

發明專利說明書

104年6月19日修正替換頁

中文說明書替換頁(101年6月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：095102770

※申請日期：95.1.25

※IPC 分類：

A61K 31/444, 31/443b, 31/381
C07D 409/14, 333/36, 333/22

一、發明名稱：(中文/英文)

用於炎症及免疫相關用途之噻吩化合物

THIOPHENE COMPOUNDS FOR INFLAMMATION AND
IMMUNE-RELATED USES

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商辛塔製藥公司

SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.

代表人：(中文/英文) 尼可拉斯 P. 崔諾斯三世/ TRIANOS, III,
NICHOLAS P.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻州萊辛頓市哈特維爾街 45 號

45 HARTWELL AVENUE, LEXINGTON, MA 02421, U.S.A.

國 籍：(中文/英文) 美國 / U.S.A.

三、發明人：(共6人)

姓 名：(中文/英文)

1. 孫利崇 / SUN, LIJUN
2. 陳壽軍 / CHEN, SHOUJUN
3. 江軍 / JIANG, JUN
4. 夏志強 / XIA, ZHI-QIANG
5. 謝昱 / XIE, YU
6. 俞志義 / YU, CHIH-YI

國 籍：(中文/英文)

- 1.3.4. 中國大陸 / CHINA
- 2.5. 美國 / U.S.A.
6. 中華民國 / TAIWAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005 年 01 月 25 日；60/646,772（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

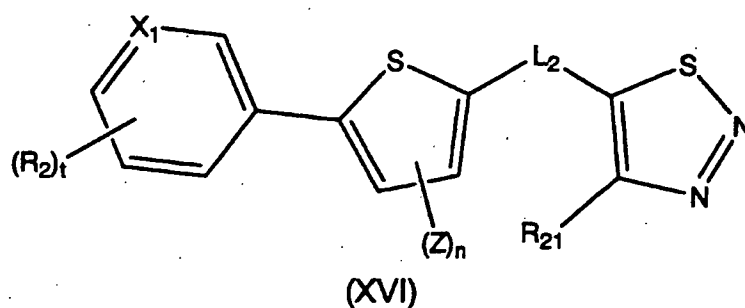
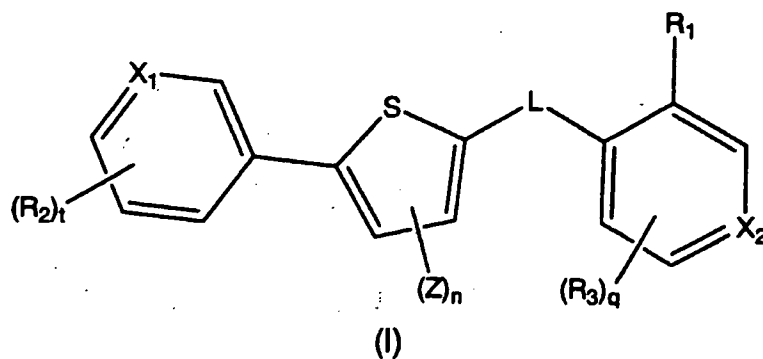
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

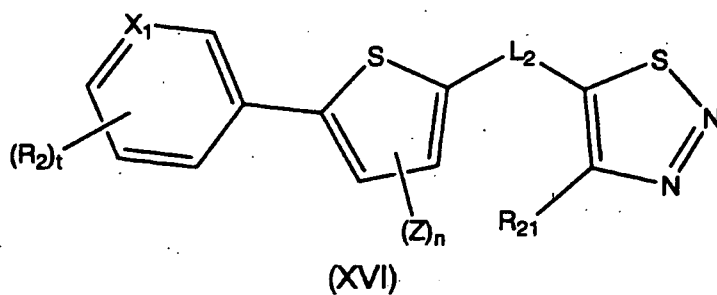
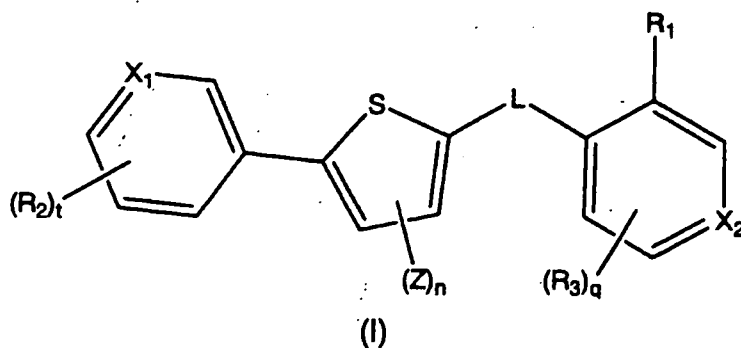
本發明係有關結構式(I)和(XVI)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 X_1 、 X_2 、 Z 、 L 、 L_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 n 、 q 、及 t 係如本文中所定義。此等化合物係有用於作為免疫抑制劑，及用於治療與預防炎症、過敏病症、及免疫病症。

六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of structural formulas (I) and (XVI):



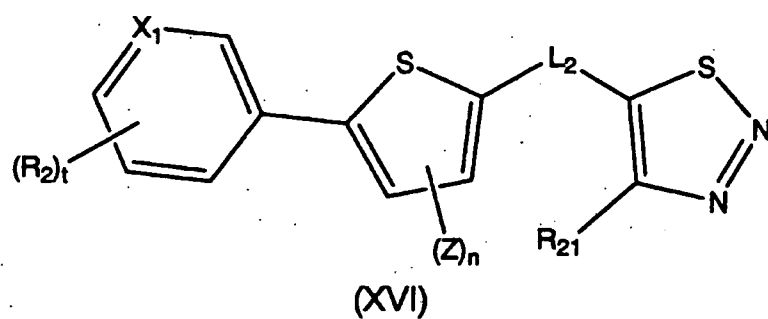
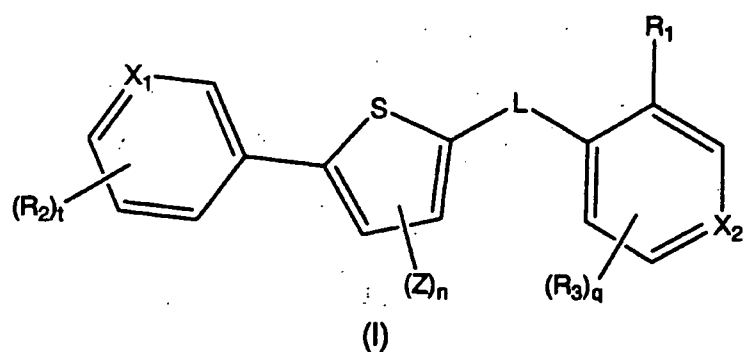
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, clathrate, or prodrug thereof, wherein X_1 , X_2 , Z , L , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_{21} , n , q , and t are defined herein. These compounds are useful as immunosuppressive agents and for treating and preventing inflammatory conditions, allergic disorders, and immune disorders.

七、指定代表圖：無

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

相關申請案

本案主張美國專利臨時申請案第 60/646,772 號，申請日 2005 年 1 月 25 日之權益，該案全文內容以引用方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關具生物活性之化學化合物，亦即可用於免疫抑制或用於治療或預防炎症、過敏病症和免疫病症之噻吩衍生物。

【先前技術】

發炎是一種保護哺乳動物免於受病原菌侵害的機轉。然而，雖然需要暫時性發炎來保護哺乳動物免於感染，但無法控制的發炎造成組織傷害，且構成多種疾病的潛在起因。發炎典型地係經由抗原結合至 T 細胞的抗原受體所引發。抗原與 T 細胞結合，引發鈣經由鈣離子通道諸如 Ca^{2+} 釋放所活化的 Ca^{2+} 通道 (CRAC) 而流入細胞內部。鈣離子的流入進而引發訊息傳遞級聯反應 (signaling cascade)，結果導致此等細胞的活化與以製造細胞激素 (cytokine) 為特徵的炎症反應。

介白素 2 (IL-2) 屬於一種 T 細胞感應到鈣離子流入細胞內部所分泌的細胞激素。IL-2 調節免疫系統中許多細胞之免疫功效。舉例言之，IL-2 為 T 細胞增生所必需的強力 T 細胞有絲分裂原，促進 T 細胞從細胞週期的 G1 期進入 S 期；IL-2 刺激 NK 細胞的生長；且 IL-2 作用為 B 細胞的生

長因子且刺激抗體的合成。

IL-2 雖然有用於免疫反應，但也可引發多項問題。IL-2 損壞血腦障和腦血管內皮。此等效應可能成為 IL-2 治療下所觀察到的神經精神性副作用，諸如疲倦、定向力障礙和憂鬱症的起因。IL-2 也可能改變神經元的電生理行為。

由於 IL-2 對 T 細胞和 B 細胞二者的影響，IL-2 成為免疫反應的主要中樞調節劑。IL-2 於炎症反應、腫瘤監控、和造血方面扮演重要角色。IL-2 也影響其它細胞激素的製造，誘發 IL-1、TNF- α 和 TNF- β 分泌，以及刺激周邊白血球中 IFN- γ 的合成。

無法製造 IL-2 的 T 細胞變成不活化(無反應性(anergic))。如此造成其對未來可能接受的任何抗原刺激具有潛在惰性。因此，抑制 IL-2 製造的試劑可用於免疫抑制，或用來治療或預防炎症和免疫病症。此種辦法已於臨床上使用諸如環孢靈(cyclosporin)、FK506 和 RS61443 之免疫抑制藥物證實為有效。儘管已經證實此種構想，但抑制 IL-2 製造的試劑仍然不夠理想。於多項問題中，功效有限與非期望的副作用(包括劑量相依性腎毒性和高血壓)皆可能妨礙其使用。

IL-2 以外的促炎細胞激素(proinflammatory cytokine)的過度生產，也涉及多項自體免疫疾病。例如，提高嗜酸性白血球製造的細胞激素，亦即介白素 5(IL-5)於氣喘時增高。IL-5 的過度生產係與氣喘性支氣管黏膜的

嗜酸性白血球的積聚有關，此種嗜酸性白血球的積聚乃過敏性炎症的特徵。因此，氣喘病人和其它涉及嗜酸性白血球積聚的炎症病症的病人將可由抑制 IL-5 製造的新藥的發展而獲益。

介白素 4 (IL-4) 和介白素 13 (IL-13) 已被識別為發炎症腸病和氣喘病中平滑肌過度收縮的媒介物質。因此，氣喘病人和發炎症腸病病人將可由抑制 IL-4 和 IL-13 製造的新藥的發展而獲益。

顆粒性白血球-巨噬細胞株刺激因子 (GM-CSF) 為顆粒性白血球和巨噬細胞繼代族群的成熟調節劑，且被認為係炎症疾病和自體免疫疾病的關鍵因子。抗-GM-CSF 抗體阻斷劑已顯示可改善自體免疫疾病。因此，發展可抑制 GM-CSF 製造的新藥，將對患有炎症疾病或自體免疫疾病的病人有助益。

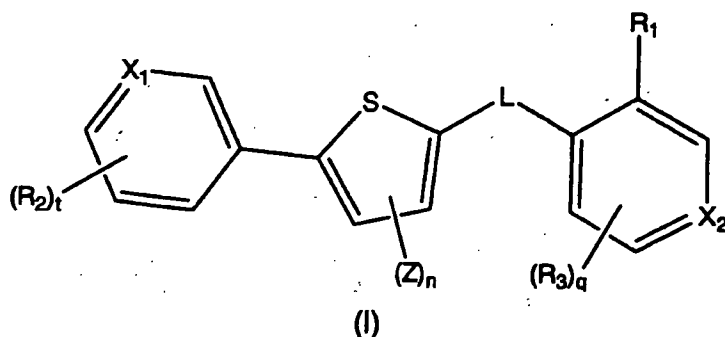
因此仍舊需要可克服目前用於免疫抑制或用來治療或預防炎症病症、過敏病症和自體免疫病症的藥物之一項或多項缺點的新藥。新藥所需的性質包括對抗目前無法治療或目前治療不良的疾病或病症的效力、新的作用機轉、口服生物利用率及/或副作用減低。

【發明內容】

本發明經由提供某些可抑制 CRAC 離子通道活性且抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 和 IFN- γ 之活性的噻吩衍生物來滿足上述需求。此等化合物特別有用於免疫抑制及/或用來治療或預防炎症、過敏病症和免疫

病症。

於一具體例中，本發明係有關式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

L 為選自於由 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、或 $-C(NR_8)-NR-$ 所成組群的連接基；

X_1 為 CH 、 CR_2 、或 N ；

X_2 為 CH_1 、 CR_3 、或 N ；

各個 Z 係獨立地選自由低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵基、低碳烷氧基、低碳烷硫基(lower alkyl sulfanyl)、氰基、硝基、或低碳鹵烷氧基所成組群；

R 於各次出現時係獨立地選自 $-H$ 、烷基、 $-C(O)R_5$ 、或 $-C(O)OR_5$ ；

R_1 及 R_2 及 R_3 於各次出現時，係獨立地為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜

芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基、硝基、氰基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)R_5$ 、 $-C(X_3)OR_5$ 、 $-OC(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)OR_5$ 、 $-C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-OC(X_3)NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)SR_5$ 、 $-SC(X_3)R_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)NR_6R_7$ 、 $-P(X_4)(R_5)_2$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)(R_5)$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(R_5)(X_5R_5)$ 、或 $-X_5P(X_4)(R_5)_2$ ；

X_3 為 $=O$ 、 $=S$ 或 $=NR_8$ ；

X_4 為 $=O$ 或 $=S$ ；

X_5 為 $-O-$ 或 $-S-$ ；

R_5 於各次出現時，係獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R_6 及 R_7 於各次出現時，係獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其附接之氮共同形成視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_8 於各次出現時，係獨立地為 $-H$ 、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、

$-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

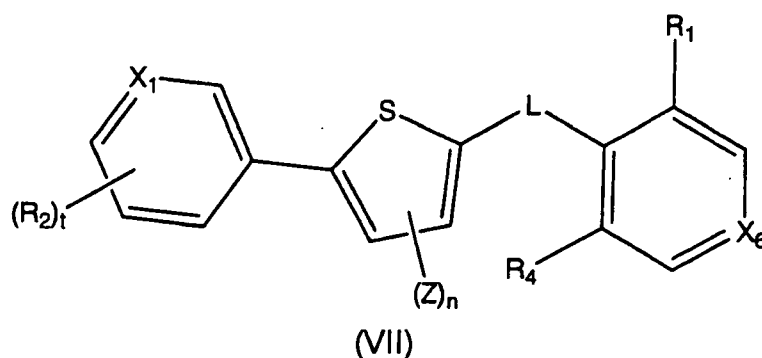
n 為 0 或 1 至 2 之整數；

p 於各次出現時，係獨立地為 1 或 2；

q 為 0 或 1 至 3 之整數；以及

t 為 0 或 1 至 4 之整數。

於另一具體例中，本發明係有關式(VII)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

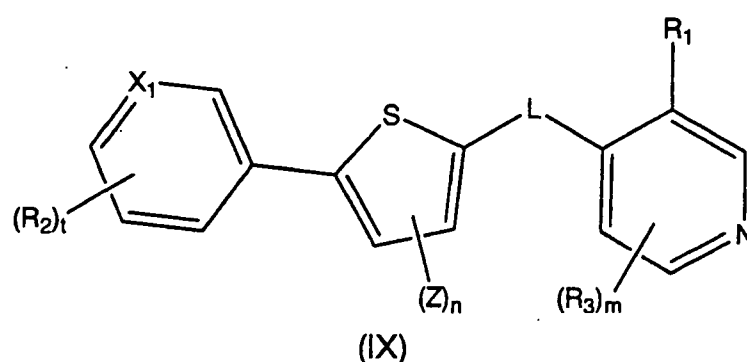
X_6 為 CH 或 N；

R_4 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基、硝基、氰基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{X}_3)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{X}_3)\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{X}_3)\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{X}_3)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{X}_3)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{X}_3)\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{X}_3)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{X}_3)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{X}_3)\text{SR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{X}_3)\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、

$-P(X_4)(R_5)_2$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)(R_5)$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、
 $-X_5P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(R_5)(X_5R_5)$ 、或 $-X_5P(X_4)(R_5)_2$ ；以
 及

X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 L 、 Z 、 n 、 p 及 t
 係如式(I)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(IX)之化合物：



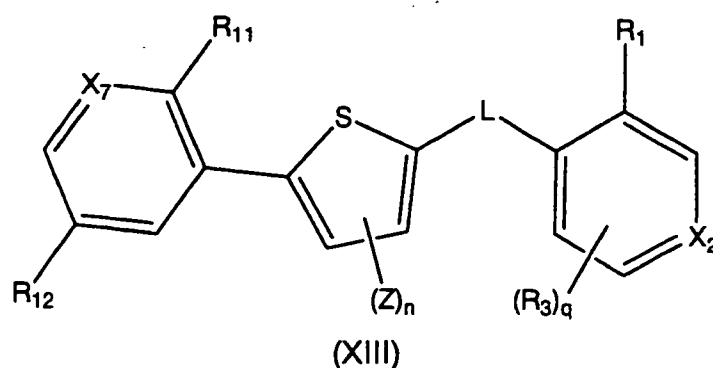
或其醫藥上可接受之鹽，溶劑合物、晶籠化合物或前
 藥，

其中：

m 為 0 或 1 至 3 之整數；以及

X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 L 、 Z 、 t 及 n 係如式(I)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XIII)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，溶劑合物、晶籠化合物或前

藥，

其中：

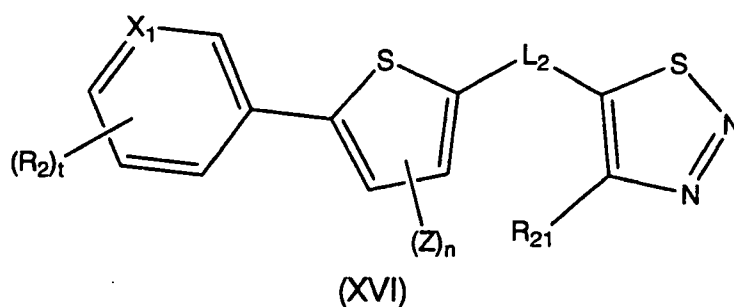
X_7 為 CH 或 N；

R_{11} 及 R_{12} 各獨立地為鹵基、低碳烷基、低碳鹵烷基、
低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、視需要經 1 個至 3 個低碳烷
基取代之 5 員雜芳基、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(O)NR_{14}R_{15}$ 、或氰基；

R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 於各次出現時，係獨立地為 H、低碳烷
基或經烷氧基取代之低碳烷基；以及

X_2 、 R_1 、 R_3 、 L 、 Z 、 n 及 q 係如式 (I) 之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式 (XVI) 之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，溶劑合物、晶籠化合物或前
藥，

其中：

L_2 為選自由 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、
 $-C(S)-NR-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-NR-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、
 $-NR-C(NR_8)-$ 、或 $-C(NR_8)-NR-$ 所成組群的連接基；

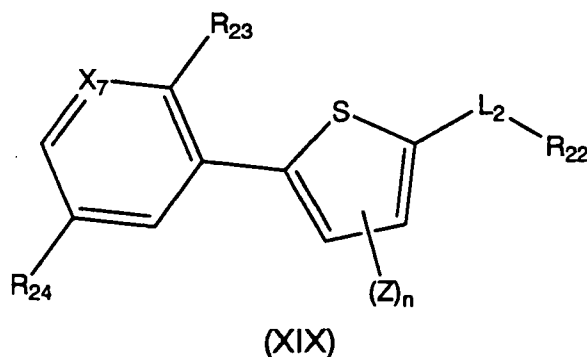
R_{21} 為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、
視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經
取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之

芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基、硝基、氰基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)R_5$ 、 $-C(X_3)OR_5$ 、 $-OC(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)OR_5$ 、 $-C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-OC(X_3)NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)SR_5$ 、 $-SC(X_3)R_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)NR_6R_7$ 、 $-P(X_4)(R_5)_2$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)(R_5)$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(R_5)(X_5R_5)$ 、或 $-X_5P(X_4)(R_5)_2$ ；以

及

X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 Z 、 p 、 t 及 n 係如式(I)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XIX)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

R_{22} 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之環烷基、或視需要經取代之雜環烷基；

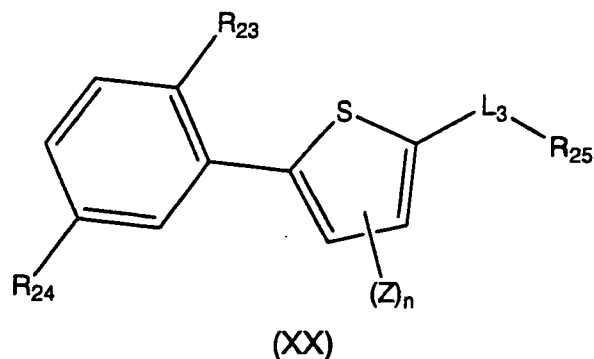
R_{23} 和 R_{24} 各獨立地為取代基；

Z 及 n 係如式(I)之定義；

X_7 係如式 (XIII) 之定義；

L_2 係如式 (XVI) 之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式 (XX) 之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

L_3 為選自 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-NRCH_2-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、或 $-C(NR_8)-NR-$ 所成組群的連接基；

R_{25} 為視需要經取代之烷基或視需要經取代之環烷基；

R 、 Z 及 n 係如式 (I) 之定義；以及

R_{23} 和 R_{24} 係如式 (XIX) 之定義。

本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物及前藥特別有用於抑制免疫細胞（例如 T 細胞及 / 或 B 細胞）的活化（例如因應抗原的活化作用）。特定言之，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制某些調節免疫細胞活化的細胞激素的製造。舉例言之，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制 IL-2、IL-4、IL-5、

IL-13、GM-CSF、TNF- α 、IFN- γ 或其組合的製造。此外，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可調節涉及免疫細胞之活化之一種或多種離子通道，例如 CRAC 離子通道的活性。

於一具體例中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥特別有用於抑制肥胖細胞的去顆粒作用(degranulation)。肥大細胞(mast cell)的去顆粒作用涉及過敏反應。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥特別有用於免疫抑制，或用於治療或預防炎症、過敏病症及免疫病症。

本發明亦涵蓋醫藥組成物，其包含一種或多種本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；及醫藥上可接受之載劑或媒劑。此等化合物可進一步包含額外作用劑。此等組成物係有用於免疫抑制，或用於治療或預防炎症、過敏病症及免疫病症。

本發明進一步包含治療或預防炎症、過敏病症和免疫病症之方法，該方法包含對有需要的個體，投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。此等方法亦包含對該個體分開投予或與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥組合投予額外作用劑。

本發明進一步包含抑制個體之免疫系統之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。此等方法亦包含對該個體分開投予或與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥組合投予額外作用劑。

本發明進一步涵蓋於活體內或於活體外抑制免疫細胞活化(包括抑制 T 細胞及/或 B 細胞增生)之方法，該方法包含對該細胞投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。

本發明進一步涵蓋於活體內或於活體外抑制細胞的細胞激素製造(例如 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及/或 IFN- γ 之製造)之方法，該方法包含對該細胞投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。

本發明進一步涵蓋於活體內或於活體外調節離子通道活性(例如 CRAC)之方法，該方法包含對該細胞投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。

本發明進一步涵蓋於活體內或於活體外抑制肥大細胞之去顆粒作用之方法，該方法包含對該細胞投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。

所有本發明之方法皆可單獨使用一種或多種本發明化合物，或組合其他作用劑（諸如其他免疫抑制劑、抗炎劑、過敏病症治療劑或免疫病症治療劑）來實施。

【實施方式】

定義

除非另行說明，否則本文使用之下列名詞係定義如後：

如本文使用之「芳香環」或「芳基」一詞表示包含碳原子和氫原子的單環系或多環系芳香環或環基。適當之芳基之實例包括但非限於：苯基、甲苯基、蔥基、萸基、茛基、萵基、和萘基，以及苯并稠合碳環部分基團諸如 5, 6, 7, 8-四氫萘基。芳基可為未經取代或經一個或多個取代基取代[取代基包括但非限於：烷基（較佳為低碳烷基或經一個或多個鹵基取代之烷基）、羥基、烷氧基（較佳為低碳烷氧基）、烷硫基、氰基、鹵基、胺基和硝基]。於若干具體例中，芳基為單環系環，其中該環包含 6 個碳原子。

如本文使用之「烷基」一詞表示典型地含 1 至 10 個碳原子之飽和直鏈或分支非環狀烴。代表性之飽和直鏈烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基；而飽和分支烷基包括異

丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基戊基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等。含括於本發明化合物之烷基可視需要經一個或多個取代基取代。取代基之實例包括但非限於：胺基、烷基胺基、烷氧基、烷硫基、側氧基、鹵基、醯基、硝基、羥基、氰基、芳基、烷基芳基、芳氧基、芳硫基、芳基胺基、碳環基、碳環氧基、碳環基硫基、碳環基胺基、雜環基、雜環氧基、雜環基胺基、雜環硫基等。此外，於烷基部分的任何碳可經氧(=O)、硫(=S)或氮(=NR¹⁶，其中 R¹⁶ 為 -H、烷基、乙醯基或芳烷基)取代。典型地，用於本發明化合物係以低碳烷基為佳。

「伸烷基」一詞表示具有附接至兩個部分基團的兩點之烷基或環烷基(例如 $\{-\text{CH}_2-\}$ 、 $-\{\text{CH}_2\text{CH}_2-\}$ 、



等，其中大括號指示附

接點)。伸烷基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

芳烷基表示透過伸烷基連接基而附接至另一個部分基團之芳基。芳烷基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「烷氧基」一詞表示透過氧原子而連接至另一個部分基團的烷基。烷氧基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「烷硫基」一詞表示透過二價硫原子而連接至另一個部分基團的烷基。烷硫基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「芳硫基」一詞表示透過二價硫原子而連接至另一個部分基團的芳基。芳硫基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「烷基胺基」一詞係指其中附接至氮的一個氮原子經烷基所置換之胺基。如本文使用之「二烷基胺基」一詞表示其中附接至氮的兩個氮原子經烷基所置換之胺基，其中該等烷基可相同或相異。烷基胺基和二烷基胺基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「烯基」一詞表示典型地含有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支烴基。代表性直鏈烯基和分支烯基包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、

