

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為IRAK4抑制劑之噻吩并吡啶及苯并噻吩

【英文發明名稱】

THIENOPYRIDINES AND BENZOTHIOPHENES USEFUL AS
IRAK4 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於適用作激酶抑制劑，包括IRAK-4之調節之噻吩并吡啶及苯并噻吩化合物。本文提供噻吩并吡啶及苯并噻吩化合物、包含此類化合物之組合物及其使用方法。本發明進一步係關於含有至少一種根據本發明之化合物的醫藥組合物，其可用於治療與激酶調節相關之病況；及抑制哺乳動物中包括IRAK-4激酶之活性的方法。

【先前技術】

【0002】 鐸(Toll)/IL-1受體家族成員為發炎及宿主耐藥性之重要調節劑。鐸樣受體(Toll like receptor, TLR)家族識別衍生自傳染性生物體之分子模式，該等傳染性生物體包括細菌、真菌、寄生蟲及病毒(綜述於Kawai, T.等人，Nature Immunol., 11:373-384 (2010)中)。配位體與受體結合引發轉接分子二聚及募集至受體中稱為Toll/IL-1受體(TIR)域之保守細胞質基元。除了TLR3之外，所有TLR均募集轉接分子MyD88。IL-1受體家族亦含有細胞質TIR基元且在配位體結合時募集MyD88 (綜述於Sims, J.E.等人，Nature Rev. Immunol., 10:89-102 (2010)中)。

【0003】 絲胺酸/蘇胺酸激酶之IRAK家族之成員經由與MyD88之相互作用募集至受體中。該家族由四個成員組成。一些證據表明IRAK4經由

MyD88 依賴型 TLR 及 IL-1R 家族成員在啟動傳訊中起關鍵且非冗餘的作用。結構資料確定 IRAK4 與 MyD88 直接相互作用且隨後募集 IRAK1 或 IRAK2 至受體複合物以輔助下游傳訊 (Lin, S. 等人, *Nature*, 465:885-890 (2010))。IRAK4 直接磷酸化 IRAK1 來輔助下游向 E3 泛素連接酶 TRAF6 之傳訊, 其導致絲胺酸/蘇胺酸激酶 TAK1 之活化以及 NF κ B 路徑及 MAPK 級聯之後續活化 (Flannery, S. 等人, *Biochem. Pharmacol.*, 80:1981-1991 (2010))。一部分人類患者經鑑別為缺乏 IRAK4 表現 (Picard, C. 等人, *Science*, 299:2076-2079 (2003))。來自此等患者之細胞無法對除了 TLR3 之外之所有 TLR 促效劑以及 IL-1 家族之成員, 包括 IL-1 β 及 IL-18 起反應 (Ku, C. 等人, *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007))。小鼠中 IRAK4 之缺失引起 IL-1、IL-18 及除了 TLR3 之外之所有 TLR 依賴型反應之嚴重阻斷 (Suzuki, N. 等人, *Nature*, 416:750-754 (2002))。相比之下, IRAK1 (Thomas, J.A. 等人, *J. Immunol.*, 163:978-984 (1999); Swantek, J.L. 等人, *J. Immunol.*, 164:4301-4306 (2000)) 或 IRAK2 (Wan, Y. 等人, *J. Biol. Chem.*, 284:10367-10375 (2009)) 中之任一者之缺失引起傳訊之部分損失。此外, IRAK4 為已顯示其激酶活性為啟動傳訊所需之唯一的 IRAK 家族之成員。在鼠基因組中野生型 IRAK4 替換為激酶非活性突變體 (KDKI) 損害經由所有 MyD88 依賴型受體, 包括 IL-1、IL-18 及除了 TLR3 之外之所有 TLR 之傳訊 (Koziczak-Holbro, M. 等人, *J. Biol. Chem.*, 282:13552-13560 (2007); Kawagoe, T. 等人, *J. Exp. Med.*, 204:1013-1024 (2007); 及 Fraczek, J. 等人, *J. Biol. Chem.*, 283:31697-31705 (2008))。

【0004】 相比於野生型動物, IRAK4 KDKI 小鼠顯示在多發性硬化

(Staschke, K.A.等人, J. Immunol., 183:568-577 (2009))、類風濕性關節炎 (Koziczak-Holbro, M. 等人, Arthritis Rheum., 60:1661-1671 (2009))、動脈粥樣硬化(Kim, T.W.等人, J. Immunol., 186:2871-2880 (2011))及Rekhter, M.等人, Biochem. Biophys. Res. Comm., 367:642-648 (2008))及心肌梗塞(Maekawa, Y.等人, Circulation, 120:1401-1414 (2009))之鼠模型中疾病嚴重程度大大降低。如所描述, IRAK4抑制劑將阻斷所有MyD88依賴型傳訊。已顯示MyD88依賴型TLR促成以下各者之致病機制:多發性硬化、類風濕性關節炎、心血管疾病、代謝症候群、敗血症、全身性紅斑性狼瘡症、包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎之發炎性腸道疾病、自體免疫性眼色素層炎、哮喘、過敏、I型糖尿病及同種異體移植排斥反應(Keogh, B.等人, Trends Pharmacol. Sci., 32:435-442 (2011); Mann, D.L., Circ. Res., 108:1133-1145 (2011); Horton, C.G.等人, Mediators Inflamm., Article ID 498980 (2010), doi:10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R.等人, J. Heart Lung Transplant., 24:1721-1729 (2005); 及Cario, E., Inflamm. Bowel Dis., 16:1583-1597 (2010))。彌漫性大B細胞淋巴瘤中之致癌活性MyD88突變已鑑別為對IRAK4抑制敏感(Ngo, V.N.等人, Nature, 470:115-121 (2011))。全基因組定序亦鑑別與慢性淋巴白血相之MyD88中之突變,其表明IRAK4抑制劑亦可用於治療白血相(Puente, X.S.等人, Nature, 475:101-105 (2011))。

【0005】 除阻斷TLR傳訊之外, IRAK4抑制劑亦將阻斷藉由IL-1家族之成員之傳訊。已顯示IL-1之抵消在多種疾病中有效,該等疾病包括:痛風;痛風性關節炎;2型糖尿病;自體發炎性疾病,其包括隱熱蛋白相

關週期性症候群(Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, CAPS)、TNF 受體相關週期性症候群(TNF Receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS)、家族性地中海熱(Familial Mediterranean Fever, FMF)、成年人發作斯蒂爾病(adult onset stills)；全身發作幼年特發性關節炎；中風；移植物抗宿主病(Graft-versus-Host Disease, GVHD)；鬱積型多發性骨髓瘤；復發性心包炎；骨關節炎；肺氣腫(Dinarello, C.A., Eur. J. Immunol., 41:1203-1217 (2011)及Couillin, I.等人, J. Immunol., 183:8195-8202 (2009))。在阿茲海默症(Alzheimer's disease)之小鼠模型中，IL-1受體之阻斷改善認知缺陷，減輕tau病變且減少類澱粉- β 之寡聚形式(Kitazawa, M.等人, J. Immunol., 187:6539-6549 (2011))。亦已顯示IL-1係後天性免疫之關鍵聯繫，其驅動TH17效應T細胞子集分化(Chung, Y.等人, Immunity, 30:576-587 (2009))。因此，預測IRAK4抑制劑在TH17相關疾病(其包括多發性硬化、牛皮癬、發炎性腸道疾病、自體免疫性眼色素層炎及類風濕性關節炎)中具有功效(Wilke, C.M.等人, Trends Immunol., 32:603-661 (2011))。

【0006】 WO2013/106612、WO2013/106614、WO2013/106641、WO2014/074657及WO2014/074675揭示經取代之吡啶基化合物，其可作為激酶抑制劑，包括IRAK4之調節。

【0007】 考慮到可能得益於涉及調節蛋白激酶之治療的病況，顯然能夠調節諸如IRAK-4之蛋白激酶的新化合物及使用此等化合物之方法可為各種患者提供實質治療益處。

【0008】 本發明係關於一種新類別之經噻吩并吡啶及苯并噻吩取代之化合物，該等化合物經發現為包括IRAK-4之蛋白激酶之有效抑制劑。

此等化合物可提供作為藥物，該等藥物具有對其等藥性而言是重要的期望穩定性、生物可用性、治療指數及毒性值。

【發明內容】

【0009】 本發明提供式(I)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其適用作IRAK-4之抑制劑及適用於治療增生性疾病、過敏性疾病、自體免疫性疾病及發炎性疾病。

【0010】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

【0011】 本發明亦提供一種抑制IRAK-4之方法，其包含向需要此類治療之宿主投與治療有效量之本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

【0012】 本發明亦提供一種用於治療增生性、代謝、過敏性、自體免疫性及發炎性疾病之方法，其包含向需要此類治療之宿主投與治療有效量之本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

【0013】 一個實施例提供用於治療發炎性及自體免疫性疾病之方法，其中治療發炎性疾病甚至更佳。詳言之，發炎性及自體免疫性疾病包括但不限於克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物抗宿主疾病、同種異體移植排斥反應、慢性阻塞性肺病、格雷夫氏病(Graves' disease)、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、皮膚狼瘡、牛皮癬、隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)、TNF受體相關週期性症候群(TRAPS)、家族性地中海熱(familial Mediterranean fever, FMF)、成年

人發作斯蒂爾病、全身發作幼年特發性關節炎、多發性硬化、神經痛、痛風及痛風性關節炎。

【0014】 一個實施例提供一種用於治療痛風及痛風性關節炎之方法。

【0015】 一種替代性較佳實施例為一種用於治療代謝疾病，包括2型糖尿病及動脈粥樣硬化之方法。

【0016】 一個實施例提供一種用於治療癌症之方法，其包含向需要此類治療之宿主投與治療有效量之本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中之至少一者。

【0017】 本發明亦提供本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其係用於療法中。

【0018】 本發明亦提供本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於製造治療癌症之藥劑的用途。

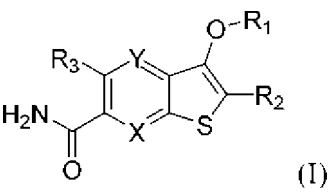
【0019】 本發明亦提供式(I)之化合物或醫藥組合物，其與使用該化合物或組合物之說明書一起在套組中。

【0020】 本發明亦提供製備本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之方法及中間體。

【0021】 本發明之此等及其他特徵將隨本發明之繼續而得以充分闡述。

【實施方式】

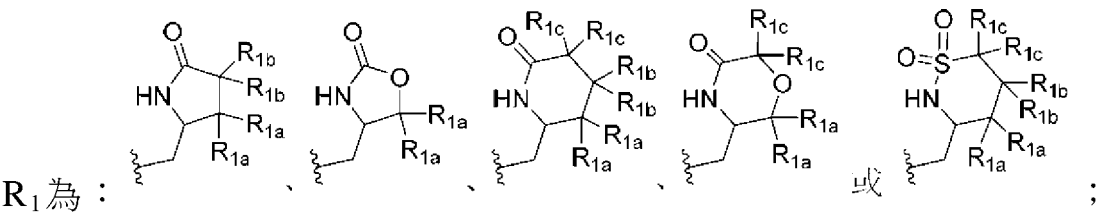
【0022】 本發明之第一態樣提供至少一種式(I)之化合物：



或其鹽或前藥，其中：

X為CR₄或N；

Y為CR₅或N；其限制條件為X及Y中僅一者為N；



各R_{1a}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基或C₃₋₆環烷基；或兩個R_{1a}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

各R_{1b}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基或C₃₋₆環烷基；或兩個R_{1b}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

各R_{1c}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基或C₃₋₆環烷基；或兩個R_{1c}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

R_{1a}及R_{1b}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員環烷基環；

R_{1b}及R_{1c}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員環烷基環；

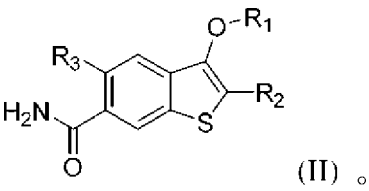
R₂為H、鹵基、C₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基；

R₃為C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄氟烷氧基或C₃₋₆環烷氧基；

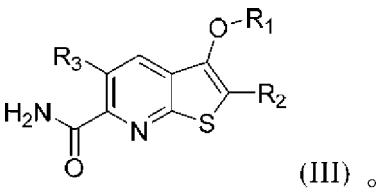
R₄為H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氟烷基或C₃₋₆環烷基；且

R₅為H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氟烷基或C₃₋₆環烷基。

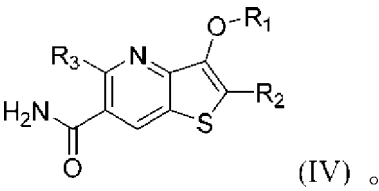
【0023】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中X為CR₄；Y為CR₅；且R₁、R₂、R₃、R₄及R₅在第一態樣中定義。此實施例之化合物具有式(II)之結構：



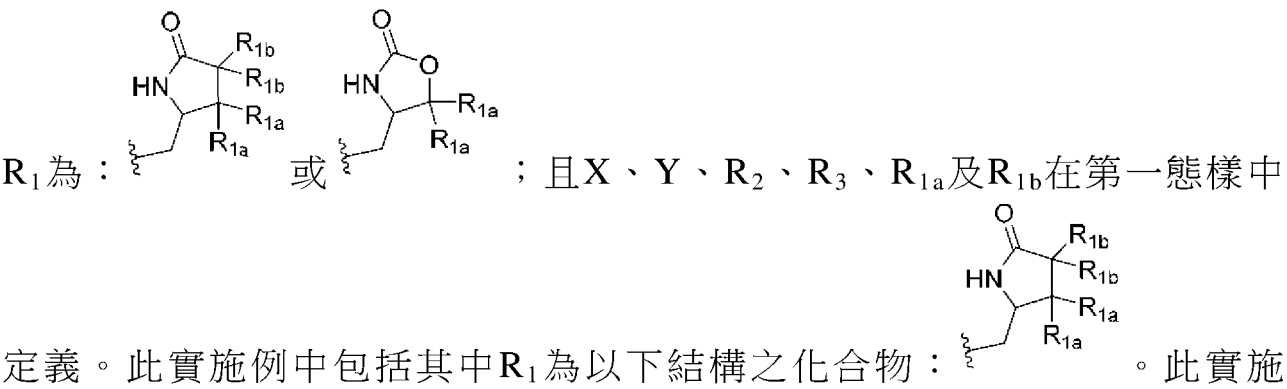
【0024】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中X為N；Y為CR₅；且R₁、R₂、R₃及R₅在第一態樣中定義。此實施例之化合物具有式(III)之結構：



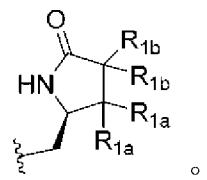
【0025】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中X為CR₄；Y為N；且R₁、R₂、R₃及R₄在第一態樣中定義。此實施例之化合物具有式(IV)之結構：



