



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105960237 B

(45)授权公告日 2020.03.31

(21)申请号 201480065637.7

(22)申请日 2014.12.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105960237 A

(43)申请公布日 2016.09.21

(30)优先权数据

61/910,838 2013.12.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.05.31

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/068152 2014.12.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/084842 EN 2015.06.11

(73)专利权人 凯莫森特利克斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 D·戴拉菲 D·R·德拉戈利

J·凯利西亚克 C·W·朗格

M·R·乐乐缇 李延东

敏瑜·R·雷 V·R·马利

V·马拉松 J·P·鲍威尔斯

H·塔纳卡 J·覃

M·J·沃尔特斯 杨菊 张朋烈

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 崔佳佳 陆凤

(51)Int.Cl.

A61K 31/44(2006.01)

(56)对比文件

CN 101820881 A, 2010.09.01,

WO 2011119518 A1, 2011.09.29,

US 2010256145 A1, 2010.10.07,

WO 2006076644 A2, 2006.07.20,

审查员 刘瑞华

权利要求书5页 说明书34页

序列表4页 附图11页

## (54)发明名称

CCR6化合物

## (57)摘要

提供式(I)化合物,用于至少部分由CCR6调控的疾病或病症的治疗。也提供式(I)化合物的药物组合物。本发明进一步提供式(I)化合物合成的制备方法,以及挑选的制备中有用的中间

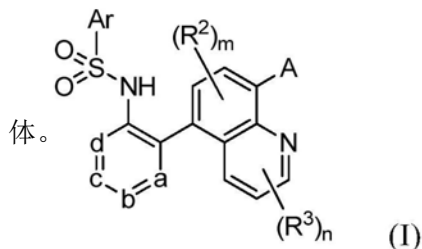
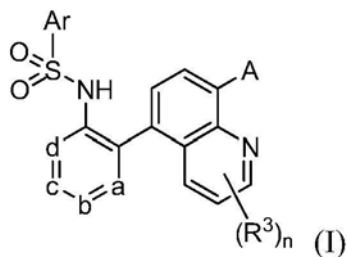


表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.001		++	1.010		++
1.002		+	1.011		+
1.003		++	1.012		+
1.004		+	1.013		++
1.005		+	1.014		+
1.006		+	1.015		+
1.007		+	1.016		+
1.008		+	1.017		+
1.009		+	1.018		+

1. 式 (I) 化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中,

A 为选自下组的基团:  $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$  和四唑;

环顶点 a、b、c 和 d 各自独立地选自: CH 和  $\text{C}(\text{R}^1)$ ;

每个  $\text{R}^1$  各自独立地选自下组: 卤素、CN、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $\text{C}_{2-8}$  烯基、 $\text{C}_{2-8}$  炔基、 $\text{C}_{1-8}$  卤代烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$  和 5 元或 6 元杂芳基, 其中,  $\text{R}^1$  的烷基部分任选地进一步被 1-3 个  $\text{R}^a$  取代; 并且任选地, 相邻的  $\text{R}^1$  基团连接形成额外的 5 元或 6 元环, 所述 5 元或 6 元环为具有选自 C、O、S 和 N 环顶点的饱和或不饱和环; 其中, 额外的 5 元或 6 元环任选地被选自下组的一个或两个基团取代: 卤素、羟基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基和  $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基;

下标 n 为从 0 至 3 的整数;

每个  $\text{R}^3$  各自独立地选自下组: 卤素、CN、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $\text{C}_{2-8}$  烯基、 $\text{C}_{2-8}$  炔基、 $\text{C}_{1-8}$  卤代烷基、芳基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$  和  $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}$  亚烷基- $\text{OR}^b$ , 并且, 其中  $\text{R}^3$  的烷基和芳基部分任选地进一步被 1-3 个  $\text{R}^a$  所取代;

Ar 为苯或吡啶, 所述苯或吡啶任选地被 1 至 3 个  $\text{R}^4$  取代基取代, 所述  $\text{R}^4$  独立地选自下组: 卤素、CN、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $\text{C}_{2-8}$  烯基、 $\text{C}_{2-8}$  炔基、 $\text{C}_{1-8}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-8}$  羟烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , 并且  $\text{R}^4$  的烷基和环烷基部分任选地进一步被 1-3 个  $\text{R}^a$  取代;

每个  $\text{R}^a$  和  $\text{R}^b$  各自独立地选自下组: 氢、羟基、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、氨基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氨基和双- $\text{C}_{1-8}$  烷氨基, 或者, 当与 N 原子相连时, 任选地相结合形成 4 元或 7 元饱和环, 所述饱和环任选地被氧代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述环顶点 d 为 CH。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述环顶点 c 和 d 各自为 CH。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述环顶点 a、b 和 c 各自为  $\text{C}(\text{R}^1)$ 。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述环顶点 a 和 b 各自为  $\text{C}(\text{R}^1)$ 。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, A 为  $-\text{CO}_2\text{H}$ 。

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, n 为 0 或 1。

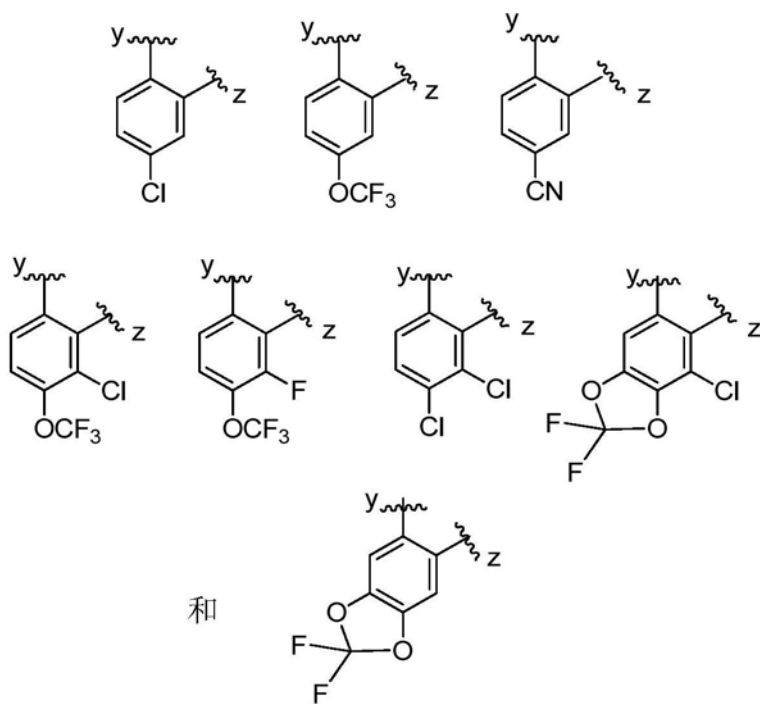
8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, n 为 0。

9. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, Ar 为任选地被 1-3 个  $\text{R}^4$  取代基取代的苯环; A 为  $-\text{CO}_2\text{H}$ ; 且 d 为 CH。

10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其特征在于, 下标 n 为 0 或 1。

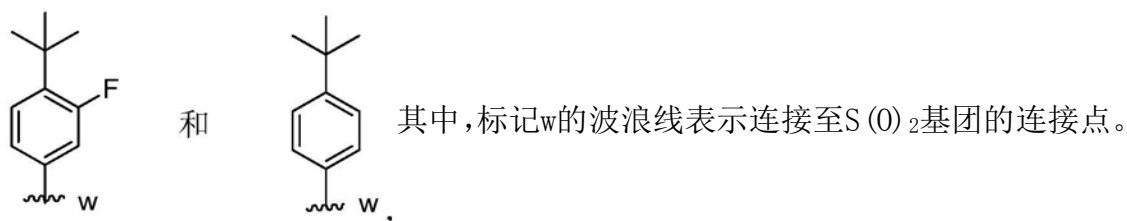
11. 如权利要求 9 所述的化合物, 其特征在于, 下标 n 为 0。

12. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 具有环顶点 a、b、c 和 d 的环选自下组:

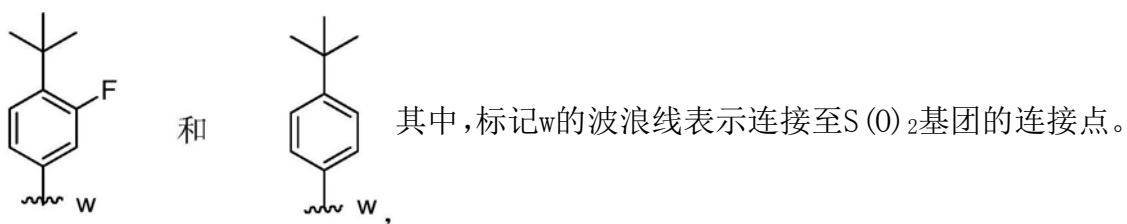


其中,标记y的波浪线表示连接至化合物的NHS (O)<sub>2</sub>部分的连接点,标记z的波浪线表示连接至喹啉环的连接点。

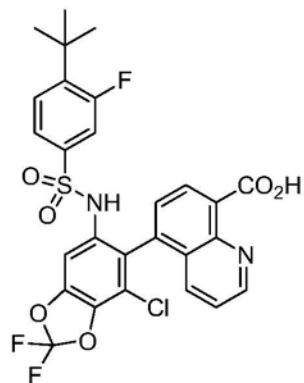
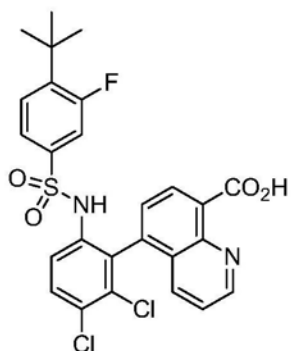
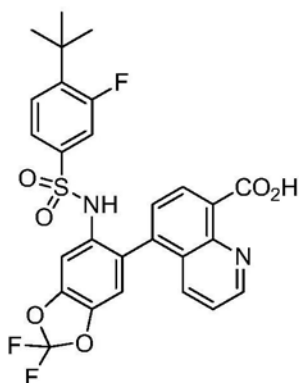
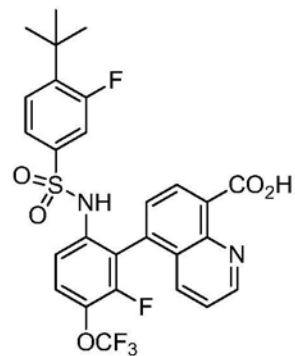
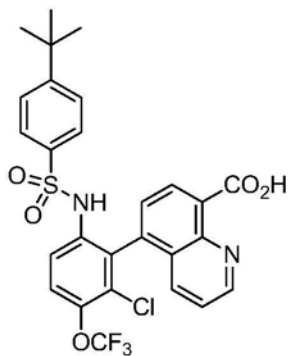
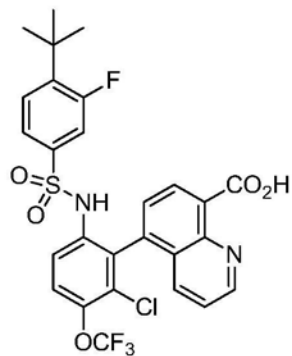
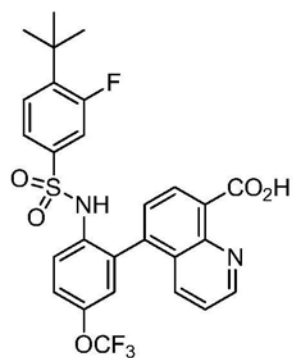
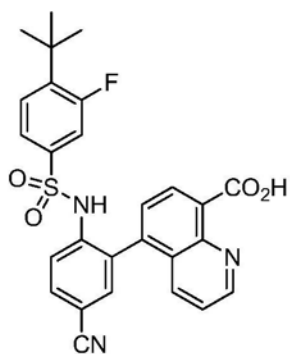
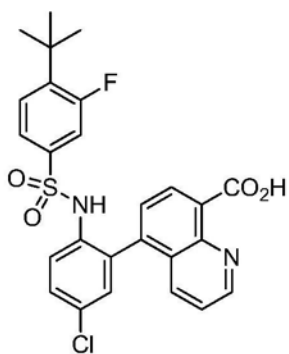
13. 如权利要求9所述的化合物,其特征在于,所述Ar选自下组:



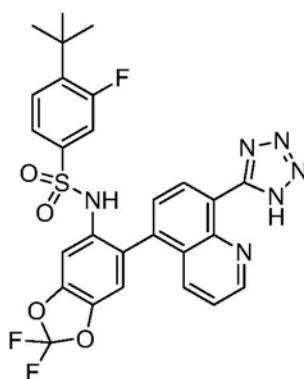
14. 如权利要求12所述的化合物,其特征在于,所述Ar选自下组:



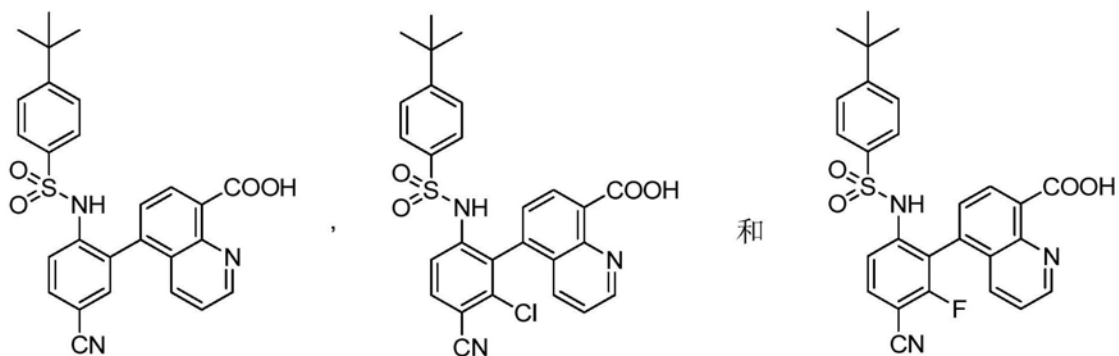
15. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,选自下组:



和

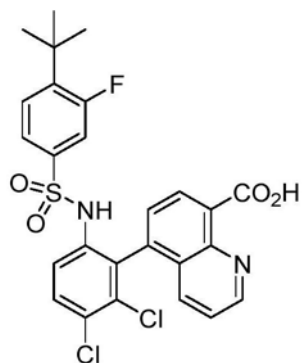


16. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述化合物选自下组:



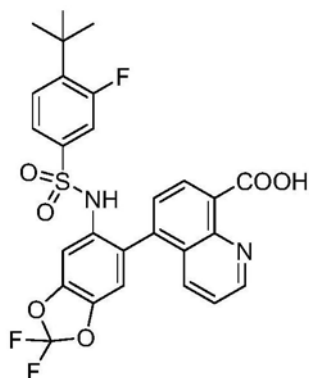
或其药学上可接受的盐。

17. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述化合物如下:



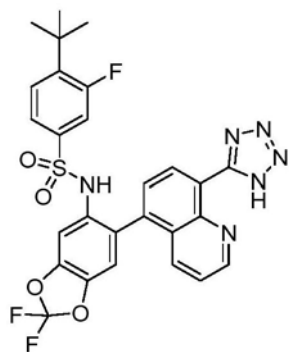
或其药学上可接受的盐。

18. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述化合物如下:



或其药学上可接受的盐。

19. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述化合物如下:



或其药学上可接受的盐。

20. 一种药物组合物, 包含权利要求1至19任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 以及, 药学上可接受的载体。

21. 一种如权利要求1-19中任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在用于制备用于治疗由CCR6所调控的疾病或病症的药物组合物中的用途, 其中所述的由CCR6所调控的疾病或病症选自: 银屑病、湿疹、特应性皮炎、变应性接触性皮炎、荨麻疹、瘙痒症、过敏性哮喘、克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎、肠炎、昆虫叮咬、硬皮病、阴道炎、脉管炎、动脉粥样硬化、慢性阻塞性肺病和鼻窦炎。

22. 如权利要求21所述的用途, 其特征在于, 所述疾病或病症为特应性皮炎。

23. 如权利要求21所述的用途, 其特征在于, 所述疾病或病症为银屑病。

## CCR6化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年12月2日提交的美国申请序列号61/910,838的优先权,其内容通过引用全文纳入本文。

[0003] 联邦资助研发下所作发明的权利的声明

[0004] 不适用

[0005] 对以光盘形式递交的“序列表”、表格或计算机程序列表附件的引用

[0006] 不适用

[0007] 发明背景

[0008] 趋化因子是趋化性细胞因子,其由各种细胞释放,从而将巨噬细胞、T细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜中性粒细胞吸引至炎症部位(综述见Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall等, Curr. Opin. Immunol. 6:865-873 (1994) 和Murphy, Rev. Immun., 12:593-633 (1994))。除刺激趋化性外,趋化因子在应答细胞中有选择地诱导其它改变,包括细胞形状的改变、胞内游离钙离子( $[Ca^{2+}]$ )浓度的瞬时升高、颗粒胞吐、整联蛋白上调、生物活性脂质(例如,白三烯)形成和呼吸爆发,与白细胞激活相关。因此,趋化因子是炎症反应的早期触发剂,引起炎症介质释放、趋化和外渗至感染或炎症部位。

[0009] 根据前两个半胱氨酸是被一个氨基酸隔开(C-X-C)还是毗连(C-C),趋化因子主要有两类,CXC( $\alpha$ )和CC( $\beta$ )。 $\alpha$ 趋化因子,例如白介素-8(IL-8)、嗜中性粒细胞活化蛋白-2(NAP-2)和黑素瘤生长刺激活性蛋白质(MGSA)主要对嗜中性粒细胞是趋化性的,而 $\beta$ 趋化因子,例如RANTES、MIP-1a、MIP-1b、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),MCP-2,MCP-3和嗜酸细胞活化趋化因子对于巨噬细胞、T细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞是趋化性的(Deng等, Nature, 381:661-666 (1996))。趋化因子结合特定的细胞表面受体,这些受体属于G-蛋白-偶联的七次跨膜结构域蛋白质家族,称为“趋化因子受体”(综述于Horuk, Trends Pharm. Sci., 15:159-165 (1994))。

[0010] 结合它们的同源的配体后,趋化因子受体通过相关的三聚G蛋白转换胞内信号,从而导致胞内钙浓度快速增加。有至少11种人趋化因子受体结合 $\beta$ 趋化因子或对之起反应,有至少7种人趋化因子受体结合 $\alpha$ 趋化因子。此外,CX3CR1(分形趋化因子(fractalkine)受体)可结合分形趋化因子,其因前两个半胱氨酸之间的一系列三氨基酸而区分。趋化因子受体是炎性和免疫调节性紊乱和疾病,包括哮喘和变应性疾病,以及自身免疫疾病,例如风湿性关节炎和动脉粥样硬化的重要介质。

[0011] 已知CCR6首先在B细胞、IL17分泌T细胞、调控T细胞和树突细胞中表达,并且对其同源配体CCL20(MIP-3a)表现出强结合。CCR6主要表达于约30-60%的成年人外周血效应子/记忆CD4+T细胞。CCR6涉及白细胞归巢炎症组织,特别是皮肤和肺部,并且在几乎所有的具有皮肤归巢表型的T细胞上共表达,在CTLA+T细胞上共表达。因此,CCR6可能是白细胞参与其中的皮肤病的重要参与者。

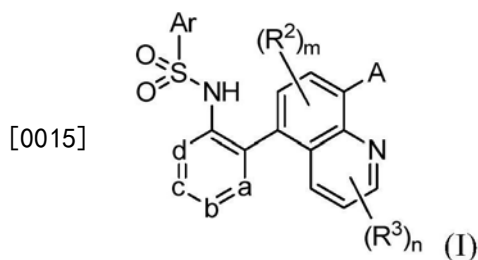
[0012] CCR6表达以下列方式与银屑病相关。人类外周血中,绝大多数皮肤归巢CD4+T细胞以更大程度的CCL20-介导的趋化作用表达CCR6,该趋化作用发生于分离自银屑病患者的T

