



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201018666 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：098133369

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4965 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/01 美國 61/194,829

(71)申請人：辛塔製藥公司 (美國) SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (US)

美國

(72)發明人：波納德 蓋瑞 BOHNERT, GARY (US)；夏志強 XIA, ZHIQIANG (CN)；陳壽軍 CHEN, SHOUJUN (US)；孫利軍 SUN, LIJUN (CN)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 97 頁

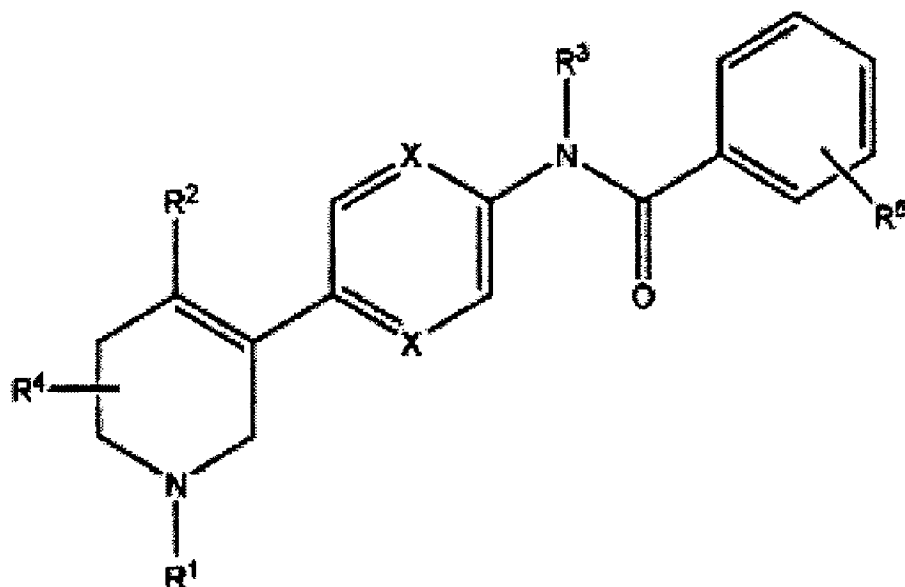
(54)名稱

用於發炎及免疫相關用途之化合物

COMPOUNDS FOR INFLAMMATION AND IMMUNE-RELATED USES

(57)摘要

本發明係關於某些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，其有用於作為免疫抑制劑及用於治療和預防發炎性症狀、過敏疾患及免疫疾患。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201018666 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：098133369

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4965 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/01 美國 61/194,829

(71)申請人：辛塔製藥公司 (美國) SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (US)

美國

(72)發明人：波納德 蓋瑞 BOHNERT, GARY (US)；夏志強 XIA, ZHIQIANG (CN)；陳壽軍 CHEN, SHOUJUN (US)；孫利軍 SUN, LIJUN (CN)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 97 頁

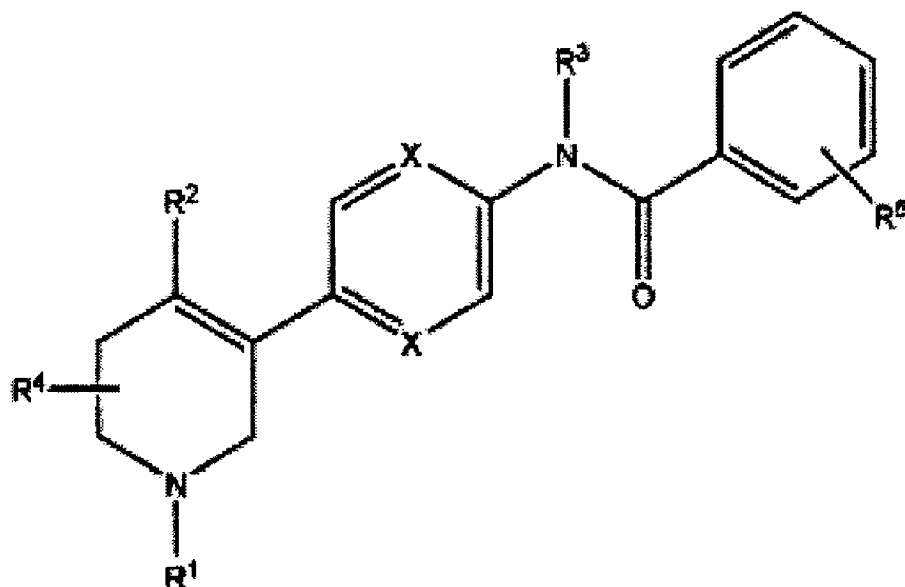
(54)名稱

用於發炎及免疫相關用途之化合物

COMPOUNDS FOR INFLAMMATION AND IMMUNE-RELATED USES

(57)摘要

本發明係關於某些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，其有用於作為免疫抑制劑及用於治療和預防發炎性症狀、過敏疾患及免疫疾患。



(I)

六、發明說明：

相關申請案

本申請案主張 2008 年 10 月 1 日申請之美國臨時申請案第 61/194,829 號的權益，其全部揭示內容係以引用方式納入本文。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可用於免疫抑制或用以治療或預防發炎性症狀及免疫疾患的生物活性化學化合物。

【先前技術】

發炎是一種保護哺乳動物免於侵入性病原體的機制。然而，雖然短暫的發炎對於保護哺乳動物免於感染是必要的，但不受控制的發炎會造成組織損傷，而且是許多疾病的根本原因。發炎通常係經由抗原與 T 細胞抗原受體結合來引發。被 T 細胞結合之抗原引起鈣離子內流經由鈣離子通道，諸如 Ca^{2+} 釋放活化 Ca^{2+} 通道（CRAC）而進入細胞。鈣離子內流轉而引發一發信號級聯，導致這些細胞的活化及特徵在於細胞介素製造的發炎性反應。

介白素-2（IL-2）是一種由 T 細胞回應進入細胞之鈣離子內流所分泌的細胞介素。IL-2 調制在免疫系統之許多細胞上的免疫效應。舉例而言，其為 T 細胞增生所需的有效 T 細胞致裂物質，促進它們從細胞循環的 G1 往 S 階段的進展；其刺激 NK 細胞的生長；且其對充作 B 細胞的生長因

子並刺激抗體合成。

IL-2，雖然在免疫反應中 useful，但可引起各種不同的問題。IL-2 損害血腦障壁及腦血管的內皮。這些作用可為在 IL-2 治療下觀察到的神經精神 (neuropsychiatric) 副作用，例如疲勞、定向力障礙及抑鬱的根本原因。其亦改變神經元的電生理行為。

由於 IL-2 對於 T 與 B 細胞二者的作用，其為免疫反應的主要中樞調節子。其在發炎性反應、腫瘤監測及造血方面扮演重要角色。其亦影響其他細胞介素，包括 IL-1、TNF α 及 TNF- β 分泌的製造，以及刺激周邊白血球中的 IFN- γ 合成。

不能製造 IL-2 的 T 細胞變成不活性 (無應變性 (anergic))。這使得它們對任何它們在未來可能接受的抗原性刺激為潛在地惰性。因此，抑制 IL-2 製造的藥劑可用於免疫抑制或用以治療或預防發炎及免疫疾患。此方法臨床上已經諸如環孢素、FK506 及 RS61443 之免疫抑制藥物證實有效。儘管有此概念的證明，但抑制 IL-2 製造的藥劑仍然不理想。在其他問題之中，功效限制及不想要的副作用 (包括劑量相關性腎毒性及高血壓) 妨礙其用途。

IL-2 以外的前發炎性 (Proinflammatory) 細胞介素的過度製造也已經在許多自體免疫疾病中有所牽連。舉例而言，介白素 5 (IL-5)，一種增加嗜酸性球製造的細胞介素，在哮喘中增加。IL-5 的過度製造係與嗜酸性球在哮喘支氣管黏膜中的累積，即過敏發炎的一種特徵有關。因此，患

有哮喘及其他涉及嗜酸性球累積之發炎性疾患的患者將可自抑制 IL-5 製造之新藥的開發獲益。

介白素 4 (IL-4) 與介白素 13 (IL-13) 已經鑑認為發炎性腸病和哮喘中所發現平滑肌過強收縮 (hypercontractility) 的媒介。因此，患有哮喘及發炎性腸病的患者將可自抑制 IL-4 與 IL-13 製造之新藥的開發獲益。

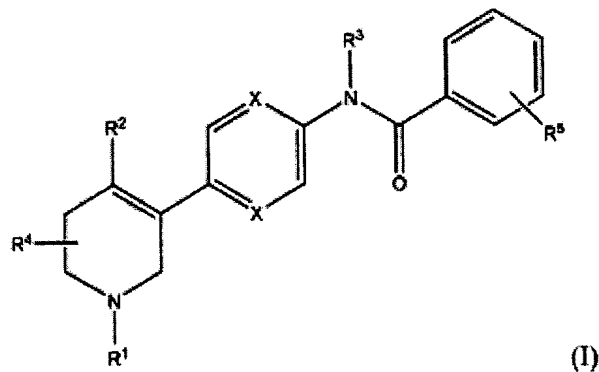
顆粒球巨噬細胞株刺激因子 (Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)) 為顆粒球與巨噬細胞譜系族群成熟的調節子且已經暗指為發炎性及自體免疫疾病中的關鍵因子。抗-GM-CSF 抗體阻斷已經證明可改善自體免疫疾病。因此，抑制 GM-CSF 製造之新藥的開發將會對患有發炎性或自體免疫疾病的患者有助益。

【發明內容】

本揭示內容一方面解決對於克服目前用於免疫抑制或用在治療或預防發炎性疾患、過敏疾患及自體免疫疾患藥物之一或多個缺點的新藥的持續需求。這類藥物的合意性質包括抵抗目前無法治療或治療不足之疾病或疾患的功效、新的作用機制、口服生物利用率及/或減低的副作用。據此，本文係揭示抑制 CRAC 離子通道活性及抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF α 和 IFN- γ 製造的化合物。這些化合物特別有用於免疫抑制及/或用以治療或預防發炎性症狀及免疫疾患。本文所述之特定種類的化合物特別有利之處在於它們被認為可結合 CRAC 離子通道 (例如，

如調制 ICRAC 電流所測量) 與包括 IL-2 在內之細胞介素之抑制、低偏離目標作用發生率及有利的毒性量變曲線。

本發明特徵在於式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽；其中：

X_1 和 X_2 各獨立為 N、C 或 N^+O^- 。

R^1 為雜芳基或 $S(O)_2N(R^6)_2$ ，其中雜芳基係視需要經一至三個下列基團取代：鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、雜芳基、鹵 (C_1-C_4) 烷基、 COR^6 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6CON(R^6)_2$ 、 $NR^6CSN(R^6)_2$ 、 OR^6 、 SR^6 、 CN 、 NO_2 或 N_3 ；

R^2 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 炔基、雜芳基、雜芳基 (C_1-C_2) 烷基、雜芳基 (C_1-C_2) 烯基、雜芳基 (C_1-C_2) 炔基、 COR^6 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 CSR^6 、 $CSOR^6$ 、 $CSN(R^6)_2$ ，其中各由 R^2 表示之取代基係獨立且視需要地經一至三個下列基團取代：鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、 COR^6 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6CON(R^6)_2$ 、 $NR^6CSN(R^6)_2$ 、 OR^6 、 SR^6 、 CN 、 NO_2 、 N_3 等等；

R^3 為 H、鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 炔

基、鹵基、 COR^6 、 COOR^6 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{CSN}(\text{R}^6)_2$ 、 OR^6 、 SR^6 、 CN 、 NO_2 或 N_3 ；

R^4 為 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 炔基、雜芳基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烯基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 炔基、芳基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烯基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 炔基、 OR^6 或 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ；

各 R^5 獨立為鹵基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 炔基、雜芳基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烯基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烯基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 炔基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷基、 COR^6 、 COOR^6 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{CSN}(\text{R}^6)_2$ 、 OR^6 、 SR^6 、 CN 、 NO_2 或 N_3 ；

各 R^6 獨立為 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、雜芳基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烯基、雜芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 炔基、芳基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烯基或芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 炔基；或者二個附接於相同或相鄰原子之 R^6 取代基一起形成雜環烷基或雜芳基；

Y 為 CH 或 N ；以及

$n = 0\text{-}5$ 。

在某些具體實例中， R^1 可為吡啶基、噻唑基或吡嗪基，其各可經 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵基、 CN 或雜芳基取代。在替代選擇中， R^1 可為 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ，其中各 R^6 係獨立為 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。

在其他具體實例中， R^2 為 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基； R^3 和 R^4 為 H ；

及/或 n 是 2，且 R^5 為鹵基。在又進一步的具體實例中， X_1 和 X_2 為； X_1 為 N，且 X_2 為 N； X_1 為 C，且 X_2 為 N；或者 X_1 為 N，且 X_2 為 C。

在其他具體實例中，Y 有利地為 C。

本文所例示的特定化合物和基團整體具有迄今在不同或類似種類的化合物一直以來無法得到的特別令人合意的性質。這些性質包括下列之一或多者：較高的化學穩定性，其提供對化合物降解的抵抗性；消除可能的導致在所意欲投藥方法中所不想要基因毒性片段的代謝作用；較長的活體內半生期；改良的代謝穩定性；以及降低或消除 CYP 誘導作用，此可能導致時間或濃度相關性的藥物損失，這些亦會降低藥物功效。

範例化合物係在本文中提供。在其他方面，係揭示包含醫藥上可接受之載劑與本發明化合物的醫藥組成物。該組成物可進一步包含一或多種額外治療劑，例如免疫抑制劑、消炎劑及其適當混合物。其他額外治療劑包括類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、止痛劑及其適當混合物。

如本文所揭示之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，係特別有用於抑制免疫細胞（例如 T-細胞及/或 B-細胞）活化（例如回應抗原的活化）。詳言之，這些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之細胞介素的製造。舉例而言，本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制 IL-2、IL-4、

IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF α 、IFN- γ 或其組合之製造。此外，本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可調制一或多種涉及免疫細胞之離子通道，諸如 CRAC 離子通道的活性。

本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥特別有用於免疫抑制或用於治療或預防發炎性症狀、過敏疾患及免疫疾患。

本發明亦涵蓋包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥及醫藥上可接受之載劑或媒劑之醫藥組成物。這些組成物可進一步包含額外的藥劑。這些組成物有用於免疫抑制及治療或預防發炎性症狀、過敏疾患及免疫疾患。

本發明進一步涵蓋治療或預防發炎性症狀、過敏疾患及免疫疾患的方法，其包括對有需要個體投予有效量的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。這些方法亦可包括分開地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而對該個體投予額外的藥劑。

本發明進一步涵蓋用於抑制個體免疫系統之方法，包括對有需要個體投予有效量的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。這些方法亦可包括分開地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而對該個體投予額外的藥劑。

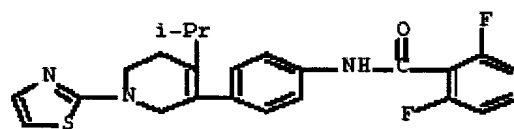
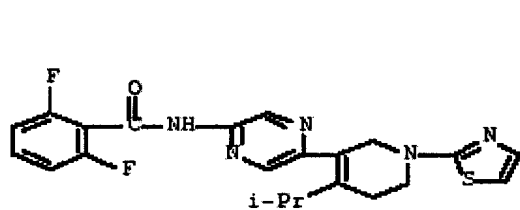
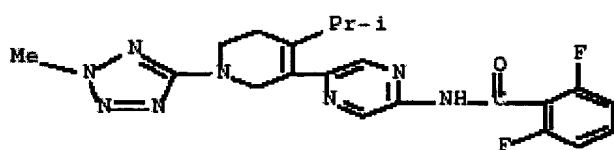
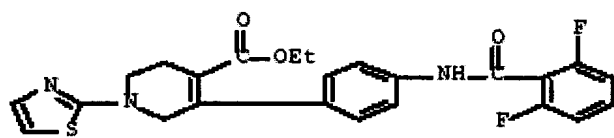
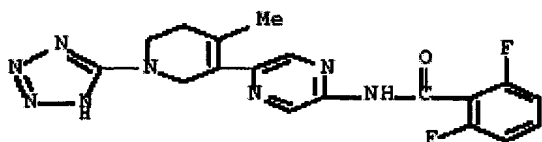
本發明進一步涵蓋用於活體內或活體外抑制免疫細胞活化（包括抑制 T 細胞及/或 B 細胞增生）之方法，其包括對該細胞投予有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。

本發明進一步涵蓋用於活體內或活體外抑制細胞中細胞介素製造（例如 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF α 及/或 IFN- γ 製造）之方法，其包括對該細胞投予有效量的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。

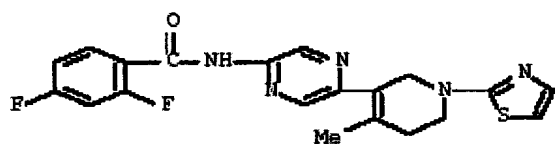
本發明進一步涵蓋用於活體內或活體外調制離子通道活性（例如 CRAC）之方法，其包括投予有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。

所有這些本發明之方法可用本發明化合物單獨實施或與其他藥劑，諸如免疫抑制劑、消炎劑、用於治療過敏疾患之藥劑或用於治療免疫疾患之藥劑組合實施。

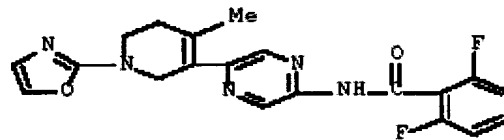
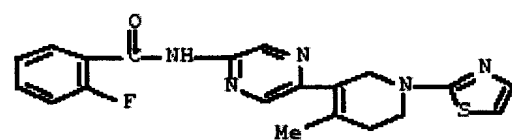
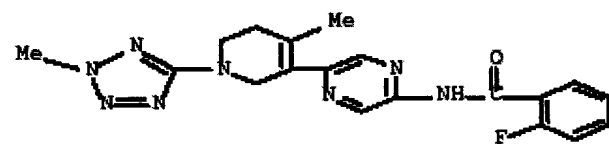
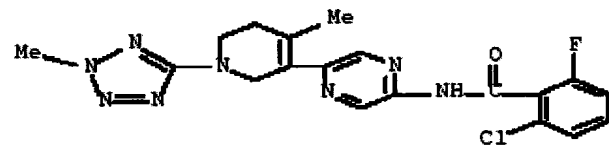
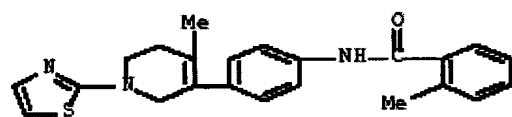
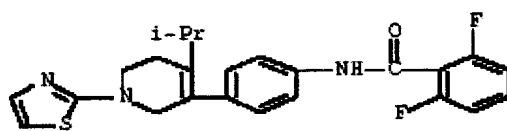
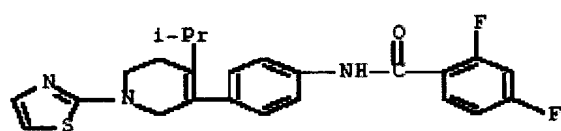
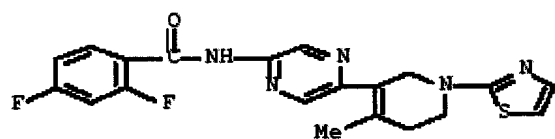
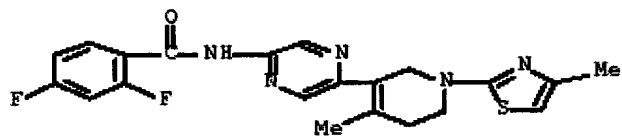
在某些具體實例中，下列化合物係明確自式 I 排除：

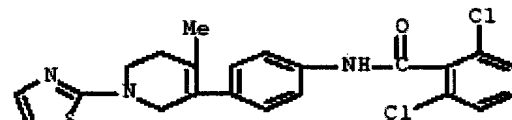
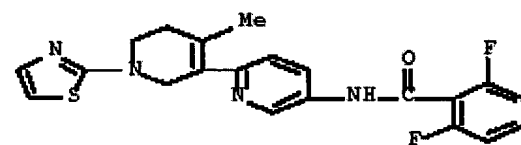
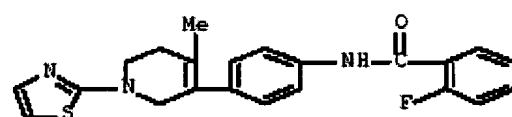
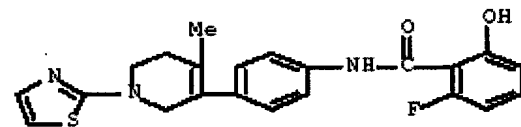
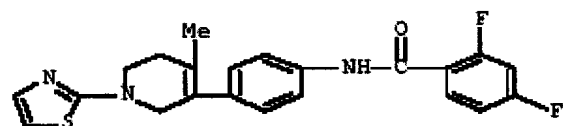
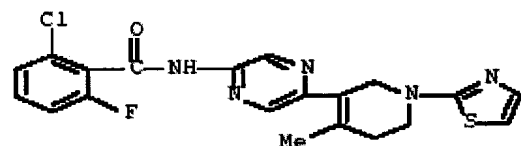
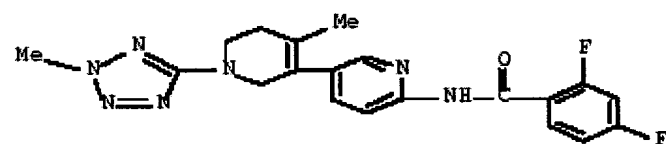
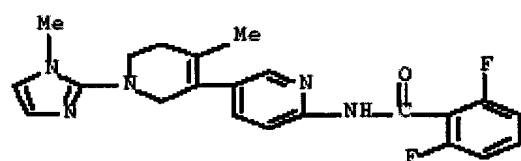
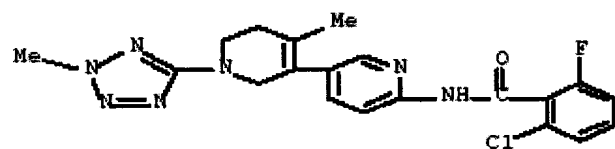
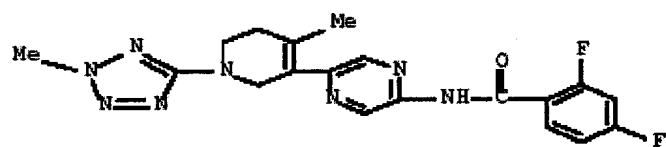
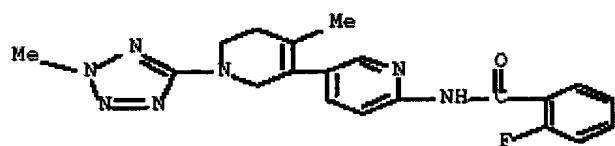


