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；2003 年 07 月 23 日；60/489,711（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2003年7月23日申請之美國臨時申請案No. 60/489,711之專利權，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關生物活性之化學化合物，亦即可用於壓抑免疫性或治療或預防炎症與免疫病變之苯基與吡啶基衍生物。

【先前技術】

發炎為一種保護哺乳動物免於病原菌侵害之機轉。然而，雖然暫時性之發炎為保護哺乳動物免於感染所必要，但無控制之發炎卻會引起組織傷害，造成許多疾病。發炎主要由抗原與T-細胞抗原受體結合所引起。與T-細胞結合之抗原會使得鈣經由鈣離子通道如：Ca^{2+}-釋放所活化Ca^{2+}通道(CRAC)流入細胞。流入之鈣離子進而啟動一連串訊號，造成此等細胞活化及以細胞素(cytokine)生產為特性之發炎反應。

間白素2(IL-2)為一種由T-細胞感應到鈣離子流入細胞時所分泌之細胞素IL-2調變免疫系統中許多細胞之免疫效應。例如：其係T-細胞增生時所必要之強力促T-細胞分裂劑，可促使細胞循環由G1發展成S期；其刺激NK-細胞生長；及其作為B-細胞之生長因子，並刺激抗體合成。

IL-2雖然適用於免疫反應，但仍會引起多種問題。

IL-2會傷害血腦障壁(blood-brain barrier)與腦血管之內皮。此等效應可能造成IL-2療法所出現之神經精神性副作用(neuropsychiatric side effect)，例如：疲勞、無方向性與抑鬱。其亦改變神經元之電生理行為。

由於其會影響T與B-兩種細胞，因此IL-2為免疫反應之重要中心調節劑。其在免疫反應、腫瘤追蹤及造血上扮演重要角色。其亦影響其他細胞素之生產，誘發IL-1、TNF-α與TNF-β分泌，及刺激周邊白血球中IFN-γ之合成。

無法產生IL-2之T-細胞即轉呈無活性(無能力(anergic))。因此其對將來可能接受之任何抗原性刺激即具有潛在惰性。因此，可抑制IL-2產生之製劑即可用於壓抑免疫性或用於治療或預防發炎與免疫病變。此方法已在臨床上使用免疫壓抑性藥物達成此效果，如：環孢素、FK506與RS61443。儘管在觀念上已證實，但抑制IL-2產生之藥劑仍不夠理想。姑且不論其他問題，單就效力上之限制及不期望之副作用(包括隨劑量變化之腎毒性與高血壓)即已限制其用途。

許多自體免疫疾病中亦涉及IL-2以外之其他促炎細胞素(proinflammatory cytokines)之過度生產。例如：間白素5(IL-5)為一種可提高嗜酸性白血球(eosinophils)生產之細胞素，會在氣喘病中增加。IL-5過度產生與氣喘之支氣管黏膜中嗜酸性白血球累積有關，成為過敏性發炎之特徵。因此，氣喘及其他涉及嗜酸性白血球累積之炎症

患者將可因發展出抑制 IL-5 產生之新藥物而受益。

已知間白素 4(IL-4)與間白素 13(IL-13)為出現在發炎性腸部疾病及氣喘之平滑肌過度收縮之媒介體。因此，氣喘及發炎性腸部疾病患者將可因發展出抑制 IL-4 與 IL-13 產生之新藥物而受益。

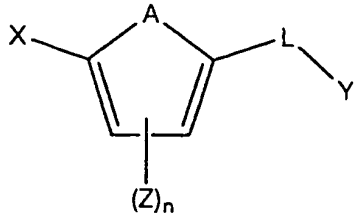
粒性細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)為粒性細胞系與巨噬細胞系族群成熟之調節劑，為發炎與自體免疫疾病之關鍵因子。已發現，阻斷抗-GM- CSF 抗體可減輕自體免疫疾病。因此，發展抑制 GM-CSF 產生之新藥物將可使發炎或自體免疫疾病患者受益。

因此仍舊需要一種可克服目前用於壓抑免疫或用於治療或預防炎症及自體免疫疾病上藥物之一項或多項缺點之新藥物。新藥物所需之性質包括對抗目前無法治療或治療能力差之疾病或病變之效力，新作用機轉、口服生體可用率與/或降低之副作用。

【發明內容】

本發明提供某些可抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α 與 IFNγ 產生之苯基與吡啶基衍生物來滿足上述需求。此等化合物特別適用於壓抑免疫性與/或治療或預防炎症與免疫病變。

本發明係有關式(I)化合物：



(I)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物(clathrate)與前藥，其中：

X為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之4H-[1,2,4]三唑-4-基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y為NR_1R_2、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基或可視需要經取代之雜芳基；

A為-O-、-S(O)p-、-NH-、-NZ-、-CH=CH-、-CZ=CH-、-CH=CZ-、-N=CH-、-N=CZ-、-CH=N-、-CZ=N-或-N=CH-、-N=CZ-、-CH=N-或-CZ=N-之N-氧化物；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、可視需要經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、

$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

L 為選自下列各物組成之群中之連接基：共價鍵、$-NRCH_2-$、$-CH_2NR-$、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-；

各 R 分別獨立選自：-H、烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

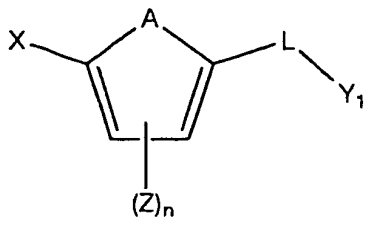
R_1 與 R_2 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基，可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、或可視需要經取代之雜芳烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之雜環基或可視需要經取代之雜芳基；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、或可視需要經取代之雜芳烷基；

n 為 0 或 1 至 4 之整數；及

p 為 0、1 或 2。

另一項具體實施例中，本發明係有關如下結構式(II)代表之化合物：



(II)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

X、A、Z、L與n如式(I)之定義；及

Y_1為可視需要經取代之芳基或可視需要經取代之雜芳基。

一項具體實施例中，本發明化合物係由如上述定義之式(II)代表，但其限制條件為需符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

1) Y_1不為再由經取代或未經取代之芳基或經取代或未經所取代之雜芳基所取代之雜芳基；

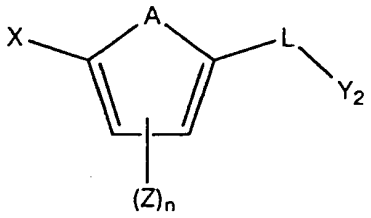
2) 當X為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基、或對羧基苯基時，Y不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基、或經取代或未經取代之吡啶基；

3) 當X為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y_1不為經取代或未經取代之苯基；

4) X不為鄰位經$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；與/或

5) 當Y_1為經取代之1H-吡唑基時，X不為硝基苯基。

另一項具體實施例中，本發明係有關一種如式(III)代表之化合物：



(III)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

X、A、Z、L與n如式(I)中定義；及

Y_2為可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基或可視需要經取代之雜環基。

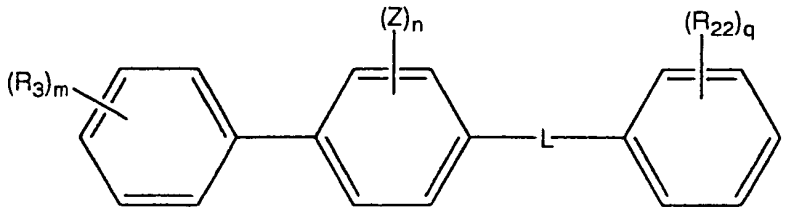
一項具體實施例中，本發明化合物係由如上述定義之式(III)代表，但其限制條件為需符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

1) X不為鄰位經-CN或$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；

2) Y_2不為再由經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基所取代之4,5-二氫異噁唑基；與/或

3) Y_2不為經取代之環戊烯基。

另一項具體實施例中，本發明係有關如式(IV)代表之化合物：



(IV)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

L、Z與n如式(I)中定義；

R_3與R_{22}每次出現時，分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、可視需要經取代之雜芳烷基、鹵烷基、-C(O)NR_1R_2、-NR_4C(O)R_5、鹵基、-OR_4、氰基、硝基、鹵烷氧基、-C(O)R_4、-NR_1R_2、-SR_4、-C(O)OR_4、-OC(O)R_4、-NR_4C(O)NR_1R_2、-OC(O)NR_1R_2、-NR_4C(O)OR_5、-S(O)pR_4或-S(O)pNR_1R_2；

R_1、R_2、R_4、R_5與p如上述定義；及

m與q分別獨立為0或1至5之整數。

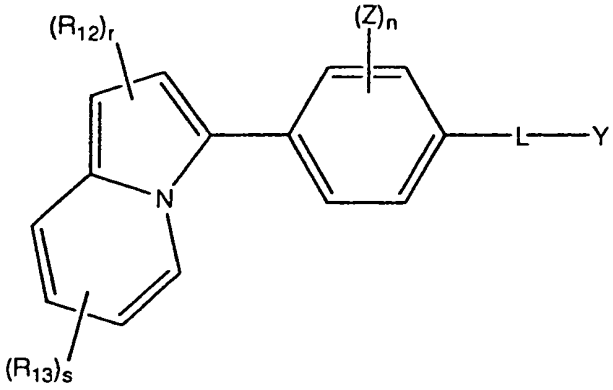
一項具體實施例中，本發明化合物由式(I)、(II)或(IV)代表，其中符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

1)當X為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基或對羧基苯基時，Y或Y_1不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基或經取代或未經取代之吡啶基；

