

發明專利說明書

(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：97128949

C07D 401/14 (2006.01)

※申請日期：97.7.31

※IPC 分類：

A61K 31/4545 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於發炎和免疫相關用途之乙烯基芳基衍生物

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 295/16 (2006.01)

VINYL-ARYL DERIVATIVES FOR INFLAMMATION AND IMMUNE-RELATED USES

二、申請人：(共 1 人)

A61K 31/497 (2006.01)

姓名或名稱：(中文/英文)

辛託製藥公司

SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.

代表人：(中文/英文)(簽章) 瑞德 溫蒂 E/RIEDER, WENDY E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國·麻州 02421·賴斯頓·哈維爾大道 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 1 人)

姓名：(中文/英文)

陳壽軍 / CHEN, SHOUJUN

國籍：(中文/英文) 美國/U.S.A.

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 2007 年 8 月 1 日 60/962,823 （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。

九、發明說明：

相關申請案

本申請案主張 2007 年 8 月 1 日申請之美國專利臨時申請案第 60/962,823 號之優先權，其全部教示內容係以引用形式併入本文。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種生物活性化學化合物，亦即，可用於免疫抑制或用於治療或預防炎症、過敏性失調與免疫失調之苯基、吡啶基及吡啶基衍生物。

【先前技術】

發炎為哺乳動物防禦病原體入侵之機制。然而，短暫的發炎雖為哺乳動物防禦感染所需，但未經控制之發炎卻會導致組織傷害，且為許多疾病之潛在病因。發炎典型係由抗原與 T 細胞抗原受體結合所引發。與 T-細胞結合之抗原會使得鈣經由鈣離子通道(例如： Ca^{2+} -釋放-活化之 Ca^{2+} 通道(Ca^{2+} -release-activated Ca^{2+} channels；CRAC))流入細胞。流入之鈣離子進而啟動傳訊聯級(signaling cascade)，導致此等細胞之活化，及以產生細胞激素(cytokine)為特徵之發炎反應。

介白素 2(IL-2)為 T-細胞因應鈣離子流入細胞內所分泌的一種細胞激素。IL-2 調節免疫系統中許多細胞之免疫反應。例如：IL-2 為 T-細胞增生時所需之強力 T-細胞裂殖素(potent T cell mitogen)，可促使細胞週期自 G1 期進展至 S 期；IL-2 會刺激 NK 細胞生長；以及 IL-2 係作為 B-細胞

之生長因子，且刺激抗體合成。

IL-2 雖然有益於免疫反應，但卻可能引起各種問題。IL-2 會傷害血腦障壁及腦血管之內皮細胞。此等效應可能為 IL-2 治療時所觀察到的神經精神性副作用(例如疲勞、定向力障礙及沮喪)之潛在原因。IL-2 亦會改變神經元之電生理行為。

由於 IL-2 對 T 細胞與 B 細胞均有影響，因此 IL-2 為免疫反應之重要核心調節子(regulator)。IL-2 在免疫反應、腫瘤監視以及造血上扮演重要角色。IL-2 亦會影響其他細胞激素之產生，誘發 IL-1、TNF- α 及 TNF- β 分泌，以及刺激周邊白血球中 IFN- γ 之合成。

無法產生 IL-2 之 T 細胞成為不活化(inactive)(無免疫反應性(anergic))。這使 T 細胞對於未來可能接收到之任何抗原刺激具有潛在惰性。因此，抑制 IL-2 產生之製劑可用於免疫抑制或用於治療或預防發炎及免疫失調。此方法已由免疫抑制性藥物例如環孢靈(cyclosporin)、FK506、與 RS61443 於臨床上證實有效。儘管此觀念被證實，但抑制 IL-2 產生之製劑仍距理想甚遠。姑且不論其他問題，單就效力上之限制及非所欲之副作用(包括劑量依存性腎毒性及高血壓)即已阻礙其用途。

IL-2 以外之其他促炎細胞激素的過量產生亦與許多自體免疫疾病有關。例如，介白素 5 (IL-5)為一種可提高嗜酸性白血球(eosinophil)產生之細胞激素，在氣喘病患體內可見其增加。IL-5 之過度產生與氣喘患者支氣管黏膜中嗜

酸性白血球之累積有關，為過敏性炎症之指標。因此，罹患氣喘及其他涉及嗜酸性白血球累積之炎症失調的患者，將因抑制 IL-5 生產之新穎藥物的開發而受惠。

介白素 4 (IL-4) 及介白素 13 (IL-13) 已確認為炎症腸道疾病與氣喘之平滑肌過度收縮的介體 (mediator)。因此，罹患氣喘及炎症腸道疾病之患者將因抑制 IL-4 及 IL-13 產生之新穎藥物的開發而受惠。

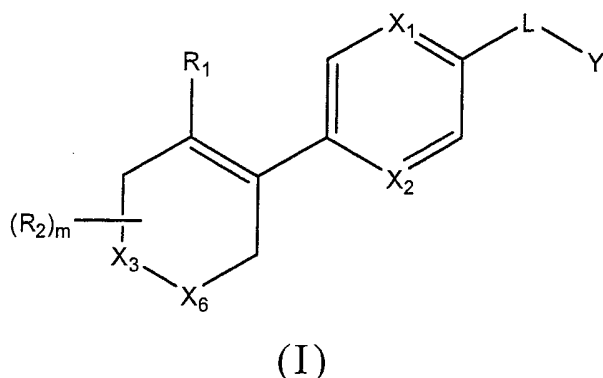
顆粒球巨噬細胞-群落刺激因子 (GM-CSF) 為顆粒球與巨噬細胞系族群成熟之調節子，應為炎症及自體免疫疾病之關鍵因子。阻斷抗-GM-CSF 抗體已證實可改善自體免疫疾病。因此，抑制 GM-CSF 產生之新穎藥物的開發將有利於罹患炎症或自體免疫疾病之患者。

因此，對於可克服目前用於免疫抑制或用於治療或預防炎症失調、過敏性失調與自體免疫失調之藥物的一項或多項缺點之新穎藥物仍有持續性的需求。新穎藥物所需之特性包括對抗目前無法治療或治療能力差的疾病或失調之效力、新的作用機制、口服生體利用率及/或減低之副作用。

【發明內容】

本發明提供某些可抑制 CRAC 離子通道活性及抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 與 IFN γ 產生之乙烯基-苯基衍生物來滿足上述需求。此等化合物特別適用於免疫抑制及/或治療或預防炎症、過敏性失調與免疫失調。

一項具體實施例中，本發明係有關結構式(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：

X_1 及 X_2 獨立地為 CH 或 N；

X_3 或 X_6 中之一者為 NR_{29} ，且另一者為 CH_2 、 CHR_2 或 $C(R_2)_2$ ；

L 為選自下列各者所組成之群組之聯結基(linker)：

-NHCH₂-、-CH₂NH-、-NR₅-C(O)-、-C(O)-NR₅-、-NR₅-C(S)-、-C(S)-NR₅-、-NR₅-C(NR₈)-、-C(NR₈)-NR₅-、-NR₅C(S)NR₅-、-NR₅C(NR₈)NR₅-及 -NR₅CR^aR^bNR₅-；

Y 為經取代之苯基，但限制條件為 Y 未經 -NHC(O)R₃₀ 取代；

R_1 為 H 或取代基；

R_2 每次出現時，獨立地為取代基，但限制條件為 R_2 不為 =O 或 =C(R₂₈)₂；

R_4 為取代基；

R^a 及 R^b 每次出現時，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、視需要經取代之雜芳烷基、
 氰基、硝基、鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、
 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、
 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、
 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、
 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、
 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、
 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、
 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、
 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、
 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、
 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 或 $-OC(NR_8)SR_5$ ；

R_5 每次出現時，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 每次出現時，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 與其所附接之氮原子共同為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_{28} 每次出現時，獨立地為 H 或取代基；

R_{29} 為 $-C(O)R_{30}$ 或含 N 之 6 員芳香環；

R_{30} 為 $-H$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、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；

m 為 0、1 或 2；及

n 為 0、1 或 2。

一態樣中，該式(I)化合物不為：

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-2,4-二氫-2H-吡啶-1-甲酸乙酯；

3-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；

4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-噻唑-2-基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-異丙基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-烯丙基氧羰基-3-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-苯基氧羰基-3-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-乙醯基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-環丙基羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-{4-[1-(吡啶-3-羰基)-環丙烷羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基]-苯基}-苯甲醯胺；或

2,6-二氟-N-[4-(1-嘧啶-2-基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺。

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適用於抑制免疫細胞(例如：肥大細胞(mast cell)、T-細胞及/或 B-細胞)之活化(例如：因應抗原而產生細胞激素及/或增生；及/或肥大細胞去顆粒化作用(degranulation))。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之細胞激素的產生。例如，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 或其組合之產生。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控涉及免疫細胞活化之一種或多種離子通道(例如：CRAC 離子通道)之活性。

於一項具體實施例中，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適用於抑制肥大細胞去粒化作用。肥大細胞去粒化作用已知與過敏反應有關。

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適用於免疫抑制，或用於治療或預防炎症、過敏性失調與免疫失調。

本發明亦包括醫藥組成物，其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；以及醫藥上可接受之載劑或媒劑。此等組成物可復包括其他製劑。此等組成物適用於免疫抑制及治療或預防炎症、過敏性失調與免疫失調。

本發明復包括治療或預防炎症、過敏性失調與免疫失調之方法，其包括對有需要之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，或投予有效量之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。此等方法亦可包括對該個體投予額外之製劑，該製劑可與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥分開投藥或是組合成組成物投藥。

本發明進一步包括抑制個體之免疫系統之方法，其包括對有需要之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，或投予有效量之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。此等方法亦可包括對該個體投予額外之製劑，該製劑可與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥分開投藥或是組合成組成物投藥。

本發明進一步包括於活體內或於活體外抑制免疫細胞活化(包含抑制 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，或投予有效量之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。

本發明進一步包括於活體內或於活體外抑制細胞產生細胞激素(例如：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及/或 IFN- γ 產生)之方法，其包括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，或投予有效量之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。

本發明尚包括於活體內或於活體外調控離子通道活性(例如：CRAC 活性)之方法，其包括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，或投予有效量之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。

本發明所有方法皆可單獨採用本發明化合物而予以實施或將本發明化合物與其他製劑(例如：其他免疫抑制劑、消炎劑、治療過敏性失調之製劑或治療免疫失調之製劑)組合而予以實施。

【實施方式】

定義

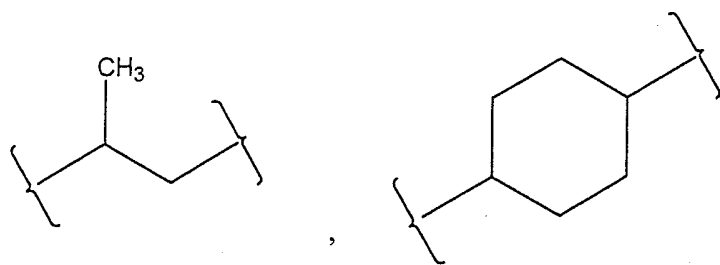
除非另行指明，否則本文所使用之下列術語係定義如下：

本文所使用之術語「芳香環」或「芳基」意指單環或多環之芳香環或包含碳與氫原子之環基。合適之芳基實例包括(但不限於)：苯基、甲苯基、蒽基、萸基、茚基、萵基(azulenyl)與萘基，以及與苯稠合之碳環部份，例如：5,6,7,8-四氫萘基。芳基可未經取代或經一個或多個取代基取代(該取代基包括(但不限於)：烷基(較佳為低級烷基或經一個或多個鹵素取代之烷基)、羥基、烷氧基(較佳為低級烷氧基)、烷基硫基、氰基、鹵素、胺基與硝基)。某些具體實施例中，芳基為單環，其中該環包含6個碳原子。

本文所使用之術語「烷基」意指典型具有1至10個碳原子之飽和直鏈或分支鏈非環狀烴。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、正壬基與正癸基；而飽和之分支鏈烷基包括：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、3,3-二乙基己基等。本發明化合物中所包含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(但不限於)：胺基、烷基胺基、烷氧基、烷基硫基、側氧基、鹵素、醯基、硝基、羥基、氰基、芳基、烷芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基胺基、碳環基、碳環基氧基、碳環基硫基、碳環基胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基、雜環基硫基等。此外，烷基片段中的任何碳均可經氧(=O)、硫(=S)或氮(=NR²²，其中 R²² 為 -H、烷基、乙醯基或芳烷基)取代。低級烷基典型較適於本發明化合物。

術語伸烷基意指具有 2 個可附接於 2 個部份(moiety)之附接點的烷基或環烷基(例如：{-CH₂-}、-{CH₂CH₂-}、



等，其中，括號意指附

接點)。伸烷基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

芳烷基意指透過伸烷基連接基(linker)而附接至另一個部份之芳基。芳烷基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「烷氧基」意指透過氧原子而連接至另一個部份之烷基。烷氧基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「烷基硫基」意指透過二價硫原子而連接至另一個部份之烷基。烷基硫基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「芳基硫基」意指透過二價硫原子而連接至另一個部份之芳基。芳基硫基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「烷基酯」意指如式 $-C(O)OR_{32}$ 表示之基團，其中 R_{32} 為烷基。低級烷基酯為如式 $-C(O)OR_{32}$ 表示之基團，其中 R_{32} 為低級烷基。

本文所使用之術語「雜烷基」意指烷基鏈中的一個或多個碳原子被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR_{27}-$ 置換之烷基，其中 R_{27} 為 H 或低級烷基。雜烷基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「烷基胺基」意指胺基中附接至氮之一個氮原子被烷基置換。本文所使用之術語「二烷基胺基」意指胺基中附接至氮之兩個氮原子被烷基置換，其中該等烷基可為相同或不相同。烷基胺基與二烷基胺基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「烯基」意指典型具有 2 至 10 個碳原子與至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基。代表性直鏈與分支鏈烯基包括：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-癸烯基等。烯基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「炔基」意指典型具有 2 至 10 個碳原子與至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。代表性直鏈與分支鏈炔基包括：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-癸炔基等。炔基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「環烷基」意指典型具有 3 至 14 個碳原子之飽和單環或多環烷基。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、八氫并環戊二烯基(octahdropentalene)、雙環[1.1.1]戊基等。環烷基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「環烯基」意指環系中具有至少一個碳-碳雙鍵且典型具有 5 至 14 個碳原子之環狀非芳香系烯基。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、環癸二烯基等。環烯基可未經取代或經一個或多個取代基取代。

本文所使用之術語「雜環基」意指單環或多環雜環(典型具有 3 至 14 個環員)，其可為飽和環或不飽和非芳香環。3 員雜環可包含至多 3 個雜原子，以及 4 至 14 員雜環可包含 1 至約 8 個雜原子。各雜原子係分別獨立地選自：可四級化之氮；氧；以及硫，包括亞碲與碲。雜環基可透過任何雜原子或碳原子附接。代表性雜環基包括：嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯啉酮基(pyrrolidinonyl)、吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、乙內醯胺基、戊內醯胺基、氧雜環丙基、氧雜環丁基(oxetanyl)、四氫呋喃基、四氫吡喃基、4H-吡喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫代吡喃基等。雜原子可經熟習該項技藝之人士已知的保護基取代，例如，氮上之氫可經第三丁氧基羰基取代。此外，雜環基可視需要經一個或多個取代基取代(該取代基包括(但

實施例中，該環包含一個 N 原子。另一項具體實施例中，該環包含 2 個 N 原子。

本文所使用之術語「鹵素」或「鹵基(halo)」意指 -F、-Cl、-Br 或 -I。

本文所使用之術語「鹵烷基」意指烷基中的一個或多個 -H 被鹵基置換。鹵烷基之實例包括 -CF₃、-CHF₂、-CCl₃、-CH₂CH₂Br、-CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃、-CHICH₃ 等。

本文所使用之術語「鹵烷氧基」意指烷氧基中的一個或多個 -H 被鹵基置換。鹵烷氧基之實例包括 -OCF₃ 與 -OCHF₂。

術語「生物電子等排體(bioisostere)」與「生物電子等排性置換(bioisosteric replacement)」係具有本技術領域所公認之定義。生物電子等排體係指周圍層之電子可被視為實質上相等的原子、離子或分子。術語生物電子等排體通常用於指整個分子的一部份而非指整個分子本身。生物電子等排性置換涉及使用一種生物電子等排體來置換另一種生物電子等排體，藉以維持或稍微修飾第一種生物電子等排體之生物活性。在此情況下，生物電子等排體則為具有類似大小、形狀及電子密度之原子或原子群。酯類、醯胺類或羧酸類之較佳生物電子等排體為含有兩個氫鍵接受位置之化合物。於一個具體實施例中，該酯、醯胺或羧酸生物電子等排體為 5-員單環雜芳基環，例如：視需要經取代之 1H-咪唑基、視需要經取代之嘮唑基、1H-四唑基、[1,2,4]三唑基或視需要經取代之[1,2,4]嘮二唑基。

本文所使用之術語「個體」、「患者」與「動物」皆可交替使用，且包括(但不限於)：乳牛、猴子、馬、綿羊、豬、迷你豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔子、天竺鼠及人類。較佳之個體、患者或動物為人類。

本文所使用之術語「低級」意指基團具有至多 4 個碳原子。例如：「低級烷基」係指具有 1 至 4 個碳原子之烷基，「低級烯基」或「低級炔基」則分別指具有 2 至 4 個碳原子之烯基或炔基。低級烷氧基或低級烷基硫基係指具有 1 至 4 個碳原子之烷氧基或烷基硫基。典型以低級取代基較佳。

若特定取代基(例如：烷基取代基)於一指定結構或部份中出現多次時，該取代基之定義在各情況下係分別獨立，且與該結構或部份中其他出現之取代基可相同或相異。此外，於本發明特定具體實施例與例示性化合物中之各取代基較佳係與本發明化合物中其他此等取代基組合，即使此等個別取代基並未被指明為較佳取代基或未被指明與其他取代基組合。

本文中，本發明化合物係以其化學結構及/或化學名稱定義。若化合物同時出示化學結構及化學名稱而化學結構與化學名稱相衝突時，則以化學結構決定該化合物。

烷基、烷氧基、烷基硫基、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、雜芳基與雜芳烷基之適當取代基包括任何可形成安定之本發明化合物之取代基。烷基、烷氧基、烷基硫基、

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、雜芳基與雜芳烷基之取代基實例包括烷基、烷氧基、烷基硫基、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、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{C}(\text{O})\text{R}_{26}$ 、鹵基、 $-\text{OR}_{25}$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{SR}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{26}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_{25}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ ，其中 R_{23} 與 R_{24} 每次出現時係分別獨立地為 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_{23} 及 R_{24} 與其所附接之氮共同形成雜環基或雜芳基；以及 R_{25} 與 R_{26} 每次出現時係分別獨立地為 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、芳烷基與雜芳烷基之任何飽和部份，亦可經 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}-\text{R}_{22}$ 取代。

當雜環基、雜芳基或雜芳烷基包含氮原子時，該氮原子可經取代或未經取代。當雜芳基之芳香環中的氮原子具有取代基時，該氮原子可為四級氮。

本發明所欲涵括之取代基與代號的選擇及組合僅包括彼等可形成安定化合物者。本文所使用之術語「安定」意指具有足以容許加工製造之安定性且維持化合物之完整性達充分時間以供本文詳述之目的使用(例如：治療性或預防

性投予至個體)之化合物。典型地，此等化合物在沒有過高之濕氣下、於 40°C 或以下之溫度，係安定達至少一週。此等選擇及組合為熟習此項技藝之人士所顯見，且不需過度實驗即可決定。

除非另行指明，否則含有反應性官能基(例如，但不限於：羧基、羥基與胺基部份)之本發明化合物亦包括其受保護之衍生物。「受保護之衍生物」為其反應性部位被一個或多個保護基封阻之化合物。羧基部份之適當保護基包括苯甲基、第三丁基等。胺基與醯胺基之適當保護基包括乙醯基、第三丁氧基羰基、苯甲基氧基羰基等。羥基之適當保護基包括苯甲基、三甲基矽烷基(TMS)等。其他適當之保護基係熟習此項技藝之人士所熟知，且包括彼等說明於 T. W. Greene 「有機合成之保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)」 John Wiley & Sons, Inc. 1981 之基團，其完整教示內容係以引用形式併入本文。

本文所使用之術語「本發明化合物」及類似用語係指式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者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，亦包括其受保護之衍生物。

除非另行指明，否則本文所使用之術語「前藥」意指本發明化合物之衍生物，該衍生物可於生物條件下(於活體內或活體外)水解、氧化或行其他反應以形成本發明化合物。前藥僅能在生物條件下經前述反應而呈活性，但其未反應之形式亦可能具有活性。涵括於本發明之前藥實例包

括(但不限於): 包含生物可水解部份之式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物的類似物或衍生物, 該生物可水解部份為例如: 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(ureide)與生物可水解之磷酸酯類似物。其他前藥實例包括含-NO、-NO₂、-ONO 或-ONO₂ 部份之式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物的衍生物。前藥典型可使用習知之方法製備, 如: 彼等說明於 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)之方法, 其完整教示內容係以引用形式併入本文。

除非另行指明, 否則本文所使用之術語「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」與「生物可水解之磷酸酯類似物」分別指具有下述特性之醯胺、酯、胺基甲酸酯、碳酸酯、醯脲或磷酸酯類似物: 1) 不會破壞化合物之生物活性且可於活體內提供化合物之有利性質, 如: 吸收性、作用之持續時間或作用之起始; 或 2) 其本身無生物活性, 但可於活體內轉化成生物活性化合物。生物可水解之醯胺類實例包括(但不限於): 低級烷基醯胺類、 α -胺基酸醯胺類、烷氧醯基醯胺類及烷胺基烷基羰基醯胺類。生物可水解之酯類實例包括(但不限於): 低級烷

基酯類、烷氧鹽基氧基酯類、烷基鹽胺基烷基酯類、及膽鹼酯類。生物可水解之胺基甲酸酯類實例包括(但不限於)：低級烷基胺類、經取代之乙二胺類、胺基酸類、羥烷基胺類、雜環與雜芳香系胺類、以及聚醚胺類。

本文所使用之術語「醫藥上可接受之鹽」為由式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者之化合物之酸性及鹼性基團所形成之鹽。鹽類之實例包括(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、異菸酸鹽、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、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、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、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、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))鹽類。術語「醫藥上可接受之鹽」亦指由式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者具有酸性官能基(例如：羧酸官能基)之化合物與醫藥上可接受之無機或有機鹼所形成之鹽類。合適之鹼包括(但不限於)：鹼金屬(例如：鈉、鉀與鋰)之氫氧化物，鹼土金屬(例如：鈣與鎂)之氫氧化物；其他金屬(例如：鋁與鋅)之氫氧化物；氨，及有機胺類，例如：未經取代或經羥基取代之單-、二-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-低級烷基)胺，例如：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-二低級烷基-N-(羥基低級烷基)-胺，例如：N,N-二甲基-N-(2-羥基乙基)胺或參-(2-羥基乙基)胺；N-甲基-D-葡萄糖胺；以及胺基酸例如：精胺酸、離胺酸等。術語「醫藥上可接受之鹽」亦指由具有鹼性官能基(例如：胺基官能基)之式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物，與醫藥上可接受之無機或有機酸所形成之鹽類。合適之酸包括(但不限於)：硫酸氫鹽、檸檬酸、乙酸、草酸、鹽酸、溴化氫、碘化氫、硝酸、磷酸、異菸酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、順丁烯二酸、苯甲磺酸(besyllic acid)、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖二酸、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸。