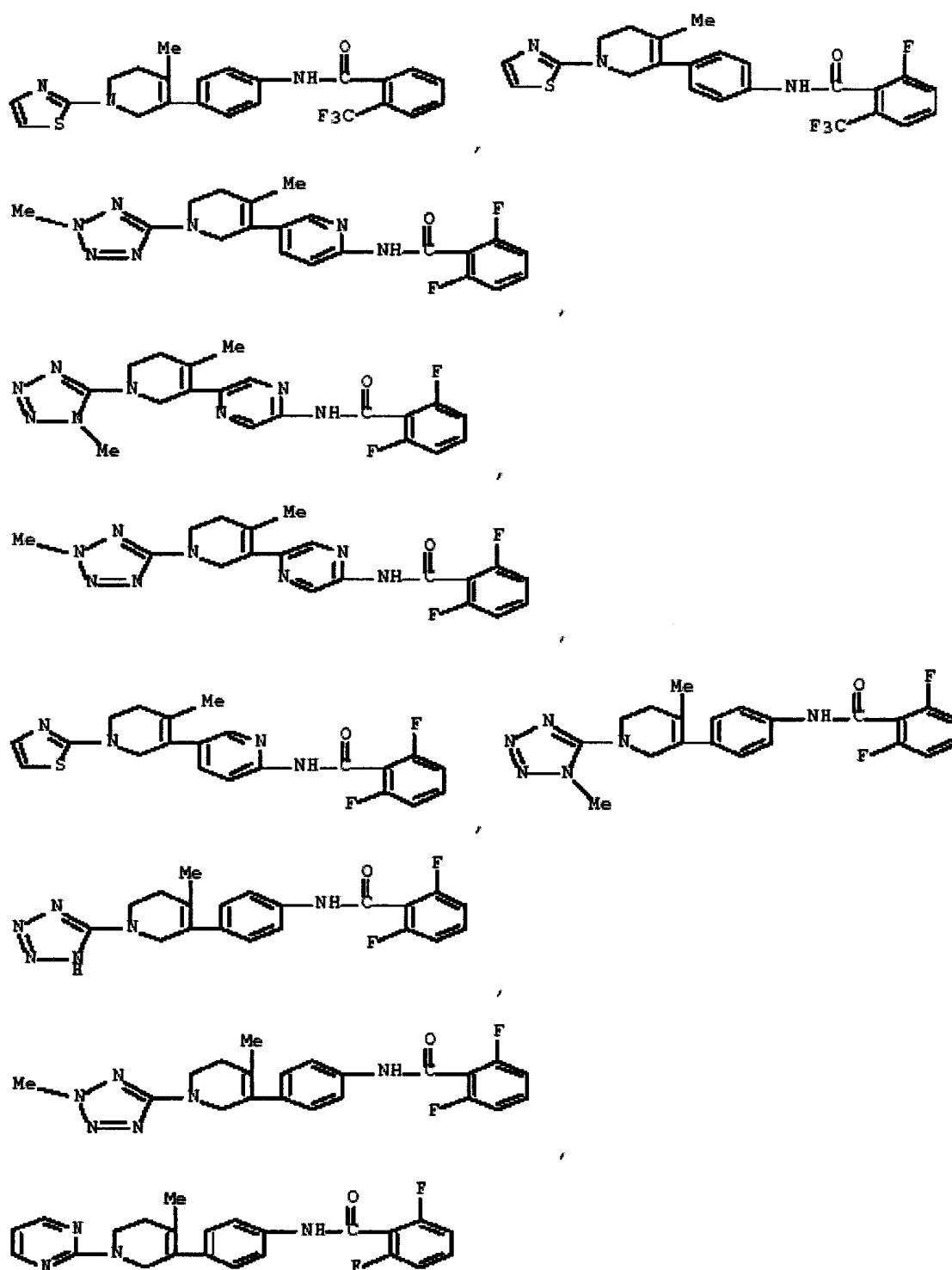
● HCl

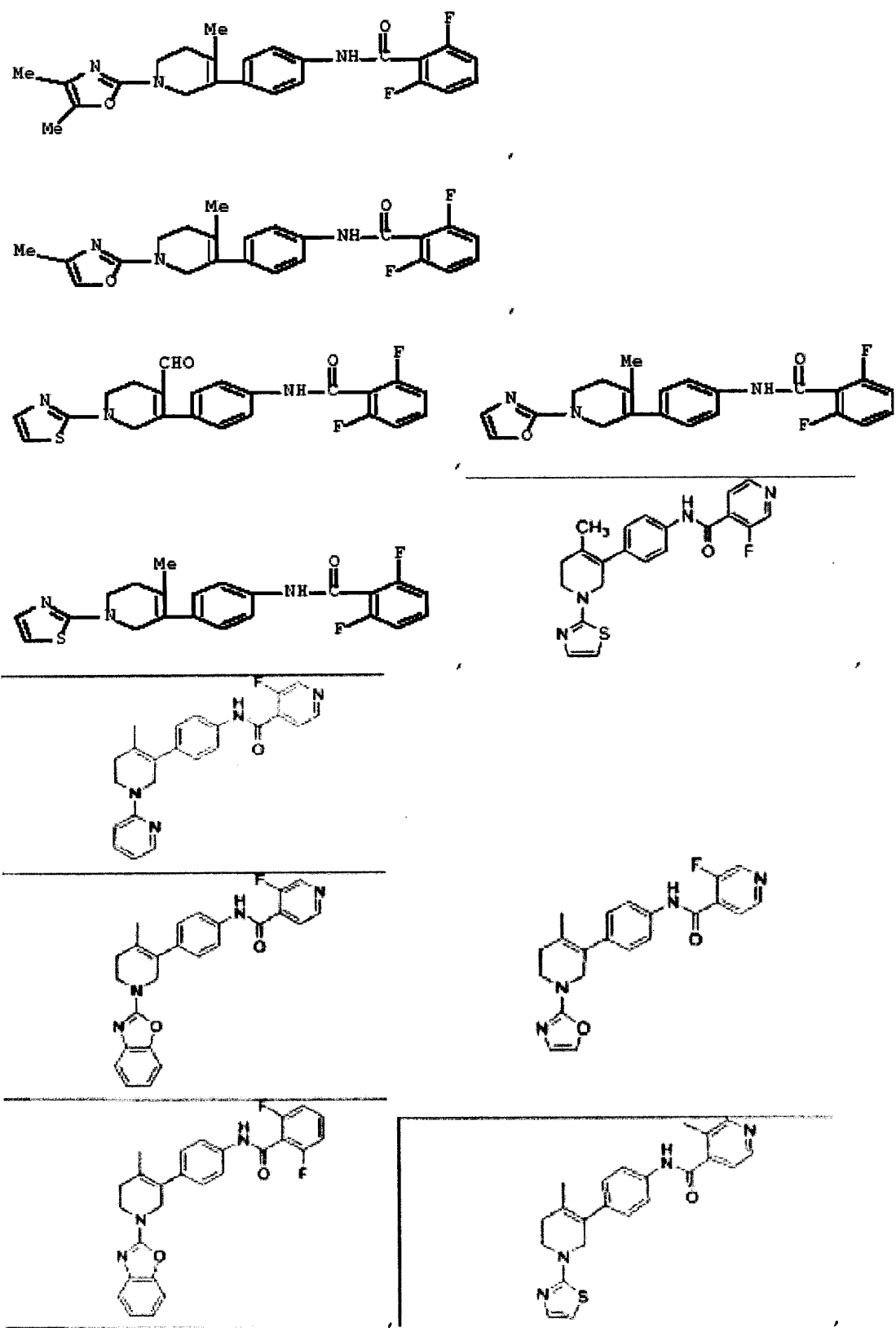


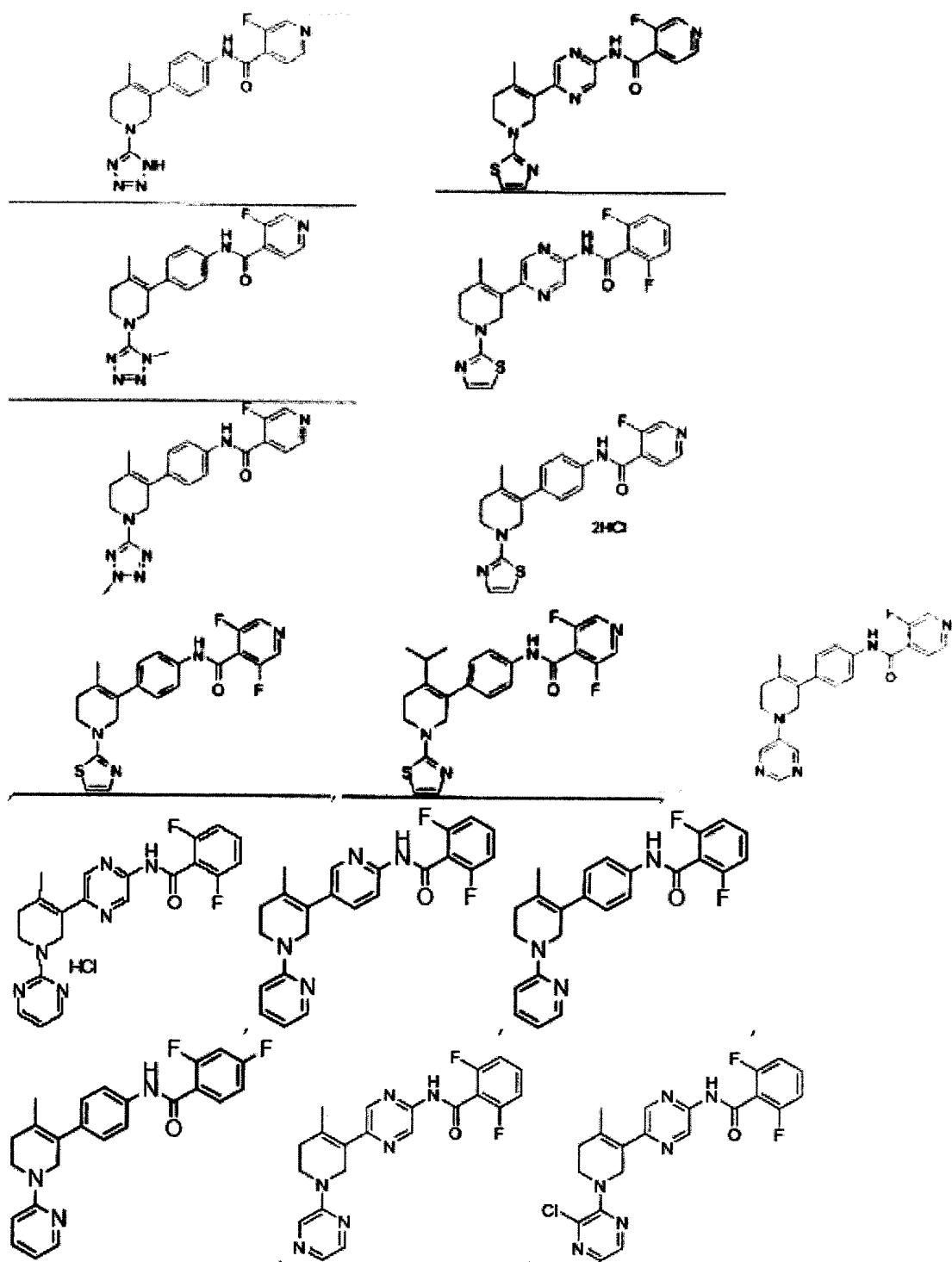
● HCl













【實施方式】

當用於本文，術語“芳族環”或“芳基”意謂包含碳與氫原子之單環狀或多環狀芳族環或環基團。適當芳基的例子包括但不限於苯基、甲苯基、蔥基、萸基、茚基、萵基及蒽

基，以及苯并稠合之碳環族部分，諸如 5,6,7,8-四氫萘基。芳基可未經取代或經一或多個取代基（包括但不限於烷基（較佳為低級烷基或經一或多個鹵基取代之烷基）、羥基、烷氧基（較佳為低級烷氧基）、烷硫基、氰基、鹵基、胺基及硝基）取代。在某些具體實例中，芳基為單環狀環，其中該環包含 6 個碳原子。

當用於本文，術語“烷基”意謂通常具有 1 至 10 個碳原子之飽和直鏈或支鏈無環烴。代表性飽和直鏈烷基包括：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基；而飽和支鏈烷基包括：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、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基及諸如此類。在本發明化合物中之烷基可視需要經一至三個諸如下列之取代基取代：胺基、烷胺基、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、碳環硫基、碳環基胺基、雜環基、雜環氧基、雜環基胺基、雜環硫基及諸如此類。除此之外，烷基片段中的任何碳可經氧(=O)、硫(=S)或氮(=NR²³，其中 R²³ 為 -H、烷基、乙醯基或芳烷基)取代。低級烷基對於本發明化合物通常為較佳者。

術語伸烷基係指具有二個對二個部分之附接點的烷基(例如 {-CH₂-}、-{CH₂CH₂-}、



等等，其中括弧表示附接點)。伸烷基可經取代或未經取代，如同烷基。

芳烷基係指經由伸烷基鍵聯基附接於另一部分之芳基。芳烷基可經取代或未經取代，如同芳基及/或烷基。

術語“烷氧基”，當用於本文，係指經由氧原子與另一部分連接之烷基。烷氧基可經取代或未經取代，如同烷基。

術語“烷氧基烷氧基”，當用於本文，係指其中烷基部分係經另一個烷氧基取代之烷氧基。

術語“烷硫基”，當用於本文，係指經由二價硫原子與另一部分連接之烷基。烷硫基可經取代或未經取代，如同烷基。

術語“烷胺基”，當用於本文，係指其中一個附接於氮之氮原子已經被烷基置換的胺基。術語“二烷胺基”，當用於本文，係指其中二個附接於氮之氮原子已經被烷基置換的胺

基，其中該烷基可相同或不同。烷胺基與二烷胺基可經取代或未經取代，如同烷基。

當用於本文，術語“烯基”意謂通常具有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈烴基團。代表性直鏈及支鏈烯基包括：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-癸烯基及諸如此類。烯基可經取代或未經取代，如同烷基。

當用於本文，術語“炔基”意謂通常具有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈烴基團。代表性直鏈及支鏈炔基包括：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-癸炔基及諸如此類。炔基可經取代或未經取代。

當用於本文，術語“環烷基”意謂通常具有 3 至 10 個碳原子之飽和單環或多環狀烷基。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、金剛基、十氫萘基、八氫并環戊二烯基、雙環[1,1,1]戊基及諸如此類。環烷基可經取代或未經取代，如同烷基。

當用於本文，術語“環烯基”意謂於環系統中具有至少一個碳-碳雙鍵且通常具有 5 至 10 個碳原子之環狀非芳族烯基。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、環辛烯基、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、環癸二烯基及諸如此類。環烯基可經取代或未經取代，如同烷基。

當用於本文，術語“雜環”或“雜環基”意謂可為飽和環或不飽和非芳族環之單環狀或多環狀雜環族環（通常具有 3 至 14 員）。3 員雜環可含有至高達 3 個雜原子，而 4 至 14 員雜環可含有 1 至約 8 個雜原子。各雜原子係獨立選自於氮（其可經四級銨化）；氧；及硫，包括亞砷及砷。雜環可經由任何雜原子或碳原子附接。代表性雜環包括：嗎啉基、硫嗎啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、氧呋基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基及諸如此類。雜原子可經技術領域中具有通常知識者已知之保護基取代，舉例而言，氮上之氫可經第三丁氧羰基取代。此外，雜環基可視需要經一或多個取代基（包括但不限於鹵素原子、烷基或芳基）取代。僅有這類經取代雜環族基團之穩定異構物係涵蓋於此定義中。

當用於本文，術語“雜芳族”或“雜芳基”意謂包含碳原子環員與一或多個雜原子環員（舉例來說，諸如氧、硫或氮）



當用於本文，術語“鍵聯基”意謂二基團，其具有 1-6 個連接在一起以形成未中斷之原子陣列或系列之原子且其共價連接二個其他部分。舉例而言，本文所述化合物之具有所界定數目呈連續相接之原子的鍵聯基，至少具有連接在一起以形成未中斷鍵之該數目的原子，但也可包含並非如此連接的額外原子（例如分支或在環系統內所含的原子）。鍵聯基的原子可藉由飽和或不飽和共價鍵連接。鍵聯基包括但不限於亞烷基、亞烯基、亞炔基及亞環烷基（諸如低級亞烷基、亞環烷基、烷基亞環烷基及經烷基取代之亞烷基）鍵聯基，其中一或多個（例如 1 和 3 個之間（例如 1 或 2 個））碳原子可視需要以 O、S 或 N 置換，且其中二或多個（例如 2-3 個（例如 2 或 3 個））相鄰原子可視需要鍵聯在一起，以在該鍵聯基內形成一個碳環族或雜環族部分（其可為單環狀、多環狀及/或稠合者，且其可為飽和、不飽和或芳族者）。適用於本發明化合物之具體鍵聯基的例子包括（但不限於）烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷胺基烷基、環烷基、烷基環烷基及經烷基取代之烷基環烷基的二基團（其中這些鍵聯基任一者中之一或多個碳原子可視需要以 O、S 或 N 置換）。

當用於本文，術語“個體”、“患者”及“動物”，係互換地使用且包括但不限於牛、猴子、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、犬、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠或人類。較佳的個體、患者或動物為人類。

當用於本文，術語“低級”係指具有至高達四個碳原子之

基團。舉例而言，“低級烷基”係指具有 1 至 4 個碳原子之烷基，而“低級烯基”或“低級炔基”分別指具有 2 至 4 個碳原子之烯基或炔基。低級烷氧基或低級烷硫基係指具有 1 至 4 個碳原子之烷氧基或烷硫基。低級取代基通常為較佳者。

當特定取代基，如烷基取代基，在既定結構或部分中出現多次時，取代基之身分在各情況中係獨立的且可與該取代基在該結構或部分中之其他出現相同或不同。再者，在本發明之特定具體實例及範例化合物中之個別取代基較佳係與本發明化合物中其他這類取代基組合，即使這類個別取代基並未明確註記為係較佳者或並未明確顯示與其他取代基組合。

本發明化合物在本文中係由它們的化學結構及/或化學名稱定義。當一化合物係以化學結構和化學名稱二者提及而該化學結構和化學名稱相抵觸時，化學結構決定化合物之身分。

適合烷基、烷氧基、烷硫基、烷胺基、二烷胺基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳基烷基的取代基包括任何將形成穩定的本發明化合物的取代基。用於烷基、烷氧基、烷硫基、烷胺基、二烷胺基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基和雜芳基烷基的取代基例子包括：烷基、烷氧基、烷硫基、烷胺基、二烷胺基、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、 $-C(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{15}C(O)R_{16}$ 、

鹵基、 $-OR_{15}$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_{15}$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-SR_{15}$ 、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)R_{15}$ 、 $-NR_{15}C(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $-OC(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{15}C(O)OR_{16}$ 、 $-S(O)_pR_{15}$ 或 $-S(O)_pNR_{13}R_{14}$ ，其中 R_{13} 和 R_{14} ，就每次出現而言，係獨立為 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；或者 R_{13} 和 R_{14} 與它們所附接之氮一起形成視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；以及各 R_{15} 和 R_{16} ，就每次出現而言，係獨立為 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。

除此之外，烷基、環烷基、伸烷基、雜環基，以及烯基、環烯基、炔基、芳烷基或雜芳烷基之任何飽和部分，亦可經 $=O$ 、 $=S$ 或 $=N-R_{15}$ 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。當雜芳基之芳族環中氮原子具有取代基時，該氮可為四級氮。

由本發明所想見之取代基與變數的選擇和組合只有那些導致形成穩定的化合物者。術語“穩定的”，當用於本文，

係指具有足以允許製造且維持化合物完整性持續一段充分的時間而適用於本文所述用途的化合物（例如治療性或預防性投予個體）。通常，這類化合物在無過量水分存在下，於 40°C 或以下的溫度下可維持至少一週是穩定的。此等選擇及組合對此技術領域中具有通常知識者而言將顯而易見且可在不必過度實驗之情況下予以決定。

除非另外說明，否則含有反應性官能基（諸如但不限於羧基、羥基、硫醇及胺基部分）之本發明化合物亦包括其經保護衍生物。“經保護衍生物”為其中反應部位經一或多個保護基阻斷之化合物。適合羧基部分的保護基包括苄基、第三丁基及諸如此類。適合胺基與鹽胺基的保護基包括乙醯基、第三丁氧基羰基、苄氧基羰基及諸如此類。適合羥基的保護基包括苄基及諸如此類。其他適合的保護基為一般熟習此項技術者所熟知且包括見於 T. W. Greene, PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中者，其全部教示係以引用方式納入本文中。

當用於本文，術語“本發明之化合物”及類似術語係指式 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，且亦包括其受保護之衍生物。

當用於本文且除非另有指示，術語“前藥”意謂可在生物學條件（活體外或活體內）下水解、氧化或以其他方式反應以提供本發明化合物之化合物衍生物。前藥可能只在生物學條件下發生這種反應後變得有活性，但它們可在其未

反應形式下具有活性。本發明所涵蓋之前藥實例包括但不限於：本發明化合物的類似物或衍生物，其包含可生物水解部分，諸如可生物水解之鹽胺、可生物水解之酯、可生物水解之胺基甲酸酯、可生物水解之碳酸酯、可生物水解之鹽脲及可生物水解之磷酸酯類似物。前藥之其他實例包括本發明化合物中包含-NO、-NO₂、-ONO 或-ONO₂部分的衍生物。前藥通常可使用眾所周知的方法製備，諸如由 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 編著，第 5 版) 所述者，其全部教示係以引用方式納入本文中。

當用於本文且除非另有指示，術語“可生物水解之鹽胺”、“可生物水解之酯”、“可生物水解之胺基甲酸酯”、“可生物水解之碳酸酯”、“可生物水解之鹽脲”及“可生物水解之磷酸酯類似物”分別意謂具有以下性質之鹽胺、酯、胺基甲酸酯、碳酸酯、鹽脲或磷酸酯類似物：1) 不破壞化合物之生物學活性且賦予化合物有利的活體內性質，諸如攝取、作用持續時間或作用起始；或 2) 自身為生物學上不活性但在活體內轉化成生物學活性化合物。可生物水解之鹽胺之實例包括但不限於低級烷基鹽胺、 α -胺基酸鹽胺、烷氧基鹽基鹽胺及烷胺基烷羰基鹽胺。可生物水解之酯之實例包括但不限於低級烷基酯、烷氧基鹽氧基酯、烷基鹽胺基烷基酯及膽鹼酯。可生物水解之胺基甲酸酯之實例包括但不限於低級烷基胺、經取代之乙二胺、胺基酸、羥基烷基胺、雜