细胞 (Homey等, JI, 2000)。在几种炎症性疾病中, IL17分泌细胞为中枢媒介。T细胞, 例如  $\gamma\delta$  T细胞和TH17T细胞, 在激活之后产生IL17。IL17的致病效应与人类疾病有关, 例如, 类风湿性关节炎 (Patel DD等., Ann Rheum Dis 2013)、多发性硬化 (Zepp J, Wu L, 和X Li Trends Immunol 2011) 和银屑病 (Martin DA等, iJ Invest Dermatol 2012)。IL17与银屑病之间的强有力联系的证据包括全基因组关联研究, 该研究表明银屑病与IL17信号通路的上游基因 (IL-23) 或下游基因 (NF $\kappa$ B) 密切相关, 以及与在临床环境中靶向IL17的效力密切相关 (Martin DA等, J. Invest Dermatol. 2012; Papp等, NEJM, 2012; Papp等, NEJM, 2012)。除了增强的CCL20-介导的趋化性, 与健康对照组相比, 分离自银屑病患者的CCR6+T细胞优先分泌IL-17A、IL22和TNF $\alpha$  (Kagami等, J. Invest. Dermatol., 2010)。最终, 在病灶性银屑病皮肤样本中, CCL20 mRNA上调表达 (Homey等, JI, 2000; Dieu-Nosjean等, JEM, 2000)。在小鼠内, CCR6基因敲除小鼠免于IL-23所驱动的银屑病。因此, 大量小鼠和人体内证据都表明CCR6阻滞在银屑病和银屑病样模型中的保护性作用。

[0013] 鉴于CCR6的临床重要性, 鉴定调节CCR6功能的化合物代表了开发新治疗剂的有吸引力的思路。本文提供了此类化合物及其用法。

## 发明内容

[0014] 在本发明中, 描述了具有式 (I) 的化合物:



[0016] 其中环顶点a、b、c和d; Ar; A; R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和下标m和n具有以下详述中提供的意义。所述化合物在治疗至少部分由CCR6调节的疾病或病症中 useful。

[0017] 本发明还提供了式 (I) 化合物的组合物。

[0018] 本发明进一步提供了合成式 (I) 化合物的方法, 以及挑选的制备中有用的中间体。

[0019] 附图简要说明

[0020] 图1A-1H提供了通过本发明所描述的方法进行制备和评估的化合物的结构及结合数据。活性表现为+, 20000nM  $\geq$  IC<sub>50</sub>  $\geq$  500nM; ++, 500nM > IC<sub>50</sub>  $\geq$  100nM; +++, 100nM > IC<sub>50</sub>。

[0021] 图2A-2C提供了通过本发明所描述的方法进行制备和评估的化合物的结构及迁移数据。活性表现为+, 20000nM  $\geq$  IC<sub>50</sub>  $\geq$  500nM; ++, 500nM > IC<sub>50</sub>  $\geq$  100nM; +++, 100nM > IC<sub>50</sub>。

[0022] 发明详述

[0023] I. 缩写和定义

[0024] 除非另有表述, 术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定碳原子数 (即, C1-8表示1-8个碳) 的直链或支链烃基。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。术语“烯基”指具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地, 术语“炔基”指具有一个或多个三键的不饱和烷基。此类不饱和烷基的例子包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二



烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基和高级同系物和异构体。术语“环烷基”是指具有指定环原子数(例如,C3-6环烷基)并且完全饱和的或在环顶之间具有不超过一个双键的烃环。“环烷基”也表示双环和多环烃环,例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。术语“杂环烷基”或“杂环烷基的”是指含有1-5个选自N、O和S的杂原子的环烷基,其中氮和硫原子任选被氧化,一个或多个氮原子任选被季铵化。杂环烷基可以是单环、双环或多环体系。杂环烷基的非限制性例子包括吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、苯邻二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环等。杂环烷基可以经环碳或杂原子连接于分子的其余部分。

[0025] 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团,例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。烷基(或亚烷基)通常具有1-24个碳原子,其中本发明优选具有10个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链烷基或亚烷基,通常具有4个或更少的碳原子。类似地,“亚烯基”或“亚炔基”分别指具有双键或三键的不饱和形式的“亚烷基”。

[0026] 如本文所用,在本文描述的任何化学结构中,横贯单键、双键或三键的波浪线“~”表示该单键、双键或三键与分子的其余部分的连接点。

[0027] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规意义使用,指代分别经氧原子、氨基或硫原子连接于分子的其余部分的那些烷基。此外,对于二烷基氨基,烷基部分可以相同或不同,也可和与各烷基相连的氮原子组合形成3-7元环。因此,二烷基氨基或-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>所示基团表示包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基(azetidiny)等。

[0028] 术语“二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基-C<sub>1-4</sub>烷基”是指具有两个可以相同或不同的C<sub>1-4</sub>烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基)的氨基,该氨基通过C<sub>1-4</sub>烷基(1-4个碳的亚烷基连接基团)连接于分子的其余部分。二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基-C<sub>1-4</sub>烷基的例子包括二甲基氨基甲基、2-(乙基(甲基)氨基)乙基、3-(二甲基氨基)丁基等。

[0029] 除非另有表述,术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴、或碘原子。此外,诸如“卤代烷基”等术语表示包括单卤代烷基或多卤代烷基。例如,术语“C<sub>1-4</sub>卤代烷基”表示包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0030] 除非另有表述,术语“芳基”表示多不饱和的(通常表示芳香性)的烃基,其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多环(最多三个环)。术语“杂芳基”是指含有1-5个选自N、O、和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选被氧化,一个或多个氮原子任选被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接于分子的其余部分。芳基的非限制性例子包括苯基、萘基和联苯基,而杂芳基的非限制性例子包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基(benzotriazinyl)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基(isobenzofuryl)、异吲哚基、中氮茛基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基,等等。以上芳基和杂芳基环系统各自的取代基选自下述可接受的取代基的组。

[0031] 术语“芳烷基”意在包括芳基连接于烷基的那些基团(例如,苄基,苯乙基等)。类似

地,术语“杂芳基-烷基”意在包括杂芳基连接于烷基的那些基团(例如,吡啶基甲基、噻唑基乙基等)。

[0032] 如本文所用,术语“杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0033] 术语“药学上可接受的盐”意在包括活性化合物与相对无毒的酸或碱制备的盐,其取决于本文所述化合物上具体的取代基。当本发明化合物含有相对酸性的官能团时,可通过将中性形式的此类化合物与充足量的所需碱(纯净的或在合适的惰性溶剂中的)接触来获得碱加成盐。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的例子包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括取代的胺、环状胺、自然产生的胺等等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等等。当本发明化合物含有相对碱性的官能团时,可通过将中性形式的此类化合物与充足量的所需酸(纯净的或在合适的惰性溶剂中的)接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的例子包括衍生自无机酸的那些,例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸(monohydrogencarbonic)、磷酸、单氢磷酸(monohydrogenphosphoric)、二氢磷酸(dihydrogenphosphoric)、硫酸、单氢硫酸(monohydrogensulfuric)、氢碘酸、或亚磷酸等等;以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,例如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等等。还包括氨基酸的盐,例如精氨酸盐等等,和有机酸,例如葡萄糖醛酸(glucuronic acid)或半乳糖醛酸(galactunoric acid)等的盐(参见,例如Berge,S.M.等,“药物盐(Pharmaceutical Salts)”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本发明的某些具体化合物同时含有碱性和酸性官能团,从而能将化合物转换成碱加成盐或酸加成盐。

[0034] 通过将盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物,可以再生该化合物的中性形式。化合物的母体形式与各种盐形式在某些物理性能(例如在极性溶剂中的溶解度)上不同,但除此之外,就本发明的目的而言,那些盐与母体形式化合物是等价的。

[0035] 除盐形式外,本发明提供前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是在生理条件下很容易经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转变为本发明化合物。例如,当置于含合适的酶或化学试剂的经皮贴片贮器中时,前药可缓慢转变为本发明的化合物。

[0036] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水化形式。溶剂化形式通常与非溶剂化形式等价,应包括在本发明范围内。本发明的某些化合物可以多晶型或无定形形式存在。就本发明所考虑的应用而言,所有物理形式通常是等价的,应包括在本发明范围内。

[0037] 本发明的某些化合物拥有不对称碳原子(光学中心)或双键;消旋体、非对映体、几何异构体、区域异构体(regioisomer)和单独的异构体(例如,分离的对映体)均应包括在本发明范围内。本发明化合物还可在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。某同位素的非天然比例可以定义为从所讨论原子的天然发现的量到100%该

原子的量。例如,化合物可以掺入放射性同位素,例如氚( $^3\text{H}$ )、碘-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 或碳-14 ( $^{14}\text{C}$ ),或非放射性同位素,例如氘( $^2\text{H}$ ) 或碳-13 ( $^{13}\text{C}$ )。除了本申请它处所述的那些用途,此类同位素变体可提供额外的用途。例如,本发明化合物的同位素变体可以有额外的用途,包括但不限于作为诊断的和/或成像试剂,或作为细胞毒性/放射毒性治疗剂。另外,本发明化合物的同位素变体可具有改变的药代动力学和药效学特征,从而有助于增加治疗期间的安全性、耐受性或疗效。无论是否有放射性,本发明化合物的所有同位素变体均应包括在本发明范围内。

[0038] 除非另有表述,术语“酸电子等排物”表示可替换羧酸的基团,其具有可提供与羧酸类似的活性水平的酸性官能团和空间及电特性(或其它化合物特征,例如溶解性)。代表性的酸电子等排物包括,氧肟酸、磺酸、亚磺酸、磺酰胺类、酰基-磺酰胺、膦酸、次膦酸、磷酸、四唑和氧-噁二唑。

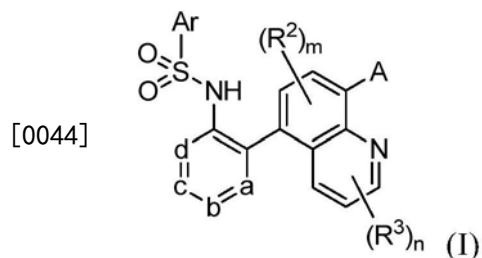
[0039] 本发明式I化合物可以不同异构体的形式存在。如本文所用,术语“顺式”或“反式”以化学领域中常规含义使用,也就是说,指的是相对于参考平面,例如,一个双键,或一个环系统,取代基相对彼此的位置,例如,萘烷型环系统或氢化喹诺酮环系统:在顺式异构体中,取代基是在参考平面的同一侧,在反式异构体中,取代基是在相对侧上。另外,本发明还包括不同的构象异构体以及不同的旋转异构体。构象异构体为通过旋转约一个或多个 $\sigma$ 键来变化的构象异构体。旋转异构体为通过旋转约仅一个单独的 $\sigma$ 键来变化的构象异构体。

[0040] II. 概述

[0041] 本发明源于发现式I化合物可作为CCR6受体的有效阻抗剂。所述化合物具有体内抗炎活性,并且具有优异的药代动力学特性。因此,本发明提供的化合物可用于治疗CCR-6介导的疾病的药物组合物及方法,并且可作为竞争性的CCR6阻抗剂鉴定试验中的对照。

[0042] III. 化合物

[0043] 一方面,本发明提供一种式I化合物:



[0045] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、N-氧化物或其旋转异构体。式(I)中,字母A代表羧酸部分或羧酸电子等排物;环顶点a、b、c和d各自独立地选自下组:N、CH和C( $\text{R}^1$ );每个 $\text{R}^1$ 各自独立地选自:卤素、CN、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $\text{C}_{2-8}$ 炔基、 $\text{C}_{1-8}$ 卤代烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 和5元或6元杂芳基,其中, $\text{R}^1$ 的烷基部分任选地进一步被1-3个 $\text{R}^a$ 取代;并且任选地,相邻的 $\text{R}^1$ 基团连接形成额外的5元或6元环,所述5元或6元环为具有选自C、O、S和N的环顶点的饱和或不饱和环;其中,所述额外的5元或6元环任选地被选自下组的一个或两个基团取代:卤素、羟基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基和 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基;下标m为从0至2的整数;下标n为从0至3的整数;每个 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 各自独立地选自下组:卤素、CN、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $\text{C}_{2-8}$ 炔基、 $\text{C}_{1-8}$ 卤代烷基、芳基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 和 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{OR}^b$ ,并且,其中 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 的烷基和芳基部分任选地进一步被1-3个 $\text{R}^a$ 所取代;Ar为5元或6元芳环或杂芳

环,所述芳环或杂芳环任选地被1至5个 $R^4$ 取代基取代,所述 $R^4$ 独立地选自下组:卤素、CN、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-8}$ 烯基、 $C_{2-8}$ 炔基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 羟烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、5元或6元杂芳基和3元、4元、5元或6元杂环烷基,其中表现为所述杂芳基和杂环烷基的环顶点的杂原子选自N、O和S,并且 $R^4$ 的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基部分任选地进一步被1-3个 $R^a$ 取代;每个 $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地选自下组:氢、羟基、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、氨基、 $C_{1-8}$ 烷氨基和双- $C_{1-8}$ 烷氨基,或者,当与N原子相连时,任选地相结合形成4元或7元饱和环,所述饱和环任选地被氧代。

[0046] 在一些选定的实施例中,式(I)化合物为环顶点a、b、c和d各自独立地选自下组的化合物:CH和C( $R^1$ )。在其他选定的实施例中,式(I)化合物为环顶点d为CH的化合物。在其他选定的实施例中,式(I)化合物为环顶点c和d各自为CH的化合物。在其他选定的实施例中,式(I)化合物为环顶点a、b和c各自为C( $R^1$ )的化合物。在其他选定的实施例中,式(I)化合物为环顶点a和b各自为C( $R^1$ )的化合物。

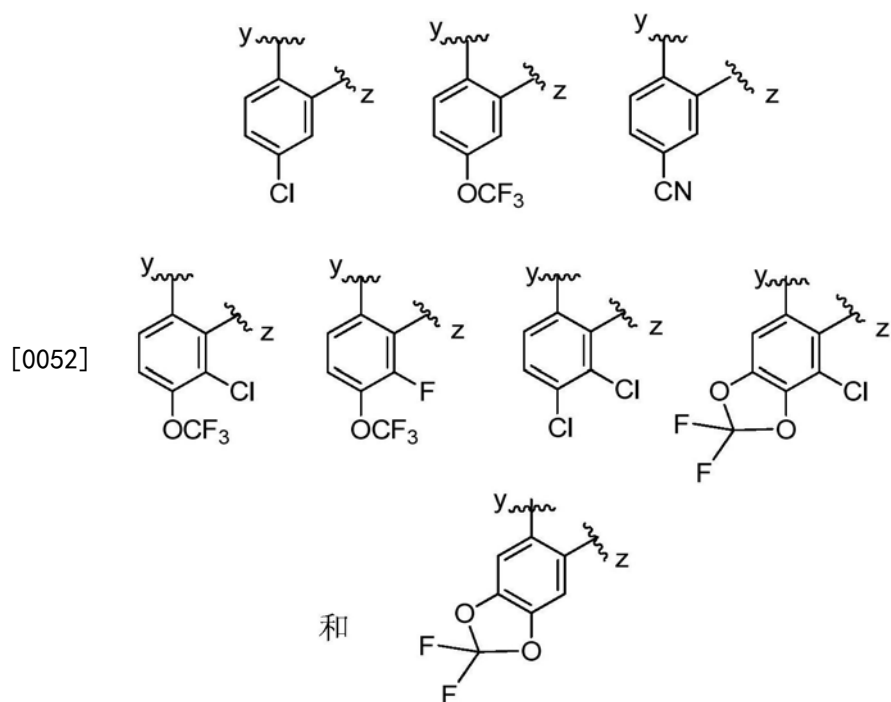
[0047] 式(I)化合物中,字母A代表羧酸或羧酸电子等排物(或其合适的盐)。在式(I)的某些选定的实施例中,字母A代表选自下组的基团: $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 和四唑。在其他选定的实施例中,式(I)化合物为A为羧酸( $-CO_2H$ )或四唑的化合物。在一些实施例中,A为四唑。在一些实施例中,A为 $-CO_2H$ 或其盐。

[0048] 接下来转向喹啉基上的取代基,在一些选定的实施例中,m和n都为0。在其他选定的实施例中,式(I)化合物为m和n各自独立地选自0和1的化合物。对于存在 $R^2$ 和 $R^3$ 的实施例,选定的实施例为各 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自下组的化合物:卤素、 $C_{1-8}$ 烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 和-N( $R^a$ )- $C_{1-4}$ 亚烷基- $OR^b$ ,其中 $R^2$ 和 $R^3$ 烷基部分任选地进一步被1-3个 $R^a$ 所取代;

[0049] 在式(I)化合物的其他选定的实施例中,以及上述所指出的各实施例中,Ar为选自下组的6元芳环或杂芳环:苯、吡啶和嘧啶,各Ar任选地被1-3个 $R^4$ 取代基所取代。在式(I)化合物的其他选定的实施例中,以及上述所指出的各实施例中,Ar选自下组:苯和吡啶,各Ar任选地被1-2个 $R^4$ 取代基所取代。

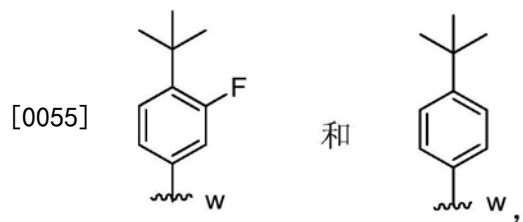
[0050] 在式(I)化合物的一个选定的实施例中,Ar为任选地被1-3个 $R^4$ 取代基取代的苯环;A为 $-CO_2H$ ;d为CH;并且,各a、b和c各自独立地选自下组:CH和C( $R^1$ )。在该组实施例中,进一步选择的实施例为,m和n各自独立地为0或1。进一步优选的实施例是m和n各自为0。

[0051] 在式(I)化合物的其他选定的实施例中,以及上述所指出的各实施例中,具有环顶点a、b、c和d的环选自下组:



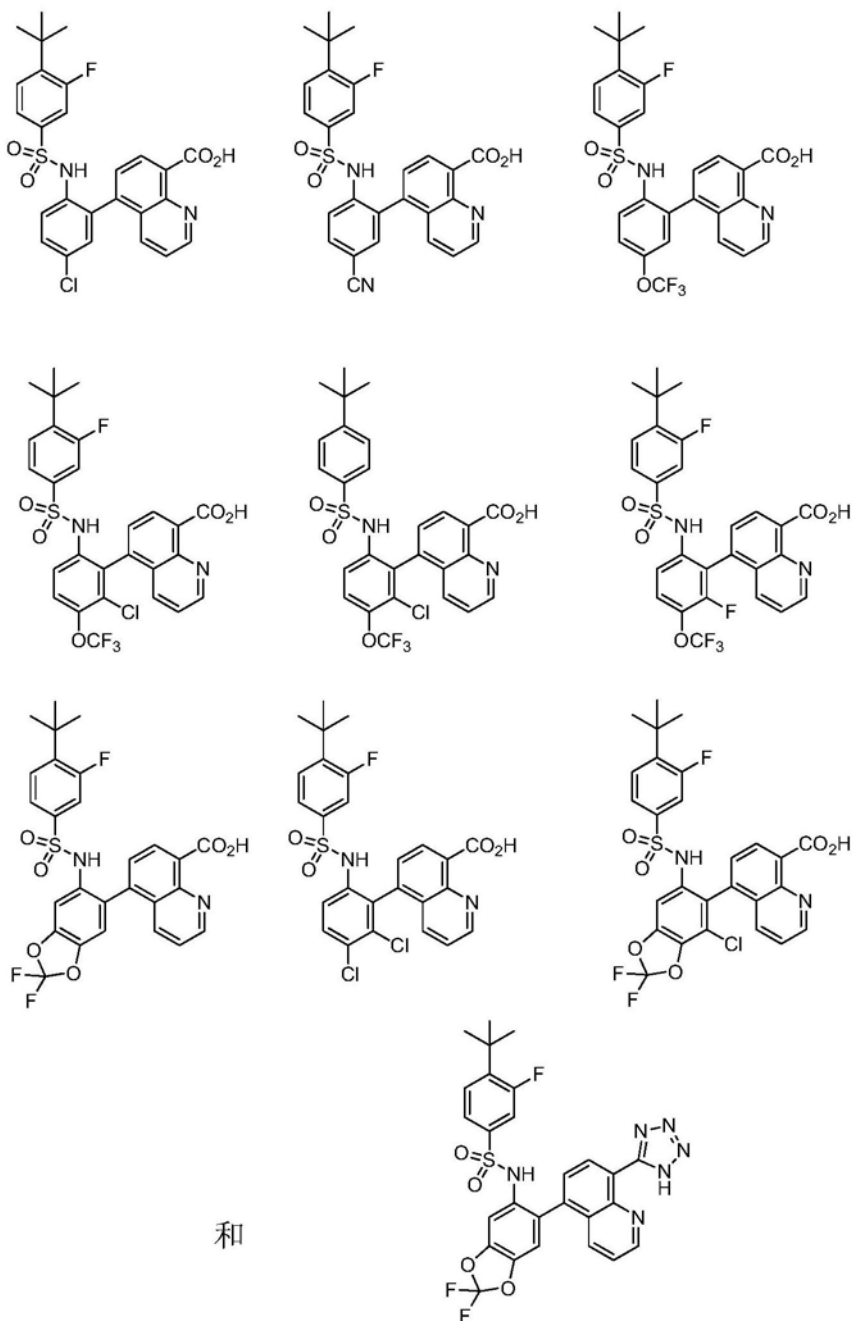
[0053] 其中,标记y的波浪线表示连接至化合物的NHS (O)<sub>2</sub>部分的连接点,标记z的波浪线表示连接至喹啉环的连接点。