當所揭示之化合物是以結構來命名或描述時，應理解亦包含該化合物之溶劑合物(例如，水合物)或其醫藥上可接受之鹽類。「溶劑合物」意指結晶形式，其中溶劑分子係於結晶期間併入結晶晶格中。溶劑合物可包含水或非水性溶劑，例如乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺、以及 EtOAc。其中，以水作為溶劑分子以併入結晶晶格中的溶劑合物典型稱為「水合物」。水合物包括藉由非共價分子間作用力所鍵結之化學計量水或非化學計量水。

當所揭示之化合物是以結構來命名或描述時，應理解該化合物(包含其溶劑合物)可呈結晶形式、非結晶形式、或其混合物。該等化合物或溶劑合物也可具有同質異晶性(polymorphism)(亦即，能夠產生不同結晶形式之能力)。這些不同結晶形式典型稱為「同質異晶體(polymorph)」。

當所揭示之化合物是以結構來命名或描述時，應理解所揭示之化合物與溶劑合物(例如，水合物)亦包含其所有同質異晶體。本文所使用之術語「同質異晶體」意指本發明化合物之固體結晶形式或是其複合物。相同化合物的不同同質異晶體可具有不同的物理、化學及/或光譜性質。不同的物理性質包含(但不限於)：安定性(例如，對光或熱的安定性)、壓縮性與密度(對於配方與產品製造很重要)、以及溶解率(會影響生體利用率)。安定性的差異可導因於化學反應性的變化(例如，不同的氧化程度使得包含一種同質異晶體的劑型比包含另一種同質異晶體的劑型更快變色)，或機械特性的變化(例如，因為動力學傾向的同質異晶體會轉變成熱力學上較穩定同質異晶體，故而使錠劑於貯藏期間破碎)，或兩者(例如，一種同質異晶體的錠劑於高溼度下較易分解)。同質異晶體的不同物理性質會影響其加工性。舉例而言，可能由於例如同質異晶體的粒子形狀或大小分佈，而使得一種同質異晶體比另一種同質異晶體更適於形成溶劑合物、或更難以過濾或洗淨雜質。此外，一種同質異晶體可能於某些條件下轉變成另一種同質異晶體。

當所揭示之化合物是以結構來命名或描述時，應理解

亦包含該化合物之晶籠化合物(「包容化合物(inclusion compound)」)，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或同質異晶體。本文所使用之術語“晶籠化合物”意指本發明化合物或其鹽呈晶格形式，該晶格於所含空間(例如：通道)中捕捉客分子(例如：溶劑或水)。

本文所使用之術語「氣喘」意指一種肺部疾病、失調或症狀，其特徵為可逆性呼吸道阻塞、呼吸道發炎以及對多種刺激之呼吸道反應提高。

「免疫抑制」意指免疫系統之任何成分的損傷，造成免疫功能下降。此損傷可利用任何習知方式測量，包括淋巴細胞功能之全血分析法、淋巴細胞增生之檢測與 T 細胞表面抗原之表現評估。抗綿羊紅血球細胞(SRBC)一級(IgM)抗體反應分析法(一般稱為溶斑分析法)為一種專一性方法。此方法及其他方法係說明於 Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L, Jr., Gennings, C., Munson, A.E., and Rosenthal, G.J. (1992)「免疫毒理學之風險評估 I：免疫試驗之敏感性與可預測性(Risk Assessment in Immunotoxicology I：Sensitivity and Predictability of Immune Tests)」Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210。另一種特別有用之分析法為測量 T-細胞依存性免疫原所引發之免疫反應(Dean, J.H., House, R.V., and Luster, M.I. (2001)「免疫毒理學：藥物與化學品之影響及所引發之反應(Immunotoxicology：Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals)」。其述於第 4 版毒理學之原理與方法

(Principles and Methods of Toxicology)(A.W. Hayes 編輯), pp.1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania)。

本發明化合物可用於治療罹患免疫失調之個體。本文所使用之術語「免疫失調」與類似術語意指由動物之免疫系統所引起之疾病、失調或症狀，包括自體免疫失調。免疫失調包括彼等具有免疫成分之疾病、失調或症狀以及彼等實質上或完全由免疫系統所媒介者。自體免疫失調為動物本身之免疫系統錯誤地攻擊自身，因而以動物自體之細胞、組織及/或器官為目標。例如：自體免疫反應係針對多發性硬化症之神經系統以及克隆氏症(Crohn's disease)之腸部。於其他自體免疫失調例如全身紅斑性狼瘡(狼瘡)中，受影響之組織及器官可能隨罹患相同疾病之不同個體而異。一位狼瘡患者可能是皮膚及關節受到攻擊，而另一位則可能是皮膚、腎臟與肺臟受到攻擊。最後，免疫系統對某些組織造成的傷害可能是永久性傷害，如第1型糖尿病中對胰臟之胰島素產生細胞的破壞。可使用本發明化合物與方法改善之特定自體免疫失調包括(但不限於)：神經系統之自體免疫失調(例如：多發性硬化症、重症肌無力、自體免疫神經病變例如加蘭-巴瑞症(Guillain-Barré)、與自體免疫葡萄膜炎)、血液之自體免疫失調(例如：自體免疫溶血性貧血、惡性貧血、與自體免疫血小板減少症)、血管之自體免疫失調(例如：顱動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎例如韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、與貝希

特氏症(Behcet's disease))、皮膚之自體免疫失調(例如：乾癬、疱疹樣皮膚炎、尋常天疱瘡、與白斑)、胃腸系統之自體免疫失調(例如：克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)、與自體免疫肝炎)、內分泌腺之自體免疫失調(例如：第1型或免疫媒介型糖尿病、葛雷芙氏症(Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫卵巢炎與睪丸炎、及腎上腺之自體免疫失調)；以及多重器官之自體免疫失調(包括結締組織與肌肉骨骼系統疾病)(例如：類風濕性關節炎、全身紅斑性狼瘡、硬皮症、多肌炎、皮肌炎、脊椎關節病變例如僵直性脊椎炎、及索忍氏症候群(Sjogren's syndrome))。此外，其他免疫系統所媒介之疾病，例如：移植物對抗宿主疾病與過敏性失調，亦包含於本文所定義之免疫失調中。由於多種免疫失調係由發炎所引起，因此免疫失調與發炎失調之間有些重疊。為達本發明之目的，若出現此等重疊失調時，其可視為免疫失調或發炎失調。「免疫失調之治療」在本文中意指將本發明化合物或組成物投予至具有免疫失調、此等疾病之症狀或可能罹患此等疾病之個體，以供治癒、減輕、改變、影響或預防自體免疫疾病、其症狀或其患病傾向。

本文所使用之術語「過敏性失調」意指與對抗通常無害物質之過敏性反應有關之疾病、症狀或失調。此等物質可能存在於環境中(例如：室內空氣污染物與空氣中之過敏原)或可能不來自於環境(例如：彼等造成皮膚病或食物過

敏者)。過敏原可經由多種途徑進入體內，包括吸入、食入、與皮膚接觸或注射(包括昆蟲叮咬)。許多過敏性失調與特異反應性(atope)有關，其具有產生過敏性抗體 IgE 之傾向。由於 IgE 可敏化體內任何部位之肥大細胞，因此特異性反應之個體經常在一種以上之器官表現疾病。為達本發明之目的，過敏性失調包括重覆暴露於敏化過敏原時所發生之過度敏感反應，其進而引起發炎介體之釋放。過敏性失調包括(但不限於)：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、全身性過敏反應(anaphylaxis reaction)與類過敏反應(anaphylactoid reaction)、異位性皮膚炎、氣喘與食物過敏。

本發明化合物可用於預防或治療個體之發炎失調。本文所使用之「發炎失調」意指以身體組織發炎或具有發炎成分為特徵之疾病、失調或症狀。此等包括局部發炎反應與全身性發炎。此等發炎失調之實例包括：移植物排斥，包括皮膚移植物排斥；關節之慢性發炎失調，包括關節炎、類風性濕關節炎、骨關節炎及與骨再吸收(bone resorption)提高有關之骨骼疾病；發炎症腸道疾病，例如：迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)與克隆氏症；發炎症肺部失調，例如：氣喘、成人呼吸窘迫症候群、與慢性阻塞性呼吸道疾病；眼睛之發炎失調，包括角膜失養症、砂眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎與眼內炎；牙齦之慢性發炎失調，包括齒齦炎與牙周病；

肺結核；癲瘋；腎臟之發炎疾病包括尿毒併發症、腎小球性腎炎與腎病；皮膚之發炎失調包括硬皮症、乾癬與濕疹；中樞神經系統之發炎疾病包括神經系統之慢性髓鞘脫失症、多發性硬化症、與 AIDS 相關之神經退化及阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症(Parkinson's disease)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症及病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫失調、免疫複合性血管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身紅斑性狼瘡(SLE)；及心臟之發炎疾病，例如：心肌病變、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化；以及多種其他具有顯著發炎成分之疾病，包括子癰前症；慢性肝衰竭、腦與脊柱創傷、以及癌症。亦可能有身體的全身性發炎，實例為革蘭氏陽性或革蘭氏陰性休克、出血或過敏性休克，或因癌症化療法對促炎細胞激素反應所誘發之休克，例如：與促炎細胞激素有關之休克。此等休克可例如由癌症化療法所使用之化療劑所誘發。「發炎失調之治療」在本文中意指將本發明化合物或組成物投予至具有發炎失調、此等失調之症狀或可能罹患此等失調之個體，以供治癒、減輕、改變、影響或預防發炎失調、其症狀或其患病傾向。

「有效量」為化合物投予至個體時可達到有利結果之化合物用量，或者，具有所欲活體內或活體外活性之化合物用量。若用於發炎失調及自體免疫失調時，有利之臨床結果包括：相較於未接受治療之個體，可降低與該疾病或

失調相關之症狀的程度或嚴重性，及/或延長個體之壽命及/或提高個體之生活品質。投予至個體之化合物確切用量將依疾病或症狀之類型與嚴重性及個體之特徵(例如：一般健康狀況、年齡、性別、體重及對藥物之耐受性)而定。投予至個體之化合物確切用量亦依發炎失調或自體免疫失調之程度、嚴重性與類型或所尋求之免疫抑制程度而定。熟習此項技藝之人士將可依此等及其他因素來決定適當之劑量。所揭示化合物之有效量範圍典型係介於每天約 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 至每天約 $10\text{g}/\text{m}^2$ 之間，較佳係介於每天約 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 至每天約 $1\text{g}/\text{m}^2$ 之間。

本發明化合物可含有一個或多個對掌中心及/或雙鍵，因此，可存在立體異構物，例如：雙鍵異構物(亦即，幾何異構物)、鏡像異構物或非鏡像異構物。根據本發明，本文所描述之化學結構式(包括本發明化合物)係涵括所有相應化合物之鏡像異構物與立體異構物，亦即，同時涵括純立體異構物型(例如，純幾何異構物、純鏡像異構物、或純非鏡像異構物)以及鏡像異構物、非鏡像異構物與幾何異構物之混合物。於某些情況下，某一種鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物具有較他者優越之活性或改良之毒性或動力學性質。於彼等情況下，則以本發明化合物之此等鏡像異構物、非鏡像異構物及幾何異構物為較佳。

術語「抑制 IL-2 產生」與類似用語意指在有能力產生及/或分泌 IL-2 之細胞(例如：T 淋巴細胞)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 產生」意指在有能力產生及/或分泌此等細胞激素之細胞中抑制此等細胞激素之合成(例如：藉由抑制轉錄或轉譯)及/或抑制此等細胞激素分泌。

如本文所使用，組成物「實質上」包含化合物，意指該組成物中之該化合物的含量超過約 80 重量%，更佳為超過約 90 重量%，甚至更佳為超過約 95 重量%，最佳為超過約 97 重量%。

如本文所使用，組成物「實質上不含」化合物，意指該組成物中之該化合物的含量低於約 20 重量%，更佳為低於約 10 重量%，甚至更佳為低於約 5 重量%，最佳為低於約 3 重量%。

如本文所使用，反應「實質上已完全」，意指該反應含有超過約 80 重量%之所欲產物，更佳為超過約 90 重量%之所欲產物，甚至更佳為超過約 95 重量%之所欲產物，最佳為超過約 97 重量%之所欲產物。

本文所使用之消旋混合物意指相對於分子中所有對掌中心，其中一種鏡像異構物占約 50%，而其相應之鏡像異構物占約 50%。本發明涵括式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物之所有純鏡像異構物、富含鏡像異構物者、純非鏡像異構物、富含非鏡像異構物者及消旋混合物。

鏡像異構物與非鏡像異構物混合物可利用習知方法(例如：對掌相氣相層析法、對掌相高效液相層析法、使化

合物結晶呈對掌鹽複合物、或使化合物於對掌性溶劑中結晶)離析為其組成之鏡像異構物或立體異構物。鏡像異構物與非鏡像異構物亦可由純非鏡像異構物型或純鏡像異構物型中間物、試劑、與觸媒，依習知之不對稱合成法製得。

當投予至患者時(例如：供獸醫用途或用於改良家畜而投予至非人類動物時，或供臨床用途而投予至人類時)，本發明化合物典型呈單離形式投藥，或呈單離形式含於醫藥組成物中投藥。本文所使用之「單離」意指將本發明化合物與下列其他成分分離：(a)天然來源，例如植物或細胞，較佳為細菌培養物；或(b)合成之有機化學反應混合物。較佳為經由習知技術來純化本發明化合物。本文所使用之「純化」意指當單離時，單離物含有以其重量計至少 95%，較佳為至少 98%之本發明單一化合物。

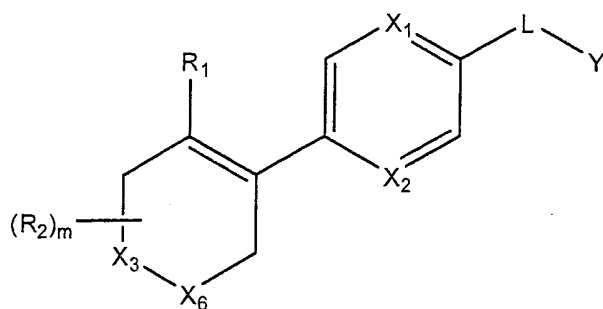
本發明僅考量彼等能產生安定結構之取代基之選擇與組合。此等選擇與組合對熟習此項技藝之人士而言為顯而易見且不需過度實驗即可確定。

本發明可藉由參照下列詳細說明與例示性實施例而充分瞭解，該等說明及實施例係用於舉例說明本發明之非限制性具體實施例。

明確具體實施例

本發明係有關特別適用於免疫抑制或用於治療或預防炎症、免疫失調及過敏性失調之化合物與醫藥組成物。

於一項具體實施例中，本發明係有關結構式(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：



(I)

其中：

X_1 及 X_2 獨立地為 CH 或 N；

X_3 或 X_6 中之一者為 NR_{29} ，且另一者為 CH_2 、 CHR_2 或 $C(R_2)_2$ ；

L 為選自下列各者所組成之群組之聯結基： $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR_5-$ 、 $-NR_5C(S)NR_5-$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_5-$ 及 $-NR_5CR^aR^bNR_5-$ ；

Y 為經取代之苯基，但限制條件為 Y 未經 $-NHC(O)R_{30}$ 取代；

R_1 為 H 或取代基；

R_2 每次出現時，獨立地為取代基，但限制條件為 R_2 不為 $=O$ 或 $=C(R_{28})_2$ ；

R_4 為取代基；

R^a 及 R^b 每次出現時，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、視需要經取代之雜芳烷基、

氰基、硝基、鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、
 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、
 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、
 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、
 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、
 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、
 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、
 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、
 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、
 $-SC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 或 $-OC(NR_8)SR_5$ ；

R_5 每次出現時，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 每次出現時，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 與其所附接之氮原子共同為視需要經取代之雜

環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_{28} 每次出現時，獨立地為 H 或取代基；

R_{29} 為 $-C(O)R_{30}$ 或含 N 之 6 員芳香環；

R_{30} 為 $-H$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、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；

m 為 0、1 或 2；及

n 為 0、1 或 2。

一態樣中，式(I)化合物不為：

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-2,4-二氫-2H-吡啶-1-甲酸乙酯；

3-(4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；

4-(4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-噻唑-2-基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-異丙基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡

啉-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-烯丙基氧羰基-3-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啉-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-苯基氧羰基-3-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啉-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

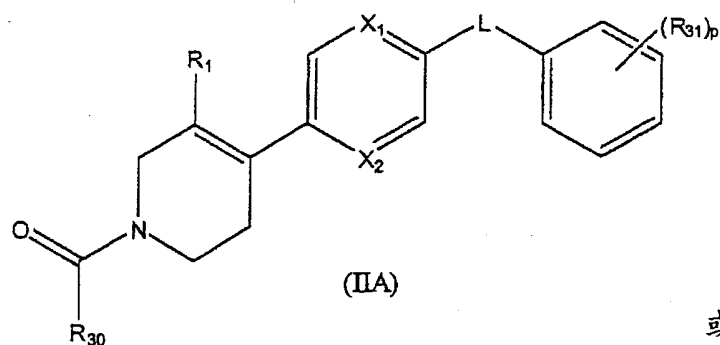
2,6-二氟-N-[4-(1-乙醯基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啉-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-環丙基羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啉-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

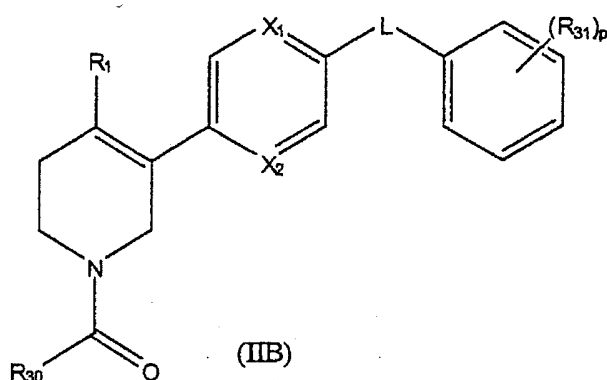
2,6-二氟-N-{4-[1-(吡啉-3-羰基)-環丙烷羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啉-3-基]-苯基}-苯甲醯胺；或

2,6-二氟-N-[4-(1-嘧啉-2-基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啉-3-基)-苯基]-苯甲醯胺。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(IIA)或(IIB)所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：



或



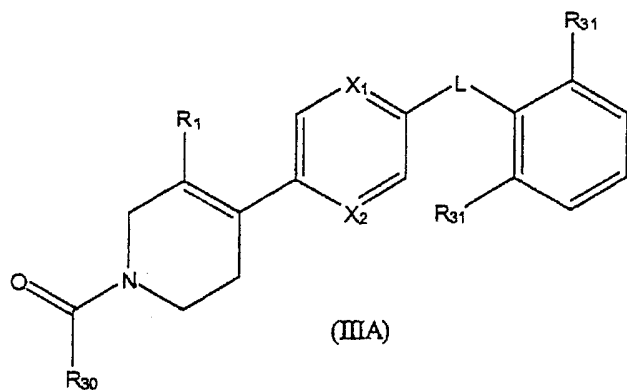
其中：

R_{31} 為鹵基、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；

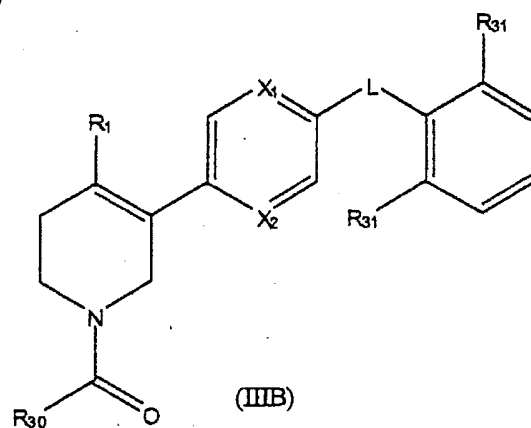
p 為 1、2、3、4 或 5；及

R_1 、 R_{30} 、 L 、 X_1 及 X_2 係如式(I)中所定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(IIIA)或(IIB)所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：

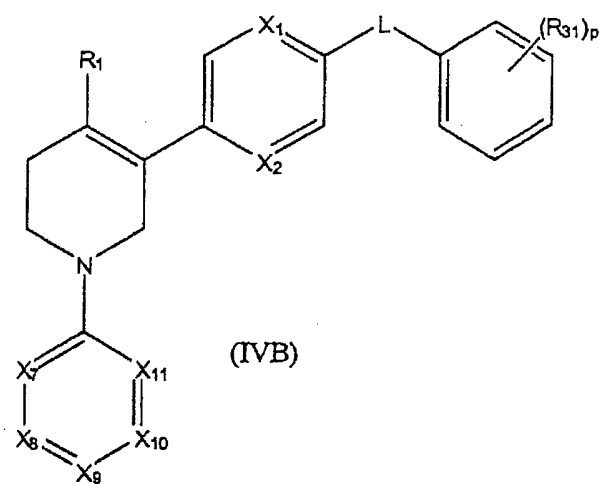
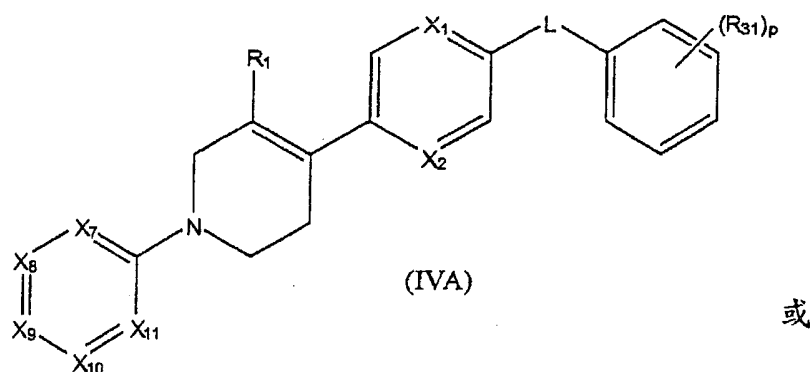


或



其中， R_1 、 R_{30} 、 L 、 X_1 及 X_2 係如式(I)中所定義，且 R_{31} 係如式(IIA)及(IIIB)所定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(IVA)或(IVB)所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：