2)當X為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y或Y_1不為經取代或未經取代之苯基；與/或

3) X不為鄰位經-$S(O)_2NH_2$取代之苯基。

另一項具體實施例中，本發明係有關如式(V)代表之化合物：



(V)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

Y、L、Z與n如式(I)中之定義；

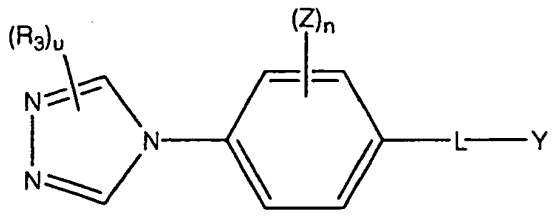
R_{12}與R_{13}每次出現時，分別獨立為可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、可視需要經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

R_1、R_2、R_4、R_5與p如上述定義；

r為0、1或2；及

s為0或1至4之整數。

另一項具體實施例中，本發明係有關如式(VI)代表之化合物：



(VI)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

Y、Z、L與n如式(I)中之定義

R_3如式(IV)之定義；及

u為0、1或2。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥特別適用於抑制免疫細胞(例如：T-細胞與/或B-細胞)之活化作用(例如：因應抗原之活化作用)。特定言之，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥可抑制某些調節免疫細胞活化作用之細胞素之產生。例如：本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥可抑制IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α、INF-γ、與其組合之產生。此外，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥可調變涉及免疫細胞活化作用之一種或多種離子通道之活性，如：CRAC離子通道之活性、TRPM4離子通道與Kv1.3離子通道。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥特別適用於壓抑免疫性，或用於治療或預防炎症與免疫病變。

本發明亦包括醫藥組合物，其包含有效量之本發明化

合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥；與醫藥上可接受之載劑或媒劑。此等組合物可另包含其他製劑。此等組合物適用於治療或預防炎症與免疫病變。

本發明另包括一種治療或預防炎症與免疫病變之方法，其包括對有此需要之個體投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥，或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥之醫藥組合物。此等方法亦可包括對該個體投與其他製劑，其可分開投藥或與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥組合投藥。

本發明另包括一種於活體內或於活體外抑制免疫細胞活化，包括抑制 T-細胞與/或 B-細胞增生之方法，其係使用有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥，或包含有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥之醫藥組合物。

本發明另包括一種於活體內或於活體外抑制細胞素產生(例如：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α與/或 INF-γ 產生)之方法，其係使用有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥或包含有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥之醫藥組合物。

本發明尚包括一種於活體內或於活體外調變離子通道活性(例如：CRAC、TRPM4 與/或 Kv1.3)之方法，其係使用有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、包合物或前藥或包含有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥之醫藥組合物。

所有本發明方法均可單獨採用本發明化合物操作或由本發明化合物與其他製劑如：其他免疫壓抑劑、消炎劑或抗免疫病變劑組合操作。

【實施方式】

定義

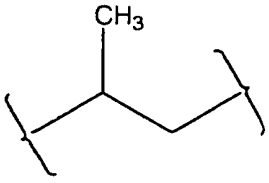
除非另有說明，否則下文中名詞之定義如下：

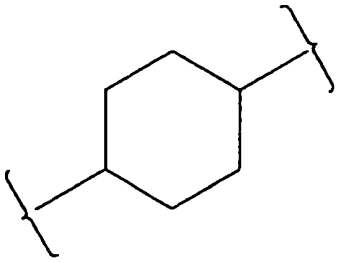
本文所採用術語"芳香環"或"芳基"意指單環或多環之芳香環或包含碳與氫原子之環基。合適之芳基實例包括(但不限於)：苯基、甲苯基、蒽基、芴基、茚基、萘基與萘基，及苯并稠合碳環基部份基團，如：5,6,7,8-四氫萘基。芳基可為未經取代或經一個或多個取代基取代(包括(但不限於)：烷基(較佳為低碳數烷基或經一個或多個鹵基取代之烷基)、羥基、烷氧基(較佳為低碳數烷氧基)、烷硫基、氰基、鹵基、胺基與硝基。某些具體實施例中，芳基為單環，其環中包含6個碳原子。

本文所採用術語"烷基"意指典型地具有1至10個碳原子之飽和直鏈或分支非環狀烴。代表性飽和直鏈或分支烷基包括：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；飽和之分支烷基包括：異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、

2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基，等等。本發明化合物中包括之烷基可視需要經一個或多個取代基取代，如：胺基、烷基胺基、烷氧基、烷硫基、氧代基、鹵基、醯基、硝基、羥基、氰基、芳基、烷芳基、芳氧基、芳硫基、芳基胺基、碳環基、碳環氧基、碳環硫基、碳環基胺基、雜環基、雜環氧基、雜環基胺基、雜環硫基，等等。此外，烷基部份中任何碳均可經氧(=O)、硫(=S)或氮(=NR^{23}，其中 R^{23} 為-H、烷基、乙醯基或芳烷基)取代。低碳數烷基典型地較適於本發明化合物。

術語伸烷基意指烷基具有至少2個附接點連接至少2個部份基團(例如：{-CH_2-}、-{CH_2CH_2-}、





等等，其中括號意指附接點)。伸烷基可經取代或未經取代。

芳烷基意指芳基利用伸烷基連接基附接另一個部份基團。芳烷基可經取代或未經取代。

術語"烷氧基"用於本文中意指烷基利用氧原子連接另一個部份基團。烷氧基可經取代或未經取代。

本文所採用術語"烯基"意指典型具有2至10個碳原子與至少一個碳-碳雙鍵之烷基。代表性直鏈或分支烯基包括：乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-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，等等。烯基可經取代或未經取代。

本文所採用術語"炔基"意指典型具有2至10個碳原子與至少一個碳-碳參鍵之烷基。代表性直鏈與分支炔基包括：乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基、9-癸炔基，等等。炔基可經取代或未經取代。

本文所採用術語"環烷基"意指典型具有3至10個碳原子之飽和環狀烷基。代表性環烷基包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基與環癸基。環

烷基可經取代或未經取代。

本文所採用術語"雙環烷基"意指典型具有8至14個碳原子與至少一個飽和環狀烷基環之雙環烷基系。代表性雙環烷基包括茚滿基、1,2,3,4-四氫萘基、5,6,7,8-四氫萘基、全氫萘基，等等。雙環烷基可經取代或未經取代。

本文所採用術語"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10個碳原子之環狀非芳香系烷基。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，等等。環烯基可經取代或未經取代。

本文所採用術語"雜環"或"雜環基"意指單環狀雜環(典型具有3至10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，4至10員雜環可包含至多4個雜原子。各雜原子分別獨立選自：可四級化之氮；氧；與硫，包括亞碸與碸。雜環可利用任何雜原子或碳原子附接。代表性雜環包括：嗎啉基、硫嗎啉基、吡咯啶酮基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、苯并[1,3]二噁茂基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、環氧乙烷基、環氧丙烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫硫苯基、四氫硫吡喃基，等等。雜原子可經習此相關技藝之人士已知之保護基取代，例如：氮上之氫可經第三丁氧羰基取代。此外，雜環基可視需要經一個或多個取代

基取代(包括(但不限於):鹵原子、烷基或芳基)。本定義僅包括此等經取代之雜環基之安定異構物。雜環基可經取代或未經取代。

本文所採用術語"雜芳香系"或"雜芳基"意指包含碳原子環組員與一個或多個雜原子環組員(如,例如:氧、硫或氮)之單環或多環狀雜芳香環(或其基團)。一項具體實施例中,雜芳香環係選自:5至8員雜芳基。另一項具體實施例中,雜芳香環為5或6員環。另一項具體實施例中,雜芳香環具有1至約4個選自:氧、硫或氮之雜原子。代表性雜芳基包括吡啶基、呋喃基、硫苯基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吲哚吰基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、嗒吰基、嘧啶基、吡吰基、三吰基、三唑基、吡啶基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、吲哚基、四氫吲哚基、氮雜吲哚基、咪唑并吡啶基、喹唑啉基、嘌呤基、吡咯并[2,3]嘧啶基、吡唑并[3,4]嘧啶基或苯并(b)噻吩基,等等。此等雜芳基(包括單獨述及之吲哚吰基)可視需要經一個或多個取代基取代,包括(但不限於):胺基、烷基胺基、烷氧基、烷硫基、氧代基、鹵基、醯基、硝基、羥基、氰基、芳基、烷芳基、芳氧基、芳硫基、芳基胺基、碳環基、碳環氧基、碳環硫基、碳環基胺基、雜環基、雜環氧基、雜環基胺基、雜環硫基,等等。特定雜芳基取代基包括鹵基與低碳數烷基,其可視需要經一個或多個鹵基取

代。

雜芳烷基意指利用伸烷基連接基附接另一個部份基團之雜芳基。雜芳烷基可經取代或未經取代。

本文所採用術語"鹵素"或"鹵基"意指-F、-Cl、-Br或-I。

本文所採用術語"鹵烷基"意指烷基中一個或多個H經鹵基置換。鹵烷基實例包括：$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CCl_3$、$-CH_2CH_2Br$、$-CH_2CH(CH_2CH_2Br)CH_3$、$-CHICH_3$，等等。

本文所採用術語"鹵烷氧基"意指烷基中一個或多個-H經鹵基置換。鹵烷氧基實例包括$-OCF_3$與$-OCHF_2$。

本文所採用術語"個體"、"患者"與"動物"可交換使用，且包括(但不限於)：乳牛、猴子、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小白鼠、大老鼠、兔子、天竺鼠與人類。較佳個體、患者或動物為人類。