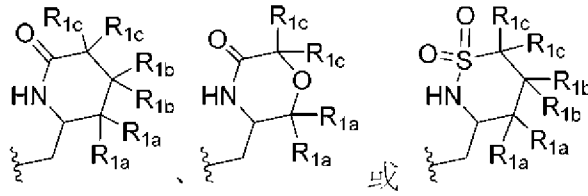
【0026】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中



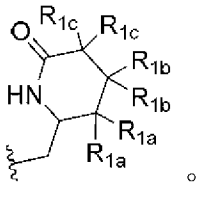
例中亦包括其中R₁為以下結構之化合物：



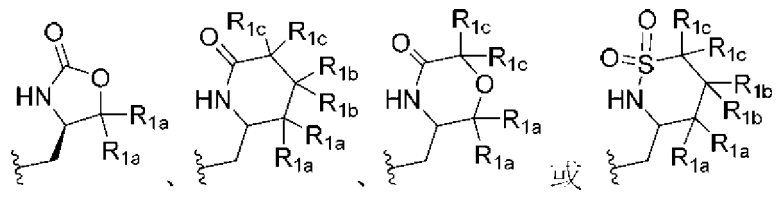
【0027】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中

R₁ 為：；且X、Y、R₂、R₃、R_{1a}、R_{1b}

及R_{1c}在第一態樣中定義。此實施例中包括其中R₁為以下結構之化合物：



【0028】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中

R₁ 為：；且X、Y、R_{1a}、

R_{1b}、R_{1c}、R₂、R₃、R₄及R₅在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中各R_{1a}獨立地為H或C₁₋₂烷基；各R_{1b}獨立地為H、F、-CH₃、-CHF₂或環丙基；且各R_{1c}為H。

【0029】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中各R_{1a}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基或C₃₋₆環烷基；且X、Y、R₁、R₂及R₃在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中各R_{1a}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂烷氧基、C₁₋₂氟烷氧基或C₃₋₆環烷基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中各R_{1a}獨立地為H或C₁₋₂烷基；及如下的化合物，其中一個R_{1a}為H且另一R_{1a}為-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟

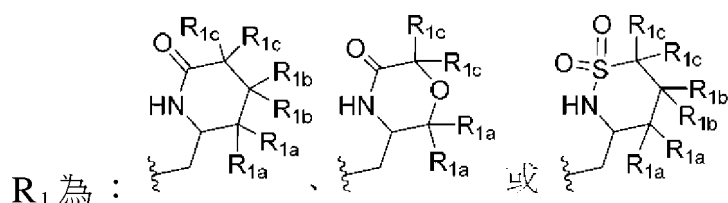
烷氧基或C₃₋₆環烷基。

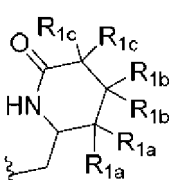
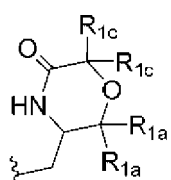
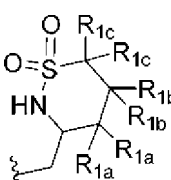
【0030】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中兩個R_{1a}連同其所連接之碳原子一起形成3至4員螺環烷基環；且X、Y、R₁、R₂及R₃在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中兩個R_{1a}連同其所連接之碳原子一起形成3員螺環烷基環。此實施例中亦包括如下的化合物，其中兩個R_{1a}連同其所連接之碳原子一起形成4員螺環烷基環。

【0031】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中各R_{1b}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基或C₃₋₆環烷基；且X、Y、R₁、R₂及R₃在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中各R_{1b}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂烷氧基、C₁₋₂氟烷氧基或C₃₋₆環烷基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中各R_{1b}獨立地為H、F、-CH₃、-CHF₂或環丙基；及如下的化合物，其中一個R_{1b}為H且另一R_{1b}為F、-CH₃、-CHF₂或環丙基。另外，此實施例中包括如下的化合物，其中各R_{1b}為H；各R_{1b}為F；及如下的化合物，其中各R_{1b}為-CH₃。

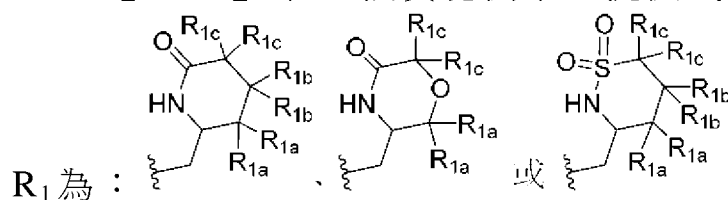
【0032】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中兩個R_{1b}連同其所連接之碳原子一起形成3至4員螺環烷基環；且X、Y、R₁、R₂及R₃在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中兩個R_{1b}連同其所連接之碳原子一起此實施例中包括如下的化合物，形成3員螺環烷基環。此實施例中亦包括如下的化合物，其中兩個R_{1b}連同其所連接之碳原子一起形成4員螺環烷基環。

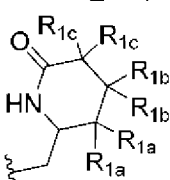
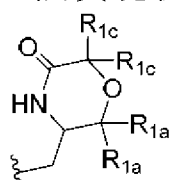
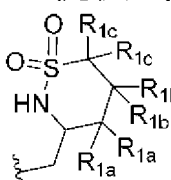
【0033】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中



R_1 為： 、 或 ；各 R_{1c} 獨立地為 H、-OH、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷基；且 X、Y、 R_2 及 R_3 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中各 R_{1c} 獨立地為 H、-OH、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中各 R_{1c} 獨立地為 H 或 C_{1-2} 烷基；及如下的化合物，其中各 R_{1c} 為 H。

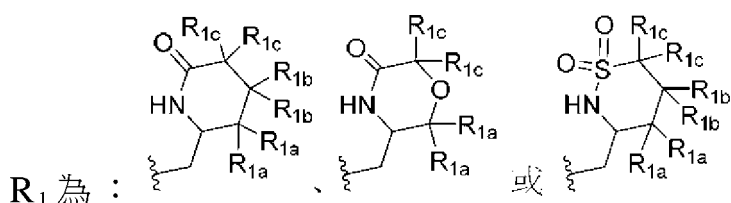
【0034】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中



R_1 為： 、 或 ；兩個 R_{1c} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 至 4 員螺環烷基環；且 X、Y、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_2 及 R_3 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中兩個 R_{1c} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 員螺環烷基環。此實施例中亦包括如下的化合物，其中兩個 R_{1c} 連同其所連接之碳原子一起形成 4 員螺環烷基環。

【0035】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中 R_{1a} 及 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 至 4 員環烷基環；各 R_{1b} 獨立地為 H、OH、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷基；且 X、Y、 R_1 、 R_2 及 R_3 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中 R_{1a} 及 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 員環烷基環。另外，此實施例中包括如下的化合物，其中 R_{1a} 及 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起形成 4 員環烷基環。

【0036】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中



；各 R_{1a} 獨立地為H、OH、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷基； R_{1c} 及 R_{1c} 連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員環烷基環；且X、Y、 R_2 及 R_3 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中 R_{1b} 及 R_{1c} 連同其所連接之碳原子一起形成3員環烷基環。另外，此實施例中包括如下的化合物，其中 R_{1b} 及 R_{1c} 連同其所連接之碳原子一起形成4員環烷基環。

【0037】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中 R_3 為 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基；且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_4 及 R_5 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中 R_3 為 C_{1-3} 烷氧基及 C_{3-6} 環烷氧基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中 R_3 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 或 $-O$ (環丙基)。

【0038】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中X為 CR_4 ； R_4 為H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；且Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_5 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中 R_4 為H、F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中 R_4 為H、F、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ ；及如下的化合物，其中 R_4 為H。

【0039】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中Y為 CR_5 ； R_5 為H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；且Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中 R_5 為H、F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中 R_5 為H、F、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ ；及如下的化合物，其中 R_5 為

H。

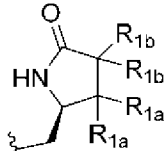
【0040】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中各 R_{1a} 獨立地為H、-OH、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷基；或兩個 R_{1a} 連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；各 R_{1b} 獨立地為H、-OH、F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷基；或兩個 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；各 R_{1c} 獨立地為H、F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；或兩個 R_{1c} 連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環； R_2 為H、F、Cl、 C_{1-2} 烷基或 C_{3-6} 環烷基； R_3 為 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基； R_4 為H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基； R_5 為H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；且X、Y及 R_1 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中X為CH。此實施例中亦包括如下的化合物，其中X為CH；且Y為N。

【0041】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中各 R_{1a} 獨立地為H或 C_{1-2} 烷基；各 R_{1b} 獨立地為H、F、-CH₃、-CHF₂或環丙基；或兩個 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起可形成3員螺環烷基環；各 R_{1c} 為H； R_2 為H或-CH₃； R_3 為-OCH₃、-OCH(CH₃)₂或-O(環丙基)； R_4 為H； R_5 為H；且X、Y及 R_1 在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中X為CH。此實施例中亦包括如下的化合物，其中X為CH；且Y為N。

【0042】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中各 R_{1a} 獨立地為H或 C_{1-2} 烷基；各 R_{1b} 獨立地為H、F、-CH₃、-CHF₂或環丙基；或兩個 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起形成3員螺環烷基環；且X、

Y、R₁、R₂、R₃、R₄及R₅在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中X為CH。此實施例中亦包括如下的化合物，其中X為CH；且Y為N。

【0043】 在一個實施例中，提供式(I)之化合物或其鹽或前藥，其中



X為CH；Y為N；R₁為：；且R_{1a}、R_{1b}、R₂、R₃、R₄、R₅在第一態樣中定義。此實施例中包括如下的化合物，其中R₄為H；且R₅為H。亦包括如下的化合物，其中一個R_{1a}為H且另一R_{1a}為H或C₁₋₂烷基。

【0044】 一個實施例提供式(I)之化合物或其鹽，其中該化合物選自：3-(((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(1)；3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(2)；(S)-5-甲氧基-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(3)；3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲醯胺(4)；(S)-5-甲氧基-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(5)；3-(((2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(6)；5-甲氧基-3-((5-側氧基嗎啉-3-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(7)；3-(((2S,3S,4R)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(8)；3-(((6S,7R)-7-乙基-4-側氧基-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(9)；3-(((2S,3R)-3-乙基-4,4-二甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(10)；3-(((2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并

[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(11)；3-(((2S,3R)-3-(二氟甲基)-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(12)；5-甲氧基-3-(((2S)-4-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(13-14)；3-(((2S)-4-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(15-16)；5-甲氧基-3-(((2S,3R)-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(17)；3-(((2S,3S,4R)-3-環丙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(18)；3-(((2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基-2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(19)；5-環丙氧基-3-(((2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(20)；3-(((2S,3S)-4,4-二氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(21)；3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基-2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(22)；3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-異丙氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(23)；5-環丙氧基-3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(24)；(S)-5-甲氧基-2-甲基-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(25)；3-(((4R,5S)-5-乙基-2-側氧基噁唑啉-4-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(26)；3-(((2S,3S,4R)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(27)；3-(((2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(28)；及3-(((2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲醯胺(29)。

【0045】 一個實施例提供其IRAK4 IC_{50} 值 $\leq 0.6 \mu M$ 之式(I)之化合物。

【0046】 一個實施例提供其IRAK4 IC_{50} 值 $\leq 0.1 \mu M$ 之式(I)之化合物。

【0047】 一個實施例提供其IRAK4 IC_{50} 值 $\leq 0.05 \mu M$ 之式(I)之化合物。

【0048】 一個實施例提供其IRAK4 IC_{50} 值 $\leq 0.025 \mu M$ 之式(I)之化合物。

【0049】 一個實施例提供其IRAK4 IC_{50} 值 $\leq 0.015 \mu M$ 之式(I)之化合物。

【0050】 一個實施例提供其IRAK4 IC_{50} 值 $\leq 0.01 \mu M$ 之式(I)之化合物。

【0051】

定義

一般熟習此項技術者在閱讀以下實施方式後可更容易地理解本發明之特性及優勢。應瞭解，為了清楚起見，在單獨實施例之內容背景中在上文及下文中所描述之本發明之某些特性亦可組合形成單個實施例。相反地，為簡潔起見，描述於單個實施例之內容背景中之本發明之各種特性亦可如此組合以形成其子組合。本文中標識為例示性或較佳的實施例意欲為說明性且非限制性的。

【0052】 除非本文中另外具體說明，否則以單數形式之指代亦可包括複數形式。舉例而言，「一(a/an)」可指一個(種)，或一或多個(種)。

【0053】 如本文所用，片語「化合物」係指至少一種化合物。舉例

而言，式(I)之化合物包括式(I)之化合物及兩種或更多種式(I)之化合物。

【0054】 除非另外規定，否則設想具有不飽和價數之任何雜原子具有足以使價數飽和之氫原子。

【0055】 本文所闡述之定義優先於以引用之方式併入本文中之任何專利、專利申請案及/或專利申請公開案中所闡述之定義。

【0056】 下文列舉用於描述本發明之各種術語之定義。在整個本說明書中無論該等術語單獨地或作為較大基團之一部分使用，此等定義皆適用於該等術語(除非在特定情況下另外加以限制)。

【0057】 在整個本說明書中，熟習此領域者可選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

【0058】 根據此項技術中所使用之慣例，



在本文之結構式中用於描繪作為部分或取代基與核心或主鏈結構之連接點的鍵。

【0059】 如本文中所使用，術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br及I。

【0060】 術語「氰基」係指基團-CN。

【0061】 術語「胺基」係指基團-NH₂。

【0062】 術語「側氧基」係指基團=O。

【0063】 如本文中所使用，術語「烷基」係指含有例如1至12個碳原子、1至6個碳原子及1至4個碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。烷基之實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)及戊基(例如正戊

基、異戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。當數字以下標形式出現在符號「C」之後時，下標更具體地定義特定基團可含有之碳原子數目。舉例而言，「C₁₋₆烷基」表示具有一至六個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。

【0064】 如本文所使用之術語「氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C₁₋₄氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之C₁、C₂、C₃及C₄烷基。氟烷基之代表性實例包括但不限於-CF₃及-CH₂CF₃。

【0065】 如本文中所使用，術語「環烷基」係指藉由自飽和環碳原子移除一個氫原子而衍生自非芳族單環或多環烴分子之基團。環烷基之代表性實例包括但不限於環丙基、環戊基及環己基。當數字以下標形式出現在符號「C」之後時，下標更具體地定義特定環烷基可含有之碳原子數目。舉例而言，「C₃₋₆環烷基」表示具有三至六個碳原子之環烷基。

【0066】 如本文中所使用，術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之烷基，例如，甲氧基(-OCH₃)。舉例而言，「C₁₋₃烷氧基」表示具有一至三個碳原子之烷氧基。

