prepared from Example 245 in analogy to Example 26, substituting hydroxylamine hydrochloride to provide a mixture of E- and Z-oxime isomers.

mp 195-198 °C (dec);

MS (APCI) m/e: 333 (M+H)⁺;25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (m, 6H), 2.77 (m, 4H), 7.17 (m, 4H), 7.48 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 12.42 (s, 1H);

HPLC Supelco C-18 column, water:acetonitrile 0:90-90:0 in 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT = 20.20 min and 21.10 min (E- and Z-isomers);

30 Anal. calcd for C₁₆H₁₃ClN₂O₂S: C, 57.74; H, 3.94; N, 8.42. Found: C, 57.51; H, 4.12; N, 8.22.Example 2472-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methoxy-N-methyl-2-oxoacetamide

35 Example 88 (0.38 mmol) was prepared as reported in Example 42 and then combined with THF (1.0 mL) and LDA (0.92 mL of a freshly prepared 0.5 M solution in

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- THF, 0.46 mmol) at -78 °C. The clear, pale yellow solution was stirred at -78 °C for 1.25 hours before the solution was transferred by canula to a solution of bis(N, O-dimethylhydroxyl)oxamide (88 mg, 0.50 mmol) in THF (1.0 mL) at -78 °C. The solution was slowly warmed to room temperature, diluted with 2N aqueous HCl (20 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3×20 mL). The organic extracts were combined, washed with brine (1×10 mL), dried (MgSO₄), and concentrated to a yellow solid. Flash silica gel column chromatography (15% acetone in hexane) gave the title compound (25 mg, 17% yield) as a yellow solid.
- mp 135.0-137.8 °C;
- 10 MS (DCI/NH₃) m/e: 377 (³⁵Cl)/379 (³⁷Cl);
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

Example 248

- 15 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carbonitrile
- A solution of the resultant compound from Example 6)B (500 mg, 1.64 mmol) in pyridine (7 mL) under nitrogen at -78 °C was treated with trifluoroacetic anhydride (1 mL, 6.6 mmol), stirred at -78 °C for 40 minutes, allowed to slowly warm to room temperature, and stirred an additional two hours. This mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The resultant light purple solid was dissolved in a minimal amount of ethyl acetate, filtered through a plug of silica, washed through with 50/50 hexane/ethyl acetate and concentrated to give 395 mg of the title compound as a white solid (84%).
- mp 140-142 °C;
- 25 MS (APCI-NH₃) m/e: 287 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H);
 Anal. calcd for C₁₄H₇ClN₂OS: C, 58.64; H, 2.46; N, 9.77. Found: C, 58.45; H, 2.62; N, 9.52.

Example 249

- 4-(4-Chlorophenoxy)-N'-hydroxythieno[2, 3-c]pyridine-2-carboximidamide
- A solution of the resultant compound from Example 248 (100 mg, 0.35 mmol) in ethanol (2 mL) under nitrogen at room temperature was treated with triethylamine (90 mL, 0.6 mmol), hydroxylamine hydrochloride (40 mg, 0.53 mmol) and stirred for 18 hours. The resultant white, heterogeneous mixture was diluted with ethyl acetate, washed with
- 30

WO 00/75145

PCT/US99/14596

saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄), and concentrated to give 120 mg of an off-white foam. This foam was dissolved in ethyl acetate, filtered through a plug of silica and concentrated to give the title compound as a white solid (110 mg, 98%).

mp 194-196 °C;

5 MS (APCI-NH₃) m/e: 320 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.26 (br s, 2H);

Anal. calcd for C₁₃H₁₀ClN₃O₂S: C, 52.59; H, 3.15; N, 13.14. Found: C, 52.72; H, 3.05; N, 12.82.

10

Example 250

4-(4-Chlorophenoxy)-N'-cyanothieno[2, 3-c]pyridine-2-carboximidamide

A solution of the resultant compound from Example 248 (100 mg, 0.35 mmol) in THF (2 mL) under nitrogen at ambient temperature was treated with cyanamide (74 mg, 1.75 mmol), 1, 8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (52 mL, 0.35 mmol) and stirred for 24 hours. The resultant yellow, homogeneous solution was diluted with ethyl acetate, washed with saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄), concentrated to give a light yellow solid, triturated with CH₂Cl₂ to give 123 mg of a white powder, dissolved in ethyl acetate and THF, washed with distilled water, brine, dried (MgSO₄), concentrated to give 99 mg of a white powder (MgSO₄) which was triturated with CH₂Cl₂ and then placed in a vacuum oven overnight at 60 °C to give the title compound as a white powder (78 mg, 69%).

mp 265-268 °C;

MS (APCI-NH₃) m/e: 329 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.15 (d, 2H);

25 Anal. calcd for C₁₂H₉ClN₄OS: C, 54.80; H, 2.76; N, 17.04. Found: C, 54.50; H, 3.01; N, 17.16.

Example 251

30 (2-Aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]methanone

Example 251A

[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl](2-nitrophenyl)methanol

To a stirred solution of Example 124A (1.00 g, 3.82 mmol) in THF (40 mL) at -78 °C, a 1.3 M suspension of sec-butyllithium in cyclohexane (3.52 mL, 4.58 mmol) was added dropwise over a 10-minute period. After 40 minutes, the reaction was transferred

WO 00/75145

PCT/US99/14596

via cannula into a stirred solution of 2-nitrobenzaldehyde (1.43 g, 9.55 mmol) in THF (10 mL) at -48 °C. After 20 minutes, the reaction was quenched by slow addition of MeOH (6 mL). The reaction was diluted with EtOAc (125 mL) and the organic washed with 1:1 sat. NaHCO₃/water (1x75 mL), brine (1x75 mL), partially dried (Na₂SO₄), and concentrated.

- 5 The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluant to yield the title compound as a solid (1.49 g, 95%).
mp 85-90 °C;
MS (APCI) m/e: 413 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.54 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.06 (m, 2H),
10 7.42 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H);
Anal. calcd for C₂₀H₁₃ClN₂O₄S · 0.3 H₂O: C, 57.43; H, 3.28; N, 6.70. Found: C, 57.42; H, 3.45; N, 6.42.

15

Example 251B(2-Aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol

Example 251A (0.10 g, 0.24 mmol) was dissolved in EtOH (1.7 mL) and a solution of tin(II) chloride dihydrate (0.43 g, 1.92 mmol) in concentrated HCl (0.70 mL) was slowly added. The reaction was stirred 18 hours, then partitioned between CHCl₃ (50 mL) and sat. NaHCO₃ (75 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 50 mL) and all organic extracts combined, partially dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent to yield the title compound as a lightly colored solid (0.08 g, 87%).

- mp 92-96 °C;
25 MS (APCI) m/e: 383 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.08 (br s, 2H), 6.10 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H);
Anal. calcd for C₂₀H₁₃ClN₂O₂S: C, 62.74; H, 3.95; N, 7.32. Found: C, 63.09; H, 4.05; N, 7.06.
30

Example 251C(2-Aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanone

- To an anhydrous stirred suspension of silica gel (0.13 g) and celite (0.13 g) in dichloromethane (6 mL) was added pyridinium chlorochromate (0.13 g, 0.59 mmol). A solution of Example 251B (0.15 g, 0.39 mmol) in anhydrous dichloromethane (9 mL) was

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- slowly added dropwise. After 1 hour, sat. NaHCO_3 (5 mL) was added, and the reaction stirred for 1 hour. The reaction was filtered and the black solid was crushed and washed with 5% MeOH/ dichloromethane (3x20 mL). The organic filtrate and washes were combined and washed with sat. NaHCO_3 (2x100 mL), brine (1x75 mL), partially dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluant to yield the title compound as a brightly colored solid (45 mg, 39%).
- mp 152-154 °C;
- MS (APCI) m/e: 381 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.54 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.05 (broad s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);
- ¹³C NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 114.5, 115.9, 117.1, 120.1, 123.8, 128.0, 130.0, 132.5, 133.0, 134.9, 136.0, 138.2, 141.2, 147.8, 148.5, 151.8, 155.3, 188.5;
- IR (KBr) 3440, 3411, 3293, 3190, 1616, 1587, 1552, 1483, 1409, 1267, 1245, 1219, 1155 cm^{-1} ;
- Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.08; H, 3.44; N, 7.36. Found: C, 62.94; H, 3.51; N, 7.25.

Example 252

- (3-Aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]methanone

Example 252A

[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl](3-nitrophenyl)methanol

- The procedure of Example 251A was used, substituting 3-nitrobenzaldehyde for 2-nitrobenzaldehyde.
- mp 79-83 °C;
- MS (APCI) m/e: 413 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.33 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 9.01 (s, 1H);
- Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 58.19; H, 3.17; N, 6.79. Found: C, 57.97; H, 3.23; N, 6.70.

Example 252B

- (3-Aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]methanol

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 252A was treated according to the procedure of Example 251B to provide the title compound.

mp 73-78 °C;

MS (APCI) m/e: 383 (M+H)⁺;

- 5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.03 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.45 (series of m, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H);
- Anal. calcd for C₂₀H₁₅ClN₂O₂S: C, 62.74; H, 3.95; N, 7.32. Found: C, 63.06; H, 4.22; N, 6.92.

10

Example 252C

(3-Aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]methanone

Example 252B was treated according to the procedure of Example 251C to provide the title compound.

- 15 mp 174-178 °C;

MS (APCI) m/e: 481 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.47 (br s, 2H), 6.86-6.96 (series of m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.16-7.23 (series of m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

20

Example 253

4-(4-Bromophenoxy)-2-vinylthieno[2, 3-c]pyridine

To a stirred suspension of methyl triphenylphosphonium bromide (113 mg, 0.314 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (2 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of n-BuLi (2.5 M solution in hexanes, 0.125 mL, 0.314 mmol) under nitrogen atmosphere.

- 25 Then the reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 minutes and cooled down to -78 °C. To this a solution of Example 240 (100 mg, 0.3 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (2 mL) was added while maintaining the internal temperature below -72 °C. Once the addition was completed the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes and at ambient temperature for 1 hour. Then the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (60 mL) and brine (20 mL). The organic layer was washed with brine (2×20 mL), dried (MgSO₄) and evaporated to dryness under reduced pressure to obtain the crude product (145 mg). The title compound was obtained in 26 % yield (26 mg) by flash chromatography on silica gel eluting with 25% acetone-hexane.

30 MS (APCI) m/e: 332; 334 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.53 (d, J=10 Hz, 1H), 5.86 (d, J=16 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9 Hz, 2H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (d, J=9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

5 Example 254

1-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 2-ethanediol

Example 254A

4-(4-Chlorophenoxy)-2-ethenylthieno[2, 3-c]pyridine

10 Example 254A (70 mg, 10%) was prepared as in Example 253 except substituting Example 91A (700 mg, 2.42 mmol) for Example 240.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.53 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J=18 Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 1H), 7.10 (d, J=9 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (d, J=9 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

15

Example 254B

1-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 2-ethanediol

Example 254A (22 mg, 28%) was prepared as in Example 255 except substituting Example 254A (70 mg, 0.26 mmol) for Example 253.

20 MS (APCI) m/e: 322 (M+H)⁺, 356 (M+Cl)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.50-3.64 (m, 2H), 4.86-4.91 (m, 1H), 5.0 (t, J=6 Hz, 1H), 6.04 (d, J=4 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (d, J=9 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.04 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 66.52 (CH₂), 70.24 (CH), 114.60 (CH), 119.06 (CH), 127.22 (C), 129.91 (CH), 133.36 (CH), 137.16 (C), 137.42 (C), 140.79 (CH), 145.79 (C), 155.91 (C), 156.59 (C).

25

Example 255

1-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 2-ethanediol

30 To a solution of Example 253 (90 mg, 0.271 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was added 4-methylmorpholine N-oxide (63.5 mg, 0.542 mmol) and osmium tetroxide (14 mg, 0.054 mmol) in water (0.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 48 hours and solvents were removed. The residue obtained was directly purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20 % acetone-hexane to obtain the title

35 compound (52 mg, 53%).

MS (APCI) m/e: 366;368 (M+H)⁺, 402 (M+Cl)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.50-3.64 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.01 (t, J=6 Hz, 1H), 6.05 (d, J=4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.55 (d, J=9 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H);

- 5 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 66.52 (CH₂), 70.25 (CH), 114.60 (CH), 115.08 (C), 119.24 (CH), 132.84 (CH), 133.49 (CH), 137.18 (C), 137.48 (C), 140.87 (CH), 145.67 (C), 156.46 (C), 156.65 (C).

Example 256

[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanamine

- 10 Diethyl azodicarboxylate (180 mL, 1.13 mmol) was added to Example 90 (220 mg, 0.750 mmol), THF (7.5 mL), triphenyl phosphine (297 mg, 1.13 mmol), and phthalimide (166 mg, 1.13 mmol). After 16 hours, the orange solution was concentrated under vacuum to an orange solid. Flash silica gel column chromatography (20% acetone in hexane) provided one compound (100% yield) as the major product, which was combined with
- 15 hydrazine hydrate (230 mL, 7.50 mmol) and ethanol (75 mL) and heated at reflux. After four hours, the solution was cooled to room temperature, concentrated, diluted with 5 N HCl (30 mL), and filtered through a fritted glass funnel. The filtrate was combined with 3 N NaOH until pH>12 and extracted with EtOAc (3×30 mL). The organic extracts were combined, washed once with brine (30 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated
- 20 under vacuum to provide the title compound (190 mg, 87% yield) as a white solid.
mp 78.6-79.8 °C;
MS (DCl/NH₃) m/e: 321 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (br s, 2H), 4.02 (s, 2H), 7.03 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.1 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H);
- 25 Anal. calcd for C₁₄H₁₁ClN₂OS 0.25 H₂O: C, 56.95; H, 3.93; N, 9.49. Found: C, 56.86; H, 3.81; N, 9.62.

Example 257

[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methyl carbamate

- 30 Example 90 (50 mg, 0.17 mmol) was combined with CH₂Cl₂ (0.5 mL), sodium cyanate (22 mg, 0.34 mmol), and trifluoroacetic acid (40 mL, 0.34 mmol); gas evolution was observed. After 24 hours, the mixture was partitioned between distilled water (15 mL) and CH₂Cl₂ (50 mL). The layers were separated, and the organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Silica gel column chromatography (30% acetone in hexane) provided the title compound (21 mg, 37% yield) as a white solid.
- 35 mp 113-115 °C;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (DCI/NH₃) m/e: 335 (³⁵Cl)/337 (³⁷Cl);
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.30 (s, 2H), 6.80 (br s, 2H), 7.06 (d, J=9.2 Hz, 2H),
 7.37 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

5

Example 258

N-([4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]methyl)urea

Potassium cyanate (41 mg, 0.50 mmol) was added to a mixture of Example 256
 (130 mg, 0.45 mmol), distilled water (2.0 mL), and concentrated HCl (40 mL, 0.45 mmol),
 and the solution was heated at 50 °C. After 3 hours, the solution was slowly cooled to 0
 °C, and the resulting precipitate was isolated by filtration. Flash silica gel column
 chromatography (20% acetone in hexane, switching to 10% MeOH in EtOAc) provided
 the title compound (63 mg, 42% yield) as a white solid.

10

mp 202-204 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e: 334 (35Cl)/336 (37Cl)*;

15

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.47 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.68 (t, J=6.1 Hz,
 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.02 (s,
 1H);

Anal. calcd for C₁₁H₁₂ClN₃O₂S: C, 53.97; H, 3.62; N, 12.59. Found: C, 53.80; H, 3.67; N,
 12.37.

20

Example 259

(E)-3-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]propenamide

Example 259A

Methyl 3-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-yl]propenoate

Example 259A (590 mg, 57%) was prepared as in Example 91B except
 substituting Example 240 (890 mg, 2.67 mmol) for Example 91A.

25

MS (APCI) m/e: 390;392 (M+H)⁺, 389;391 (M-H)⁻;

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.75 (s, 3H), 6.58 (d, J=16 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9 Hz,
 2H), 7.59 (d, J=9 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.02 (d, J=16 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

Example 259B

3-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-yl]propenoic acid

Example 259A and the procedure of Example 88 was used to provide the title
 compound (270 mg, 93%).

35

MS (APCI) m/e: 376;378 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.45 (d, J=16 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9 Hz, 2H), 7.58 (d, J=9 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (d, J=16 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

Example 259C5 3-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-yl]propanamide

Example 259B (222 mg, 81%) and the procedure in Example 92, except substituting Example 259B for Example 91C, was used to provide the title compound.

mp 195-196 °C;

MS (APCI) m/e: 375;377 (M+H)⁺, 409;411 (M+Cl)⁺;

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.62 (d, 16 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.56 (d, J=9 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (d, J=16 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.05 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 115.55 (C), 119.98 (CH), 122.11 (CH), 126.68 (CH), 131.80 (CH), 132.91 (CH), 133.71 (CH), 136.69 (C), 137.48 (C), 140.84 (CH), 145.79

15 (C), 146.43 (C), 156.07 (C), 165.37 (C).

Example 260Methyl (E)-3-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]propanamide

Example 260 (25 mg, 50%) was prepared from Example 259A (50 mg, 0.13 mmol) as described in Example 171.

MS (APCI) m/e: 389 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.71 (d, J=4.5 Hz, 3H), 6.62 (d, J=16 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9 Hz, 2H), 7.58 (d, J=9 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (d, J=16 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.27 (d, J=4.5 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H);

25 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 25.7 (CH₃), 115.6 (C), 120.0 (CH), 122.1 (CH), 126.4 (CH), 131.1 (CH), 132.9 (CH), 133.7 (CH), 136.7 (C), 137.5 (C), 140.9 (CH), 145.9 (C), 146.4 (C), 156.1 (C), 164.3 (C).

Example 26130 Methyl 3-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2,3-dihydroxypropanamide

Example 260 (52 mg, 53%) was prepared as described in Example 255, except substituting Example 260 (90 mg, 0.232 mmol), to provide the title compound.