其中：

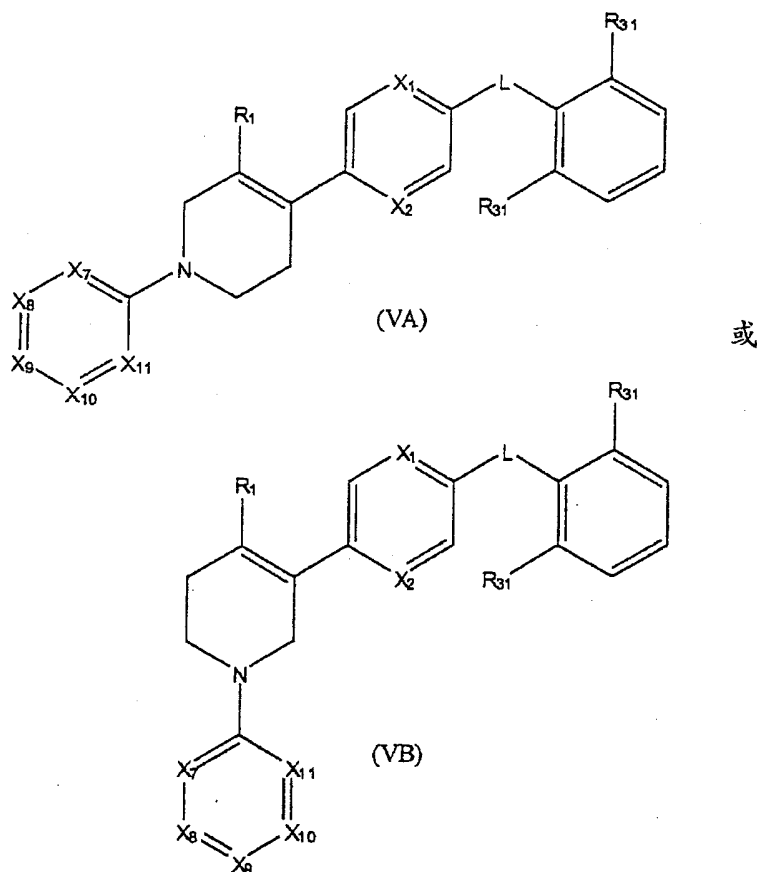
X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 各獨立地為 CH、 CR_2 或 N，
但限制條件為 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 或 X_{11} 中之至少一者為 N；

R_{31} 為鹵基、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；

p 為 1、2、3、4 或 5；及

R_1 、L、 X_1 及 X_2 係如式(I)中所定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(VA)或(VB)所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：



其中， R_1 、 L 、 X_1 及 X_2 係如式(I)中所定義且 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 係如(IVA)及(IVB)中所定義。

某些式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基、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。一態樣中， R_1 為

選自下列各者所組成之群組：鹵基或視需要經取代之低碳數烷基。一態樣中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：

$-\text{CH}_2\text{OAc}$ 、 CH_3 或 Cl 。

某些式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中， L 為 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。一態樣中， L 為 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 。

某些式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中， X_1 及 X_2 均為 CH 。

某些式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中， X_1 及 X_2 均為 N 。

某些式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中， X_1 為 N 且 X_2 為 CH 。

某些式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中， X_2 為 N 及 X_1 為 CH 。

某些式(I)所示化合物之具體實施例中， Y 係經 1 至 2 個取代基取代。一態樣中，該 1 至 2 個取代基各獨立地為低碳數烷基或鹵基。另一態樣中， Y 為二氟苯基。另一態樣中， Y 為 2,6-二氟苯基。

某些式(I)所示化合物之具體實施例中， X_3 為 CH_2 且 X_6 為 NR_{29} 。

某些式(I)所示化合物之具體實施例中， X_6 為 CH_2 且

X_3 為 NR_{29} 。

某些式(I)所示化合物之具體實施例中， m 為 0。

某些式(I)所示化合物之具體實施例中， Y 為二氟苯基； L 為 $-NHC(O)-$ ； R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基或視需要經取代之低碳數烷基；及 m 為 0。

某些式(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中，各 R_{31} 獨立地為低碳數烷基或鹵基。一態樣中， R_{31} 為鹵基。一態樣中， R_{31} 為 F。

某些式(IIA)、(IIB)、(IVA)或(IVB)所示化合物之具體實施例中， p 為 1 或 2。一態樣中，各 R_{31} 獨立地為低碳數烷基或鹵基。一態樣中， R_{31} 為鹵基。一態樣中， R_{31} 為 F。

某些式(IIIA)、(IIIB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中，各 R_{31} 獨立地為低碳數烷基或鹵基。一態樣中，各 R_{31} 為鹵基。另一態樣中，各 R_{31} 為 F。

某些式(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)所示化合物之具體實施例中， R_{30} 為選自下列各者所組成之群組： $-OR_5$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基。一態樣中， R_{30} 為選自下列各者所組成之群組： $-OR_5$ 及視需要經取代之雜芳基。另一態樣中， R_{30} 為 $-OR_5$ 且 R_5 為低碳數烷基。另一態樣中， R_{30} 為吡啶環。

某些式(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中， X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 中之二者為 N。一態樣中， X_7 與 X_{11} 均為 N。

某些式(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中， X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 中之一者為N。

某些式(IIIA)或(IIIB)所示化合物之具體實施例中，各 R_{31} 為鹵基；L為-NHC(O)-； R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基或視需要經取代之低碳數烷基；及 R_{30} 為選自下列各者所組成之群組：-OR₅及視需要經取代之雜芳基。一態樣中，各 R_{31} 為F。一態樣中， X_1 及 X_2 均為CH。另一態樣中， X_1 及 X_2 均為N。另一態樣中， X_1 為N且 X_2 為CH。

某些式(VA)或(VB)所示化合物之具體實施例中，各 R_{31} 為鹵基；L為-NHC(O)-； R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基或視需要經取代之低碳數烷基；且 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 中之二者為N。一態樣中，各 R_{31} 為F。一態樣中， X_1 及 X_2 均為CH。另一態樣中， X_1 及 X_2 均為N。另一態樣中， X_1 為N且 X_2 為CH。

一項具體實施例中，本發明化合物非為美國專利申請案第11/699,002號中所揭示之化合物。

另一項具體實施例中，本發明係有關選自下列各者所組成之群組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：

3-(6-(2,6-二氟苯甲醯胺基)吡啶-3-基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；

3-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸烯丙酯；

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

3-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；或

4-氟-3-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯。

另一項具體實施例中，本發明係有關 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(嘧啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

另一項具體實施例中，本發明係有關

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

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

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

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

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

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)-2,6-二氟苯甲醯胺；

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

基)苯基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

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

基)苯基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡

吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-(5-(1-(3-氯吡吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡

吡啶-2-基)-2,4-二氟苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡

啶-3-基)吡吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

2,4-二氟-N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡

啶-3-基)吡吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-(5-(1-(3-氟基吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)

吡吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

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

基)吡吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

N-(5-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-

基)吡吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

N-(5-(1-(3-溴吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡

吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

N-(4-(1-(3-胺基吡吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)

苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

4-(1-(3-氯吡吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-

基)-N-(2,6-二氟苯基)苯胺；

N-(4-(1-(3-氟基吡吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)

苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

2,6-二氟-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；

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

另一項具體實施例中，本發明係有關

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

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

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

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

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

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

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)-2,6-二氟苯甲醯胺；

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

2-氯-6-氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡
 咩-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-(5-(1-(3-氯吡咩-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡
 咩-2-基)-2,4-二氟苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡
 啶-3-基)吡咩-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

2,4-二氟-N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡
 啶-3-基)吡咩-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

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

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

N-(5-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-
 基)吡咩-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

N-(5-(1-(3-溴吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡
 咩-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

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

4-(1-(3-氯吡咩-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-
 基)-N-(2,6-二氟苯甲基)苯胺；

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

2,6-二氟-N-(4-(1-(3-氯吡咩-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡
 啶-3-基)苯基)苯甲醯胺；

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

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

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

本文所揭示之所有特徵、明確具體實施例與特定取代基可依任何組合方式組合。本說明書所揭示之各特徵、具體實施例或取代基可由其他可提供相同、對等或類似目的之特徵、具體實施例或取代基予以置換。於化學化合物之實例中，本文所揭示任何化學式中的代號之特定值(例如：於本文所揭示之例示性化合物中所示的值)可依任何可產生安定結構之方式組合。此外，於一類型化學結構中的取代基之特定值(無論較佳與否)可與同類型或不同類型化學結構中的其他取代基之值(不論較佳與否)組合。因此，除非另有說明，否則所揭示各特徵、具體實施例或取代基僅為對等或類似特徵、具體實施例或取代基之一般實例。

於部分具體實施例中，本發明係有關醫藥組成物，其包含作為活性成分之式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者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，以及醫藥上可接受之載劑或媒劑。該組成物適用於免疫抑制或用於治療或預防炎症、過敏性症狀或免疫失調。

於部分具體實施例中，本發明係有關對有需要之患者進行免疫抑制或治療或預防炎症、免疫失調或過敏性失調

之方法，其包括投予有效量之式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者所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。

於部分具體實施例中，本發明係有關對有需要之患者進行免疫抑制或治療或預防炎症、免疫失調或過敏性失調之方法，其包括投予有效量之醫藥組成物，該醫藥組成物包含式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者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。

於部分具體實施例中，式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者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適用於抑制免疫細胞(例如：T-細胞及/或B-細胞)活化(例如：因應於抗原之活化)及/或抑制T細胞及/或B細胞增生。免疫細胞活化之指標包括由T細胞分泌IL-2、T細胞及/或B-細胞之增生等。於一具體實施例中，藉由對哺乳動物(例如：人類)投予式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者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，可抑制哺乳動物(例如：人類)體內之免疫細胞活化及/或T細胞及/或B細胞增生。

於部分具體實施例中，式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者之化合

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某些調節免疫細胞活化之細胞激素的產生。舉例而言，式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者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、IFN- γ 、TNF- α 及其組合之產生。於一具體實施例中，藉由對哺乳動物(例如：人類)投予式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者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，可抑制哺乳動物(例如：人類)體內之細胞激素產生。

於部分具體實施例中，式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者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控涉及免疫細胞活化之一種或多種離子通道(例如：CRAC離子通道)之活性。於部分具體實施例中，式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者之化合物可藉由抑制CRAC離子通道之作用而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，當細胞與化合物接觸時， I_{CRAC} 電流下降即為化合物抑制CRAC離子通道之一種指標。 I_{CRAC} 電流可藉由例如使用膜片箝制技術(patch clamp technique)測定，該技術係進一步詳述於下文之實施例中。於一項具體實施例中，式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、

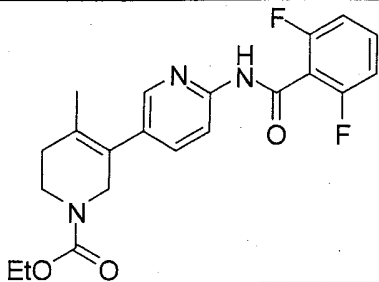
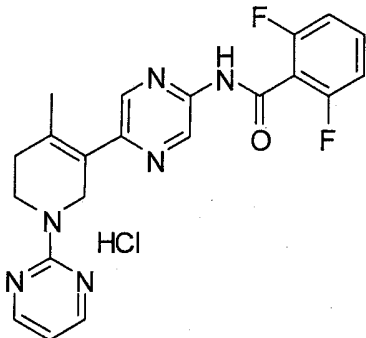
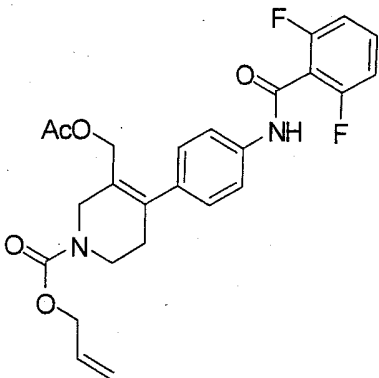
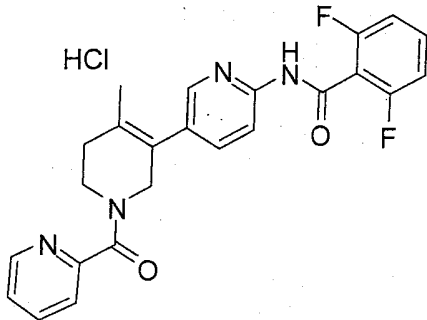
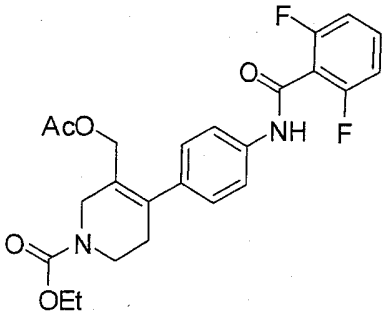
(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物可調控哺乳動物(例如：人類)之離子通道。於一項具體實施例中，可藉由對哺乳動物(例如：人類)投予式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，而抑制哺乳動物(例如：人類)體內的一種或多種離子通道之活性。

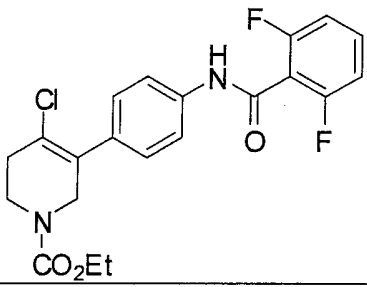
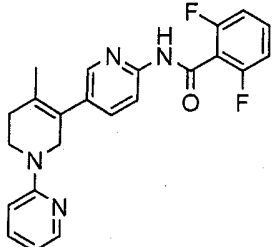
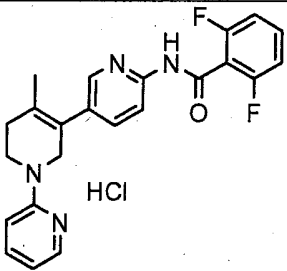
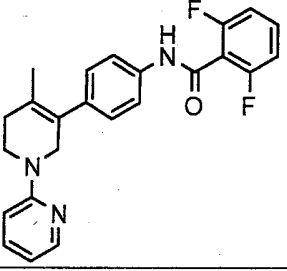
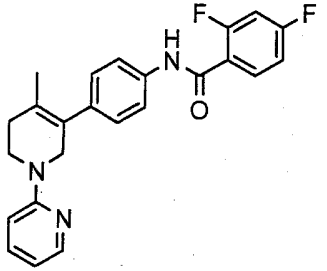
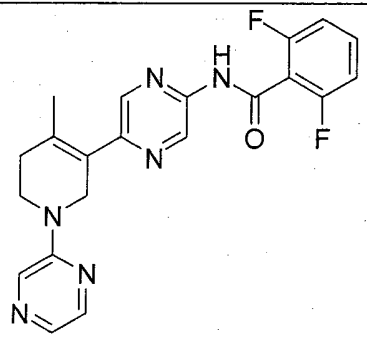
於部分具體實施例中，式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制肥大細胞之去顆粒化作用。肥大細胞去顆粒化作用之抑制可依本文實驗章節中所說明之方法或熟習此項技藝之人士習知之任何方法測定。於部分具體實施例中，可藉由對哺乳動物(例如：人類)投予式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，而抑制哺乳動物(例如：人類)體內之肥大細胞去顆粒化作用。

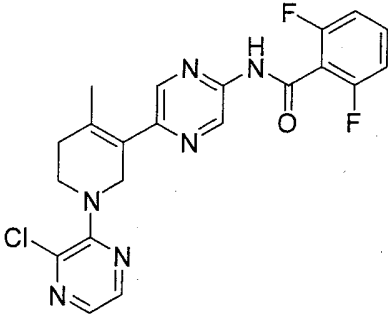
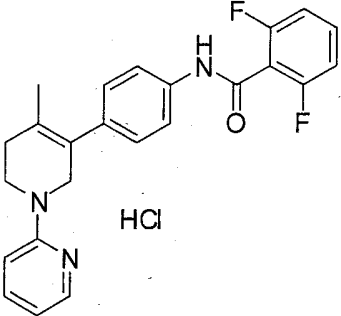
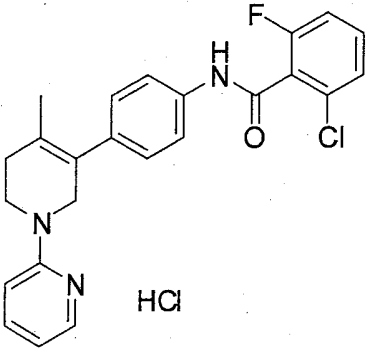
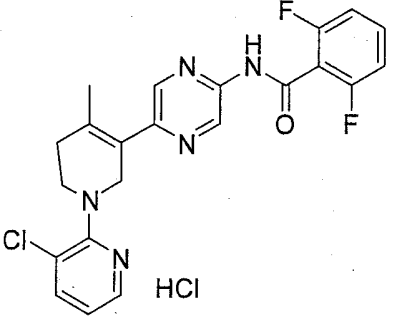
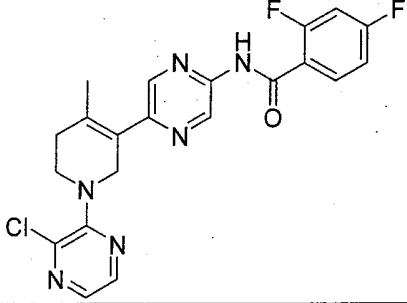
本發明之例示性化合物

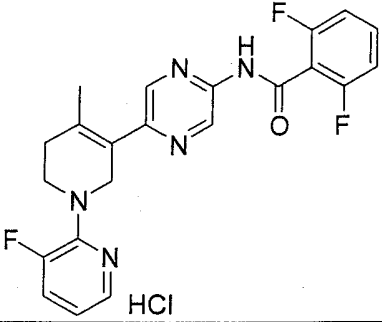
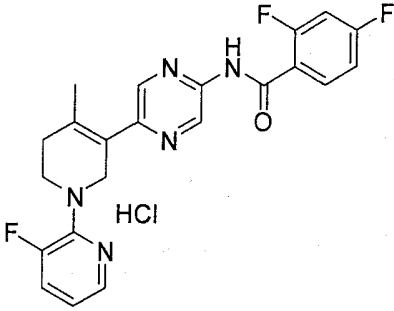
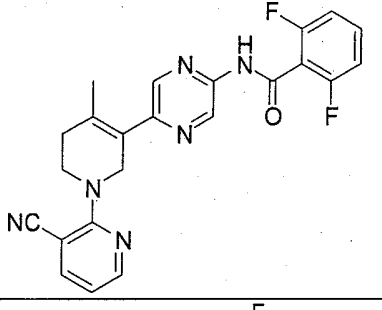
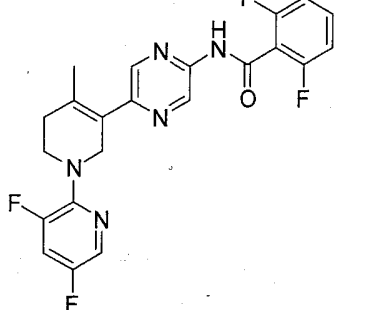
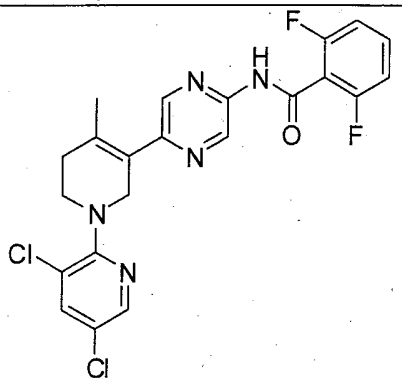
本發明之例示性化合物係描述於下表 1 中。

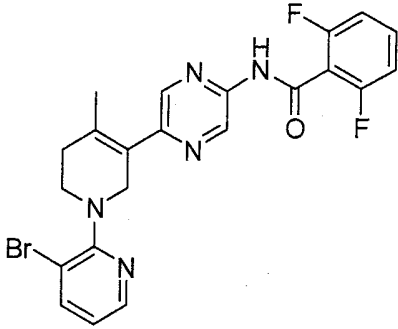
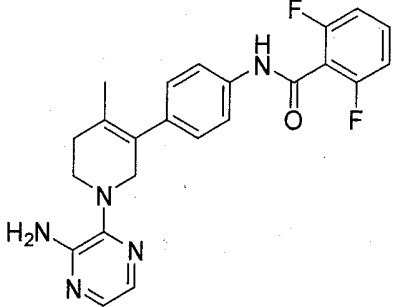
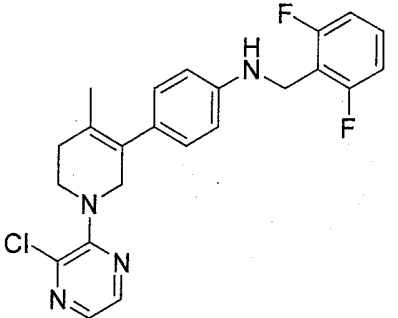
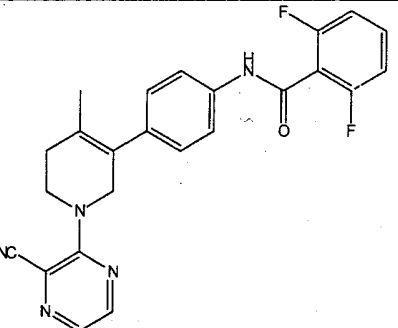
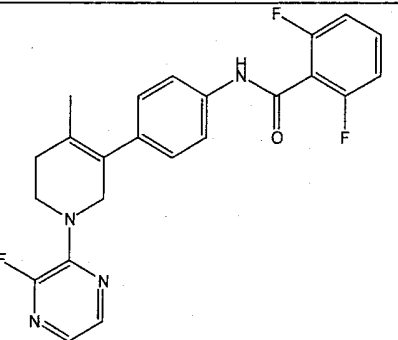
表 1

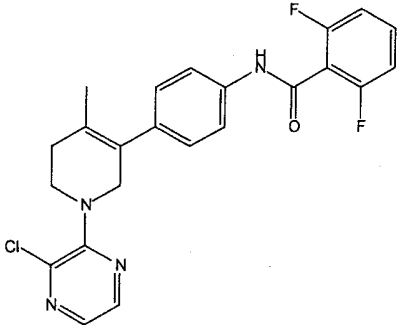
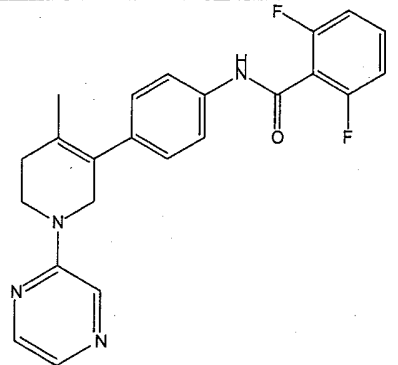
化合物 編號	結構	化學名稱
1		3-(6-(2,6-二氟苯甲醯胺基)吡啶-3-基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯
2		2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(嘓啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽
3		3-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸烯丙酯
4		2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-吡啶甲醯基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽
5		3-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯

6		4-氯-3-(4-(2,6-二氟苯甲酰胺基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸乙酯
7		2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺
8		2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺盐酸盐
9		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
10		2,4-二氟-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
11		2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

