

(21) 申請案號：111140785

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 27 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/397 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/10/28

世界智慧財產權組織

PCT/EP2021/080016

(71) 申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士(72) 發明人：艾利曼 奧莉薇 ALLEMANN, OLIVER (CH)；胡布勒 法蘭西斯 HUBLER,
FRANCIS (FR)；梅耶 艾曼紐 MEYER, EMMANUEL (CH)

(74) 代理人：陳長文

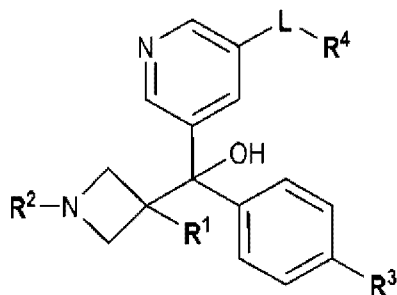
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 95 頁

(54) 名稱

CCR6 受體調節劑

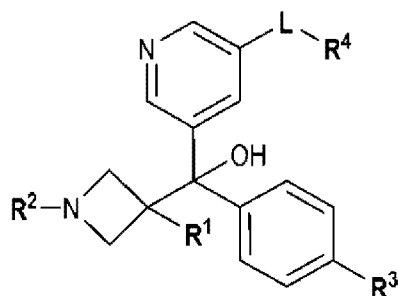
(57) 摘要

本發明係關於式(I)化合物、其等合成及作為 CCR6 受體調節劑用於預防或治療例如發炎性/自體免疫疾病/病症及癌症之用途。



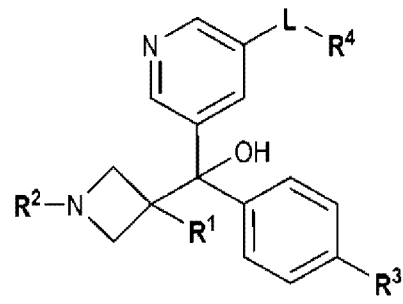
式(I)

The present invention relates to compounds of Formula (I), their synthesis and use as CCR6 receptor modulators for the prevention or treatment of e.g. inflammatory/autoimmune diseases/disorders and cancer.



Formula (I)

特徵化學式：



式(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

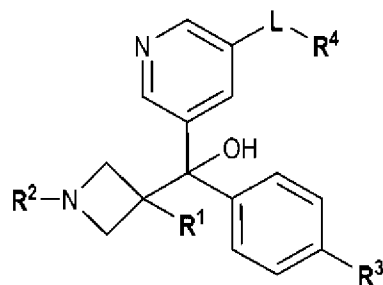
CCR6受體調節劑

【英文發明名稱】

CCR6 RECEPTOR MODULATORS

【中文】

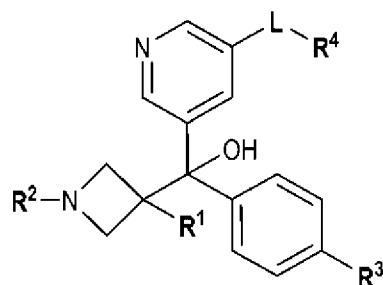
本發明係關於式(I)化合物、其等合成及作為CCR6受體調節劑用於預防或治療例如發炎性/自體免疫疾病/病症及癌症之用途。



式(I)

【英文】

The present invention relates to compounds of Formula (I), their synthesis and use as CCR6 receptor modulators for the prevention or treatment of e.g. inflammatory/autoimmune diseases/disorders and cancer.



Formula (I)

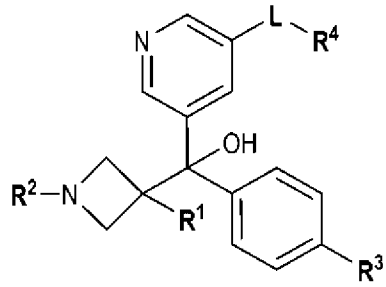
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

CCR6受體調節劑

【英文發明名稱】

CCR6 RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及其作為CCR6受體調節劑用於治療或預防藉由調節該受體而改善之各種疾病、病狀或病症的用途。此外，本發明係關於相關態樣，諸如含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物，及用於製備該等化合物之方法。

【先前技術】

【0002】 趨化因子受體包含識別且結合於肽趨化因子配體之家族G蛋白偶合受體(GPCR)。趨化因子受體及其配體之主要功能為在穩定狀態下以及在感染或發炎之情況下誘發白血球往返於淋巴器官及組織之間的移行。另外，趨化因子信號傳導事件可誘發免疫細胞表面上整合素分子之活化，使得牢固黏附至活化內皮，促進自血液遷移至發炎組織中(Montesor A, *Frontiers in Imm.*, 2012; Meissner A, *Blood*, 2003)。趨化因子受體6(CCR6，別名BN-1、C-C CKR-6、CD196、CKRL3、CMKBR6、DCR2、DRY6、GPR29、GPRCY4、STRL22)為一種GPCR，其主要表現於效應CD4⁺ T輔助細胞上，但亦存在於B細胞、CD8⁺細胞毒性T細胞、調節性T細胞(Treg)、不成熟樹突狀細胞(DC)及3型先天性淋巴細胞(ILC3)上(Cua DJ, *Nat Rev Immunol.* 2010年7月; 10(7):479-89. doi: 10.1038/nri2800)。CCR6結合至趨化因子CCL20 (趨化因子(C-C模體)配

體20) (Greaves DR, *J Exp Med*. 1997年9月15日; 186(6):837-44. doi: 10.1084/jem.186.6.837.)。CCL20亦稱為巨噬細胞發炎性蛋白3a (MIP-3a)、肝臟及活化調節之趨化因子(LARC)或Exodus-1 (Schutyser E, *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003年10月; 14(5):409-26. doi: 10.1016/s1359-6101(03)00049-2)。CCR6/CCL20相互作用指示腸黏膜中之體液反應且為小腸黏膜中之淋巴球內穩態所需(Cook DN, *Immunity*. 2000年5月; 12(5):495-503. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80201-0)。在穩態條件下，CCR6及CCL20調節腸中IgA之產生，其中在培氏斑(Peyer's patches)中表現之CCL20將CCR6+IgA+ B細胞引導至黏膜且分泌性IgA可釋放至腸內腔中(Lin YL, *Front Immunol*. 2017; 8:805. doi: 10.3389/fimmu.2017.00805; Reboldi A, *Science*. 2016年5月13日; 352(6287):aaf4822. doi: 10.1126/science.aaf4822)。在發炎性病狀下，在內皮與上皮細胞(Harper EG, *J Invest Dermatol*. 2009年9月; 129(9):2175-83. doi: 10.1038/jid.2009.65; PLoS One. 2015; 10(11):e0141710. doi: 10.1371/journal.pone.0141710)及組織纖維母細胞(Hattori T, *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:436067. doi: 10.1155/2015/436067)中，CCL20之表現由包括IL-17A、TNFa及IL-1b之促發炎細胞介素高度上調。介白素(IL)-17A表現受限於表現轉錄因子RORgt之細胞(*Cell*. 2006年9月22日; 126(6):1121-33. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.035)。已顯示IL-17A表現與在人類T細胞上之CCR6表現分離(Singh SP, *J Immunol*. 2008年1月1日; 180(1):214-21. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.214; *Nat Immunol*. 2007年6月; 8(6):639-46. doi: 10.1038/ni1467)。CCR6亦描述為RORgt之靶基因(*PLoS One*. 2017; 12(8):e0181868. doi: 10.1371/journal.pone.0181868;

Skepner J, *J Immunol.* 2014 年 3 月 15 日 ; 192(6):2564-75. doi: 10.4049/jimmunol.1302190), 由此闡明IL-17A及CCR6在ROR γ t+細胞類型中之共表現。

【0003】 先前技術中之某些揭示內容可視為與CCR6之調節相關。例如，Tawaraishia等人(*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*,第28卷，第18期，2018，第3067-3072頁，ISSN 0960-894X, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.042>)揭示一系列作為選擇性CCR6抑制劑之苯磺醯基-胺基環己烷衍生物。CN103588697教示作為CCR6拮抗劑之磺醯胺衍生物及其在治療CCR6介導之疾病，諸如自體免疫性疾病、發炎、牛皮癬、多發性硬化症或癌症中之用途。WO2014/075580描述金黃三羧酸(aurintricarboxylic acid)用於靶向趨化因子受體之用途。WO2015/084842教示可用於治療CCR6相關疾病之某些磺醯胺。WO2017/087607、WO2010/131145、WO2013/061004、WO2013/061005、WO2019/036374及WO2020/058869提供用於治療趨化因子/CCR6相關之疾病的某些環丁烯二酮。WO2019/136370教示一種治療某一類型牛皮癬之方法。WO2019/147862提出可用作趨化因子調節劑之氮雜環丁烷衍生物。WO2021219849係關於某些CCR6受體調節劑。

【0004】 此外，WO1999/43664揭示具有消炎及止痛特性之某些吡咯啉酮。在WO2019/105915中提供可用作MAGL抑制劑之某些雜環化合物。WO2015/057626、US2015/0105366、WO2014/062658、WO2015/057205及Tanis VM等人(*Bioorg Med Chem Lett.* 2019年6月15日; 29(12):1463-1470. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.04.021)係關於可用於治療類風濕性關節炎或牛皮癬之ROR γ t受體調節劑。WO03/022808提出用

作殺蟲劑之某些氮雜環丁烷衍生物。WO2008/103426及WO2007/022351揭示適用作葷毒鹼受體拮抗劑之某些四級銨化合物。WO2006/136830教示某些作為蛋白激酶抑制劑之雜芳基-烷基胺。WO91/13359提出雜環膽鹼激導性增強劑。US3458635教示可用於治療抑鬱症之某些吡咯啉。GB 1304650揭示解癱吡咯啉。US3479370、US3489769、US3499002、US 3542807及US3651085係關於具有止痛/鎮靜活性之某些吡咯啉。

【發明內容】

【0005】 本發明之CCR6調節劑可單獨或組合用於治療或預防以下疾病或病症：類風濕性關節炎(RA)造成關節之慢性發炎且趨化因子調節發炎細胞對發炎滑膜之浸潤。RA之特徵在於CCL20之釋放增加及隨後CCR6+ T細胞募集至發炎關節。CCL20在RA滑液中高度表現(Hirota, J Exp Med. 2007年11月26日；204(12):2803-12. doi: 10.1084/jem.20071397; Matsui T, Clin Exp Immunol. 2001年7月；125(1):155-61. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01542.x)。在患有RA之患者中，已於發炎滑膜中發現CCR6+ Th細胞，且已在患有早期RA之患者中發現周邊血液CCR6+ Th細胞之比例增加(van Hamburg JP, Arthritis Rheum. 2011年1月；63(1):73-83. doi: 10.1002/art.30093; Leipe J Arthritis Rheum. 2010年10月；62(10):2876-85. doi: 10.1002/art.27622; Nistala K, Arthritis Rheum. 2008年3月；58(3):875-87. doi: 10.1002/art.23291)。已知CCL20之產生在來自RA患者之滑膜外植體或纖維母細胞樣滑膜細胞中在TNF-a、IL1b及IL-17刺激之後上調(Matsui T, Clin Exp Immunol. 2001年7月；125(1):155-61. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01542.x; J Immunol. 2001年11月15日；167(10):6015-20. doi:

10.4049/jimmunol.167.10.6015; Chevrel G, *Ann Rheum Dis*. 2002年8月; 61(8):730-3. doi: 10.1136/ard.61.8.730)。已報導RA滑膜中之CCR6+ B細胞，其藉由抗原呈現、自體抗體產生及/或發炎性細胞介素產生引起發病機制。此外，利妥昔單抗(Rituximab)為一種RA有效療法(Cohen SB, *Arthritis Rheum*. 2006年9月; 54(9):2793-806. doi: 10.1002/art.22025)，支撐CCR6+ B細胞在RA發病機制中之作用。另外，缺乏CCR6之小鼠之IgG1依賴性記憶B細胞反應受損(*J Immunol*. 2015年1月15日; 194(2):505-13. doi: 10.4049/jimmunol.1401553)。臨床前嚙齒動物模型顯示缺乏CCR6之小鼠在膠原蛋白誘發之關節炎(CIA)模型中出現不太嚴重之關節發炎。相比於WT小鼠，觀測到缺乏CCR6之小鼠中膠原蛋白特異性抗體之產生減少，且關節炎發炎亦減少(*J Cell Mol Med*. 2018年11月; 22(11):5278-5285. doi: 10.1111/jcmm.13783)。此外，CCR6+細胞之耗乏(depletion)降低SKG關節炎之嚴重程度(Hirota K, *J Exp Med*. 2007年11月26日; 204(12):2803-12. doi: 10.1084/jem.20071397)。

【0006】在僵直性脊椎炎患者中周邊血液中之CCR6+ Th17增加(Shen H, *Arthritis Rheum*. 2009年6月; 60(6):1647-56. doi: 10.1002/art.24568)。亦在患有活動性僵直性脊椎炎之患者中報導循環的分泌介白素-17之介白素-23受體陽性 γ/δ T細胞(Kenna TJ, *Arthritis Rheum*. 2012年5月; 64(5):1420-9. doi: 10.1002/art.33507)。蘇金單抗(Secukinumab)，一種IL-17A抑制劑，顯示在僵直性脊椎炎(AS)中有效(Baeten D, *N Engl J Med*. 2015年12月24日; 373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066)。AS中記憶B細胞上之CD32B表現增加且與疾病活動度相關。此外，CCR6+細胞毒性T細胞及CD32B+記憶B細胞在AS

患者之滑膜室內高度富集(Sucur A, Clin Exp Rheumatol. 2019年11月20日; PMID: 31820725)。

【0007】 牛皮癬為常出現之自體免疫性皮膚病。已在臨床上證實Th17相關之細胞介素的作用且證實其在牛皮癬性發炎中之作用(Paul C, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015年6月; 29(6):1082-90. doi: 10.1111/jdv.12751)。顯示IL-17R阻斷抗體(布羅達單抗(brodalumab), AMG 827)減少牛皮癬之臨床表現且亦減少來自牛皮癬患者之皮膚切片中之CCL20表現(Papp KA, N Engl J Med. 2012年3月29日; 366(13):1181-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109017)。此外, 顯示IL-23中和抗體(古賽庫單抗(guselkumab))有效減少牛皮癬性發炎(Reich K, Lancet. 2019年9月7日; 394(10201):831-839. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31773-8)。缺乏CCR6之小鼠在皮內IL-23注射之後未能顯現牛皮癬樣(psoriasiform)皮膚病變(Hedrick MN, J Clin Invest. 2009年8月; 119(8):2317-29. doi: 10.1172/jci37378)。小分子CCR6拮抗劑亦顯示在Aldara及IL-36a注射之小鼠牛皮癬模型中有效(Campbell JJ, J Immunol. 2019年3月15日; 202(6):1687-1692. doi: 10.4049/jimmunol.1801519; Campbell JJ, J Immunol. 2017年11月1日; 199(9):3129-3136. doi: 10.4049/jimmunol.1700826)。此外, 已顯示缺乏CCR6之小鼠經保護免於咪奎莫特(imiquimod)誘發之耳部腫脹(Yu S, J Invest Dermatol. 2019年2月; 139(2): 485-488. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.036)。

【0008】 亦顯示抗CCR6中和抗體在小鼠中之Aldara誘發之耳部腫脹中的功效(Robert R, JCI Insight. 2017年8月3日; 2(15): e94821. Published online 2017年8月3日. doi: 10.1172/jci.insight.94821)。顯示結

合CCR6但抑制T細胞遷移的經工程改造之二硫鍵連接之CCL20二聚體在牛皮癬之IL-23依賴性小鼠模型中減少皮膚腫脹(Getschman AE, Proc Natl Acad Sci U S A. 2017年11月21日 ;114(47):12460-12465. doi: 10.1073/pnas.1704958114)。總體而言，此等資料顯示，由CCL20之表皮及真皮產生、CCR6+ T細胞之有效募集或至發炎牛皮癬性皮膚中、其藉由IL-23之活化以及IL-17A及IL-22之表現組成的正反饋驅動牛皮癬性皮膚病變中之病原性Th17反應。因此，CCR6之抑制已認可為治療牛皮癬之潛在治療路徑(Hedrick MN, Expert Opin Ther Targets. 2010年9月;14(9):911-22. doi: 10.1517/14728222.2010.504716; Mabuchi T, J Dermatol Sci. 2012年1月;65(1):4-11. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.11.007)。顯示CCR6表現在牛皮癬性關節炎(PsA)患者之滑膜中上調(Dolcino M, PLoS One. 2015年6月18日;10(6):e0128262. doi: 10.1371/journal.pone.0128262)。自PsA患者之滑液分離之表現IL-17A及GM-CSF之CD4+ T細胞亦表現CCR6(Al-Mossawi等人, Nat Commun. 2017年11月15日;8(1):1510. doi: 10.1038/s41467-017-01771-2)。顯示CCL20在自PsA患者擷取之滑液中高度上調(Melis L, Ann Rheum Dis. 2010年3月 ;69(3):618-23. doi: 10.1136/ard.2009.107649)。