MS (APCI) m/e: 423;425 (M+H)⁺, 456 (M+Cl)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.61 (d, J=4.5 Hz, 3H), 4.09 (br d, J=3 Hz, 1H), 5.27 (br d, J=3 Hz, 1H), 5.68 (d, J=6 Hz, 1H), 6.09 (d, J=6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.56 (d, J=9 Hz, 2H), 7.77 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.04 (s, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 25.5 (CH₃), 70.3 (CH), 75.1 (CH), 115.0 (CH), 115.1 (C), 119.5 (CH), 132.9 (CH), 133.5 (CH), 137.5 (C), 137.5 (C), 140.9 (CH), 145.8 (C), 156.3 (C), 156.5 (C), 171.7 (C).

5 Example 262

3-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2,3-dihydroxypropanamide

The procedure of Example 261 and the product from Example 259C may be used to prepare the title compound.

10 Example 263

4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-ylamine

A mixture of Example 159A (0.500 g, 1.64 mmol) and 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene, N, N, N', N'-tetramethyl-1,8-naphthalenediamine (0.350 g, 1.64 mmol) in 90 mL of anhydrous THF was warmed until all the solids went into solution.

15 The solution was stirred for 15 m, whereupon diphenylphosphoryl azide (0.450 g, 1.64 mmol) was added. The solution was heated to reflux for 18 hours. The resulting deep red solution was evaporated to dryness under reduced pressure. The product was passed through 5 g of silica gel, eluting with 20% ethyl acetate/hexanes to provide 422 mg of the intermediate isocyanate as a bright orange solid. The resulting product was dissolved in 100 mL of toluene and the solution was heated to reflux for 6 hours. The product was evaporated to dryness. The resulting dark orange solid was dissolved in 20 mL of 2.0 M hydrogen chloride in dioxane. The solution was evaporated, leaving 313 mg (84.9%) of the title compound.

MS (APCI) m/e: 277 (M+H)⁺;

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.91 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.34 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

Example 264

4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-ylformamide

30 A mixture of 5 mL of acetic anhydride and 1.8 mL of 96% formic acid was heated to 70°C for 3 hours. The solution was allowed to cool whereupon the obtained amine from Example 263 (32 mg, 0.12 mmol) was added. The mixture was stirred for 4 days and then poured into 50 mL of dilute HCl. The mixture was extracted with ethyl acetate, the combined extracts were washed with saturated sodium carbonate and then water, dried (MgSO₄), and evaporated. Purification of the resulting product by preparative HPLC

WO 00/75145

PCT/US99/14596

using a gradient of 30%-70% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes afforded 18 mg (49 %) of the title compound.

MS (APCI) *m/e*: 305 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.16 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

Example 265

N-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]urea

A mixture of the obtained isocyanate from Example 263 (110mg, 0.364 mmol) in 10 mL of ammonium hydroxide was vigorously stirred for 18 hours. The resulting red solid was collected and dried under vacuum, affording 60.7 g (52.2%) of the title compound.

MS (APCI) *m/e*: 320 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.20 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.65-7.79 (m, 4H), 8.06-8.16 (m, 2H), 9.18 (s, 1H).

Example 266

N-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-N'-methylthiourea

A solution of obtained amine from Example 263 (150 mg, 0.542 mmol) in 5 mL of pyridine was treated with methyl isothiocyanate (198 mg, 2.71 mmol). The solution heated to 100 °C under a nitrogen atmosphere for 5 days. All volatiles were removed under reduced pressure. The resulting product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with chloroform/NH₄OH, affording 110 mg (58.1%) of the title compound.

MS (APCI) *m/e*: 350 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.31 (s, 3H), 6.61 (bs, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

Example 267

Methyl 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-sulfonamide

To a solution of Example 124A (261 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (2 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (2.5 M solution in hexanes, 0.60 mL, 1.5 mmol) under nitrogen atmosphere. This was stirred at -78 °C for 2 hours and a rapid stream of SO₂ was introduced on the surface of the reaction mixture. After 15 minutes the reaction mixture was allowed to warm to 0 °C with continuous introduction of SO₂. The stream of SO₂ gas was discontinued after 10 minutes at 0 °C and the reaction mixture was allowed to warm

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- to 10 °C. Then the solvent and excess SO₂ gas were removed under reduced pressure to obtain the sulfonic acid lithium salt as a cream colored solid. This material was dissolved in a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 mL) and treated with N-chlorosuccinimide (200 mg, 1.5 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour and at room temperature for 2 hours. The product formed was extracted into CH₂Cl₂ (2x50 mL) and washed with water (2x20 mL). The dried (Na₂SO₄) organic layer was evaporated to dryness under reduced pressure to obtain the sulfonyl chloride derivative. A portion of this material (143 mg, 0.398 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) at -5 °C and treated with diisopropylethylamine (0.083 mL, 0.478 mmol) and 2 M solution of methylamine in methanol (0.239 mL, 1.2 mmol) under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. This was directly purified by silica gel flash chromatography eluting with 10% acetone-hexane followed by 25% acetone-hexane to obtain the title compound (19 mg, 13.5%).
- MS (APCI) m/e: 355 (M+H)⁺, 353 (M-H)⁻;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.57 (s, 3H), 7.19 (d, J=9 Hz, 2H), 7.49 (d, J=9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.16 (br d, J=3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

Example 2682, 3-Dihydroxypropyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-sulfonamide

- Example 268 (8.6 mg, 7.5%) was prepared as described in Example 267 except substituting 3-amino-1, 2-propanediol (0.086 mL, 1.12 mmol) for methylamine.
- MS (APCI) m/e: 415 (M+H)⁺, 413 (M-H)⁻;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.08 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 4.47-4.64 (m, 1H), 4.80 (d, J=6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=9 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

Example 2692-(1-hydroxyethyl) 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-2-sulfonamide

- Example 269 (25 mg, 16%) was prepared as described in Example 267 except substituting 2-hydroxyethylamine (0.072 mL, 1.2 mmol) for methylamine.
- MS (APCI) m/e: 385 (M+H)⁺, 383 (M-H)⁻;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.97 (t, J=6 Hz, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H), 4.69-4.78 (m, 1H), 7.18 (d, J=9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=9 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.21 (s, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 45.4 (CH₂), 59.7 (CH₂), 119.9 (CH), 122.2 (CH), 128.0 (C), 130.1 (CH), 133.3 (CH), 135.5 (C), 138.2 (C), 141.4 (CH), 147.5 (C), 148.4 (C), 155.2 (C).

5

Example 2704-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]phenolExample 270A4-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]boronic acid

10 A 1.3 M suspension of sec-butyllithium (3.52 mL, 4.58 mmol) was added to THF (10 mL) at -78 °C. A solution of Example 124A (1.00 g, 3.82 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction was stirred 30 minutes and tributyl borate (1.55 mL, 5.73 mmol) was slowly added. The cold bath was removed and the reaction stirred 45 minutes while warming to room temperature. A solution of 2 N NaOH (15 mL) 15 was added. After 10 minutes, the reaction was diluted with hexane (15 mL) and the aqueous layer collected. The organic layer was extracted with 2 N NaOH (2x5 mL) and all aqueous extracts combined, acidified to pH 2 with 6 N HCl, and extracted with 10% MeOH/CH₂Cl₂ (4x25 mL). The organic extracts were combined and concentrated. The resulting solid was washed with acetonitrile (1x25 mL) and dried in a desiccator to yield 20 the title compound as a tan solid (0.83 g, 71%).

MS (APCI) m/e: 262 (M+H-B(OH)₃)⁺, m/e: 340 (M+Cl)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

25

Example 270B4-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]anisole

A mixture of Example 270A (0.25 g, 0.82 mmol), 4-iodoanisole (0.19 g, 0.82 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) dichloromethane complex (1:1) (0.10 g, 0.12 mmol), cesium fluoride (0.37 g, 2.46 mmol), triethylamine 30 (0.11 mL, 0.82 mmol), in DME (7 mL) was aspirated 10 minutes with anhydrous nitrogen. The reaction was heated to 75 °C for 18 hours and then partitioned between EtOAc (100 mL) and sat. NaHCO₃ (100 mL). The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ (100 mL), brine (75 mL), partially dried (Na₂SO₄), and concentrated to a colored wet solid. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluant 35 to yield a colored solid. The title product was crystallized from hot acetonitrile (0.11 g, 37%).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mp 121-123 °C;

MS (APCI) m/e: 368 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (s, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 9.05 (s, 1H);

- 5 Anal. calcd for C₂₀H₁₄ClNO₂S: C, 65.30; H, 3.84; N, 3.81. Found: C, 65.06; H, 3.69; N, 4.05.

Example 270C4-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]phenol

- 10 To a solution of Example 270B (0.09 g, 0.24 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (4 mL) was added a 1 M solution of boron tribromide in CH₂Cl₂ (0.96 mL, 0.96 mmol). After 2 hours, the reaction was quenched by slow addition of MeOH (2 mL) and then concentrated. The residue was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL) and organic washed with 1:1 sat. NaHCO₃/brine (50 mL), partially dried (Na₂SO₄), then concentrated. The residue was
- 15 purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent to yield the title compound as a solid (0.08, 96%).

mp 213-215 °C;

MS (ESI) m/e: 354 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.86 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.99 (s, 1H);

- 20 Anal. calcd for C₁₉H₁₂ClNO₂S · 0.5 H₂O: C, 62.90; H, 3.61; N, 3.86. Found: C, 62.96; H, 3.61; N, 3.52.

Example 271

- 25 3-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]aniline

Example 2724-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]aniline

- 30 Example 272A

4-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]nitrobenzene

- A mixture of Example 170A (0.25 g, 0.82 mmol), 1-iodo-4-nitrobenzene (0.20 g, 0.82 mmol), [1, 1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) dichloromethane complex (1:1) (0.10 g, 0.12 mmol), cesium fluoride (0.37 g, 2.46 mmol), triethylamine (0.11 mL, 0.82 mmol), in DME (8 mL) was aspirated 10 minutes with
- 35 anhydrous nitrogen. The reaction was heated to 70 °C for 18 hours and then partitioned

WO 00/75145

PCT/US99/14596

between EtOAc (100 mL) and sat. NaHCO_3 (100 mL). The organic layer was washed with sat. NaHCO_3 (100 mL), brine (75 mL), partially dried (Na_2SO_4), and concentrated to a colored oil. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent to yield the title compound as a colored solid (0.15 g, 48%).

5 mp 193-195 °C;

MS (ESI) m/e : 383 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.17 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.32 (m, 2H), 9.17 (s, 1H);

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClIN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 59.61; H, 2.90; N, 7.32. Found: C, 59.35; H, 2.94; N,

10 7.22.

Example 272B

4-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]aniline

To a suspension of Example 272A (0.13 g, 0.34 mmol) in EtOH (3.5 mL), a solution of tin(II) chloride dihydrate (0.31 g, 1.36 mmol) in conc. HCl (0.68 mL) was slowly added. The reaction was stirred for 22 hours and partitioned between dichloromethane (75 mL) and 1 N NaOH (75 mL). The organic layer was washed with 1 N NaOH (1 x 50 mL), brine (1 x 50 mL), partially dried (Na_2SO_4), and concentrated to a colored solid (0.13 g). The desired product was crystallized from acetonitrile to yield colored crystals (0.08 g, 68%).

20 mp 178-182 °C;

MS (APCI) m/e : 353 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.68 (br s, 2H), 6.62 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H);

25 Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClIN}_2\text{OS}$: C, 64.68; H, 3.71; N, 7.94. Found: C, 64.65; H, 3.73; N, 8.13.

Example 273

6-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-3-pyridinamine

30

Example 273A

6-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-3-nitropyridine

Example 273A (120 mg, 32%) was prepared as in Example 272A substituting 2-bromo-5-nitropyridine for 1-iodo-4-nitrobenzene.

35 mp 221-223 °C;

MS (APCI) m/e : 384 ($M+H$)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.61 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.70 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.44 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Example 273B5 5-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-3-pyridinamine

Example 273B (0.07g, 59%) was prepared as in Example 272B

mp 225-227 °C;

MS (APCI) m/e: 354 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.82 (broad s, 2 H), 6.92 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H);

10 Anal. calcd for C₁₈H₁₃ClN₃OS: C, 61.10; H, 3.42; N, 11.88. Found: C, 60.97; H, 3.39; N, 12.08.

15

Example 2745-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-pyridinamine

A mixture of Example 270A (0.20 g, 0.65 mmol), 2-amino-5-bromopyridine (0.11 g, 0.65 mmol), [1, 1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)

20 dichloromethane complex (1:1) (0.11 g, 0.13 mmol), cesium fluoride (0.30 g, 1.95 mmol), triethylamine (0.09 mL, 0.65 mmol), in DME (6 mL) was aspirated 20 minutes with anhydrous nitrogen. The reaction was heated to reflux for 4 hours then concentrated. The residue was dissolved in 10% iPrOH/CHCl₃ (100 mL), filtered, and the organic washed with sat. NaHCO₃ (2 x 100 mL), partially dried (Na₂SO₄), then concentrated to yield a

25 crude colored solid (0.25 g). The crude material was purified by preparative HPLC using a gradient of 25%-65% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes. The product was neutralized with sat NaHCO₃, precipitate collected by filtration, and dried in a desiccator to yield the title compound as a lightly colored solid (54 mg, 23%).

mp 208-210 °C;

30 MS (APCI) m/e: 254 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.50 (br s, 2H), 6.53 (dd, J=8.9, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.85 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.41 (dd, J=2.6, 0.9 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H);

35 Anal. calcd for C₁₈H₁₂ClN₃OS: C, 61.10; H, 3.42; N, 11.88. Found: C, 60.92; H, 3.45; N, 11.90.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 2755-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine

Example 156 (0.15 g, 0.47 mmol) was suspended in 1,4-dioxane (3 mL) and a 5 M solution of cyanogen bromide in acetonitrile (0.10 mL, 0.50 mmol) was added. The reaction was allowed to stir 10 minutes and a solution of NaHCO₃ (0.04 g, 0.50 mmol) in water (1.4 mL) was added dropwise. The colored reaction was stirred 2 hours, then poured into sat. NaHCO₃ (75 mL). The aqueous phase was extracted with 10% isopropanol/CHCl₃ (4 x 25 mL). The organic extracts were combined, dried (Na₂SO₄), and concentrated to yield a solid (0.13 g). A portion of the crude was purified by HPLC using a gradient of 30%-70% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes to yield the title compound as a tan solid.

mp 262-263 °C;
 MS (APCI) m/e: 345 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.60 (broad s, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.17 (s, 1H);
¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 164.3, 155.6, 153.1, 146.6, 141.2, 137.0, 136.9, 134.0, 131.4, 130.1 (2C), 127.7, 119.5 (2C), 117.5;
 IR (KBr) 3325, 3234, 3080, 1665, 1578, 1547, 1486, 1411, 1287, 1257, 1229, 1203 cm⁻¹;
 Anal calcd for C₁₃H₈ClN₄O₂S: C, 52.26; H, 2.63; N, 16.25. Found: C, 52.40; H, 2.68; N, 16.23.

Example 2765-[4-(4-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-ylamine

Example 157 (0.15 g, 0.41 mmol) was suspended in 1,4-dioxane (4 mL) and a 5 M solution of cyanogen bromide in acetonitrile (0.10 mL, 0.50 mmol) was added. The reaction was allowed to stir 10 minutes and a solution of NaHCO₃ (0.04 g, 0.50 mmol) in water (1.4 mL) was added dropwise. The colored reaction was stirred 3 hours, then poured into sat. NaHCO₃ (75 mL). The aqueous was extracted with 10% IPA/CHCl₃ (4 x 25 mL). The organic extracts were combined, partially dried (Na₂SO₄), and concentrated to yield a solid. A portion of the crude was purified by HPLC using a gradient of 30%-70% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes to yield the title compound as a tan solid.

mp 270-273 °C;
 MS (APCI) m/e: 389 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.19 (s, 1H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{13}H_{10}BrN_4O_2S$: C, 46.29; H, 2.33; N, 14.39. Found: C, 46.08; H, 2.59; N, 14.12.

Example 277

- 5 5-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2,4-triazol-3-amine
 To a dry flask containing 61A (0.33 g, 1.03 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (3.45 g, 31.20 mmol) was added slowly a solution of 25% wt NaOMe/MeOH (7.15 mL, 34.32 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 1 hour then heated to 50 °C for 20 hours, then 70 °C for 24 hours. The reaction was
 10 poured into water (200 mL) and aqueous neutralized with 3 N HCl (10 mL). The precipitate was collected by filtration, washed with water (2 x 20 mL), and dried in a desiccator. The crude material was purified by preparative HPLC using a gradient of 25%-65% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes. The product was neutralized with sat. $NaHCO_3$, and the precipitate was collected by filtration then dried in a desiccator
 15 to yield the title compound as a white solid (0.16 g, 45%).
 mp >270 °C;
 MS (APCI) m/e: 344 (M+H)⁺;
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.46 (br s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).
 20 Anal. calcd for $C_{17}H_{10}ClN_5OS$: C, 52.41; H, 2.93; N, 20.37. Found: C, 52.21; H, 3.02; N, 20.45.

Example 278

- 25 5-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine
 Example 88 (0.36 g, 1.18 mmol) was suspended in thionyl chloride (4 mL) and the suspension was heated to 45 °C for 2 hours. The reaction was concentrated and the residue diluted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) and concentrated to yield a colored solid. The crude solid was dissolved in DMF (5 mL) and thiosemicarbazide (2.69 g, 29.50 mmol) was added and the reaction stirred 24 hours. The reaction was poured into water (250 mL) and the aqueous suspension treated with sat. aq. $NaHCO_3$ (10 mL) until pH > 7. The
 30 precipitate was collected, washed with water (2 x 20 mL), and dried in a desiccator to yield the corresponding acyl semicarbazate as a solid (0.30 g) [MS (APCI) m/e: 377 (M+H)⁺]. The crude material (0.20 g) was suspended in toluene (2 mL) and methanesulfonic acid (0.10 mL, 1.60 mmol) added. The reaction was heated to reflux for 4 hours, then allowed to cool to room temperature. The heterogeneous mixture was
 35 diluted with hexane (5 mL) and the solvent decanted away from the colored residue. The

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- residue was triturated with hexane (2 x 10 mL) and dried in-vacuo. The solid was suspended in water (15 mL) and treated with NH_4OH until pH 9 was attained. The precipitate was collected and washed with water (2 x 5 mL). The crude material was partially purified on silica gel by flash chromatography using acetone as eluent. This product was further purified by preparative HPLC using a gradient of 25%-65% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes. The product was neutralized with sat. aq. NaHCO_3 , and the precipitate collected by filtration, then dried in a desiccator to yield the title compound as a tan solid (0.04 mg, 14% overall).
- mp > 270 °C;
- MS (APCI) m/e: 361 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.75 (br s, 2H), 8.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H);
- Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 49.93; H, 2.51; N, 15.53. Found: C, 49.82; H, 2.64; N, 15.58.