環族及雜芳族胺及聚醚胺。

當用於本文，術語"醫藥上可接受之鹽"為一種由本發明化合物之一的酸性與鹼性基團所形成的鹽。例示性鹽包括但不限於：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、異煙鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽（亦即 1,1-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)）。術語"醫藥上可接受之鹽"亦指由具有酸性官能基如羧酸官能基之本發明化合物與醫藥上可接受之無機鹼或有機鹼製備的鹽。適合的鹼包括但不限於：諸如鈉、鉀及鋰等鹼金屬之氫氧化物；諸如鈣及鎂等鹼土金屬之氫氧化物；諸如鋁及鋅等其他金屬之氫氧化物；氨及有機胺，諸如未經取代之或經羥基取代之單、二或三烷基胺；二環己胺；三丁胺；吡啶；N-甲胺、N-乙胺；二乙胺；三乙胺；單、雙或參(2-羥基-低級烷基胺)，諸如單、雙或參(2-羥乙基)胺、2-羥基-第三丁胺或參(羥甲基)甲胺；N,N-二低級烷基-N-(羥基低級烷基)-胺，諸如 N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺或三(2-羥乙基)胺；N-甲基-D-葡萄糖胺；及胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸及諸如此類。術語"醫藥上可接受之鹽"亦指由具有鹼性官能基如胺官能基之本發明化合物與醫藥上可

接受之無機酸或有機酸製備的鹽。適合的酸包括但不限於：硫酸、檸檬酸、乙酸、草酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、磷酸、異煙鹼酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、苯磺酸、富馬酸、葡糖酸、葡糖醛酸、葡糖二酸、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸。

當所揭示化合物係經命名或由結構描繪時，應瞭解亦包括化合物或其醫藥上可接受之鹽的溶劑合物（例如，水合物）。“溶劑合物”係指其中溶劑分子在結晶期間併入晶格中之結晶形式。溶劑合物可包含水或非水溶劑，諸如乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺及 EtOAc。其中水為併入晶格中之溶劑分子的溶劑合物通常稱為“水合物”。水合物包括藉由非共價分子間力結合的化學計量或非化學計量的水。

當所揭示化合物經命名或由結構描繪時，應瞭解化合物，包括其溶劑合物，可以結晶形式、非結晶形式或其混合物形式存在。化合物或溶劑合物亦可展現多態現象（亦即，以不同結晶形式出現之能力）。這些不同結晶形式通常稱為“多晶型物”。應瞭解當經命名或由結構描繪時，所揭示之化合物及溶劑合物（例如水合物）亦包括其所有多晶型物。當用於本文，術語“多晶型物”意謂本發明化合物之固體結晶形式或其錯合物。同一化合物之不同多晶型物可展現不同物理、化學及/或光譜特性。不同物理特性包括但不限於穩定性（例如，對熱或光之穩定性）、可壓縮性及密度（在調配物及產品製造中重要）及溶解速率（其可影

響生物可用性)。穩定性之差異可因化學反應性(例如,差異氧化,致使劑型在由一種多晶型物構成時比在由另一種多晶型物構成時褪色更迅速)或機械特徵(例如,錠劑在儲存時因動力學上有利之多晶型物轉化為熱力學上更穩定之多晶型物而粉碎)或兩者(例如,一種多晶型物之錠劑在高濕度下更易於分解)之變化所致。多晶型物之不同物理特性可影響其加工。舉例而言,一種多晶型物可因為例如其顆粒形狀或大小分布而比另一者更可能形成溶劑合物或更難以過濾或洗滌除去雜質。此外,一種多晶型物在某些條件下可自發地轉化為另一多晶型物。

當所揭示化合物係經命名或由結構描繪時,應瞭解亦包括化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或多晶型物之晶籠化合物(“包合化合物”)。當用於本文,術語“晶籠化合物”意謂含有將客體分子(例如,溶劑或水)截獲在內之空間(例如,通道)的呈晶格形式之本發明化合物或其鹽。

當用於本文,術語“哮喘”意謂以可逆性呼吸道阻塞、呼吸道發炎及對各種不同刺激物之增加的呼吸道反應為特徵之肺部疾病、疾患或症狀。

“免疫抑制”係指免疫系統中導致免疫功能降低之任何組分之損傷。此損傷可藉由任何習知方法測量,包括淋巴細胞功能之全血檢定、淋巴細胞增殖之偵測及T細胞表面抗原表現之評估。抗綿羊紅血球(SRBC)一級(IgM)抗體反應檢定(通常稱為空斑檢定(plaque assay))為一種

特異性方法。此方法及其他方法係敘述於 Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., and Rosenthal, G.J. (1992). Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests.”Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210 中。測量對 T 細胞依賴性免疫原之免疫反應為另一種尤其適用之檢定 (Dean, J.H., House, R.V. and Luster, M.I. (2001).“Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals.” In PRINCIPLES AND METHODS OF TOXICOLOGY: FOURTH EDITION (A.W. Hayes, Ed.), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania)。

本發明之化合物可用以治療患有免疫疾患之個體。當用於本文，術語“免疫疾患”及類似術語意謂由動物免疫系統引起之疾病、疾患或症狀，包括自體免疫疾患。免疫疾患包括具有免疫組分及實質上或完全為免疫系統介導之疾病、疾患或症狀。自體免疫疾患為其中動物自身之免疫系統錯誤地攻擊自身，藉此靶向動物自身之細胞、組織及/或器官之疾患。舉例而言，自體免疫反應在多發性硬化症中係針對神經系統，而在克羅恩氏症 (Crohn's disease) 中係針對腸。在其他諸如全身性紅斑狼瘡 (狼瘡) 之自體免疫疾患中，受影響之組織及器官可在患有相同疾病之個體之間有所不同。一個患有狼瘡之個體可具有受影響之皮膚及關節，而另一個體可具有受影響之皮膚、腎及肺。最終，免疫系統對某些組織之損害可為永久性的，如同在第 1 型

糖尿病中對胰腺之產胰島素細胞之破壞。可使用本發明之化合物及方法改善之特定自體免疫疾患包括但不限於：神經系統之自體免疫疾患（例如多發性硬化症；重症肌無力；自體免疫神經病，諸如格林-巴利症候群（Guillain-Barré），及自體免疫葡萄膜炎）、血液之自體免疫疾患（例如自體免疫溶血性貧血、惡性貧血及自體免疫血小板減少症）、血管之自體免疫疾患（例如顱動脈炎；抗磷脂症候群；血管炎，例如魏格納肉牙腫病（Wegener's granulomatosis）；及白塞氏病（Behcet's disease））、皮膚之自體免疫疾患（例如牛皮癬、疱疹樣皮炎、尋常天疱瘡及白斑症）、胃腸系統之自體免疫疾患（例如克羅恩氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽汁肝硬化及自體免疫肝炎）、內分泌腺之自體免疫疾患（例如第1型或免疫介導型糖尿病、格雷氏病（Grave's disease）、橋本甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、自體免疫卵巢炎及睪丸炎，及腎上腺之自體免疫疾患）；以及多器官之自體免疫疾患（包括結締組織及肌肉骨骼系統疾病）（例如類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、脊椎關節病如強直性脊椎炎及修格蘭氏症候群（Sjogren's syndrome））。此外，其他免疫系統介導之疾病，諸如移植物抗宿主疾病及過敏性疾患，亦包括在本文免疫疾患之定義中。因為許多免疫疾患係由炎症引起，所以在被視為免疫疾患與發炎性疾患的疾患之間有某些重疊。對於本發明之目的而言，在這種重疊疾患之情況中，可將其視為免疫疾患或發炎性疾患任一者。本文

中之“免疫疾患之治療”係指對具有免疫疾患、這種疾病之症狀或易染上這種疾病體質之個體投予本發明之化合物或組成物，其目的在於治癒、緩解、改變、影響或預防自體免疫疾患、其症狀或易染上其之體質。

當用於本文，術語“過敏性疾患”意謂與對通常無害物質之過敏性反應相關的疾病、症狀或疾患。這些物質可見於環境中（諸如室內空氣污染物及空氣過敏原），或者其可為非環境物質（諸如引起皮膚或食物過敏症之物質）。過敏原可經由多種途徑進入體內，包括吸入、攝取、與皮膚接觸或注射（包括昆蟲叮咬）。許多過敏性疾患與特異反應性相關聯，特異反應性為易於產生過敏性抗體 IgE 之傾向。由於 IgE 能夠敏化體內任何地方之肥大細胞，因此特異反應性個體通常在一個以上器官中表現疾病。對於本發明之目的而言，過敏性疾患包括在再暴露於敏化過敏原時發生之任何超敏反應，其轉而又導致發炎性媒介之釋放。過敏性疾患包括但不限於：過敏性鼻炎（例如枯草熱）、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、過敏性及類過敏性反應、異位性皮膚炎、哮喘及食物過敏症。

本發明之化合物可用以預防或治療患有發炎性疾患之個體。當用於本文，“發炎性疾患”意謂以身體組織炎症或具有發炎性組分為特徵之疾病、疾患或症狀。這些包括局部發炎性反應及全身炎症。這類發炎性疾患之例子包括：移植排斥反應，包括皮膚移植排斥反應；關節之慢性發炎

性疾患，包括關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎及與骨吸收增加相關之骨骼疾病；發炎性腸病，諸如回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群（Barrett's syndrome）及克羅恩氏症；發炎性肺病，諸如哮喘、成人呼吸窘迫症候群及慢性阻塞性呼吸道疾病；眼睛之發炎性疾患，包括角膜營養不良、沙眼、盤尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎及內眼炎；齒齦之慢性發炎性疾患，包括齒齦炎及牙周炎；結核病；麻風；腎臟之發炎性疾患，包括尿毒性併發症、絲球體腎炎及腎炎；皮膚之發炎性疾患，包括硬化性皮炎、牛皮癬及濕疹；中樞神經系統之發炎性疾患，包括神經系統之慢性脫髓鞘疾病、多發性硬化症、AIDS 相關神經退化及阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化及病毒性或自體免疫腦炎；自體免疫疾患、免疫複合血管炎、全身性狼瘡及紅斑；全身性紅斑狼瘡（SLE）；及心臟之發炎性疾患，諸如心肌症、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化）；以及具有明顯發炎性組分之各種其他疾病，包括子癰前期；慢性肝衰竭、大腦及脊髓創傷、癌症）。亦可能有身體之全身性炎症，例如革蘭氏陽性或革蘭氏陰性休克、出血性或過敏性休克或由癌症化療引起之回應前發炎性細胞因子之休克，例如與前發炎性細胞因子相關之休克。這種休克可由例如癌症化療中所用之化療劑誘發。本文中“發炎性疾患之治療”係指對具有發炎性疾患、這種疾患之症狀或易染上這種疾患體質之個體投予本發明之化合物或組成

物，其目的在於治癒、緩解、改變、影響或預防發炎性疾患、其症狀或易染上其之體質。

“有效量”是當將化合物投予個體時達成有益結果之化合物的量，或者是具有所要的活體內或活體外活性之化合物的量。在發炎性疾患和自體免疫疾患的情況中，有益的臨床結果包括：相較於沒有治療時，在與該疾病或疾患有關症狀之程度或嚴重性方面的降低，及/或在個體壽命及/或生活品質方面的增加。投予個體之精確化合物量將視疾病或症狀之類型和嚴重性及個體的特徵而定，諸如一般健康、年齡、性別、體重及對藥物耐受性。其亦取決於發炎性疾患或自體免疫疾患之程度、嚴重性及類型或所訴求之免疫抑制程度。熟練之技藝人士將能夠依據這些及其他因素而決定適當的劑量。所揭示化合物之有效量通常範圍在每天約 1 毫克/米²和約每天 10 克/米²之間，且較佳在每天 10 毫克/米²和約 1 克/米²之間。

本發明之化合物可含有一或多個手性中心及/或雙鍵，而因此以立體異構物，諸如雙鍵異構物（亦即幾何異構物）、對映異構物或非對映異構物之形式存在。根據本發明，本文所描繪之化學結構，包括本發明化合物，涵蓋所有相對應化合物之對映異構物及立體異構物，亦即立體化學上純的形式（例如幾何異構純的、對映異構純的或非對映異構純的）及對映異構、非對映異構及幾何異構混合物。在一些情況下，一種對映異構物、非對映異構物或幾何異構物相較於他者將具有較優良之活性或改良之毒性或動力

學量變曲線。在那些情況下，本發明化合物之這類對映異構物、非對映異構物及幾何異構物為較佳者。

術語“抑制 IL-2 之製造”及類似術語意指在具有製造及/或分泌 IL-2 能力之細胞（例如 T 淋巴球）中抑制 IL-2 合成（例如藉由抑制轉錄（mRNA 表現）或轉譯（蛋白質表現））及/或抑制 IL-2 分泌。同樣地，術語“抑制 IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF α 或 IFN- γ 之製造”意指在具有製造及/或分泌這些細胞介素能力之細胞中抑制合成（例如藉由抑制轉錄或轉譯）及/或抑制分泌。

當用於本文，外消旋混合物意謂約 50% 為一種對映異構體且約 50% 為相對於該分子中所有手性中心之對應的對映異構體。本發明涵蓋本發明化合物之所有對映異構上純的、對映異構上富集的、非對映異構上純的、非對映異構上富集的及外消旋的混合物。

對映異構和非對映異構混合物通常可藉由眾所周知的方法解析成其構成的對映異構物或非對映異構物，諸如手性相氣相層析、手性相高效液相層析、使化合物結晶為手性鹽錯合物或使化合物在手性溶劑中結晶。對映異構物和非對映異構物亦可藉由眾所周知之不對稱合成法自非對映異構上純的或對映異構上純的中間物、試劑及催化劑獲得。

當投予患者，例如投予非人類動物以供獸醫使用或用於改善家畜或投予人類供臨床使用時，本發明之化合物通常係以分離形式或以在醫藥組成物中之分離形式投予。當用於本文，“分離”意謂使本發明之化合物與(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之其他組分分離。較佳的是，本發明之化合物係經由習知技術純化。當用於本文，“純化的”意謂當分離時，分離物含有佔分離物重量之至少 95%，較佳至少 98% 之單一本發明化合物。

只有產生穩定結構之取代基的選擇和組合係涵蓋在內。此等選擇及組合對此技術領域中具有通常知識者而言將顯而易見且可在不必過度實驗之情況下決定。

藉由參考以下意欲例示本發明非限制性具體實例之實施方式及說明性實施例，可更充分瞭解本發明。

特定具體實例

本發明係關於特別有用於免疫抑制或用以治療或預防發炎性症狀、免疫疾患及過敏疾患之化合物及醫藥組成物。

本發明係關於特別有用於免疫抑制或用以治療或預防發炎性症狀、免疫疾患及過敏疾患之化合物及醫藥組成物。本發明之具體實例包括以上在摘要中所敘述之化合物，例如式(I)者。

本文所揭示之所有特徵、特定具體實例及特定取代基可以任意組合結合。本說明書所揭示之各特徵、具體實例或取代基可被替代特徵、具體實例或取代基置換而適合相同、相等或類似的目的。在化學化合物的情況中，在本文所揭示任何化學式中之變數的特定值（例如在本文所揭示之範例化合物中顯示的值）可以任意組合結合而得到穩定

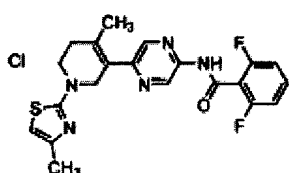
的結構。此外，一類化學結構式中之取代基的特定值（無論是否為較佳者）可與在相同或不同類化學結構式中之其他取代基的值（無論是否為較佳者）結合。因此，除非另有明確敘述，否則所揭示之各特徵、具體實例或取代基僅為上位系列之均等或類似特徵、具體實例或取代基的例子。

範例化合物

已經根據以下實施例中敘述所製得之本發明範例化合物係描繪於下表 1 中。

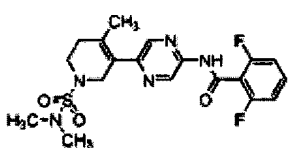
表 1

1



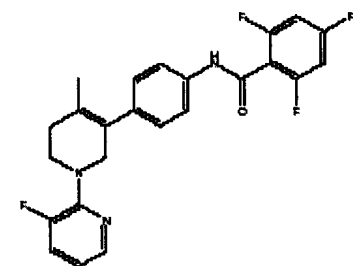
2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(4-甲基噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

2



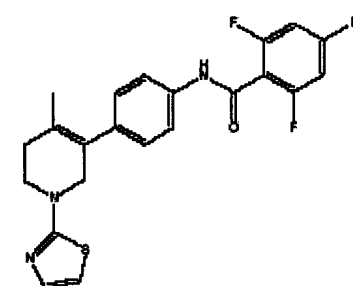
N-(5-(1-(N,N-二甲基胺磺醯基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺

3



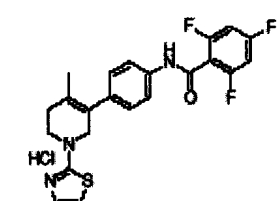
2,4,6-三氟-N-(4-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

4



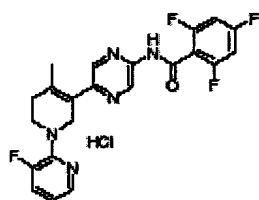
2,4,6-三氟-N-(4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

5



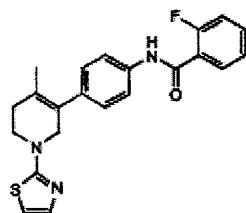
2,4,6-三氟-N-(4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺 鹽酸鹽

6



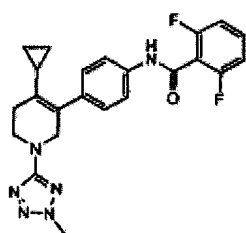
2,4,6-三氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺 鹽酸鹽

7



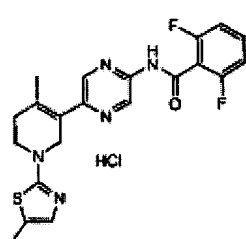
2-氟-N-(4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

8



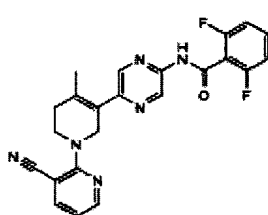
N-(4-(4-環丙基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺

9



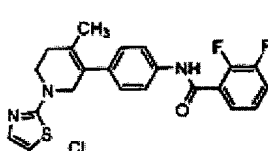
2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺 鹽酸鹽

10



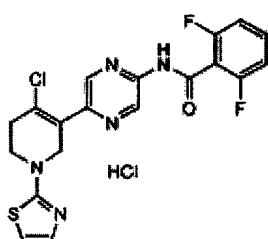
N-(5-(1-(3-氰基吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺

11



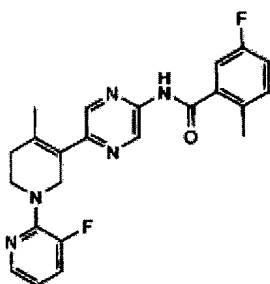
2,3-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

12



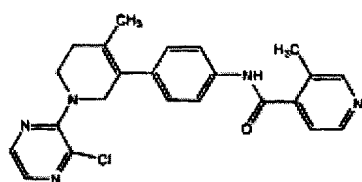
N-(5-(4-氯-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺 鹽酸鹽

13



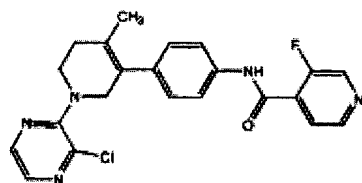
5-氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2-甲基苯甲醯胺

14



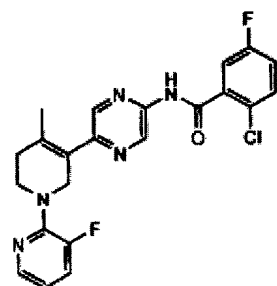
N-(4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-3-甲基异菸鹼鹽胺

15



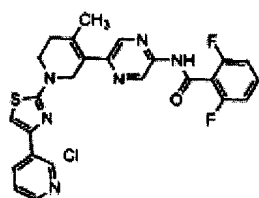
N-(4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-3-氟異菸鹼鹽胺

16



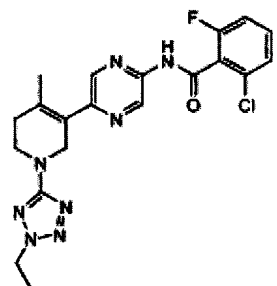
2-氯-5-氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

17



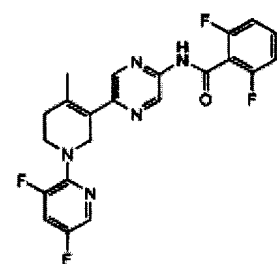
2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(4-(吡啶-3-基)噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

18



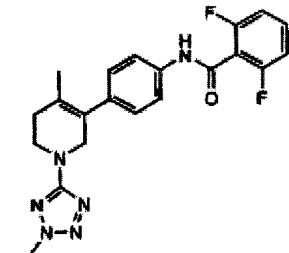
2-氯-N-(5-(1-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-6-氟苯甲酰胺

19



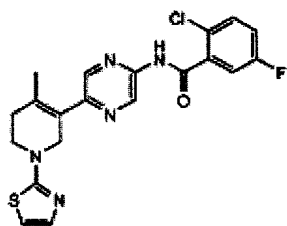
N-(5-(1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-甲
基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-
基)-2,6-二氟苯甲醯胺

20



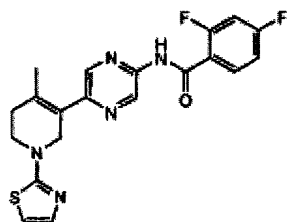
2,6-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

21



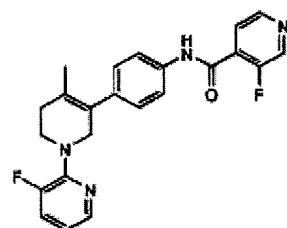
2-氯-5-氟-N-(5-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

22



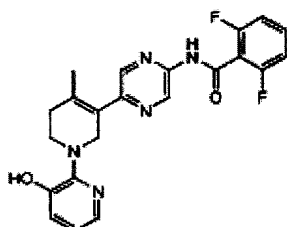
2,4-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

23



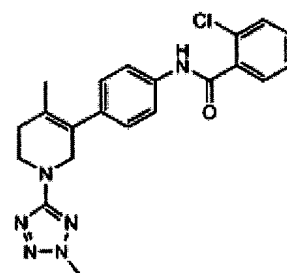
3-氟-N-(4-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)異菸鹼醯胺

24



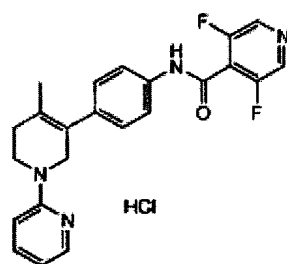
2,6-二氟-N-(5-(1-(3-羥基吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

25



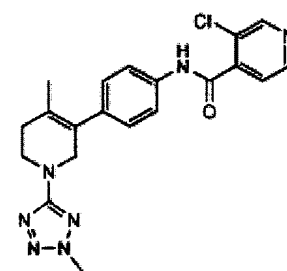
2-氯-N-(4-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)苯甲酰胺

26



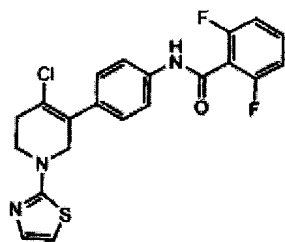
3,5-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)異菸鹼醯胺 鹽酸鹽