12		N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺
13		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)苯甲酰胺盐酸盐
14		2-氯-6-氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)苯甲酰胺盐酸盐
15		N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺盐酸盐
16		N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,4-二氟苯甲酰胺

17		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)苯甲酰胺鹽酸鹽
18		2,4-二氟-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)苯甲酰胺鹽酸鹽
19		N-(5-(1-(3-氟基吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺
20		N-(5-(1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺
21		N-(5-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

22		N-(5-(1-(3-溴吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺
23		N-(4-(1-(3-氨基吡啶-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
24		4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯基)苯胺
25		N-(4-(1-(3-氰基吡啶-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
26		2,6-二氟-N-(4-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)苯甲酰胺

27		N-(4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺
28		2,6-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺

作用機制

因應抗原之 T-淋巴細胞活化係取決於鈣離子波動 (calcium ion oscillation)。T-淋巴細胞中之鈣離子波動係透過刺激 T-細胞抗原受體而啟動，且涉及經由鈣池調控 (stored-operated) Ca^{2+} -釋放-活化之 Ca^{2+} (CRAC) 通道而使鈣離子流入。此外，已證明抗原所誘發之肥大細胞去顆粒化作用係由鈣離子流入而引發。雖然 CRAC 離子通道之分子結構尚未被鑑定出，但已知該通道之詳細電生理學性質。因此，CRAC 離子通道之抑制可藉由測量 I_{CRAC} 電流之抑制程度來測定。T-細胞中之鈣離子波動與數種轉錄因子 (例如：NFAT、Oct/Oap 與 NF κ B) 之活化有所關聯，而該等轉錄因子為 T-細胞活化之關鍵 (Lewis, Biochemical Society Transactions (2003), 37: 925-929，其全部教示內容係以引用形式併入本文)。在不希望受到任何理論之限制

下，咸信由於本發明化合物會抑制 CRAC 離子通道之活性，因此可抑制免疫細胞之活化。

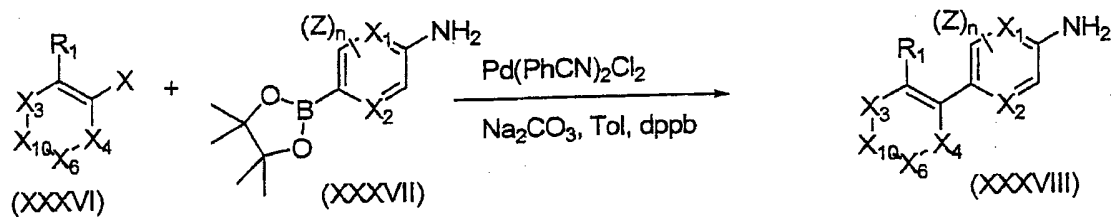
治療與預防方法

根據本發明，對需要免疫抑制或需要治療或預防炎症、免疫失調或過敏性失調之患者投予有效量之式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物與前藥，或投予有效量之包含式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物與前藥之醫藥組成物。此等患者可能未曾接受治療或對習知療法只有部份反應或沒有反應。

個體對於特定炎症、免疫失調或過敏性失調之免疫抑制反應可直接測量(例如：在投予本發明化合物後，測量發炎細胞激素(例如：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、IFN- γ 等)的血中濃度)，或可依據對疾病病因與進程之瞭解來推斷。式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物與前藥可在使用於人類之前，先於活體外或活體內檢測所欲之治療或預防活性。舉例而言，可使用炎症、免疫失調或過敏性失調之已知動物模式來證明本發明化合物之安全性與效力。

本發明化合物之製備

硼酸酯之一般偶合製程

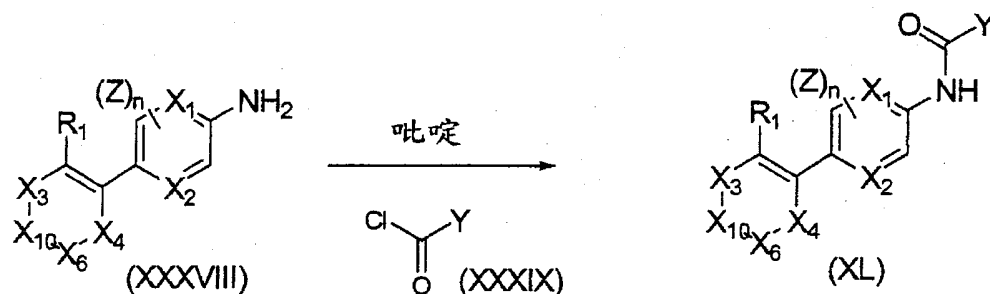


(X = 鹵基或 OTf)

反應圖 I

在含 $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (767mg, 2mmol) 與 1,4-雙(二苯基膦基)-丁烷(dppb)(1.28g, 3mmol) 之 100 mL 甲苯溶液中添加硼酸酯(XXXVII)(22.6mmol)後，添加烯基鹵化物或烯基三氟甲磺酸酯(XXXVI)(22.6mmol)與碳酸鈉(3.4g, 22.6mmol)，然後添加 23 mL 水與 2 mL 甲醇。加熱混合物至 $100^\circ C$ ，並回流 18 小時。使之冷卻至室溫後，加水中止反應，以乙酸乙酯後處理。有機溶液經矽膠過濾，真空蒸發，產生胺衍生物(XXXVIII)(參見反應圖 I)，其未經進一步純化即用於下一個步驟。

醯胺偶合反應之一般製程



反應圖 II

取胺衍生物(XXXVIII) (19.2 mmol)溶於二氯甲烷，並冷卻至 0°C。添加吡啶(3.87ml, 48 mmol)至反應混合物中後，添加醯基氯(XXXIX)(19.2 mmol)。使此混合物回溫至室溫達 35 分鐘，此時加水，使反應混合物分溶於二氯甲烷與水層之間。收集有機層，經脫水劑(如：NaSO₄)脫水後，濃縮。使用快速層析法純化產物，產生本發明化合物(XL) (參見反應圖 II)。

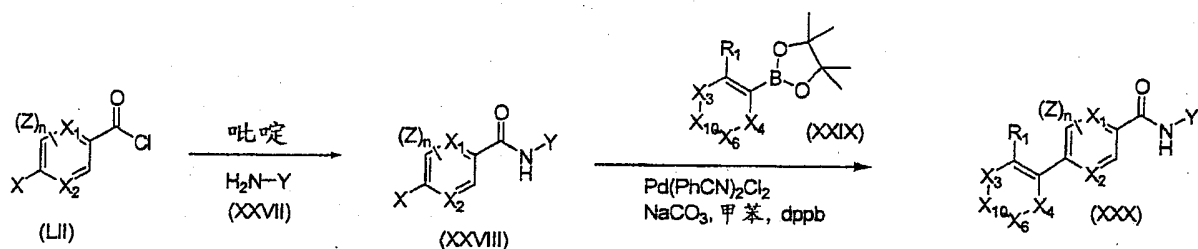
式中 L 為 -NHC(S)-或 -C(S)NH-之本發明化合物可使用勞森試劑(Lawesson's reagent)處理具有醯胺聯結基之化合物而製得。

具有 -CH₂-NH-或 -NH-CH₂-聯結基之本發明化合物可藉由使具有 -NHC(S)-或 -C(S)NH-聯結基之化合物與雷氏鎳(Raney Ni)接觸而製得。或者，具有 -CH₂-NH-或 -NH-CH₂-聯結基之本發明化合物可藉由以例如氫硼化鈉分別還原具有 -C(O)-NH-或 -NH-C(O)-聯結基之化合物而製得(參見於 2004 年 7 月 22 日申請之美國專利申請案第 10/897,681 號，其揭示內容以引用方式併入本文中)。

具有硫脲聯結基(-NHC(S)NH-)之本發明化合物可藉由以勞森試劑(Lawesson's reagent)處理具有脲聯結基之化合物而製得。

具有醯胺聯結基(其中胺基附接於 Y(-C(O)NH-))之本發明化合物可於吡啶中組合鹵基-苯甲基氯或鹵基-吡啶羧基氯(LII)與胺衍生物(XXVII)以形成鹵基-醯胺中間物(XXVIII)而製得。反應條件係類似上述醯胺偶合反應所說

明者。製備含 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (767mg, 2mmol) 與 1,4-雙(二苯基膦基)-丁烷(dppb)(1.28g, 3mmol)之 100 mL 甲苯溶液。添加伸環烷基硼酸酯(XXIX)至溶液中後，接著添加鹵基-醯胺中間物(XXVIII)(22.6 mmol)與碳酸鈉(22.6mmol)，然後添加 23 mL 水與 2 mL 甲醇。加熱此混合物至 100°C ，並回流約 18 小時。冷卻至室溫後，加水中止反應，以乙酸乙酯後處理，形成具有 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 聯結基(XXX)之本發明化合物(參見反應圖 VII)。



反應圖 VII

醫藥組成物與劑型

本發明之醫藥組成物與劑型包含相對量之一種或多種活性成分，且係經適當調配以使所得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、免疫失調或過敏性失調。較佳醫藥組成物與劑型包含式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者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，視需要與一種或多種額外之活性成分組合。

本發明之單一單位劑型係適於經口、黏膜(例如：鼻、舌下、陰道、頰內或直腸)、非經腸(例如：皮下、靜脈內、

濃溶液輸注(bolus injection)、肌內或動脈內)、或經皮投藥至患者。劑型之實例包括(但不限於)：錠劑；膜衣錠；膠囊，如：軟式彈性明膠膠囊；扁囊劑；片劑；菱形錠劑；分散液；栓劑；軟膏；泥敷劑(濕敷藥劑)；糊劑；粉劑；敷料；乳霜；硬膏劑；溶液；貼片；氣霧劑(例如：鼻噴液或吸入劑)；凝膠；適於經口或黏膜投藥至患者之液體劑型，包括懸浮液(例如：水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液、與酏劑；適於非經腸式投藥至患者之液體劑型；以及可再組成以提供適於非經腸式投藥至患者之液體劑型的無菌固體(例如，結晶或非晶形固體)。

本發明劑型之組成、形狀與類型，典型係依其用途而異。例如：適於經黏膜投藥之劑型可能比用於治療相同症狀之口服劑型含有較少量之活性成分。本發明之此觀點為熟習此項技藝之人士所能輕易了解。參見例如：雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1990)第 18 版，Mack Publishing, Easton PA。

典型之醫藥組成物與劑型包含一種或多種賦形劑。適當之賦形劑為熟習製藥技藝之人士所熟知，且本文提供了適當賦形劑之非限制性實例。特定之賦形劑是否適合加入醫藥組成物或劑型中，端視此項技藝中已知之多項因素而定，包括(但不限於)：將劑型投予至患者之方式。舉例而言，口服劑型(諸如，錠劑)可包含不適用於非經腸式劑型之賦形劑。

特定賦形劑之適用性亦可能取決於劑型中之特定活性成分。舉例而言，某些活性成分會因為某些賦形劑(例如：乳糖)或因為暴露到水，而加速分解。包含一級或二級胺之活性成分(例如：N-去甲基文拉法辛

(N-desmethylvenlafaxine)與 N,N-二去甲基文拉法辛)對此類加速分解作用特別敏感。因此，本發明涵蓋包含少量乳糖(若存在時)之醫藥組成物與劑型。本文所使用之術語「不含乳糖」意指乳糖(若存在時)的含量不足以實質上提高活性成分之降解速率。本發明不含乳糖之組成物可包含此項技藝中已知之賦形劑，其列述於例如：美國藥典(the U.S. Pharmacopia)(USP)SP(XXI)/NF (XVI)。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量之活性成分、黏合劑/填料、與潤滑劑。較佳不含乳糖之劑型係包含活性成分、微晶纖維素、預糊化澱粉、與硬脂酸鎂。

由於水會促進某些化合物之降解，因此本發明進一步涵蓋包含活性成分之無水醫藥組成物與劑型。舉例而言，於醫藥技藝中，普遍接受添加水(例如：5%)來模擬長期存放之方式，以測定調配物隨時間變化之特性(例如：貨架壽命或安定性)。參見例如：Jens T. Carstensen(1995)藥物安定性：原理與操作(Drug Stability：Principles & Practice)，第2版.，Marcel Dekker, NY, NY, 379-80。事實上，水與熱均會加速某些化合物分解。由於調配物在製造、操作、包裝、保存、運送及使用期間經常遭遇到水份及/或濕氣，因此，水對調配物之影響相當重要。

本發明之無水醫藥組成物與劑型可使用無水或含低水份之成分以及低水份或低濕度之條件予以製備。若預期醫藥組成物與劑型在製造、包裝及/或保存期間會實質上接觸到水分及/或濕氣，則包含乳糖以及含有一級或二級胺之至少一種活性成分之醫藥組成物與劑型較佳為無水型式。

無水醫藥組成物之製造與保存應維持其無水性質。因此，無水組成物較佳為使用已知可防止暴露於水之材料包裝，以使該無水組成物內含於適當之調配套組中。適當包裝之實例包括(但不限於)：密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如：小瓶)、泡罩包裝(blister pack)與長條包裝。

本發明進一步涵蓋包含可降低活性成分分解速率之一種或多種化合物之醫藥組成物與劑型。此等化合物在本文中稱為「安定劑」，包括(但不限於)：抗氧化劑，例如抗壞血酸、pH緩衝劑、或鹽緩衝劑。

如同賦形劑之用量與類型，劑型中活性成分之用量與特定類型亦會依下列因素而異，例如(但不限於)：投藥至患者之途徑。然而，於本發明之典型劑型中，式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之含量為約1毫克(mg)至約1000毫克，較佳為約50毫克至約500毫克，最佳為約75毫克至約350毫克。式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表1中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之典型每日總劑量範圍

可在每天約 1 毫克至約 5000 毫克之間，較佳為每天約 50 毫克至約 1500 毫克之間，更佳為每天約 75 毫克至約 1000 毫克之間。熟習此項技藝之人士即可為特定病患決定適當劑量與劑型。

口服劑型

適於口服投藥之本發明醫藥組成物可呈分立之劑型，例如(但不限於)：錠劑(例如：口嚼錠)、膜衣錠、膠囊與液體(例如：加味糖漿)。此等劑型包含預定量之活性成分，且可依熟習此項技藝之人士習知之製藥方法製備。通論參見雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1990)第 18 版, Mack Publishing, Easton PA。

本發明之典型口服劑型係根據習知之醫藥合成技術，將活性成分與至少一種賦形劑加以組合而製備。賦形劑可呈多種形式，端視投藥所欲之製劑形式而定。舉例而言，適用於口服液體或氣霧劑劑型之賦形劑包括(但不限於)：水、二醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑與著色劑。適用於固體口服劑型(例如：粉劑、錠劑、膠囊與膜衣錠)之賦形劑實例包括(但不限於)：澱粉、糖類、微晶纖維素、稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、黏合劑與崩解劑。

由於錠劑與膠囊易於投藥，因此為最有利之口服單位劑型的代表，於此情形下，係使用固體賦形劑。若有需要，可使用標準水性或非水性技術來塗覆錠劑。此等劑型可依任何藥學方法製備。通常，醫藥組成物與劑型之製法為均勻混合活性成分與液體載劑、細切之固體載劑、或兩者，

然後若有需要，使產物成形為所欲之外觀。

舉例而言，可利用壓製法或模製法來製備錠劑。壓製錠劑可藉由將該呈自由流動形式(例如：粉末或顆粒)之活性成分，視需要與賦形劑混合，於適當機器中壓製成錠而製備。模製錠劑可藉由將該以惰性液體稀釋劑予以濕化之粉末狀化合物混合物於合適機器中模製成錠而製造。

可用於本發明口服劑型之賦形劑實例包括(但不限於)：黏合劑、填料、崩解劑與潤滑劑。適用於醫藥組成物與劑型之黏合劑包括(但不限於)：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、或其他澱粉、明膠、天然與合成膠質諸如阿拉伯膠、藻酸鈉、藻酸、其他藻酸鹽類、黃耆膠粉末、關華豆膠、纖維素與其衍生物(例如：乙基纖維素、纖維素乙酸鹽、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如：Nos. 2208、2906、2910)、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)以下列名稱販售之商品：AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (來自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)、及其混合物。一種特殊的黏合劑為微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物，其係以 AVICEL RC-581 為商品名稱販售。適當之無水或低水分賦形劑或添加物包括 AVICEL-PH-103J 與 Starch 1500 LM。

適用於本文所揭示之醫藥組成物與劑型的填料實例包

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料典型係占該醫藥組成物或劑型之約 50 至約 99 重量%。

本發明組成物中係使用崩解劑以提供暴露於水性環境即告崩解之錠劑。含有太多崩解劑之錠劑可能在保存期間即崩解，而含有太少崩解劑之錠劑則可能無法依所欲速率或無法在所欲條件下崩解。因此，應使用不會太多亦不會太少以免負面地影響活性成分釋出之足量崩解劑來形成本發明之固體口服劑型。崩解劑之用量係依調配物之類型而異，且為熟習此項技藝之人士所能輕易決定。典型醫藥組成物包含約 0.5 至約 15 重量%之崩解劑，較佳包含約 1 至約 5 重量%之崩解劑。

可用於本發明醫藥組成物與劑型之崩解劑包括(但不限於)：洋菜、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)、鉀型甲基丙烯酸離子交換樹脂(polacrillin potassium)、乙醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或樹薯澱粉、其他澱粉、預糊化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻膠、其他纖維素、膠質、及其混合物。

可用於本發明醫藥組成物與劑型之潤滑劑包括(但不限於)：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇類、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如：花生油、棉籽油、

葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、與大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、洋菜、及其混合物。其他潤滑劑包括例如：二氧化矽消光劑(syloid)矽膠(AEROSIL 200, 由 W.R. Grace Co. Baltimore, MD 製造), 合成矽石之凝集氣霧劑(Plano, TX 之 Degussa Co. 之上市產品)、CAB-O-SIL (由 Cabot Co. Boston, MA 販售之熱解二氧化矽產物)、及其混合物。若於醫藥組成物或劑型中使用潤滑劑時, 潤滑劑之典型用量係占該醫藥組成物或劑型的約 1 重量%以下。

控制釋放劑型

本發明活性成分可利用熟習此項技藝人士習知之控制釋放方式或輸送裝置投藥。實例包括(但不限於)彼等於美國專利案案號 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 中所敘述者, 各專利案之教示內容皆以引用形式併入本文。此種劑型可用於緩釋或控制釋放一種或多種活性成分, 例如, 藉由使用羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、通透膜、滲透系統、多層包衣、微粒、微脂粒、微小球或其組合, 而提供各種不同比例之所欲釋放性質。由熟習此項技藝之人士已知的適當控制釋放配方(包括本文所述者), 可輕易地選出適合與本發明活性成分合用者。本發明因此涵蓋適用於口服投藥之單一單位劑型, 例如(但不限於): 適於控制釋放之錠劑、膠囊、凝膠錠與膜衣錠。

所有控制釋放醫藥產品之共同目標為改善其未經控制之對應產品所達到的藥物治療。理想上，醫藥治療中經最適設計之控制釋放製劑的應用特徵為使用最少量藥物，在最短時間內治癒或控制症狀。控制釋放調配物之優點包括延長藥物活性、降低投藥頻率以及提高患者遵醫囑性 (compliance)。此外，控制釋放調配物亦可用於影響作用開始之時間或其他特性(例如：藥物的血中濃度)，因此可影響副作用(例如：不良副作用)之發生。

大多數控制釋放調配物被設計成在初始時先釋放可迅速產生所欲治療效果之藥物(活性成分)量，然後再逐步持續地釋放其餘量之藥物，以長時間維持此治療或預防效果。為了在體內維持此恆定之藥物濃度，藥物自劑型釋放之速度必需可代償被代謝及排出體外之藥物量。活性成分之控制釋放可受多種不同條件刺激，包括(但不限於)：pH 值、溫度、酵素、水或其他生理條件或化合物。

本發明之特定延長釋放調配物係於球形體(spheroid)中包含治療或預防有效量之式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之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，該球形體中復包含微晶纖維素，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被覆之羥丙基甲基纖維素。此等延長釋放調配物可依據美國專利案第 6,274,171 號製備，該專利案之全部教示內容係以引用形式併入本文。

本發明之特定控制釋放調配物包含約 6 重量%至約 40 重量%之式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(VA)或(VB)或表 1 中任一者之化合物、約 50 重量%至約 94 重量%之微晶纖維素，NF，以及視需要約 0.25 重量%至約 1 重量%之羥丙基甲基纖維素，USP，其中該球形體係由乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素組成之膜衣組成物所被覆。

非經腸式劑型

非經腸式劑型可經由多種不同途徑投予至患者，包括(但不限於)：皮下、靜脈內(包括濃溶液輸注(bolus injection))、肌內與動脈內。由於其投藥方式典型係繞過患者對抗污染物之天然防禦系統，因此非經腸式劑型較佳為無菌或在投藥至患者之前先殺菌。非經腸式劑型之實例包括(但不限於)：注射用溶液、供溶解或懸浮於醫藥上可接受之注射用媒劑中之乾燥產品、注射用懸浮液、與乳液。

可用於提供本發明非經腸式劑型之適當媒劑為熟習此項技藝人士所熟知。實例包括(但不限於)：注射用水 USP；水性媒劑例如(但不限於)：氯化鈉注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖與氯化鈉注射液、及乳酸化林格氏注射液；與水互溶之媒劑例如(但不限於)：乙醇、聚乙二醇、及聚丙二醇；以及非水性媒劑例如(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、及苯甲酸苯甲酯。

本發明非經腸式劑型中亦可添加可提高本文所揭示之

一種或多種活性成分的溶解度之化合物。

經皮、局部與黏膜劑型

本發明之經皮、局部與黏膜劑型包括(但不限於)：眼用溶液、噴液、氣霧劑、乳霜、洗液、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液、或熟習此項技藝之人士已知之其他形式。參見例如：雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1980 & 1990)第 16 與 18 版, Mack Publishing, Easton PA, 與醫藥劑型介紹(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)(1985)第 4 版, Lea & Febiger, Philadelphia。適用於治療口腔黏膜組織之劑型可調配成漱口水或口內膠。此外，經皮劑型包括「儲積型(reservoir type)」或「母質型(matrix type)」貼布，其可施用於皮膚與傷口上達一段特定時間，以使所欲量之活性成分滲入。

可用於提供本發明所涵蓋之經皮、局部與黏膜劑型之適當賦形劑(例如，載劑與稀釋劑)及其他材料為熟習製藥技藝之人士所熟知，且係取決於指定之醫藥組成物或劑型所欲施用之特定組織。謹此，典型賦形劑包括(但不限於)：用以形成洗液、酞劑、乳霜、乳液、凝膠或軟膏之水、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，此等賦形劑無毒性且為醫藥上可接受者。若需要，亦可於醫藥組成物與劑型中添加濕化劑或濕潤劑。此等附加成分之實例為此項技藝中所熟知。參見例如：雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1980 & 1990)第 16 與 18 版, Mack