【0009】 已顯示包括紅斑痤瘡之其他發炎性皮膚病症在發炎皮膚中具有高度升高含量之CCL20(Buhl T, JID, 2015)。

【0010】 CCR6及CCL20在活動性克羅恩氏病(Crohn's disease , CD)及潰瘍性結腸炎(UC)中高度升高(Skovdahl等人, PLoS One. 2015年11月4日;10(11):e0141710. doi: 10.1371/journal.pone.0141710)。已提出增加之腸上皮細胞CCL20產生在大腸急躁症(IBD)中將淋巴球募集至大腸上

皮細胞中起重要作用(Kwon JH, Gut. 2002年12月; 51(6):818-26. doi: 10.1136/gut.51.6.818)。CCL20及CCR6表現亦與自UC患者切除之直腸中的組織學嚴重程度相關。病理學檢查之後慢性UC中之CCL20表現高於急性UC中之表現(Uchida K, Gastroenterol Res Pract. 2015; 2015:856532. doi: 10.1155/2015/856532)。與正常健康對照之彼等表現相比，UC患者之PBMC中的CCL20之表現顯著上調。用柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)及GC處理之UC組顯示PBMC中CCL20之表現減少，伴有疾病得到改善。TNF α 或IL-1 β 誘發之CCL20分泌由人類腸上皮細胞株之柳氮磺胺吡啶及/或GC治療而強烈減少(Lee HJ, J Inflamm Bowel Dis. 2005年12月; 11(12):1070-9. doi: 10.1097/01.mib.0000187576.26043.ac)。CCR6缺乏引起用聚葡萄糖硫酸鈉(DSS)處理以誘發大腸發炎之小鼠的腸病變減少(Varona R, Eur J Immunol. 2003年10月; 33(10):2937-46. doi: 10.1002/eji.200324347)。

【0011】 表現CCR6之Th17細胞顯示為介導乾眼病(DED) (眼表面之發炎狀態，可能引起角膜穿孔)之重要效應子。DED小鼠模型中抗體介導之CCL20的中和使Th17減少募集至眼表面中，引起臨床讀數改良(Dohlman TH, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013年6月12日; 54(6):4081-91. doi: 10.1167/iovs.12-11216)。因此，提出CCR6/CCL20軸之抑制作為治療DED之治療機制。

【0012】 已在自多發性硬化症(MS)患者之腦脊髓液分離之T細胞上描述CCR6表現(van Langelaar J, Brain, 2018年5月1日; 141(5):1334-1349. doi: 10.1093/brain/awy069)。在實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)中浸潤發炎CNS之T細胞上亦顯示CCR6表現(Mony JT, Front Cell Neurosci. 2014;

8:187. doi: 10.3389/fncel.2014.00187)。此外，CCL20基因多形現象已顯示與MS患者群體相關(El Sharkav等人, *Gene*. 2019年2月15日; 685:164-169. doi: 10.1016/j.gene.2018.11.006)。臨床前資料已顯示CCR6對於EAE之發展至關重要(Reboldi A, *Nat Immunol*. 2009年5月; 10(5):514-23. doi: 10.1038/ni.1716)。此發現在隨後研究中得到證實，顯示缺乏CCR6之小鼠對疾病誘發具有抗性，峰值嚴重程度降低。在同一研究中，用hCCL20進行疫苗接種在宿主小鼠中產生抗小鼠CCL20反應，此足以降低臨床分數(Abraham M, *Clin Immunol*. 2017年10月; 183:316-324. doi: 10.1016/j.clim.2017.09.018)。然而，關於CCR6在EAE發展中之作用的資料存在衝突(*J Neuroimmunol*. 2009年8月18日; 213(1-2):91-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.011)。在第一次臨床表現時，注射抗CCL20後EAE嚴重程度及病理組織學顯著降低(Kohler RE, *J Immunol*. 2003年6月15日; 170(12):6298-306. doi: 10.4049/jimmunol.170.12.6298)。顯示抗CCR6中和抗體降低小鼠之EAE之嚴重程度(Robert R, *JCI Insight*. 2017年8月3日; 2(15): e94821. Published online 2017年8月3日. doi: 10.1172/jci.insight.94821)。IL-6及IL-17增加CCL20自鼠類星形膠質細胞之表現 (Meares GP, *Glia*. 2012年5月; 60(5):771-81. doi: 10.1002/glia.22307)。

【0013】 提出CCR6及CCL20影響生發中心(GC)形成及B細胞反應之動力學，且CCR6被視為小鼠及人類生發中心兩者中之標記性記憶B細胞前驅體(Suan D, *Immunity*. 2017年12月19日; 47(6):1142-1153.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.022)。全身性紅斑狼瘡(SLE)患者之周邊B細胞中之原始、前GC、GC/漿細胞及記憶B細胞上的CCR6之表現增加(Lee

AYS, Clin Rheumatol. 2017 年 6 月 ; 36(6):1453-1456. doi: 10.1007/s10067-017-3652-3) 。 CD4+CCR6+細胞亦可影響SLE患者中之疾病嚴重程度且顯示在抗DNA+ SLE患者中增加，其與疾病嚴重程度及紅血球沈降率相關 (Zhong W, PeerJ. 2018; 6:e4294. doi: 10.7717/peerj.4294) 。

【0014】證實患有原發性休格連氏症候群(primary Sjögren's syndrome , pSS)之患者之唾液腺中的CCR6表現增加[Scand J Immunol. 2020 年 3 月 ;91(3):e12852. doi: 10.1111/sji.12852] 。亦觀測到CCL20 mRNA表現增加之趨勢。證實相比於健康對照(HC) , pSS患者之循環中的CCR6+ Th細胞(CCR9-及CCR9+兩者)顯著減少[Scand J Immunol. 2020年 3月;91(3):e12852. doi: 10.1111/sji.12852] 。

【0015】在自體免疫性肝炎(AIH)之動物模型中，投與抗TNF- α 遏制肝CCL20表現。接受抗CCL20之小鼠顯示AIH減少。此外，TNF α 刺激增強肝細胞中之CCL20表現。此等發現表明TNF α 在經由肝CCL20表現上調誘發AIH中為必要的，此募集驅動病變之CCR6+ T細胞(Clin Immunol. 2013年1月; 146(1):15-25. doi: 10.1016/j.clim.2012.10.008) 。

【0016】本發明之CCR6調節劑可單獨或組合用於治療或預防自體免疫疾病或病症，包括後葡萄膜炎(**Posterior uveitis**)、過敏性結膜炎、胃腸道過敏性疾病、I型糖尿病及子宮內膜異位(Medicina (Kaunas). 2018 年11月16日; 54(5). doi: 10.3390/medicina54050088) 。CCR6調節劑亦可單獨或組合用於治療已記錄到升高含量之IL-17A的眼表面疾病，包括瞼板腺功能障礙；GVHD，移植物抗宿主疾病；自體免疫角膜炎、絲狀角膜炎、伴有風濕性關節炎之乾眼症候群；無全身性疾病之乾眼症候群；史蒂

芬斯-約翰遜症候群(Stevens-Johnson syndrome)。 (J Korean Med Sci. 2011年7月;26(7):938-44. doi: 10.3346/jkms.2011.26.7.938)。

【0017】 本發明之CCR6調節劑可單獨或組合用於治療或預防惡性疾病。已顯示作為單一藥劑或與用於預防/防治或治療癌症之免疫療法(尤其諸如PD1及/或PDL1阻斷)組合，使用siRNA、shRNA、CCR6基因剔除動物、CCL20配體治療或抗體調節CCR6/CCL20軸以改變實驗疾病模型中之腫瘤生長及轉移過程。

【0018】 已在腫瘤小鼠模型中描述使用小干擾RNA (siRNA)或小髮夾RNA (shRNA)介導之CCR6或CCL20沉默調節此軸以治療惡性腫瘤之治療潛力。特定言之，在皮膚T細胞淋巴瘤(My-La細胞)之小鼠模型中，Abe等人報導與對照動物相比較，靶向CCR6之siRNA的投與延長了動物之存活期 (Oncotarget. 2017年1月31日；8(5):7572-7585. doi: 10.18632/oncotarget.13810.)。使用另一方法，Ito及同事證明，注射含有CCR6沉默siRNA構築體之T淋巴瘤細胞(My-La)的小鼠比注射對照細胞之小鼠存活顯著更長的時間(Blood. 2014年3月6日；123(10):1499-511. doi: 10.1182/blood-2013-09-527739.)。Zhu及同事證明，當藉助於shRNA使癌細胞中之CCR6沉默時，皮下注射一組大腸直腸癌細胞株之小鼠中之腫瘤結節的平均體積及重量減小(PMID Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018年2月；1864(2):387-397. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.10.033.)。在使用患者來源之神經膠母細胞瘤細胞株的神經膠母細胞瘤異種移植模型中，注射含有使CCR6表現沉默之shRNA構築體之細胞的小鼠比注射對照細胞之小鼠存活更長時間。另外，組織學及免疫組織化學顯示，相對於對照腫瘤，由具有靶向CCR6之shRNA之神經膠質瘤細胞形成的腫瘤小得

多，且腫瘤血管形成明顯較少。總體而言，此等資料進一步支撐CCR6信號傳導增強包括淋巴瘤、大腸直腸腫瘤及神經膠母細胞瘤之惡性腫瘤之致癌潛力的概念 (Oncogene. 2018 年 6 月 ; 37(23):3070-3087. doi: 10.1038/s41388-018-0182-7.)。特定言之，文獻中報導CCR6/CCL20軸在使用CCR6基因剔除動物之腫瘤形成中的含義。在大腸直腸癌(CRC)之CMT93小鼠模型中，相比於野生型動物，在缺乏CCR6之小鼠的腫瘤中完全阻止T調節細胞之浸潤。所報導之資料進一步表明腫瘤浸潤性T調節細胞之歸巢(homing)及移行至腫瘤塊視活體內趨化因子受體CCR6而定 (PLoS One. 2011 年 4 月 29 日 ; 6(4):e19495. doi: 10.1371/journal.pone.0019495.)。根據Nandi及同事，在自發性腸腫瘤形成之小鼠模型[APCMIN/+小鼠，對於腺瘤性結腸息肉(APC)基因中之突變為異種接合]中，缺乏CCR6之小鼠具有較低的自發性腸腫瘤形成發生率 (PLoS One. 2014; 9(5):e97566. doi: 10.1371/journal.pone.0097566.)。

【0019】 CCR6/CCL20軸在腫瘤形成中之潛在作用亦藉由投與重組CCL20趨化因子證明。特定言之，在小鼠大腸直腸癌模型(CMT93細胞)中，Liu及同事顯示用重組小鼠CCL20處理之小鼠中的腫瘤尺寸相較於PBS對照顯著增加，此表明CCL20在大腸直腸癌生長及發育中之關鍵作用 (PLoS One. 2011 年 4 月 29 日 ; 6(4):e19495. doi: 10.1371/journal.pone.0019495.)。

【0020】 特定言之，使用中和CCL20抗體，CCR6/CCL20軸在腫瘤促進中之潛在作用在使用小鼠模型之文獻中得到證明。Ikeda及同事使用特定的皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)小鼠模型，其中動物死於CTCL細胞向多個器官中之轉移。然而，投與中和CCL20抗體顯著延長異種移植小鼠之存

活期 (Oncotarget. 2016 年 3 月 22 日 ; 7(12):13563-74. doi: 10.18632/oncotarget.6916.)。Lee 及同事描述，在小鼠轉移性乳癌模型 (MDA-MB-231 細胞注射至裸小鼠之左心室中) 中，投與抗 CCL20 抗體預防骨轉移之發展，骨骼係人類疾病中乳癌轉移之主要部位之一 (Sci Rep. 2017 年 8 月 29 日; 7(1):9610. doi: 10.1038/s41598-017-09040-4.)。在鼻咽癌之人類化小鼠模型中，Mrizak 等人觀測到，與假處理之動物相比，當小鼠注射抗 CCL20 單株抗體時，T 調節細胞顯著減少募集至腫瘤中 (J Natl Cancer Inst. 2015 年 1 月; 107(1):363. doi: 10.1093/jnci/dju363.)。另外，在小鼠肝癌模型 (Hepa1-6 細胞) 中，使用抗 CCL20 抗體阻斷免疫活性 (**immunocompetent**) 小鼠中之 CCL20 活性降低腫瘤發生率，限制腫瘤生長及遠端轉移。此外，作者報導，在此小鼠模型中，在 CCL20 中和時，腫瘤血管生成得到顯著抑制。(He 等人, PMID 28560063 - Am J Cancer Res. 2017; 7(5):1151-1163.)。使用相同小鼠模型，投與抗 CCL20 中和抗體顯著減少 T 調節細胞浸潤至腫瘤中，尤其 CCR6 陽性 T 調節細胞，且顯著減少腫瘤生長。當用抗 PDL-1 抗體共處理小鼠時，抗腫瘤功效得到進一步增強。總體而言，此等資料集表明 CCL20 阻斷可藉由抑制 T 調節細胞向腫瘤之募集來消除小鼠肝癌模型中之抗 PD-L1 抗性 (Hepatology. 2019 年 7 月; 70(1):198-214. doi: 10.1002/hep.30593.)。

【0021】特定言之，在文獻中描述 CCR6/CCL20 軸在腫瘤轉移中之潛在作用。Dellacasagrande 及同事報導，在小鼠漿細胞瘤模型中，相比於原發性腫瘤之腫瘤細胞(來自小鼠漿細胞瘤之皮下注射(MOPC315))，散播至肝臟之腫瘤細胞過度表現功能性 CCR6。相同作者發現，與正常肝臟相比，CCR6 在大腸癌、甲狀腺癌及卵巢癌之小肝臟轉移中過度表現

(Scand J Immunol. 2003 年 6 月 ; 57(6):534-44. doi: 10.1046/j.1365-3083.2003.01263.x.)。

【0022】此外，本發明之CCR6調節劑可單獨或組合用於治療或預防其中CCR6及/或CCL20之表現與疾病進展及對標準治療護理之抗性相關的癌症。特定言之，文獻中針對許多癌症適應症描述CCR6表現與疾病進展之相關性。例如，在腎細胞癌中，CCR6表現與較低總存活期相關(Cancers (Basel). 2019 年 12 月 30 日 ; 12(1). doi: 10.3390/cancers12010089.)。在大腸直腸癌中，CCR6之腫瘤表現與轉移正相關且上調之CCR6預測不良存活期、較短無病存活期(PLoS One. 2014; 9(6):e101137. doi: 10.1371/journal.pone.0101137.)及較不良5年總存活期(Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018年2月; 1864(2):387-397. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.10.033.)。在卵巢癌中，高CCR6 mRNA表現亦與較差預後有關(Cancer Lett. 2020年3月1日; 472:59-69. doi: 10.1016/j.canlet.2019.12.024.)。CCR6表現與直腸癌侵襲性相關，實際上，CCR6蛋白之高表現量在對放射線療法無反應者中比在有反應者中更常見(Cancer Res Treat. 2018 年 10 月 ; 50(4):1203-1213. doi: 10.4143/crt.2017.538.)。前列腺癌中CCR6之表現量與更晚期及更具侵襲性之疾病的臨床及病理學特徵相關(J Cancer Res Clin Oncol. 2008年11月; 134(11):1181-9. doi: 10.1007/s00432-008-0403-5.)。在非小細胞肺癌(NSCLC)中，高CCR6表現與較短無病存活期相關且使非疾病階段依賴性(**disease stage-independent**)的疾病復發風險增加5倍(PLoS One. 2011; 6(9):e24856. doi: 10.1371/journal.pone.0024856.)。具有腫瘤組織中浸潤之CCR6陽性免疫細胞增加的肝癌患者顯示較不良預後(Am J Cancer Res.