27



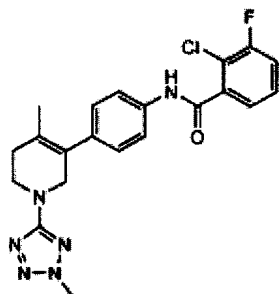
3-氯-N-(4-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)異菸鹼醯胺

28



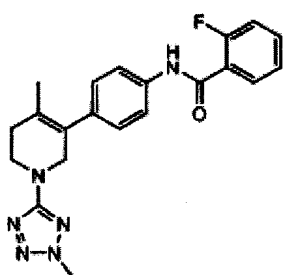
N-(4-(4-氯-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺

29



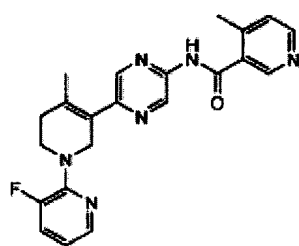
2-氯-3-氟-N-(4-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

30



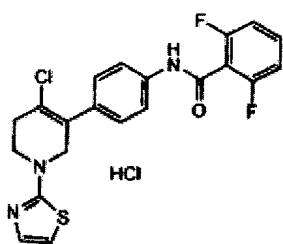
2-氟-N-(4-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

31



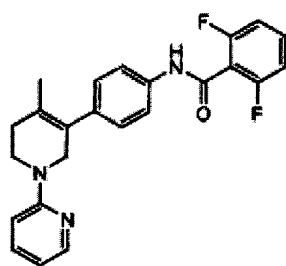
N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-4-甲基菸鹼醯胺

32



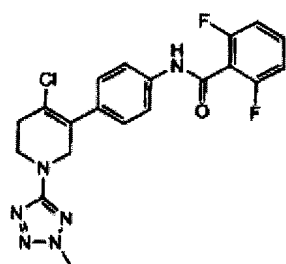
N-(4-(4-氯-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺 鹽酸鹽

33



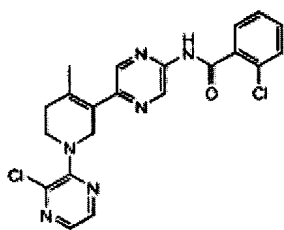
2,6-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

34



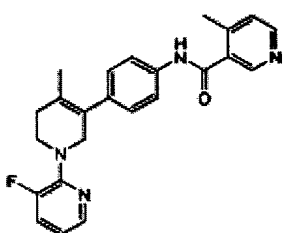
N-(4-(4-氯-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺

35



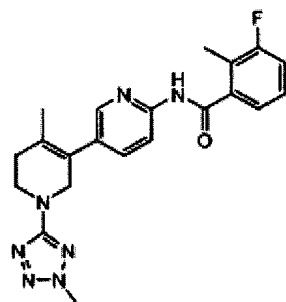
2-氯-N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

36



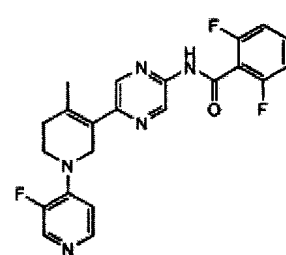
N-(4-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-4-甲基菸鹼醯胺

37



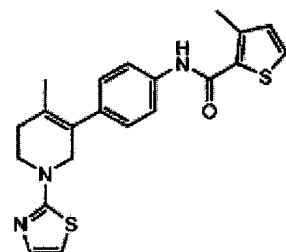
3-氟-2-甲基-N-(5-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

38



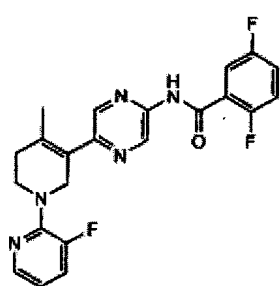
2,6-二氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-4-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

39



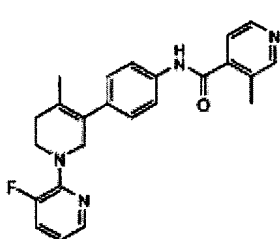
3-甲基-N-(4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)噻吩-2-甲醯胺

40



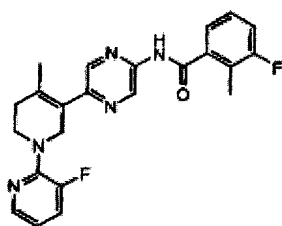
2,5-二氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

41



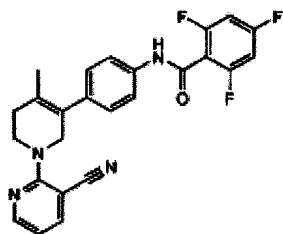
N-(4-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-3-甲基異菸鹼醯胺

42



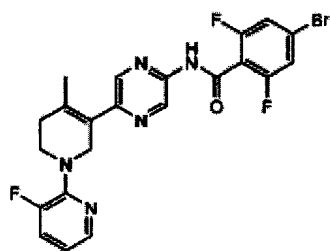
3-氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲醯胺

43



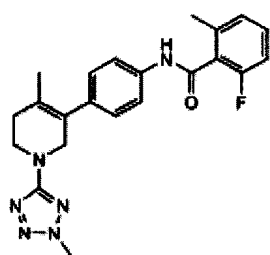
N-(4-(1-(3-氟基吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-2,4,6-三氟苯甲醯胺

44



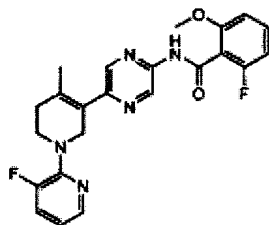
4-溴-2,6-二氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡嗪-2-基)苯甲醯胺

45



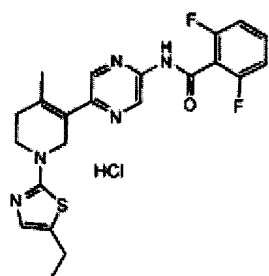
2-氟-6-甲基-N-(4-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

46



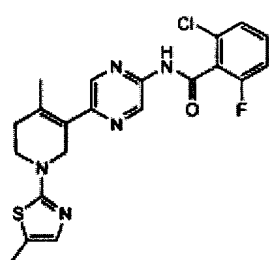
2-氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-6-甲氧基苯甲醯胺

47



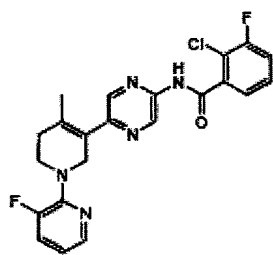
N-(5-(1-(5-乙基噻唑-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺 鹽酸鹽

48



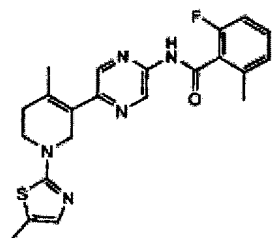
2-氯-6-氟-N-(5-(4-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡嗪-2-基)苯甲醯胺

49



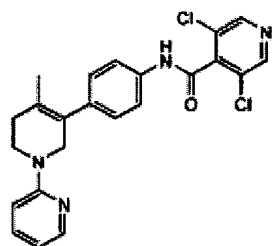
2-氯-3-氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

50



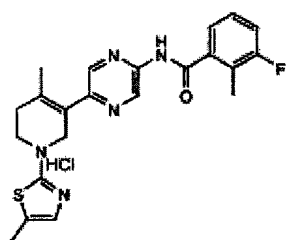
2-氟-6-甲基-N-(5-(4-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

51



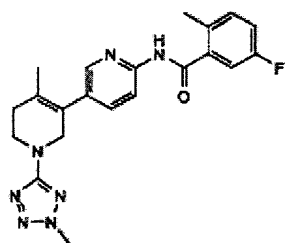
3,5-二氯-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)異菸鹼酰胺

52



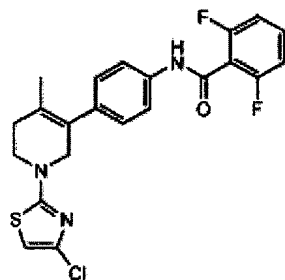
3-氟-2-甲基-N-(5-(4-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺 鹽酸鹽

53



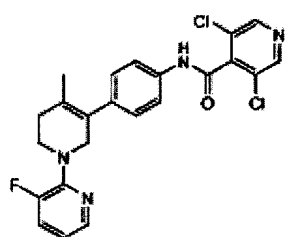
5-氟-2-甲基-N-(5-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

54



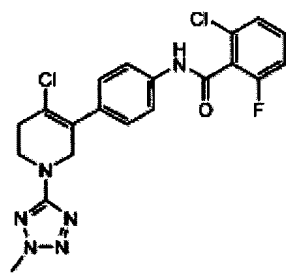
N-(4-(1-(4-氯噻唑-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲酰胺

55



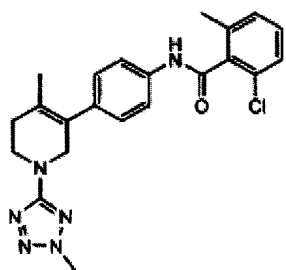
3,5-二氯-N-(4-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)異菸鹼酰胺

56



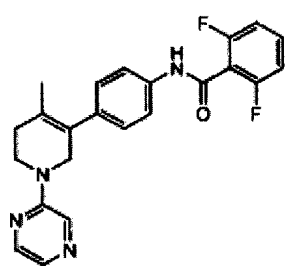
2-氯-N-(4-(4-氯-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-6-氟苯甲酰胺

57



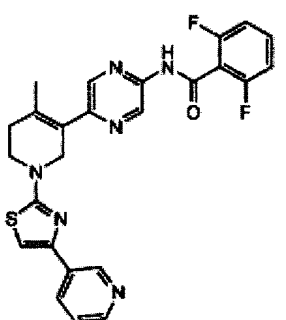
2-氯-6-甲基-N-(4-(4-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)苯甲酰胺

58



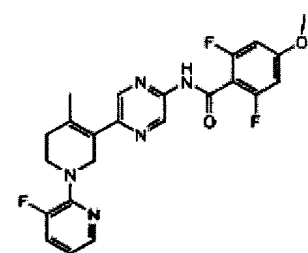
2,6-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)苯甲酰胺

59



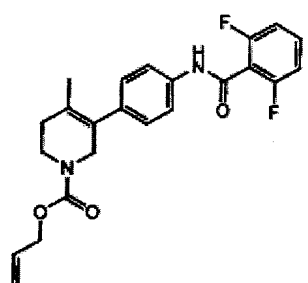
2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(4-(吡啶-3-基)噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

60



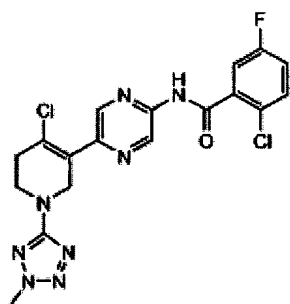
2,6-二氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-4-甲氧基苯甲酰胺

61



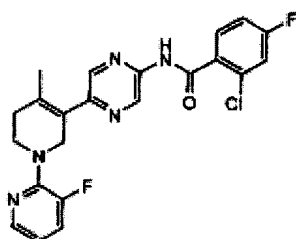
3-(4-(2,6-二氟苯甲酰胺基)苯基)-4-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸烯丙酯

62



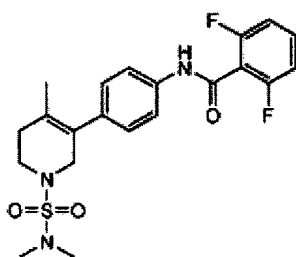
2-氯-N-(5-(4-氯-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-5-氟苯甲醯胺

63



2-氯-4-氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

64



N-(4-(1-(N,N-二甲基胺磺醯基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺

作用機制

T-淋巴球回應抗原之活化作用係取決於鈣離子振盪。T-淋巴球中之鈣離子振盪係經由 T-細胞抗原受體之刺激而觸發，並涉及經過貯存操作之 Ca^{2+} 釋放活化 Ca^{2+} (CRAC) 通道的鈣離子內流。雖然已存在該通道之詳細電生理分布形態，但從未鑑別出 CRAC 離子通道的分子結構，直到最近才鑑別出孔形成單位，命名為 Orai1/CRACM1 (Vig, Science (2006), 312:1220-3, Feske, Nature (2006), 441:179-85)。因此，CRAC 離子通道之抑制可藉由測量 I_{CRAC} 電流之抑制來測量。T-細胞中之鈣離子振盪已被指出在幾種對於 T-細胞活化極為重要之轉錄因子(例如 NFAT、Oct/Oap 和 NF κ B)中之活化作用有牽連(Lewis, Biochemical Society

Transactions (2003), 31:925-929, 其全部教示係以引用方式納入本文中)。不欲受任何理論拘束，咸信因為本發明化合物抑制 CRAC 離子通道的活性，故它們抑制免疫細胞活化。

治療與預防之方法

將有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物及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、晶籠化合物及前藥之醫藥組成物投予需要免疫抑制或需要治療或預防發炎性症狀、免疫疾患或過敏疾患的患者。這類患者可在未經或可能經歷對於習知療法有部分或沒有回應情況下接受治療。

在個體中之特定發炎性症狀、免疫疾患或過敏疾患的反應性可直接測量（例如在投予本發明化合物之後測量發炎性細胞介素（諸如 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF α 、IFN- γ 及諸如此類）之血液含量）或可根據疾病病原學和進展的瞭解來推論。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物及前藥，在用於人類之前，可在活體外或活體內就所要的治療或預防活性做檢定。舉例而言，已知的發炎性症狀、免疫疾患或過敏疾患的動物模型可用以例證本發明化合物的安全性和功效。

醫藥組成物與劑型

本發明之醫藥組成物和劑型包含一或多種活性成分，

其係呈相對量且以使得所給醫藥組成物或劑型可用於免疫抑制或用以治療或預防發炎性症狀、免疫疾患及過敏疾患的方式調配。較佳的醫藥組成物和劑型包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之前藥、鹽、溶劑合物或晶籠化合物，視需要與一或多種額外活性劑組合。

本發明之單一單位劑型適合於口服、經黏膜（例如經鼻、舌下、經陰道、頰內或經直腸）、非經腸（例如皮下、靜脈內、快速注射、肌肉內或動脈內）或經皮投予患者。劑型之實例包括但不限於：錠劑；囊片；膠囊，諸如軟質彈性明膠膠囊；扁囊劑；口含錠；含片；分散液；栓劑；軟膏；敷劑（泥罨劑）；糊狀物；散劑；敷料；乳膏；藥膏；溶液；貼片；氣溶膠（例如經鼻噴霧劑或吸入劑）；凝膠；適合口服或經黏膜投予患者之液體劑型，包括懸浮液（例如水性或非水性懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液）、溶液及酏劑；適合非經腸投予患者之液體劑型；以及可被復原以提供適合非經腸投予患者之液體劑型之無菌固體（例如結晶或非晶形固體）。

本發明劑型的組成、形狀及類型通常將視其用途而改變。舉例而言，適合經黏膜投藥之劑型可含有比用以治療相同適應症之口服劑型較少量之活性成分。本發明之此態樣將為熟習此項技術者容易瞭解。例如參見雷明頓氏醫藥科學（Remington's Pharmaceutical Sciences）(1990)第 18 版，Mack Publishing, Easton PA。

典型醫藥組成物及劑型包含一或多種賦形劑。適合之

賦形劑為熟習藥劑學技術者所熟知，且本文中提供適合賦形劑之非限制性實例。某特定賦形劑是否適合摻入醫藥組成物或劑型中，係視在此項技術中所熟知之各種不同因素而定，包括但不限於劑型將被投予患者之方式。舉例而言，諸如錠劑之口服劑型可含有並不適合用於非經腸劑型之賦形劑。

某特定賦形劑之適合性亦可視劑型中之特定活性成分而定。舉例而言，一些活性成分之分解可由一些賦形劑如乳糖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-去甲基萬拉法新（N-desmethylvenlafaxine）及 N,N-二去甲基萬拉法新）特別容易發生這種加速分解。因此，本發明涵蓋含有少量（若有的話）乳糖之醫藥組成物及劑型。當用於本文，術語“無乳糖”意謂所存在之乳糖量（若有的話）不足以實質地增加活性成分之降解速率。本發明之無乳糖組成物可包含在此項技術中所熟知且列於例如美國藥典(USP) SP (XXI)/NF (XVI)中之賦形劑。一般而言，無乳糖組成物包含醫藥上相容且醫藥上可接受量的活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。較佳之無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預糊化澱粉及硬脂酸鎂。

本發明進一步涵蓋包含活性成分之無水醫藥組成物及劑型，因為水可促進某些化合物之降解。舉例而言，水的添加（例如 5%）在醫藥技術中普遍公認為模擬長期儲存以測定諸如保存期限或調配物經時穩定性等特徵的方法。例如參見 Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles

& Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80。事實上，水和熱均加速某些化合物之分解。因此，水對調配物之影響可具有極高重要性，因為在調配物之製造、處理、包裝、儲存、運輸及使用期間常常會遭遇到水分及/或濕氣。

本發明之無水醫藥組成物及劑型可使用無水或含低水分之成分及低水分或低濕度條件來製備。若在製造、包裝及/或儲存期間預期會實質上接觸到水分及/或濕氣，則包含乳糖及至少一種包含一級胺或二級胺之活性成分的醫藥組成物及劑型較佳為無水的。

任何無水醫藥組成物應以使得其無水性質被維持的方式製備及儲存。因此，無水組成物較佳係使用已知可防止受潮之材料包裝，以使得其可被包含於適合的調配套組中。適當包裝之實例包括但不限於密閉式密封箔、塑料、單位劑量容器（例如小瓶）、泡罩包裝及條帶包裝。

本發明進一步涵蓋包含一或多種降低活性成分分解速率之化合物的醫藥組成物及劑型。在本文中被稱為“穩定劑”之這類化合物包括但不限於諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH緩衝劑或鹽緩衝劑。

如同賦形劑的量和種類，劑型中活性成分的和具體種類亦可能依據一些因素而有所不同：諸如但不限於：擬藉以將其投予患者之途徑。然而，本發明之典型劑型係以約 1 毫克至約 1000 毫克的量、較佳以約 50 毫克至約 500 毫克的量且最佳以約 75 毫克至約 350 毫克的量包含本發明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。本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的典型總每日劑量範圍可從每天約 1 毫克至約 5000 毫克，較佳以每天約 50 毫克至約 1500 毫克的量，更佳為每天約 75 毫克至約 1000 毫克。就既有患者決定適當劑量與劑型係在此技術之技藝範圍內。

口服劑型

適合口服投藥之本發明醫藥組成物可以離散劑型，諸如但不限於錠劑（例如嚼片）、囊片、膠囊及液體（例如調味糖漿）提供。這類劑型含有預定量之活性成分且可由熟習此項技術者所熟知之藥學方法製備。一般參見雷明頓氏醫藥科學(1990)第 18 版，Mack Publishing, Easton PA。

本發明之典型口服劑型係藉由根據習知醫藥混合技術將一或多種活性成分與至少一種賦形劑組合成混合物來製備。賦形劑可視投藥所需之製劑形式而採用廣泛不同的形式。舉例而言，適合用於口服液體或氣溶膠劑型之賦形劑包括但不限於：水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑及著色劑。適合用於固體口服劑型（例如散劑、錠劑、膠囊及囊片）之賦形劑實例包括但不限於澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

由於投藥的容易性，故錠劑和膠囊代表最有利之口服單位劑型，在該情況下係使用固體賦形劑。若需要，可藉由標準含水或非水技術塗覆錠劑。這類劑型可藉由任何藥學方法製備。一般而言，醫藥組成物及劑型係藉由將活性

成分與液體載劑、細碎固體載劑或二者均勻且緊密地摻混，然後，若必要時，再將產物塑形成所需外觀來製備。

舉例而言，錠劑可藉由壓縮或模製來製備。壓縮錠劑可藉由將視情況與賦形劑混合之呈自由流動形式如散劑或粒劑之活性成分於適合的機器中壓縮而製得。模製錠劑可藉由將經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物於適合的機器中模製而製得。

可用於本發明口服劑型之賦形劑的實例包括但不限於：黏合劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。適合用於醫藥組成物及劑型之黏合劑包括但不限於：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉，明膠、天然及合成膠，諸如阿拉伯膠，海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽，粉狀黃芪膠、瓜爾膠、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）、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素（例如 2208 號、2906 號、2910 號）、微晶纖維素及其混合物。

微晶纖維素之適當形式包括但不限於以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（可得自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA）販售之物質及其混合物。一種特定黏合劑為以 AVICEL RC-581 販售之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適合的無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103J 及 Starch 1500 LM。

適合用於本文中所揭示之醫藥組成物及劑型之填充劑的實例包括但不限於：滑石、碳酸鈣（例如顆粒或粉末）、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑（dextrates）、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預糊化澱粉及其混合物。本發明醫藥組成物中之黏合劑或填充劑通常係以醫藥組成物或劑型之約 50 至約 99 重量％存在。

崩解劑係用在本發明之組成物中來提供當暴露於含水環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可能在儲存時崩解，而含有過少崩解劑之錠劑可能不以所需速率或在所需條件下崩解。因此，應使用既不會過多亦不會過少而不利地改變活性成分釋放之足量崩解劑來形成本發明之固體口服劑型。所用崩解劑之量係根據調配物類型而變化，且容易為一般技術者辨別。典型醫藥組成物包含約 0.5 至約 15 重量％之崩解劑，較佳約 1 至約 5 重量％之崩解劑。

可用於本發明醫藥組成物及劑型中之崩解劑包括但不限於：瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯酮、泊拉可林鉀（polacrillin potassium）、羥基乙酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預糊化澱粉、其他澱粉、黏土、其他褐藻膠、其他纖維素、樹膠及其混合物。

可用於本發明醫藥組成物及劑型中之潤滑劑包括但不限於：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油（例如花生油、棉籽油、

葵花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。舉例而言,其他潤滑劑包括 syloid 矽膠 (AEROSIL 200, 由 Baltimore, MD 之 W.R. Grace Co.製造)、合成矽石之凝結氣溶膠 (由 Piano, TX 之 Degussa Co.銷售)、CAB-O-SIL(由 Boston, MA 之 Cabot Co.銷售之熱解二氧化矽產品)及其混合物。若使用,潤滑劑通常係以小於其所摻入之醫藥組成物或劑型之約 1 重量%的量使用。

受控釋放劑型

本發明之活性成分可由此技術領域中具有通常知識者所熟知之受控釋放手段或傳遞裝置投予。實例包括但不限於在下列美國專利案中所述者:第 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 以及 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 號,其各以引用的方式納入本文中。這類劑型可用以提供一或多種活性成分之緩慢或受控釋放,舉例而言,使用羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可透膜、滲透系統、多層塗層、微粒、脂質體、微球體或其組合,以提供呈不同比例之所需釋放分布形態。一般技術者已知之適當受控釋放調配物,包括本文中所敘述者,可容易地被選擇以供配合本發明之活性成分使用。本發明因此涵蓋適合口服投藥之單一單位劑型,諸如但不限於適於受控釋放之錠劑、膠囊、膠囊錠及囊片。

