



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I754172 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：108134010

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/5355(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/21 美國

62/734,486

(71)申請人：美商輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：葛斯汀柏格 布莱恩 史蒂芬 GERSTENBERGER, BRIAN STEPHEN (US)；隆巴多 文森 麥可 LOMBARDO, VINCENT MICHAEL (US)；毛斯奧 詹姆士 約翰 MOUSSEAU, JAMES JOHN (US)；史區努特 馬克 愛德華 SCHNUTE, MARK EDWARD (US)；佛立克 安德魯 克里斯多佛 FLICK, ANDREW CHRISTOPHER (US)；孔 維雄 KUNG, DANIEL WEI-SHUNG (US)；努漢特 飛利浦 馬歇爾 NUHANT, PHILIPPE MARCEL (FR)；羅賓森 雷夫 佩爾頓 二世 ROBINSON, RALPH PELTON, JR. (US)；史奇米特 丹尼爾 科普立 SCHMITT, DANIEL COPLEY (US)；索若藍森 亞特里 THORARENSEN, ATLI (US)；特魯吉洛 約翰 伊西德羅 TRUJILLO, JOHN ISIDRO (US)；昂瓦拉 拉約曼德 傑爾 UNWALLA, RAYOMAND JAL (US)；吳惠嫻 WU, HUIXIAN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 103958505A

WO 2010/131145A1

審查人員：徐永任

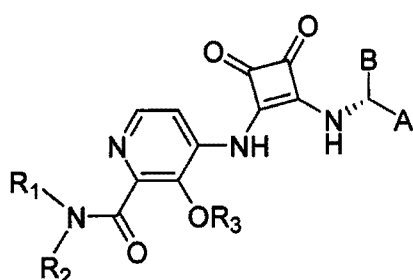
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：12 共 240 頁

(54)名稱

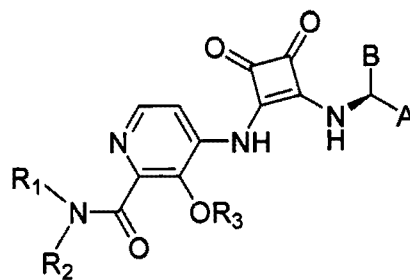
作為 CCR6 抑制劑之 N 取代二氧代環丁烯基胺基-3-羥基-吡啶醯胺

(57)摘要

本發明係關於式(IA 及 IB)之 N 取代二氧代環丁烯基胺基-3-羥基-吡啶醯胺化合物



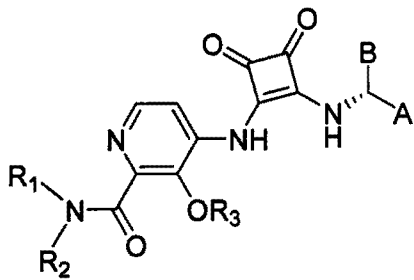
式(IA)



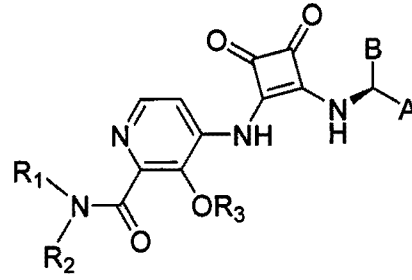
式(IB)

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其抑制 CC 趨化介素受體 6 (CCR6)；含有此等化合物之醫藥組合物；以及此等化合物用於治療或預防由抑制 CCR6 而改善之疾病、病況或病症的用途。

The present invention relates to N-substituted- dioxocyclobutenylamino-3-hydroxy-picolinamide compounds of Formulae (IA and IB)



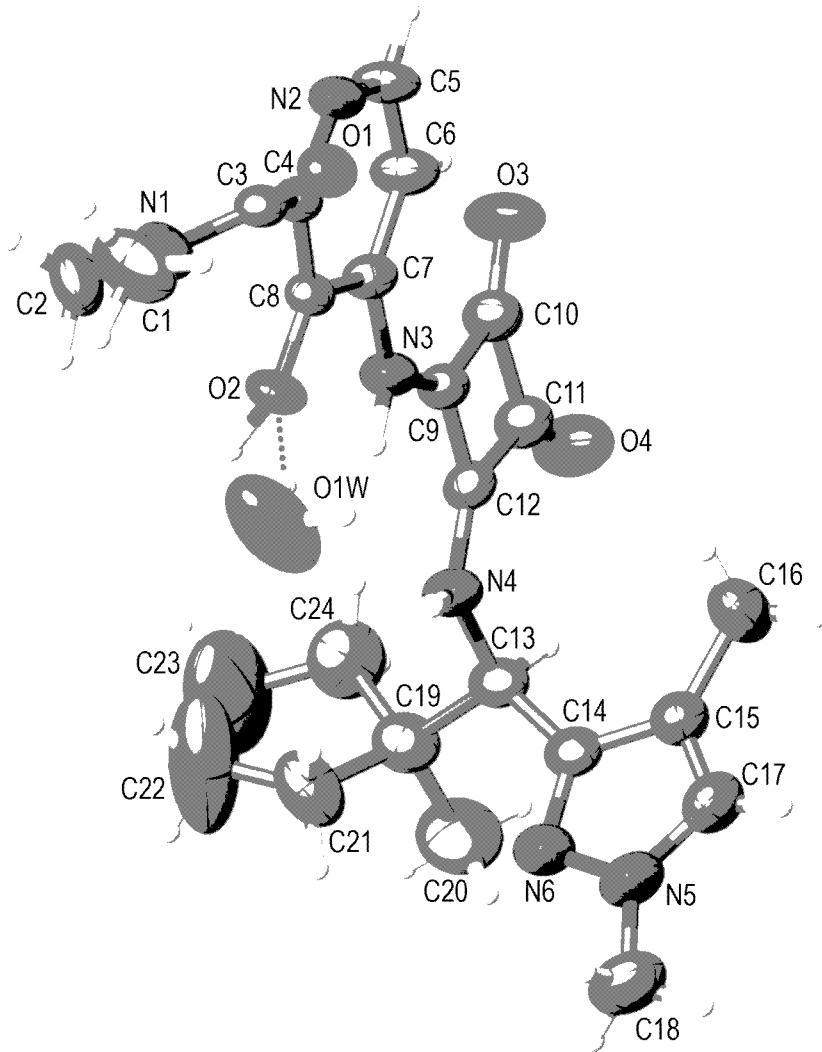
Formula (IA)



Formula (IB)

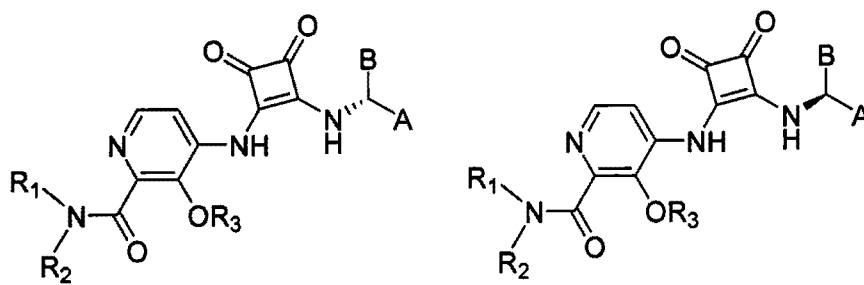
or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, that inhibit CC chemokine receptor 6 (CCR6), pharmaceutical compositions containing these compounds, and the use of these compounds for treating or preventing diseases, conditions, or disorders ameliorated by inhibition of CCR6.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I754172

【發明摘要】

【中文發明名稱】

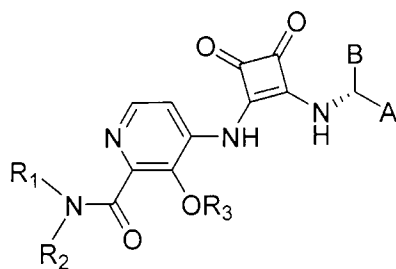
作為CCR6抑制劑之N取代二氧代環丁烯基胺基-3-羥基-吡啶醯胺

【英文發明名稱】

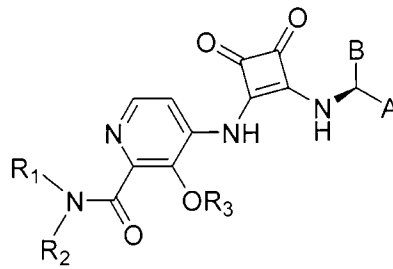
N-SUBSTITUTED-DIOXOCYCLOBUTENYLAMINO-3-HYDROXY-PICOLINAMIDES USEFUL AS CCR6 INHIBITORS

【中文】

本發明係關於式(IA及IB)之N取代二氧代環丁烯基胺基-3-羥基-吡啶醯胺化合物



式(IA)

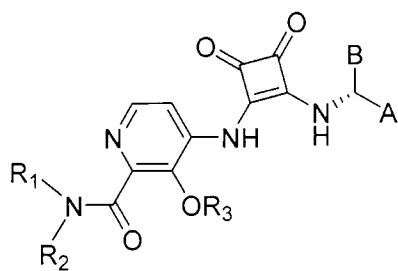


式(IB)

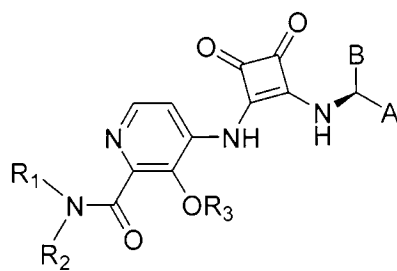
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其抑制CC趨化介素受體6 (CCR6)；含有此等化合物之醫藥組合物；以及此等化合物用於治療或預防由抑制CCR6而改善之疾病、病況或病症的用途。

【英文】

The present invention relates to N-substituted-dioxocyclobutenylamino-3-hydroxy-picolinamide compounds of Formulae (IA and IB)



Formula (IA)



Formula (IB)

or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, that inhibit CC chemokine receptor 6 (CCR6), pharmaceutical compositions containing these compounds, and the use of these compounds for treating or preventing diseases, conditions, or disorders ameliorated by inhibition of CCR6.

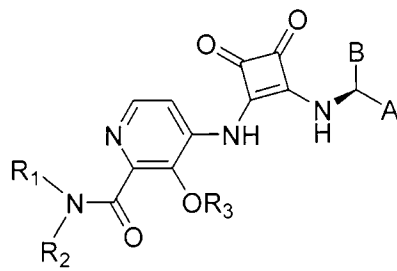
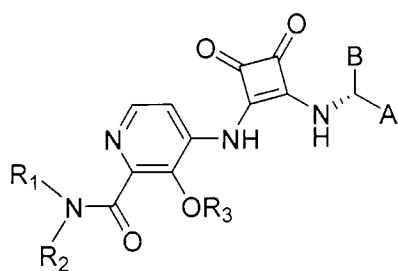
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為CCR6抑制劑之N取代二氧代環丁烯基胺基-3-羥基-吡啶醯胺

【英文發明名稱】

N-SUBSTITUTED-DIOXOCYCLOBUTENYLAMINO-3-HYDROXY-PICOLINAMIDES USEFUL AS CCR6 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抑制CC趨化介素受體6 (CCR6)之N取代二氧代環丁烯基胺基-3-羥基-吡啶醯胺化合物、含有此等化合物之醫藥組合物以及此等化合物用於治療或預防藉由抑制CCR6而改善之疾病、病況或病症的用途。

【先前技術】

【0002】 趨化介素受體為細胞表面七個跨膜蛋白之大子族。該等受體可由功能劃分為兩個主要群：G蛋白偶合之趨化介素受體，其介導白血球遷移；及「非典型性趨化介素受體」，其可經由非G蛋白偶合之機制進行信號傳導且用作趨化介素清除劑以下調發炎或使趨化介素梯度成形[Bachelierie, 2014; Murphy, 2002]。趨化介素(用於趨化介素受體之天然配位體)為刺激白血球之募集的低分子量蛋白質。基於NH₂-末端Cys殘基之存在及相對位置，將趨化介素結構上分群為CC、CXC、CX₃C及C趨化介素[White, 2013]。在人類中，趨化介素及趨化介素受體形成藥理學上複合系統。在許多情形下，單一趨化介素由不同受體識別及不同趨化介素與相同受體結合導致不同的信號傳導及遷移反應[Kufareva, 2016]。生理學上，趨化介素家族之成員誘導定義明確之白血球亞群之募集且在研

發、免疫性及自體免疫疾病中起重要作用。

【0003】 CC趨化介素受體6 (CCR6)在包括不成熟樹突狀細胞、B細胞、記憶T細胞(包括所有Th17細胞)、嗜中性白血球及Tregs之子集的各種關鍵免疫細胞上表現。CCR6為趨化介素CCL20 (替代地命名為LARC或MIP-3a)之唯一已知受體。CCL20係由滑膜細胞、結腸上皮細胞、各種皮膚細胞(例如角質細胞及真皮成纖維細胞)及肺泡上皮細胞產生。配位體-受體對CCL20-CCR6負責在體內恆定及發炎病況下以及在自體免疫疾病(諸如牛皮癬及發炎性腸病)中將不成熟樹突狀細胞及效應子/記憶體T細胞移轉至皮膚及黏膜表面。[Liao, 1999; Schutyser, 2003]。

【0004】 CCL20為誘導性趨化介素，其在包括牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、牛皮癬性關節炎及類風濕性關節炎之各種自體免疫疾病中之發炎性病灶中高度上調。增加量之CCR6陽性T細胞及樹突狀細胞發現於與CCL20表現共定位之病灶中。藉由CCR6-CCL20相互作用維持之此等T細胞-樹突狀細胞集群對於疾病引發及維持至關重要。在小鼠中，CCR6基因剔除及中和抗CCL20抗體兩者在IL-23誘導之皮膚炎症模型中為保護性的，表明阻斷CCR6-CCL20介導之免疫細胞募集呈現新穎小分子療法在自體免疫及發炎性疾病中的有吸引力之機制。[Homey, 2000; Kim, 2014; Kwon, 2002; Shen, 2010]。

【0005】 1型C-X-C趨化介素受體(CXCR1)及2型C-X-C趨化介素受體(CXCR2)為在嗜中性白血球上表現之趨化介素受體。兩種受體與具有高親和力之趨化介素IL-8 (CXCL8)結合。相比之下，CXCL1 (GRO α)及CXCL2 (GRO β)為具有90%序列同源性的CXCR2之特定配位體。在臨床研究中，CXCR1/2雙拮抗劑(諸如納瓦利辛(Navarixin))已展示患者中之絕對嗜中性白血球計數的可逆減少[Hastrup, 2015]。具有減少之嗜中性白

血球計數的患者可經受增加之感染風險。因此，對於CXCR2受體之拮抗性具有降低效能的CCR6拮抗劑可相較於未鑑別拮抗劑提供經改良安全概況。小鼠中之人類基因證據及基因剔除研究表明嗜中性白血球自骨髓之外溢係視CXCR2功能而定且藉由CXCR2特異性配位體CXCL1 (GRO α)及CXCL2 (GRO β)介導[Auer, 2014; Eash, 2010]。因此，為理解CXCR2抑制劑對骨髓嗜中性白血球移動之藥理學，在原代人類嗜中性白血球分析系統中使用相關CXCR2配位體(CXCL1或CXCL2)係重要的。

Auer, P. L. et. al. *Nature Genetics* (2014) 46, 629-634.

Bachelierie, F. et. al. *Pharmacol. Rev.* (2014) 66, 1-79.

Eash, K. J. et. al. *J. Clin. Invest.* (2010) 120, 2423-2431.

Hastrup, N. et. al. *Cytokine* (2015) 72, 197-203.

Homey, B. et. al. *J. Immunol.* (2000) 164, 6621-6632.

Kim, T.-G. et. al. *J. Invest. Dermatol.* (2014) 134, 1462-1465.

Kufareva, I. *Curr. Opin. Pharmacol.* (2016) 30, 27-37.

Kwon, J. H. et. al. *Gut* (2002) 51, 818-826.

Liao, F. et. al. *J. Immunol.* (1999) 162, 186-194.

Murphy, P. M. *Pharmacol. Rev.* (2002) 54, 227-229.

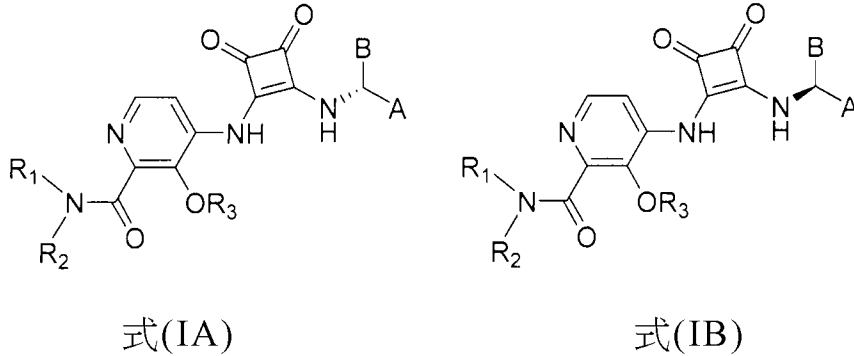
Schutysse, E.; Struyf, S.; Van Damme, J. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2003) 14, 409-426.

Shen, H.; Goodall, J. C.; Gaston, J. S. H. *J. Rheumatol.* (2010) 37, 2096-2099.

White, G. E.; Iqbal, A. J.; Greaves, D. R. *Pharmacol. Rev.* (2013) 65, 47-89.

【發明內容】

【0006】 本發明提供抑制CCR6且適用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之病症的式(IA)及(IB)之化合物，

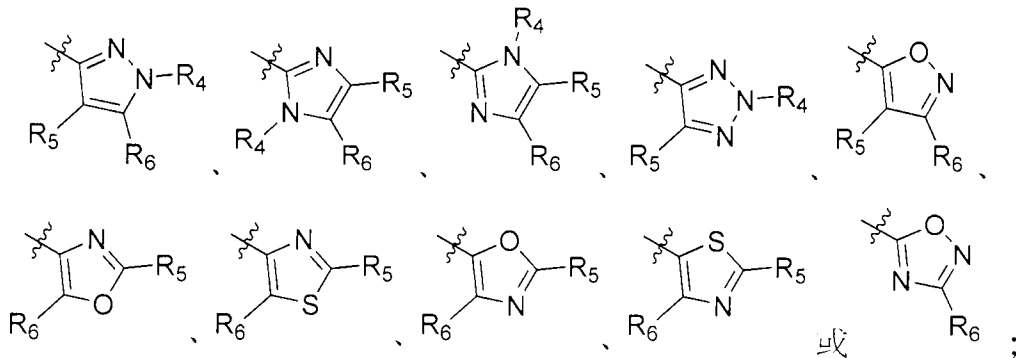


或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中

R_1 及 R_2 獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，或 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成含有一個N雜原子及視情況選有之1或2個選自由O、N及S組成之群之另外雜原子的4員、5員或6員雜環，其中該雜環視情況經1個、2個或3個(C₁-C₄)烷基取代；

R_3 為H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷基羰基、-C(=O)CH=CHCO₂H、-SO₂NH₂、-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基、-CH₂OP(=O)(OH)₂或-C(=O)NR_AR_B，其中該(C₁-C₄)烷基羰基視情況經-CO₂H或-NH₂取代，其中該-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基視情況經-NH₂取代，且其中R_A及R_B獨立地為H或(C₁-C₆)烷基；

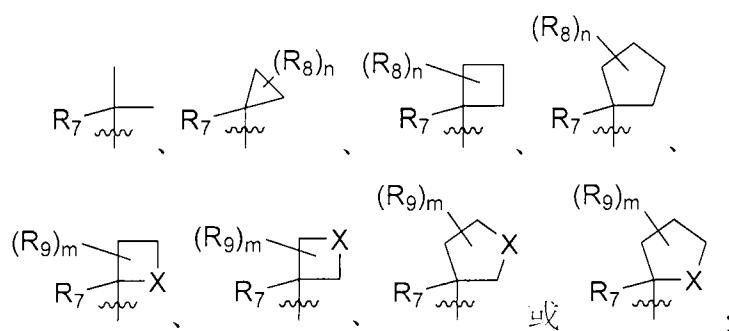
A為



R_4 為 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基或鹵 (C_1-C_4) 烷基；

R_5 及 R_6 獨立地為 H、氬、 (C_2-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基- d_{1-9} 、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基、氰基、鹵素、鹵 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵 (C_1-C_4) 烷基或羥基 (C_1-C_4) 烷基；

B 為



R_7 為 -F、-CN、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷基- d_{1-7} 或鹵 (C_1-C_3) 烷基；

R_8 在每次出現時獨立地為氬、-F、-Cl、-Br 或 -I，或連接至相同碳原子之兩個 R_8 形成 (C_3-C_5) 環烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；

R_9 在每次出現時獨立地為氬、-F、-Cl、-Br 或 -I，或連接至相同碳原子之兩個 R_9 形成 (C_3-C_5) 環烷基；

m 為 1、2、3 或 4；以及

X 為 O、S 或 NR_C ，其中 R_C 為 H 或 (C_1-C_4) 烷基。

【0007】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之 CCR6 而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式 (IA) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0008】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑

制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0009】 在另一實施例中，本發明提供式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0010】 在另一實施例中，本發明提供式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0011】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其適用作藥劑。

【0012】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其適用作藥劑。

【0013】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症。

【0014】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症。

【0015】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0016】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式

(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0017】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0018】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0019】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0020】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0021】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0022】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式

(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0023】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0024】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0025】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0026】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【圖式簡單說明】

【0027】

圖1為晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之X射線結構(ORTEP繪圖)。

圖2為晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲

基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之X射線結構(ORTEP繪圖)。

圖3為晶狀(*S*)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸((1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-異丙基-1,4*a*-二甲基-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-八氫菲-1-基)甲胺鹽(實例36F)之X射線結構(ORTEP繪圖)。

圖4為晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之粉末X射線繞射分析。

圖5為晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之差示掃描熱量測定分析。

圖6為晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之熱解重量分析。

圖7為晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之粉末X射線繞射分析。

圖8為晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之差示掃描熱量測定分析。

圖9為晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之熱解重量分析。

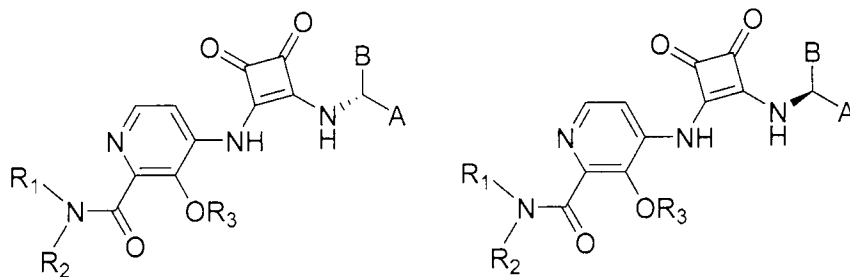
圖10為晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺 0.5鈣鹽單水合物之X射線結構(ORTEP繪圖)。

圖11為晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺 0.5鈣鹽單水合物之X射線結構(ORTEP繪圖)。

圖12為晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶甲醯胺 0.5鈣鹽單水合物之粉末X射線繞射分析。

【實施方式】

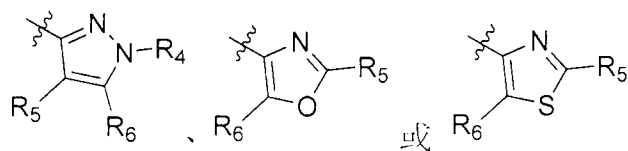
【0028】 在另一實施例中，本發明提供式(IA)及(IB)之化合物



式(IA)

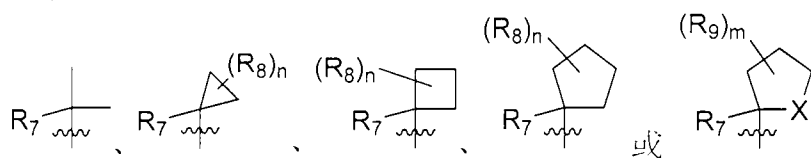
式(IB)

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 獨立地為(C₁-C₆)烷基，或 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成含有一個N雜原子及視情況選用之1或2個選自由O、N及S組成之群之另外雜原子的4員、5員或6員雜環，該雜環視情況經(C₁-C₄)烷基取代； R_3 為H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷基羰基、-C(=O)CH=CHCO₂H、-SO₂NH₂、-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基、-CH₂OP(=O)(OH)₂或-C(=O)NR_AR_B，其中該(C₁-C₄)烷基羰基視情況經-CO₂H或-NH₂取代，其中該-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基視情況經-NH₂取代，且其中 R_A 及 R_B 獨立地為H或(C₁-C₆)烷基；A為



； R_4 為(C₁-C₄)烷基； R_5 及 R_6 獨

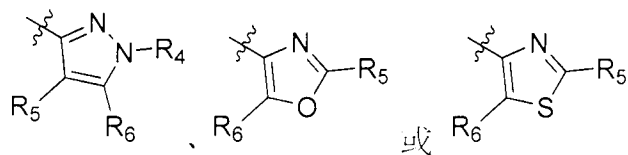
立地為H、氬、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基-*d*₁₋₉、(C₃-C₄)環烷基、氰基、鹵素、鹵(C₁-C₄)烷氧基、鹵(C₁-C₄)烷基或羥基(C₁-C₄)烷基；B為



； R_7 為(C₁-C₃)烷基或

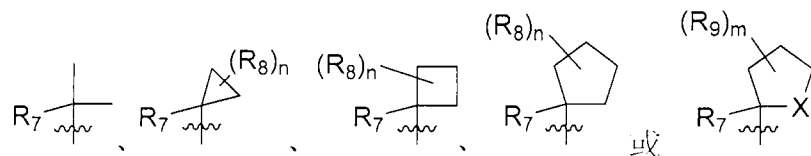
(C₁-C₃)烷基-*d*₁₋₇； R_8 為氬，或連接至相同碳原子之兩個 R_8 形成(C₃-C₅)環烷基； n 為0或2； R_9 在每次出現時為F； m 為1、2、3或4；且X為O。

【0029】 在另一實施例中，本發明提供式(IA)及(IB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 獨立地為(C₁-C₆)烷基，或 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成含有一個N雜原子及視情況選用之1或2個選自由O、N及S組成之群之另外雜原子的4員、5員或6員雜環，該雜環視情況經(C₁-C₄)烷基取代； R_3 為H；A為



； R_4 為(C₁-C₄)烷基； R_5 及 R_6 獨

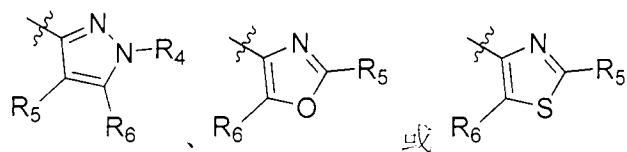
立地為H、氬、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基-*d*₁₋₉、(C₃-C₄)環烷基、氰基、鹵素、鹵(C₁-C₄)烷氧基、鹵(C₁-C₄)烷基或羥基(C₁-C₄)烷基；B為



； R_7 為(C₁-C₃)烷基或

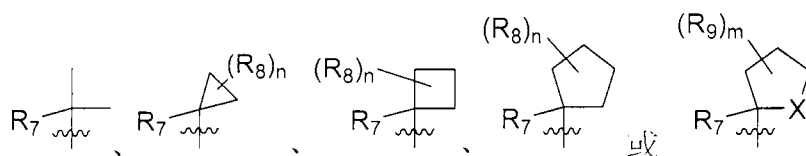
(C₁-C₃)烷基-*d*₁₋₇； R_8 為氬，或連接至相同碳原子之兩個 R_8 形成(C₃-C₅)環烷基； n 為0或2； R_9 在每次出現時為F； m 為2；且X為O。

【0030】 在另一實施例中，本發明提供式(IA)及(IB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 獨立地為甲基、乙基或異丙基，或 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或哌嗪，其中哌嗪經甲基取代； R_3 為H；A為



； R_4 為甲基； R_5 為甲基、甲基-

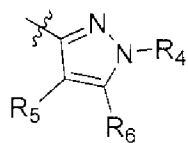
d_3 、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或經基甲基； R_6 為H或甲基；B為



； R_7 為甲基； R_8 為

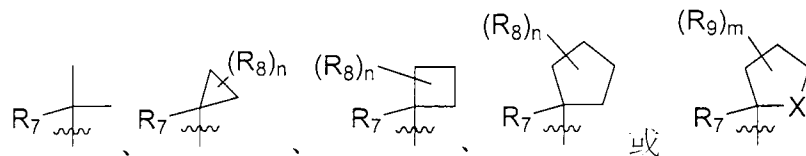
氬，或連接至相同碳原子之兩個 R_8 形成環丙基； n 為0或2； R_9 在每次出現時為F； m 為2；且X為O。

【0031】 在另一實施例中，本發明提供式(IA)及(IB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H；A為



； R_4 為甲基； R_5 為甲基、甲基- d_3 、乙基、甲氧基、Cl、

二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為

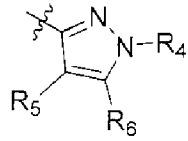


； R_7 為甲基； R_8 為

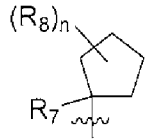
氬，或連接至相同碳原子之兩個 R_8 形成環丙基； n 為0或2； R_9 在每次出現時為F； m 為2；且X為O。

【0032】 在另一實施例中，本發明提供式(IA)及(IB)之化合物或其

醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H；A為

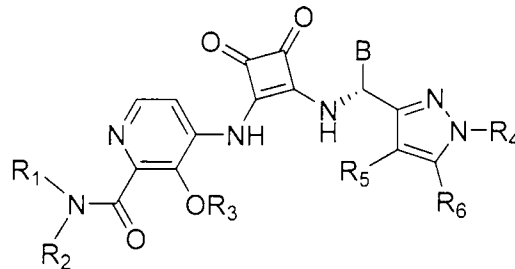


基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



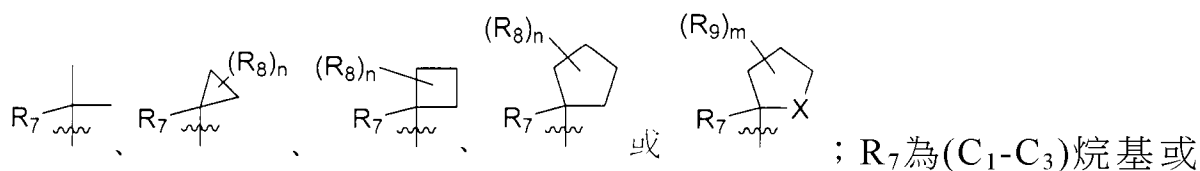
； R_7 為甲基；且 n 為0。

【0033】在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物，



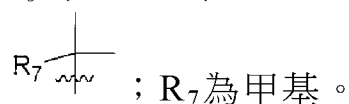
式(IIA)

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 獨立地為 (C_1-C_6) 烷基，或 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成含有一個N雜原子及視情況選用之1或2個選自由O、N及S組成之群之另外雜原子的4員、5員或6員雜環，該雜環視情況經 (C_1-C_4) 烷基取代； R_3 為H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基羰基、 $-C(=O)CH=CHCO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 或 $-C(=O)NR_A R_B$ ，其中該 (C_1-C_4) 烷基羰基視情況經 CO_2H 或 $-NH_2$ 取代，其中該 $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)$ 烷基視情況經 $-NH_2$ 取代，且其中 R_A 及 R_B 獨立地為H或 (C_1-C_6) 烷基； R_4 為 (C_1-C_4) 烷基； R_5 及 R_6 獨立地為H、氘、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基- d_{1-9} 、 (C_3-C_4) 環烷基、氰基、鹵素、鹵 (C_1-C_4) 烷氧基或鹵 (C_1-C_4) 烷基；B為

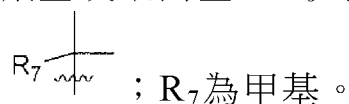


； R_7 為(C₁-C₃)烷基或(C₁-C₃)烷基- d_{1-7} ； R_8 為氫，或連接至相同碳原子之兩個 R_8 形成(C₃-C₅)環烷基； n 為0或2； R_9 在每次出現時為F； m 為2；且X為O。

【0034】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0035】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0036】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為

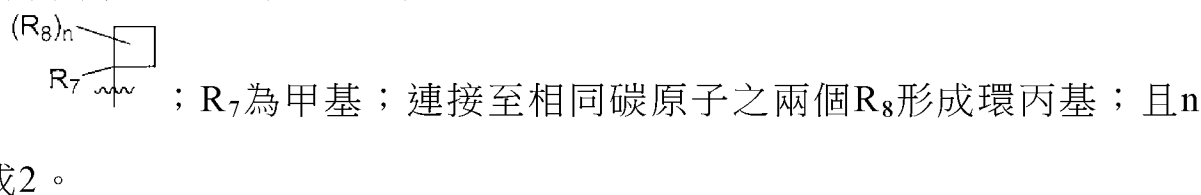


【0037】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、甲基- d_3 、乙基、甲氧基、

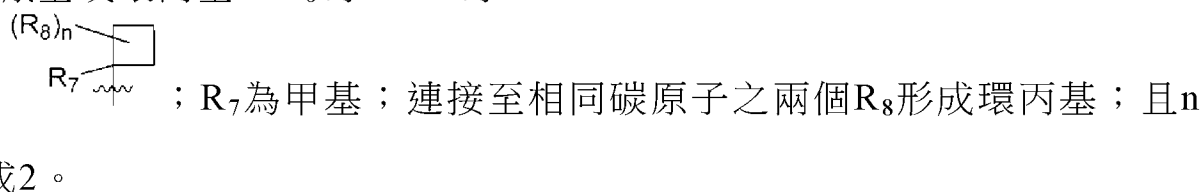
Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0038】在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、甲基- d_3 、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0039】在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0040】在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、甲基- d_3 、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為

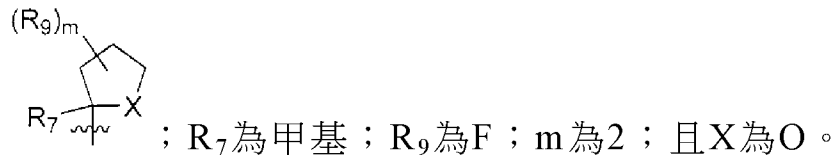


【0041】在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-

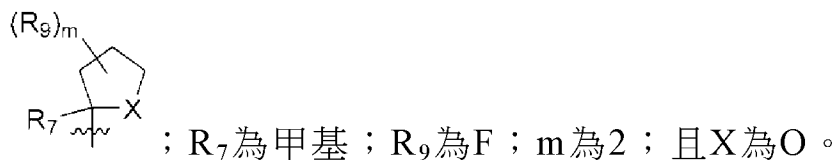
甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0042】在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0043】在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0044】在另一實施例中，式(IIA)化合物為(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0045】在另一實施例中，式(IIA)化合物為(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺。

【0046】在另一實施例中，本發明提供一種式(IIA)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽或水合物，其適用作藥劑。

【0047】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症。

【0048】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0049】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0050】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎性疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0051】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向投需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0052】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0053】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之

類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0054】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥

【0055】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0056】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0057】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0058】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0059】 在另一實施例中，本發明提供式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的

藥劑。

【0060】 在另一實施例中，本發明提供(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0061】 在另一實施例中，本發明提供(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0062】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0063】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0064】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0065】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治

療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0066】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0067】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0068】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0069】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0070】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫

藥組合物，該醫藥組合物包含(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0071】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量醫藥組合物，該醫藥組合物包含(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0072】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0073】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0074】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0075】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0076】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0077】 在另一實施例中，本發明提供包含(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0078】 在另一實施例中，本發明提供包含(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0079】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0080】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接

受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0081】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶鹽胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0082】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0083】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0084】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0085】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0086】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類

風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0087】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0088】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0089】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0090】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0091】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0092】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0093】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0094】 在另一實施例中，本發明提供包含(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0095】 在另一實施例中，本發明提供包含(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0096】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺。

【0097】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基

-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0098】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含繞射峰 18.7 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 及 $20.2\pm 0.2^\circ$ 2θ 之X射線粉末繞射圖。

【0099】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖： 17.6 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 及 $20.2\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0100】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖： 11.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 及 $24.3\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0101】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖： 11.4 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 及 $30.5\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0102】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺

基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含選自由以下組成之群的3至10個繞射峰的X射線粉末繞射圖：11.4±0.2、12.4±0.2、15.5±0.2、17.6±0.2、18.4±0.2、18.7±0.2、19.1±0.2、20.2±0.2、24.3±0.2、26.8±0.2及30.5±0.2° 2θ。

【0103】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含列舉於表7中之3至10個繞射峰的X射線粉末繞射圖。