2017; 7(5):1151-1163.)。

【0023】 類似於CCR6，已報導其配體CCL20之表現與若干適應症之較不良疾病結果相關。特定言之，在乳癌中，CCL20表現升高與較低總自由存活期、較低無轉移存活期百分比(Sci Rep. 2017年8月29日; 7(1):9610. doi: 10.1038/s41598-017-09040-4.)、與較高組織學級別、較高Ki67指數及腋下淋巴結轉移顯著相關。此外，乳房腫瘤CCL20表現與FOXP3 (T調節細胞之標記物)之表現正相關。患有腋下淋巴結轉移且伴隨CCL20表現及FOXP3陽性T調節細胞升高之患者具有最差總存活期。(Medicine (Baltimore). 2019年12月; 98(50):e18403. doi: 10.1097/MD.00000000000018403.)。在NSCLC中，CCL20之較高表現與較低總存活期相關(Biomed Pharmacother. 2015年2月; 69:242-8. doi: 10.1016/j.biopha.2014.12.008.)(Cancer Lett. 2015年7月10日; 363(1):60-70. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.005.)。類似於NSCLC，具有高CCL20表現之肝細胞癌患者的總存活期較差且無復發存活期較差。相同作者描述CCL20表現與腫瘤尺寸、腫瘤數目、血管侵襲、腫瘤分化及腫瘤復發顯著相關(J Gastrointest Surg. 2012年4月; 16(4):828-36. doi: 10.1007/s11605-011-1775-4.)。

【0024】 除單獨CCR6或CCL20之外，文獻中陳述CCR6/CCL20共表現與疾病進展之相關性。實際上，相較於低級別組織，在高級別神經膠質瘤組織中偵測到CCL20及CCR6兩者之過度表現且隨腫瘤世界衛生組織(WHO)等級遞增而增加。尤其具有CCL20/CCR6共表現之神經膠質瘤患者具有最短總存活期(Med Oncol. 2012年12月; 29(5):3491-7. doi: 10.1007/s12032-012-0314-9.)。

【0025】此外，CCR6及/或CCL20表現與增強化學治療抗性相關且與轉移相關。實際上，CCL20表現可增加乳癌細胞之化學治療抗性(PLoS Biol. 2018年7月; 16(7):e2005869. doi: 10.1371/journal.pbio.2005869.)。Rubie及同事描述，在大腸直腸肝轉移(CRLM)中及肝細胞癌(HCC)之人類樣品中偵測到(RT-PCR) CCL20/CCR6之顯著上調。此外，相較於原發HCC，CCL20在大腸直腸肝轉移中顯著過度表現，此表明CCL20/CCR6配體-受體對參與肝臟惡性腫瘤之致癌作用及進展(World J Gastroenterol. 2006年11月7日; 12(41):6627-33. doi: 10.3748/wjg.v12.i41.6627.)。

【0026】本發明之CCR6調節劑可單獨或組合用於治療或預防其中CCR6及/或CCL20在患者樣品或癌細胞株中表現或過度表現之疾病或病症。特定言之，在文獻中描述趨化因子受體CCR6在若干癌症類型或癌細胞株中表現。Lu及同事描述在喉癌組織中CCR6表現相較於其正常對照較高。作者報導CCR6亦在常用喉癌細胞(諸如TU212、M4E、M2E及Hep-2)中表現(Biomed Pharmacother. 2017年1月; 85:486-492 doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.055.)。基於來自惡性黑色素瘤之基因表現資料，在生物學網路中報導之CCR6基因被描述且表徵為涉及免疫反應及腫瘤進展之有用因子(PLoS One. 2018; 13(1):e0190447. doi: 10.1371/journal.pone.0190447.)唾液腺及甲狀腺之21種MALT淋巴瘤中之全外顯子組定序(**whole exome sequencing**)顯示CCR6表現(Haematologica. 2018年8月; 103(8):1329-1336. doi: 10.3324/haematol.2018.191601.)。在成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)之樣品中偵測到CCR6之轉錄物，且另外在蛋白水平上使用流動式細胞量測分析發現CCR6(Leuk Lymphoma. 2006年10月; 47(10):2163-73. doi:

10.1080/10428190600775599.)。在患者來源之前列腺癌樣品中，CCR6 (mRNA)在腫瘤組織中之基因表現相較於相鄰正常組織顯著較高(Cancer Res Treat. 2015年4月; 47(2):306-12. doi: 10.4143/crt.2014.015.)。在常用癌細胞株中，實際上根據Mays及同事，在唾液腺樣囊性癌細胞SACC-83中偵測到CCR6表現，在其他CC趨化因子受體中，使用RT-PCR基因分析表現CCR6(Anticancer Res. 2016年8月; 36(8):4013-8.)。根據Möller及同事，在包括U266 1970、U-266 1984、U-1958、Karpas 707、LP-1,28 L-363、HL407E及HL407L.3之多發性骨髓瘤(MM)細胞株中，CCR6亦表現(Leukemia. 2003年1月; 17(1):203-10. doi: 10.1038/sj.leu.2402717.)。

【0027】類似於CCR6，在文獻中報導配體CCL20在多個腫瘤樣品及腫瘤細胞株中表現。例如，Zhang及同事證明，在來自NSCLC患者之樣品中，使用RT-PCR，CCL20在腫瘤樣品中之表現顯示比在相鄰組織之樣品中更高，此亦使用免疫組織化學在蛋白水平下驗證(Biomed Pharmacother. 2015年2月; 69:242-8. doi: 10.1016/j.biopha.2014.12.008.)。膽管癌樣品及對應正常組織之基因表現分析顯示CCL20為惡性組織相對於健康組織中最顯著過度表現之基因中之一者(EXCLI J. 2020; 19:154-166. doi: 10.17179/excli2019-1893.)。亦在多發性骨髓瘤(MM)人類樣品中報導CCL20表現(Cancer Res. 2008年8月15日; 68(16):6840-50. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0402.)。此外，根據Rubies等人，CCL20 mRNA及蛋白在胰臟癌中與其在CCL20微弱表現之匹配正常胰臟相比顯著上調(8倍)(J Transl Med. 2010年5月10日; 8:45. doi: 10.1186/1479-5876-8-45.)。CCL20亦在口腔鱗狀細胞癌(IHC染色)中表現且Lee等人報導表現富集於具有優良抑制活性之人類CCR6+

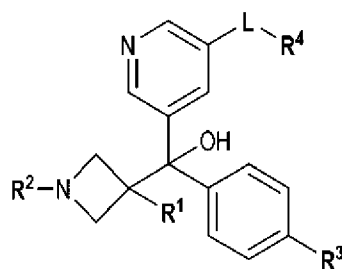
調節 T 細胞中 (J Immunol. 2017 年 7 月 15 日 ; 199(2):467-476. doi: 10.4049/jimmunol.1601815.)。

【0028】除單獨CCR6或CCL20之外，在文獻中報導癌症患者及癌細胞株之樣品的CCR6及CCL20兩者之共表現。已描述兩種基因在成年T細胞白血病/淋巴瘤患者樣品(微陣列及IHC蛋白染色)中(Int J Oncol. 2014年9月; 45(3):1200-8. doi: 10.3892/ijo.2014.2524.)及在CTCL中表現。在後者中，在mRNA及蛋白水平下偵測到CCL20及CCR6(Clin Cancer Res. 2011年12月15日; 17(24):7529-38. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192.)。肝細胞癌樣品之轉錄組分析(奈米串)顯示CCR6及CCL20表現。此外，報導非腫瘤組織與腫瘤組織之間的趨化梯度，且提出T調節細胞、腫瘤相關巨噬細胞及涉及CCR6/CCL20軸之自然殺手細胞之募集過程(Proc Natl Acad Sci U S A. 2017年7月18日; 114(29):E5900-E5909. doi: 10.1073/pnas.1706559114.)。類似地，Guo及同事報導，肝癌病變中之CCR6及CCL20相比於健康組織以及肝癌細胞株中CCR6及CCL20表現上調(L02, Li-/, Huh-7, SNU-387, Hep3B) (Oncol Rep. 2019年9月; 42(3):1075-1089. doi: 10.3892/or.2019.7221.)。在人類大腸直腸癌中，CCL20及CCR6兩者根據Nandi等人(IHC蛋白染色)表現。發現CCR6及CCL20兩者均在NSCLC之樣品中高度表現(蛋白及mRNA)(Oncol Lett. 2017年12月; 14(6):8183-8189. doi: 10.3892/ol.2017.7253)。使用原位雜交，CCL20及CCR6 mRNA部分均在所分析之所有胰臟癌樣品中強烈表現。相比之下，在健康胰臟中CCL20及CCR6表現較低(Int J Cancer. 1999年5月17日; 81(4):650-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990517)81:4<650::aid-ijc23>3.0.co;2-#.)。Jin及同事使用公開可用之資料集檢查CCR6及CCL20在神經膠母細胞瘤中之表現。作者使用

GEO 資料集 GSE2223 在正常腦組織與神經膠母細胞瘤組織之間比較 CCL20 與 CCR6 之 mRNA 含量。再次，CCR6 及 CCL20 表現量在神經膠母細胞瘤組織中比在正常腦組織中顯著更高 (Oncogene. 2018 年 6 月; 37(23):3070-3087. doi: 10.1038/s41388-018-0182-7.)。另外，Wallace 及同事觀測到在子宮內膜腺癌外植體及細胞株中，CCL20 及其受體 CCR6 之表現比非惡性子宮內膜高 (mRNA、RT-PCR) (Mol Cell Endocrinol. 2011 年 1 月 1 日; 331(1):129-35. doi: 10.1016/j.mce.2010.08.018.)。CCL20/CCR6 軸可在乳癌、膽管癌及甲狀腺癌中起作用，因為 CCR6/CCL20 基因及/或蛋白之表現已報導於患者來源之乳癌細胞 (Mol Carcinog. 2016 年 7 月; 55(7):1175-86. doi: 10.1002/mc.22360.)、HuCCT1 及 TFK-1 膽管癌細胞株 (Win 等人, PMID 32194362) (EXCLI J. 2020; 19:154-166. doi: 10.17179/excli2019-1893.) 及諸如 TPC-1、BCPAP、FTC-133 及 SW1736 之甲狀腺癌細胞株 (Tumour Biol. 2016 年 4 月; 37(4):5569-75. doi: 10.1007/s13277-015-4418-7.) 中。此外，本發明之 CCR6 調節劑可單獨或組合用於治療或預防癌症，其中已報導 CCR6/CCL20 軸活性之表現及/或證據，或其中已在腫瘤微環境內部鑑別 CCR6+ 調節 T 細胞。

【實施方式】

【0029】 1) 本發明之一個態樣係關於式 (I) 化合物



式 (I)，

其中

環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基、2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘧啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]；或

• R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

R^3 表示異丙基；及

- $L-R^4$ 表示2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘧啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基；或

• R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；及

- $L-R^4$ 表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基。

【0030】 本文所提供之定義意欲一律應用於如實施例1)至9)中之任一者中所定義之式(I)化合物，且就實際的情形，在整個說明書及申請專

利範圍中除非另外明確陳述，否則定義提供較廣或較窄定義。應充分理解，術語之定義或較佳定義獨立於如本文所定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義(及與其結合)而定義且可替換各別術語。若各別實施例或技術方案中未另外明確地定義，則本文所定義之基團未經取代。

【0031】 單獨或組合使用之術語「胺基」係指基團-NH₂。

【0032】 單獨或組合使用之術語「羰基」係指基團-C(=O)-。

【0033】 單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烴鏈基團。術語「C_{x-y}-烷基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之烷基。在C_{x-y}-烷基與另一取代基組合使用之情況下，該術語意謂該取代基經由C_{x-y}-烷基連接至分子其餘部分。例如，C₁₋₄-烷基含有一至四個碳原子。C₁₋₄-烷基之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基及異丁基。用於取代基R²之C₁₋₄-烷基之一較佳實例為甲基。用於取代基R¹之C₁₋₃-烷基之一較佳實例為甲基。

【0034】 單獨或組合使用之術語「-C_{x-y}-伸烷基-」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之二價鍵烷基。尤其，任何二價鍵烷基之連接點呈1,1-二基排列。在-C_{0-y}-伸烷基-基團與另一取代基組合使用之情況下，該術語意謂該取代基直接連接至分子之其餘部分(亦即，-C₀-伸烷基-基團表示將該取代基連接至分子之其餘部分的直接鍵)，或其經由-C_{1-y}-伸烷基-連接至分子之其餘部分。-C_{1-y}-伸烷基-基團之一實例為涵蓋亞甲基、伸乙基及乙-1,1-二基之-C₁₋₂-伸烷基-基團。基團-C≡C-C₀₋₂-伸烷基-之實例為-C≡C-、-C≡C-CH₂-、-C≡C-CH₂-CH₂-及-C≡C-CH(CH₃)-；尤其-C≡C-及-C≡C-CH(CH₃)-。當基團-C≡C-C₀₋₂-伸烷基-稱為經經基單取代時，應

理解該取代僅在-C₁₋₂-伸烷基-存在時為可能的。此類經單取代之-C≡C-C₀₋₂-伸烷基-基團之實例為-C≡C-CH(OH)-、-C≡C-CH(OH)-CH₂-、-C≡C-CH₂-CH(OH)-、-C≡C-CH(CH₂OH)-及-C≡C-C(CH₃)(OH)-；尤其-C≡C-C(CH₃)(OH)-。術語「*-C≡C-C₀₋₂-伸烷基-**」中之一個星號(*)指代與式(I)中所示之吡啶基環的連接點且兩個星號(**)指代與R⁴之連接點。

【0035】 單獨或組合使用之術語「胺基-羰基」或「胺甲醯基」係指基團NH₂-C(=O)-。

【0036】 單獨或組合使用之術語「C₁₋₃-烷基-羰基」係指如先前所定義之烷基，其中一個氫原子已經羰基置換。

【0037】 單獨或組合使用之術語「C₁₋₃-烷基-羰基-胺基」係指胺基，其中一個氫原子已經如先前所定義之C₁₋₃-烷基-羰基置換。

【0038】 單獨或組合使用之術語「羥基烷基(hydroxyalkyl)」(或羥基-烷基(hydroxy-alkyl))係指如先前所定義之烷基，其中一個氫原子已經羥基置換。單獨或組合使用之術語「羥基-C_{x-y}-烷基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之羥基烷基，其中該烷基含有x至y個碳原子。羥基-C₁₋₃-烷基係如先前所定義之羥基烷基，其含有一至三個碳原子。羥基-C₁₋₃-烷基之實例為羥基-甲基、1-羥基-乙基、2-羥基-乙基、1-羥基-丙基、2-羥基-丙基、3-羥基-丙基及1-羥基-1-甲基-乙基。

【0039】 單獨或組合使用之術語「環烷基」係指含有三至七個碳原子(較佳三至六個碳原子)之飽和單環烴環。術語「C_{x-y}-環烷基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之飽和單環烴環。例如，C₃₋₇-環烷基含有三至七個碳原子。C₃₋₇-環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；尤其環己基。上文提及之基團未經取代或如明確定義經取

代。

【0040】 單獨或組合使用之術語「6員雜芳基」係指含有一或兩個(尤其兩個)環氮原子之6員單環芳環。實例為吡啶基、嘧啶基、嗒吡基或吡嗪基；尤其嘧啶基。上文提及之雜芳基未經取代或如明確定義經取代。

【0041】 術語「飽和5員至8員橋連或螺雙環烴環系統」係指具有一或兩個共同碳原子且其中兩個環中之碳原子總數為5至8之整數的兩個烴環。更具體而言，

- 術語飽和5員至8員橋連雙環烴環系統係指由術語「雙環[x.y.z]烷基」描述之化合物，其中碳原子總數為5至8之整數，且「x」、「y」及「z」中之各者大於0 [亦即「x」、「y」及「z」之總和為3至6；且整數「x」、「y」及「z」獨立地表示連接至兩個三級碳原子之三個橋中之各者中的碳原子數，按降序排列(x>y>z)]。此類5員至8員橋連雙環烴環系統之實例為雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.1.1]庚基及雙環[3.2.1]辛基；尤其雙環[2.2.2]辛-1-基及雙環[1.1.1]戊-1-基；及

- 術語飽和5員至8員螺雙環烴環系統係指由術語「螺[x.y]烷基」描述之化合物，其中碳原子總數為5至8之整數；[應理解整數「x」及「y」表示連接至一個四級碳原子之兩個碳環中之各者中的碳原子數]。例如，以下組合[x.y]係可能的[2.2]、[2.3]、[3.3]、[3.4]及[3.5]。此類5員至8員螺雙環烴環系統之實例為螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、螺[3.3]庚基及螺[3.4]辛基；尤其螺[3.3]庚基。

【0042】 繪製為點線之鍵顯示繪製至分子之其餘部分之自由基的連接點。例如，自由基繪製如下

C₁₋₃-烷基-羰基(尤其乙醯基)單取代；或

➤ 含有一或兩個(尤其兩個)環氮原子之未經取代的6員雜芳基(特別地嘧啶基；尤其嘧啶-4-基)；

● R¹表示C₁₋₃-烷基(尤其甲基)；

R²表示C₁₋₄-烷基(尤其甲基)；

R³表示異丙基；及

-L-R⁴表示2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘧啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-嘔二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基；或