所有受控釋放型醫藥產品均具有改良藥物療法優於由其非受控對應物所達成者的共同目標。理想而言，經最適當設計之受控釋放型製劑於醫學治療中之用途，其特徵在於在最少時間內使用最少藥物治癒或控制症狀。受控釋放調配物之優點包括藥物的延長活性、降低的劑量頻率及增加的患者順應性。除此之外，受控釋放調配物可用以影響作用起始的時間或其他特徵，諸如藥物的血液含量，而因此可影響副（例如反面）作用的發生。

大多數受控釋放調配物係經設計成最初釋放一定量藥物（活性成分）立即產生所需之治療效果，再逐漸且連續地釋放其餘量之藥物，以長期保持此治療或預防效果之水平。為在體內保持此恆定之藥物含量，藥物必須以替換從身體代謝及排泄之藥物量的速率自劑型釋放出來。活性成分之受控釋放可由多種條件激發，包括但不限於 pH 值、溫度、酵素、水或其他生理條件或化合物。

本發明之一特定延長釋放型調配物包含治療上或預防上有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、晶籠化合物或前藥，其係包含在進一步包含微晶纖維素且視需要包含經乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素之混合物塗覆之羥丙基甲基纖維素的球體中。這類延長釋放型調配物可根據美國專利案第 6,274,171 號來製備，其全部內容以引用方式納入本文中。

本發明之一特定受控釋放調配物包含約 6 重量%至約 40 重量%之本發明化合物、約 50 重量%至約 94 重量%之

微晶纖維素 NF 及視需要約 0.25% 重量 % 至約 1 重量 % 之羥丙基甲基纖維素 USP，其中球體係經包含乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素之薄膜塗層組成物塗覆。

非經腸劑型

非經腸劑型可經由各種不同的途徑投予患者，包括但不限於皮下、靜脈內（包括快速注射）、肌肉內及動脈內。因為非經腸劑型之投藥通常繞過患者對污染物之天然防禦，所以非經腸劑型在投予患者之前較佳為無菌或能被滅菌。非經腸劑型之實例包括但不限於立即可注射之溶液、隨即可溶解或懸浮於醫藥上可接受之媒劑中供注射用之無水產品、立即可注射之懸浮液，以及乳液。

可用以提供本發明非經腸劑型之適當媒劑為熟習此項技術者所熟知者。實例包括但不限於：注射用水 USP；水性媒劑，諸如但不限於氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖與氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水混溶性媒劑，諸如但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如但不限於玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

亦可將增加本文中所揭示活性成分之一或多者溶解度的化合物摻入本發明之非經腸劑型中。

經皮、局部及經黏膜劑型

本發明之經皮、局部及經黏膜劑型包括但不限於眼用

溶液、噴霧劑、氣溶膠、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液或其他熟習此項技術者已知之形式。參見例如：雷明頓氏醫藥科學(1980 & 1990)第 16 與 18 版, Mack Publishing, Easton PA 及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985)第 4 版, Lea & Febiger, Philadelphia。適合治療口腔內黏膜組織的劑型可調配成漱口藥或口凝膠。此外，經皮劑型包括“儲集型”或“基質型”貼片，其可敷用於皮膚上且配戴一段特定時間以允許所需量之活性成分滲入。

可用以提供由本發明所涵蓋之經皮、局部及經黏膜劑型的適當賦形劑（例如載劑和稀釋劑）及其他物質為熟習醫藥技術者所熟知者，且取決於既定醫藥組成物或劑型將施用之特定組織。以此事實為前提，典型賦形劑包括但不限於：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、礦物油及其混合物以形成洗劑、酞劑、乳膏、乳液、凝膠或軟膏，其為無毒且醫藥學上可接受者。若需要，亦可將濕化劑或保濕劑添加至醫藥組成物及劑型中。這類其他成分之實例為此項技術中眾所周知者。參見例如：雷明頓氏醫藥科學(1980 & 1990)第 16 與 18 版, Mack Publishing, Easton PA。

視欲治療之特定組織而定，可在使用本發明之活性成分治療之前、同時或之後使用其他組分。舉例而言，可使用滲透增強劑幫助將活性成分傳遞至組織中。適合的滲透增強劑包括但不限於：丙酮；各種不同的醇，諸如乙醇、

油醇及四氫呋喃醇；烷基亞碲，諸如二甲亞碲；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮，諸如聚乙烯吡咯啉酮；Kollidon 級（帕維酮（Povidone）、聚維酮（Polyvidone））；尿素；及各種不同的水溶性或不溶性糖酯，諸如 Tween 80（聚山梨醇酯 80）及 Span 60（去水山梨醇單硬脂酸酯）。

亦可調節醫藥組成物或劑型之 pH 值或醫藥組成物或劑型所要施用組織之 pH 值，以改良一或多種活性成分的傳遞。類似地，可調節溶劑載劑之極性、其離子強度或滲壓性以改良傳遞。亦可將諸如硬脂酸鹽之化合物添加至醫藥組成物或劑型中，以有利地改變一或多種活性成分之親水性或親油性以便改良傳遞。在此方面，硬脂酸鹽可充當調配物之脂質媒劑、充當乳化劑或界面活性劑及充當傳遞增強劑或滲透增強劑。可使用活性成分之不同鹽、水合物或溶劑合物來進一步調節所得組成物之特性。

組合療法

用於有需要患者中免疫抑制或治療或預防發炎性症狀及免疫疾患的方法可進一步包括對被投藥患者投予本發明之化合物、有效量的一或多種其他活性劑。這類活性劑可包括傳統上用於免疫抑制或用於發炎性症狀或免疫疾患。這些其他活性劑亦可為在與本發明化合物組合投予時提供其他益處者。舉例而言，其他治療劑可包括但不限於：類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、止痛劑、免疫抑制

劑及其適當混合物。在這種組合療法治療中，本發明化合物和其他藥劑係以習知方法投予個體（例如人類，男性或女性）。該藥劑可以單一劑型或以分開劑型投予。有效量的其他治療劑和劑型為熟諳此技術者所熟知。決定其他治療劑之最佳有效量範圍係充分在技藝人士的範圍內。

在本發明之其中有將其他治療劑投予個體之具體實例中，本發明化合物之有效量係小於其在未投予該其他治療劑時的有效量。在另一個具體實例中，該習知劑之有效量係小於其在未投予本發明化合物時的有效量。以此方式，伴隨高劑量任一藥劑之不想要的副作用可被減到最小。其他潛在的優點（包括但不限於改良的給劑方案及/或降低的藥物成本）將對熟諳此技術者顯而易見。

在一個關於自體免疫及發炎性症狀之具體實例中，其他治療劑可為類固醇或非類固醇消炎劑。尤其適用之非類固醇消炎劑包括但不限於：阿司匹林（aspirin）、布洛芬（ibuprofen）、雙氯芬酸（diclofenac）、萘普生（naproxen）、苯噁洛芬（benoxaprofen）、氟比洛芬（flurbiprofen）、非諾洛芬（fenoprofen）、氟布芬（flubufen）、酮基布洛芬（ketoprofen）、吲哚洛芬（indoprofen）、匹羅普芬（piroprofen）、卡洛芬（carprofen）、噁丙吡（oxaprozin）、普拉洛芬（pramoprofen）、姆羅洛芬（muroprofen）、曲噁洛芬（trioxaprofen）、舒洛芬（suprofen）、胺基洛芬（aminoprofen）、噻洛芬酸（tiaprofenic acid）、氟洛芬（fluprofen）、布氯酸（bucloxic acid）、吲哚美辛

(indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、托美丁 (tolmetin)、佐美酸 (zomepirac)、硫平酸 (tiopinac)、齊多美辛 (zidometacin)、阿西美辛 (acemetacin)、芬替酸 (fentiazac)、環氯節酸 (clidanac)、奧可皮那 (oxpinac)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、氟芬那酸 (flufenamic acid)、尼氟酸 (niflumic acid)、托芬那酸 (tolfenamic acid)、地氟利沙 (diflurisal)、氟苯柳 (flufenisal)、吡羅昔康 (piroxicam)、舒多昔康 (sudoxicam)、伊索昔康 (isoxicam)；水楊酸衍生物，包括阿司匹林、水楊酸鈉、三水楊酸膽鹼鎂、雙水楊酯 (salsalate)、二氟尼柳 (difunisal)、水楊鹽水楊酸、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine) 及奧沙拉吡 (olsalazin)；對胺基酚衍生物，包括乙醯胺酚 (acetaminophen) 及非那西丁 (phenacetin)；吲哚及節乙酸，包括吲哚美辛、舒林酸及依託度酸 (etodolac)；雜芳基乙酸，包括托美丁、雙氯芬酸及酮咯酸 (ketorolac)；鄰胺基苯甲酸 (芬那酸鹽)，包括甲芬那酸及甲氯芬那酸；烯醇酸 (enolic acid)，包括昔康類 (oxicams) (吡羅昔康、替諾昔康 (tenoxicam)) 及吡唑啉二酮 (苯基丁氮酮 (phenylbutazone)、氧苯他腓 (oxyphenthartazone))；及烷酮類，包括萘丁美酮 (nabumetone) 及其醫藥上可接受之鹽及其混合物。關於 NSAID 之更詳細描述請參見 Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman &

Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff 與 Raymond W. Ruddon 編著, 第 9 版 1996) 及 Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro 編著, 第 19 版 1995), 其係以全文引用的方式納入本文中。

尤其關於過敏性病徵者, 其他治療劑可為抗組胺劑。適用之抗組胺劑包括但不限於: 氯雷他定 (loratadine)、西替利嗪 (cetirizine)、非索非那定 (fexofenadine)、地氯雷他定 (desloratadine)、苯海拉明 (diphenhydramine)、氯芬尼拉明 (chlorpheniramine)、氯環嗪 (chlorcyclizine)、吡拉明 (pyrilamine)、異丙嗪 (promethazine)、特非那定 (terfenadine)、多塞平 (doxepin)、卡比沙明 (carbinoxamine)、克立馬丁 (clemastine)、曲吡那明 (tripelennamine)、溴苯那敏 (brompheniramine)、羥嗪 (羥基 zine)、賽克利嗪 (cyclizine)、美克利嗪 (meclizine)、賽庚啉 (cyproheptadine)、苯茛胺 (phenindamine)、阿伐斯汀 (acrivastine)、氮卓斯汀 (azelastine)、左卡巴斯汀 (levocabastine) 及其混合物。關於抗組胺劑之更詳細描述請參見 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651-57, 第 10 版)。

免疫抑制劑包括糖皮質激素、皮質類固醇 (諸如強的松或琥鈉甲強龍 (Solumedrol))、T 細胞阻斷劑 (諸如環孢素 A 及 FK506)、嘌呤類似物 (諸如硫唑嘌呤 (azathioprine))

(伊姆蘭 (Imuran))、嘧啶類似物 (諸如阿糖胞苷)、烷化劑 (諸如氮芥、苯基丙氨酸氮芥、白消安及環磷醯胺)、葉酸拮抗劑 (諸如胺基蝶呤及甲胺蝶呤)、抗生素 (諸如納巴黴素 (rapamycin)、放線菌素 D、絲裂黴素 C、嘌呤黴素及氯黴素)、人類 IgG、抗淋巴細胞球蛋白 (ALG) 及抗體 (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 (美羅華 (Rituxan))、抗 IL-12 及抗免疫毒素之抗體)。

前述及其他適用的組合療法將為熟諳此技術者所知悉及瞭解。這類組合療法的可能優點包括：不同的功效分布形態，使用較少的個別活性成分各者以使毒性副作用減到最小的能力，功效方面的協成改良，改良的投藥或使用的簡易性，及/或減少化合物製劑或調配物的整體花費。

其他具體實例

本發明之化合物可用作研究工具 (例如，作為評估其他潛在 CRAC 抑制劑或 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF α 及/或 IFN- γ 抑制劑的陽性對照組)。本發明之化合物及組成物之這些及其他用途及具體實例對於一般技術者將顯而易見。

本發明係藉由參考以下詳細敘述本發明化合物製備之實施例做進一步界定。對於熟習此項技術者將顯而易見的是，可對材料與方法二者實施許多修改而不悖離本發明之目的及利益。以下實施例係闡述以幫助理解本發明而不應

解讀為本文所敘述且主張之發明的特定限制。本發明之這類變化，包括應在熟習此項技術者能力範圍內之目前已知或以後開發出之所有均等物之替代，以及在調配物方面之改變或實驗設計方面之微小改變，均視為落於本文中所納入之本發明範疇內。

實施例

實驗原理闡述

不欲受理論所拘束，咸信本發明化合物抑制 CRAC 離子通道，而藉此抑制 IL-2 及其他涉及發炎性和免疫反應之關鍵細胞介素的製造。下文的實施例例證這些性質。

材料及一般方法

以下所用試劑和溶劑可從商業來源獲得，諸如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)。 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 譜係在 Varian 300MHz NMR 譜儀上記錄。顯著峰係以下順序列表： $\delta(\text{ppm})$ ：化學位移，多重性（s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br s，寬單峰），偶合常數（以 Hertz (Hz)計），以及質子數。

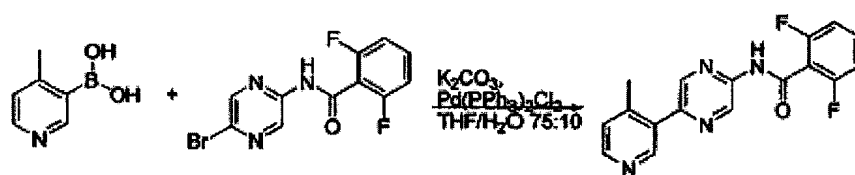
人工膜片箝制（patch clamp）實驗係在緊緊密封的全細胞組態（whole-cell configuration）中在室溫下（21-25°C）進行。膜片吸管係從硼矽玻璃毛細管製作且在填充標準細胞內溶液後具有在 2-4 M Ω 之間的電阻。高解析電流記錄係用以電腦為主之膜片箝制放大器系統（EPC-10, HEKA,

Lambrecht, Germany) 獲取。所有電壓係以麩胺酸根作為細胞內陰離子就內外溶液之間 10 mV 的液界電壓做校正。電流係於 2.9 kHz 過濾並以 10 μ s 間隔予以數字化。測定電容電流和串聯電阻並在各個電壓斜變(ramp)之前使用 EPC-10 之自動電容補償予以校正。

自動化膜片箝制實驗係以 QPatch 16 (Sophion Bioscience, Ballerup, Denmark) 在室溫下 (21-25°C) 進行。緊接在建立 giga-seal 全細胞組態之後，將細胞膜電位箝制在 0 mV。然後以 0.33 Hz 的速率刺激跨 -100 至 +100 mV 電壓範圍之 50 ms 持續時間之電壓斜變。電流係於 2.9 kHz 過濾並以 200 μ s 間隔予以數字化。測定電容電流和串聯電阻並在各個電壓斜變 (ramp) 之前使用自動電容補償予以校正。

實施例 1：本發明代表性範例化合物的合成

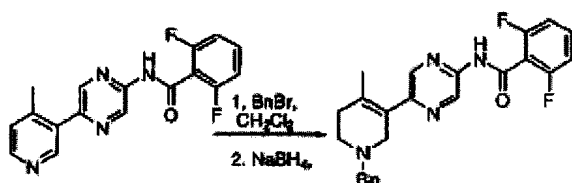
吡啶基硼酸之一般鈴木 (Suzuki) 偶合：



將 N-(5-溴吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺 (20 克, 63.7 毫莫耳)、4-甲基吡啶-3-基硼酸 (8.27 克, 60.6 毫莫耳) 與鈀 (3.19g, 4.5 毫莫耳) 之溶液溶解於 368 毫升 THF 中，並加溫至約 50°C。將有碳酸鉀溶解其中之 73 毫升 DI 水加到該反應混合物中，並將反應在油浴中加熱至回流。將反應回流 6 小時，溶液轉成深紅棕色。將反應冷卻，並將 THF

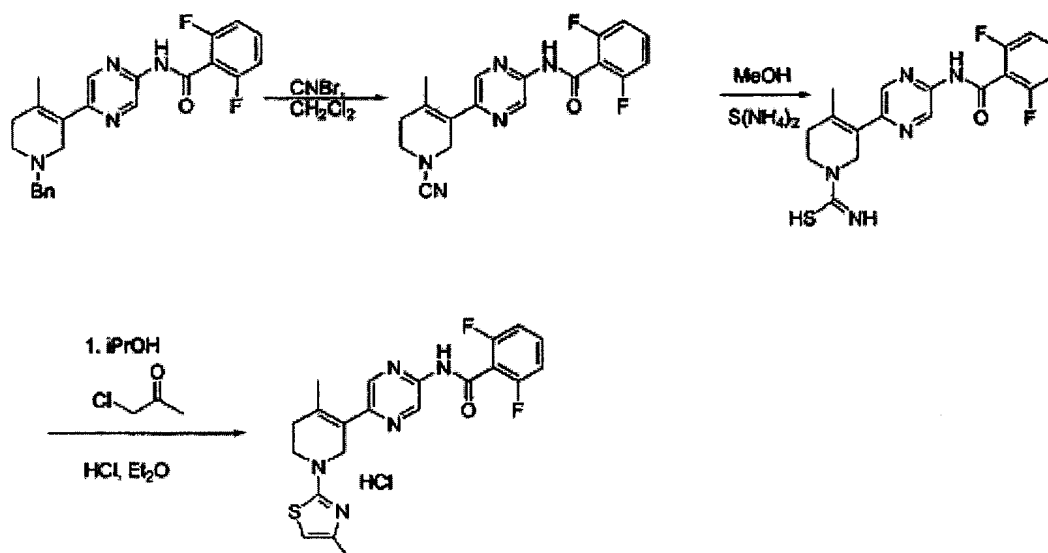
蒸發除去。添加乙酸乙酯和水，並劇烈攪拌。將 16.16 克 (82%) 產物從溶液洗出並過濾。產物可溶解於二氯甲烷甲醇混合物中。帶著些微不純物繼續下一步驟。

四氫吡啶合成之一般程序：



將 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺 (16.1 克，49.38 毫莫耳) 溶解於二氯甲烷 (0.15M) 與苄基溴 (11.75 毫升，98.8 毫莫耳) 中。將反應攪拌過夜。除去 90% 的溶劑，然後添加乙酸乙酯，同時劇烈攪拌。將固體過濾並以乙酸乙酯洗滌數次，以除去苄基溴。然後將溴化 1-苄基-3-(5-(2,6-二氟苯甲醯胺基)吡啶-2-基)-4-甲基吡啶溶解於異丙醇/二氯甲烷與硼氫化鈉 (7.5 克，19.7 毫莫耳) 中。將反應攪拌 36 小時。在以水和二氯甲烷處理之後，藉管柱層析純化殘餘物。分離出 4.9 克純的四氫吡啶。

從三級苄基胺合成噻唑：



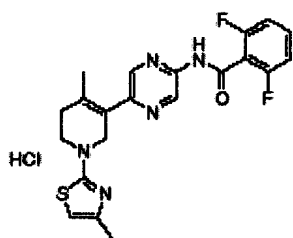
將 N-(5-(1-苄基-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡嘰-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺 (4.9 克) 溶解於二氯甲烷中，並在冰浴中冷卻至 0°C。添加溴化氰 (1.6 克，12 毫莫耳) 並攪拌 20 分鐘，以碳酸氫鈉溶液淬滅，然後藉由以乙酸乙酯/己烷洗提之管柱層析純化。分離出 3.3 克 (80% 產率) 的純氰胺。

將 N-(5-(1-氰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡嘰-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺在甲醇 (50 毫升) 中攪拌，並添加硫化銨 (5.06 克，37.2 毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌 24 小時。將反應溶液濃縮至 50% 左右，然後冷卻及過濾。分離出 3.6 克 (100% 產率) 硫脲。將硫脲 (600 毫克，1.54 毫莫耳) 加到微波小瓶中，接著添加 10 毫升異丙醇。添加氯丙酮 (600 毫克，6.48 毫莫耳)，然後將小瓶頂部覆蓋。然後將其加熱至 80°C 的溫度歷時 30 分鐘，然後冷卻。將反應以碳酸氫鈉溶液淬滅，並以二氯甲烷萃取。在蒸發溶劑之後，將殘餘物裝載於矽凝膠管柱上並以乙酸乙酯/己烷洗提。然後將溶劑蒸發，並添加異丙醇 10 毫升。在此淤漿中添加溶於乙醚中之 HCl。使固體在攪拌同時成為溶液，然後

在攪拌同時慢慢地從溶液結晶出來。將固體過濾及在高真空中乾燥。分離出 510 毫克純產物。72%產率。

實施例 1

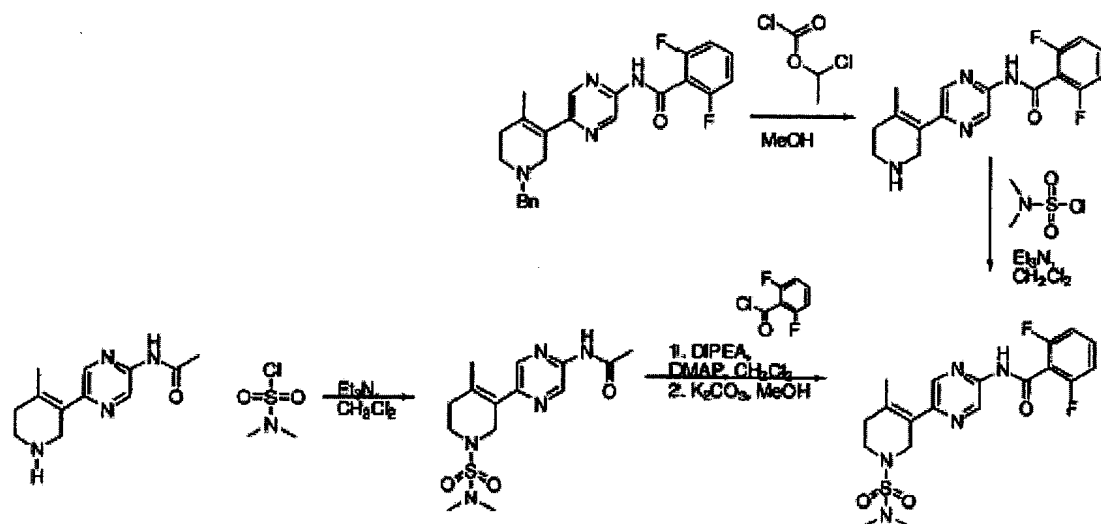
2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(4-甲基噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽



^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) 11.75 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.26 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.80-3.82 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (s, 2H)ppm . ESMS 計算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{OS}$) 463.1 ; 實測值 : 428.2 (M-Cl)。

實施例 2

N-(5-(1-(N,N-二甲基胺磺醯基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺



程序：

N-(5-(1-苄基-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺係如先前在四氫吡啶合成之一般程序中所述者製得。在室溫下，在此苄基胺（1.25 克，2.97 毫莫耳）於二氯甲烷中之溶液中加入氯甲酸 1-氯乙酯（1.2 毫升）。將反應攪拌 2 小時，接著添加甲醇（10 毫升）。將反應旋轉蒸發直到除去大部分的二氯甲烷，然後再添加甲醇，並回流 1 小時。然後將甲醇蒸發，並添加乙酸乙酯及劇烈攪拌。將混合物過濾留下純產物（718 毫克，73%），為白色固體。