【0067】 術語「氟烷氧基」及「-O(氟烷基)」代表如上文所定義之經由氧鍵(-O-)連接之氟烷基。舉例而言，「C₁₋₄氟烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃及C₄氟烷氧基。

【0068】 術語「螺環烷基」係指藉由環烷基環中與分子部分共享之碳原子連接至分子部分之碳環基環。

【0069】 片語「醫藥學上可接受之」在本文中用於指彼等化合物、材料、組合物及/或劑型，其在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及

動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比率相匹配。

【0070】 式(I)之化合物可提供為非晶形固體或結晶固體。可採用凍乾提供呈非晶形固體狀之式(I)之化合物。

【0071】 應進一步理解，式(I)之化合物之溶劑合物(例如水合物)亦在本發明之範疇內。術語「溶劑合物」意指式(I)之化合物與一或多個溶劑分子(無論有機還是無機)之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。在某些情況下，溶劑合物將能夠分離，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物。例示性溶劑合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、異丙醇合物、乙腈溶劑合物及乙酸乙酯溶劑合物。溶合之方法為此項技術中已知的。

【0072】 前藥之各種形式為此項技術中熟知的且描述於以下中：

a)The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth等人，第31章, (Academic Press, 1996)；

b)Design of Prodrugs, 由H. Bundgaard編著, (Elsevier, 1985)；

c)A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson及H. Bundgaard編 第5章, 第113 - 191頁 (Harwood Academic Publishers, 1991)；及

d)Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa及Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

【0073】 此外，式(I)之化合物在其製備後可經分離及純化以獲得含有按重量計之量等於或大於99%之式(I)之化合物（「基本上純淨」）之組合物，其隨後如本文中所描述地使用或調配。本文中亦涵蓋此類「基本上純

淨」式(I)之化合物作為本發明之一部分。

【0074】「穩定化合物」及「穩定結構」意指足夠穩固能經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑的化合物。本發明意欲體現穩定化合物。

【0075】「治療有效量」意欲包括有效用作IRAK4之抑制劑；或有效治療或預防自體免疫性及/或發炎性疾病狀態，諸如多發性硬化及類風濕性關節炎；或有效治療癌症之本發明之化合物單獨的量或所主張之化合物之組合的量或與其他活性成分組合之本發明之化合物的量。

【0076】如本文中所使用，「治療(treating)」或「治療(treatment)」涵蓋治療哺乳動物，尤其人類之疾病狀態，且其包括：(a)預防哺乳動物出現該疾病狀態，尤其在此類哺乳動物傾向於患上該疾病狀態但尚未診斷為患有該疾病狀態時；(b)抑制該疾病狀態，亦即遏制其發展；及/或(c)緩解該疾病狀態，亦即使得疾病狀態消退。

【0077】本發明化合物意欲包括本發明化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之彼等原子。作為一般實例但非限制性，氫之同位素包括氘(D)及氚(T)。碳之同位素包括¹³C及¹⁴C。經同位素標記之本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文中所描述之方法的方法，使用適當的經同位素標記之試劑代替在其他情況下使用的未經標記之試劑來製備。舉例而言，甲基(-CH₃)亦包括氘化甲基，諸如-CD₃。

【0078】

效用

本發明之化合物調節激酶活性，包括調節IRAK-4。可藉由本發明之

化合物調節之其他類型之激酶活性包括但不限於Pelle/IRAK家族及其突變體。

【0079】 相應地，式(I)之化合物可用於治療與激酶活性之調節，且尤其IRAK-4活性之選擇性抑制或IRAK及其他Pelle家族激酶之抑制相關的病況。此類病況包括其中細胞因子含量由於胞內傳訊而調節之TLR/IL-1家族受體相關疾病。而且，式(I)之化合物對IRAK-4活性具有有利選擇性，較佳具有至少20倍至超過1,000倍之選擇性。

【0080】 如本文所使用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」涵蓋治療哺乳動物，尤其人類之疾病狀態，且其包括：(a)預防或延遲哺乳動物出現該疾病狀態，尤其在此類哺乳動物傾向於患上該疾病狀態但尚未診斷為患有該疾病狀態時；(b)抑制該疾病狀態，亦即遏制其發展；及/或(c)達成症狀或疾病狀態之完全或部分減少，及/或緩解、改善、減輕或治癒疾病或病症及/或其症狀。

【0081】 考慮到式(I)之化合物作為IRAK-4選擇性抑制劑之活性，其可用於治療TLR/IL-1家族受體相關疾病，但不限於發炎疾病，例如克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物抗宿主疾病、同種異體移植排斥反應、慢性阻塞性肺病；自體免疫性疾病，例如格雷夫氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、牛皮癬；自體發炎性疾病，包括CAPS、TRAPS、FMF、成年人發作斯蒂爾病、全身發作幼年特發性關節炎、痛風、痛風性關節炎；代謝疾病，包括2型糖尿病、動脈粥樣硬化、心肌梗塞；破壞性骨骼病症，諸如骨骼再吸收疾病、骨關節炎、骨質疏鬆、多發性骨髓瘤相關骨骼病症；增生性病症，諸如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病；血管生成病症，諸如包括實體腫瘤、眼部血管再生及嬰兒血管

瘤之血管生成病症；感染性疾病，諸如敗血症、敗血性休克及志賀桿菌病(Shigellosis)；神經退化性疾病，諸如阿茲海默症、帕金森症(Parkinson's disease)、大腦缺血或由外傷性損傷引起之神經退化性疾病；腫瘤及病毒性疾病，分別諸如轉移性黑素瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性骨髓瘤及HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS。

【0082】更特定而言，可用本發明化合物治療之特定病況或疾病包括但不限於胰臟炎(急性或慢性)、哮喘、過敏、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、絲球體腎炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏病、自體免疫性胃炎、糖尿病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性嗜中性球減少症、血小板減少、異位性皮炎、慢性活性肝炎、重症肌無力、多發性硬化、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、牛皮癬、移植物抗宿主疾病、由內毒素誘發之發炎反應、肺結核、動脈粥樣硬化、肌肉退化、惡病體質、牛皮癬性關節炎、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、痛風、創傷性關節炎、風疹性關節炎、急性滑膜炎、胰臟 β -細胞疾病；特徵為大規模嗜中性球浸潤之疾病；類風濕性脊椎炎、痛風性關節炎及其他關節炎病況、大腦瘧疾、慢性肺部發炎性疾病、矽肺病、肺部類肉瘤病、骨骼再吸收疾病、同種異體移植排斥反應、由感染引起之發熱及肌痛、繼發於感染之惡病體質、癥痕瘤形成、疤痕組織形成、潰瘍性結腸炎、發熱、流感、骨質疏鬆、骨關節炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑素瘤、卡堡氏肉瘤、多發性骨髓瘤、敗血症、敗血性休克及志賀桿菌病；阿茲海默症、帕金森症、大腦缺血或由外傷性損傷引起之神經退化性疾病；血管生成病症，包括實體腫瘤、眼血管再生及嬰兒血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染

(包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎)、HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS、ARC或惡性病及疱疹；中風、心肌缺血、中風心臟病發作之缺血、器官低氧、血管增生、心肌及腎再灌注損傷、血栓、心肥大、凝血酶誘發之血小板凝集、內毒素血症及/或中毒性休克症候群、與前列腺素內過氧化酶合成酶-2相關之病況及尋常天疱瘡。較佳治療方法為其中病況選自克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、同種異體移植排斥反應、類風濕性關節炎、牛皮癬、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及尋常天疱瘡的方法。或者較佳治療方法為其中病況選自缺血再灌注損傷，包括由中風產生之大腦缺血再灌注損傷及由心肌梗塞產生之心臟缺血再灌注損傷的治療方法。另一較佳治療方法為其中病況係多發性骨髓瘤的治療方法。

【0083】 在一個實施例中，式(I)之化合物可用於治療癌症，包括瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia，WM)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma，DLBCL)、慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia，CLL)、皮膚彌漫性大B細胞淋巴瘤及原發性CNS淋巴瘤。

【0084】 此外，本發明之激酶抑制劑抑制諸如前列腺素內過氧化物合成酶-2 (prostaglandin endoperoxide synthase-2，PGHS-2)(亦稱為環加氧酶-2 (cyclooxygenase-2，COX-2)、IL-1、IL-6、IL-18、趨化介素之誘導性促炎性蛋白之表現。相應地，其他IRAK-4相關病況包括水腫、鎮痛、發熱及疼痛，諸如神經肌肉疼痛、頭痛、由癌症引起之疼痛、牙痛及關節炎疼痛。本發明化合物亦可用於治療獸病毒感染，諸如慢病毒感染，包括但不限於馬感染性貧血病毒；或反轉錄病毒感染，包括貓免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒及犬免疫缺陷病毒。

【0085】 當本文使用術語「IRAK-4相關病況」或「IRAK-4相關疾病或病症」時，各意欲涵蓋上文所標識之所有病況(如同詳細重複一般)以及受IRAK-4激酶活性影響之任何其他病況。

【0086】 本發明因此提供用於治療此類病況之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之至少一種式(I)之化合物或其鹽。「治療有效量」意欲包括當單獨或組合投與時有效抑制IRAK-4及/或治療疾病之本發明化合物之量。

【0087】 治療IRAK-4激酶相關病況之方法可包含單獨或彼此組合及/或與可用於治療此類病況之其他適合治療劑組合投與式(I)之化合物。相應地，「治療有效量」亦意欲包括有效抑制IRAK-4及/或治療與IRAK-4相關之疾病之所主張化合物之組合的量。

【0088】 例示性此類其他治療劑包括皮質類固醇、咯利普蘭(rolipram)、鈣磷酸蛋白、遏制細胞介素之抗炎藥(cytokine-suppressive anti-inflammatory drug, CSAID)、介白素-10、糖皮質激素、水楊酸鹽、氧化氮及其他免疫抑制劑；核易位抑制劑，諸如去氧斯匹胍素(deoxyspergualin, DSG)；非類固醇抗炎藥(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)，諸如布洛芬(ibuprofen)、塞內昔布(celecoxib)及羅非考昔(rofecoxib)；類固醇，諸如潑尼松(prednisone)或地塞米松(dexamethasone)；抗病毒劑，諸如阿巴卡韋(abacavir)；抗增生劑，諸如甲胺喋呤、來氟米特(leflunomide)、FK506(他克莫司(tacrolimus)、PROGRAF®)；抗瘧疾藥，諸如羥基氯奎(hydroxychloroquine)；細胞毒性藥物，諸如硫唑嘌呤及環磷醯胺；TNF- α 抑制劑，諸如替尼達普(tenidap)、抗TNF抗體或可溶性TNF受體及雷帕

黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus)或RAPAMUNE®)或其衍生物。

【0089】 當與本發明之化合物組合使用時，以上其他治療劑可例如以Physicians' Desk Reference (PDR)中所指示之或如一般熟習此項技術者以其他方式測定之彼等量使用。在本發明之方法中，此類其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。本發明亦提供能夠治療IRAK-4激酶相關病況，包括如上文所描述之TLR及IL-1家族受體介導之疾病的醫藥組合物。

【0090】 本發明組合物可含有如上文所描述之其他治療劑，且可例如根據諸如醫藥調配之技術中所熟知之技術藉由使用習知固體或液體媒劑或稀釋劑以及適合於所需投與模式之一類醫藥添加劑(例如賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、調味劑等)調配。

【0091】 相應地，本發明另外包括包含一或多種式(I)之化合物及醫藥學上可接受之載劑的組合物。

【0092】 「醫藥學上可接受之載劑」係指用於將生物活性劑遞送至動物，尤其哺乳動物之技術中普遍接受之介質。醫藥學上可接受之載劑根據一般熟習此項技術者之權限內的多個因素調配。此等因素包括但不限於所調配之活性劑之類型及性質；待投與含藥劑之組合物的個體；組合物之預期投與途徑；及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質，以及各種固體及半固體劑型。此類載劑可包括除活性劑之外的許多不同成分及添加劑，此類額外成分出於一般熟習此項技術者所熟知之多種原因包括在調配物中，例如穩定活性劑、黏合劑等。適合的醫藥學上可接受之載劑之描述及其選擇所涉及之因素見於多個容易獲得之來源中，諸如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版(1985)，其以全文引用之方式併入本文中。

【0093】 根據式(I)之化合物可藉由適合於待治療病況之任何手段投與，其可視定點治療之需要或待遞送之式(I)之化合物之量而定。

【0094】 本發明內亦包涵包含式(I)之化合物及一或多種醫藥學上可接受之無毒載劑及/或稀釋劑及/或佐劑(在本文中統稱為「載劑」材料)及(必要時)其他活性成分之一類醫藥組合物。式(I)之化合物可藉由任何適合途徑投與，較佳呈適於此類途徑之醫藥組合物形式且呈預期治療有效之劑量。本發明之化合物及組合物可例如以含有習知醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物形式經口、經黏膜或非經腸，包括血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、肌內及胸骨內投與。舉例而言，醫藥載劑可含有甘露糖醇或乳糖與微晶纖維素之混合物。混合物可含有額外組分，諸如潤滑劑，例如硬脂酸鎂；及崩解劑，諸如交聯聚維酮(crospovidone)。載劑混合物可填充至明膠膠囊中或壓縮為錠劑。醫藥組合物可例如以口服劑型或輸注形式投與。

【0095】 對於經口投與，醫藥組合物可呈例如錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較佳以含有特定量之活性成分之劑量單位之形式製備。舉例而言，醫藥組合物可以包含約0.1至1000 mg，較佳約0.25至250 mg，且更佳約0.5至100 mg範圍內之量之活性成分的錠劑或膠囊形式提供。用於人類或其他哺乳動物之適合日劑量可能視患者之病況及其他因素而廣泛變化，但可使用常規方法確定。

【0096】 本文中涵蓋之任何醫藥組合物均可例如經由任何可接受且適合的口服製劑經口遞送。例示性口服製劑包括但不限於，例如，錠劑、糖衣錠、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散散劑或粒劑、乳液、硬及軟膠囊、液體膠囊、糖漿及酏劑。意欲經口投與之醫藥組合物可根據此項技

術中已知之用於製造意欲經口投與之醫藥組合物的任何方法製備。為了提供醫藥學上適口的製劑，根據本發明之醫藥組合物可含有至少一種選自以下之試劑：甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑。

【0097】 錠劑可例如藉由將至少一種式(I)之化合物與至少一種適用於製造錠劑之無毒醫藥學上可接受之賦形劑摻合來製備。例示性賦形劑包括但不限於，例如，惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，諸如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠、聚乙烯-吡咯啉酮及阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。另外，錠劑可為未包覆包衣或藉由已知技術包覆包衣以掩蔽口味不佳藥物之不良味道，或延遲活性成分在胃腸道中之崩解及吸收，從而使活性成分之作用持續較長時間。例示性水溶性味道掩蔽材料包括但不限於羥丙基-甲基纖維素及羥丙基-纖維素。例示性延時材料包括但不限於乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