● R¹表示C₁₋₃-烷基(尤其甲基)；

R²表示C₁₋₄-烷基(尤其甲基)；

R³表示2,2,2-三氟-乙基；及

-L-R⁴表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-嘔二唑-5-基。

【0044】 3)另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其中

● R¹表示C₁₋₃-烷基(尤其甲基)；

R²表示C₁₋₄-烷基(尤其甲基)；

R³表示2,2,2-三氟-乙基；

-L-表示

➤ *-C≡C-C₀₋₂-伸烷基-**，其視情況經羥基(尤其-C≡C-或-C≡C-

• R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

R^3 表示異丙基；及

- $L-R^4$ 表示2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘓啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基；或

• R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；及

- $L-R^4$ 表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-嘓二唑-5-基。

【0045】 4)另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其中

• R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；

- L -表示

➤ *- $C \equiv C-C_{0-2}$ -伸烷基-**，其視情況經羥基(尤其- $C \equiv C$ -或- $C \equiv C-C(CH_3)(OH)$ -)單取代，其中星號(*)指代與嘓啶基環之連接點且兩個星號(**)指代與 R^4 之連接點；及

R^4 表示

1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基；或

- R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

- R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

- R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；及

- L- R^4 表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-喹二唑-5-基。

【0046】 5)另一實施例係關於如實施例1)之化合物，

- R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

- R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

- R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；

- L-表示

- *- $C \equiv C-C_{0-2}$ -伸烷基-**，其視情況經羥基(特別地- $C \equiv C$ -或- $C \equiv C-C(CH_3)(OH)$ -；尤其- $C \equiv C$ -)單取代，其中星號(*)指代與吡啶基環之連接點且兩個星號(**)指代與 R^4 之連接點；及

- R^4 表示經單取代之 C_{3-7} -環烷基(尤其環己基)，其中取代基為羥基；

- R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

- R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

- R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；

1,2,4-噁二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基；或

• R^1 表示 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)；

R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；及

- $L-R^4$ 表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基。

【0047】 6)另一實施例係關於如實施例1)至5)中任一項之化合物，其中 R^1 表示甲基。

【0048】 7)另一實施例係關於如實施例1)至6)中任一項之化合物，其中 R^2 表示甲基。

【0049】 8)另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其中

• R^1 表示甲基；

R^2 表示甲基；

R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；及

- $L-R^4$ 表示5-(4-羥基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、3-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基、2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘓啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺

基)-環己基)-1,2,4-嘔二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基；

• R^1 表示甲基；

R^2 表示甲基；

R^3 表示異丙基；及

-L- R^4 表示2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘓啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-嘔二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-嘔二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘔二唑-3-基；或

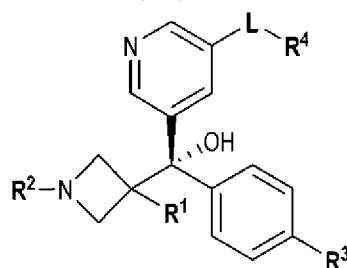
• R^1 表示甲基；

R^2 表示甲基；

R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；及

-L- R^4 表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-嘔二唑-5-基。

【0050】 9)另一實施例係關於如實施例1)至8)中任一項之化合物，其中帶有羥基之不對稱碳原子具有式(II)中所描繪之絕對組態



式(II)。

【0051】 10)另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其係選自

反式-4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-環己醇；

順式-4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-環己醇；

(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-{5-[5-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇；

N-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[1.1.1]戊-1-基)-乙醯胺；

4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛-1-醇；

2-[5-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2-甲基-丙-1-醇；

1-[6-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-2-基]-乙酮；

反式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-丙醯胺；

順式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-丙醯胺；

順式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-乙醯胺；

反式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙

基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-乙醯胺；

(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-{5-[3-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇；

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-噁啶-4-基-丁-3-炔-2-醇；

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-噁啶-4-基-丁-3-炔-2-醇；

反式-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基乙炔基}-環己醇；

順式-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基乙炔基}-環己醇；

4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺；

順式-4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸醯胺；或

反式-4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸醯胺。

【0052】 11)另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其係選自

反式-4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-環己醇；

(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-{5-[5-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲

醇；

N-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[1.1.1]戊-1-基]-乙醯胺；

4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛-1-醇；

2-[5-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2-甲基-丙-1-醇；

1-[6-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-2-基]-乙酮；

反式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-丙醯胺；

順式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-乙醯胺；

反式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-乙醯胺；

(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-{5-[3-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇；

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-嘧啶-4-基-丁-3-炔-2-醇；

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-嘧啶-4-基-丁-3-炔-2-醇；

反式-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基乙炔基}-環己醇；

順式-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基乙炔基}-環己醇；

4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺；或

4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸醯胺。

【0053】 12)另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其係選自

4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺；或

N-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-反式-環己基}-乙醯胺。

【0054】 本發明係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，或在考慮其各別依附性下進一步由實施例2)至9)中之任一項之特徵限制的此類化合物；其醫藥學上可接受之鹽；及此類化合物作為藥劑尤其用於治療如下文中所描述之涉及CCR6受體之疾病或病症的用途。

【0055】 本發明亦包括經同位素標記、尤其經²H(氘)標記之式(I)化合物，該等化合物與式(I)化合物相同，但一或多個原子各自已經具有相同原子數但原子質量與自然界中通常所見之原子質量不同的原子置換。經同位素標記、尤其經²H(氘)標記之式(I)化合物及其鹽在本發明之範疇

內。用較重同位素²H (氘)取代氫可產生較大代謝穩定性，使得例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，或可引起對細胞色素P450酶之抑制降低，產生例如經改良安全概況。在本發明之一個實施例中，式(I)化合物未經同位素標記或其僅用一或多個氘原子標記。在一子實施例中，式(I)化合物完全未經同位素標記。經同位素標記之式(I)化合物可以類似於下文所描述之方法來製備，但使用適合試劑或起始物質之適當同位素變體。

【0056】 當複數形式用於化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及其類似物時，此亦意欲意謂單一化合物、鹽、醫藥組合物、疾病或其類似物。

【0057】 適當及方便時，對根據實施例1)至12)之式(I)化合物的任何提及應理解為亦指此類化合物之鹽(及尤其醫藥學上可接受之鹽)。

【0058】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持本發明之化合物之所需生物活性且展現極小非所需毒理學效應之鹽。視本發明之化合物中鹼性及/或酸性基團之存在而定，此類鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽。參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」, Johan Wouters及Luc Quéré (編), RSC Publishing, 2012以供參考。

【0059】 式(I)化合物可涵蓋具有一或多個可以(R)-組態以及(S)-組態存在之不對稱中心、諸如一或多個不對稱碳原子之化合物。式(I)化合物可進一步涵蓋具有一或多個允許呈Z-組態以及E-組態存在之雙鍵的化合物；及/或在環系統具有允許相對於彼此以順式以及反式組態存在之取代基的化合物。式(I)化合物可因此以立體異構體混合物之形式存在或較佳以立體異構富集形式存在，尤其以基本上純立體異構體形式存在。立體異

構體之混合物可以熟習此項技術者已知之方式來分離。

【0060】 在特定化合物(或通用結構)稱為(R)-或(S)-鏡像異構體的情況下，此類名稱應理解為係指呈富集，尤其基本上純之鏡像異構形式的各別化合物(或通用結構)。同樣，在化合物中的特定不對稱中心表示為(R)-或(S)-組態或某一相對組態的情況下，此類名稱應理解為係指關於該不對稱中心之各別組態呈富集、尤其基本上純形式的化合物。類似地，順式或反式名稱應理解為係指呈富集、尤其基本上純之形式的各別立體異構體。同樣，在特定化合物(或通用結構)表示為Z-或E-立體異構體的情況下(或在化合物中之特定雙鍵表示為呈Z-或E-組態之情況下)，此類名稱應理解為係指呈富集、尤其基本上純之立體異構形式的各別化合物(或通用結構)(或關於雙鍵之各別組態呈富集、尤其基本上純之形式的化合物)。就實際的情形同樣適用於表示為順式或反式立體異構體之化合物。

【0061】 當在立體異構體之情形下使用時，應理解術語「富集」在本發明之上下文中意謂各別立體異構體相對於各別其他立體異構體/各別其他立體異構體之全部以至少70:30，尤其至少90:10 (亦即純度為至少70重量%，尤其至少90重量%)之比率存在。

【0062】 術語「基本上純」在立體異構體之情形下使用時，應理解在本發明之上下文中意謂相對於各別其他立體異構體/各別其他立體異構體之全部，各別立體異構體以至少95重量%、尤其至少99重量%之純度存在。

【0063】 如下文或上文所揭示之式(I)化合物及/或式(I)化合物之合成中之中間物的絕對立體化學組態可藉由此項技術中之常用方法確定，諸如獲得該等化合物/中間物之單晶且對其進行X射線繞射分析，例如藉由類

似於應用於PCT/EP2021/061401中所揭示之化合物/中間物的方法。

【0064】 根據實施例1)至12)之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥劑，例如呈用於腸內(尤其經口)或非經腸投與(包括局部施用或吸入)之醫藥組合物形式。

【0065】 可以任何熟習此項技術者所熟悉之方式(參見例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams & Wilkins出版])，藉由將所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與其他有治療價值的物質組合)與適合之無毒、惰性、治療學上相容的固體或液體載劑材料及(視需要)常用醫藥佐劑一起製成蓋倫投藥劑型(galenical administration form)來實現醫藥組合物之生產。

【0066】 每當使用字組「在.....之間」描述數值範圍時，應理解所指示範圍之端點明確地包括於該範圍中。例如：若溫度範圍描述為在40°C與80°C之間，則此意謂端點40°C及80°C包括於該範圍內；或若變量定義為1與4之間的整數，則此意謂該變量為整數1、2、3或4。

【0067】 除非關於溫度使用，否則置放在數值「X」之前的術語「約(about)」(或替代地術語「大約(around)」)在本申請案中係指自X減10% X延伸至X加10% X的區間，且較佳指自X減5% X延伸至X加5% X的區間。在溫度之特定情況下，置放在溫度「Y」之前的術語「約」在本申請案中係指自溫度Y減10°C延伸至Y加10°C的區間，且較佳指自Y減5°C延伸至Y加5°C的區間。

【0068】 如上文所定義之式(I)化合物可用於預防或治療藉由調節CCR6受體而改善之各種疾病、病狀或病症。涉及CCR6受體之此類疾

病、病狀或病症可定義為發炎性及/或自體免疫疾病、病狀或病症；及癌症。

【0069】 如上文所定義之式(I)化合物可用於預防或治療藉由調節CCR6受體而改善之各種疾病、病狀或病症。此類涉及CCR6受體之疾病、病狀或病症可定義為發炎性/自體免疫疾病、病狀或病症，其包括類風濕性關節炎；僵直性脊椎炎；脊椎關節炎；牛皮癬；牛皮癬性關節炎；發炎性皮膚病症，諸如紅斑痤瘡；克羅恩氏病(Crohn's disease)；潰瘍性結腸炎；發炎性腸病；大腸急躁症；乾眼病；多發性硬化症；全身性紅斑狼瘡；休格連氏病(Sjögren's disease)；自體免疫肝炎；原發性硬化性膽管炎；後葡萄膜炎；過敏性結膜炎；胃腸道中之過敏性疾病；I型糖尿病及子宮內膜異位；已記錄IL-17A含量升高之眼表面疾病，諸如瞼板腺功能障礙；GVHD；移植物抗宿主疾病；自體免疫角膜炎；絲狀角膜炎；伴有風濕性關節炎之乾眼症候群；無全身性疾病之乾眼症候群；史蒂芬斯-約翰遜症候群(Stevens-Johnson syndrome)；牛皮癬，包括斑塊型牛皮癬、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿疱型牛皮癬、紅皮症型牛皮癬；自體免疫角膜炎；絲狀角膜炎；自體免疫葡萄膜炎；過敏性結膜炎；哮喘；胃腸道之過敏性疾病；T1D；子宮內膜異位；瞼板腺功能障礙；移植物抗宿主疾病；青少年關節炎；青少年類風濕性關節炎；全身性發作型類風濕性關節炎；寡關節(**pauciarticular**)類風濕性關節炎；寡關節青少年類風濕性關節炎；多關節類風濕性關節炎；腸病性關節炎；青少年萊特爾氏症候群(**juvenile Reiter's Syndrome**)；僵直性脊椎炎；青少年僵直性脊椎炎；SEA症候群；反應性關節炎(反應性關節病)；牛皮癬性關節病；青少年腸病性關節炎；風濕性多肌痛；腸病性脊椎炎；青少年特發性關節炎

(JIA)；青少年牛皮癬性關節炎；青少年類風濕性關節炎；全身性發作型青少年類風濕性關節炎；急性胰臟炎；慢性胰臟炎；巨大細胞動脈炎；動脈粥樣硬化；骨侵蝕；腹膜內膿腫(**intraperitoneal abscesses**)；及/或來自發炎性疾病之繼發性骨關節炎。

【0070】此外，藉由調節CCR6受體改善之此類疾病、病狀或病症可定義為包括癌症，諸如皮膚癌，例如黑色素瘤(表面擴散性、結節性、小痣性惡性(**lentigo maligna**)及肢端小痣性黑色素瘤)；晚期黑色素瘤；轉移性黑色素瘤；梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)；卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcoma)；基底細胞癌；鱗狀細胞癌；及癌前皮膚病變，諸如光化性角化症；肺癌，包括小細胞肺癌及非小(SCLC、NSCLC)，諸如鱗狀及非鱗狀NSCLC；胸膜肺母細胞瘤及氣管支氣管腫瘤；膀胱癌(**bladder cancer**)，包括膀胱癌(**urinary bladder cancer**)；尿道上皮細胞癌；間皮瘤；腎癌，包括腎細胞癌(RCC)，諸如透明細胞RCC；乳頭狀RCC；嫌色細胞RCC；非透明細胞RCC；未分類RCC；轉移性腎細胞癌；轉移性腎透明細胞癌；腎實質癌；胃腸道癌，包括大腸直腸癌；轉移性大腸直腸癌；家族性腺瘤性息肉病(FAP)；直腸癌；大腸癌；大腸直腸腺瘤；大腸直腸腺癌；大腸直腸癌肝臟轉移；遺傳性非息肉大腸直腸癌；食道癌；胃癌；晚期胃癌；膽囊癌；膽管癌；肝細胞癌；胰臟癌，諸如胰臟腺癌或胰管(腺)癌；胰臟神經內分泌腫瘤；子宮內膜癌；卵巢癌；前列腺癌，包括去勢抗性前列腺癌；腦瘤，包括腦轉移瘤、惡性神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤、星形細胞瘤；周邊神經外胚層腫瘤；寡樹突星形細胞腫瘤；寡樹突神經膠質瘤；室管膜腫瘤；多形性星形細胞瘤；毛細胞型星形細胞瘤；顱咽管瘤；脊髓腫瘤；腦幹神經膠質瘤；

中樞神經系統非典型性畸胎樣/橫紋肌瘤；神經管胚細胞瘤；中樞神經系統生殖細胞腫瘤；顱咽管瘤；室管膜瘤；神經母細胞瘤；頭頸癌，諸如敏感性神經母細胞瘤；子宮頸癌；晚期子宮頸癌；乳癌，包括正常樣、基底樣、緊密連接蛋白-較低(**claudin-low**)、HER2陽性、管狀A型(**luminal-A**)、管狀B型(**luminal-B**)及三陰性乳癌；懷孕乳癌及男性乳癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；心臟腫瘤；胸腺癌；淋巴瘤，諸如霍奇金淋巴瘤(**Hodgkin lymphoma**)、非霍奇金淋巴瘤(**non-Hodgkin lymphoma**)、伯基特淋巴瘤(**Burkitt lymphoma**)；原發性眼內B細胞淋巴瘤；彌漫性大B細胞淋巴瘤；原發性縱隔大B細胞淋巴瘤；黏膜相關淋巴組織(**MALT**)淋巴瘤；胃MALT淋巴瘤；皮膚T細胞淋巴瘤；原發性中樞神經系統淋巴瘤；塞紮里症候群(**Sézary syndrome**)及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(**Waldenström macroglobulinemia**)；白血病，諸如急性淋巴母細胞白血病；急性骨髓白血病；慢性淋巴球性白血病；慢性骨髓白血病；毛細胞白血病；慢性骨髓白血病；成人T細胞白血病；癌瘤；腺癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌及甲狀腺髓樣癌絨毛膜癌；肉瘤，包括尤文氏肉瘤(**Ewing's sarcoma**)；骨癌，諸如骨肉瘤；高度骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；尤文氏肉瘤；骨之惡性纖維組織細胞瘤；脊索瘤；軟組織肉瘤；骨髓瘤；多發性骨髓瘤；唇癌；喉癌；下咽癌(**hypopharynx carcinoma**)；舌癌；唾液腺癌；子宮頸癌；子宮體癌；子宮內膜癌；絨毛膜癌；睪丸癌(**testis carcinoma**)；尿道癌(**urinary carcinoma**)；支氣管癌；基底細胞瘤；畸胎瘤；視網膜母細胞瘤；脈絡膜黑色素瘤；精原細胞瘤；軟骨肉瘤；肌肉瘤；脂肪肉瘤；纖維肉瘤；漿細胞瘤；肝癌；晚期肝癌；胃腸道基質腫瘤；神經內分泌腫瘤；膽管癌；闌尾癌；胃腸道類癌腫瘤；類癌腫瘤；胰