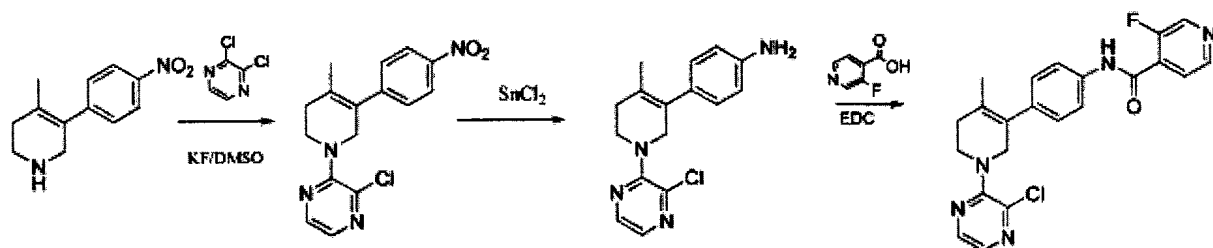
將 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺（100 毫克，0.305 毫莫耳）與二甲基胺磺醯氯（65.5 微升，0.609 毫莫耳）和三乙胺（694 微升，1.5 毫莫耳）在室溫下一起攪拌 3 小時。將反應以飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，然後將二氯甲烷層分離並裝載於驟沸管柱上。將其藉二氯甲烷/乙酸乙酯洗提液純化。分離出 60 毫克（45% 產率）純 N-(5-(1-(N,N-二甲基胺磺醯基)-4-甲基

-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺。

(^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 9.66(s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.05 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.08 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.35-2.38 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 3.97 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.49-2.50 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), ppm ESMS 計算值($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$) 432.2; 實測值: 433.2 (M+H) ESMS 計算值($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$) 437.1; 實測值: 438.2 (M+H)。

實施例 3

N-(4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-3-氟異菸鹼醯胺



在 4-甲基-5-(4-硝基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶 (218 毫克)、DMSO (4 毫升) 溶液中添加 60 毫克 KF 和 148 毫克 2,3-二氯吡啶，然後將混合物攪拌並於 120°C 加熱 1 小時。將反應以水淬滅。將產物以 EtOAc 萃取，並將有機層以水洗滌。在除去溶劑之後，使殘餘物接受矽凝膠管柱層析 (己烷/EtOAc)，以得到 250 毫克 2-氯-3-(4-甲基-3-(4-硝基苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)吡啶。

將 330 毫克 2-氯-3-(4-甲基-3-(4-硝基苯基)-5,6-二氫吡

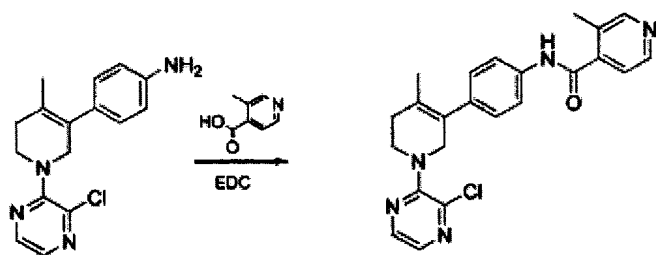
啉-1(2H)-基)吡啶溶解於 20 毫升 EtOH/DCM (1:1) 中；在該溶液中添加 300 毫克 SnCl_2 ；以及使混合物於 120°C 回流 2 小時。將反應溶液經矽凝膠漏斗過濾。將粗產物藉矽凝膠管柱層析純化，以得到 280 毫克 4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯胺。

將 150 毫克 4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯胺、71 毫克 3-氟異菸鹼酸及 110 毫克 EDC 溶解於 DMF 中，並於室溫下攪拌 1 小時。將反應用水淬滅並以 EtOAc 萃取，然後將有機層以水洗滌。在除去溶劑之後，使殘餘物接受矽凝膠管柱層析（己烷/EtOAc）以得到 195 毫克 N-(4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-3-氟異菸鹼醯胺。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dd, $J=3.6, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 4.10 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 2H), 3.72 (t, $J=4.2$, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.69 (s, 3H)ppm. ESMS 計算值 ($\text{C}_{22}\text{HClFNO}$) 423.13；實測值：423.2 (M+H)。

實施例 4

N-(4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-3-甲基異菸鹼醯胺

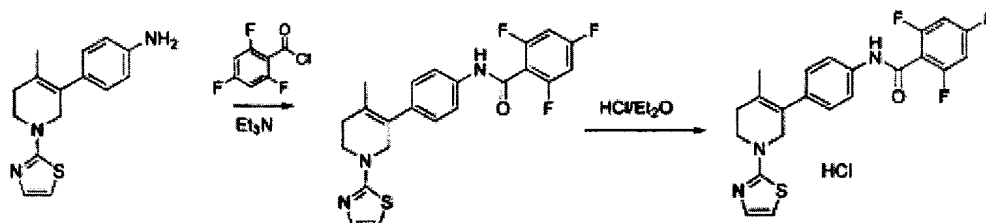


程序：

偶合程序係與 N-(4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-3-氟異菸鹼醯胺合成中所使用者相同。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57-8.59 (m, 2H), 8.08 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.37 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.26 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.72 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.69 (s, 3H)pp. ESMS 計算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$) 419.2；實測值：420.1 (M + H)。

實施例 5

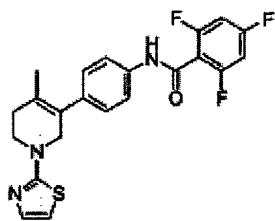


程序：

將 4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯胺 (510 毫克, 1.88 毫莫耳) 連同三乙胺 (786 微升, 5.64 毫莫耳) 溶解於二氯甲烷 (5 毫升) 中。在室溫下慢慢添加 2,4,6-三氟苯甲醯氯 (475.3 毫克)，保持反應接近室溫。

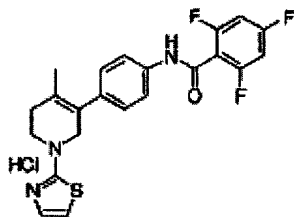
將反應以碳酸氫鈉溶液淬滅並以二氯甲烷稀釋。將其藉使用二氯甲烷-甲醇之管柱層析純化。將固體在丙酮中研製以得到純 2,4,6-三氟-N-(4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺。將此固體加到乙醇中並劇烈攪拌，同時以乙醚溶液添加過量氯化氫。溶劑轉變成淡黃色澄清溶液，然後以白色固體從溶液析出(600 毫克，74.4% 產率)。

2,4,6-三氟-N-(4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺：



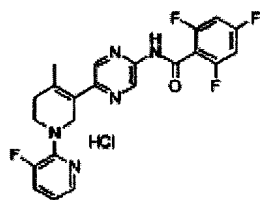
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.21 (d, $J = 3.6$, 1H), 6.78 (t, $J = 8.2$, 2H), 6.55 (d, $J = 3.6$, 0H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 3.74 (t, $J = 5.8$, 1H), 2.36 (t, $J = 5.5$, 2H), 1.67 (s, 3H). ppm
ESMS 計算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$) 429.1; 實測值: 430.1 ($\text{M} + \text{H}$).

2,4,6-三氟-N-(4-(4-甲基-1-(噻唑-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺鹽酸鹽：



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5, 2H), 7.42 (d, J = 2.9, 1H), 7.40 (dd, J = 7.4, 8.3, 2H), 7.31 (d, J = 8.4, 2H), 7.06 (d, J = 4.1, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.7, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.69 (s, 3H) ppm ESMS 計算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{OS}$) 465.09 ; 實測值 : 430.1 ($\text{M} - \text{Cl}$) 。

2,4,6-三氟-N-(5-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺 鹽酸鹽 :



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 0H), 9.41 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1, 1H), 7.82 – 7.61 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.7, 2H), 7.02 – 6.90 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.85 (s, 3H) ppm. ESMS 計算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$) 479.1 ; 實測值 : 444.2 ($\text{M} - \text{Cl}$) 。

其他列示於表 1 之化合物係以類似方式合成。

實施例 2：IL-2 製造的抑制

將 Jurkat 細胞置於一個 96 孔板中 (每孔 0.5 百萬個細胞, 於 1% FBS 培養基中), 然後以不同濃度添加本發明之試驗化合物。在 10 分鐘之後, 將該細胞以 PHA 活化 (最終濃度 2.5 微克/毫升) 並在 5% CO_2 下於 37°C 培育 20 小時。

最終體積為 200 微升。在培育之後，將該細胞離心，將上清液收集並在 -70°C 下貯存，然後就 IL-2 製造做檢定。使用商用 ELISA 套組（IL-2 Eli-pair, Diaclone Research, Besancon, France）偵測 IL-2 之製造，由此獲得劑量反應曲線。IC₅₀ 值係計算為相對於無刺激對照組之在刺激後最大 IL-2 產量之 50% 被抑制的濃度。

其他細胞介素如 IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF α 及 IFN- γ 之抑制可以類似方式利用市售 ELISA 套組就各細胞介素做試驗。

實施例 3：RBL 細胞、JURKAT 細胞、CRACM1/STIM1-CHOK1 及初級 T 細胞中之 I_{CRAC} 電流抑制之人工膜片箝制研究

一般而言，使用全細胞膜片箝制方法檢驗本發明化合物在介導 I_{CRAC} 之通道上的作用。在這類實驗中，基線 I_{CRAC} 測量係在前 70 個電壓斜變或 140 秒內就貼片細胞建立。然後使細胞充滿所要試驗的化合物，並且測量該化合物對 I_{CRAC} 的作用持續至少另 440 至 500 秒。調制 I_{CRAC}（例如抑制）的化合物即為適用於本發明可供調制 CRAC 離子通道活性的化合物。

1) RBL 和 Jurkat 細胞

細胞

使大鼠嗜鹼性白血病細胞（RBL-2H3）在補充有 10% 胎牛血清之 DMEM 培養基中在 95% 空氣/5% CO₂ 氛圍中生

長。在使用前 1-3 天將細胞播種於蓋玻片上。

使 Jurkat T 細胞在補充有 10% 胎牛血清之 RPMI 培養基中在 95% 空氣/5% CO₂ 氛圍中生長。將細胞藉離心收成並就在各實驗之前轉移到記錄室。

記錄條件

個別細胞的膜電流係利用人工膜片箝制技術在全細胞組態中記錄。

細胞內移液管溶液

細胞內移液管溶液含有麩胺酸鉀 100mM；CsCl 20mM；NaCl 8mM；MgCl₂ 3mM；D-肌醇 1,4,5-三磷酸酯 (InsP₃) 0.02mM；CsBAPTA 10mM；HEPES 10mM；以 CsOH 調整在 pH=7.2。在進行實驗之前，將溶液保持在冰上並予遮蔽避免光照。

細胞外溶液

細胞外溶液含有 NaCl 140 mM；KCl 5.4mM；CsCl 10mM；CaCl₂ 10mM；MgCl₂ 1 mM；HEPES 10mM；葡萄糖 5.5mM；以 NaOH 調整在 pH=7.4。

化合物處理

將各化合物從 10 mM 儲備溶液使用 DMSO 連續稀釋。最終 DMSO 濃度始終保持在 0.1%。

實驗程序

I_{CRAC} 電流係利用在 -100 mV 至 +100 mV 之間的 50 msec 電壓斜變測量。電壓斜變在前 70 次掃測係每 2 秒鐘刺激，然後在實驗的其餘部分係每 5 秒刺激。在試驗斜變之間，

膜電位係保持在 0 mV。在典型的實驗中，高峰內向電流將在 50-100 秒內形成。一旦 I_{CRAC} 電流被穩定，使細胞在細胞外溶液中充滿試驗化合物持續至少另外的 500 秒。

數據分析

使用配合 Heka PatchMaster 軟體之離線分析自細胞基線背景電流中分離 I_{CRAC} 膜電流。在典型的記錄中，InsP3 刺激的 I_{CRAC} 電流在全細胞建立後 6 至 12 秒內開始形成。因此，前 1-4 個電壓斜變代表在 I_{CRAC} 不存在下的基線膜電流，且平均值係從所有後續記錄曲線減去。然後就各斜變記錄曲線測量在 -80 mV 的電流值，並對時間作圖。將所得電流對時間的數據輸出到 Microsoft Excel 試算表。在各細胞中之 I_{CRAC} 抑制 % 係藉由將正好在化合物灌注之前的電流量與在細胞已經充滿化合物經 440-500 秒之後的電流量比較來計算。各化合物之 IC_{50} 值和 Hill 係數係藉由將所有的個別數據點對單一位置 Hill 方程式擬合來估計。

2) 過表現 Stim1 及 CracM1、CracM2 或 CracM3 任一者之 Cho-K1 細胞

細胞

使 TRExTM-CHO 細胞被人類 Stim1 (在 pCDNA4/TO/ 在 N-端有 myc 表位標記之 myc-HisTM A 中之重組 DNA) 及 CracM1、CracM2 或 CracM3 (在 N 端有 HA 表位標記之 pCDNA 3.1 中之重組 DNA) 任一者轉染。穩定表現的細胞係藉由使經轉染細胞在抗生素中生長二至三週而選擇。個別細胞無性繁殖系係經由連續稀釋分離。全長人類

Stim1、CracM1、CracM2 和 CracM3 cDNA、TRExTM-CHO 細胞、pCDNA4/TO/myc-HisTM A 及 pCDNA 3.1 係購買自 Invitrogen (Carlsbad, CA)。使所有細胞無性繁殖系在補充有 10% 胎牛血清、青黴素 100U/毫升、鏈黴素 100 微克/毫升、ZeocinTM (200 微克/毫升)、Geneticin (500 微克/毫升) 及殺稻瘟菌素 (10 微克/毫升) 之 Ham's F-12 培養基中在 95% 空氣/5% CO₂ 之氛圍中生長。Stim1 表現係以脫氧土黴素 (doxycycline) (1 微克/毫升) 誘發 16-20 小時。就在各實驗之前將細胞以 0.25% 胰蛋白酶/0.02% EDTA 之溶液從組織培養皿中取出並轉移至記錄室。

細胞內移液管溶液

細胞內移液管溶液含有麩胺酸鈉 90mM；NaCl 8mM；MgCl₂ 3mM；CsCl 20mM；CsBAPTA 20mM；HEPES 10mM；InsP3 0.02mM；以 CsOH 調整在 pH=7.2。在進行實驗之前，將溶液保持在冰上並予遮蔽避免光照。

細胞外溶液

細胞外溶液含有 NaCl 120mM；KCl 5.4mM；CsCl 10mM；CaCl₂ 2mM；MgCl₂ 1 mM；HEPES 10mM；葡萄糖 5.5mM；以 NaOH 調整在 pH=7.4。

膜片箝制記錄及數據分析

實驗程序和數據分析係與以上關於 Rbl-2H3 細胞和 Jurkat 細胞的程序相同。

3) 初級 T 細胞

初級 T 細胞的製備

初級 T 細胞係從人類全血樣品藉由將 100 微升 RosetteSepR 人類 T 細胞富集雞尾酒 (enrichment cocktail) 添加至 2 毫升全血而獲得。將混合物在室溫下培育 20 分鐘，然後以等體積含 2% FBS 之 PBS 稀釋。將混合物平鋪於 RosetteSepR DM-L 稠密培養基 (density medium) 上面，然後在室溫下以 1200 g 離心 20 分鐘。將富集的 T 細胞從血漿/稠密培養基界面回收，然後以含 2% FBS 之 PBS 洗滌二次，並在就 RBL 細胞所述程序之後用於膜片箝制實驗中。

試驗化合物

IL-2 抑制 I_{CRAC} 電流抑制
 Jurkat/PHA/1%FBS CRACM1/STIM1-CHOK1

	IC ₅₀ (nM)	於 500nM 之抑制%
1	中度	高
2	低	高
7	13	--
8	14	--
9	15	--
10	18	--
11	高	高
12	19	--
13	30	--
14	高	中度
15	高	中度
16	30	--
17	中度	
18	32	--
19	36	--
20	52	--
21	55	--
22	10	--
23	14	--
24	14	--
25	17	--

26	18	--
27	19	--
28	19	--
29	20	--
30	21	--
31	21	--
32	21	--
33	22	--
34	22	--
35	23	--
36	24	--
37	24	--
38	26	--
39	27	--
40	27	--
41	28	--
42	28	--
43	31	--
44	31	--
45	33	--
46	35	--
47	35	--
48	36	--
49	36	--
50	37	--
51	37	--
52	40	--
53	40	--
54	40	--
55	41	--
56	41	--
57	41	--
58	44	--
59	44	--
60	46	--
61	46	--
62	49	--
63	49	--
64	49	--

低活性： $IC_{50} > 100$
中度活性： $50 < IC_{50} < 100$
高活性： $IC_{50} < 50$

高活性： $70 < \% < 100$
中度活性： $50 < \% < 70$
低活性： $\% < 50$

實施例 4：I_{CRAC} 抑制之自動化膜片箝制研究

1) Rbl-2H3 細胞

細胞

使 RBL-2H3 在補充有 10% 胎牛血清、青黴素 100U/毫升及鏈黴素 100 微克/毫升之 DMEM 培養基中在 95% 空氣/5% CO₂ 氛圍中生長。使細胞在 175 cm² 組織培養瓶中生長至匯合。在實驗當天，將細胞以 0.25% 胰蛋白酶/0.02% EDTA 收成並以 5x10⁶ 細胞/毫升之密度再懸浮於細胞外溶液中。

細胞內溶液

細胞內溶液含有麩胺酸鈣 90mM；NaCl 8mM；MgCl₂ 3mM；CsCl 20mM；CsBAPTA 20mM；HEPES 10mM；InsP3 0.02mM；以 CsOH 調整在 pH=7.2。

細胞外溶液

細胞外溶液含有 NMDGCl 120mM；KCl 5.4mM；CsCl 10mM；CaCl₂ 10mM；MgCl₂ 1mM；HEPES 10mM；葡萄糖 5.5mM；以 HCl 調整在 pH=7.4。

實驗程序

I_{CRAC} 電流係利用在 -100 mV 至 +100 mV 之間的 50 msec 電壓斜變測量。電壓斜變係每 3 秒刺激，持續至少 570 秒。讓最大 I_{CRAC} 電流發展形成至少 135 秒。然後將稀釋於細胞外溶液中之化合物施用二次，間隔 30 秒。在以化合物培育細胞 435 秒之後，在實驗結束時施用參考溶液。該參考溶液為不含 Ca²⁺ 之細胞外溶液。

數據分析

使用配合 Qpatch 軟體之離線分析就各斜變記錄曲線在 -80 mV 的電流值對時間作圖。然後將所得電流對時間的數據輸出到 Microsoft Excel 試算表。將 I_{CRAC} 膜電流與細胞基線背景電流分離，可藉由減掉在前 1-3 條記錄曲線期間之平均膜電流值或在實驗結束時以參考溶液獲得之平均膜電流值。在各細胞中之 I_{CRAC} 抑制%係藉由將正好在第一化合物添加之前的電流量與在細胞已經充滿該化合物經至少 400 秒之後的電流量比較來計算。

2) 過表現 Stim1 及 CracM1、CracM2 或 CracM3 任一者之 Cho-K1 細胞

細胞

穩定表現重組人類 Stim1 與 CracM1、CracM2 或 CracM3 細胞任一者之 TRExTM-CHO 細胞的製造係敘述於上文。使細胞在 175 cm² 組織培養瓶中生長至匯合。在實驗當天，將細胞以 0.25% 胰蛋白酶/0.02% EDTA 收成，並以 $5-15 \times 10^6$ 細胞/毫升之密度再懸浮於細胞外溶液中。

細胞內溶液

細胞內溶液含有麩胺酸鈉 90mM；NaCl 8mM；MgCl₂ 3mM；CsCl 20mM；CsBAPTA 20mM；HEPES 10mM；InsP3 0.02mM；以 CsOH 調整在 pH=7.2。

細胞外溶液

細胞外溶液含有 NMDGCl 120mM；KCl 5.4mM；CsCl 10mM；CaCl₂ 1mM；MgCl₂ 1 mM；HEPES 10mM；葡萄糖 5.5mM；以 NaOH 調整在 pH=7.4。

實驗程序和數據分析

實驗程序和數據分析係與以上關於 Rbl-2H3 細胞的程序相同。

實施例 5：在初級人類 PBMC 中多細胞介素之抑制

人類外周血單核細胞 (PBMC) 係從經肝素處理之人類血液經由 Ficoll 密度梯度分離而製備。

將 PBMC 以植物血球凝集素 (PHA) 在改變濃度之本發明化合物或環孢素 A (CsA) (一種已知的細胞介素製造抑制劑) 存在下刺激。細胞介素製造係使用市售人類 ELISA 檢定套組 (得自 Cell Science, Inc.) 按照製造商指示測量。

或者，將以 $1-2 \times 10^6$ /毫升含有 10% FCS 之 PBMC 以預塗覆抗 CD3 (無性繁殖系 UCHT1) 和抗 CD28 (無性繁殖系 ANC28.1/5D10) 各以 5 微克/毫升，有或無化合物或 DMSO (最大濃度：0.1%) 而予以刺激。將細胞培養物於 37 °C、5% CO₂ 下培養。在 48-72 小時培育之後收集培養物上清液的樣品以供多細胞介素的測量。存在於上清液中之細胞介素係利用 BioRad BioPlex 檢定根據製造商指示予以定量。

本發明化合物預期為初級人類 PBM 細胞中之 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 及 TNF- α 之有效的抑制劑。除此之外，本發明化合物不被預期可抑制消炎細胞介素 IL-10。

實施例 6：RBL 細胞中脫粒作用之抑制**程序：**

在進行檢定的前一天，將已經在 96 孔板中生長至匯合之 RBL 細胞於 37°C 培育至少 2 小時。將培養基在各孔中以 100 微升含有 2 微克/毫升抗 DNP IgE 之新鮮培養基替換。

在次日，將細胞用 PRS (2.6 mM 葡萄糖與 0.1% BSA) 洗滌一次，並將 160 微升 PRS 加到各孔中。將試驗化合物以 20 微升為 10 倍所欲濃度之溶液加到孔中，並於 37°C 下培育 20 至 40 分鐘。添加 20 微升 10X 小鼠抗 IgE (10 微升/毫升)。最大脫粒作用在添加抗 IgE 之後 15 至 40 分鐘之間發生。

本發明化合物預期可抑制脫粒作用。

實施例 7：T 細胞中趨化作用之抑制**T-細胞分離：**

使二十毫升份之經肝素處理之全血 (2 豬，1 人類) 接受在 Ficoll Hypaque 上之密度梯度離心。將代表含淋巴球和單核球之外周血單核細胞 (PBMC) 的淡黃色塗層洗滌一次，再懸浮於 12 毫升不完全 RPMI 1640 中，然後置於經明膠塗覆之 T75 培養瓶中在 37°C 下 1 小時。將代表耗乏單核球之外周血淋巴球 (PBL) 的非黏附性細胞再懸浮於完全 RPMI 培養基中，並置於已經與溫培養基平衡之鬆散填充的活化耐綸棉管柱中。在 37°C 下 1 小時之後，將非黏附性 T 細胞群體藉由以額外的培養基洗出管柱而洗提。將 T 細胞製