【0098】 硬明膠膠囊可例如藉由將至少一種式(I)之化合物與至少一種惰性固體稀釋劑，諸如碳酸鈣、磷酸鈣及高嶺土混合來製備。

【0099】 軟明膠膠囊可例如藉由將至少一種式(I)之化合物與至少一種水溶性載劑，諸如聚乙二醇；及至少一種油介質，諸如花生油、液體石蠟及橄欖油混合來製備。

【0100】 水性懸浮液可例如藉由將至少一種式(I)之化合物與適用於製造水性懸浮液之至少一種賦形劑摻合來製備。適用於製造水性懸浮液之例示性賦形劑包括但不限於例如懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、褐藻酸鈉、褐藻酸、聚乙烯-吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂，例如卵磷脂；環氧烷

與脂肪酸之縮合產物，諸如聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，諸如十七仲乙基-氧基十六醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之偏酯之縮合產物，諸如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種調味劑；及/或至少一種甜味劑，包括但不限於，例如，蔗糖、糖精及阿斯巴甜糖。

【0101】 油性懸浮液可例如藉由將至少一種式(I)之化合物懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油及椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中來製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如蜂蠟；硬石蠟；及鯨蠟醇。為了提供適口的油性懸浮液，可向油性懸浮液中添加上文已描述之甜味劑中之至少一者及/或至少一種調味劑。油性懸浮液可另外含有至少一種防腐劑，包括但不限於，例如，抗氧化劑，諸如丁基化羥基大茴香醚及 α -生育酚。

【0102】 可分散散劑及粒劑可例如藉由將至少一種式(I)之化合物與至少一種分散劑及/或濕潤劑、至少一種懸浮劑及/或至少一種防腐劑摻合來製備。適合的分散劑、濕潤劑及懸浮劑如上文已描述。例示性防腐劑包括但不限於，例如，抗氧化劑，例如抗壞血酸。此外，可分散散劑及粒劑亦可含有至少一種賦形劑，包括但不限於，例如，甜味劑、調味劑及著色劑。

【0103】 至少一種式(I)之化合物之乳液由此可例如製備成水包油乳液。包含式(I)之化合物之乳液之油相可以已知方式由已知成分構成。油相可由(但不限於)例如以下各者提供：植物油，諸如橄欖油及花生油；礦

物油，諸如液體石蠟；及其混合物。儘管該相可僅包含乳化劑，但其亦可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪與油之混合物。適合的乳化劑包括但不限於，例如，天然存在之磷脂，例如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；及偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。較佳地，包括親水性乳化劑以及充當穩定劑之親脂性乳化劑。較佳亦包括油與脂肪。總之，在存在或不存在穩定劑之情況下乳化劑構成所謂乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起構成所謂乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、調味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。適合用於本發明之調配物中之乳化劑及乳液穩定劑包括吐溫60 (Tween 60)、Span 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、單獨或含蠟之二硬脂酸甘油酯或此項技術中所熟知之其他材料。

【0104】 式(I)之化合物亦可例如經由任何醫藥學上可接受且適合的可注射形式靜脈內、皮下及/或肌內遞送。例示性可注射形式包括但不限於，例如，包含可接受之媒劑及溶劑的無菌水溶液，諸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液；無菌水包油微乳液；及水性或油性懸浮液。

【0105】 用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等張無菌注射溶液或懸浮液形式。此等溶液及懸浮液可由無菌散劑或粒劑，使用所提及之用於經口投與之調配物之載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來製備。化合物可溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、黃耆膠及/或各種緩衝液中。其他佐劑及投藥模式在醫藥技術中廣泛熟知。活

性成分亦可藉由以具有適合載劑(包括生理鹽水、右旋糖或水)或具有環糊精(亦即Captisol)、共溶劑增溶(亦即丙二醇)或膠束增溶(亦即吐溫80)之組合物形式注射來投與。

【0106】 無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌非揮發性油常規地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和非揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0107】 無菌可注射水包油微乳液可例如藉由以下製備：1)在油相中，諸如大豆油與卵磷脂之混合物中，溶解至少一種式(I)之化合物；2)將含有油相之式(I)與水及甘油混合物組合；及3)加工該組合以形成微乳液。

【0108】 無菌水性或油性懸浮液可根據此項技術中已知之方法製備。舉例而言，無菌水性溶液或懸浮液可用非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑(諸如1,3-丁二醇)製備；且無菌油性懸浮液可用可接受之無菌無毒溶劑或懸浮介質(諸如無菌非揮發性油(例如合成單甘油酯或二甘油酯)及脂肪酸(諸如油酸))製備。

【0109】 可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SED DS)，諸如d- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯；用於醫藥劑型中之界面活性劑，諸如吐溫、聚乙氧基化蓖麻油(諸如CREMOPHOR界面活性劑(BASF))或其他類似聚合遞送基質；血清蛋白質，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山

梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解液，諸如魚精蛋白硫酸鹽；磷酸氫二鈉；磷酸氫鉀；氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精)或經化學改質之衍生物(諸如 α -羥烷基環糊精，包括2-羥丙基-環糊精及3-羥丙基-環糊精)或其他溶解的衍生物亦可有利地用於增強本文所描述之式之化合物的遞送。

【0110】 本發明之醫藥學活性化合物可根據藥劑學之習知方法加工以產生用於向包括人類及其他哺乳動物之患者投與的藥劑。醫藥組合物可經歷諸如滅菌之習知醫藥操作及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、緩衝液等。另外錠劑及丸劑可製備為具有腸溶衣的。此類組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0111】 所投與之化合物之量及使用本發明之化合物及/或組合物治療疾病病況之給藥方案視多種因素而定，該等因素包括個體之年齡、體重、性別、醫學病況；疾病類型；疾病嚴重程度；投藥途徑及頻率；及所採用之特定化合物。因此，給藥方案可廣泛變化，但可使用標準方法常規地確定。約0.001至100毫克/公斤體重，較佳約0.0025毫克/公斤體重與約50毫克/公斤體重之間且最佳約0.005毫克/公斤體重至10毫克/公斤體重之間之日劑量可為適當的。日劑量可以每天一至四次劑量投與。其他給藥時程包括每週一次劑量及每兩天一次劑量循環。

【0112】 出於治療目的，本發明之活性化合物通常與適合於指定投與途徑之一或多種佐劑組合。若經口投與，則可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、

氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯樹膠、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮及/或聚乙烯醇摻合且隨後製錠或囊封以便方便投與。此類膠囊或錠劑可含有如可以於羥丙基甲基纖維素中之活性化合物之分散體形式提供的控制釋放調配物。

【0113】 本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)之化合物及視情況，選自任何醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之其他試劑。本發明之替代組合物包含本文中所描述之式(I)之化合物或其前藥及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0114】 本發明亦涵蓋一種製品。如本文中所使用，製品意欲包括但不限於套組及套裝。本發明之製品包含：(a)第一容器；(b)位於該第一容器內之醫藥組合物，其中該組合物包含：第一治療劑，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式；及(c)闡述醫藥組合物可用於治療心血管病症、多尿症及/或尿鈉排泄之藥品說明書。在另一實施例中，藥品說明書闡述醫藥組合物可與治療心血管病症、多尿症及/或尿鈉排泄之第二治療劑組合使用(如上文所定義)。製品可另外包含：(d)第二容器，其中組分(a)及(b)位於第二容器中，且組分(c)位於第二容器內或外。位於第一及第二容器內意謂對應的容器將物品固持於其邊界內。

【0115】 第一容器為用於固持醫藥組合物之收容器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶子、罐、小瓶、燒瓶、注射器、試管(例如用於乳膏製劑)或用以製備、固持、儲存或分配醫藥產品之任何其他容器。

【0116】 第二容器為用於固持第一容器及視情況，藥品說明書的容器。第二容器之實例包括但不限於盒(例如卡紙板或塑膠)、板條箱、紙

盒、袋(例如紙袋或塑膠袋)、小袋及大袋。藥品說明書可經由膠帶、膠、短纖維或另一附著方法物理附著於第一容器之外部，或其可置於第二容器內部而不藉助於任何物理方式附著於第一容器。替代地，藥品說明書位於第二容器之外部上。當位於第二容器之外部上時，藥品說明書較佳經膠帶、膠、短纖維或另一附著方法物理附著。替代地，其可與第二容器外部相鄰或接觸但不物理附著。

【0117】 藥品說明書為敘述與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊的標識、標籤、標記或其他書寫紙片。所述資訊通常將由控管出售製品之地區的監管機構(例如美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration))決定。較佳地，藥品說明書具體敘述醫藥組合物已審批通過之適應症。藥品說明書可由個人可讀取其中或其上所含之資訊之任何材料製成。較佳地，藥品說明書為所需資訊已形成於上(例如印刷或塗覆)之可印刷材料(例如紙、塑膠、卡紙板、箔、背膠紙或塑膠)。

【0118】

製備方法

本發明之化合物可以熟習有機合成技術者所熟知之多種方式製備。本發明化合物可使用下述方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式合成。較佳方法包括但不限於下文所描述之方法。

【0119】 此部分中描述之反應及技術在適於所用試劑及材料之溶劑中進行且適合於所進行之轉化。另外，在以下所描述之合成方法的描述中，應理解所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均經選擇為熟習此項技術者容易識別之該

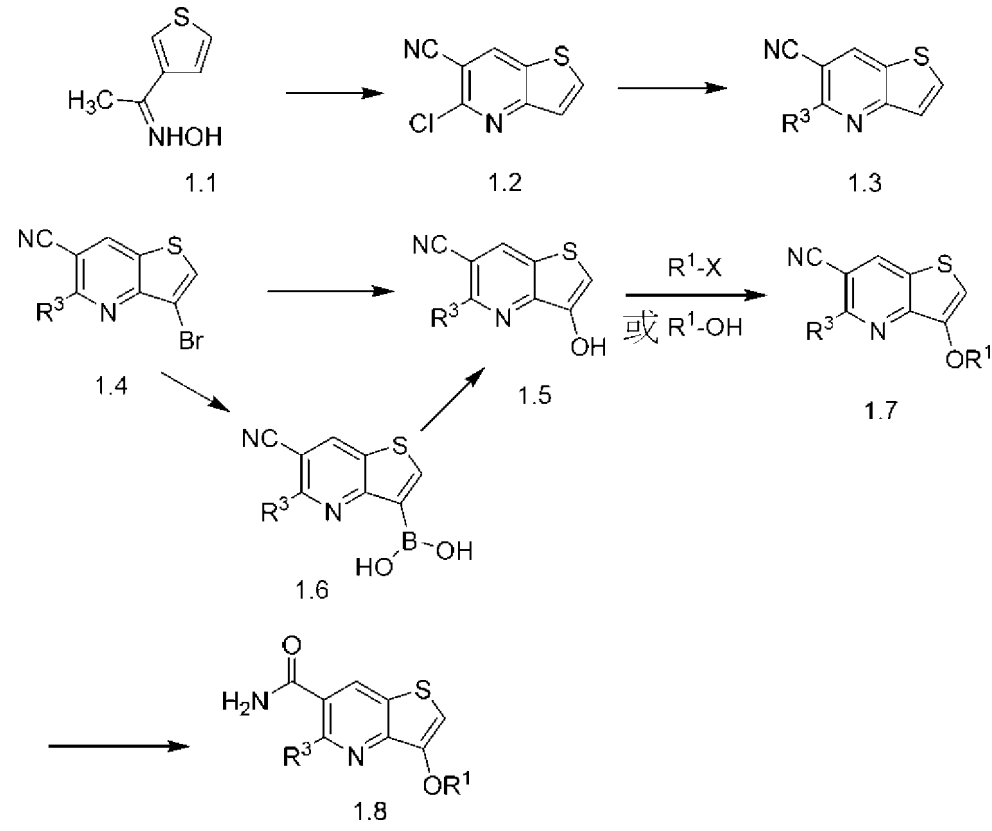
反應之標準條件。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各個部分上所存在之官能基須與所提出之試劑及反應相容。對與反應條件相容之取代基的此等限制對於熟習此項技術者而言將顯而易知，且於是須使用替代方法。有時需要作出判斷以修改合成步驟順序或選擇一種特定方法流程而非另一種，從而獲得本發明之所需化合物。亦將認識到，在本領域中在任何合成途徑之規劃中，另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護本發明所描述之化合物中存在之反應性官能基的保護基。一種向經培訓之醫生描述多種替代方案之權威說明為Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley and Sons (1999))。

【0120】 式(I)之化合物可根據以下方案中所概述之方法製備。在流程1中，噻吩并吡啶中間體1.2可由肟1.1製備，如US2010/298334中所描述。在諸如甲醇之溶劑中用各種醇鹽(諸如甲醇鈉)處理中間體1.2可得到對應的烷氧基中間體1.3 (例如 $R^3=OCH_3$)。在1.3之3-位置引入鹵基(諸如溴)得到1.4，其可藉由在溶劑(諸如DMF)中用N-溴丁二醯亞胺處理實現。經由在溶劑(諸如二噁烷)中在Rock Phos PD G3及碳酸鉀存在下直接用水處理1.4，1.4之溴基可由羥基置換，得到1.5。替代地，1.5可分2步驟自1.4經由對應的硼酸1.6製備。在溶劑(諸如二噁烷)中在 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 化合物及乙酸鉀存在下用雙頻哪醇根基二硼處理1.4得到1.6，其可經由在溶劑(諸如THF及水)中在鹼(諸如鈉或碳酸鉀)存在下用過氧化氫處理轉化為1.5。

【0121】 羥基化合物1.5與涵蓋式I之化合物之R基團之中間體之偶合可藉由在RX處之親核取代反應進行，其中X為甲苯磺酸根、甲磺酸根或鹵離子，諸如氯離子或溴離子。替代地，1.5可經由光延(Mitsunobu)反