[0054] 在式(I)化合物的其他选定的实施例中,以及上述所指出的各实施例中,Ar选自下组:

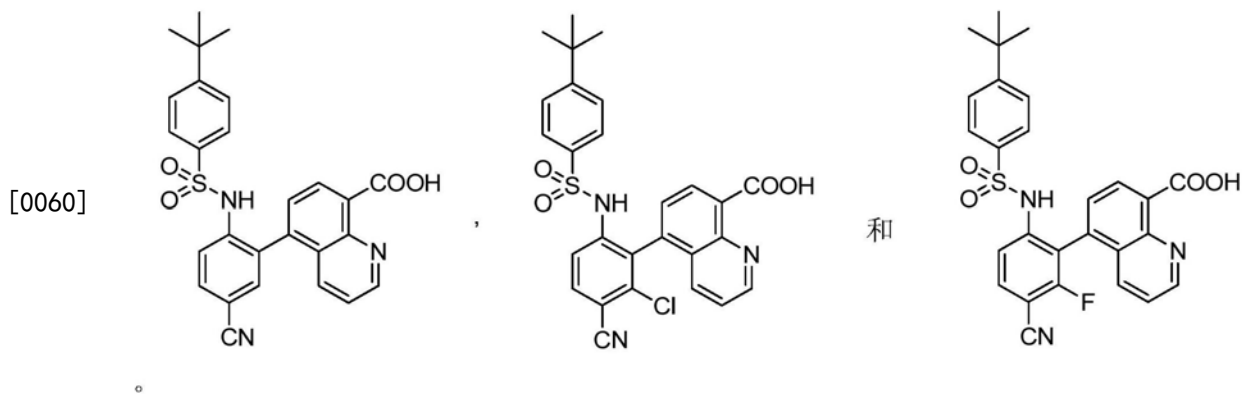


[0056] 其中,标记w的波浪线表示连接至S (O)<sub>2</sub>基团的连接点。

[0057] 在其他选定的实施例中,式(I)化合物选自下组:



[0059] 在其他选定的实施例中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、N-氧化物或其旋转异构体,选自下组:



[0061] 化合物的制备

[0062] 如下的实施例的方案提供了特定的合成路线可获得本发明特定的化合物。其他路线或下述路线的更改对本领域技术人员是显而易见的,都在本发明的保护范围内。

[0063] IV. 药物组合物

[0064] 除在上文提供的化合物外,用于调节人和动物中CCR6活性的组合物通常含有药物载体或稀释剂。

[0065] 本文所用的术语“组合物”应包括含有特定量的特定成分的产品,以及组合特定量的特定成分而直接或间接产生的任何产品。“药学上可接受的”表示载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对其接受者无害。

[0066] 用于本发明化合物给药的药物组合物可以方便地存在于单位剂型中,通过医学和药物递送领域中熟知的任何方法制备。所有方法包括将活性成分与组成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。药物组合物的制备一般是通过将活性成分与液体载体或精细分级的固体载体或二者均匀和紧密地结合,然后,如果需要,将产品形成所需制剂。在药物组合物中,活性目标化合物的含量足以对疾病的过程或状况产生所需效果。

[0067] 含有活性成分的药物组合物可以是适于口服应用的形式,例如作为片剂、锭剂、软糖、水性或油性悬液、可分散粉末或颗粒,乳液和自乳化液(如美国专利申请6,451,339所述),硬或软胶囊剂、糖浆、酏剂、溶液、口腔贴剂、口服凝胶、咀嚼胶、可咀嚼片剂、泡腾粉末和泡腾片剂。意欲口服使用的组合物可以根据药物组合物制备领域已知的任何方法制备,此类组合物可含有选自甜味剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂中的一种或多种试剂,以便提供药学上上等和美味的制品。片剂含有与无毒的药学上可接受的赋形剂相混合的活性成分,这些赋形剂适用于制备片剂。这些赋形剂可以是,例如惰性稀释剂,如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,如PVP、纤维素、PEG、淀粉、明胶或阿拉伯胶,和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。那些片剂可以是无包衣的或它们可通过已知技术经肠溶性或其它包衣以延迟在胃肠道的崩解和吸收,藉此在较长的时期提供持续作用。例如,可利用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。还可通过美国专利号4,256,108;4,166,452和4,265,874所述的技术对它们包衣,以便形成渗透性治疗片剂来控制释放。

[0068] 口服应用的制剂也可以是硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或是软明胶胶囊,其中活性成分与水或油性介质,例如花生油,液体石蜡,或橄榄油混合。此外,乳液可用非水可混溶成分,例如油来制备,并用表面活性剂,例如单甘油酯-甘油二酯,PEG酯等进行稳定。

[0069] 水性悬浮液含有与适合制备水性悬浮液的赋形剂相混合的活性成分。此类赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶;分散或润湿剂可以是天然产生的磷脂,例如卵磷脂,或环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七烷基亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol),或环氧乙烷与源自脂肪酸与己糖醇的偏酯的缩合产物如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与源自脂肪酸与己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物如聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯。水性悬浮液也可包含一种或多种防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂和一种或多种

甜味剂,如蔗糖或糖精。

[0070] 油性悬浮液可将活性成分悬浮于例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰油的植物油或例如液体石蜡的矿物油中配制而成。油性悬浮液可包含增稠剂,如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。还可加入如上所述的甜味剂和调味剂以提供可口的口服制品。这些组合物可通过加入抗氧化剂,如抗坏血酸进行防腐。

[0071] 适用于通过加入水而制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂相混合的活性成分。适宜的分散剂或润湿剂和悬浮剂的实例为上文提及的那些。其它赋形剂,如甜味剂、调味剂和着色剂也可存在。

[0072] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳液。油相可为植物油,如橄榄油或花生油,或矿物油,如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的树胶,如阿拉伯胶或黄蓍树胶,天然产生的磷脂,如大豆,卵磷脂和衍生自脂肪酸与己糖醇酐的酯或偏酯,如脱水山梨醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合物,如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳液也可包含甜味剂和调味剂。

[0073] 糖浆和酏剂可用甜味剂配制,如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖。这种制剂还可包含缓和剂,防腐剂和调味剂和着色剂。口服溶液剂可与例如环糊精、PEG和表面活性剂组合制备。

[0074] 药物组合物可为无菌可注射水性或油性悬浮液形式。这种悬浮液可按照公知技术,采用上文所述的合适分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制品也可以是无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂配制的无菌可注射溶液或悬浮液,例如1,3-丁二醇溶液。在可接受的运载体和溶剂中,可采用水,林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可利用任何温和的不挥发性油,包括合成的单或二甘油酸酯。此外,脂肪酸,如油酸可用于制备可注射剂。

[0075] 本发明化合物也可以栓剂形式以便直肠给药。可通过将药物与适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些组合物,所述赋形剂在常温下为固体,但在直肠温度下为液体,从而在直肠内熔化释放出药物。这种物质包括椰子油和聚乙二醇。此外,可借助溶液或软膏,通过眼部递送给予化合物。还有,可借助离子渗透贴剂等实现本发明化合物的经皮给药。就局部使用而言,可利用含有本发明化合物的乳膏、软膏、凝胶剂、溶液或悬浮液等。本文所用的,局部应用也意在包括采用漱口剂和漱口药。

[0076] 本发明化合物可经配制放置于医疗器械中,所述医疗器械可包括任何各种常规的移植物、支架,包括覆膜支架、导管、球囊、篮筐(basket)或其他可部署或永久植入体腔内的器械。如一个特定的实施例,希望具备器械或方法,能够递送本发明化合物至已经介入治疗的身体部位。

[0077] 在示范性的实施例中,本发明的抑制剂可放置于医疗器械中,例如支架,并且递送至身体某部位的治疗位点用于治疗。

[0078] 支架已被用作递送治疗剂(即,药物)的运载体。血管内支架通常永久地植入冠状或周围血管中。支架设计包括美国专利号4,733,655(Palmaz)、4,800,882(Gianturco)、或4,886,062(Wiktor)中的那些。这样的设计包括金属和聚合物支架,以及自膨胀和球囊膨胀支架。所述支架也可用于在与血管接触的部位递送药物,如在美国专利5,102,417(Palmaz)以及国际专利申请W0 91/12779(美敦力公司(Medtronic, Inc.))和W0 90/13332(雪松西奈



医学中心(Cedars-Sinai Medical Center))、美国专利5,419,760(Narciso,Jr.)和美国专利5,429,634(Narciso,Jr.)中所公开的。所述支架也用于递送病毒至内腔壁用于基因传递,如美国专利申请5,833,651(Donovan等)中所公布的。

[0079] 术语“放置”指的是所述抑制剂以本领域已知的方法涂覆、吸附、置于或以其他方式并入到器械中。例如,所述抑制剂可以是嵌入式的,并且从里面(“基质型”)或被包围的部位释放,并且通过(“药库型”)涂覆或跨越医疗器械的聚合材料来释放。在随后的实施例中,使用一种或多种本领域公知的生产此类材料的技术,所述抑制剂可包埋在所述聚合材料内或偶联至聚合物材料。在其他制剂中,所述抑制剂通过可拆分键的方式无需涂层就可连接到医疗器械的表面,并随时间推移释放,可通过有效的机械或化学方法去除,或者,以永久固定的形式在植入部位呈现抑制剂。

[0080] 在一个实施例中,医疗器械(例如支架)的生物相容涂层形成过程中,所述抑制剂可结合聚合物组合物。这些组分制得的涂层通常是均匀的,可用于涂覆一些植入装置。

[0081] 所述聚合物可以是非降解性的或生物可吸收的聚合物,这取决于期望的释放速率或期望的聚合物稳定性程度,但是,生物可吸收的聚合物是优选的实施方式,这是因为,不同于非降解性的聚合物,生物可吸收的聚合物在植入后不会存在很久,以免引起任何不良反应及慢性局部反应。可使用的生物可吸收聚合物包括但不限于:聚(L-乳酸)、聚己内酯、聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLLA/PGA)、聚(羟基丁酸酯)、聚(羟基丁酸酯-共-戊酸酯)、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚酐、聚(乙醇酸)、聚(D-乳酸)、聚(L-乳酸)、聚(D,L-乳酸)、聚(D,L-丙交酯)(PLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(乙醇酸-共-三亚甲基碳酸酯)(PGA/PTMC)、聚环氧乙烷(PEO)、聚二噁烷酮(PDS)、聚磷酸酯、聚磷酸酯氨基甲酸乙酯、聚(氨基酸)、氰基丙烯酸酯、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚(亚氨基碳酸酯)、共聚(醚-酯)(例如、PEO/PLA)、聚亚烷基草酸盐、聚磷腈和生物分子(例如纤维蛋白、纤维蛋白原、纤维素、淀粉、胶原和透明质酸)、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯、水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物、和本领域中已知的其它合适的生物可吸收聚合物。此外,可以使用具有相对低的慢性组织反应的非降解性聚合物,例如聚氨酯、有机硅以及聚酯;也可以使用其他聚合物,这些聚合物可以在医疗器械上溶解、固化或聚合,例如聚烯烃、聚异丁烯和乙烯- $\alpha$ 烯烃共聚物,丙烯酸聚合物和共聚物、乙烯基卤化物聚合物和共聚物,如聚氯乙烯;聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醚,如聚乙烯基甲醚;聚偏二卤乙烯,如聚偏二氟乙烯和聚偏二氯乙烯;聚丙烯腈、聚乙烯酮;聚乙烯基芳烃,例如聚苯乙烯、聚乙烯酯,例如聚醋酸乙烯酯;乙烯基单体彼此间的共聚物,以及,烯烃,例如乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯腈-苯乙烯共聚物、ABS树脂和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酰胺-苯酚;聚羟基乙基-天冬酰胺-苯酚;棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸;聚酰胺,例如尼龙66和聚己内酰胺;醇酸树脂、聚碳酸酯;聚甲醛;聚酰亚胺;聚醚;环氧树脂、聚氨酯;人造纤维;人造纤维-三醋酸酯;纤维素、醋酸纤维素、丁酸纤维素;乙酸丁酸纤维素;玻璃纸;硝酸纤维素;丙酸纤维素;纤维素醚;和羧甲基纤维素。

[0082] 聚合物和半渗透聚合物基质可加工成成型制品,例如瓣膜、支架、导管、假体等。

[0083] 在本发明的一个实施例中,本发明的抑制剂偶联至聚合物或半渗透聚合物基质,所述半渗透聚合物基质形成为支架或支架型移植物器械。

[0084] 典型地,聚合物可通过旋转涂布、浸渍或喷涂应用到可植入器械的表面。本领域已

知的其他方法也可以用于此目的。喷涂的方法包括传统的方法,以及带有喷墨型分配器的微沉积技术。额外地,可使用图片图形化将所述聚合物沉积于可植入器械上,使得聚合物仅放置于器械的特定部分。所述器械的涂层提供环绕器械的均匀的层,考虑到不同分析物通过器械涂覆的增强的扩散。

[0085] 在本发明的优选实施例中,配制所述抑制剂用于从聚合物涂层释放到该医疗器械所放置的环境中。优选地,使用几种公知的涉及聚合物载体或层以控制洗脱的技术之一,所述抑制剂以受控的方式在延长的时间范围(如,月)内释放。一些此类技术此前在美国专利申请20040243225A1中描述。

[0086] 此外,如美国专利6,770,729中所描述,聚合物组合物的试剂和反应条件可控,以便控制来自聚合物涂层的抑制剂的释放。例如,可以调节一个或多个聚合物涂层的扩散系数以控制来自聚合物涂层的抑制剂的释放。在该主题的变化中,可以控制一个或多个聚合物涂层的扩散系数以调节存在于医疗器械所放置的环境中的分析物水平(例如,促进一部分聚合物的分解或水解的分析物),以得到聚合物组成中的一种或多种组分(例如,从而调节抑制剂从聚合物涂层的释放)。然而,本发明另一个实施例包括具有多个聚合物涂层的器械,每一个涂层具有多个扩散系数。在本发明此类实施例中,抑制剂从聚合物涂层的释放可通过多个聚合物涂层释放。

[0087] 在本发明的另一个实施例中,抑制剂从聚合物涂层的释放通过调节所述聚合物组合物的一个或多个性质来控制,例如,一种或多种内源或外源性化合物的存在,或者,聚合物组合物的pH。例如,某些聚合物组合物可设计为释放所述抑制剂,响应于所述聚合物组合物pH的下降。可替代地,某些聚合物组合物可设计为释放所述抑制剂,响应于过氧化物的存在。

[0088] V. 治疗由CCR6调节的疾病的方法

[0089] 一方面,本发明提供治疗或预防CCR6介导的状况或疾病的方法,所述方法给予具有此类状况或疾病的对象治疗有效量的本发明所示的任何化合物。用于本方法的优选化合物是本文作为优选实施方式的那些化合物,以及在下文实施例中专门列出的化合物;和本文提供的特定结构的化合物。本文将“对象”定义为包括动物,例如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如,人)、奶牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、家兔、大鼠、小鼠等等。在优选的实施方式中,所述对象是人。

[0090] 如本文所用,短语“CCR6-介导的状况或疾病”和相关的短语及术语是指以不适当的(例如,小于或大于正常的)CCR6功能活性为特征的某种状况或疾病。不适当的CCR6功能活性可因正常情况下不表达CCR6的细胞表达CCR6,CCR6表达增加(导致,例如炎性和免疫调节性紊乱和疾病)或CCR6表达降低所致。不适当的CCR6功能活性也可因通常情况下不分泌CCL20的细胞分泌CCL20,CCL20表达增加(导致,例如炎性和免疫调节性紊乱和疾病)或CCL20表达降低所致。不适当的CCR6功能活性可以完全或部分介导CCR6介导的状况或疾病。然而,CCR6介导的状况或疾病是调节CCR6对潜在的状况或疾病产生某些疗效的状况或疾病(例如,CCR6拮抗剂导致至少一些患者的患者舒适程度有某些改进)。

[0091] 术语“治疗有效量”表示标的化合物的用量,其会引起研究人员,兽医、医师或其他临床医师所探寻组织、系统、动物或人的生物学或医学反应。

[0092] 炎症、感染和癌症相关的疾病和状况可用本发明化合物和组合物治疗或预防。在

一组实施方式中,人或物种的疾病或病症,包括慢性病,可以用CCR6功能的抑制剂治疗。这些疾病或病症包括:(1) 变应性疾病,例如全身过敏性或超敏性反应,药品过敏、昆虫叮咬过敏和食物过敏,(2) 炎性肠病,例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎,(3) 阴道炎,(4) 银屑病和炎性皮肤病,例如皮炎、湿疹、特应性皮炎、变应性接触性皮炎、荨麻疹和瘙痒症、白癜风,(5) 脉管炎,(6) 脊椎关节病,(7) 硬皮病,(8) 哮喘和呼吸变应性疾病,例如过敏性哮喘、过敏性鼻炎,超敏性肺病等,(9) 自身免疫性疾病,例如关节炎(包括类风湿性和银屑病性)、以及例如桥本氏甲状腺炎和格雷夫斯病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、I型糖尿病、肾小球肾炎等,(10) 移植物排斥(包括同种异体移植物排斥和移植物抗宿主病),(11) 需要抑制不良炎症的其它疾病,例如动脉粥样硬化、肌炎、神经变性疾病(例如,阿耳茨海默病)、脑炎、脑膜炎、肝炎、肾炎、脓毒病、结节病、变态反应性结膜炎、耳炎、慢性阻塞性肺病、鼻窦炎、贝赫切特综合征和痛风。

[0093] 优选地,本方法的方法涉及选自下组的疾病或病症的治疗:过敏性疾病,银屑病,皮肤病症(如特异性皮炎)和哮喘和硬皮病。

[0094] 在另一组实施方式中,可调节依赖于CCR6调节的调节性T细胞运输以治疗包括以下的疾病或病症:癌症、感染性疾病(病毒感染,例如HIV感染,和细菌感染)和免疫抑制性疾病,例如器官移植状况和皮移植状况。术语“器官移植状况”意在包括骨髓移植状况和实体器官(例如,肾、肝、肺、心脏、胰脏或其组合)移植状况。

[0095] 取决于待治疗的疾病和对象的条件,本发明化合物可以通过口服、胃肠外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入剂、经鼻、经鞘、经直肠、舌下、或局部给药途径给予,可以单独或一起配制成含有适合各给药途径的常规无毒药理学上可接受载体、佐剂和运载体的合适剂量单位制剂。本发明也考虑利用长效制剂给予本发明化合物。

[0096] 本领域的技术人员将理解调节CCR6活性的药剂可在治疗方案中与其它治疗剂和/或化疗剂或辐射组合。在一些病例中,如果不与本发明的组合物一起提供,化疗剂或辐射的用量是亚治疗量。本领域的技术人员会知道“组合”可以涉及治疗方法的组合(即,两种或多种药品作为混合物施用,或至少同时或至少在不同时间引入对象,但使得二者同时在对象的血流中)。另外,本发明的组合物可以在第二治疗方案之前或之后给予,例如在某剂量的化疗或放疗之前或之后。