【0104】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含列舉於表7中之繞射峰的X射線粉末繞射圖。

【0105】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有如圖4中所描繪之X射線粉末繞射圖。

【0106】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有如圖5中所描繪之差示掃描熱量測定分析。

【0107】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有如圖6中所描繪之熱解

重量分析。

【0108】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其適用作藥劑。

【0109】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症。

【0110】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0111】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0112】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎性疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0113】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0114】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0115】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0116】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0117】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0118】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基

-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0119】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0120】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0121】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0122】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0123】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-

((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0124】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0125】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0126】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0127】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類

風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0128】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0129】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0130】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0131】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-

基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0132】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0133】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0134】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0135】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0136】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0137】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0138】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0139】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0140】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療

有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0141】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0142】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0143】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0144】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改

善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0145】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0146】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0147】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0148】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0149】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物。

【0150】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖：7.8±0.2、10.3±0.2及10.7±0.2° 2θ。

【0151】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖：7.8±0.2、10.3±0.2、10.7±0.2、15.5±0.2及18.4±0.2° 2θ。

【0152】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖：7.7±0.2、7.8±0.2、10.3±0.2、10.7±0.2、15.5±0.2、17.0±0.2、18.4±0.2、20.8±0.2及21.0±0.2° 2θ。

【0153】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖：7.7±0.2、7.8±0.2、10.3±0.2、10.7±0.2、15.5±0.2、17.0±0.2、18.4±0.2、20.5±0.2、20.8±0.2、21.0±0.2、24.0±0.2及25.6±0.2° 2θ。

【0154】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其具有包含以下繞射

峰的X射線粉末繞射圖：7.7±0.2、7.8±0.2、10.3±0.2、10.7±0.2、11.9±0.2、13.6±0.2、15.5±0.2、16.6±0.2、17.0±0.2、18.4±0.2、20.5±0.2、20.8±0.2、21.0±0.2、22.3±0.2、24.0±0.2、24.9±0.2、25.6±0.2、26.1±0.2、31.3±0.2及31.4±0.2° 2θ。

【0155】在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其具有包含列舉於表10中之3至10個繞射峰的X射線粉末繞射圖。

【0156】在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其具有包含列舉於表10中之繞射峰的X射線粉末繞射圖。

【0157】在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其具有如圖12中所描繪之X射線粉末繞射圖。

【0158】在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其適用作藥劑。

【0159】在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物，其用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症。

【0160】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀((*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物。

【0161】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物。

【0162】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎性疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物。

【0163】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物。

【0164】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物。

【0165】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物。

【0166】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0167】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0168】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑

【0169】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺

基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0170】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0171】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0172】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0173】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0174】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需

要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0175】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0176】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0177】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0178】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0179】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0180】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0181】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0182】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-

基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶鹽胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0183】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶鹽胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0184】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶鹽胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0185】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合，其包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶鹽胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑。

【0186】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合，其包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶鹽胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑。

【0187】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑

制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合，該醫藥組合包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑。

【0188】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合，該醫藥組合包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑。

【0189】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合，該醫藥組合包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑。

【0190】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑。

【0191】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類

風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑。

【0192】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑。

【0193】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0194】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0195】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症

的藥劑。

【0196】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0197】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0198】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0199】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺。

【0200】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0201】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖： 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 及 $19.2\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0202】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖： 8.4 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 及 $19.2\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0203】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含以下繞射峰的X射線粉末繞射圖： 8.4 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 及 $20.4\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0204】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含選自由以下組成之群的3至10個繞射峰的X射線粉末繞射圖： 8.4 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 及 $26.7\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0205】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含列舉於表8中之

3至10個繞射峰的X射線粉末繞射圖。

【0206】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有包含列舉於表8中之繞射峰的X射線粉末繞射圖。

【0207】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有如圖7中所描繪之X射線粉末繞射圖。

【0208】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有如圖8中所描繪之差示掃描熱量測定分析。

【0209】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其具有如圖9中所描繪之熱解重量分析。

【0210】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其適用作藥劑。

【0211】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物，其用於治療或預防藉由抑制

人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症。

【0212】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0213】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0214】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎性疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0215】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0216】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類

風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0217】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【0218】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0219】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0220】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0221】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0222】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0223】 在另一實施例中，本發明提供晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺水合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0224】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0225】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0226】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二

氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0227】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0228】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0229】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0230】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫

藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0231】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0232】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0233】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0234】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人

類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0235】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0236】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0237】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合，其包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0238】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合，其包含晶狀(R)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0239】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合，該醫藥組合包含晶狀(R)-4-((2-

(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0240】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0241】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0242】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0243】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-3-

基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0244】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑。

【0245】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0246】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0247】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

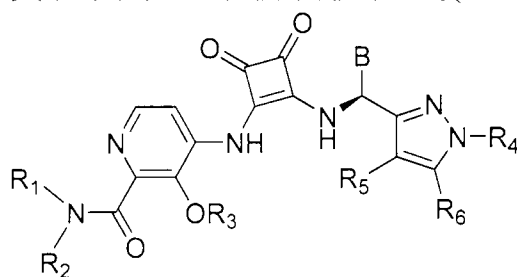
【0248】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-

1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0249】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0250】 在另一實施例中，本發明提供包含晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

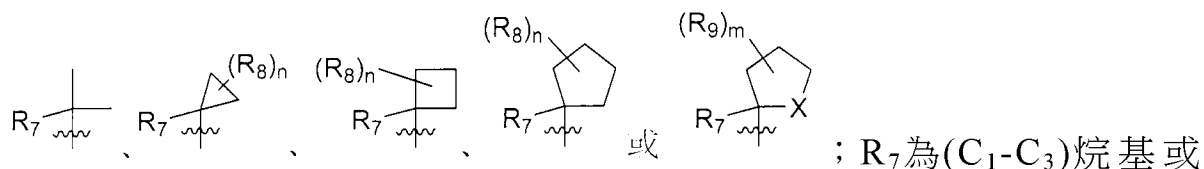
【0251】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物，



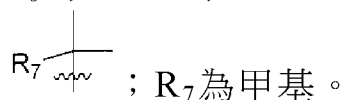
式(IIB)

或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 獨立地為(C_1 - C_6)烷基，或 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成含有一個N雜原子及視情況選用之1或2個選自由O、N及S組成之群之另外雜原子的4員、5員或6員雜環，該雜環視情況經(C_1 - C_4)烷基取代； R_3 為H、(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_4)烷基羰基、 $-C(=O)CH=CHCO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CH_2OC(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、-

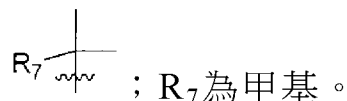
CH₂OP(=O)(OH)₂或-C(=O)NR_AR_B，其中該(C₁-C₄)烷基羰基視情況經-CO₂H或-NH₂取代，其中該-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基視情況經-NH₂取代，且其中R_A及R_B獨立地為H或(C₁-C₆)烷基；R₄為(C₁-C₄)烷基；R₅及R₆獨立地為H、氬、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基-d₁₋₉、(C₃-C₄)環烷基、氰基、鹵素、鹵(C₁-C₄)烷氧基或鹵(C₁-C₄)烷基；B為



【0252】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₄為甲基；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基；R₆為H；B為



【0253】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₄為甲基；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基；R₆為H；B為



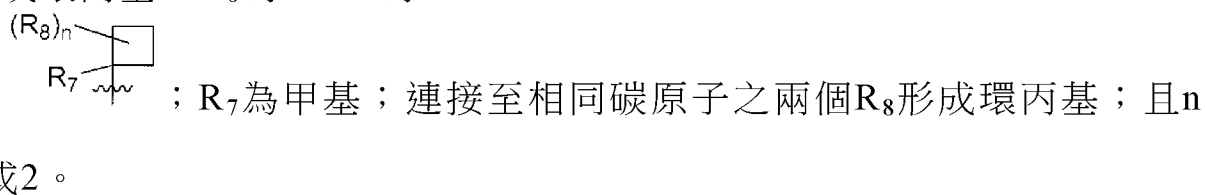
【0254】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₄為甲基；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基；R₆為H；B為



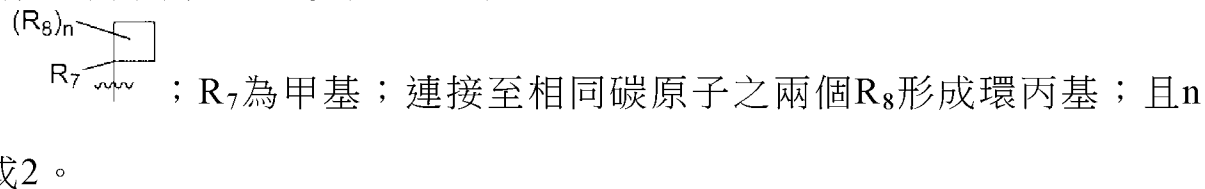
【0255】在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、甲基- d_3 、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



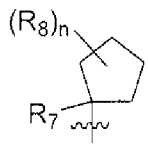
【0256】在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、甲基- d_3 、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



【0257】在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為

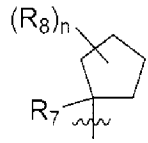


【0258】在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、甲基- d_3 、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



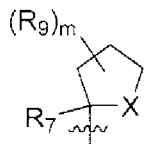
； R_7 為甲基； R_8 為氬；且 n 為0或2。

【0259】在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



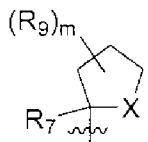
； R_7 為甲基；且 n 為0。

【0260】在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 為甲基； R_2 為甲基、乙基或異丙基； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



； R_7 為甲基； R_9 為F； m 為2；且X為O。

【0261】在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪； R_3 為H； R_4 為甲基； R_5 為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基或環丙基； R_6 為H；B為



； R_7 為甲基； R_9 為F； m 為2；且X為O。

【0262】在另一實施例中，式(IIA)化合物為(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基吡啶鹽胺，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0263】在另一實施例中，式(IIA)化合物為(S)-4-((2-(((1,4-二甲基

-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)氨基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺。

【0264】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其適用作藥劑。

【0265】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症。

【0266】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0267】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0268】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎性疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0269】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向投需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0270】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類

風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0271】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0272】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥之化合物。

【0273】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0274】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0275】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0276】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0277】 在另一實施例中，本發明提供式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0278】 在另一實施例中，本發明提供(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0279】 在另一實施例中，本發明提供(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0280】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0281】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0282】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

劑。

【0283】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人體內之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0284】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0285】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0286】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0287】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水

合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0288】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或劑。

【0289】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0290】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0291】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0292】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或

載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0293】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0294】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0295】 在另一實施例中，本發明提供包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0296】 在另一實施例中，本發明提供包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0297】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0298】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0299】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0300】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人體內之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0301】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0302】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0303】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0304】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0305】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0306】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0307】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0308】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症

的藥劑。

【0309】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

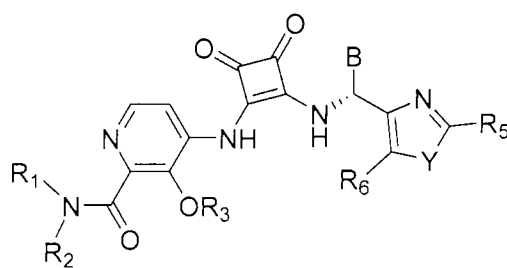
【0310】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0311】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0312】 在另一實施例中，本發明提供包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

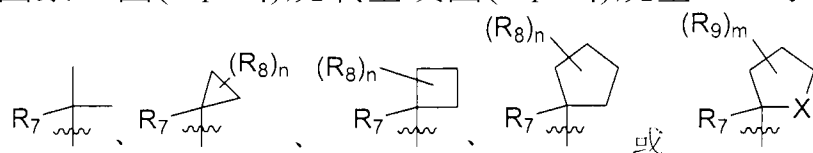
【0313】 在另一實施例中，本發明提供包含(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺之前藥或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之類風濕性關節炎的藥劑。

【0314】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物，



式(IIIA)

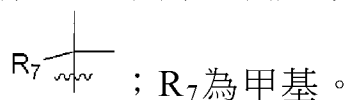
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂獨立地為(C₁-C₆)烷基，或R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成含有一個N雜原子及視情況選用之1或2個選自由O、N及S組成之群之另外雜原子的4員、5員或6員雜環，該雜環視情況經(C₁-C₄)烷基取代；R₃為H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷基羰基、-C(=O)CH=CHCO₂H、-SO₂NH₂、-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基、-CH₂OP(=O)(OH)₂或-C(=O)NR_AR_B，其中該(C₁-C₄)烷基羰基視情況經-CO₂H或-NH₂取代，其中該-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基視情況經-NH₂取代，且其中R_A及R_B獨立地為H或(C₁-C₆)烷基；R₅及R₆獨立地為H、氬、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基-d₁₋₉、(C₃-C₄)環烷基、氰基、鹵素、鹵(C₁-C₄)烷氧基或鹵(C₁-C₄)烷基；B為



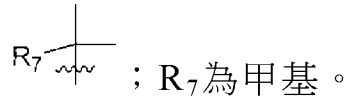
；R₇為(C₁-C₃)烷基或

(C₁-C₃)烷基-d₁₋₇；R₈為氬，或連接至相同碳原子之兩個R₈形成(C₃-C₅)環烷基；n為0或2；R₉在每次出現時為F；m為2；且X為O。

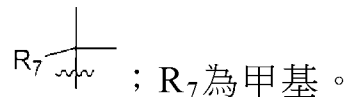
【0315】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或經甲基；B為



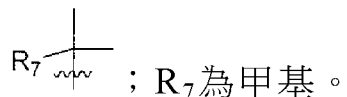
【0316】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



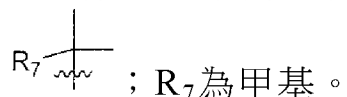
【0317】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0318】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



【0319】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0320】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基

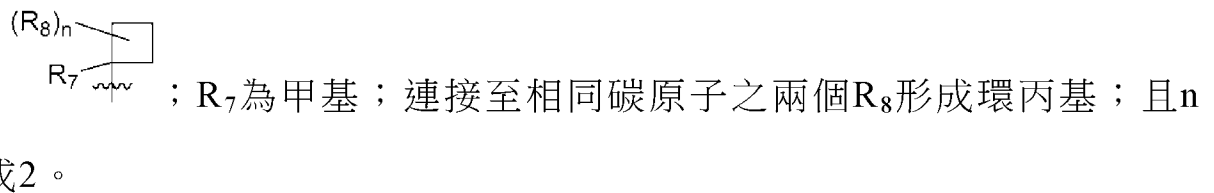
【0325】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



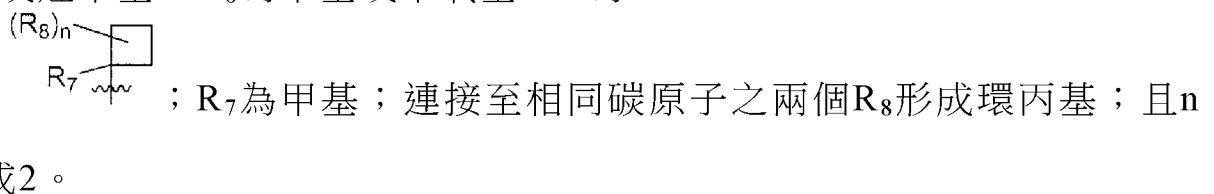
【0326】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



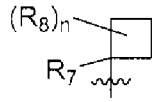
【0327】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



【0328】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為

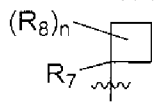


【0329】 在另一實施例中，本發明提供式化(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



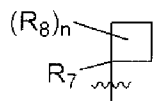
；R₇為甲基；連接至相同碳原子之兩個R₈形成環丙基；且n為0或2。

【0330】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



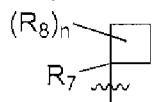
；R₇為甲基；連接至相同碳原子之兩個R₈形成環丙基；且n為0或2。

【0331】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



；R₇為甲基；連接至相同碳原子之兩個R₈形成環丙基；且n為0或2。

【0332】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



；R₇為甲基；連接至相同碳原子之兩個R₈形成環丙基；且n

為0或2。

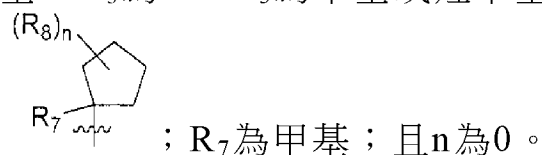
【0333】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



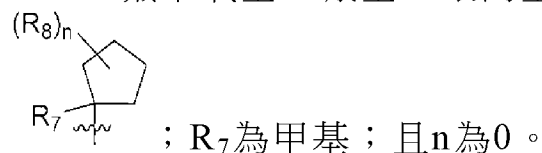
【0334】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0335】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0336】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



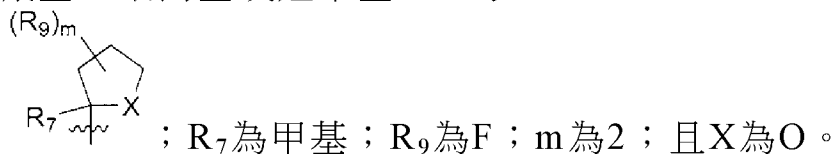
【0337】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



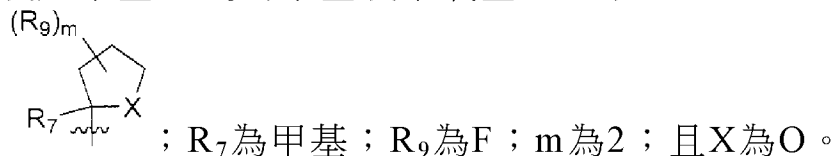
【0338】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



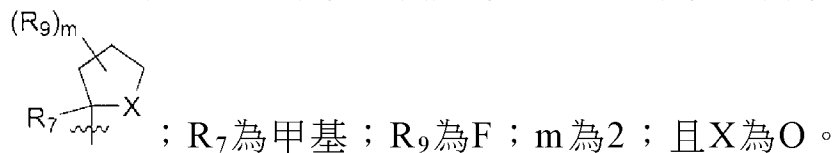
【0339】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



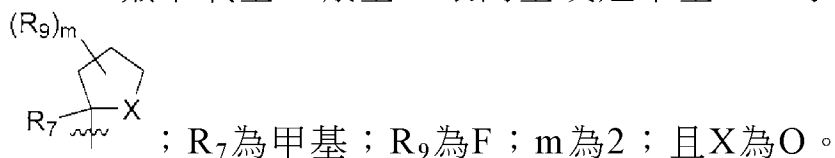
【0340】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



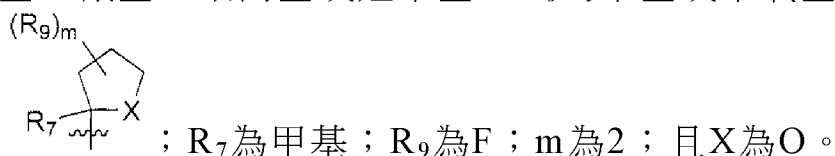
【0341】 在另一實施例中，本發明提供式化(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



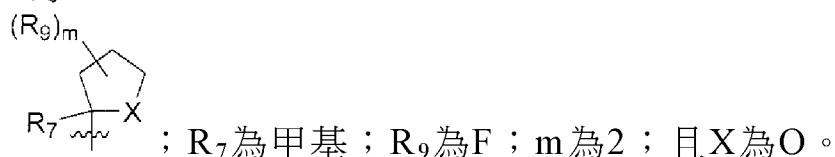
【0342】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



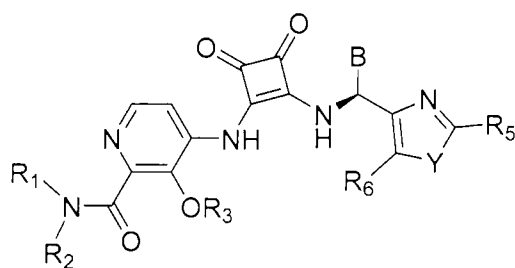
【0343】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0344】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為

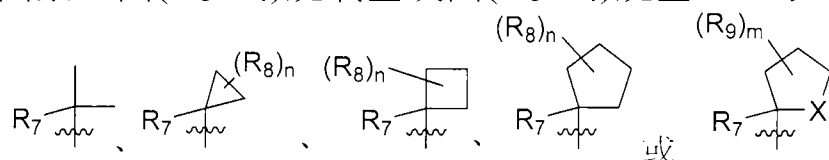


【0345】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物，



式(IIIB)

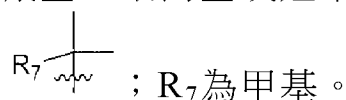
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂獨立地為(C₁-C₆)烷基，或R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成含有一個N雜原子及視情況選用之1或2個選自由O、N及S組成之群之另外雜原子的4員、5員或6員雜環，該雜環視情況經(C₁-C₄)烷基取代；R₃為H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷基羰基、-C(=O)CH=CHCO₂H、-SO₂NH₂、-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基、-CH₂OP(=O)(OH)₂或-C(=O)NR_AR_B，其中該(C₁-C₄)烷基羰基視情況經-CO₂H或-NH₂取代，其中該-CH₂OC(=O)(C₁-C₄)烷基視情況經-NH₂取代，且其中R_A及R_B獨立地為H或(C₁-C₆)烷基；R₅及R₆獨立地為H、氬、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基-d₁₋₉、(C₃-C₄)環烷基、氰基、鹵素、鹵(C₁-C₄)烷氧基或鹵(C₁-C₄)烷基；B為



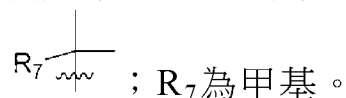
；R₇為(C₁-C₃)烷基

或(C₁-C₃)烷基-d₁₋₇；R₈為氬，或連接至相同碳原子之兩個R₈形成(C₃-C₅)環烷基；n為0或2；R₉在每次出現時為F；m為2；且X為O。

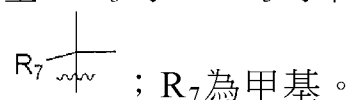
【0346】在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或經甲基；B為



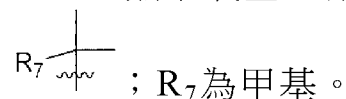
【0347】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



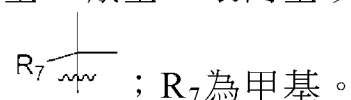
【0348】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0349】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



【0350】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0351】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧

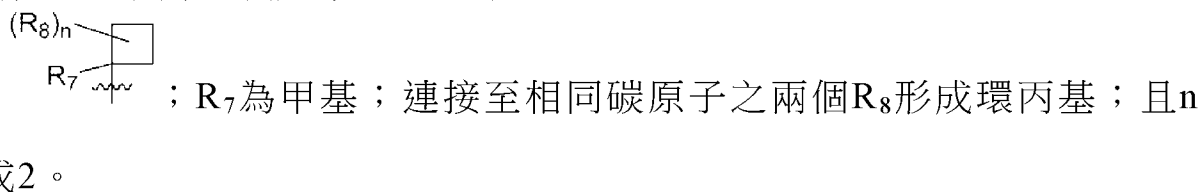
【0356】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



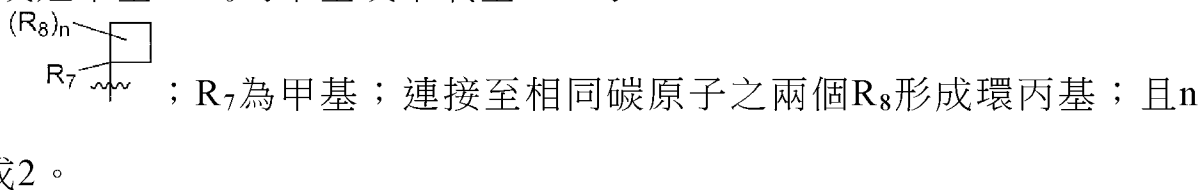
【0357】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



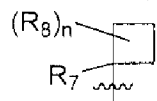
【0358】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



【0359】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為

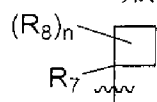


【0360】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



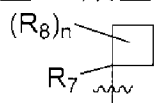
；R₇為甲基；連接至相同碳原子之兩個R₈形成環丙基；且n為0或2。

【0361】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



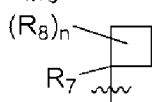
；R₇為甲基；連接至相同碳原子之兩個R₈形成環丙基；且n為0或2。

【0362】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



；R₇為甲基；連接至相同碳原子之兩個R₈形成環丙基；且n為0或2。

【0363】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



；R₇為甲基；連接至相同碳原子之兩個R₈形成環丙基；且n

為0或2。

【0364】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



【0365】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0366】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0367】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



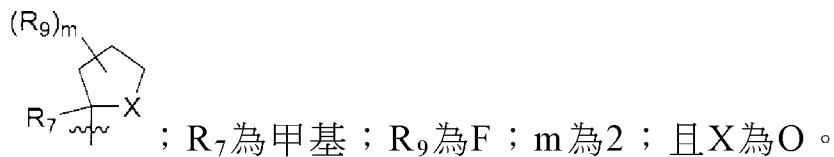
【0368】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



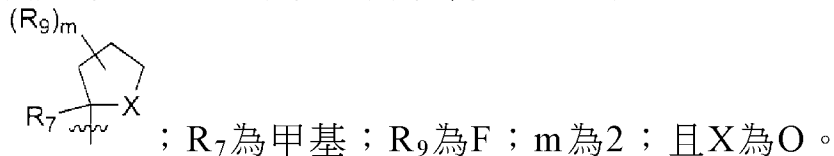
【0369】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



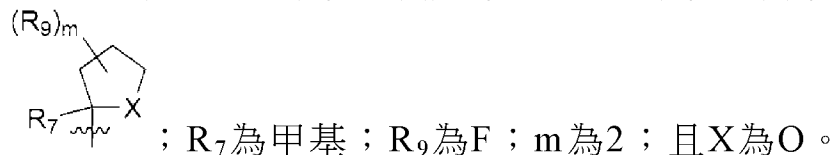
【0370】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



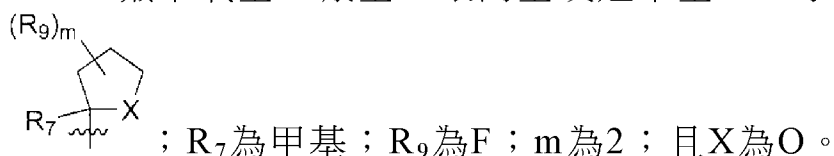
【0371】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



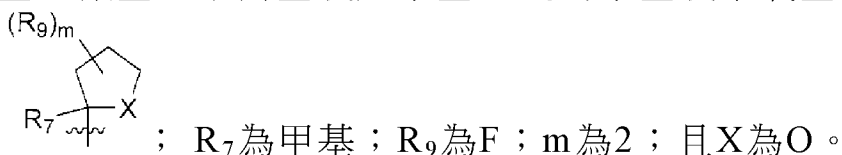
【0372】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁為甲基；R₂為甲基、乙基或異丙基；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0373】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅及R₆獨立地為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；B為



【0374】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基、乙基、甲氧基、Cl、二氟甲氧基、氰基、環丙基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0375】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中Y為O或S；R₁及R₂與其所連接之氮原子一起形成嗎啉或4-甲基哌嗪；R₃為H；R₅為甲基或羥甲基；R₆為甲基或甲氧基；B為



【0376】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IIIA)或(IIIB)之化合物
第 86 頁(發明說明書)

物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其適用作藥劑。

【0377】 在另一實施例中，本發明提供一種式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，其用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症。

【0378】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0379】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0380】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎性疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0381】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0382】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0383】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0384】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0385】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)或(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0386】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0387】 在另一實施例中，本發明提供式(IIIA)或(IIIB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0388】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0389】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可

接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0390】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0391】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0392】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0393】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0394】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形

劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0395】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0396】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0397】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0398】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0399】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0400】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑

制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0401】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0402】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之發炎疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0403】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫疾病、病況或病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0404】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑。

【0405】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用

途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之CCR6而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0406】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療藉由抑制人類中之T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的藥劑。

【0407】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之發炎疾病、病況或病症的藥劑。

【0408】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之自體免疫疾病、病況或病症的藥劑。

【0409】 在另一實施例中，本發明提供包含式(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物及至少一種抗炎劑之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療人類之牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、發炎性腸病、牛皮癬性關節炎或類風濕性關節炎的藥劑。

【0410】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之免疫病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0411】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之自體免疫病症的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接

受之鹽或水合物。

【0412】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之神經變性或神經發炎性病徵的方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0413】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之以下疾病的方法：類風濕性關節炎、幼年型關節炎、斯蒂爾氏病(Still's disease)、幼年型類風濕性關節炎、全身發作類風濕性關節炎、少關節性類風濕性關節炎、少關節性幼年型類風濕性關節炎、多關節類風濕性關節炎、腸病性關節炎、幼年型萊特爾氏症候群(Reiter's Syndrome)、僵直性脊椎炎、幼年型僵直性脊椎炎、SEA症候群、反應性關節炎(反應性關節病)、牛皮癬性關節病、幼年型腸病性關節炎、風濕性多肌痛、腸病性脊椎炎、幼年型特發性關節炎(juvenile idiopathic arthritis; JIA)、幼年型牛皮癬性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、全身發作幼年型類風濕性關節炎、巨大細胞動脈炎或自發炎性疾病之繼發性骨關節炎，該方法包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0414】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之以下疾病的方法：狼瘡、全身性紅斑性狼瘡症、幼年型全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、休格連式症候群(Sjögren's syndrome)、硬皮病(全身性硬化症)、雷諾現象幼年型硬皮病(Raynaud's phenomenonjuvenile scleroderma)、多發性肌炎、皮肌炎、多發性肌炎-皮肌炎、混合型結締組織疾病、類肉瘤病、肌肉纖維疼痛、血管炎顯微多血管炎、血管炎、嗜酸

性肉芽腫病伴多血管炎(先前稱為徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome))、肉芽腫病伴多血管炎(先前稱為韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis))、多發性結節動脈炎、絲奇恩賴-亨侏紫癍(Henoch-Schönlein purpura)、特發性血小板減少性血栓性紫癍、幼年型血管炎、結節性多動脈炎(亦稱為結節性全動脈炎、結節性動脈周圍炎、庫斯莫耳病(Kussmaul disease)、庫斯莫耳-邁爾病(Kussmaul-Maier disease)或PAN)、血清病(serum sickness)、重症肌無力、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、貝赫切特症候群(Behçet's syndrome)、川崎氏病(Kawasaki's disease) (黏膜皮膚淋巴結症候群)、伯格氏病(Buerger's disease) (血栓閉塞性血管炎)、沃格特-小柳原田症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)、艾迪森氏病(Addison's disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、硬化性膽管炎、膜性腎小球病變、多發性肌炎、肌炎、動脈粥樣硬化症、自體免疫溶血性貧血、自體免疫性睪丸炎或古巴斯德氏病(Goodpasture's disease)，該方法包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0415】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之以下疾病的方法：發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、脂肪痢、腹瀉病、直腸炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、惡性貧血之自體免疫性萎縮胃炎或肥大細胞增多症，該方法包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0416】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防以下疾

病之方法：牛皮癬、異位性皮膚炎、濕疹皮膚炎、皮膚炎、搔癢病、禿發、自體免疫性禿發、白斑病、表皮增生、幼年型皮肌炎或皮肌炎。在某些其他實施例中，牛皮癬為人類之斑塊型牛皮癬、點狀牛皮癬、牛皮癬性表皮增生、反轉型牛皮癬、膿胞型牛皮癬、紅皮症型牛皮癬，包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0417】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之以下疾病的方法：非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、自體免疫性肝炎、慢性侵蝕性肝炎或原代膽硬化症，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0418】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之以下疾病的方法：多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症、格林-巴利病(Guillain-Barre disease)、自體免疫性腦脊髓炎、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、重度抑鬱症、創傷性腦損傷、癲癇症、帕金森氏病(Parkinson's disease)或躁鬱症，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0419】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之以下疾病的方法：格雷夫氏病(Graves' disease)、非感染性眼色素層炎、乾眼症候群、交感性眼炎、科幹氏症候群(Cogan's syndrome)、角膜結膜炎、春季結膜炎、眼色素層炎(包括與白塞氏病(Behcet's disease)相關聯之眼色素層炎及晶狀體誘導之眼色素層炎)、角膜炎、疱疹性角膜炎、錐

形角膜炎、角膜上皮營養不良、角膜白斑、眼天疱瘡(ocular pemphigus)、穆倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)、鞏膜炎、乾燥性角膜結膜炎(乾眼症)、小皰、虹膜睫狀體炎、類肉瘤病、內分泌眼病、交感性眼炎、過敏性結膜炎、眼部新血管生成或增生性糖尿病視網膜病變，該方法包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0420】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之哮喘、過敏、慢性阻塞性肺病或急性呼吸道疾病之方法，其包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0421】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防以下疾病之方法：消化道/胃腸道癌、結腸癌、肝癌、皮膚癌(包括肥胖細胞瘤及鱗狀細胞癌)、乳房及乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、白血病、彌漫性大B細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、腎癌、肺癌、肌肉癌、骨癌、膀胱癌、腦癌、黑素瘤(包括口腔及轉移性黑素瘤)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性骨髓瘤、骨髓增生症、神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、胰臟癌、腦瘤或神經膠質瘤(包括星形細胞瘤)。在某些其他實施例中，白血病為人類之急性骨髓白血病、T細胞急性淋巴母細胞白血病或成年T細胞白血病，該方法包含向需要此治療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0422】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療或預防人類之I型糖尿病、II型糖尿病或幼年型發病型糖尿病之方法，其包含向需要此治

療之人類投與治療有效量的式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【0423】

定義

如本說明書及隨附申請專利範圍中通篇所使用，以下術語具有以下含義：

【0424】 如本文中所使用，術語「(C₂-C₄)烯基」意謂含有2至4個碳且含有一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。(C₂-C₄)烯基之代表性實例包括(但不限於)乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基及3-丁烯基。

【0425】 如本文中所使用，術語「(C₁-C₄)烷氧基」意謂經由氧原子連接至親本分子部分的如本文所定義之(C₁-C₄)烷基。(C₁-C₄)烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基及第三丁氧基。

【0426】 如本文中所使用，術語「(C₁-C₃)烷基」意謂含有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈。(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0427】 如本文中所使用，術語「(C₁-C₃)烷基-*d*₁₋₇」意謂含有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈，其中一至七個氫已經由氘(²H或D)交換。(C₁-C₃)烷基-*d*₁₋₇之代表性實例包括甲基-*d*₃、乙基-*d*₅及乙基-2,2,2-*d*₃。

【0428】 如本文中所使用，術語「(C₁-C₄)烷基」意謂含有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈。(C₁-C₄)烷基之代表性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。

【0429】 如本文中所使用，術語「(C₁-C₄)烷基-*d*₁₋₉」意謂含有1至4

個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈，其中一至九個氫已經由氘(^2H 或D)交換。
($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基- d_{1-9} 之代表性實例包括甲基- d_3 、乙基- d_5 及乙基-2,2,2- d_3 。

【0430】 如本文中所使用，術語「($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基」意謂含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈。 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基。

【0431】 如本文中所使用，術語「($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基羰基」意謂經由如本文所定義之羰基連接至親本分子部分的如本文所定義之($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基。 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基羰基之代表性實例包括(但不限於)乙醯基、1-氧代丙基及2,2-二甲基-1-氧代丙基。

【0432】 如本文中所使用，術語「羰基」意謂- $\text{C}(=\text{O})$ -基團。

【0433】 如本文中所使用，術語「氰基」意謂-CN基團。

【0434】 如本文中所使用，術語「($\text{C}_3\text{-C}_4$)環烷基」意謂含有3至4個碳之飽和環烴基，($\text{C}_3\text{-C}_4$)環烷基之實例包括環丙基及環丁基。本發明之($\text{C}_3\text{-C}_4$)環烷基視情況經1、2或3個獨立地為($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、CN、鹵素或OH之取代基取代。

【0435】 如本文中所使用，術語「($\text{C}_3\text{-C}_4$)烷基羰基($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基」意謂經由如本文所定義之($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基連接至親本分子部分的如本文所定義之($\text{C}_3\text{-C}_4$)環烷基。 $(\text{C}_3\text{-C}_4)$ 環烷基($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基之代表性實例包括環丙基甲基、2-環丙基乙基、2-環丙基丙基、3-環丙基丙基、環丁基甲基、2-環丁基乙基、2-環丁基丙基及3-環丁基丙基。