島細胞腫瘤；小腸癌；胃癌；腎上腺皮質癌；副甲狀腺癌；副神經節瘤；嗜鉻細胞瘤；垂體腫瘤；陰莖癌；腎盂及輸尿管癌；睪丸癌(**testicular cancer**)；尿道癌(**urethral cancer**)；威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；輸卵管癌；妊娠期滋養細胞腫瘤；原發性腹膜癌；陰道癌；外陰癌；下咽癌(**hypopharyngeal cancer**)；喉癌；乳頭狀瘤癌；唇及口腔癌；轉移性鱗狀頸癌；口腔癌；鼻咽癌；口咽癌；副鼻竇及鼻腔及副鼻竇癌；副甲狀腺癌；咽癌；咽喉癌；慢性骨髓增生性贅瘤；蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histiocytosis)；漿細胞贅瘤；骨髓發育不良症候群；骨髓增生性腫瘤；中線道癌(**midline tract carcinoma**)；病毒誘發之腫瘤；及/或涉及CCR6及/或CCL20介導之轉移、趨化性、細胞黏附、跨內皮遷移、細胞增殖及/或存活的疾病。

【0071】特別地，此類藉由調節CCR6受體改善之疾病、病狀或病症係選自

- 發炎性/自體免疫疾病、病狀或病症，諸如類風濕性關節炎；僵直性脊椎炎；脊椎關節炎；牛皮癬；牛皮癬性關節炎；發炎性皮膚病症，例如紅斑痤瘡；克羅恩氏病；潰瘍性結腸炎；大腸急躁症；發炎性腸病；乾眼病；多發性硬化症；全身性紅斑狼瘡；休格連氏病；自體免疫肝炎；原發性硬化性膽管炎；包括斑塊型牛皮癬、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿胞型牛皮癬、紅皮症型牛皮癬；自體免疫角膜炎；絲狀角膜炎；自身免疫葡萄膜炎；過敏性結膜炎；哮喘；胃腸道之過敏性疾病；1型糖尿病(T1D)；子宮內膜異位；臉板腺功能障礙；及/或移植物抗宿主疾病；及/或

- 癌症，諸如淋巴瘤，包括T細胞淋巴瘤及原發性縱隔B細胞淋巴瘤；腦癌，包括神經膠質瘤及神經膠母細胞瘤；乳癌，包括三陰性乳癌；大腸直腸癌；肝癌；腎細胞癌；肺癌，包括非小細胞肺癌及小細胞肺癌；胃癌；黑色素瘤，包括梅克爾細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌及惡性黑色素瘤；膀胱癌；頭頸癌，包括鱗狀細胞頭頸癌；霍奇金氏淋巴瘤；子宮頸癌；子宮內膜癌；大腸癌；胃腸道基質瘤；胰臟癌；前列腺癌；白血病，包括急性骨髓白血病；卵巢癌；食道癌；間皮瘤；神經母細胞瘤；肉瘤，例如高級骨肉瘤；星形細胞瘤；骨髓瘤；尿道上皮癌，包括局部晚期及轉移性尿道上皮癌；MSI-H或dMMR癌；直腸癌；喉癌；唾液腺癌；多發性骨髓瘤；膽管癌；口腔鱗狀細胞癌；甲狀腺癌；及/或食道胃接合部癌 (**esophagogastric junction cancer**)。

【0072】 尤其，此類藉由調節CCR6受體改善之疾病、病狀或病症係選自

- 發炎性/自體免疫疾病、病狀或病症，諸如牛皮癬；牛皮癬性關節炎；類風濕性關節炎；僵直性脊椎炎；脊椎關節炎；發炎性皮膚病症，例如紅斑痤瘡；克羅恩氏病；潰瘍性結腸炎；大腸急躁症；發炎性腸病；乾眼病；多發性硬化症；全身性紅斑狼瘡；休格連氏病；自體免疫肝炎；及/或原發性硬化性膽管炎；特定言之，此類疾病、病狀或病症為牛皮癬、牛皮癬性關節炎或發炎性腸病；且尤其可選自A1)牛皮癬或牛皮癬性關節炎；或A2)發炎性腸病；及/或

- 癌症，諸如淋巴瘤(例如T細胞淋巴瘤)；腦癌(例如神經膠質瘤或神經膠母細胞瘤)；乳癌；大腸直腸癌；肝癌；腎細胞癌；肺癌；及/或胃癌。

【0073】 當用於預防/防治或治療癌症時，此類用途包括使用本發明之式(I)化合物或WO2021219849中所揭示之式(I)化合物(例如2-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-丙-2-醇；1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-哌啶-1-基]-乙酮；或(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-(6-甲基-嘧啶-4-基)-丁-3-炔-2-醇；或其醫藥學上可接受之鹽)作為單一治療劑及其與一或多種化學治療劑及/或放射線療法及/或靶向療法組合(尤其與靶向療法組合)使用。

【0074】 術語「放射線療法 (radiotherapy)」或「放射療法 (radiation therapy)」或「放射腫瘤學(radiation oncology)」係指電離放射預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症之醫療用途；包括外部及內部放射線療法。

【0075】 術語「靶向療法」係指用一或多種抗贅生劑，諸如對特定類型之癌細胞或基質細胞起作用之小分子或抗體來預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症。一些靶向療法阻斷某些酶、蛋白或與癌細胞之生長及擴散有關之其他分子的活動。其他類型之靶向療法幫助免疫系統殺死癌細胞(免疫療法)；或抑制血管生成，即腫瘤中新血管之生長及形成；或直接將有毒物質遞送至癌細胞且將其殺死。一種尤其適合與本發明之式(I)化合物或WO2021219849中所揭示之式(I)化合物組合的靶向療法之實例(例如2-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-丙-2-醇；1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-

基)-哌啶-1-基]-乙酮；或(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-(6-甲基-嘧啶-4-基)-丁-3-炔-2-醇；或其醫藥學上可接受之鹽)為免疫療法，尤其靶向計劃性細胞死亡受體1 (PD-1受體)或其配體PD-L1之免疫療法。

【0076】 免疫療法進一步係指(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑或(ii) T細胞上抑制(包括共抑制)信號之拮抗劑，其兩者導致抗原特異性T細胞反應放大(通常稱為免疫檢查點調節劑)。某些刺激及抑制分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。與共刺激或共抑制受體結合之膜結合配體的一個重要家族為B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。與共刺激或共抑制受體結合之另一膜結合配體家族為與同源TNF受體家族成員結合之分子的TNF家族，其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTpR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素a/TNFp、TNFR2、TNFa、LTPR、淋巴毒素a 1p2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0077】 當與本發明之式(I)化合物或與WO2021219849中所揭示之式(I)化合物(例如2-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丙-2-醇；1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-

基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-哌啶-1-基]-乙酮；或(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-(6-甲基-嘧啶-4-基)-丁-3-炔-2-醇；或其醫藥學上可接受之鹽)組合使用時，術語「靶向療法」尤其係指諸如以下之藥劑：

a) 表皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑或阻斷抗體 (例如吉非替尼 (Gefitinib)、埃羅替尼 (Erlotinib)、阿法替尼 (Afatinib)、埃克替尼 (Icotinib)、拉帕替尼 (Lapatinib)、帕尼單抗 (Panitumumab)、紫魯姆單抗 (Zalutumumab)、尼妥珠單抗 (Nimotuzumab)、馬妥珠單抗 (Matuzumab) 及西妥昔單抗 (Cetuximab)) 以及曲妥珠單抗 (trastuzumab) (HERCEPTIN)；

b) RAS/RAF/MEK 路徑抑制劑 (例如維羅非尼 (Vemurafenib)、索拉非尼 (Sorafenib)、達拉菲尼 (Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、曲美替尼 (Trametinib) (GSK1120212)、考比替尼 (Cobimetinib) (GDC-0973/XL518)、畢尼替尼 (Binimetinib) (MEK162、ARRY-162)、司美替尼 (Selumetinib) (AZD6244))；

c) 詹納斯激酶 (**Janus kinase**，JAK) 抑制劑 (例如魯索替尼 (Ruxolitinib)、伊他替尼 (Itacitinib)、莫羅替尼 (Momelotinib))；d) 芳香酶抑制劑 (例如依西美坦 (Exemestane)、來曲唑 (Letrozole)、阿那曲唑 (Anastrozole)、伏羅唑 (Vorzole)、福美司坦 (Formestane)、法屈唑 (Fadrozole))；

e) 信號轉導抑制劑 (STI)。「信號轉導抑制劑」為選擇性抑制癌細胞正常功能中之信號傳導路徑中的一或多個重要步驟，藉此引起細胞凋亡的藥劑。適合 STi 包括但不限於：(i) bcr/abl 激酶抑制劑，諸如 STI 571

(GLEEVEC®)、達沙替尼(Dasatinib)；(ii)表皮生長因子(EGF)受體抑制劑，諸如激酶抑制劑(IRESSA®，SSI-774)及抗體(Imclone：C225 [Goldstein等人, Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)]，及Abgenix：ABX-EGF)；(iii) her-2/neu受體抑制劑，諸如法呢基(**famesyl**)轉移酶抑制劑(FTI)，諸如L-744, 832 (Kohl等人, Nat. Med., 1(8):792-797 (1995))；(iv) Akt家族激酶抑制劑或Akt路徑，諸如雷帕黴素(rapamycin) (參見例如Sekulic等人, Cancer Res., 60:3504-3513 (2000))；(v)細胞週期激酶抑制劑，諸如夫拉平度(flavopiridol)及UCN-O1 (參見例如Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003))；及(vi)磷脂醯基肌醇激酶抑制劑，諸如LY294002 (參見例如Vlahos等人, J Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994))。

f)血管生成抑制劑，尤其VEGF信號傳導抑制劑，諸如貝伐珠單抗(Bevacuzimab) (Avastin)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)、索拉非尼或阿西替尼(Axitinib)；

g)免疫檢查點抑制劑(例如：抗PD1抗體，諸如帕博利珠單抗(Pembrolizumab) (藍布洛利珠單抗(Lambrolizumab)，MK-3475)、納武利尤單抗(Nivolumab)、匹地利珠單抗(Pidilizumab) (CT-011)、AMP-514/MEDI0680、PDR001、SHR-1210；REGN2810、BGBA317、PF-06801591、MGA-012、TSR042、JS-001、BCD100、IBI-308、BI-754091；靶向PD-1之融合蛋白，諸如AMP-224；小分子抗PD1藥劑，諸如WO2015/033299、WO2015/044900及WO2015/034820中所揭示之化合物；抗PD1L抗體，諸如BMS-936559、阿特珠單抗(atezolizumab) (MPDL3280A、RG7446)、阿維魯單抗(avelumab) (MSB0010718C)、度

伐魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)；抗PDL2抗體，諸如AMP224；抗CTLA-4抗體，諸如伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)；抗淋巴球活化基因3 (LAG-3)抗體，例如瑞拉利單抗(Relatlimab) (BMS-986016)、IMP701、IMP731、MK-4280、ImmuFact IMP321；抗T細胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (TIM-3)抗體，諸如MBG453、TSR-022；具有Ig及ITIM域抗體之抗T細胞免疫受體(TIGIT)，諸如RG6058 (抗TIGIT，MTIG7192A)；抗殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)，例如利瑞魯單抗(Lirilumab) (IPH2102/BMS-986015)、半乳糖凝集素拮抗劑(諸如半乳糖凝集素-1、半乳糖凝集素-9)、BTLA；

h)疫苗接種方法(例如樹突狀細胞疫苗接種、DNA、肽或蛋白疫苗接種(例如用gp100肽或MAGE-A3肽))以及重組病毒；

i)再次引入經遺傳修飾以分泌免疫調節因子，諸如顆粒球單核球群落刺激因子(GMCSF)基因轉染之腫瘤細胞疫苗(GVAX)或Fms相關之酪胺酸激酶3 (Flt-3)配體基因轉染之腫瘤細胞疫苗(FVAX)或基於鐸(Toll)樣受體增強之GM-CSF腫瘤之疫苗(TEGVAX)的患者來源或同種異體(非自身)癌細胞；

j)基於T細胞之過繼性免疫療法，包括經嵌合抗原受體(CAR)工程改造之T細胞(例如CTL019)；

k)基於細胞介素或免疫細胞介素之療法(例如干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、介白素2、介白素6、介白素10、介白素15、TGF- β)；

l)鐸樣受體(TLR)促效劑(例如雷西莫特(resiquimod)、咪喹莫特(imiquimod)、莫托莫德(motolimod)、葡萄哌喃糖基脂質A、CpG寡脫氧核苷酸)；

m)沙力度胺(Thalidomide)類似物(例如來那度胺(Lenalidomide)、泊利度胺(Pomalidomide))；

n)T細胞共刺激受體活化劑(例如抗CD137/4-1BB抗體，諸如BMS-663513(烏瑞蘆單抗(urelumab))、烏托米單抗(Utomilumab) (PF-05082566)；抗OX40/CD134 (腫瘤壞死因子受體超家族，成員4) (諸如RG7888 (MOXR0916) 、 9B12 ； MEDI6469 、 GSK3174998 、 MEDI6383、MEDI0562)，抗OX40-配體/CD252；抗糖皮質激素誘發之TNFR家族相關基因(GITR) (諸如TRX518、MEDI1873、MK-4166、BMS-986156、BMS-986153)、抗CD40 (TNF受體超家族成員5)抗體(諸如達西組單抗(Dacetuzumab) (SGN-40)、HCD122、CP-870,893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40)；抗CD40配體抗體(諸如BG9588)；抗CD27抗體，諸如瓦利魯單抗(Varlilumab)；抗CD28抗體；抗ICOS抗體；

o)結合腫瘤特異性抗原之分子以及T細胞表面標記物，諸如雙特異性抗體或抗體片段，抗體模擬蛋白，諸如經設計之錨蛋白重複蛋白(DARPINS)、雙特異性T細胞接合子(BITE，例如AMG103、AMG330)；

p)靶向群落-刺激因子-1受體(CSF-1R)之抗體或小分子量抑制劑(例如艾瑪圖單抗(Emactuzumab) (RG7155)、卡比拉單抗(Cabiralizumab) (FPA-008)、PLX3397)；

q)靶向自然殺手細胞上免疫細胞檢查點之藥劑，諸如針對殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)之抗體，例如利瑞魯單抗(IPH2102/BMS-986015)；

r)靶向腺苷受體或將三磷酸腺苷(ATP)轉化為腺苷之核酸外切酶

CD39及CD73之藥劑，諸如MEDI9447（抗CD73抗體）、PBF-509；CPI-444（腺苷A2a受體拮抗劑）；

s)趨化因子受體(包括CCR2或CCR4)之拮抗劑；

t)補體系統調節劑v)，耗乏或抑制T調節細胞(例如使用抗CD25單株抗體(例如達利珠單抗(daclizumab))或藉由活體外抗CD25珠粒耗乏)或逆轉/防止T細胞失能或衰竭的藥劑。

【0078】 當與本發明之式(I)化合物或與WO2021219849中所揭示之式(I)化合物(例如2-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-丙-2-醇；1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-哌啶-1-基]-乙酮；或(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-(6-甲基-嘧啶-4-基)-丁-3-炔-2-醇；或其醫藥學上可接受之鹽)組合使用時，免疫檢查點抑制劑，尤其靶向PD-1受體或其配體PD-L1之彼等免疫檢查點抑制劑為較佳的。

【0079】 術語「化學療法」係指用一或多種細胞毒性抗贅生劑(「細胞毒性化學治療劑」)治療癌症。化學療法常常與諸如放射療法或手術之其他癌症治療結合使用。該術語尤其係指藉由殺死迅速分裂(大部分癌細胞之主要特性之一)之細胞來起作用的習知細胞毒性化學治療劑。化學療法可每次使用一種藥物(單劑化學療法)或一次使用若干藥物(組合化學療法或多化學療法)。使用僅在曝光時方轉化成細胞毒活性之藥物的化學療法稱為光化學療法或光動力療法。