15

Example 2794-(4-Chlorophenoxy)-2-(5-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-3-yl)thieno[2, 3-c]pyridine

- A solution of the resultant compound from Example 249 (160 mg, 0.5 mmol) in pyridine (2.0 mL) under nitrogen at ambient temperature was treated with acetyl chloride (50 mL, 0.55 mmol) and heated to reflux for 15 hours. The resultant dark yellow homogeneous solution was diluted with ethyl acetate, washed with saturated NaHCO_3 , brine, dried (MgSO_4), filtered through a plug of silica and concentrated to give 169 mg of an off-white powder. This solid was flash chromatographed on silica gel with 30-50% ethyl acetate/hexane to provide the title compound (150 mg, 87%).
- mp 120-121 °C;
- MS (APCI- NH_3) m/e: 344 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 2.69 (s, 3H);
- Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 55.90; H, 2.93; N, 12.22. Found: C, 56.10; H, 3.16; N, 12.01.

30

Example 2805-[4-[4-(Trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 3, 4-oxadiazol-2-amine

- Example 158 was treated according to the procedure of Example 275 to provide the title compound.
- MS (APCI) m/e: 358.9 (M+H)⁺;

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (s, 2H) 7.79 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

Example 281

- 5 4-(4-Chlorophenoxy)-2-[5-(methylsulfonyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thienol[2,3-c]pyridine

Example 281A5-[4-(4-chlorophenoxy)thienol[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol

- The compound from Example 156 (100 mg, 0.31 mmol) was suspended in ethanol
 10 (2 ml) and cooled to 0 °C. Carbon disulfide (0.04 ml, 0.71 mmol) was added follow by
 potassium hydroxide (20 mg, 0.31 mmol). The reaction was stirred 1 hr and the cold bath
 removed. After 1 hr at ambient temperature, the reaction was refluxed for 3 hours then
 concentrated to a solid. The crude solid was triturated with chloroform (1 x 5 ml) and
 concentrated. The residue was dissolved in water (15 ml) and acidified with formic acid.
 15 The resulting precipitate was isolated by filtration, washed with water (2 x 15 ml), and
 dried in a desiccator to yield the title compound (106 mg, 94%).
 mp 236-240 °C;
 MS (ESI) m/e: 362 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.15 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.24 (s, 1H),
 20 9.18 (s, 1 H);
 Anal. calcd for C₁₃H₈ClN₃O₂S₂: C, 47.89; H, 2.57; N, 11.17. Found: C, 47.89; H, 2.49;
 N, 10.97.

Example 281B

- 25 4-(4-Chlorophenoxy)-2-[5-(methylsulfonyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thienol[2,3-c]pyridine
 To a stirred suspension of 281A (100 mg, 0.28 mmol) in THF (1 ml) at 0 °C was
 added an aqueous 1 M sodium hydroxide solution (0.28 ml, 0.28 mmol). After 30 minutes
 all solid had dissolved and iodomethane (0.02 ml, 0.31 mmol) was slowly added dropwise.
 The reaction was stirred 30 minutes and water (8 ml) was added. Solid was collected by
 30 filtration, washed with water (2 x 15 ml), and dried in a desiccator to yield 80 mg of a pale
 yellow solid. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using
 acetone/hexane as eluent to yield the title compound as a solid (41 mg, 39%).
 mp 158-160 °C;
 MS (ESI) m/e: 376 (M+H)⁺;
 35 ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.75 (s, 3 H), 7.01 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H),
 8.12 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{16}H_{10}ClN_3O_2S_2$: C, 51.13; H, 2.68; N, 11.18. Found: C, 51.25; H, 3.02; N, 10.89.

Example 2825 4-(4-Chlorophenoxy)-2-(2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrazol-5-yl)thieno[2, 3-c]pyridineExample 282A4-(4-Chlorophenoxy)-2-(1, 2, 3, 4-tetrazol-5-yl)thieno[2, 3-c]pyridine

A solution of the resultant compound from Example 248 (90 mg, 0.314 mmol) in
10 toluene (1.5 mL) under nitrogen at room temperature was treated with dibutyltin oxide (8
mg, 0.031 mmol), trimethylsilylazide (125 mL, 0.942 mmol) and heated to reflux for 24
hours, then stirred at room temperature an additional 2.5 days. The resultant yellow
heterogeneous mixture was concentrated and then flash chromatographed with 20%
methanol/dichloromethane to give 105 mg of a light yellow powder. This powder was
15 dissolved in ethyl acetate, extracted with 10% $NaHCO_3$ (2x), the aqueous extracts
combined, acidified to pH 2 with 6 N HCl, extracted with ethyl acetate, dried (Na_2SO_4)
and concentrated to give the title compound as a white powder (63 mg, 61%).
mp 250-254 °C;
MS (APCI- NH_3) m/e : 330 ($M+H$)⁺;
20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, 2H),
7.19 (d, 2H);
Anal. Calcd for $C_{14}H_8ClN_4OS$ 0.25 H_2O : C, 50.30; H, 2.56; N, 20.95. Found: C, 50.27; H,
2.69; N, 20.78.

Example 282B25 4-(4-Chlorophenoxy)-2-(2-methyl-1, 2, 3, 4-tetraazol-5-yl)thieno[2, 3-c]pyridine

A solution of the resultant compound from Example 282A (100 mg, 0.3 mmol) in
methanol (4 mL) under nitrogen at room temperature was treated with diazomethane in
diethyl ether (generated from N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in diethyl ether and
30 40% KOH) until a yellow color persisted for more than 5 minutes, stirred an additional 15
minutes and then quenched by slow, dropwise addition of glacial acetic acid till yellow
color disappeared (vigorous gas evolution) and then concentrated. The resultant light
yellow solid was filtered through a plug of silica gel with 5% methanol/dichloromethane
and then flash chromatographed on reverse phase silica gel (Dynamax 21.4 mm C-18
35 column) with 25-65% CH_3CN with 0.1% TFA/ H_2O with 0.1% TFA to provide the title
compound as a white powder (40 mg, 39%).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mp 131-133 °C;

MS (APCI-NH₃) m/e: 344 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.47 (s, 3H);

- 5 Anal. Calcd for C₁₃H₁₀ClN₃OS 0.25 H₂O: C, 51.73; H, 3.04; N, 20.11. Found: C, 51.74; H, 2.93; N, 19.93.

Example 2835-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-4-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-amine

- 10 Sodium hydride (60% in oil, 0.02 g, 0.42 mmol) was suspended in DMF (1 mL) at 0 °C. A solution of Example 277 (0.11 g, 0.32 mmol) in DMF (1 mL) was added dropwise and the reaction stirred 20 minutes. Iodomethane (0.06 mL, 0.96 mmol) was added and after 30 minutes the reaction was poured into water (75 mL). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water (1 x 20 mL), and with 50% EtOAc/hexane (2 x
- 15 25 mL). The crude solid was dried to yield a colored solid (0.11 g). The title compound was isolated by preparative HPLC using a gradient of 25%-65% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes. The product was neutralized with sat. aq. NaHCO₃, and the precipitates collected by filtration, then dried in a desiccator to provide (31 mg, 27%).

mp 233-235 °C;

- 20 MS (APCI) m/e: 358 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMF-d₃) δ 3.75 (s, 3H), 6.58 (br s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.18 (s, 1H);Anal. calcd for C₁₆H₁₃ClN₅OS: C, 53.71; H, 3.38; N, 19.57. Found: C, 54.00; H, 3.56; N, 19.68.

25

Example 2844-(4-Chlorophenoxy)-2-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]thieno[2,3-c]pyridine

- A solution of the resultant compound from Example 249 (100 mg, 0.31 mmol) in pyridine (1.5 mL) under nitrogen at room temperature was treated with trifluoroacetic anhydride (50 mL, 0.31 mmol), stirred for 20.5 hours, then heated to reflux for three
- 30 hours. The brown solution was diluted with ethyl acetate, washed with saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄), concentrated, then filtered through a plug of silica gel with 50/50 hexane/ethyl acetate and concentrated to give 120 mg of a yellow residue. This residue was flash chromatographed on silica gel twice using 20-33% ethyl acetate/hexane and
- 35 then 0-1% methanol/CH₂Cl₂ to give the title compound as a white solid (67 mg, 54%).
- mp 52-54 °C;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (APCI-NH₃) m/e: 398 (M+H)⁺, 416 (M+NH₄)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.20 (d, 2H);Anal. Calcd for C₁₆H₉ClF₃N₅O₂S 0.25 H₂O: C, 47.77; H, 1.88; N, 10.45. Found: C, 48.15; H, 2.09; N, 10.14.Example 2855-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine

A solution of the resultant compound from Example 250 (100 mg, 0.3 mmol) in methanol (1.5 mL) under nitrogen at ambient temperature was treated with hydroxylamine hydrochloride (40 mg, 0.45 mmol), triethylamine (70 mL, 0.5 mmol) and stirred for 18 hours, 4 mL THF was added and stirred for two days, solvent switched to 50/50 dichloromethane/methanol, additional hydroxylamine hydrochloride (100 mg, 1.4 mmol) and triethylamine (200 mL, 2.7 mmol) added, stirred at ambient temperature for 24 hours and then reflux for 8 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with dilute NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give 105 mg of an off-white solid. The resultant solid was flash chromatographed twice on reverse phase silica gel (Dynamax 21.4 mm C-18 column) with 25-65% CH₃CN with 0.1% TFA/H₂O with 0.1% TFA, followed by 20-80% CH₃CN with 0.1% TFA/H₂O with 0.1% TFA to provide the title compound as a white powder (26 mg, 25%).

mp 217-219 °C;

MS (APCI-NH₃) m/e: 345 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.62 (br s, 2H);Anal. Calcd for C₁₅H₈ClN₄O₂S: C, 52.25; H, 2.63; N, 16.25. Found: C, 51.94; H, 2.88; N, 15.98.Example 2865-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine

The title compound (4% overall yield) was prepared as in Example 278, substituting 4-methylthiosemicarbazide for thiosemicarbazide.

mp 226-229 °C;

MS (APCI) m/e 375 (M+H)⁺;¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.95(d, J=1.7Hz, 3 H), 7.14 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H),

7.69 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.19 (br m, 1 H), 9.07 (s, 1 H);

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Anal. calcd for $C_{16}H_{11}ClN_4OS_2$: C, 51.27; H, 2.96; N, 14.95. Found: C, 51.24; H, 3.03; N, 14.85.

Example 287

5 4-(4-Chlorophenoxy)-2-(1, 2, 4-oxadiazol-3-yl)thieno[2, 3-c]pyridine

Example 287A

4-(4-Chlorophenoxy)-N'-(diethoxymethoxy)thieno[2, 3, -c]pyridine-2-carboximidamide

10 A solution of the resultant compound from Example 249 (100 mg, 0.31 mmol) in triethylorthoformate (1.3 mL) under nitrogen was heated to 140 °C for 5 hours, 160 °C for 2 hours and stirred at room temperature for 14 hours. The resultant light yellow oil (110 mg) was flash chromatographed on silica gel 20-70% ethyl acetate/hexane to provide the title compound as a white solid (50 mg, 38%).

MS (APCI- NH_3) m/e: 422 (M+H)⁺;

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.65 (br s, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.62-3.71 (m, 4H), 1.15 (t, 6H).

Example 287B

4-(4-Chlorophenoxy)-2-(1, 2, 4-oxadiazol-3-yl)thieno[2, 3-c]pyridine

20 A solution of the resultant compound from Example 287A (50mg, 0.119 mmol) in toluene (6 mL) under nitrogen was heated at reflux for 20 hours then allowed to cool and concentrated. The yellow residue (46 mg) was flash chromatographed on silica gel 25-50% ethyl acetate/hexane to provide the title compound as a white solid (39 mg, 100%).

25 Analytical HPLC: 4.6x250 mm C-18 column, 0.8 mL/min, 254 nm, $CH_3CN:H_2O$ with 0.1% TFA, 0:100 (0-3 min), ramp to 90:10 (3-30 min), 90:10 (30-35 min), ramp to 0:100 (35-40 min), Rt = 22.47 min (100% peak area);

mp 151-152 °C;

MS (APCI- NH_3) m/e: 330 (M+H)⁺;

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.19 (d, 2H).

Example 288

2-(1, 3, 4-Oxadiazol-2-yl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine

35 A solution of Example 183 (100 mg, 0.283 mmol) in triethyl orthoformate (15 mL) was heated to reflux under an atmosphere of nitrogen for 28 hours. All volatiles were removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash column

WO 00/75145

PCT/US99/14596

chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (2:1), affording 65 mg (63%) of the title compound as a colorless oil that solidified on standing.

MS (ESI) *m/e*: 364 (*M*+*H*)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.07 (s, 1H);

Anal. calcd for C₁₆H₈N₂F₂O₂S: C, 52.89; H, 2.22; N, 11.57. Found: C, 53.03; H, 2.25; N, 11.48.

Example 289

10 3-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 2, 4-oxadiazol-5-amine

Example 289A

3-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-5-(trichloromethyl)-1, 2, 4-oxadiazole

15 A solution of the resultant compound from Example 249 (50 mg, 0.156 mmol) pyridine (2 mL) under nitrogen at ambient temperature was treated with trichloroacetyl chloride (20 mL, 0.17 mmol) and heated at reflux for 1.5 hours, allowed to cool to room temperature, stirred overnight, treated with additional trichloroacetyl chloride (100 mL, 0.86 mmol) and stirred 4 hours. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate, washed with saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The resultant
20 brown residue was flash chromatographed on silica gel with 25-50% ethyl acetate/hexane to give the title compound as a clear residue (37 mg, 53%).

MS (APCI-NH₃) *m/e*: 448 (*M*+*H*)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.18 (d, 2H).

25

Example 289B

3-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 2, 4-oxadiazol-5-amine

A solution of the resultant compound from Example 289A (30 mg, 0.067 mmol) in 2.0 M ammonia in methanol (6 mL) in a pressure tube was heated to 60 °C for 15 hours
30 then allowed to cool ambient temperature, rinsed out of the flask with methanol and distilled water. The bulk of the methanol was removed under vacuum and the cloudy white mixture was filtered and washed with distilled water. The resultant yellow-brown solid was flash chromatographed twice on reverse phase silica gel (Dyanamax C-18, 21.4 mm column) with 25-65%, and then 20-80% CH₃CN with 0.1% TFA/H₂O with 0.1% TFA
35 to give the title compound as a white solid (4 mg, 17%).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Analytical HPLC: 4.6x250 mm C-18 column, 0.8 mL/min, 254 nm, CH₃CN:H₂O with 0.1% TFA, 0:100 (0-3 min), ramp to 90:10 (3-30 min), 90:10 (30-35 min), ramp to 0:100 (35-40 min), Rt = 19.44 min (100% peak area);
mp 268-270 °C;

- 5 MS (APCI-NH₃) m/e: 345 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.15 (d, 2H).

Example 290

- 10 2-(5-Methyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2, 3-c]pyridine

The title compound was prepared as described for Example 288 using triethyl orthoacetate as the solvent. Reflux was maintained for 5 days with the yield being 29%.

MS (APCI) m/e: 377 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.65 (s, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.27

- 15 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

Example 291

4-(4-Chlorophenoxy)-2-(2-furyl)thieno[2, 3-c]pyridine

- A mixture of Example 270A (0.30 g, 0.98 mmol), 2,5-dibromofuran (0.66 g, 2.94 mmol), cesium fluoride (0.45 g, 2.94 mmol), triethylamine (0.14 mL, 0.98 mmol), in DME (9 mL) was aspirated 25 minutes with anhydrous nitrogen and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) dichloromethane complex (1:1) (0.16 g, 0.20 mmol) was added. The reaction was heated to reflux for 4 hr and then stirred at ambient temperature overnight. The reaction was diluted with EtOAc (100 mL) and
 25 filtered. The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ (3 x 50 mL), brine (75 mL), partially dried (Na₂SO₄), and concentrated to a colored oil. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent to yield a colored oil (0.12g, 0.30 mmol) [MS (APCI) m/e 406 (M+H)⁺]. This material was dissolved in EtOH (10 mL) and 5% Pd/C (3 mg, 0.02 mmol) was added. A balloon of hydrogen gas was
 30 applied and reaction stirred 3 days at ambient temperature. Reaction was filtered through celite and celite wash with MeOH (10 mL) and dichloromethane (10 mL). The filtrate and washes were combined and concentrated to a colored wet foam. The crude material was purified by preparative HPLC using a gradient of 30%-70% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes. The product was neutralized with sat NaHCO₃, precipitate
 35 collected by filtration, and dried in a desiccator to yield the title compound as a lightly colored solid (15 mg, 5% overall yield).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

mp 75-77 °C;

MS (APCI) m/e: 328 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.70 (dd, J=3.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.24 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.88 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H).

Example 2924-(4-Chlorophenoxy)-2-(2-thienyl)thieno[2, 3-c]pyridine

Example 292 (50 mg, 22%) was prepared as in Example 272A, substituting 2-iodothiophene for 1-iodo-4-nitrobenzene.

mp 101-103 °C;

MS (APCI) m/e: 344 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (m, 2 H), 7.19 (dd, J=5.0, 3.4 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.54 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=3.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=5.0, 1.3 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H);

Anal. calcd for C₁₇H₁₀ClNOS₂·0.2H₂O: C, 58.77; H, 3.02; N, 4.03. Found: C, 58.74; H, 2.84; N, 3.72.