Publishing, Easton PA。

視欲處理之特定組織而定，附加成分可在以本發明活性成分處理之前、處理期間、或處理之後使用。例如：可使用滲透增強劑來協助將活性成分傳送至組織。適當之滲透增強劑包括(但不限於)：丙酮；各種醇類例如：乙醇、油醇與四氫呋喃醇(tetrahydrofuryl alcohol)；烷基亞砷類例如：二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮類例如：聚乙烯吡咯啉酮；Kollidon 等級(聚維酮(Povidone), Polyvidone)；尿素；及多種水溶性或水不溶性糖酯類，例如：Tween 80 (聚山梨醇酯 80)與 Span 60 (山梨醇酐單硬脂酸酯)。

亦可調整醫藥組成物或劑型之 pH 值，或調整施用該醫藥組成物或劑型之組織的 pH 值，以增進一種或多種活性成分之傳送。同樣地，亦可調整溶劑載劑之極性、其離子強度、或張性(tonicity)，以增進傳送性。亦可添加例如硬脂酸鹽等化合物至醫藥組成物或劑型中，而有利地改變一種或多種活性成分之親水性或親脂性，以增進傳送性。就這一點而言，硬脂酸鹽可作為調配物之脂質媒劑、乳化劑或界面活性劑、以及作為傳送增強劑或滲透增強劑。可進一步使用活性成分之不同鹽類、水合物或溶劑合物來調整所得組成物之性質。

組合療法

對有需要之患者進行免疫抑制或治療或預防炎症、過敏性失調與免疫失調之方法可進一步包括對該投予本發明

化合物之患者投予有效量之一種或多種其他活性劑。此等活性劑可包括習知用於免疫抑制或炎症、過敏性失調或免疫失調者。此等其他活性劑亦可為與本發明化合物組合投藥時可提供其他效益者。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、抗組織胺、止痛劑、免疫抑制劑及其適當混合物。於此等組合療法中，本發明化合物與其他藥劑(群)均可依習知方法投予至個體(例如：人類，男性或女性)。該等製劑可呈單一劑型或呈分開之劑型投藥。其他治療劑與劑型之有效量為熟習此項技藝之人士所熟知。熟習此項技藝之人士咸了解如何決定其他治療劑之最適有效量範圍。

於本發明之一具體實施例中，當對個體投予另一種治療劑時，本發明化合物之有效量係低於未投予其他治療劑時之有效量。於另一項具體實施例中，習知藥劑之有效量係低於未投予本發明化合物時之有效量。依此方式，可將各藥劑與高劑量相關之非所欲副作用減至最低。其他潛在優點(包括，但不限於：改善給藥法及/或降低藥物成本)係熟習此項技藝之人士所顯見。

在有關自體免疫、過敏與炎症之一具體實施例中，其他治療劑可為類固醇或非固醇消炎劑。特別適用之非類固醇消炎劑包括(但不限於)：阿斯匹靈、異丁苯丙酸(ibuprofen)、雙氯芬酸(diclofenac)、甲氧萘丙酸(naproxen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟布芬(flubufen)、

酮洛芬(ketoprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡洛芬
 (piroprofen)、卡洛芬(carprofen)、噁丙吡(oxaprozin)、普
 嗎洛芬(pramoprofen)、慕洛芬(muoprofen)、三氧洛芬
 (trioxaprofen)、速洛芬(suprofen)、胺洛芬(aminoprofen)、
 噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟普洛芬(fluprofen)、布克酸
 (bucloxic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸
 (sulindac)、托美汀(tolmetin)、唑美皮克(zomepirac)、硫平
 酸(tiopinac)、疊氮綯酸(zidometacin)、阿西美辛
 (acemetacin)、芬汀賽(fentiazac)、環氯節酸(clidanac)、歐
 比納克(oxpinac)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯滅酸
 (meclofenamic acid)、氟滅酸(flufenamic acid)、尼氟滅酸
 (niflumic acid)、托芬滅酸(tolfenamic acid)、二氟利
 (diflurisal)、氟苯柳(flufenisal)、炎痛喜康(piroxicam)、噻
 氧噻吡(sudoxicam)、異索昔康(isoxicam)；水楊酸衍生物，
 包括阿斯匹靈、水楊酸鈉、膽鹼三水楊酸鎂、水楊鹽水楊
 酸酯(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、水楊基水楊酸
 (salicylsalicylic acid)、柳氮磺胺嘧啶(sulfasalazine)與奧沙
 拉吡(olsalazin)；對胺基酚衍生物，包括醋胺酚
 (acetaminophen)與乙醯對胺苯乙醚(phenacetin)；吲哚與節
 乙酸類，包括吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)
 與抑特拉(etodolac)；雜芳基乙酸類，包括托美汀
 (tolmetin)、雙氯芬酸(diclofenac)與酮咯酸(ketorolac)；胺
 茴酸類(芬那酸(fenamate))，包括甲芬那酸(mefenamic acid)
 與甲氯滅酸(meclofenamic acid)；烯酸類，包括喜康類

(oxicam)(炎痛喜康(piroxicam)、特昔康(tenoxicam))，與吡唑啉二酮類(苯基布塔松(phenylbutazone)、氧吩塔松(oxyphenthartazone))；以及烷酮類，包括萘丁美酮(nabumetone)與其醫藥上可接受之鹽及其混合物。有關NSAIDs之更詳細說明可參見 Paul A. Insel 之“用於治療痛風之鎮痛-解熱與消炎劑及藥物(Analgesic- Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout)”，述於 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinchoff 與 Raymond W. Ruddon 編輯，第 9 版 1996)與 Glen R. Hanson 之“鎮痛、解熱與消炎藥物(Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs)”，述於雷氏：藥理科學及操作(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro 編輯，第 19 版 1995)，其完整教示內容係以引用形式併入本文。

與過敏性失調特別相關之其他治療劑可為抗組織胺。適用之抗組織胺包括(但不限於)：氯雷他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)、非索芬啉(fexofenadine)、地氯雷他啉(desloratadine)、苯海拉明(diphenhydramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、氯環利嗪(chlorcyclizine)、吡拉明(pyrilamine)、異丙嗪(promethazine)、特非那定(terfenadine)、多慮平(doxepin)、卡比沙明(carbinoxamine)、氯馬斯汀(clemastine)、去敏靈(tripelennamine)、溴苯那敏(brompheniramine)、羥基嗪

(hydroxyzine)、克利哌(cyclizine)、美其敏(meclizine)、賽庚啉(cyproheptadine)、苯茛胺(phenindamine)、阿伐斯汀(acrivastine)、氮卓斯汀(azelastine)、左卡巴汀(levocabastine)、及其混合物。有關抗組織胺之更詳細說明可參見 Goodman & Gilman 之“醫療法之藥學基礎(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(例如：潑尼松(Prednisone)或索門醇(Solumedrol))、T-細胞阻斷劑(例如：環孢靈 A 與 FK506)、嘌呤類似物(例如：硫唑嘌呤(azathioprine(lmuran)))、嘧啶類似物(例如：胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside))、烷化劑(例如：氮芥、苯基丙胺酸氮芥、布西凡(buslfan)與環磷醯胺)、葉酸拮抗劑(例如：胺基蝶呤與胺甲蝶呤)、抗生素(例如：雷帕黴素(rapamycin)、放線菌素 D、絲裂黴素 C、普拉黴素(puramycin)與氯黴素)、人類 IgG、抗淋巴細胞球蛋白(ALG)、及抗體(例如：抗-CD3(OKT3)、抗-CD4 (OKT4)、抗-CD5、抗-CD7、抗-IL-2 受體、抗- α/β TCR、抗-ICAM-1、抗-CD20(Rituxan)、抗-IL-12 及對抗免疫毒素之抗體)。

前述及其他適用之組合療法應為熟習此項技藝之人士所了解及察知。此等組合療法之潛在優點包括：不同之效力性質(efficacy profile)；可使各活性成分之用量減少，以將毒性副作用降至最低；可加乘改善效力；改善投藥或使用方便性；及/或降低化合物製備或調配之總成本。

其他具體實施例

本發明化合物可使用作為研究工具(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 抑制劑之陽性對照組)。本發明化合物與組成物之此等及其他用途與具體實施例係熟習此項技藝之人士所顯見。

本發明係參照詳述本發明化合物製法之下列實施例來做進一步界定。熟習此項技藝之人士咸了解，許多修飾(包括材料與方法)均可在不偏離本發明之目的與利益下進行。提出下述實施例之目的在於幫助瞭解本發明，而不擬對本文所敘述及請求之本發明構成侷限。本發明之此等變化，包括在熟習此項技藝者可預見範圍內之目前已知或日後才發展出的所有同等物之替代，以及配方之改變或實驗設計上之些微改變，均被視為落於本文所揭示之本發明範圍內。

實施例

實驗原理闡述

不欲受理論所限制，咸信本發明化合物會抑制 CRAC 離子通道，藉以抑制 IL-2 與涉及發炎、過敏與免疫反應之其他關鍵性細胞激素之產生。下列實施例係證實此等性質。

材料與一般方法

下文所使用之試劑與溶劑可自商業來源獲得，例如：Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)。

^1H -NMR 與 ^{13}C -NMR 光譜係記錄於 Varian 300MHz NMR

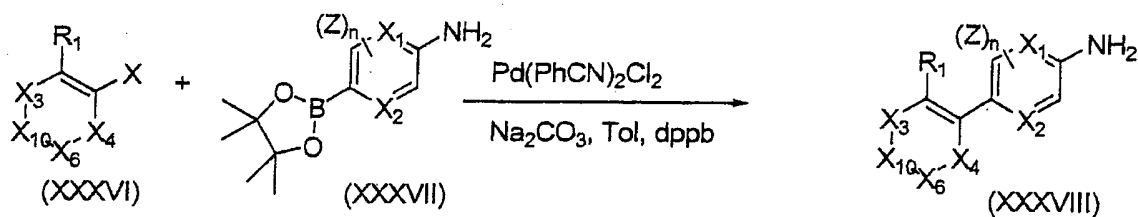
分光計。顯著波峰係依下述順序列表： δ (ppm): 化學位移，多重性(s, 單峰；d, 雙重峰；t, 三重峰；q, 四重峰；m, 多重峰；brs, 寬單峰)，偶合常數[單位為赫茲(Hz)]，與質子數。

膜片箝制實驗係於 21 至 25°C 下，以密封之全細胞組態進行。利用電腦化膜片箝制放大器系統(EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany)取得高解析電流記錄值。在填充標準細胞內溶液後，膜片吸量管之電阻係介於 2 至 4 M Ω 之間。建立全細胞組態後，立即將該跨越 -100 至 +100 mV 之電壓範圍且具 50 至 200 毫秒之持續時間的電壓斜升(voltage ramps)以 0.5 Hz 之速率傳送，總計歷時 300 至 400 秒。當使用麩胺酸鹽作為細胞內陰離子時，所有電壓均經過校正，使細胞外溶液與細胞內溶液之間的液界電位(liquid junction potential)為 10 mV。於 2.9 kHz 過濾電流，並以 10 μ s 間隔數位化。於各電壓斜升之前，使用 EPC-9 之自動化電容補償來測定並校正電容電流及串聯電阻。自各斜升電流(ramp current)記錄值提取 -80 mV 或 +80 mV 之電流振幅，以評估膜電流之低解析時間進展。

本發明代表性例示化合物之合成

一般而言，本發明化合物可使用類似於美國專利申請案序號 10/897,681 與美國臨時專利申請案序號 11/233,224 中敘述之方法予以合成，此等專利申請案之全部教示內容均以引用形式併入本文。

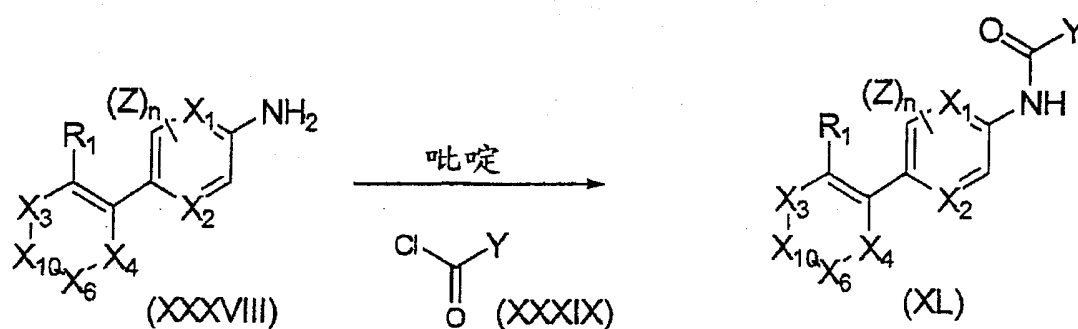
硼酸酯之一般鈴木偶合(Suzuki Coupling)製程：



(X = 鹵基或 OTf)

在含 $\text{Pd(PhCN)}_2\text{Cl}_2$ (767mg, 2mmol) 與 1,4-雙(二苯基膦基)-丁烷(dppb) (1.28g, 3mmol) 之 100 mL 甲苯溶液中添加硼酸酯(XXXVII) (22.6 mmol)，接著添加烯基鹵化物或烯基三氟甲磺酸酯(XXXVI) (22.6 mmol) 與碳酸鈉(3.4g, 22.6mmol)，再接著添加 23 mL 水與 2 mL 甲醇。加熱此混合物至 100°C ，並回流 18 小時。冷卻至室溫後，加水中止反應，以乙酸乙酯後處理。然後使有機溶液經矽膠過濾，真空蒸發，產生胺衍生物(XXXVIII)，其未經進一步純化即用於下一個步驟。

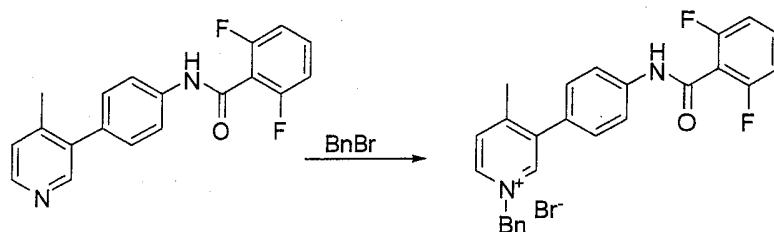
使用醯基氯形成醯胺之一般製程：



取胺衍生物(XXXVIII) (19.2 mmol) 溶於二氯甲烷，並冷卻至 0°C 。添加吡啶(3.87ml, 48 mmol)至反應混合物，接著添加醯基氯(XXXIX) (19.2 mmol)。使此混合物回溫至室溫達 35 分鐘，此時加水，使反應混合物分溶於二氯甲烷與

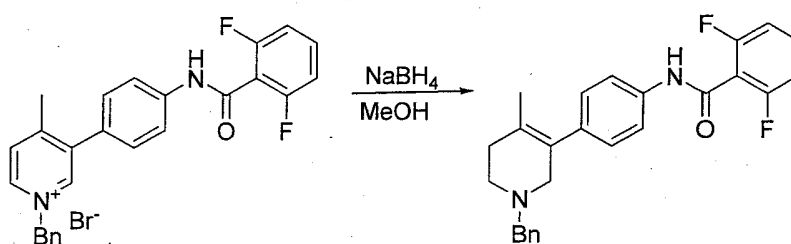
水層之間。收集有機層，經脫水劑(如： NaSO_3)脫水，然後濃縮。使用快速層析法純化產物，產生本發明化合物(XL)。

形成吡啶鎊鹽之一般製程



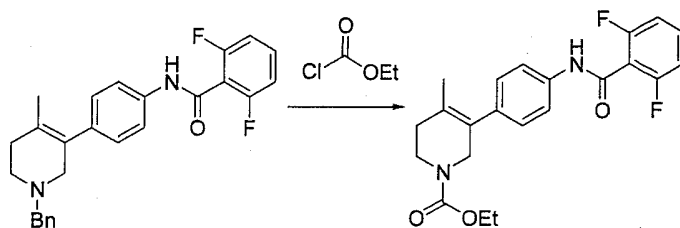
取吡啶(200mg, 0.62mmol)溶於二氯甲烷(1.5ml)。添加苯甲基溴(3eq)，於室溫攪拌溶液 24 小時。濾出固體，以冷二氯甲烷洗滌，產生純吡啶鎊鹽。

還原吡啶鎊鹽之一般製程



取吡啶鎊鹽(粗產物)溶於甲醇，添加氫硼化鈉(113mg, 3eq)。使此溶液回溫至 35°C 達 5 小時，然後冷卻至室溫。移除甲醇，添加水與二氯甲烷，並萃取。經管柱層析法後，得到 150mg (產率 70%) 之四氫吡啶。

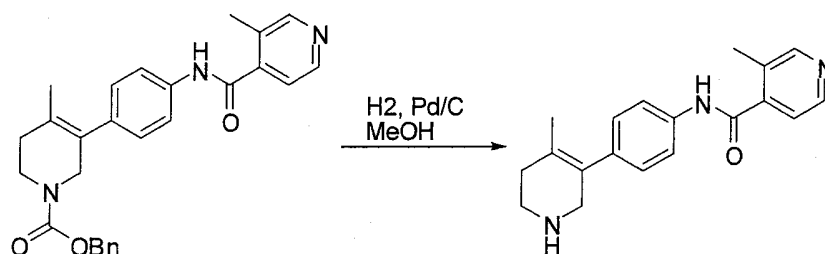
胺甲酸酯之一般製程



於室溫，取苯甲基胺(31mg, 0.074mmol)溶於二氯甲烷(2ml)。添加氯甲酸乙酯(14ul, 2eq)至溶液中，攪拌 3 小時。

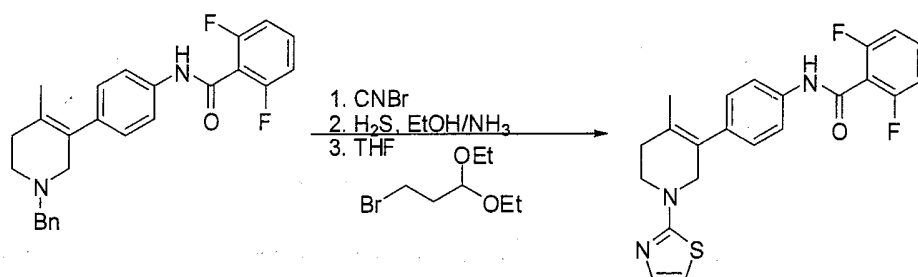
移除溶劑，使用乙酸乙酯/己烷快速層析純化粗產物混合物，產生 28.4mg (產率 97%) 之胺甲酸酯。

脫除四氫吡啶之保護基之一般製程



添加 10% 鈀/碳(10mg, 10%w/w)至胺甲酸苯甲基酯(109mg, 0.247mmol)之甲醇溶液(1.5ml)中。加裝氫氣球至燒瓶頂部，充分攪拌 1 小時。過濾後，回收完全純化之游離胺(73mg, 產率 96%)。不需進一步純化。

形成噻唑胺之一般製程

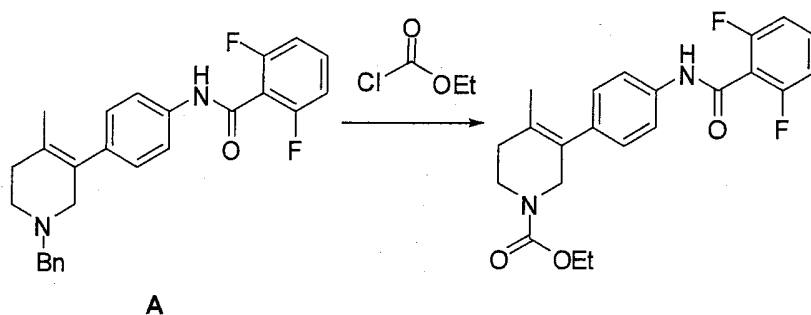


取胺(725mg, 1.73mmol)溶於二氯甲烷(5ml)，添加溴化氰(549mg, 5.19mmol)。於室溫攪拌此反應 1 小時，然後經快速層析法純化。單離出呈白色固體之純氰醯胺(415mg, 產率 68%)。

取該氰醯胺(55mg, .01556mmol)溶於乙醇/氨(2ml, 2M)。通入硫化氫氣體至反應溶液中 20 分鐘，此時停止通氣，在反應上加蓋，於室溫攪拌 5 小時。完成後，移除溶劑，使硫脲自乙醇中再結晶，以脫除黃色。

取該硫脲溶於無水 THF(5ml)，添加溴化物(140mg, 0.709mmol)，回流 5 小時。然後使該反應混合物經碳酸氫鈉溶液中止反應，並以乙酸乙酯稀釋。經硫酸鎂脫水後，經快速層析法純化該化合物，產生 39mg 純噻唑產物。然後取該化合物溶於乙醇，添加過量之 HCl 之醚溶液，使鹽形成。使固體於 -40°C 自溶液中析出，並過濾。

實施例 1：3-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯



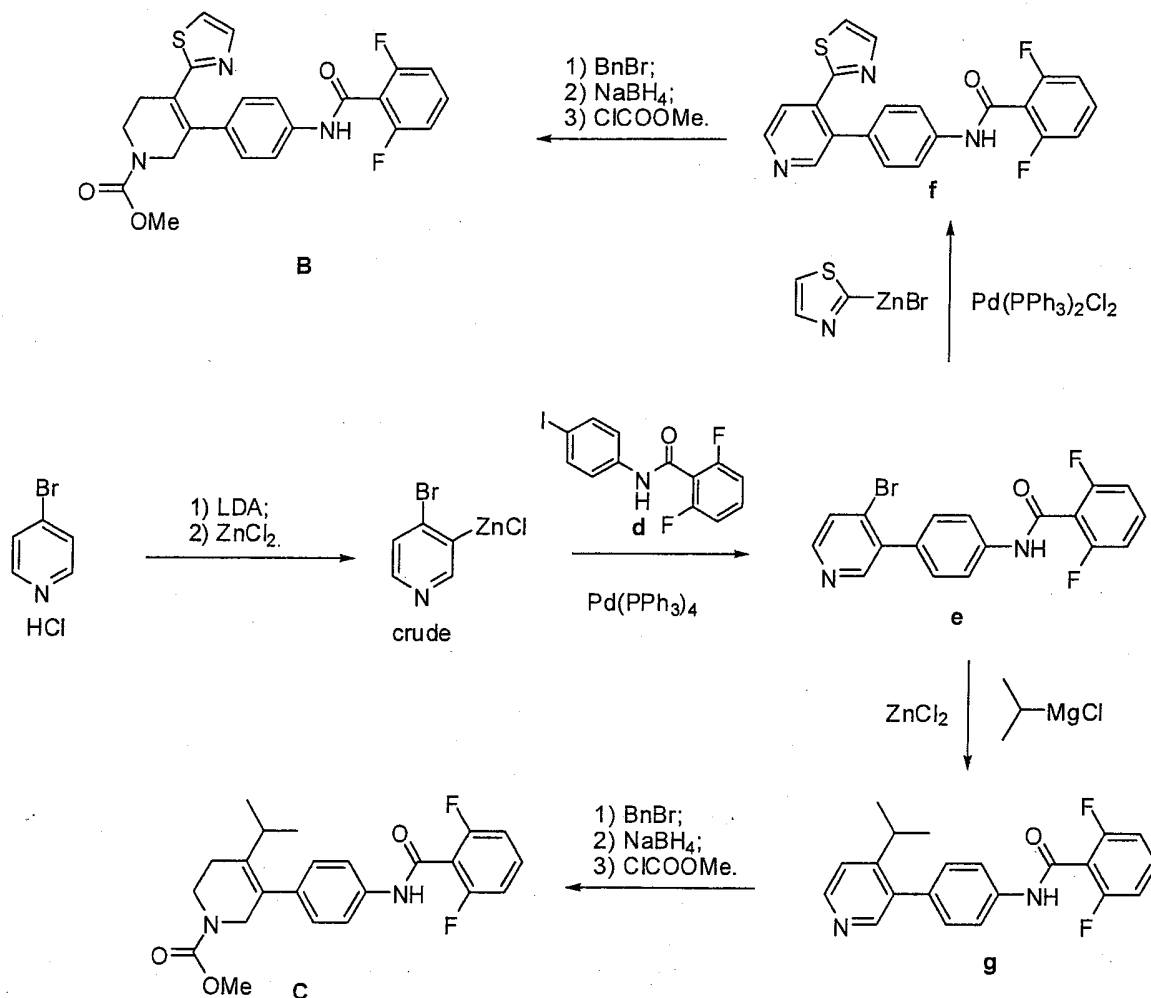
於室溫，取化合物 A (31mg, 0.074mmol) 溶於二氯甲烷 (2mL)。添加氯甲酸乙酯 (14 μ l, 2 eq) 至溶液中，並於微波爐中加熱至 110°C 達 1 小時。移除溶劑，粗產物混合物經乙酸乙酯/己烷快速層析，產生 28.4 mg (產率 97%) 之化合物 12。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.48(m, 1H), 7.19(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.997(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.20(m, 3H), 3.59-3.63(m, 1H), 2.17-2.20(m, 3H), 1.63(s, 3H), 1.26(t, $J=6.3\text{Hz}$, 3H) ppm.