【0436】 如本文中所使用，術語「($\text{C}_3\text{-C}_5$)環烷基」意謂含有3至5個碳之飽和環烴基，($\text{C}_3\text{-C}_5$)環烷基之實例包括環丙基、環丁基及環戊基。

本發明之(C₃-C₅)環烷基視情況經1、2或3個獨立地為(C₁-C₄)烷基、CN、鹵素或OH之取代基取代。

【0437】 如本文中所使用，術語「鹵」或「鹵素」意謂-Cl、-Br、-I或-F。

【0438】 如本文中所使用，術語「鹵(C₁-C₄)烷氧基」意謂經由如本文所定義之(C₁-C₄)烷氧基連接至親本分子部分的至少一種如本文所定義之鹵素。鹵(C₁-C₄)烷氧基之代表性實例包括(但不限於)氯甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、三氟甲氧基及五氟乙氧基。

【0439】 如本文中所使用，術語「鹵(C₁-C₃)烷氧基」意謂經由如本文所定義之(C₁-C₃)烷氧基連接至親本分子部分的至少一種如本文所定義之鹵素。鹵(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括(但不限於)氯甲基、二氟甲基、2-氟乙基、三氟甲基及五氟乙基。

【0440】 如本文中所使用，術語「鹵(C₁-C₄)烷基」意謂經由如本文所定義之(C₁-C₄)烷基連接至親本分子部分的至少一種如本文所定義之鹵素。鹵(C₁-C₄)烷基之代表性實例包括(但不限於)氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基及五氟乙基。

【0441】 如本文中所使用，術語「雜環(heterocycle/heterocyclic)」意謂4員、5員或6員含有一個N雜原子及視情況選用之1或2個選自由O、N及S組成之群之另外雜原子的環。雜環之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、咪唑啉基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁唑啉基、哌嗪基、哌啉基、吡唑啉基、吡咯啉基、噻二唑啉基、噻唑啉基及硫代嗎啉基。本發明之雜環基團視情況經1、2或3個(C₁-C₄)烷基取代。

【0442】如本文中所使用，術語「羥基(C₁-C₄)烷基」意謂經由如本文所定義之(C₁-C₄)烷基連接至親本分子部分的至少一個如本文所定義之羥基。羥基(C₁-C₄)烷基之代表性實例包括(但不限於)羥甲基、2-羥乙基、3-羥丙基、2,4-二羥丁基及2,3-二羥丙基。

【0443】在另一實施例中，本發明提供用於局部投藥之醫藥組合物，其包含式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，以及用於治療本文中所描述之疾病、病況及/或病症的另一種藥物試劑可與用於局部投藥之本發明化合物組合使用的適合藥物試劑包括(但不限於)：式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物；PDE4同功酶抑制劑，包括(但不限於)安普利末(ampremilast)、羅氟司特(roflumilast)、洛利普南(rolipram)、吡拉米司特(piclamilast)、克里博羅(crisaborole)、PF-07038124、PF-07091905、PF-07090414、PF-07062087、PF-07062077及PF-07057566；皮質類固醇，包括(但不限於)氟西奈德(flucinonide)、去羥米松(desoximetasone)、糠酸莫米松(mometasone)、曲安西龍(triamcinolone)、倍他米松(betamethasone)、阿氯米松(alclometasone)、地奈德(desonide)、氫化可體松(hydrocortisone)、LEO-134310A及瑪普可瑞特(mapracorat)；鈣調神經磷酸酶抑制劑，包括(但不限於)他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)及環孢靈(cyclosporine)；JAK抑制劑，包括(但不限於)托法替尼(tofacitinib)、JTE-052、巴瑞替尼(baricitinib)、烏西替尼(upadacitinib)、PF-04965842、PF-06651600及PF-06700841；TYK抑制劑，包括(但不限於)PF-06826647及BMS-986165；ITK抑制劑，包括(但不限於)JTE-051；

SYK抑制劑，包括(但不限於)福他替尼(fostamatinib)、瑟杜替尼(cerdulatinib)、恩妥替尼(entospletinib)、TAK-659、ASN-002及GS-9876；酪胺酸激酶抑制劑，包括(但不限於)瑟杜替尼；IRAK4抑制劑，包括(但不限於) 1-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-氧代吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6甲醯胺；抗炎劑，包括(但不限於) WBI-1001及MRX-6；視黃酸衍生物，包括(但不限於)亞利崔托寧(alitretinoin)；肝X受體(LXR)選擇性促效劑，包括(但不限於) VTP-38543；H4受體拮抗劑，包括(但不限於) ZPL-389；NK1受體拮抗劑，包括(但不限於)阿瑞匹坦(Aprepitant)及曲地匹坦(Tradipitant)；CRTH2受體拮抗劑，包括(但不限於)非維蘭特(Fevipirant)及OC-459；凝乳酶抑制劑，包括(但不限於) SUN 13834；GATA-3抑制劑，包括(但不限於) SB-011；以及RORC2反向促效劑，包括(但不限於) PF-06763809、ESR-114、VTP-43742、ARN6039、TAK-828、RTA-1701、BOS-172767、AUR-101及JTE-451。

【0444】在另一實施例中，本發明提供用於經口投藥之醫藥組合物，其包含式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，以及用於治療本文中所描述之疾病、病況及/或病症的另一種藥物試劑。可與用於經口投藥之本發明化合物組合使用的適合藥物試劑包括(但不限於)：式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物；口服抗炎劑，包括(但不限於)阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、甲芬那酸(mefenamate)、屈噁昔康(droxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)、CELEBREX[®]及其醫藥學上可

接受之鹽或前藥；口服視黃酸衍生物，包括(但不限於)亞利崔托寧；口服肝X受體(LXR)選擇性促進劑，包括(但不限於) VTP-38543；口服H4受體拮抗劑，包括(但不限於) ZPL-389；口服NK1受體拮抗劑，包括(但不限於)阿瑞匹坦及曲地匹坦；口服CRTH2受體拮抗劑，包括(但不限於)非維蘭特及OC-459；口服凝乳酶抑制劑，包括(但不限於) SUN 13834；口服GATA-3抑制劑，包括(但不限於) SB-011；口服RORC2反向促效劑，包括(但不限於) ESR-114、VTP-43742、ARN6039、TAK-828、RTA-1701、BOS-172767、AUR-101及JTE-451；口服JAK抑制劑，包括(但不限於)托法替尼、JTE-052、巴瑞替尼、烏西替尼、PF-04965842、PF-06651600及PF-06700841；口服TYK抑制劑，包括(但不限於) PF-06826647及BMS-986165；口服ITK抑制劑，包括(但不限於) JTE-051；口服SYK抑制劑，包括(但不限於)福他替尼、瑟杜替尼、恩妥替尼、TAK-659、ASN-002及GS-9876；口服S1P受體調節劑，包括(但不限於)奧紮尼莫(ozanimod)及依曲莫德(etrasimod)；以及口服IRAK4抑制劑，包括(但不限於) 1-(((2S,3S,4S)-3-乙基-4-氟-5-氧代吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-甲氧基異喹啉-6甲醯胺及BAY 1830839。

【0445】 在另一實施例中，本發明提供用於可注射投藥之醫藥組合物，其包含式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物，以及用於治療本文中所描述之疾病、病況及/或病症的另一種藥物試劑。可與用於可注射投藥之本發明化合物組合使用的適合藥物試劑包括(但不限於)：TNF α 抑制劑，包括(但不限於)英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)及賽妥珠單抗(certolizumab pegol)；抗MAdCAM，包括(但不限於)

SHP647；抗IL-12 P40，包括(但不限於)優特克單抗(ustekinumab)；抗IL-23 P19，包括(但不限於)里森基單抗(risankizumab)、米瑞克單抗(mirikizumab)、布雷庫單抗(brazikumab)、鼓賽庫單抗(guselkumab)及替達克單抗(tidrakizumab)；抗IL-17，包括(但不限於)塞庫金單抗(secukinumab)、布羅達單抗(brodalumab)及伊科奇單抗(ixekizumab)；整合素抑制劑包括(但不限於)那他珠單抗(natalizumab)、維多珠單抗(vedolizumab)及艾托珠單抗(etrolizumab)。

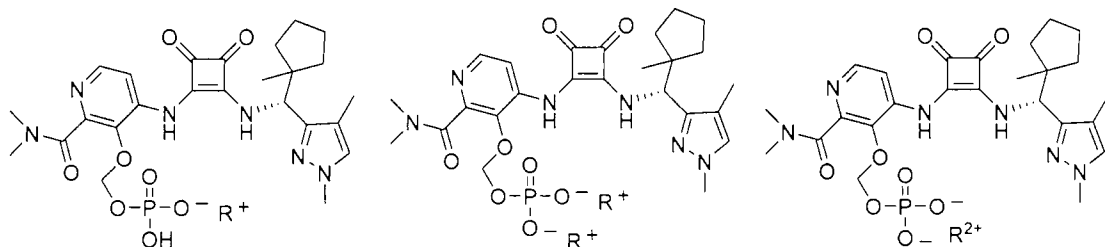
【0446】 組合療法包括同時或連續地投與兩種或大於兩種治療劑。試劑可按任何次序投與。替代地，多種治療劑可合併成可向患者投與之單一組合物。舉例而言，單一醫藥組合物可包含根據式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或前藥；另一種治療劑或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或前體，以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【0447】 如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」或「鹽」係指此項技術中熟知之鹽。舉例而言，S. M Berge等人在**J. Pharmaceutical Sciences**，66:1-19 (1977)中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)，或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)，或藉由使用此項技術中使用的其他方法(諸如離子交換)所形成的胺基之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括硝酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、甲酸鹽、丁酸鹽、戊酸鹽、3-苯基丙酸鹽、樟腦酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、乳酸鹽、反丁烯二酸鹽、

抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、菸酸鹽、對甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、甲磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、葡糖酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽、甘油磷酸鹽、果膠酸鹽、月桂基硫酸鹽及類似者、金屬鹽(諸如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽或鈣鹽)或胺基鹽(諸如銨鹽、三乙胺鹽)及類似者，其皆可根據習知方法來製備。

【0448】可藉由使*N,N*-二甲基吡啶醯胺部分之3-位置處的羥基與適合鹼基(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機一級胺、二級胺或三級胺反應而在最終分離及純化本發明化合物期間原位製備鹼加成鹽。醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)基於鹼金屬或鹼土金屬之陽離子，諸如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及其類似者；及無毒四級氨及胺陽離子，包括銨、四甲銨、四乙銨、甲銨、二甲銨、三甲銨、三乙銨、二乙銨、乙銨及類似者。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括二乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪及類似者。

【0449】本發明亦包括本發明化合物之前藥之醫藥學上可接受之鹽。代表性實例包括(但不限於)以下展示之化合物，其中 R^+ 為鋰、鈉、鉀、銨、四甲銨、四乙銨、甲銨、二甲銨、三甲銨、三乙銨、二乙銨、乙銨及類似者，且其中 R^{2+} 為鈣、鎂、鋁及類似者。



【0450】本發明化合物可本身以其醫藥學上可接受之鹽(包括前藥之鹽)之形式分離及使用。根據本發明，具有多個鹼性氮原子之化合物可與

不同數量的當量(「eq.」)酸形成鹽。具有多個酸性基團之化合物可與不同數量的當量(「eq.」)鹼加成分子或陽性相對離子形成鹼加成鹽。從業者將理解此類鹽皆在本發明之範疇內。

【0451】 當藉由合成製程或代謝製程製備時，本發明涵蓋式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物。藉由代謝製程製備本發明之化合物包括在人類或動物體內(活體內)發生之彼等製程或活體外發生之製程。

【0452】 本發明亦涵蓋藉由活體內生物轉化式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物所形成的醫藥學上活性代謝物。如本文中所示，術語醫藥學上活性代謝物係指藉由活體內生物轉化式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物所形成的化合物。生物轉化之詳細論述提供於(Goodman及Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第七版, MacMillan Publishing Company, New York, NY, (1985))中。

【0453】 當用於以上或其他治療中時，治療有效量之本發明化合物中之一者可以純形式採用，或此類形式存在時，可以醫藥學上可接受之鹽、酯、醯胺或前藥形式採用。替代地，化合物可作為含有所關注化合物以及一種或多種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物投藥。片語「治療有效量」之本發明化合物意謂適用於任何醫學治療的在合理的益處/風險比下治療本文中所指示之疾病、病況或病症的足夠量之化合物。任何特定患者之特定治療有效劑量水準將視各種因素而定，包括所治療病症及病症之嚴重度；所採用之特定化合物之活性；所採用之特定組合物；患者之年齡、體重、健康狀況、性別及飲食；所採用之特定化合物之投藥時間、投

藥途徑及排泄速率；治療之持續時間；與所採用之特定化合物組合使用或同時使用的藥物；以及醫學技術中熟知之類似因素。

【0454】

醫藥組合物或調配物

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物或調配物，其包含治療有效量之本發明化合物及醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。本發明之醫藥組合物或調配物可以局部、經口、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、經頰、作為口腔噴霧、作為鼻用噴霧、作為栓劑經直腸或以脂質體形式投與至人類及其他哺乳動物。

【0455】藉由混合本發明化合物及載劑、稀釋劑或賦形劑來製備典型醫藥組合物或調配物。適合載劑、稀釋劑及賦形劑包括諸如碳水化合物、蠟、水溶性及/或可膨脹聚合物、親水性或疏水性物質、明膠、油、溶劑、水及其類似物的物質。所使用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將視應用本發明化合物之方式及目的而定。適合水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如，PEG400、PEG300)等及其混合物。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及用以提供藥物(亦即本發明化合物或其醫藥組合物)之最佳呈現或輔助製造醫藥產品(亦即以用於製備藥劑中)的其他已知添加劑。

【0456】可使用習知溶解及混合製程來製備調配物。舉例而言，在上文所描述之賦形劑中之一或多者的存在下將原料藥物質(亦即本發明化合物或化合物之穩定形式(例如，具有環糊精衍生物之錯合物或其他已知錯合劑))溶解於適合溶劑中。不佳水溶性化合物之溶解速率可藉由使用噴

霧乾燥分散液來增強，該分散液諸如由Takeuchi, H., 等人在「Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants」*J. Pharm. Pharmacol.*, 39, 769-773 (1987)以及 EP0901786 B1 (US2002/009494)中所描述之彼等，該等文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物通常調配成醫藥劑型，以提供可容易控制劑量之藥物且為患者提供精緻及可容易操作之產品。

【0457】視用於投與藥物之方法而定，可以多種方式封裝用於應用之醫藥組合物或調配物。大體而言，用於分配之製品包括將醫藥調配物以適當形式存放於其中的容器。適合容器包括諸如瓶子(塑膠及玻璃)、小袋、安瓿、塑膠袋、金屬圓筒及類似者的材料。容器亦可包括防干擾裝配，以防止輕易獲取封裝之內含物。另外，容器上附有描述容器之內含物的標籤。標籤亦可包括適當警告。

【0458】術語「醫藥學上可接受之載劑」係指載劑介質，其提供適當遞送如本文所定義的有效量之活性劑，不干擾活性劑之生物活性之效果且充分對宿主或患者無毒。代表性載劑包括水、油、蔬菜及礦物質兩者、乳膏基質、乳劑基質、軟膏基質及類似者。此等基質包括懸浮劑、增稠劑、滲透增強劑及類似者。關於載劑之另外資訊可見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams及Wilkins (2005)中，其以引用之方式併入本文中。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之其他實例為：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可

可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二元醇，諸如丙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張生理鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒相容潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)，以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑根據調配者之判斷亦可存在於組合物中。

【0459】 術語「醫藥學上可接受之局部載劑」係指適用於局部施用的如上文所描述的醫藥學上可接受之載劑。當施用至皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄時，能夠使活性劑懸浮或溶解且具有無毒性及非發炎性之特性的無活性液體或乳膏媒劑為醫藥學上可接受之局部載劑之實例。此術語尤其意欲亦涵蓋批准用於局部化妝料之載劑材料。

【0460】 術語「局部投與」係指將藥物試劑施用至皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄之外表面，使得試劑跨過皮膚、指甲、毛髮爪或蹄之外表面且進入皮下組織。局部投與包括將組合物施用至無破損皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄，或施用至皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄之破損、未經處理或裸露的傷口。局部投與藥物試劑可促使將試劑有限的分佈至皮膚及周圍組織，或當藉由血流自治療區域移除試劑時，可促使試劑之全身性分佈。

【0461】 用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼劑。活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及如可能為所需之任何所需防腐劑或緩衝劑摻混。揮發性化合物可能需要與特定調配劑或與特定封裝材料摻混以確保適當劑量遞送。另外，具有不佳人類皮膚滲透性之本發明化合物

可能需要一或多種滲透增強劑，而經由皮膚快速吸收之化合物可能需要具有吸收阻滯劑或障壁之調配物。

【0462】 用於局部投與之軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉劑及溶液，除本發明之活性化合物之外，可含有醫藥學上可接受之賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石、氧化鋅、防腐劑、抗氧化劑、香料、乳化劑、染料、惰性填充劑、抗刺激物、增黏劑、香料、乳白劑、抗氧化劑、膠凝劑、穩定劑、界面活性劑、潤膚劑、著色劑、防腐劑、緩衝劑、滲透增強劑或其混合物。局部賦形劑不應干擾活性劑之生物活性之效果且不會對上皮細胞或其功能有害。

【0463】 術語「滲透性增強劑」或「滲透增強劑」係關於皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄對藥物之滲透性之增加，從而增加藥物經由皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄滲透之速率。可例如藉由使用擴散池裝置量測藥物經由動物或人類皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄之擴散之速率觀測到經由使用此類增強劑實現的經增強滲透。藉由Merritt等人Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1(1984), 第161-162頁描述擴散池。術語「滲透增強劑(permeation enhancer/penetration enhancer)」意指單獨或以組合形式用於增加皮膚、指甲、毛髮或蹄對藥物之滲透性的試劑或試劑之混合物。

【0464】 術語「經皮遞送」係指由組合物之局部投與或其他施用引起的橫越皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄之障壁的試劑之擴散。角質層充當障壁且極少藥物試劑能夠滲透無破損皮膚。相比之下，表層及真皮可透過多種溶解物且因此藥物之吸收更容易經由磨損或剝去角質層以暴露表層之皮

膚、指甲、毛髮、爪或蹄發生。經皮遞送包括注射或經由皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄或黏膜之任何部分的其他遞送，以及經由殘餘部分之吸收或滲透。可藉由在施用至皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄之前將活性劑置放於適當醫藥學上可接受之媒劑中來增強經由無破損皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄之吸收。被動局部投與可由直接將活性劑與潤膚劑或滲透增強劑組合施用至治療部位組成。如本文中所使用，經皮遞送意欲包括藉由經由滲透或穿過外皮(亦即皮膚、指甲、毛髮、爪或蹄)進行之遞送。

【0465】 除本發明化合物之外，粉劑及噴霧劑可含有乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉劑，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴。

【0466】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在此類固體劑型中，活性化合物與至少一種醫藥學上可接受之惰性載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸鈣及/或：**a)**填充劑或增效劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及水楊酸；**b)**黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；**c)**保濕劑，諸如丙三醇；**d)**崩解劑，諸如瓊脂(agar-agar)、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；**e)**溶液阻滯劑，諸如石蠟；**f)**吸收促進劑，諸如四級銨化合物；**g)**濕潤劑，諸如鯨蠟醇及丙三醇單硬脂酸酯(glycerol monostearate)；**h)**吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；以及**i)**潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0467】 使用乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物，類似類型之固體組合物亦可在軟填充及硬填充明膠膠囊中用作填充劑。

【0468】錠劑、糖衣劑、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可經製備具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅或較佳在腸道之某一部分中以延遲方式釋放活性成分的組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0469】用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物以外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如(例如)水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、丙三醇、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；及其混合物。

【0470】除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0471】如本文中所使用，術語「非經腸」係指投與模式，其包括靜脈內、肌內、腹膜內、胸骨內、皮下及關節內注射及輸注。用於非經腸注射之本發明之醫藥組合物包含醫藥學上可接受之無菌水溶液或非水溶液、分散液、懸浮液或乳液及用於復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑。適合水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、丙三醇及類似醇)、其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

【0472】藉由在可生物降解聚合物(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形

成藥物之微膠囊化基質來製得可注射積存形式。視藥物與聚合物之比率及所採用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存可注射調配物。

【0473】 可例如藉由經由細菌截留過濾器進行過濾或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑將可注射調配物滅菌，該等無菌固體組合物可在使用之前即刻溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0474】 可使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑(例如，無菌可注射水性或油性懸浮液)。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液、U.S.P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，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和的非揮發性油。此外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑。

【0475】 用於經直腸或陰道投與之醫藥組合物或調配物較佳為栓劑，其可藉由使本發明化合物與在環境溫度下為固體但在體溫下為液體之適合非刺激載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，且因此在直腸或陰道空腔中融化並釋放活性化合物。

【0476】 本發明化合物亦可以脂質體形式投與。脂質體通常來源於磷脂或其他脂質物質，且由分散於水性介質中之單或多層水合液晶形成。可使用能夠形成脂質體之任何無毒、生理上可接受且可代謝的脂質。除本發明化合物之外，呈脂質體形式之本發明組合物可含有穩定劑、防腐劑及

其類似者。較佳的脂質為單獨使用或一起使用的天然及合成磷脂及磷脂醯膽鹼(卵磷脂)。形成脂質體之方法為此項技術中已知的。參見例如 Prescott 編, *Methods in Cell Biology*, 第XIV卷, Academic Press, New York, N.Y., (1976), 第33頁及其以下。

【0477】 本發明之醫藥組合物或調配物亦可含有佐劑, 諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如, 對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保防止微生物作用。亦可能需要包括等張劑, 例如糖、氯化鈉及其類似者。可藉由使用延遲吸收之試劑(例如, 單硬脂酸鋁及明膠)來實現可注射醫藥形式之延長吸收。

【0478】 本發明之醫藥組合物或調配物可為懸浮液。除活性化合物之外, 懸浮液可含有懸浮劑, 例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂、黃蓍及其混合物。

【0479】 可改變本發明醫藥組合物中之活性成分之實際劑量水準以便獲得有效實現針對特定患者、組合物及投藥模式之所需治療反應的活性化合物之量。所選擇劑量濃度將視特定化合物之活性、投藥途徑、所治療之病況嚴重度及所治療患者之病況及先前醫療史而定。然而, 在此項技術之技能範圍內, 以比實現所需治療效應所需要之水準更低的水準開始給藥組合物且逐漸增加劑量直至實現所需效果。

【0480】 投與至人類或低等動物的本發明化合物之總日劑量可介於約0.0001至約15 mg/kg/天之範圍內。出於經口投與之目的, 更佳劑量可在約0.01至約5 mg/kg/天之範圍內。對於局部投與, 更佳劑量可在0.001

mg/kg/天至約5 mg/kg/天之範圍內。視需要，出於投與之目的，可將有效日劑量劃分為多個劑量，例如每日二至四個單獨劑量。

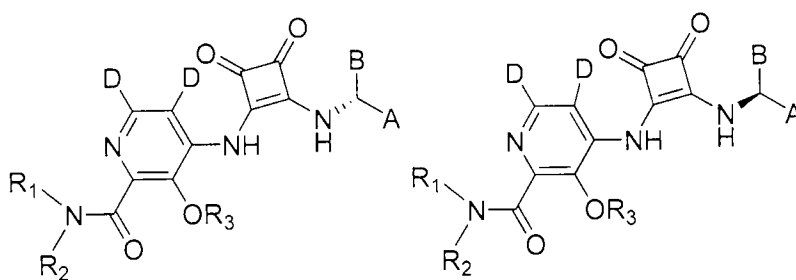
【0481】 醫藥組合物亦包括本發明化合物之溶劑合物及水合物。術語「溶劑合物」係指由式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)表示的化合物之分子錯合物，其包括其醫藥學上可接受之鹽或水合物，以及一或多種溶劑分子。此類溶劑分子為已知對接受者無害的在醫藥技術中常用之彼等溶劑分子，例如水、乙醇、乙二醇、(S)-丙二醇、(R)-丙二醇及其類似物。術語「水合物」係指其中溶劑分子為水的錯合物。溶劑合物及/或水合物較佳以結晶形式存在。其他溶劑可在製備更加期望之溶劑合物時用作中間溶劑合物。中間溶劑包括(但不限於)甲醇、甲基第三丁基醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯、1,4-丁炔二醇二醇及其類似物。

【0482】 本發明化合物可以超過一種結晶形式存在。式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)之化合物之多晶型物及其鹽(包括溶劑合物及水合物)形成本發明之部分且可在不同條件下藉由結晶本發明化合物來製備。舉例而言，使用不同溶劑或不同溶劑混合物以用於再結晶；在不同溫度下結晶；各種冷卻模式，在結晶期間範圍介於非常快速冷卻至非常緩慢冷卻。亦可藉由加熱或熔化本發明化合物，隨後逐漸或快速冷卻來獲得多晶型物。可藉由固體探針核磁共振(NMR)光譜法、紅外(IR)光譜法、差示掃描熱量測定、粉末X射線繞射或此類其他技術來判定多晶型物之存在。

【0483】 本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與由式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)及(IIIB)所描述之彼等化合物相同，但事實上一或多個原子由原子質量或質量數不同於通常在自然界中所發現之原子質

量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 、 ^{129}I 及 ^{18}F 。本發明之某些經同位素標記之化合物(例如，其中併有諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素的彼等化合物)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氘化(亦即， ^3H)及碳-14(亦即， ^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤其較佳。此外，經諸如氘(亦即， ^2H)之較重同位素取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在某些情況下可為較佳的。通常可藉由實行下文所描述之流程中及/或實例中所揭示之程序，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備本發明之經同位素標記之化合物。

【0484】 特定而言，本發明包括氘化之式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)及(IIIB)之化合物。本發明化合物上所含有之氘中之任一者可用包括如下文所展示之吡啶氘的氘交換。



本發明之氘化化合物之代表性實例包括(但不限於)實例39及40。

【0485】 所有所列舉之美國專利及公開案(包括實例中所參考之所有技術公報)以其全文引用之方式併入本文中。

【0486】 可藉由下文所描述之方法以及在有機化學技術中已知之合成方法或一般熟習此項技術者常見之修改及衍生物來製備本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其水合物。本文所使用之起始材料為可商購的或

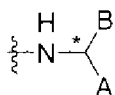
可藉由此項技術中已知之常規方法(諸如標準參考書(包括Compendium of Organic Synthetic Methods, 第I-VI卷, 由Wiley-Interscience出版)中所揭示之彼等方法)來製備。較佳方法包括(但不限於)以下所描述之彼等方法。

【0487】 在以下合成序列中之任一者期間, 可能必需及/或需要保護有關分子中之任一者上之敏感性或反應性基團。此可藉助於諸如以下文獻中所描述之習知保護基來達成: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; 以及T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, 其在此以引用之方式併入本文中。

【0488】 本發明化合物可製備為單一對映異構體或製備為包括外消旋混合物之個別對映異構體之混合物。較佳自個別對映異構體之混合物或外消旋混合物獲得單一對映異構體的方法對一般熟習此項有機化學之彼等技術者為熟知的。此類方法包括(但不限於)非對映體鹽(例如, 酒石酸鹽或樟腦磺酸鹽)之較佳結晶; 藉由對掌性非外消旋試劑進行共價衍生, 隨後藉由常用方法(例如, 結晶、層析分離或蒸餾)分離所得非對映體且化學轉化為非外消旋化合物; 或採用對掌性固定相進行高壓/中壓液相層析或超臨界流體層析。可對本發明之最終化合物或對帶有立體對稱中心之本發明化合物之任何中間物執行此等技術。此外, 為促進藉由上文所描述之方法中之任一者進行之分離, 本發明化合物或帶有立體對稱中心之本發明化合物之任何中間物可與非對掌性試劑短暫反應, 經分離, 且接著藉由標準

合成技術轉化為非外消旋化合物。

【0489】視對掌性碳原子周圍的取代基之組態而定，立體異構體命名為(R)或(S)。本文所使用之術語(R)及(S)為如IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30中所定義之組態。特定而言，式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)及(IIIB)之「A」及「B」

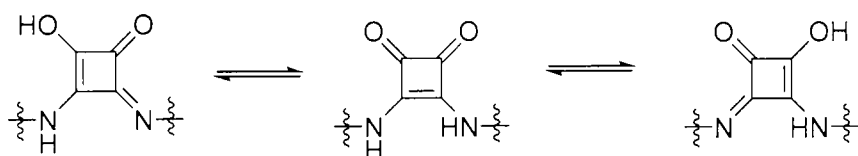


之連接點處的立體化學可獨立地為(R)或(S)。由(R)、(S)或*指示的本發明之對映異構體實質上不含其他對映異構體。「實質上不含」意謂對映異構體過量大於約90%，較佳大於約95%且更佳地大於約99%。在對映異構體過量之情形內，術語「約」意謂 $\pm 1.0\%$ 。視對掌性碳原子周圍的取代基之組態而定，符號*將對掌性碳原子指定為(R)或(S)立體化學。

【0490】未指定(R)、(S)或*之本發明化合物可作為外消旋物(亦即，50% (R)及50% (S))或作為其中一種對映異構體過量的兩種對映異構體之混合物存在。舉例而言，對映異構混合物可包括51% (R)對映異構體及49% (S)對映異構體或反之亦然，或除50% (R)及50% (S)之外消旋混合物以外的(R)及(S)之任何組合。本發明包括本發明化合物之外消旋物及對映異構混合物。

【0491】本發明化合物可以不同穩定構形形式存在，該等構形形式可為可分離的。由於圍繞不對稱單鍵之受限旋轉，例如由於位阻或環應力之扭轉不對稱性可准許不同構象異構體之分離。本發明化合物進一步包括式(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)之化合物及其混合物之各構形異構體。

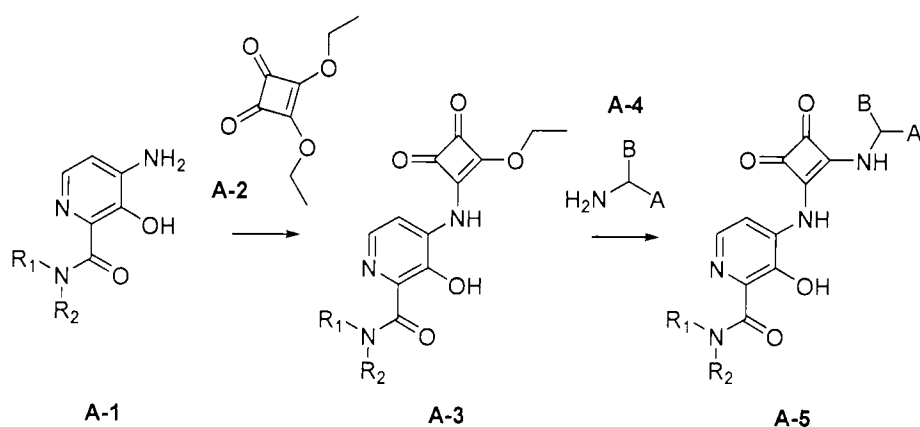
【0492】互變異構體可存在於本發明化合物中，且尤其包括於本發明之範疇內。如本文中所使用，術語「互變異構體」意謂將分子之一個原子移至相同分子之另一個原子的質子，其中兩種或多於兩種結構上相異之化合物彼此均衡。本發明化合物可作為互變異構體存在。由於質子將相同分子之一個原子移至另一個原子產生彼此均衡之兩種或多於兩種不同化合物，故本發明涵蓋互變異構體。特定言之，含於本發明化合物內之雙(胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮部分可如下文所示互變異構化且包括於本發明之範疇內。



【0493】可根據以下本文所揭示之反應流程及實例來製備本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。除非另有指示，否則流程中之 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 m 、 n 、 A 、 B 、 X 、 R_A 、 R_B 及 R_C 如上文概述部分之式(IA)及(IB)中所定義。熟習此項技術者應理解，流程、方法及實例中所使用之各種符號、上標及下標用於表述便利性及/或反映其引入流程中之次序，且不意欲必須對應於隨附申請專利範圍中之符號、上標或下標。流程表示適用於合成本發明化合物之方法。其不以任何方式限制本發明之範疇。藉由對一般熟習此項技術者已知的標準程序來實現產物之分離及純化。

【0494】

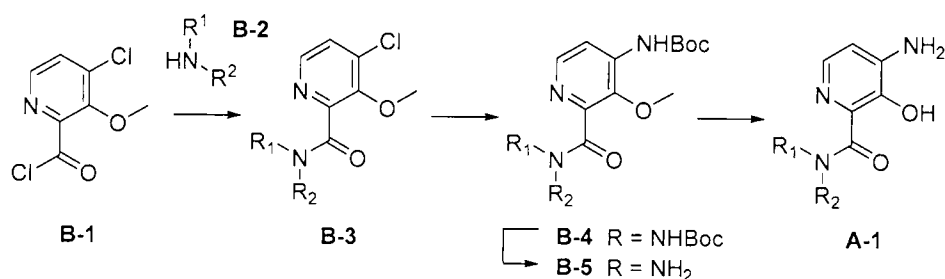
流程A



可如流程A中所描述來製備式(IA)及(IB)之化合物。胺基吡啶A-1 (如流程B中所描述來製備)與可商購3,4-二乙氧基環丁烷-3-烯-1,2-二酮(A-2)之間的親核性芳族取代得到式A-3化合物。A-3與胺A-4 (如流程C-G中所描述來製備)之間的第二親核性芳族取代得到式A-5化合物。

【0495】

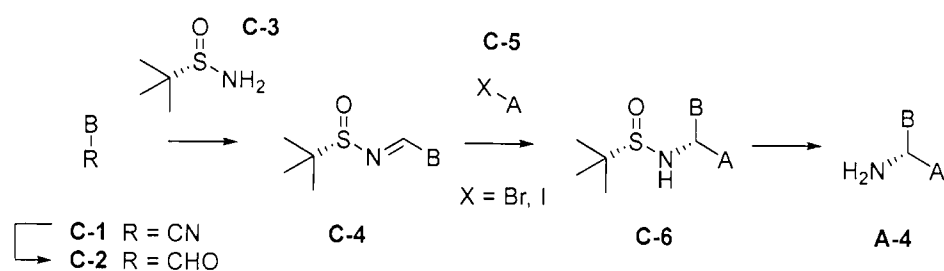
流程B



可如流程B中所描述來製備流程A中採用之式A-1化合物。在鹼性條件下，可商購4-氯-3-甲氧基甲基吡啶醯基氯(B-1)與可商購胺B-2之間的醯胺化提供式B-3化合物。B-3與胺基甲酸第三丁酯之間的布赫瓦爾德偶合(Buchwald coupling)得到式B-4化合物，其可經受酸性條件以移除Boc基團且提供式B-5化合物。B-5之去甲基化產生式A-1化合物。

【0496】

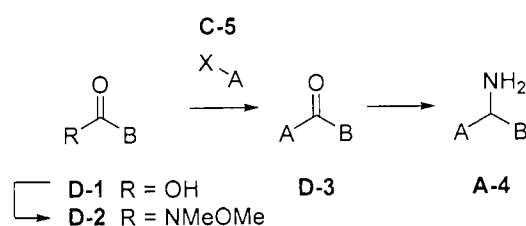
流程C



可如流程C中所描述來製備流程A中採用之式A-4化合物，其中胺經對映異構性增濃。醛C-2 (可商購或經由還原可商購或自此項技術中已知之方法製備之對應腈C-1獲得)與(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(C-3)的乙醇鈦(IV)介導之縮合提供式C-4化合物。金屬化雜芳基鹵化物C-5 (其中X為碘或溴)向C-4提供高度非對映立體選擇性加成，以得到作為主要非對映異構體之式C-6之磺醯胺。在酸性條件下進行的對掌性助劑之後續移除產生式A-4化合物。胺A-4之絕對立體化學可藉由熟習此項技術者已知之方法(包括莫舍氏醯胺分析(Mosher's amide analysis)及單晶X射線結晶學)建立或類似於已知化合物衍生。