Example 293

2-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 3-thiazole-4-carboxamide

Example 293AEthyl 2-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 3-thiazole-4-carboxylate

Ethyl bromopyruvate (390 mL, 2.30 mmol) was combined with Example 146 (672 mg, 2.09 mmol) and absolute ethanol (100 mL), and the orange, homogenous solution was heated at 60 °C. After 48 hours, the mixture was cooled to ambient temperature and concentrated under vacuum. Purification was achieved by means of flash silica gel chromatography (15% acetone in hexane), and the title compound (297 mg, 34% yield) was obtained as a white solid.

MS (DCI/NH₃) m/e: 417 (³⁵Cl)/419 (³⁷Cl);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.45 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, J=7 Hz, 3H).

Example 293B

2-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 3-thiazole-4-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 293A (32 mg, 77 mmol) was combined with ammonia in methanol (4 mL of a 2.0 M solution), and the solution was heated in a sealed tube at 40 °C. After 16 hours, the homogeneous solution was cooled to room temperature and concentrated to a brown solid that was dry-loaded on flash silica gel and eluted with 20% acetone in hexane,

- 5 followed by 40% acetone in hexane to recover the title compound (8 mg, 27% yield).
mp 215-218 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 388 (M+H)/405 (M+NH₃), 407 (³¹Cl+NH₃);
1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.67 (br s, 2H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

10

Example 294

tert-Butyl 2-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 3-thiazol-4-ylcarbamate

Example 293 was converted to the corresponding carboxylic acid in a similar manner as described in Example 18. Diphenyl phosphorylazide (25 μL, 0.10 mmol) was added to a mixture of the carboxylic acid (40 mg, 0.10 mmol), tert-butanol (10 mL), and triethyl amine (20 μL, 0.10 mmol), and the solution was heated at 80 °C. After 18 hours, the solution was cooled and concentrated. The yellow residue was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL), washed sequentially with 0.5 N aqueous HCl (40 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL), and brine (25 mL). The combined aqueous washes were back-extracted with CH₂Cl₂ (2×25 mL). The organic layers were combined, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to a yellow residue. Flash silica gel flash column chromatography (15% acetone in hexane) provided the title compound (13 mg, 28 % yield) as a bright yellow solid.

- MS (APCI) m/e: 460 (³¹Cl)/462 (³⁷Cl);
25 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.97 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

Example 295

2-[4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridin-2-yl]-1, 3-thiazol-4-amine

30 Trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added to Example 294 (9.0 mg, 20 μmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) at 0 °C. After 1 h, the volatiles were removed, and the orange residue was dissolved in 0.5 N aqueous HCl (35 mL). The aqueous phase was washed once with Et₂O (10 mL); the ether wash was extracted with 1 N HCl (2×20 mL). The acidic layers were combined, and saturated aqueous potassium carbonate was added until the solution was basic (pH>12). The alkaline phase was extracted with EtOAc (3×40 mL); the organic extracts were combined, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to a dark brown solid

35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

(9 mg). Purification by flash silica gel column chromatography (20% acetone in hexane) provided the title compound as a bright yellow solid (6.8 mg, 97% yield).

mp 168-170 °C (decomposes);

MS (APCI) m/e: 360 (³⁵Cl)/362 (³⁷Cl);

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.89 (br s, 2H).

Example 296

4-(4-Chlorophenoxy)-2-(4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)thieno[2,3-c]pyridine

- 10 To a solution of Example 150 (0.14 g, 0.38 mmol) in anhydrous dichloromethane (4 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (0.09 mL, 0.57 mmol). The reaction was stirred 24 hours and an excess of morpholine (0.2 mL) was added to react with any remaining starting material. The reaction was stirred 4 hours then partitioned between EtOAc (100 mL) and H₂O (100 mL). The organic layer was washed with dilute
- 15 NaH₂PO₄ (100 mL), sat. NaHCO₃ (100 mL), brine (100 mL), partially dried (Na₂SO₄), and concentrated to a solid. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluant to yield the title compound as a solid (0.07 g, 55%).
- mp 158-160 °C (dec);
- MS (APCI) m/e: 331 (M+H)⁺;
- 20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.01 (t, J=9.6 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=9.6 Hz, 2 H), 7.14 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H);
- Anal. calcd for C₁₆H₁₁ClN₂O₂S: C, 58.09; H, 3.35; N, 8.47. Found: C, 58.16; H, 3.31; N, 8.27.

25

Example 297

4-(4-Chlorophenoxy)-2-(1,3-oxazol-2-yl)thieno[2,3-c]pyridine

The title compound may be produced from Example 296 according to the procedure of Ishibashi, Y., et al. (Tetrahedron Lett. 1996, 37(17), 2997-3000).

30

Example 298

4-(4-Chlorophenoxy)-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)thieno[2,3-c]pyridine

- A suspension of Example 154 (0.15 g, 0.43 mmol) and calcium oxide (0.12 g, 2.15 mmol) in phenyl ether (10 mL) was heated to 220-250 °C. The reaction was stirred 45 minutes over which reaction volume decreased due to evaporation of solvent. The
- 35 reaction was cooled to room temperature and diluted with 10% MeOH/dichloromethane (25 mL) then filtered. The filtrate was concentrated and residue was purified by

WO 00/75145

PCT/US99/14596

preparative HPLC using a gradient of 30%-90% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes. The product containing fractions were combined and neutralized with sat NaHCO₃. The product crystallized upon standing for 3 days and was collected by filtration, and dried in a desiccator to yield the title compound as a tan needles (23 mg,

- 5 16%).
mp 154-155 °C;
MS (APCI) m/e: 330 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.46 (td, J=9.9, 1.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J=9.9 Hz, H), 7.12 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.11 (s, 1H);
10 Anal. calcd for C₁₆H₁₂ClN₃O₃: C, 58.27; H, 3.67; N, 12.74. Found: C, 58.15; H, 3.50; N, 12.73.

Example 2994-(4-chlorophenoxy)-2-(1H-imidazol-2-yl)thieno[2, 3-c]pyridine

- 15 The title compound may be produced from Example 298 according to the procedure of Zimmerman, S. C., et al. (J. Org. Chem. 1989, 54(6), 1256-1264).

Example 3004-Chloro-3-methylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

- 20 Example 300 was prepared as in Example 125 from the corresponding 4-chloro methyl ester which was isolated as a by-product from example 125A.

MS (DCI/NH₃) m/e: 227 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (s, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.90 (b, 1H), 8.00 (b, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

25

Example 3013-Amino-4-chlorothieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Methyl 3-amino-4-chlorothieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxylate was isolated from the crude product mixture of Example 131B. The mixture was hydrolyzed as described in

- 30 Example 18, and the resultant acid was coupled with ammonium chloride using the procedure for Example 92. The product was isolated by filtration and washed with water after precipitating the reaction mixture by pouring it into 5% sodium bicarbonate solution.
MS (DCI/NH₃) m/e: 228 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (br s, 2H), 7.49 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.11 (s,
35 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 3029-(4-Chlorophenoxy)pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

To a suspension of Example 131D (70mg, 0.22 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) under nitrogen atmosphere was added 1,1-carbonyldiimidazole (71mg, 0.44 mmol) and triethylamine (60 μ L, 0.44 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 48 hours and then ambient temperature for an additional 24 hours. The reaction mixture was poured into a 1:1 solution of water: saturated NH_4Cl and the resulting solid collected by filtration. This material was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20% acetone-hexane. The desired fractions were combined, evaporated and slurried in hot EtOAc to obtain title compound (39mg) in 51% yield.

MS (APCI) m/e: (M-H)⁺ 344;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 11.22 (br s, 1H), 11.72 (br s, 1H);

HPLC: Supelco C-18 column, water:acetonitrile 0:90- 90:0, 30 minute elution, flow rate 0.8 mL/min, rt 20.33 min.

Example 3034-(4-Chlorophenoxy)-N,3-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 125A was prepared as in Example 218 to provide the title compound.

MS (DCI/ NH_3) m/e: 333 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.55 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.55 (b, 1H), 9.18 (s, 1H);

Example 3044-(4-Bromophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 17A and 4-bromophenol were processed as in Example 125 to provide the title compound.

mp 177-178 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e: 364 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.55 (s, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.15 (s, 1H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 49.60; H, 3.05; N, 7.71. Found: C, 49.36; H, 3.24; N, 7.61.

Example 3057-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 305A Methyl 4-(4-Chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate, N-oxide

Example 125A was prepared according to the procedure of Example 123A to provide the title compound.
MS (DCI/NH₃) m/e: 350 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H).

10 Example 305B Methyl 7-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 305A was prepared according to the procedure of Example 1C to provide the title compound.
HPLC: Supelco C-18 column, gradient elution 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 31.64 minutes;
MS (DCI/NH₃) m/e: 368 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.01 (s, 1H).

20 Example 305C 7-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

Example 305B was prepared according to the procedure of Example 18 substituting tetrahydrofuran for isopropanol to provide the title compound.
HPLC: Supelco C-18 column, gradient elution 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 27.25 minutes;
MS (APCI) m/e: 354 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.72 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.01 (s, 1H).

30 Example 305D 7-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 305C was prepared according to Example 92 to provide the title compound.
HPLC: Supelco C-18 column, gradient elution 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 24.75 minutes;
35 MS (DCI/NH₃) m/e: 353 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.58 (s, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.0 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H).

Example 306

5 tert-Butyl 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-3-carboxylate

Example 306Atert-Butyl 3, 5-Dichloropyridine-4-oxalate

10 Example 17A was followed except for replacing the methyl formate with t-Butyl chlorooxalate to provide the titled compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 241 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5 (s, 9H), 8.85 (s, 2H).

Example 306B

15 tert-Butyl 2-(Methoxycarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-3-carboxylate

Example 306A and 4-chlorophenol were processed as in Example 61 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 420 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

Example 306Ctert-Butyl 2-(Aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-3-carboxylate

Example 306B was prepared as in Example 217 to provide the title compound.

25 MS (DCI/NH₃) m/e: 405 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (s, 9H), 7.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 9.18 (s, 1H).

Example 306D

30 2-(Aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2, 3-c]pyridine-3-carboxylic acid

Example 306C (0.08 g, 0.2mmol) was placed in a cold solution of trifluoroacetic acid (0.5 mL) and methylene chloride (0.5 mL) and stirred for 1 hour. The solution was evaporated and treated slowly with a cold solution of sodium bicarbonate (20 mL), and then the mixture was extracted with ethyl acetate (3×20 mL). The ethyl acetate extract

35 was dried and evaporated to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) m/e: 349 (M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.05 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.95 (b, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

Example 3075 Methyl 4-(4-toluidino)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

A mixture of Example 93C (271 mg, 1 mmol), 4-methyl aniline (150 mg, 1.4 mmol), sodium t-butoxide (134.5 mg, 1.4 mmol), 18-crown-6 (370 mg, 1.4 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 5 mol%) and BINAP (31 mg, 5 mol%) were combined in a three necked round bottom flask equipped with a condenser, internal temperature probe and a N₂ inlet.

10 This was evacuated under nitrogen and anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added. The reaction mixture was warmed at 45 °C for three days, solid materials were filtered through celite and washed with a mixture of ethyl acetate and acetone. The filtrate was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with brine (2x50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated to dryness under reduced pressure. The title compound was obtained in 29% yield (86

15 mg), by flash chromatography on silica gel eluting with 30% acetone-hexane.

MS (DCI/NH₃) m/e: 298 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 2.80 (d, J=6 Hz, 3H), 7.02 (d, J=9 Hz, 2H), 7.10 (d, J=9 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.76 (br s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 20.4 (CH₃), 26.4 (CH₃), 118.2 (CH), 118.2 (CH), 122.1

20 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (C), 130.6 (CH), 130.7 (C), 135.9 (C), 136.5 (CH), 137.1 (C), 140.3 (C), 142.3 (C), 161.6 (CO).

Example 308

4-(4-Chloroanilino)-N-methylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

25 The title compound (500 mg, 84%) was prepared as in Example 307 except substituting 4-chloroaniline (510 mg, 4 mmol) for 4-methylaniline and reaction was warmed at 60 °C for 20 hours.

MS (APCI) m/e: 318 (M+H)⁺, 352 (M+Cl)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 (d, J=4 Hz, 3H), 7.07 (d, J=9 Hz, 2H), 7.32 (d, J=9

30 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.85 (d, J=4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 26.3 (CH₃), 118.1 (2xCH), 121.7 (CH), 123.6 (C), 129.1 (2xCH), 133.0 (CH), 134.4 (C), 137.1 (C), 137.2 (C), 138.2 (CH), 142.6 (C), 143.2 (C), 161.4 (C).

Example 30935 Methyl 4-(4-morpholinyl)thieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

The title compound (105 mg, 38%) was prepared as in Example 308 except substituting morpholine (0.175 mL, 2 mmol) for 4-chloroaniline.

MS (APCI) *m/e*: 278 (M+H)⁺, 312 (M+Cl)⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.91 (d, J=4 Hz, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.99 (d, J=4 Hz, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.1 (CH₃), 51.6 (2×CH₂), 66.3 (CH₂), 121.2 (CH), 131.6 (CH), 137.1 (C), 137.9 (C), 139.0 (C), 143.3 (C), 143.9 (C), 161.3 (CO).

Example 311 7-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 311A

Methyl 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 61A was prepared as in Example 1C to provide the title compound.

HPLC: Supelco C-18 column, gradient elution of 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-

90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/minutes RT 30.35 minutes;

MS (DCI/NH₃) *m/e*: 354 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.91 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H); 9.21 (s, 1H).

Example 311B 7-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 311A was prepared according to the procedure of Example 44 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) *m/e*: 339 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.20 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.94 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H)

8.22 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H);

Anal. calcd for C₁₁H₆Cl₂N₂O₂S: C, 56.42; H, 3.28; N, 10.12. Found: C, 56.31; H, 3.22; N, 10.01;

Example 312

7-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 311A was prepared as described in Example 171 to provide the title compound.

MS (DCI/NH₃) *m/e*: 353 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.80 (d, 3H); 7.16 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.05 (s, 1H),

8.17 (s, 1H), 9.04 (br s, 2H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 3137-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 311A was prepared according to the procedure of Example 114 to provide the title compound.

- 5 HPLC: Supelco C-18 column, gradient elution of 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/minutes RT 23.49 minutes; mp 129-132 °C;
- MS (DCI/NH₃) m/e: 382 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.82 (t, 1H), 7.19 (m, 2H),
 10 7.48 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.12 (br t, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.81 (br s, 1H).

Example 3147-Bromo-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 314AMethyl 7-Bromo-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

Example 123A was prepared as in Example 1C substituting phosphorous oxybromide for phosphorous oxychloride to provide the title compound.

- MS (ESI) m/e: 400 (M+H)⁺;
- 20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 (s, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

Example 314B7-Bromo-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 25 Example 314A was prepared according to Example 44 to provide the title compound.

HPLC: Supelco C-18 column, gradient elution of 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 24.95 minutes;

- MS (DCI/NH₃) m/e: 385 (M+H)⁺;
- 30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H); 8.51 (br s, 1H).

Example 3157-Bromo-4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- 35 Example 314A was prepared according to the procedure of Example 171 to provide the title compound.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

HPLC: Supelco C-18 column, gradient elution of 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0.90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 25.40 minutes; MS (DCI/NH₃) m/e: 397 (M+H)⁺;

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.81 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.48 (m, 2H),
5 8.04 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H).

Example 3164-(4-Bromophenoxy)-7-chlorothiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 316 was prepared as in Example 311 but substituting 4-bromophenol for
10 4-chlorophenol to provide the title compound.
MS (DCI/NH₃) m/e: 383, 385 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.98 (br
s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H);
Anal. calcd for C₁₄H₈N₂O₂SBrCl0.5 H₂O: C, 42.82; H, 2.31; N, 7.10. Found: C, 42.62; H,
15 2.26; N, 6.82.

Example 3174-(4-Bromophenoxy)-7-chloro-N-methylthiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 317 was prepared as in Example 312 but substituting 4-bromophenol for
20 4-chlorophenol to provide the title compound.
MS (DCI/NH₃) m/e: 397, 399 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 3H, J=4.7 Hz), 7.13 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.60 (d,
2H, J=9.2 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.03 (q, 1H, J=4.7 Hz);
Anal. calcd for C₁₅H₁₀N₂O₂SBrCl: C, 45.30; H, 2.53; N, 7.04. Found: C, 45.25; H,
25 N, 6.86.

Example 3187-Chloro-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thiopheno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 17A and 4-trifluoromethylphenol were processed as in Example 311 to
30 provide the title compound.
mp 175-176 °C;
MS (DCI/NH₃) m/e: 373 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (s, 1H),
8.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H);
35 Anal. Calcd for C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₂S: C, 48.33; H, 2.16; N, 7.52. Found: C, 48.26; H, 2.25;
N, 7.40.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 3197-Chloro-N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 17A and 4-trifluoromethylphenol were processed as in Example 312 to provide the title compound.
- mp 178-179 °C;
- MS (DCI/NH₃) m/e: 387 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (s, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (m, 1H);
- Anal. Calcd for C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₂S: C, 49.68; H, 2.61; N, 7.24. Found: C, 49.58; H, 2.54; N, 6.94.

Example 3207-Chloro-N-(2-hydroxyethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 320 was prepared according to the procedure of Example 319, with the substitution of aminoethanol for methylamine.
- mp 96-97 °C;
- MS (ESI/NH₃) m/e: 415 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.87 (t, 2H, J=4.8 Hz), 6.63 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

Example 3214-(4-Chlorophenoxy)-N,7-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 321A
- Methyl 4-(4-Chlorophenoxy)-N,7-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate
- Example 311A was prepared as Example 95A but substituting methyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid and substituting dichlorobis(tricyclohexylphosphine) palladium for tetrakis(triphenylphosphine)palladium and substituting NMP for DME to provide the title compound.
- MS (DCI/NH₃) m/e: 334 (M+H)⁺;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.74 (d, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.14, (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

Example 321B

WO 00/75145

PCT/US99/14596

4-(4-Chlorophenoxy)-N, 7-dimethylthieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 321A was prepared according to the procedure of Example 171 to provide the title compound.