【0080】 如本文所使用，術語「細胞毒性化學治療劑」或「化學治

療劑」係指誘發細胞凋亡或壞死性細胞死亡之活性抗贅生劑。

【0081】當與本發明之式(I)化合物或與WO2021219849中所揭示之式(I)化合物(例如2-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-丙-2-醇；1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-哌啶-1-基]-乙酮；或(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-(6-甲基-嘧啶-4-基)-丁-3-炔-2-醇；或其醫藥學上可接受之鹽)組合使用時，該術語尤其係指習知細胞毒性化學治療劑，諸如：1)烷基化劑(包括但不限於氮芥、伸乙基亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶芥、甲基二(氯乙基)胺、氮芥苯丁酸、環磷醯胺、異環磷醯胺、鏈脲菌素、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、硫酸布他卡因(busulfan)、甲基苄胍(**procarbazine**)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙基-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、噻替派(thiotepa)或六甲蜜胺；尤其替莫唑胺)；2)鉑藥物(例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin))；3)抗代謝藥物(例如5-氟尿嘧啶、氟尿昔、噴司他丁(pentostatine)、卡培他濱(capecitabine)、6-巯基嘌呤、甲胺嘌呤、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉賓(fludarabine)或培美曲塞(pemetrexed)；4)抗腫瘤抗生素(例如道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、放線菌素-D、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素-C或米托蒽醌(mitoxantrone)；5)有絲分裂抑制劑(例如紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、伊沙匹

隆(ixabepilone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)或雌莫司汀(estramustine))；或6)拓樸異構酶抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)、拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、二氟替康(diflomotecan)或依洛替康(elomotecan))。細胞毒性劑亦為適合的，諸如生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；甲醯四氫葉酸；喃氟啶；及造血生長因子。

【0082】 當與本發明之式(I)化合物或與WO2021219849中所揭示之式(I)化合物(例如2-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-丙-2-醇；1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-哌啶-1-基]-乙酮；或(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-(6-甲基-嘧啶-4-基)-丁-3-炔-2-醇；或其醫藥學上可接受之鹽)組合使用時，較佳細胞毒性化學治療劑為以上提及之烷基化劑(特別為福莫司汀(fotemustine)、環磷醯胺、異環磷醯胺、卡莫司汀、達卡巴嗪及其前藥，諸如尤其替莫唑胺(temozolomide)或此等化合物之醫藥學上可接受之鹽；尤其替莫唑胺)；有絲分裂抑制劑(特別為紫杉醇、多西他賽、伊沙匹隆；或此等化合物之醫藥學上可接受鹽；尤其紫杉醇)；鉑藥物(特別為順鉑、奧沙利鉑及卡鉑)；以及依託泊苷及吉西他濱。

【0083】 為了避免任何疑義，若化合物描述為可用於預防或治療某些疾病、病狀或病症，則此類化合物同樣可用於製備用於預防或治療該等疾病之藥劑。

【0084】 本發明亦關於一種用於預防或治療上文及/或下文中所提及

之疾病、病狀或病症的方法，其包含單獨或與其他藥理學活性化合物及/或療法組合向個體投與醫藥活性量之上文或/及下文中所描述之化合物。

【0085】 在本發明之一較佳實施例中，式(I)化合物之投與量介於每天1 mg與1000 mg之間，特定言之每天5 mg與500 mg之間，更特定言之每天25 mg與400 mg之間，尤其每天50 mg與200 mg之間。

【0086】 術語「預防(prevention)」之含義亦可理解為「防治(prophylaxis)」。

【0087】

式(I)化合物之製備

本發明另一態樣為一種用於製備式(I)化合物之方法。根據本發明之式(I)之化合物可根據實驗部分中所描述之方法；藉由類似方法由市售或熟知之起始物質製備；或可藉由PCT/EP2021/061401中所揭示之一般合成途徑之適當修改來製備。所得化合物亦可以本身已知之方式轉化成鹽、尤其為其醫藥學上可接受之鹽。

【0088】

實驗部分：

縮寫(如本文及上文說明書中所用)：

Ac	乙醯基
anal	分析
anh	無水
aq.	水性/水溶液
Boc	三級丁氧基羰基
CC	管柱層析

CDI	1,1'-羰基二咪唑
DEA	二乙胺
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EA	乙酸乙酯
Et	乙基
eq	當量
FLIPR	螢光成像盤式讀取器

Fluo-8-AM 2-[N-[2-(乙醯氧基甲氧基)-2-側氧基乙基]-4-[3-(乙醯氧基甲氧基)-6-側氧基二苯并哌喃-9-基]-2-[2-[2-[雙[2-(乙醯氧基甲氧基)-2-側氧基乙基]胺基]苯氧基]乙氧基]苯胺基]乙酸乙醯氧基甲酯

g	公克
HEK	人胎腎
Hex	己基
h	小時
Hep	庚烷
HPLC	高效液相層析
HV	高真空
LC-MS	液相層析質譜分析
M	莫耳濃度[mol / L]
Me	甲基
mg	毫克
min	分鐘

mL	毫升
nBu	正丁基
org	有機
prep	製備型
iPr	異丙基
PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎘
rpm	轉數/分鐘
RT	室溫
rxn	反應
sat	飽和
SFC	超臨界流體層析
soln	溶液
t	時間
T3P®	丙烷磷酸酐
tBu	三級丁基
TEA	三乙胺
t _R	滯留時間
THF	四氫呋喃

【0089】**I.化學物質**

以下實例說明本發明之生物活性化合物的製備但完全不限制其範疇。

【0090】 總體而言：所有溫度係以攝氏度(°C)陳述。除非另外指

示，否則反應在氮氣氛圍下在室溫下發生且在配備有磁性攪拌棒之圓底燒瓶或可密封管中進行。

【0091】

所使用之表徵方法：

已使用以下溶離條件獲得LC-MS滯留時間：

I) LC-MS (A)：

Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 μm , 2.1 \times 50 mm管柱在40 $^{\circ}\text{C}$ 下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=水+ 0.04%TFA；溶劑B = MeCN。溶離劑流動速率為0.8 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	1.2	1.9	2.1
溶劑A (%)	95	5	5	95
溶劑B (%)	5	95	95	5

【0092】 已使用以下溶離條件獲得對掌性HPLC/SFC滯留時間：

I)對掌性HPLC (A)：

使用在25 $^{\circ}\text{C}$ 下恆溫之CHIRALPAK AD-H, 5 μm , 4.6 \times 250 mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A= Hep；溶劑B = EtOH。溶離劑流動速率為0.8 mL/min，等強度溶劑比例為80% (A) / 20% (B)。

II)對掌性SFC (B)：

使用在40 $^{\circ}\text{C}$ 下恆溫之CHIRALCEL OD-H, 5 μm , 4.6 \times 250 mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A= CO₂；溶劑B = MeOH。溶離劑流動速率為4 mL/min，等強度溶劑比例為90% (A) / 10% (B)。

III)對掌性SFC (C)：

使用在40 $^{\circ}\text{C}$ 下恆溫之CHIRALPAK AD-H, 5 μm , 4.6 \times 250 mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A= CO₂；溶劑B = EtOH。溶離劑流動速率

為4 mL/min，等強度溶劑比例為80% (A) / 20% (B)。

IV)對掌性SFC (D)：

使用在40°C下恆溫之CHIRALPAK IC，5 μm，4.6×250 mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A= CO₂；溶劑B = iPrOH+0.1%DEA。溶離劑流動速率為4 mL/min，等強度溶劑比例為85% (A) / 15% (B)。

V)對掌性SFC (E)：

使用在40°C下恆溫之CHIRALPAK IB，5 μm，4.6×250 mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A= CO₂；溶劑B = MeOH+0.1%DEA。溶離劑流動速率為4 mL/min，等強度溶劑比例為75% (A) / 25% (B)。

【0093】

所使用之純化方法：

所使用之製備型LC-MS方法：

已使用下文所描述之條件進行藉由製備型LC-MS之純化。

I)製備型LC-MS (I)：

使用X-Bridge管柱(Waters C18，10μm OBD，30×75 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5%甲酸；溶劑B = MeCN。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	80	80	5	5	80	80
溶劑B (%)	20	20	95	95	20	20

II)製備型LC-MS (II)：

使用X-Bridge管柱(Waters C18，10μm OBD，30×75 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5% NH₄OH (25%)；溶劑B = MeCN。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之

特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	80	80	5	5	80	80
溶劑B (%)	20	20	95	95	20	20

III)製備型LC-MS (III)

使用X-Bridge管柱(Waters C18，10 μ m OBD，30 \times 75 mm)。兩種溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5% NH₄OH (25%)；溶劑B = MeCN。溶劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	90	90	5	5	90	90
溶劑B (%)	10	10	95	95	10	10

IV)製備型LC-MS (IV)

使用X-Bridge管柱(Waters C18，10 μ m OBD，30 \times 75 mm)。兩種溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5% NH₄OH (25%)；溶劑B = MeCN。溶劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	50	50	5	5	50	50
溶劑B (%)	50	50	95	95	50	50

V)製備型LC-MS (V)：

使用Agilent管柱(Zorbax SB-Aq，5 μ m OBD，30 \times 75 mm)。兩種溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5%甲酸；溶劑B = MeCN。溶劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	80	80	5	5	80	80
溶劑B (%)	20	20	95	95	20	20

VI)製備型LC-MS (VI)：

使用Agilent管柱(Zorbax SB-Aq, 5 μ m OBD, 30 \times 75 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5%甲酸；溶劑B = MeCN。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	3	4.0	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	95	95	50	5	5	95	95
溶劑B (%)	5	5	50	95	95	5	5

VII)製備型LC-MS (VII)：

使用Agilent管柱(Zorbax SB-Aq, 5 μ m OBD, 30 \times 75 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5%甲酸；溶劑B = MeCN。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	70	70	5	5	70	70
溶劑B (%)	30	30	95	95	30	30

VIII)製備型LC-MS (VIII)：

使用Zorbax管柱(SB-AQ, 7 μ m OBD, 50 \times 150 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A = MeCN；溶劑B =水+ 0.5%甲酸(25%)。自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.3	0.8	7.5	7.7	9.5	10.0	11.5	12.0
流速(mL/min)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
溶劑A (%)	40	40	40	75	95	95	40	40	40
溶劑B (%)	60	60	60	25	5	5	60	60	60

IX)製備型LC-MS (IX)：

使用Agilent管柱(Zorbax SB-Aq, 5 μ m OBD, 30 \times 75 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5%甲酸；溶劑B = MeCN。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述

於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	90	90	5	5	90	90
溶劑B (%)	10	10	95	95	10	10

X)製備型LC-MS (X)：

使用X-Bridge管柱(Waters C18，10 μ m OBD，50 \times 150 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5% NH₄OH (25%)；溶劑B = MeCN。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	3	4.0	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	95	95	50	5	5	95	95
溶劑B (%)	5	5	50	95	95	5	5

XI)製備型LC-MS (XI)：

使用X-Bridge管柱(Waters C18，10 μ m OBD，30 \times 75 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5% NH₄OH (25%)；溶劑B = MeCN。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

時間(min)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	70	70	5	5	70	70
溶劑B (%)	30	30	95	95	30	30

【0094】

所使用之製備型對掌性SFC及HPLC方法：

已使用下文所描述之條件進行藉由製備型對掌性HPLC或SFC之純化。

I)製備型對掌性HPLC (I)：

使用在25 $^{\circ}$ C下恆溫之ChiralPak AD-H (5 μ m，30 \times 250 mm)管柱。溶離溶劑為Hep/EtOH 80/20，以34 mL/min之流動速率運行。

II)製備型對掌性SFC (II)：

使用在40°C下恆溫之ChiralCel OD-H (5 μ m, 30 \times 250 mm)管柱。溶離溶劑為CO₂/MeOH 90/10，以160 mL/min之流動速率運行。

III)製備型對掌性SFC (III)：

使用在40°C下恆溫之ChiralPak AD-H管柱(5 μ m, 30 \times 250 mm)。溶離溶劑為CO₂/EtOH 80/20，以160 mL/min之流動速率運行。

IV)製備型對掌性SFC (IV)：

使用在40°C下恆溫之ChiralPak IC管柱(5 μ m, 30 \times 250 mm)。溶離溶劑為CO₂/(iPrOH+0.1%DEA) 85/15，以160 mL/min之流動速率運行。

V)製備型對掌性SFC (V)：

使用在40°C下恆溫之ChiralPak IB管柱(5 μ m, 30 \times 250 mm)。溶離溶劑為CO₂/MeOH 75/25，以160 mL/min之流動速率運行。

【0095】

製備式A2之中間物

A2.1：3-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯

向1-Boc-3-甲基氮雜環丁烷-3-羧酸(20 g)及N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(9.72 g)於DCM (270 mL)中之懸浮液中依序逐滴添加DIPEA (54 mL)及T3P® (50%於DCM中, 55.5 mL)，同時用水浴將溫度維持在室溫下。將所得溶液在室溫下攪拌1小時且用半飽和NaHCO₃水溶液淬滅。使水相進一步經DCM萃取且使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。在HV下乾燥殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(22.4 g)。LC-MS (A): t_R = 0.79min; [M+H]⁺: 259.13。

【0096】

製備式A4之中間物

A4.1：3-甲基-3-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯甲醯基]-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯

向在氬氣下且冷卻至 -78°C 之1-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)苯(1.36 g)於無水 Et_2O (12 mL)中之溶液中逐滴添加 tBuLi (1.6 M於戊烷中，5.17 mL)，同時保持內部溫度低於 -70°C 。將所得混合物在 -78°C 下攪拌5分鐘且逐滴添加溫勒伯(Weinreb)醯胺A2.1 (1.2 g)於無水THF (12 mL)中之溶液，同時保持內部溫度低於 -70°C 。將反應混合物攪拌15分鐘，用水淬滅且用EA萃取。經合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且蒸發至乾燥。所得粗物質藉由CC使用來自Biotage®之Sfär Silica D預填充濾筒且用Hep/EA溶離進行純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物(1.445 g)。LC-MS (A): $t_R = 1.05\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358.07。

A4.2：3-(4-異丙基-苯甲醯基)-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯

向在氬氣下且冷卻至 -78°C 之1-溴-4-異丙基苯(10.4 g)於無水THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加 nBuLi (2.5 M於己烷中，21.2 mL)，同時保持內部溫度低於 -70°C 。所得混合物在 -78°C 下攪拌20分鐘。逐滴添加溫勒伯醯胺A2.1 (10 g)於無水THF (50 mL)中之溶液，同時保持內部溫度低於 -70°C 。使所得溶液升溫至室溫且攪拌直至反應完成。將反應混合物用水淬滅且用DCM萃取。經合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，且蒸發至乾燥。所得粗物質藉由CC使用來自Biotage®之Sfär Silica D預填充濾筒且用Hep/EA溶離進行純化，得到呈黃色樹脂狀之標題化合物(11.7 g)。LC-MS (A): $t_R = 1.09\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318.31。

【0097】

製備式A6之中間物

向在氬氣下且冷卻至 -78°C 之式A4之酮(1 eq)及5-溴菸鹼腈(1.1至1.3 eq)於無水THF (2.5至5.5 mL/mmol)中的溶液中逐滴添加己基鋰(HexLi) (2.3 M於己烷中，1.3至1.4 eq) (除了式A6.1之中間物，其中己基鋰經nBuLi置換，2.5 M於己烷中)，同時保持內部溫度低於 -70°C 。將所得溶液在低於 -70°C 攪拌直至反應完成，用水淬滅且用EA萃取。經合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。所得粗物質藉由CC使用來自Biotage®之Sfär KP-Amino D及/或Sfär Silica D預填充濾筒且用Hep/EA溶離進行純化。必要時，藉由製備型LC-MS使用下表中列出之條件進行另外純化。

【0098】對於式A6.1之中間物，藉由製備型對掌性HPLC (I)連續純化，得到呈第一溶離鏡像異構體形式之標題化合物(對掌性HPLC (A)： $t_R = 6.76\text{min}$)。

【0099】對於式A6.2之中間物，藉由製備型對掌性SFC (II)連續純化，得到呈第二溶離鏡像異構體形式之標題化合物(對掌性HPLC (B)： $t_R = 2.21\text{min}$)。

A6	名稱	反應物A4	製備型LC-MS	t_R [min]	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
A6.1	3-{(R)-(5-氟基-吡啶-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A4.1	(I)	1.02	462.14
A6.2	3-[(R)-(5-氟基-吡啶-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A4.2	(VIII)	1.06	422.16