【0497】

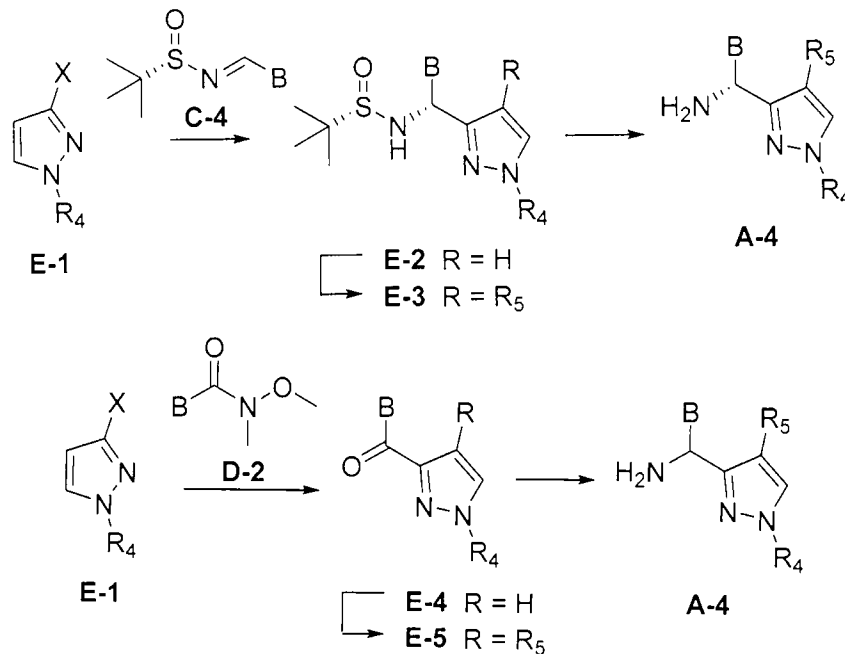
流程D



可如流程D中所描述來製備流程A中採用之式A-4化合物，其中胺為外消旋混合物或非對映異構體混合物。藉由與甲氧基甲胺的HATU介導之縮合，式D-1之羧酸(可商購或如以下本文所描述來製備)可轉化為對應魏因勒蔔(Weinreb)醯胺D-2。金屬化雜芳基鹵化物C-5 (其中X為碘或溴)，隨後與D-2反應，得到式D-3之酮。用含氮之甲醇還原胺化D-3，得到式A-4化合物作為外消旋或非對映體混合物。

【0498】

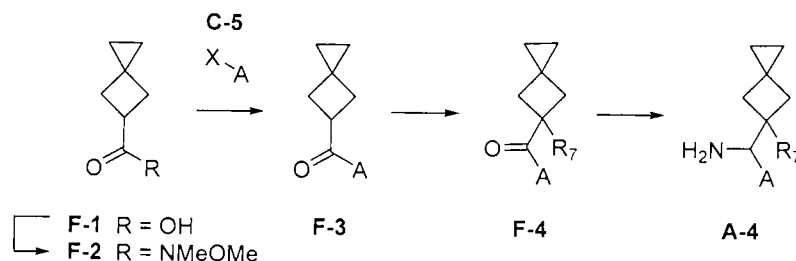
流程E



替代地，可如流程E中所描述由3-鹵基-1-烷基吡啶E-1 (R₄=烷基及X=溴基或碘基)來製備式A-4化合物，其中將式(IA)或(IB)變量A定義為經取代吡啶。金屬化E-1且其對亞磺醯胺C-4或魏因勒葡醯胺D-2之加成分別得到式E-2或E-4之加成產物。可藉由親電子芳族取代或藉由與NIS反應，且接著進行所得碘化物之金屬介導之交叉偶合反應實現R₅取代基之安置，以提供化合物E-3或E-5。E-3之對掌性助劑可接著在酸性條件下移除，以提供式A-4化合物。用含氮之甲醇還原胺化E-5，得到式A-4化合物。

【0499】

流程F

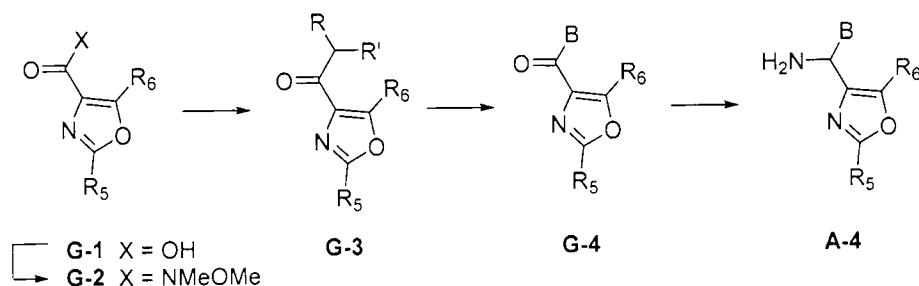


可如流程F中所描述來製備流程A中採用之式A-4化合物，其中將式

(IA)或(IB)變量B定義為5-甲基螺[2,3]己-5-基。藉由與甲氧基甲胺的HATU-介導之縮合，可商購螺[2.3]己烷-5-羧酸(F-1)可轉化為對應魏因勒葡萄醯胺F-2。金屬化雜芳基鹵化物C-5 (其中X為碘或溴)，隨後與F-2反應，得到式F-3之酮。採用烷基鹵化物(諸如碘甲烷或碘乙烷)及適合鹼基使F-3進行後續烷基化，隨後使用含氮之甲醇進行還原胺化，得到式A-4化合物作為外消旋混合物。

【0500】

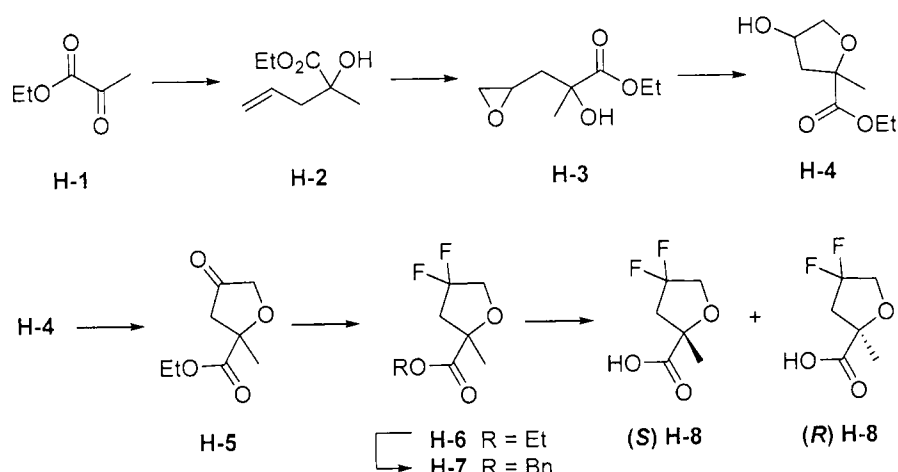
流程G



可如流程G中所描述來製備流程A中採用之式A-4化合物，其中將式(IA)或(IB)變量A定義為2,5-二取代噁唑。可商購或由此項技術中已知之方法製備的式G-1之羧酸可在HATU之存在下與甲氧基甲胺縮合，以提供式G-2之魏因勒葡萄醯胺。化合物G-2可與格林納試劑(Grignard reagent) (諸如異丙基溴化鎂或環戊基溴化鎂)反應以提供式G-3之酮，其中R及R'為甲基，或R及R'與其所連接之碳原子一起形成C₃₋₅環烷環。採用烷基鹵化物(諸如碘甲烷或碘乙烷)及適合鹼基使G-3進行後續烷基化，隨後使用含氮之甲醇進行還原胺化，得到式A-4化合物作為外消旋混合物。

【0501】

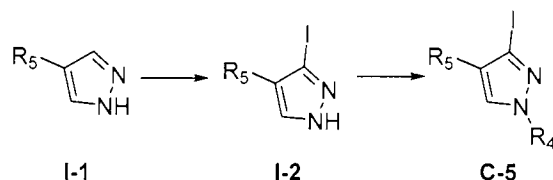
流程H



可如流程H中所描述來製備流程D中採用之特定羧酸D-1，其中將式(IA)或(IB)變量B定義為(S)或(R)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基。用烯丙基三甲基烷進行可商購2-氧代丙酸乙酯(H-1)的氯化鈦(IV)介導之烯丙基化產生2-羥基-2-甲基戊-4-烯酸乙酯(H-2)。使用3-氯過苯甲酸環氧化H-2之末端烯烴，隨後進行溴化鎂介導之分子內環化，提供4-羥基-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸乙酯(H-4)。使用氯鉻酸吡啶進行二級醇之後續氧化，隨後使用二乙基胺基三氟化硫進行氟化，得到4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸乙酯(H-6)。將酯H-6轉酯為苯甲酯H-7，其接著使用對掌性HPLC離析。酯之後續皂化得到個別對映異構體H-8，其可用於流程D中。藉由單晶X射線結晶學建立H-8之絕對立體化學(參見圖3)。

【0502】

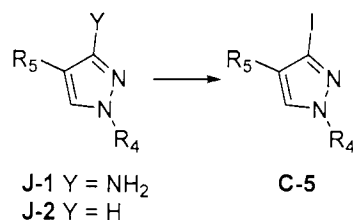
流程I



可如流程I中所描述來製備可在流程C、D及F中所描述之合成方法中採用之1,4-二取代-3-碘吡唑。使用NIS碘化可商購4-取代之吡唑(I-1)，提供式I-2化合物。用烷基鹵化物(例如，碘甲烷、碘乙烷)使I-2進行後續N-

烷基化，隨後藉由層析分離區位異構體，得到式C-5化合物，其可用於以上流程中所描述之合成方法中。

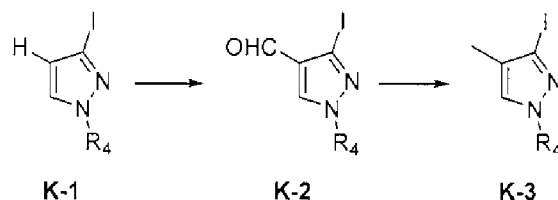
流程J



替代地，可如流程J中所描述來製備可在流程C、D及F中所描述之合成方法中採用之1,4-二取代-3-碘吡啶。可經由桑德邁爾反應(Sandmeyer reaction)，採用亞硝酸鈉及碘化鉀將1,4-二取代-3-胺基吡啶(J-1)轉化為式C-5化合物。亦可經由使用NIS直接碘化可商購1,4-二取代吡啶J-2來製備式C-5化合物。

【0503】

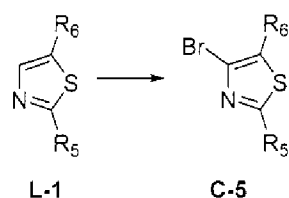
流程K



在另一變體中，可如流程K中所描述來製備流程C-D及流程F中採用之1,4-二取代3-碘吡啶，尤其 $R_4 = R_5 =$ 甲基。3-碘-1-甲基-1*H*吡啶(K-1)可區域選擇性地用維斯邁爾試劑甲醯化以得到3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲醛(K-2)，其繼而可經還原(TFA，三乙基矽烷)以得到3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶(K-3)。

【0504】

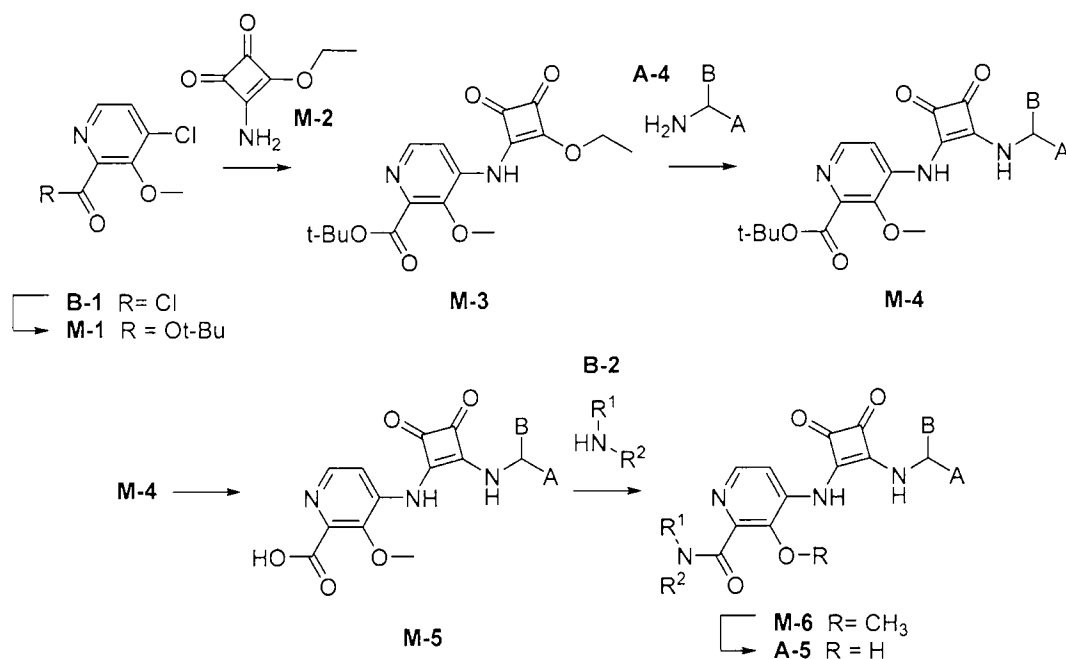
流程L



可如流程L中所描述來製備流程C-D及流程F中採用之2,5-二取代4-溴噻唑。使用NBS溴化可商購2,5-二取代噻唑L-1來得到式C-5化合物。

【0505】

流程M



替代地，可如流程M中所描述來製備式(IA)及(IB)之化合物。在鹼性條件下進行的可商購4-氯-3-甲氧基甲基吡啶醯基氯(B-1)之酯化提供4-氯-3-甲氧基吡啶甲酸第三丁酯(M-1)。在M-1與可商購3-胺基-4-二乙氧基環丁烷-3-烯-1,2-二酮(M-2)之間進行布赫瓦爾德偶合，隨後用胺A-4進行親核性芳族取代，產生化合物M-4。在酸性條件下進行酯水解，隨後用胺B-2進行HATU介導之醯胺化且使用溴化鎂進行O-去甲基化，得到式A-5化合物。

【0506】

流程N

化。大體而言，在反應之後進行薄層層析或質譜分析，且適當時進行處理。純化可在實驗之間不同：大體而言，選擇用於溶離劑/梯度之溶劑及溶劑比率以提供合適Rf's或滯溜時間(RetT)。

【0509】本發明化合物由Chemdraw Professional版本16.0命名，或給與似乎與Chemdraw命名法一致的名稱。

【0510】以下縮寫在本文中使用的：DCM：二氯甲烷；DAST：(二乙胺基)三氟化硫；DEA，二乙胺；DIPEA：二異丙基乙胺；DMF：二甲基甲醯胺；EtOAc：乙酸乙酯；EtOH：乙醇；HATU：1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化六氟磷酸鹽；IPA：異丙醇；HPLC：高壓液相層析；LHMDS：六甲基二矽烷胺基鋰；MeOH：甲醇；MTBE：甲基第三丁基醚；NMM：*N*-甲基嗎啉；NIS：N-碘代丁二醯亞胺；PCC：氯鉻酸吡啶；PE：石油醚；SFC：超臨界流體層析；TBAI：四丁基碘化銨；TEA：三乙胺；TFA：三氟乙酸；以及THF：四氫呋喃。

【0511】已採用以下SFC方法。SFC方法A：對掌性Tech OD-H 250 mm × 4.6 mm × 5 μm，5至60% 0.2% NH₄⁺ (7 N於MeOH中)/EtOH，3.0 mL/min。SFC方法B：Chiralpak AD-3 50 mm × 3 mm × 3 μm，5至40% 0.05% DEA/EtOH，2.5 mL/min，40°C。SFC方法C：Chiralcel OD 250 mm × 4.6 mm × 5 μm，5至60% 0.2% NH₄⁺ (7 M於MeOH中)/EtOH，3.0 mL/min。SFC方法D：Chiralpak AD-3 150 mm × 4.6 mm × 3 μm，5至40% 0.05% DEA/EtOH，2.5 mL/min，40°C。SFC方法E：Chiralcel OJ-H 150 mm × 4.6 mm × 5 μm，5至40% 0.05% DEA/EtOH，2.5 mL/min，40°C。SFC方法F：Chiralcel OD-3 100 mm × 4.6 mm × 3 μm，5至40% 0.05% DEA/EtOH，2.8 mL/min，40°C。SFC方法G：

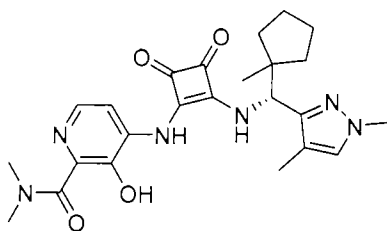
Chiralpak AD-3 150 mm × 4.6 mm × 3 μm, 5至40% 0.05% DEA/IPA, 2.5 mL/min, 40°C。SFC方法H: Chiralcel OD-3 150 × 4.6 mm I.D. 3 μm, 5至40% 0.05% DEA/EtOH, 2.5 mL/min, 40°C。SFC方法I: REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm × 30 mm × 5 μm 40% 0.05% DEA/EtOH, 2.5 mL/min, 35°C。SFC方法J: Chiralpak AS-3 150 × 4.6 mm × 3 μm, 5至40% 0.05% DEA/EtOH, 2.5 mL/min, 35°C。SFC方法K: Chiralpak AS-3 100 × 4.6 mm × 3 μm, 5至40% 0.05% DEA/EtOH, 2.8 mL/min, 40°C。SFC方法L: Lux Amylose W-1, 250 mm × 4.6 mm, 5 μm, 5至60% 0.2% NH₃/EtOH, 3 mL/min。SFC方法M: Lux纖維素, 150 mm × 4.6 mm, 3 μm, 5至40% MeOH, 2 mL/min。SFC方法N: Chiralpak AD-3 150 mm × 4.6 mm × 3 μm, 5至40% 0.1%乙醇胺/EtOH, 2.5 mL/min。

【0512】已採用以下HPLC方法。HPLC方法A: Chiralcel OD-RH, 150 mm × 4.6 mm × 5 μm, 10至80% MeCN/0.069% TFA/H₂O, 0.8 mL/min, 30°C。HPLC方法B: Chiralpak AS-RH, 150 mm × 4.6 mm × 5 μm, 10至80% MeCN/0.069% TFA/H₂O, 0.8 mL/min, 30°C。

【0513】

實例1

(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



【0514】

步驟1A. 1-甲基環戊烷-1-甲腈

歷經15 min向-70°C下之LHMDS之溶液(280 mL, 280 mmol, 1 M溶液於THF中)中逐滴添加環戊烷甲腈(26.67 g, 280.3 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在攪拌30 min之後, 逐滴添加碘甲烷(59.7 g, 26.2 mL, 420 mmol), 且使反應物升溫至環境溫度並攪拌16 h。將所得黃色溶液冷卻至0°C且用飽和NH₄Cl水溶液(200 mL)及水(100 mL)淬滅。混合物用MTBE (2.5 L × 2)萃取, 且合併之有機萃取物用鹽水(1 L)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且過濾。真空濃縮濾過物。使用矽膠管柱層析(100%石油醚)純化粗產物兩次, 以得到60 g (65%)呈黃色油狀物之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.20-2.10 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 3H)。

【0515】

步驟1B. 1-甲基環戊烷-1-甲醛

向-65°C下之DIBAL-H之溶液(824 mL, 824 mmol, 1 M於甲苯中)中逐滴添加1-甲基環戊烷-1-甲腈(30 g, 275 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液。在相同溫度下攪拌混合物30 min。將反應物在-40°C下用飽和NH₄Cl水溶液(1 L)淬滅且在25°C下劇烈攪拌10 min。混合物用DCM (1 L)稀釋且接著過濾, 且用DCM (500 mL × 3)洗滌固體。合併之濾過物用鹽水(1 L)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 以得到在DCM/甲苯(3/2, 2 L)中呈溶液狀之標題化合物。溶液未經進一步純化即直接使用, 假設定量產率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。

【0516】

步驟1C. (*S,E*)-2-甲基-*N*-((1-甲基環戊基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺

向20°C下之1-甲基環戊烷-1-甲醛(30.8 g, 275 mmol)於DCM/甲苯(3/2, 2.0 L)中之溶液中添加乙醇鈦(IV) (163 g, 717 mmol)。將反應物攪拌20 min, 且接著添加(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(33.3 g, 275 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物16 h。用水(250 mL)淬滅反應物。過濾混合物且用THF (3 L × 3)洗滌固體。真空濃縮合併之有機層。藉由矽膠管柱層析(100%石油醚)來純化粗產物, 以得到44.89 g (38%)呈淡黃色油狀物之標題化合物。LCMS m/z 216.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。

【0517】

步驟1D. 3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶

【0518】

途徑A

3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶。歷經5 min向0°C下之1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-胺(1.0 g, 8.6 mmol)於濃HCl (7.15 mL)中之溶液中添加亞硝酸鈉(1.22 g, 17 mmol)於水(1.78 mL)中之溶液。接著歷經5 min逐滴添加碘化鉀(3.57 g, 21.5 mmol)於水(3.6 mL)中之溶液。在0°C下將混合物攪拌30 min, 且接著升溫至環境溫度並攪拌2 h。反應混合物用THF (8 mL)及水(8 mL)稀釋, 且用EtOAc (30 mL × 4)萃取。合併之有機萃取物用飽和Na₂S₂O₃水溶液(30 mL × 2)洗滌, 隨後用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 經過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至60% EtOAc/

庚烷)來純化粗產物，以得到988 mg (52%)呈白色固體狀之標題化合物。
LCMS m/z 223.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (s, 1H),
3.87 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

【0519】

途徑B

步驟1. 3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲醛。在0°C下，將 $POCl_3$ (45.0 mL, 481 mmol)添加至3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶(25 g, 120.2 mmol)於DMF (150 mL)中之溶液中。在10 min之後，將反應物加熱至65°C持續18 h。將 NaH_2PO_4 之溶液(50 g於200 mL中)緩慢添加至反應物中，確保溫度維持在25-35°C之間且pH不超過4。在添加之後，在室溫下將反應物攪拌45 min，且接著藉由謹慎添加飽和 Na_2CO_3 成鹼性。用EtOAc萃取水性混合物。有機層用鹽水洗滌，經乾燥且過濾。濃縮濾過物。自EtOAc/庚烷再結晶所得黃色油狀物，以得到28.4 g (88%)呈褐色固體狀之標題化合物。
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.00 (s, 4H)。

【0520】 步驟2. 3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶。將三乙基矽烷(5.08 mL, 0.32 mmol)及TFA (1.36 mL, 0.18 mmol)添加至3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲醛(1.0 g, 0.042 mmol)於氯苯(10 mL)中之混合物中。將混合物加熱至50°C隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液。用EtOAc萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經乾燥(Na_2SO_4)且過濾。濃縮濾過物且藉由矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)來純化殘餘物，以得到0.64 g (68%)標題化合物。
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

【0521】

途徑C

步驟1：3-碘-4-甲基-1*H*-吡啶。向4-甲基-1*H*-吡啶(800.0 g, 9.76 mol)於DMF (5 L)中之溶液中逐份添加NIS (2196.0 g, 9.76 mol)，維持溫度低於25°C。在25°C下攪拌混合物20 h。合併兩個批次。將合併之混合物倒入水(20 L)中，且接著用MTBE (5 L × 5)萃取。合併之有機層用鹽水 (5 L × 3)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且過濾。真空濃縮濾過物，且用石油醚/EtOAc (5 L, 10:1)研磨殘餘物。將懸浮液在16°C下攪拌2 h，且接著過濾。真空乾燥所得固體，以得到1280.0 g (32%)呈淡黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42 (s, 1H), 2.07 (s, 3H)。

【0522】 步驟2. 3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶。在0°C下，向含60%NaH之礦物油(165.0 g, 4.12 mol)於無水THF (4.5 L)中之懸浮液中逐滴添加3-碘-4-甲基-1*H*-吡啶(710.0 g, 3.41 mol)於無水THF (1.5 L)中之混合物。在10°C下攪拌混合物1 h。在0°C下，向混合物中逐滴添加碘甲烷(496.0 g, 3.49 mol)。將所得混合物在20°C下攪拌16 h。反應物用水(4.5 L)淬滅且用EtOAc (2.5 L × 3)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且過濾。真空濃縮濾過物。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc = 10:1至1:1)來純化殘餘物以得到兩個部分。用石油醚(200 mL)稀釋第一部分(150 g)且在10°C下攪拌30 min。過濾懸浮液。用石油醚(100 mL)洗滌固體且真空乾燥，以得到100.0 g呈白色固體狀之標題化合物。將濾過物真空濃縮，與第二部分(1300 g)合併，且藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc = 10:1至1:1)純化，以得到另外所需化合物(500.0 g)。用石油醚(800 mL)稀釋此化合物且在10°C下攪拌30 min。過濾懸浮液。用石油醚(500 mL)洗滌濾餅且真空乾燥，以得到440.0 g呈白色固體狀之標題化合物。總產量

為540 g (35.6%)。LCMS m/z 222.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.04 (s, 1 H), 3.86 (s, 3H), 1.97 (s, 3 H)。

【0523】

步驟1E. (*S*)-*N*-((*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

歷經1 h將含3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶(33 g, 148.6 mmol)之THF (50 mL)添加至1.0 M *iPrMgCl*·*LiCl*於THF (189 mL, 189 mmol)中之溶液中，在氮氣下維持內部溫度處於0-5°C。在1 h之後，添加含(*S,E*)-2-甲基-*N*-((1-甲基環戊基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(20 g, 92.85 mmol)之THF (50 mL)，且在25°C下攪拌混合物18 h。將反應物冷卻至0°C及且添加10% 乙酸。有機層經分離且經部分濃縮。添加MTBE及水。攪拌混合物10 min且分離各層。濃縮有機層以得到未經進一步純化即用於後續步驟中之標題化合物(66%純度)。

【0524】

步驟1F. (*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺

將粗(*S*)-*N*-((*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(231 g)懸浮於MTBE (300 mL)中，冷卻至10°C，且添加濃HCl (38.4 mL, 2 eq)。將混合物在10-20°C下攪拌1 h且接著用水 (300 mL)稀釋。分離各層且丟棄有機層。將水層用20% NaOH鹼化至pH 11-13且用MTBE (2 × 300 mL)萃取。濃縮合併之有機層，以得到120 g呈油狀物之標題化合物。標題化合物之絕對立體化學係基於如文獻 (Robak, M.T.; Herbage, M. A. Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600)中所描述之開放過渡態分析來指定且藉由莫舍醯胺分析明確判

定。

【0525】

步驟1G. (*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺L-焦麩胺酸鹽

在10-20°C下，將L-焦麩胺酸(77.7 g, 0.6 mol)添加至(*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺(100 g, 0.48 mol)於THF (1.3 L)中之溶液中。將混合物加熱至50°C且攪拌2 h，接著歷經18 h冷卻至25°C。固體經過濾且用THF (890 mL)沖洗。在45°C下真空乾燥固體6 h，以得到259.6 g (88%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58 (br. s., 1H), 7.40 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.70-1.48 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.97 (s, 3H)。對掌性SFC (SFC方法M) RT = 3.81 min, 99% ee。

【0526】

步驟1H. 4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

如WO/2010/131145中所描述來製備4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺。

【0527】

步驟1I. (*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

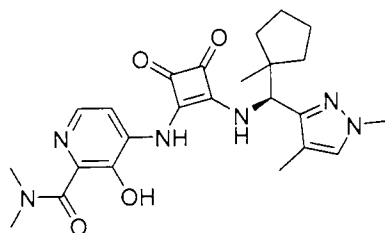
在20-30°C下將4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶甲醯胺(180 g, 590 mmol)、(*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-

3-基)(1-甲基環戊基)甲胺L-焦麩胺酸鹽(209 g, 625 mmol)、EtOH (1 L) 及DIPEA (205 mL, 1180 mmol)之混合物攪拌2 h。添加HOAc (23.8 mL, 416 mmol)以將pH調節至6-7。接著在減壓下將反應混合物濃縮至約一半體積。混合物用水(3.2 L)稀釋且攪拌1.5 hr。所得固體經過濾，用水洗滌，且接著在40-50°C下真空乾燥20 h，以提供256 g (93%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 467.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (br. s., 1H), 9.92 (br. s., 1H), 9.16 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.80-1.50 (m, 6H), 1.20-1.15 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 1H), 1.08 (s, 3H). $[\alpha]_D^{20} = -78.4$ ($c = 1.0$, MeOH)。對掌性 SFC (SFC方法N) RT = 4.77 min, 98.5% ee。藉由單晶X射線分析建立絕對組態(圖1)。

【0528】

實例2

(S)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



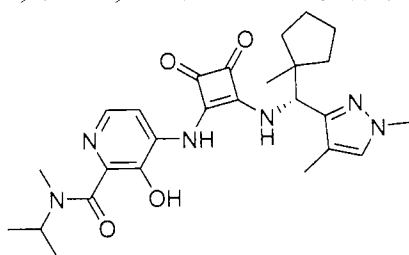
類似於實例1採用(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺來製備標題化合物。LCMS m/z 467.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (br. s., 1H), 8.12-7.85 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (br. s., 3H), 3.05 (br. s., 3H), 1.98 (s, 3H), 1.74-1.52 (m,

6H), 1.41-1.27 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.08 (s, 3H). $[\alpha]_D^{29} = +88.49$ ($c = 0.5$, MeOH)。對掌性SFC (SFC方法F) RT = 5.45 min, 100% ee。

【0529】

實例3

(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺



【0530】

步驟3A. 4-氯-3-甲氧基甲基吡啶醯基氯

向0°C下之4-氯-3-甲氧基吡啶甲酸(5.0 g, 30 mmol)於DCM (59 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(8.46 g, 5.71 mL, 66.6 mmol)將所得混合物升溫至環境溫度且攪拌2 h。真空濃縮反應物，以得到5.49 g (100%)呈淡黃色固體狀之標題化合物。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.71-7.51 (m, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0531】

步驟3B. 4-氯-*N*-異丙基-3-甲氧基-*N*-甲基吡啶醯胺

在0°C下，向4-氯-3-甲氧基甲基吡啶醯基氯(175 g, 0.85 mol)於DCM (500 mL)中之溶液中添加Et₃N (172 g, 1.7 mol)。接著添加*N*-甲基丙-2-胺(62 g, 0.85 mol)，保持內部溫度低於10°C。在15°C下攪拌混合物

16 h。添加水(500 mL)且分離有機層。用DCM (200 mL × 2)萃取水層。合併之有機萃取物用鹽水(500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，以得到153 g (74%)呈褐色油狀物之標題化合物。粗產物未經進一步純化即直接使用。

【0532】

步驟3C. (2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)-3-甲氧基吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯

向4-氯-*N*-異丙基-3-甲氧基-*N*-甲基吡啶醯胺(153 g, 0.63 mol)於二噁烷(1 L)中之溶液中添加NH₂Boc (88.5 g, 0.76 mol)及K₂CO₃ (130 g, 0.95 mol)。用N₂及Pd(OAc)₂ (11.3 g, 0.05 mol)噴灑混合物且添加氧雜蔥膦(xantphos) (36.4 g, 0.063 mol)。將混合物加熱至120°C且攪拌16 h。將反應物冷卻至20°C且經由矽藻土過濾。真空濃縮濾過物。將殘餘物分配於EtOAc (500 mL)與水(500 mL)之間。有機層經分離且用鹽水(500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且過濾。真空濃縮濾過物，且藉由矽膠管柱層析(50至66% EtOAc/石油醚)來純化粗產物，以得到160 g (78%)呈黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.20 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.03-5.00 (m, 0.4H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 0.6H), 2.98 (s, 1.7H), 2.69 (s, 1.3H), 1.54 (s, 9H), 1.25-1.20 (m, 3H), 1.16-1.13 (m, 3H)。

【0533】

步驟3D. 4-胺基-*N*-異丙基-3-甲氧基-*N*-甲基吡啶醯胺

向(2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)-3-甲氧基吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(160 g, 0.50 mol)於EtOAc (320 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (4.0

M, 750 mL)。在20°C下攪拌混合物4 h。真空濃縮反應物，以得到150 g (>100%)呈褐色固體狀之標題化合物。粗物質未經進一步純化即直接使用。

【0534】

步驟3E. 4-胺基-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺

向4-胺基-*N*-異丙基-3-甲氧基-*N*-甲基吡啶醯胺(150 g, 0.67 mol)於DCM (1.5 L)中之溶液中添加TBAI (168 g, 0.47 mol)。將混合物冷卻至0°C且逐滴添加 BBr_3 (420 g, 1.68 mol)於DCM (500 mL)中之溶液，保持內部溫度低於10°C。在20°C下攪拌反應物16 h。用飽和 NaHCO_3 水溶液(2.5 L)淬滅反應物且將pH調節至6~7。有機層經分離且用水(500 mL)洗滌。用DCM (1 L \times 2)反萃取合併之水層。真空濃縮合併之有機萃取物，且用DCM:MeOH = 10:1 (2 L)處理殘留物2 h。過濾混合物且真空濃縮濾過物。用DCM:MeOH = 10:1 (600 mL)處理殘餘物1 h，且過濾混合物。真空濃縮濾過物，以得到140 g (99%)呈粉紅色固體狀之標題化合物。粗物質未經進一步純化即直接使用。

【0535】

步驟3F. 4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺

向4-胺基-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺(140 g, 0.67 mol)於EtOH (1.4 L)中之溶液中添加DIPEA (147 g, 1.14 mol)及3,4-二乙氧基環丁烷-3-烯-1,2-二酮(159 g, 0.94 mol)。將混合物加熱至35°C且攪拌16 h。過濾反應混合物且儲存濾過物以供後續使用。將濾餅溶解於水(500 mL)中且用HCl (1.0 M水溶液)將pH調節至6，且用DCM (500 mL \times 2)萃

取。合併之DCM用鹽水(1 L)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物用MTBE (500 mL)研磨2 h，且接著過濾以得到73 g (33%)呈黃色固體狀之標題化合物。使母液與更早分離之濾過物合併且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(25至50% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到另外30 g (13%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS *m/z* 334.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 5.85-5.80 (m, 0.5H), 4.95-4.88 (m, 2.5H), 3.50-3.31 (m, 1.5H), 3.03-2.95 (m, 1.5H), 1.55-1.50 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 3H)。

【0536】

步驟3G. (*S*)-*N*-((*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

使烘乾的圓底燒瓶裝入*i*-PrMgCl·LiCl (67 mL, 87.1 mmol, 1.3 M 溶液與THF中)。將溶液冷卻至0°C，且接著歷經15 min經由添加漏斗逐滴添加3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶(15.5 g, 69.7 mmol)於THF (90 mL)中之溶液。將反應物升溫至環境溫度且攪拌1 h。將混合物重新冷卻至0°C，且歷經5 min逐滴添加(*S,E*)-2-甲基-*N*-((1-甲基環戊基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(製備步驟1C) (10.0 g, 46.4 mmol)。將混合物升溫至環境溫度且攪拌18 h。將反應混合物緩慢倒入0°C下之飽和NH₄Cl水溶液(300 mL)中。接著用EtOAc (350 mL × 2)萃取混合物。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。將粗油溶解於MTBE (50 mL)及庚烷(100 mL)中以得到均質溶液，將該均質溶液真空濃縮以得到固體。使固體懸浮於庚烷(50 mL)中，且接著真空濃縮。重複此方法兩次，且將含最終懸浮液之庚烷(50 mL)冷卻至0°C以使得形成更多固體。過濾懸浮液，以得到11.5 g

(80%)呈白色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 312.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.16-1.03 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 12H)。

【0537】

步驟3H. (*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺鹽酸鹽

向5°C下之(*S*)-*N*-((*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(28.7 g, 92.14 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中添加HCl (50 mL, 200 mmol, 4.0 M於1,4-二噁烷中)。在20°C下攪拌3 h之後，真空濃縮溶液以得到呈單HCl鹽形式之標題化合物，假定定量產率。粗產物未經進一步純化即直接使用。LCMS m/z 191.2 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.75-1.54 (m, 7H), 1.21-1.20 (m, 1H), 1.14 (s, 3H)。

【0538】

步驟3I. (*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺

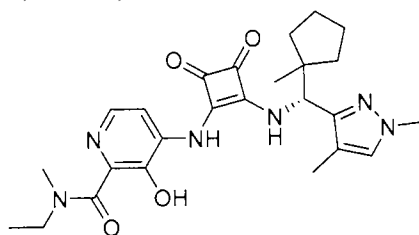
向10°C下之(*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺鹽酸鹽(3.50 g, 14.36 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加DIEA (3.10 g, 4.31 mL, 24.0 mmol)。在攪拌20 min之後，添加4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺(4.0 g, 12.0 mmol)於EtOH (100 mL)中之黃色懸浮液，且在相同溫度下攪拌所得棕色溶液16 h。真空濃縮反應物。藉由矽膠管柱層析(80%至100% EtOAc/石