本文所採用術語"低碳數"意指該基團具有至多4個原子。例如："低碳數烷基"意指具有1至4個碳原子之烷基，"低碳數烯基"或"低碳數炔基"意指分別具有2至4個碳原子之烯基或炔基。典型以低碳數取代基較佳。

若指定結構或部份基團中之取代基出現多次時，該取代基之定義分別獨立，且與該結構或部份基團中其他出現之取代基可相同或相異。此外，明確具體實施例與本發明例舉之各取代基最好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指明為較佳取代基或未指明與其他取代基組合亦然。

本文中，本發明化合物係以其化學結構式與/或化學名稱定義。若同時以化學結構式與化學名稱說明該化合物時，則以該化學結構式決定化合物。

烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基與雜芳基烷基之合適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、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基、與雜芳基烷基之取代基實例包括烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；其中 R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、或可視需要經取代之雜芳烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之雜環基或可視需要經取代之雜芳基；

且R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需

要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、或可視需要經取代之雜芳烷基。

此外，烷基、環烷基、伸烷基、雜環基，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=O、=S、=N-R_4-取代。

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

本發明所涵括取代基與代號之選擇及組合僅包括彼等可形成安定化合物者。術語"安定"用於本文中意指該化合物之安定性足以供製造及保有化合物之完整性一段充分時間，以適用於本文詳細說明之目的(例如：醫療性或預防性投與個體)。典型地，此等化合物在40℃或以下溫度，沒有過高濕氣下，保持至少一週。此等選擇與組合係習此相關技藝之人士已知，且不需過度實驗即可決定。

除非另有說明，否則含有反應性官能基之本發明化合物(如(但不限於)：羧基、羥基與胺基部份基團)亦包括其受保護之衍生物。"受保護之衍生物"為彼等其中反應性位置已經一個或多個保護基封阻之化合物。適合羧基部份基團之保護基包括苯甲基、第三丁基，等等。適合胺基與醯胺基之保護基包括乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧基羰基，等等。適合羥基之保護基包括苯甲基，等等。其他合適之保護基係習此相關技藝之人士已知且包括彼等說明於T. W. Greene,"有機合成法之保護基(Protecting Groups in

Organic Synthesis)"John Wiley & Sons, Inc. 1981之基團，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

本文所採用術語"本發明化合物"與類似名稱意指任何式(I)至(XXI)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥，亦包括其受保護之衍生物。

除非另有說明，否則本文所採用術語"前藥"意指可(於活體內或活體外)於生物條件下水解、氧化或反應，而形成本發明化合物之化合物之衍生物。前藥可能僅在生物條件下反應時方呈活性，但其未反應形式亦可能具有活性。涵括在本發明之前藥包括(但不限於)：包含生物可水解之部份基團之任何式(I)至(XXI)化合物之類似物或衍生物，如：生物可水解之醯胺類、生物可水解之酯類、生物可水解之胺甲酸酯類、生物可水解之碳酸酯類、生物可水解之醯脲類與生物可水解之磷酸酯類似物。其他前藥實例包括包含-NO、-NO_2、-ONO或-ONO_2部份基團之任何式(I)至(XXI)化合物之衍生物。前藥典型地可依習此相關技藝之人士已知之方法製備，如：彼等說明於1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff編輯，第5版)，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

除非另有說明，否則本文所採用"生物可水解之醯胺"、"生物可水解之酯"、"生物可水解之胺甲酸酯"、"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"分別指該醯胺、酯、胺甲酸酯、碳酸酯、醯

脲或磷酸酯類似物為：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、作用時效或開始作用性；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)：低碳數烷基醯胺類、α-胺基酸醯胺類、烷氧醯基醯胺類與烷胺基烷羰基醯胺類。生物可水解之酯類實例包括(但不限於)：低碳數烷基酯類、烷氧醯氧基酯類、烷醯基胺基烷基酯類、與膽鹼酯類。生物可水解之胺甲酸酯類實例包括(但不限於)：低碳數烷基胺類、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，與聚醚胺類。

本文所採用術語"其醫藥上可接受之鹽"為任何式(I)至(XXI)化合物之酸性及鹼性基團所形成之鹽。鹽類實例包括(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、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、糖精酸鹽、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))，等等鹽類。術語"其醫藥上可接受之鹽"亦指由具有酸性官能基(如：羧酸官能基)之任何式(I)至(XXI)化合物，與醫藥上可接受之無機或有機鹼形成之鹽類。合適之

鹼包括(但不限於)：鹼金屬如：鈉、鉀與鋰之氫氧化物，鹼土金屬如：鈣與鎂之氫氧化物；其他金屬如：鋁與鋅之氫氧化物；氨，與有機胺類，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-低碳數烷基胺)，如：單-、雙-、或參-(2-羥乙基)胺、2-羥基-第三丁基胺、或參-(羥基甲基)甲基胺、N,N,-二低碳數烷基-N-(羥基低碳數烷基)-胺，如：N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺或三-(2-羥乙基)胺； N-甲基-D-葡糖胺；與胺基酸如：精胺酸、離胺酸，等等。

本文所採用術語"其醫藥上可接受之溶劑合物"為由一個或多個溶劑分子與一個或多個任何式(I)至(XXI)化合物之分子組合形成之溶劑合物。術語“溶劑合物”包括水合物(例如：半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物，等等)。

本文所採用術語"氣喘"意指一種肺部疾病、病變 或病症，其特徵為可逆性呼吸道阻塞、呼吸道發炎及呼吸道對多種刺激之反應提高。

"壓抑免疫性"意指任何免疫系統成分受損，造成免疫功能下降。此損傷可利用任何習知方式測定，包括淋巴球功能之全血分析法、檢測淋巴球增生與分析 T-細胞表面抗原之表現。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。此方法及其他方法說明於 Luster, M.I.,Portier, C., Pait, D.G.,

White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., 與 Rosenthal, G.J. (1992)之"免疫毒性學之危險評估法 I：免疫試驗之敏感性與預估性(Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests)" Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210。另一種特別有用之方法為測定對依賴 T-細胞之免疫原之免疫反應(Dean, J.H., House, R.V.,與 Luster, M.I. (2001)之"免疫毒性學：藥物與化合物之效應及對其之反應(Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals)。其述於第 4 版之毒性學之原理與方法(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病變之個體。本文所採用術語"免疫病變"與類似術語意指動物之免疫系統所引起之疾病、病變或病症，包括自體免疫病變。免疫病變包括彼等具有免疫成分之疾病、病變或病症及彼等實質上或完全由免疫系統所媒介者。自體免疫病變為彼等其中之動物本身之免疫系統被自體錯誤攻擊，因而以動物自體之細胞、組織與/或器官為目標。例如：自體免疫反應係針對多發性硬化之腦部及克隆氏症之腸部。其他自體免疫病變如：全身性紅斑狼瘡(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。一位狼瘡患者可能影響皮膚及關節，而另一位則可能影響皮膚、腎臟與肺臟。最

後，免疫系統對某些組織的傷害為永久性，如：1型糖尿病之胰臟中產生胰島素之細胞已破壞。可採用本發明化合物與方法減輕之特定自體免疫病變包括(但不限於)：神經系統之自體免疫病變(例如：多發性硬化、重症肌無力、自體免疫神經病變如：加蘭-巴瑞症(Guillain-Barrē)與自體免疫葡萄膜炎)、血液之自體免疫病變(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)、血管之自體免疫病變(例如：顳動脈炎、抗磷脂症候群、脈管炎如：威格納肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)與貝希特氏症(Behcet's disease))、皮膚之自體免疫病變(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病變(例如：克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、原發性膽硬化及自體免疫肝炎)、內分泌腺之自體免疫病變(例如：1型或免疫媒介之糖尿病、克拉弗氏症(Grave's disease)、橋本氏症(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫卵巢炎與睪丸炎，與腎上腺之自體免疫病變)；與多重器官之自體免疫病變(包括結締組織與肌肉骨骼系統疾病)(例如：類風濕關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多肌炎、皮肌炎、脊椎關節病變如：關節黏連脊椎炎(ankylosing spondylitis)及索忍氏症(Sjogren's syndrome))。此外，其他免疫系統所媒介疾病，如：移植物對抗宿主疾病與過敏性病變，亦包括在本文所定義免疫病變中。由於多種免疫病變係由發炎引起，因此所述及之免疫病變與發炎病變之間有些重疊。為了本

發明之目的，若出現此等重疊病變時，其可視為免疫病變或發炎病變。"免疫病變之治療"在本文中意指投與本發明化合物或組合物給罹患免疫病變、此等疾病之症狀或可能罹患此等疾病之個體，供治癒、減輕、改變、影響或預防自體免疫病變、其症狀或其患病傾向。

本文所採用術語"過敏性病變"意指與對抗通常無害物質之過敏性反應有關之疾病、病症或病變。此等物質可能出現在環境中(如：室內空氣污染與空氣過敏原)或其可能不來自環境(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(包括昆蟲咬傷)。許多過敏性病變與特異反應性(apopy)有關，其係產生過敏性抗體 IgE 之因素。由於 IgE 可敏化體內任何部位之肥大細胞(mast cell)，因此特異性反應之個體經常在一種以上之器官出現疾病。為了本發明之目的，過敏性病變包括當重覆曝露在敏化過敏原時所發生之過度敏感反應，其進而釋出發炎媒介物。過敏性病變包括(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、昆蟲咬傷反應、膠乳反應、結膜炎、蕁麻疹、過敏性及擬過敏性反應、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發炎病變患者。本文所採用"發炎病變"意指該疾病、病變或病症之特徵為體組織發炎或具有發炎成分。此等包括局部發炎反應，與全身性發炎。此等發炎病變實例包括：移植排斥；關節之慢性