[0097] 本发明化合物可相应地用于多种炎症和免疫调节紊乱和疾病的预防和治疗中。

[0098] 在治疗或预防需要趋化因子受体调节的病症中,合适的剂量水平通常是每天约0.001到100mg/kg患者体重,所述剂量可以在一剂或多剂中给予。优选地,剂量水平是每天约0.01到约25mg/kg;更优选地,每天约0.05到约10mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01到25mg/kg,每天约0.05到10mg/kg,或每天约0.1到5mg/kg。在该范围内,剂量可以是每天0.005到0.05、0.05到0.5或0.5到5.0mg/kg。对于口服给药,优选以片剂的形式给予组合物,所述片剂含有1.0到1000毫克活性成分,特别是1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0和1000.0毫克活性成分,用于对待治疗患者的病症调节剂量。所述组合物可以每天1-4次的方案给予,优选每天1次或2次。

[0099] 然而,应该理解,任何具体患者的特定剂量水平和剂量频率可以变化,取决于各种

因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用长度、对象的年龄、体重、遗传特征、总体健康状况、性别和饮食,以及给药方式和时间、排出率,药物组合和所治疗对象的特定状况的严重程度。

[0100] 与炎症、免疫紊乱、感染和癌症相关的疾病和病症可用本发明的化合物、组合物以及方法治疗或预防。

[0101] 本发明所述化合物和组合物可以与具有相关用途的其他化合物和组合物联用以预防和治疗感兴趣的病症和疾病,例如炎症或自身免疫紊乱、病症和疾病,包括炎症性肠病、类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、多发性关节炎、多发性硬化症、过敏性疾病、银屑病、特应性皮炎和哮喘,以及上面提到的那些病状。

[0102] 例如,在治疗或预防炎症或自身免疫疾病或例如与骨质疏松有关的关节炎中,本发明化合物与组合物可与抗炎剂或止痛剂(如阿片激动剂、脂氧合酶抑制剂(如5-脂氧合酶抑制剂)、环氧合酶抑制剂(如环加氧酶-2抑制剂)、白介素抑制剂(例如白介素-1抑制剂)、NMDA拮抗剂、一氧化氮的抑制剂或一氧化氮的合成抑制剂、非甾体抗炎剂、或细胞因子抑制抗炎剂)一起使用,例如与化合物(诸如对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、吗啡、萘普生、非那西丁、吡罗昔康、类固醇止痛剂、舒芬太尼、苏林酸、替尼达普等)一起使用。同样地,本发明化合物和组合物可以与上面列出的止痛剂一起施用;与增效剂,如咖啡因、H<sub>2</sub>拮抗剂(例如,雷尼替丁)、二甲基硅油、氢氧化铝或氢氧化镁,一起施用;与解充血剂,如苯肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素(epinephrine)、萘甲唑啉、赛洛唑啉、六氢脱氧麻黄碱、或者左旋脱氧麻黄碱,一起施用;与镇咳药,如可待因、二氢可待因酮、咳美芬、咳必清、或右美沙芬,一起施用;与利尿剂一起施用;以及与镇静或非镇静抗组胺药一起施用。

[0103] 同样地,本发明化合物和组合物可以与其他药品联用,所述其他药品用于治疗、预防、抑制或改善本发明化合物和组合物有用的疾病或病症。此类其他药物可以通过常用的途径和用量,与本发明化合物或组合物同时或顺序给予。当本发明化合物或组合物与一种或多种其他药物同时使用时,除本发明化合物或组合物之外,含有此类其他药物的药物组合物是优选的。所以,本发明的药物组合物包括除本发明的化合物或组合物之外,还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的那些。可与本发明化合物或组合物联用的,分别给予或在同一药物组合物中给予的其它治疗剂的例子包括但不限于:(a),VLA4拮抗剂,(b)皮质类固醇,例如氯地米松、甲基氢化泼尼松、倍他米松、强的松、泼尼松龙、地塞米松、氟替卡松、氢化可的松、布地奈德、曲安奈德、沙美特罗、沙美特罗、舒喘宁、福莫特罗;(c)免疫抑制剂,例如环孢菌素(环孢菌素A、Sandimmune®、Neoral®)、他克莫司(FK-506, Prograf®)、雷帕霉素(西罗莫司, Rapamune®)、托法替尼(Xeljanz®)、和其他FK-506型免疫抑制剂,和麦考酚酯,例如,麦考酚酸乙酯(CellCept®);(d)抗组胺药(H1-组胺拮抗剂),例如溴苯吡胺、氯芬胺、右氯苯那敏、曲普立啉、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲吡咯嗪、异丙嗪、三甲泼拉嗪、哌吡庚啉、赛庚啉、安他心、非尼拉敏吡拉明、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、脱碳乙氧基氯雷他定等;(e)非甾体抗哮喘剂(例如,特布他林、奥西那林、非诺特罗、异他林、舒喘灵、比托特罗和吡布特罗)、茶碱、色甘酸钠、阿托品、异丙托溴铵、白三烯拮抗药(例如,扎氟普汀(zafirlukast)、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、

泊比司特和SKB-106、203)、白三烯生物合成抑制剂(齐留通,BAY-1005);(f)非甾体抗炎药(NSAID),例如丙酸衍生物(例如,阿明洛芬、苯恶洛芬、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟联苯丙酸、异丁苯丙酸、吡唑洛芬、酮洛芬、咪洛芬(niroprofen)、萘普生、奥沙普秦、吡咯芬、普拉洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸和硫恶洛芬)、乙酸衍生物(例如,吡唑美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯茛酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、呋罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、奥普平酸(oxpinac)、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛及佐美酸)、芬那酸衍生物(例如,氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸及托芬那酸),联苯羧酸衍生物(例如,二氟尼柳及氟苯柳)、昔康类(例如,伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康及替诺昔康)、水杨酸酯(例如,乙酰水杨酸及柳氮磺胺吡啶)及吡唑啉酮(例如,阿扎丙宗、贝吡龙(bezipiperylon)、非普拉宗、莫非布宗、羟布宗及保泰松);(g)环氧合酶-2(COX-2)抑制剂,例如,塞来考昔(Celebrex®)和罗非考昔(Vioxx®);(h)IV型磷酸二酯酶(PDE IV)的抑制剂;(i)金化合物,例如,金诺芬及金硫葡萄糖;(j)依那西普(Enbrel®);(k)抗体治疗剂,例如,奥素克隆(OKT3)、达珠单抗(Zenapax®)、巴利昔单抗(Simulect®)、英夫利昔(Remicade®)、阿达木单抗(Humira®)、高利单抗(Simponi®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、托珠单抗(Actemra®);(l)趋化因子受体(特别是CCR5、CXCR2、CXCR3、CCR2、CCR3、CCR4、CCR7、CX<sub>3</sub>CR1和CXCR6)的其他拮抗剂;(m)润滑剂或软化剂,例如矿脂和羊毛脂;(n)角质层分离剂(例如,他佐罗汀);(o)维生素D3衍生物,例如,卡泊三烯或卡泊三醇(Dovonex®);(p)PUVA;(q)地蒽酚(Drithrocreme®);(r)依曲替酯(Tegison®)和异维A酸;和(s)多发性硬化症治疗剂,例如干扰素 $\beta$ -1 $\beta$ (Betaseron®)、干扰素 $\beta$ -1 $\alpha$ (Avonex®)、咪唑硫嘌呤(Imurek®、Imuran®)、格拉默醋酸盐(Capoxone®)、糖皮质激素(例如,泼尼松龙)和环磷酰胺;(t)DMARDS,例如甲氨蝶呤和来氟米特;(u)其他化合物,例如5-氨基水杨酸和其前药;羟化氯喹;D-青霉胺;抗代谢物,例如咪唑硫嘌呤、6-巯嘌呤和甲氨蝶呤;DNA合成抑制剂,例如羟基脲和微管破坏剂,例如秋水仙碱和蛋白酶体抑制剂例如硼替佐米(Velcade®)。可改变本发明化合物与第二活性成份的重量比,取决于各成份的有效剂量。一般而言,使用各成份的有效剂量。因此,例如,当本发明化合物与NSAID组合时,本发明化合物与NSAID的重量比通常为约1000:1至约1:1000,优选约200:1至约1:200。本发明化合物与其它活性成份的组合通常也处于上述范围内,但在各情况下,应使用各活性成份的有效剂量。

#### [0104] VI. 实施例

[0105] 提供以下实施例是为了说明,而非限制本发明。

[0106] 以下使用的试剂和溶剂可从商业来源获得,例如奥尔德里奇化学公司(密尔沃基,威斯康星,美国)。<sup>1</sup>H-NMR谱用Varian Mercury 400MHz NMR波谱仪记录。有效峰是相对于TMS提供且以以下顺序制表:多重性(s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰)及质子数量。质谱结果是以质荷比、各离子的相对丰度(括号中)来报告。在实施例中,单一m/e值报告含最常见原子同位素的M+H(或标记为M-H)离子。在所有情况中,同位素分布(isotope pattern)对应于预计式。电喷雾电离(ESI)质谱分析利用Hewlett-Packard MSD电喷雾质谱仪进行,利用配备有Agilent Zorbax SB-C18,2.1X50mm,5 $\mu$ 柱(column)的HP1100HPLC以供样品递送。通常,将分析物以0.1毫克/毫升溶于甲醇并利用递送溶剂将1微升注入质谱仪,

质谱仪自100至1500道尔顿扫描。所有化合物皆可以正ESI模式使用含有1%甲酸的乙腈/水作为递送溶剂来分析。下文所提供的化合物亦可以负ESI模式,使用乙腈/水配制的2mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 作为递送系统来分析。

[0107] 本发明实施例及整个说明书中使用以下缩写:HPLC,高压液相色谱;DMF,二甲基甲酰胺;TFA,三氟乙酸;THF,四氢呋喃;EtOAc,乙酸乙酯;BOC<sub>2</sub>O,二碳酸二叔丁酯或BOC酸酐;HPLC,高压液相色谱;DIPEA,二异丙基乙基胺;HBTU,0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐;dppf,1,1'-双(二苯基膦)二茂铁;Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>,三(二亚苄基丙酮)二钯(0);DIPEA,二异丙基乙胺;DMP,邻苯二甲酸二甲酯;Me,甲基;Et,乙基;DCM,二氯甲烷。

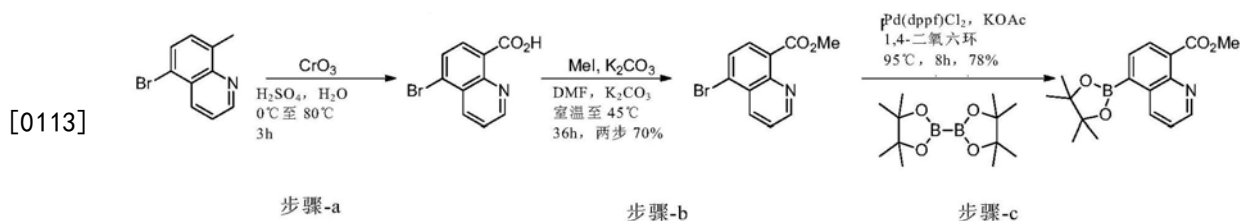
[0108] 本发明范围内的化合物可采用技术人员已知的各种反应,如下所述合成。所属领域的技术人员也知道可采用其它方法合成本发明的目标化合物,在本文件主体之内描述的方法不是穷尽的,但确实为感兴趣的化合物提供了广泛适用的和实用的途径。

[0109] 本专利中保护的某些分子可存在不同的对映体和非对映形式,本发明要求保护这些化合物的所有此类变体。

[0110] 基于用来合成本文中关键化合物的实验过程的详述,通过鉴定它们的物理数据以及及与它们有关的结构描述来描述这些分子。

[0111] 本领域技术人员也会知道,在有机化学的标准后处理步骤中,频繁使用酸和碱。在本专利之内描述的那些实验步骤中,如果母体化合物具有必要的固有酸度或碱度,有时产生它们的盐。

[0112] 实施例1.合成甲基5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)喹啉-8-羧酸酯



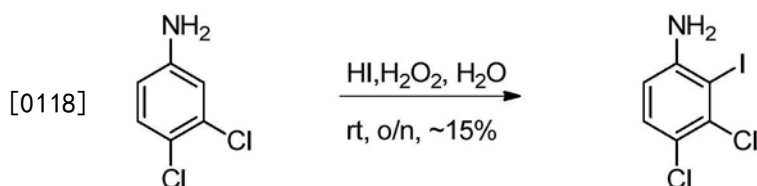
[0114] (a) 0℃下,向H<sub>2</sub>O (80mL) 和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (120mL) 的搅拌溶液中加入5-溴-8-甲基喹啉 (25g, 112.6mmol)。得到溶液后,分批引入CrO<sub>3</sub> (16g, 157.6mmol) 并保持内部温度在70℃。在70℃下搅拌反应混合物1小时。额外分批加入CrO<sub>3</sub> (16g, 157.6mmol), 在80℃下搅拌2.5小时。反应完成后,冷却至室温,倒在碎冰上,用氢氧化铵水溶液中和,得到固体。过滤该固体,在高真空下干燥16小时,制得绿色固体粗品5-溴代喹啉-8-羧酸 (28.0克)。

[0115] (b) 室温下,向5-溴代喹啉-8-羧酸(28.0g,111.0mmol)在DMF(250mL)中的搅拌悬浮液中,加入 $K_2CO_3$ (61.3g,444.0mmol)和碘甲烷(63.1g,444.0mmol)。将该反应混合物在45℃下加热36小时,冷却至室温,过滤固体,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。滤液用水稀释,用乙酸乙酯(3×300mL)萃取,用水(3×100mL)洗涤。将乙酸乙酯相干燥( $Na_2SO_4$ ),过滤并减压浓缩。将残留物用快速硅胶柱层析法提纯,用含乙酸乙酯的己烷(0-20%)洗脱,制得奶油色固体甲基-5-溴代喹啉-8-羧酸酯(20.5g,70%,两步)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 9.07(dd, $J=4.3$ ,1.5Hz,1H),8.60(dd, $J=8.7$ ,1.6Hz,1H),7.88(s,2H),7.58(dd, $J=8.6$ ,4.0Hz,1H),4.05(s,3H)。

[0116] (c) 甲基-5-溴代喹啉-8-羧酸酯(20.5g, 77.06mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,

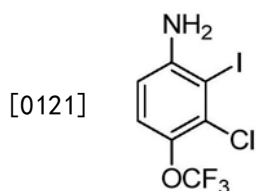
5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(21.4g,84.7mmol)和KOAc(18.8g,192.6mmol)在干燥1,4-二氧六环(200mL)中的溶液通氮气气体10min。然后,加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(3.14g,7.70mmol),并将所得混合物在95℃下加热8小时,冷却至室温,真空条件下去除多余的溶剂。将残留物用乙醚稀释,通过硅藻土过滤,并用乙醚(200mL)洗涤;在减压条件下浓缩滤液。所得残留物用硅胶柱层析法提纯,用含0-50%乙酸乙酯的己烷洗脱,制得溶解在乙醚中的红色粘稠浆体/固体,冷却至-20℃,储存12小时,过滤分离的淡粉红色固体,干燥后制得纯甲基5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)喹啉-8-羧酸酯(17.5g,78%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.14(dd,J=8.6,0.6Hz,1H),9.02-9.01(m,1H),8.14(d,J=7.0Hz,1H),7.94(d,J=7.0Hz,1H),7.48(dd,J=8.6,4.3Hz,1H),4.06(s,3H),1.43(s,12H)。

[0117] 实施例2.合成3,4-二氯-2-碘苯胺



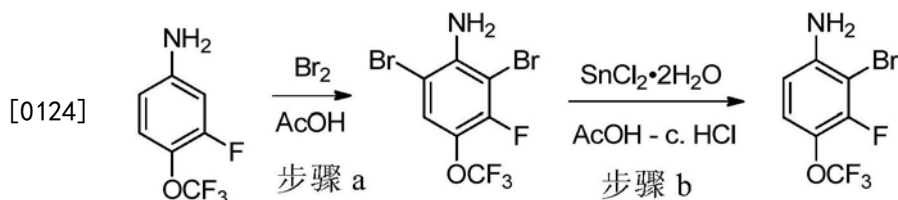
[0119] 室温下,3,4-二氯苯胺(20g,123mmol)、HI(48%,15.7g,123mmol)、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(30%,8.3g,246mmol)在H<sub>2</sub>O(62mL)中的搅拌悬浮液。反应混合物在暗室、室温条件下搅拌过夜。丢弃上层清液,用乙酸乙酯:己烷(1:10)稀释,用饱和NaHSO<sub>3</sub>淬灭反应,在室温下搅拌1小时,过滤固体。用水、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤滤液,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤和浓缩,制得碘代衍生物的1:4的位置异构体(较少的同分异构体是需要的)。由环己烷重结晶,制得富集在滤液中的1:1的位置异构体混合物。所述混合物用快速硅胶柱层析法进一步提纯,用乙酸乙酯:己烷(0-2%)洗脱,制得奶油色固体的所需化合物(5.2g,~15%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.22(d,J=8.6Hz,1H),6.60(d,J=8.6Hz,1H),4.32(br,2H)。

[0120] 实施例3.3-氯-2-碘-4-(三氟甲氧基)苯胺



[0122] 如实施例2所示,合成题述化合物,产率18%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.11(d,J=8.9Hz,1H),6.67(d,J=8.9Hz,1H),4.30(br,2H)。

[0123] 实施例4.合成2-溴-3-氟-4-三氟甲氧基苯胺

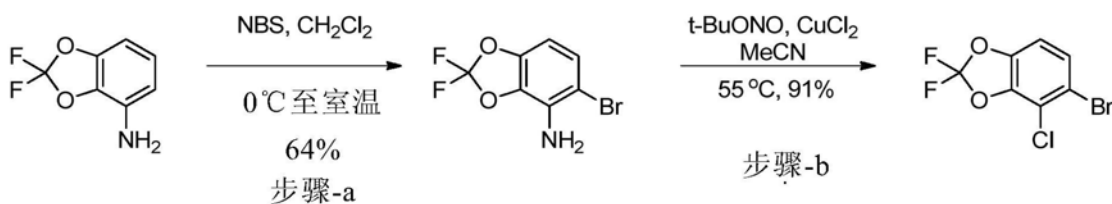


[0125] (a) 室温下,在20mL的瓶中加入含3-氟-4-三氟甲氧基苯胺(150mg,0.769mmol)的醋酸(0.5mL)。加入溴(118μL,2.30mmol,3eq.),并搅拌几小时。加入二氯甲烷(2mL)终止固化反应混合物,随后加入更多的溴(40μL,0.781mmol,1eq)。搅拌另外1小时后,用氮气流缓

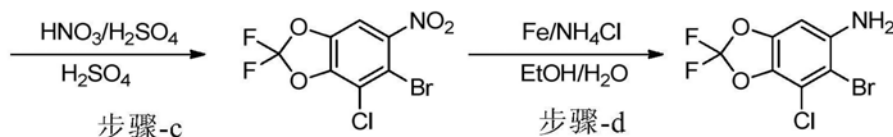
慢地吹扫反应混合物,去除二氯甲烷。过滤所得固体,用水彻底洗涤,然后在真空条件下干燥,得到白色固体2,6-二溴-3-氟-4-三氟甲氧基苯胺(172mg,0.489mmol,收率64%)。

[0126] (b) 在40mL的瓶中,加入2,6-二溴-3-氟-4-三氟甲氧基苯胺(172mg,0.489mmol),随后加入二水合氯化锡(II)(122mg,0.540mmol,1.1eq)。加入醋酸(725 $\mu$ L)和浓盐酸(580 $\mu$ L)制成溶液。反应混合物在115 $^{\circ}$ C下保温1.5小时。反应冷却至室温后,在真空条件下去除大部分醋酸。加入水,用二氯甲烷萃取产物三次。用无水硫酸钠干燥有机相。减压条件下去除溶剂,使用硅胶柱色谱提纯粗产物。使5-10%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱重新获得的2,6-二溴-3-氟-4-三氟甲氧基苯胺,随后用15%乙酸乙酯的己烷中洗脱,得到期望产物,2-溴-3-氟-4-三氟甲氧基苯胺(64.8mg,0.236mmol,48%), $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.06(dd,J=9.0,9.0Hz,1H),6.52(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),4.27(br,2H)。