油醚)來純化殘餘物。使粗產物與EtOH (50 mL × 2)共沸，且將所得黃色懸浮液濃縮至約30 mL。添加另外EtOH (10 mL)且在15°C下攪拌懸浮液20 min。過濾混合物且用EtOH (10 mL)洗滌濾餅。濾餅經收集且乾燥，以得到2.62 g (44%)呈淡黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 495.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 0.3H), 10.85 (s, 0.7H), 9.88 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.81 (s, 0.3H), 4.20 (s, 0.7H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.75-1.51 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 7H), 1.08 (s, 3H)。 $[\alpha]^{20}_D = -49.8$ ($c = 0.26$, MeOH)。對掌性SFC條件(SFC方法D) RT = 4.62 min, 100% ee。

【0539】

實例4

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺



【0540】

步驟4A. 4-氯-*N*-乙基-3-甲氧基-*N*-甲基吡啶醯胺

將*N*-甲基乙胺(138 g, 233 mmol)及三乙胺(32.3 mL, 233 mmol)添加至4-氯-3-甲氧基甲基吡啶醯基氯(製備步驟3A) (32 g, 155 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中。將混合物在環境溫度下攪拌48 h且接著濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到

22 g (62%)呈黃色油狀物之標題化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.25 (dd, J = 5.3, 6.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.12-2.72 (m, 3H), 1.35-1.05 (m, 3H)。

【0541】

步驟4B. (2-(乙基(甲基)胺甲醯基)-3-甲氧基吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯向4-氯-N-乙基-3-甲氧基-N-甲基吡啶醯胺(21.3 g, 93 mmol)於二噁烷(120 mL)中之溶液中添加NH₂Boc (21.8 g, 186 mmol)及K₂CO₃ (25.7 g, 186 mmol)。混合物在N₂及Pd(OAc)₂ (1.05 g, 4.7 mmol)下受保護，且添加氧雜蔥膦(2.7 g, 4.7 mmol)。將混合物加熱至120°C且攪拌16 h。將反應物冷卻至20°C且經由矽藻土過濾。真空濃縮濾過物。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到24 g (83%)呈黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (ddd, J = 5.5, 3.8, 0.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.64 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.13 (s, 1.5H), 2.86 (s, 1.5H), 1.56 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H)。

【0542】

步驟4C. 4-胺基-N-乙基-3-甲氧基-N-甲基吡啶醯胺

將HCl/EtOAc之溶液(4.0 M, 40 mL)添加至(2-(乙基(甲基)胺甲醯基)-3-甲氧基吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(16 g, 51.7 mmol)且在20°C下攪拌混合物18 h。真空濃縮混合物，以得到12.71 g (100%)呈黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz,

1H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 0.7$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.16 (s, 1.5H), 3.00 (s, 1.5), 1.33-1.17 (m, 3H)。

【0543】

步驟4D. 4-胺基-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺

向4-胺基-*N*-乙基-3-甲氧基-*N*-甲基吡啶醯胺(5 g, 24 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加TBAI (5.7 g, 15.5 mmol)。將混合物冷卻至0 °C，且逐滴添加 BBr_3 (23.9 g, 95.6 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液，保持內部溫度低於10 °C。在10 °C下攪拌反應物15 h。用NaOH/MeOH水溶液(200 mL MeOH, 11.5 g NaOH, 50 mL水)淬滅反應物，同時保持內部溫度處於0 °C。真空濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析(3至9% MeOH/DCM)來純化殘餘物，以得到3.1 g (78%)呈黃色固體狀之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.39 (br. s., 3H), 6.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.52-3.18 (m, 2H), 2.91 (br. s., 3H), 1.37-0.80 (m, 3H)。

【0544】

步驟4E. 4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺

向4-胺基-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺(7.01 g, 35.9 mmol)於EtOH(150 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (4.96 g, 35.9 mmol)及3,4-二乙氧基環丁烷-3-烯-1,2-二酮(9.17 g, 53.9 mmol)。將混合物加熱至50 °C且攪拌16 h。經由矽藻土過濾反應混合物且真空濃縮濾過物。藉由矽膠管柱層析(10至100% DCM/石油醚, 0至20% MeOH/DCM)來純化殘餘物，以得到4.77 g (42%)呈褐色油狀物之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 13.62 (br s, 0.5H), 13.50 (br s, 0.5H), 8.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (br s, 1H), 3.62 (br s, 3H), 3.14 (br s, 1H), 1.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45-1.20 (m, 3H)。

【0545】

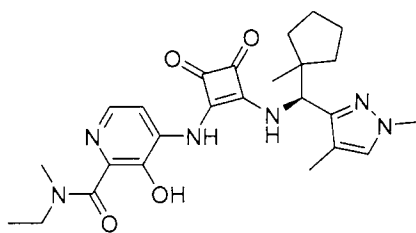
步驟4F. (*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺

將4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺(5.92 g, 18.54 mmol)於EtOH (140 mL)中之溶液添加至含(*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺L-焦麩胺酸鹽(製備步驟1G) (7.48 g, 22.2 mmol)及DIPEA (4.79 g, 37.1 mmol)之EtOH (50 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物16 h, 且接著濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc, 1:5至0:1)來純化殘餘物, 以得到4.4 g (49%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 481.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.28 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (br. s., 2H), 3.28-3.06 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.92-1.58 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). $[\alpha]_D^{26} = -77.88$ ($c = 0.5$, MeOH)。對掌性SFC (SFC方法F) $RT = 3.52$ min, 99% ee。

【0546】

實例5

(*S*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺

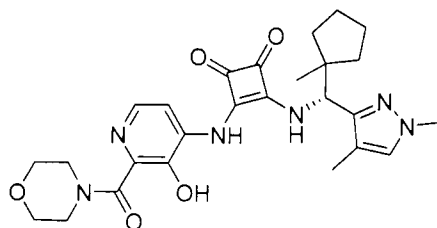


類似於實例4採用(S)-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺(實例2)來製備標題化合物。LCMS m/z 481.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (br. s., 1H), 9.90 (br. s., 1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.00 (br. s., 2H), 7.43 (s, 1H), 5.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (br. s., 2H), 3.17 (br. s., 1H), 3.02 (br. s., 2H), 1.98 (s, 3H), 1.75-1.52 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.25-1.10 (4H), 1.08 (s, 3H). $[\alpha]_D^{29} = +80.8$ ($c = 0.5$, MeOH)。對掌性SFC (SFC方法K) RT = 3.11 min, 99% ee。

【0547】

實例6

(*R*)-3-(((1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-4-((3-羥基-2-(嗎啉-4-羰基)吡啶-4-基)胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮



【0548】

步驟6A. 4-氯-3-甲氧基吡啶甲酸第三丁酯

向0°C下之吡啶(7.91 g, 8.05 mL, 100 mmol)及t-BuOH (7.90 g, 10.1 mL, 107 mmol)於DCM (32 mL)中之溶液中逐滴添加4-氯-3-甲氧基甲基吡啶醯基氯(製備步驟3A) (5.49 g, 26.7 mmol)於DCM (26.7 mL)中

之溶液。將反應物在0°C下攪拌15 min，升溫至環境溫度，且接著在回流下加熱4 h。真空移除溶劑，且將殘餘物溶解於EtOAc中。溶液用1 N NaOH水溶液及鹽水洗滌，過濾且真空濃縮。使用矽膠管柱層析(0至20% EtOAc/DCM)來純化殘餘物，以得到3.10 g (48%)呈液體狀之標題化合物。LCMS m/z 188.1 [M-tBu]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.65 (s, 9H)。

【0549】

步驟6B. 4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啶甲酸第三丁酯

在25°C下，向3-胺基-4-乙氧基環丁烷-3-烯-1,2-二酮(169.2 g, 1.2 mol)及Na₂CO₃ (67.84 g, 0.64 mol)於THF (1.8 L)中之混合物中添加4-氯-3-甲氧基吡啶甲酸第三丁酯(97.2 g, 0.4 mol)。將混合物脫氣且用N₂吹掃3次。添加tBuXPhos-Pd-G₃ (15.9 g, 0.02 mol)及tBuXPhos(8.48 g, 0.02 mol)。將反應混合物脫氣且用N₂吹掃3次。將反應混合物加熱至80°C且攪拌16小時。將混合物冷卻至25°C且接著經由矽藻土過濾。真空濃縮濾過物。藉由矽膠管柱層析(0至50% DCM/石油醚，接著0至2.5% THF/DCM)來純化殘餘物。所得油狀物用庚烷(250 mL)研磨且在25°C下攪拌3 h。過濾混合物，以得到84.7 g之60%呈淡黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 349.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 4.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.59 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0550】

步驟6C. (R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺

基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啶甲酸第三丁酯

將DIEA (6.0 g, 46.4 mmol)添加至(*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺鹽酸鹽(製備步驟3H) (4.70 g, 19.3 mmol)於EtOH (70 mL)中之溶液中。攪拌混合物10 min, 且接著添加4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啶甲酸第三丁酯(4.0 g, 11.5 mmol)。將所得混合物在20°C下攪拌70 h且接著真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至80% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物, 以得到5.85 g (100%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 510.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.06-9.02 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 15H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.09 (s, 3H)。

【0551】

步驟6D. (*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啶甲酸

將TFA (25 g, 16.3 mL, 219.3 mmol)添加至(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啶甲酸第三丁酯(6.60 g, 13.0 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌所得溶液44 h。真空濃縮混合物, 且使用飽和NaHCO₃水溶液將pH調節至約8。用DCM (20 mL)萃取混合物。用1 N HCl水溶液將水層酸化至pH 約3, 且接著用DCM (100 mL \times 5)萃取。真空濃縮合併之有機萃取物, 以得到5.8 g (99%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 454.4 $[M+H]^+$ 。

【0552】

步驟6E. (*R*)-3-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-4-((3-甲氧基-2-(嗎啉-4-羰基)吡啶-4-基)胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮

在0°C下，將HATU (377 mg, 0.99 mmol)添加至(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧化環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基吡啶甲酸(300 mg, 0.66 mmol)、嗎啉(57.6 mg, 0.66 mmol)及TEA (134 mg, 1.32 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中。將所得混合物在25°C下攪拌16 h且接著真空濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)中且用飽和KHCO₂水溶液(10 mL)洗滌。用EtOAc (40 mL × 3)萃取水層。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，以得到呈黃色固體狀之標題化合物。粗產物未經進一步純化即直接使用，假設定量產率。LCMS *m/z* 523.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28-8.26 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90-3.75 (m, 5H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.90-1.65 (m, 7H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)。

【0553】

步驟6F. (*R*)-3-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-4-((3-羥基-2-(嗎啉-4-羰基)吡啶-4-基)胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮

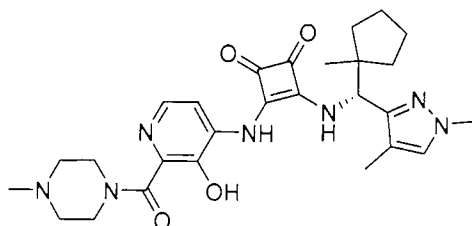
向15°C下之(*R*)-3-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-4-((3-甲氧基-2-(嗎啉-4-羰基)吡啶-4-基)胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(600 mg, 1.15 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加MgBr₂ (634 mg, 3.44 mmol)。將混合物在120°C下加熱2 h。過濾反應混合物且真空濃縮濾過物。使用製備型HPLC (Agela Durashell C18 150 mm × 25 mm

× 5 μm，30至50% MeCN/0.225%甲酸之水，25 mL/min，11 min)來純化殘餘物，以得到66 mg (11%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 509.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 11H), 2.09 (s, 3H), 1.90-1.65 (m, 6H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.17 (s, 3H). $[\alpha]_D^{20} = -65.6$ ($c = 0.17$, MeOH)。對掌性SFC條件(SFC方法K) RT = 3.47 min，100% ee。

【0554】

實例7

(*R*)-3-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-4-((3-羥基-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-4-基)胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮

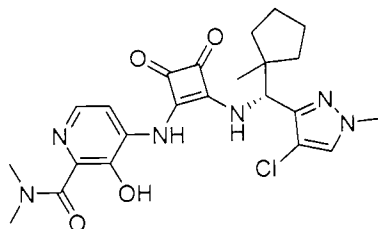


遵循與製備(*R*)-3-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-4-((3-羥基-2-(嗎啉-4-羰基)吡啶-4-基)胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(實例6)類似之程序採用1-甲基哌嗪來製備標題化合物，以得到19.7 mg (9%)之呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 522.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.92 (br s, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.80 (br s, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.90-1.65 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)。對掌性SFC (SFC方法F) RT = 3.66 min，98.6% ee。

【0555】

實例8

(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



【0556】

步驟8A. (*R*)-2-甲基-*N*-(((*R*)-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)丙烷-2-亞磺醯胺

向在-30°C之*i*-PrMgCl·LiCl (20.1 mL, 26.2 mmol, 於THF中之1.3 M溶液)之溶液中添加3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶(4.35 g, 20.9 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在30-40°C攪拌所得黃色溶液2 h。將反應物冷卻至-30°C, 且逐滴添加(*S,E*)-2-甲基-*N*-((1-甲基環戊基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(製備步驟1C) (3.0 g, 13.93 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至30°C且攪拌16 h。將反應混合物緩慢倒入5°C之飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)中且用水(20 mL)稀釋。接著用EtOAc (50 mL × 2)萃取混合物。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至80% EtOAc於石油醚中)純化殘餘物, 得到3.48 g (84%)呈黃色油狀物之標題化合物。LCMS *m/z* 297.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.50-1.43 (s, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.18-1.12 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)。

【0557】

步驟8B. (*R*)-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺

將HCl (80 mL, 於MeOH中之4.0 M溶液)添加至(*R*)-2-甲基-*N*-((*R*)-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(6.59 g, 22.15 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中。將所得溶液在環境溫度攪拌3 h且接著真空濃縮。將標題化合物分離為單HCl鹽(假定定量產率)且未經進一步純化即直接使用。LCMS m/z 193.8 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 6H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.05 (s, 3H)。類似於製備實例1F來指定標題化合物之絕對立體化學。

【0558】

步驟8C. (*R*)-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基甲酸第三丁酯

向15°C下之(*R*)-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺(5.09 g, 22.2 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中添加TEA (9.25 mL, 66.5 mmol)及(Boc)₂O (7.25 g, 33.2 mmol)。攪拌所得混合物16 h。真空濃縮反應物，且藉由矽膠管柱層析(0至20% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到5.72 g (88%)呈淡黃色油狀物之標題化合物。LCMS m/z 176.8 $[M-BocNH]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.17 (m, 2H), 0.94 (s, 3H)。

【0559】

步驟8D. (*R*)-((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基甲酸第三丁酯

將NCS (3.12 g, 23.4 mmol)逐份添加至(*R*)-((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(5.72 g, 19.5 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中。將混合物在50°C下加熱16 h。在冷卻至環境溫度之後，將反應物倒入3% LiCl水溶液(150 mL)中，且接著用EtOAc (70 mL × 2)萃取。真空濃縮合併之有機萃取物。使用矽膠管柱層析(0至15% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到6.0 g (94%)呈淡黃色油狀之標題化合物。LCMS m/z 210.7 $[M-BocNH]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.00 (s, 3H)。

【0560】

步驟8E. (*R*)-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺

向15°C下之(*R*)-((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(6.0 g, 18.3 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物中添加HCl (150 mL, 600 mmol, 4.0 M於MeOH中)。將混合物攪拌5 h且接著真空濃縮。將標題化合物分離為單HCl鹽(假定定量產率)且未經進一步純化即直接使用。LCMS m/z 228.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.90-1.55 (m, 7H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.15 (s, 3H)。

【0561】

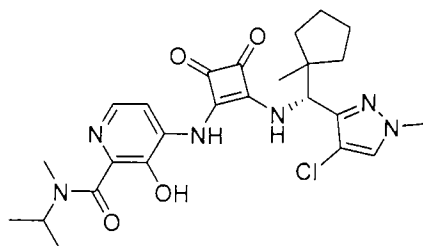
步驟8F. (*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺

LCMS m/z 487.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.68 (br. s., 1H), 9.92 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (br. s., 3H), 3.05 (br. s., 3H), 1.74-1.55 (m, 6H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 1H), 1.07 (s, 3H). $[\alpha]_D^{20} = +107.3$ [$c = 1$, MeOH]. 對掌性SFC (SFC方法L) RT = 6.28 min, 98% ee.

【0563】

實例10

(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺

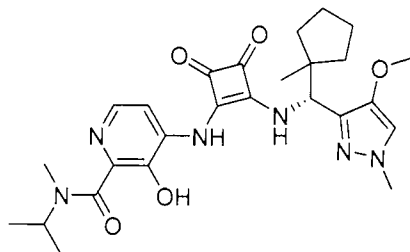


遵循與製備實例8相同之程序由4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺(製備步驟3F)及(*R*)-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺(製備步驟8E)來製備標題化合物。黃色固體, 64 mg (41%)。LCMS m/z 515.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 0.4H), 4.40-4.20 (m, 0.6H), 3.88 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.95-1.62 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 7H), 1.18 (s, 3H). $[\alpha]_D^{20} = -75.5$ ($c = 0.23$, MeOH). 對掌性SFC (SFC方法B) RT = 1.59 min, 100% ee.

【0564】

實例11

(*R*)-3-羥基-*N*-異丙基-4-((2-(((4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-甲基吡啶醯胺



【0565】

步驟11A. 3-碘-4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶

將NIS (4.41 g, 19.6 mmol)添加至4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶(2.20 g, 19.6 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌18 h。混合物用水(100 mL)及鹽水(20 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 5)萃取。真空濃縮合併之有機萃取物。藉由矽膠管柱層析(0至16% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到310 mg之(7%)呈褐色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 238.8 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

【0566】

步驟11B. (*R*)-*N*-((*R*)-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向-40°C下之3-碘-4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶(399 mg, 1.68 mmol)於新鮮蒸餾之THF (4 mL)中之溶液中添加*i*-PrMgCl·LiCl (3 mL, 3.90 mmol, 1.3 M溶液於THF中)。將所得混合物在環境溫度下攪拌2 h且接著冷卻至-40°C。添加(*S,E*)-2-甲基-*N*-((1-甲基環戊基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(製備步驟1C) (250 mg, 1.16 mmol)於新鮮蒸餾之THF (1 mL)中之溶

液。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌16 h。將反應物在0°C下用飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)淬滅，且用EtOAc萃取。真空濃縮合併之有機萃取物。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到150 mg之33%呈黃色油狀物之標題化合物。LCMS m/z 327.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (s, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 1.02 (s, 3H)。

【0567】

步驟11C. (*R*)-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺

將HCl (2.5 mL, 4.0 M於1,4-二噁烷中)添加至(*R*)-*N*-((*R*)-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(150 mg, 0.458 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中。將所得溶液攪拌4 h，且接著真空濃縮。將標題化合物分離為單HCl鹽(假定定量產率)且未經進一步純化即直接使用。LCMS m/z 207.3 [M-NH₂]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.80-1.61 (m, 6H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.09 (s, 3H)。類似於製備實例1F來指定標題化合物之絕對立體化學。

【0568】

步驟11D. (*R*)-3-羥基-*N*-異丙基-4-((2-(((4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-甲基吡啶醯胺

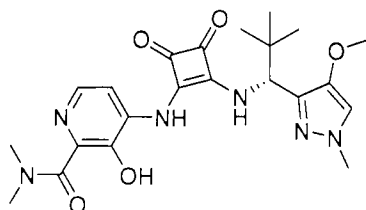
向5°C下之(*R*)-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺(2.43 g, 9.35 mmol)於EtOH (60 mL)中之懸浮液中添加DIEA (11.8 g,

MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.24 (br s, 3H), 3.17 (br s, 3H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.11 (s, 3H). $[\alpha]_D^{24} = -87.5$ ($c = 0.50$, MeOH)。對掌性SFC (SFC方法F) RT = 4.86 min, 97.4% ee。

【0570】

實例13

(*R*)-3-羥基-4-((2-((1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



【0571】

步驟13A. (*S,E*)-*N*-(2,2-二甲基亞丙烷)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

將乙醇鈦(IV) (68.9 g, 302 mmol)添加至特戊醛(10.0 g, 116 mmol)於DCM (830 mL)中之溶液中。將混合物攪拌20 min, 且接著添加(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14.1 g, 116 mmol)。將所得混合物在環境溫度下攪拌16 h, 且接著用水(250 mL)淬滅。過濾混合物且用THF (500 mL \times 2)洗滌固體。真空濃縮合併之有機層。藉由矽膠管柱層析(0至5% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物, 以得到24.4 g (75%)呈無色油狀物之標題化合物。LCMS m/z 190.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.16 (s, 9H)。

【0572】

步驟13B. (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙

基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向-40°C 下之3-碘-4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶(製備步驟11A) (250 mg, 1.05 mmol)於新鮮蒸餾之THF (0.7 mL)中之溶液中添加*i*-PrMgCl·LiCl (1.7 mL, 2.22 mmol, 1.3 M溶液於THF中)。將所得混合物在15°C下攪拌1 h, 且接著冷卻至-40°C。添加(*S,E*)-*N*-(2,2-二甲基亞丙烷)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(140 mg, 0.74 mmol)於新鮮蒸餾之THF (0.5 mL)中之溶液。將混合物升溫至15°C且攪拌16 h。在0°C下, 用飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc萃取。真空濃縮合併之有機萃取物。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物, 以得到80 g (36%)呈黃色油狀物之標題化合物。LCMS *m/z* 301.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 1H), 5.32-5.31 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.01 (s, 9H)。

【0573】

步驟13C. (*R*)-1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙-1-胺

將HCl (1.2 mL, 4.0 M於MeOH中)添加至(*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(80 mg, 0.27 mmol)於MeOH (7 mL)中之溶液中。將混合物在15°C下攪拌4 h, 且接著真空濃縮。將標題化合物分離為單HCl鹽(假定定量產率)且未經進一步純化即直接使用。LCMS *m/z* 180.8 [M-NH₂]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.05 (s, 9H)。對掌性SFC (SFC方法J) RT = 1.85 min, 93.7% ee。類似於製備實例1F來指定標題化合物之絕對立體化學。

【0574】

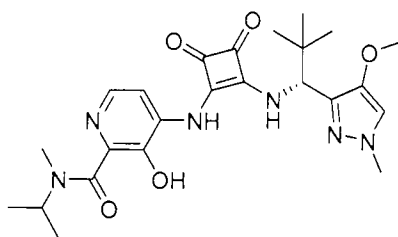
步驟13D. (*R*)-3-羥基-4-((2-((1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

向15°C下之(*R*)-1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙-1-胺(60 mg, 0.26 mmol)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加DIEA (63.5 mg, 0.49 mmol)。在攪拌10 min之後，添加4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1H) (50 mg, 0.16 mmol)。將所得混合物在環境溫度下攪拌16 h，且接著真空濃縮。使用製備型HPLC (Agela Durashell C18 150 mm × 25 mm × 5 μm, 14至54% CH₃CN/0.225%甲酸/水, 25 mL/min, 11 min)來純化殘餘物，以得到42.1 mg (56%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS *m/z* 457.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.64 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (br s, 3H), 3.06 (br s, 3H), 0.94 (s, 9H). [α]²⁴_D = -110.8 (c = 0.33, MeOH)。對掌性SFC (SFC方法J) RT = 3.95 min, 100% ee。

【0575】

實例14

(*R*)-3-羥基-*N*-異丙基-4-((2-((1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-甲基吡啶醯胺



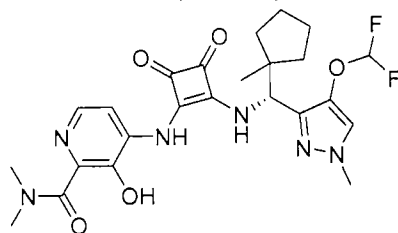
第 160 頁(發明說明書)

遵循與製備實例13類似之程序由4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺(製備步驟3F)及(*R*)-1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙-1-胺(製備步驟13C)來製備標題化合物。黃色固體，18 mg (25%)。LCMS m/z 485.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.64 (br s, 0.3H), 4.30 (br s, 0.7H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.33-1.20 (m, 6H), 1.04 (s, 9H)。對掌性SFC (SFC方法K) RT = 2.78 min, 98.7% ee。

【0576】

實例15

(*R*)-4-((2-(((4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



【0577】

步驟15A. 4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶

向15°C下之1-甲基-1*H*-吡啶-4-醇(1.0 g, 10.2 mmol)於IPA (10 mL)中之溶液中添加KOH (2.86 g, 51.0 mmol)，隨後添加氯二氟甲烷(8.81 g, 102 mmol)。反應物為發熱的。將混合物在環境溫度下攪拌12 h。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(33% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到700 mg (46%)呈黃色油狀物之標題化合物。

LCMS m/z 148.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.34 (t, $J = 73.03$ Hz, 1H), 3.98-3.78 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -83.6.

【0578】

步驟15B. 4-(二氟甲氧基)-3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶

將NIS (6.38 g, 28.4 mmol)添加至4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶 (1.40 g, 9.45 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液中。將所得混合物在50°C下加熱84 h。反應物用水(15 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL \times 3)萃取。合併之有機萃取物用飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥過濾且真空濃縮。使用製備型矽膠TLC (50% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到260 mg (10%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 275.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (s, 1H), 6.41 (t, $J = 73.03$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -83.6.

【0579】

步驟15C. (*R*)-*N*-((*R*)-(4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向在-40°C之4-(二氟甲氧基)-3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶(66.2 mg, 1.3 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加*i*-PrMgCl·LiCl (0.43 mL, 0.0557 mmol, 1.3 M溶液於THF中)。將所得混合物在-10°C攪拌1 h，且接著冷卻至-40°C。添加(*S,E*)-2-甲基-*N*-((1-甲基環戊基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(製備步驟1C) (40 mg, 0.19 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。將反應物升溫至50°C且攪拌隔夜。將混合物在10°C下用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。真空濃縮合併之有機萃取物。使用製備型矽膠TLC (80%

EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到70 mg (46%)呈黃色油狀物之標題化合物。LCMS m/z 363.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (s, 1H), 6.37 (t, $J = 73.03$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.90-3.71 (m, 4H), 1.77-1.55 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.28-1.13 (m, 10H), 1.08-0.98 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -83.2。

【0580】

步驟15D. (*R*)-(4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺
在5°C下，將HCl (1 mL, 4.0 M於MeOH中)添加至(*R*)-*N*-((*R*)-(4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(35 mg, 0.096 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中。將混合物在20°C下攪拌3 h，且接著真空濃縮。將標題化合物分離為單HCl鹽(假定定量產率)且未經進一步純化即直接使用。類似於製備實例1F來指定標題化合物之絕對立體化學。LCMS m/z 242.8 $[M-NH_2]^+$ 。

【0581】

步驟15E. (*R*)-4-(((2-(((4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

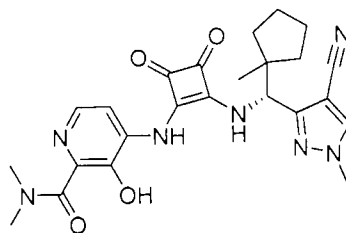
向20°C下之(*R*)-(4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺(28 mg, 0.11 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加DIEA (140 mg, 1.08 mmol)。在攪拌5 min之後，添加4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1H) (30 mg, 0.108 mmol)。將所得混合物在30°C下攪拌6 h，且接著真空濃縮。使用製備型HPLC (Xbridge 150 mm \times 30 mm \times 10 μ m, 15至55%

CH₃CN/0.225%甲酸/水，25 mL/min，10 min)來純化殘餘物，以得到52 mg (55%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 519.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 75.5, 72.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (br s, 3H), 3.17 (br s, 3H), 1.87-1.62 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -85.1。對掌性SFC (SFC方法B) RT = 1.34 min，100% ee。

【0582】

實例16

(*R*)-4-((2-(((4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



【0583】

步驟16A. 3-胺基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲腈

向0°C下之3-胺基-1*H*-吡啶-4-甲腈(15.0 g，139 mmol)於DMF (700 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (23.0 g，167 mmol)。將混合物攪拌45 min，且接著添加MeI (23.6 g，167 mmol)。將所得混合物在90°C下加熱16 h。將反應混合物倒入冰水(200 mL)中且用EtOAc (400 mL × 8)萃取。真空濃縮合併之有機萃取物。藉由矽膠管柱層析(0至20% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到3.30 g (20%)呈白色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 122.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (s, 1H), 5.53 (s,

2H), 3.61 (s, 3H)。

【0584】

步驟16B. 3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲腈

向0°C下之3-胺基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲腈(1.0 g, 8.19 mmol)及*p*-TsOH·水(3.55 g, 18.7 mmol)於MeCN (30 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加NaNO₂ (1.29 g, 18.7 mmol)及KI (3.1 g, 18.7 mmol)於水(4.0 mL)中之溶液。將所得混合物在15°C下攪拌3天。真空濃縮反應混合物。用水(10 mL)及飽和Na₂SO₃水溶液(20 mL)稀釋殘餘物，且接著用NaOH (1.0 N水溶液)中和直至pH = 8。用EtOAc (100 mL × 4)萃取混合物，且合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到398 mg (21%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS *m/z* 234.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。

【0585】

步驟16C. (*R*)-*N*-((*R*)-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向-65°C下之3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲腈(398 mg, 1.71 mmol)於新鮮蒸餾之THF (12 mL)中之溶液中逐滴添加*i*-PrMgCl·LiCl (2.60 mL, 3.38 mmol, 1.3 M溶液於THF中)。將所得混合物在-40°C下攪拌1 h，且接著冷卻至-65°C。逐滴添加(*S,E*)-2-甲基-*N*-(1-甲基環戊基)亞甲基丙烷-2-亞磺醯胺(製備步驟1C) (260 mg, 1.21 mmol)於新鮮蒸餾之THF (3 mL)中之溶液。將混合物升溫至15°C且攪拌3天。將反應混合物倒入15°C下之25% NH₄Cl水溶液(20 mL)中，且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併之有機

萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到84 mg (17%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS *m/z* 322.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 1.85-1.50 (m, 8H), 1.29 (s, 9H), 1.08 (s, 3H)。

【0586】

步驟16D. (*R*)-3-(胺基(1-甲基環戊基)甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲腈

向0°C下之(*R*)-*N*-((*R*)-(4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(84 mg, 0.26 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加HCl (2 mL, 4.0 M於EtOAc中)。將混合物升溫至15°C且攪拌2 h。接著真空濃縮反應混合物。將標題化合物分離為單HCl鹽(假定定量產率)且未經進一步純化即直接使用。LCMS *m/z* 219.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.90-1.50 (m, 8H), 1.11 (s, 3H)。類似於製備實例1F來指定標題化合物之絕對立體化學。

【0587】

步驟16E. (*R*)-4-(((2-(((4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

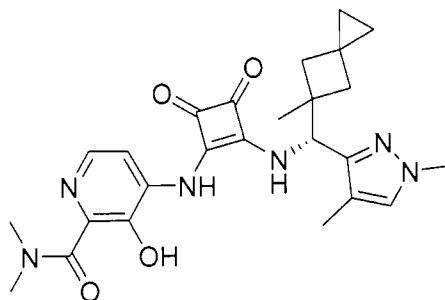
向0°C下之(*R*)-3-(胺基(1-甲基環戊基)甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲腈 (24 mg, 0.094 mmol)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加DIEA (59.3 mg, 0.459 mmol)及4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1H) (28 mg, 0.092 mmol)。將所得溶液在20°C下攪拌16 h。真空濃縮反應混合物。使用製備型HPLC (Agela

Durashell C18 150 mm × 25 mm × 5 μm, 18至58% MeCN/0.225%甲酸/水, 25 mL/min, 12 min)來純化殘餘物, 以得到13 mg (18%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 478.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.24 (br s, 3H), 3.17 (br s, 3H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.15 (s, 3H)。對掌性HPLC (HPLC方法A) RT = 8.65 min, 98.0% ee。

【0588】

實例17

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



【0589】

實例17A. *N*-甲氧基-*N*-甲基螺[2.3]己烷-5-甲醯胺

將NMM (1.09 g, 1.18 mL, 10.8 mmol)添加至*N,O*-二甲基羥胺·HCL (300 mg, 3.07 mmol)於DMF (30.7 mL)中之溶液中。將溶液攪拌5 min, 且接著添加螺[2.3]己烷-5-羧酸(465 mg, 3.69 mmol)及HATU (1.75 g, 4.61 mmol)。將所得混合物攪拌隔夜。反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用水(100 mL × 2)及鹽水(100 mL)洗滌且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/庚烷)來純化殘餘物, 以得到440 mg (85%)呈油狀物之標題化合物。GCMS m/z

第 167 頁(發明說明書)

169.1 [M]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.65-2.42 (m, 2H), 2.26-2.00 (m, 2H), 0.61-0.23 (m, 4H)。

【0590】

實例17B. (1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(螺[2.3]己-5-基)甲酮

向3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶(製備步驟1D) (304 mg, 1.37 mmol)於THF (2.36 mL)中之溶液中逐滴添加*i*-PrMgCl·LiCl (1.82 mL, 2.36 mmol, 1.3 M溶液於THF中)。將所得黃色溶液升溫至環境溫度且攪拌1 h。接著逐滴添加*N*-甲氧基-*N*-甲基螺[2.3]己烷-5-甲醯胺(200 mg, 1.18 mmol)於THF (1 mL)中之溶液，且將混合物攪拌16 h。將反應混合物倒入飽和NH₄Cl水溶液中。用DCM萃取混合物，且真空濃縮合併之有機萃取物。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/庚烷)來純化殘餘物，以得到220 mg (91%)呈固體狀之標題化合物。LCMS *m/z* 205.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 1H), 4.31 (tt, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67-2.48 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 2H), 0.59-0.28 (m, 4H)。

【0591】

實例17C. (1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲酮

將NaH (47.0 mg, 1.17 mmol, 60 wt%於礦物油中)及碘甲烷(208 mg, 1.47 mmol)添加至(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(螺[2.3]己-5-基)甲酮(72 mg, 0.37 mmol)於THF (9.79 mL)中之溶液中。將所得混合物在環境溫度下攪拌24 h。反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/庚烷)來純化殘餘物，以得到40 mg (19%)呈固體狀之標

題化合物。LCMS m/z 219.2 $[M+H]^+$ 。

【0592】

實例17D. (1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲胺

將乙醇鈦(IV) (157 mg, 0.144 mL, 0.688 mmol)添加至(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲酮(50 mg, 0.23 mmol)於甲醇 NH_3 (0.983 mL, 7.0 M於MeOH中)中之溶液中。將所得混合物在40°C下攪拌隔夜。將反應物冷卻至環境溫度，用MeOH (2 mL)稀釋且添加 $NaBH_4$ (13 mg, 0.344 mmol)。將混合物攪拌4 h。反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且經由矽藻土過濾。用含20% MeOH之DCM洗滌濾餅。濾過物之有機層經分離，且使用1.0 M HCl將水層酸化至pH 2。用DCM (30 mL)萃取水層。接著使用NaOH將水層鹼化至pH 12，且用DCM (20 mL)萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮，以得到標題化合物且未經進一步純化即直接用於下一步驟中，假定定量產率。

【0593】

實例17E. (*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

向20°C下之(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲胺 (52 mg, 0.236 mmol)於EtOH (1.97 mL)中之混合物中添加DIEA (381 mg, 0.529 mL, 2.95 mmol)。將所得溶液攪拌20 min，且接著添加4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1H) (60 mg, 0.20 mmol)。將所得懸浮液在20°C下攪拌4 d且接著真空濃縮。採用對掌性SFC條件(對掌性Tech OD-H 21.2 × 21.2 mm I.D. 5 μm , 45% (0.2% 7 N於MeOH中)/EtOH, 80 mL/min)來純化殘餘物。分

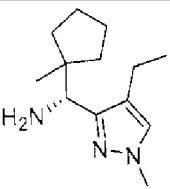
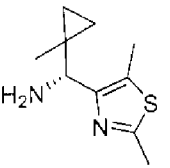
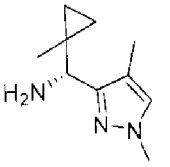
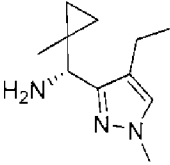
離第一溶離異構體得到21.6 mg (23%)標題化合物，分離第二溶離異構體得到對應對映異構體(24 mg, 26%)。LCMS m/z 479.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 10.1$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.20 (br s, 3H), 3.07 (br s, 3H), 2.28 (d, $J = 11.7$, 1H), 2.08 (d, $J = 11.3$, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.45-0.28 (m, 4H)。對掌性SFC條件(對掌性Tech OD-H 21.2 \times 21.2 mm I.D. 5 μ m, 45% (0.2% 7 N氨於MeOH中)/EtOH, 80 mL/min) RT = 5.39 min, 98.8% ee (標題化合物)及RT = 5.98 min, 96% ee (對映異構體)。