發炎病變，包括關節炎、類風濕關節炎、骨關節炎及與提高骨再吸收有關之骨骼疾病；發炎性腸部疾病如：迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)與克隆氏症；發炎性肺部病變如：氣喘、成人呼吸困難症候群與慢性阻塞性呼吸道疾病；眼睛之發炎病變包括角膜營養不良、砂眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎與眼內炎；膠質之慢性發炎病變包括齒齦炎與牙周病；肺結核；麻風；腎臟之發炎疾病包括尿毒併發症、血管球性腎炎與腎病；皮膚之發炎病變包括硬皮症、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、與AIDS相關之神經性退化與阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化與病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫病變、免疫併發脈管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身性紅斑狼瘡(SLE)；與心臟之發炎疾病如：心肌病變、虛血性心臟病、血膽固醇過高、動脈粥樣硬化)；及多種其他出現顯著發炎成分之疾病，包括初期癲癇；慢性肝衰竭、腦與脊柱創傷、癌症)。亦包括身體之全身性發炎，其實例為格蘭陽性或格蘭陰性休克、出血或過敏性休克，或因癌症化療法對促炎細胞素反應所誘發之休克，例如：與促炎細胞素有關之休克。此等休克可例如：由癌症化療法所使用之化療劑所誘發。"發炎病變之治療"在本文中意指投與本發明化合物或組合物給罹患免疫病變、此等疾病之症狀或可能罹患此等疾病之個體，供治癒、

減輕、改變、影響或預防自體免疫病變、其症狀或其患病傾向。

"有效量"為化合物投與個體可達到有利結果時之用量，或者，該化合物之用量具有所需活體內或活體外活性。若用於發炎病變與自體免疫病變時，有利之臨床結果，相較於未接受治療之個體，包括與該疾病或病變有關之症狀之程度或嚴重性之降低與/或延長接受治療之個體之生命與/或生活品質。投與個體之確實化合物用量將依疾病或病症之型態與嚴重性及個體之特徵而定，如：一般健康、年齡、性別、體重及對藥物之耐受性。其亦依發炎病變或自體免疫病變之程度、嚴重性與型態或希望壓抑免疫性之程度而定。熟習此相關技藝之人士將可依此等及其他因素決定適當劑量。所揭示化合物之有效量典型範圍在每天約 1 mg/mm^2 至每天約 10 g/mm^2 之間，較佳為每天約 10 mg/mm^2 至每天約 1g/mm^2 之間。

本發明化合物可包含一個或多個對掌性中心與/或雙鍵，因此，可出現立體異構物，如：雙鍵異構物(亦即幾何異構物)、對映異構物或非對映異構物。根據本發明，本文所示之化學結構式(包括本發明化合物)，涵括所有相應化合物之對映異構物與立體異構物，亦即純立體異構型(例如：純幾何性、純對映異構性或純非對映異構性)與對映異構性、非對映異構性與幾何性異構物混合物。有時候，一種對映異構物、非對映異構物或幾何異構物之活性可能優於另一種異構物，或其毒性或動力圖形可能比另一種改

善。此時，則以本發明化合物之此等對映異構物、非對映異構物與幾何異構物較佳。

術語"抑制 IL-2 產生"與類似名稱意指在有能力產生與/或分泌 IL-2 之細胞中(例如：T-淋巴球)，抑制 IL-2 合成(例如：抑制轉錄(mRNA 表現)或轉譯(蛋白質表現))與/或抑制 IL-2 分泌。同樣地，術語"抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α 或 INF-γ 產生"意指在有能力產生與/或分泌此等細胞素之細胞中抑制其合成(例如：抑制轉錄或轉譯)與/或抑制其分泌。

本文所採用"實質上"包含該化合物之組合物意指該組合物中之化合物含量超過約 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%。

本文所採用"實質上不含"該化合物之組合物意指該組合物中之化合物含量低於約 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%。

本文所採用"實質上已完全"反應意指該反應中所需產物含量超過約 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%。

本文所採用消旋混合物意指相對於分子中所有對掌性中心之其中一種對映異構物占約 50%，其相應對映異構物占約 50%。本發明涵括任何式(I)至(XXI)化合物之所有純對映異構物性、富含對映異構性、純非對映異構性、富含非對映異構性及消旋混合物。

對映異構性與非對映異構性混合物可採用習知方法，如：對掌相氣相層析法、對掌相高效液相層析法、化合物呈對掌性鹽複合物結晶，或由化合物於對掌性溶劑中結晶，解析成其對映異構物或立體異構物成分。對映異構物與非對映異構物亦可由純非對映異構性或純對映異構性中間物、試劑與觸媒，依習知之不對稱合成法製得。

當投與患者時，例如：投與非人類動物供獸醫用或供改善家畜時，或投與人類供臨床用時，本發明化合物典型呈單離型式投藥，或呈單離型式含於醫藥組合物中投藥。本文所採用"單離"意指本發明化合物與來自(a)天然來源，如：植物或細胞，較佳為細菌培養物，或(b)合成有機化學反應混合物分離。較佳為經由習知技術純化本發明化合物。本文所採用"純化"意指當單離時，該單離物中本發明單一化合物之含量占該單離物重量至少 95%，較佳為至少 98%。

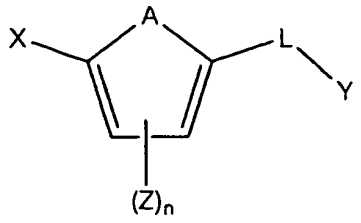
僅包括可產生安定結構式之取代基選擇及組合。此等選擇及組合係此相關技藝之人士所習知，且不需冗長實驗即可決定。

本發明可參考下列詳細說明及例舉之實例更進一步了解，其僅供舉例說明本發明之不設限具體實施例。

明確之具體實施例

本發明係有關特別適用於壓抑免疫性或用於治療或預防炎症與免疫病變之化合物與醫藥組合物。

本發明一項具體實施例係有關式(I)化合物：



(I)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

X為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之4H-[1,2,4]三唑-4-基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y為NR_1R_2、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基或可視需要經取代之雜芳基；

A為-O-、-S(O)p-、-NH-、-NZ-、-CH=CH-、-CZ=CH-、-CH=CZ-、-N=CH-、-N=CZ-、-CH=N-、-CZ=N-或-N=CH-、-N=CZ-、-CH=N-或-CZ=N-之N-氧化物；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、可視需要經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

L為選自下列各物組成之群中之連接基：共價鍵、-NRCH$_2$-、-CH$_2$NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-；

各R分別獨立選自：-H、烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

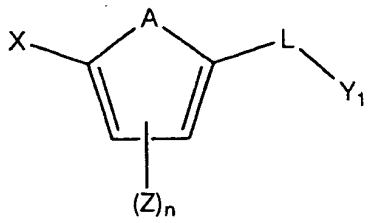
R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、或可視需要經取代之雜芳烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之雜環基或可視需要經取代之雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、或可視需要經取代之雜芳烷基；

n為0或1至4之整數；及

p為0、1或2。

另一項具體實施例中，本發明係有關如下結構式(II)代表之化合物：



(II)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

X、A、Z、L與n如式(I)之定義；及

Y_1為可視需要經取代之芳基或可視需要經取代之雜芳基。

一項具體實施例中，本發明化合物係由如上述定義之式(II)代表，但其限制條件為需符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

1) Y_1不為再由經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基所取代之雜芳基；

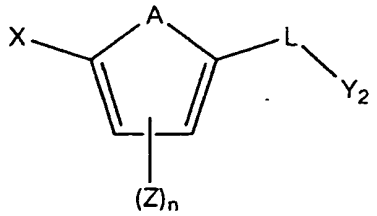
2) 當X為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基、或對羧基苯基時，Y不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基、或經取代或未經取代之吡啶基；

3) 當X為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y_1不為經取代或未經取代之苯基；

4) X不為鄰位經$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；與/或

5) 當Y_1為經取代之1H-吡唑基時，X不為硝基苯基。

另一項具體實施例中，本發明係有關一種如式(III)代表之化合物：



(III)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

X、A、Z、L與n如式(I)中定義；及

Y_2為可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基或可視需要經取代之雜環基。

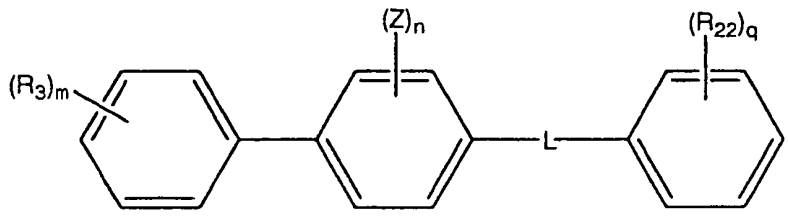
一項具體實施例中，本發明化合物係由如上述定義之式(III)代表，但其限制條件為需符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

1) X不為鄰位經-CN或$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；

2) Y_2不為再由經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基所取代之4,5-二氫異噁唑基；與/或

3) Y_2不為經取代之環戊烯基。

另一項具體實施例中，本發明係有關如式(IV)代表之化合物：



(IV)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

L、Z與n如式(I)中定義；

R_3與R_{22}每次出現時，分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、可視需要經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