[0127] 实施例5.合成4-氯-5-溴-6-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二茂



[0128]



[0129] (a) 0 $^{\circ}$ C下,向4-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二茂(2.5g,14.4mmol)的二氯甲烷搅拌溶液中,分批加入N-溴琥珀酰亚胺(2.7g,15.2mmol)。在0 $^{\circ}$ C下搅拌溶液30分钟,然后在室温下搅拌1小时。反应混合物用1M硫代硫酸钠溶液淬灭反应,并用去离子水稀释,用二氯甲烷(2 $\times$ 50mL)萃取。干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合并的有机相、过滤并真空浓缩。粗产物用快速层析提纯( $\text{SiO}_2$ ,0-20%乙酸乙酯的己烷)以重新获得起始原料1g,并得到无色油状物5-溴-4-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二茂(2.33g,9.25mmol,64%)。MS:(ES) m/z 计算为 $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrF}_2\text{NO}[\text{M}+\text{H}]^+$ +252.0,实测值252。

[0130] (b) 55 $^{\circ}$ C下,向在乙腈中的氯化铜(2.49g,18.5mmol)和叔丁基亚硝酸酯(2.39g,23.13mmol)的搅拌溶液中加入5-溴-4-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二茂(2.33g,9.25mmol)的乙腈溶液。将溶液在55 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟,然后冷却至室温。反应混合物用5%盐酸溶液淬灭反应,并用去离子水稀释,用乙酸乙酯(2 $\times$ 50mL)萃取。干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )有机相、过滤,并真空浓缩。粗产物用快速层析提纯( $\text{SiO}_2$ ,0-20%乙酸乙酯的己烷),制得淡黄色油状物5-溴-4-氯-2,2-二氟-1,3-苯并二茂(1.5g,5.53mmol,60%)。MS:(ES) m/z 计算为 $\text{C}_7\text{H}_2\text{BrClF}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ +272.0,无实测值。

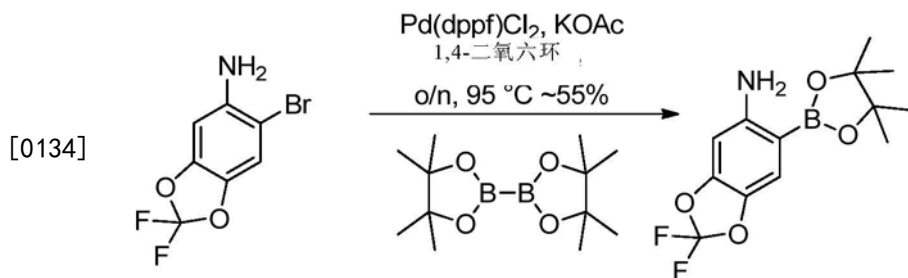
[0131] (c) 5-溴-4-氯-2,2-二氟-1,3-苯并二茂(1.5g,5.53mmol)在10mL浓缩硫酸中的溶液冷却至-10 $^{\circ}$ C。然后,逐滴加入1mL发烟硝酸和2mL浓硫酸的溶液。所得的溶液在-10 $^{\circ}$ C下搅拌~2小时。然后,将反应混合物倒入冰水中,沉淀出黄色固体。过滤掉固体,用水冲洗,并且收集固体。粗产物用快速层析提纯( $\text{SiO}_2$ ,0-5%乙酸乙酯的己烷),制得6-硝基-5-溴-4-氯-2,2-二氟-1,3-苯并二茂(1.0g,3.16mmol,57%)。MS:(ES) m/z 计算值 $\text{C}_7\text{HBrClF}_2\text{NO}_4[\text{M}+\text{H}]^+$



316.0, 实测值316。

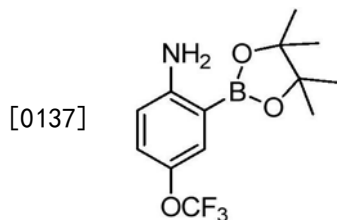
[0132] (d) 向在乙醇 (4mL) 和水 (1mL) 中的6-硝基-5-溴-4-氯-2,2-二氟-1,3-苯并二茂 (1.0g, 3.16mmol) 悬浮液中, 加入氯化铵 (3.38g, 63.2mmol) 和铁粉 (1.06g, 18.96mmol)。所述混合物90℃下保温1小时, 然后冷却。通过硅藻土过滤, 并在真空下浓缩。粗产物用快速层析提纯 (SiO<sub>2</sub>, 0-30% 乙酸乙酯的己烷), 制得白色固体6-氨基-5-溴-4-氯-2,2-二氟-1,3-苯并二茂 (0.90g, 3.16mmol, 100%)。MS: (ES) m/z 计算值 C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>BrClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 286.0, 实测值 286。

[0133] 实施例6合成2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基) 苯并-[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺



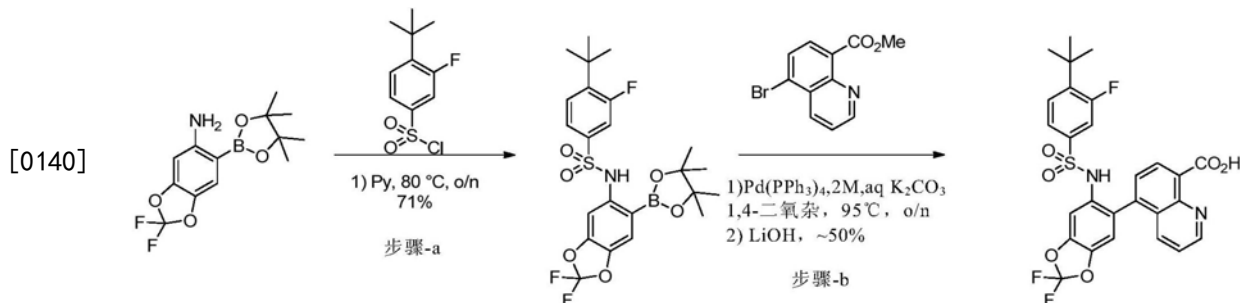
[0135] 如实施例1所示, 合成题述化合物, 产率55%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.80 (br, 2H), 1.34 (s, 12H)。

[0136] 实施例7: 合成2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯胺



[0138] 如实施例1所示, 合成题述化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (br, 1H), 7.10 (dd, J=4.2, 1.8Hz, 1H), 6.55 (d, J=7.1Hz, 1H), 1.34 (s, 12H)。

[0139] 实施例8合成5-[6-[(4-叔丁基-3-氟苯基)磺酰氨基]-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]喹啉-8-羧酸

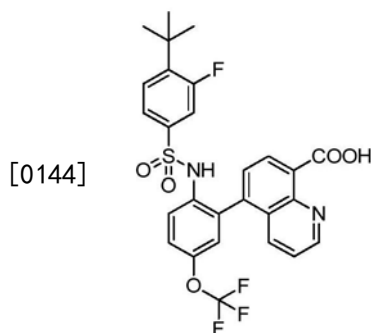


[0141] (a) 向2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-胺 (实施例5, 2.7g, 9.03mmol) 的干吡啶 (12mL) 溶液中, 加入4-叔丁基-3-氟苯基磺酰氯 (2.82g, 11.28mmol), 反应混合物在80℃下加热过夜。冷却至室温, 真空下去除多余的溶剂。残留物用饱和的氯化铵水溶液稀释, 用DCM萃取, 通过快速硅胶柱提纯, 使用己

烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱液,制得纯化合物(3.28g,71%)。

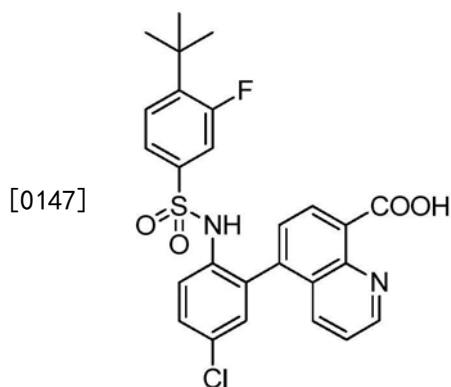
[0142] (b) 在1,4-二氧六环(50mL)中的4-叔丁基-N-[2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-氟苯磺酰胺(3.2g, 6.22mmol), 甲基-5-溴代喹啉-8-羧酸酯(实施例1, 步骤-b, 1.66g, 6.22mmol) 和2M aq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.8mL, 15.55mmol) 的混合物通氮气5分钟。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (360mg, 0.31mmol, 5mol%), 将反应混合物在95℃下加热过夜。反应混合物冷却至室温。加入LiOH·H<sub>2</sub>O (2.6g, 62.2mmol), 在80℃下加热1小时。冷却至室温, 用2N aq. HCl调节反应介质pH至约6, 用乙酸乙酯萃取, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤和浓缩。残留物用甲醇磨碎, 制得纯(>95%) 题述化合物, 为类白色固体(1.75g, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.96-8.94 (m, 1H), 8.57 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.42- (t, J=7.8Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (br, 1H), 1.43 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值 C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S。

[0143] 实施例9: 合成5-[2-[(4-叔丁基-3-氟苯基)磺酰氨基]-5-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-8-羧酸



[0145] 如实施例8所示, 合成题述化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.02 (dd, J=4.4, 1.6Hz, 1H), 8.60 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.7, 4.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.47 (ddt, J=9.0, 1.9, 1.1Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.14 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.03 (dd, J=12.0, 2.0Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值 C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 558.12 实测值 558.1

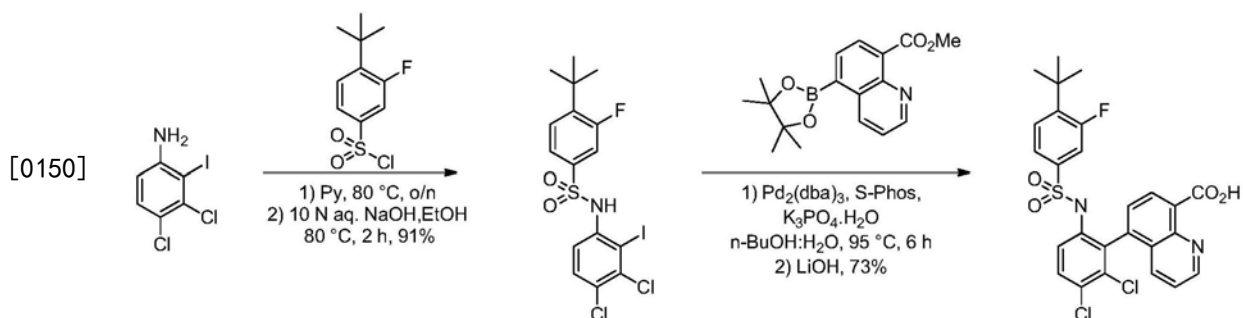
[0146] 实施例10: 5-[2-[(4-叔丁基-3-氟苯基)磺酰氨基]-5-氯苯基]喹啉-8-羧酸



[0148] 如实施例8所示, 合成题述化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.10 (dd, J=4.7, 1.6Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 4.7Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.06

(dd,  $J=11.1, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 1.40 (s, 9H); MS: (ES)  $m/z$  计算值  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$  513.1 实测值 513.1

[0149] 实施例11: 合成5-[6-[(4-叔丁基-3-氟苯基)磺酰氨基]-2,3-二氯苯基]喹啉-8-羧酸

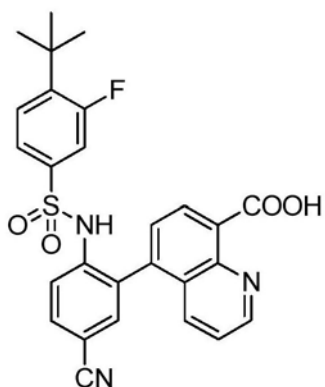


[0151] (a) 向3,4-二氯-2-碘苯胺(实施例2, 2.2g, 7.67mmol)的干燥吡啶(8mL)溶液中加入4-叔丁基-3-氟苯基磺酰氯(2.11g, 8.43mmol), 反应混合物在80°C下加热过夜。LCMS表明存在单磺酰胺和双磺酰胺。加入10N aq. NaOH(3mL)和乙醇(2mL)水解双磺酰胺。反应混合物在80°C下加热2小时。冷却至室温。真空中去除多余的溶剂, 制得深棕色固体。用DCM稀释, 用1N aq. HCl洗涤, 通过快速硅胶柱提纯, 使用己烷:乙酸乙酯混合物作为洗脱液, 制得纯4-叔丁基-N-(3,4-二氯-2-碘苯基)-3-氟苯磺酰胺, 为类白色固体(3.5g, 91%)。

[0152] (b) 往在正丁醇:水(75:25mL)溶剂体系中的4-叔丁基-N-(3,4-二氯-2-碘苯基)-3-氟苯磺酰胺(9g, 17.9mmol)、甲基5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)喹啉-8-羧酸酯(7.8g, 25.1mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10.3g, 44.75mmol)和2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(SPhos)(0.73g, 1.79mmol)的混合物通氮气15分钟。然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.65g, 0.72mmol), 在85°C下加热6小时, 冷却至室温, 用硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 真空条件下浓缩滤液。粗产物用THF/H<sub>2</sub>O(60/10mL)稀释, 加入氢氧化锂一水合物(7.52g, 179mmol)。然后反应混合物在60°C下加热过夜, 冷却至室温, pH用2N aq. HCl调整至约6, 用乙酸乙酯(3×500mL)萃取, 用水、盐水洗涤合并的乙酸乙酯相, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤和浓缩。残留物通过使用乙酸乙酯和己烷作为洗脱剂的快速层析柱提纯, 制得的产物进一步被甲醇磨碎, 得到类白色固体所述化合物(7.2g, 73%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (dd,  $J=4.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.69 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.63 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (dd,  $J=8.6, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (dd,  $J=4.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (dd,  $J=11.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (s, 1H), 1.48 (s, 9H); MS: (ES)  $m/z$  计算值  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$  547.06 实测值 547.1

[0153] 实施例12: 5-[2-[(4-叔丁基-3-氟苯基)磺酰氨基]-5-氰基苯基]喹啉-8-羧酸二钠盐

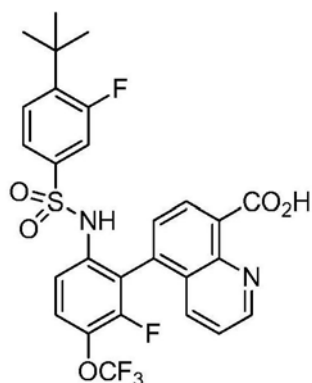
[0154]



[0155] 如实施例11所示,合成题述化合物。向悬浮在乙腈和水中的游离酸中加入0.1N aq. NaOH (2eq),冻干制得双钠盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.10 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.22 (dd, J=11.9, 2.0Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>504.13实测值504

[0156] 实施例13:合成5-[6-[(4-叔丁基-3-氟苯基)磺酰氨基]-2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-8-羧酸

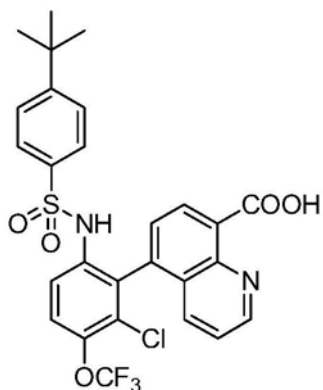
[0157]



[0158] 如实施例11所示,合成题述化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (dd, J=4.3, 1.7Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.86 (dt, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.53-7.33 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SF<sub>5</sub> [M-H]<sup>-</sup>579.1, 实测值579.1.

[0159] 实施例14:合成5-[6-[(4-叔丁基苯基)磺酰氨基]-2-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-8-羧酸双钠盐

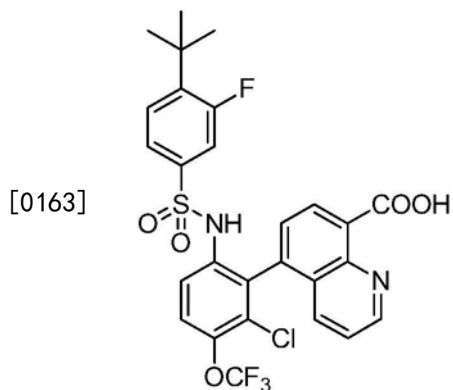
[0160]



[0161] 如实施例11所示,合成题述化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.79-8.77 (m, 1H),

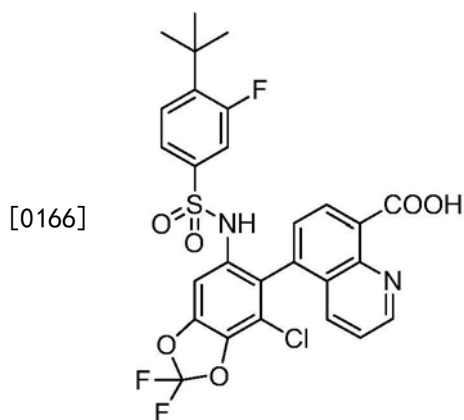
7.72 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.52 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.99 (d, J=7.4Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值  $C_{27}H_{22}ClF_3N_2O_5S[M+H]^-$  579.09, 实测值 579.1.

[0162] 实施例15: 合成5-[6-[(4-叔丁基苯基)磺酰氨基]-2-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-8-羧酸



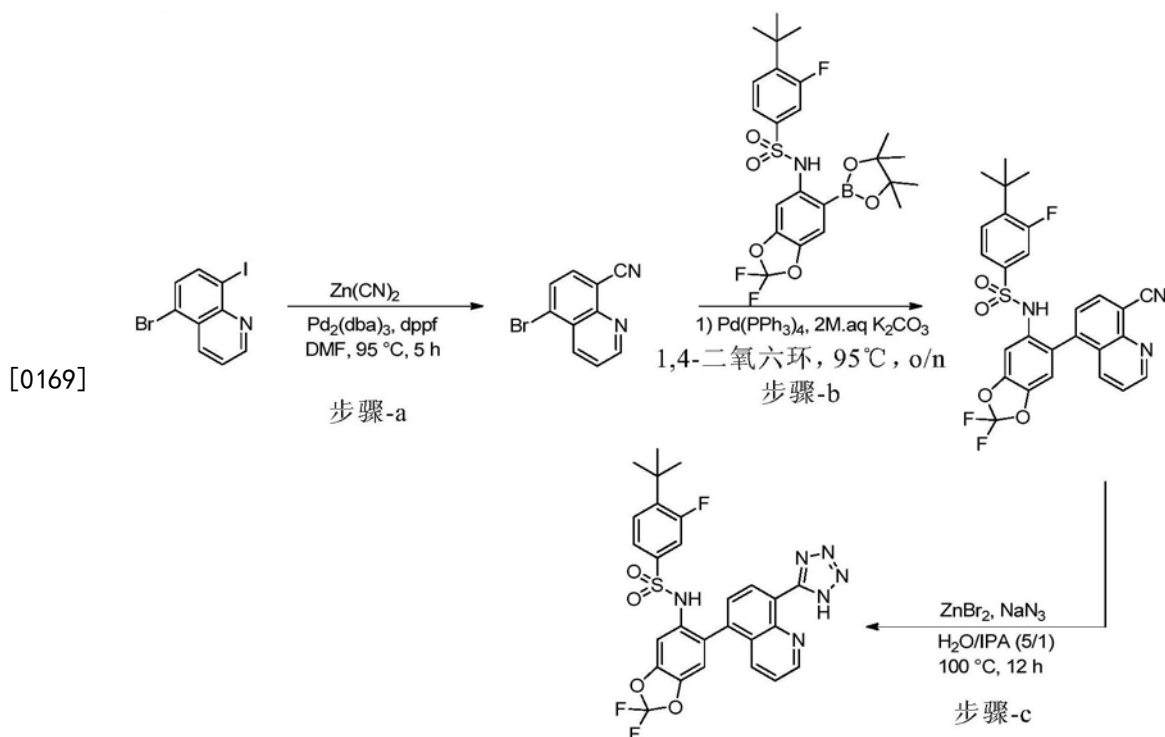
[0164] 如实施例11所示, 合成题述化合物。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ) 9.06 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.42 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值  $C_{27}H_{21}ClF_4N_2O_5S[M+H]^+$  +597.08 实测值 597.1

[0165] 实施例16: 合成5-[6-[(4-叔丁基-3-氟苯基)磺酰氨基]-4-氯-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]喹啉-8-羧酸