ESMS 計算值： $(\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3)$ ：400.2；實測值：401.2 (M + H)。

實施例 2：3-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-4-(噻唑-2-

基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸甲酯(B)與 3-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸甲酯(C)



N-(4-(4-溴吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺(e)。於 -78°C ，在含 4-溴吡啶鹽酸鹽 (500 mg, 2.57 mmol) 之 THF (15 mL) 溶液中添加 LDA (2.0 N, 2.6 mL, 5.2 mmol)。30 分鐘後，慢慢添加 ZnCl_2 (1 M 醚溶液, 3.1 mL, 3.1 mmol) 之 THF (5 mL) 溶液。移開冷卻槽，使溶液回溫至室溫。在此溶液添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (50 mg) 與化合物 d (370 mg, 1.03 mmol)。溶液於 65°C 加熱 2 小時後，以 EtOAc (20 mL) 與 H_2O (10 mL) 稀釋。收集有機層，脫水與濃縮。經管柱層析

法，產生化合物 **e** (210 mg, 21 %)。¹H NMR(300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 10.99(s, 1 H), 8.52(s, 1 H), 8.40(d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.84-7.78(m, 3 H), 7.63-7.57(m, 1 H), 7.47(d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.27(t, J = 8.1 Hz, 2 H); ESMS 計算值 (C₁₈H₁₁BrF₂N₂O): 388.0; 實測值: 389.1 (M+H)。

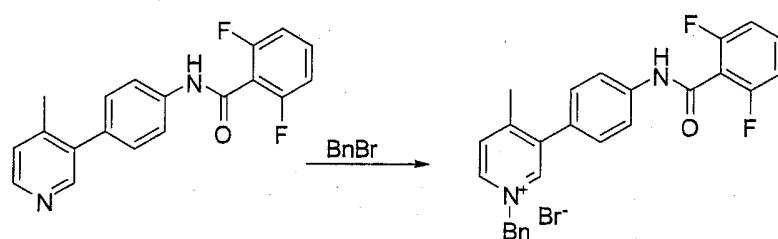
實施例 3: 2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-噻唑-2-基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺

於微波爐合成儀中，將含化合物 **e** (15 mg, 0.04 mmol)、2-噻唑基鋅溴化物溶液(0.5 M, 0.2 mL, 0.1 mmol)與 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg)之 THF (4 mL)溶液在 150°C 加熱 30 分鐘。濃縮與層析該溶液，產生化合物 **f** (13 mg, 83%)。在含化合物 **f** (13 mg, 0.033 mmol)之 MeOH (2 mL)溶液中添加苯甲基溴(BnBr) (0.05 mL, 0.4 mmol)攪拌 60 分鐘後，移除溶劑，殘質經 EtOAc (5 mL)洗滌以移除 BnBr。所得殘質溶於 MeOH (4 mL)，添加 NaBH₄ (10 mg, 0.26 mmol)。使溶液通過短矽膠管柱。濃縮濾液，溶於 DCM (4 mL)。添加氯甲酸甲酯(0.1 mL)後，攪拌溶液一夜，然後濃縮與層析，產生化合物 **41** (10 mg, 67%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.62(m, 4 H), 7.52-7.38(m, 1 H), 7.28-7.18(m, 2 H), 7.09-6.98(m, 3 H), 4.26-4.18(m, 2 H), 3.74(s, 3 H), 2.95-2.88(m, 2 H), 1.14-1.09(m, 2 H); ESMS 計算值 (C₂₃H₁₉F₂N₃O₃S): 455.1; 實測值: 456.2(M+H)。

實施例 4: 2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-異丙基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺

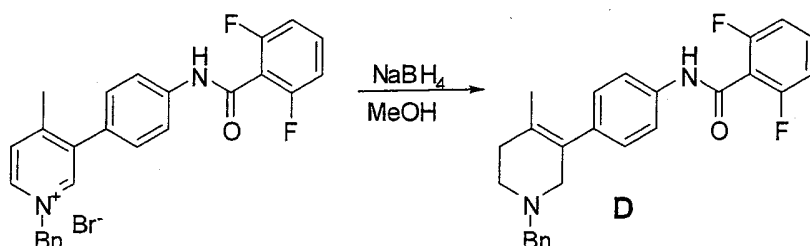
於 0°C，在含異丙基鎂氯化物 (2 M, 0.65 mL, 1.3 mmol) 之 Et₂O (5 mL) 溶液中添加 ZnCl₂ (1 M, 1.5 mL, 1.5 mmol)。30 分鐘後，添加化合物 **e** (50 mg, 0.13 mmol)。於室溫攪拌溶液 2 小時後，以 NH₄Cl (5 mL) 中止反應。以 EtOAc 稀釋混合物，收集有機相，脫水與濃縮。經管柱層析，產生化合物 **g** (25 mg, 56%)。依化合物 41 所說明之相同製程，由化合物 **g** 製備化合物 42，得到 35 % 產率。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.59(m, 3 H), 7.45-7.38(m, 1 H), 7.19-7.16(m, 2 H), 7.14-6.97(m, 2 H), 4.06-3.99(m, 2 H), 3.73(s, 3 H), 3.62-3.58(m, 2 H), 2.22-2.18(m, 2 H), 1.94-1.89(m, 1 H), 1.57(s, 6 H); ESMS 計算值 (C₂₃H₂₄F₂N₂O₃): 414.2; 實測值: 415.3(M+H)。

形成吡啶鎩鹽之一般製程：



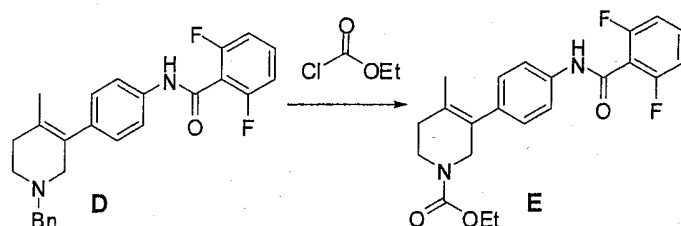
取吡啶 (200mg, 0.62mmol) 溶於二氯甲烷 (1.5ml)。添加苯甲基溴 (3eq)，於室溫攪拌溶液 24 小時。濾出固體，以冷二氯甲烷洗滌，產生純吡啶鎩鹽。

還原吡啶鎩鹽之一般製程：



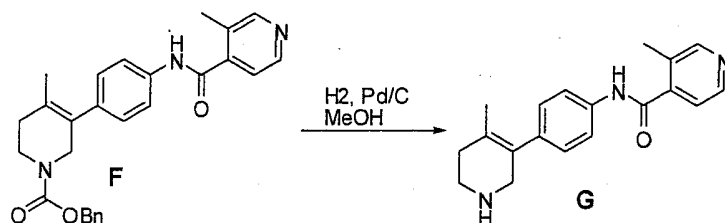
取吡啶鎬鹽(粗產物)溶於甲醇，添加氫硼化鈉(113mg, 3eq)。使此溶液回溫至 35°C 達 5 小時後，冷卻至室溫。移除甲醇，添加水與二氯甲烷，並萃取。經管柱層析法後，得到 150mg (產率 70%) 之四氫吡啶。

胺甲酸酯之一般製程：



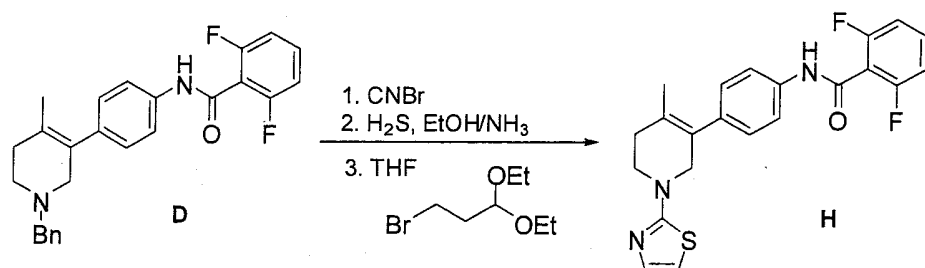
於室溫，取化合物 D (31mg, 0.074mmol) 溶於二氯甲烷 (2ml)。添加氯甲酸乙酯 (14ul, 2eq) 至溶液中，攪拌反應 3 小時。移除溶劑，藉由快速層析法以乙酸乙酯/己烷純化粗產物混合物，產生 28.4mg (產率 97%) 之化合物 E。

脫除四氫吡啶之保護基之一般製程：



添加 10% 鈀/碳 (10mg, 10%w/w) 至化合物 F (109mg, 0.247mmol) 之甲醇溶液 (1.5ml) 中。加裝氫氣球至燒瓶頂部，充分攪拌 1 小時。過濾後，回收完全純化合物 G (73mg, 產率 96%)。不需進一步純化。

形成噻唑胺之一般製程：

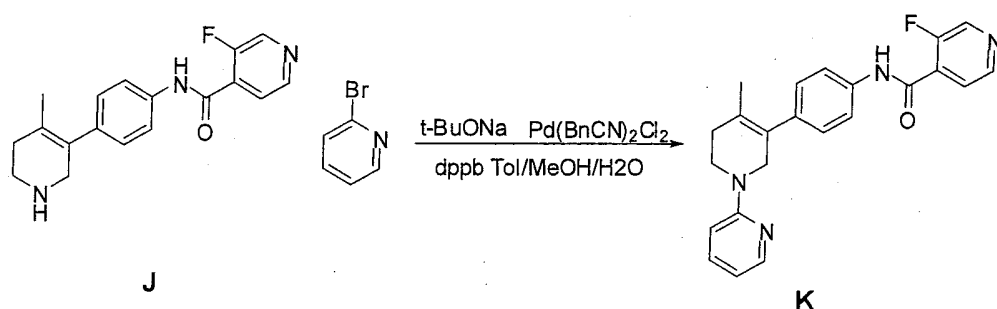


取化合物 D (725mg, 1.73mmol) 溶於二氯甲烷 (5ml)，添加溴化氰 (549mg, 5.19mmol)。於室溫攪拌此反應 1 小時，然後經快速層析法純化。單離出呈白色固體之純氰醯胺 (415mg, 產率 68%)。

取該氰醯胺 (55mg, .01556mmol) 溶於乙醇/氨 (2ml, 2M)。通入硫化氫氣體至反應溶液中 20 分鐘，此時停止通氣，在反應上加蓋，於室溫攪拌 5 小時。完成後，移除溶劑，使硫脲自乙醇中再結晶，以脫除黃色。

然後取該硫脲溶於無水 THF (5ml)，添加溴化物 (140mg, 0.709mmol)，回流 5 小時。然後，該回流混合物經碳酸氫鈉溶液中止反應，並以乙酸乙酯稀釋。經硫酸鎂脫水後，經快速層析法純化化合物，產生 39mg 之純化合物 H。該化合物 H 之鹽酸鹽的製法為取該化合物 H 溶於乙醇，添加過量之 HCl 之醚溶液。固體於 -40°C 自溶液中析出，並過濾收集，產生鹽酸鹽。

鈀胺偶合法之一般製程：



取化合物 J (200mg, 0.642mmol) 溶於甲苯/MeOH/H₂O (6ml/0.5ml/1ml)，接著添加 2-溴-吡啶(101mg 0.77mmol)、Pd (20 mg, 10% w/w)，加熱至 170°C 達 1 小時。移除溶劑，溶於二氯甲烷，經快速管柱純化，產生化合物 K (20mg, 產率 8%)。

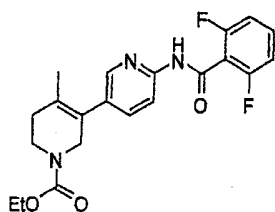
實施例 5：N-[4-(1-吡啶-2-基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-氟-異菸鹼鹽胺

製程：鈰胺偶合法之一般製程。

NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.67(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.65(dd, $J=1.2, 4.8$ Hz, 1H), 8.40(d, $J=13.8$ Hz, 1H), 8.21(ddd, $J=0.9, 1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.04(dd, $J=4.8, 6.6$ Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 2H), 7.51-7.45(m, 1H), 7.32-7.26(m, 1H), 6.66-6.58(m, 2H), 4.09-4.06(m, 2H), 3.83(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.33(s, 2H), 1.67(s, 3H)ppm

ESMS 計算值：(C₂₃H₂₁FN₄O)：388.2；實測值：389.2(M + H)。

實施例 6：3-(6-(2,6-二氟苯甲醯胺基)吡啶-3-基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯

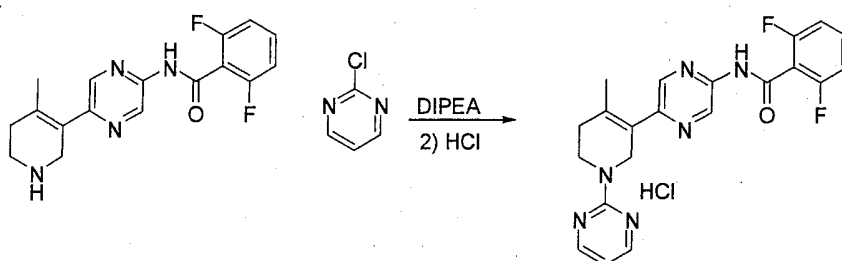


ESMS 計算值：(C₂₁H₂₁F₂N₃O₃)：401.2；實測值：402.3 (M + H)。

製程：參見胺甲酸酯之一般製程，以 N-(5-(1-苯甲基-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺為起始物進行。

實施例 7：2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(嘓啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽

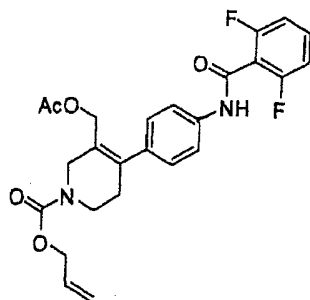
嘓啶基胺合成法：



製程：於微波反應管中，取四氫吡啶(25mg, 0.076mmol)、2-氯嘓啶(17.3mg, 0.152mmol)與二異丙基胺(53 μ l, 0.303mmol)溶於 5ml 二氯甲烷。將該混合物加熱至 135°C 達 1 小時。然後填裝二氯甲烷溶液至管柱。雖然化合物未完全純化，但當添加 HCl 之醚溶液時，即有純鹽自乙酸乙酯溶液中析出，單離出 4mg，產率 13%。

ESMS 計算值： $(C_{21}H_{19}ClF_2N_6O)$ ：444.1；實測值：408.2 (M - Cl)。

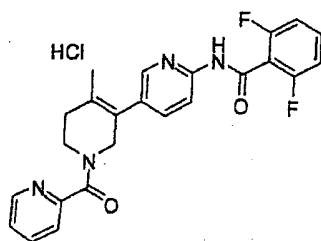
實施例 8：4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸烯丙酯



ESMS 計算值： $(C_{23}H_{22}F_2N_2O_3)$ ：412.2；實測值：413.2 (M + H)。

製程：使用一般噻唑製程及使用氯甲酸烯丙酯予以合成。

實施例 9：2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-吡啶甲醯基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽

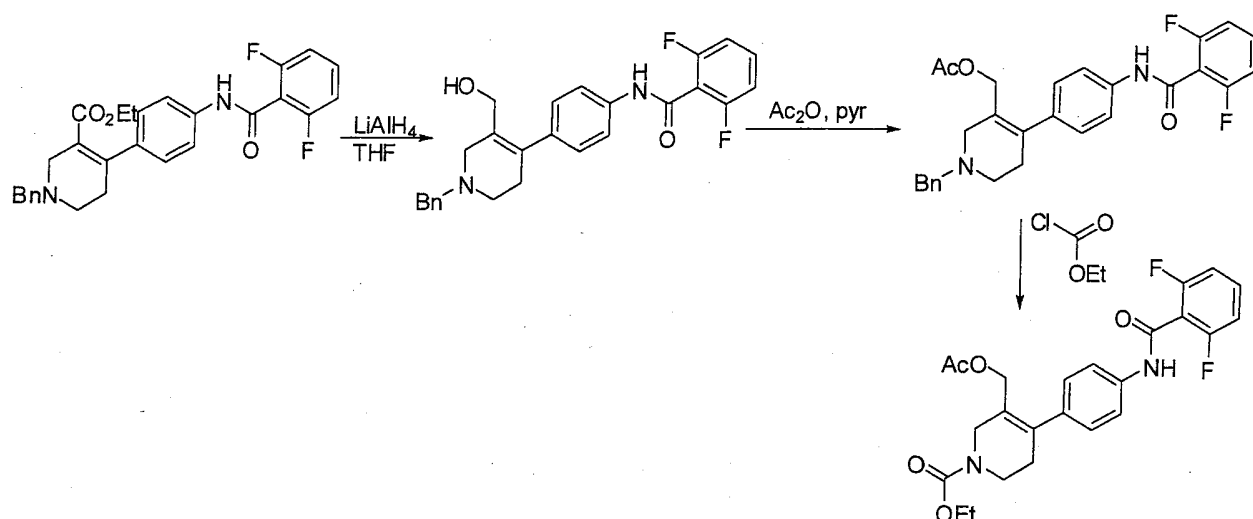


ESMS 計算值： $(C_{24}H_{21}ClF_2N_4O_2)$ ：470.1；實測值：435.2 (M - Cl)。

製程：參見以醯基氯/磺醯基氯取代胺之實施例，以 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺與吡啶甲醯基氯為起始物，接著採用製程(取游離鹼溶於乙酸乙酯，添加 2 eq. HCl 之乙醚溶液，濾出沉澱物，並乾燥)而形成酸。

實施例 10：3-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯

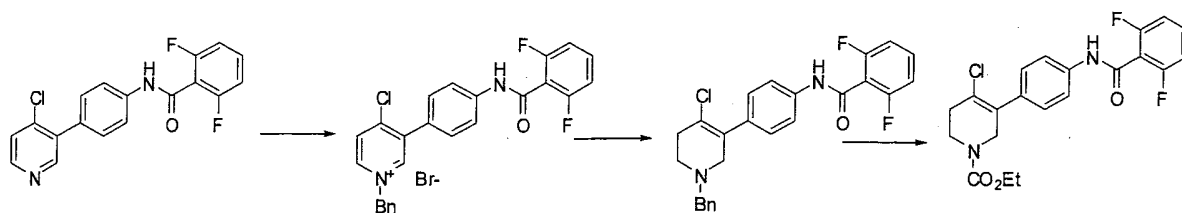
製程



1-苯甲基-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲酸乙酯係依形成噻唑胺之第一個步驟的相同方式製備，取(200mg, 0.42mmol)溶於 5ml THF。於室溫添加呈固體之氫化鋁鋁(48mg, 1.26mmol)，攪拌反應 20 分鐘。然後加水中止反應，攪拌至固體呈現白色。經硫酸鎂脫水後，取該烯丙醇溶於二氯甲烷(5ml)。添加吡啶(100mg, 1.26mmol)與乙酸酐(128.5mg, 1.26mmol)至反應中，攪拌一夜。以碳酸氫鈉(飽和)溶液中止反應，經管柱層析法純化。單離出 50mg 純乙酸鹽。然後取乙酸(1-苯甲基-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)甲酯(15mg, 0.031mmol)溶於二氯甲烷(5ml)，添加氯甲酸乙酯。使此反應回溫至 40°C 達 30 分鐘。以碳酸氫鈉溶液中止反應並以快速層析法純化。單離出 5mg(產率 36%)之產物。

ESMS 計算值： $(C_{24}H_{24}F_2N_2O_5)$ ：458.2；實測值：459.2(M + H)。

實施例 11：4-氯-3-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯

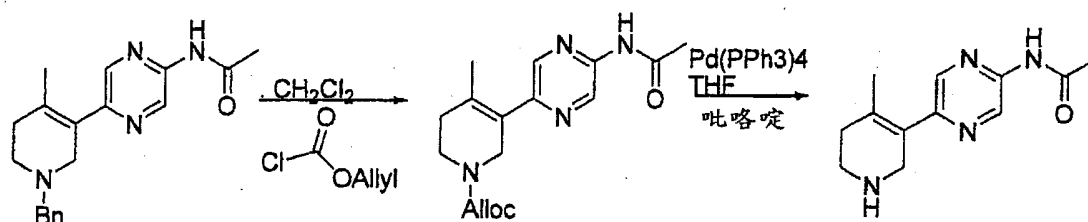


ESMS 計算值： $(C_{21}H_{19}ClF_2N_2O_3)$: 420.1; 實測值: 421.1 (M + H)。

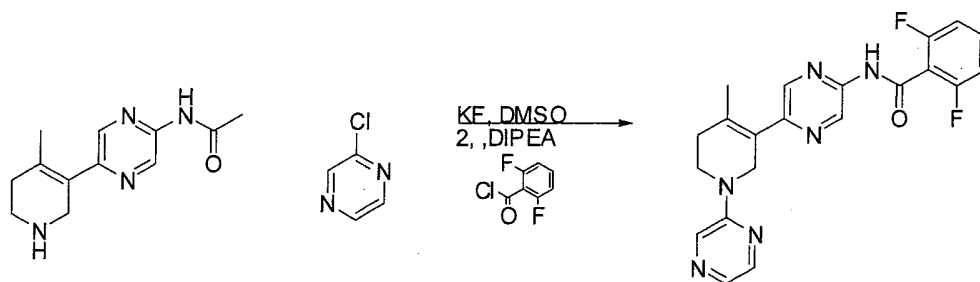
製程：參見形成胺甲酸酯之一般製程。

實施例 12：2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺(化合物 11)