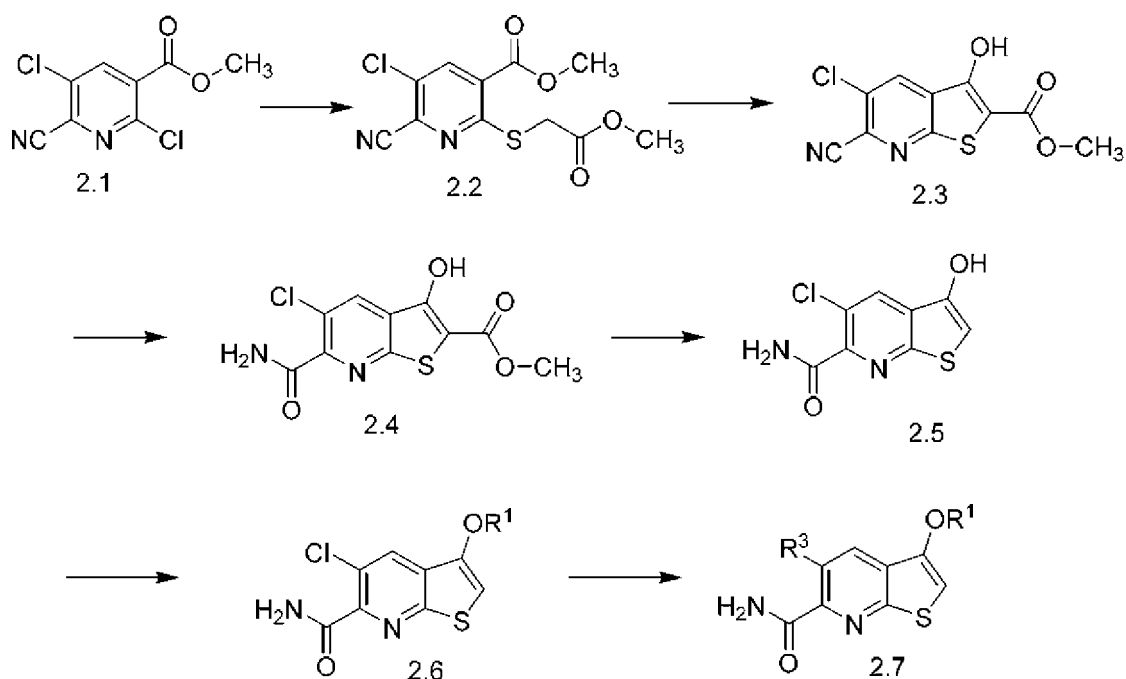
應直接與醇ROH偶合，得到1.7。在溶劑(諸如DMSO)中用碳酸鉀及過氧化氫處理1.7得到式I之化合物。

流程1



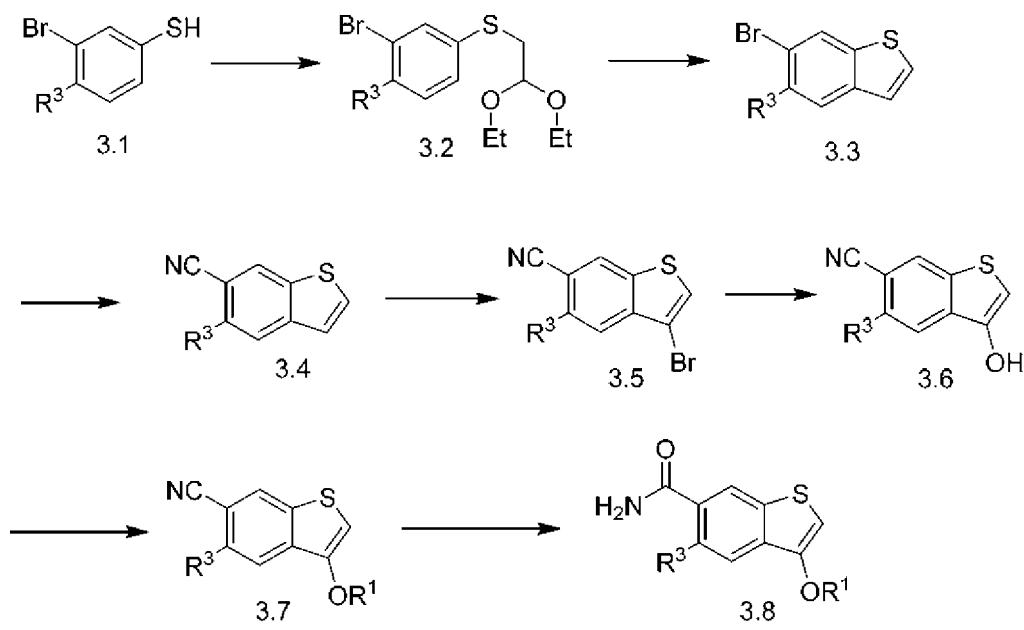
【0122】 某些式I之化合物可如流程2中所概述地製備。在溶劑(諸如THF)中在鹼(諸如LiHMDS)存在下用巯基乙酸之酯取代化合物2.1之2位置之氯基得到中間體2.2。2.2向2.3之轉化可藉由在甲苯中用鹼(諸如DBU)處理來實現。腓2.3之水解得到一級醯胺2.4，其可藉由用酸(諸如濃硫酸)處理實現。化合物2.4可藉由在約80℃下在DMSO中用第三丁醇鉀處理轉化為2.5。2.5與如針對流程1所描述之R¹OH或R¹X之偶合可提供式2.6之化合物。化合物2.6可藉由氯基之親核取代轉化為2.7以得到通式I之化合物。

流程2



【0123】 某些式I之化合物可如流程3中所概述地製備。在溶劑(諸如DMF)中在鹼(諸如碳酸鉀)存在下用溴乙醛二乙醇縮乙醛烷基化硫醇3.1得到3.2，其可經由在溶劑(諸如氯苯)中在多磷酸存在下加熱來轉化為苯并噻吩3.3。反應可生成3.3與對應的區位異構產物之混合物。3.3之溴基向氰基之轉化以生成3.4可藉由在溶劑(諸如DMF)中在四氯化鈦(palladium tetrakis)存在下用氰化鋅處理來實現。腈3.4可經由針對流程1所描述之工序轉化為相應的式I之化合物。

流程3



【0124】

實例

本發明之化合物及本發明之化合物之製備中所使用之中間體可使用以下實例中所展示之程序及相關程序製備。此等實例中所使用之方法及條件及在此等實例中製備之實際化合物並不意欲為限制性的，但意欲展示可如何製備本發明之化合物。當不藉由本文所描述之程序製備時，此等實例中所使用之起始材料及試劑通常為可商購的或在化學文獻中報導或可藉由使用化學文獻中所描述之程序製備。在以下實例中進一步定義本發明。應理解僅作為說明而提供該等實例。依據以上論述及實例，熟習此項技術者可確定本發明之基本特徵，且在不背離其精神及範疇之情況下，可進行各種改變及修改以使本發明適於各種用途及條件。因此，本發明不受下文所闡述之說明性實例限制，而是由其隨附申請專利範圍界定。

【0125】 在所給出之實例中，短語「乾燥且濃縮」一般係指在有機溶劑中經硫酸鈉或硫酸鎂對溶液進行乾燥，接著自濾液過濾及移除溶劑（一般減壓及在適合於材料穩定性之溫度下）。使用Isco中壓層析裝置（Teledyne Corporation），利用預裝填之矽膠濾筒，用指定溶劑或溶劑混

合物溶離進行管柱層析。使用大小適於待分離材料之量逆相管柱(Waters Sunfire C₁₈、Waters XBridge C₁₈、PHENOMENEX® Axia C₁₈、YMC S5 ODS或其類似管柱)，通常用亦含有0.05%或0.1%三氟乙酸或10 mM乙酸銨之遞增濃度之甲醇或乙腈/水梯度溶離，在適合於管柱大小及待實現之分離之溶離速率下進行製備型高效液相層析(high performance liquid chromatography，HPLC)。使用 ChemDraw Ultra, 9.0.5 版 (CambridgeSoft)確定化學名稱。使用以下縮寫：

【0126】

縮寫

aq.	水溶液
brine	飽和氯化鈉水溶液
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DPPF	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
h	小時
HPLC	高效液相層析
LC/MS	液相層析-質譜

LiHMDS	雙(三甲基矽基)胺基鋰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NBS	N-溴丁二醯亞胺
PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯 甲烷之錯合物
PPA	多磷酸
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

【0127】

HPLC及LC/MS方法：

方法A：Waters Acquity UPLC BEH C18管柱(2.1×50 mm)，5:95之各具有10 mM乙酸銨之MeCN-水至95:5之各具有10 mM乙酸銨之MeCN-水梯度以0.8 mL/min歷時1分鐘，隨後保持0.5分鐘，管柱溫度50℃。

【0128】 方法B：Waters Acquity UPLC BEH C18管柱(2.1×50 mm)，2:98:0.1 MeCN-水-TFA至98:2:0.1 MeCN-水-TFA梯度以0.8 mL/min歷時1分鐘，隨後保持0.5分鐘，管柱溫度50℃。

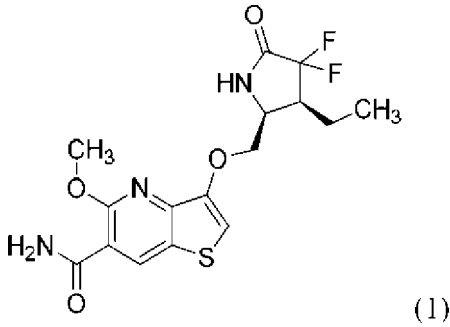
【0129】 方法C：Waters Acquity UPLC BEH C18管柱(2.1×50 mm)，5:95:0.1 MeCN-水-TFA至95:5:0.1 MeCN-水-TFA梯度以1 mL/min歷時3分鐘，隨後保持0.75分鐘，管柱溫度50℃。

【0130】

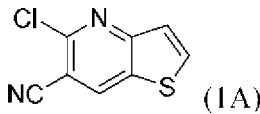
實例1

3-(((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩

并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺



中間體1A：5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈



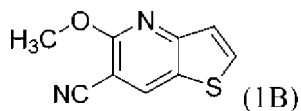
向1-(噻吩-3-基)乙酮(25 g，198 mmol)於乙醇(450 mL)及水(150 mL)中之溶液中添加脛胺鹽酸鹽(27.5 g，396 mmol)，接著添加乙酸鈉(32.5 g，396 mmol)。混合物輕緩地回流4小時且使其降至室溫。隨後添加冰冷水(200 mL)且將混合物在4℃下儲存隔夜。藉由過濾收集沈澱物得到呈白色固體狀之(Z)-1-(噻吩-3-基)乙酮肟(26.5 g，產率95%)。

【0131】 在7至10℃下將POCl₃ (46.5 mL，0.499 mol)逐滴添加至經攪拌的(Z)-1-(噻吩-3-基)乙酮肟(7.06 g，0.05 mol)於醚(0.3 L)中之溶液中(PCT國際申請案(PCT Int. Appl.) 2010 13565)。將混合物在7至10℃下攪拌2小時，接著逐滴添加DMF (12 mL，0.155 mol)。將反應混合物加熱至蒸餾出大部分之醚，直至內部溫度逐漸達到110℃。將混合物在110℃下再加熱1小時。隨後在約110℃下小心地以小份添加脛胺鹽酸鹽(6.95 g，0.100 mol)且將混合物在110℃下再攪拌20分鐘時間。使混合物冷卻至室溫。

【0132】 將混合物緩慢傾倒至經攪拌的冰與水之混合物中。藉由過濾分離沈澱之棕色固體。重複反應使得總共消耗27 g (Z)-1-(噻吩-3-基)乙酮肟，得到5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(13.5 g)。

【0133】

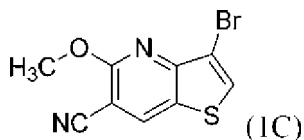
中間體1B：5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈



將5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(1.71 g, 8.79 mmol)與甲醇鈉(於MeOH中25%)(2.130 mL, 9.31 mmol)於MeOH (35 mL)中之懸浮液在55℃下攪拌5.5小時。濃縮混合物，用EtOAc稀釋，用水洗滌(2次)，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗材料使用己烷研磨，得到呈棕色固體狀之5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(1.56 g, 產率93%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.5, 0.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H)。

【0134】

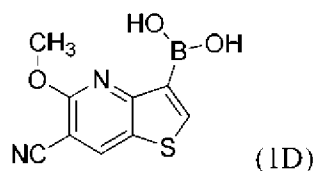
中間體1C：3-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈



將5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(3.15 g, 16.56 mmol)與NBS (3.54 g, 19.87 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液在60℃下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫，接著添加水(20 mL)。藉由過濾收集沈澱之固體產物，用水洗滌且用MeOH研磨，得到呈白色固體狀之3-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(3.14 g, 產率71%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.21 (s, 3H)。

【0135】

中間體1D：(6-氰基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)硼酸

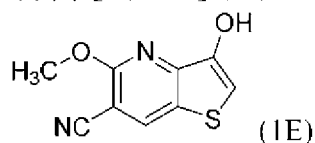


將4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼噻)(49.3 g, 194 mmol)、3-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(47.5 g, 177 mmol)、乙酸鉀(34.6 g, 353 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(11.53 g, 14.12 mmol)於THF (700 mL)中之混合物用氮氣淨化約10分鐘且在60℃下攪拌隔夜。LC/MS分析顯示反應不完全(殘餘約20%起始材料)。添加額外鈀催化劑(2 g)且將反應混合物在70℃(浴溫)下攪拌5小時。

【0136】 將混合物冷卻至15℃，接著添加N-乙醯基-L-半胱胺酸之水溶液(約10%)(約300 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時。藉由過濾分離在此期間沈澱之棕色固體，得到粗(6-氰基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)硼酸(40 g, 粗產率97%)(棕色固體)。LC/MS (方法A) t_R 0.7 min, m/z 235 [M+H]⁺。

【0137】

中間體1E：3-羥基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈

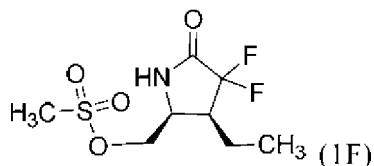


向碳酸鈉(3.12 g, 29.5 mmol)於水(200 mL)中之溶液中添加(6-氰基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)硼酸(2.3 g, 9.83 mmol)於THF (500 mL)中之溶液。在室溫下，同時攪拌下，向所得清澈反應混合物添加35%過氧化氫(2.87 g, 29.5 mmol)。藉由使用起始材料之分子離子及所需產物以LC/MS監測反應混合物(在兩個獨立LC/MS系統中，起始材料及所需產物顯示相同滯留時間)。

【0138】 在室溫下攪拌約1小時之後，將反應混合物用EtOAc稀釋。用半飽和硫代硫酸鈉(2次)及鹽水(1次)依序洗滌有機層。所有水層均用EtOAc反萃取。將合併之有機相乾燥(MgSO₄)且濃縮，得到粗產物。將粗產物進行急驟層析(矽膠/DCM:MeOH 100:0至90:10梯度)，得到3-羥基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(1.55 g，產率76%)。LC/MS (方法A) t_R 0.7 min, m/z 207 [M+H]⁺。

【0139】

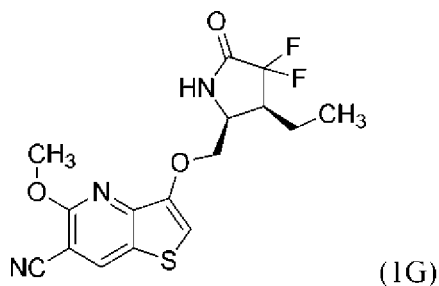
中間體 1F：甲磺酸((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲酯



在-10℃下，向經攪拌之(4S,5S)-4-乙基-3,3-二氟-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(110 mg，0.614 mmol)(參見參考WO 2015/150995)於THF (0.1 mL)及DCM (0.3 mL)中之溶液中依序添加甲磺醯氯(52.6 μL，0.675 mmol)及TEA (111 μL，0.798 mmol)，攪拌5分鐘且使其升溫至0℃。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。將有機相乾燥(MgSO₄)且濃縮，得到粗產物。將粗產物進行急驟層析(矽膠/EtOAc-MeOH 100:0至90:10梯度，可輕易地溶離)，得到呈無色膠狀之甲磺酸((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲酯(150 mg，產率95%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.08 (br s, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.17-3.92 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

【0140】

中間體 1G：3-(((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈



將甲烷磺酸((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲酯(150 mg, 0.583 mmol)、3-羥基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(110 mg, 0.533 mmol)之混合物吸收在THF (3 mL)中且濃縮至乾燥。將殘餘物及無水碳酸鉀(348 mg, 1.067 mmol)吸收在DMF (3 mL)中且在90℃下加熱10分鐘。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和碳酸氫鈉洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗產物進行急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到呈白色固體狀之3-(((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(170 mg, 產率87%)。LC/MS (方法A) t_R 0.88 min, m/z 368 [M+H]⁺。

【0141】

實例1：

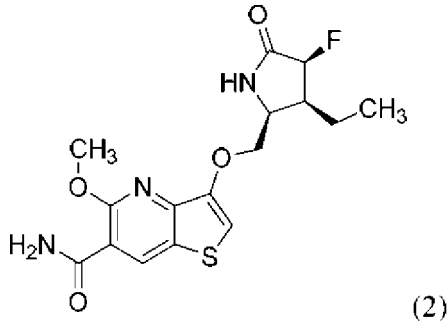
向經攪拌之3-(((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(170 mg, 0.463 mmol)與碳酸鉀(192 mg, 1.388 mmol)於DMSO (3 mL)中之混合物中添加過氧化氫(35%, 135 mg, 1.388 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和碳酸氫鈉洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗產物進行製備型HPLC (ODS管柱/水-MeOH-TFA 90:10:0.05至10:90:0.05梯度)，得到白色固體。將固體材料溶解於DCM及幾滴MeOH中且用飽和NaHCO₃

洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)且濃縮，得到產物，將其由MeOH再結晶得到呈白色固體狀之3-(((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(82 mg，產率46%)(濃縮母液得到40 mg不太純淨批料)。LC/MS (方法A) t_R 0.72 min, m/z 386 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄ + CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.31 (dd, J=8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 5H), 2.92-2.56 (m, 1H), 1.96-1.51 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

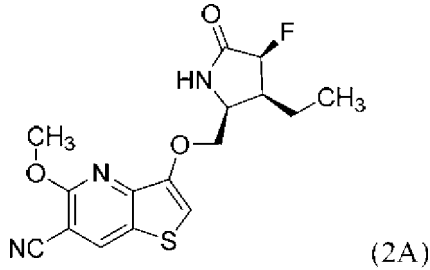
【0142】

實例2

3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺



中間體2A：3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈



在-10℃下向經攪拌之(3S,4S,5S)-4-乙基-3-氟-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮(279 mg，1.731 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中依序添加甲磺醯氯(148 μL，1.904 mmol)及TEA (314 μL，2.250 mmol)，攪拌5分鐘且隨後

使其升溫至0℃。反應混合物用DCM稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。將有機相乾燥(MgSO₄)且濃縮，得到粗產物。

【0143】 將粗產物及3-羥基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(321 mg, 1.558 mmol)吸收在DMF (5 mL)中，接著添加碳酸銨(1128 mg, 3.46 mmol)。將混合物在60℃下攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和碳酸氫鈉洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗產物進行急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(200 mg, 產率33%)。LC/MS (方法B) t_R 0.86 min, m/z 350 [M+H]⁺。

【0144】

實例2：3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺

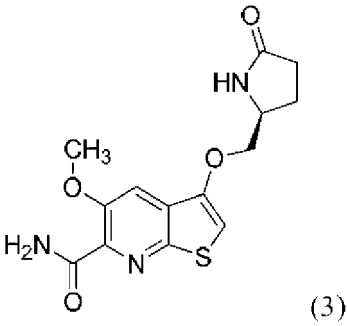
向經攪拌之3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲腈(200 mg, 0.572 mmol)與碳酸鉀(237 mg, 1.717 mmol)於DMSO (3 mL)中之混合物中添加過氧化氫(35%, 167 mg, 1.717 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和碳酸氫鈉洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。藉由製備型HPLC (ODS管柱/水-MeOH-TFA 90:10:0.1至10:90:0.1梯度)純化粗產物，得到白色固體。將固體材料溶解於DCM+幾滴MeOH中且用飽和NaHCO₃洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)且濃縮，得到產物，將其用MeOH研磨，得到呈白色固體狀之3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(125 mg, 產率58%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H),

7.24 (s, 1H), 4.84 (dd, J=53.1, 5.6 Hz, 1H, 與水峰重疊), 4.54-4.29 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 5H), 2.76-2.49 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.3 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-d₄) δ -200.62 (s, 1F)。LC/MS (方法B) t_R 0.7 min, m/z 368 [M+H]⁺。

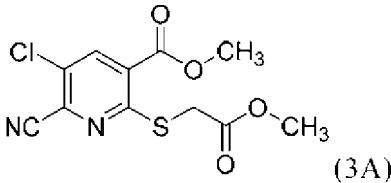
【0145】

實例3

(S)-5-甲氧基-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



中間體3A：5-氯-6-氰基-2-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)硫基)菸鹼酸甲酯



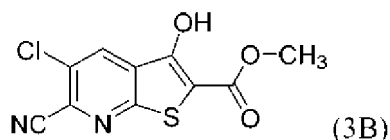
2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯(0.495 g)由2,5-二氯菸鹼酸酯製備，如PCT國際申請案(PCT Intl Appl.) 2011130342中所描述。

【0146】 在0℃下向2-巰基乙酸甲酯(0.12 mL, 1.29 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加LiHMDS (於THF中1 M)(1.35 mL, 1.35 mmol)，且攪拌5分鐘。隨後，添加2,5-二氯-6-氰基菸鹼酸甲酯(0.297 g, 1.29 mmol)於THF (5 mL)中之溶液且在0℃下攪拌30分鐘。將反應混合物升溫至室溫。用水淬滅反應物。用EtOAc稀釋混合物。將有機相用飽和NH₄Cl洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗產物使用急驟層析(矽膠/己烷/乙酸乙酯

100:0至0:100梯度)純化，得到呈黃色固體狀之5-氯-6-氰基-2-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)硫基)菸鹼酸甲酯(0.258 g，產率66.7%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.36 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

【0147】

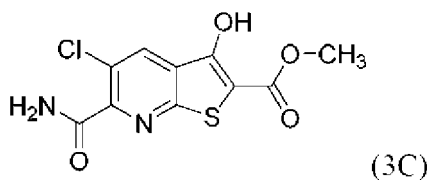
中間體3B：5-氯-6-氰基-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯



將5-氯-6-氰基-2-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)硫基)菸鹼酸甲酯(0.258 g，0.86 mmol)與DBU (0.142 mL，0.94 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。添加HCl (1 N)且攪拌5分鐘。將混合物用EtOAc萃取，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗產物使用急驟層析(矽膠/己烷-乙酸乙酯100:0至0:100梯度)純化，得到呈橙色固體狀之5-氯-6-氰基-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯(0.181 g，產率79%)。LC MS (方法A) t_R 0.72, m/z 267 [M-H]。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。

【0148】

中間體3C：6-胺甲醯基-5-氯-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

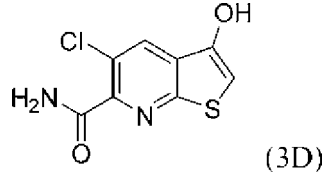


將5-氯-6-氰基-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯(0.602 g，2.24 mmol)於硫酸(3 mL，56.3 mmol)中之溶液在60℃下攪拌2小時，冷卻至0℃，接著添加1N HCl。藉由過濾收集所得沈澱固體且用水洗滌，得到呈棕色固體狀之6-胺甲醯基-5-氯-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

(0.625 g, 產率97%)。LC/MS (方法B) t_R 0.69, m/z 287 $[M-H]^+$ 。

【0149】

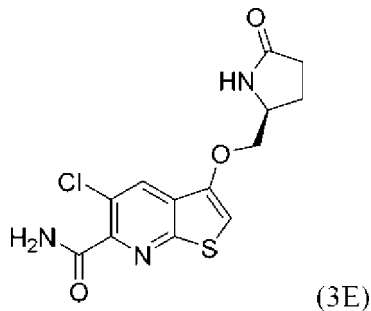
中間體3D：5-氯-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



在室溫下向經攪拌之第三丁醇鉀(2.446 g, 21.8 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加6-胺甲醯基-5-氯-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯(0.625 g, 2.18 mmol)。在室溫下30分鐘後，將反應混合物在80℃下加熱2.5小時(BMCL 22 (2012) 5031-5034)。將混合物用EtOAc稀釋，用1N HCl、水洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗產物溶解於吡啶(10 mL)中且在80℃下攪拌15分鐘。將混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用1N HCl、水洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗材料使用急驟層析(矽膠/己烷-乙酸乙酯-甲醇100:0:0至0:90:10梯度)純化，得到呈棕色固體狀之5-氯-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(0.369 g, 產率74%)。LC/MS (方法B) t_R 0.54, m/z 229 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 6.66 (s, 1H)。

【0150】

中間體3E：(S)-5-氯-3-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



將5-氯-3-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(0.1 g, 0.44 mmol)、4-甲基苯磺酸(S)-(5-側氧基吡咯啉-2-基)甲基酯(0.118 g, 0.44 mmol)及碳酸鉍(0.285 g, 0.88 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在65℃下攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫且過濾。粗材料使用製備型HPLC (Phen. Luna Axia C18 5 μ ; 30 $\times$ 100 mm管柱; 在220 nm下偵測; 流動速率40 mL/min; 連續梯度0% B至100% B歷時10分鐘, 在100% B下保持2分鐘, 其中A=10:90:0.1 MeOH-H₂O-TFA且B=90:10:0.1 MeOH-H₂O-TFA)純化, 得到呈淺棕色固體狀之(S)-5-氯-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(21 mg, 產率14%)。LC/MS (方法B) t_R 0.58, m/z 326 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.10 (s, 1H), 4.22 (dd, J=9.0, 3.4 Hz, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 2.37-2.12 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H)。

【0151】

實例3：

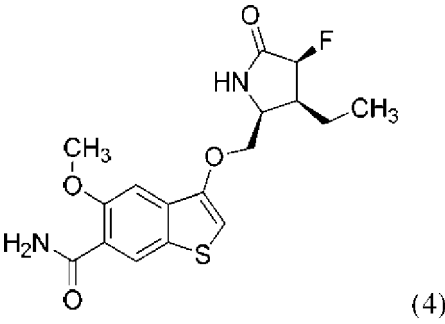
將(S)-5-氯-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(12 mg, 0.04 mmol)、碘化銅(I)(0.702 mg, 3.68 μ mol)及甲醇鈉(於MeOH中25%)(0.13 mL, 0.55 mmol)之溶液在65℃下攪拌1小時, 冷卻至室溫且隨後過濾。將粗產物使用製備型HPLC (Phen. Luna Axia C18 5 μ ; 21.2 $\times$ 100 mm管柱; 在220 nm下偵測; 流動速率=40 mL/min; 連續梯度0% B至100% B歷時10分鐘+保持在100% B下2分鐘, 其中A=10:90:0.1 MeOH-H₂O-TFA且B=90:10:0.1 MeOH-H₂O-TFA)純化, 得到呈黃色固體狀之(S)-5-甲氧基-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并

[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(4.1 mg，產率33.3%)。LC/MS (方法A) t_R 0.48, m/z 322 $[M+H]^+$ 。

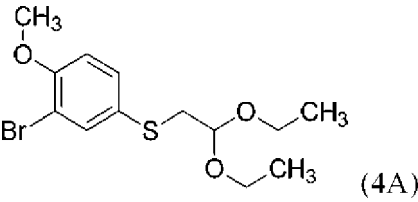
【0152】

實例4

3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲醯胺



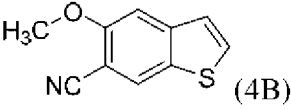
中間體4A：6-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩



將3-溴-4-甲氧基硫酚(1.08 g，4.93 mmol)、2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.001 g，5.08 mmol)及 K_2CO_3 (0.783 g，5.67 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在110℃下攪拌7小時。使混合物降至室溫，用DCM稀釋且用10% LiCl洗滌。隨後將有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到(3-溴-4-甲氧基苯基)(2,2-二乙氧基乙基)硫烷(1.6 g，4.77 mmol，產率97%)。

【0153】

中間體4B：5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈



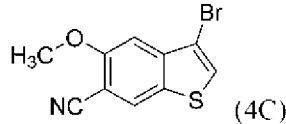
在120℃下向經預加熱之經攪拌之氯苯(8 mL)與PPA (0.534 mL，

4.93 mmol)之混合物中添加(3-溴-4-甲氧苯基)(2,2-二乙氧基乙基)硫烷(1.6 g, 4.77 mmol)於氯苯(2 mL)中之溶液。將混合物在120℃下攪拌6小時，使其冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，且用水洗滌。隨後將有機層濃縮，且將粗產物進行急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到兩種區位異構體之混合物(535 mg)。

【0154】 將以上混合物、氰化鋅(700 mg, 5.96 mmol)及四(三苯基膦)鈦(197 mg, 0.170 mmol)吸收在DMF (9 mL)中，用氮氣淨化且在120℃下攪拌3小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和NH₄Cl及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。將粗產物進行急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至30:70梯度)，得到兩種區位異構體之更純淨的混合物。將材料進行SFC (Cellulose-4 5μm管柱/CO₂-MeOH 85:15，在35℃下)，得到作為越快溶離異構體之5-甲氧基苯并[b]噻吩-4-甲腈及作為較慢溶離異構體之產物5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈(225 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.71-7.72(d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32-7.33 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0155】

中間體4C：3-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈

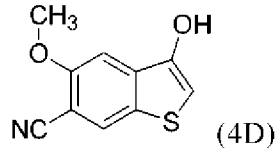


將5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈(225 mg, 1.189 mmol)與NBS (275 mg, 1.546 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在60℃下攪拌3小時，用DCM稀釋且用10% LiCl及鹽水依序洗滌。隨後將有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮，且將殘餘物用MeOH研磨，得到3-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈(245 mg，產率7%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.06 (s, 1H), 7.69 (s,