2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基等。烯基可經以一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「炔基」一詞表示典型地含有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支烴基。代表性直鏈和分支炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基、9-癸炔基等。炔基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「環烷基」一詞表示典型地含有 3 至 14 個碳原子之飽和單環系或多環系烷基。代表性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、金剛烷基、十氫萘基、八氫十五烯基、雙環[1.1.1]戊基等。環烷基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「環烯基」一詞表示於環系中至少有一個碳-碳雙鍵且典型具有 5 至 14 個碳原子之環狀非芳香族烯基。代表性環烯基包括環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、環庚三烯基、

環辛基、環辛二烯基、環辛三烯基、環辛四烯基、環壬烯基、環壬二烯基、環癸烯基、環癸二烯基等。環烯基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「雜環」或「雜環基」等詞表示單環系或多環系雜環(典型具有 3 員至 14 員),且其為飽和環或不飽和之非芳香環。3 員雜環可含有至多 3 個雜原子,而 4 員至 14 員雜環可含有 1 至約 8 個雜原子。各個雜原子係獨立地選自氮(可為四級化氮)、氧、及硫(包括亞碲和碲)。雜環可透過任何雜原子或碳原子而附接。代表性雜環包括嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、噁呋基、噁唑基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、4H-哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻喃基等。雜原子可經熟諳此技藝人士已知之保護基取代,例如氮上的氫可經第三丁氧羰基取代。此外,雜環基可視需要經一個或多個取代基(包括但非限於:鹵基、烷基、鹵烷基或芳基)取代。唯有此等經取代之雜環基的安定異構物係涵蓋於本定義之範圍。

如本文使用之「雜環烷基」一詞表示飽和之單環系或多環系雜環(典型具有 3 員至 14 員)。3 員雜環基可含有至多 3 個雜原子,而 4 員至 14 員雜環烷基可含有 1 至約 8 個雜原子。各個雜原子係獨立地選自氮(可經四級化)、氧、及硫(包括亞碲和碲)。雜環烷基可透過任何雜原子或碳原子附接。代表性雜環烷基包括嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啉基、哌啉基、噁呋基、噁唑基、四氫呋喃基等。雜原子可

經熟諳此技藝人士已知之保護基取代，例如氮上的氫可經第三丁氧羰基取代。此外，雜環基可視需要經一個或多個取代基(包括但非限於：鹵基、烷基、鹵烷基或芳基)取代。唯有此等經取代之雜環基的安定異構物係涵蓋於本定義之範圍。

如本文使用之「雜芳香族」或「雜芳基」等詞表示包含碳原子環成員和一個或多個雜原子環成員(例如氧、硫或氮)之單環系或多環系雜芳香環(或其基團)。典型地,雜芳香環具有 5 個至約 14 個環成員,其中至少一個環成員為選自氧、硫和氮之雜原子。於另一具體例中,雜芳香環為 5 員或 6 員環且含有 1 至約 4 個雜原子。於另一具體例中,雜芳香環系具有 7 至 14 個環成員且可含有約 1 至約 7 個雜原子。代表性雜芳基包括吡啶基(pyridyl)、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吲哚基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、噻吩基、噻吩基、三吡基、三唑基、吡啶基(pyridinyl)、噻二唑基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、吲哚基、咪唑并吡啶基、異噻唑基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、吲哚基、四氫吲哚基、吲哚基、咪唑并吡啶基、噻唑啉基、嘌呤基、吡咯并[2,3]噻吩基、吡唑并[3,4]噻吩基或苯并(b)噻吩基等。雜芳基可視需要經一個或多個取代基取代。

雜芳烷基表示透過伸烷基連接基而附接至另一個部分

基團之雜芳基。雜芳烷基可經一個或多個取代基取代或未經取代。

如本文使用之「鹵素」或「鹵基」表示-F、-Cl、-Br或-I。

如本文使用之「鹵烷基」一詞表示其中一個或多個-H經鹵基置換之烷基。鹵烷基之實例包括- CF_3 、- CHF_2 、- CCl_3 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_3$ 、- CHICH_3 等。

如本文使用之「鹵烷氧基」一詞表示其中一個或多個-H經鹵基置換之烷氧基。鹵烷氧基之實例包括- OCF_3 及- OCHF_2 。

「生物電子等排體(bioisostere)」和「生物電子等排置換(bioisosteric replacement)」等詞具有如此技藝中一般認知的相同定義。生物電子等排體為其中周邊電子層被視為實質上相同的原子、離子或分子。生物電子等排體一詞通常係用來表示整個分子的一部分，而非整個分子本身。生物電子等排置換涉及使用一個生物電子等排體來置換另一個生物電子等排，期望可維持或略微改變第一個生物電子等排體的生物活性。此種情況下的生物電子等排體為具有類似的尺寸、形狀和電子密度的原子或原子團。較佳的酯類、醯胺類或羧酸類之生物電子等排體為含有兩個接受氫鍵位置的化合物。於一具體例中，酯、醯胺或羧酸之生物電子等排體為5員單環系雜芳基環，諸如視需要經取代之1H-咪唑基、視需要經取代之噁唑基、1H-四唑基、[1,2,4]三唑基或視需要經取代之[1,2,4]噁二唑基。

如本文使用之「個體」、「病人」和「動物」等詞可互換使用且包括但非限於：牛、猴、馬、羊、豬、迷你豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、犬、小鼠、大鼠、兔、天竺鼠和人類。較佳的個體、病人或動物為人類。

如本文使用之「低碳」一詞表示含有至多 4 個碳原子的基團。例如「低碳烷基」表示含有 1 至 4 個碳原子之烷基，而「低碳烯基」或「低碳數炔基」則表示分別含有 2 至 4 個碳原子之烯基或炔基。低碳烷氧基或低碳烷基硫基表示含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基或烷硫基。典型地以低碳取代基為佳。

當一個特定取代基(諸如烷基取代基)於一個指定結構或部分基團中出現多次時，該取代基之定義於各個情況中係獨立的，且可與其它出現於該結構或部分基團之取代基相同或相異。此外，於本發明之特定實施例和實例化合物之個別取代基較佳係組合本發明化合物之其它此等取代基，即使此等個別取代基並未明白表示為較佳，或未明白顯示組合其它取代基亦然。

本發明化合物於本文中係以其化學結構式及/或化學名稱定義。當以化學結構式及化學名稱二者描述一種化合物，而該化學結構式與化學名稱衝突時，則以化學結構式來判定該化合物的身分。

烷基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、二烷基胺基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳烷基之適當取代基包括任一種可形成

安定之本發明化合物之取代基。烷基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、二烷基胺基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳烷基之取代基之實例包括烷基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、二烷基胺基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、鹵烷基、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{19}C(O)R_{20}$ 、鹵基、 $-OR_{19}$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_{19}$ 、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-SR_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-OC(O)R_{19}$ 、 $-NR_{19}C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-OC(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{19}(O)OR_{20}$ 、 $-S(O)_pR_{19}$ 、或 $-S(O)_pR_{17}R_{18}$ ，其中 R_{17} 及 R_{18} 於各次出現時，係獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基或雜芳烷基；或 R_{17} 及 R_{18} 與其附接之氮共同形成雜環基或雜芳基；以及 R_{19} 及 R_{20} 於各次出現時，係獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基或雜芳烷基。

此外，烷基、環烷基、伸烷基、雜環基，以及烯基、環烯基、炔基、芳烷基和雜芳烷基之任何飽和部分亦可經 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_{16}$ 取代。

當雜環基、雜芳基或雜芳烷基含有氮原子時，其可經取代或未經取代。當雜芳基之芳香環之氮原子具有取代基時，該氮可為四級氮。

本發明所涵蓋之取代基和變數之選擇和組合僅為彼等可形成安定化合物者。如本文使用之「安定」一詞表示化合物所具有之安定性足夠允許製造且維持化合物的完好經

歷一段充分時間，以適用於本文詳細說明之目的（例如治療性或預防性投予至個體）。典型地，此等化合物可於無過量水分存在，於 40°C 或更低的溫度下維持至少一週時間的安定。此種選擇和組合對熟諳此技藝人士為顯然易知的，且可無須經由不必要之實驗即可決定。

除非另行指明，否則含有官能基（例如但非限於：羧基、羥基及胺基部分基團之本發明化合物），亦包括其經保護之衍生物。「經保護之衍生物」為其中反應性位置經一或多個保護基封阻的化合物。羧基部分基團之適當保護基為苯甲基、第三丁基等。胺基和醯胺基之適當保護基包括乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基等。羥基之適當保護基包括苯甲基、三甲基矽烷基(TMS)等。其它適當保護基為熟諳此技藝人士所公知，包括彼等說明於 T. W. Greene, “有機合成之保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)”，John Wiley & Sons, Inc. 1981 之該等保護基，其全文內容已以引用方式併入本文中。

如本文使用之「本發明化合物」及類似術語係用來表示式(I)至式(XX)、或表 1 之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，亦包括其經保護之衍生物。

如本文所使用且除非另行指明，「前藥」一詞表示可於生物條件（試管內或活體內）下水解、氧化、或以其它方式反應來提供本發明化合物之化合物的衍生物。前藥唯有於生物條件下反應時才呈現活性，但其未反應形式亦可能具

有活性。本發明涵蓋之前藥之實例包括但非限於：式(I)至式(XX)或表 1 之任一種化合物之類似物或衍生物，其包含生物可水解之部分基團，諸如生物可水解之醯胺類、生物可水解之酯類、生物可水解之胺基甲酸酯類、生物可水解之碳酸酯類、生物可水解之醯脲類、及生物可水解之磷酸酯類似物。其它前藥之實例包括包含-NO、-NO₂、-ONO、或-ONO₂部分基團之式(I)至式(XX)或表 1 之任一種化合物之衍生物。前藥典型地可使用已知之方法製備，諸如 BURGER'S 醫藥化學與藥物探索(BURGER'S MEDICAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY)(1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 編輯，第 5 版)，其全文內容以引用方式併入本文中。

如本文所使用且除非另行指明，否則「生物可水解之醯胺」、「生物可水解之酯」、「生物可水解之胺基甲酸酯」、「生物可水解之碳酸酯」、「生物可水解之醯脲」、及「生物可水解之磷酸酯類似物」分別表示醯胺、酯、胺基甲酸酯、碳酸酯、醯脲或磷酸酯類似物係：1)不會破壞化合物之生物活性，且於活體內對該化合物提供有利的性質，諸如攝取性、作用時效、或開始作用性；或 2)本身無生物活性，但於活體內轉為生物活性化合物。生物可水解之醯胺類之實例包括但非限於：低碳烷基醯胺類、 α -胺基酸醯胺類、烷氧基醯基醯胺類及烷基胺基烷基羰基醯胺類。生物可水解之酯類之實例包括但非限於：低碳烷基酯類、烷氧基醯氧基酯類、烷基醯基胺基烷基酯類及膽鹼酯類。生物可水

解之胺基甲酸酯類之實例包括但非限於：低碳烷基胺類、經取代之乙二胺類、胺基酸類、羥基烷基胺類、雜環系胺類及雜芳香族胺類及多醚胺類。

如本文使用之「醫藥上可接受之鹽」一詞係指式(I)至(XX)或表 1 之任一種化合物的酸性及鹼性基團所形成之鹽。鹽類之實例包括但非限於：硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽(gentisinate)、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽和雙羥萘酸鹽(pamoate)(亦即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。「醫藥上可接受之鹽」一詞也表示由具有酸性官能基(如羧酸官能基)之式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物與醫藥上可接受之無機鹼或有機鹼所製成之鹽。適當鹼類包括但非限於：鹼金屬(如鈉、鉀和鋰)之氫氧化物；鹼土金屬(如鈣和鎂)之氫氧化物；其它金屬(如鋁和鋅)之氫氧化物；氨及有機胺類，諸如未經取代或經羥基取代之單烷基胺、二烷基胺或三烷基胺類；二環己基胺；三丁基胺；吡啶；N-甲基，N-乙基胺；二乙基胺；三乙基胺；單-、雙-或參-(2-羥基-低碳烷基胺類)，諸如單-、雙-或參-(2-羥基-乙基)-胺、2-羥基-第三丁基胺、或參-(羥基甲基)甲基

胺；N, N, -二-低碳烷基-N-(羥基低碳烷基)-胺類，諸如N, N, -二甲基-N-(2-羥基乙基)-胺、或三-(2-羥基乙基)胺；N-甲基-D-葡萄糖胺；及胺基酸類，諸如精胺酸、離胺酸等。「醫藥上可接受之鹽」一詞也表示由經由鹼性官能基(諸如胺官能基)之式(I)至式(XX)或表1中之任一種化合物與醫藥上可接受之無機酸或有機酸所製備之鹽。適當酸類包括但非限於：硫酸、檸檬酸、乙酸、草酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、磷酸、異菸鹼酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、抗壞血酸、丁二酸、順丁烯二酸、苯磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、蔗糖酸、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和對甲苯磺酸。

如本文使用之「醫藥上可接受之溶劑合物」一詞為由一個或多個溶劑分子與式(I)至式(XX)或表1中之任一種化合物之分子結合所形成之溶劑合物。溶劑合物一詞包括：水合物(例如半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

如本文使用之「晶籠化合物」(clathrate)一詞表示呈含有空間(例如通道)且其中捕捉有賓分子(guest molecule)(例如溶劑或水)之晶格形式的本發明化合物或其鹽。

如本文使用之「氣喘」一詞表示以可逆性呼吸道梗阻、呼吸道發炎、和呼吸道對多種刺激的反應性增高為特徵的肺部疾病、病症或症狀。

「免疫抑制」一詞表示免疫系統的任何組成分受損，

結果導致免疫功能下降。此種受損可藉任何習知手段測定，包括全血淋巴細胞功能檢定分析、淋巴細胞增生的檢測、和 T 細胞表面抗原表現的評估。抗羊紅血球 (SRBC) 一級 (IgM) 抗體反應檢定分析 (俗稱為溶菌斑檢定分析) 屬於一種專一性方法。此等方法和其它方法係說明於 Luster, M. I., Portier, C., Pait, D. G., White, K. L., Jr., Gennings, C., Munson, A. E. 及 Rosenthal, G. J. (1992) 「免疫毒理之風險評估 I：免疫測試之敏感度和預測性」, Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210。測量對 T 細胞相依性免疫原之免疫反應屬於另一種特別有用的檢定分析 [Dean, J. H., House, R. V., 及 Luster, M. I. (2001) 「免疫毒理學：藥物和化學品的功效及反應」, 述於毒物學原理和方法：第四版 (A. W. Hayes 編輯), 1415-1450 頁, Taylor & Francis, 賓州費城]。

本發明化合物可用於治療患有免疫病症的個體。如本文使用之「免疫病症」等詞表示經由動物的免疫系統所引發的疾病、病症或症狀，包括自體免疫病症。免疫病症包括含有免疫成分以及實質上或完全經由免疫系統所媒介的該等疾病、病症或症狀。自體免疫病症為動物本身的免疫系統受到自身錯誤攻擊，因而鎖定動物本身的細胞、組織及/或器官為目標。舉例言之，自體免疫反應於多發性硬化係針對免疫系統，而於克隆氏症 (Crohn's disease) 係針對腸道。於諸如全身性紅斑性狼瘡 (狼瘡等) 之其他自體免疫病症中，受影響的組織和器官可依患有該疾病的個體而有

不同。一位患有狼瘡的病人可能影響皮膚和關節，而另一位病人則可能影響皮膚、腎臟和肺臟。最後，免疫系統對某些組織的損傷可能為永久性的，如第一型糖尿病的胰臟中製造胰島素的細胞受破壞。可使用本發明化合物和方法改善的特定自體免疫病症包括但非限於：神經系統之自體免疫病症(例如多發性硬化、重症肌無力、諸如奇蘭巴瑞氏症候群(Guillain-Barré)之自體免疫性神經病變、和自體免疫性葡萄膜炎)、血液之自體免疫病症(例如自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、和自體免疫性血小板減少)、血管之自體免疫病症(例如顱動脈炎、抗磷脂質症候群、血管炎(諸如韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、及貝歇特氏症(Behcet's disease))、皮膚之自體免疫病症(例如乾癬、疱疹樣皮膚炎、尋常天皰瘡及白癜風)、胃腸系統的自體免疫病(例如克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽硬化及自體免疫性肝炎)、內分泌腺的自體免疫病症(例如第一型糖尿病或免疫媒介之糖尿病、葛雷夫氏症(Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫性卵巢炎及自體免疫性睪丸炎、及腎上腺之自體免疫病症)；及多重器官之自體免疫病症(包括結締組織病和肌肉骨骼系統疾病)(例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、脊椎關節病變(諸如僵直性脊椎炎)及修格連氏症候群(Sjogren's syndrome))。此外，其它免疫系統媒介的疾病，諸如移植體對抗宿主之疾病和過敏病症亦係含括於本文之免疫病症

的定義。由於多種免疫病症係由於發炎所引起，因此免疫病症與發炎病症間有若干重疊。用於本發明之目的，於此等重疊病症之情況下，可將該病症視為免疫病症或為發炎病症。本文述及「免疫病症之治療」係表示將本發明化合物或組成物投予患有免疫病症、此種病症的症狀、或好發此種疾病的個體，供治療、緩解、改變、影響或防止自體免疫病症、其症狀、或其好發情況之目的。

如本文使用之「過敏病症」一詞表示與對正常無害的物質產生過敏反應相關聯的疾病、症狀或病症。此等物質可能出現於環境中(諸如室內空氣污染物或空氣過敏原)，或此等物質可能為非環境的物質(諸如引起皮膚過敏或食物過敏者)。過敏原可經由多個途徑包括藉吸入、攝食、與皮膚接觸或注射(包括被昆蟲叮咬)而進入體內。多種過敏病症係與特應性(atopy)，亦即產生過敏性抗體 IgE 之誘因有關。由於 IgE 可能敏化體內任何位置的肥胖細胞，故特應性個體經常在多於一個器官表現出疾病。用於本發明之目的，過敏病症包括任何再度暴露於致敏的過敏原時發生的過敏反應，而該過敏反應進而造成炎性媒介物質的釋放。過敏病症包括但非限於：過敏性鼻炎(例如花粉熱)、竇炎、鼻竇炎、慢性或復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲叮咬反應、乳膠反應、結膜炎、蕁麻疹、過敏性反應和類過敏性反應、異位性皮膚炎、氣喘和食物過敏。

本發明化合物可用來預防或治療患炎性病症的個體。如本文使用之「炎性病症」表示以身體組織發炎或具有炎

性成分為特徵的疾病、病症或症狀。其包括局部炎性反應和全身性炎症。此等炎性病症之實例包括：移植排斥，包括皮膚移植片排斥；關節的慢性發炎病症，包括關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、和與提高骨質再吸收相關聯的骨病；發炎性腸病，諸如迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)和克隆氏症；炎性肺部病症，諸如氣喘、成人呼吸窘迫症候群和慢性阻塞性呼吸道疾病；眼部之炎性病症，包括角膜萎縮、砂眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感神經性眼炎及眼內炎；牙齦的慢性炎性病症包括齒齦炎和牙周病；肺結核；麻風；腎臟炎性疾病，包括尿毒併發症、腎小球性腎炎和腎病；皮膚之發炎病症，包括硬皮病、乾癬和濕疹；中樞神經性系統之發炎疾病，包括神經系統之慢性髓鞘脫失症、多發性硬化、愛滋病相關的神經性退化和阿茲海墨氏症(Alzheimer's disease)、傳染性腦膜炎、腦髓炎、帕金森氏症(Parkinson's disease)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、脊萎縮性脊側索硬化、及病毒性腦炎或自體免疫性腦炎；自體免疫病症、免疫複合性血管炎、全身性狼瘡和紅斑病；全身性紅斑性狼瘡(SLE)；和心臟炎性疾病，例如心肌病變、缺血性心臟病、血中膽固醇過高、動脈粥狀硬化；以及多種其它帶有顯著炎性成分的疾病，包括子癇前症(preeclampsia)；慢性肝衰竭、腦和脊索外傷、和癌症。也可能為身體之全身性炎症，例如為革蘭氏陽性休克或革蘭氏陰性休克、出血性休克或過敏性休克、或因癌

症化學治療對促炎細胞激素起反應所誘發的休克，例如促炎細胞激素所引起的休克。此等休克例如可經由用於癌症化學治療之化學治療劑所誘發。於本文「發炎病症之治療」係表示將本發明化合物或組成物投予患有發炎病症、此種病症症狀、或好發此種疾病的個體，供治療、緩解、改變、影響或防止自體發炎病症、其症狀、或其好發情況之目的。

「有效量」為當化合物投予個體時可達成有利結果的化合物量，或者，於活體內或於試管內具有期望的活性之化合物量。以炎性病症和自體免疫病症為例，有利的臨床結果包括：相較於未接受治療者而言，與疾病或病症相關的症狀程度或嚴重度降低、及/或個體之壽命延長、及/或生活品質增高。投予至個體的化合物之精確量將依據疾病或症狀之型態和嚴重度及個體的特徵（諸如一般健康情況、年齡、性別、體重和對藥物的忍受度）來決定。精確用量亦依據發炎病症、自體免疫病症、過敏病症的程度、嚴重度和型態、或依據所希望的免疫抑制程度決定。熟諳此技藝人士可依據此等因素及其它因素來判定適當劑量。所揭示之化合物之有效量典型地介於每日約 1 毫克/平方毫米至約每日 10 毫克/平方毫米之範圍，且較佳為每日 10 毫克/平方毫米至約 1 克/平方毫米之範圍。

本發明化合物可含有一個或多個對掌中心及/或雙鍵，因此本發明化合物可能呈諸如雙鍵異構物（亦即幾何異構物）、鏡像異構物或非鏡像異構物等立體異構物形式存在。根據本發明，本文所述化學結構（包括本發明化合物），

係涵蓋所有相應化合物之鏡像異構物和立體異構物，換言之包括立體異構物純質形式(例如幾何異構物純質、鏡像異構物純質或非鏡像異構物純質)及鏡像異構物、非鏡像異構物及幾何異構物混合物二者。某些情況下，一種鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物具有比起另一種異構物更優異的活性或改良的毒性或動力圖形。於該等情況下，以本發明化合物之此等鏡像異構物、非鏡像異構物和幾何異構物為佳。

「抑制 IL-2 之製造」等詞表示於可製造及/或分泌 IL-2 的細胞(例如 T 淋巴細胞)中抑制 IL-2 的合成[例如經由抑制轉錄(mRNA 表現)或轉譯(蛋白質表現)]及/或抑制 IL-2 的分泌。同樣地，「抑制 IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 或 IFN- γ 之製造」一詞表示於可製造及/或分泌此等激素的細胞中抑制其合成(例如經由抑制轉錄或轉譯)及/或抑制其分泌。

如本文使用之「實質上」包含化合物之組成物表示該組成物含有大於約 80%重量比，更佳係大於約 90%重量比，又更佳係大於約 95%重量比，及最佳係大於約 97%重量比之化合物。

如本文使用之「實質上不含」化合物的組成物表示該組成物含有少於約 20%重量比，更佳係少於約 10%重量比，又更佳係少於約 5%重量比，及最佳係少於約 3%重量比之化合物。

如本文使用之「實質上完全」反應表示該反應含有大

於約 80%重量比之期望產物，更佳係大於約 90%重量比之期望產物，又更佳係大於約 95%重量比之期望產物，及最佳係大於約 97%重量比之期望產物。

如本文使用之消旋混合物表示相對於分子的全部對掌中心而言，約有 50%之其中一種鏡像異構物和約 50%為其相應鏡像異構物。本發明涵蓋式(I)至(XX)或表 1 中之任一種化合物的所有純鏡像異構性、富含鏡像異構性、純非鏡像異構性、富含非鏡像異構性、和消旋性混合物。

鏡像異構混合物和非鏡像異構混合物可藉已知之方法諸如對掌相氣相層析術、對掌相高效液相層析術、將此等化合物結晶成對掌性鹽錯合物或將化合物於對掌溶劑中結晶而被光學分割成為其成分異構物或立體異構物。鏡像異構物和非鏡像異構物也可藉已知之非對稱性合成方法而從非鏡像異構純質或鏡像異構純質中間物、試劑、和催化劑獲得。

當投予病人時，例如投予非人類動物以供獸醫使用、或用於牲畜的改善、或投予人類以供臨床使用時，本發明化合物典型地以單離形式或呈醫藥組成物的單離形式投予。如本文使用之「單離」一詞表示本發明化合物係與(A)天然來源，諸如植物或細胞較佳為細菌培養物，或(B)合成有機化學反應混合物中的其它成分分離。較佳係透過習知技術純化本發明化合物。如本文使用之「純化」表示當單離時，單離產物含有以單離產物之重量計，至少 95%，較佳至少 98%之單一本發明化合物。

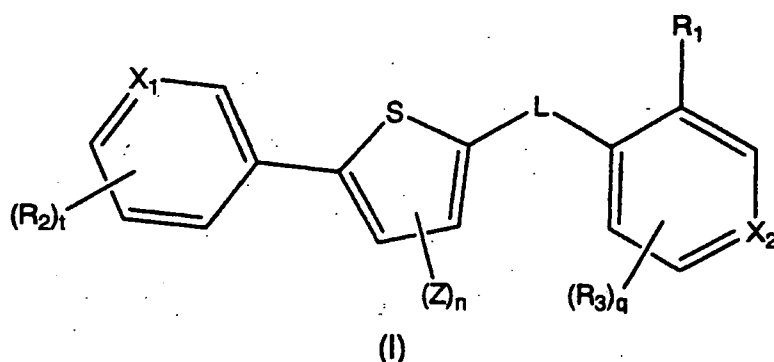
預期只涵蓋可獲得安定結構之取代基之選擇及組合。此等選擇及組合為熟諳此技藝人士所顯然易知者，可無須經由不必要的實驗來決定。

經由參考下列詳細說明及示例性實例將可更瞭解本發明，該等說明和實例係意圖舉例說明本發明之不設限的具體例。

詳細具體例

本發明係有關特別有用於免疫抑制或用於治療或預防炎症、免疫病症及過敏病症之化合物及醫藥組成物。

於一具體例中，本發明係有關式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

L 為選自於由 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、或 $-C(NR_8)-NR-$ 所成組群的連接基；

X_1 為 CH、 CR_2 、或 N；

X_2 為 CH、 CR_3 、或 N；

各 Z 係獨立地選自由低碳烷基、低碳鹵烷基、鹵基、

低碳烷氧基、低碳烷硫基、氰基、硝基、或低碳鹵烷氧基所成組群；

R 於各次出現時，係獨立地選自 -H、烷基、 $-C(O)R_5$ 、或 $-C(O)OR_5$ ；

R_1 及 R_2 及 R_3 於各次出現時，獨立地為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基、硝基、氰基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)R_5$ 、 $-C(X_3)OR_5$ 、 $-OC(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)OR_5$ 、 $-C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-OC(X_3)NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)SR_5$ 、 $-SC(X_3)R_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(X_4)(R_5)_2$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)(R_5)$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(R_5)(X_5R_5)$ 、或 $-X_5P(X_4)(R_5)_2$ ；