HPLC Supelco C-18 column, gradient elution of 0.1% aqueous TFA:acetonitrile 0:90-

5 90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/minutes RT 20.70 minutes;
MS (DCI/NH₃) m/e: 334 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (d, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 8.04, (s, 1H),
8.11 (s, 1H), 8.92 (br s, 1H).

10

Example 3224-(4-Chlorophenoxy)-7-methoxythieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamideExample 322A4-(4-Chlorophenoxy)-7-methoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

15 Example 311A (100 mg, 0.28mmol) was dissolved in 25% sodium methoxide in methanol (10 mL) and was warmed to 60 °C in a pressure tube for 3 days. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was redissolved in methylene chloride and acidified with formic acid. The organic layer was washed with H₂O and brine, dried (Na₂SO₄) and the solvent removed under reduced pressure to afford the title

20 compound (50 mg, 54%) as an off-white solid.

MS (DCI) m/e 336 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.18 (s, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (s, 1H),
7.69 (s, 1H).

25

Example 322B4-(4-Chlorophenoxy)-7-methoxythieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 322A (40 mg, 0.12mmol) was treated according to the procedure of Example 92 to provide the title compound (23 mg, 0.58 mmol) as a white solid.
mp >250 °C;

30 MS (DCI/NH₃) m/e: 335 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.08 (s, 3H), 7.01 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H),
7.90 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

Example 323

35 4-(4-Chlorophenoxy)-7-oxo-6, 7-dihydrothieno[2, 3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 323AMethyl 4-(4-Chlorophenoxy)-7-oxo-6,7-dihydrothienof[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

A solution of Example 311A (200 mg, 0.597 mmol) in acetic anhydride (20 mL) was heated at reflux for 18 hours. The reaction was cooled and poured over ice. The mixture was allowed to stir 1 hour before CH_2Cl_2 (100 mL) was added. The organic extracts were washed with 1 N NaOH (100 mL), H_2O (50 mL) brine (50 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and rotoevaporated to afford a crude brown residue. This residue was directly dissolved in DMF (20 mL) and H_2O (3 mL), treated with K_2CO_3 and warmed to 60 °C for 2 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature and then was rotoevaporated. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate/hexane with a gradient to 50% ethyl acetate/hexane to provide the title compound.

MS (DCI/ NH_3) m/e: 336 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.82 (s, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 11.84 (br s, 1H).

Example 323B4-(4-Chlorophenoxy)-7-oxo-6,7-dihydrothienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 323A was prepared according to Example 44 to provide the title compound.

HPLC: Supelco C-18 column, eluent gradient of water:acetonitrile 0:90-90:0 over 30 minutes, detection at 254 nm, flow rate of 0.8 mL/min, RT 18.61 minutes;

mp >250 °C;

MS (APCI) m/e: 321 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.04 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H).

Example 3244-(4-Chlorophenoxy)-N-methyl-7-(methylamino)thienof[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 311A (27 mg, 76 μmol) was treated according to the procedure of Barraclough, et. al (J. Med. Chem. 1990, 33, 2231) to afford the title compound (12 mg, 45% yield).

MS (DCI/ NH_3) m/e: 348 (³⁵Cl)/ 350 (³⁷Cl);

¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.98 (d, 3H), 3.16 (d, 3H), 4.65 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 325N-Methyl-7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide

Example 142D (10 mg, 33 μmol) was treated according to the procedure of Example 96 to give the title compound (1.5 mg, 75%) as a white solid.

- 5 MS (DCI/NH₃) m/e: 300 (M+H)⁺, 317 (M+NH₃)⁺;
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 3.07 (d, J=5.1 Hz, 3H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

Example 327

- 10 4-(4-Chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 327AEthyl 4-(4-Chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- 15 To a solution of 4-chlorophenol (1.08 g, 8.7 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (25 mL) under nitrogen atmosphere at 0 °C was added dropwise a solution of potassium tert-butoxide (1.0 M solution in THF, 8.7 mL, 8.7 mmol). The reaction mixture was then stirred and heated at 65 °C for 2 hours, cooled to 0 °C, then treated with Example 17A (1.0 g, 5.7 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) and warmed at 65 °C for 2 hours. The reaction was cooled to 0 °C, ethyl glycolate (1.07 mL, 11.4 mmol) and cesium carbonate (3.0 g, 9.2 mmol) were added, and the mixture was heated at 65 °C for 3 hours. The reaction was cooled and concentrated, and the residue was then diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with brine (3×50 mL), then dried (MgSO₄). The ethyl acetate was then evaporated to give an oil. Purification by flash chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate-hexane yielded 0.110g (6.1%) of the title compound as a glassy residue.

- 25 MS (DCI/NH₃) m/e: 318 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (t, 2H, CH₃), 4.4 (q, 3H, CH₂), 7.2 (d, J=9 Hz, 2H), 7.5 (d, J=9 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

- 30 Example 327B

4-(4-Chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

- To a solution of lithium hydroxide monohydrate (0.0113 g, 0.5 mmol), in tetrahydrofuran (5 mL) and water (1 mL) was added Example 327A (0.1 g, 0.3 mmol), and the mixture was heated at 50 °C for 2 hours. The mixture was cooled, and then formic acid was added until it was acidic (pH?). The mixture was then extracted with ethyl acetate (50 mL), and the extract was washed with brine (2×20 mL), dried (MgSO₄), and
- 35

WO 00/75145

PCT/US99/14596

evaporated. Purification by flask chromatography on silica gel eluting with 20% acetone-hexane yielded 0.710 g (81.6%) of the title compound as a glassy residue.

MS (DCI/NH₃) m/e: 290 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.4 (br s, 1H), 7.2 (d, J=9 Hz, 2H), 7.5 (d, J=9 Hz, 2H),

5 8.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

Example 327C

4-(4-Chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

A solution of Example 327B (0.15 g, 0.5 mmol) in DMF (10 mL) was treated with
10 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.104 g, 0.66 mmol), NH₄Cl (0.0948 g, 0.017 mmol),
and 4-methylmorpholine (0.141 g, 0.14 mmol). The solution was cooled to 0°C and
treated with 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.115 g, 0.6
mmol), warmed to room temperature, stirred overnight, poured into saturated NaHCO₃,
filtered, washed with brine (3×20 mL), dried (MgSO₄), and evaporated. Purification by
15 flask chromatography on silica gel eluting with 20% acetone-hexane yielded 0.030 g (21%)
of the title compound as a glassy residue.

MS (DCI/NH₃) m/e: 289 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.82 (br s, 1H),

8.25 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H);

20

Example 328

4-(4-Chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide

To a solution of Example 327 (0.06 g, 0.2 mmol) in toluene (5 mL) was added
Lawesson's reagent (0.1 g, 0.2 mmol). The reaction was then refluxed for 1 hour, then
25 cooled, evaporated and dissolved in ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed
with brine (3×15 mL), dried (MgSO₄), and evaporated. Purification by flask
chromatography on silica gel eluting with 20% acetone-hexane yielded 0.022 g (37%) of
the title compound as a light yellow solid.

MS (DCI/NH₃) m/e: 305 (M+H)⁺;

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.82
(s, 1H), 9.95 (b, 2H).

Example 329

4-(2-Phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

35

Example 329A

WO 00/75145

PCT/US99/14596

tert-Butyl E- and Z-4-(2-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

To a stirred solution of diethyl benzylphosphonate (0.08 mL, 0.38 mmol) in dichloromethane (2 mL) at -78 °C, a 0.5 M solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide in toluene (0.84 mL, 0.42 mmol) was added dropwise. After 45 min, a solution of

- 5 Example 237E (0.10 g, 0.38 mmol) in dichloromethane (3 mL) was slowly added and reaction stirred 1 hour. Bath was removed and reaction stirred 20 minutes. Reaction was quenched into a dilute aqueous solution of NaHCO₃. Aqueous was extracted with dichloromethane (2 x 25 mL), ethyl acetate (2 x 25 mL). All organic phases were combined, dried (Na₂SO₄), and concentrated to yield a colored oil. The residue was
- 10 purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexane as eluent. The mixture of stereoisomers was dried in a desiccator to yield a solid (0.07 g, 55%); MS (APCI) m/e: 338 (M+H)⁺.

Example 329B

- 15 E-4-(2-Phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide
- Example 329A (0.07 g, 0.21 mmol) was dissolved in a solution of 10% H₂SO₄/MeOH (10 mL). Solution was heated to reflux for 6 hours then stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure, then basified with sat. NaHCO₃ (50 mL). The aqueous phase was extracted with
- 20 dichloromethane (2x50 mL) and the organic extracts were combined. The organic layer was washed with a dilute brine solution (100 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure to a colored residue. The residue was dissolved in methanol (8 mL) and chloroform (1 mL). A balloon of ammonia gas was applied and reaction heated to 35 °C for 24 hours. The reaction was concentrated and the residue was
- 25 purified by HPLC using a gradient of 25%-65% acetonitrile/water + 0.1% TFA over 40 minutes. Products were neutralized with Sat. NaHCO₃ to yield the title compound (27 mg, 46%), and additionally the corresponding Z-isomer (14 mg, 24%).
- mp 257-258 °C;
- MS (DCI/NH₃) m/e: 281 (M+H)⁺;
- 30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H);
- Anal calcd for (C₁₆H₁₂N₂OS 0.2 H₂O): C, 67.68; H, 4.40; N, 9.87. Found: C, 67.47; H, 4.18; N, 9.84.

35

Example 330

WO 00/75145

PCT/US99/14596

4-(4-Chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 330A4-(4-Chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

- 5 The title compound (160 mg, 53%) was prepared as in Example 95A but substituting 4-chlorophenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.
MS (APCI) m/e: 304 (M+H)⁺;
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.69 (m, 4H), 8.30 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

10

Example 330B4-(4-Chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 330A was prepared as in Example 44 to provide the title compound (60 mg, 60%).
15 MS (APCI) m/e: 289 (M+H)⁺;
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J=8Hz, 2H), 7.69 (d, J=8Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

20

Example 3314-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehydeExample 331A4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

- 25 The title compound (100 mg, 30%) was prepared as in Example 95A but substituting 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.
MS (APCI) m/e: 338 (M+H)⁺;
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.81-7.93 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

30

Example 331B4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- Example 331A was prepared as in Example 44 to provide the title compound
35 (90mg, 94%).
MS (APCI) m/e: 323(M+H)⁺;

WO 00/75145

PCT/US99/14596

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.90-7.97 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

Example 332

5 4-(3-Chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 332A

4-(3-Chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

The title compound (130 mg, 43%) was prepared as in Example 95A but
 10 substituting 3-chlorophenyl boronic acid for 4-chlorophenyl boronic acid.
 MS (APCI) m/e: 304 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

Example 332B

4-(3-Chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 332A was prepared as in Example 44 to provide the title compound
 (82mg, 86%).
 MS (APCI) m/e: 288 (M+H)⁺;
 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.62 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

Example 333

4-(4-Bromophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

25

Example 333A

4-(4-Bromophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

The title compound (148mg, 42%) was prepared as in Example 95A but
 substituting 4-bromophenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.
 30 MS (APCI) m/e: 305 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 (s, 3H), 7.61 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

Example 333B

4-(4-bromophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

35 Example 333A was prepared as in Example 44 to provide the title compound
 (118mg, 88%).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (APCI) m/e: 333, 335 (1:1) (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

5

Example 3344-(3-Aminophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 334A4-(3-Aminophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

10 The title compound (90 mg, 32%) was prepared as in Example 95A but substituting 3-aminophenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.
MS (APCI) m/e: 285 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.67-6.76 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

15

Example 334B4-(3-Aminophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 334A was prepared as in Example 44 to provide the title compound (83mg, 98%).

20

MS (APCI) m/e 270 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.30 (s, 2H), 6.67-6.82 (m, 3H), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

Example 335

25

4-(3,5-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 335A4-(3,5-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

30 The title compound (90 mg, 27%) was prepared as in Example 95A but substituting 3,5-dichlorophenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.
MS (APCI) m/e: 338 (M+H)⁺.

Example 335B4-(3,5-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

35 Example 335A was prepared as in Example 44 to provide the title compound (21 mg, 24%).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

MS (APCI) m/e: 323 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (d, J=2.25Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

5

Example 3364-(2,4-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 336A4-(2,4-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

10 The title compound (100 mg, 30%) was prepared as in Example 95A but substituting 2,4-dichlorophenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.

MS (APCI) m/e: 338 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.38 (s, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.25Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.25Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

15

Example 336B4-(2,4-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 336A was prepared as in Example 44 to provide the title compound.

18 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.81 (br.s, 1H), 7.87 (s, 1H),
20 7.91 (m, 1H), 8.37 (br.s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

Example 3374-(3,4-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

25

Example 337A4-(3,4-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

The title compound (130 mg, 39%) was prepared as in Example 95A but substituting 3,4-dichlorophenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.

30 MS (APCI) m/e: 338 (M+H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.94 (s, 3H), 7.67-7.76 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, J=2.25Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

Example 337B

35

4-(3,4-Dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 337A was prepared as in Example 44 to provide the title compound (44 mg, 46%).

MS (APCI) m/e: 323 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65-7.68 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.96 (d,

5 J=2.25Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

Example 338

4-[2,4-Difluorophenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

10

Example 338A

4-[2,4-Difluorophenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

The title compound (130 mg, 42%) was prepared as in Example 95A but substituting 2,4-difluorophenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.

MS (APCI) m/e: 306 (M+H)⁺;

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.81 (d, J=3Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

Example 338B

4-[2,4-Difluorophenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

20

Example 338A was processed as in Example 44 to provide the title compound.

MS (APCI) m/e: 291 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

25

Example 339

4-[4-Fluorophenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 339A

4-(4-Fluorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxalate

30

The title compound (100 mg, 35%) was prepared as in Example 95A but substituting 4-fluorophenyl boronic acid for 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid.

MS (APCI) m/e: 288 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.78 (d, J=3Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

35

Example 339B

WO 00/75145

PCT/US99/14596

4-[4-Fluorophenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

Example 339A was processed as in Example 44 to provide the title compound.

MS (APCI) *m/e*: 273 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40-7.50 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

Example 340 5-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamideExample 340A2,3,5-Trichloro-4-formylpyridine

A solution of lithium diisopropylamide (7.3 mL, 1.5 M in cyclohexane, 11 mmol) in 10 mL of dry THF under nitrogen at -78 °C was treated with 2,3,5-trichloropyridine (2 g, 11 mmol) in 20 mL THF over a 30 minute period, stirred an additional 30 minutes, then methyl formate (1.4 mL, 1.3 g, 22 mmol) in 14 mL THF was added slowly to the brown solution over 15 minutes, allowed to slowly warm to room temperature and stirred overnight. The resultant dark brown solution was poured onto ice and saturated NaHCO₃, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The brown oil was flash chromatographed on silica gel with 20-33% ethyl acetate/hexane to provide the title compound (1.7g, 74%).

MS (APCI-NH₃) *m/e*: 211 (M+H)⁺, 229 (M+NH₄)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

Example 340B2-Chloro-3,5-bis(4-bromophenoxy)-4-pyridinecarboxaldehyde

A solution of 4-bromophenol (1.04 g, 6 mmol) in 4 mL THF at 0 °C was treated with potassium *t*-butoxide (4 mL, 1 M in THF, 4 mmol) via syringe, allowed to warm to room temperature and stirred one hour, cooled to 0 °C, Example 340A (390 mg, 2 mmol) in 2 mL THF was added, the reaction heated to 60 °C for two hours, and then allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 1 N NaOH, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The brown residue was flash chromatographed on silica gel twice with 1-2% methanol/dichloromethane and then 5-20% ethyl acetate/hexane to provide the title compound (235 mg, 24%).

MS (APCI-NH₃) *m/e*: 483 (M-H)⁺, 517 (M+Cl)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (m, 2H).

WO 00/75145

PCT/US99/14596

Example 340CMethyl 5-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)thienol[2,3-c]pyridine-2-carboxylate

- A solution of 340B (227 mg, 0.47 mmol) in 2 mL THF was treated with methyl thioglycolate (50 μ L, 0.52 mmol) followed by powdered Cs_2CO_3 (179 mg, 0.55 mmol), stirred at room temperature for 21 hours, heated to 60 °C for 15 minutes, then allowed to cool to room temperature. The reaction was diluted with ethyl acetate and distilled water, washed with 1 M K_2CO_3 brine, dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was flash chromatographed on silica gel with 5-20% ethyl acetate/hexane followed by HPLC purification (C-18), gradient eluent of 30-90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ with 0.1% TFA to provide the title compound (6 mg, 3%).
- MS (APCI- NH_3) m/e: 400 (M+H)⁺;
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 3.90 (s, 3H).

Example 340D5-Chloro-4-(4-chlorophenoxy)thienol[2,3-c]pyridine-2-carboxamide

- A solution of 340C (5 mg, 0.013 mmol) in 1 mL methanol and 1 mL dichloromethane was treated with 2M ammonia in methanol (3 mL, 6 mmol) in a pressure tube and heated to 60 °C for 4 hours, allowed to cool to room temperature, and concentrated. The residue was filtered through a plug of silica with 95/5 dichloromethane/methanol, concentrated, then purified by reverse phase HPLC (C-18) 20-75% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ with 0.1% TFA to provide the title compound (4.2 mg, 84%).
- HPLC (C-18, 4.6 x 250 mm), 0.8 mL/min, λ = 254 nm, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ with 0.1% TFA 0-90%, RT 23.3 min (98.52% area);
- MS (APCI- NH_3) m/e: 385 (M+H)⁺;
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.98 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 6.83 (d, 2H).