1H), 7.30 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 4H)。

【0156】

中間體4D：3-羥基-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈



向經攪拌之3-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈(242 mg, 0.903 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-22'-二(1,3,2-二氧硼啉)(248 mg, 0.975 mmol)及乙酸鉀(186 mg, 1.895 mmol)。將混合物用N₂淨化，隨後添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(73.7 mg, 0.090 mmol)。將混合物在60℃下攪拌24小時。將混合物用EtOAc稀釋，經由矽藻土過濾且濃縮濾液。將殘餘物在40℃下在THF (5 mL)中與巰基丙基鍵結二氧化矽一起攪拌24小時。經由矽藻土過濾混合物。隨後將濾液依序用於水(3 mL)中之碳酸氫鈉(379 mg, 4.51 mmol)及35%過氧化氫(0.138 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌45分鐘，用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。隨後將有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮，且將殘餘物進行急驟層析(矽膠/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)，得到3-羥基-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈(10 mg, 0.049 mmol, 產率5.4%)。

【0157】

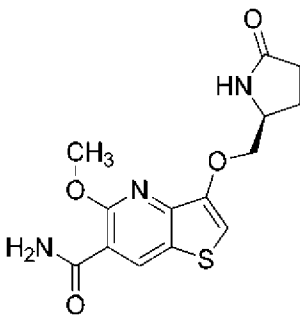
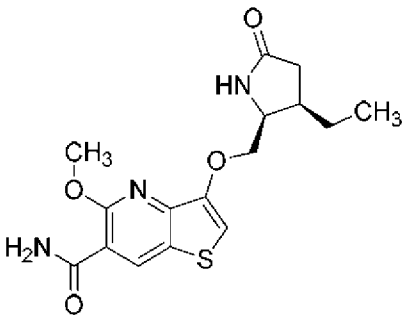
實例4：

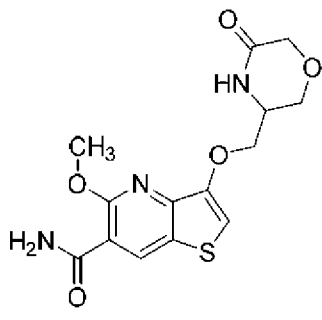
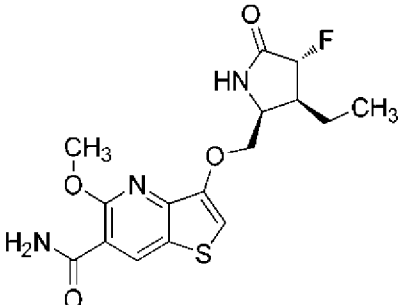
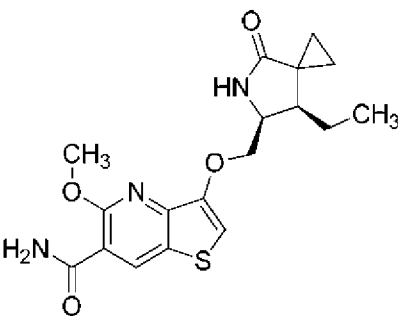
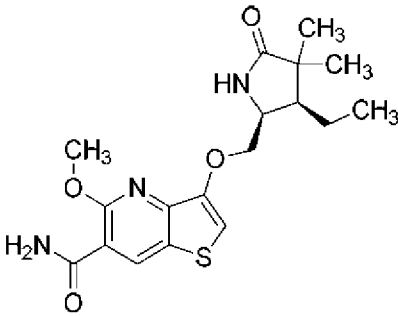
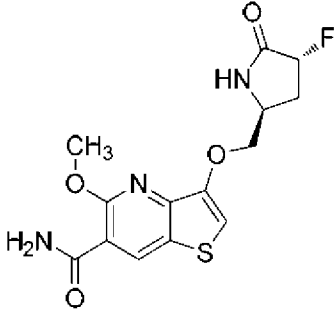
將4-甲基苯磺酸((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲基酯(24.43 mg, 0.077 mmol)、3-羥基-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲腈(15 mg, 0.073 mmol)及Cs₂CO₃ (50 mg, 0.153 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在60℃下攪拌5小時。將反應混合物用EtOAc稀釋且用10% LiCl洗

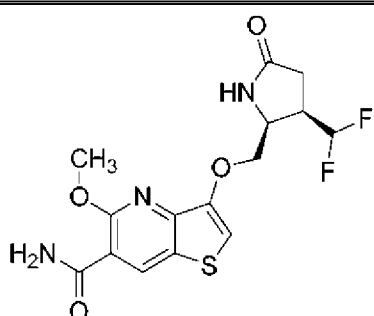
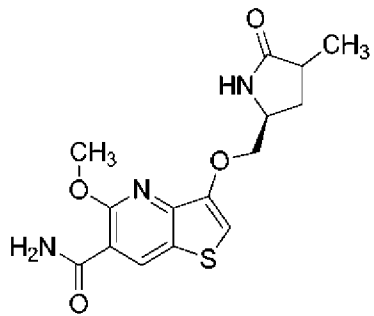
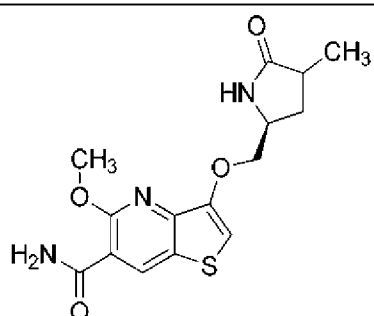
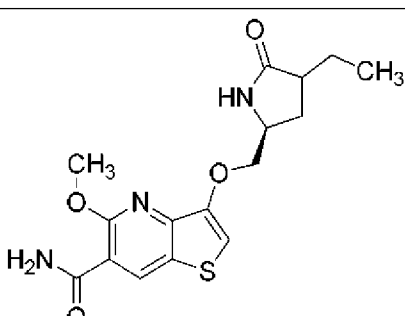
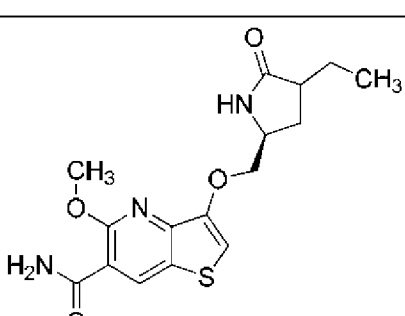
滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，且隨後濃縮。將殘餘物溶解在DMSO (1.5 mL)中。添加K₂CO₃ (25.3 mg，0.183 mmol)及35%過氧化氫(0.112 mL，1.096 mmol)。將混合物在48℃下攪拌12小時。過濾混合物且將濾液進行製備型HPLC (C18管柱/具有10 mM乙酸銨之水-乙腈90:10至10:90梯度)，得到3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲醯胺(4.2 mg)。LC/MS (方法C) t_R 1.19, m/z 367 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.87 (dd, J=53.4, 5.5 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.00 (br t, J=7.6 Hz, 3H)。

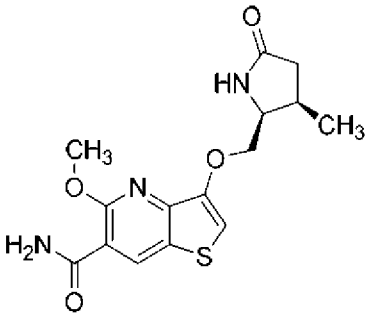
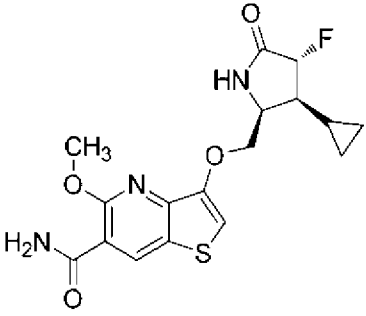
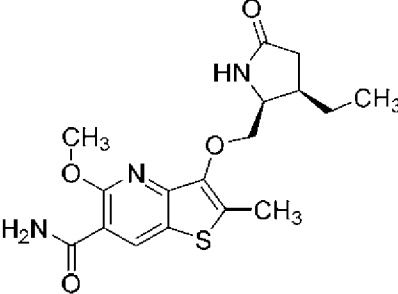
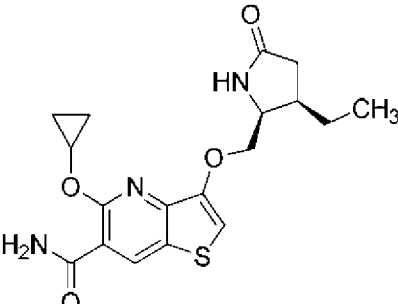
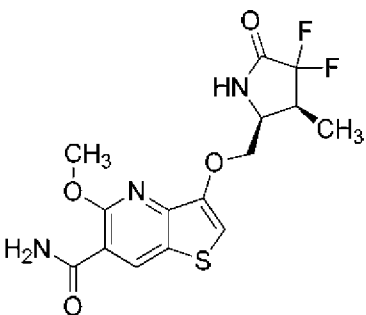
【0158】 使用針對實例1至4所概述之方法使用適當起始材料製備表1中之實例。

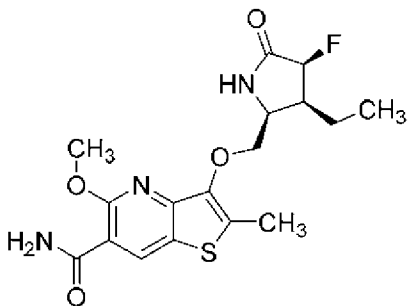
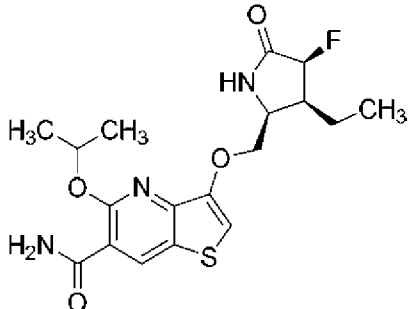
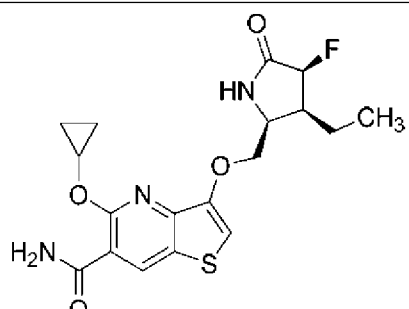
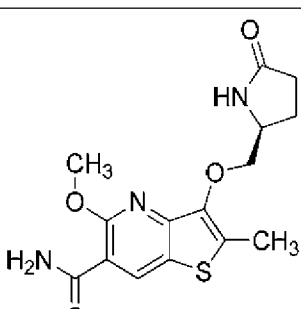
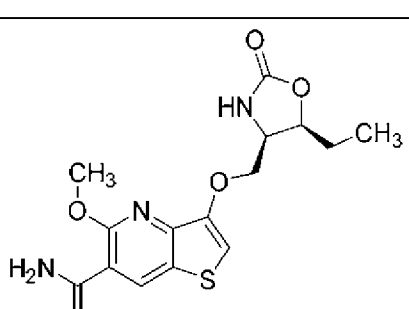
表1

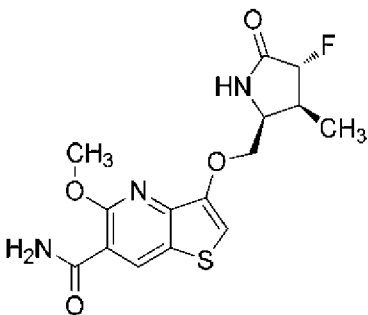
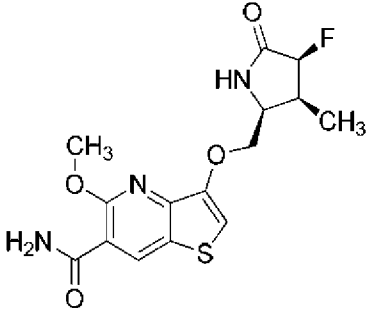
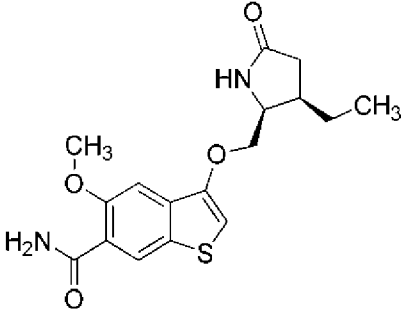
實例 序號	結構	HPLC R _T (min)	HPLC 實施	LCMS
5		0.57	方法B	322.0
6		1.09	方法C	350.0

實例 序號	結構	HPLC R _T (min)	HPLC 實施	LCMS
7	 外消旋	0.91	方法C	338.0
8		1.15	方法C	368.0
9		1.15	方法C	348.0
10		1.01	方法C	350.0
11		0.86	方法C	340.0

實例 序號	結構	HPLC R _T (min)	HPLC 實施	LCMS
12		0.64	方法B	372.0
13	 非對映異構體1	0.91	方法C	336.0
14	 非對映異構體2	0.90	方法C	336.0
15	 非對映異構體1	1.22	方法C	350.0
16	 非對映異構體2	1.26	方法C	350.0

實例 序號	結構	HPLC R _T (min)	HPLC 實施	LCMS
17		0.98	方法C	336.0
18		0.73	方法B	380.0
19		1.38	方法C	364.0
20		1.43	方法C	376.0
21		1.13	方法C	372.0

實例 序號	結構	HPLC R _T (min)	HPLC 實施	LCMS
22		1.31	方法C	382.0
23		1.36	方法C	396.0
24		1.30	方法C	394.0
25		1.00	方法C	336.0
26		0.68	方法C	352.0

實例 序號	結構	HPLC R _T (min)	HPLC 實施	LCMS
27		0.67	方法B	354.0
28		0.66	方法B	354.0
29		1.13	方法C	349.0

【0159】

生物分析法

本發明之化合物之藥理學特性可藉由多種生物分析法確認。已對本發明之化合物進行下文所例示之生物分析法。

【0160】

IRAK4抑制分析

分析在U形底384孔盤中進行。最終分析體積為30 μL，由分析緩衝液(20 mM HEPES pH 7.2、10 mM MgCl₂、0.015% Brij 35及4 mM DTT)中酶及受質(螢光化肽及ATP)及測試化合物的15 μL添加物製備。反

應由組合IRAK4與受質及測試化合物開始。將反應混合物在室溫下培育60分鐘，且藉由向各樣品中添加45 μ L之35 mM EDTA終止。在Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA)上藉由電泳分離螢光基質與磷酸化產物來對反應混合物進行分析。藉由與100%抑制之無酶對照反應及0%抑制之僅媒劑反應進行比較來計算抑制資料。分析中試劑之最終濃度為ATP，500 μ M；FL-IPTSPITTTYFFFKKK肽1.5 μ M；IRAK4，0.6 nM；以及DMSO，1.6%。