備物離心、再懸浮於 5 毫升不完全 RPMI 中及使用血球計數。

細胞遷移分析：

將幾份各 T 細胞製備物用 Calcien AM(TefLabs)標記，並以 2.4×10^6 /毫升之濃度懸浮於經 HEPES 緩衝之含有 1.83 mM CaCl_2 和 0.8 Mm MgCl_2 , pH 7.4 之 Hank's 平衡鹽溶液 (HHBSS)。然後添加含 0、20 nM、200 nM 或 2000 nM 化合物 1 或 20 nM EDTA 之等體積 HHBSS，並將細胞於 37 °C 培育 30 分鐘。將五十微升份的細胞懸浮液 (60,000 細胞) 置於 Neuroprobe ChemoTx 96 孔趨化作用單元之膜上 (孔徑 5 μm)，該單元已經被貼到含有 10 ng/毫升 MIP-1 α 於 HHBSS 中之孔上。讓 T 細胞在 37 °C 下遷移 2 小時，之後將膜頂面擦去細胞。然後將趨化作用單元置於 CytoFluor 4000 (PerSeptive Bio Systems) 中，並測量各孔的螢光 (激發和放射波長分別為 450 和 530 nm)。各孔中遷移細胞的數目係由標準曲線測定，該標準曲線係從測量在貼膜之前置於趨化作用單元下孔中之標記細胞之連續二倍稀釋的螢光而產生。

本發明化合物預期可抑制 T 細胞之趨化性反應。

本文引用之所有公開案、專利申請案、專利及其他文件係以引用其全文方式納入。若有抵觸，本說明書，包括定義，將支配之。除此之外，材料、方法及實施例僅為例示性而不欲以任何方式作為限制。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98133369

※申請日：98.10.1

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

用於發炎及免疫相關用途之化合物

COMPOUNDS FOR INFLAMMATION AND
IMMUNE-RELATED USES

二、中文發明摘要：

本發明係關於某些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，其有用於作為免疫抑制劑及用於治療和預防發炎性症狀、過敏疾患及免疫疾患。

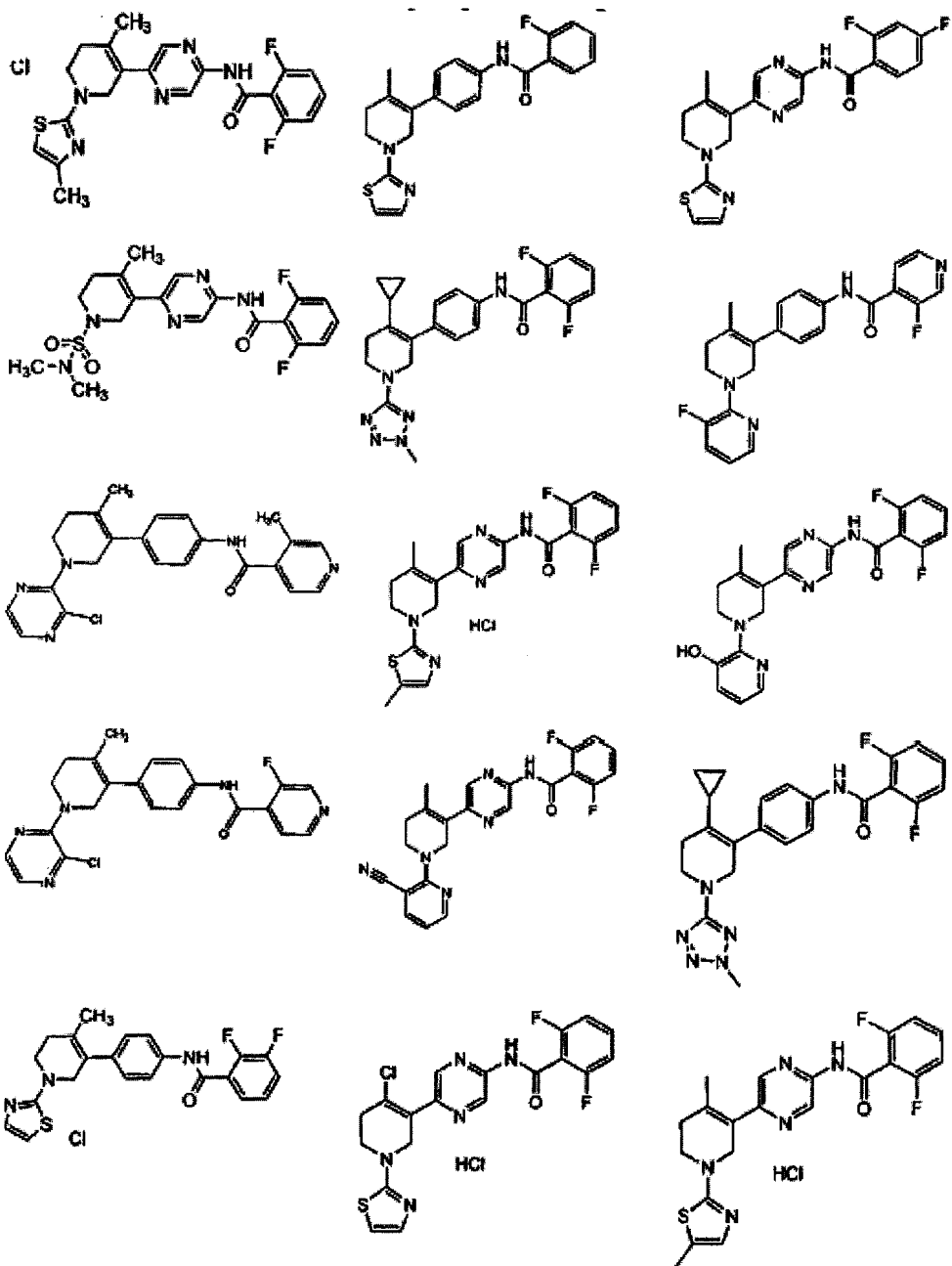
三、英文發明摘要：

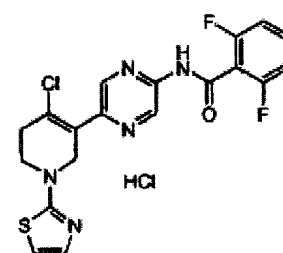
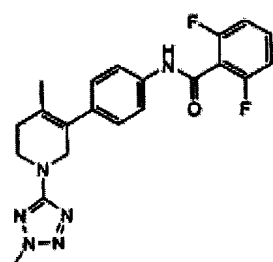
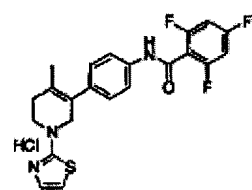
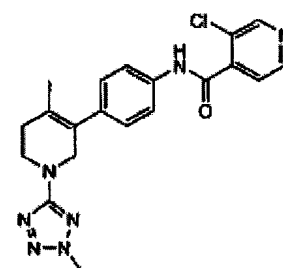
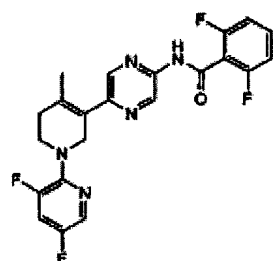
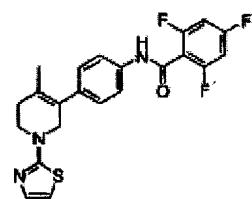
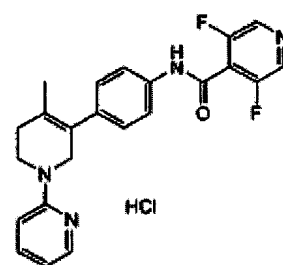
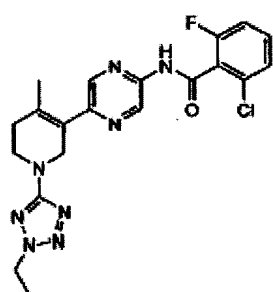
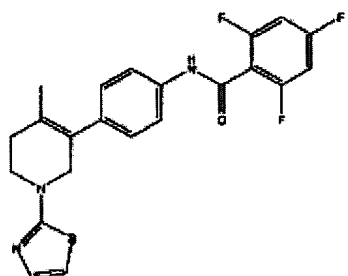
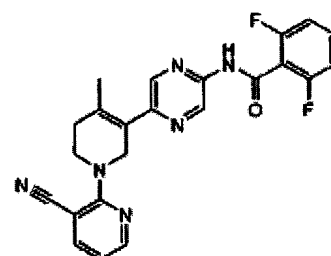
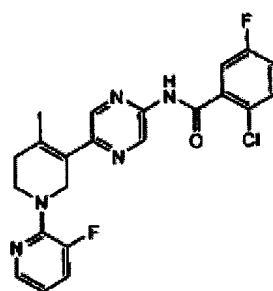
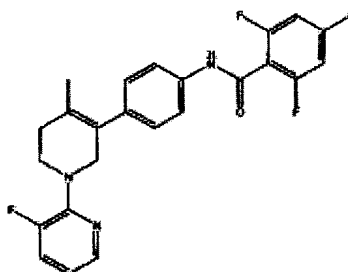
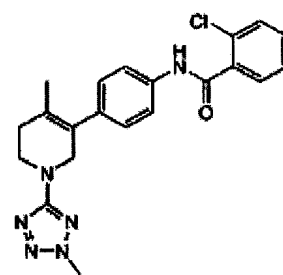
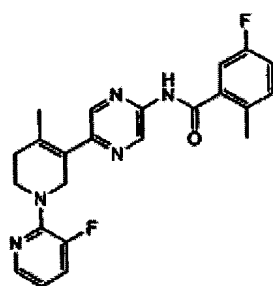
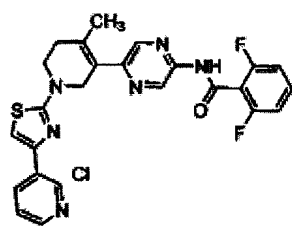
The invention relates to certain compounds, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, clathrates, or prodrugs thereof, that are useful as immunosuppressive agents and for treating and preventing inflammatory conditions, allergic disorders, and immune disorders.

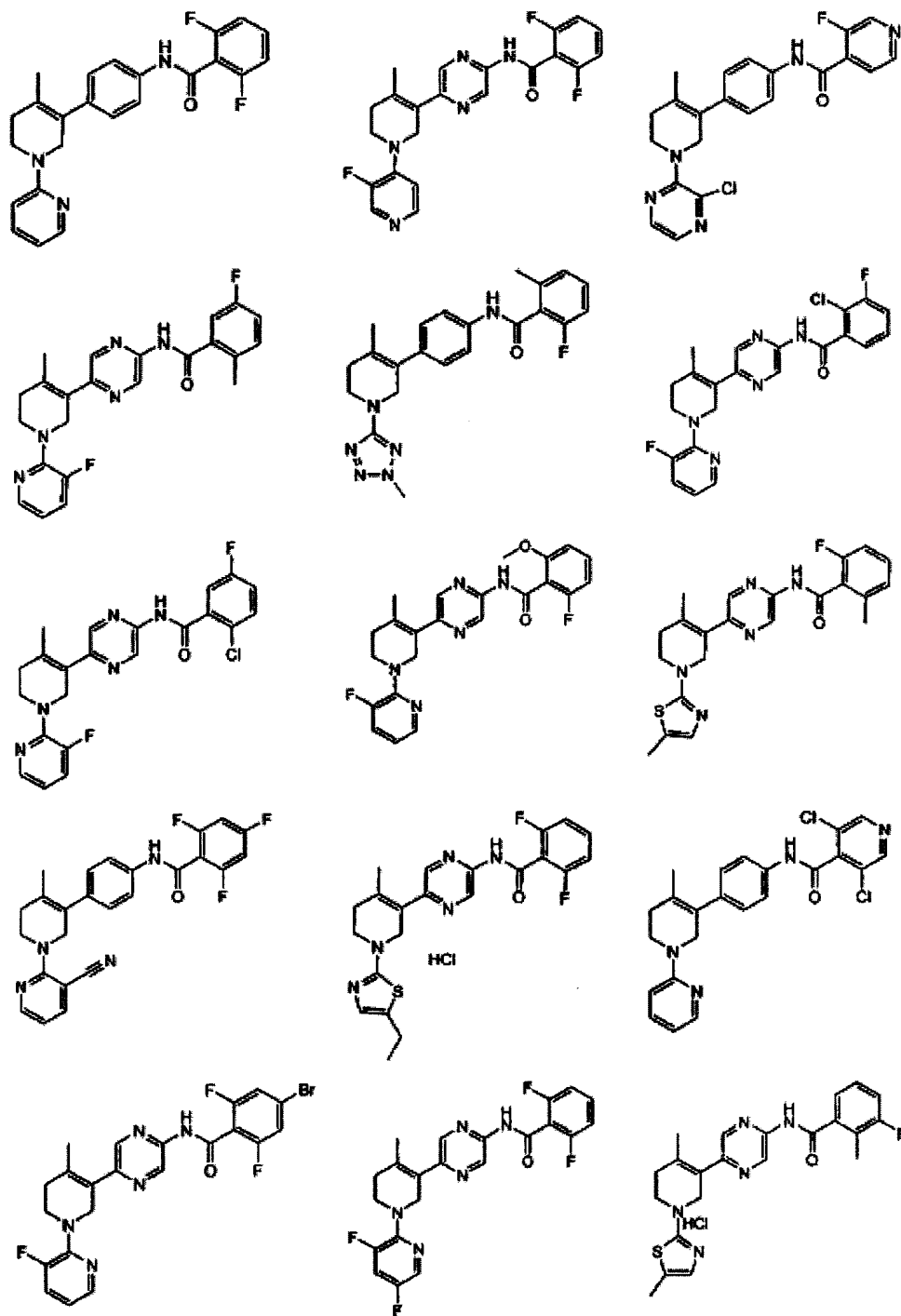
CO7D 401/04 (2006.01)
CO7D 417/64 (2006.01)
CO7D 417/14 (2006.01)
CO7D 401/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

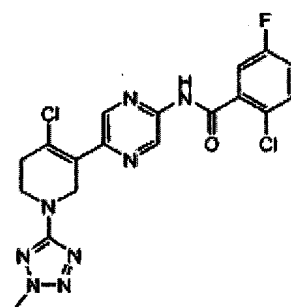
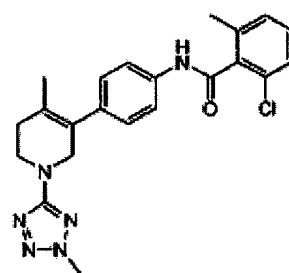
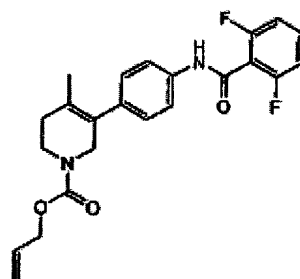
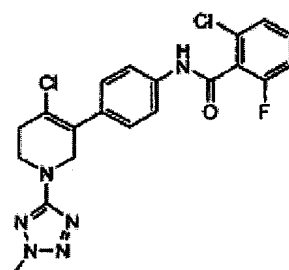
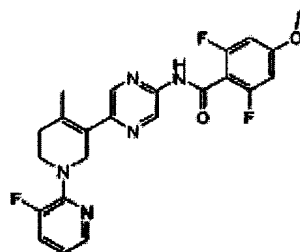
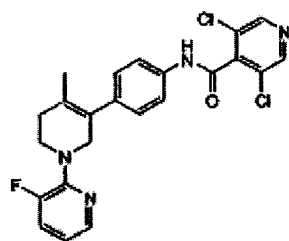
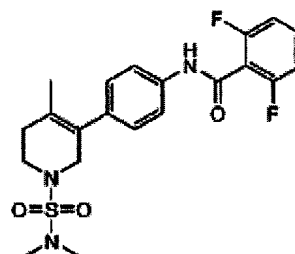
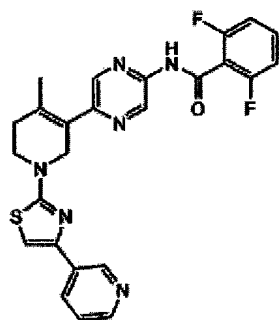
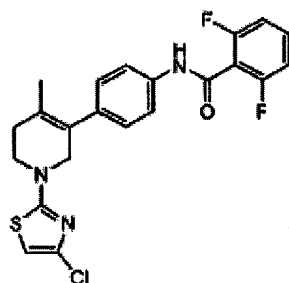
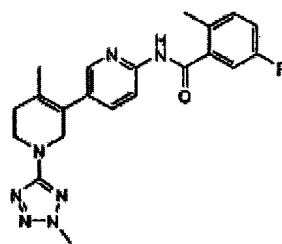
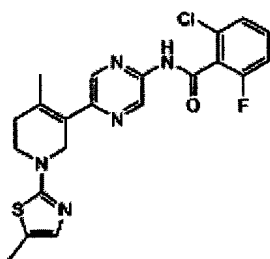
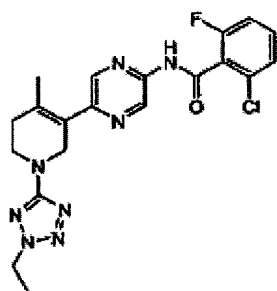
1

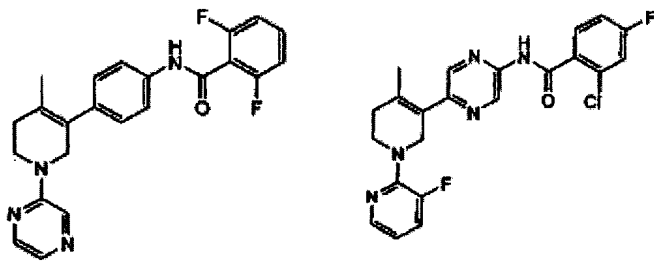
1. 一種化合物，其係選自於由下列所組成群組：











或其醫藥上可接受之鹽。

2. 一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑及申請專利範圍第 1 項之化合物。

3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種選自於免疫抑制劑、消炎劑、類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、止痛劑及其適當混合物所組成群組之額外治療劑。

4. 一種抑制免疫細胞活化之方法，其包括對該免疫細胞投予申請專利範圍第 1 項之化合物。

5. 一種抑制細胞中細胞介素製造之方法，其包括對該細胞投予申請專利範圍第 1 項之化合物。

6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該細胞介素係選自於 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF α 及其組合所組成之群組。

7. 一種調制細胞中離子通道之方法，其中該離子通道涉及免疫細胞活化，其包括對該細胞投予申請專利範圍第 1 項之化合物。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該離子通道為 Ca²⁺釋放活化 Ca²⁺通道 (CRAC)。

9. 一種抑制回應抗原之 T 細胞及/或 B 細胞增生之方法，其包括對 T 細胞及/或 B 細胞投予申請專利範圍第 1 項之化合物。

10. 一種治療或預防有需要個體中免疫疾患之方法，其包括對該個體投予有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物。

11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該疾患係選自於多發性硬化症、重症肌無力、格林-巴利症候群（Guillain-Barré）、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫血小板減少症、顱動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎如魏格納肉牙腫病（Wegener's granulomatosis）、白塞氏病（Behcet's disease）、牛皮癬、疱疹樣皮炎、尋常天庖瘡、白斑症、克羅恩氏症（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎、原發性膽汁肝硬化、自體免疫肝炎、第 1 型或免疫介導型糖尿病、格雷氏病（Grave's disease）、橋本甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、自體免疫卵巢炎及睪丸炎、腎上腺之自體免疫疾患、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡系統、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、強直性脊椎炎及修格蘭氏症候群（Sjogren's syndrome）所組成之群組。

12. 一種治療或預防有需要個體中發炎性症狀之方法，其包括對該個體投予有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物。

13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該疾患係選自於移植排斥反應、皮膚移植物排斥反應、關節炎、類風

濕性關節炎、骨關節炎及與骨吸收增加相關之骨骼疾病；發炎性腸病、回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群（Barrett's syndrome）、克羅恩氏症；哮喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性呼吸道疾病；角膜營養不良、沙眼、盤尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎、內眼炎；齒齦炎、牙周炎；結核病；麻風；尿毒性併發症、絲球體腎炎、腎炎；硬化性皮炎、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性脫髓鞘疾病、多發性硬化症、AIDS 相關神經退化、阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化、病毒性或自體免疫腦炎；自體免疫疾患、免疫複合血管炎、全身性狼瘡及紅斑；全身性紅斑狼瘡（SLE）；心肌症、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、子癇前期；慢性肝衰竭、大腦及脊髓創傷，以及癌症。

14. 一種抑制有需要個體中免疫系統之方法，其包括對該個體投予有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物。

15. 一種抑制有需要個體中過敏疾患之方法，其包括對該個體投予有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物。

16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該疾患為過敏性鼻炎、竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、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、類過敏性反應、異位性皮膚炎、哮喘及食物過敏症。