X_3 為 $=O$ 、 $=S$ 或 $=NR_8$ ；

X_4 為 $=O$ 或 $=S$ ；

X_5 為 $-O-$ 或 $-S-$ ；

R_5 於各次出現時，獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R_6 及 R_7 於各次出現時，獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其附接之氮共同形成視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_8 於各次出現時，獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 或 $-C(O)NR_6R_7$ ；

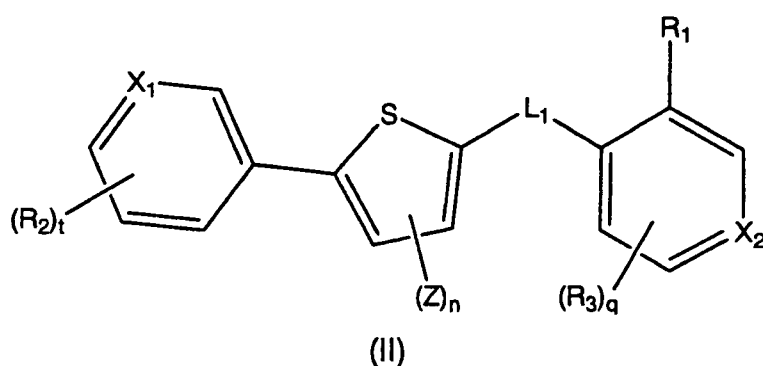
n 為 0 或 1 至 2 之整數；

p 於各次出現時，獨立地為 1 或 2；

q 為 0 或 1 至 3 之整數；以及

t 為 0 或 1 至 4 之整數。

於另一具體例中，本發明係有關式 (II) 化合物：



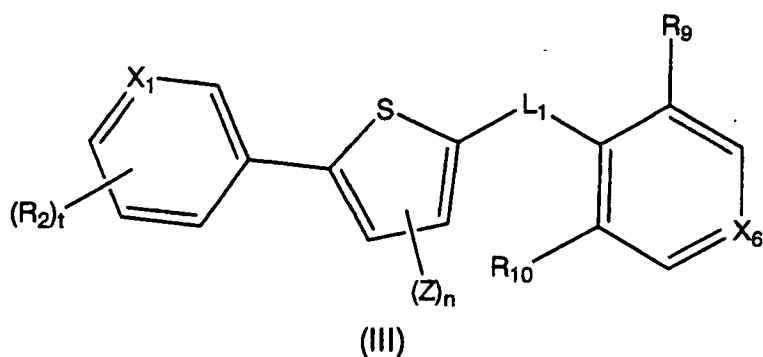
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

L_1 為 $-NH-C(O)-$ 或 $-C(O)-NH-$ ；以及

X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 n 、 q 及 t 係如式 (I) 之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(III)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，
其中：

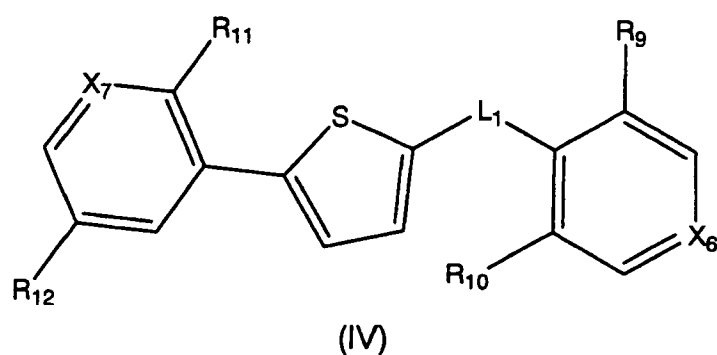
X_6 為 CH 或 N；

R_9 及 R_{10} 各獨立地為鹵基、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷氧基；

X_1 、 R_2 、 Z 、 n 及 t 係如式(I)之定義；以及

L_1 係如結構式(II)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(IV)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，
其中：

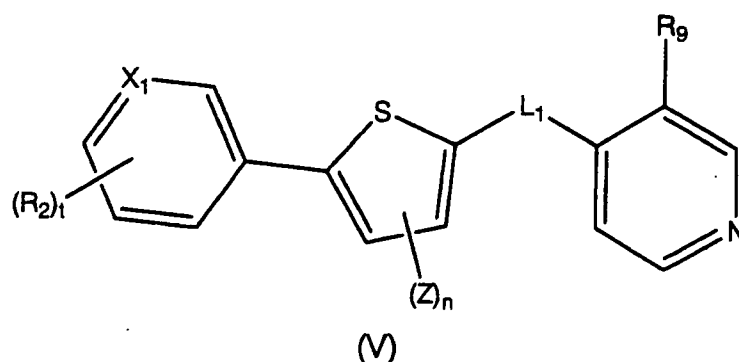
X_7 為 CH 或 N；

L_1 係如結構式(II)之定義；

X_6 、 R_9 及 R_{10} 係如式(III)之定義；以及

R_{11} 及 R_{12} 係如式(XIII)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(V)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

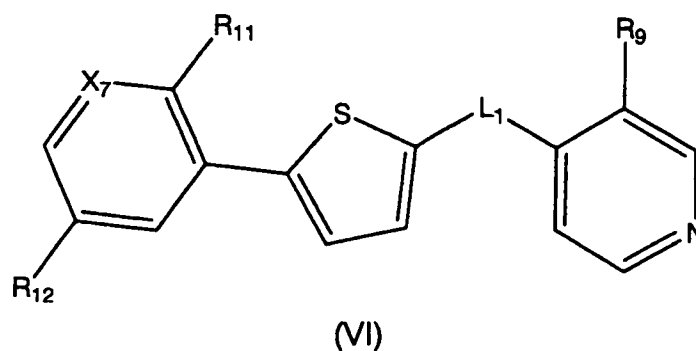
其中：

X_1 、 R_2 、 Z 、 n 及 t 係如式(I)之定義；

L_1 係如式(II)之定義；以及

R_9 係如式(III)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(VI)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

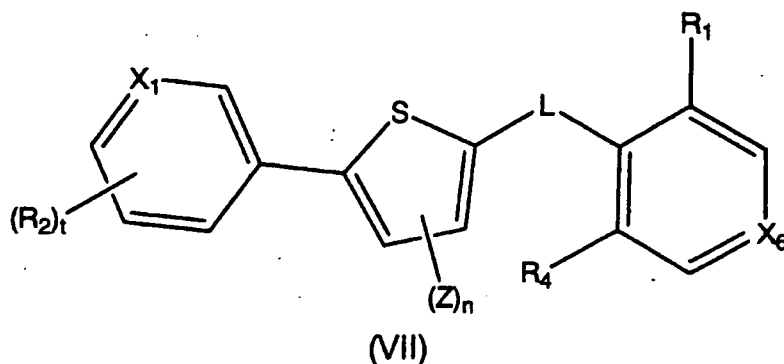
L_1 為係如式(II)之定義；

R_9 係如式(III)之定義；

X_7 係如式(IV)之定義；以及

R_{11} 及 R_{12} 係如式(XIII)之定義；

於另一具體例中，本發明係有關式(VII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

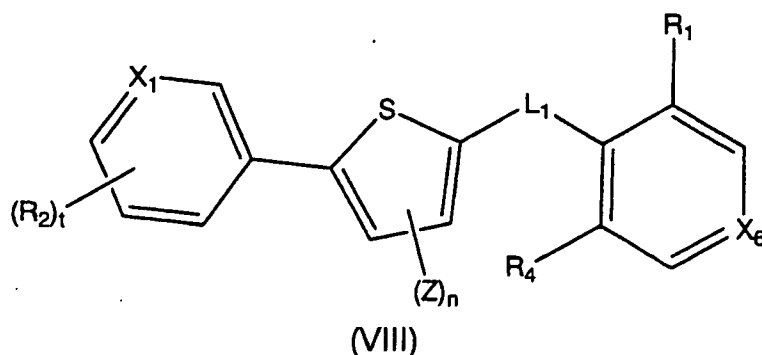
R_4 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基、硝基、氰基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)R_5$ 、 $-C(X_3)OR_5$ 、 $-OC(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)OR_5$ 、 $-C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-OC(X_3)NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)SR_5$ 、 $-SC(X_3)R_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(X_4)(R_5)_2$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)(R_5)$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(R_5)(X_5R_5)$ 、或 $-X_5P(X_4)(R_5)_2$ ；以

及

X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 L 、 Z 、 n 、 p 及 t 係如式(I)之定義；

X_6 係如式(III)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(VIII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

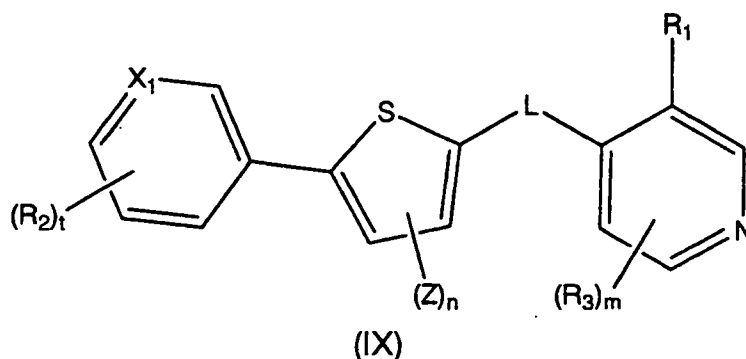
X_1 、 R_1 、 R_2 、 Z 、 n 及 t 係如式(I)之定義；

L_1 為係如式(II)之定義；

X_6 為係如式(III)之定義；以及

R_4 係如式(VII)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(IX)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前

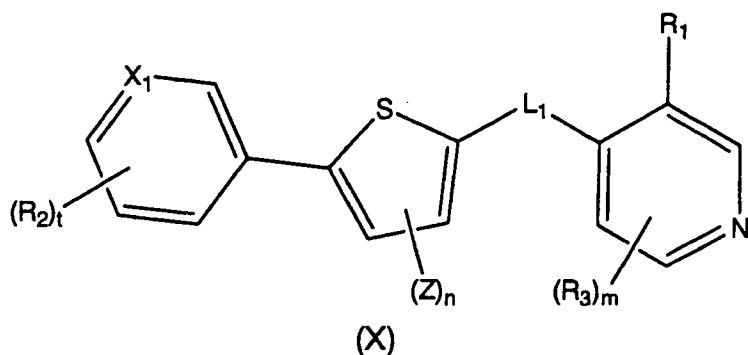
藥，

其中：

m 為 0 或 1 至 3 之整數；以及

X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 L_1 、 Z 、 n 及 t 係如式(I)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(X)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

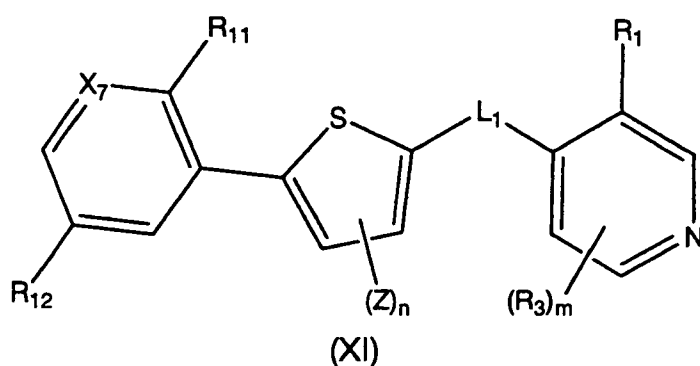
其中：

X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 n 及 t 係如式(I)之定義。

L_1 係如式(II)之定義；以及

m 係如式(IX)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XI)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

R_1 、 R_3 、 Z 及 n 係如式(I)之定義；

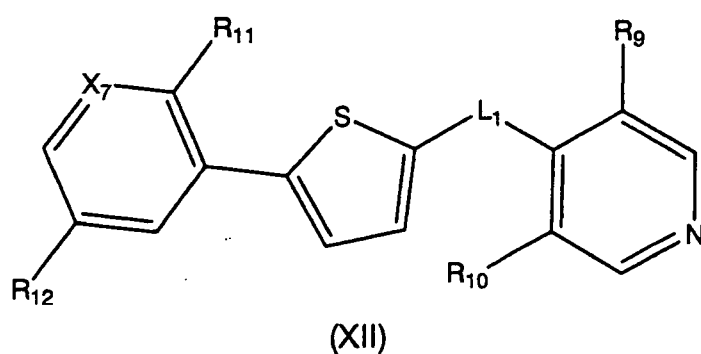
L_1 係如式(II)之定義；

X_7 係如式(IV)之定義；

R_{11} 及 R_{12} 係如式(XIII)之定義；以及

m 係如式(IX)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

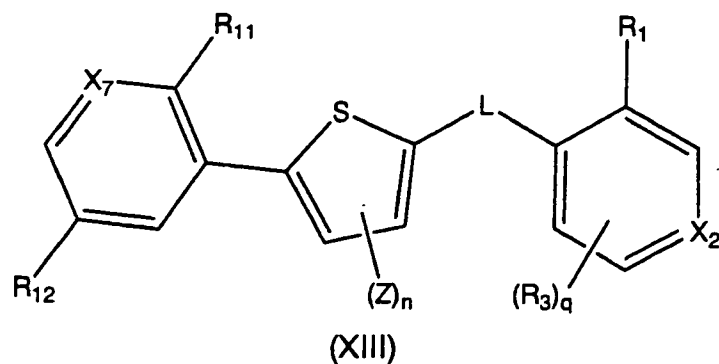
L_1 係如式(II)之定義；

R_9 及 R_{10} 係如式(III)之定義；

X_7 係如式(IV)之定義；以及

R_{11} 及 R_{12} 係如式(XIII)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XIII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

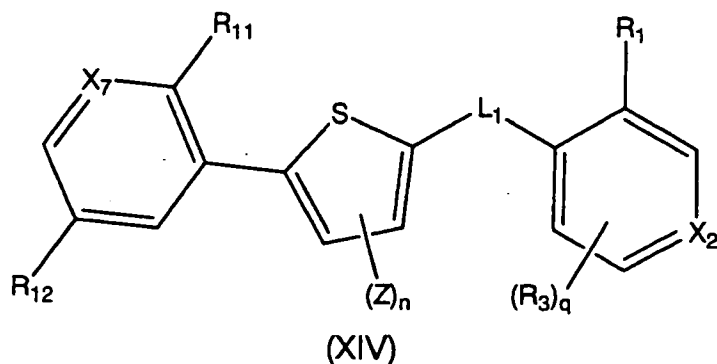
R_{11} 及 R_{12} 各獨立地為鹵基、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、視需要經以 1 個至 3 個低碳烷基取代之 5 員雜芳基、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(O)NR_{14}R_{15}$ 、或氰基；

R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 於各次出現時，獨立地為 H、低碳烷基或經烷氧基取代之低碳烷基；

X_2 、 R_1 、 R_3 、 L 、 Z 、 n 及 q 係如式 (I) 之定義；以及

X_7 係如式 (IV) 之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式 (XIV) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

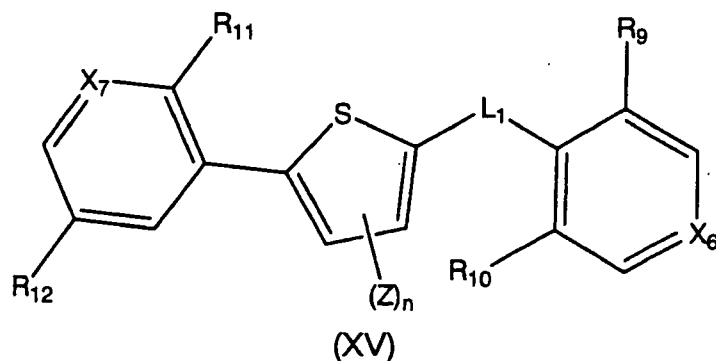
X_2 、 R_1 、 R_3 、 Z 、 n 及 q 係如式(I)之定義；

L_1 係如式(II)之定義；

X_7 係如式(IV)之定義；以及

R_{11} 及 R_{12} 係如式(XIII)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XV)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

Z 及 n 係如式(I)之定義；

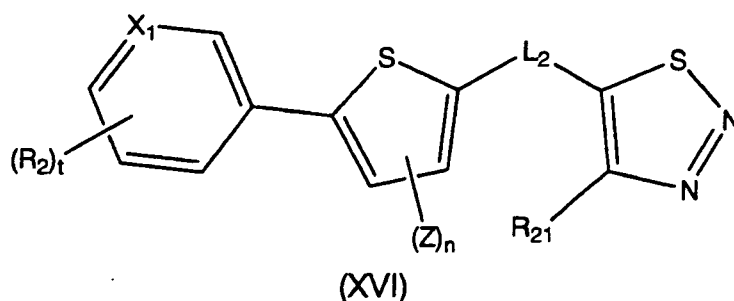
L_1 係如式(II)之定義；

X_6 、 R_9 及 R_{10} 係如式(III)之定義；

X_7 係如式(IV)之定義；以及

R_{11} 及 R_{12} 係如式(III)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XVI)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

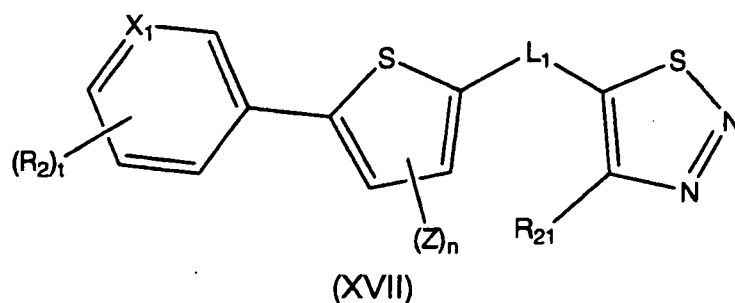
● L_2 為選自於由 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-NR-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、或 $-C(NR_8)-NR-$ 所成組群的連接基；

● R_{21} 為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基、硝基、氰基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)R_5$ 、 $-C(X_3)OR_5$ 、 $-OC(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)OR_5$ 、 $-C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-OC(X_3)NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)SR_5$ 、 $-SC(X_3)R_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(X_4)(R_5)_2$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)(R_5)$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(R_5)(X_5R_5)$ 、或 $-X_5P(X_4)(R_5)_2$ ；以及

X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 Z 、 p 、 t 及 n 係

如式(I)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XVII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

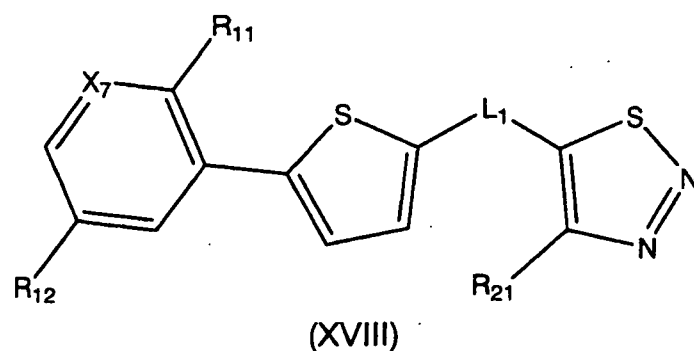
其中：

X_1 、 R_2 、 Z 、 t 及 n 係如式(I)之定義；

L_1 係如式(II)之定義；以及

R_{21} 係如式(XVI)之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式(XVIII)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

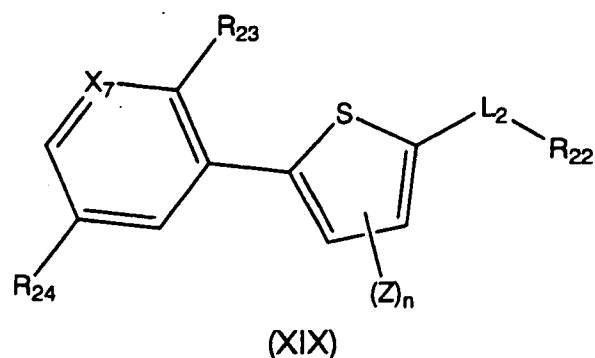
L_1 係如式(II)之定義；

X_7 係如式(IV)之定義；

R_{11} 及 R_{12} 係如式(XIII)之定義；以及

R_{21} 係如式 (XVI) 之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式 (XIX) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，
其中：

R_{22} 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之環烷基、或視需要經取代之雜環烷基；

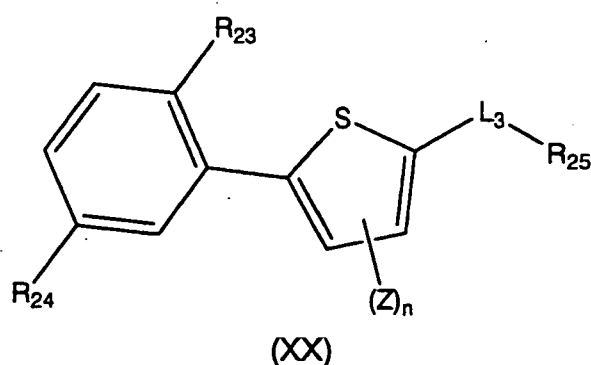
R_{23} 和 R_{24} 各獨立地為取代基；

Z 及 n 係如式 (I) 之定義；

X_7 係如式 (XIII) 之定義；

L_2 係如式 (XVI) 之定義。

於另一具體例中，本發明係有關式 (XX) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，

其中：

L_3 為選自於 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、或 $-\text{C}(\text{NR}_8)-\text{NR}-$ 所成組群之連接基；

R_{25} 為視需要經取代之烷基或視需要經取代之環烷基；

R 、 Z 及 n 係如式(I)之定義；以及

R_{23} 和 R_{24} 係如式(XIX)之定義。

於另一具體例中，於式(I)、(VII)、(IX)、(XIII)、(XVI)、(XIX)、或(XX)中， L 、 L_2 或 L_3 為 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 。較佳地，於本具體例中， R 為 H 。

於另一具體例中，於式(I)、(VII)、(IX)、(XIII)、(XVI)、(XIX)、或(XX)中， L 、 L_2 或 L_3 為 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 或 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 。較佳地，於本具體例中， R 為 H 。

於另一具體例中，於式(XVI)、(XIX)、或(XX)中， L 、 L_2 或 L_3 為 $-\text{NR}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NR}$ 。較佳地，於本具體例中， R 為 H 。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XIX)或(XX)中， n 為 0。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XIX)或(XX)中， n 為 1。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、

(XVII)、(XIX)或(XX)中， n 為 2。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XVI)或(XVII)中， X_1 為 CH。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XVI)或(XVII)中， X_1 為 CR_2 。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XVI)或(XVII)中， X_1 為 N。

於另一具體例中，於式(I)或(II)中， X_1 為 CH 及 X_2 為 CH。

於另一具體例中，於式(I)或(II)中， X_1 為 CH 及 X_2 為 N。

於另一具體例中，於式(I)或(II)中， X_1 為 N 及 X_2 為 CH。

於另一具體例中，於式(I)或(II)中， X_1 為 N 及 X_2 為 N。

於另一具體例中，於式(III)、(VII)、(VIII)中， X_1 為 CH 及 X_6 為 CH。

於另一具體例中，於式(III)、(VII)、(VIII)中， X_1 為 CH 及 X_6 為 N。

於另一具體例中，於式(III)、(VII)、(VIII)中， X_1 為 N 及 X_6 為 CH。

於另一具體例中，於式(III)、(VII)、(VIII)中， X_1 為 N 及 X_6 為 N。

於另一具體例中，於式(IV)、(VI)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVIII)或(XIX)中， X_7 為 CH。

於另一具體例中，於式(IV)、(VI)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVIII)或(XIX)中， X_7 為N。

於另一具體例中，於式(XIII)、(XIV)或(XV)中， X_7 為CH及 X_2 為CH。

於另一具體例中，於式(XIII)、(XIV)或(XV)中， X_7 為CH及 X_2 為N。

於另一具體例中，於式(XIII)或(XIV)中， X_7 為N及 X_2 為CH。

於另一具體例中，於式(XIII)或(XIV)中， X_7 為N及 X_2 為N。

於另一具體例中，於式(IV)或(XV)中， X_7 為CH及 X_6 為CH。

於另一具體例中，於式(IV)或(XV)中， X_7 為CH及 X_6 為N。

於另一具體例中，於式(IV)或(XV)中， X_7 為N及 X_2 為CH。

於另一具體例中，於式(IV)或(XV)中， X_7 為N及 X_6 為N。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XIII)或(XIV)中， R_1 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XIII)或(XIV)中， R_1 為鹵基或低碳烷基。

於另一具體例中，於式(I)、(II)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XIII)或(XIV)中， R_1 為鹵基，諸如氟。

於另一具體例中，於式(VII)或(VIII)中， R_1 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；及 R_4 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基。較佳地，於本具體例中， R_4 為鹵基或低碳烷基。更佳地， R_4 為鹵基，諸如氟。於本具體例之又一態樣中， X_1 為CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_1 為N。於本具體例之另一態樣中， X_6 為CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_6 為N。於本具體例之較佳態樣中， X_1 為CH及 X_6 為CH。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為CH及 X_6 為N。或者，於本實施例之另一態樣中， X_1 為N及 X_6 為CH。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為N及 X_6 為N。

於另一具體例中，於式(VII)或(VIII)中， R_1 為鹵基或低碳烷基；及 R_4 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基。較佳地，於本具體例中， R_4 為鹵基或低碳烷基。更佳地， R_4 為鹵基諸如氟。於本具體例之又一態樣中， X_1 為CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_1 為N。於本具體例之另一態樣中， X_6 為CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_6 為N。於本具體例之較佳態樣中， X_1 為CH及 X_6 為CH。或者，於本具體例之另一較佳態樣中， X_1 為CH及 X_6 為N。或者，於本具體例之另一較佳態樣中， X_1 為N及 X_6 為CH。或者，於本具體例之另一較佳態樣中， X_1 為N及 X_6 為N。

於另一具體例中，於式(VII)或(VIII)中， R_1 為鹵基，

諸如氟；及 R_4 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基。較佳地，於本具體例中， R_4 為鹵基或低碳烷基。更佳地， R_4 為鹵基，諸如氟。於本具體例之又一態樣中， X_1 為 CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_1 為 N。於本具體例之另一態樣中， X_6 為 CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_6 為 N。於本具體例之較佳態樣中， X_1 為 CH 及 X_6 為 CH。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為 CH 及 X_6 為 N。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為 N 及 X_6 為 CH。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為 N 及 X_6 為 N。