【0594】

製劑1至14

以類似於(*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺(製備步驟1F)之方式由適當醛及雜芳基鹵化物來製備表1中之標題化合物。

表1

製劑編號	結構	化學名稱及分析資料
1		(<i>R</i>)-(4-乙基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺。LCMS m/z 205.4 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.85-1.48 (m, 8H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H)
2		(<i>R</i>)-(2,5-二甲基噻唑-4-基)(1-甲基環丙基)甲胺。LCMS m/z 180.0 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.03 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.85-0.77 (m, 1H), 0.66-0.40 (m, 3H)
3		(<i>R</i>)-(1,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)(1-甲基環丙基)甲胺。LCMS m/z 163.2 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.84-0.82 (m, 1H), 0.65-0.45 (m, 3H)
4		(<i>R</i>)-(4-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)(1-甲基環丙基)甲胺。LCMS m/z 177.1 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.51-2.42 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 3H)

製劑編號	結構	化學名稱及分析資料
5		(R)-1-(1,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-胺。LCMS m/z 165.2 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)
6		(R)-1-(1,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)(1-甲基環丁基)甲胺。LCMS m/z 177.2 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)
7		(R)-1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)(1-甲基環丁基)甲胺。LCMS m/z 193.9 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.15-1.77 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.42 (s, 3H)
8		(R)-1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-胺。LCMS m/z 181.9 $[M-NH_2]^+$
9		(R)-1-(4-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)(1-甲基環丁基)甲胺。LCMS m/z 191.0 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.58-2.47 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26-1.20 (m, 3H)
10		(R)-1-(4-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-胺。LCMS m/z 179.1 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 3H), 1.08 (s, 9H)
11		(R)-1-(4-(胺基(1-甲基環戊基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)甲醇。LCMS m/z 224.3 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.79 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 6H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H), 1.13 (s, 3H)
12		(R)-1-(4-環丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺。LCMS m/z 217.3 $[M-NH_2]^+$
13		(R)-1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲胺。LCMS m/z 225.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.27 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.76-1.41 (m, 7H), 1.25-1.15 (s, 1H), 1.05 (s, 3H)

製劑編號	結構	化學名稱及分析資料
14		(<i>R</i>)-(5-甲氧基-2-甲基噻唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲胺。LCMS m/z 223.8 $[M-NH_2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.27 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.85-1.61 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H), 1.12 (s, 3H)

【0595】

實例18至33

以與(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1I)類似之方式由適當胺及4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二烷基甲基吡啶醯胺來製備表2中之標題化合物。

表2

實例	結構	化學名稱及分析資料
18		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，42.8 mg (34%)。LCMS m/z 481.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.22 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (br s, 3H), 3.16 (br s, 3H), 2.65-2.45 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H)。 $[\alpha]_D^{24} = -28.65$ (c 1.00, MeOH)。RT = 1.56 min, 99.2% ee (SFC方法B)
19		(<i>R</i>)-4-((2-(((2,5-二甲基噻唑-4-基)(1-甲基環丙基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，75.7 mg (41%)。LCMS m/z 456.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.21 (br s, 3H), 3.15 (br s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.50-0.45 (m, 1H), 0.43-0.3 (m, 2H)。RT = 4.44 min, 100% ee (SFC方法D)
20		(<i>R</i>)-4-((2-(((1,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)(1-甲基環丙基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，193 mg (45%)。LCMS m/z 439.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (br s, 3H), 3.15 (br s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.48-0.38 (m, 3H)。RT = 3.45 min, 100% ee (SFC方法E)

實例	結構	化學名稱及分析資料
21		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)(1-甲基環丙基)氨基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，59 mg，(50%)。LCMS <i>m/z</i> 453.3 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (br s, 3H), 3.15 (br s, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.82-0.77 (m, 1H), 0.45-0.37 (m, 3H)。RT = 4.49 min，94.1% ee (SFC方法D)
22		(<i>R</i>)-4-((2-(((1-(1,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，57 mg (44%)。LCMS <i>m/z</i> 441.3 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.21 (br s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.05 (s, 9H)。RT = 4.13 min，99.1% ee (SFC方法F)
23		(<i>R</i>)-4-((2-(((1,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)(1-甲基環丁基)氨基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，35 mg (34%)。LCMS <i>m/z</i> 453.3 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (br s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 3H), 1.32 (s, 3H)。RT = 4.52 min，99.7% ee (SFC方法D)
24		(<i>R</i>)-4-((2-(((2,5-二甲基噻唑-4-基)(1-甲基環丁基)氨基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，140 mg (34%)。LCMS <i>m/z</i> 470.3 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.69 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.21 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 5.46 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.20 (br s, 3H), 3.06 (br s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (q, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 2.04 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。RT = 3.53 min，97.2% ee (SFC方法F)
25		(<i>R</i>)-4-((2-(((1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，71 mg (18%)。LCMS <i>m/z</i> 458.3 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.74 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.10-7.88 (m, 2H), 5.30 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。RT = 3.23 min，96.9 % ee (SFC方法F)

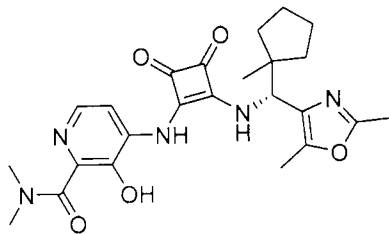
實例	結構	化學名稱及分析資料
26		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)(1-甲基環丁基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體23.5 mg (44%)。LCMS <i>m/z</i> 467.4 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, <i>J</i> 5.6 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (br s, 3H), 3.15 (br s, 3H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。RT = 4.61 min, 100% ee (SFC方法F)
27		(<i>R</i>)-4-((2-(((1-(4-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體, 41.4 mg (35%)。LCMS <i>m/z</i> 455.4 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (br s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)。RT = 4.17 min, 95.7% ee (SFC方法G)
28		(<i>R</i>)-3-羥基-4-((2-(((2-(羥基甲基)-5-甲基噻唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體, 45.1 mg (46%) LCMS <i>m/z</i> 500.4 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.21 (br s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.14 (s, 3H)。RT = 5.15 min, 98.7% ee (SFC方法G)
29		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-環丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體, 15.9 mg (33%)。LCMS <i>m/z</i> 493.4 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32-3.11 (m, 6H), 1.98-1.75 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 5H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.54-0.52 (m, 1H), 0.44-0.41 (m, 1H)。RT = 4.86 min, 100% ee (SFC方法F)
30		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-氰基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)- <i>N</i> -乙基-3-羥基- <i>N</i> -甲基吡啶醯胺。黃色固體, 14.3 mg (23%)。LCMS <i>m/z</i> 492.5 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 3H), 1.95-1.64 (m, 6H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 4H), 1.16 (s, 3H)。RT = 5.03 min, 98.5% ee (SFC方法H)

實例	結構	化學名稱及分析資料
31		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-氰基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N</i> -異丙基- <i>N</i> -甲基吡啶醯胺。黃色固體，14.8 mg (24%)。LCMS <i>m/z</i> 506.4 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24-8.20 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 7H), 1.16 (s, 3H)。RT = 4.49 min，97.6% ee (SFC方法J)
32		(<i>R</i>)-4-((2-(((2,5-二甲基噁唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，63 mg (30%)。LCMS <i>m/z</i> 484.4 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.24 (br s, 3H), 3.16 (br s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.14 (s, 3H)。RT = 3.44 min，98.6% ee (SFC方法F)
33		(<i>R</i>)-3-羥基-4-((2-(((5-甲氧基-2-甲基噁唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，34.4 mg (42%)。LCMS <i>m/z</i> 500.4 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.22 (br s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H), 1.12 (s, 3H)。RT = 1.46 min，100% ee (SFC方法B)

【0596】

實例34

(*R*)-4-((2-(((2,5-二甲基噁唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺。



【0597】

步驟34A. (2,5-二甲基噁唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲胺

以與(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲胺(製備步

驟17D)類似之方式採用2,5-二甲基噁唑-4-羧酸及環戊基溴化鎂來製備標題化合物。LCMS m/z 192.2 $[M-NH_2]^+$ 。

【0598】

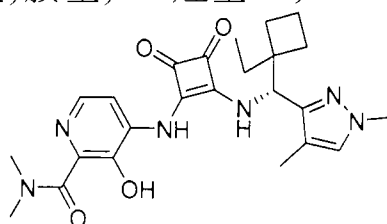
步驟34B. (*R*)-4-((2-(((2,5-二甲基噁唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺。

向(2,5-二甲基噁唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲胺(45 mg, 0.22 mmol)於EtOH (1.6 mL)中之溶液中添加4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1H) (50 mg, 0.16 mmol)及DIEA (318 mg, 2.46 mmol)。將所得溶液在40°C下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物。採用對掌性SFC條件(Chiralcel OD, 250 mm × 21 mm × 5 μm, 5至60% 0.2% NH_4^+ (7 N於MeOH中)/MeOH, 80 mL/min)使殘餘物經受對映異構體分離。分離第一溶離異構體得到16 mg (21%)標題化合物, 且分離第二溶離異構體得到23 mg (30%)對應對映異構體。LCMS m/z 468.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23-9.10 (m, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 5.17-5.15 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.78-1.47 (m, 7H), 1.37-1.10 (m, 3H), 1.05 (s, 3H)。RT = 5.58 min, 100% ee (SFC方法C)

【0599】

實例35

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-乙基環丁基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



第 176 頁(發明說明書)

【0600】

步驟35A. (1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-乙基環丁基)甲胺

以與(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲胺(製備步驟17D)類似之方式採用1-乙基環丁烷-1-羧酸及3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶來製備標題化合物。LCMS m/z 190.8 $[M-NH_2]^+$

【0601】

步驟35B. (*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-乙基環丁基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

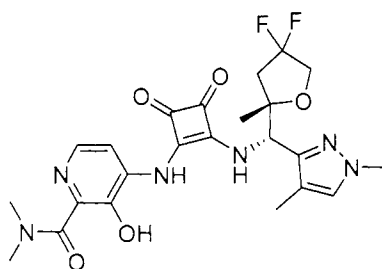
向(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-乙基環丁基)甲胺(800 mg, 3.28 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1H) (120 mg, 0.39 mmol)及DIEA (152 mg, 1.18 mmol)。在30°C下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮反應混合物。使用製備型HPLC (Agela Durashell C18 150 mm × 25 mm × 5 μm, 13至53% CH₃CN/0.05% NH₄OH/水, 25 mL/min, 11 min)來純化殘餘物, 以得到100 mg外消旋產物。採用對掌性SFC條件 (REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm × 30 mm × 5 μm, 45% 0.1% NH₄OH/EtOH, 60 mL/min)使外消旋混合物經受對映異構體分離。分離第一溶離異構體得到33 mg (18%)呈黃色固體狀之標題化合物, 且分離第二溶離異構體得到34 mg (19%)呈黃色固體狀之對應對映異構體。LCMS m/z 467.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.95-1.60 (m, 6H), 1.00(t, *J* = 7.4, 3H)。對掌性SFC (SFC方法I) RT = 10.44 min,

97.2% ee (標題化合物)及RT = 14.45 min，91.9% ee (對映異構體)。

【0602】

實例36.

4-(((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



【0603】

步驟36A. 2-羥基-2-甲基戊-4-烯酸乙酯

向-78°C 下之2-氧代丙酸乙酯(76 g, 654.5 mmol)於DCM (380 mL)中之溶液中添加氯化鈦(IV) (124 g, 655 mmol)。當其變為黃色懸浮液時，在相同溫度下攪拌所得混合物30 min。接著添加烯丙基三甲基矽烷(97.2 g, 851 mmol)且攪拌反應物2 h。將反應物升溫至0°C 且用飽和Na₂CO₃水溶液(1.5 L)淬滅，並用DCM (3.0 L × 2)萃取。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(5至10% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到134 g (63%)呈淡黃色油狀物之標題化合物。LCMS *m/z* 158.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.70 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 3H)。

【0604】

步驟36B. 2-羥基-2-甲基-3-(環氧乙烷-2-基)丙酸乙酯

歷經20 min向0°C下之2-羥基-2-甲基-3-(環氧乙烷-2-基)丙酸乙酯(46 g, 290.8 mmol)於DCM (1.45 L)中之溶液中逐份添加m-CPBA (81.5 g, 378 mmol, 80%純度)。將反應混合物在10°C下攪拌1 h, 且接著升溫至35°C並攪拌16 h。將混合物冷卻至0°C且用飽和Na₂S₂O₃水溶液淬滅。有機層經分離且用飽和Na₂CO₃水溶液洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物, 以得到81 g (80%)呈淡黃色油狀物之標題化合物, 其由非對映體混合物組成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.35-4.20 (m, 2H), 3.50 (s, 0.5H), 3.35 (s, 0.5H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.48 (s, 1.5H), 1.45 (s, 1.5H), 1.35-1.30 (m, 3H)。

【0605】

步驟36C. 2-甲基-4-氧代四氫呋喃-2-羧酸乙酯

將溴化鎂(12 g, 65.4 mmol)添加至2-羥基-2-甲基-3-(環氧乙烷-2-基)丙酸乙酯(76 g, 436 mmol)於THF (957 mL)中之溶液中。將混合物在80°C下加熱16 h。接著真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於水(100 mL)中且用DCM (500 mL × 2)萃取。真空濃縮合併之有機萃取物。將殘餘物溶解於DCM (2080 mL)中且冷卻至0°C。添加矽膠(78.6 g, 1310 mmol)及PCC (122 g, 567 mmol), 且將混合物在10°C下攪拌16 h。添加另外PCC (18.8 g, 87.3 mmol)且將混合物在30°C下攪拌4 h。過濾反應混合物且用DCM (500 mL × 2)洗滌固體。有機濾過物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(10至15% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物, 以得到24.3 g (32%)呈淡黃色油狀物之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 4.26-4.20 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.32-1.28 (m, 3H)。

【0606】

步驟36D. 4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸乙酯

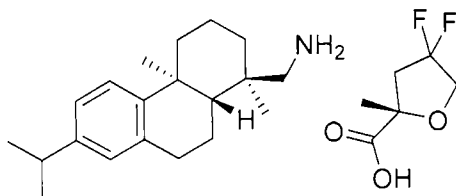
在10°C下，將DAST (37.4 g, 232 mmol)逐滴添加至2-甲基-4-氧代四氫呋喃-2-羧酸乙酯之純樣品(20.0 g, 116.2 mmol)中。將所得混合物在相同溫度下攪拌15 h。混合物接著用DCM (50 mL)稀釋且將其倒入0°C下之NaHCO₃飽和水溶液(500 mL)中。混合物用DCM (500 mL × 2)萃取，且合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，以得到呈黃色油狀物之標題化合物。粗產物未經進一步純化即直接使用，假設定量產率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.30-4.20 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -101, -98.0。

【0607】

步驟36E. (S)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸苯甲酯

向15°C下之4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸乙酯(36.5 g, 140 mmol)於THF (1.5 L)中之溶液中添加1.0 M LiOH水溶液(214 mL, 214 mmol)。將混合物在15°C下攪拌2 h，且接著真空濃縮。用1.0 M HCl水溶液將殘餘物酸化直至溶液pH達至3，且接著用DCM (600 mL × 3)及DCM/MeOH (10/1, 600 mL × 2)萃取。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於乙腈(500 mL)中且逐份添加K₂CO₃ (25 g, 181 mmol)。接著逐滴添加苯甲基溴(25 g, 146 mmol)。將所得懸浮液在60°C下攪拌16 h。反應混合物用水(500 mL)淬滅且用EtOAc (500

mL × 3) 萃取。真空濃縮合併之有機萃取物。藉由矽膠管柱層析(0至25% EtOAc/石油醚)來純化殘餘物，以得到呈黃色油狀物之外消旋產物(24.7 g, 80%)。採用正相對掌性層析條件(Phenomenex Lux 10 μm Cellulose-3 45% EtOH/己烷, 20 mL/min, 12 min)使外消旋產物之部分(5.0 g)經受對掌性離析。分離第二溶離峰得到2.56 g呈無色油狀物之標題化合物。LCMS m/z 274.2 [M+水]。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.34 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.59 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -101, -98.0。



【0608】

步驟36F. (S)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸

((1R,4aS,10aR)-7-異丙基-1,4a-二甲基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-1-基)甲胺鹽

藉由單晶X射線結晶學來判定標題化合物之絕對立體化學(圖3)。將(S)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸苯甲酯水解為對應酸且自乙醇與((1R,4aS,10aR)-7-異丙基-1,4a-二甲基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-1-基)甲胺一起結晶。

【0609】

步驟36G. (S)-(4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)甲酮

向0°C 下之3-碘-1,4-二甲基-1H-吡啶(製備步驟1D) (394 mg, 1.77 mmol)於THF (3.23 mL)中之溶液中逐滴添加*i*-PrMgCl·LiCl (1.37 mL,

1.77 mmol, 1.3 M 溶液於 THF 中)。將所得黃色溶液在相同溫度下攪拌 2 h, 且接著升溫至環境溫度並攪拌 30 min。將混合物冷卻至 0°C, 且添加 (S)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸苯甲酯 (413 mg, 1.61 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 min, 且接著升溫至環境溫度並攪拌 >12 h。用飽和 NH₄Cl 水溶液淬滅反應混合物且用 DCM 萃取混合物。合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析 (0 至 100% EtOAc/DCM) 來純化殘餘物, 以得到 351 mg (89%) 呈油狀物之標題化合物。LCMS *m/z* 245.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.34-3.23 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。

【0610】

步驟 36H. (S,R)-((S)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲胺

向 (S)-((S)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲酮 (352 mg, 1.44 mmol) 於甲醇氨溶液 (1.23 g, 10.3 mL, 72.1 mmol, 7.0 M 於 MeOH 中) 中之溶液中添加乙醇鈦(IV) (1.97 g, 1.81 mL, 8.65 mmol)。密封所得懸浮液且在 60°C 下攪拌隔夜。將反應物冷卻至 0°C 且添加 NaBH₄ (224 mg, 5.91 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 min 且接著在環境溫度下攪拌 1 h。真空濃縮反應混合物。將 HCl (1.0 N 水溶液) 添加至殘餘物中直至混合物為酸性, 且接著用 Et₂O 萃取。用 NaOH (1.0 N 水溶液) 中和水層, 且接著用 DCM (× 2) 萃取。合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (2 mL) 中且添加 HCl (4 mL, 4.0 M 於 MeOH 中)。將溶液攪拌 10 min 且接著真空濃縮, 以得到呈單 HCl 鹽形式之

呈白色固體狀之標題化合物。將產物分離為兩種非對映異構體之混合物且未經進一步純化即直接使用。

【0611】

步驟36I. 4-((2-(((S)-((S)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

將DIEA (131 mg, 1.02 mmol)及(*S,R*)-((*S*)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲胺(292 mg, 1.19 mmol)添加至含4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1G) (330 mg, 1.08 mmol)之EtOH (1.9 mL)中。將混合物在室溫下攪拌18 h且接著真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0至10% MeOH/DCM)來純化殘餘物。所得非對映體混合物由對掌性SFC層析(對掌性Tech OD-H, 250 mm × 30 mm, 5 μm, 含有0.2% 7*N*氨/甲醇之25% 乙醇, 80 mL/min)分離。分離第一溶離峰得到299 mg (55%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 505.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (br s, 2 H), 9.23 (br s, 1H), 7.99 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 3.03 (br s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)。對掌性SFC (SFC方法 A) RT = 5.26 min, 100% ee。

【0612】

實例37至38

以與4-((2-(((S)-((S)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(1,4-二甲基-

1*H*-吡啶-3-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(實例36)類似之方式採用適當雜芳基鹵化物來製備表3中之標題化合物。

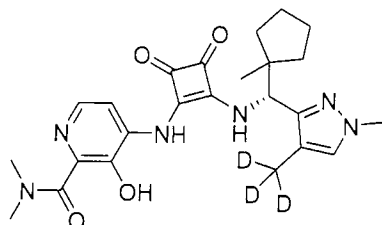
表3

實例	結構	化學名稱及分析資料
37		4-((2-(((<i>S</i>)-((<i>S</i>)-4,4-二氟-2-甲基四氫吡喃-2-基)(4-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，21.5 mg (15%)。LCMS <i>m/z</i> 519.3 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.10-3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.23 (br s, 3H), 3.16 (br s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。 ¹⁹ F NMR (376 MHz, CD ₃ OD) δ -104, -98.0。RT = 3.86 min。100% ee (SFC方法D)
38		4-((2-(((<i>S</i>)-((<i>S</i>)-4,4-二氟-2-甲基四氫吡喃-2-基)(2,5-二甲基噻唑-4-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基- <i>N,N</i> -二甲基吡啶醯胺。黃色固體，22.9 mg (9%)。LCMS <i>m/z</i> 522.3 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.02 (q, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.86 (dt, <i>J</i> = 18.6, 10.3 Hz, 1H), 3.23 (br s, 3H), 3.16 (br s, 3H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (ddd, <i>J</i> = 17.7, 14.4, 8.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H)。 ¹⁹ F NMR (376 MHz, CD ₃ OD) δ -104, -98。RT = 4.14 min，100.0% ee (SFC方法H)

【0613】

實例39

(*R*)-3-羥基-*N,N*-二甲基-4-((2-(((1-甲基-4-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)吡啶醯胺



【0614】

步驟39A. 4,4,5,5-四甲基-2-(甲基-*d*₃)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷

向具有冷凝器及加料漏斗之乾燥及經氮氣填充之燒瓶中添加Mg金屬(1.26 g, 51.7 mmol)及一片碘。用熱風槍將燒瓶底部加熱直至紫色氣體散佈於Mg表面上。添加Et₂O (5 mL)。攪拌溶液直至碘顏色消失。一旦溶液變成無色，緩慢添加碘甲烷-*d*₃ (5.0 g, 34.49 mmol)於Et₂O (45 mL)中之溶液。在添加完成之後，將反應物加熱以回流20 min。在-60°C下，將所形成之格林納試劑逐滴添加至2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(5.45 g, 5.65 mL, 34.5 mmol)於Et₂O (20 mL)中之溶液中。接著將反應物升溫至20°C且攪拌1 h。用飽和NH₄Cl淬滅反應混合物且將層分離。有機層經乾燥(Na₂SO₄)且過濾。濃縮濾過物以得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。

【0615】

步驟39B. *N*-甲氧基-*N*,1-二甲基環戊烷-1-甲醯胺

在0°C下，向1-甲基環戊烷-1-羧酸(60 g, 470 mmol)於DCM (1.5 L)中之溶液中添加HN(Me)(OMe)·HCl (50.2 g, 515 mmol)、TEA (194 g, 1.92 mol)及HATU (267 g, 702 mmol)。將混合物在25°C下攪拌15 h且接著濃縮。將殘餘物添加至飽和Na₂CO₃水溶液(1 L)中且用EtOAc (2 ×1 L)萃取。合併之有機萃取物經乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。濃縮濾過物且藉由蒸餾來純化殘餘物，以得到62.1 g (77%)呈無色油狀物之標題化合物。LCMS 193.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.73-1.54 (m, 6H), 1.26 (s, 3H)。

【0616】

步驟39C. (1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲酮

在氮氣氛圍下，將3-碘-1-甲基-1*H*-吡啶(2.19 g, 10.5 mmol)逐滴添

加至*iPrMgCl*·*LiCl* (10.8 mL, 14.0 mmol, 1.3 M THF溶液)且將THF (14 mL)冷卻至0°C。將混合物在室溫下攪拌1 h。接著逐滴添加*N*-甲氧基-*N*,1-二甲基環戊烷-1-甲醯胺(1.2 g, 7.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18 h, 且接著用飽和NH₄Cl水溶液淬滅。用EtOAc萃取反應混合物。有機萃取物經乾燥(Na₂SO₄)且過濾。濃縮濾過物且藉由矽膠管柱層析(10-50% EtOAc/庚烷)來純化殘餘物, 以得到992 mg (74%)標題化合物。LCMS 172.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.79-1.63 (m, 6H), 1.49 (s, 3H)。

【0617】

步驟39D. (4-碘-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲酮

將NIS (702 mg, 3.12 mmol)添加至(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲酮(400 mg, 2.08 mmol)於乙酸(4.2 mL)中之溶液中, 且在室溫下攪拌混合物18 h。濃縮反應混合物, 且藉由矽膠管柱層析(0-20% EtOAc/庚烷)來純化殘餘物, 以得到595 mg (90%)呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.47 (s, 3H)。

【0618】

步驟39E. (1-甲基-4-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲酮

用氬氣吹掃含有(4-碘-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲酮(532 mg, 1.67 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(甲基-*d*₃)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.7 g, 11.7 mmol)、二噁烷(8 mL)及K₃PO₄水溶液(3.55 g, 16.7 mmol, 8.36 mL, 2.0 M)之小瓶持續5 min。添加P(*t*Bu)₃ Pd-G2 (177

mg, 0.33 mmol), 且將混合物加熱至100°C持續4 h。用EtOAc分配反應混合物。有機層經乾燥(Na_2SO_4)且過濾。濃縮濾過物且藉由矽膠管柱層析(50% DCM/庚烷)來純化殘餘物, 以得到185 mg (53%)標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 1.78-1.61, (m, 6H), 1.49 (s, 3H)。

【0619】

步驟39F. (1-甲基-4-(甲基- d_3)-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲酮肟

在95°C下加熱含有NaOAc (129 mg, 1.58 mmol)、脛胺鹽酸鹽(219 mg, 3.15 mmol)、(1-甲基-4-(甲基- d_3)-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲酮(165 mg, 0.788 mmol)及EtOH (3.94 mL)之小瓶持續2 h, 且接著冷卻至室溫。移除溶劑且將殘餘物分配於DCM與飽和NaCl水溶液之間。分離各層且用DCM (2 \times 20 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。濃縮濾過物以得到212 mg呈固體狀之標題化合物。LCMS m/z 225.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。

【0620】

步驟39G. (1-甲基-4-(甲基- d_3)-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺

將HOAc (3 mL), 隨後Zn (311 mg, 4.76 mmol)添加至含有(1-甲基-4-(甲基- d_3)-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲酮肟(178 mg, 0.79 mmol)之燒瓶中。將混合物在60°C下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後, 反應混合物經由矽藻土過濾且用HOAc洗滌。濃縮濾過物且使其與甲苯共沸(3次)。殘餘物用DCM及 Et_2O 稀釋, 且用50% NaOH水溶液將pH調節至pH~14。分離各層且用DCM/ Et_2O (2:8)萃取水層兩次。合併之有機萃取物經乾燥

(Na₂SO₄)且濃縮。濃縮濾過物以得到145 mg (87%)標題化合物。LCMS m/z 194.2 [M-NH₂]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 1.81-1.14 (m, 8H), 1.05 (s, 3H)。

【0621】

步驟39H. (*R*)-3-羥基-*N,N*-二甲基-4-((2-(((1-甲基-4-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)吡啶醯胺

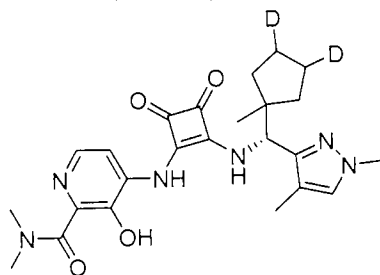
將EtOH (3.0 mL)、4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1H) (842 mg, 0.7 mmol)及DIEA (267 mg, 0.36 mL, 2.07 mmol)添加至含有(1-甲基-4-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲胺(145 mg, 0.69 mmol)之燒瓶中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物且濃縮濾過物。藉由矽膠管柱層析(6% MeOH/DCM)來純化殘餘物，以得到外消旋產物。藉由對掌性SFC層析(Chiralcel OD, 250 mm × 30 mm, 5 μm, 80 mL/min, 含有0.2% 7 N氨/MeOH之25% MeOH)來離析外消旋體。分離第一溶離對映異構體得到70 mg標題化合物。LCMS m/z 470.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 5.35 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22-3.07 (m, 6H), 1.72-1.60 (m, 6H), 1.39-1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H)。分離第二溶離對映異構體以得到70 mg對應(*S*)-對映異構體。

【0622】

實例40

4-((2-(((1*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基-3,4-*d*₂)甲基)

胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺



【0623】

步驟40A. 環戊-3-烯-1-羧酸

向25°C 下之1-甲基環戊-3-烯-1-甲酸甲酯(50 g, 396 mmol)於THF:H₂O (500 mL:125 mL)中之溶液中添加LiOH (19 g, 793 mmol)。在15 h之後，用EtOAc萃取反應混合物。接著用1 N HCl將水層酸化至pH = 3且用EtOAc (3 × 1L)萃取。將合併之有機萃取物合併，乾燥(Na₂SO₄)且過濾。濃縮濾過物以得到40 g (90%)呈黃色油狀物之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (s, 2H), 3.29-3.03 (m, 1H), 2.82-2.53 (m, 4H)。

【0624】

步驟40B. 1-甲基環戊烷-3-烯-1-羧酸

向LDA (2 M於THF/庚烷/乙苯中, 446 mL)於THF (800 mL)中之溶液中逐滴添加環戊-3-烯-1-羧酸 (40 g, 357 mmol)於THF (200 mL)中之溶液，維持-30°C之溫度。將混合物升溫至25°C且攪拌15 h。接著將混合物冷卻至-30°C且添加碘甲烷(50.6 g, 22.2 mL, 357 mmol)。在2 h之後，在25°C下，用3 M HCl淬滅混合物且用EtOAc (3 × 1L)萃取。合併之有機萃取物經乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。在減壓下濃縮濾過物，且藉由矽膠管柱層析(EtOAc)來純化殘餘物，以得到45 g (100%)呈油狀物之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.64 (s, 2H), 2.98 (d, J = 14.7 Hz,

2H), 2.28 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 1.36 (s, 3H)。

【0625】

步驟40C. *N*-甲氧基-*N*,1-二甲基環戊烷-3-烯-1-甲醯胺

向0°C下之1-甲基環戊烷-3-烯-1-羧酸(45 g, 357 mmol)於DCM (1 L)中之溶液中添加HN(Me)(OMe)·HCl (38.3 g, 392 mmol)、TEA (148 g, 1.46 mol)及HATU (203 g, 535 mmol)。在室溫下攪拌24 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物用EtOAc (1 L)稀釋且用飽和Na₂CO₃水溶液洗滌。用EtOAc (1 L)進一步萃取水層。合併之有機萃取物經乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。在減壓下濃縮濾過物，且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc, 20:1 to 5:1)來純化殘餘物，以得到23.4 g (39%)呈淡黃色油狀物之標題化合物。LC/MS m/z 170.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 1.27 (s, 3H)。

【0626】

步驟40D. (1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊烷-3-烯-1-基)甲酮

用氮氣回填具有攪拌棒且裝配有隔墊之125 mL圓底燒瓶三次，其後添加THF (7.0 mL)，隨後添加3-碘-1,4-二甲基-1*H*-吡啶(製備步驟1D) (917 mg, 4.13 mmol)。向此溶液中逐滴添加1.3 M *i*PrMgCl·LiCl於THF (5.45 mL)中之溶液，且將混合物在室溫下攪拌1 h。逐滴添加含*N*-甲氧基-*N*,1-二甲基環戊烷-3-烯-1-甲醯胺(600 mg, 3.55 mmol)之THF (5 mL)。在攪拌2 h之後，反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)淬滅且用DCM (3 × 25mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。在減壓下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷, 0-100%)來純化殘餘物，以得到

500 mg (69%)呈無色油狀物之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 1H), 5.70-5.64 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

【0627】

步驟40E. *N*-((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊烷-3-烯-1-基)甲基)甲醯胺

將甲醯胺(10.5 mL)及甲酸(6 mL)添加至含有(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊烷-3-烯-1-基)甲酮(1.1 g, 5.4 mmol)之燒瓶中。將混合物在135°C下加熱20 h且接著冷卻至室溫。添加水(60 mL)且用MTBE (3 × 50 mL)萃取混合物。合併之有機萃取物經乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。濃縮濾過物以得到標題化合物，其未經純化即用於下一步驟中。LC/MS *m/z* = 234.0 [M+H]⁺。

【0628】

步驟40F. (1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊烷-3-烯-1-基)甲胺

將1 N HCl水溶液(24 mL)添加至含有*N*-((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊烷-3-烯-1-基)甲基)甲醯胺(1.26 g, 5.4 mmol)之燒瓶中。將混合物在100°C下加熱2 h且接著冷卻至室溫。用固體NaOH將溶液之pH調節至pH約11。用MTBE (3 × 30 mL)萃取混合物。合併之有機萃取物經乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。濃縮濾過物以得到1.1 g (100%)標題化合物。LCMS *m/z* 189.1 [M-NH₂]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (s, 1H), 5.66-5.58 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.67-2.51 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.10 (s, 3H)。

【0629】

步驟40G. 4-((2-(((*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊烷-3-烯-1-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

在40°C下將4-((2-乙氧基-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(製備步驟1H) (300 mg, 0.983 mmol)、(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊烷-3-烯-1-基)甲胺(242 mg, 1.18 mmol)、乙醇(9.83 mL)及二異丙基乙胺(2.65 mL, 14.7 mmol)之混合物攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(0-20% MeOH/DCM)來純化殘餘物，以得到450 mg外消旋產物。藉由對掌性SFC (對掌性Tech OD-H, 250 mm × 21.2, 5 μm, 含有0.2% 7 N氨/MeOH之22.5%甲醇, 80 mL/min)來離析對映異構體。分離第一溶離對映異構體得到80 mg標題化合物。LCMS m/z 465.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.84 (br. s., 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.11 (br. s., 1H), 5.63 (br. s., 2H), 5.50 (br. s., 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (br. s., 3H), 3.19 (br. s., 3H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 5H), 1.21 (s, 3H)。分離第二溶離對映異構體以得到100 mg對應(S)-對映異構體。

【0630】

步驟40H. 4-((2-(((1*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基-3,4-*d*₂)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

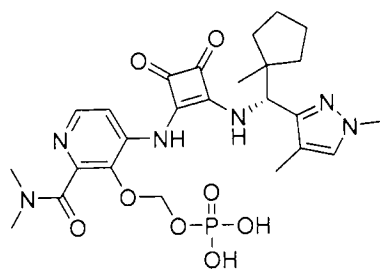
向具有攪拌棒之巴爾反應器(Parr reactor)中添加4-((2-(((*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊烷-3-烯-1-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(20 mg, 0.043 mmol)、

10% Pd/C (6.05 mg)及MeOH (10 mL)。用氫氣使反應器脫氣且接著向其中裝入D₂氣體至10 psi。將反應混合物攪拌16小時，且接著經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾過物，且藉由矽膠管柱層析(0-20% MeOH/DCM)來純化殘餘物，以得到16 mg (80%)呈黃色固體狀之標題化合物。LCMS m/z 469.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ 11.75 (br. s., 1H), 9.96 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 8.05-7.89 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 5.35 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (br. s., 3H), 3.07 (br. s., 3H), 2.00 (s, 3H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.10 (s, 3H)。

【0631】

實例41

(R)-((4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-2-(二甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)甲基磷酸二氫鹽



【0632】

步驟41A. 磷酸(R)-二第三丁基(((4-((2-(((1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-2-(二甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)甲酯)

將K₂CO₃ (89mg, 0.643 mmol)、TBAI (119 mg, 0.322 mmol)及磷酸二第三丁酯(氯甲酯) (0.65 mL, 0.75 mmol)添加至(R)-4-((2-(((1,4-二

甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(實例1) (250 mg, 0.536 mmol)於DMF中之室溫溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2天且接著添加甲苯:H₂O (4 mL:2 mL)。分離各層，且用鹽水、H₃PO₄ (1 M溶液)及10% Na₂CO₃洗滌有機層。濃縮有機層。將殘餘物溶解於甲苯:MTBE (1 mL:20 mL)中且置放於冷凍機中。收集固體沈澱物且濃縮濾過物。將庚烷添加至濾過物以實現固體沈澱，該固體經過濾，收集及高真空乾燥，以得到140 mg (38%)標題化合物。LCMS 689.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.43-8.08 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.82-1.53 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.41-1.18 (m, 2H), 1.09 (s, 3H)。

【0633】

步驟41B. (*R*)-((4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-2-(二甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)甲基磷酸二氫鹽