201018666

八、圖式：

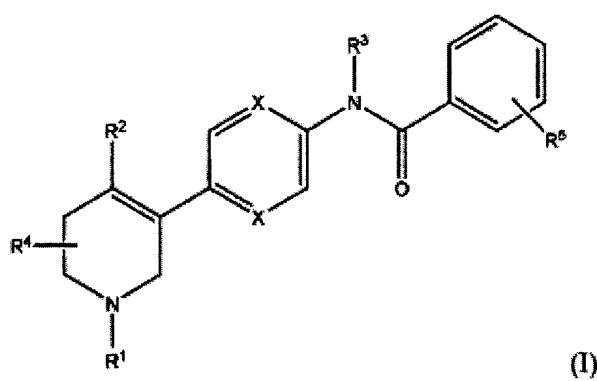
無

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

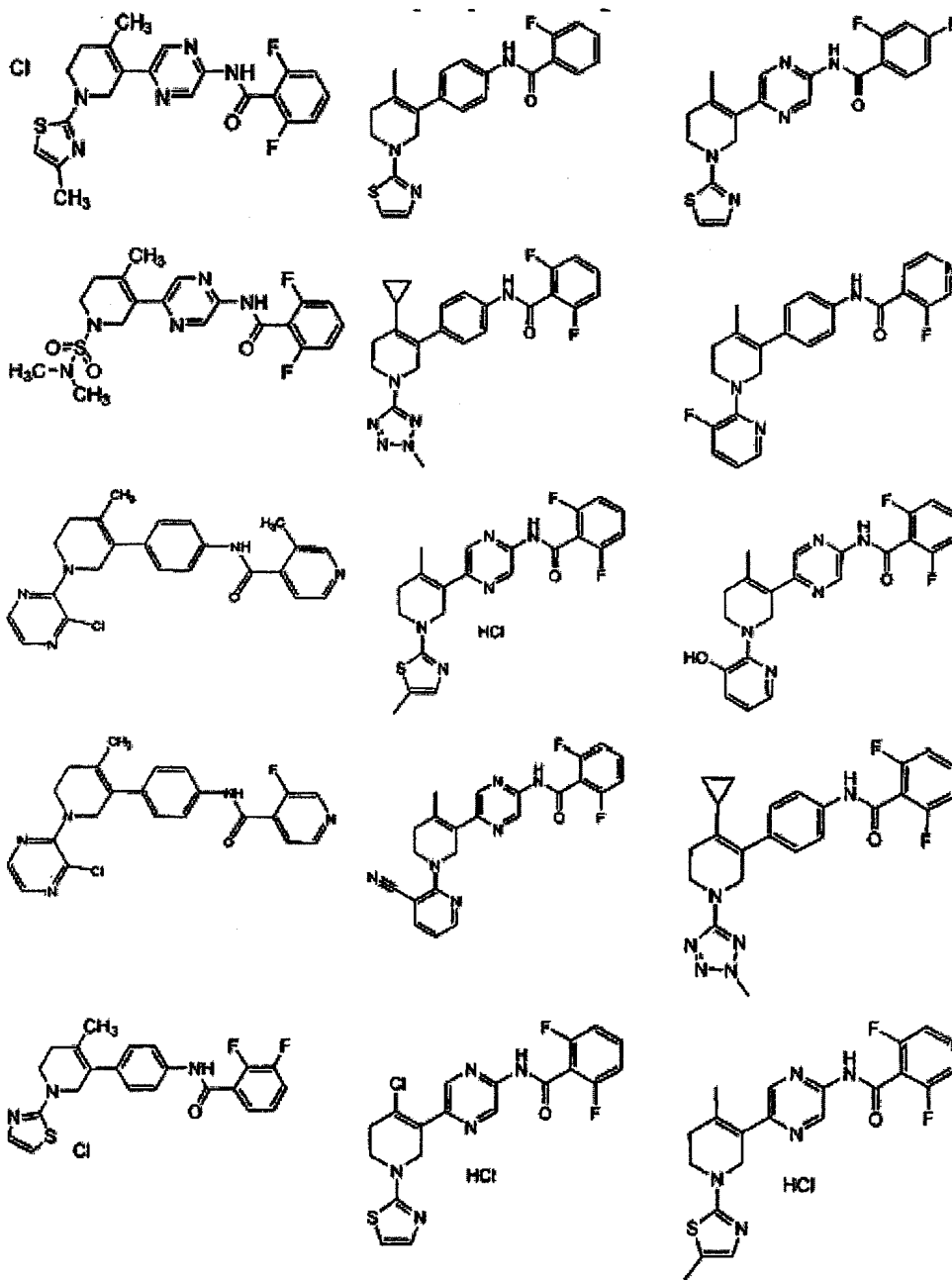
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

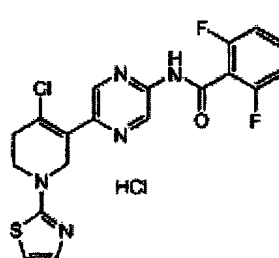
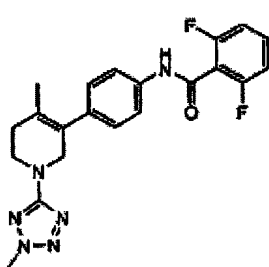
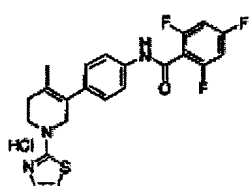
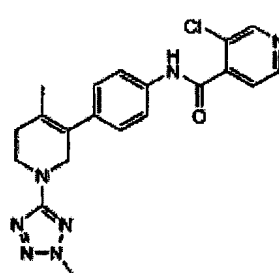
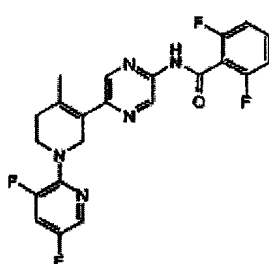
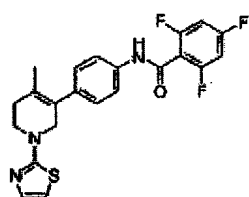
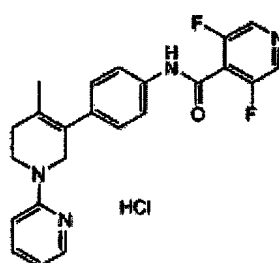
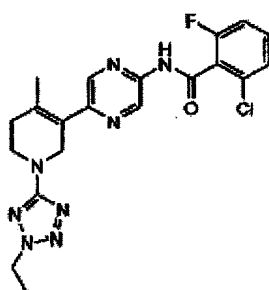
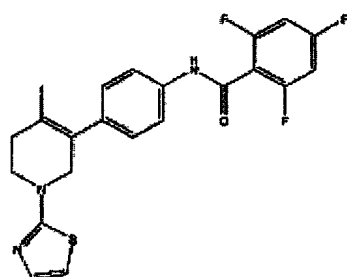
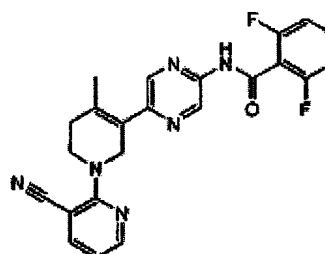
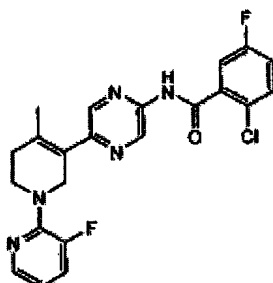
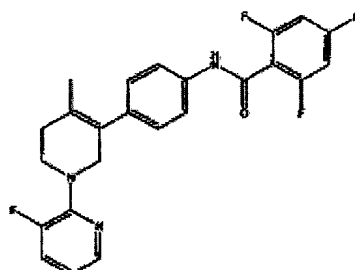
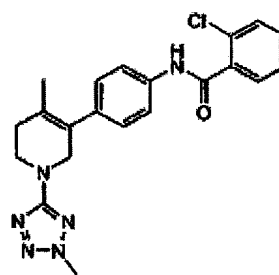
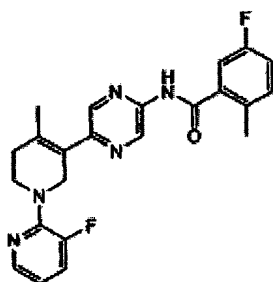
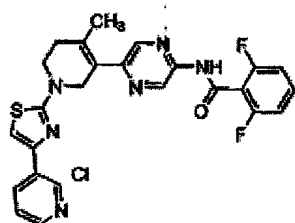
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

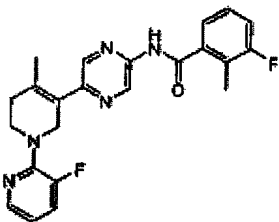
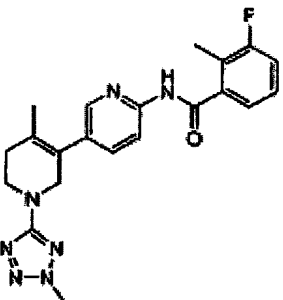
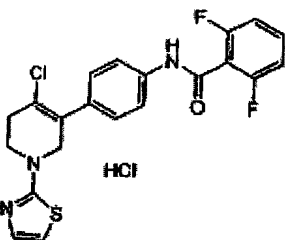
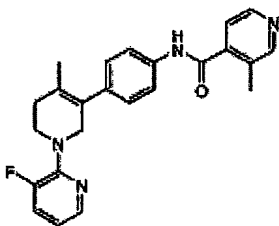
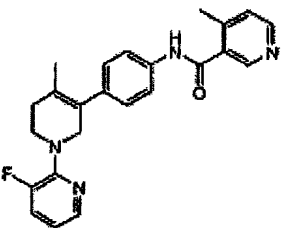
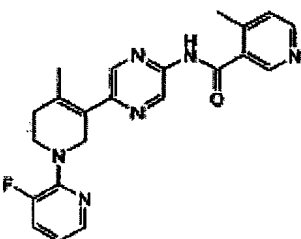
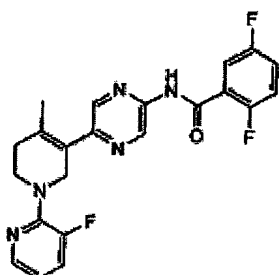
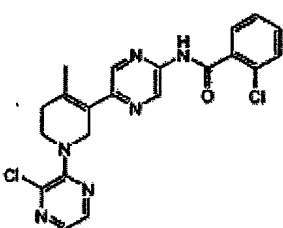
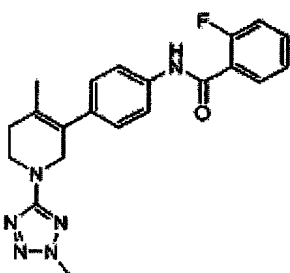
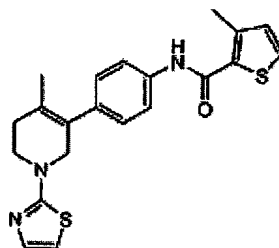
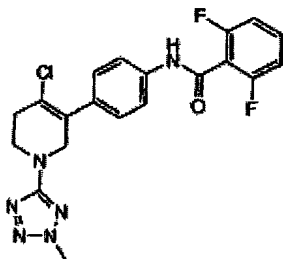
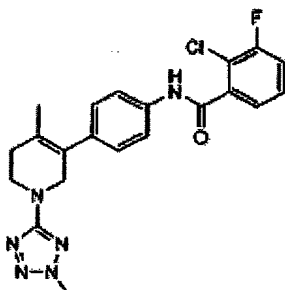
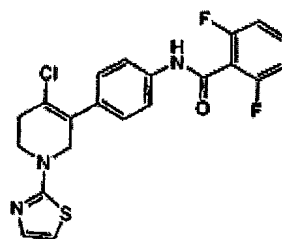
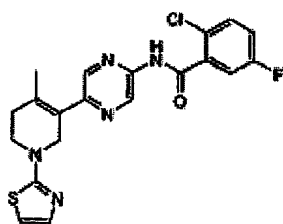
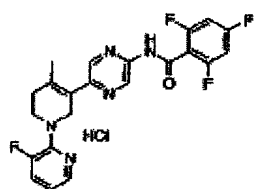


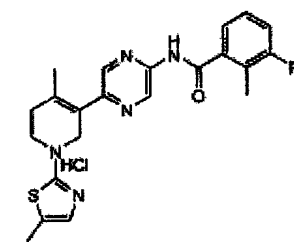
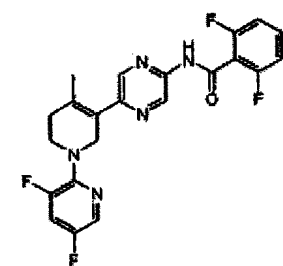
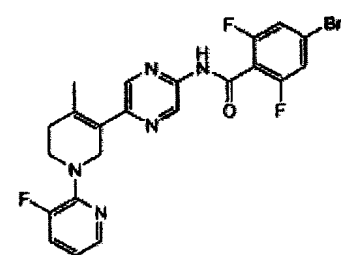
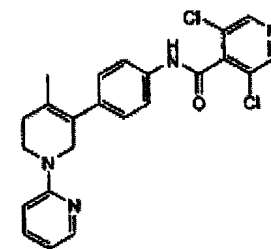
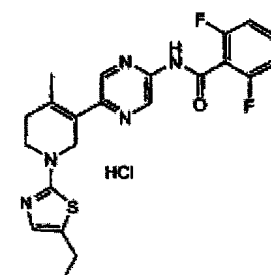
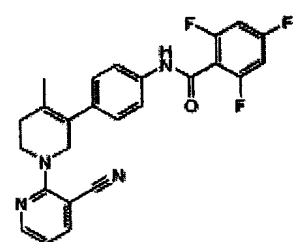
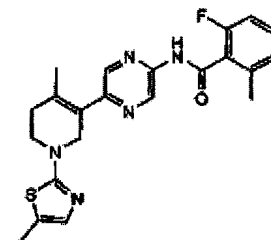
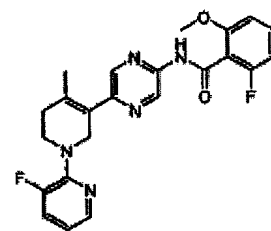
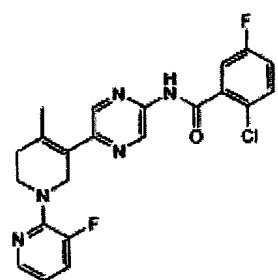
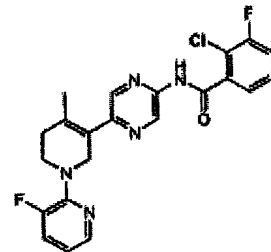
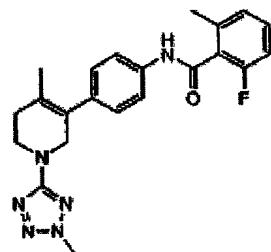
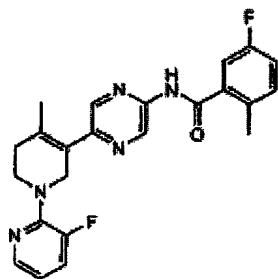
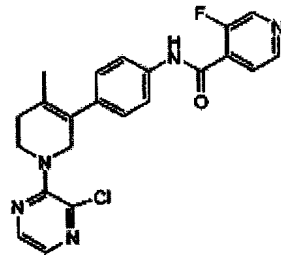
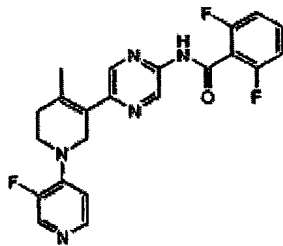
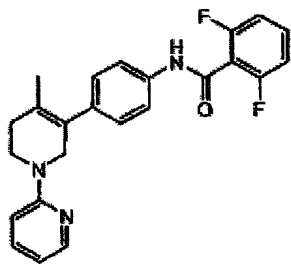
七、申請專利範圍：

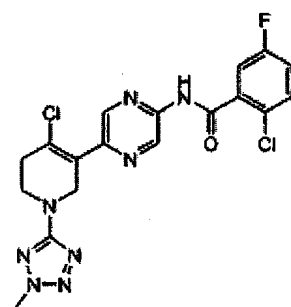
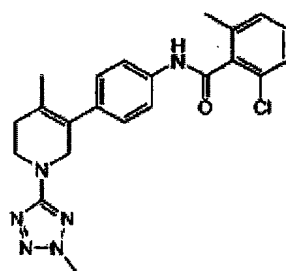
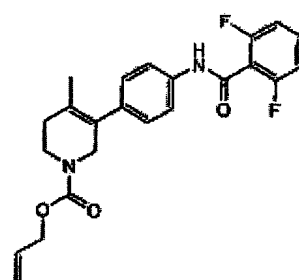
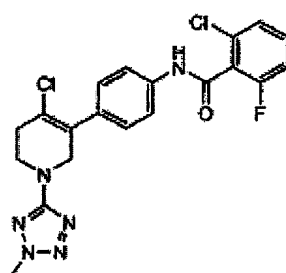
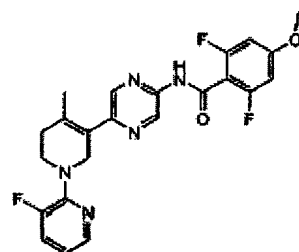
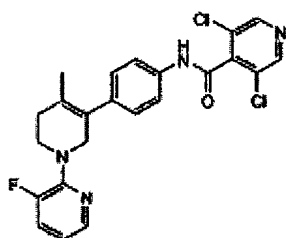
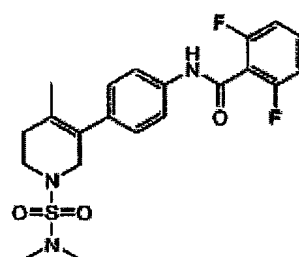
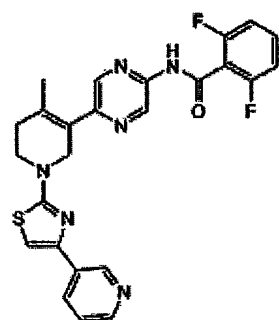
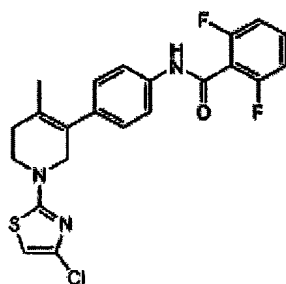
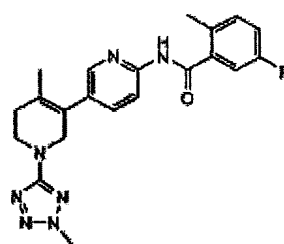
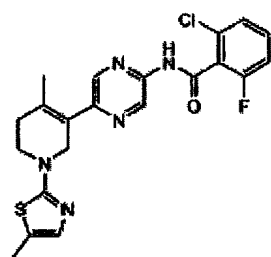
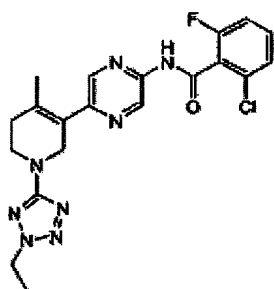
1. 一種化合物，其係選自於由下列所組成群組：

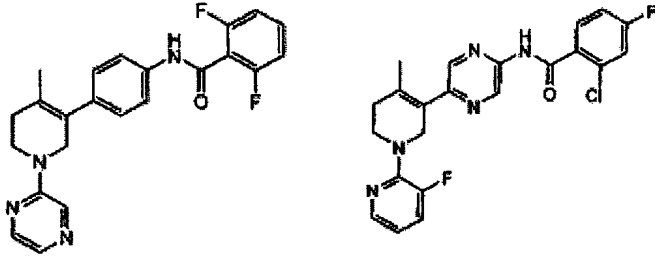












或其醫藥上可接受之鹽。

2. 一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑及申請專利範圍第 1 項之化合物。

3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種選自於免疫抑制劑、消炎劑、類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、止痛劑及其適當混合物所組成群組之額外治療劑。

4. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其係用於治療或預防有需要個體中免疫疾患。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中該疾患係選自於多發性硬化症、重症肌無力、格林-巴利症候群（Guillain-Barré）、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫血小板減少症、顳動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎如魏格納肉牙腫病（Wegener's granulomatosis）、白塞氏病（Behcet's disease）、牛皮癬、疱疹樣皮炎、尋常天疱瘡、白斑症、克羅恩氏症（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎、原發性膽汁肝硬化、自體免疫肝炎、第 1 型或免疫介導型糖尿病、格雷氏病（Grave's disease）、橋本甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、自體

免疫卵巢炎及睪丸炎、腎上腺之自體免疫疾患、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡系統、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、強直性脊椎炎及修格蘭氏症候群（Sjogren's syndrome）所組成之群組。

6. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其係用於治療或預防有需要個體中發炎性症狀。

7. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其中該疾患係選自於移植排斥反應、皮膚移植物排斥反應、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎及與骨吸收增加相關之骨骼疾病；發炎性腸病、回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群（Barrett's syndrome）、克羅恩氏症；哮喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性呼吸道疾病；角膜營養不良、沙眼、盤尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎、內眼炎；齒齦炎、牙周炎；結核病；麻風；尿毒性併發症、絲球體腎炎、腎炎；硬化性皮炎、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性脫髓鞘疾病、多發性硬化症、AIDS 相關神經退化、阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化、病毒性或自體免疫腦炎；自體免疫疾患、免疫複合血管炎、全身性狼瘡及紅斑；全身性紅斑狼瘡（SLE）；心肌症、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、子癇前期；慢性肝衰竭、大腦及脊髓創傷，以及癌症。

8. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其係用於抑制有需要個體中免疫系統。

9. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其係用於抑制有需要個體中過敏疾患。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該疾患為過敏性鼻炎、竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、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、類過敏性反應、異位性皮膚炎、哮喘及食物過敏症。

11. 一種抑制免疫細胞活化之方法，其包括對該免疫細胞投予申請專利範圍第 1 項之化合物。

12. 一種抑制細胞中細胞介素製造之方法，其包括對該細胞投予申請專利範圍第 1 項之化合物。

13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該細胞介素係選自於 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF α 及其組合所組成之群組。

14. 一種調制細胞中離子通道之方法，其中該離子通道涉及免疫細胞活化，其包括對該細胞投予申請專利範圍第 1 項之化合物。

15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該離子通道為 Ca^{2+} 釋放活化 Ca^{2+} 通道 (CRAC)。

16. 一種抑制回應抗原之 T 細胞及/或 B 細胞增生之方法，其包括對 T 細胞及/或 B 細胞投予申請專利範圍第 1 項之化合物。

17. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備供治療或預防有需要個體中免疫疾患之醫藥品。

18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該疾患係選自於多發性硬化症、重症肌無力、格林-巴利症候群（Guillain-Barré）、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫血小板減少症、顱動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎如魏格納肉牙腫病（Wegener's granulomatosis）、白塞氏病（Behcet's disease）、牛皮癬、疱疹樣皮炎、尋常天疱瘡、白斑症、克羅恩氏症（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎、原發性膽汁肝硬化、自體免疫肝炎、第 1 型或免疫介導型糖尿病、格雷氏病（Grave's disease）、橋本甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、自體免疫卵巢炎及睪丸炎、腎上腺之自體免疫疾患、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡系統、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、強直性脊椎炎及修格蘭氏症候群（Sjogren's syndrome）所組成之群組。

19. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備供治療或預防有需要個體中發炎性症狀之醫藥品。

20. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該疾患係選自於移植排斥反應、皮膚移植物排斥反應、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎及與骨吸收增加相關之骨骼疾病；發炎性腸病、回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群（Barrett's syndrome）、克羅恩氏症；哮喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性呼吸道疾病；角膜營養不良、沙眼、盤尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎、內眼炎；齒齦炎、

牙周炎；結核病；麻風；尿毒性併發症、絲球體腎炎、腎炎；硬化性皮炎、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性脫髓鞘疾病、多發性硬化症、AIDS 相關神經退化、阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化、病毒性或自體免疫腦炎；自體免疫疾患、免疫複合血管炎、全身性狼瘡及紅斑；全身性紅斑狼瘡（SLE）；心肌症、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、子癇前期；慢性肝衰竭、大腦及脊髓創傷，以及癌症。

21. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備供抑制有需要個體中免疫系統之醫藥品。

22. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備供抑制有需要個體中過敏疾患之醫藥品。

23. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該疾患為過敏性鼻炎、竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、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、類過敏性反應、異位性皮膚炎、哮喘及食物過敏症。

八、圖式：

無

牙周炎；結核病；麻風；尿毒性併發症、絲球體腎炎、腎炎；硬化性皮炎、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性脫髓鞘疾病、多發性硬化症、AIDS 相關神經退化、阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化、病毒性或自體免疫腦炎；自體免疫疾患、免疫複合血管炎、全身性狼瘡及紅斑；全身性紅斑狼瘡（SLE）；心肌症、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、子癇前期；慢性肝衰竭、大腦及脊髓創傷，以及癌症。

21. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備供抑制有需要個體中免疫系統之醫藥品。

22. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備供抑制有需要個體中過敏疾患之醫藥品。

23. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該疾患為過敏性鼻炎、竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、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、類過敏性反應、異位性皮膚炎、哮喘及食物過敏症。

八、圖式：

無