R_1、R_2、R_4、R_5與p如上述定義；及

m與q分別獨立為0或1至5之整數。

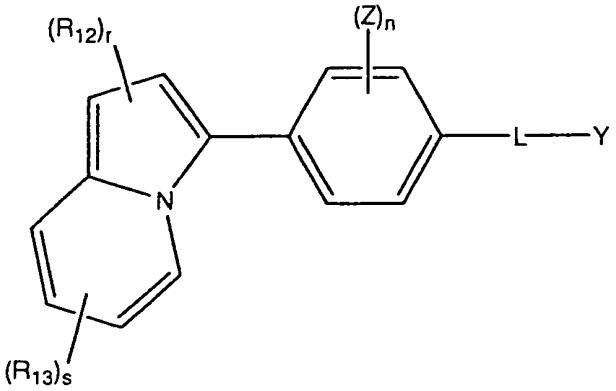
一項具體實施例中，本發明化合物由式(IV)代表，但其限制條件為需符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

1)當X為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基或對羧基苯基時，Y或Y_1不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基或經取代未經取代之吡啶基；

2)當X為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y或Y_1不為經取代或未經取代之苯基；與/或

3) X不為鄰位經$-S(O)_2NH_2$取代之苯基。

另一項具體實施例中，本發明係有關如式(V)代表之化合物：



(V)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

Y、L、Z與n如式(I)中之定義；

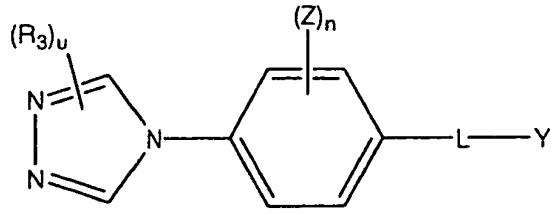
R_{12}與R_{13}每次出現時，分別獨立為可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之烯基、可視需要經取代之炔基、可視需要經取代之環烷基、可視需要經取代之環烯基、可視需要經取代之雜環基、可視需要經取代之芳基、可視需要經取代之雜芳基、可視需要經取代之芳烷基、可視需要經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

R_1、R_2、R_4、R_5與p如上述定義；

r為0、1或2；及

s為0或1至4之整數。

另一項具體實施例中，本發明係有關如式(VI)代表之化合物：



(VI)

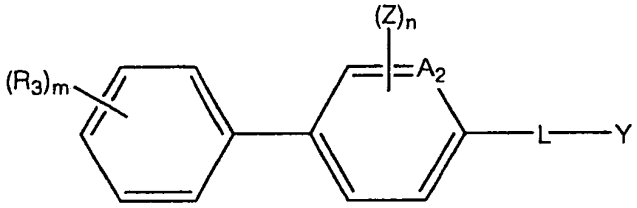
與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

Y、Z、L與n如式(I)中之定義

R_3如式(IV)之定義；及

u為0、1或2。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(VII)代表之化合物：



(VII)

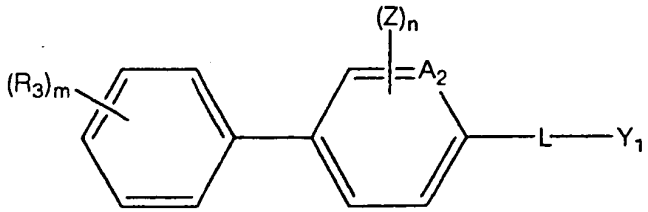
與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

Y、Z、L與n如式(I)中之定義，

A_2為CH、CZ、N或N→O；及

R_3與m如式(IV)中之定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(VIII)代表之化合物：



(VIII)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

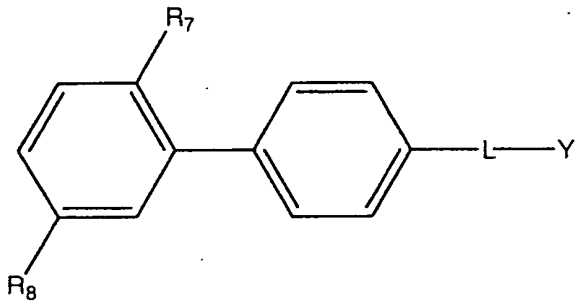
L、Z與n如式(I)中之定義，

Y_1如式(II)中之定義；

R_3與m如式(IV)中之定義；及

A_2如式(VII)中之定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(IX)代表之化合物：



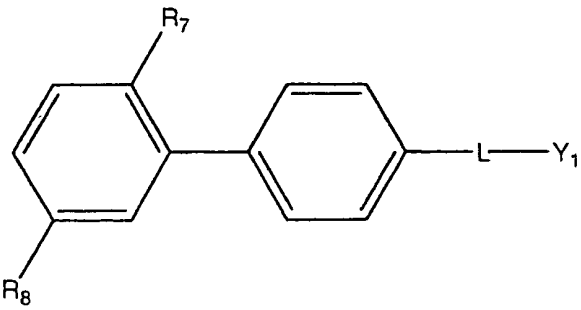
(IX)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥，其中：

Y與L如式(I)中之定義及

R_7與R_8分別獨立為-H、$-CF_3$、-CN、$-C(O)CH_3$、-F、-Cl、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-C(O)OCH_2CH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$或低碳數烷基，但其限制條件為R_7或R_8中至少一者不為-H。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(X)代表之化合物：



(X)

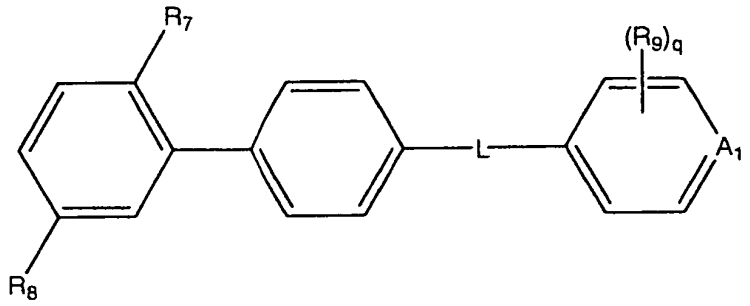
與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

L 如式(I)中之定義；

Y_1 如式(II)中之定義；

R_7 與 R_8 如式(IX)中之定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XI)代表之化合物：



(XI)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

L 如式(I)中之定義；

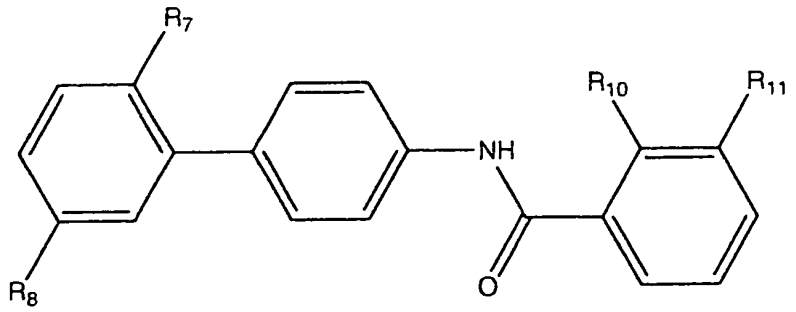
R_7 與 R_8 如式(IX)中之定義；

A_1 為 CH、CR_9、N 或 N→O；

R_9 每次出現時，分別獨立為鹵基、低碳數烷基、低碳數鹵烷基、低碳數烷氧基、低碳數鹵烷氧基或羥基；及

q 為 0 或 1 至 5 之整數。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XII)代表之化合物：



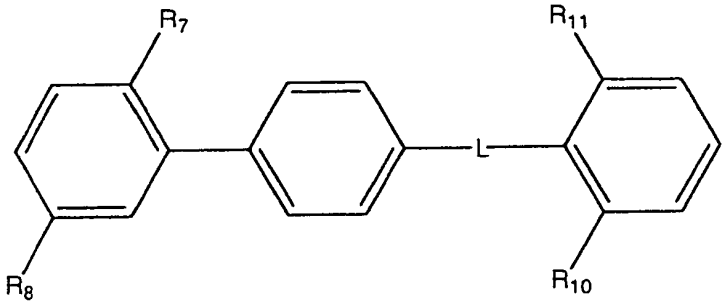
(XII)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥，其中：

R_7與R_8如式(IX)中之定義；及

R_{10}與R_{11}分別獨立為-F、-Cl、低碳數烷基、低碳數鹵烷基、低碳數烷氧基或低碳數鹵烷氧基。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XIII)代表之化合物：



(XIII)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

L如式(I)中之定義

R_7與R_8如式(IX)中之定義；及

R_{10}與R_{11}如式(XII)中之定義。

一項具體實施例中，本發明化合物由式(I)、(II)、(IV)、(VII)至(XIII)、(XIX)與(XX)中任一式代表，其中符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

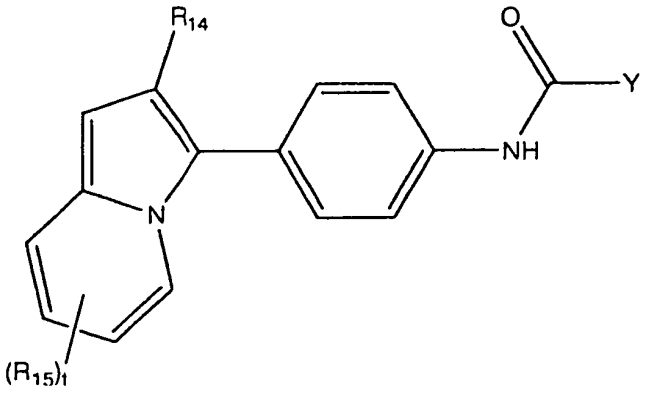
1)當X為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲

氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基或對羧基苯基時，Y 或 Y_1 不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基或經取代未經取代之吡啶基；

2)當 X 為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y 或 Y_1 不為經取代或未經取代之苯基；與/或

3) X 不為鄰位經 $S(O)_2NH_2$ 取代之苯基。

一項具體實施例中，本發明係有關式(XIV)代表之化合物：



(XIV)

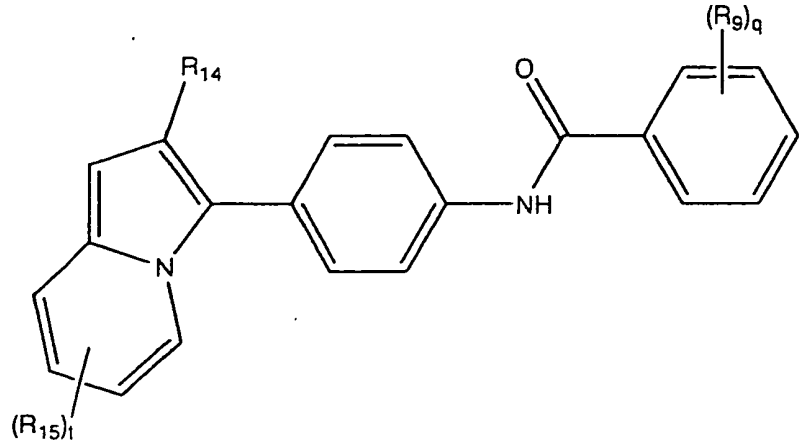
與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

Y 如式(I)中之定義；

R_{14} 與 R_{15} 分別獨立為 $-CF_3$、$-OCH_3$、-F、-Cl 或 $-C(O)OCH_3$；及

t 為 0、1 或 2。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XV)代表之化合物：



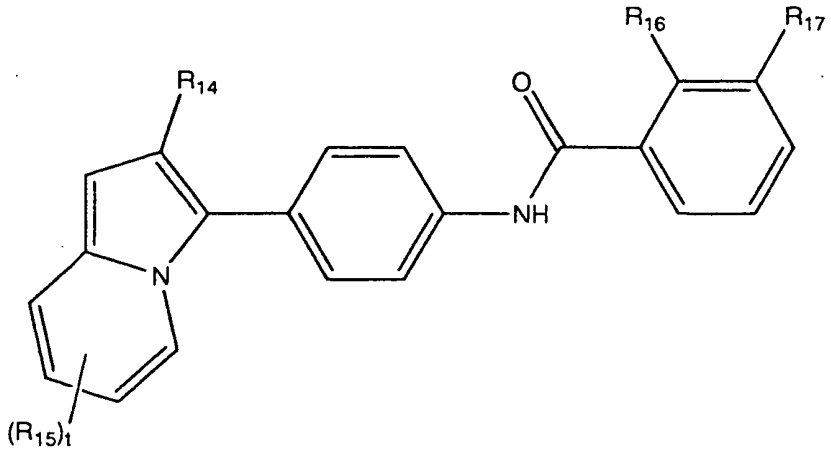
(XV)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

R_9與 q 如式(XI)中之定義；及

R_{14}、R_{15}與 t 如式(XIV)中之定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XVI)代表之化合物：



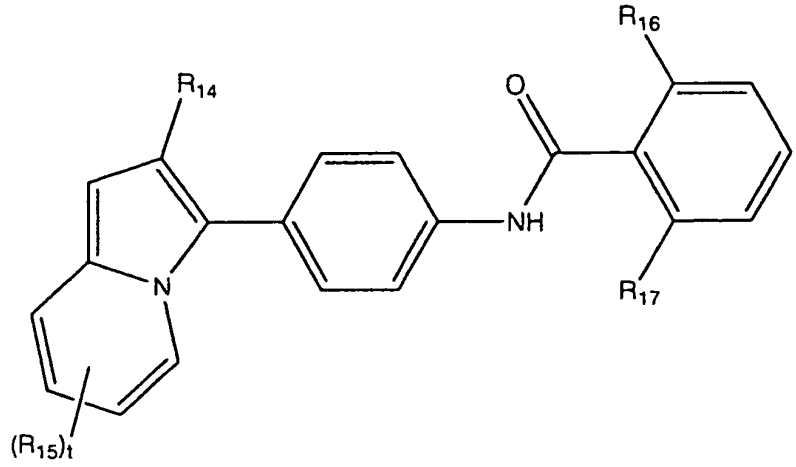
(XVI)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

R_{14}、R_{15}與 t 如式(XIV)中之定義；及

R_{16}與 R_{17}分別獨立為-F 或-OCH_3。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XVII)代表之化合物：



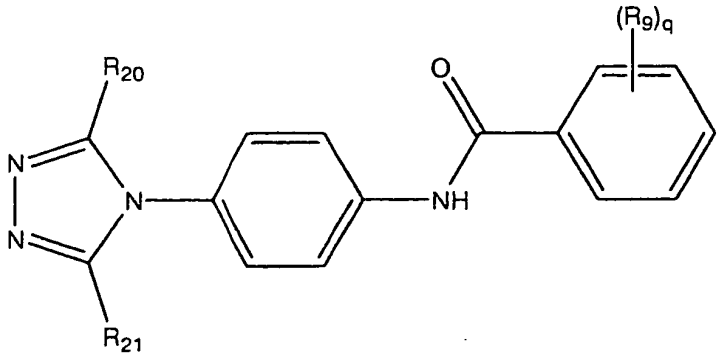
(XVII)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

R_{14}、R_{15}與 t 如式(XIV)中之定義；及

R_{16}與 R_{17}如式(XVI)中之定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XVIII)代表之化合物：



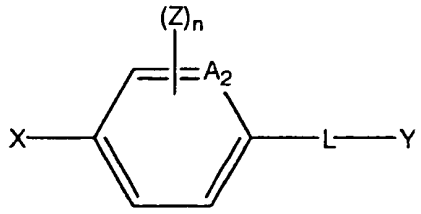
(XVIII)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

R_9與 q 如式(XI)中之定義；及

R_{20}與 R_{21}分別獨立為-H、-F、-Cl、低碳數烷基、硫苯基、$-OCH_3$、$-CF_3$或$-OCF_3$。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XIX)代表之化合物：



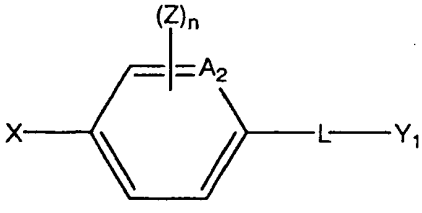
(XIX)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

X、Y、L、Z與n如式(I)中之定義及

A_2如式(VII)中之定義。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(XX)代表之化合物：



(XX)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

X、L、Z與n如式(I)中之定義；

Y_1如式(II)中之定義；及

A_2如式(VII)中之定義。

一項具體實施例中，本發明化合物由如上述定義式(XX)代表，但其限制條件為需符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

1) Y_1不為再由經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基所取代之雜芳基；

2) 當X為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲

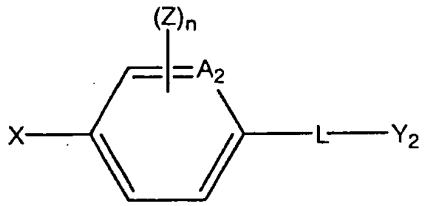
醯胺基)苯基、或對羧基苯基時，Y不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基、或經取代或未經取代之吡啶基；

3) 當X為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y_1不為經取代或未經取代之苯基；

4) X不為鄰位經$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；與/或

5) 當Y_1為經取代之1H-吡唑基時，X不為硝基苯基。

另一項具體實施例中，本發明係有關一種如式(XXI)代表之化合物：



(XXI)

與其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，其中：

X、L、Z與n如式(I)中之定義；

Y_2如式(III)中之定義；及

A_2如式(VII)中之定義。

一項具體實施例中，本發明化合物由如上述定義之式(XXI)代表，但其限制條件為需符合下列一項或多項(例如：所有)條件：

1) X不為鄰位經-CN或$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；

2) Y_2不為再由經取代或未經取代之芳基或經取代或

2,3-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,5-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(3-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氟-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺：

2,3-二氟-N-(4'-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氟-6'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

吡啶-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

吡啉-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,5-二氟-苯醯胺；

異噁唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3,5-二甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺：

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

3-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-羥基苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-乙醯基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

5-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',4',5'-三甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二甲基苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氯苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氟苯

醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-甲氧基苯醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基苯醯胺；

2-甲基-吡啶-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2,3-二氫-苯并[1,4]對二氧雜環己二烯-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2'-甲氧基-5'-乙醯基聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-二氟甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸 {2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-三氟甲氧基聯苯-4 基}-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲基硫烷基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-異丙基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-{5-(2',5'-二甲氧基苯基)-吡啶-2-基}-2-甲基苯醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二乙基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-(N-二甲基胺基)-5'-乙酯基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2'-二甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,4,5-三氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

3,4-二甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,3-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,3-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-7-羧酸甲酯；

5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-7-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,4,5-三氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,4,5-三氟-N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-7-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯醯胺；

N-(2'-三氟甲基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺 HCl 鹽；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺 HCl 鹽；

N',N'-二乙基-N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)

脲；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟-甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

4-甲基-N-[4-(2-甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-[1,2,3]噻二唑5-羧酸醯胺；與