於另一具體例中，於式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(XII) 或 (XV) 中， R_9 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、或鹵烷氧基。

於另一具體例中，於式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(XII) 或 (XV) 中， R_9 為鹵基或低碳烷基。

於另一具體例中，於式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(XII) 或 (XV) 中， R_9 為鹵基諸如氟。

於另一具體例中，於式 (III)、(IV)、(XII) 或 (XV) 中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基。

於另一具體例中，於式 (III)、(IV)、(XII) 或 (XV) 中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基或低碳烷基。

於另一具體例中，於式 (III)、(IV)、(XII) 或 (XV) 中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基。於本具體例之一個態樣中， R_9 及 R_{10} 各為氟。

於另一具體例中，於式(V)中， R_9 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；以及 X_1 為 CH。或者，於式(V)中， R_9 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；及 X_1 為 N。

於另一具體例中，於式(V)中， R_9 為鹵基或低碳烷基；以及 X_1 為 CH。或者，於式(V)中， R_9 為鹵基或低碳烷基；及 X_1 為 N。

於另一具體例中，於式(V)中， R_9 為鹵基，諸如氟；以及 X_1 為 CH。或者，於式(V)中， R_9 為鹵基，諸如氟；及 X_1 為 N。

於另一具體例中，於式(VI)中， R_9 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；以及 X_7 為 CH。或者，於式(VI)中， R_9 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；及 X_7 為 N。

於另一具體例中，於式(VI)中， R_9 為鹵基或低碳烷基；以及 X_7 為 CH。或者，於式(V)中， R_9 為鹵基或低碳烷基；及 X_7 為 N。

於另一具體例中，於式(VI)中， R_9 為鹵基，諸如氟；以及 X_1 為 CH。或者，於式(VI)中， R_9 為鹵基，諸如氟；及 X_7 為 N。

於另一具體例中，於式(III)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；及 X_1 為 CH。或者，於式(III)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；及 X_1 為 N。於本例之又一態樣中， X_6 為 CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_6 為 N。

於另一具體例中，於式(III)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基或低碳烷基；及 X_1 為CH。或者，於式(III)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基或低碳烷基；及 X_1 為N。於本具體例之又一態樣中， X_6 為CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_6 為N。

於另一具體例中，於式(III)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基，諸如氟；及 X_1 為CH。或者，於式(III)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基，諸如氟；及 X_1 為N。於本具體例之又一態樣中， X_6 為CH。或者，於本具體例之又一態樣中， X_6 為N。

於另一具體例中，於式(IV)、(XII)、或(XV)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；及 X_7 為CH。或者，於式(III)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基；及 X_7 為N。於本具體例之又一態樣中，於式(IV)或(XV)中， X_6 為CH。或者，於本具體例之又一態樣中，於式(IV)或(XV)中， X_6 為N。

於另一具體例中，於式(IV)、(XII)、或(XV)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基或低碳烷基；及 X_7 為CH。或者，於式(III)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基或低碳烷基；及 X_7 為N。於本具體例之又一態樣中，於式(IV)或(XV)中， X_6 為CH。或者，於本具體例之又一態樣中，於式(IV)或(XV)中， X_6 為N。

於另一具體例中，於式(IV)、(XII)、或(XV)中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基諸如氟；及 X_7 為CH。或者，於式(III)

中， R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基，諸如氟；及 X_7 為 N。於本具體例之又一態樣中，於式 (IV) 或 (XV) 中， X_6 為 CH。或者，於本具體例之又一態樣中，於式 (IV) 或 (XV) 中， X_6 為 N。

於另一具體例中，於式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XVII)、或 (XVIII) 中， L_1 為 $-NR-C(O)-$ 。較佳地，於本具體例中，R 為 H。

於另一具體例中，於式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XVII)、或 (XVIII) 中， L_1 為 $-C(O)-NR$ 。較佳地，於本具體例中，R 為 H。

於另一具體例中，於式 (I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XVI)、或 (XVII) 中， t 為 0。於本具體例之一個態樣中， X_1 為 CH。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為 N。

於另一具體例中，於式 (I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XVI)、或 (XVII) 中， t 為 1。於本具體例之一個態樣中， X_1 為 CH。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為 N。

於另一具體例中，於式 (I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XVI)、或 (XVII) 中， t 為 2。於本具體例之一個態樣中， X_1 為 CH。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為 N。

於另一具體例中，於式 (I)、(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XVI)、或 (XVII) 中， t 為 3。於本具體例之一個態樣中， X_1 為 CH。或者，於本具體例之另一態樣中， X_1 為 N。

樣中， X_1 為 N。

於另一具體例中，於式(IV)、(VI)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、或(XVIII)中， R_{11} 和 R_{12} 各獨立地為 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、甲氧基、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、呋喃-2-基或呋喃-3-基。於本具體例之一個態樣中， X_7 為 CH。於本具體例之另一態樣中， X_7 為 N。

於另一具體例中，於式(IV)、(VI)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、或(XVIII)中， R_{12} 為呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基或噻二唑基，其各自視需要經一個或多個選自於由鹵基或低碳烷基所成組群之取代基取代。於本具體例之一個態樣中， R_{11} 為鹵基或低碳烷基。於本具體例之另一態樣中， X_7 為 CH。於本具體例之另一態樣中， X_7 為 N。

於另一具體例中，於式(XVI)、(XVII)或(XVIII)中， R_{21} 為 H 或低碳烷基。較佳地， R_{21} 為 H 或甲基。於本實施例之一個態樣中， R_{12} 為呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基或噻二唑基，其各自視需要經一個或多個選自於由鹵基或低碳烷基所成組群之取代基取代。於本具體例之另一個態樣中， R_{11} 為鹵基或低碳烷基。於本具體例之另一態樣中， X_7 為 CH。於本具體例之另一態樣中， X_7 為 N。

於另一具體例中，於式(XIX)中， R_{22} 為低碳烷基、單環系環烷基或單環系雜環烷基，其各自視需要經一個或多

個選自於由低碳烷氧基、鹵基、氰基、硝基、胺基、低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基、羥基、巰基、低碳烷硫基、羧基或低碳烷基酯所成組群中之取代基取代。

於另一具體例中，於式(XX)中， R_{25} 為低碳烷基或單環系環烷基，其各自視需要經一個或多個選自於由低碳烷氧基、鹵基、氰基、硝基、胺基、低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基、羥基、巰基、低碳烷硫基、羧基或低碳烷基酯所成組群中之取代基取代。

於另一具體例中，於式(XIX)或(XX)中， R_{23} 和 R_{24} 係選自於由下列基團所成組群：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基、硝基、氰基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)R_5$ 、 $-C(X_3)OR_5$ 、 $-OC(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)OR_5$ 、 $-C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(X_3)R_5$ 、 $-NR_5C(X_3)NR_6R_7$ 、 $-OC(X_3)NR_6R_7$ 、 $-C(X_3)SR_5$ 、 $-SC(X_3)R_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(X_4)(R_5)_2$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)(R_5)$ 、 $-P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(X_5R_5)_2$ 、 $-X_5P(X_4)(R_5)(X_5R_5)$ 、或 $-X_5P(X_4)(R_5)_2$ ，其中 X_3 為 $=O$ 、 $=S$ 或 $=NR_8$ ； X_4 為 $=O$ 或 $=S$ ；以及 X_5 為 $-O-$ 或 $-S-$ 。

於另一具體例中，於式(XIX)中， R_{24} 為呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基或

噻二唑基，其各自視需要經一個或多個選自於由鹵基或低碳烷基所成組群的取代基取代。於本具體例之一個態樣中， R_{23} 為鹵基或低碳烷基。於本具體例之另一態樣中， X_7 為 CH。於本具體例之另一態樣中， X_7 為 N。於本具體例之另一態樣中， R_{22} 為低碳烷基、單環系環烷基或單環系雜環烷基，其各自視需要經一個或多個選自於由低碳烷氧基、鹵基、氰基、硝基、胺基、低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基、羥基、巰基、低碳烷硫基、羧基或低碳烷基酯所成組群之取代基取代。

於另一具體例中，於式 (XX) 中， R_{24} 為咪喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、呋二唑基或噻二唑基，其各自視需要經一個或多個選自於由鹵基或低碳烷基所成組群的取代基取代。於本具體例之另一態樣中， R_{23} 為鹵基或低碳烷基。於本具體例之另一態樣中， R_{25} 為低碳烷基或單環系環烷基，其各自視需要經一個或多個選自於由低碳烷氧基、鹵基、氰基、硝基、胺基、低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基、羥基、巰基、低碳烷硫基、羧基或低碳烷基酯所成組群之取代基取代。

於另一具體例中，本發明係有關選自於由下列各者所成之組群之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：

5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氯-苯基)]-甲醯胺；

5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡

啉-4-基)]-甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

3-[(5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基)-4-甲基-苯甲酸丙酯；

3-[(5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基)-4-甲基-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啉-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啉-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-氯-2-甲氧基-吡啉-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-溴-2-甲氧基-吡啉-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二

氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯；

4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸乙酯；

4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸丙酯；

4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

3-氯-4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

3-氯-4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

3-氯-4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]

-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(5-氨基甲酰基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(5-氰基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-4-甲基苯甲酸甲酯；

3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯；

3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸丙酯；

3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]

-4-甲基-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

4-氯-3-[5-(3,5-二氯-吡啶-4-基-胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-[5-(3,5-二氯-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-氯-3-[5-(3,5-二氯-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

4-氯-3-[5-(3,5-二氯-吡啶-4-基-胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氰基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氯-吡

啉-4-基)]-甲醯胺；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

4-氯-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-氯-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

4-氯-3-[5-(3-甲基-吡啉-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啉-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啉-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啉-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啉-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氯-2-甲氧基-吡啉-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啉-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-溴-2-甲氧基-吡啉-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-

吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氟基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯；

[5-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-基甲基]-(2,6-二氟-苯基)-胺；

3-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]異菸鹼醯胺；

N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(5-異噻唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

N-[5-(5-異噻唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(5-異噻唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩

-2-基]異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二氟-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二

氟-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]

-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-

基]-異菸鹼醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-2-苯基)-噻吩

-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]

-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-

基]-異菸鹼醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩

-2-基]-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氟-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-

異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氟-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基

-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氟-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二

氟-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-

噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)

-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯

基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二氟-異菸鹼醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯；

2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲醯胺。

於另一具體例中，本發明係有關選自於由下列各所成組群之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-[5-(5-異噻唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-[5-(2-氯-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-羧酸[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-[5-(2-甲基-5-[1, 3, 4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺；

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-{N-[5-(2-甲基-5-[1, 3, 4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺。

本文所揭示之所有特徵、詳細具體例和特定取代基可以任一種組合方式來組合。本說明書所揭示之各個特徵、

具體例或取代基可由用於相同目的、等效目的或相似目的的另一個特徵、具體例或取代基來置換。以化學化合物為例，於本文揭示之任何化學式之變數之特定值（例如本文揭示之例示性化合物所示之數值）可以任一種組合方式來組合而獲得安定結構。此外，於一種化學結構型態中，取代基之特定值（無論係較佳與否）皆可與相同型態或不同型態的化學結構的其它取代基之值（無論係較佳與否）進行組合。因此，除非另行明白陳述，否則所揭示之各個特徵、具體例或取代基只是等效或相似特徵、具體例或取代基之系列中的一個實例。

於另一個具體例中，本發明係有關一種醫藥組成物，包含式(I)至式(XX)或表1中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥作為活性成分，及醫藥上可接受之載劑或媒劑。該組成物可用於免疫抑制或用來治療或預防炎症、過敏病症和免疫病症。

於另一具體例中，本發明係關於一種對有需要之病人進行免疫抑制或治療或預防炎症、免疫病症或過敏病症之方法，該方法包含投予有效量之式(I)至式(XX)或表1中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

於另一具體例中，本發明係關於一種對有需要之病人進行免疫抑制或治療或預防炎症、免疫病症或過敏病症之方法，該方法包含投予有效量之醫藥組成物，其包含式(I)至式(XX)或表1中之任一種化合物或其醫藥上可接受之

鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

於另一具體例中，式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥係特別有用於抑制免疫細胞(例如 T 細胞及/或 B 細胞)的活化(例如因應於抗原的活化)及/或 T 細胞及/或 B 細胞增生。免疫細胞活化的指標包括 T 細胞分泌 IL-2、T 細胞及/或 B 細胞增生等。於一具體例中，經由對哺乳動物(例如人類)投予式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，而在哺乳動物體(例如人體)中抑制免疫細胞的活化及/或 T 細胞及/或 B 細胞的增生。

於另一具體例中，式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制會調節免疫細胞活化的某些細胞激素的製造。例如，式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 和 TNF- α 及其組合的製造。於一具體例中，經由對哺乳動物(例如人類)投予式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，可於哺乳動物體(例如人體)中抑制細胞激素的製造。

於另一具體例中，式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可調節涉及免疫細胞活化的一個或多個離子通道，諸如

CRAC 離子通道的活性。於一具體例中，式(I)至式(XX)或表 1 之任一種化合物可經由抑制 CRAC 離子通道的作用來抑制鈣離子流入免疫細胞(例如 T 細胞、B 細胞、及/或肥大細胞)。通常，當細胞接觸化合物時， I_{CRAC} 電流的下降為該化合物可抑制 I_{CRAC} 離子通道的指標。 I_{CRAC} 電流可使用例如膜片鉗夾技術(容後詳述)測定。於一具體例中，式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物可於哺乳動物(例如人類)中調節離子通道。於一具體例中，經由對該哺乳動物(例如人類)投予式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，可於哺乳動物體(例如人體)中抑制一種或多種離子通道的活性。

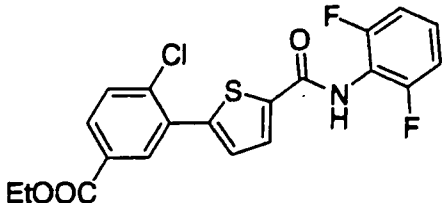
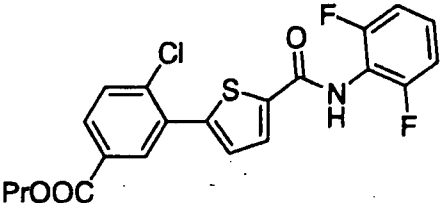
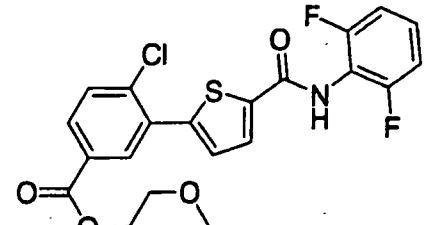
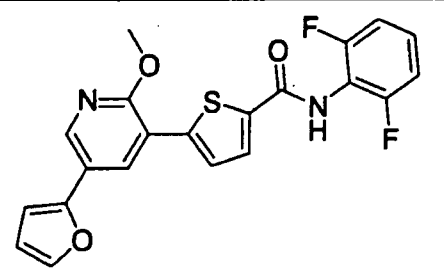
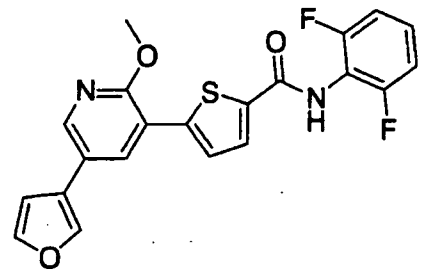
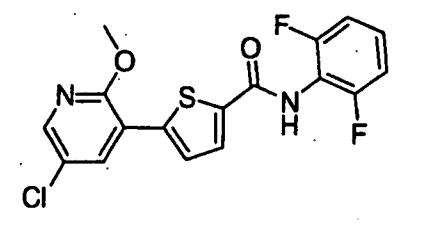
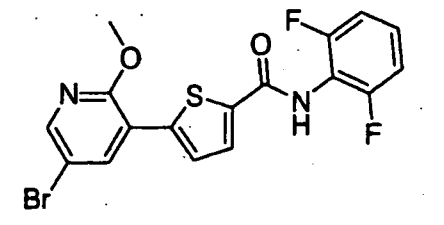
於另一具體例中，式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制肥大細胞的去顆粒作用。抑制肥大細胞的去顆粒作用可如本文的實驗章節所述來進行測定，或藉熟諳此技藝人士已知之任一種方法進行測定。於一具體例中，經由對哺乳類(例如人類)投予式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，可於哺乳動物體(例如人體)中抑制肥大細胞的去顆粒作用。

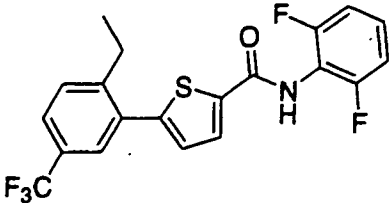
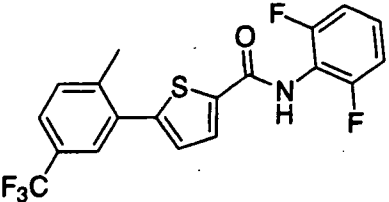
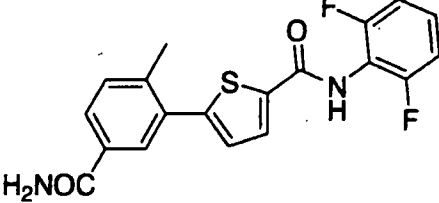
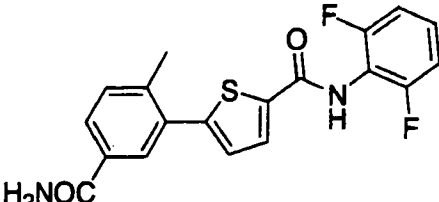
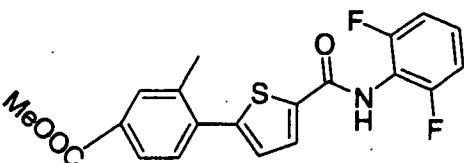
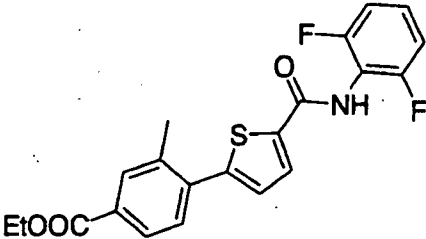
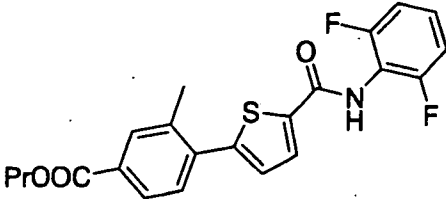
本發明之例示性化合物

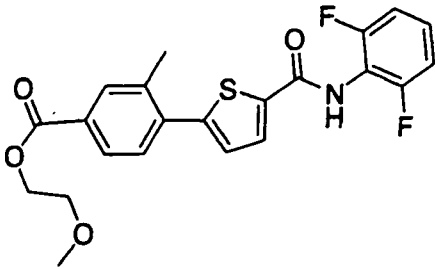
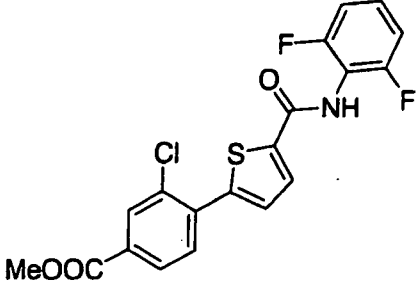
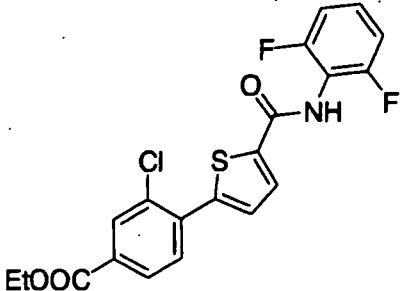
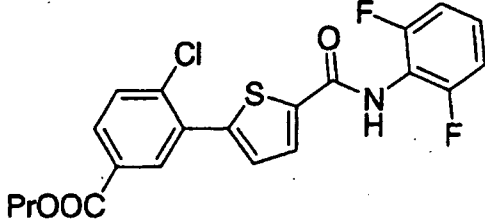
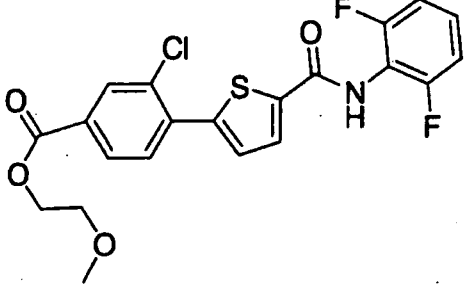
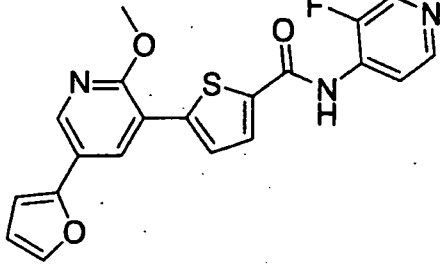
本發明之例示性化合物係示於下表 1。

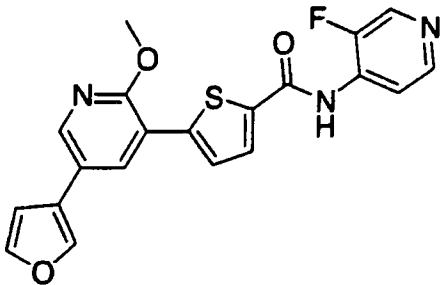
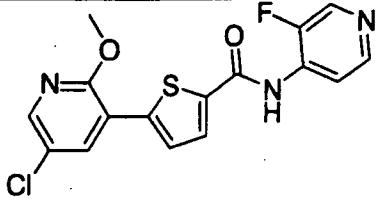
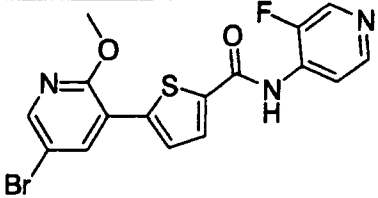
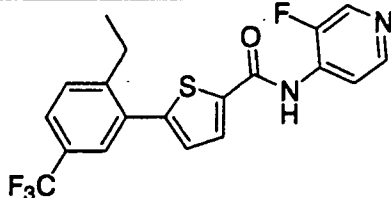
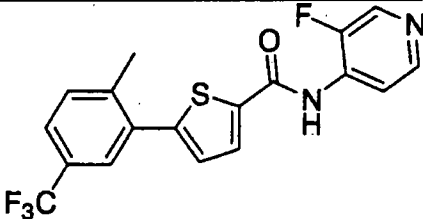
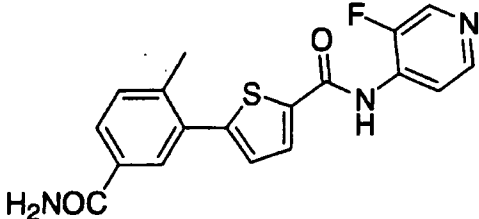
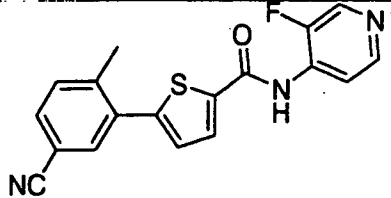
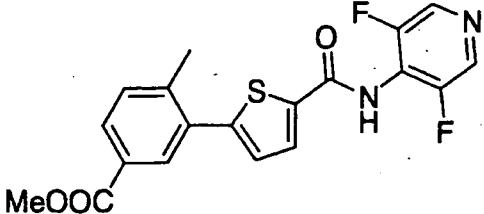
表 1

化合物 號碼	結構式	化學名稱
1		5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺
2		5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺
3		3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯
4		4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯
5		3-[(5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基)-4-甲基-苯甲酸丙酯
6		3-[(5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基)-4-甲基-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯
7		4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯

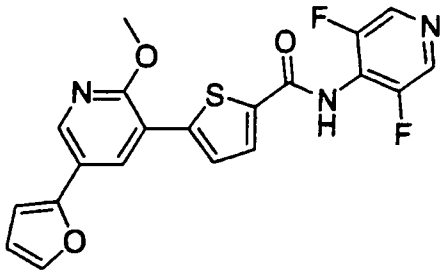
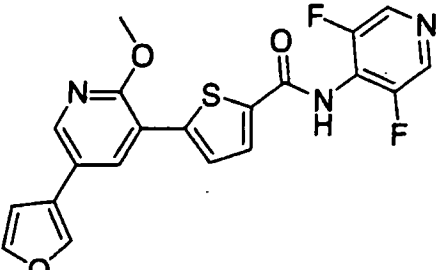
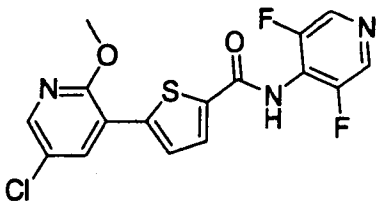
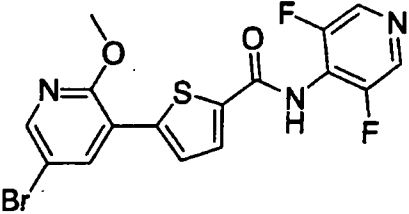
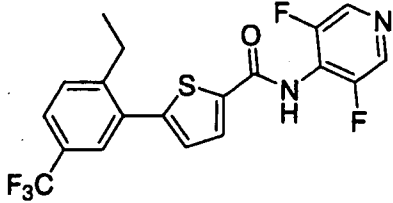
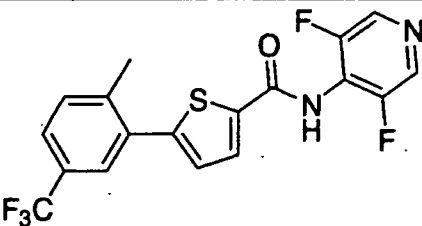
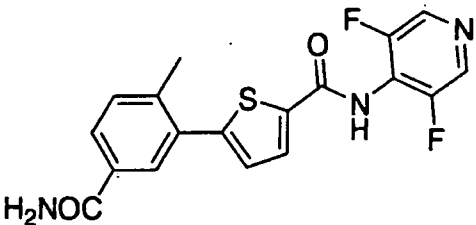
8		4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯
9		4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯
10		4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯
11		5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲酰胺
12		5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲酰胺
13		5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲酰胺
14		5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲酰胺