[0167] 如实施例11所示, 合成题述化合物。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ) 9.08 (dd, J=4.7, 1.6Hz, 1H), 8.58 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.6, 4.7Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.08 (dd, J=10.2, 2.0Hz, 1H), 1.40 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值  $C_{27}H_{20}ClF_3N_2O_6S[M+H]^+$  -593.07, 实测值 593.1

[0168] 实施例17: 合成4-叔丁基-N-[2,2-二氟-6-[8-(1H-四唑-5-基)-5-喹啉基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-3-氟苯磺酰胺



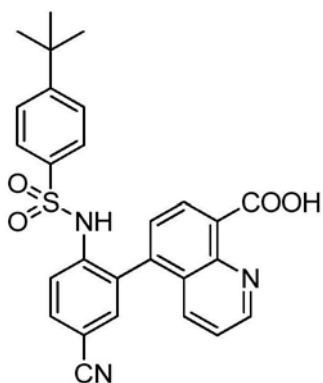
[0170] (a) 5-溴-8-碘喹啉 (0.52g, 1.55mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (218mg, 1.86mmol) 和 dppf (103mg, 0.186mmol) 在 DMF (2.5mL) 中的混合物通  $\text{N}_2$  (气体) 5 分钟。加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (85mg, 0.093mmol)，所得混合物在  $95^\circ\text{C}$  下加热 5 小时。反应完成后，冷却至室温，用水稀释，所得水溶液用乙酸乙酯 ( $3 \times 50\text{mL}$ ) 萃取。结合的有机相用盐水洗涤，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，并在减压条件下浓缩。粗产物用硅胶柱层析提纯，用乙酸乙酯-己烷 (5-25%) 洗脱，制得棕色固体 5-溴代喹啉-8-甲腈 (72mg)。

[0171] (b) 与实施例 8 相似，进行铃木反应 (Suzuki reaction)。72mg 的起始材料制得 70mg 产物。

[0172] (c) 室温下，向上述腈类 (35mg, 0.064mmol) 在  $\text{H}_2\text{O}/\text{IPA}$  (5:1, 2mL) 中的搅拌溶液里，加入  $\text{ZnBr}_2$  (43mg, 0.324mmol) 和  $\text{NaN}_3$  (21mg, 0.324mmol)。反应混合物在  $100^\circ\text{C}$  下加热 16 小时。反应完成后，冷却至室温，用 1N aq. HCl 中和。用乙酸乙酯 ( $2 \times 25\text{mL}$ ) 萃取水溶液，用盐水洗涤合并的有机相， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，过滤并在减压条件下浓缩。粗产物用甲醇磨碎，制得褐色固体的题述化合物 (8mg)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.84 (s, 1H), 9.04 (dd,  $J=4.2, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (d,  $J=7.5, \text{Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J=8.6, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (t,  $J=8.1, \text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.0 (m, 3H), 1.24 (s, 9H); MS: (ES)  $m/z$  计算值  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$  582.13 实测值 582.1

[0173] 实施例 18: 合成 5-[2-[(4-叔丁基苯基)磺酰氨基]-5-氰基苯基]喹啉-8-羧酸

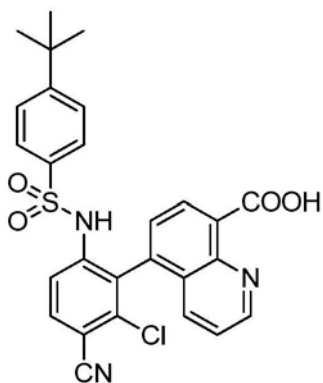
[0174]



[0175] 如实施例11所示,合成题述化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (dd, J=4.3, 1.6Hz, 1H), 8.68 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.6, 1.2Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 5H), 7.45 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 1.37 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 486.14 实测值486.1.

[0176] 实施例19:合成5-[6-[(4-叔丁基苯基)磺酰氨基]-2-氯-3-氰基苯基]喹啉-8-羧酸三氟醋酸酯

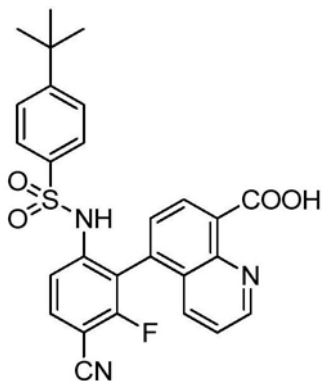
[0177]



[0178] 如实施例11所示,合成题述化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.85 (bs, 1H), 9.12-9.13 (m, 1H), 8.48 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 7H), 7.16 (d, J=6.7Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 520.09, 实测值520.1

[0179] 实施例20:合成5-[6-[(4-叔丁基苯基)磺酰氨基]-3-氰基-2-氟苯基]喹啉-8-羧酸盐盐酸盐

[0180]



[0181] 如实施例11所示,合成题述化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (dd, J=4.3, 1.6Hz, 1H), 8.76 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.64-7.53 (m, 5H), 7.22 (d, J=

7.4Hz, 1H), 6.59 (bs, 1H) 1.37 (s, 9H); MS: (ES) m/z 计算值 $C_{27}H_{22}FN_3O_4S$  [M+H]<sup>+</sup> 504.1 实测值 504.4

#### [0182] 生物学实施例1:配体结合试验

[0183] 采用配体结合试验来测定潜在的CCR6拮抗剂阻断CCR6及其配体CCL20 (MIP3 $\alpha$ ) 之间相互作用的能力。将稳定表达CCR6受体的L1.2细胞离心并重悬在试验缓冲液 (20mM HEPES pH 7.1, 140mM NaCl, 1mM CaCl<sub>2</sub>, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1%叠氮钠和含0.1%牛血清白蛋白) 中至 $5 \times 10^5$ 个细胞/mL的浓度。结合试验如下所示设置。首先, 将0.1mL细胞 ( $5 \times 10^4$ 个细胞/孔) 加入含有化合物的试验平板, 从而获得各化合物约2-10 $\mu$ M的终浓度以供筛选 (或剂量反应的一部分以便测定化合物IC<sub>50</sub>)。然后加入0.1mL用试验缓冲液稀释至约50pM终浓度的<sup>125</sup>I 标记CCL20 (获自美国珀金埃尔默股份有限公司-PerkinElmer; 沃尔瑟姆, 马萨诸塞), 从而获得每孔约30,000cpm, 密封平板, 25℃下用振动台温育约3小时。利用真空细胞收集器 (帕卡德仪器公司-Packard Instruments; 梅里登, 康涅狄格), 将反应液吸到在0.3%聚乙烯亚胺 (PEI) 溶液中预浸渍的GF/B玻璃滤器上。将闪烁液 (50 $\mu$ L; Microscint 20, 帕卡德仪器公司) 加入各孔, 密封平板, 用Top Count闪烁计数器 (帕卡德仪器公司) 检测放射性。仅含有稀释剂 (用于总计数) 或含20 $\mu$ M化合物的对照孔用于计算化合物的总抑制百分比。采用GP公司 (GraphPad, Inc.) (圣迭戈, 加利福尼亚) 的计算机程序Prism计算IC<sub>50</sub>值。IC<sub>50</sub>值是将标记的TRAC与受体的结合降低50%所需的那些浓度。图1中, 在结合试验中IC<sub>50</sub>值小于100nM的化合物标记为 (+++); 100-500nM标记为 (++) ; 小于或等于20 $\mu$ M但大于500nM的标记为 (+)。

#### [0184] 生物学实施例2:迁移/趋化性试验

[0185] 采用血清趋化试验测定潜在的受体拮抗剂阻断趋化因子受体 (例如CCR6) 介导的迁移的效力。常规采用ChemoTX®微室系统与5- $\mu$ m孔径聚碳酸酯膜进行该试验。为开始此类试验, 室温下以400x g离心来收集表达细胞的趋化因子受体 (例如稳定表达CCR6的L1.2细胞), 然后以5000万/mL悬浮在人血清中。然后将所测试化合物或相等体积的其溶剂 (DMSO) 以最终DMSO浓度为0.25% (v/v) 加入细胞/血清混合物。分别地, 另用趋化缓冲液 (HBSS+0.1%BSA) 稀释重组人CCL22, 通常从0.01nM至500nM, 然后将29 $\mu$ L稀释的趋化因子置于ChemoTX®平板下部的孔中。将5- $\mu$ m (孔径) 聚碳酸酯膜置于平板上, 将20 $\mu$ L细胞/化合物混合物转移到该膜的各孔上。平板在37℃下温育90分钟, 然后除去聚碳酸酯膜, 将5 $\mu$ L DNA-嵌入剂CyQUANT (英杰公司, 卡尔斯巴德, 加利福尼亚) 加入下部的孔。采用Spectrafluor Plus平板读数计 (替康公司-TECAN, 圣何塞, 加利福尼亚) 检测对应于迁移细胞数的荧光量。

#### [0186] (a) 感兴趣化合物在噁唑酮 (oxazalone) 诱导DTH模型中的评估

[0187] 用噁唑酮诱导的皮肤迟发性超敏反应的鼠科模型评估本发明化合物。简言之, 在第0天, 用溶解于乙醇的噁唑酮的1%溶液对8-10周龄BALB/c小鼠在其剃毛腹部上作局部致敏。在致敏后第6天, 用0.5%的噁唑酮乙醇溶液在右耳作局部致敏, 在此之前或在其后4小时立即口服给予小鼠运载体或剂量渐增的本发明化合物1.061和1.033。随后一天 (第7天), 采用卡尺测量检测耳朵厚度。与运载体处理的对照相比, 用化合物处理的动物耳朵肿胀显著降低, 表明化合物介导噁唑酮诱导的皮肤超敏反应降低。

#### [0188] (b) 感兴趣化合物在咪喹莫特诱导银屑病模型中的评估

[0189] 银屑病的多个小鼠模型是已知的。例如, 在咪喹莫特诱导的银屑病模型中, 在每天一次施用5%咪喹莫特的前三天, 对BALB/c小鼠背部剃毛。在初始施用咪喹莫特和接下来的



5到10天,运载体(1%HPMC)或CCR6化合物每天一次/两次施用(例如口服)5到200mg/kg。使用如下方法评估治疗效果:每天在终端用电子卡尺测量和免疫化学组织法来评估皮肤增厚,在终端采用流式细胞术和免疫荧光法来测量白细胞浸润和炎症,并且在第2天和第5天通过Luminex用mRNA定量来评估分子变化。使用本发明化合物1.033或1.061对动物的治疗对疾病产生了明显改善。

[0190] (c) 感兴趣化合物在IL-23诱导银屑病模型中的评估

[0191] 另一种诱导与银屑病相关的表型变化的方法包括皮内注射IL-23。简言之,在10到12天的区间内,每隔一天向C57BL6/N小鼠的右耳皮内注射500ng重组小鼠IL-23,总共为5-6次给药。同时,每隔一天在同一只小鼠的左耳皮内注射PBS。CCR6化合物以例如5-200mg/kg的剂量经过口服或其他途径每日一次/两次预防性给药。用运载体通过口服以治疗剂量施药给IL-23攻击的小鼠,并持续4天。在第五天,通过口服或其他途径以5-200mg/kg的剂量每天一次/两次对动物施用本发明化合物(此时,两轮IL-23已经皮内注射进右耳)。每天使用卡尺手动测量耳增厚,来定量评估效力。使用本发明化合物1.033或1.061对动物的治疗对疾病产生了明显改善。

[0192] (d) 感兴趣化合物在感染性休克鼠模型中的评估

[0193] 本实施例描述了评估CCR6拮抗剂治疗感染性休克的效力的过程。通过使用脂多糖(LPS)注射啮齿动物来诱导内毒素休克的动物模型。三个系列的小鼠组,每组包括15只小鼠,用L.D.(致死剂量)-90的LPS进行腹腔内注射。施用LPS前30分钟,一系列的小鼠额外腹膜内接受磷酸盐缓冲液盐水(PBS)和吐温0.5%。第二系列由接收不同剂量CCR6拮抗剂的小鼠组构成,在LPS给药前30分钟或同时地,通过腹膜内、静脉内、皮下、肌肉内、口服、或通过任何其他方式给予。第三系列用作阳性对照,由在LPS给药前30分钟用鼠IL-10(腹膜内)或抗-TNF抗体(腹膜内)处理的小组构成。LPS注射后72小时监测小鼠的死亡。

[0194] (e) 感兴趣化合物在哮喘/过敏性肺部炎症的啮齿动物模型中的评估

[0195] 利用过敏性哮喘的鼠科模型评估本发明的CCR6化合物。通过在第0天和第10天,用明矾佐剂配制的OVA致敏小鼠,从而在8-10周龄BALB/c小鼠中诱发哮喘。在第20天,用PBS配制的OVA鼻内攻击小鼠以引发呼吸道炎症。从第20天开始,用运载体或剂量渐增的本发明化合物处理各组小鼠,持续至第23天。在鼻内OVA攻击后,随后在第23天分析动物在支气管肺泡灌洗(BAL)中的细胞浸润。与运载体处理的小鼠相比,用本发明化合物处理的小鼠显示出BAL白细胞数量显著降低。

[0196] (f) 感兴趣化合物在类风湿性关节炎的鼠模型中的评估

[0197] 本实施例描述了评估CCR6拮抗剂治疗类风湿性关节炎的效力的过程。可通过用所选佐剂配制的II型胶原注射啮齿类动物,从而在这些动物中诱导类风湿性关节炎动物模型。在第0天和第21天,对三系列的啮齿动物组皮下或皮内注射完全弗氏佐剂乳化的II型胶原,每组由15只遗传敏感的小鼠或大鼠构成。一系列的啮齿动物在最初致敏时以及随后不同的给药时间点(dosing schedule),额外腹膜内接受PBS和吐温0.5%。第二系列由接受不同剂量的CCR6拮抗剂的啮齿动物组构成,在最初致敏时和随后不同的给药时间点,通过腹膜内、静脉内、皮下、肌肉内、口服或通过任何其它给药方式给予。第三系列啮齿动物用作阳性对照,由在初始致敏时和随后的不同给药时间点用鼠IL-10(腹膜内)或抗-TNF抗体(腹膜内)处理的组构成。从第3周到第8周监测动物的肿胀关节或爪的产生情况,依据标准疾病严

重程度表分级。通过关节的组织学分析证实疾病严重程度。使用本发明化合物1.061治疗的动物治疗后表现出明显提高的得分。

[0198] (g) 感兴趣化合物在SLE的鼠模型中的评估

[0199] 本实施例描述了评估CCR6拮抗剂治疗全身性红斑狼疮(SLE)的效力的过程。雌性NZB/W FI小鼠在6月龄自发产生SLE-样病理学特征,特征在于蛋白尿、血清自身抗体、肾小球肾炎和最终的死亡。如下所示,测试三系列的NZB/W FI小鼠组的CCR6拮抗剂效力,每组含20只小鼠:一系列的小鼠在断奶后不久和随后的不同给药时间点额外接受磷酸缓冲盐水(PBS)和吐温0.5%(腹膜内)。第二系列由接受不同剂量的CCR6拮抗剂的小鼠组构成,在断奶后不久和随后不同的给药时间点,通过腹膜内、静脉内、皮下、肌肉内、口服或通过任何其它给药方式给予。第三系列小鼠用作阳性对照,由在断奶后不久和随后不同的给药时间点用抗IL-10抗体处理的组构成。依据最终的死亡率、肾脏组织学特性、血清自身抗体水平和蛋白尿来监测疾病的进展。

[0200] (h) 感兴趣化合物在恶性肿瘤的鼠模型中的评估

[0201] 本实施例描述了评估CCR6拮抗剂治疗恶性肿瘤的效力的过程。给正常的小鼠(细胞)系移植良好表征的小鼠肿瘤(细胞)系,包括小鼠胸腺瘤EL4,其已经转染了OVA,从而便于在用OVA作疫苗接种后评估肿瘤特异性抗原反应。如下所示测试来自任何这些肿瘤模型的三系列小鼠组的CCR6拮抗剂效力:一系列小鼠在肿瘤移植后不久以及随后不同的给药时间点,额外腹膜内接受PBS和吐温0.5%。第二系列由接受不同剂量的CCR6拮抗剂的小鼠组构成,在肿瘤移植后不久和随后不同的给药时间点,通过腹膜内、静脉内、皮下、肌肉内、口服或通过任何其它给药方式给予。第三系列小鼠用作阳性对照,由在肿瘤移植后不久和随后不同的给药时间点腹膜内给予抗-IL17抗体、抗-IFN $\gamma$ 抗体处理的组构成。通过肿瘤生长与消退来监测效力。就OVA-转染的EL4胸腺瘤模型而言,可通过用OVA体外刺激引流淋巴结细胞和在72小时检测抗原特异性细胞毒性来检测细胞溶解性OVA-特异性反应。可在例如肿瘤块、IL-17水平或调节性T细胞的浸润上进行分析,以及用本发明化合物处理的,在该模型中预计会产生有益效果。

[0202] (i) 感兴趣化合物在鼠癌症模型中的评估

[0203] 小鼠RENCA肿瘤模型精确模拟成年人肾细胞癌的进展,特别是关于自发转移至肺,其作实体瘤模型的用途。利用肾胶囊(kidney capsule)给Balb/c 6-8周龄雌性小鼠接种约 $5 \times 10^5$  RENCA细胞(小鼠肾癌腺癌;ATCC目录号CRL-2947),观察肾脏肿瘤生长22天,最早在第15天时观察到肺转移。给予动物运载体或本发明化合物,例如每日皮下,从肿瘤移植之时起监测对原发性生长(primary growth)的作用,或在随后时间(例如,第7天)监测化合物对转移的作用。利用机械卡尺每周检测原发性肿瘤区域两次。通过公式 $v = \pi ab^2/6$ 计算肿瘤体积,其中a是最长直径,b是第二最长直径,其与a垂直。肿瘤体积或转移发生率的降低表明本发明化合物的效力。

[0204] (j) 感兴趣化合物在鼠IBD模型中的评估

[0205] 本实施例描述了评估CCR6拮抗剂对炎性肠病(IBD)的效力的过程。现已开发了几种IBD(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)的小鼠模型。其中的一些是在经遗传工程改造的而消除了某些细胞因子基因(例如,IL-10或IL-2)的转基因小鼠中产生的自发模型。将携带特定表面标志物表型(即,CD45<sup>RB</sup> hi)的高度纯化CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞群转移入SCID小鼠来获得

另一种IBD小鼠模型。如下所示,来自任一这些模型的3系列小鼠组可用于评估CCR6拮抗剂效力。一组小鼠,在断奶后不久(转基因小鼠中的自发模型)或在细胞转移入SCID小鼠之时和随后的不同给药时间点(细胞转移模型),额外接受PBS和吐温0.5%(腹膜内)。第二系列由接受不同剂量的CCR6拮抗剂的小鼠组构成,在断奶后不久(转基因小鼠中的自发模型)或在细胞转移入SCID小鼠之时和随后的不同给药时间点(细胞转移模型),通过腹膜内、静脉内、皮下、肌肉内、口服或通过任何其它给药方式给予。第三系列小鼠用作阳性对照,由在断奶后不久(转基因小鼠中的自发模型)或在细胞转移入SCID小鼠之时和随后的不同给药时间点(细胞转移模型)用IFN $\gamma$ 或TNF的抗体,或细胞因子IL-10处理的组构成。持续6-8周评估小鼠的疾病产生,最初通过体重丧失和/或脱垂的直肠监测,最终通过组织病理学评估动物结肠和肠道。