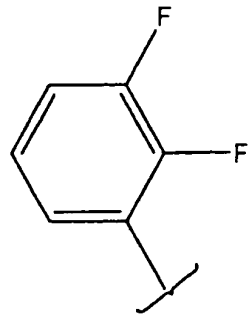
其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥。特別之任何式(I)至(XXI)化合物包括彼等其中：

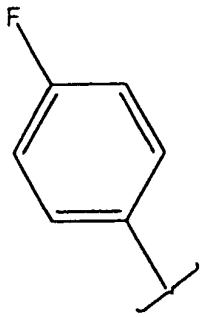
A為-CH=CH-、-CH=N-或-N=CH-；或A_2為CH；

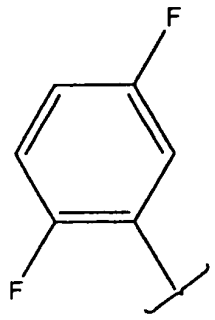
L為選自下列各物組成之群中之連接基：-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、C(S)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-(例如：-NH-C(O)-或-C(O)-NH-)；或L為-NHC(O)-或-$NHCH_2$-；

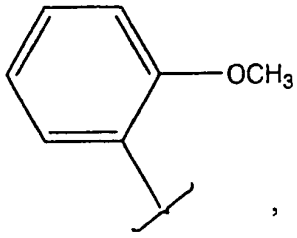
Y或Y_1為可視需要經取代之5或6員芳基或可視需要經取代之5或6員雜芳基；或Y或Y_1為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之吡啶基、可視需要經取代之硫苯基、[1,2,3]噻二唑基、可視需要經取代之異噁唑基、吡唑基、喹啉基、咪唑基或2,3-二氫苯并[1,4]二噁己二烯；或Y或Y_1為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之[1,2,3]噻二唑基；或Y或Y_1為可視需要經取代之芳基或可視需要經取代之雜芳基(例如：苯基、噻二唑基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、喹啉基、咪唑基、吡唑基或吡啉基)，其中任一者均可視需要經1至3個(例如：1至2個)分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基(例如：F或Cl)、低碳數烷基(例如：甲基或乙基)、鹵化低碳數烷基(例如：CF_3)或低碳數