製程：



取胺(2g, 6.2mmol)溶於二氯甲烷(0.1M)，並冷卻至 0℃。添加氯甲酸烯丙酯(1.32ml, 12.4mmol)，攪拌 45 分鐘。以飽和碳酸氫鈉溶液中止反應，取二氯甲烷層於矽膠上旋轉蒸發。經快速管柱，產生透明胺甲酸酯，並移除苯甲基。取此固體溶於 THF，添加 5ml 吡咯啶連同 10% w/w 肆(三苯基膦)鈰與 THF。加熱至回流達 3 小時。經由礬土管柱，使用二氯甲烷 / 甲醇純化。單離出 1.09g (產率 76%) 之純產物。



使用 KF 合成芳基胺之一般製程：

添加胺、KF 與吡啶至 DMSO 溶液中，於 100°C 微波爐中加熱 15 分鐘。冷卻後，加水至 DMSO 溶液中，接著添加二氯甲烷。分離有機層，並蒸發。經管柱層析法獲得經單離之純產物。

吡啶鹽胺交換之一般製程：

於室溫，取乙鹽胺溶於二氯甲烷，添加二異丙基乙基胺。然後添加鹽基氯，攪拌 2 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液中止反應。分離有機層，移除二氯甲烷。使殘質溶於甲醇，然後添加碳酸鉀，接著加熱至回流 1 分鐘，然後於矽膠上蒸發，並以快速層析法純化。

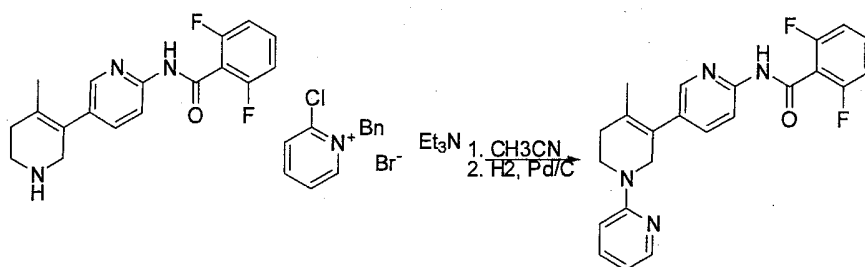
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 9.70(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.27(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.19(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.09(m, 1H), 7.84(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.53(m, 1H), 7.05(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.39(m, 2H), 3.88(t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 2.39-2.41(m, 2H), 1.86(s, 3H) ppm ESMS 計算值： $(\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O})$ 408.2；實測值：409.2(M+H)。

實施例 13： 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲鹽胺(化合物 7)

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 9.01(s, 1H), 8.37(d, $J=6.3\text{Hz}$

1H), 8.22(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.01(s, 1H), 7.65(dd, $J=1.5$, 6.3Hz, 1H), 7.40-7.52(m, 2H), 7.00(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.60-6.66(m, 2H), 4.06(s, 2H), 3.81(t, $J=4.3\text{Hz}$, 2H) 2.34(s, 2H), 1.66(s, 3H) ppm. ESMS 計算值: $(\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O})$ 406.2; 實測值: 407.2 (M+H)。

製程: 313



取胺(179mg, 0.544mmol)溶於乙腈溶液(5ml)中，添加三乙胺(1ml)。於室溫添加苯甲基吡啶鎊鹽(154mg, 0.544mmol)，攪拌 1.5 小時。蒸發溶劑，添加甲醇連同 5% Pd/C (15mg)，並在頂部加裝氫氣球。攪拌一夜後，移除溶劑，經由管柱層析法使用乙酸乙酯/己烷純化產物。得到呈白色固體之所需產物(18mg)。

實施例 14: 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽(化合物 8)

於二氯甲烷與甲醇中製備吡啶胺(8 mg)之溶液。添加過量 HCl 之醚溶液，然後蒸發溶劑。得到呈黃色固體之 HCl 鹽(9 mg)。

ESMS 計算值: $(\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O})$ 442.1; 實測值: 407.2 (M-Cl)。

實施例 15: N-(5-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡

啉-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺(化合物 12)

ESMS 計算值： $(C_{21}H_{17}ClF_2N_6O)$ 442.1；實測值：443.2

(M+H)。

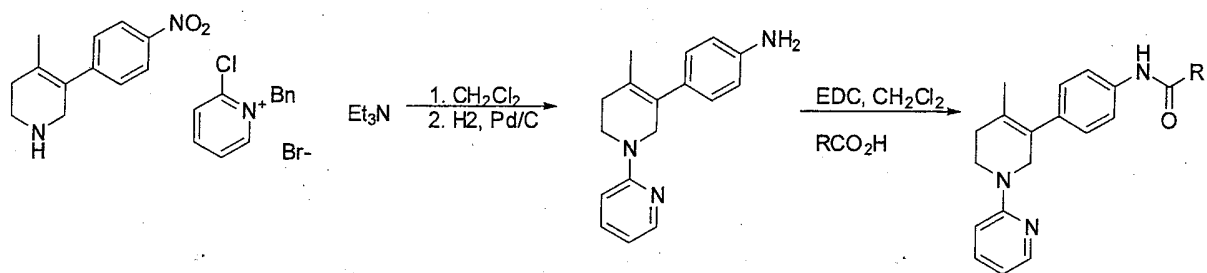
參見 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺之製程。

實施例 16：2,6-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺(化合物 9)

ESMS 計算值： $(C_{24}H_{21}F_2N_3O)$ 405.2；實測值：406.2

(M+H)。

製程：



取胺(200mg, 0.916mmol)溶於乙腈溶液(5ml)中，添加三乙胺(1ml)。於室溫添加苯甲基吡啶鎢鹽(188mg, 0.916mmol)，攪拌 1 小時。蒸發溶劑，添加甲醇連同 10% Pd/C (20mg)，在頂部加裝氫氣球。攪拌 4 小時後，移除溶劑，經由管柱層析法使用乙酸乙酯與己烷之混合物純化產物。得到呈漿狀物之芳基胺中間物(187mg)。然後使用一般 EDC 偶合製程使該胺與羧酸偶合，以形成醯胺。

實施例 17：2,4-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺(化合物 10)

ESMS 計算值： $(C_{24}H_{21}F_2N_3O)$ 405.2；實測值：406.2 (M+1)。

參見 2,6-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺之合成法。

實施例 18：2,6-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺鹽酸鹽(化合物 13)

ESMS 計算值： $(C_{23}H_{21}Cl_3N_4O)$ 474.08；實測值：439.1 (M-Cl)。

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

實施例 19：2-氯-6-氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺鹽酸鹽(化合物 14)

ESMS 計算值： $(C_{24}H_{22}Cl_2FN_3O)$ 457.1；實測值：422.1 (M-Cl)

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

實施例 20：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)-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽(化合物 15)

1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) 9.53(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.35(dd, $J=0.9, 5.7$ Hz, 1H), 8.13(dd, $J=0.9, 4.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.53-7.61(m, 1H), 7.26(dd, $J=4.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.13(t, $J=6$ Hz, 2H), 4.52(s, 2H), 3.98(t, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.63-2.64(m, 2H), 1.95(s, 3H) ppm ESMS 計算值： $(C_{22}H_{19}Cl_2F_2N_5O)$ 477.1；實測值：442.1 (M-Cl)。

實施例 21：2N-(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)-2,4-二氟苯甲醯胺(化合物 16)

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 9.67(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.95(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 8.31(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.25(dd, $J=4.8$, 6.9, 13.5Hz, 1H), 8.09(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.85(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.12(m, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 4.32-4.34(m, 2H), 3.74(t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.49(m, 2H), 1.86(s, 3H)ppm
 ESMS 計算值 : $(\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O})$ 442.1 ; 實測值 : 443.2 (M+H)。

實施例 22 : 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)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽(化合物 17)

^1H NMR(300 MHz, DMSO d_6) 11.70(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.02(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.63(m 2H), 7.26(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 6.80-6.90(m, 1H), 4.31(s, 2H), 3.60-3.70(m, 2H), 2.38-2.39(m, 2H), 1.83(s, 3H) ppm . ESMS 計算值 : $(\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O})$ 461.1 ; 實測值 : 425.2 (M-Cl)

實施例 23 : 2,4-二氟-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)苯甲醯胺鹽酸鹽(化合物 18)

ESMS 計算值 : $(\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O})$ 461.1 ; 實測值 : 425.2 (M-Cl)

參見 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺之製程。

實施例 24 : N-(5-(1-(3-氟基吡啶-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(化合物 19)

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 9.68(s, 1H), 8.27(s, 1H),

7.34(dd, $J=1.5, 3.6\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.17(m, 1H), 7.78(dd, $J=1.5, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.50(m, 1H), 7.03(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.73(dd, $J=3.6, 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.50(m, 2H), 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)

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

實施例 25: 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(化合物 20)

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 9.67(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.23(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.52(m, 1H), 7.13(ddd, $J=1.8, 5.7, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.04(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.25-4.26(m, 2H), 3.35(t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.41-2.50(m, 2H), 1.82(s, 3H), ppm ESMS 計算值: ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$) 443.1; 實測值: 474.2 (M+H)

實施例 26: N-(5-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氯苯甲醯胺(化合物 21)

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 9.66(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.22(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.51(m, 1H), 7.04(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.20-4.21(m, 2H), 3.59(t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 2.45-2.46(m, 2H), 1.83(s, 3H), ppm ESMS 計算值: ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$) 475.1; 實測值: 476.2 (M+H)

實施例 27: N-(5-(1-(3-溴吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡

啉-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺(化合物 22)

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3 -MeOD) 9.68(s, 1H), 8.41-8.44(m, 2H), 8.36(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.22(dd, $J=0.9, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.53(m, 1H), 7.06(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 6.99(dd, $J=4.5, 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.78(s, 2H), 4.07(t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 2.70-2.75(m, 2H), 1.91(s, 3H) ppm ESMS 計算值 :

($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrF}_2\text{N}_5\text{O}$) 485.1 ; 實測值 : 486.2 (M+H) 。 參見 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺之製程。

實施例 28 : N-(4-(1-(3-胺基吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺(化合物 23)

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 8.32-6.80(m, 9H), 4.63(s, 2H), 3.39(m, 2H), 2.35(m, 2H), 1.46(s, 3H) ; ESMS 計算值 : $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$: 421.2 ; 實測值 : 422.2 (M+H) $^+$ 。

實施例 29 : 4-(1-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯基)苯胺(化合物 24)

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 8.03(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.32-6.60(m, 7H), 4.33(s, 2H), 4.05(s, 2H), 3.69(m, 2H), 2.36(m, 2H), 1.55(s, 3H) ; ESMS 計算值 : $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$: 426.1 ; 實測值 : 427.1 (M+H) $^+$ 。

實施例 30 : N-(4-(1-(3-氯基吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺(化合物 25)

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 8.36-6.71(m, 9H), 4.36(s, 2H), 3.04(m, 2H), 2.41(s, 2H), 1.63(s, 3H) ; ESMS 計算

值：C₂₄H₁₉F₂N₅O：431.2；實測值：432.2 (M+H)⁺。

實施例 31：2,6-二氟-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(化合物 26)

¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm), 7.91-6.82(m, 9H), 4.23(s, 2H), 3.70(m, 2H), 2.34(s, 2H), 1.65(s, 3H)；ESMS 計算

值：C₂₃H₁₉F₃N₄O：424.2；實測值：425.2 (M+H)⁺。

實施例 32：N-(4-(1-(3-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺(化合物 27)

¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ(ppm), 8.24-7.02(m, 9H), 4.14(s, 2H), 3.63(m, 2H), 2.41(s, 2H), 1.63(s, 3H)；ESMS 計算值：C₂₃H₁₉ClF₂N₄O：440.1；實測值：441.1 (M+H)⁺。

實施例 33：2,6-二氟-N-(4-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯基)苯甲醯胺(化合物 28)

¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ(ppm), 8.34-6.97(m, 9H), 4.22(s, 2H), 3.81(m, 2H), 2.41(s, 2H), 1.65(s, 3H)；ESMS 計算值：C₂₃H₂₀F₂N₄O：406.2；實測值：407.2 (M+H)⁺。

實施例 A：IL-2 產生之抑制

將 Jurkat 細胞置於 96 孔盤(每孔 0.5 百萬個細胞，在 1% FBS 培養基中)，接著添加不同濃度之本發明試驗化合物。10 分鐘之後，使用 PHA(最終濃度 2.5 μg/mL)活化該等細胞，並在 37°C、於 CO₂ 下培養 20 小時。最終體積為 200 μL。培養之後，將該等細胞離心，收集上清液並儲藏於 -70°C，以供後續分析 IL-2 產生之用。使用市售 ELISA 套組(IL-2 ELi-pair, Diaclone Research, Basancon, France)

偵測 IL-2 之產生，由此獲得劑量反應曲線。相對於未刺激之對照組，計算接受刺激後之最大 IL-2 產生量受到 50% 抑制時之濃度，以作為 IC_{50} 值。

化合物編號	IC_{50} (nM)
1	30
2	38
3	>1000
4	934
5	>1000
6	66

其他細胞激素(例如：IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及 IFN- γ)之抑制，可藉由使用各細胞激素專用之市售 ELISA 套組，依類似方式檢測。

實施例 B：以膜片箝制方法研究 RBL 細胞、JURKAT 細胞及初代 T 細胞中的 I_{CRAC} 電流之抑制

一般而言，是使用全細胞膜片箝制方法來檢測本發明化合物對於媒介 I_{CRAC} 之通道的影響。在此實驗中，為膜片細胞建立基線量測。接著將待試驗的化合物灌流(或吹噴)到外部溶液中的細胞，並且量測該化合物對於 I_{CRAC} 的影響。調節 I_{CRAC} (例如：抑制)的化合物為本發明中可用於供調節 CRAC 離子通道活性的化合物。

1) RBL 細胞

細胞

取大鼠嗜鹼性白血病細胞(RBL-2H3)置於補充有 10% 胎牛血清的 DMEM 培養基中，於 95% 空氣/5% CO_2 的氣體

環境中生長。在使用前，將細胞接種於蓋玻片上 1 至 3 天。

記錄條件

使用膜片箝制技術之全細胞組態，以 EPC10 (HEKA Elektronik, Lambrecht, Germany) 記錄個別細胞之膜電流。由硼矽酸玻璃毛細管 (Sutter Instruments, Novato, Ca) 形成電極 (電阻 2 至 5 MΩ)。在室溫進行記錄。

細胞內吸量管液 (pipette solution)

細胞內吸量管液含有 Cs-麩胺酸鹽 120mM、CsCl 20mM、CsBAPTA 10mM、CsHEPES 10mM、NaCl 8mM、MgCl₂ 1mM、IP3 0.02mM，使用 CsOH 調整為 pH=7.4。在實驗進行前，使該溶液維持在冰上並且遮光。

細胞外溶液 (Extracellular solution)

細胞外溶液含有 NaCl 138mM、NaHEPES 10mM、CsCl 10mM、CaCl₂ 10 mM、葡萄糖 5.5mM、KCl 5.4 mM、KH₂PO₄ 0.4mM、Na₂HPO₄·H₂O 0.3mM，使用 NaOH 調整為 pH=7.4。

化合物處理

取各試驗化合物之 10 mM 母液，使用 DMSO 進行一系列稀釋。最終的 DMSO 濃度維持在 0.1%。

實驗程序

使用 50 毫秒協定每 2 秒監控 I_{CRAC} 電流，其中電壓由 -100 mV 斜升到 +100 mV。在每次試驗斜升之間，將膜電位維持在 0 mV。於典型實驗中，峰值向內電流 (peak inward current) 係預計在 50 至 100 秒的範圍內產生。一旦該 I_{CRAC} 電流達穩定，將細胞外溶液中的試驗化合物灌流到該等細

胞。於實驗結束時，使用對照組化合物(SKF96365, 10 μ M) 測試殘留 I_{CRAC} 電流，以確定該電流仍會受到抑制。

數據分析

使用 MATLAB 於離線分析中量測在 -80 mV 電壓斜升時之向內電流振幅，以測定該 I_{CRAC} 電流大小。各濃度之 I_{CRAC} 電流抑制作用係使用實驗開始時得自相同細胞之峰值振幅予以計算。將所有個別的數據點代入單一 Hill 方程式，以評估各化合物的 IC_{50} 值及 Hill 常數。

結果

本發明化合物預期可於 RBL 細胞中抑制 I_{CRAC} 電流。

2) Jurkat 細胞

細胞

使 Jurkat T 細胞生長於蓋玻片上，移至記錄室並且維持在具有下列組成之標準改良林格氏溶液中：NaCl 145mM、KCl 2.8mM、CsCl 10mM、CaCl₂ 10mM、MgCl₂ 2mM、葡萄糖 10mM、HEPES · NaOH 10mM，pH7.2。

細胞外溶液

細胞外溶液含有 10 mM CaNaR、11.5mM 葡萄糖及各種濃度的試驗化合物。

細胞內吸量管液

標準細胞內吸量管液含有：Cs-麩胺酸鹽 145 mM、NaCl 8mM、MgCl₂ 1mM、ATP 0.5mM、GTP 0.3 mM，使用 CsOH 調整至 pH 7.2。該溶液補充有 10mM Cs-BAPTA 與 4.3 至 5.3mM CaCl₂ 的混合物，以緩衝 $[Ca^{2+}]_i$ 達 100 至 150nM 的

恆定濃度。

膜片箝制記錄

膜片箝制實驗係於 21 至 25°C，以密封之全細胞組態進行。利用電腦化膜片箝制放大器系統(EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany)取得高解析電流記錄值。在填充標準細胞內溶液後，塗覆 Sygard®的膜片吸量管典型地具有介於 2 至 4 MΩ 的電阻。建立全細胞組態後，立即將該跨越 -100 至 +100 mV 之電壓範圍且具 50 毫秒持續時間的電壓斜升(voltage ramps)以 0.5 Hz 之速率由維持電位 0 mV 傳送，總計歷時 300 至 400 秒。所有電壓均經過校正，使外部與內部溶液之間的液界電位為 10 mV。於 2.3 kHz 過濾電流，並以 100 μ s 間隔數位化。於各電壓斜升之前，使用 EPC-9 之自動化電容補償來測定並校正電容電流及串聯電阻。

數據分析

在 I_{CRAC} 活化之前的最初數個斜升(通常為 1 至 3 個)係以 2 kHz 數位化過濾，匯集並用於所有後續電流記錄之漏電減除。藉由量測 -80 mV 或選定電壓下的電流振幅，自經漏電校正的個別斜升電流記錄，取得向內電流的低解析時間進展。

本發明化合物預期可於 Jurkat 細胞中抑制 I_{CRAC} 電流。

3) 初代 T 細胞

製備初代 T 細胞

添加 100 μ L 的 RosetteSep®人類 T 細胞富集混合液

(human T cell enrichment cocktail)至 2 毫升的全血中，自人類全血樣品獲得初代 T 細胞。將該混合物於室溫培養 20 分鐘，接著以等體積之含 2%FBS 的 PBS 稀釋。使該混合物成層堆積於 RosetteSep®DM-L 密度培養基上，然後於室溫以 1200g 離心 20 分鐘。從血漿/密度培養基界面回收富集之 T 細胞，接著使用含 2% FBS 的 PBS 清洗 2 次，然後依據前文 RBL 細胞所敘述之程序將該等富集之 T 細胞用於膜片箝制實驗。

本發明化合物預期可於人類初代 T 細胞中抑制 I_{CRAC} 電流。

實施例 C：初代人類 PBMCs 中多種細胞激素之抑制

在各種濃度之本發明化合物或環孢靈 A (CsA，一種已知的細胞激素產生抑制劑)存在下，使用植物血球凝集素 (phytohemagglutinin, PHA)刺激週邊血液單核細胞 (PBMCs)。使用市售可得之人類 ELISA 分析套組(來自 Cell Science 股份有限公司)，依照廠商的使用說明來量測細胞激素產生量。

本發明化合物為 IL-2 之有效抑制劑，且預期為初代人類 PBM 細胞中之 IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF- α 及 TNF- γ 的有效抑制劑。此外，預期本發明化合物不會抑制抗發炎性細胞激素 IL-10。

實施例 D：本發明化合物為抑制 RBL 細胞去顆粒化作用之有效抑制物

程序：

在進行分析之前一日，將 RBL 細胞(已經在 96 孔盤中生長至匯合(confluence))在 37°C 培養至少 2 小時。以含有 2 μ Lg/mL 抗-DNP IgE 的 100 μ L 新鮮培養基更換各孔中的培養基。

於次日，使用 PRS (2.6 mM 葡萄糖及 0.1% BSA)清洗該等細胞一次，並將 160 μ L 的 PRS 加至各孔。將試驗化合物之 10X 預期濃度的 20 μ L 溶液加至孔內，並在 37°C 培養 20 至 40 分鐘。添加 20 μ L 的 10X 小鼠抗-IgE (10 μ L/mL)。在使用 SFK 96365 作為陽性對照組。通常在添加抗-IgE 後之 15 至 40 分鐘之間，發生最大的去顆粒化現象。結果：預期本發明化合物可抑制 RBL 細胞之去顆粒化作用。

實施例 E：本發明化合物為 T 細胞之趨化性的有效抑制劑 T-細胞之單離：

取經肝素處理之全血(2 份來自豬，1 份來自人類)在 Ficoll Hypaque 上施以密度梯度離心。將該代表含有淋巴細胞與單核細胞之週邊血液單核細胞(PBMCs)的血沉棕黃層(buffy coat layer)洗滌一次，並再懸浮於 12 ml 之不完全 RPMI 1640 中，接著再於 37°C 置於經明膠塗覆的 T75 培養瓶內 1 小時。將該代表無單核細胞之週邊血液淋巴細胞(PBLs)的未黏附細胞再懸浮於完全 RPMI 培養基中，且放置在已使用溫熱培養基平衡過之疏鬆填充活化尼龍絨毛管柱內。於 37°C 歷經 1 小時之後，使用額外培養基洗滌管柱以溶析出未黏附的 T 細胞群。將該 T 細胞群製備物離心，

再懸浮於 5 ml 不完全 RPMI 中，並使用血球計數器計數。

細胞遷移分析：

使用 Calcien AM (TefLabs)，將各個等份分裝之 T 細胞製備物予以標記，並以 $2.4 \times 10^6/\text{ml}$ 的濃度懸浮於含有 1.83 mM CaCl_2 與 0.8 mM MgCl_2 且 pH 值為 7.4 的 HEPES-經緩衝 Hank's 平衡鹽溶液(HHBSS)中。然後加入等體積之含有 0、20 nM、200 nM、或 2000 nM 化合物 1 或 20 nM EDTA 的 HHBSS，且於 37°C 培養該等細胞 30 分鐘。將該等以 50 μL 等份分裝之細胞懸浮液(60,000 個細胞)放置在 Neuroprobe ChemoTx 96 孔趨化性單元的膜(孔徑 5 μm)上，該膜係固定在裝有含 10 ng/mL MIP-1 α 之 HHBSS 的孔上。使該等 T 細胞於 37°C 遷移 2 小時，之後將位於該膜之頂部表面上的細胞拭淨。然後將該趨化性單元放置在 CytoFlour 4000 (PerSeptive BioSystems)中，並量測各孔的螢光(激發波長與發射波長分別為 450 奈米(nm)與 530 奈米)。測量在固定該膜之前放置在該趨化性單元之下孔內經連續兩倍稀釋的標記細胞所具有之螢光，由其產生標準曲線，再自該標準曲線測定各孔內遷移細胞的數目。

結果：預期本發明化合物會抑制豬 T 細胞與人類 T 細胞之趨化性反應。

本文引用之所有文獻、專利申請案、專利、與其他文件的全部內容均以引用形式併入本文。於發生抵觸之情況下，將以本發明說明書(包括定義部分)作為對照。此外，材料、方法、及實施例僅供說明之用，而非意指任何形式

之侷限。

由前述之說明顯見，可對本文所述之發明進行改變與修飾。此等具體實施利亦涵蓋於後附申請專利範圍之範圍內。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

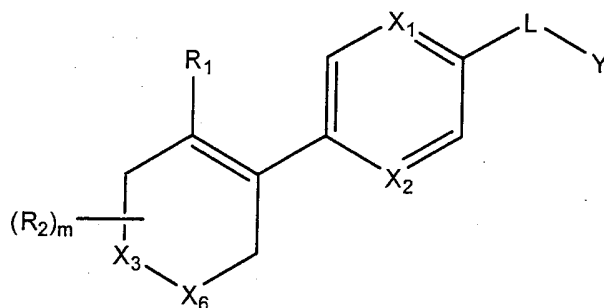
本發明係有關適用於作為免疫抑制劑以及用於治療與預防炎症、過敏性失調及免疫失調之化合物。

六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds that are useful as immunosuppressive agents and for treating and preventing inflammatory conditions, allergic disorders, and immune disorders.