[0206] SEQ ID>1人CCR6 mRNA转录变体1.ACCESSION NM\_004367 VERSION NM\_004367.5  
GI:150417991

```
[0207] 1 agtgtatggg tgaaggaggc agcagtgtgg ccggagagga gagctgggct gggagcacag
[0208] 61 gaaggtcccc aggactctgt ggtcatcagt aagagagggc ccacgtgtat atgctgggtga
[0209] 121 acagaaatgt caaccttttc aaagtctgac atttaagaga aaaaactgtg gctgttggtt
[0210] 181 tgtggaacag acagctcctt ctttattgag tcacctctac tttcctgcta ccgctgcctg
[0211] 241 tgagctgaag gggctgaacc atacactcct ttttctacaa ccagcttgca ttttttctgc
[0212] 301 ccacaatgag cggggaatca atgaatttca gcgatgtttt cgactccagt gaagattatt
[0213] 361 ttgtgtcagt caatacttca tattactcag ttgattctga gatgttactg tgctccttgc
[0214] 421 aggaggtcag gcagttctcc aggctatttg taccgattgc ctactccttg atctgtgtct
[0215] 481 ttggcctcct ggggaatatt ctgggtggtga tcacctttgc tttttataag aaggccaggt
[0216] 541 ctatgacaga cgtctatctc ttgaacatgg ccattgcaga catcctcttt gttcttactc
[0217] 601 tccattcttg ggcagtgagt catgccaccg gtgcgtgggt tttcagcaat gccacgtgca
[0218] 661 agttgctaaa aggcattctat gccatcaact ttaactgcgg gatgctgctc ctgacttgca
[0219] 721 ttagcatgga ccggtacatc gccattgtac aggcgactaa gtcattccgg ctccgatcca
[0220] 781 gaacactacc gcgcagcaaa atcatctgcc ttgttgtgtg ggggctgtca gtcattcatct
[0221] 841 ccagctcaac ttttgtcttc aacaaaaaat acaacacca aggcagcgat gtctgtgaac
[0222] 901 ccaagtacca gactgtctcg gagcccatca ggtggaagct gctgatgttg gggcttgagc
[0223] 961 tactcttttg tttctttatc cttttgatgt tcatgatatt ttgttacacg ttcattgtca
[0224] 1021 aaaccttggt gcaagctcag aattctaaaa ggcacaaagc catccgtgta
atcatagctg
[0225] 1081 tgggtgcttgt gtttctggct tgtcagattc ctcataacat ggtcctgctt
gtgacggctg
[0226] 1141 caaatttggg taaaatgaac cgatcctgcc agagcgaaaa gctaattggc
tatacgaaaa
[0227] 1201 ctgtcacaga agtcctggct ttcctgcact gctgcctgaa ccctgtgctc
tacgctttta
[0228] 1261 ttgggcagaa gttcagaaac tactttctga agatcttgaa ggacctgtgg
tgtgtgagaa
```

[0229] 1321 ggaagtacaa gtcctcaggc ttctcctgtg ccgggaggta ctcagaaaaac  
atttctcggc  
[0230] 1381 agaccagtga gaccgcagat aacgacaatg cgtcgtcctt cactatgtga  
tagaaagctg  
[0231] 1441 agtctcccta aggcattgtgt gaaacatact catagatgtt atgcaaaaaa  
aagtctatgg  
[0232] 1501 ccaggatatgc atggaaaatg tgggaattaa gcaaaatcaa gcaagcctct  
ctcctgcggg  
[0233] 1561 acttaacgtg ctcatgggct gtgtgatctc ttcagggtgg ggtggtctct  
gataggtagc  
[0234] 1621 attttccagc actttgcaag gaatgttttg tagctctagg gtatatatcc  
gcctggcatt  
[0235] 1681 tcacaaaaca gcctttggga aatgctgaat taaagtgaat tgttgacaaa  
tgtaaacatt  
[0236] 1741 ttcagaaata ttcattgaagc ggtcacagat cacagtgtct tttggttaca  
gcacaaaatg  
[0237] 1801 atggcagtgg tttgaaaaac taaaacagaa aaaaaaatgg aagccaacac  
atcactcatt  
[0238] 1861 ttaggcaaatt gtttaaacad ttttatctat cagaatgttt attgttgctg  
gttataagca  
[0239] 1921 gcaggattgg ccggctagtgt tttcctctca tttccctttg atacagtcaa  
caagcctgac  
[0240] 1981 cctgtaaaat ggaggtggaa agacaagctc aagtgttcac aacctggaag  
tgcttcggga  
[0241] 2041 agaaggggac aatggcagaa cagggtgttg tgacaattgt caccaattgg  
ataaagcagc  
[0242] 2101 tcaggttgta gtgggccatt aggaaactgt cggtttgctt tgatttccct  
gggagctgtt  
[0243] 2161 ctctgtcgtg agtgtctctt gtctaaacgt ccattaagct gagagtgcta  
tgaagacagg  
[0244] 2221 atctagaata atcttgctca cagctgtgct ctgagtgctt agcggagttc  
cagcaaaca  
[0245] 2281 aatggactca agagagattt gattaatgaa tcgtaatgaa gttgggggtt  
attgtacagt  
[0246] 2341 ttaaaatggt agatgttttt aattttttta ataaatggaa tacttttttt  
ttttttttta  
[0247] 2401 agaaagcaac tttactgaga caatgtagaa agaagttttg ttccgtttct  
ttaatgtggt  
[0248] 2461 tgaagagcaa tgtgtggctg aagacttttg ttatgaggag ctgcagatta

gctaggggac

[0249] 2521 agctggaatt atgctggcct ctgataatta ttttaaaggg gtctgaaatt  
tgtgatgaa

[0250] 2581 tcagatttta acagctctct tcaatgacat agaaagttca tggaactcat  
gtttttaag

[0251] 2641 ggctatgtaa atatatgaac attagaaaaa tagcaacttg tgttacaaaa  
atacaaacac

[0252] 2701 atgttaggaa ggtactgtca tgggctaggc atgggtggctc acacctgtaa  
tcccagcatt

[0253] 2761 ttgggaagct aagatgggtg gatcacttga ggtcaggagt ttgagaccag  
cctggccaac

[0254] 2821 atggcgaaac ccctctctac taaaaataca aaaatttgcc aggcgtgggtg  
gcgggtgcct

[0255] 2881 gtaatcccag ctacttggga ggctgaggca agagaatcgc ttgaaccag  
gaggcagagg

[0256] 2941 ttgcagtgag ccgagatcgt gccattgcac tccagcctgg gtgacaaagc  
gagactccat

[0257] 3001 ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaggaaag aactgtcatg taaacatacc  
aacatgttta

[0258] 3061 aacctgacaa tgggtgttatt tgaaacttta tattgttctt gtaagcttta  
actatatctc

[0259] 3121 tctttaaaat gcaaaataat gtcttaagat tcaaagtctg tatttttaaa  
gcatggcttt

[0260] 3181 ggctttgcaa aataaaaaat gtgttttgta catgaa

[0261] SEQ ID>2人CCR6 mRNA转录变体2.ACCESSION NM\_031409VERSION NM\_031409.3  
GI:150417990

[0262] 1 aactcacacg gcctcttgca aacgttccca aatcttccca gtcggcttgc agagactcct

[0263] 61 tgctcccagg agataaccag gtaaaggagt atgaaagttt gggtaaaaac tcattgtctg

[0264] 121 aaattgaaaa ccatgcaaag gctgtcttcc tctggggagt tcaatgcctc tcttttctt

[0265] 181 atcactttac cattgggttg actttgattc caggatcct acgattactc aataccctac

[0266] 241 aggatataca tggttaacca ttgtcatttg ggcaaatagg cgttactttt caataggaag

[0267] 301 tggcaatcca gaacttgctt ttgggcaatt ctagtagctc accgcttttt tcttaatgac

[0268] 361 tgctagaagc tgcattttat tgacagatgg tcatcacatt ggtgagctgg agtcatcaga

[0269] 421 ttgtggggcc cggagtgagg ctgaaggag tggatcagag cactgcctga gagtcacctc

[0270] 481 tactttcctg ctaccgctgc ctgtgagctg aaggggctga accatacact ctttttcta

[0271] 541 caaccagctt gcattttttc tgcccacaat gageggggaa tcaatgaatt tcagcgatgt

[0272] 601 ttctgactcc agtgaagatt attttgtgtc agtcaatact tcatattact cagttgattc

[0273] 661 tgagatgtta ctgtctcct tgcaggaggt caggcagttc tccagctat ttgtaccgat

[0274] 721 tgcctactcc ttgatctgtg tctttggcct cctggggaat attctgggtg tgatcacctt

[0275] 781 tgctttttat aagaaggcca ggtctatgac agacgtctat ctcttgaaca tggccattgc  
[0276] 841 agacatcctc ttgtttctta ctctcccatt ctgggcagtg agtcatgcc a ccggtgcgtg  
[0277] 901 ggttttcagc aatgccacgt gcaagttgct aaaaggcatc tatgccatca actttaactg  
[0278] 961 cgggatgctg ctctgactt gcattagcat ggaccggtac atcgccattg tacaggcgac  
[0279] 1021 taagtcattc cggtccgat ccagaacact accgcgcagc aaaatcatct  
gccttggtgt  
[0280] 1081 gtgggggctg tcagtcatca tctccagctc aacttttgtc ttcaaccaa  
aatacaacac  
[0281] 1141 ccaaggcagc gatgtctgtg aaccaagta ccagactgtc tcggagccca  
tcaggtggaa  
[0282] 1201 gctgctgatg ttggggcttg agctactctt tggtttcttt atcccttga  
tgttcatgat  
[0283] 1261 attttgttac acgttcattg tcaaacctt ggtgcaagct cagaattcta  
aaaggcaca  
[0284] 1321 agccatccgt gtaatcatag ctgtggtgct tgtgtttctg gcttgtcaga  
ttctcataa  
[0285] 1381 catggtcctg cttgtgacgg ctgcaaattt gggtaaaatg aaccgatcct  
gccagagcga  
[0286] 1441 aaagctaatt ggctatacga aaactgtcac agaagtcctg gctttcctgc  
actgctgcct  
[0287] 1501 gaaccctgtg ctctacgctt ttattgggca gaagttcaga aactactttc  
tgaagatctt  
[0288] 1561 gaaggacctg tgggtgtgtga gaaggaagta caagtcctca ggcttctcct  
gtgccgggag  
[0289] 1621 gtactcagaa aacatttctc ggcagaccag tgagaccgca gataacgaca  
atgcgtcgtc  
[0290] 1681 cttcactatg tgatagaaag ctgagtctcc ctaaggcatg tgtgaaacat  
actcatagat  
[0291] 1741 gttatgcaaa aaaaagtcta tggccaggta tgcatggaaa atgtgggaat  
taagcaaat  
[0292] 1801 caagcaagcc tctctcctgc gggacttaac gtgctcatgg gctgtgtgat  
ctcttcaggg  
[0293] 1861 tgggggtggtc tctgataggt agcattttcc agcactttgc aaggaatggt  
ttgtagctct  
[0294] 1921 agggtatata tccgcctggc atttcacaaa acagcctttg ggaaatgctg  
aattaaagt  
[0295] 1981 aattgttgac aaatgtaaac attttcagaa atattcatga agcggtcaca  
gatcacagt  
[0296] 2041 tcttttggtt acagcacaaa atgatggcag tggtttgaaa aactaaaaca

gaaaaaaaaa

[0297] 2101 tggaagccaa cacatcactc attttaggca aatgttttaa catttttatac  
tatcagaatg

[0298] 2161 tttattgttg ctggttataa gcagcaggat tggccggcta gtgtttcctc  
tcatttcctt

[0299] 2221 ttgatacagt caacaagcct gaccctgtaa aatggaggtg gaaagacaag  
ctcaagtgtt

[0300] 2281 cacaacctgg aagtgccttcg ggaagaagg gacaatggca gaacaggtgt  
tggtgacaat

[0301] 2341 tgtcaccaat tggataaagc agctcaggtt gtagtgggcc attaggaaac  
tgtcggtttg

[0302] 2401 ctttgatttc cctgggagct gttctctgtc gtgagtgtct cttgtctaaa  
cgtccattaa

[0303] 2461 gctgagagtg ctatgaagac aggatctaga ataatcttgc tcacagctgt  
gctctgagtg

[0304] 2521 cctagcggag ttccagcaaa caaatggac tcaagagaga tttgattaat  
gaatcgtaat

[0305] 2581 gaagttgggg tttattgtac agtttaaaat gttagatgtt ttttaattttt  
taaataaatg

[0306] 2641 gaatactttt tttttttttt taaagaaagc aactttactg agacaatgta  
gaaagaagtt

[0307] 2701 ttgttccggt tctttaatgt ggttgaagag caatgtgtgg ctgaagactt  
ttgttatgag

[0308] 2761 gagctgcaga ttagctaggg gacagctgga attatgctgg cttctgataa  
ttatttttaa

[0309] 2821 ggggtctgaa atttgtgatg gaatcagatt ttaacagctc tcttcaatga  
catagaaagt

[0310] 2881 tcatggaact catgttttta aagggtatg taaatatatg aacattagaa  
aaatagcaac

[0311] 2941 ttgtgttaca aaaatacaaa cacatgttag gaaggtactg tcatgggcta  
ggcatggtgg

[0312] 3001 ctcacacctg taatcccagc attttgggaa gctaagatgg gtggatcact  
tgaggtcagg

[0313] 3061 agtttgagac cagcctggcc aacatggcga aacccctctc tactaaaaat  
acaaaaattt

[0314] 3121 gccaggcgtg gtggcgggtg cctgtaatcc cagctacttg ggaggctgag  
gcaagagaat

[0315] 3181 cgcttgaacc caggaggcag aggttgcagt gagccgagat cgtgccattg  
cactccagcc

[0316] 3241 tgggtgacaa agcgagactc catctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagga  
aagaactgtc

[0317] 3301 atgtaaaca accaacaatgt ttaaacctga caatgggtgtt atttgaaact  
ttatatattgtt

[0318] 3361 cttgtaagct ttaactatat ctctctttta aatgcaaaat aatgtcttaa  
gattcaaagt

[0319] 3421 ctgtatTTTT aaagcatggc tttggctttg caaaataaaa aatgtgtttt gtacatgaa

[0320] SEQ ID>3人CCR6氨基酸序列

[0321] MSGESMNFSDVFDSSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVRFVPIAYS LICVFGLLGNILVVI  
TFAFYKKARSMTDVYLLNMAIADILFVLTLPFWAVSHATGAWVFSNATCKLLKGIYAINFNCGMLLLTCISMDRYIA  
IVQATKSFRLRSRTLPRSKIIICLVVWGLSVIISSTFVFNQKYNTQGS DVCEPKYQTVSEPIRWKLLMLGLELLFGF  
FIPLMFMIFCYTFIVKTLVQAQNSKRHKAIRV IIAVVLVFLACQIPHNMVLLVTAANLGKMNRSCQSEKLIGYTKTV  
TEVLAFLHCCLNPVLYAFIGQKFRNYFLKILKDLWCVR RKYKSSGFSCAGRYSENISRQTSETADNDNASSFTM

[0322] 应理解,本文所述的实施例和实施方式仅是为了说明目的,本领域技术人员鉴于此可以想到各种改进或改变,这些改进或改变应该包括在本申请的构思和范围以及随附权利要求的范围内。

[0323] 本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的通过引用全文纳入本文。



## 序列表

<110> 凯莫森特里克斯股份有限公司

<120> CCR6 化合物

<130> 85236-923997

<140> PCT/US2014/068152

<141> 2014-12-02

<150> US 61/910,838

<151> 2013-12-02

<160> 3

<210> 1

<211> 3216

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> 人 CCR6 mRNA 转录变体 1

<400> 1

[0001]

agtgtatggg tgaaggaggc agcagtgtgg cgggagagga gagctgggct gggagcacag 60  
gaaggtcccc aggactctgt ggtcatcagt aagagagggc ccacgtgtat atgctgggta 120  
acagaaatgt caaccttttc aaagtctgac attaagaga aaaaactgtg gctgttgggt 180  
tgtggaacag acagctcctt ctttattgag tcacctctac ttctctgta ccgtgcctg 240  
tgagctgaag gggctgaacc atacactcct tttctacaa ccagcttga tttttctgc 300  
ccacaatgag cggggaatca atgaattca gcgatgttt cgactccagt gaagattatt 360  
ttgtgtcagt caatacttca tattactcag ttgattctga gatgtactg tgctccttgc 420  
aggaggtcag gcagttctcc aggctatttg taccgattgc ctactccttg atctgtgtct 480  
ttggcctcct ggggaatatt ctggtgggta tcacctttgc ttttataag aaggccaggt 540  
ctatgacaga cgtctatctc tgaacatgg ccattgcaga catcctcttt gttcttactc 600  
tcccattctg ggcagtgtgt catgccaccg gtgcgtgggt ttcagcaat gccacgtgca 660  
agttgctaaa aggcattctat gccatcaact ttaactcggg gatgtgtctc ctgacttga 720  
ttagcatgga ccggtacatc gccattgtac aggcgactaa gtcattccgg ctccgatcca 780  
gaacactacc gcgcagcaaa atcatctgcc ttgttgtgtg ggggctgtca gtcacatct 840  
ccagctcaac tttgtcttc aaccaaaaat acaacacca aggcagcgat gtctgtgaac 900  
ccaagtacca gactgtctcg gagcccatca ggtggaagct gctgatgttg gggcttgagc 960  
tactcttttg tttcttate ccttgatgt tcatgatatt ttgtacacg ttcattgtca 1020  
aaaccttggg gcaagctcag aattctaaaa ggcacaaagc catccgtgta atcatagctg 1080  
tggtgctgtg gttctggct tgcagattc ctacatacat ggtcctgctt gtgacggctg 1140  
caaatttggg taaaatgaac cgatcctgcc agagcgaaaa gctaattggc tatacgaaaa 1200  
ctgtcacaga agtctggct tctctgact gctgcctgaa cctgtgtctc tacgctttta 1260  
ttgggcagaa gttcagaaac tactttctga agatcttgaa ggacctgtgg tgtgtgagaa 1320  
ggaagtacaa gtcctcaggc ttctctgtg ccgggaggta ctacagaaaac atttctcggc 1380  
agaccagtga gaccgcagat aacgacaatg cgtcgtcctt cactatgtga tagaaagctg 1440  
agtctcccta aggcattgtg gaaacatact catagatgtt atgcaaaaaa aagtctatgg 1500  
ccaggtatgc atggaaaatg tgggaattaa gcaaaatcaa gcaagcctct ctctcgggg 1560  
acttaacgtg ctactgggct ggtgatctc ttcagggtgg ggtggtctct gataggtagc 1620  
attttccagc actttgcaag gaatgtttt tagctctagg gtatatatcc gcctggcatt 1680  
tcacaaaaca gcctttggga aatgctgaat taaagtgaat tgttgacaaa tgtaaacatt 1740  
ttcagaaata ttatgaagc ggtcacagat cacagtgtct ttgtgttaca gcacaaaatg 1800  
atggcagtggt ttgaaaaac taaaacagaa aaaaaaatgg aagccaacac atcactcatt 1860  
ttaggcaaat gtttaaacat tttatctat cagaatgtt attgttctg gttataagca 1920  
gcaggattgg ccggtatgtg ttctcttca ttcccttg atacagtaa caagcctgac 1980

cctgtaaaat ggaggtggaa agacaagctc aagtgttcac aacctggaag tgcttcggga 2040  
 agaaggggac aatggcagaa caggtgttgg tgacaattgt caccaattgg ataaagcagc 2100  
 tcaggttcta gtgggccatt aggaactgt cggtttgcct tgatttcctt gggagctgtt 2160  
 ctctgtctgt agtgtctctt gtctaaactg ccattaagct gagagtgcga tgaagacagg 2220  
 atctagaata atcttgcctc cagctgtgct ctgagtcctt agcggagttc cagcaacaa 2280  
 aatggactca agagagattt gattaatgaa tcgtaatgaa gttgggggtt attgtacagt 2340  
 ttaaaatgtt agatgttttt aattttttta ataaatggaa tactttttt ttttttttaa 2400  
 agaaagcaac ttactgaga caatgtagaa agaagttttg ttccgtttct ttaatgtggt 2460  
 tgaagagcaa tgtgtggctg aagacttttg ttatgaggag ctgcagatta gctaggggac 2520  
 agctggaatt atgctggcct ctgataatta ttttaagggt gtctgaaatt tgtatggaa 2580  
 tcagatttta acagctctct tcaatgacat agaaagtcca tggaaactcat gtttttaag 2640  
 ggctatgtaa atatatgaac attagaaaa tagcaacttg tttacaaaa atacaacac 2700  
 atgttaggaa ggtactgca tgggctaggc atggtggctc acacctgtaa tccagcatt 2760  
 ttgggaagct aagatgggtg gatcacttga ggtcaggagt ttgagaccag cctggccaac 2820  
 atggcgaaac cctctctac taaaaataca aaaatttgc aggcgtgggt gcggtgtcct 2880  
 gtaatccag cctactggga ggctgaggca agagaatcgc tgaaccag gaggcagagg 2940  
 ttgcagttag ccagatcgt gccattgca tccagcctgg gtgacaaagc gagactccat 3000  
 ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaggaaag aactgtcatg taacatacc aacatgttta 3060  
 aacctgacaa tgggtgtatt tgaacttta tattgttctt gtaagcttta actatatctc 3120  
 tctttaaata gcaaaataat gtcttaagat tcaaaagtct tatttttaa gcatggcttt 3180  
 ggctttgcaa aataaaaaat gtgttttga catgaa 3216