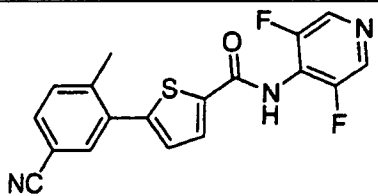
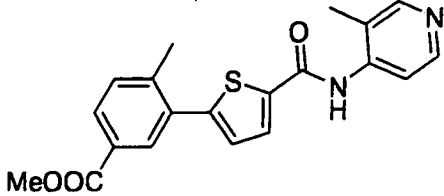
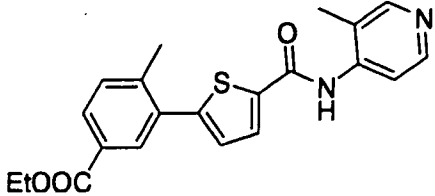
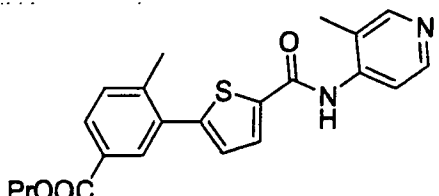
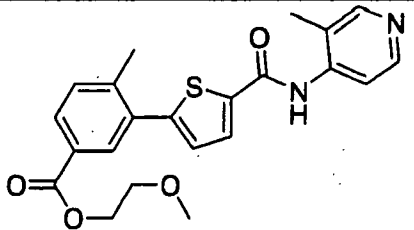
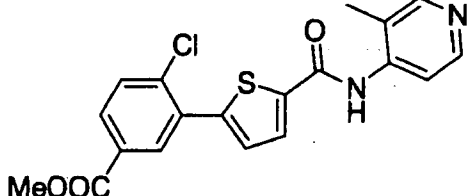
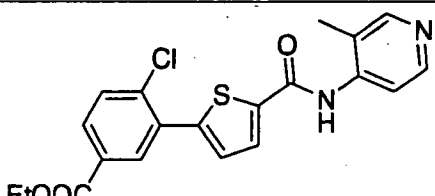
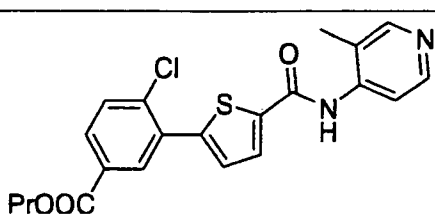
15		5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲酰胺
16		5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲酰胺
17		5-(5-氨基甲酰基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲酰胺
18		5-(5-氨基甲酰基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲酰胺
19		4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲酰基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯
20		4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲酰基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸乙酯
21		4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲酰基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸丙酯

22		4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲酰基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯
23		3-氯-4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯
24		3-氯-4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯
25		4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯
26		3-氯-4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基乙酯
27		5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺

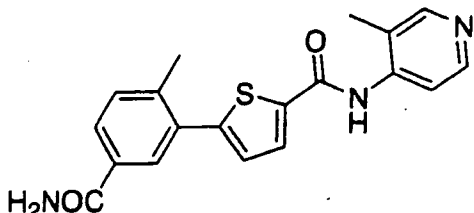
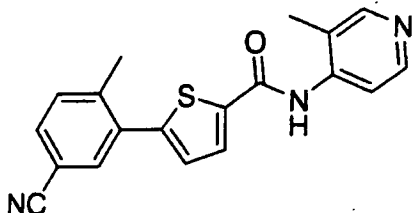
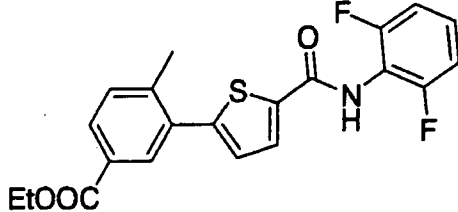
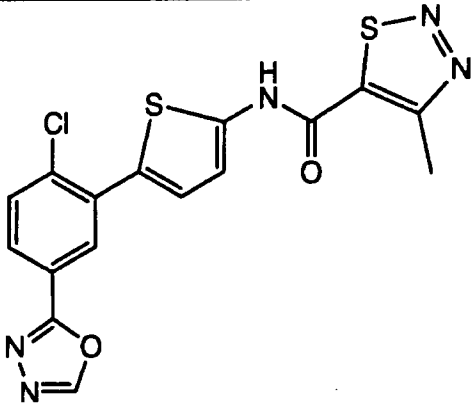
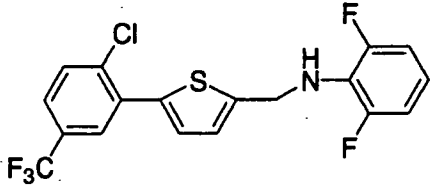
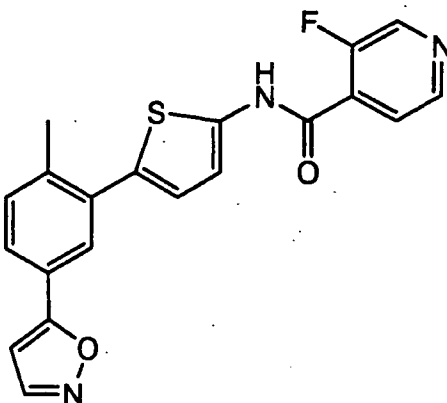
28		5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
29		5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
30		5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
31		5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
32		5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
33		5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
34		5-(5-氰基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
35		3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基胺基甲醯基)-2-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

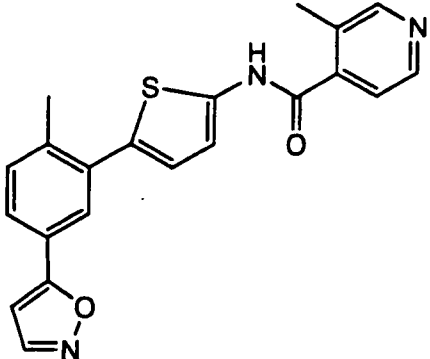
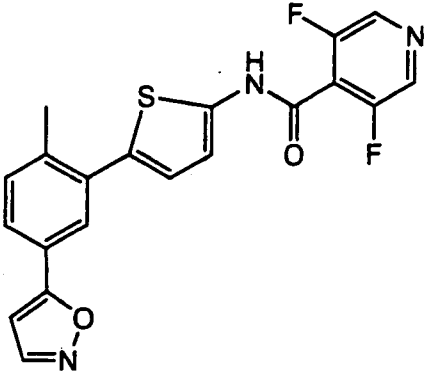
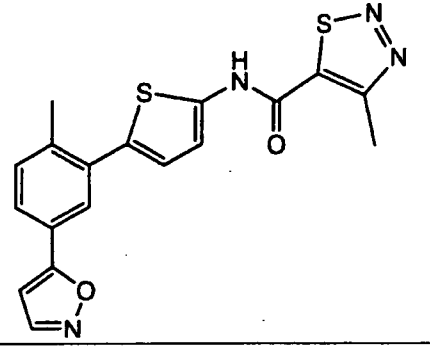
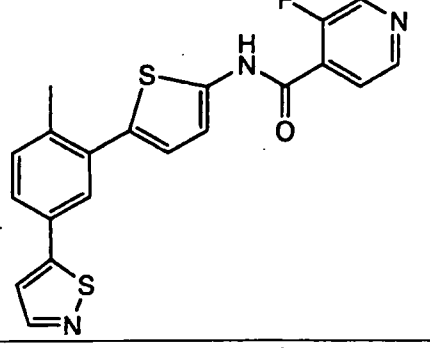
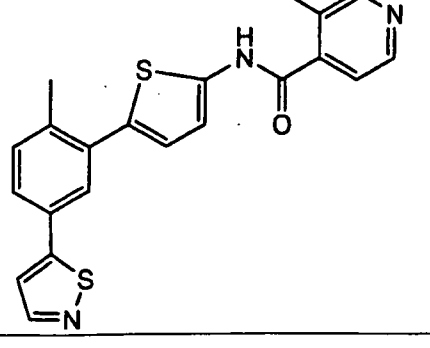
36		3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-4-甲基苯甲酸乙酯
37		3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-4-甲基苯甲酸丙酯
38		3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-4-甲基苯甲酸 2-甲氧基乙酯
39		4-氯-3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯
40		4-氯-3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯
41		4-氯-3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯
42		4-氯-3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯

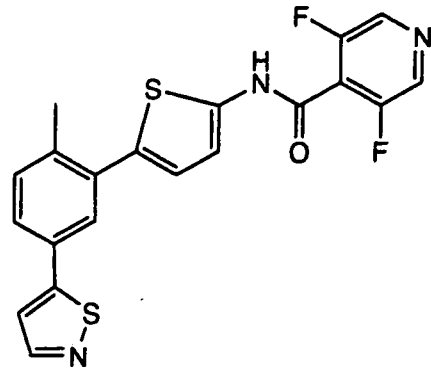
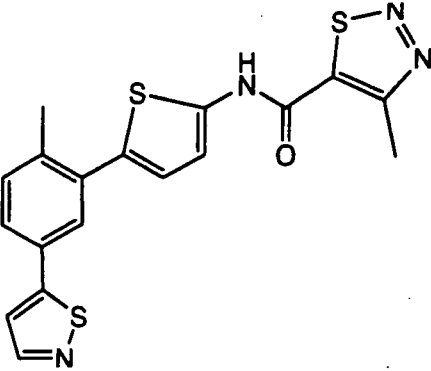
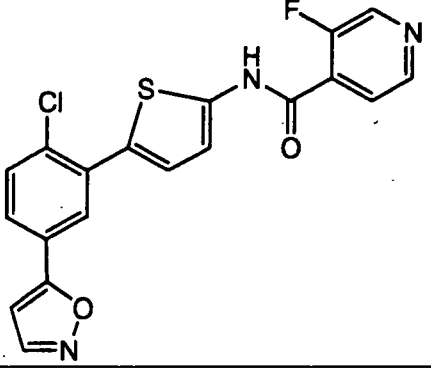
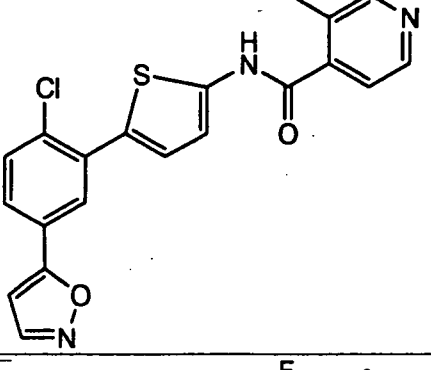
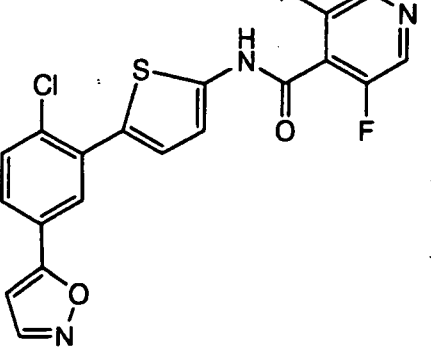
43		5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
44		5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
45		5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；
46		5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
47		5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
48		5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺
49		5-(5-氨基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺

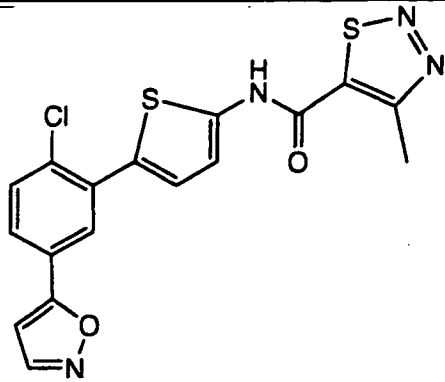
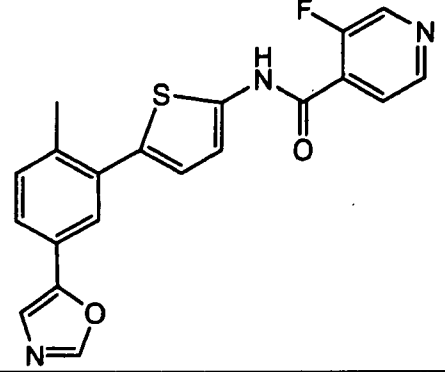
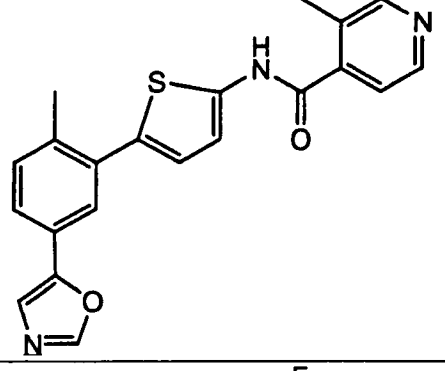
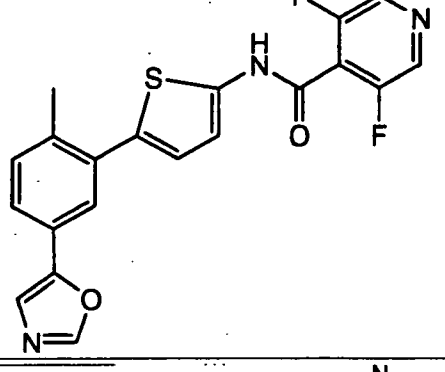
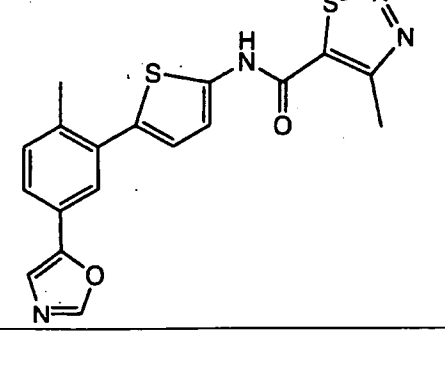
50		5-(5- 氟基-2- 甲基- 苯基)-噻吩-2-[N-(3, 5-二氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺
51		4- 甲基-3-[5-(3- 甲基- 吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯
52		4- 甲基-3-[5-(3- 甲基- 吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯
53		4- 甲基-3-[5-(3- 甲基- 吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯
54		4- 甲基-3-[5-(3- 甲基- 吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基乙酯
55		4- 氯-3-[5-(3- 甲基- 吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯
56		4- 氯-3-[5-(3- 甲基- 吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯
57		4- 氯-3-[5-(3- 甲基- 吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯

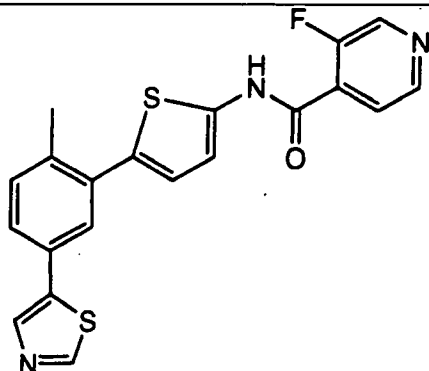
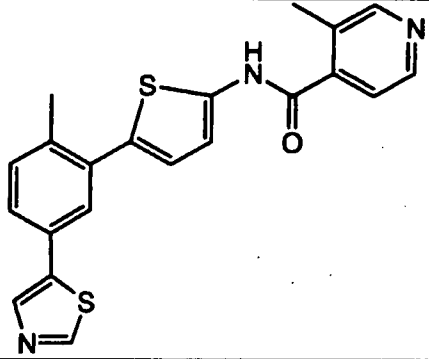
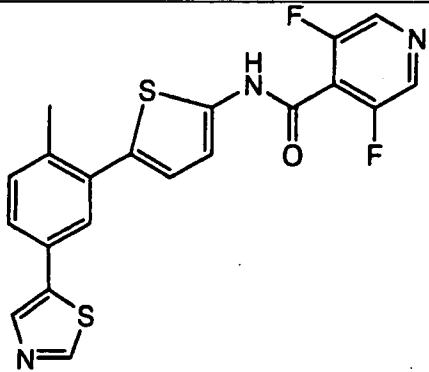
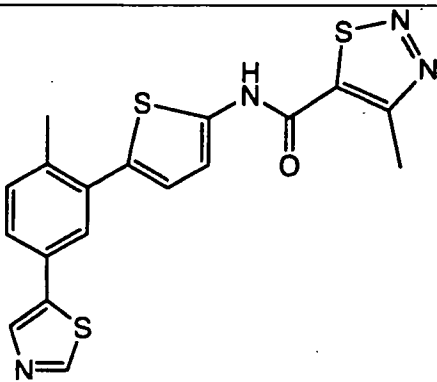
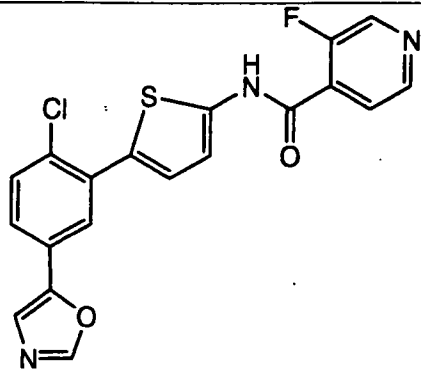
58		4-氯-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯
59		5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺
60		5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺
61		5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺
62		5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺
63		5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺
64		5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺

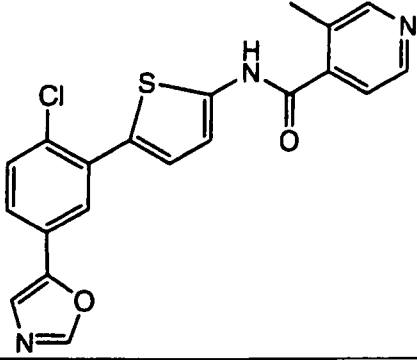
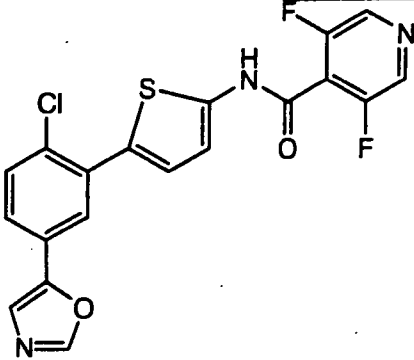
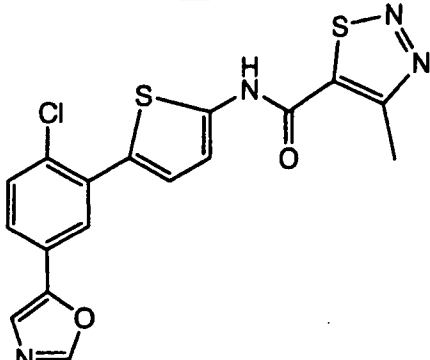
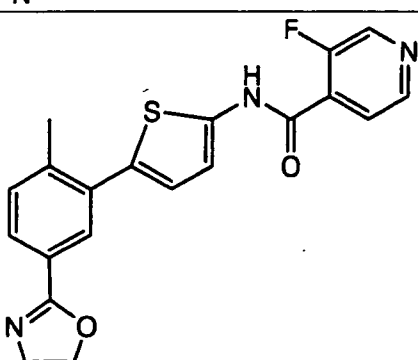
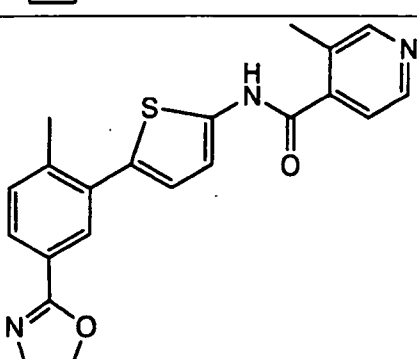
65	 <chem>Cc1cc(NC(=O)Nc2ccncc2C)c(C)cc1</chem>	5-(5-氨基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺
66	 <chem>Cc1cc(NC(=O)Nc2ccncc2C)c(C#N)cc1</chem>	5-(5-氰基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺
67	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)Nc2cc(Cc3ccc(F)c(F)c3)cc2</chem>	3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯
68	 <chem>Cc1nn[nH]c1C(=O)Nc2cc(Cc3ccc(Cl)c3c4nnco4)cc2</chem>	4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺
69	 <chem>Cc1cc(C(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2)cc(Cc3ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c3)c1</chem>	[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-基甲基]-(2,6-二氟-苯基)-胺
70	 <chem>Cc1cc(C(=O)Nc2cc(F)ccn2)cc(Cc3ccc(C4=CN=CC=C4)cc3)c1</chem>	3-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]異菸鹼醯胺

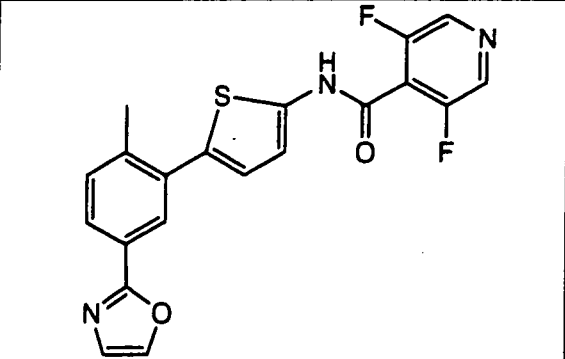
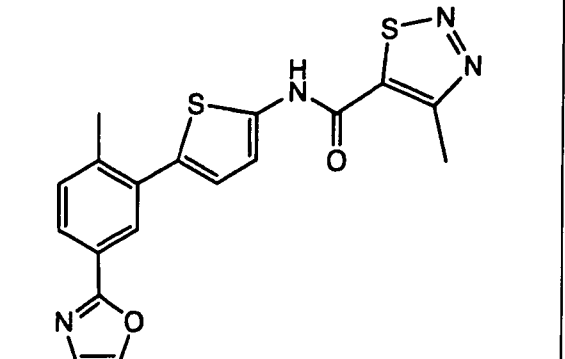
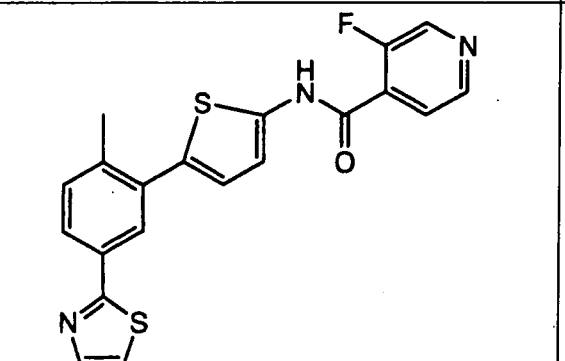
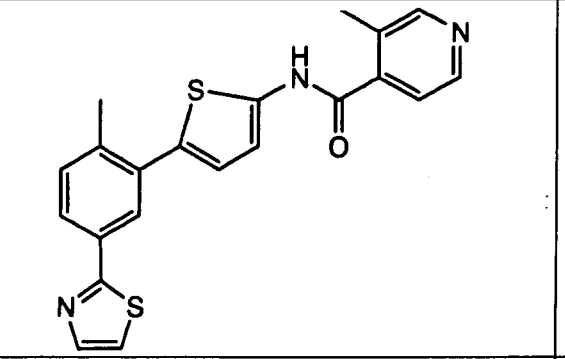
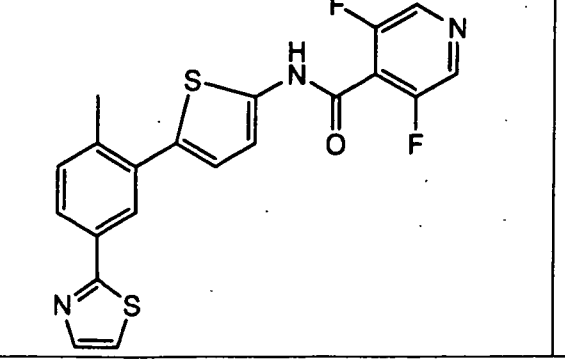
71		N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺
72		3,5-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
73		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺
74		3-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
75		N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺

76		3,5-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]異菸鹼醯胺
77		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]]-甲醯胺
78		N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺
79		N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺
80		N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二氟-異菸鹼醯胺

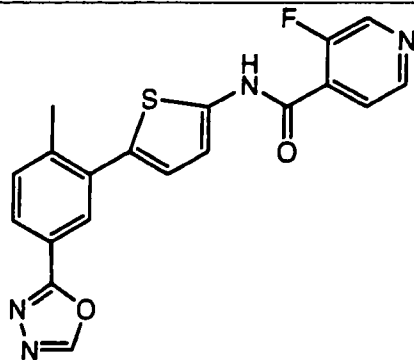
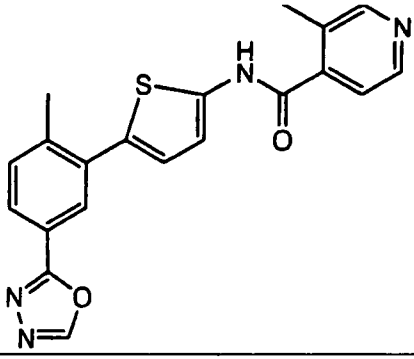
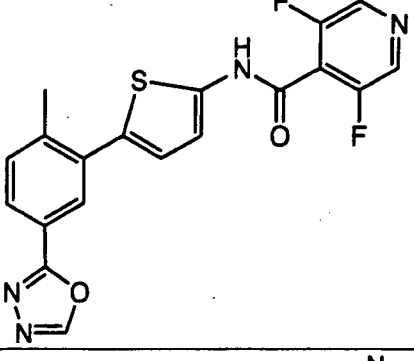
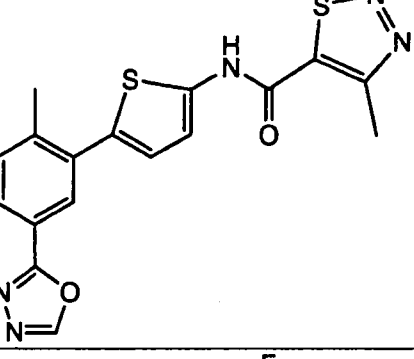
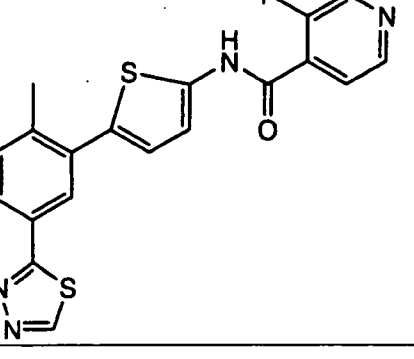
81		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺
82		3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
83		3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
84		3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
85		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺

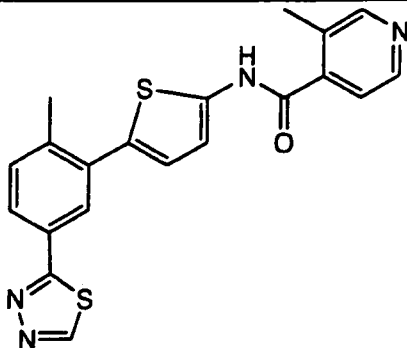
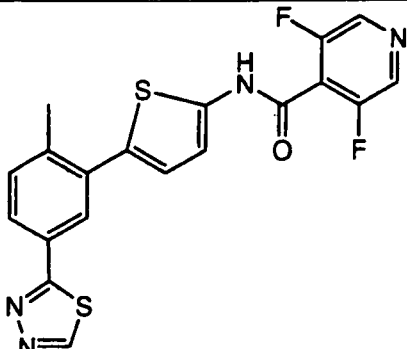
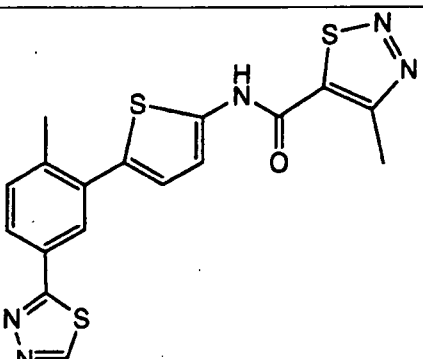
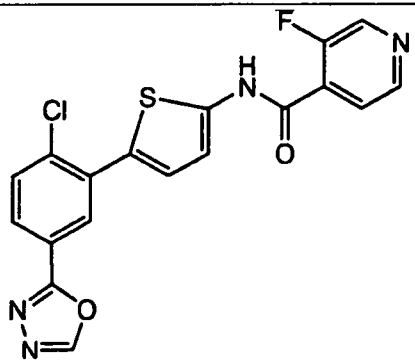
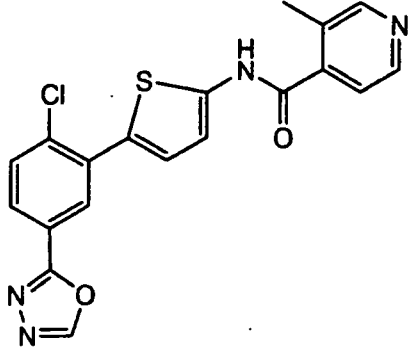
86		3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
87		3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
88		3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
89		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺
90		N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺

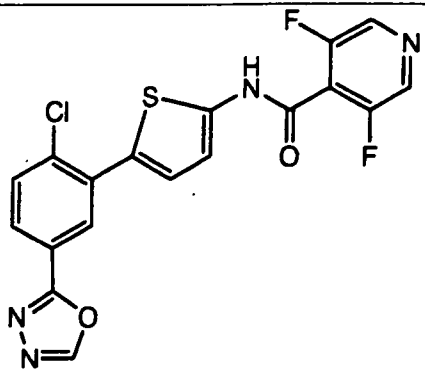
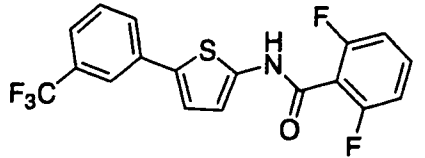
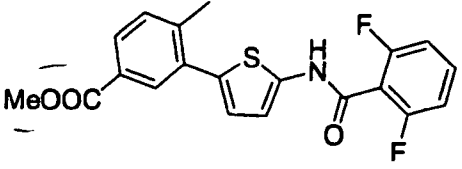
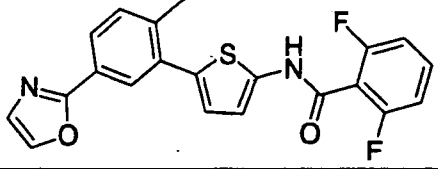
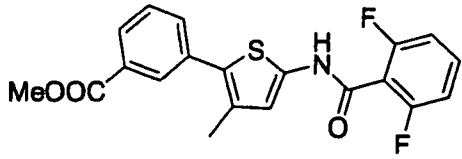
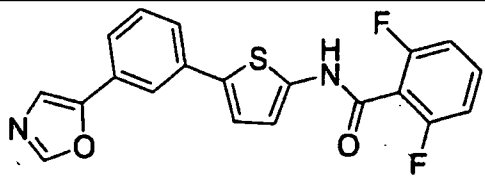
91		N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺
92		N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二氟-異菸鹼醯胺
93		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺
94		3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
95		3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺

96		3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-2-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
97		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺
98		3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
99		3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
100		3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺

101		4-甲基-[1,2,3]噻二唑 -5-{N-[5-(2-甲基-5-噻 唑-2-基-苯基)-噻吩-2- 基]}-甲醯胺
102		N-[5-(2-氯-5-噁唑-2- 基-苯基)-噻吩-2-基] -3-氟-異菸鹼醯胺
103		N-[5-(2-氯-5-噁唑-2- 基-苯基)-噻吩-2-基] -3-甲基-異菸鹼醯胺
104		N-[5-(2-氯-5-噁唑-2- 基-苯基)-噻吩-2-基] -3,5-二氟-異菸鹼醯胺
105		4-甲基-[1,2,3]噻二唑 -5-{N-[5-(2-氯-5-噁唑 -2-基-苯基)-噻吩-2- 基]}-甲醯胺

106		3- 氟 -N-[5-(2- 甲基 -5-[1, 3, 4] 噁二唑 -2- 基 -苯基) -噻吩 -2- 基] -N- 甲基 苯 醯 胺
107		3- 甲 基 -N-[5-(2- 甲基 -5-[1, 3, 4] 噁二唑 -2- 基 -苯基) -噻吩 -2- 基] -N- 甲基 苯 醯 胺
108		3, 5- 二 氟 -N-[5-(2- 甲基 -5-[1, 3, 4] 噁二唑 -2- 基 -苯基) -噻吩 -2- 基] -N- 甲基 苯 醯 胺
109		4- 甲 基 -[1, 2, 3] 噻二唑 -5- {N-[5-(2- 甲 基 -5-[1, 3, 4] 噁二唑 -2- 基 -苯基) -噻吩 -2- 基] } -甲 醯 胺
110		3- 氟 -N-[5-(2- 甲基 -5-[1, 3, 4] 噻二唑 -2- 基 -苯基) -噻吩 -2- 基] -N- 甲基 苯 醯 胺

111		3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
112		3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺
113		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-{N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]}-甲醯胺
114		N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺
115		N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺

116		N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二氟-異菸鹼醯胺
117		2,6-二氟-N-[5-(3-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲醯胺
118		3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯
119		2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲醯胺
120		3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-3-甲基-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯
121		2,6-二氟-N-[5-(3-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲醯胺

作用機轉

T 淋巴細胞因應於抗原的活化作用係與鈣離子的變化 (calcium ion oscillation) 有關。T 淋巴細胞中鈣離子的變化係經由 T 細胞抗原受體的刺激來觸發，且涉及經由儲存操作的 (stored-operated) Ca^{2+} 釋放來活化 Ca^{2+} (CRAC) 鈣離子通道，而使鈣離子流入細胞。此外，抗原誘發肥大細胞的去顆粒作用也顯示可經由鈣離子的流入細胞內來引

發。雖然 CRAC 離子通道的分子結構尚未確認，但已知該通道的詳細電生理變化曲線。因此，CRAC 離子通道的抑制作用可經由測定 I_{CRAC} 電流的抑制來測量。於 T 細胞中的鈣離子變化牽涉到對 T 細胞活化具有關鍵重要性的若干轉錄因子(例如 NFAT、Oct/Oap 及 NF κ B)的活化(Lewis, Biochemical Society Transactions (2003), 31: 925-929, 其全部內容已以引用方式併入本文中)。在不希望受任何理論限制下，咸信因本發明化合物可抑制 CRAC 離子通道的活性，故其可抑制免疫細胞的活化。

治療和預防方法

根據本發明，將有效量之式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥、或包含式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物投予至需要免疫抑制、或需要治療或預防炎症、免疫病症或過敏病症的病人。此等病人可能係未曾接受治療，或可能對習知治療只產生部分反應或完全無反應。

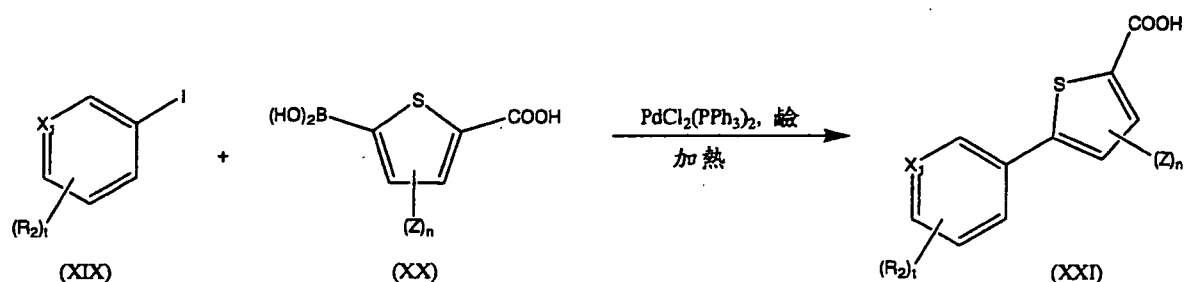
個體對免疫抑制或特定炎症、免疫病症或過敏病症的反應性可直接測定[例如投予本發明化合物後，測定炎症細胞激素(例如 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 和 IFN- γ 等)的血中濃度]，或可依據病原學和疾病發展的瞭解來推論。式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可在用於人體之前，先於活體外或活體內接受所需的治療活性或

預防活性的檢定分析。舉例言之，已知之炎症、免疫病症或過敏病症的動物研究模式可用來驗證本發明化合物的安全性和功效。

本發明化合物之製備

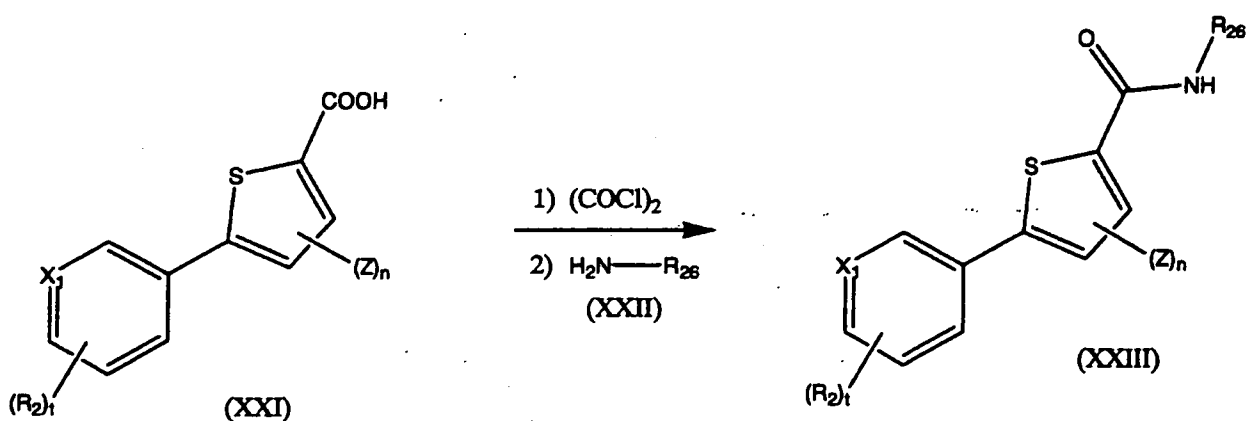
其中 L 為 $-C(O)-NH-$ 之本發明化合物可藉二步驟方法予以製備。第一步驟中，5-二羥基硼基-2-噻吩羧酸 (XX) 與鹵苯 (XIX) 於 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 和鹼存在下反應，以形成中間物 (XXI) (參考反應圖 I)。典型地，反應混合物經加熱。

反應圖 I



中間物 (XXI) 係偶合至胺衍生物 (XXII) 以形成本發明化合物，偶合方式例如經由使用草醯氯處理中間物 (XXI)，然後將該化合物與胺衍生物 (XXII) 反應 (參考反應圖 II)。或者，偶合反應可經由於胺衍生物 (XXII) 存在下，使用 EDC 處理羧酸中間物 (XXI) 而進行。

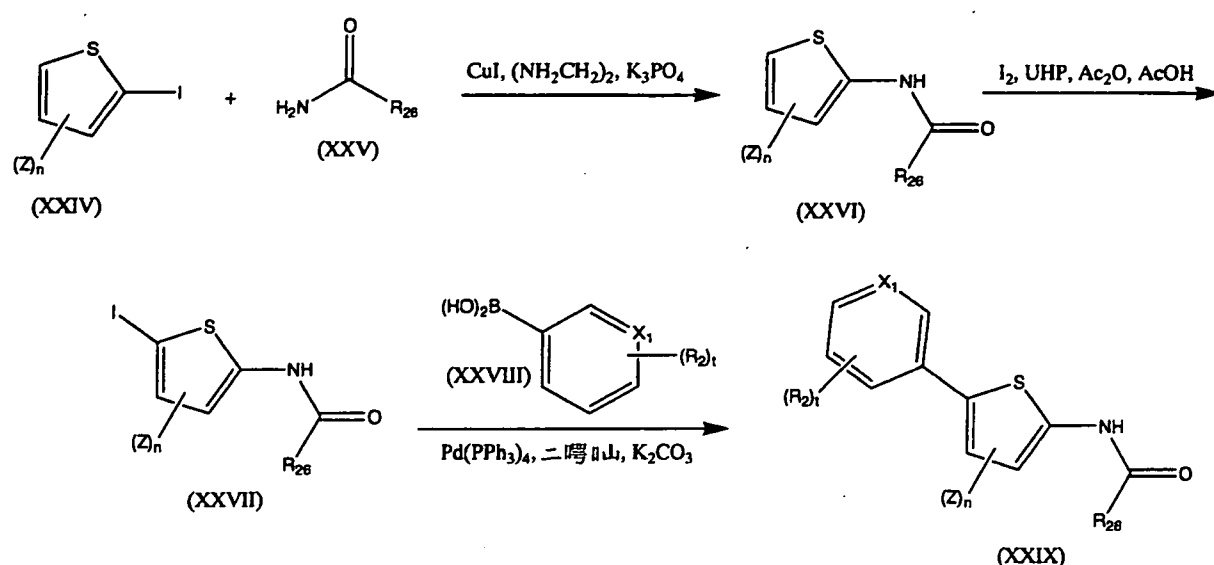
反應圖 II



R^{26} 為烷基、環烷基、芳基、雜芳基，
其各自視需要經取代。

其中 L 為 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 之本發明化合物之製法，係經由於 CuI 、乙二胺、及鹼存在下，於非質子性極溶劑（例如醚）中，使 2-碘噻吩 (XXIV) 與醯胺衍生物 (XXV) 反應來形成中間物 (XXVI)。於尿素-過氧化氫 (UHP)、乙酸酐和乙酸存在下，使用碘處理中間物 (XXVI) 來形成碘衍生物 (XXVII)。然後將碘衍生物 (XXVII) 與視需要經取代之二羥基硼基 (dihydroxyboryl)-苯或二羥基硼基-吡啶 (XXVIII) 反應以形成本發明化合物 (XXIX) (參考反應圖 III)。

反應圖 III



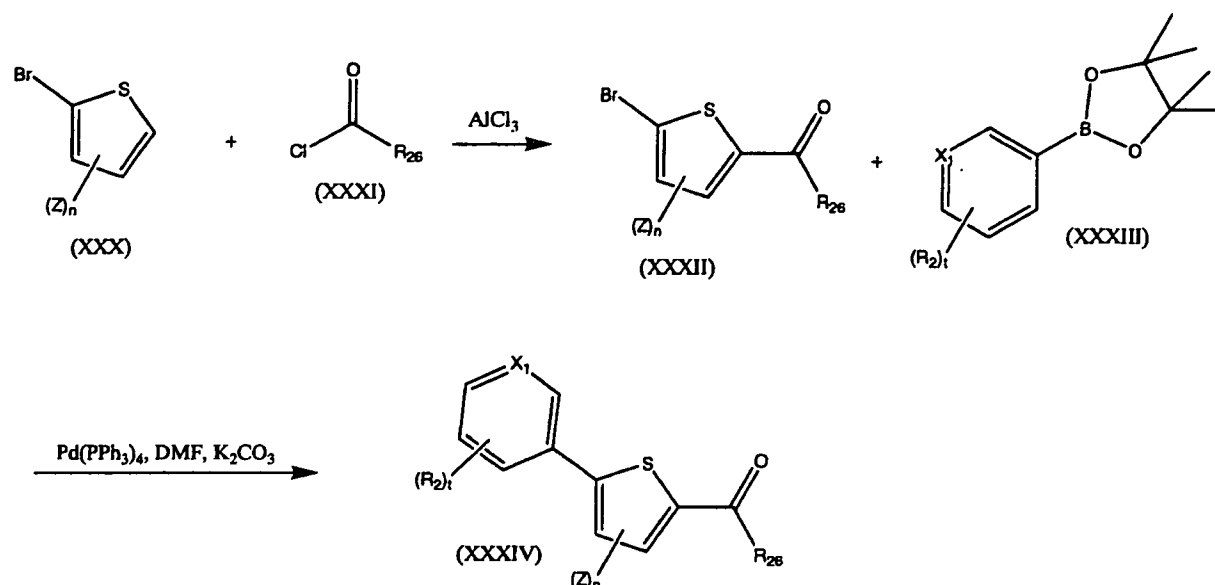
其中 L 為 $-NHC(S)-$ 或 $-C(S)NH-$ 之本發明化合物，可經由使用勞森氏試劑 (Lawesson's reagent) 處理具有醯胺連接基之化合物而製備。

具有 $-CH_2-NH-$ 或 $-NH-CH_2-$ 連接基之本發明化合物可經由將具有 $-NHC(S)-$ 或 $-C(S)NH-$ 連接基之化合物與雷氏鎳 (Raney Ni) 接觸而製備。或者，具有 $-CH_2-NH-$ 或 $-NH-CH_2-$ 連接基之本發明化合物可經由將具有 $-C(O)-NH-$ 或 $-NH-C(O)-$ 連接基之化合物分別使用例如硼氫化鈉還原而製備 (參考美國專利申請案第 10/897,681 號，申請日 2004 年 7 月 22 日，其全部內容已以引用方式併入本文中)。

具有 $-C(O)-$ 連接基之本發明之化合物可經由傅力烈克拉夫特 (Friedel-Craft) 醯化反應而製備，其製法係經由於 $AlCl_3$ 存在下將噻吩 (XXX) 與醯氯化物 (XXXI) 反應而形成中間物 (XXXII)，然後中間物 (XXXII) 與 [1,3,2] 二氧雜硼雜環戊烷-2-基-苯 (XXXIII) 於鈰催化劑和鹼存在下反應，以形

成具有羰基連接基之本發明化合物(XXXIV)(參考反應圖IV)。

反應圖 IV



具有-C(S)-之本發明化合物可從具有羰基連接基之化合物而製備，係經由使用勞森氏試劑或 P_2S_5 於吡啶中處理該化合物而製備。

醫藥組成物和劑型

本發明之醫藥組成物和劑型包含一種或多種活性成分，其相對含量和調配方式使所得之醫藥組成物或劑型可用於免疫抑制或用於治療或預防炎症、免疫病症或過敏病症。較佳的醫藥組成物和劑型包含式(I)至式(XX)或表1中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或晶籠化合物，視需要組合一種或多種額外活性劑。

本發明之單一單位劑型適合經口、經黏膜(例如經鼻、經舌下、經陰道、經頰或經直腸)、經腸道外(例如皮下、靜脈、高劑量注射、肌肉、或動脈內)或經皮投予至病人。

劑型之實例包括但非限於：錠劑；膜衣錠；膠囊，諸如軟彈性明膠膠囊；扁囊劑；喉片；口含錠；分散液；栓劑；軟膏劑；泥敷劑（濕敷劑）；糊劑；粉劑；敷料；乳膏劑；硬膏劑；溶液劑；貼片；噴霧劑（例如鼻噴霧劑或吸入劑）；凝膠；適合經口或經黏膜投予病人之液體劑型，包括懸浮液劑（例如水性液體懸浮液劑或非水性液體懸浮液劑、水包油型乳液或油包水型液體乳液）、溶液劑和酏劑；適合經腸道外投予病人的液體劑型；及可重新調製來提供適合經腸道外投予病人的液體劑型之無菌固體（例如結晶性固體或非晶形固體）。

本發明之劑型之組成、形狀和類別典型地係依據其用途而改變。舉例言之，適合經黏膜投藥之劑型可含有比用來治療相同適應症的口服劑型更小量的活性成分。本發明之此一態樣為熟諳此技藝人士所顯然易知者。例如，請參考雷明頓製藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1990年)第18版，莫克出版公司(Mack Publishing)，賓州伊斯頓。

典型醫藥組成物和劑型包含一種或多種賦形劑。適當賦形劑為熟諳製藥業界人士眾所周知，且本文提供適當賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適合攙混於醫藥組成物或劑型係依據業界所公知之多項因素決定，該等因素包括但非限於：劑型將投予病人之方式。舉例言之，諸如錠劑之口服劑型可能含有不適合用於腸道外劑型的賦形劑。

特定賦形劑的適合性也依據劑型的特定活性成分決定。例如，若干活性成分之分解可藉諸如乳糖之某些賦形劑或當暴露於水時加速。包含一級胺或二級胺之活性成分（例如 N-去甲基文拉法辛(N-desmethylvenlafaxine)及 N,N-二去甲基文拉法辛）對於此種加速分解特別敏感。結果，本發明涵蓋含有極少乳糖（若含有任何量時）的醫藥組成物。如本文使用之「不含乳糖」一詞表示乳糖存在量（若含有任何量時）係不足以實質上加快活性成分的降解速率。本發明之不含乳糖之組成物包含此技藝中已知之賦形劑，例如列舉於美國藥典(USP) SP (XXI)/NF (XVI)者。通常，不含乳糖之組成物包含醫藥上可相容且醫藥上可接受用量之活性成分、黏結劑/填充劑和潤滑劑。較佳的不含乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預膠化澱粉和硬脂酸鎂。

因水可加速化合物的分解，故本發明進一步涵蓋包含活性成分之無水醫藥組成物和劑型。舉例言之，製藥業界廣泛接受添加水（例如 5%）以模擬長期保存的方式，來判定諸如調配物隨著時間經過半生期或安定性等特性。例如，請參考 Jens T. Carstensen (1995)藥物安定性：原理與實務(Drug Stability: Principles & Practice)，第 2 版，馬瑟碟克(Marcel Dekker)，NY, NY, 379-80。事實上，水和熱均會加速若干化合物的分解。因此，由於調配物製造、處理、包裝、保存、運送和使用期間經常遭遇水分及/或濕氣，故水對調配物可造成重大影響。

本發明之無水醫藥組成物及劑型可使用無水或含低水分成分於低水分或低濕度條件下製備。包含乳糖和至少一種包含一級胺或二級胺之活性成分之醫藥組成物和劑型，若於製造、包裝及/或保存期間實質上會與水分或濕氣接觸，則該醫藥組成物和劑型較佳為無水型式。

無水醫藥組成物之製備及保存應維持其無水本質。因此，無水組成物較佳係使用已知能防止暴露於水之材料包裝，使其可含括於適當配方套組內。適當包裝包括但非限於：密封箔包裝、塑膠包裝、單位劑量容器（例如小瓶）、發泡包裝和長條包裝。

本發明進一步涵蓋包含一種或多種可降低活性成分分解速率之化合物之醫藥組成物和劑型。此等化合物於本文中稱為「安定劑」，包括但非限於：抗氧化劑（諸如抗壞血酸）、pH 緩衝劑、或鹽緩衝劑。

類似賦形劑的用量和型態，劑型中活性成分的用量和具體型式將依據諸如但非限於：投予病人之途徑等因素而改變。但本發明之典型劑型包含式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其含量係由約 1 毫克至約 1000 毫克，較佳含量係由約 50 毫克至約 500 毫克及最佳含量係由約 75 毫克至約 350 毫克。式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之典型每日總劑量可介於每日約 1 毫克至約 5000 毫克之範圍，較佳用量係由每日約 50 毫克至約 1500 毫克，及更佳用量

為每日 75 毫克至約 1000 毫克。於熟諳此技藝人士之技藝範圍內可對指定病人決定適當劑量和劑型。

口服劑型

適合經口投予之本發明醫藥組成物可呈分開劑型，諸如但非限於：錠劑（例如口嚼錠）、膜衣錠、膠囊和液劑（例如調味糖漿）。此等劑型含有預定量之活性成分，且可經由熟諳此技藝人士所公知之方法製備。一般而言，請參考雷明頓製藥科學（Remington's Pharmaceutical Sciences）（1990 年）第 18 版，莫克出版公司（Mack Publishing），賓州伊斯頓。

典型之本發明口服劑型之製法係根據習知製藥複合技術，將活性成分混合至少一種賦形劑而製備。依據對投藥所需之製劑而定，賦形劑可呈多種形式。舉例言之，適用於口服液劑或噴霧劑劑型之賦形劑包括但非限於：水、甘醇類、油類、醇類、矯味劑、防腐劑和著色劑。適用於固體口服劑型（例如粉劑、錠劑、膠囊和膜衣錠）之賦形劑實例包括但非限於：澱粉、糖類、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏結劑和崩散劑。

由於錠劑和膠囊容易投藥，故錠劑和膠囊代表最有利的口服單位劑型，該等情況下可採用固體賦形劑。若有所需，錠劑可藉標準水性技術或非水性技術予以包覆。此等劑型可經由任一種製藥方法製備。通常，醫藥組成物和劑型之製法，係經由將活性成分與液體載劑、細碎固體載劑或二者均勻緊密混合，然後若有所需將產物成形成為所需

的劑型。

舉例言之，錠劑可藉壓縮或模製來製備。壓縮錠劑可經由適當機器中將呈自由流動形式的活性成分(諸如粉末或顆粒)視需要與賦形劑混合，且於該機器內經壓縮而製備。模製錠劑之製法係於適當機器內模製以惰性液體稀釋劑濕化的粉狀化合物之混合物而製備。

可用於本發明之口服劑型之賦形劑實例包括但非限於：黏結劑、填充劑、崩散劑和潤滑劑。適用於醫藥組成物和劑型的黏結劑包括但非限於：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其它澱粉類、明膠、天然樹膠類或合成樹膠類(諸如金合歡膠)、褐藻酸鈉、褐藻酸、其它褐藻酸鹽類、粉狀黃蓍膠、瓜爾膠(guar gum)、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯基吡咯啉酮、甲基纖維素、預膠化澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如編號 2208, 2906, 2910)、微晶纖維素、及其混合物。