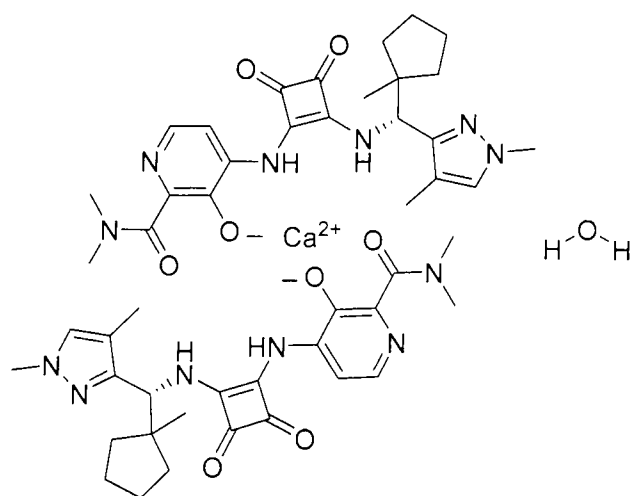
向磷酸(*R*)-二第三丁基(((4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-2-(二甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)甲酯) (80 mg, 0.12 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加含4 N HCl之二噁烷(3 mL)。在攪拌45 h之後，移除溶劑以得到73 mg (100%)呈HCl鹽形式之標題化合物。LCMS 577.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.75-5.63 (m, 1H), 5.52-5.40 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.22 (s,

3H), 3.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 6H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.22 (s, 3H)。

【0634】

實例42

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物



方法A.將氫氧化鈣(7.94mg, 0.107 mmol)添加至具有攪拌棒的含有(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(實例1) (100 mg, 0.214 mmol)及MeOH (0.75 mL)之7 mL小瓶中。將混合物在55°C下加熱2 h且接著冷卻至室溫並攪拌72 h。過濾所得懸浮液以得到呈黃色晶體狀之標題化合物，其PXRD圖案與圖12中所描述之圖案一致。當未獲得所期望之PXRD圖案時，將所得鹽溶解於MeOH (1 g材料/10 mL MeOH)中且製成漿液直至觀測到與圖12中所描述之圖案一致的PXRD圖案。

【0635】

方法B.將(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲

基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺(實例1) (6.0 g, 12.86 mmol)、MeOH (45 mL)及水(3.6 mL)，隨後氫氧化鈣(476 mg, 6.43 mmol)添加至具有攪拌棒之250 mL圓底燒瓶中。將懸浮液在45°C下攪拌4 h且接著在室溫下攪拌4天。過濾懸浮液。接著將固體添加至具有攪拌棒之125 mL圓底燒瓶中且使其懸浮於MeOH (50 mL)中。使混合物接種有PXRD圖案與圖12中所描述之圖案一致的約1 mg標題化合物。將混合物在室溫下攪拌20 h且接著經過濾以得到4.21 g呈淺黃色固體狀之標題化合物，其經判定具有圖12中之PXRD圖案。LCMS m/z 467.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (br. d., $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.37 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.19-1.18 (m, 1H), 1.09 (s, 3H)。

【0636】

晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之單晶X射線分析

藉由自乙醇再結晶來製備適用於X射線分析之晶體。

【0637】 在室溫下在Bruker D8 Venture繞射儀上執行資料收集。資料收集由 ω 及 ϕ 掃描組成。藉由在四方晶系(Tetragonal class)空間群P4 (3)中使用SHELX軟體程式組內部定相來解析結構。隨後藉由全矩陣最小平方法來精修結構。使用各向異性置換參數發現且精修所有非氫原子。位於氮及氧上之氫原子發現於傅里葉差異圖(Fourier difference map)，且以制約距離將其精修。剩餘氫原子置放於所計算位置中，且允許其騎乘於其載

體原子上。最終精修包括用於所有氫原子之各向同性置換參數。

【0638】 使用PLATON (Spek 2010)執行使用可能方法(Hooft 2008)之絕對結構之分析。假定所提供樣品為對映純，則結果指示已正確指定絕對結構。最終R指數為4.3%。最終差值傅立葉顯示無電子密度之缺失或錯位。

【0639】 圖1為晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之所獲得X射線結構(ORTEP繪圖)。晶體結構資料概述於表4中。

表4. 晶體資料及結構精修。

實驗式	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₅
式量	484.55
溫度	296(2) K
波長	1.54178 Å
晶系	四方晶系
空間群	P4 ₃
單位晶胞尺寸	$a = 10.6580(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ 。 $b = 10.6580(2) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ 。 $c = 22.9487(6) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$ 。
體積	2606.81(12) Å ³
Z	4
密度(計算值)	1.235 Mg/m ³
吸收係數	0.727 mm ⁻¹

F(000)	1032
晶體大小	0.140 × 0.080 × 0.040 mm ³
資料採集之 θ 範圍	5.871至70.212°。
指數範圍	-12 ≤ h ≤ 12 , -12 ≤ k ≤ 12 , -28 ≤ l ≤ 25
所收集之反射	72157
獨立反射	4856 [R(int) = 0.0500]
至 θ 之完整性= 67.679°	99.3 %
吸收校正	憑經驗
精修方法	F ² 之全矩陣最小平方
資料/限制/參數	4856 / 6 / 336
F2上之擬合優度	1.200
最終R指數[I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0426 , wR2 = 0.1240
R指數(所有資料)	R1 = 0.0445 , wR2 = 0.1259
消光係數	n/a
最大繞射峰及孔	0.254及-0.280 e.Å ⁻³

【0640】

晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之單晶X射線分析

經由歷經48小時緩慢蒸發而自庚烷、乙酸乙酯、丙酮及DCM之混合物生長適用於X射線分析之晶體。

【0641】 在室溫下在Bruker D8 Venture繞射儀上執行資料收集。資

料收集由 ω 及 ϕ 掃描組成。藉由在四方晶系空間群P43中使用SHELX軟體程式組內部定相來解析結構。隨後藉由全矩陣最小平方法來精修結構。使用各向異性置換參數發現且精修所有非氫原子。在精修期間自差異圖發現水，模型化為0.33佔有率。結合於水之氫原子不包括於精修中。位於氮及氧上之氫原子發現於傅里葉差異圖，且以制約距離將其精修。剩餘氫原子置放於所計算位置中，且允許其騎乘於其載體原子上。最終精修包括用於所有氫原子之各向同性置換參數。

【0642】 使用PLATON (Spek 2010)執行使用可能方法(Hooft 2008)之絕對結構之分析。假定所提供樣品為對映純，則結果指示已正確指定絕對結構。最終R指數為6.4%。最終差值傅立葉顯示無電子密度之缺失或錯位。

【0643】 圖2為晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之所獲得X射線結構(ORTEP繪圖)。晶體結構資料概述於表5中。

表5.晶體資料及結構精修。

實驗式	C ₂₃ H _{26.67} Cl N ₆ O
式量	438.62
溫度	296(2) K
波長	1.54178 Å
晶系	四方晶系
空間群	P43
單位晶胞尺寸	$a = 10.5851(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ 。

	$b = 10.5851(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 22.9584(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
體積	2572.36(11) \AA^3	
Z	4	
密度(計算值)	1.133 Mg/m^3	
吸收係數	1.503 mm^{-1}	
F(000)	927	
晶體大小	0.140 × 0.040 × 0.020 mm^3	
資料採集之 θ 範圍	4.600至 65.219°	
指數範圍	-12 ≤ h ≤ 12 , -12 ≤ k ≤ 10 , -24 ≤ l ≤ 27	
所收集之反射	20312	
單獨反射	4250 [R(int) = 0.0845]	
至 θ 之完整性= 65.219°	99.2 %	
吸收校正	無	
精修方法	F ² 之全矩陣最小平方	
資料/限制/參數	4250 / 214 / 329	
F2上之擬合優度	1.045	
最終R指數[I>2 σ (I)]	R1 = 0.0637 , wR2 = 0.1550	
R指數(所有資料)	R1 = 0.0872 , wR2 = 0.1686	
消光係數	n/a	
最大繞射峰及孔	0.238及-0.261 e.\AA^{-3}	

【0644】

晶狀(*S*)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸((1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-異丙基-1,4*a*-二甲基-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-八氫菲-1-基)甲胺鹽(實例36F)之單晶X射線分析

藉由自乙醇再結晶來製備適用於X射線分析之晶體。

【0645】 在室溫下在Bruker D8 Venture繞射儀上執行資料收集。資料收集由 ω 及 ϕ 掃描組成。藉由在單斜晶系空間群P21中使用SHELX軟體程式組內部定相來解析結構。隨後藉由全矩陣最小平方法來精修結構。使用各向異性置換參數發現且精修所有非氫原子。位於氮上之氫原子發現於傅里葉差異圖，且以制約距離將其精修。剩餘氫原子置放於所計算位置中，且允許其騎乘於其載體原子上。最終精修包括用於所有氫原子之各向同性置換參數。

【0646】 立體化學係基於來自鹼基之中心C4(-*R*)、C7(-*R*)及C8(-*S*)之已知對掌性組態。最終R指數為7.6%。最終差值傅立葉顯示無電子密度之缺失或錯位。

【0647】 圖3為晶狀(*S*)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-羧酸((1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-異丙基-1,4*a*-二甲基-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-八氫菲-1-基)甲胺鹽之所獲得X射線結構(ORTEP繪圖)。晶體結構資料概述於表6中。

表6.晶體資料及結構精修。

實驗式	C ₅₂ H ₇₈ F ₄ N ₂ O ₆
式量	903.16
溫度	296(2) K
波長	1.54178 Å
晶系	單斜晶系

空間群	P21
單位晶胞尺寸	$a = 10.8650(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ 。 $b = 6.0384(4) \text{ \AA}$ $\beta = 91.899(5)^\circ$ 。 $c = 37.758(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$ 。
體積	$2475.8(3) \text{ \AA}^3$
Z	2
密度(計算值)	1.211 Mg/m^3
吸收係數	0.718 mm^{-1}
F(000)	976
晶體大小	$0.280 \times 0.060 \times 0.020 \text{ mm}^3$
資料採集之 θ 範圍	3.513 至 70.682° 。
指數範圍	$-11 \leq h \leq 13$, $-6 \leq k \leq 6$, $-46 \leq l \leq 39$
所收集之反射	22232
單獨反射	7301 [R(int) = 0.0683]
至 θ 之完整性= 67.679°	88.6 %
吸收校正	憑經驗
精修方法	F^2 之全矩陣最小平方
資料/限制/參數	7301 / 7 / 607
F2上之擬合優度	1.038
最終R指數[I>2 σ (I)]	R1 = 0.0762 , wR2 = 0.1915
R指數(所有資料)	R1 = 0.1089 , wR2 = 0.2102
絕對結構參數	0.04(15)

消光係數	0.0032(8)
最大繞射峰及孔	0.253及-0.209 e.Å ⁻³

【0648】

晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之粉末X射線繞射分析

使用配備有Cu輻射源之Bruker AXS D8 Advance繞射儀來進行粉末X射線繞射分析。藉由具有機動狹縫之LYNXEYE_EX偵測器偵測繞射輻射。一級及二級偵測器皆裝配有2.5索勒(soller)狹縫。將X射線管道電壓及安培數分別設定為40 kV及40 mA。使用1.0秒/步之掃描速度在 θ - θ 測角器中在Cu K- α 波長在鎖定耦接掃描中自3.0至40.0° 2 θ 收集資料，其中增量為0.01°。藉由置放於矽低背景樣品固持器(Bruker零件編號：C79298A3244B261)中來製備樣品。使用Bruker DIFFRAC Plus軟體收集且分析資料，且藉由EVA Diffrac Plus軟體(v4.2.1.10)執行分析。通常，使用1之臨限值及0.3之寬度值來進行初步峰歸屬。為確保有效性，手動進行調節；視覺上檢查自動歸屬之輸出且將峰位置調節至峰最大值。通常選擇相對強度 $\geq 3\%$ 之峰。不選擇未解析出或與雜訊一致之峰。USP中所陳述的與來自PXRD之結晶材料之峰位置相關聯的典型誤差為至多 $\pm 0.2^\circ$ 2- θ (USP-941)。

【0649】 圖4為晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之所獲得粉末x射線繞射圖案，且表7根據2- θ 值列舉繞射峰。

表7

角度2- θ ($^{\circ}$)	相對強度 (%)
8.3	7.8
8.4	9.4
9.3	6.8
11.4	19.9
12.4	31.2
15.5	23.3
16.7	12.9
17.1	6.5
17.6	25.4
18.4	46.7
18.7	82.4
19.1	78.3
19.5	5.2
20.2	100.0
21.1	7.3
22.0	10.2
22.8	6.5
23.7	16.9
24.0	7.4
24.3	32.4
24.9	13.2
26.4	21.9
26.8	20.2
27.0	17.4
27.6	7.5
28.5	9.4
28.8	7.7
29.0	3.2
29.7	13.2
30.0	10.5
30.3	10.8
30.5	26.8
30.8	6.0
31.3	4.8
32.5	10.5
33.0	5.0
33.2	3.9
33.7	4.7
34.2	5.6
34.5	6.0
34.8	7.5
34.9	8.4
35.6	13.1
36.2	8.7
36.6	7.0

角度2- θ ($^{\circ}$)	相對強度 (%)
37.2	3.5
38.0	11.9
38.3	7.0
38.6	9.9

【0650】

晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之差示掃描熱量測定分析

用裝配有經冷藏冷卻配件之Discovery DSC (TA instruments)執行差示掃描熱量測定(DSC)量測。在標準/Tzero鋁盤中執行所有實驗。使用鈦判定電池常數且使用鈦及錫作為標準進行溫度校正。在持續的乾燥氮氣吹掃(50 mL/min)下完成所有量測。將約1-5 mg固體樣品稱量至Tzero鋁盤中，經非氣密地密封且以10°C/min加熱速率自25°C加熱至250°C。使用市售之軟體(TA Universal Analysis 2000/Trios軟體，TA Instruments)分析實驗資料。

【0651】圖5為晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之所獲得差示掃描熱量測定分析。

【0652】

晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之熱解重量分析

使用Discovery TGA (TA instruments)熱重量分析儀進行熱解重量分析。將約10 mg樣品稱量至鋁盤中，且在氮氣吹掃下以10°C/分鐘加熱速率

自環境溫度加熱至至少250°C (對於樣品腔室及天平兩者，10 mL/min)。

【0653】 圖6為晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之所獲得熱解重量分析。

【0654】

晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之粉末X射線繞射分析

如上文所描述進行粉末X射線繞射分析。圖7為晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之所獲得粉末x射線繞射圖案，且表8根據2-θ值列舉繞射峰。

表8

角度2-θ (°)	相對強度 (%)
8.4	71.2
9.3	24.1
11.5	52.0
12.5	36.7
15.5	7.9
16.8	11.1
17.6	13.6
18.5	39.8
18.8	100.0
19.2	65.3
20.4	68.8
21.1	5.3
22.2	7.4
23.9	9.7
24.2	6.8
24.5	16.8
25.1	16.0
26.6	13.5
26.7	17.8
27.0	14.0

角度2- θ ($^{\circ}$)	相對強度 (%)
27.9	4.9
29.8	3.3
30.6	3.2
30.8	12.4
31.0	3.0
32.8	7.7
35.1	3.1
36.0	3.1
36.4	3.3

【0655】

晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之差示掃描熱量測定分析

如上文所描述執行DSC量測。

【0656】 圖8為晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之所獲得差示掃描熱量測定分析。

【0657】

晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之熱解重量分析

如上文所描述執行熱解重量分析。

【0658】 圖9為晶狀(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之所獲得熱解重量分析。

【0659】

晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之熱解重量分析

基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶甲醯胺0.5鈣鹽單水合物之單晶X射線分析

將固體氫氧化鈣(0.978 mg, 0.0132 mmol, 0.50 eq)添加至具有攪拌棒之HPLC小瓶中。將(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶甲醯胺(實例1) (0.504 mL, 0.0265 mmol, 1.00 eq, 25.4 mg/mL)於甲醇中之溶液吸入小瓶中。將混合物在60°C下攪拌3 h。在此時間期間，形成黃色固體。斷開攪拌，且以-0.1°C/min之速率將混合物緩慢冷卻至21°C。冷卻至21°C後，仍存在黃色固體(粉末)。使固體在室溫下靜置於母液中數週，直至形成適合晶體。

【0660】 在室溫下用Bruker APEX繞射儀執行資料收集。資料收集由 ω 及 ϕ 掃描組成。藉由在空間群P21212中使用SHELX軟體程式組內部定相來解析結構。隨後藉由全矩陣最小平方法來精修結構。使用各向異性置換參數發現且精修所有非氫原子。位於氮及氧上之氫原子發現於傅里葉差異圖，且以制約距離將其精修。剩餘氫原子置放於所計算位置中，且允許其騎乘於其載體原子上。最終精修包括騎乘用於所有氫原子之各向同性置換參數。

【0661】 使用PLATON (Spek 2010)執行使用可能方法(Hooft 2008)之絕對結構之分析。假定所提供樣品為對映純，則結果指示已正確指定絕對結構。最終R指數為6.92%。最終差值傅立葉顯示無電子密度之缺失或錯位。

【0662】 圖10為晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基

吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物之所獲得X射線結構(ORTEP繪圖)。圖11為對應單位晶胞之X射線結構(ORTEP繪圖)。晶體結構資料概述於表9中。

表9.晶體資料及結構精修。

實驗式	C ₄₈ H ₆₂ Ca N ₁₂ O ₁₀
式量	1007.17
溫度	296(2) K
波長	1.54178 Å
晶系	斜方晶系
空間群	P21212
單位晶胞尺寸	a = 13.2412(15) Å α = 90° b = 22.094(3) Å β = 90° c = 8.7809(9) Å γ = 90°
體積	2568.8(5) Å ³
Z	2
密度(計算值)	1.302 Mg/m ³
吸收係數	1.617 mm ⁻¹
F(000)	1068
晶體大小	0.205 × 0.127 × 0.046 mm ³
資料採集之θ範圍	3.892至51.384°
指數範圍	-9 ≤ h ≤ 13, -21 ≤ k ≤ 22, -8 ≤ l ≤ 8
所收集之反射	10761
獨立反射	2654 [R(int) = 0.0553]
至θ之完整性= 51.384°	95.3 %

吸收校正	多掃描
最大及最小透射率	0.7533 及 0.5516
精修方法	F2之全矩陣最小平方
資料/限制/參數	2654 / 299 / 338
F2上之擬合優度	1.218
最終R指數[I>2 σ (I)]	R1 = 0.0697 , wR2 = 0.1588
R指數(所有資料)	R1 = 0.0828 , wR2 = 0.1644
絕對結構參數	0.183(12)
最大繞射峰及孔	0.330 及 -0.254 e.Å ⁻³

【0663】

晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物之粉末X射線繞射分析。

使用配備有Cu輻射源之Bruker AXS D4 Endeavor繞射儀來進行粉末X射線繞射分析。將發散狹縫設定在0.6 mm下，同時二級光學器件使用可變狹縫。藉由PSD-Lynx Eye偵測器偵測繞射輻射。將X射線管電壓及電流分別設定為40 kV及40 mA。使用0.01°之步長及1.0秒之每步時間在 θ -2 θ 測角計中在Cu ($k\text{-}\alpha$ 平均值)下自3.0至40.0° 2- θ 收集資料。藉由將其放入矽低含量背景樣品固持器中且在收集期間旋轉來製備樣品。使用Bruker DIFFRAC Plus XRD Commander (2.6.1版)收集資料，且藉由EVA diffract plus軟體(3.1版)進行分析。在峰搜索之前不處理PXRD資料檔案。使用EVA軟體中之峰搜索演算法，使用經臨限值為1選擇之峰來進行初步峰歸屬。為確保有效性，手動進行調節。視覺上檢查自動歸屬之輸出且將峰位置調節

至峰最大值。通常選擇相對強度 $\geq 3\%$ 之峰。不選擇未解析出或與雜訊一致之峰。USP中所陳述的與來自PXRD之結晶材料之峰位置相關聯的典型誤差為至多 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ (USP-941)。

【0664】圖12為晶狀(R)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺0.5鈣鹽單水合物之所獲得粉末x射線繞射圖案，且表10根據 $2-\theta$ 值列舉繞射峰。

表10

角度 $2-\theta$ ($^\circ$)	相對強度 (%)
7.7	43.0
7.8	100.0
10.3	35.3
10.7	22.2
11.9	18.6
12.6	8.6
13.2	11.0
13.6	26.0
14.4	11.8
15.5	24.2
16.6	25.3
17.0	52.5
18.4	15.1
20.0	11.2
20.5	25.7
20.8	43.1
21.0	47.9
21.5	3.8
22.3	43.4
22.6	9.3
23.3	15.9
24.0	61.2
24.5	10.2
24.9	21.7
25.6	34.4
26.1	24.6
27.0	10.4
27.6	13.3
28.4	15.5
28.9	13.5
29.3	14.6

第 211 頁(發明說明書)

角度2- θ ($^{\circ}$)	相對強度 (%)
29.6	6.5
30.2	8.1
31.3	22.6
31.4	22.2
32.2	5.5
32.9	12.0
34.3	14.3
35.0	13.8
35.5	5.6
35.9	3.6
36.3	7.2
37.6	5.1
38.9	2.7
39.6	5.7

【0665】

生物資料

CCR6+ T細胞趨化性分析。

使用EasySep™人類Th17細胞增濃套組(StemCell Technologies, 18162)將人類CD4+CCR6+CXCR3-T細胞自健康供體之leukopak分離。為獲得大量細胞，在細胞與珠粒比率為1:1.5之生長培養基(具有10%血清、4 ng/mL IL-2之RPMI1640培養基)中以 1×10^6 個細胞/毫升之密度用戴諾珠粒(Dynabeads)人類T活化子(目錄號11132D, Gibco)活化CCR6+ T細胞。活化後第4天，自培養物移除戴諾珠粒。藉由在需要時加料新鮮生長培養基使經活化T細胞維持 $1-2 \times 10^6$ 個細胞/毫升持續15天。

【0666】在T細胞活化後第12至15天根據製造商之協議使用96孔ChemoTx®可處理趨化性系統(Neuroprobe 101-5)來進行CCR6+ T細胞趨化性分析。在用分析緩衝液(含有20 mM HEPES及0.25% BSA之 $1 \times$ HBSS)洗滌一次之後，在引發趨化性之前在室溫下將細胞與測試化合物一起培育30 min。對於IC₅₀測定，趨化性腔室之頂部及底部含有相同濃度化合物。DMSO在所有孔中以0.1% (v/v)保持恆定。底部腔室中之CCL20

(Peptotech 300-29A)之最終濃度為0.5 nM。將完全組裝之趨化性培養盤在37°C、5% CO₂下置放於細胞培養物培育箱中1 h。在培育之後，移除頂部濾紙，接著在-80°C下快速冷凍底部腔室1 h。將底部腔室中之遷移細胞用CyQUANT染料(Life Technologies, C7026)染色，以用於測定細胞數量。

【0667】藉由劑量反應曲線之非線性回歸分析來測定本發明化合物之IC₅₀值(表11)。

表11

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
1	5.8	21	102
2	186	22	7.4
3	2.3	23	16.5
4	6.3	24	3.1
5	922	25	1.2
6	11.6	26	3.3
7	29.8	27	13.2
8	3.0	28	36.7
9	59.7	29	12.0
10	8.7	30	96.1
11	1.9	31	45.4
12	1.7	32	2.7
13	5.4	33	4.4
14	12.5	34	24.0
15	10.6	35	30.0
16	41.7	36	32.3
17	5.9	37	5.2
18	3.3	38	12.6
19	70.6	39	6.5
20	271	40	ND*

*無資料

【0668】

人類嗜中性白血球趨化性分析。

根據製造商之說明書，使用EasySep™直接人類嗜中性白血球分離套組(StemCell Technologies, #19666)，藉由免疫磁性陰性選擇自新鮮抽

取之人類全血純化人類嗜中性白血球。

【0669】 用Corning FluoroBlok 96孔細胞插入系統(Corning #351164)執行人類嗜中性白血球趨化性分析。將經純化嗜中性白血球再懸浮於趨化性緩衝液(含有25 mM HEPES (pH 7.4)及0.25% BSA之1× HBSS)中達 2×10^6 個細胞/毫升之工作濃度，且在37°C下與鈣黃綠素-AM一起培育30 min，以用於細胞染色。在30 min之後，將經標記嗜中性白血球在趨化性緩衝液中洗滌兩次，如前所述再懸浮且立即使用。對於分析，測試化合物以劑量-反應型式測試，以測定IC₅₀。將經標記嗜中性白血球(50 μL)與經稀釋測試化合物(50 μL)在96孔培養盤(Greiner)中一起預培育30 min。接著，在趨化性腔室之底部中將100 μL經稀釋化合物與100 μL GROα (Peptotech #300-11, 2 nM)混合。接著將含有FluoroBlok多孔膜之趨化性系統之頂部部分(插入物)組裝在一起。將50 μL預培養之嗜中性白血球添加至FluoroBlok插入物(頂部部分)，且藉由嗜中性白血球遷移穿過隔膜朝向特定CXCR2配位體(GROα)之能力來量測趨化性。Envision多標記讀取器(Perkin Elmer)及/或Typhoon螢光成像劑(GE)用於評估藉由穿過多孔膜之經標記嗜中性白血球產生的在485/535 nm下之螢光信號(鈣黃綠素-AM螢光團)之變化。

【0670】 藉由劑量反應曲線之非線性回歸分析來測定本發明化合物之IC₅₀值(表12)。納瓦瑞辛(Navarixin) ((*R*)-2-羥基-*N,N*-二甲基-3-((2-((1-(5-甲基咪喃-2-基)丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)苯甲醯胺)在分析中用作參考對照(IC₅₀ = 16.8, n = 52)。

表12

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
1	524	21	293
2	7,310	22	141

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
3	1,530	23	248
4	886	24	1,010
5	ND*	25	355
6	586	26	142
7	2,160	27	52.6
8	103	28	2,190
9	2,750	29	4,410
10	175	30	4,030
11	210	31	2,750
12	107	32	332
13	328	33	69.9
14	272	34	2,510
15	735	35	255
16	4,350	36	7,130
17	3,160	37	3,630
18	1,010	38	3,460
19	197	39	502
20	167	40	ND*

*無資料

【0671】

IL-23誘導之牛皮癬樣皮膚炎症之小鼠活體內模型。

在牛皮癬樣皮膚炎症之小鼠活體內模型中評估本發明之CCR6拮抗劑之功效。經由皮內注射將重組型小鼠IL-23投與至雌性8-10週大C57BL/6小鼠之左耳中。此引起牛皮癬樣疾病症狀增加，包括左耳朵之皮膚之增厚及紅斑。給與IL-23之小鼠自第0天至第11天用每日(QD)口服劑量之CCR6拮抗劑或每日兩次(BID)劑量之CCR6拮抗劑進行治療。另外，用抗IL-17 Ab治療一組小鼠作為陽性功效對照。用於研究之代表性給藥組由以下組成：

一組每日兩次(BID)經口給藥媒劑，陰性對照組，

一組藉由腹膜內注射每週兩次給藥抗IL-17 Ab (5 mg/kg)，陽性對照組，

一組以3-100 mg/kg一日一次(QD)或一日兩次(BID)經口給藥化合物

A，

未經治療，未經治療對照組。

【0672】 除含有五隻小鼠之未經治療對照組之外，每個治療組征選十隻小鼠。將研究第0天指定為第一個治療日，且藉由工程師之測微計(Mitutoyo, Aurora, IL, USA)每日採集耳部厚度。將各小鼠之耳部腫脹量測值與基線進行比較且以微米表述。

【0673】 相比於嗜中性白血球趨化性，本發明化合物選擇性地抑制T細胞趨化性(參見表13)。此選擇性使得本發明化合物作為用於治療具有降低的嗜中性白血球減少症之風險的人類之發炎、免疫、自體免疫、神經變性及神經發炎性疾病、病況或病症的可行治療劑。

表13

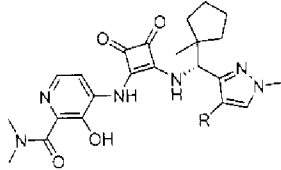
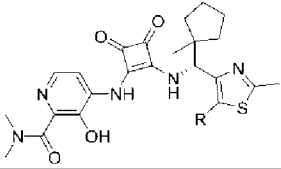
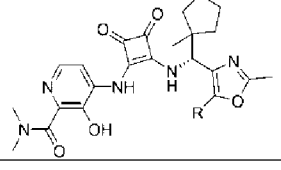
實例	T細胞趨化性選擇性	實例	T細胞趨化性選擇性
1	90	21	3
2	39	22	19
3	665	23	15
4	140	24	325
5	ND*	25	296
6	51	26	43
7	72	27	4
8	34	28	60
9	46	29	367
10	20	30	42
11	110	31	60
12	63	32	123
13	60	33	16
14	22	34	104
15	69	35	8
16	104	36	220
17	535	37	698
18	306	38	274
19	3	39	77
20	NS**	40	ND*

*無資料

**相較於嗜中性白血球趨化性，無T細胞趨化性之選擇性

【0674】申請人意外地發現，藉由在雜芳基「A環」之連接點之 α 位處用甲基置換氫來增強T細胞趨化性抑制對比嗜中性白血球趨化性抑制(參見表14)。

表14

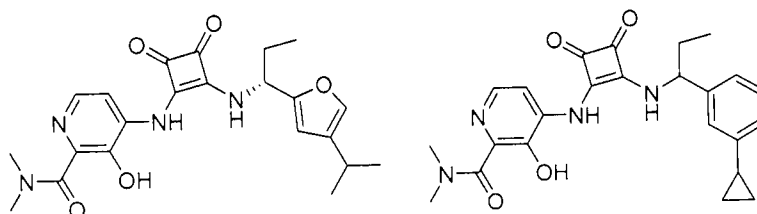
本發明化合物	R = H, IC ₅₀ (nM)			R = CH ₃ , IC ₅₀ (nM)		
	CCR6 T細胞, CCL20 趨化性	CXCR2嗜中性白血球, GRO α 趨化性	T細胞趨化性選擇性	CCR6 T細胞, CCL20 趨化性	CXCR2嗜中性白血球, GRO α 趨化性	T細胞趨化性選擇性
	19.2	42.1	2.2	5.8	524	90.3
	32.1	346	10.8	2.7	332	123
	64.5	12.2	NS*	24.0	2510	104

*相較於嗜中性白血球趨化性，無T細胞趨化性之選擇性

【0675】

比較物資料

WO 2010/131145揭示實例112及120。



實例112

實例120

【0676】申請人提供WO 2010/131145化合物之表15中的比較趨化性資料。表15中之資料表明，實例112及120在抑制嗜中性白血球遷移時

比本發明化合物更有效，且在抑制T細胞遷移時比本發明化合物更低效。與本發明化合物相反，WO 2010/131145化合物相較於CCR6對CXCR2具有功能選擇性。此資料表明，WO 2010/131145化合物作為用於治療藉由經由CCR6抑制減少T細胞趨化性而改善之疾病、病況或病症的試劑不太具有吸引力，且相較於本發明化合物，WO 2010/131145化合物對患者亦具有更大的嗜中性白血球減少症風險。

表15

實例	IC ₅₀ (nM)		T細胞趨化性選擇性
	CCR6 T細胞，CCL20趨化性	CXCR2嗜中性白血球，GRO α 趨化性	
112	267	23.2	NS*
120	388	5.7	NS*

*相較於嗜中性白血球趨化性，無T細胞趨化性之選擇性

【0677】 WO 2013/061005揭示實例22、50及53，且提供自WO 2013/061005再現的下文表16中之各化合物之CXCR2及CCR6功能資料。在Path-Hunter HEK293細胞中用CXCL8活化之後經由抑制 β -抑制蛋白募集來測定CXCR2拮抗劑活性。在FLIPR TETRA[®]平台中活化CCR6之後經由抑制細胞中之Ca²⁺通量來測定CCR6拮抗劑活性。CCR6活化劑未經報導。

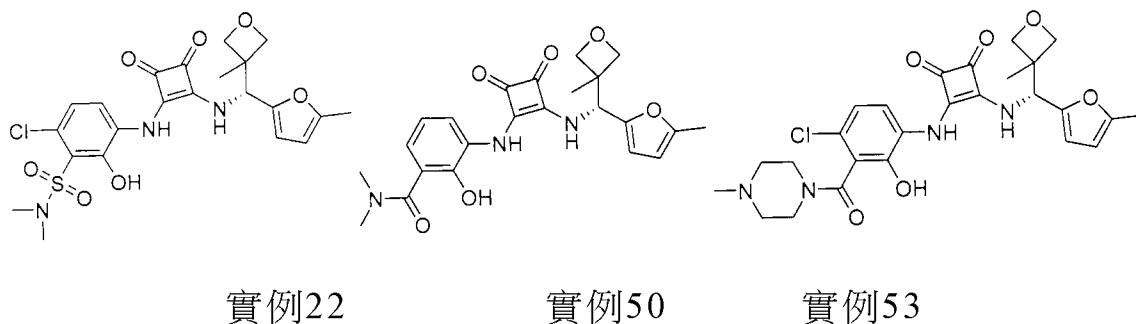


表16*

化合物	CXCR2 IC ₅₀ (nM)	CCR6 IC ₅₀ (nM)
22	31	3.4
50	72	1.4
53	30	1.9

*資料揭示於WO 2013/061005中

【0678】 申請人提供WO 2013/061005化合物之表17中的以下比較趨化性資料。表17中之資料表明，實例22在抑制T細胞及嗜中性白血球趨化性時為有效的，其中對於CCR6之抑制效力稍微更高(1.5×)。與本發明化合物相比，對兩種受體之高親和力以及對CCR6之不佳選擇性使得此化合物作為抗炎劑不太具有吸引力，對嗜中性白血球減少症之潛力降低。實例50對CCR6具有低親和力，且比T細胞趨化性更好地抑制嗜中性白血球趨化性。相較於本發明化合物，實例50之趨化性概況對於研發為抗炎劑不太具有吸引力。實例53既不為T細胞趨化性亦不為嗜中性白血球趨化性之強效抑制劑。CCR6處功能性效能之缺乏使得實例53比本發明化合物對治療發炎性疾病更不具有吸引力。

表17

實例	IC ₅₀ (nM)		T細胞趨化性選擇性
	CCR6 T細胞， CCL20趨化性	CXCR2嗜中性白血球， GRO α 趨化性	
22	22.6	35.2	1.5
50	330	121	NS*
53	390	1143	3

*相較於嗜中性白血球趨化性，無T細胞趨化性之選擇性

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其選自由以下組成之群：

(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(5-甲基螺[2.3]己-5-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(4-乙基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((2,5-二甲基噻唑-4-基)(1-甲基環丁基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*S*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺；

(*S*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶醯胺；

(*R*)-3-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-4-((3-羥基-2-(嗎啉-4-羰基)吡啶-4-基)胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮；

(*R*)-3-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-4-((3-

羥基-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-4-基)胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮；

(S)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((4-氯-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺；

(*R*)-3-羥基-*N*-異丙基-4-((2-(((4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-甲基吡啶醯胺；

(*R*)-3-羥基-4-((2-(((4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-3-羥基-4-((2-((1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-3-羥基-*N*-異丙基-4-((2-((1-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((4-(二氟甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((2,5-二甲基噻唑-4-基)(1-甲基環丙基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環丙基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((4-乙基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環丙基)甲基)胺

基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-((1-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環丁基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-((1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((4-乙基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環丁基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-((1-(4-乙基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-3-羥基-4-((2-(((2-(羥基甲基)-5-甲基噻唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((4-環丙基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*-甲基吡啶甲醯胺；

(*R*)-4-((2-(((4-氰基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N*-異丙基-*N*-甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((2,5-二甲基噻唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-3-羥基-4-((2-(((5-甲氧基-2-甲基噻唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((2,5-二甲基噁唑-4-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-乙基環丁基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

(*R*)-3-羥基-*N,N*-二甲基-4-((2-(((1-甲基-4-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)吡啶醯胺；

4-((2-(((1*R*)-(1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基-3,4-*d*₂)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；以及

4-((2-(((*S*)-((*S*)-4,4-二氟-2-甲基四氫呋喃-2-基)(2,5-二甲基噁唑-4-基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺；

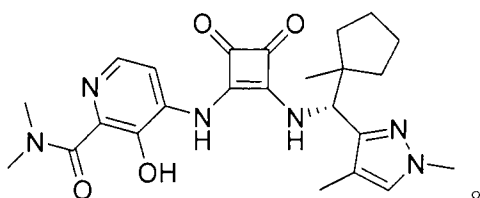
或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【第2項】

一種(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶甲醯胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【第3項】

如請求項2之化合物，其具以下結構：



【第4項】

如請求項2之化合物，其係晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺。

【第5項】

如請求項2之化合物，其係晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物。

【第6項】

一種晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之化合物，其具有包含繞射峰 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 及 $20.4 \pm 0.2^\circ$ 2θ 的X射線粉末繞射圖。