【0100】

製備式A7之中間物

向式A6之中間物(1 eq)及脛胺鹽酸鹽(1.5eq)於DMSO (5.4 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加TEA (2 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌4.5小時至18小時且分配於EA與水之間。將有機相用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且蒸發至乾燥，得到粗標題化合物。

A7	名稱	反應物 A6	t _R [min]	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
A7.1	(R)-3-(羥基(5-(N'-羥基甲脒基)吡啶-3-基)(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A6.1	0.79	495.14
A7.2	(R)-3-(羥基(5-(N'-羥基甲脒基)吡啶-3-基)(4-異丙基苯基)甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A6.2	0.81	455.10

【0101】

製備式A8之中間物

A8.1：3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸

向3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈(300 mg)於EtOH(4.6 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及NaOH水溶液(10.8 M, 1.3 mL)。將反應混合物加熱至75°C且攪拌1小時30分鐘。在冷卻至室溫後，用HCl水溶液(1 M)酸化且用EA萃取。經合併之有機相經MgSO₄乾燥且蒸發至乾燥，得到呈白色固體狀之粗標題化合物(268 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 12.24 (s, 1 H), 4.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.37 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 1.77-1.84 (m, 6 H)。

A8.2：反式-4-丙醯胺基-環己烷羧酸

A8.2.1：反式-4-胺基-環己烷羧酸甲酯

反式-4-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸甲酯(500 mg)經含HCl之二噁烷溶液(4 M, 5 mL)處理。將溶液在室溫下攪拌30分鐘，隨後蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之所需產物(380 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.34min;

[M+H]⁺: 158.15。

A8.2.2：反式-4-丙醯胺基-環己烷羧酸甲酯

向式A8.2.1之中間物(190 mg)於THF (2 mL)中之懸浮液中添加丙酸酐(0.14 mL)及TEA (0.41 mL)且將混合物在60°C下攪拌2小時。蒸發溶劑，且藉由製備型LC-MS (X)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物(85 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.62min; [M+H]⁺: 214.26。

A8.2.3反式-4-丙醯胺基-環己烷羧酸

向式A8.2.2之中間物(84 mg)於MeOH (3.5 mL)中之懸浮液中添加單水合氫氧化鋰(31 mg)且將混合物在65°C下攪拌2.5小時。在添加更多單水合氫氧化鋰(15 mg)後，將混合物在65°C下攪拌16小時。將反應物過濾且真空濃縮。粗物質藉由製備型LC-MS (VI)純化，得到呈白色粉末狀之所需產物(66 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.49min; [M+H]⁺: 200.31。

A8.3 3-乙醯胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸

向3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(200 mg)於THF (2 mL)中之懸浮液中添加乙酸酐(0.12 mL)及TEA (0.47 mL)，將反應混合物加熱至60°C且攪拌1小時。反應物經MeCN及水稀釋且藉由製備型LC-MS (X + VI)直接純化，得到呈白色固體狀之所需產物(119 mg)。甲酯之水解似乎在藉由製備型LC-MS在鹼性條件(X)下純化期間發生。LC-MS (A): t_R = 0.38min; [M+H]⁺: 169.99。

【0102】

製備式A9之中間物

程序A：

將式A7之中間物(1 eq)、式A8之羧酸(1.5 eq)、PyBOP (1.5至3 eq)及

TEA (3 eq)於DMF (7.5至8 mL/mmol)中之混合物加熱至80°C且攪拌20小時。將反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液藉由製備型LC-MS使用下表中列出之條件直接純化，得到標題化合物。

程序B：

將式A8之羧酸(1.5 eq)及CDI (1.5 eq)於DMSO (4 mL/mmol A7)中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。將混合物隨後轉移至式A7之中間物(1 eq)於DMSO (1.5 mL/mmol)中之溶液中。將混合物在室溫下再攪拌30分鐘，隨後將其加熱至85°C且攪拌8小時。反應混合物經MeCN稀釋，經由針筒過濾器過濾且藉由製備LC-MS直接純化(參見下表中之方法)

A9	名稱	反應物 A7	反應物A8	程序	製備型 LC-MS	tr [min]	MS-資料m/z [M+H] ⁺
A9.1	反式-3-[(R)-羥基-{5-[5-(4-羥基-環己基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A7.1	反式-4-羥基環己烷羧酸	A	(II)	1.00	603.19
A9.2	3-[(R)-羥基-{5-[5-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A7.1	A8.1	A	(II)	1.01	601.16
A9.3	3-[(R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-{5-[5-(4-甲氧基羰基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A7.2	4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸	B	(IV)	1.21	631.35
A9.4	3-[(R)-{5-[5-(3-乙醯基胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-	A7.2	A8.3	B	(V)	1.05	588.35

	基]-吡啶-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯						
A9.5	3-[(R)-羥基-{5-[5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-(4-異丙基-苯基)-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A7.2	4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸	A	(VII)	1.07	589.37
A9.6	3-[(R)-{5-[5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A7.2	2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧酸	B	(III)	1.10	602.32
A9.7	3-((R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-{5-[5-(反式-4-丙醯胺基-環己基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-甲基)-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A7.2	A8.2	B	(II)	1.09	618.36
A9.8	3-[(R)-{5-[5-(4-乙醯胺基-環己基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A7.2	4-乙醯胺基環己烷-1-羧酸	B	(VII)	1.07	604.46
A9.9	3-((R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-{5-[5-(4-甲氧基羰基-環己基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-甲基)-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯	A7.2	反式-4-(甲氧基羰基)環己烷羧酸	B	(XI)	1.17	605.33

【0103】

製備式A10之中間物

向式A9之中間物(1 eq)於二噁烷(5至8 mL/mmol)中之溶液中添加HCl

(4 M於二噁烷中，8.9 eq)且將反應混合物在室溫下攪拌18小時。當需要達到反應完成時，添加額外量之HCl (4 M於二噁烷中)。將反應混合物蒸發至乾燥，得到粗鹽酸鹽。

A10	名稱	反應物 A9	t _R [min]	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
A10.1	反式-4-[3-(5-[(R)-羥基-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)]-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基)-吡啶-3-基]-[1,2,4]噁二唑-5-基]-環己醇	A9.1	0.69	503.10
A10.2	(R)-{5-[5-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇	A9.2	0.70	501.09
A10.3	4-(3-{5-[(R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯	A9.3	0.86	531.30
A10.4	N-[3-(3-{5-[(R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-雙環[1.1.1]戊-1-基]-乙醯胺	A9.4	0.72	488.34
A10.5	4-(3-{5-[(R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛-1-醇	A9.5	0.73	489.34
A10.6	1-[6-(3-{5-[(R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-2-基]-乙酮	A9.6	0.74	502.35
A10.7	反式-N-[4-(3-{5-[(R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己基]-丙醯胺	A9.7	0.77	518.39
A10.8	N-[4-(3-{5-[(R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己基]-乙醯胺	A9.8	0.73	504.43
A10.9	4-(3-{5-[(R)-羥基-(4-異丙基-苯基)-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己烷羧酸甲酯	A9.9	0.85	505.32

【0104】

製備式B1之中間物

B1.1 : 5-[(R)-(1-三級丁氧基羰基-3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基]-菸鹼酸

向式A6.1之中間物(450 mg)於EtOH (5.75 mL)中之懸浮液中添加

NaOH水溶液(1 M, 5.75 mL)。將混合物在80°C下攪拌4小時。真空濃縮反應物(至一半體積)，用水稀釋且用檸檬酸水溶液(10%)處理。達到約3之pH。混合物經EA萃取(3次)且經合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮。使殘餘物懸浮於EA中且過濾。將濾液濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物(540 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.88min; [M+H]⁺: 480.95。

【0105】

製備式B2之中間物

B2.1 : N',3-二羥基-2,2-二甲基丙醯脒

向3-羥基-2,2-二甲基丙腈(200 mg)於EtOH (14 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(425 mg)及K₂CO₃ (1.12 g)。將混合物加熱至85°C且攪拌21小時。過濾反應物且用EtOH洗滌。經合併之濾液經真空濃縮，懸浮於正庚烷中，隨後再次濃縮，得到呈白色略微黏性固體狀之標題化合物(280 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.20min; [M+H]⁺: 133.37。

B2.2 : N'-羥基-3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲脒

向3-(羥基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈(250 mg)於EtOH (4.3 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(325 mg)及K₂CO₃ (1.07 g)。將反應物加熱至80°C且攪拌16小時。在冷卻至室溫後，反應混合物經過濾，濃縮且在HV下乾燥，得到呈白色黏性發泡體狀之所需產物(324 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.22min; [M+H]⁺: 157.19。

【0106】

製備式B3之中間物

B3.1 : 3-{(R)-羥基-{5-[3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-

1-羧酸三級丁酯

向式B1.1之中間物(50 mg)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (40 mg)及PyBOP (83 mg)。在室溫下攪拌15分鐘後，添加式B2.1之中間物(28 mg)於DMF (0.3 mL)中之溶液及K₃PO₄ (90 mg)。將混合物在85°C下加熱16小時。反應混合物經MeCN稀釋且藉由製備型LC-MS (VI)直接純化，得到呈白色固體狀之所需產物(34 mg)。LC-MS (A): t_R = 1.01min; [M+H]⁺: 577.14。

B3.2 : 3-{(R)-羥基-[5-[3-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]呋二唑-5-基]-吡啶-3-基]-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯

向式B1.1之中間物(50 mg)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (40 mg)及PyBOP (83 mg)。在室溫下攪拌20分鐘後，添加式B2.2之中間物(33 mg)於DMF (0.7 mL)中之溶液及K₃PO₄ (90 mg)。將混合物在85°C下加熱16小時。反應混合物經MeCN稀釋且藉由製備型LC-MS (III) + (I)直接純化，得到呈白色固體狀之所需產物(15 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.99min; [M+H]⁺: 601.26。

【0107】

製備式B4之中間物

B4.1 : 2-[5-(5-{(R)-羥基-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]呋二唑-3-基]-2-甲基-丙-1-醇

式B3.1之中間物(34 mg)經含HCl之二噁烷溶液(4 M, 1.0 mL)處理。在室溫下攪拌1小時後，將反應物濃縮至乾燥，得到呈黃色發泡體狀之所需產物(39 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.69min; [M+H]⁺: 477.28。

B4.2 : (R)-{5-[3-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶-3-基}-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇

式B3.2之中間物(15 mg)經含HCl之二噁烷溶液(4 M, 0.3 mL)處理。在室溫下攪拌1小時後，將反應物濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物(14 mg)。LC-MS (A): $t_R = 0.69\text{min}$; $[M+H]^+$: 501.07。

【0108】

製備式C1之中間物

C1.1 : 3-[(R)-(5-溴-吡啶-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-3-甲基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯

以式A4.2之中間物及3,5-二溴-吡啶為起始物質且遵循式A6之中間物所描述之程序來合成標題化合物。使用製備型對掌性SFC (III)進行連續對掌性分離得到呈第一溶離鏡像異構體之標題化合物。LC-MS (A) $t_R = 1.12\text{min}$; $[M+H]^+$: 475.09; 對掌性SFC (C): $t_R = 1.41\text{min}$ 。

【0109】

製備式C2之中間物

C2.1 : (R)-(5-溴-吡啶-3-基)-(4-異丙基-苯基)-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-甲醇

以式C1.1之中間物為起始物質且遵循中間物A10所描述之程序來合成標題化合物。LC-MS (A): $t_R = 0.74\text{min}$; $[M+H]^+$: 375.02。

【0110】

製備式C3之中間物

C3.1 : (R)-(5-溴-吡啶-3-基)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-(4-異丙

基-苯基)-甲醇

以式C2.1之中間物為起始物質且遵循實例1至9所描述之程序(程序A)來合成標題化合物。LC-MS (A): $t_R = 0.75\text{min}$; $[M+H]^+$: 389.06。

【0111】

製備式C4之中間物

C4.1 : (R)-或(S)-2-嘓啶-4-基-丁-3-炔-2-醇

C4.1.1 : 嘓啶-4-羧酸甲氧基-甲基-醯胺

向嘓啶-4-羧酸(500 mg)於DCM (50 mL)中之懸浮液中添加N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(413 mg) DIPEA (2.37 mL)及T3P® (50%於DCM中, 1.93 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌18小時且用飽和NaHCO₃水溶液淬滅。使水相進一步經DCM萃取且使經合併之有機相經鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥且真空濃縮。所得粗物質藉由CC使用來自Biotage®之Sfär Silica D預填充濾筒且用DCM/MeOH溶離進行純化, 得到呈無色樹脂狀之標題化合物(500 mg)。LC-MS (A): $t_R = 0.41\text{min}$; $[M+H]^+$: 168.08。

C4.1.2 : 1-嘓啶-4-基-乙酮

向在氬氣下且冷卻至-78°C之式C4.1.1之中間物(500 mg)於無水THF (7.5 mL)中之溶液中逐滴添加MeMgBr (3 M於Et₂O中, 2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘, 用半飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用DCM萃取。經合併之有機相經MgSO₄處理且蒸發至乾燥。所得粗物質藉由CC使用來自Biotage®之Sfär Silica D預填充濾筒且用DCM/MeOH溶離進行純化, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(260 mg)。LC-MS (A): $t_R = 0.46\text{min}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.39 (s, 1 H), 9.00 (d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 1 H), 7.92 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1 H), 2.75 (s, 3 H)。

C4.1.3 : (R)-或(S)-2-嘓啖-4-基-丁-3-炔-2-醇

向在氬氣下且冷卻至0°C之三甲基矽烷基乙炔(267 mg)於無水THF (3.5 mL)中之溶液中逐滴添加己基鋰(2.3 M於己烷中, 1.16 mL), 同時保持溫度低於5°C。將反應混合物在0°C攪拌1小時且在0°C逐滴添加含式C4.1.2之中間物(260 mg)之無水THF (1.5 mL)。將反應混合物攪拌19.5小時, 同時使溫度緩慢達到室溫。其藉由添加MeOH (5 mL)淬滅, 且添加K₂CO₃ (294 mg)。在室溫下攪拌30分鐘後, 將反應混合物過濾, 用MeOH及水稀釋, 且藉由製備型LC-MS (III)純化。使用製備型對掌性SFC (IV)進行連續對掌性分離得到呈第一溶離鏡像異構體之標題化合物。LC-MS (A): t_R = 0.44 min; [M+H]⁺: 149.14;對掌性SFC (D): t_R = 1.42 min。第二溶離鏡像異構體具有以下滯留時間: 對掌性SFC (D): t_R = 1.81 min。

【0112】

實例之製備

向式A10或B4之中間物(1 eq)於無水二噶烷(18至25 mL/mmol)中之溶液中添加DIPEA (2至3 eq)、甲醛(37%溶液於H₂O中, 1.5至3.5 eq)及NaBH(OAc)₃ (1.5至2.6 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘至18小時, 用NaOH水溶液(1 M)淬滅且用EA萃取。經合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。所得粗物質藉由製備型LC-MS使用下表中列出之條件進行純化。

【0113】 實例8另外藉由製備型對掌性SFC (V)進行純化, 得到單一順式或反式異構體。實例8之化合物經分離為第二溶離異構體(對掌性SFC (E): t_R = 2.23 min)。第一溶離異構體具有1.84分鐘之t_R值。

實例N°	名稱	反應物 A10或 B4	製備型 LC- MS	tr [min]	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
1	反式-4-[3-(5-((R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基)-吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-環己醇	A10.1	(III)	0.71	517.11
2	(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-{5-[5-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇	A10.2	(III)	0.71	515.09
3	N-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-雙環[1.1.1]戊-1-基]-乙醯胺	A10.4	(II)	0.74	502.36
4	4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛-1-醇	A10.5	(II) + (VI)	0.75	503.41
5	2-[5-(5-((R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基)-吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-甲基-丙-1-醇	B4.1	(III)	0.70	491.30
6	1-[6-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-乙酮	A10.6	(III)	0.75	516.17
7	反式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己基]-丙醯胺	A10.7	(II)	0.79	532.42
8	順式-或反式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己基]-乙醯胺	A10.8	(III)	0.76	518.33
9	(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-{5-[3-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇	B4.2	(VI) + (III)	0.70	515.07

式C3.1之中間物(1 eq)、式C4炔烴(1.3 eq)、CuI (0.025 eq)、肆(三苯基膦)鈀(0) (0.1至0.4 eq)及吡咯啉(3.5至5 eq)於無水THF (9.7至15.6 mL/mmol)中之混合物經氬氣沖洗，在80°C下加熱且攪拌30分鐘至1.5小

時。將反應混合物冷卻至室溫，用MeOH及水稀釋，過濾且藉由製備型LC-MS使用如下表中所指示之條件進行純化。4-乙炔基環己-1-醇可商購且以3:7順式/反式異構混合物形式獲得。在交叉偶合後，順式/反式異構體可藉由製備型LC-MS分離。