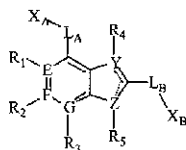
- The foregoing is merely illustrative and is not intended to limit the invention to the disclosed compounds. Variations and changes which are obvious to one skilled in the art are to be within the scope and nature of the invention which are defined in the appended claims.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having Formula I



5

I,

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, where
the symbol --- represents a single bond or a double bond,
provided that when one bond is a double bond, the adjacent bond is a single bond;

10

E, F, and G are independently selected from

- (1) carbon,
- (2) nitrogen, and
- (3) $\text{N}^+\text{-O}^-$,

provided that at least one of E, F or G is nitrogen or $\text{N}^+\text{-O}^-$, and

15

further provided that at least one of E, F or G is carbon;

Y and Z are independently selected from

- (1) carbon,
- (2) nitrogen,
- (3) oxygen, and
- (4) $\text{S}(\text{O})_t$, where t is an integer 0-2,

20

provided that at least one of Y or Z is other than carbon;

L_A is selected from

25

- (1) a covalent bond,
- (2) $-\text{O}-$,
- (3) $-\text{S}(\text{O})_t-$,
- (4) $-\text{NR}_6-$ where R_6 is selected from

30

- (a) hydrogen,
- (b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- substituents independently selected from,
- (i) aryl and,
 - (ii) cycloalkyl of three to ten carbons,
 - (c) alkanoyl where the alkyl part is of one to ten carbons, and
 - (d) cycloalkyl of three to ten carbons,
- 35 (5) -C(W)- where W is selected from
- (a) O and
 - (b) S, and
 - (6) alkenylene;
- 40 X_A is selected from
- (1) halo,
 - (2) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
- 45 (a) oxo,
- (b) cycloalkyl of three to ten carbons,
 - (c) $-CO_2R_7$ where R_7 is selected from
- 50 (i) hydrogen and
- (ii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, or 2 substituents independently selected from
- aryl and
 - cycloalkyl of three to ten carbons,
- (d) $-NR_4R_5$ where R_4 and R_5 are independently selected from
- 55 (i) hydrogen,
- (ii) alkyl of one to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
- $-OH$,
 - aryl,
 - heterocycle,
 - cycloalkyl of three to ten carbons, and
 - $-NR_A R_B$ where R_A and R_B are independently selected from
- 60 hydrogen and
- alkyl of one to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from $-OH$,
- 65

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- (iii) alkanoyl where the alkyl part is of one to ten carbons,
 (iv) cycloalkyl of three to ten carbons,
 (v) alkoxy,
 70 (vi) heterocycle, and
 (vii) aryl,
 where (vi) and (vii) are substituted with 1 or 2 substituents
 independently selected from
 alkyl of one to six carbons and
 75 halo,
 (e) $-C(W)R_{10}$ where W is previously defined and R_{10} is selected from
 (i) hydrogen,
 (ii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, or 2
 80 substituents independently selected from
 aryl and
 cycloalkyl of three to ten carbons,
 (iii) $-NR_6R_7$, and
 (iv) $-OR_7$,
 (f) $-OH$,
 85 (g) aryl, and
 (h) heterocycle,
 where (g) and (h) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5
 substituents independently selected from
 (i) alkyl of one to twenty carbons,
 90 (ii) $-NR_6R_7$,
 (iii) alkoxy of one to ten carbons,
 (iv) thioalkoxy of one to ten carbons,
 (v) halo,
 (vi) perfluoroalkyl of one to three carbons,
 95 (vii) alkenyl of two to ten carbons,
 (viii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2
 substituents independently selected from
 alkoxy of one to ten carbons and
 $-OH$,
 100 (ix) $-CO_2R_8$,
 (x) aryl, and
 (xi) $-CHO$,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- (3) cycloalkyl of three to ten carbons,
 (4) aryl,
 105 (5) heterocycle
 where (4) and (5) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from
- (a) alkyl of one to twenty carbons,
 (b) alkyl of one to ten carbons substituted with 1, 2, or 3 substituents
 110 independently selected from
- (i) $-OR_{11}$ where R_{11} is selected from
 hydrogen,
 $-C(W)R_{12}$ where R_{12} is selected from
 alkyl of one to ten carbons,
 115 cycloalkyl of three to ten carbons,
 aryl, and
 heterocycle, and
 heterocycle optionally substituted with 1, 2, 3, or 4
 substituents independently selected from
- 120 $-OH$ and
 alkyl of one to six carbons optionally
 substituted with 1 or 2 substituents selected
 from $-OH$,
- (ii) alkoxy of one to ten carbons optionally substituted with 1 or
 125 2 substituents independently selected from
 alkoxy and
 alkoxyalkoxy,
- (iii) spiroalkyl of three to ten carbons, and
 (iv) halo,
- 130 (c) alkoxy of one to ten carbons optionally substituted with 1 or
 2 substituents independently selected from
- (i) alkoxy and
 (ii) alkoxyalkoxy,
- (d) thioalkoxy of one to ten carbons,
 135 (e) halo,
 (f) perfluoroalkyl of one to three carbons,
 (g) alkenyl of two to ten carbons optionally substituted with 1 or 2
 substituents independently selected from

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 140 (i) $-C(W)R_{10}$ and
(ii) $-C(W)R_{12}$
(h) $-CO_2R_7$
(i) $-NR_8R_9$
(j) aryl,
(k) $-C(W)R_{12}$
145 (l) $-CHO$,
(m) $-C(O)NR_8R_9$,
(n) $-CN$,
(o) heterocycle optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
150 (i) alkyl of one to ten carbons and
(ii) perfluoroalkyl of one to three carbons,
(p) $-C(W)R_{10}$,
(q) ethylenedioxy, and
(r) $-OCF_3$,
155 (6) $-OR_4$,
(7) hydrogen, and
(8) $-NR_8R_9$;
 L_9 is selected from
160 (1) a covalent bond,
(2) $-O-$,
(3) $-S(O)_2-$,
(4) $-NR_8-$,
(5) $-C(W)-$, and
165 (6) $-C(=NR_{13})-$ where R_{13} is selected from
(a) hydrogen,
(b) $-NO_2$,
(c) $-CN$, and
(d) $-OR_{14}$ where R_{14} is selected from
170 (i) hydrogen,
(ii) aryl, and
(iii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from aryl and

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 175 -C(O)R₁₃ where R₁₃ is selected from
hydrogen,
-OH,
alkoxy, and
NR_AR_B;
- 180 X_B is selected from
(1) hydrogen,
(2) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents
independently selected from
- 185 (a) -CO₂R₇,
(b) -NR_AR₉,
(c) -C(W)NR_AR₉,
(d) heterocycle,
(e) aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently
190 selected from
(i) alkyl of one to ten carbons,
(ii) -NO₂, and
(iii) -NR_AR₉,
(f) -OR₁₆ where R₁₆ is selected from
195 (i) hydrogen and
(ii) -C(W)NR_AR₉, and
(g) -NR_AC(W)NR_AR₉,
- (3) alkenyl of two to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents
independently selected from
- 200 (a) -C(W)NR_AR₉,
(b) -CO₂R₇, and
(c) heterocycle,
- (4) -NR₁₇R₁₈ where R₁₇ and R₁₈ are independently selected from
(a) hydrogen,
205 (b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3
substituents independently selected from
(i) -OH,
(ii) -C(W)R₁₀,
210 (iii) -NR_AC(=NR₁₂)NR_BR₁₉ where R_A, R₉, and R₁₃ are
previously defined and R₁₉ is selected from

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- hydrogen,
alkyl of one to ten carbons, and
-NO₂,
- (iv) heterocycle,
- 215 (v) aryl,
- (vi) halo, and
- (vii) -NR₄R₈,
- (c) alkoxy,
- (d) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently
- 220 selected from
- (i) halo,
- (ii) alkyl of one to ten carbons,
- (iii) alkoxy of one to ten carbons, and
- (iv) perfluoroalkyl of one to three carbons,
- 225 (e) heterocycle,
- (f) -NR₄R₈,
- (g) -C(O)R₂₀ where R₂₀ is selected from
- (i) hydrogen,
- (ii) alkyl of one to ten carbons,
- 230 (iii) -OR₁₂, and
- (iv) -NR₄R₈,
- (h) cycloalkyl of three to ten carbons, and
- (i) -OH,
- (5) alkoxy,
- 235 (6) -OH,
- (7) -NR₄C(=NR₁₃)NR₆R₁₇,
- (8) -C(W)NR₄R₈,
- (9) aryl,
- (10) heterocycle,
- 240 where (9) and (10) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from
- (a) halo,
- (b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
- 245 (i) halo,
- (ii) alkoxy of one to ten carbons,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 250 (iii) $-NR_A R_B$,
 (iv) $-OH$,
 (v) $-CO_2 R_7$,
 (vi) $-C(W)NR_A R_B$, and
 (vii) aryl,
 (c) $-NR_A R_B$,
 (d) alkoxy of one to ten carbons,
 (e) thioalkoxy of one to ten carbons,
 255 (f) perfluoroalkyl of one to three carbons,
 (g) $-OH$,
 (h) $-C(W)NR_A R_9$,
 (i) $-CO_2 R_7$,
 (j) $-NR_A C(W)OR_{21}$ where R_A is previously defined and R_{21} is selected
 260 from
 (i) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2
 substituents selected from
 aryl and
 cycloalkyl of three to ten carbons,
 265 (ii) aryl, and
 (iii) cycloalkyl of three to ten carbons,
 (k) alkenyl of two to ten carbons,
 (l) heterocycle,
 (m) aryl, and
 270 (n) $-NO_2$,
 (11) $-CN$,
 (12) $-CHO$,
 (13) halo, and
 (14) $-B(OR_A)(OR_B)$,
 275 provided that when R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are hydrogen or absent, $-L_A-$ is a
 covalent bond, and $-L_B-$ is a covalent bond, then one of X_A or X_B is other than
 hydrogen; and
 280 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are absent or independently selected from
 (1) hydrogen,
 (2) alkyl of one to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- independently selected from
- 285 (a) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{22}$, where R_{22} is selected from
- (i) alkyl,
- (ii) alkoxy, and
- (iii) $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$,
- (b) alkoxy,
- (c) $-\text{OH}$,
- 290 (d) $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$,
- (e) heterocycle, and
- (f) aryl,
- (3) $-\text{CO}_2\text{R}_7$,
- (4) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$,
- 295 (5) $-\text{SR}_{23}$ where R_{23} is selected from
- (a) hydrogen,
- (b) alkyl of one to six carbons,
- (c) aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from
- (i) alkyl of one to six carbons and
- 300 (ii) halo,
- (6) $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$,
- (7) halo,
- (8) alkoxy,
- (9) perfluoroalkyl of one to three carbons,
- 305 (10) $-\text{OH}$, and
- (11) heterocycle,
- provided that when E, F, and Y are carbon, G is nitrogen, Z is sulfur,
 $-\text{L}_\text{A}-$ is a covalent bond, and X_A is halo, R_1 is other than $-\text{CO}_2\text{R}_7$.
2. A compound according to Claim 1 where F and Y are carbon, E and G are independently nitrogen or N^+-O^- , and Z is $\text{S}(\text{O})_t$.
3. A compound according to Claim 2 selected from the group consisting of
 methyl 2-[(6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio]acetate,
 6-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
 6-ethyl-4-(2-pyridylthio)thieno[2,3-d]pyrimidine,
 5 6-ethyl-4-[(2-methylethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
 6-ethyl-4-[(phenylmethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 6-ethyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
ethyl 6-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate,
6-ethyl-N-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine,
10 6-ethyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine,
4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-
d]pyrimidine,
4-chloro-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidine, and
15 4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-
d]pyrimidine.
4. A compound according to Claim 1 where F and Z are carbon, E and G are
independently nitrogen or N⁺-O⁻, and Y is S(O)_n.
5. A compound according to Claim 4 selected from the group consisting of
7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine,
7-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine,
7-methyl-4-[(5-methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thieno[3,2-
5 d]pyrimidine,
4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidine,
7-methyl-N-[(4-methylthio)phenyl]thieno[3,2-d]pyrimidin-7-amine, and
7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine-6-carboxamide.
6. A compound according to Claim 1 where E, G and Y are carbon, F is nitrogen or
N⁺-O⁻, and Z is S(O)_n.
7. A compound according to Claim 6 selected from the group consisting of
methyl 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
5 4-(2-pyridinylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[(4-chlorophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-methoxy-N-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-methoxy-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
10 N-(4-chlorophenyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
 methylloxime,
 15 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
 (phenylmethyl)oxime,
 2-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-ylmethylene]
 amino]oxy]acetic acid,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
 20 phenyloxime,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, oxime
 2-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-ylmethylene]
 amino]oxy]acetamide,
 (E)-3-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
 25 1-[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]ethanone,
 2-benzoyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
 2-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
 1-[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]ethanone, oxime,
 N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 30 carboxamide,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid, hydrazide,
 N²-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-N⁶-
 [(nitroamino)iminomethyl]-L-lysine, methyl ester,
 N-(aminoiminomethyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 35 carboxamide,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
 methyl 4-[(2-methoxy-2-oxoethyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-[(2-amino-2-oxoethyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 40 4-[(4-bromophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(phenylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(2-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(3-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 45 4-[(3,4-dimethylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(3,5-dimethylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(2,4-dimethylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-[(2-methyl-3-furanyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-chlorophenyl)methyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 50 4-[(3,4-dichlorophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-methoxyphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(cyclohexylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(4-Methylphenyl)thio]-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide, trifluoromethylacetate salt,
 55 4-[(4-methylphenyl)sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-[(4-methylphenyl)sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 60 methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-octylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(1-methylethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2-bromo-4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 65 4-(4-ethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-ethenylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(1,2-dihydroxyethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[2-(2-propenyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[2-(2,3-dihydroxypropyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 70 4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, 1-
 oxide,
 4-[3-(pentadecyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 75 4-(4-*t*-butylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-3-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-methoxyphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 ethyl 3-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoate,
 80 4-Phenoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-Bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-Fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3,5-Dimethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PC/T/US99/14596

- 85 4-(3-Chloro-4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-iodophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-(Methoxymethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridinium, iodide,
 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
 N-(4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-O-(3-
 90 tetrahydrofuranyl)carbamate,
 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-methanol,
 (E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenoic acid,
 4-(4-Chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde,
 (E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
 95 4-bromothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-bromothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 100 N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-phenylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-phenylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-([1,1'-biphenyl]-4-ylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(5-formyl-2-furanyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 105 ethyl 4-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoate,
 4-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoic acid,
 4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-[[4-methylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-methanol,
 110 4-(4-Chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N,N-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N,N-diethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-cyclopropylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]pyrrolidine,
 115 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]piperidine,
 4-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]morpholine,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-
 methylpiperazine,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 120 phenyl)piperazine,
1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-
(phenylmethyl)piperazine,
1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-(2-
pyridinyl)piperazine,
125 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-N-(1-
methylethyl)-1-piperazineacetamide, trifluoroacetate salt,
4-(4-chlorophenoxy)-N-[1-(hydroxymethyl)ethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-
130 carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-[1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]thieno[2,3-
c]pyridine-2-carboxamide,
(D,L)-4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
135 4-(4-chlorophenoxy)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
4-(4-morpholinyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, N-oxide,
140 methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid, N-oxide,
4-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methoxyphenyl)thieno[2,3-c]pyridine,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine,
4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
Methyl 4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
145 3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
methyl 3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-ethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
150 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-(4-bromophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-(2-chloroethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
155 4-(4-bromophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-(2-bromo-4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-(2-hydroxyethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 160 N-(2-aminoethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,
4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,
4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,
- 165 4-(4-chlorophenoxy)-N-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)acetic acid,
N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 170 (2S)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-hydroxypropanoic acid,
N-[(1S)-2-amino-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
(2R)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-hydroxypropanoic acid,
- 175 (2R)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)propanoic acid,
4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 180 (2S)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)propanoic acid,
4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 185 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(3-pyridinyloxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-bromophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 190 4-(4-bromophenoxy)-N,N-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N,N-dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- carboxamide,
- 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 195 4-(4-chloro-3-ethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(3-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(2,3-difluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(2,3-difluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(3-fluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 200 N-methyl-4-(2,3,4-trifluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(2,3,4-trifluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- N,N-dimethyl-4-(4-vinylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 205 4-(4-cyanophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(4-cyanophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(4-aminophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[4-(acetylamino)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- N-methyl-4-[4-(4-morpholinyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 210 4-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[4-(methoxymethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[4-[(2-methoxyethoxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[4-[(2-methoxyethoxy)methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-
- 215 carboxamide,
- 4-(4-{[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-
- carboxamide,
- 4-(4-{[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy)-N-methylthieno[2,3-
- c]pyridine-2-carboxamide,
- 220 4-[4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
- carboxamide,
- N-methyl-4-[4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-
- c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[2-{aminocarbonyl}thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy} benzyl 2-furoate,
- 225 4-[4-({[(2R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-
- yl]oxy}methyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(4-acetylphenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-methyl-4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
230 carboxamide,
4-[4-({[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}carbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-methyl-4-[4-({[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}carbonyl)phenoxy]thieno[2,3-
c]pyridine-2-carboxamide,
235 4-[4-[(E)-3-(4-morpholinyl)-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-[4-[(E)-3-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}-3-oxo-1-
propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-methyl-4-[4-[(E)-3-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}-3-oxo-1-
240 propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[4-[(E)-3-{[2,3-dihydroxypropyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]thieno[2,3-
c]pyridine-2-carboxamide,
4-[4-[(E)-3-{[2,3-dihydroxypropyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]-N-
methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
245 4-[4-[(E)-3-{[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]-N-
methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[4-[(E)-3-{[2-bis(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino]-3-oxo-1-
propenyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[4-[(E)-3-{[2-bis(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino]-3-oxo-1-
250 propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-methyl-4-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-methyl-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
255 N-methyl-4-[4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenoxy]thieno[2,3-
c]pyridine-2-carboxamide,
4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-methyl-4-[4-(2-thienyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
260 4-[(1,1'-biphenyl)-4-yloxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-methyl-4-[4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-[4-[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- carboxamide,
- 265 4-[4-(1-([2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)methyl]cyclopropyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- N-methyl-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 5-[4-[4-(1-([2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)methyl]cyclopropyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine,
- 270 4-[4-(1,1-difluoro-2-hydroxyethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[4-{2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1,1-difluoroethyl}phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(4-chlorophenoxy)-6-[[[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl]-2-[(methylamino)carbonyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
- 275 4-(4-bromophenoxy)-6-[[[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl]-2-[(methylamino)carbonyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
- 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)-6-[[[(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
- 280 4-(benzoyloxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-[(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 4-(4-chlorobenzoyl)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- N⁴-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2,4-dicarboxamide,
- [4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,
- 285 4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde,
- 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde oxime,
- 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde O-methylloxime,
- 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone O-methylloxime,
- 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone O-methylloxime,
- 290 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone oxime,
- 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone oxime,
- 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-propanone,
- 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-propanone oxime,
- 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methoxy-N-methyl-2-
- 295 oxoacetamide,
- 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbonitrile,
- 4-(4-chlorophenoxy)-N'-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboximidamide,
- 4-(4-chlorophenoxy)-N'-cyanothieno[2,3-c]pyridine-2-carboximidamide,
- [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](2-nitrophenyl)methanol,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 300 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](2-nitrophenyl)methanone,
 (2-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanone,
 (2-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,
 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](3-nitrophenyl)methanol,
 (3-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanone,
 305 (3-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,
 4-(4-bromophenoxy)-2-vinylthieno[2,3-c]pyridine,
 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2-ethanediol,
 1-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2-ethanediol,
 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanamine,
 310 [4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methyl carbamate,
 N-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methyl] urea,
 (E)-3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
 (E)-3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methyl-2-propenamide,
 3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2,3-dihydroxy-N-
 315 methylpropanamide,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-ylamine,
 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-ylformamide,
 N-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]urea,
 N-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N'-methylthiourea,
 320 4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
 sulfonamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
 4-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]phenol,
 325 3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]aniline,
 4-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]aniline,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(5-nitro-2-pyridinyl)thieno[2,3-c]pyridine,
 6-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-3-pyridinamine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-pyridinamine,
 330 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine,
 5-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-ylamine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-amine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 335 5-[4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-[5-(methylsulfonyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thieno[2,3-
 c]pyridine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 340 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-
 amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]thieno[2,3-
 c]pyridine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine,
 345 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-
 amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine,
 3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine,
 350 2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-
 c]pyridine,
 methyl 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazole-4-
 carboxylate,
 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazole-4-carboxamide,
 355 tert-butyl 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazol-4-
 ylcabamate,
 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazol-4-amine,
 4-chloro-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 3-amino-4-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 360 4-(4-chlorophenoxy)-N,3-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 tert-butyl 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-3-
 carboxylate,
 365 N-methyl-4-(4-toluidino)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloroanilino)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-(4-morpholinyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 370 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 7-bromo-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-bromo-4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)-7-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 375 4-(4-bromophenoxy)-7-chloro-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 7-chloro-N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 7-chloro-N-(2-hydroxyethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-
 380 2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N,7-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-7-methoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-methyl-7-(methylamino)thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 385 4-[(E)-2-phenylethenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 390 4-(3-aminophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3,5-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2,4-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3,4-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2,4-difluorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 395 4-(4-fluorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, and
 4-(4-bromophenoxy)-5-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide.
8. A compound according to Claim 1 where E, F and Y are carbon, G is nitrogen
 or N⁺-O⁻, and Z is S(O)_n.
9. A compound according to Claim 8 selected from the group consisting of
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine,
 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide,
 4-chloro-N-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide,
 5 ethyl 4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-5-
 carboxylate,
 methyl 6-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate, and