【第7項】

一種晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之化合物，其具有包含繞射峰 17.6 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 及 $20.4 \pm 0.2^\circ$ 2θ 的X射線粉末繞射圖。

【第8項】

一種晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單

水合物之化合物，其具有包含繞射峰 11.5 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 及 $24.5\pm 0.2^\circ$ 2θ 的X射線粉末繞射圖。

【第9項】

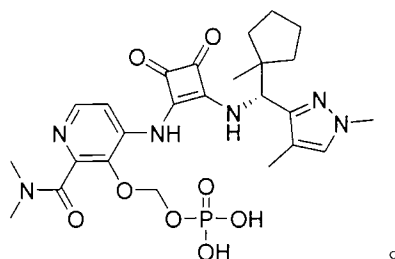
一種晶狀(*R*)-4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-3-羥基-*N,N*-二甲基吡啶醯胺單水合物之化合物，其具有如圖4中所描繪之X射線粉末繞射圖。

【第10項】

一種(*R*)-((4-((2-(((1,4-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-甲基環戊基)甲基)胺基)-3,4-二氧代環丁-1-烯-1-基)胺基)-2-(二甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)氧基)甲基磷酸二氫鹽之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【第11項】

一種以下結構之化合物：



【第12項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或醫藥學上可接受之鹽單水合物的用途，其用於製備用於治療人類之類風濕性關節炎、幼年型關節炎、腸病性關節炎、幼年型萊特爾氏症候群 (Reiter's Syndrome)、僵直性脊椎炎、幼年型僵直性脊椎炎、SEA症候群、反應性關節炎(反應性關節病)、牛皮癬性關節病、風濕性多肌痛、腸病性脊椎炎、幼年型特發性關節炎(juvenile idiopathic arthritis ; JIA)、

幼年型牛皮癬性關節炎、巨大細胞動脈炎，或發炎疾病之繼發性骨關節炎的藥劑。

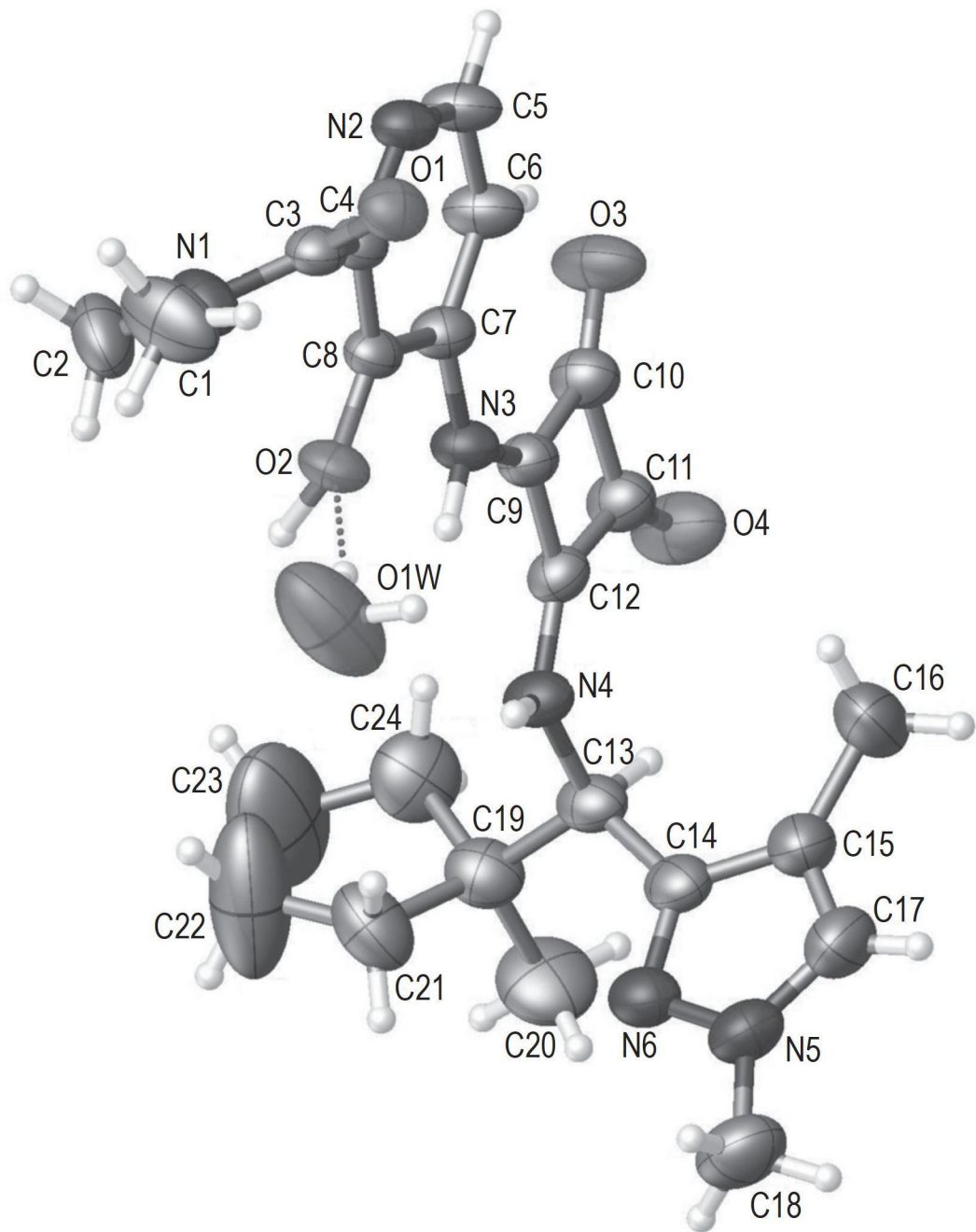
【第13項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、單水合物或醫藥學上可接受之鹽水合物的用途，其用於製備用於治療人類之發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎的藥劑。

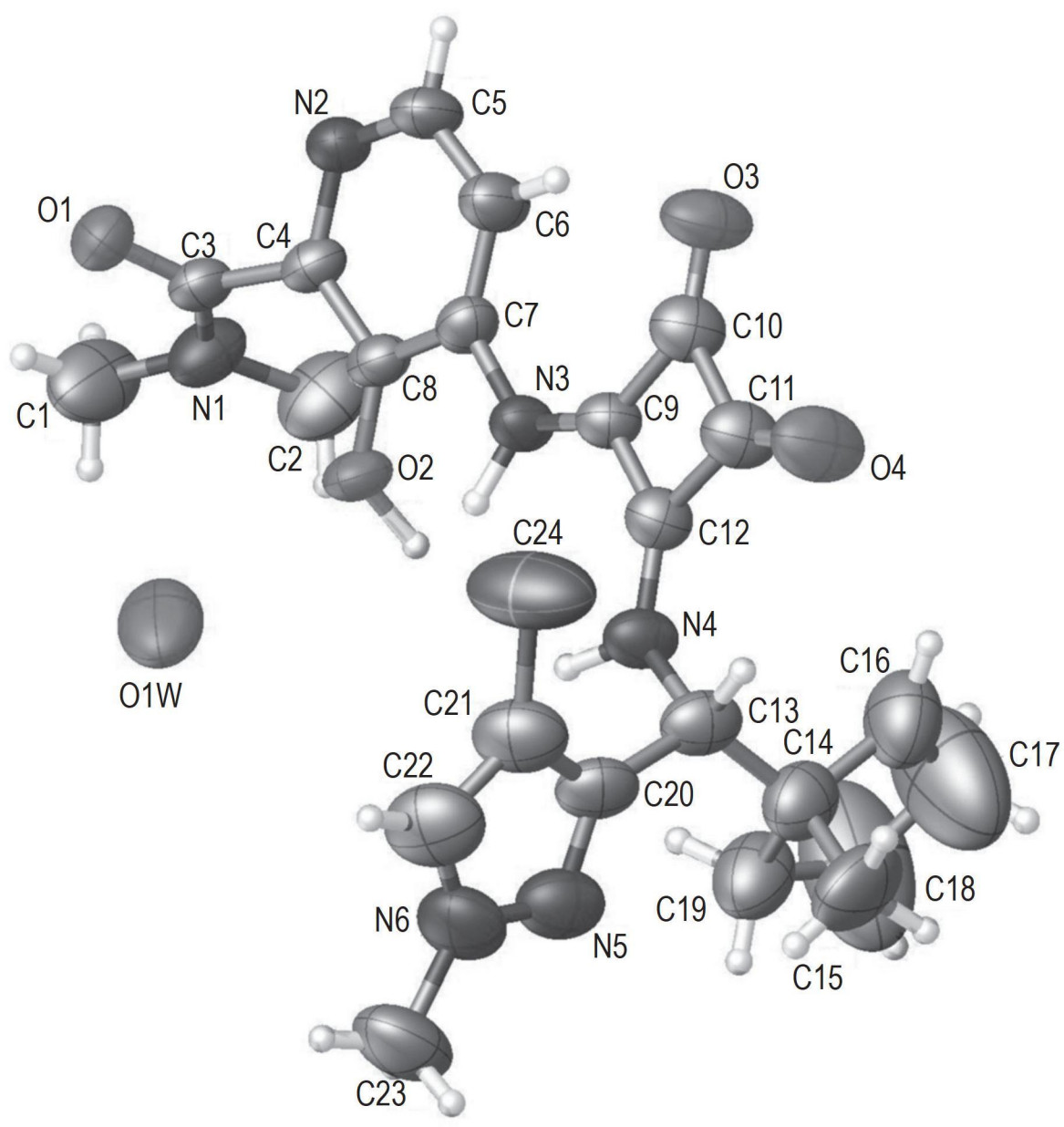
【第14項】

如請求項12之用途，其係用於治療類風濕性關節炎，其中該類風濕性關節炎係選自幼年型類風濕性關節炎、全身發作類風濕性關節炎、少關節性類風濕性關節炎、少關節性幼年型類風濕性關節炎、多關節性類風濕性關節炎及全身發作幼年型類風濕性關節炎。

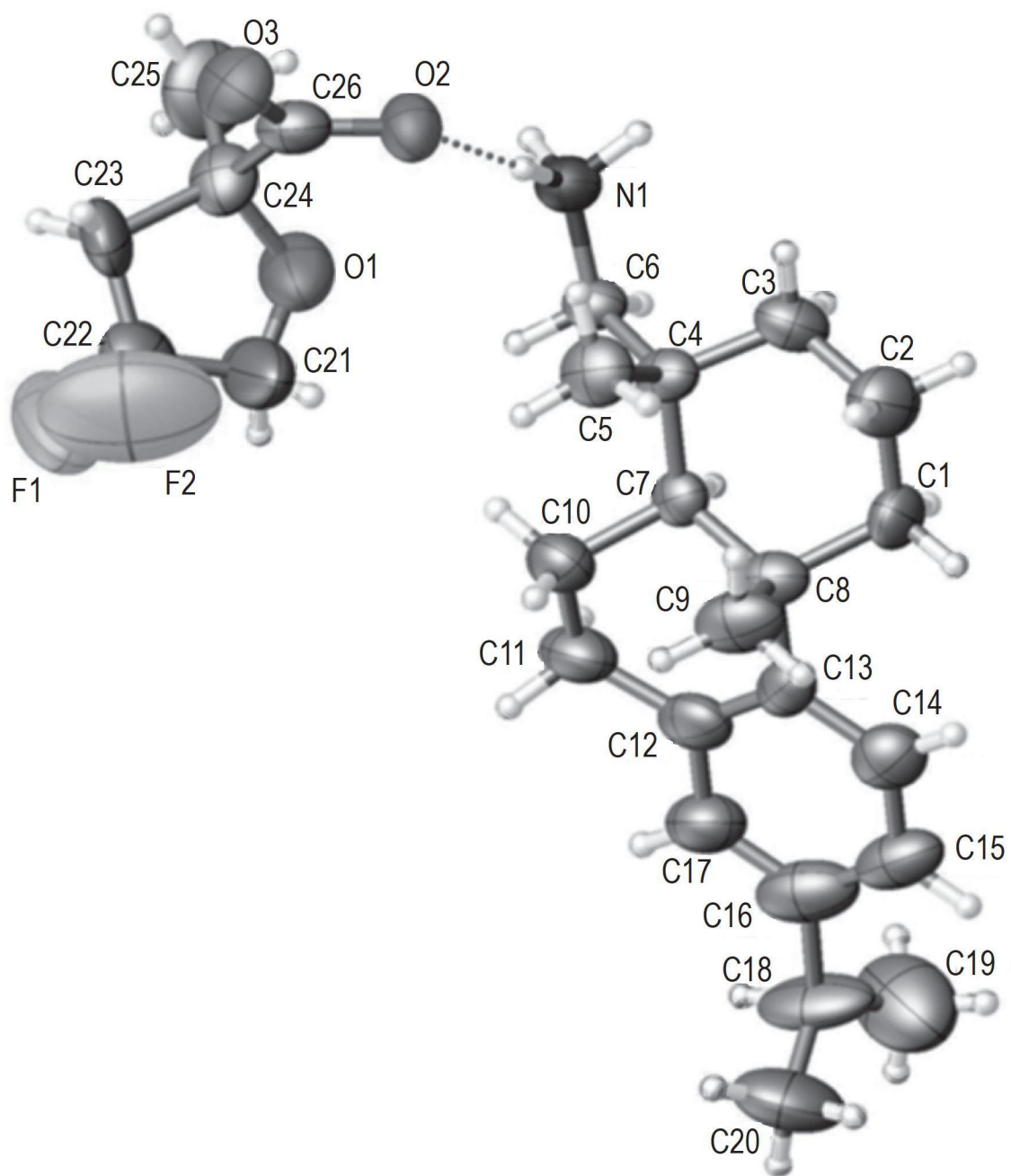
【發明圖式】



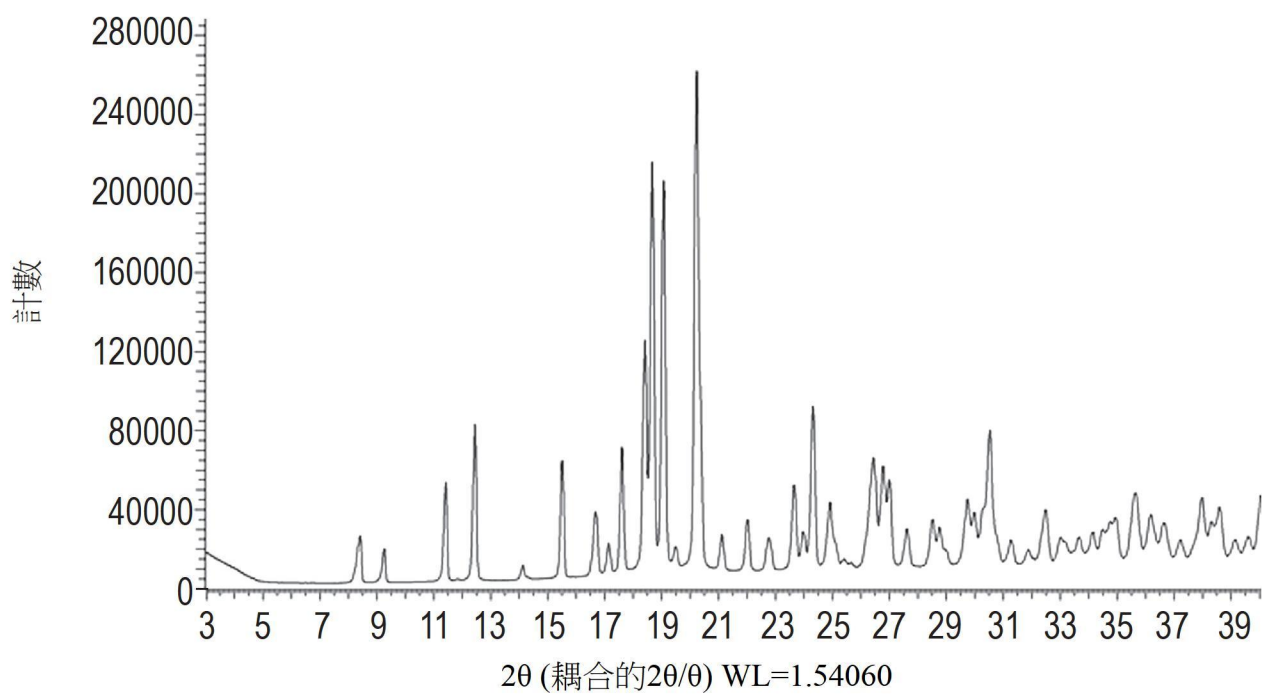
【圖1】



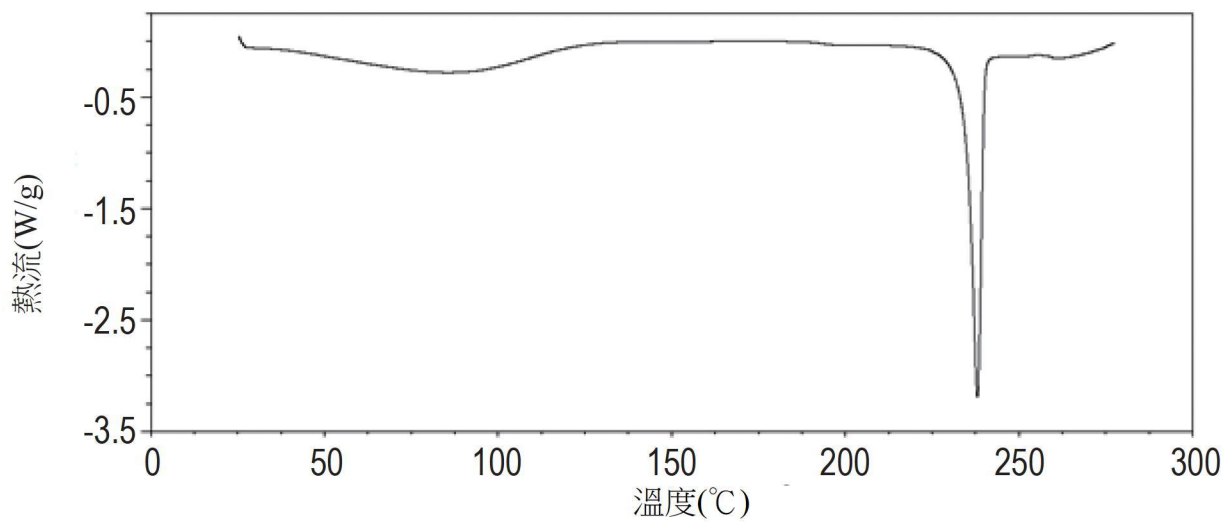
【圖2】



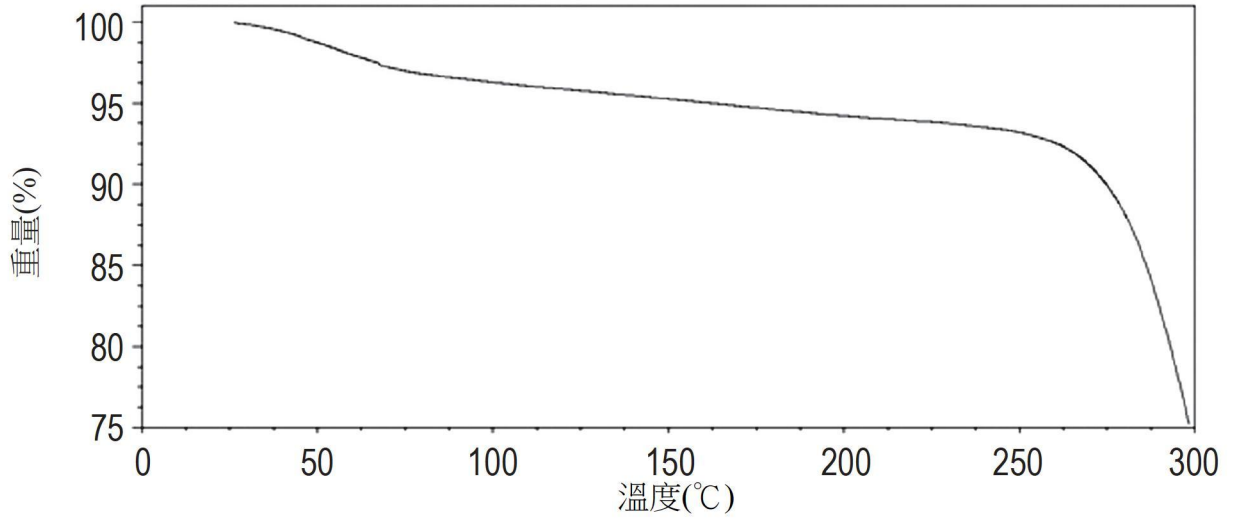
【圖3】



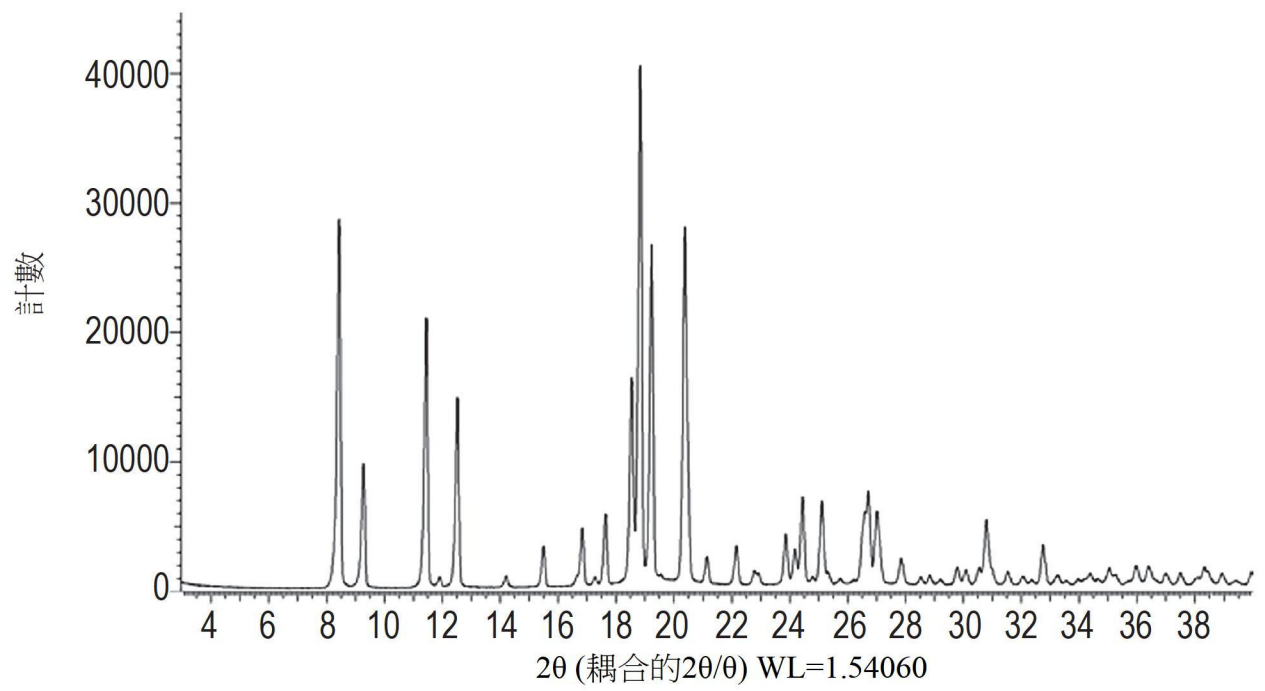
【圖4】



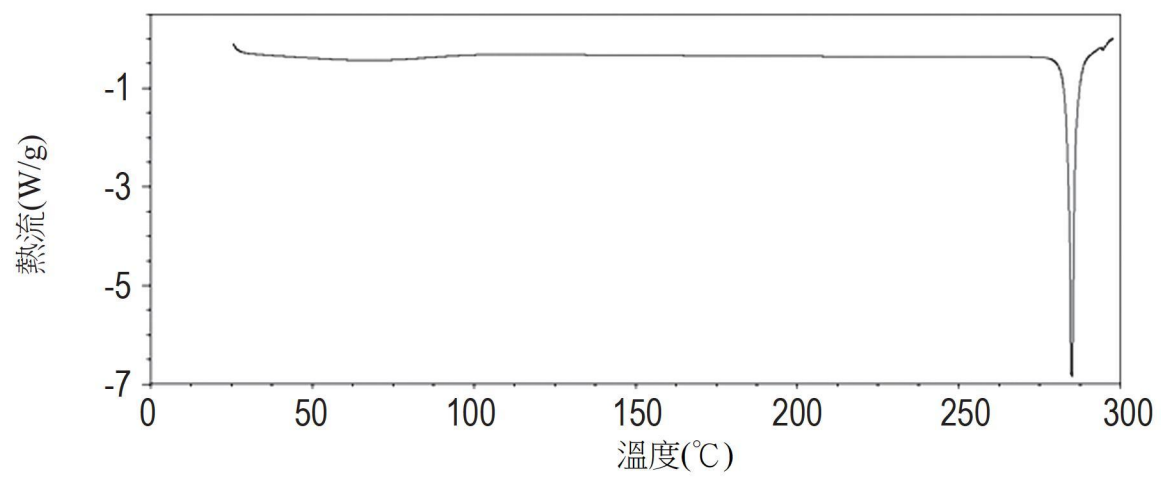
【圖5】



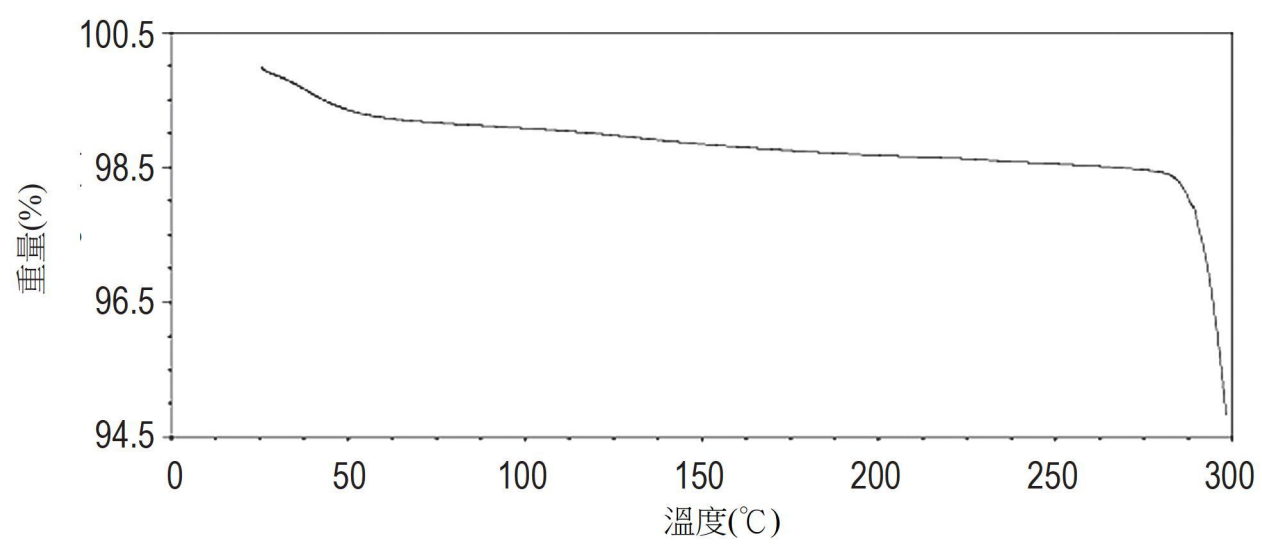
【圖6】



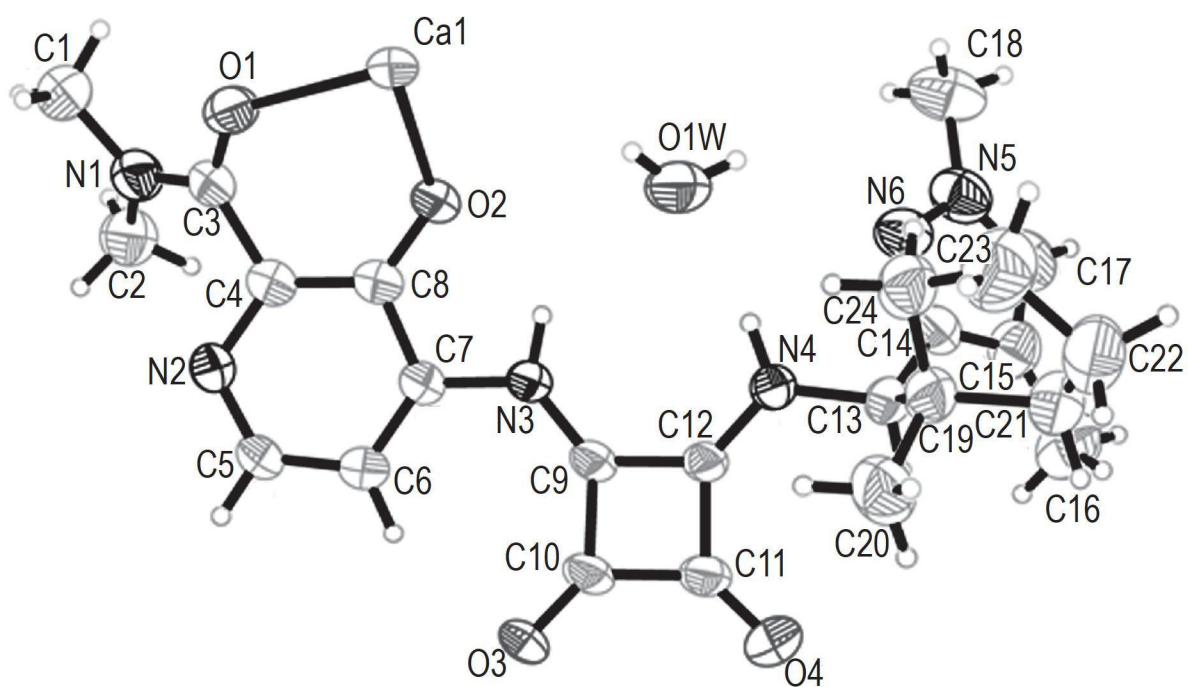
【圖7】



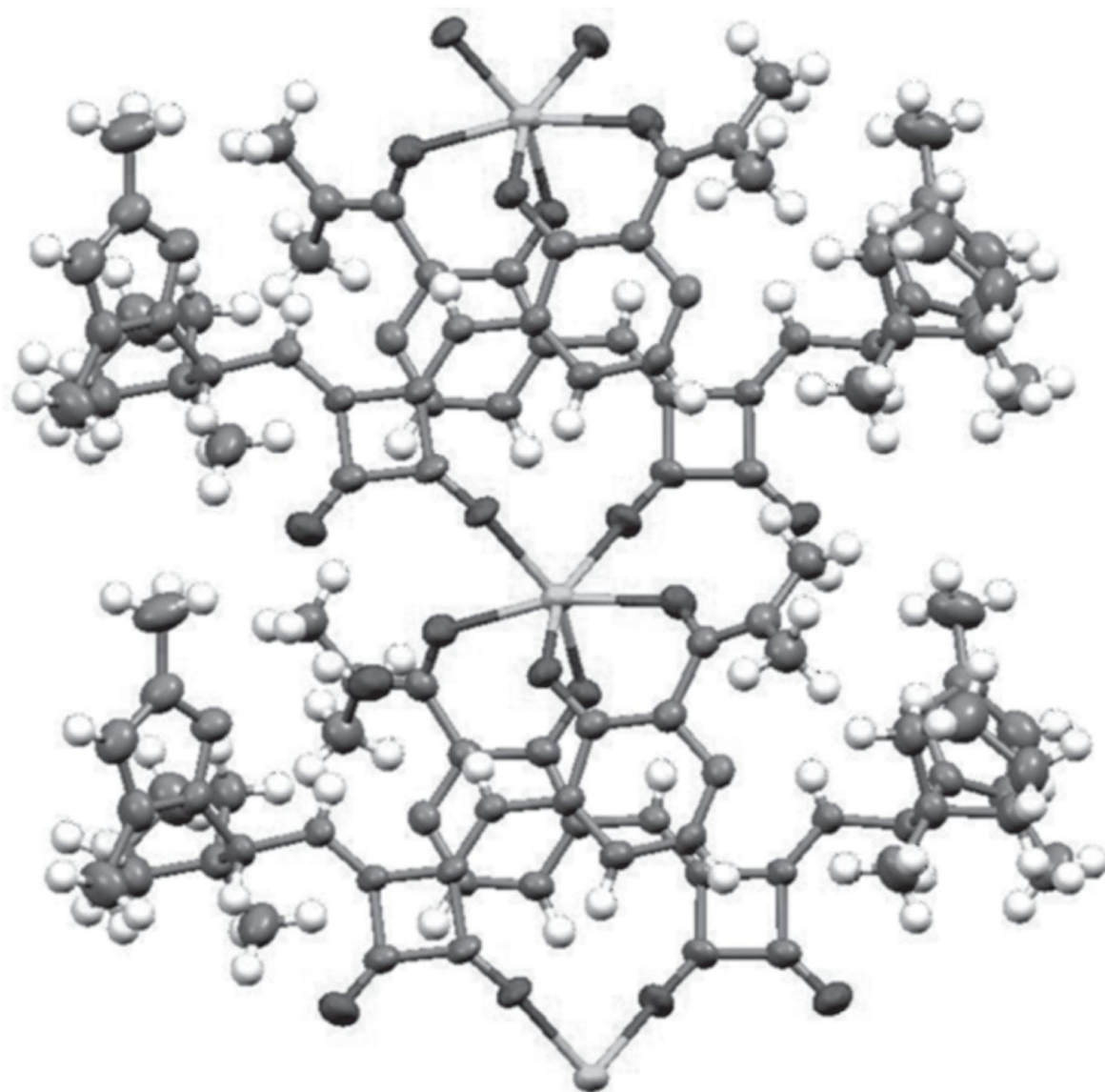
【圖8】



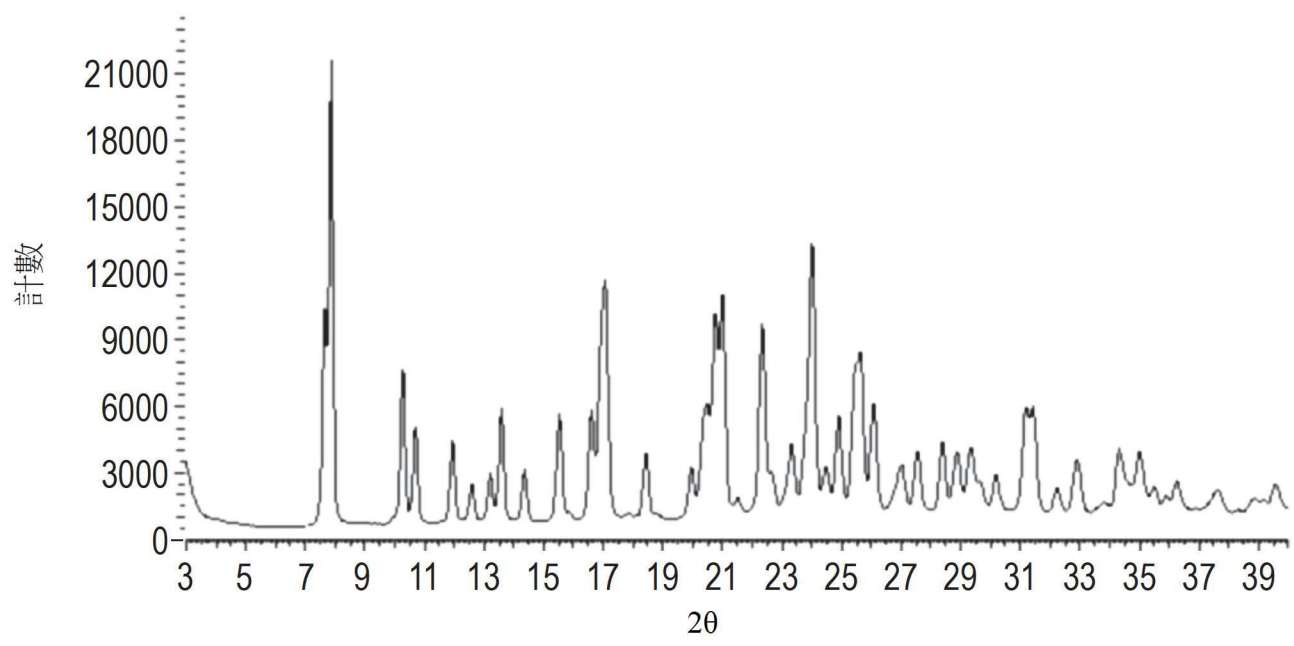
【圖9】



【圖10】



【圖11】



【圖12】