實例 N°	名稱	反應物C4	製備型 LC-MS	t _R [min]	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
10	(R)-或(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-噁啶-4-基-丁-3-炔-2-醇	C4.1	(IX) + (III)	0.70	457.10
11	反式-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基乙炔基}-環己醇	4-乙炔基環己烷-1-醇	(II)	0.72	433.03
12	順式-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基乙炔基}-環己醇	4-乙炔基環己烷-1-醇	(II)	0.74	433.04

【0114】製備實例13：4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺

13.1：4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯

向式A10.3之中間物(350 mg)於二噁烷(3.5 mL)中之懸浮液中添加DIPEA (0.17 mL)、甲醛水溶液(37 wt.-%, 0.13 mL)及NaBH(OAc)₃ (163 mg)。將黃色懸浮液在室溫下攪拌30分鐘。混合物隨後經NaHCO₃水溶液處理且用EA萃取兩次。經合併之有機相經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到黃色油狀物，其藉由製備型LC-MS (IV)純化，得到呈白色粉末狀之所需產物(230 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.89min; [M+H]⁺: 545.15。

13.2 : 4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸

向式A13.1之中間物(230 mg)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加LiOH.H₂O (35 mg)且將混合物在65°C下攪拌2小時。必需再添加兩次LiOH.H₂O (分別為30及15 mg)且在65°C下分別進一步攪拌5小時及1小時，以獲得完全轉化。在冷卻至室溫後，過濾混合物且蒸發溶劑。殘餘物藉由製備型LC-MS (VI)純化，得到呈白色粉末狀之所需產物(166 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.80min; [M+H]⁺: 531.28。

13.3 : 4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺

向式13.2之中間物(25 mg)及HATU (17 mg)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (20 mg)。在室溫下攪拌5分鐘後，添加氯化銨(2.8 mg)於DMF (1 mL)中之溶液且將反應物在室溫下攪拌1小時。混合物經MeCN及水稀釋且藉由製備型LC-MS (III)直接純化，得到呈白色粉末狀之所需產物(7.5 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.74min; [M+H]⁺: 530.11。

【0115】 製備實例 14 : 4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸醯胺

14.1 : 反式-4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸甲酯

向式A10.9之中間物(45 mg)於二噁烷(0.5 mL)中之懸浮液中添加DIPEA (21 mL)、甲醛水溶液(37 wt.-%, 24 mg)及NaBH(OAc)₃ (27 mg)。將黃色懸浮液在室溫下攪拌30分鐘。混合物隨後經NaHCO₃水溶液

處理且用EA萃取兩次。經合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到黃色油狀物，其藉由製備型LC-MS (XI)純化，得到呈白色粉末狀之所需產物(28 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.84min; [M+H]⁺: 519.29。

14.2 : 4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸

向式14.1之中間物(28 mg)於MeOH (0.5 mL)中之懸浮液中添加LiOH.H₂O(4.5 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加更多單水合氫氧化鋰(4.5 mg)且將混合物在85°C下攪拌4小時。過濾反應物，且蒸發溶劑，藉由製備型LC-MS (VI)純化粗物質，得到呈白色粉末狀之所需產物(21 mg)。由於部分異構化，得到順式及反式異構體之混合物。LC-MS (A): t_R = 0.76min; [M+H]⁺: 505.33。

14.3 : 4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸醯胺

向式14.2之中間物(21 mg)及HATU (15 mg)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (17 mg)。在室溫下攪拌5分鐘後，添加氯化銨(2.5 mg)於DMF (1 mL)中之溶液且將反應物在室溫下攪拌1小時。混合物經MeCN及水稀釋且藉由製備型LC-MS (III)直接純化，得到呈白色粉末狀之所需產物(10 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.72min; [M+H]⁺: 504.36。

【0116】製備實例15 : 4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺

15.1 : 5-{(R)-羥基-(3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-菸鹼脲作為HCl鹽

以式A6.1之中間物為起始物質且遵循式B4.1之中間物所描述之程序來合成標題化合物。LC-MS (A): $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+$: 361.99.15.2: 5-
{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-菸鹼脒

以式15.1之中間物為起始物質且遵循式14.1之中間物所描述之程序來合成標題化合物。LC-MS (A): $t_R = 0.68$ min; $[M+H]^+$: 376.04。

15.3 : 5-
{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-N-羥基-菸鹼脒

以式15.2之中間物為起始物質且遵循式A7之中間物所描述之程序來合成標題化合物。LC-MS (A): $t_R = 0.52$ min; $[M+H]^+$: 409.06。

15.4 : 4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯

以4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸為起始物質且遵循式14.3之中間物所描述之程序來合成標題化合物。LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+$: 212.13。

15.5 : 4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸作為鋰鹽

向中間物15.4 (175 mg)於THF (2.4 mL)、MeOH (0.8 mL)及水(0.8 mL)中之溶液中添加LiOH.H₂O (105 mg)且將反應混合物在50°C下攪拌1小時。蒸發至乾燥，得到呈白色粉末狀之粗物質(238 mg)。LC-MS (A): $t_R = 0.43$ min; $[M+H]^+$: 198.18。

15.6 : 4-[3-(5-
{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺

向中間物15.3 (30 mg)於DMF (1.4 mL)中之溶液中添加中間物15.5

(21 mg)、DIPEA (40 mg)及HATU (48 mg)。在室溫下攪拌40分鐘後，將反應混合物在60°C下加熱隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋且用1 M NaOH洗滌。有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。粗物質藉由製備型LC-MS (III)純化，得到呈白色固體狀之所需產物(18 mg)。LC-MS (A): t_R = 0.72 min; [M+H]⁺: 570.12。

【0117】 製備實例16：N-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-反式-環己基}-乙醯胺

16.1：{4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-環己基}-胺基甲酸三級丁酯

以Boc-反式-4-胺基環己烷羧酸及中間物15.3為起始物質且遵循式15.6之中間物所描述之程序來合成標題化合物。LC-MS (A): t_R = 0.86 min; [M+H]⁺: 616.16。

16.2：(R)-{5-[5-(反式-4-胺基-環己基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-吡啶-3-基}-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇

以式A16.1之中間物為起始物質且遵循式B4.1之中間物所描述之程序來合成標題化合物。LC-MS (A): t_R = 0.58 min; [M+H]⁺: 516.09。

16.3：N-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-反式-環己基}-乙醯胺

在0°C下，向中間物16.2 (12 mg)及三乙胺(13 μL)於CH₂Cl₂中之溶液中添加乙醯氯(6 μL)且將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌1

小時。反應混合物經 CH_2Cl_2 稀釋，且有機相經飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌且真空濃縮。將粗物質溶解於 MeOH 中，添加 K_2CO_3 (37 mg)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將有機相用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(9 mg)。LC-MS (A): $t_R = 0.73$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 558.09。

【0118】

II. 生物分析

FLIPR分析：在螢光成像盤式讀取器(FLIPR：Molecular Devices)中使用表現人類CCR6的經工程改造之HEK293細胞(GenBank：AY242126)測試化合物之生物活性。在補充有10% FCS及1%青黴素(Penicillin)-鏈黴素(Streptomycin)之DMEM培養基中進行生物分析之前2天，將冷凍細胞塗鋪於預塗有聚-L-離胺酸之384孔盤上。在生物分析當天，丟棄細胞上清液，且在室溫下在黑暗中用Fluo-8-AM (Focus Biomolecules)在用pH 6.75下之20 mM HEPES緩衝且補充有0.05% BSA之漢克斯平衡鹽溶液(Hanks Balanced Salt Solution，Gibco)中將細胞裝載染料30分鐘。此緩衝液亦用於洗滌及化合物稀釋步驟(分析緩衝液)，但不具有染料。細胞用洗台(Biotek)洗滌，不含過量染料，最後留下40微升分析緩衝液。將細胞在室溫下在黑暗中培育15分鐘，隨後添加化合物。在DMSO中製成濃度為10 mM的測試化合物之儲備溶液，且首先在DMSO中連續稀釋，且隨後轉移至分析緩衝液中以達到抑制劑量反應曲線所需要之濃度。在室溫下在分析緩衝液中之45分鐘培育期後，根據製造商說明書，10微升之各化合物稀釋液自化合物盤轉移至FLIPR儀器中含有重組細胞之盤。在細胞及化合物在室溫下在黑暗中預培育30分鐘後，再次使用FLIPR儀器添加10微升之最

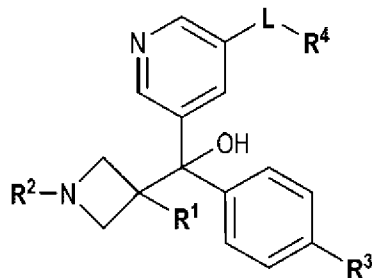
終濃度為10 nM的促效劑CCL20 (Peprotech)。監測添加測試化合物及促效劑前後之螢光變化。在扣除基線之後輸出添加CCL20後超過基礎水平之發射峰值。所計算之IC₅₀值可視日常分析效能而波動。此類波動為熟習此項技術者已知。在對相同化合物測定若干次IC₅₀值的情況下，給定平均值。資料展示於下表中。

實例 N°	FLIPR IC ₅₀ (nM)	實例 N°	FLIPR IC ₅₀ (nM)	實例 N°	FLIPR IC ₅₀ (nM)	實例 N°	FLIPR IC ₅₀ (nM)
1	83.0	5	144	9	146	13	37.5
2	140	6	111	10	71.5	14	46.3
3	55.7	7	78.8	11	28.7	15	65.3
4	23.9	8	52.2	12	25.4	16	226

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物



式(I) ,

其中

R¹表示C₁₋₃-烷基；

R²表示C₁₋₄-烷基；

R³表示2,2,2-三氟-乙基；

-L-表示

*-C≡C-C₀₋₂-伸烷基-**, 其視情況經羥基單取代；其中星號(*)指代與吡啶基環之連接點且兩個星號(**)指代與**R⁴**之連接點；或
 嗎二啞-二基；及

R⁴表示

C₃₋₇-環烷基；

飽和5員至8員橋連或螺雙環烴環系統，其中一個環碳原子視情況經氮原子置換；或

含有一或兩個環氮原子之6員雜芳基；

其中**R⁴**獨立地未經取代或經羥基、羥基-C₁₋₃-烷基、胺甲醯基、C₁₋₃-烷基-羰基-胺基或C₁₋₃-烷基-羰基單取代；或

R¹表示C₁₋₃-烷基；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基；

R^3 表示異丙基；及

$-L-R^4$ 表示2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘓啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基；或

R^1 表示 C_{1-3} -烷基；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基；

R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；及

$-L-R^4$ 表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-嘓二唑-5-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中

R^1 表示 C_{1-3} -烷基；

R^2 表示 C_{1-4} -烷基；

R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；

$-L-$ 表示

*- $C \equiv C-C_{0-2}$ -伸烷基-**，其視情況經羥基單取代；其中星號(*)指代與吡啶基環之連接點且兩個星號(**)指代與 R^4 之連接點；或

嘓二唑-二基；及

R⁴表示

經單取代之C₃₋₇-環烷基，其中取代基選自羥基、胺甲醯基或C₁₋₃-烷基-羰基-胺基；

飽和5員至8員橋連或螺雙環烴環系統，其中一個環碳原子視情況經氮原子置換，其中該5員至8員橋連或螺雙環烴環系統獨立地經羥基、羥基-C₁₋₃-烷基、胺甲醯基、C₁₋₃-烷基-羰基-胺基或C₁₋₃-烷基-羰基單取代；或

含有一或兩個環氮原子之未經取代的6員雜芳基；

R¹表示C₁₋₃-烷基；

R²表示C₁₋₄-烷基；

R³表示異丙基；及

-L-R⁴表示2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘓啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-嘓二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-嘓二唑-3-基；或

R¹表示C₁₋₃-烷基；

R²表示C₁₋₄-烷基；

R³表示2,2,2-三氟-乙基；及

-L-R⁴表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-嘓二唑-5-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中

R¹表示C₁₋₃-烷基；

R²表示C₁₋₄-烷基；

R³表示2,2,2-三氟-乙基；

-L-表示

*-C≡C-C₀₋₂-伸烷基-**，其視情況經羥基單取代；其中星號(*)指代與吡啶基環之連接點且兩個星號(**)指代與**R⁴**之連接點；及

R⁴表示

經單取代之C₃₋₇-環烷基，其中取代基為羥基；或

含有一或兩個環氮原子之未經取代的6員雜芳基；

R¹表示C₁₋₃-烷基；

R²表示C₁₋₄-烷基；

R³表示2,2,2-三氟-乙基；

-L-表示

喹二唑-二基；及

R⁴表示

經單取代之C₃₋₇-環烷基，其中取代基選自羥基、胺甲醯基或C₁₋₃-烷基-羰基-胺基；或

飽和5員至8員橋連或螺雙環烴環系統，其中一個環碳原子視情況經氮原子置換，其中該5員至8員橋連或螺雙環烴環系統獨立地經羥基、羥基-C₁₋₃-烷基、胺甲醯基、C₁₋₃-烷基-羰基-胺基或C₁₋₃-烷基-羰基單取代；

R¹表示C₁₋₃-烷基；

R²表示C₁₋₄-烷基；

R³表示異丙基；及

-L-R⁴表示2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(噁啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-噁二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基；或

R¹表示C₁₋₃-烷基；

R²表示C₁₋₄-烷基；

R³表示2,2,2-三氟-乙基；及

-L-R⁴表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中**R¹**表示甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中**R²**表示甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

如請求項1之化合物，其中

R¹表示甲基；

R²表示甲基；

R³表示2,2,2-三氟-乙基；及

-L-R⁴表示5-(4-羥基-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、3-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-喹二唑-5-基、2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘓啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基；

R¹表示甲基；

R²表示甲基；

R³表示異丙基；及

-L-R⁴表示2-(4-羥基-環己基)-乙炔-1-基、3-羥基-3-(嘓啶-4-基)-丁-1-炔-1-基、5-(4-胺甲醯基-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(3-乙醯胺基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(2-乙醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-乙醯胺基-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基、5-(4-(乙基-羰基-胺基)-環己基)-1,2,4-喹二唑-3-基或5-(4-胺甲醯基-雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-喹二唑-3-基；或

R¹表示甲基；

R^2 表示甲基；

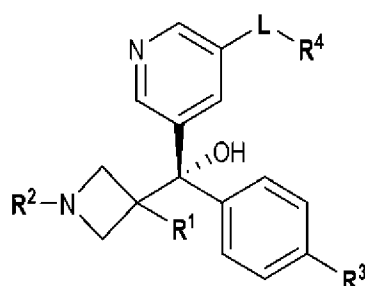
R^3 表示2,2,2-三氟-乙基；及

-L- R^4 表示3-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中帶有羥基之不對稱碳原子具有絕對組態，其描繪於式(II)



式(II)；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項8】

如請求項1之化合物，其為

反式-4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-環己醇；

順式-4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-環己醇；

(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-{5-[5-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇；

N-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-雙環[1.1.1]戊-1-基]-乙醯胺；

4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛-1-醇；

2-[5-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基}-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2-甲基-丙-1-醇；

1-[6-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-2-氮雜-螺[3.3]庚-2-基]-乙酮；

反式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-丙醯胺；

順式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-丙醯胺；

順式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-乙醯胺；

反式-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己基]-乙醯胺；

(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-{5-[3-(3-羥基甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-吡啶-3-基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲醇；

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-嘧啶-4-基-丁-3-炔-2-醇；

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-2-嘧啶-4-基-丁-3-炔-2-醇；

反式-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯

基)-甲基]-吡啶-3-基乙炔基}-環己醇；

順式-4-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基乙炔基}-環己醇；

4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺；

順式-4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸醯胺；或

反式-4-(3-{5-[(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-(4-異丙基-苯基)-甲基]-吡啶-3-基}-[1,2,4]喹二唑-5-基)-環己烷羧酸醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項9】

如請求項1之化合物，其為

4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸醯胺；或

N-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-二甲基-氮雜環丁烷-3-基)-羥基-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-基)-[1,2,4]喹二唑-5-基]-反式-環己基}-乙醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之化合物，其進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之化合物，其用作藥劑。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之化合物，其用於預防或治療發炎性/自體免疫疾病、病狀或病症。

【請求項13】

如請求項1至9中任一項之化合物，其用於預防或治療癌症。

【請求項14】

一種用於預防或治療發炎性/自體免疫疾病、病狀或病症之方法，該方法包含向需要該預防或治療之個體投與醫藥活性量之如請求項1至9中任一項之化合物。

【請求項15】

一種用於預防或治療癌症之方法，該方法包含向需要該預防或治療之個體投與醫藥活性量之如請求項1至9中任一項之化合物。