WO 00/75145

PCT/US99/14596

methyl 3-amino-6-chlorothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate.

10. A compound according to Claim 1 where E, F, and Z are carbon, G is nitrogen or N⁺-O⁻, and Y is S(O)_n.
11. A compound according to Claim 10 which is
7-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-b]pyridine-2-carboxamide.
12. A compound according to Claim 1 where F, G, and Y are carbon, E is nitrogen or N⁺-O⁻, and Z is S(O)_n.
13. A compound according to Claim 12 selected from the group consisting of
2-bromo-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile,
5 4-(4-Methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide, and
4-(4-Methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile.
14. A compound according to Claim 1 where E and G are carbon, F and Y are independently nitrogen or N⁺-O⁻, and Z is S(O)_n.
15. A compound according to Claim 14 selected from the group consisting of
methyl 7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylate,
7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide, and
N-methyl-7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide.
- 5 16. A compound according to Claim 1 where E and G are carbon, F is nitrogen or N⁺-O⁻, and Y and Z are nitrogen.
17. A compound according to Claim 1 where G and Y are carbon, E and F are independently nitrogen or N⁺-O⁻, and Z is S(O)_n.
18. A compound according to Claim 1 where E, G and Z are carbon, F is nitrogen or N⁺-O⁻, and Y is S(O)_n.

WO 00/75145

PCT/US99/14596

19. A compound according to Claim 1 where E and G are carbon, F is nitrogen or N⁺-O⁻, Y is nitrogen, and Z is oxygen.
20. A compound according to Claim 1 where E, G and Y are carbon, F is nitrogen or N⁺-O⁻, and Z is O.
21. A compound according to Claim 20 selected from the group consisting of
4-(4-chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carboxamide and
4-(4-chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide.
22. A compound selected from the group consisting of
methyl 2-[(6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio]acetate,
6-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
6-ethyl-4-(2-pyridinylthio)thieno[2,3-d]pyrimidine,
5 6-ethyl-4-[(2-methylethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
6-ethyl-4-(phenylmethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
6-ethyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
ethyl 6-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate,
6-ethyl-N-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidine-4-amine,
10 6-ethyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine,
4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-
d]pyrimidine,
4-chloro-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-d]pyrimidine,
4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-6-ethyl-2-(phenylmethyl)thieno[2,3-
15 d]pyrimidine,
7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine,
7-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine,
7-methyl-4-[(5-methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thieno[3,2-
d]pyrimidine,
20 4-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidine,
7-methyl-N-[(4-methylthio)phenyl]thieno[3,2-d]pyrimidin-7-amine,
7-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-d]pyrimidine-6-carboxamide,
methyl 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
25 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(2-pyridinylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PC1/US99/14596

- 4-[(4-chlorophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-methoxy-N-methyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
30 N-methoxy-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N-(4-chlorophenyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
35 methyloxime,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
(phenylmethyl)oxime,
2-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methylene]
amino]oxy]acetic acid,
40 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, O-
phenyloxime,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde, oxime,
2-[[[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methylene]-
amino]oxy]acetamide,
45 (E)-3-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
1-[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]ethanone,
2-benzoyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
2-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
1-[4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]ethanone, oxime,
50 N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid, hydrazide,
N²-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-N⁶-
[(nitroamino)iminomethyl]-L-lysine, methyl ester,
55 N-(aminoiminomethyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine,
methyl 4-[(2-methoxy-2-oxoethyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
60 4-[(2-amino-2-oxoethyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[(4-bromophenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(phenylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[2-methylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 65 4-[[3-methylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[3,4-dimethylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[3,5-dimethylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[2,4-dimethylphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[2-methyl-3-furanyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 70 4-[[[4-chlorophenyl]methyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[3,4-dichlorophenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[4-methoxyphenyl]thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(cyclohexylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 75 4-[[4-methylphenyl]thio]-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide, tri fluoromethylacetate salt,
 4-[[4-methylphenyl]sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-[[4-methylphenyl]sulfinyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-(4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 80 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
 4-[[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-octylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[4-(1-methylethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 85 4-(2-bromo-4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-ethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-ethenylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[4-(1,2-dihydroxyethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[2-(2-propenyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 90 4-[[2-(2,3-dihydroxypropyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, 1-
 oxide,
 4-[[3-(pentadecyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 95 4-(3-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-*t*-butylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-3-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 100 4-(4-methoxyphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
ethyl 3-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoate,
4-phenoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(3-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(3,5-dimethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
105 4-(3-chloro-4-methylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-iodophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-(methoxymethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridinium, iodide,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
110 N-(4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-O-(3-
tetrahydrofuran-2-yl)carbamate,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-methanol,
(E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenoic acid,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxaldehyde,
115 (E)-3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
4-bromothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
methyl 4-bromothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
4-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
120 methyl 4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-phenylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
methyl 4-phenylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
4-([1,1'-biphenyl]-4-ylthio)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
125 4-(5-formyl-2-furanyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
ethyl 4-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoate,
4-[[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzoic acid,
4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
methyl 4-(1-phenylethenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
130 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-c]pyridine-2-methanol,
4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N,N-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N,N-diethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-cyclopropylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 135 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]pyrrolidine,
1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]piperidine,
4-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]morpholine,
1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-
methylpiperazine,
- 140 1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-phenylpiperazine,
1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-(phenylmethyl)-
piperazine,
1-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-4-(2-pyridinyl)-
piperazine,
- 145 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl]-N-(1-
methylethyl)-1-piperazineacetamide, trifluoroacetate salt,
4-(4-chlorophenoxy)-N-[1-(hydroxymethyl)ethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
- 150 4-(4-chlorophenoxy)-N-[1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]thieno[2,3-
c]pyridine-2-carboxamide,
(D,L)-4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
- 155 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
4-(4-morpholinyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, N-oxide,
methyl 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid, N-oxide,
- 160 4-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methoxyphenyl)thieno[2,3-c]pyridine,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine,
4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
Methyl 4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 165 methyl 3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylate,
3-amino-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide,
4-chloro-N-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide,
- 170 ethyl 4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxylate,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 7-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-b]pyridine-2-carboxamide,
methyl 6-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate,
methyl 3-amino-6-chlorothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate,
2-bromo-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine,
175 4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile,
4-(4-Methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-Methylphenoxy)thieno[3,2-c]pyridine-2-carbonitrile,
7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide,
180 methyl 7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylate,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-ethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
185 4-(4-bromophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-(2-chloroethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-bromophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(2-bromo-4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
190 carboxamide,
N-(2-hydroxyethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-(2-aminoethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
195 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,
4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,
4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbohydrazide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)acetic acid,
200 N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
(2S)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-
205 hydroxypropanoic acid,
N-[(1S)-2-amino-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- c]pyridine-2-carboxamide,
 (2R)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-3-hydroxypropanoic acid,
 210 (2R)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)propanoic acid,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 (2S)-2-({[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)propanoic acid,
 215 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 220 4-(4-chlorophenoxy)-N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-(methylamino)-2-oxoethyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-pyridinyloxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-bromophenoxy)-N,N-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 225 N,N-dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chloro-3-ethylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 230 4-(3-fluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2,3-difluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(2,3-difluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(3-fluorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-(2,3,4-trifluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 235 4-(2,3,4-trifluorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N,N-dimethyl-4-(4-vinylphenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-cyanophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 240 4-(4-cyanophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-aminophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(acetylamino)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- N-methyl-4-[4-(4-morpholinyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 245 4-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(methoxymethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-[(2-methoxyethoxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-[(2-methoxyethoxy)methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 250 4-[4-[(2-methoxyethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 4-[4-[(2-methoxyethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 255 carboxamide,
 N-methyl-4-[4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[2-(aminocarbonyl)thieno[2,3-c]pyridin-4-yl]oxy]benzyl 2-furoate,
 4-[4-[(2R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-
 yl]oxy]methyl]phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 260 4-(4-acetylphenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 265 4-[4-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino]carbonyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 carboxamide,
 N-methyl-4-[4-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino]carbonyl]phenoxy]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-[(E)-3-(4-morpholinyl)-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
 270 carboxamide,
 4-[4-[(E)-3-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino]-3-oxo-1-
 propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-[(E)-3-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)amino]-3-oxo-1-
 propenyl]phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 275 4-[4-[(E)-3-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]thieno[2,3-
 c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-[(E)-3-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-3-oxo-1-propenyl]phenoxy]-N-
 methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 280 4-[4-((E)-3-{[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}-3-oxo-1-propenyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-{4-[(E)-3-{[2-bis(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino]-3-oxo-1-propenyl}phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-{4-[(E)-3-{[2-bis(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino]-3-oxo-1-propenyl}phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 285 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-(5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 290 4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 N-methyl-4-[4-(2-thienyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[(1,1'-biphenyl)-4-yloxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 295 N-methyl-4-[4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-{4-[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]phenoxy}-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-[4-(1-{[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]methyl}cyclopropyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 300 N-methyl-4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 5-{4-[4-(1-{[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]methyl}cyclopropyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-amine,
 4-[4-(1,1-difluoro-2-hydroxyethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 305 4-[4-(2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]-1,1-difluoroethyl)phenoxy]-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-6-[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl]-2-[(methylamino)carbonyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
 310 4-(4-bromophenoxy)-6-[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl]-2-[(methylamino)carbonyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)-6-[(isopropoxycarbonyl)oxy]methyl]thieno[2,3-c]pyridin-6-ium,
 4-(benzyloxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 315 4-[(4-chlorophenoxy)(hydroxy)methyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorobenzoyl)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
N⁴-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2,4-dicarboxamide,
[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,
4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde,
320 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde oxime,
4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde O-methylloxime,
1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone O-methylloxime,
1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone O-methylloxime,
1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone oxime,
325 1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-ethanone oxime,
1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-propanone,
1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1-propanone oxime,
2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methoxy-N-methyl-2-
oxoacetamide,
330 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carbonitrile,
4-(4-chlorophenoxy)-N'-hydroxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboximidamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N'-cyanothieno[2,3-c]pyridine-2-carboximidamide,
[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](2-nitrophenyl)methanol,
[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](2-nitrophenyl)methanone,
335 (2-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanone,
(2-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,
[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl](3-nitrophenyl)methanol,
(3-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanone,
(3-aminophenyl)[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanol,
340 4-(4-bromophenoxy)-2-vinylthieno[2,3-c]pyridine,
1-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2-ethanediol,
1-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2-ethanediol,
[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methanamine,
[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]methyl carbamate,
345 N-[(4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl)methyl]urea,
(E)-3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-propenamide,
(E)-3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methyl-2-propenamide,
3-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2,3-dihydroxy-N-
methylpropanamide,
350 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-ylamine,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-ylformamide,
 N-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]urea,
 N-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N'-methylthiourea,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
 355 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2,3-dihydroxypropyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
 4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-sulfonamide,
 4-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]phenol,
 3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]aniline,
 4-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]aniline,
 360 4-(4-chlorophenoxy)-2-(5-nitro-2-pyridinyl)thieno[2,3-c]pyridine,
 6-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-3-pyridinamine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-2-pyridinamine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine,
 5-[4-(4-bromophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-ylamine,
 365 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-amine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-amine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 5-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine,
 370 4-(4-chlorophenoxy)-2-[5-(methylsulfanyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thieno[2,3-c]pyridine,
 4-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-amine,
 375 4-(4-chlorophenoxy)-2-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]thieno[2,3-c]pyridine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine,
 5-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine,
 380 4-(4-chlorophenoxy)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)thieno[2,3-c]pyridine,
 2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine,
 3-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine,
 2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine,
 385 methyl 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazole-4-carboxylate,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazole-4-carboxamide,
tert-butyl 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazol-4-
ylcarbamate,
- 390 2-[4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridin-2-yl]-1,3-thiazol-4-amine,
4-chloro-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
3-amino-4-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N,3-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-bromophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 395 7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-3-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
tert-butyl 2-(aminocarbonyl)-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-3-
carboxylate,
N-methyl-4-(4-toluidino)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chloroanilino)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 400 N-methyl-4-(4-morpholinyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
7-chloro-4-(4-chlorophenoxy)-N-(2-hydroxyethyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
- 405 7-bromo-4-(4-chlorophenoxy)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
7-bromo-4-(4-chlorophenoxy)-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-bromophenoxy)-7-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-bromophenoxy)-7-chloro-N-methylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
7-chloro-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 410 7-chloro-N-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
7-chloro-N-(2-hydroxyethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]thieno[2,3-c]pyridine-
2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N,7-dimethylthieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
- 415 4-(4-chlorophenoxy)-7-methoxythieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)-N-methyl-7-(methylamino)thieno[2,3-c]pyridine-2-
carboxamide,
N-methyl-7-(4-methylphenoxy)[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide,
- 420 4-(4-chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-chlorophenoxy)furo[2,3-c]pyridine-2-carbothioamide,
4-[(E)-2-phenylethenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,