<210> 2

<211> 3479

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223>人 CCR6 mRNA 转录变异体 2

[0002]

<400> 2

aactcacacg gcctcttga aacgttccca aatcttccca gtcggcttgc agagactcct 60  
 tgctcccagg agataaccag gtaaaaggagt atgaaagttt gggtacaaac tcattgctgc 120  
 aaattgaaaa ccatgcaaag gctgtcttcc tctggggagt tcaatgcctc tcttttctt 180  
 atcactttac cattggttgg actttgattc cagggatcct acgattactc aataccctac 240  
 aggatataca tggtaacca ttgcatttg ggcaaatagg cgttactttt caataggaag 300  
 tggcaatcca gaacttgcct ttgggcaatt ctagttagct accgcttttt tcttaatgac 360  
 tgctagaagc tgcatcttat tgacagatgg tcatcacatt ggtgagctgg agtcacaga 420  
 ttgtggggcc cggagttagg ctgaaggagg tggatcagag cactgcctga gactcacctc 480  
 tactttcctg ctaccctgc ctgtgagctg aaggggctga accatacact ccttttcta 540  
 caaccagctt geatttttgc tggccacaat gagcggggaa tcaatgaatt tcagcgatgt 600  
 ttgcactcc agtgaagatt attttgttc agtcaatact tcatattact cagtgtatc 660  
 tgagatgtta ctgtctctt tgcaggagggt caggcagttc tccaggetat ttgtaccgat 720  
 tgctactcc ttgactgtg tctttggcct cctggggaat attctggtgg tgatcacctt 780  
 tgctttttat aagaaggcca ggtctatgac agacgtctat ctctgaaca tggccattgc 840  
 agacatcctc ttgttttta ctctccatt ctgggcagtg agtcaccca ccggtgcgtg 900  
 ggttttcagc aatgccaggt gcaagttgct aaaaggcatc tatgccatca acttfaactg 960  
 cgggatgctg ctctgactt gcattagcat ggaccggtac atcgccattg tacaggcgac 1020  
 taagtcatc cggtccgat ccagaacact accgcgcagc aaaatcatct gcctgttgtt 1080  
 gtgggggctg tcagtcatca tctccagctc aactttgtc ttaacaaaa aatacaaac 1140  
 ccaaggcagc gatgtctgtg aaccaagta ccagactgtc tcggagccca tcaggtggaa 1200  
 gctgctgatg ttggggcttg agctactctt tggtttctt atcccttga tgttcattg 1260  
 attttgtac acgttcattg tcaaaacctt ggtgcaagct cagaattcta aaaggcaca 1320  
 agccatccgt gtaatcatag ctgtggtgct tgtgttctg gcttgcaga ttctcataa 1380  
 catgtgctg ctgtgacgg ctgcaaatg gggtaaatg aaccgatcct gccagagcga 1440  
 aaagctaatt ggctatacga aaactgtcac agaagtctg gcttctctgc actgctgct 1500  
 gaacctgtg ctctacgctt ttattgggca gaagttcaga aactacttc tgaagatctt 1560  
 gaaggacctg tgggtgtgta gaaggaaagta caagctctca ggtctctct gtccggggag 1620

[0003]

gtactcagaa aacatttctc ggcagaccag tgagaccgca gataacgaca atgcgtcgtc 1680  
 cttcactatg tgatagaag ctgagtctcc ctaaggcatg tgtgaaacat actcatagat 1740  
 gttatgcaaa aaaaagtcta tggccaggta tgcattgaaa atgtgggaat taagcaaaa 1800  
 caagcaagcc tctctcctgc gggacttaac gtgctcatgg gctgtgtgat ctcttcaggg 1860  
 tgggtgtgtc tctgataggt agcattttcc agcattttgc aaggaatgtt ttgtagctct 1920  
 aggggtatata tccgctggc atttcacaaa acagcctttg ggaaatgctg aattaaagt 1980  
 aattgtgac aaatgtaaac atttcagaa atattcatga agcggtcaca gatcacagt 2040  
 tcttttggtt acagcacaaa atgatggcag tggtttgaaa aactaaaaca gaaaaaaaa 2100  
 tggagcccaa cacatcactc atttaggca aatgtttaa cattttatc tatcagaatg 2160  
 ttattgttg ctggttataa gcagcaggat tggccggcta gtgttctc tcatttcct 2220  
 ttgatacagt caacaagcct gaccctgtaa aatggagggt gaaagacaag ctcaagtgt 2280  
 cacaacctgg aagtgtctg ggaagaagg gacaatggca gaacaggtgt tggtgacaat 2340  
 tgtaccaat tggataaag agctcaggtt gtatgggcc attaggaac tgcgtgtt 2400  
 ctttgatttc cctgggagct gttctctgc gtgagtgtct ctgtctaaa cgtccattaa 2460  
 gctgagagt ctatgaagc aggatctaga ataacttgc tcacagctgt gctctgagt 2520  
 cctagcggag tccagcaaa caaatggac tcaagagaga ttgattaat gaatcgta 2580  
 gaagtggggg ttattgtac agtttaaaat gttagatgtt ttaatttt taaataaatg 2640  
 gaatacttt tttttttt taaagaaagc aactttactg agacaatga gaaagaagt 2700  
 ttgttcctt tcttaagt ggtgaagag caatgtgtg ctgaagactt ttgttatgag 2760  
 gagctgcaga ttgctaggg gacagctgga attatgctgg ctctgataa ttatttaaa 2820  
 ggggtctgaa attgtgat gaatcagatt ttaacagctc tctcaatga catagaaagt 2880  
 tcatggaact catgtttta aagggtatg taaatatatg aacattagaa aatagcaac 2940  
 ttgtgttaca aaaatacaa cacatgttag gaaggtagt tcatgggcta ggcattgtgg 3000  
 ctacacctg taatccagc atttgggaa gctaagatgg gtggatcact tgaggtcagg 3060  
 agtttgagac cagcctggcc aacatggcga aaccctctc tactaaaaat aaaaaattt 3120  
 gccagcgtg gtggcgggtg cctgtaatcc cagctacttg ggaggtgag gcaagagaat 3180  
 cgttgaaac caggaggcag aggttgcatg gagccgagat cgtgccattg cactccagcc 3240  
 tgggtgacaa agcgagactc catctcaaa aaaaaaaaa aaaaaagga aagaactgtc 3300  
 atgtaacat accaactgt taaacctga caatggtgtt attgaaact ttattgtt 3360  
 ctgtaagct ttaactatat ctctcttaa aatgcaaat aatgtctaa gattcaagt 3420  
 ctgattttt aaagcatggc ttggctttg caaaataaaa aatgtgttt gtacatgaa 3479

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 374

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人(Homo sapiens)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人 CCR6 氨基酸序列

&lt;400&gt; 3

Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val Phe Asp Ser Ser Glu  
 1 5 10 15  
 Asp Tyr Phe Val Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr Ser Val Asp Ser Glu  
 20 25 30  
 Met Leu Leu Cys Ser Leu Gln Glu Val Arg Gln Phe Ser Arg Leu Phe  
 35 40 45  
 Val Pro Ile Ala Tyr Ser Leu Ile Cys Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn  
 50 55 60  
 Ile Leu Val Val Ile Thr Phe Ala Phe Tyr Lys Lys Ala Arg Ser Met  
 65 70 75 80  
 Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Met Ala Ile Ala Asp Ile Leu Phe Val  
 85 90 95  
 Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Ser His Ala Thr Gly Ala Trp Val  
 100 105 110  
 Phe Ser Asn Ala Thr Cys Lys Leu Leu Lys Gly Ile Tyr Ala Ile Asn  
 115 120 125  
 Phe Asn Cys Gly Met Leu Leu Leu Thr Cys Ile Ser Met Asp Arg Tyr

	130	135	140	
	Ile Ala Ile Val Gln Ala Thr Lys Ser Phe Arg Leu Arg Ser Arg Thr			
	145	150	155	160
	Leu Pro Arg Ser Lys Ile Ile Cys Leu Val Val Trp Gly Leu Ser Val			
	165	170		175
	Ile Ile Ser Ser Ser Thr Phe Val Phe Asn Gln Lys Tyr Asn Thr Gln			
	180	185		190
	Gly Ser Asp Val Cys Glu Pro Lys Tyr Gln Thr Val Ser Glu Pro Ile			
	195	200		205
	Arg Trp Lys Leu Leu Met Leu Gly Leu Glu Leu Leu Phe Gly Phe Phe			
	210	215		220
	Ile Pro Leu Met Phe Met Ile Phe Cys Tyr Thr Phe Ile Val Lys Thr			
	225	230		240
	Leu Val Gln Ala Gln Asn Ser Lys Arg His Lys Ala Ile Arg Val Ile			
	245	250		255
[0004]	Ile Ala Val Val Leu Val Phe Leu Ala Cys Gln Ile Pro His Asn Met			
	260	265		270
	Val Leu Leu Val Thr Ala Ala Asn Leu Gly Lys Met Asn Arg Ser Cys			
	275	280		285
	Gln Ser Glu Lys Leu Ile Gly Tyr Thr Lys Thr Val Thr Glu Val Leu			
	290	295		300
	Ala Phe Leu His Cys Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Ile Gly			
	305	310		320
	Gln Lys Phe Arg Asn Tyr Phe Leu Lys Ile Leu Lys Asp Leu Trp Cys			
	325	330		335
	Val Arg Arg Lys Tyr Lys Ser Ser Gly Phe Ser Cys Ala Gly Arg Tyr			
	340	345		350
	Ser Glu Asn Ile Ser Arg Gln Thr Ser Glu Thr Ala Asp Asn Asp Asn			
	355	360		365
	Ala Ser Ser Phe Thr Met			
	370			

表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.001		++	1.010		++
1.002		+	1.011		+
1.003		++	1.012		+
1.004		+	1.013		++
1.005		+	1.014		+
1.006		+	1.015		+
1.007		+	1.016		+
1.008		+	1.017		+
1.009		+	1.018		+

图1A

表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.019		+	1.026		+
1.020		+	1.027		+
1.021		+	1.028		+++
1.022		+	1.029		+
1.023		+	1.030		+
1.024		+	1.031		+
1.025		+	1.032		+

图1B

表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.033		++	1.040		+
1.034		++	1.041		+
1.035		+	1.042		+
1.036		+	1.043		+
1.037		+	1.044		+
1.038		+	1.045		+
1.039		+	1.046		+

图1C

表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.047		+	1.054		+
1.048		+	1.055		++
1.049		++	1.056		+
1.050		+	1.057		++
1.051		+	1.058		+
1.052		++	1.059		+
1.053		++	1.060		+

图1D



表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.061		++	1.068		+
1.062		++	1.069		++
1.063		+	1.070		+
1.064		+	1.071		+
1.065		+	1.072		+++
1.066		+	1.073		+
1.067		+	1.074		++

图1E

表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

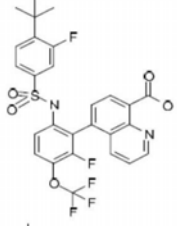
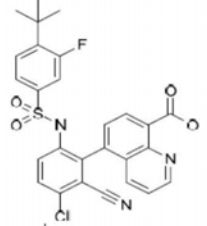
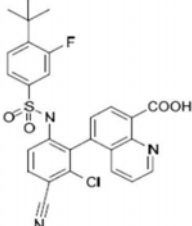
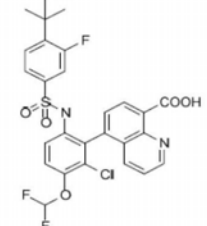
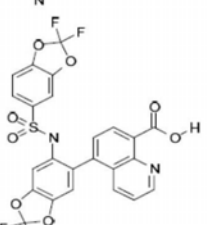
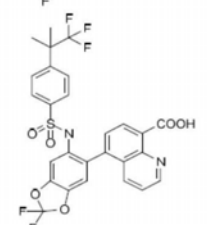
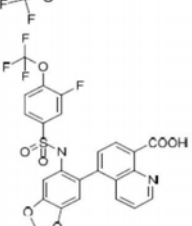
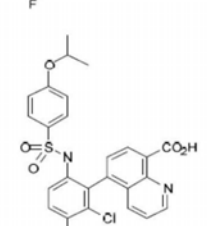
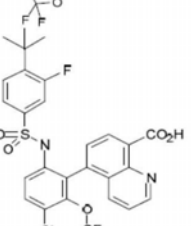
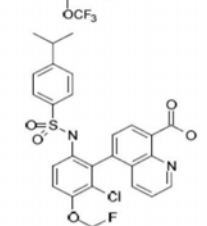
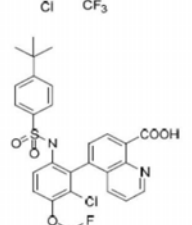
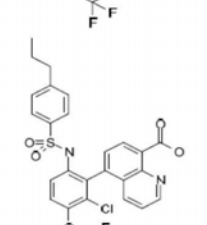
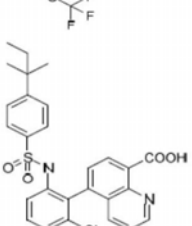
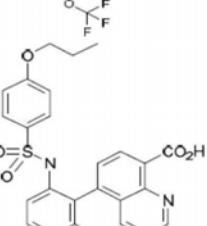
序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.075		+++	1.082		++
1.076		++	1.083		+++
1.077		+	1.084		++
1.078		+	1.085		++
1.079		+	1.086		++
1.080		+++	1.087		++
1.081		++	1.088		+

图1F

表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

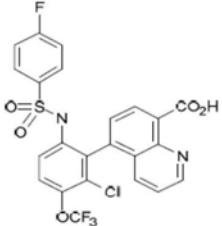
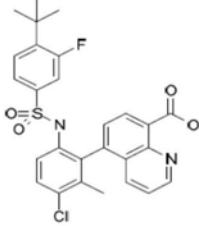
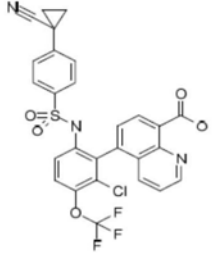
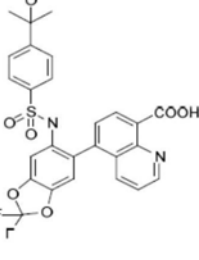
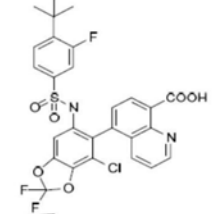
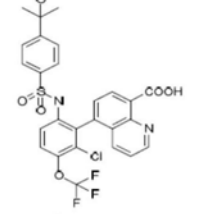
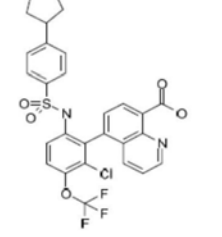
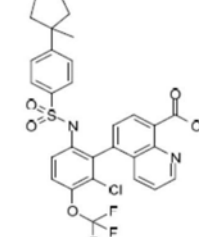
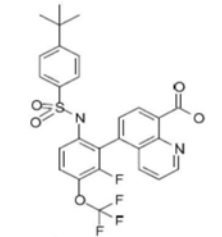
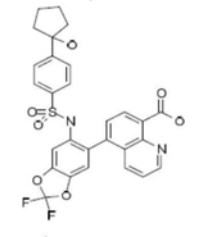
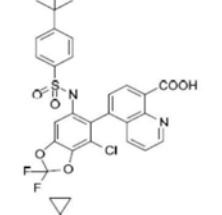
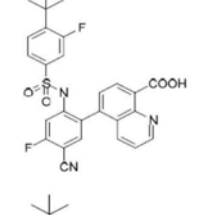
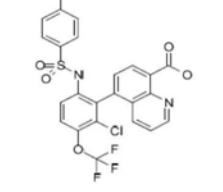
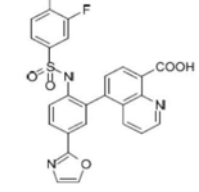
序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.089		+	1.096		+
1.090		+	1.097		+
1.091		+++	1.098		++
1.092		+++	1.099		+++
1.093		++	1.100		+
1.094		+++	1.101		+
1.095		++	1.102		+

图1G

表 1: L1.2 CCR6 结合试验中的化合物效力

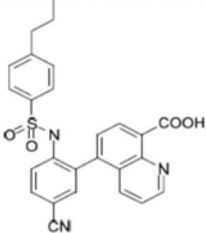
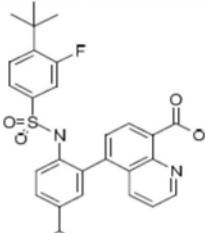
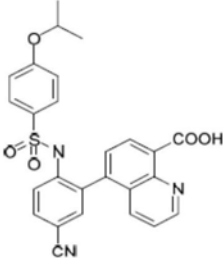
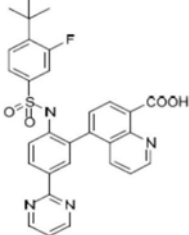
序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.103		+	1.105		+
1.104		+	1.106		+

图1H

表 2: KHGY-1 细胞迁移试验中的化合物效力

序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.107		+++	1.115		+
1.108		+	1.116		+++
1.109		+++	1.117		+++
1.110		+++	1.118		+++
1.111		+++	1.119		+++
1.112		+++	1.120		++
1.113		+	1.121		+
1.114		++	1.122		+++

图2A

表 2: KHGY-1 细胞迁移试验中的化合物效力

序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.123		+++	1.131		+
1.124		+++	1.132		+
1.125		+	1.133		+
1.126		++	1.134		+
1.127		+	1.135		+++
1.128		++	1.136		+++
1.129		+	1.137		+
1.130		+	1.138		+

图2B

表 2: KHGY-1 细胞迁移试验中的化合物效力

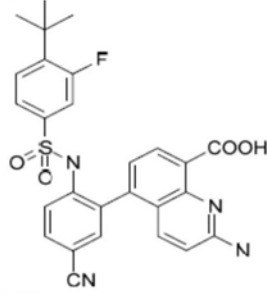
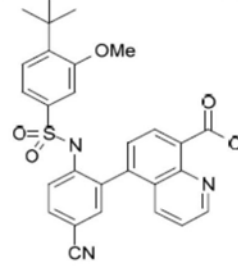
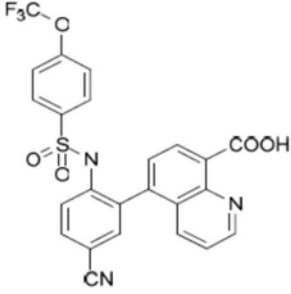
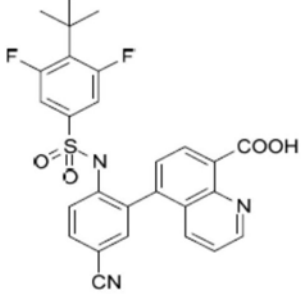
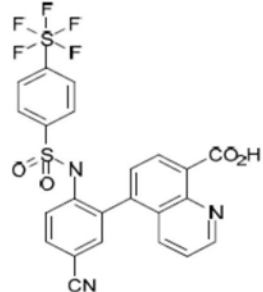
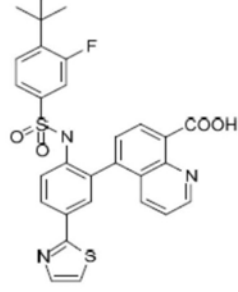
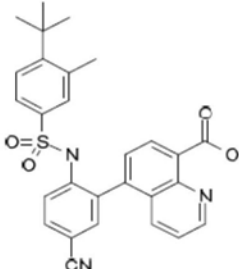
序号	结构	效力	序号	结构	效力
1.139		+++	1.143		+
1.140		+	1.144		++
1.141		++	1.145		+
1.142		+++			

图2C