適當微晶纖維素之形式包括但非限於：以阿微西爾(AVICEL)-PH-101、阿微西爾-PH-103、阿微西爾 RC-581、阿微西爾-PH-105 商品名稱出售之材料(得自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)及其混合物。一種特定黏結劑為以阿微西爾 RC-581 之商品名出售的微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適當無水或低水含量賦形劑或添加劑包括阿微西爾-PH-103J 和 Starch 1500 LM。

適用於本文揭示之醫藥組成物和劑型之填充劑實例包括但非限於：滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉狀纖維素、葡萄糖結合劑類(dextrates)、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠化澱粉、及其混合物。本發明之醫藥組成物中之黏結劑或填充劑典型係以佔醫藥組成物或劑型之約 50 至約 99 重量百分比存在。

崩散劑係用於本發明組成物來提供當錠劑暴露於水性環境時的崩解。含過量崩散劑的錠劑可能於保存時崩解，但含太少量崩散劑的錠劑無法以期望的速率或在期望的條件下崩解。因此，應使用不會過多也不會過少以致有害改變活性成分的釋放的足量崩散劑來製成本發明之固體口服劑型。崩散劑用量係隨調配劑型式而改變，且容易由熟諳此技藝人士所判定。典型醫藥組成物包含約 0.5 至約 15 重量百分比之崩散劑，較佳約 1 至約 5 重量百分比之崩散劑。

可用於本發明之醫藥組成物和劑型之崩散劑包括但非限於：瓊脂、褐藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮(crospovidone)、普卡林鉀(polacrillin potassium)、甘醇酸澱粉鈉、馬鈴薯澱粉或樹薯澱粉、其它澱粉類、預膠化澱粉、其它澱粉類、黏土類、其它藻膠類、其它纖維素類、樹膠類、及其混合物。

可用於本發明之醫藥組成物和劑型之潤滑劑包括但非限於：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦油、輕質礦油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其它甘醇類、硬脂酸、硫

酸月桂酯鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂、及其混合物。其他潤滑劑例如包括：西羅得(syloid)矽膠(阿羅西爾(AEROSIL) 200，馬里蘭州巴爾狄摩 W.R. 葛麗絲公司(W.R. Grace Co.)製造)、合成矽石之凝結氣霧劑(德州普藍諾德古沙公司(Degussa Co.)出售)、卡伯西爾(CAB-O-SIL)(馬里蘭州波士頓卡伯公司(Cabot Co.)出售的焦化二氧化矽產物)及其混合物。使用時，潤滑劑之典型用量為其欲攪混於其中的醫藥組成物或劑型之少於約 1 重量百分比。

控制釋放劑型

本發明之活性成分可經由熟諳此技藝人士所公知之控制釋放手段或輸送裝置來投予。實例包括但非限於：美國專利案 Nos. : 3,845,770 ; 3,916,899 ; 3,536,809 ; 3,598,123 ; 及 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556 及 5,733,566 所述，各案以引用方式併入本文中。此等劑型可使用例如羥丙基甲基纖維素、其它聚合物基體、凝膠類、可透膜、滲透系統、多層塗層、微粒、微脂粒、微球或其組合，以不同比例提供期望的釋放圖形，來提供一種或多種活性成分的緩慢釋放或經控制的釋放。熟諳此技藝人士已知之適當的控制釋放調配物包括彼等說明於本文中，能容易配合本發明之活性成分而選用者。因此本發明涵蓋適合經口投予之單一單位劑型，諸如但非限於：適合

供控制釋放之錠劑、膠囊、膠囊錠和膜衣錠。

相較於未經控制之產物，所有控制釋放之醫藥產物皆具有改良藥物療法之共同目的。理想上，醫藥治療中最佳設計之控制釋放製劑係以最少量藥物於最短時間內治療或控制病情的為特徵。控制釋放調配物之優點包括藥物活性時間延長、投藥頻率低、和病人適應性提高。此外，控制釋放調配物可用於影響作用開始時間或其它特性，諸如藥物血中濃度之特性，因而可能影響副作用(例如不良反應)的發生。

大多數控制釋放調配物設計成最初釋放出可即刻產生期望之治療效果的藥物(活性成分)含量，再慢慢持續釋放出其它藥物含量，以長時間維持此種治療效果或預防效果之濃度。為了於體內維持此種恆定濃度，藥物必須以可補充被代謝掉且從體內排出的藥物量的速率來從劑型釋放。活性成分之控制釋放可能受到多種條件的刺激，該等條件包括但非限於：pH 值、溫度、酵素、水或其它生理條件或化合物。

本發明之特定延長釋放調配物係於球體中包含治療有效量或預防有效量之式(I)至式(XX)或表 1 中之任一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中復包含微晶纖維素及視需要包含羥丙基甲基-纖維素(其係以乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素之混合物包覆)。此等延長釋放調配物可根據美國專利第 6,274,171 號製備，其全部內容以引用方式併入本文中。

本發明之特定控制釋放調配物包含約 6%至約 40%重量比之式(I)至式(XX)或表 1 之任一種化合物，約 50%至約 94%重量比之微晶纖維素 NF，及視需要包含約 0.25%至約 1%重量比之羥丙基-甲基纖維素 USP，其中該球體係使用乙基纖維素和羥丙基甲基纖維素所組成之膜衣組成物所包覆。

腸道外劑型

腸道外劑型可藉多種途徑投予病人，該等途徑包括但非限於：皮下、靜脈(包括高劑量注射)、肌肉和動脈內。由於腸道外投藥典型係繞過病人對抗污染物的天然防禦，故腸道外劑型較佳為無菌，或較佳可於投予病人之前滅菌。腸道外劑型之實例包括但非限於：注射用溶液、易溶解或懸浮於醫藥上可接受之注射用媒劑之乾燥產品、注射用懸浮液劑及乳液。

可用來提供本發明之腸道外劑型之適當媒劑為熟諳此技藝人士所公知。其實例包括但非限於：注射用水 USP；水性媒劑，諸如但非限於：氯化鈉注射液、林格氏注射液；葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化鈉注射液、及乳酸化林格氏注射液；水相容性媒劑，諸如但非限於：乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如但非限於：玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙脂、肉豆蔻酸異丙酯和苯甲酸苯甲酯。

可提高本文揭示之一種或多種活性成分之溶解度之化合物也可攙混於本發明之腸道外劑型中。

經皮、局部用、及經黏膜劑型

本發明之經皮、局部用、及經黏膜劑型包括但非限於：眼用溶液、噴劑、氣霧劑、乳霜、洗劑、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液或其它熟諳此技藝人士已知之劑型。例如，請參考雷明頓製藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1980年和1990年)第16版和第18版，莫克出版公司(Mack Publishing)，賓州伊斯頓；及醫藥劑型的介紹(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)(1985年)第4版李爾及傅彼格(Lea & Febiger)，費城。適合治療口腔內部黏膜組織的劑型可調配為漱口水或口腔用凝膠。此外，經皮劑型包括「貯槽型(reservoir type)」或「基體型(matrix type)」貼片，貼片可黏貼於皮膚且經歷一段特定時間來讓所需量的活性成分滲透入皮膚內。

其它可用來提供本發明所涵蓋之經皮、局部用、及經黏膜劑型的適當賦形劑(例如載劑和稀釋劑)及其它材料為熟諳製藥業界人士所公知，且係依據指定醫藥組成物或劑型將施用的特定組織來決定。牢記此點，典型賦形劑包括但非限於：水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦油及其混合物來形成洗劑、酊劑、乳霜、乳液、凝膠或軟膏，該等劑型為無毒且為醫藥上可接受之劑型。若有所需，濕潤劑或保濕劑也可添加至醫藥組成物和劑型中。此等外加成分之實例為此技藝界中所公知。例如，請參考雷明頓製藥科學(1980年和1990年)第16版和第18版，莫克出版公司，賓州伊斯頓。

依據欲治療之特定組織而定，外加成分可先前、併同、或隨後結合本發明之活性成分使用。例如，滲透促進劑可用來輔助活性成分輸送至組織中。適當滲透促進劑包括但非限於：丙酮；各種醇類，如乙醇、油醇和四氫糠醇；烷基亞砷類，諸如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮類，如聚乙烷基吡咯啉酮；可力隆(Kollidon)等級(普維隆(Povidone)、普麗維隆(Polyvidone))；尿素；及多種水溶性或非水溶性糖酯類，如吞恩 80(聚山梨酸酯 80)和史班(Span)60(聚山梨糖醇酐單硬脂酸酯)。

亦可調整醫藥組成物或劑型之 pH 值，或醫藥組成物或劑型所施用之組織來改良一種或多種活性成分的輸送。同樣地，亦可調整溶劑載劑之極性、離子強度或滲透度來改良藥物的輸送。諸如硬脂酸酯之化合物也可添加至醫藥組成物或劑型中，以有利地變更一種或多種活性成分之親水性或親脂性，因而改良藥物之輸送。就此方面而言，硬脂酸酯可作為調配物之液體媒劑，及作為乳化劑或界面活性劑，作為輸送增強劑或滲透提升劑。活性成分之不同鹽類、水合物或溶劑合物也可用來進一步調整所得組成物之性質。

組合治療

為有需要之病人進行免疫抑制或治療或預防炎症、過敏病症或免疫病症之方法可進一步包含對病人投予本發明化合物、有效量之一種或多種其它活性劑。此等活性劑可

包括習用於免疫抑制或用於炎症、過敏病症或免疫病症的活性劑。其它活性劑亦可為當組合本發明化合物投予時能提供其它效果的活性劑。例如，其它治療劑包括但非限於：類固醇、非類固醇抗炎劑、抗組織胺劑、止痛劑、免疫抑制劑及其適當混合物。於此種組合治療處理中，本發明化合物及其它藥劑成分係藉習知方法投予個體（例如人類、男性或女性）。藥劑可以單一劑型或分開劑型投予。有效量之其它治療劑和劑型為熟諳此技藝人士所公知者。於熟諳此技藝人士之技藝範圍內，可判定其它治療劑的最佳有效劑量範圍。

於本發明之一項實施例中，當另一種治療劑投予個體時，本發明化合物之有效量係低於其它治療劑未投藥時的有效量。另一個實施例中，習知藥劑之有效量係低於未投予本發明化合物時該藥劑的有效量。藉此方式可減少高劑量之任一種藥劑所造成的非期望的副作用。其它可能的優點（包括但非限於改良用藥計畫及/或降低藥物成本）為熟諳此技藝人士所瞭解。

於自體免疫病、過敏病和炎症相關之一項實施例中，其它治療劑可為類固醇或非類固醇消炎劑。特別有用的非類固醇消炎劑包括但非限於：阿斯匹靈(aspirin)、衣布普芬(ibuprofen)、迪可芬那(diclofenac)、那普森(naproxen)、班諾沙普芬(benoxaprofen)、弗比普芬(flurbiprofen)、芬諾普芬(fenoprofen)、弗布芬(flubufen)、凱托普芬(ketoprofen)、因度普芬

(indoprofen)、皮洛普芬(piroprofen)、卡普芬(carprofen)、歐沙普真(oxaprozin)、普拉莫普芬(pramoprofen)、目洛普芬(muoprofen)、翠沙普芬(trioxaprofen)、蘇普芬(suprofen)、阿米諾普芬(aminoprofen)、堤阿普芬酸(tiaprofenic acid)、弗露普芬(fluprofen)、布克羅西酸(bucloxic acid)、因度美沙辛(indomethacin)、蘇林達克(sulindac)、托美汀(tolmetin)、左美皮拉(zomepirac)、堤歐皮那(tiopinac)、茲多美塔辛(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬堤扎克(fentiazac)、克里達那克(clidanac)、歐斯皮那(oxpinac)、美芬那米克酸(mefenamic acid)、美克羅芬那米克酸(meclofenamic acid)、弗芬那米克酸(flufenamic acid)、尼弗米克酸(niflumic acid)、托芬那米克酸(tolfenamic acid)、迪弗麗沙(diflurisal)、弗芬尼沙(flufenisal)、皮羅西肯(piroxicam)、蘇多西肯(sudoxicam)、伊索西肯(isoxicam)；水楊酸衍生物，包括阿斯匹靈、水楊酸鈉、膽鹼三水楊酸鎂、沙沙雷(salsalate)、迪弗麗沙(diflunisal)、水楊基水楊酸、蘇法沙拉真(sulfasalazine)及歐沙拉真(olsalazin)；對胺基酚衍生物，包括乙醯胺芬(acetaminophen)及菲那西丁(phenacetin)；吲哚和茛乙酸類，包括因多美沙辛、蘇林達克及伊托多拉克(etodolac)；雜芳基乙酸類，包括托美汀、迪可芬那及凱托普芬；胺茴酸類(anthranilic acids)(芬那美特類(fenamates)，包括

美芬那米克酸及美克羅芬那米克酸；烯酸類，包括歐西肯類(oxicams)(皮羅西肯、天諾西肯(tenoxicam))及吡唑啉二酮類(芬尼布塔中(phenylbutazone)、歐西芬沙塔中(oxyphenthartazone))；及烷酮類，包括那布美同(nabumetone)及其醫藥上可接受之鹽及其混合物。有關NSAID之詳細說明可參考 Paul A. Insel，痛風治療用之止痛-解熱與消炎劑及藥物，Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff 及 Raymond W. Ruddon 編輯，第 9 版，1996 年)；及 Glen R. Hanson，止痛、解熱與消炎藥，雷明頓：製藥科學與實務第 2 集 1196-1221 (A.R. Gennaro 編輯，第 19 版，1995 年)，其內容以引用方式併入此處。

特別在過敏病症方面，可使用之其它治療劑為抗組織胺。有用之抗組織胺包括但非限於：羅拉塔丁(loratadine)、希麗真(cetirizine)、菲索芬那丁(fexofenadine)、迪斯羅拉塔丁(desloratadine)、迪芬海卓明(diphenhydramine)、克羅芬拉明(chlorpheniramine)、克羅賽克真(chlorcyclizine)、皮麗拉明(pyrilamine)、普羅美沙真(promethazine)、特芬那丁(terfenadine)、多西平(doxepin)、卡比諾沙明(carbinoxamine)、克馬史汀(clemastine)、崔普藍那明(tripelennamine)、布羅芬那明(brompheniramine)、海卓西真(hydroxyzine)、賽克力真(cyclizine)、美克力真(meclizine)、賽普羅塔丁(cyproheptadine)、芬尼達明

(phenindamine)、阿克力瓦史汀(acrivastine)、阿茲拉史汀(azelastine)、勒瓦卡巴汀(levocabastine)及其混合物。有關抗組織胺之進一步詳細說明可參考 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001 年) 651-57 頁第 10 版。

免疫抑制劑包括：糖皮質激素類、皮質類固醇類(例如普麗尼松(Prednisone)或索露美卓(Solumedrol)、T 細胞阻斷劑(諸如環孢靈 A 及 FK506)、嘌呤類似物(諸如阿哲西歐普林(azathioprine)(目朗(lmuran))、嘧啶類似物(諸如胞嘧啶阿拉伯糖苷)、烷化劑類(諸如氮芥子素、苯基丙胺酸芥子素、巴斯芳(buslfan)及環磷醯胺(cyclophosphamide))、葉酸拮抗劑類(諸如胺基喋呤(aminopterin)及胺甲喋呤(methotrexate))、抗生素類(諸如拉帕黴素(rapamycin)、放線黴素(actinomycin)D、絲裂黴素(mitomycin)C、普拉黴素(puramycin)及氯黴素(chloramphenicol)、人類 IgG、抗淋巴細胞球蛋白(ALG)、和抗體類(諸如抗-CD3(OKT3)、抗-CD4(OKT4)、抗-CD5、抗-CD7、抗-IL-2 受體、抗 α / β TCR、抗-ICAM-1、抗-CD20(麗珠山(Rituxan))、抗 IL-12 及對免疫毒素之抗體)。

前述及其它有用的組合治療為熟諳此技藝人士所瞭解。此等組合治療之可能的優點包括不同功效圖形、可使用較少量個別活性成分來降低有毒副作用、功效之協同性改良、投予或使用的簡易性改良、及/或化合物製備或調配物製備的總費用減低。

其它具體例

本發明化合物可用以作為研究工具(例如作為評估其它可能的 CRAC 抑制劑或 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及 / 或 IFN- γ 抑制劑的陽性對照)。此等及其它本發明化合物及組成物之用途和具體例為熟諳此技藝人士所顯然易知者。

本發明將參考下列詳細說明本發明化合物之製備之實例而進一步定義。熟諳此技藝人士應瞭解，在不悖離本發明之目的及利益下可進行材料與方法上的多項修改。下列實例係供協助瞭解本發明，不應構成本發明所述及本文申請專利範圍之特定限制。本發明之此等變化(包括現在已知或後來將發展的所有同等物之替代物)，均屬熟諳此技藝人士之瞭解範圍內，且配方的改變或實驗設計的微小改變皆須視為落入如本發明所揭示之範圍內。

實例

實驗原理

不欲受理論所限，咸信本發明化合物可抑制 CRAC 離子通道，藉此抑制涉及炎性反應和免疫反應的 IL-2 和其它關鍵性細胞激素的製造。後文實例將驗證此等性質。

材料和一般方法

後述試劑及溶劑係得自諸如亞力胥化學公司(Aldrich Chemical Co.)(美國威斯康辛州密瓦基)之商品。 ^1H NMR 及 ^{13}C -NMR 光譜係於 Varian 300MHz NMR 光譜儀上記錄。顯著的波峰係以下述順序列舉： δ (ppm)：化學移位、多峰

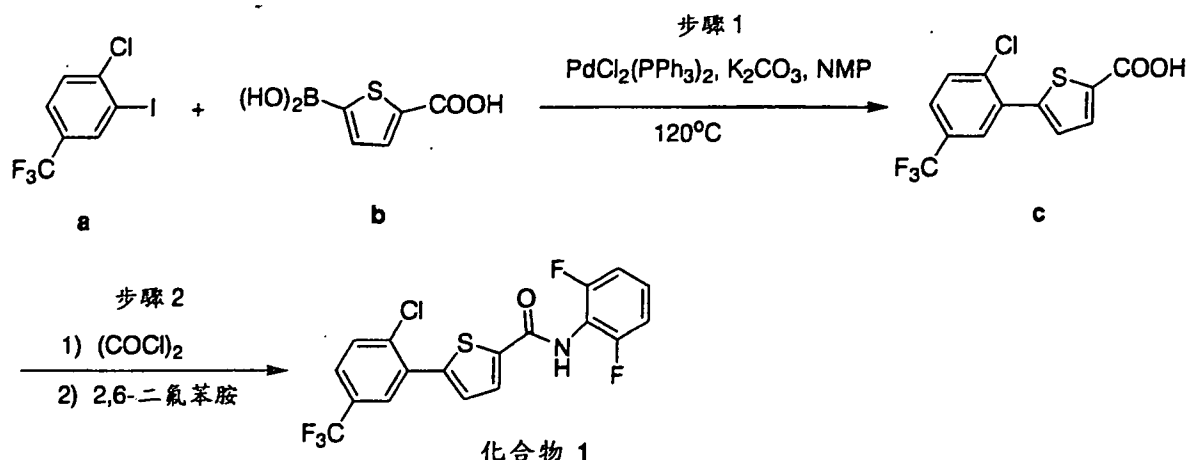
(s, 單峰; d, 雙峰; t, 三峰; q, 四峰; m, 多峰; br s, 寬單峰)、以赫茲(Hz)表示之偶合常數及質子數。

於 21 至 25°C 於緊密封的全細胞組態下進行膜片鉗實驗。經由以電腦為主之膜片鉗放大系統(EPC-9、HEKA、德國藍布雷奇)獲得高解析度電流記錄。膜片滴管於填裝標準胞內溶液後具有電阻 2 至 4 MΩ。恰於建立全細胞組態後, 在 50 至 200 毫秒期間產生電壓衝擊, 電壓由 -100 mV 至 +100 mV, 以 300 至 400 秒期間 0.5 赫茲之速率輸送。使用麩胺酸鹽作為胞內陰離子時, 所有電壓均經過校正, 使外部溶液與內部溶液間的液體接面電位為 10 mV。電流係於 2.9 kHz 進行濾波, 且以 10 微秒間隔數位化。使用 EPC-9 自動電容補償, 於各次電壓衝擊之前判定電容電流和串聯電阻進行校正。膜電流之低解析度隨時間之發展係由各衝擊電流記錄值減去 -80 mV 或 +80 mV 的電流振幅來評估。

實例 1: 本發明具代表性之例示性化合物之合成

通常本發明化合物可使用類似美國專利申請案第 10/897,681 號和美國臨時專利申請案第 60/611,913 號所述之方法合成, 該專利案之全部內容係以引用方式併入本文中。

化合物 1: 5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺



步驟 1：1-氯-2-碘-4-三氟甲基-苯(a, 6 毫莫耳)，5-(二羥基硼基)-2-噻吩羧酸(b, 6 毫莫耳)、雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)催化劑(0.30 毫莫耳)、碳酸鉀(1 克)於無水 1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(6 毫升)之混合物於 120°C 加熱 4 小時。或者，0.30 毫莫耳 $\text{Pd}(\text{BnCl})(\text{PPh}_3)_2$ 可用來替代雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)。混合物以乙酸乙酯(EtOAc)(100 毫升)萃取，以水(2×100 毫升)洗滌及以硫酸鈉脫水。將濃縮時所得之油通過矽膠且由乙酸乙酯/己烷類結晶而獲得 c，呈白色固體(0.98 克)。

步驟 2：0.45 克 c 於無水二氯甲烷(0.5 毫升)於室溫以過量草醯氯處理 1 小時。真空去除溶劑獲得褐色固體。固體與 2,6-二氟苯胺(1.8 毫莫耳)、吡啶(0.5 毫升)於無水二氯甲烷(5 毫升)於室溫共同攪拌 2 小時。混合物以乙酸乙酯(100 毫升)萃取且以 1 N 鹽酸(100 毫升)洗滌。濃縮所得之油從乙酸乙酯/己烷類結晶，獲得化合物 1，呈白色固體(0.27 克)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.8 (m, 1H), 7.7 (d, 1H, $J=4$), 7.6 (m, 2H), 7.4 (d, 1H, $J=4$), 7.34 (br,

1H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (t, 2H, J=8); ESMS $C_{18}H_9ClF_5NOS$ 之計算值: 417.0; 實測值: 417.9 ($M+H$)⁺。

化合物 2: 5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺

化合物 2 係以類似化合物 1 所述之方式合成，但於步驟 2 使用 3-甲基-4-胺基吡啶取代 2,6-二氟苯胺。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.5 (d, 1H, J=5), 8.43 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, J=5), 7.81 (br, 1H), 7.6-7.8 (m, 4H), 7.4 (d, 1H, J=4), 2.37 (s, 3H) ppm; ESMS $C_{18}H_{12}ClF_3N_2OS$ 之計算值: 396.0; 實測值: 397.0 ($M+H$)⁺。

化合物 3: 3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

化合物 3 係以如化合物 1 所述之類似方式合成，但於步驟 1 使用 3-碘-4-甲基-苯甲酸甲酯取代 1-氯-2-碘-4-三氟甲基苯。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.1 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.7 (d, 1H, J=4), 7.4 (d, 1H, J=5), 7.3 (m, 2H), 7.1 (d, 1H, J=4), 7.0 (t, 2H, J=8), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) ppm; ESMS $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$ 之計算值: 387.1; 實測值: 388.1 ($M+H$)⁺。

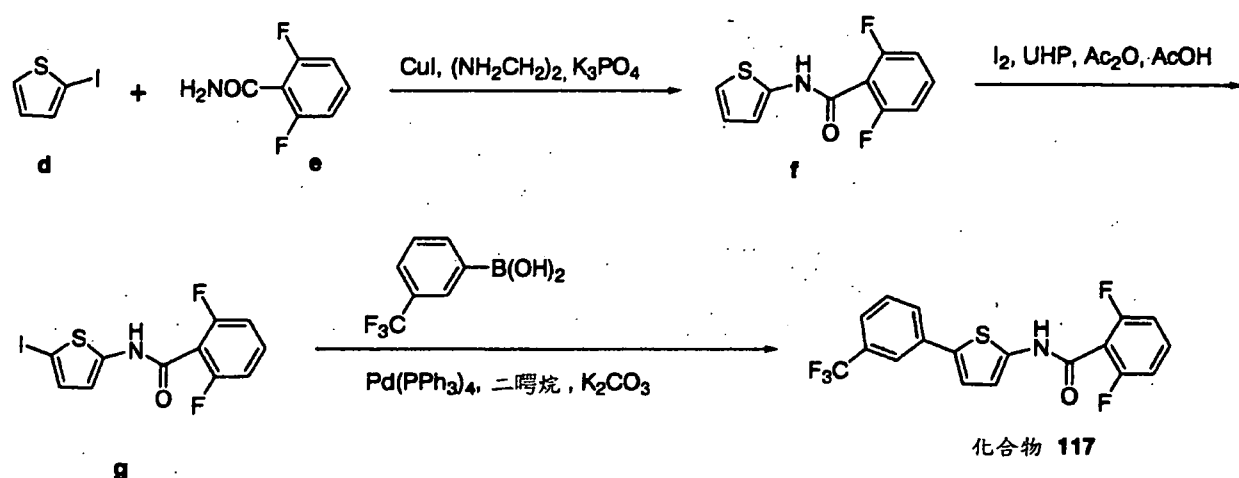
化合物 4: 4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯

化合物 4 係以如化合物 1 所述之類似方式合成，但於步驟 1 使用 3-碘-4-甲基-苯甲酸甲酯取代 1-氯-2-碘-4-三氟甲基苯，以及使用 3-甲基-4-胺基吡啶取代步驟 2 之

2,6-二氟苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.5 (d, 1H, $J=5$), 8.42 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, $J=5$), 8.10 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 1H, $J=5$), 7.1 (d, 1H, $J=4$), 3.93 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; ESMS $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 之計算值: 366.1; 實測值: 367.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 117: 2,6-二氟-N-[5-(3-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲醯胺



2-碘噻吩(**d**, 12 毫莫耳), 2,6-二氟苯甲醯胺(**e**, 10 毫莫耳)、碘化銅(I)(1.0 毫莫耳)、乙二胺(1.0 毫莫耳)、磷酸鉀(20 毫莫耳)於二噁烷(20 毫升)之攪拌混合物於 100°C 加熱 24 小時。混合物以乙酸乙酯(100 毫升)稀釋, 以矽藻土(celite)過濾, 以水洗滌, 並藉由管柱層析法純化, 而獲得 **f**, 呈白色固體(1.0 克)。