WO 00/75145

PCT/US99/14596

- 425 4-(4-chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(3-chlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-bromophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(3-aminophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(3,5-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
430 4-(2,4-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(3,4-dichlorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(2,4-difluorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide,
4-(4-fluorophenyl)thieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide, and
4-(4-bromophenoxy)-5-chlorothieno[2,3-c]pyridine-2-carboxamide.
23. A method for treating reperfusion injuries and inflammatory diseases comprising administering an effective amount of a compound of Claim 1.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 99/14596																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D495/04 A61K31/505 A61K31/415 A61K31/425 A61K31/44 A61K31/50 C07D498/04 C07D513/04 C07D471/04 C07D491/04 //(C07D495/04,333:00,239:00),(C07D495/04,333:00,221:00), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>6B 2 010 249 A (PARCOR) 27 June 1979 (1979-06-27) claims 1,5-8</td> <td>1,6,12, 18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 3 903 095 A (SHEN TSUNG-YING ET AL) 2 September 1975 (1975-09-02) abstract; claims; examples</td> <td>1,12,18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DE 23 30 109 A (MERCK & CO INC) 3 January 1974 (1974-01-03) page 1 -page 2; examples</td> <td>1,14,19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 0 260 613 A (SEARLE & CO) 23 March 1988 (1988-03-23) page 3, line 42 - line 45; examples 6-9,11</td> <td>1,16</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-/--</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	6B 2 010 249 A (PARCOR) 27 June 1979 (1979-06-27) claims 1,5-8	1,6,12, 18	X	US 3 903 095 A (SHEN TSUNG-YING ET AL) 2 September 1975 (1975-09-02) abstract; claims; examples	1,12,18	X	DE 23 30 109 A (MERCK & CO INC) 3 January 1974 (1974-01-03) page 1 -page 2; examples	1,14,19	X	EP 0 260 613 A (SEARLE & CO) 23 March 1988 (1988-03-23) page 3, line 42 - line 45; examples 6-9,11	1,16		-/--	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	6B 2 010 249 A (PARCOR) 27 June 1979 (1979-06-27) claims 1,5-8	1,6,12, 18																		
X	US 3 903 095 A (SHEN TSUNG-YING ET AL) 2 September 1975 (1975-09-02) abstract; claims; examples	1,12,18																		
X	DE 23 30 109 A (MERCK & CO INC) 3 January 1974 (1974-01-03) page 1 -page 2; examples	1,14,19																		
X	EP 0 260 613 A (SEARLE & CO) 23 March 1988 (1988-03-23) page 3, line 42 - line 45; examples 6-9,11	1,16																		
	-/--																			
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 25 May 2000		Date of mailing of the international search report 08/06/2000																		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Petersilien 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Paisdor, B																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 99/14596															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 (C07D498/04, 263:00, 221:00), (C07D513/04, 277:00, 221:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D495/04, 333:00, 241:00), (C07D491/04, 307:00, 221:00)																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. REIDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 98 20007 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 14 May 1998 (1998-05-14) abstract; claims 1,11,12</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 96 11192 A (SEARLE & CO.; CHANDRAKUMAR NIZAL SAMUEL (US); CHEN BARBARA BAOSHENG) 18 April 1996 (1996-04-18) examples 170,287</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DD 257 830 A (UNIV LEIPZIG) 29 June 1988 (1988-06-29) page 2 -page 3; claim 1; examples 1-3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>FR 2 336 132 A (PARCOR) 22 July 1977 (1977-07-22) page 3, line 4 page 4; example 11</td> <td>1,6,12, 18</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 98 20007 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 14 May 1998 (1998-05-14) abstract; claims 1,11,12	1	X	WO 96 11192 A (SEARLE & CO.; CHANDRAKUMAR NIZAL SAMUEL (US); CHEN BARBARA BAOSHENG) 18 April 1996 (1996-04-18) examples 170,287	1	X	DD 257 830 A (UNIV LEIPZIG) 29 June 1988 (1988-06-29) page 2 -page 3; claim 1; examples 1-3	1	X	FR 2 336 132 A (PARCOR) 22 July 1977 (1977-07-22) page 3, line 4 page 4; example 11	1,6,12, 18
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 98 20007 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 14 May 1998 (1998-05-14) abstract; claims 1,11,12	1															
X	WO 96 11192 A (SEARLE & CO.; CHANDRAKUMAR NIZAL SAMUEL (US); CHEN BARBARA BAOSHENG) 18 April 1996 (1996-04-18) examples 170,287	1															
X	DD 257 830 A (UNIV LEIPZIG) 29 June 1988 (1988-06-29) page 2 -page 3; claim 1; examples 1-3	1															
X	FR 2 336 132 A (PARCOR) 22 July 1977 (1977-07-22) page 3, line 4 page 4; example 11	1,6,12, 18															
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 25 May 2000		Date of mailing of the international search report															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentplan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 apo NL Fax (+31-70) 340-3015		Authorized officer Paisdor, B															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 99/14596
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A.D. DUNN ET AL.: "Novel Thienopyridines" JOURNAL FÜR PRAKTISCHE CHEMIE, CHEMIKER ZEITUNG., vol. 334, no. 6, 1992, pages 483-486, XP002125296 WILEY VCH, WEINHEIM., DE ISSN: 1436-9966 page 484; examples 9,10,18	1,6,8
X	BARKER J M ET AL: "THIENOPYRIDINES. PART 7.1 SOME ELECTROPHILIC SUBSTITUTION REACTIONS FO THIENOU2,3.8- AND U3,2-8PYRIDINE ISOSTERES OF 4-OXYGENATED AND 2,4-DIOXYGENATED QUINOLINES" JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH. SYNOPSIS,GB,LONDON, no. 4, 1 April 1986 (1986-04-01), pages 122-123, XP000566528 ISSN: 0308-2342 schemes A, B, C	1,8,10
X	M A KHAN ET AL: "JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY,US,HETEROCORPORATION. PROVO" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY,US,HETEROCORPORATION. PROVO, vol. 14, no. 5, August 1977 (1977-08), pages 807-812-12, XP002125297 ISSN: 0022-152X page 807, left-hand column; figure	1,8,10
X	L H KLEMM ET AL: "JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY,US,HETEROCORPORATION. PROVO" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY,US,HETEROCORPORATION. PROVO, vol. 16, no. 6, September 1979 (1979-09), pages 1289-1291-91, XP002125298 ISSN: 0022-152X page 1289, left-hand column; figure	1,8
X	L H KLEMM ET AL: "JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY,US,HETEROCORPORATION. PROVO" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY,US,HETEROCORPORATION. PROVO, vol. 13, no. 6, December 1976 (1976-12), pages 1197-1200-1200, XP002125299 ISSN: 0022-152X page 1197, left-hand column; figure -/-	1,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 99/14596

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 35 33 331 A (HEUMANN LUDWIG & CO GMBH) 26 March 1987 (1987-03-26) page 19, line 30 page 19, line 50 page 20, line 45 page 21, line 45 page 23, line 10 page 26, line 45 page 26, line 60 ----	1, 14
Y	FR 2 334 356 A (PARCOR) 8 July 1977 (1977-07-08) claims 1, 2 ----	1, 6, 12, 18
Y	FR 2 452 490 A (SANDFI SA) 24 October 1980 (1980-10-24) claims 1, 7 ----	1, 6, 12, 18
Y	EP 0 294 074 A (PFIZER LTD) 7 December 1988 (1988-12-07) abstract; examples ----	1, 16
Y	EP 0 310 386 A (PFIZER LTD) 5 April 1989 (1989-04-05) page 2, line 3 - line 4; examples ----	1, 16
Y	EP 0 388 909 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 26 September 1990 (1990-09-26) page 2, line 5 - line 7; example 11 ----	1, 16
Y	WO 89 08653 A (SEARLE & CO) 21 September 1989 (1989-09-21) page 1, line 9 - line 18; claims 1, 2, 9 ----	1, 16
Y	US 4 988 707 A (STEALEY MICHAEL A ET AL) 29 January 1991 (1991-01-29) column 1, line 7 - line 14; examples 1-5 ----	1, 16
Y	US 5 227 384 A (KHANNA ISH K ET AL) 13 July 1993 (1993-07-13) column 1, line 12 - line 19; examples ----	1, 16
E	WO 99 62908 A (ABBOTT LAB) 9 December 1999 (1999-12-09) the whole document ----	1-23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 99/14596
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim No.:	
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 99 /4596

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTASA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1,2,4,6,8,10,12,14,16-20

Present claims 1,2,4,6,8,10,12,14,16-20 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which are supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds covered by the examples mentioned in the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/14596

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2010249 A	27-06-1979	FR 2411838 A	13-07-1979
		AR 221711 A	13-03-1981
		AT 367057 B	25-05-1982
		AT 870978 A	15-10-1981
		AU 517124 B	09-07-1981
		AU 4258778 A	28-06-1979
		BE 872836 A	18-06-1979
		CA 1113470 A	01-12-1981
		CH 635843 A	29-04-1983
		DD 139856 A	23-01-1980
		DE 2860244 D	04-12-1980
		DK 568078 A, B,	20-06-1979
		EP 0002635 A	27-06-1979
		ES 476033 A	16-04-1979
		FI 783761 A, B,	20-06-1979
		GB 2031428 A, B	23-04-1980
		GR 65360 A	20-08-1980
		HU 176145 B	28-12-1980
		IE 47794 B	27-06-1984
		IE 47795 B	27-06-1984
		IL 56179 A	31-07-1981
		IT 1109342 B	16-12-1985
		JP 1432446 C	24-03-1988
		JP 54095595 A	28-07-1979
		JP 62041234 B	02-09-1987
		LU 80562 A	22-03-1979
		MX 5753 E	20-06-1984
		NO 784251 A, B,	20-06-1979
		NZ 189199 A	16-03-1982
		NZ 195986 A	16-03-1982
		PH 15475 A	27-01-1983
		PH 15141 A	24-08-1982
		PL 211885 A	27-08-1979
		PT 68928 A	01-01-1979
		RO 75933 A	28-02-1981
		SU 786903 A	07-12-1980
		US 4496568 A	29-01-1985
		YU 291778 A	31-10-1982
		ZA 7806891 A	28-11-1979
US 3903095 A	02-09-1975	US 3845065 A	29-10-1974
DE 2330109 A	03-01-1974	BE 819177 A	26-02-1975
		AR 208500 A	15-02-1977
		AT 346327 B	10-11-1978
		AT 333277 B	10-11-1976
		AU 472528 B	27-05-1976
		AU 5651173 A	05-12-1974
		AU 8233575 A	23-12-1976
		BE 800868 A	13-12-1973
		CA 1019741 A	25-10-1977
		CH 591494 A	30-09-1977
		CS 178889 B	31-10-1977
		DD 105237 A	12-04-1974
		DK 152050 B	25-01-1988
		DK 357175 A, B,	06-08-1975
		FI 57417 B	30-04-1980
		FI 800611 A, B,	28-02-1980

Form PCT/ISA/210 (patent family member) (July 1982)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/14596

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2330109	A	FR 2187356 A	18-01-1974
		GB 1421619 A	21-01-1976
		JP 1271816 C	11-07-1985
		JP 49061195 A	13-06-1974
		JP 59043475 B	22-10-1984
		LU 67786 A	16-08-1973
		NL 7307582 A, B,	18-12-1973
		SE 401675 B	22-05-1978
		SE 432767 B	16-04-1984
		SE 7604385 A	14-04-1976
		ZA 7303760 A	29-01-1975
		AT 508673 A	15-03-1976
		ES 415678 A	01-10-1976
		HU 166455 B	28-03-1975
		IE 37768 B	12-10-1977
		IL 42422 A	17-12-1978
		NO 143535 B	24-11-1980
		PH 14641 A	12-10-1981
		RO 72886 A	24-09-1981
		SU 644386 A	25-01-1979
		YU 154673 A	18-06-1982
EP 0260613	A 23-03-1988	US 4804658 A	14-02-1989
		AU 601484 B	13-09-1990
		AU 7829287 A	17-03-1988
		CA 1314044 A	02-03-1993
		JP 63088182 A	19-04-1988
		US 4962106 A	09-10-1990
		ZA 8706817 A	30-11-1988
WO 9820007	A 14-05-1998	AU 711587 B	14-10-1999
		AU 4875897 A	29-05-1998
		EP 0946541 A	06-10-1999
		ZA 9710000 A	06-11-1998
WO 9611192	A 18-04-1996	US 5585492 A	17-12-1996
		AU 3686595 A	02-05-1996
		CA 2202371 A	18-04-1996
		EP 0804427 A	05-11-1997
		JP 10512948 T	08-12-1998
		US 5719306 A	17-02-1998
DD 257830	A 29-06-1988	NONE	
FR 2336132	A 22-07-1977	NONE	
DE 3533331	A 26-03-1987	NONE	
FR 2334356	A 08-07-1977	NONE	
FR 2452490	A 24-10-1980	NONE	
EP 0294074	A 07-12-1988	AT 74602 T	15-04-1992
		AU 1671288 A	01-12-1988
		CA 1302410 A	02-06-1992
		DE 3869833 A	14-05-1992
		DK 290688 A	01-12-1988
		ES 2034221 T	01-04-1995

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/14596

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0294074 A		FI 882538 A, B,	01-12-1988
		GR 3004540 T	28-04-1993
		HU 47933 A	28-04-1989
		JP 5087072 B	15-12-1993
		JP 63310887 A	19-12-1988
		PT 87604 A, B	01-06-1988
		US 4851412 A	25-07-1989
EP 0310386 A	05-04-1989	AT 69229 T	15-11-1991
		AU 2297388 A	06-04-1989
		AU 617256 B	21-11-1991
		AU 6126190 A	29-11-1990
		CN 1032439 A, B	19-04-1989
		CY 1722 A	06-05-1994
		DD 273628 A	22-11-1989
		DE 3866077 A	12-12-1991
		DK 544588 A	11-05-1989
		EG 18563 A	30-08-1993
		FI 884471 A, B,	31-03-1989
		GR 3003468 T	17-02-1993
		HK 66093 A	16-07-1993
		HU 48872 A, B	28-07-1989
		IE 61045 B	07-09-1994
		JP 2898256 B	31-05-1999
		JP 9315973 A	09-12-1997
		JP 1113367 A	02-05-1989
		JP 2660016 B	08-10-1997
		KR 9008318 B	12-11-1990
		MX 13201 A	01-11-1993
		NO 884333 A, B,	31-03-1989
		NO 910670 A, B,	31-03-1989
		NZ 226397 A	27-11-1990
		PH 26046 A	29-01-1992
		PL 274977 A	21-08-1989
		PT 88614 A, B	31-07-1989
		SG 49393 G	09-07-1993
		SU 1779250 A	30-11-1992
		US 4935430 A	19-06-1990
		US 5120747 A	09-06-1992
		US 5063237 A	05-11-1991
		US 5070205 A	03-12-1991
		US 5149814 A	22-09-1992
		YU 182088 A	30-06-1990
		ZA 8807262 A	30-05-1990
EP 0388909 A	26-09-1990	AU 631169 B	19-11-1992
		AU 4768790 A	12-07-1990
		CA 2007133 A	05-07-1990
		CA 2012716 A	22-09-1990
		CN 1043936 A	18-07-1990
		EP 0377457 A	11-07-1990
		FI 900035 A	06-07-1990
		HU 54129 A, B	28-01-1991
		JP 3014569 A	23-01-1991
		JP 3003148 B	24-01-2000
		JP 3027370 A	05-02-1991
		NO 900032 A	06-07-1990
		PT 92786 A, B	31-07-1990

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/14596

Parent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0388909 A		US 5145860 A	08-09-1992
		US 5217971 A	08-06-1993
		US 5229386 A	20-07-1993
WO 8908653 A	21-09-1989	AT 118006 T	15-02-1995
		AU 616508 B	31-10-1991
		AU 3347589 A	05-10-1989
		DE 68920998 D	16-03-1995
		DE 68920998 T	22-06-1995
		EP 0404797 A	02-01-1991
		JP 3503889 T	29-08-1991
US 4988707 A	29-01-1991	CA 2025202 A	14-03-1991
		EP 0417760 A	20-03-1991
		JP 3167185 A	19-07-1991
		PT 95297 A	22-05-1991
US 5227384 A	13-07-1993	US 4914108 A	03-04-1990
		US 5019581 A	28-05-1991
		US 5302601 A	12-04-1994
		AT 112774 T	15-10-1994
		AU 3127089 A	14-09-1989
		CA 1337072 A	19-09-1995
		DE 68918755 D	17-11-1994
		DE 68918755 T	09-03-1995
		DK 121189 A	15-09-1989
		EP 0344414 A	06-12-1989
		ES 2061753 T	16-12-1994
		FI 891200 A, B,	15-09-1989
		JP 1316378 A	21-12-1989
		JP 2714426 B	16-02-1998
		NO 891058 A, B,	15-09-1989
		NZ 228336 A	29-01-1992
		PH 26967 A	28-12-1992
		ZA 8901926 A	30-05-1990
		PT 90208 A	10-11-1989
WO 9962908 A	09-12-1999	AU 4231299 A	20-12-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5355	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 35/04	
C 0 7 D 471/04	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 D 491/048	C 0 7 D 471/04	1 0 7 E
C 0 7 D 498/04	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 513/04	C 0 7 D 498/04	1 0 5
	C 0 7 D 513/04	3 4 3
- (81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,SD,SL,SZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CU,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW
- (74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
- (74)代理人 100117053
弁理士 相馬 貴昌
- (72)発明者 アレンドセン, デイビッド・エル
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、イースト・オースチン・アベニュー・4 3 1
- (72)発明者 バーチア, プラミラ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、マルベリイ・ドライブ・1 6 0 2
- (72)発明者 ボイド, ステイブ・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 0、マンデライン、レイクビュー・ドライブ・4 1 0
- (72)発明者 コンドロスキー, ケビン・アール
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 2 0 2、エバンストン、オーク・アベニュー・1 1 1 2
- (72)発明者 フリーマン, ジェニファー・シー
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 0、グレイズレイク、ナンバー・3 0 3、カントリー・ドライブ・1 9 0 8
- (72)発明者 ガナワルダーナ, インドラニ・ダブリュ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、ノーディック・コート・6 2 2
- (72)発明者 ラーテイ, クレイグ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 8 5、ウオーキーガン、グランドビル・アベニュー・3 1 7 0
- (72)発明者 マツカーティ, キヤサリン・エム
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 4 6、ブルツクリン、ナンバー・1、フリーマン・ストリート・2 3 1
- (72)発明者 モート, ニコラス・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 8 5、ウオーキーガン、ノース・アベニュー・7 2 1
- (72)発明者 パテル, メーナ・ブイ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 6 6 1、シカゴ、ナンバー・3 7 0 3、ウエスト・マディソン・ストリート・6 0 5、タワー・3
- (72)発明者 ステイガー, マイケル・エイ
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・5 3 2 2 1、グリーンフィールド、サウス・サートイファイフス

・ストリート・４９１９

(72)発明者 スチュワート, アンドリユー・オー

アメリカ合衆国、イリノイ・６００４８、リバティビル、ソーンベリー・レイン・１２８９

(72)発明者 スタウト, デイビッド・エム

アメリカ合衆国、イリノイ・６００４８、リバティビル、エルム・ドライブ・４１６

(72)発明者 チュー, コイートン

アメリカ合衆国、イリノイ・６００３０、ガーニー、アルマデン・レーン・１３９５

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC16 EE02 FF03 GG05 HH01 HH04

4C065 AA05 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ03 KK08 LL01 PP03

4C071 AA01 BB01 CC01 CC02 CC21 DD13 DD17 EE13 FF05 FF06

HH11 HH28 JJ01 JJ04 JJ05 JJ08 LL01

4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 CC16 EE03 EE13 FF07 GG07 HH02

HH07 HH08 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 CB27 GA07 GA09 GA10 GA12

MA04 MA52 MA55 NA14 ZA36 ZB07 ZB11 ZB26