【0161】

Caco-2滲透性分析

在分析前三天至27天，將Caco-2細胞以 1.45×10^5 個細胞/平方公分，約每孔 4.8×10^4 個細胞之密度接種在24孔transwell盤中之經膠原蛋白塗佈之聚碳酸酯濾膜上。在由補充有10%胎牛血清、10 mM HEPES、1%非必需胺基酸、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素-G及100 μ g/mL鏈黴素之DMEM組成的培養基中生長細胞。每3天更換培養基且細胞保持在37℃下95%相對濕度及5% CO₂氛圍中。在臨分析前，針對緊密連接形成評估細胞。將測試化合物在100% DMSO中溶解至10 mM且在分析緩衝液中稀釋至3 μ M。滲透性研究藉由向頂部transwell隔室添加200 μ L分析緩衝液加/減化合物且向24孔transwell低結合簇盤之基側隔室添加600 μ L分析緩衝液加/減化合物至來開始。對於頂部至基側(A至B)滲透性(吸收方向)，含有化合物之緩衝液置於頂部隔室(供體孔)中，而單獨緩衝液置於對應基側隔室(受體孔)中。對於基側至頂部(B至A)滲透性(分泌方向)，含有化合物之緩衝液置於基側隔室(供體孔)中，而單獨緩衝液置於對應頂部隔室(受體孔)中。接著在輕緩攪動下，Transwell在37℃下在95%相對濕度

及5% CO₂氛圍中培育2小時。在培育之後，自各頂部及基側隔室移除100 µL 且轉移至先前裝載有100 微升/孔之含有250 nM 普萘洛爾 (propranolol)、250 nM 雙氯芬酸 (diclofenac) 及500 nM 甲苯磺丁尿 (tolbutamide) 作為內標之乙腈的96孔低結合盤中。隨後藉由LC-MS/MS分析樣品以確定化合物之濃度。

【0162】

IRAK4全血分析

含有抗凝劑ACD-A之人類全血接種在384孔盤(25微升/孔)中且與化合物在5% CO₂培育箱中在37°C 下一起培育60分鐘。在5% CO₂培育箱中將血液在25 µL RPMI (Gibco)中用TLR2促效劑，即10 µg/mL最終濃度之脂磷壁酸(Invivogen, San Diego, CA)刺激5小時。在培育結束時，將盤以2300 rpm離心5分鐘。收集上清液且藉由流式細胞測量術珠粒分析(BD Biosciences, San Jose, CA)分析IL-6含量。

【0163】

PBMC TLR2誘導之IL-6分析

自含有抗凝劑EDTA (2.5 mM)之人類血液藉由跨菲科爾(Ficoll)梯度離心來分離外周血液單核細胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。在5% CO₂培育箱中在37°C 下將PBMC (250000個細胞/孔)與化合物一起在分析培養基(RPMI與10%熱滅活FCS)中培養30分鐘。在用化合物預處理之後，將細胞用TLR2促效劑，即10 µg/mL脂磷壁酸(Invivogen, San Diego, CA)刺激5小時。在培養結束時，將盤以1800 rpm離心10分鐘來集結細胞。收集上清液且藉由ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA)分析IL-6含量。

【0164】 下表列出在IRAK4抑制分析、IRAK4全血分析及Caco-2滲透性分析中量測之本發明之以下實例之IRAK4 IC₅₀值、全血EC₅₀值及Caco-2滲透性值。如由以下實例所例示，本發明之化合物顯示小於0.6 μM之IRAK IC₅₀抑制值。

表2
IRAK4抑制資料

實例序號	IRAK4 IC ₅₀ (μM)	全血 EC ₅₀ (μM)	Caco-2 滲透性(nm/s)
1	0.0006	0.058	102
2	0.0012	0.205	73
3	0.5578	-	-
4	0.0004	0.153	85
5	0.0203	2.007	-
6	0.0010	3.211	81
7	0.6151	-	-
8	0.0007	0.092	42
9	0.1296	-	-
10	0.5953	-	-
11	0.0040	0.473	-
12	0.0025	0.261	-
13	0.0362	-	-
14	0.4593	-	-
15	0.0634	-	-
16	0.0981	-	-
17	0.0060	0.893	-
18	0.0028	0.962	-
19	0.0106	3.299	225
20	0.0191	0.473	-
21	0.0013	0.127	136
22	0.0336	-	-
23	0.0014	0.189	184

實例序號	IRAK4 IC ₅₀ (μM)	全血 EC ₅₀ (μM)	Caco-2 滲透性(nm/s)
24	0.0202	>10	-
25	0.1279	-	-
26	0.0068	-	35
27	0.0011	0.058	59
28	0.0133	0.736	58
29	0.0009	0.363	-

【補充序列表】

<110> 美商必治妥美雅史谷比公司

<120> 作為IRAK4抑制劑之噻吩并吡啶及苯并噻吩

<130> 12863-WO-PCT

<150> US62/504,956

<151> 2017-05-11

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<223> 附著於胺基酸1之螢光標籤

<400> 1

Ile Pro Thr Ser Pro Ile Thr Thr Thr Tyr Phe Phe Phe Lys Lys Lys

1 5 10 15



201900640

【發明摘要】

【中文發明名稱】

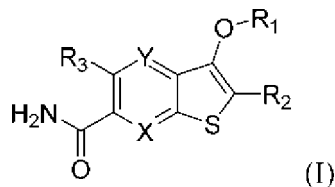
作為IRAK4抑制劑之噻吩并吡啶及苯并噻吩

【英文發明名稱】

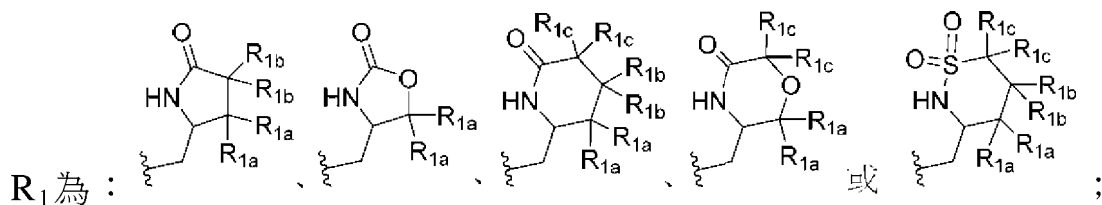
THIENOPYRIDINES AND BENZOTHIOPHENES USEFUL AS
IRAK4 INHIBITORS

【中文】

本發明揭示式(I)之化合物



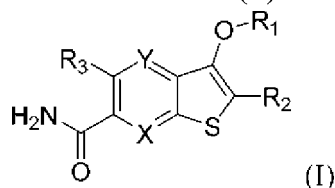
或其鹽或前藥，其中：X為CR₄或N；Y為CR₅或N；其限制條件為X及Y中僅一者為N；



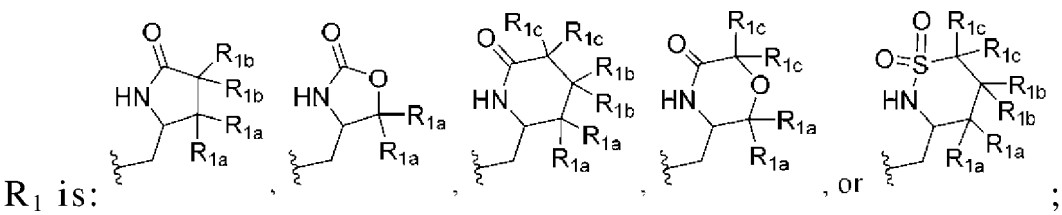
其中R₁、R_{1a}、R_{1b}、R_{1c}、R₂及R₃在本文中定義。本發明亦揭示使用此類化合物作為IRAK4之調節劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。此等化合物適用於治療、預防或減緩發炎性疾病及自體免疫性疾病或可用於治療癌症。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I)



or a salt or prodrug thereof, wherein: X is CR₄ or N; Y is CR₅ or N; provided that only one of X and Y is N;



wherein R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R₂, and R₃ are define herein. Also disclosed are methods of using such compounds as modulators of IRAK4, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in treating, preventing, or slowing inflammatory and autoimmune diseases, or in the treatment of cancer.

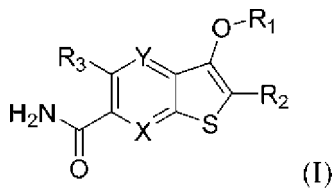
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

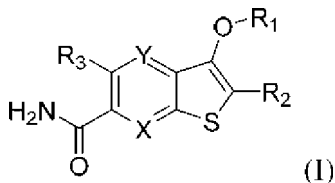
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

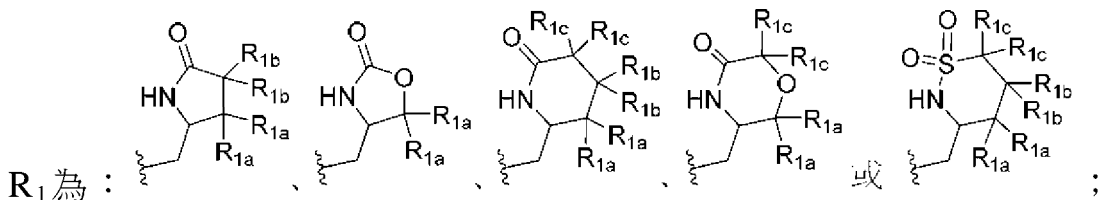
一種式(I)之化合物



或其鹽或前藥，其中：

X為CR₄或N；

Y為CR₅或N；其限制條件為X及Y中僅一者為N；



各R_{1a}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基或C₃₋₆環烷基；或兩個R_{1a}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

各R_{1b}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基或C₃₋₆環烷基；或兩個R_{1b}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

各R_{1c}獨立地為H、-OH、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷氧基或C₃₋₆環烷基；或兩個R_{1c}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

R_{1a}及R_{1b}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員環烷基環；

R_{1b}及R_{1c}連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員環烷基環；

R₂為H、鹵基、C₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基；

R_3 為 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R_4 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；及

R_5 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基。

【第2項】

如請求項1之化合物或其鹽或前藥，其中：

各 R_{1a} 獨立地為 H、-OH、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷基；或兩個 R_{1a} 連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

各 R_{1b} 獨立地為 H、-OH、F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷基；或兩個 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

各 R_{1c} 獨立地為 H、F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；或兩個 R_{1c} 連同其所連接之碳原子一起可形成3至4員螺環烷基環；

R_2 為 H、F、Cl、 C_{1-2} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R_3 為 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基；

R_4 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；及

R_5 為 H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基。

【第3項】

如請求項1至2中任一項之化合物或其鹽或前藥，其中：

各 R_{1a} 獨立地為 H 或 C_{1-2} 烷基；

各 R_{1b} 獨立地為 H、F、-CH₃、-CHF₂ 或環丙基；或兩個 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起可形成3員螺環烷基環；

各 R_{1c} 為 H；

R_2 為 H 或 $-CH_3$ ；

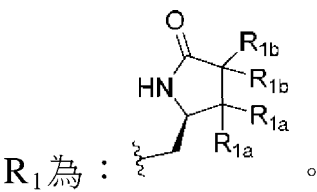
R_3 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 或 $-O$ (環丙基) ；

R_4 為 H ； 及

R_5 為 H 。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽或前藥，其中：



【第5項】

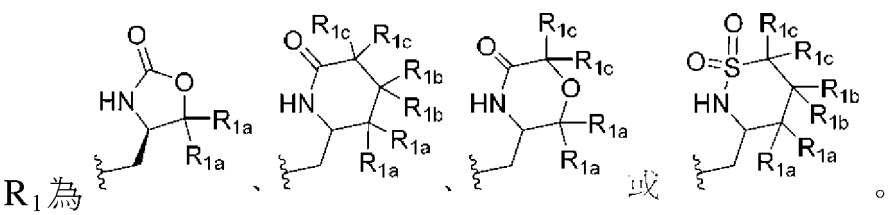
如請求項1至2及4中任一項之化合物或其鹽或前藥，其中：

各 R_{1a} 獨立地為 H 或 C_{1-2} 烷基； 及

各 R_{1b} 獨立地為 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或環丙基； 或兩個 R_{1b} 連同其所連接之碳原子一起可形成3員螺環烷基環。

【第6項】

如請求項1之化合物或其鹽或前藥，其中：



【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽或前藥，其中：

各 R_{1a} 獨立地為 H 或 C_{1-2} 烷基；

各 R_{1b} 獨立地為 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或環丙基； 及

各 R_{1c} 為 H 。

【第8項】

如請求項1之化合物或其鹽，其中該化合物選自：

3-(((2S,3S)-3-乙基-4,4-二氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(1)；3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(2)；(S)-5-甲氧基-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺(3)；3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲醯胺(4)；(S)-5-甲氧基-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(5)；3-(((2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(6)；5-甲氧基-3-((5-側氧基嗎啉-3-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(7)；3-(((2S,3S,4R)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(8)；3-(((6S,7R)-7-乙基-4-側氧基-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(9)；3-(((2S,3R)-3-乙基-4,4-二甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(10)；3-(((2S,4R)-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(11)；3-(((2S,3R)-3-(二氟甲基)-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(12)；5-甲氧基-3-(((2S)-4-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(13-14)；3-(((2S)-4-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(15-16)；5-甲氧基-3-(((2S,3R)-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(17)；3-(((2S,3S,4R)-3-環丙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-

甲醯胺(18)；3-(((2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基-2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(19)；5-環丙氧基-3-(((2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(20)；3-(((2S,3S)-4,4-二氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(21)；3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基-2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(22)；3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-異丙氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(23)；5-環丙氧基-3-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(24)；(S)-5-甲氧基-2-甲基-3-((5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(25)；3-(((4R,5S)-5-乙基-2-側氧基噁唑啉-4-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(26)；3-(((2S,3S,4R)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(27)；3-(((2S,3S,4S)-4-氟-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醯胺(28)；及3-(((2S,3R)-3-乙基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲醯胺(29)。

【第9項】

一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至8中任一項之化合物或其鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【第10項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其鹽或如請求項11之組合物之用途，其用於製造用於療法中之藥劑。

【第11項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其鹽或如請求項9之組合物之用途，其用於製造用於治療發炎性疾病、自體免疫性疾病或癌症之藥劑。

【第12項】

如請求項11之用途，其中該疾病選自：克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物抗宿主疾病、同種異體移植排斥反應、慢性阻塞性肺病、格雷夫氏病(Graves' disease)、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、皮膚狼瘡、牛皮癬、隱熱蛋白相關週期性症候群(cryopyrin-associated periodic syndromes)、TNF受體相關週期性症候群、家族性地中海熱、成年人發作斯蒂爾病(adult onset stills)、全身發作幼年特發性關節炎、多發性硬化、神經痛、痛風及痛風性關節炎。