將前述醯胺(**c**, 2.1 毫莫耳)、碘(1.0 毫莫耳)、UHP(1.0 毫莫耳)於乙酸酐(3 毫升)、乙酸(1.5 毫升)之混合物於室溫攪拌 16 小時。混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水和亞硫酸鈉溶液洗滌及脫水。去除溶劑及純化所得之油, 獲得中

間物 g，呈灰色固體(0.42 克)。

將前述中間物 g (60 毫克)，3-三氟甲基苯硼酸(100 毫克)， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 毫莫耳)， K_2CO_3 (1 毫莫耳)於二噁烷(2 毫升)之混合物於密封管內於 120°C 加熱 30 分鐘。混合物以乙酸乙酯(100 毫升)萃取，以水(2x100 毫升)洗滌及脫水(硫酸鈉)。濃縮所得之油，並藉由快速層析法純化，獲得化合物 117，呈白色固體(15 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.5 (br, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 6.8 (m, 1H) ppm; ESMS $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NOS}$ 之計算值：383.0；實測值：384.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 118： 3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

化合物 118 係以如化合物 117 所述之類似方式合成，但使用 5-甲氧基羰基-2-甲基苯硼酸取代最終步驟的 3-三氟甲基苯硼酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.7 (br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, $J=8$), 7.4 (m, 1H), 7.4 (d, 1H, $J=8$), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 6.9 (d, 1H, $J=4$), 6.8 (d, 1H, $J=4$), 3.88 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) ppm; ESMS $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ 之計算值：387.1；實測值：388.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 119： 2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲醯胺

化合物 119 係以如化合物 117 所述之類似方式合成，但使用 5-(噁唑-2-基)-2-甲基苯硼酸取代最終步驟的 3-

三氟甲基苯硼酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.6 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, $J=8$), 7.71 (s, 1H), 7.0-7.5 (m, 6H), 6.9 (d, 1H, $J=4$), 2.54 (s, 3H) ppm; ESMS $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 之計算值: 396.1; 實測值: 397.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 120: 3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-3-甲基-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯

化合物 120 係以如化合物 117 所述之類似方式合成，但使用 3-甲氧基羰基-苯硼酸取代最終步驟的 3-三氟甲基苯硼酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.6 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, $J=5$), 7.6 (d, 1H, $J=5$), 7.5 (m, 2H), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 6.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) ppm; ESMS $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ 之計算值: 387.1; 實測值: 388.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 121: 2,6-二氟-N-[5-(3-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲醯胺

化合物 121 係以如化合物 117 所述之類似方式合成，但使用 3-(噁唑-5-基)-苯硼酸取代最終步驟的 3-三氟甲基苯硼酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.5 (m, 3H), 7.2 (d, 1H, $J=5$), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 6.8 (d, 1H, $J=5$) ppm; ESMS $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 之計算值: 382.1; 實測值: 383.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 2: 對 IL-2 製造之抑制作用

朱卡特(Jurkat)細胞置於 96 孔盤(每孔 50 萬個細胞於 1% FBS 培養基)，然後以不同濃度加入本發明之試驗化合物。10 分鐘後，細胞以 PHA(最終濃度 2.5 微克/毫升)活化，於二氧化碳下於 37℃ 培養 20 小時。最終體積為 200 微升。培養後，將細胞離心，收集上清液及保存於-70℃，隨後分析 IL-2 之製造。採用市售 ELISA 套件組(IL-2 Eli-pair，戴爾克隆研究公司(Diaclone Research)，法國畢桑空)檢測 IL-2 的製造，由此獲得劑量反應曲線。相對於無刺激對照組，IC₅₀ 值係以刺激後最大 IL-2 產量受到 50%抑制時的濃度來計算。

化合物編號	IC ₅₀
1	3.0nM
2	14.0nM
3	6.4nM
4	58.5nM
117	16.5nM
118	103.6nM
119	94.8nM
120	87.0nM
121	164.4nM

諸如 IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及 IFN- γ 等其他細胞激素之抑制作用可使用市售各種細胞激素的 ELISA 套件組而以類似方式測試。

實施例 3：於 RBL 細胞、朱卡特(Jurkat)細胞和初代 T 細

胞中之 I_{CRAC} 電流抑制作用的膜片鉗實驗

通常使用全細胞膜片鉗法來檢測本發明化合物對媒介 I_{CRAC} 通道的效果。此實驗中，對膜片鉗處理之細胞建立基準測量值。然後使欲測試的化合物充滿(或脹滿)於外部溶液中之細胞，及測量化合物對 I_{CRAC} 的影響。能調控， I_{CRAC} (例如抑制)的化合物為適用於本發明中用來調節 CRAC 離子通道活性之化合物。

1) RBL 細胞

細胞

大鼠嗜鹼性血癌細胞(RBL-2H3)於 95%空氣/5%二氧化碳之環境下，於補充 10%胎牛血清之 DMEM 培養基生長。細胞於使用前 1 至 3 日接種於玻璃覆片上。

記錄條件

個別細胞的膜電流係使用膜片鉗技術的全細胞組態，以 EPC10(喜卡電子公司(HEKA Electronik)，德國藍布瑞特)記錄。電極(電阻 2 至 5 $M\Omega$)係由硼矽酸鹽玻璃毛細管(蘇特儀器公司(Sutter Instruments)，美國加州諾瓦托)形成。記錄係於室溫進行。

胞內滴管溶液

胞內滴管溶液含有 Cs-麩胺酸鹽 120mM；CsCl 20mM；CsBAPTA 10mM；CsHEPES 10mM；NaCl 8mM；MgCl₂ 1mM；IP3 0.02mM；以氫氧化鉯調整為 pH=7.4。溶液於實驗前係維持於冰上並且避光。

胞外溶液

胞外溶液含有 NaCl 138mM；NaHEPES，10 mM；CsCl 10mM；CaCl₂ 10mM；葡萄糖 5.5mM；KCl 5.4mM；KH₂PO₄ 0.4mM；Na₂HPO₄ H₂O 0.3mM，以氫氧化鈉調整為 pH=7.4。

化合物處理

各化合物使用 DMSO 由 10 mM 母液進行一系列稀釋。最終 DMSO 濃度始終維持於 0.1 %。

實驗程序

I_{CRAC} 電流係使用 50 毫秒實驗方法，每 2 秒監測一次，其中電壓係由 -100 mV 驟升至 +100 mV。衝擊試驗期間，膜電位係維持於 0 mV。典型實驗中，內向性電流尖峰係於 50 至 100 秒內出現。一旦 I_{CRAC} 電流已經穩定，則使用試驗化合物於胞外溶液中充滿細胞。實驗結束時，剩餘 I_{CRAC} 電流使用對照化合物 (SKF96365, 10 μ M) 挑戰，來確保電流仍然受抑制。

數據分析

使用 MATLAB，於離線分析法中，經由測量電壓衝擊時於 -80 mV 之內向性電流的幅度而測定 I_{CRAC} 電流強度。各濃度的 I_{CRAC} 電流抑制作用係使用實驗開始時來自相同細胞的振幅高峰算出。各化合物之 IC₅₀ 值和希爾係數 (Hill coefficient) 係經由將各個數據點代入置單一希爾方程式來估算。

結果

下表顯示於 RBL 細胞中可抑制 50 % I_{CRAC} 電流之本發明化合物之濃度。由表中數據可知，代表性之本發明化合

物於 60 nM 濃度時抑制 I_{CRAC} 電流。

化合物編號	IC_{50}
1	60nM
SKF96365	4 μ M

2) 朱卡特(Jurkat)細胞

細胞

朱卡特 T 細胞於玻璃覆片上生長，移轉至記錄箱內，並維持於具有如下組成的標準改良式林格氏溶液中：NaCl 145mM, KCl 2.8mM, CsCl 10mM, $CaCl_2$ 10mM, $MgCl_2$ 2mM, 葡萄糖 10mM, HEPES · NaOH 10mM, pH 7.2。

胞外溶液

胞外溶液含有 10 mM CaNaR, 11.5 mM 葡萄糖和各種濃度之測試化合物。

胞內滴管溶液

標準胞內滴管溶液含有：Cs-麩胺酸 145 mM, NaCl 8 mM, $MgCl_2$ 1mM, ATP 0.5 mM, GTP 0.3 mM, 以氫氧化鉀調整為 pH 7.2。溶液補充有 10 mM Cs-BAPTA 與 4.3 至 5.3 mM $CaCl_2$ 之混合物來緩衝 $[Ca^{2+}]_i$ 至 100 至 150 nM 的靜止濃度。

膜片鉗記錄法

膜片鉗實驗係於 21 至 25°C 於密封的全細胞組態進行。高解析度電流記錄值係經由以電腦為基準之膜片鉗放大系統(EPC-9, HEKA, 德國蘭布瑞特)而獲得。經西嘉特(Sylgard®)塗覆之膜片滴管於使用標準胞內溶液填充後，

具有 2 至 $4\text{M}\Omega$ 的電阻。恰於建立全細胞組態後，在 50 毫秒期間產生電壓衝擊，從 -100 升至 $+100\text{mV}$ ，從維持電位 0mV 以 300 秒至 400 秒期間 0.5 赫茲之速率輸送。所有電壓皆經過校正，使外部溶液與內部溶液間之液體接面電位為 10mV 。電流於 2.3 kHz 濾波，且於 100 微秒之間隔數位化。於各電壓衝擊前，使用 EPC-9 的自動電容補償來測定且校正電容電流和串聯電阻。

數據分析

於 I_{CRAC} 活化前的第一個衝擊(通常為 1 至 3)係於 2 kHz 數位濾波，匯集且在後續所有電流記錄中作為漏電減損。內向性電流隨時間變化的低解析度發展係經由測量於 -80mV 或所選用電壓的電流振幅，從經過漏減值校正的個別衝擊電流記錄中提取出。

預期本發明化合物於朱卡特細胞中可抑制 I_{CRAC} 電流。

3) 初代 T 細胞

初代 T 細胞之製備

初代 T 細胞係得自人類全血樣本，獲得方式係將 100 微升富含羅斯特斯普(RosetteSep®)人類 T 細胞之混合液添加至 2 毫升全血。混合物於室溫培養 20 分鐘，然後以等量含 2% FBS 的 PBS 稀釋。混合物於羅斯特斯普 DM-L 密度培養基上鋪層，然後於室溫以 1200 g 離心 20 分鐘。豐富的 T 細胞係從血漿/密度培養基介面處回收，然後以含 2% FBS 之 PBS 洗兩次，依照 RBL 細胞所述之程序用於膜片鉗實驗中。

本發明化合物預期可於人類初代 T 細胞中抑制 I_{CRAC} 電流。

實例 4：於初代人類 PBMC 中抑制多種細胞激素

周邊血液單核細胞 (PBMC) 係以植物血液凝集素 (PHA) 於不同濃度之本發明化合物或環孢靈 A (CsA) (此乃已知之細胞激素製造的抑制劑) 存在下刺激。使用市售之人類 ELISA 檢定分析套件組 (得自細胞科學公司 (Cell Science, Inc.)) 依照製造商的指示來測定細胞激素的製造。

本發明化合物為 IL-2 的強力抑制劑，預期於初代人類 PBM 細胞中亦為 IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 及 TNF- α 之強力抑制劑。此外，預期本發明化合物不可抑制抗炎細胞激素 IL-10。

實例 5：本發明化合物為於 RBL 細胞之去顆粒作用的強力抑制劑

程序：

將已經於 96 孔盤生長至融合的 RBL 細胞於檢定分析前一日於 37°C 至少培養 2 小時。於各孔以 100 微升之含 2 微升克/毫升的抗 DNP IgE 之新鮮培養基置換各孔內的培養基。

次日，細胞以 PRS (2.6 mM 葡萄糖和 0.1% BSA) 洗滌一次，將 160 微升 PRS 添加至各孔。試驗化合物以 10 倍所需濃度的 20 微升溶液添加至各孔中，於 37°C 培養 20 至 40 分鐘。加入 20 微升之 10X 小鼠抗 IgE (10 微升/毫升)。使用 SKF96365 作為陽性對照。典型地，於添加抗 IgE 後 15

至 40 分鐘出現最大去顆粒作用。

結果：

預期本發明化合物可抑制 RBL 細胞的去顆粒作用。

實例 6：本發明化合物為 T 細胞的趨化作用的強力抑制劑
T 細胞之單離：

每份 20 毫升之肝素化全血(2 豬，1 人)於 Ficoll Hypaque 上接受密度梯度離心。淡黃色表層表示含淋巴細胞和單核細胞之周邊血液單核細胞(PBMC)，將該表層洗滌一次，再懸浮於 12 毫升不完全 RPMI 1640，然後於 37°C 於經明膠塗覆之 T75 培養瓶中放置 1 小時。未黏附之細胞表示去除單核細胞之周邊血液淋巴細胞(PBL)，將該未黏附之細胞再懸浮於完全 RPMI 培養基內，且置於聚結鬆散的活化尼龍絨管柱，該管柱已經使用溫熱培養基平衡。於 37°C 經 1 小時後，未黏附的 T 細胞族群係以額外培養基洗滌管柱而洗提出。將 T 細胞製備物離心，再懸浮於 5 毫升不完全 RPMI，並使用血球計來計算數目。

細胞遷移分析：

將等份量之各 T 細胞製劑物以 Calcien AM(Teflabs) 標定，以 2.4×10^6 /毫升的濃度懸浮於含 1.83 mM CaCl_2 及 0.8 mM MgCl_2 ，pH 7.4 的 HEPES 緩衝的漢克氏平衡鹽溶液(HHBSS)。然後加入等體積之含 0、20 nM、200 nM 或 2000 nM 化合物 1 或 20 nM EDTA 的 HHBSS，並將細胞於 37°C 培養 30 分鐘。將每份 50 微升之細胞懸浮液(60,000 個細胞)置於 Neuroprobe ChemoTx 96 孔趨化單元的膜(孔徑 5 微米)

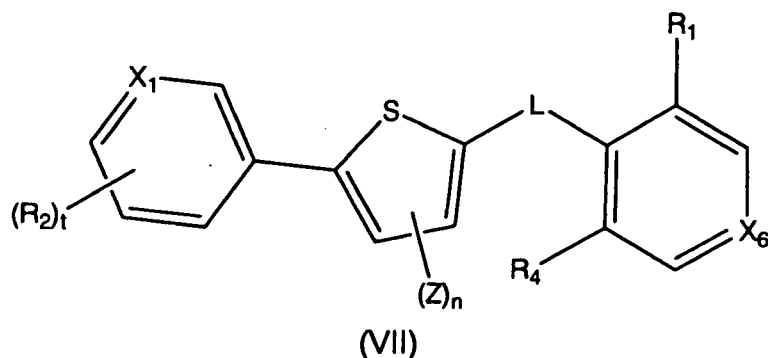
上，該趨化單元已經固定於含 10 奈克/毫升 MIP-1 α 之 HHBSS 之孔上。讓 T 細胞於 37°C 遷移 2 小時，隨後擦拭膜之上表面清除細胞。然後將趨化單元置於 CytoFlour 4000 (PerSeptive BioSystems)，測定各孔之螢光(激發波長和發射波長分別為 450 奈米和 530 奈米)。各孔中的遷移細胞數係由標準曲線測定，該標準曲線係經由測量固定至膜上之前，置於較低趨化單元孔內的經標定細胞的一系列兩倍稀釋液的螢光而產生。

結果：本發明化合物預期對豬的 T 細胞和人類 T 細胞的趨化反應具有抑制性。

本文引述之所有公告案、專利申請案、專利案和其他文件全文係以引用方式併入本文中。若有衝突時，以本說明書(包括其定義)為主。此外，材料、方法和實例僅供舉例說明之用而無意以任何方式加以限制。

十、申請專利範圍：

1. 一種結構式(VII)表示之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L 為 -NR-C(O)- 或 -C(O)-NR-；

X₁ 為 CH、CR₂、或 N；

X₆ 為 CH 或 N；

各個 Z 係獨立地為 C₁-C₄ 烷基；

R 於各次出現時，係獨立地為 -H、烷基、-C(O)R₅、或 -C(O)OR₅；

R₁ 為鹵基、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 鹵烷基；

R₄ 為氫、鹵基、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 鹵烷基；

R₂ 於各次出現時，獨立地為烷基、5 員雜芳基、
氰基、鹵基、鹵烷基、-OR₅、-C(X₃)OR₅、-C(X₃)NR₆R₇
或 -NR₅C(X₃)R₅；

X₃ 為 =O；

R₅ 於各次出現時，獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、或雜芳烷基，其中該烷基視需要經烷氧基取代；

R₆ 及 R₇ 於各次出現時，獨立地為 H、烷基、烯基、

炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、或雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其附接之氮共同形成雜環基或雜芳基；

n 為 0 或 1 至 2 之整數；以及

t 為 0 或 1 至 4 之整數；

其中：

烷基為具有 1 至 10 個碳原子之飽和直鏈或分支非環狀烴；

烯基為具有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支烴基；

炔基為具有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支烴基；

環烷基為具有 3 至 14 個碳原子之飽和單或多環系烷基；

環烯基為於環系中具有至少有一個碳-碳雙鍵且具有 5 至 14 個碳原子之環狀非芳香族烯基；

雜環基為單環系或多環系 3 員至 14 員雜環系統，其為飽和環或不飽和之非芳香環，其中之雜原子係選自 N、O 及 S；

芳基為 6 員烴單環系或多環系，其中至少一個環為芳香環；

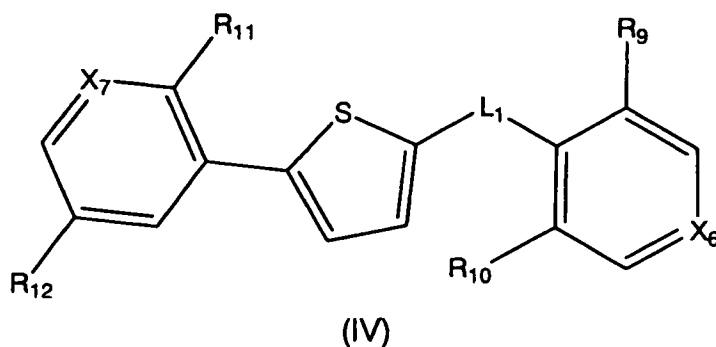
雜芳基為包含碳原子環成員和一個或多個雜原子環成員之 5-14 員單環系或多環系雜芳香環，其中之雜原子係選自 N、O 及 S；

芳烷基為透過 C_2-C_{10} 伸烷基而連接至另一個部分基團的芳基；

雜芳烷基為透過 C_2-C_{10} 伸烷基而連接至另一個部分基團的雜芳基；及

鹵烷基為其中一個或多個-H 經鹵基置換之烷基，其中各鹵基係獨立地選自： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及 $-I$ 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 及 R_4 各獨立地為鹵基、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵烷基；及 n 為 0。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係以結構式 (IV) 表示：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L_1 為 $-NR-C(O)-$ 或 $-C(O)-NR-$

X_6 為 CH 或 N ；

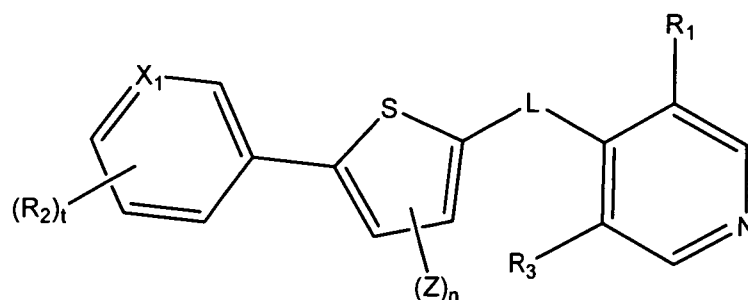
X_7 為 CH 或 N ；

R_9 及 R_{10} 各獨立地為鹵基、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵烷基；

R_{11} 和 R_{12} 各獨立地為鹵基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、5 員雜芳基、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(O)NR_{14}R_{15}$ 、或氰基；及

R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 於各次出現時，獨立地為 H、 C_1 - C_4 烷基、或經 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係以下列之結構式 (IX) 表示：

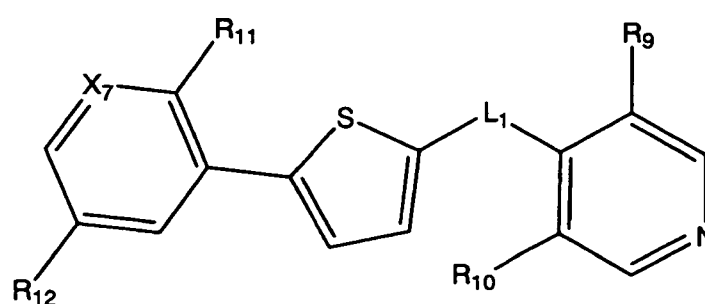


(IX)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_3 為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中該化合物係以結構式 (XII) 表示：



(XII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X_7 為 CH 或 N；

R_9 為鹵基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；

R_{10} 為氫、鹵基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；

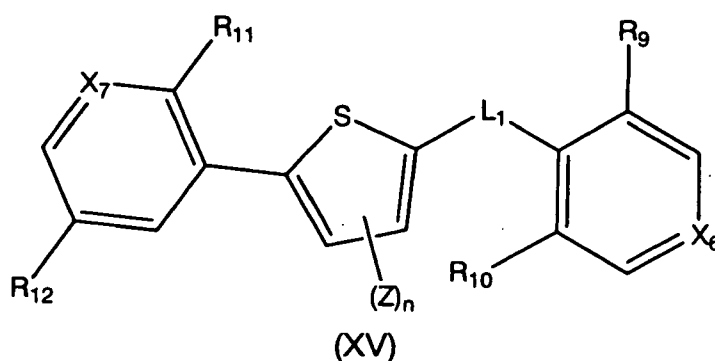
R_{11} 和 R_{12} 各獨立地為鹵基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4

鹵烷基、5 員雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 或氰基；及

R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 於各次出現時，獨立地為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、或經 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R_{10} 為氫，及 n 為 0。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係以結構式 (XV) 表示：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X_6 為 CH 或 N ；

L_1 為 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ ；

X_7 為 CH 或 N ；

R_{11} 和 R_{12} 各獨立地為鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、5 員雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、或氰基；

R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 於各次出現時，獨立地為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、或經 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R_9 為鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基；及

R_{10} 為氫、鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基；

其中：

烷基為飽和直鏈或分支非環狀烴；

雜芳基為包含碳原子環成員和一個或多個雜原子環成員之 5 員單環系，其中之雜原子係選自 N、O 及 S；及

鹵烷基為其中一個或多個-H 經鹵基置換之烷基，其中各鹵基係獨立地選自：-F、-Cl、-Br 及 -I。

8. 如申請專利範圍第 1、3 或 7 項中任一項之化合物，其中 X_6 為 CH。
9. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 X_7 為 N。
10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 X_7 為 N。
11. 如申請專利範圍第 3 或 5 項中任一項之化合物，其中 R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基。
12. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_9 和 R_{10} 各獨立地為鹵基。
13. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 X_6 為 N、 R_{10} 為氫，及 n 為 0。
14. 如申請專利範圍第 3、5 或 13 項中任一項之化合物，其中 X_7 為 CH。
15. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 X_7 為 CH。
16. 如申請專利範圍第 6 或 13 項之化合物，其中 R_9 為 C_1 - C_4 烷基或鹵基。
17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自於由下列物所成組群：

5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

3-[(5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基)-4-甲基-苯甲酸丙酯；

3-[(5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基)-4-甲基-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩

-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(2,6-二氟-苯基)]-甲醯胺；

4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯；

4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸乙酯；

4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸丙酯；

4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

3-氯-4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

3-氯-4-[5-(2,6-二氟-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-

基]-苯甲酸乙酯；

4-氯-3-[5-(2,6-二氯-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

3-氯-4-[5-(2,6-二氯-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基乙酯；

5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氰基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

3-[5-(3,5-二氯-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯；

3-[5-(3,5-二氯-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-

基]-4-甲基-苯甲酸乙酯；

3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸丙酯；

3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸 2-甲氧基乙酯；

4-氯-3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-氯-3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

4-氯-3-[5-(3,5-二氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲酰胺；

5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二

氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氟基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3,5-二氟-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

4-甲基-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

4-氟-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸甲酯；

4-氟-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸乙酯；

4-氟-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸丙酯；

4-氟-3-[5-(3-甲基-吡啶-4-基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

5-(5-呋喃-2-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩

-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-胺基甲醯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

5-(5-氯基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-[N-(3-甲基-吡啶-4-基)]-甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氯-苯基胺基甲醯基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯；

[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-基甲基]-(2,6-二氯-苯基)-胺；

3-氯-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]異菸鹼醯胺；

N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

3,5-二氯-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氯-N-[5-(5-異噻唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-

基]-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(5-異噻唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼鹽胺；

3,5-二氟-N-[5-(5-異噻唑-5-基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-基]異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-異噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二氟-異菸鹼鹽胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-

異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基
-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二
氯-異菸鹼鹽胺；

3-氯-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-
基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-
基]-異菸鹼鹽胺；

3,5-二氯-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-2-苯基)-噻吩
-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3-氯-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-
基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩-2-
基]-異菸鹼鹽胺；

3,5-二氯-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-噻吩
-2-基]-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氯-
異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基
-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二
氯-異菸鹼鹽胺；

3-氯-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-

噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3-氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

3,5-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-氟-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3-甲基-異菸鹼鹽胺；

N-[5-(2-氯-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-3,5-二氟-異菸鹼鹽胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-三氟甲基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲鹽胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯甲鹽基胺基)-噻吩-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯；

2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-噻吩-2-基]-苯甲鹽胺；及

其醫藥上可接受之鹽。

18. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於在個體中抑制免疫細胞活化之藥物。
19. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於在個體中抑制細胞激素製造之藥物。
20. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該細胞激素係選自於由下列所組成之群：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 及其組合。
21. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於在個體中調節離子通道之藥物。
22. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該離子通道為 Ca^{2+} 釋放活化的 Ca^{2+} 離子通道(CRAC)。
23. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於在個體中抑制 T 細胞及/或 B 細胞增生之藥物。
24. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療或預防有需要之個體之發炎狀況之藥物。
25. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於抑制有需要之個體之免疫系統之藥物。
26. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物

之用途，其係用以製備用於在個體中抑制肥大細胞的去顆粒作用之藥物。

27. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療有需要之個體之過敏病症之藥物。
28. 一種醫藥組成物，包含醫藥上可接受之載劑和如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。