十、申請專利範圍：

1. 一種下列結構式所示之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(I)

其中：

X_1 及 X_2 獨立地為 CH 或 N；

X_3 或 X_6 中之一者為 NR_{29} ，且另一者為 CH_2 、 CHR_2 或 $C(R_2)_2$ ；

L 為選自下列各者所組成之群組之聯結基：

$-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、
 $-NR_5-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR_5-$ 、
 $-NR_5C(S)NR_5-$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_5-$ 及 $-NR_5CR^aR^bNR_5-$ ；

Y 為經取代之苯基，但限制條件為 Y 未經 $-NHC(O)R_{30}$ 取代；

R_1 為 H 或取代基；

R_2 每次出現時，獨立地為取代基，但限制條件為 R_2 不為 $=O$ 或 $=C(R_{28})_2$ ；

R_4 為取代基；

R^a 及 R^b 每次出現時，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、視需要經取代之雜芳烷基、氰基、硝基、鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 或 $-OC(NR_8)SR_5$ ；

R_5 每次出現時，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 每次出現時，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 與其所附接之氮原子共同為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_{28} 每次出現時，獨立地為 H 或取代基；

R_{29} 為 $-C(O)R_{30}$ 或視需要經取代之含 N 之 6 員芳香環；

R_{30} 為 -H、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、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；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0、1 或 2；且

限制條件為該化合物不為：

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-2,4-二氫-2H-吡啶-1-甲酸乙酯；

3-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；

4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-噻唑-2-基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-異丙基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-甲氧基羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-烯丙基氧羰基-3-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-苯基氧羰基-3-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-乙醯基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(1-環丙基羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

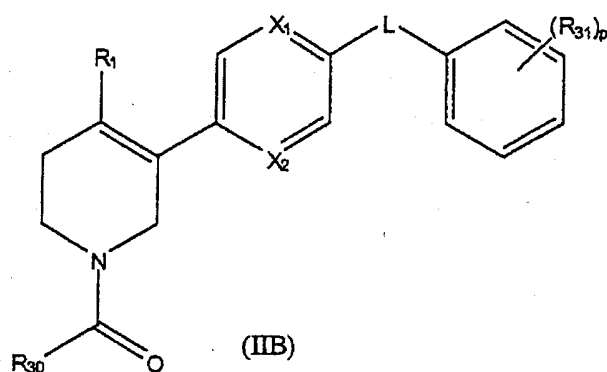
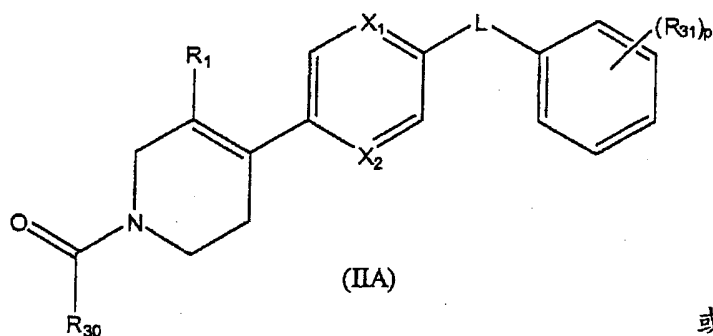
2,6-二氟-N-{4-[1-(吡啶-3-羰基)-環丙烷羰基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基]-苯基}-苯甲醯胺；或

2,6-二氟-N-[4-(1-嘧啶-2-基-4-甲基-1,2,5,6-四氫-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，Y係經1至2個取代基取代。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，該 1 至 2 個取代基各獨立地為低碳數烷基或鹵基。
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，Y 為二氟苯基。
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，Y 為 2,6-二氟苯基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，L 為 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，L 為 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基、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及視需要經取代之雜芳烷基。
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基及視需要經取代之低碳數烷基。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_3 為 CH_2 且 X_6 為 NR_{29} 。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_6 為 CH_2 且 X_3 為 NR_{29} 。
12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 CH 。
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 N 。
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 為 N 且 X_2 為 CH 。
15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， m 為 0。
16. 如申請專利範圍第 1、10、11、12、13 或 14 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，
Y 為二氟苯基；
L 為 $-NHC(O)-$ ；
 R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基及視需要經取代之低碳數烷基；及
 m 為 0。
17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，該化合物係如下列結構之一者所示：



其中，

R_{31} 為鹵基、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；及

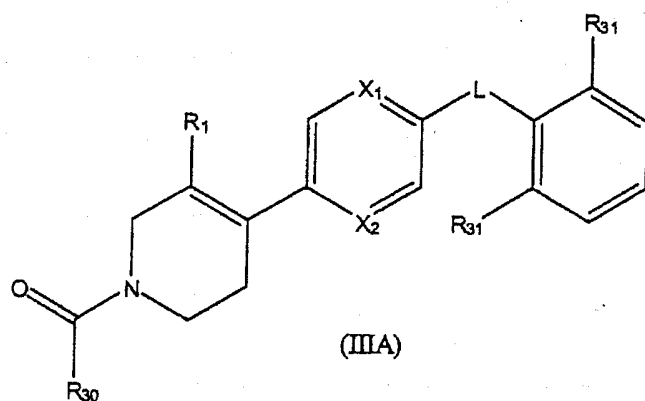
p 為 1、2、3、4 或 5。

18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， p 為 1 或 2。
19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 獨立地為低碳數烷基或鹵基。
20. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受

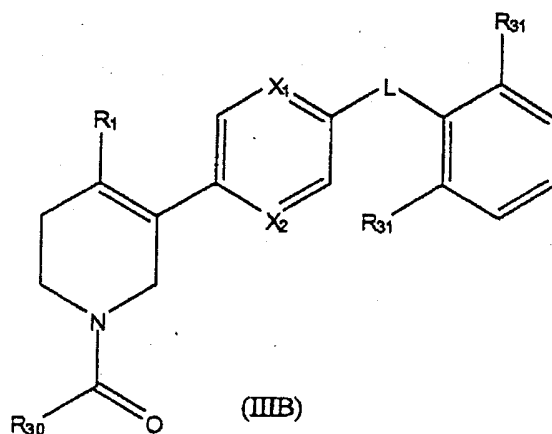
之鹽，其中，L 為 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。

21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，L 為 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 。
22. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基、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及視需要經取代之雜芳烷基。
23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基及視需要經取代之低碳數烷基。
24. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 CH 。
25. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 N 。
26. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 為 N 且 X_2 為 CH 。
27. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_{30} 為選自下列各者所組成之群組： $-\text{OR}_5$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基。

28. 如申請專利範圍第 27 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_{30} 為選自下列各者所組成之群組： $-OR_5$ 及視需要經取代之雜芳基。
29. 如申請專利範圍第 28 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_{30} 為 $-OR_5$ 且 R_5 為低碳數烷基。
30. 如申請專利範圍第 28 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_{30} 為吡啶環。
31. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，該化合物係如下列結構之一者所示：



或

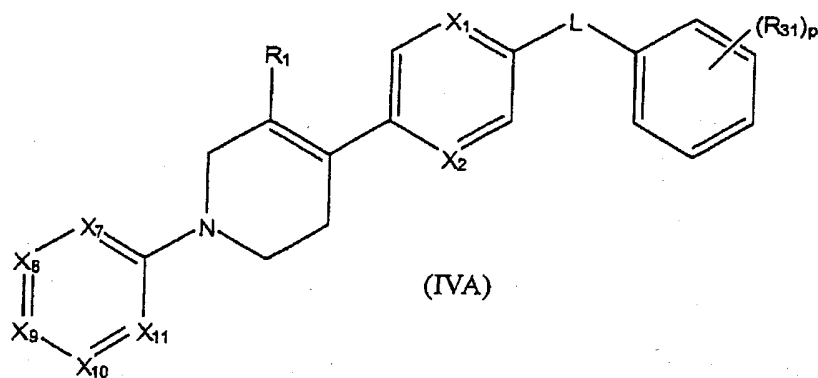


32. 如申請專利範圍第 31 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 獨立地為低碳數烷基或鹵基。
33. 如申請專利範圍第 32 項之化合物或其醫藥上可接受

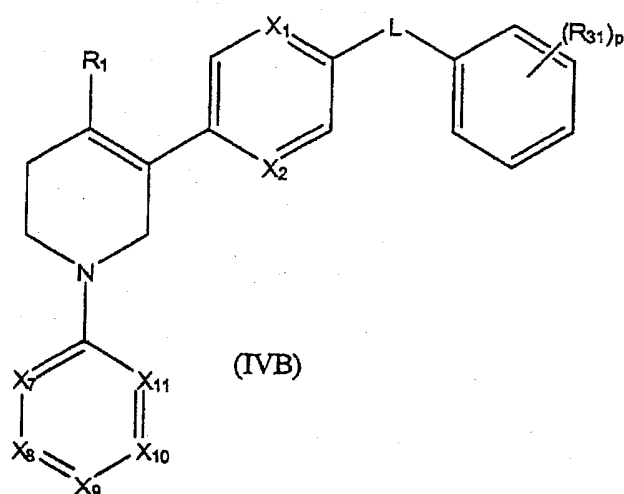
之鹽，其中，各 R_{31} 為鹵基。

34. 如申請專利範圍第 33 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 為 F。
35. 如申請專利範圍第 31 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，L 為 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。
36. 如申請專利範圍第 35 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，L 為 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 。
37. 如申請專利範圍第 31 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基、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及視需要經取代之雜芳烷基。
38. 如申請專利範圍第 37 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基及視需要經取代之低碳數烷基。
39. 如申請專利範圍第 31 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 CH。
40. 如申請專利範圍第 31 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 N。
41. 如申請專利範圍第 31 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 為 N 且 X_2 為 CH。

42. 如申請專利範圍第 31 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_{30} 為選自下列各者所組成之群組： $-OR_5$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基。
43. 如申請專利範圍第 42 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_{30} 為選自下列各者所組成之群組： $-OR_5$ 及視需要經取代之雜芳基。
44. 如申請專利範圍第 43 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_{30} 為 $-OR_5$ 且 R_5 為低碳數烷基。
45. 如申請專利範圍第 43 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_{30} 為吡啶環。
46. 如申請專利範圍第 31、39、40 或 41 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：
- 各 R_{31} 為鹵基；
- L 為 $-NHC(O)-$ ；
- R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基及視需要經取代之低碳數烷基；及
- R_{30} 為選自下列各者所組成之群組： $-OR_5$ 及視需要經取代之雜芳基。
47. 如申請專利範圍第 46 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 為 F。
48. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，該化合物係如下列結構之一者所示：



或



其中，

X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 各獨立地為 CH、 CR_2 或 N，但限制條件為 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 或 X_{11} 中之至少一者為 N；

R_{31} 為鹵基、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；及

p 為 1、2、3、4 或 5。

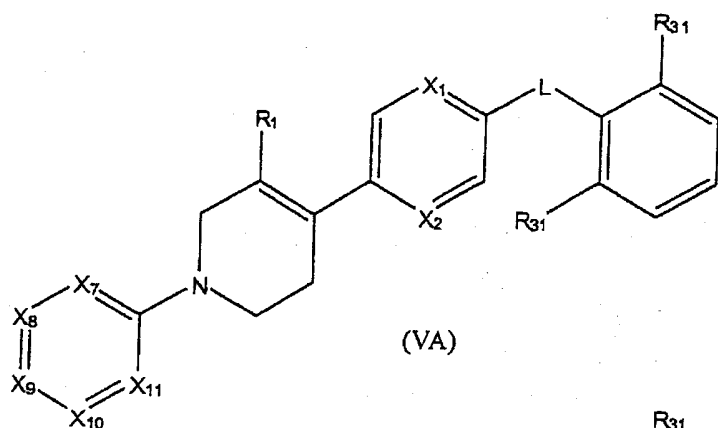
49. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， p 為 1 或 2。
50. 如申請專利範圍第 49 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 獨立地為低碳數烷基或鹵基。
51. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， L 為 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 或 $-C(O)-NH-$ 。
52. 如申請專利範圍第 51 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， L 為 $-NHC(O)-$ 。
53. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基、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及視需要經取代之雜芳烷基。
54. 如申請專利範圍第 53 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基及視需要經取代之低碳數烷基。
55. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 CH 。
56. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 N 。
57. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受

之鹽，其中， X_1 為 N 且 X_2 為 CH。

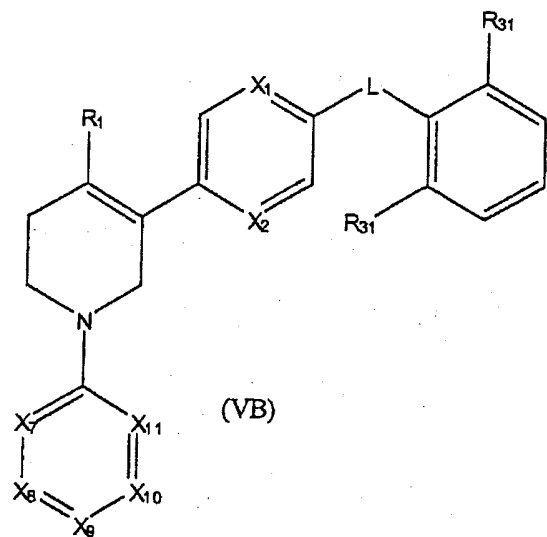
58. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 中之二者為 N。

59. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 中之一者為 N。

60. 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，該化合物係如下列結構之一者所示：



或



61. 如申請專利範圍第 60 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 獨立地為低碳數烷基或鹵基。

62. 如申請專利範圍第 61 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 為鹵基。

63. 如申請專利範圍第 62 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 為 F。
64. 如申請專利範圍第 60 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，L 為 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 或 $-C(O)-NH-$ 。
65. 如申請專利範圍第 64 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，L 為 $-NHC(O)-$ 。
66. 如申請專利範圍第 60 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基、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及視需要經取代之雜芳烷基。
67. 如申請專利範圍第 66 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基及視需要經取代之低碳數烷基。
68. 如申請專利範圍第 60 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 CH。
69. 如申請專利範圍第 60 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 及 X_2 均為 N。
70. 如申請專利範圍第 60 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_1 為 N 且 X_2 為 CH。
71. 如申請專利範圍第 60 項之化合物或其醫藥上可接受

之鹽，其中， X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 中之二者為 N。

72. 如申請專利範圍第 60 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 中之一者為 N。

73. 如申請專利範圍第 60、68、69 或 70 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

各 R_{31} 為鹵基；

L 為 $-\text{NHC}(\text{O})-$ ；

R_1 為選自下列各者所組成之群組：鹵基及視需要經取代之低碳數烷基；及

X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 及 X_{11} 中之二者為 N。

74. 如申請專利範圍第 73 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，各 R_{31} 為 F。

75. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，該化合物係選自下列各者所組成之群組：

3-(6-(2,6-二氟苯甲醯胺基)吡啶-3-基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯；

3-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸烯丙酯；

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

3-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯或

4-氯-3-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸乙酯。

76. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，該化合物為 2,6-二氟-N-(5-(4-甲基-1-(嘧啶-2-基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯胺鹽酸鹽。
77. 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 至 76 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
78. 如申請專利範圍第 77 項之醫藥組成物，復包含一種或多種額外的治療劑。
79. 如申請專利範圍第 78 項之醫藥組成物，其中，該額外的治療劑係選自下列各者所組成之群組：免疫抑制劑、消炎劑及其適當的混合物。
80. 如申請專利範圍第 79 項之醫藥組成物，其中，該額外的治療劑係選自下列各者所組成之群組：類固醇、非類固醇消炎劑、抗組織胺、止痛劑及其適當的混合物。
81. 一種抑制免疫細胞活化之方法，其包括對該細胞投予申請專利範圍第 1 至 76 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
82. 如申請專利範圍第 81 項之方法，其中，係藉由對個體投予該化合物或其醫藥上可接受之鹽而抑制個體之免疫細胞活化。
83. 如申請專利範圍第 82 項之方法，其中，該個體為人類。
84. 一種抑制細胞產生細胞激素之方法，其包括對該細胞投予申請專利範圍第 1 至 76 項中任一項之化合物或其

醫藥上可接受之鹽。

85. 如申請專利範圍第 84 項之方法，其中，係藉由對個體投予該化合物或其醫藥上可接受之鹽而抑制該個體之細胞激素產生。
86. 如申請專利範圍第 85 項之方法，其中，該個體為人類。
87. 如申請專利範圍第 85 項之方法，其中，該細胞激素為選自下列各者所組成之群組：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 及其組合。
88. 如申請專利範圍第 87 項之方法，其中，該細胞激素為 IL-2。
89. 一種調控細胞中之離子通道之方法，其中，該離子通道涉及免疫細胞的活化，該方法包括對該細胞投予申請專利範圍第 1 至 76 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
90. 如申請專利範圍第 89 項之方法，其中，該離子通道係位於個體體內，且其係藉由投予該化合物或其醫藥上可接受之鹽至該個體而調控該離子通道。
91. 如申請專利範圍第 90 項之方法，其中，該個體為人類。
92. 如申請專利範圍第 90 項之方法，其中，該離子通道為 Ca^{2+} -釋放-活化之 Ca^{2+} 通道(CRAC)。
93. 一種抑制 T-細胞及/或 B-細胞因應抗原而增生之方法，其包括對該細胞投予申請專利範圍第 1 至 76 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
94. 如申請專利範圍第 93 項之方法，其中，係藉由對個體

投予該化合物或其醫藥上可接受之鹽而抑制該個體之 T-細胞及/或 B-細胞增生。

95. 如申請專利範圍第 94 項之方法，其中，該個體為人類。
96. 一種治療或預防有需要之個體之免疫失調之方法，該方法包括對該個體投予有效量之申請專利範圍第 1 至 76 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
97. 如申請專利範圍第 96 項之方法，其中，該個體為人類。
98. 如申請專利範圍第 96 項之方法，其中，該失調係選自下列各者所組成之群組：多發性硬化症、重症肌無力、加蘭-巴瑞症(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、顫動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎如：韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、貝希特氏症(Behcet's disease)、乾癬、疱疹樣皮膚炎、尋常天疱瘡、白斑、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、原發性膽汁性肝硬化、自體免疫肝炎、第 1 型或免疫媒介之糖尿病、葛雷芙氏症(Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫卵巢炎與睪丸炎、腎上腺之自體免疫失調、類風濕性關節炎、全身紅斑性狼瘡、硬皮症、多肌炎、皮肌炎、僵直性脊椎炎及索忍氏症候群(Sjogren's syndrome)。
99. 一種治療或預防有需要之個體之炎症之方法，該方法包括對該個體投予有效量之申請專利範圍第 1 至 76 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

100. 如申請專利範圍第 99 項之方法，其中，該個體為人類。
101. 如申請專利範圍第 99 項之方法，其中，該病症係選自下列各者所組成之群組：移植物排斥、皮膚移植物排斥、關節炎、類風性濕關節炎、骨關節炎及與骨再吸收提高有關之骨骼疾病；發炎性腸道疾病、迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)、克隆氏症；氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性呼吸道疾病；角膜失養症、砂眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎、眼內炎；齒齦炎、牙周病；肺結核；癲瘋；尿毒併發症、腎小球性腎炎、腎病；硬皮症、乾癬、濕疹；神經系統之慢性髓鞘脫失症、多發性硬化症、與 AIDS 相關之神經退化、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症(Parkinson's disease)、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症、病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫失調、免疫複合性血管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身紅斑性狼瘡(SLE)；心肌病變、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、子癇前症；慢性肝衰竭、腦與脊柱創傷、以及癌症。
102. 一種於有需要之個體抑制免疫系統之方法，該方法包括對該個體投予有效量之申請專利範圍第 1 至 76 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
103. 如申請專利範圍第 102 項之方法，其中，該個體為人

類。

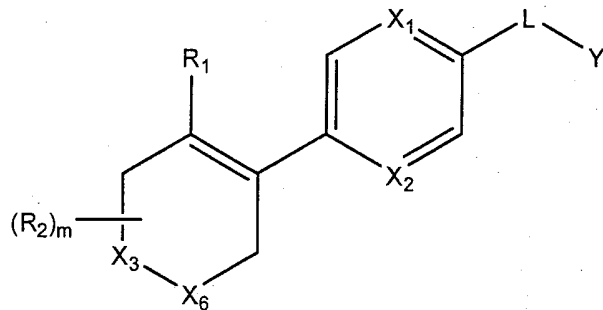
104. 一種治療或預防有需要之個體之過敏性失調之方法，該方法包括對該個體投予有效量之申請專利範圍第 1 至 76 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
105. 如申請專利範圍第 104 項之方法，其中，該個體為人類。
106. 如申請專利範圍第 104 項之方法，其中，該失調為過敏性鼻炎、竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲叮咬反應、乳膠反應、結膜炎、蕁麻疹、全身性過敏反應、類過敏反應、異位性皮膚炎、氣喘、或食物過敏。

七、指定代表圖：本案無圖式

(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：



(I)