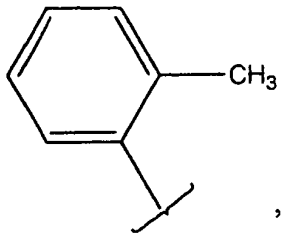
烷氧基；或 Y 或 Y_1 係選自下列各物組成之群中：

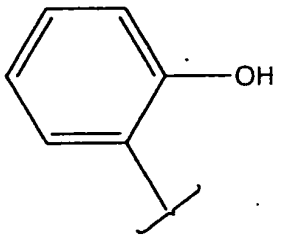


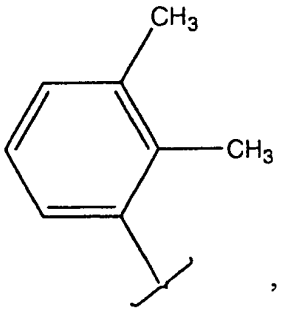
，


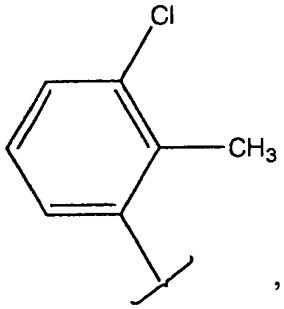
，


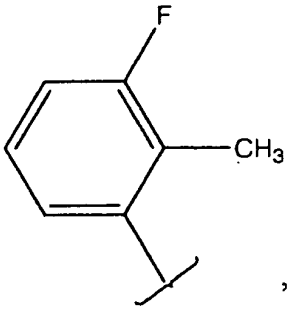
，


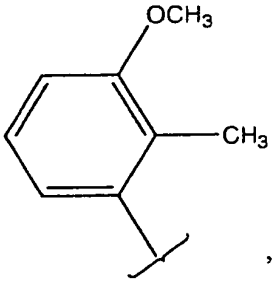
，


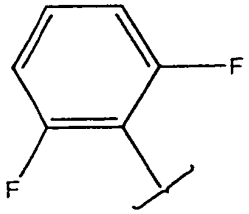
，


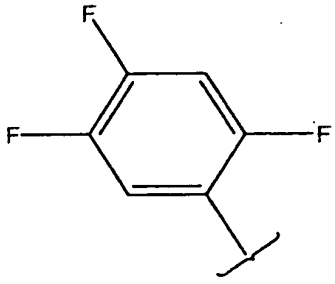
，


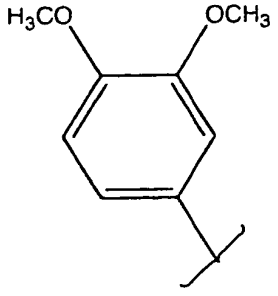
，


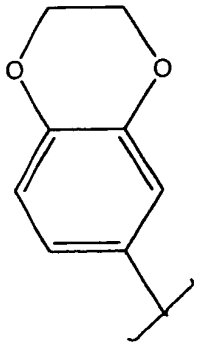
，


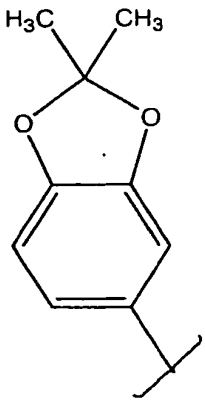
，


，


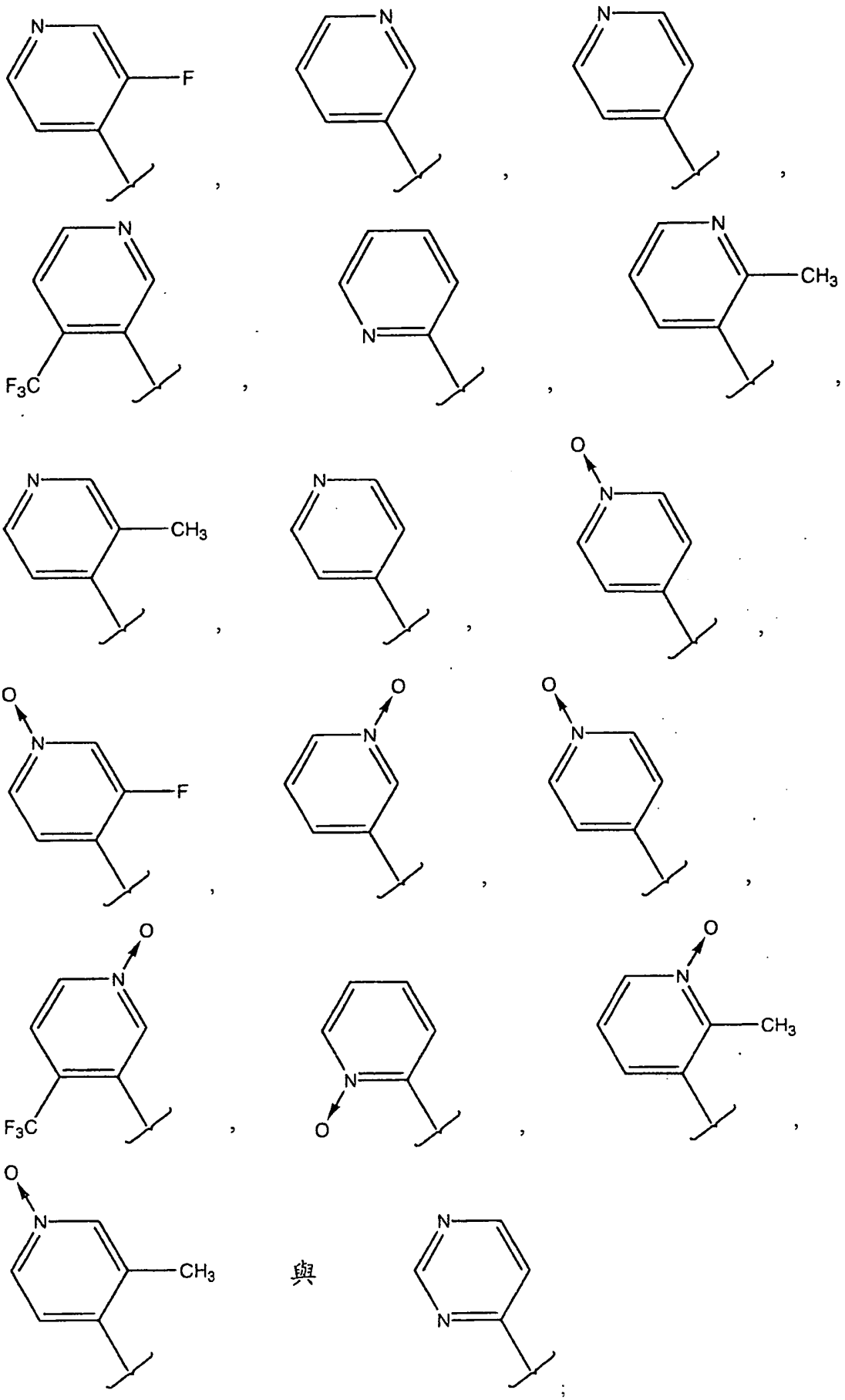
，


，


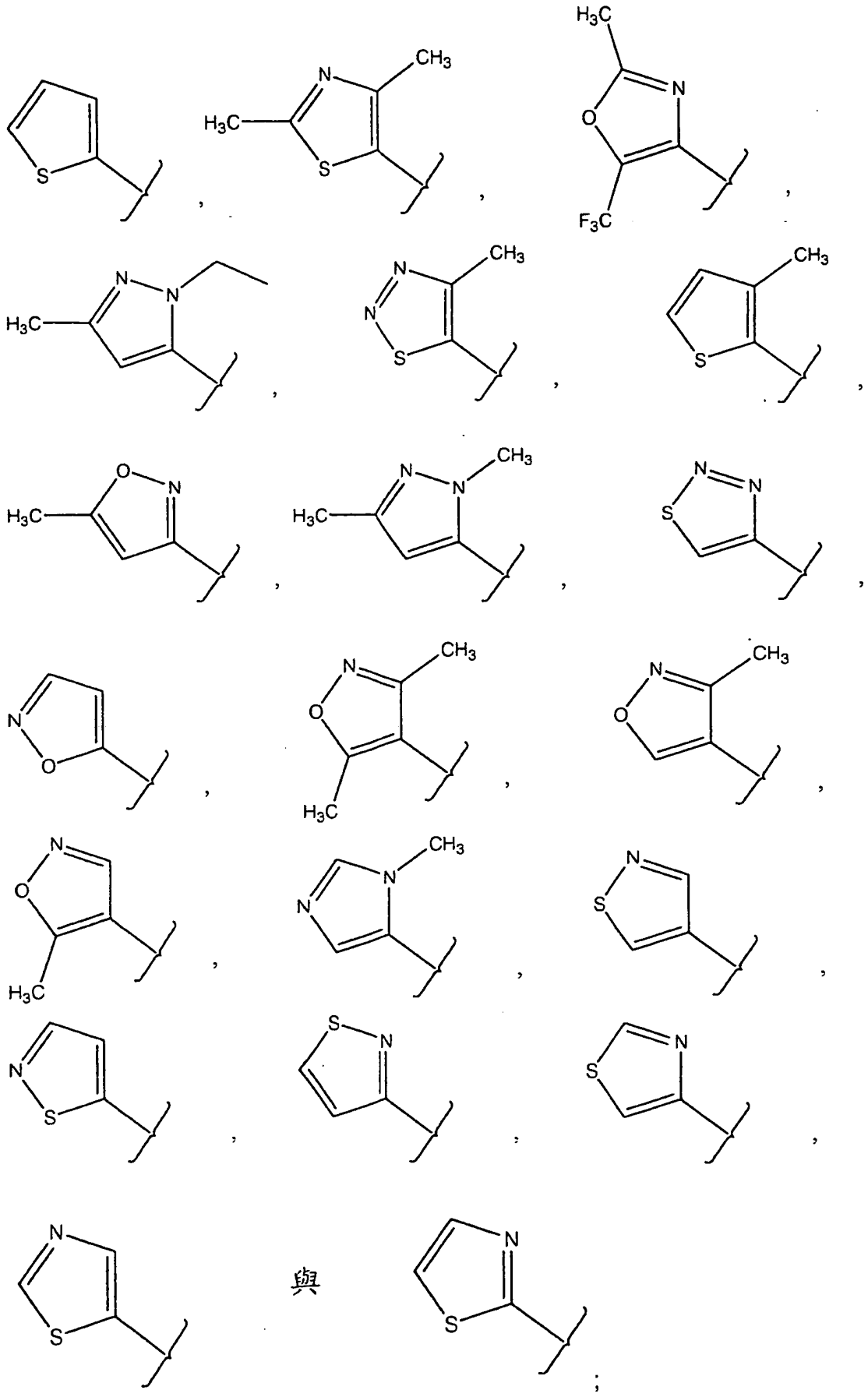
，


，
與


或 Y 或 Y_1 係選自下列各物組成之群中：



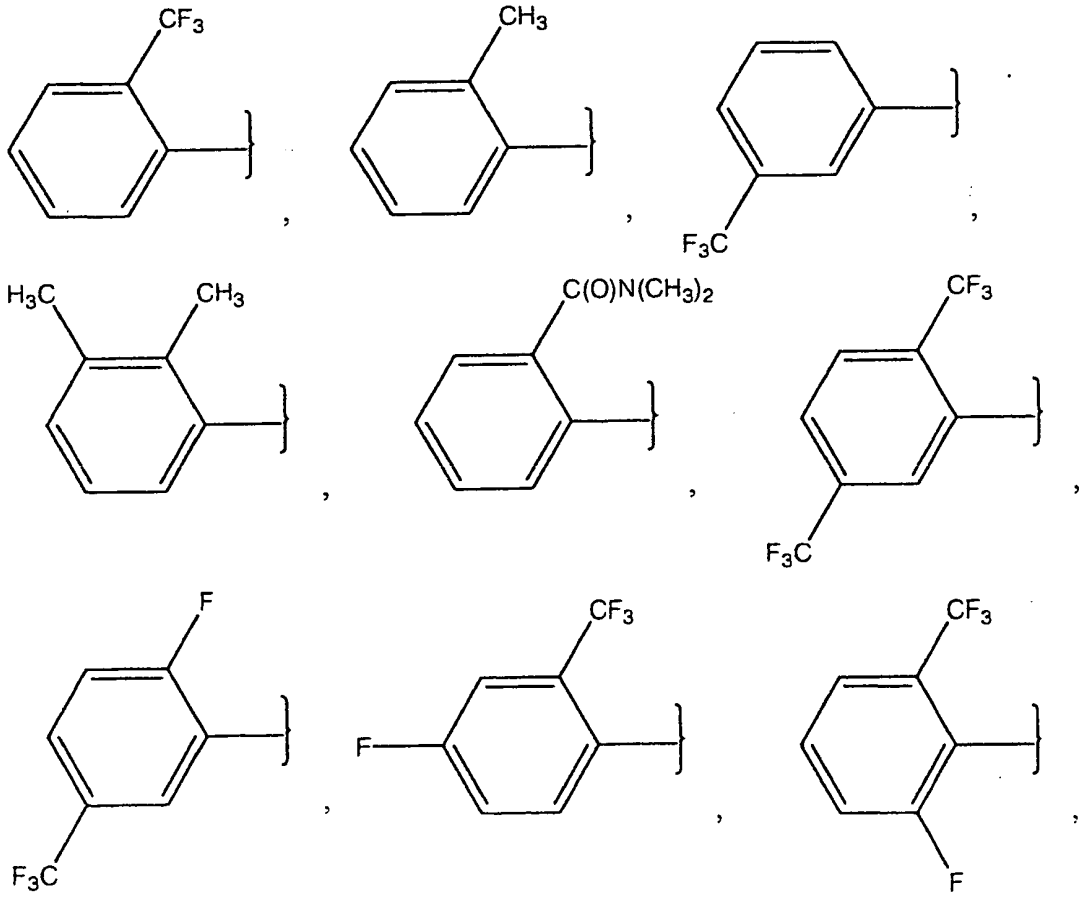
或 Y 或 Y_1 係選自下列各物組成之群中：

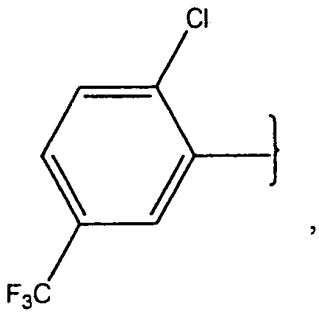
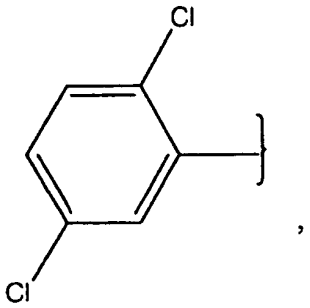
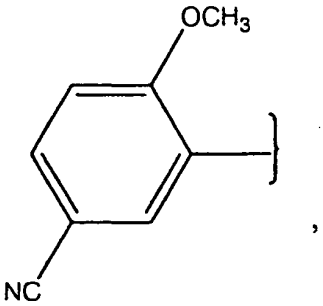
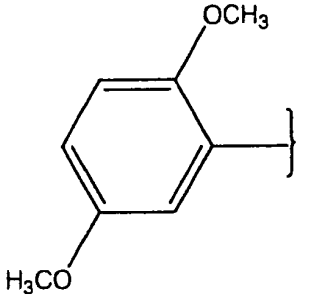
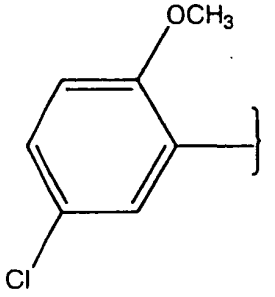
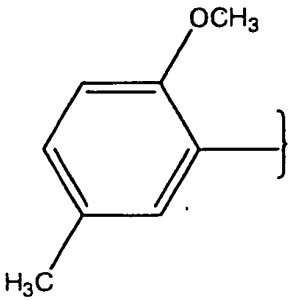
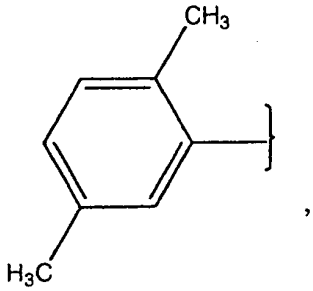
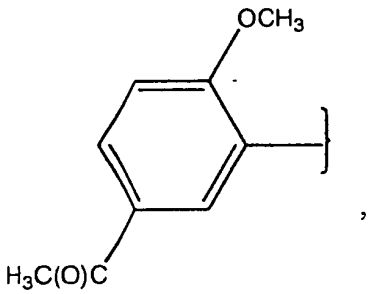
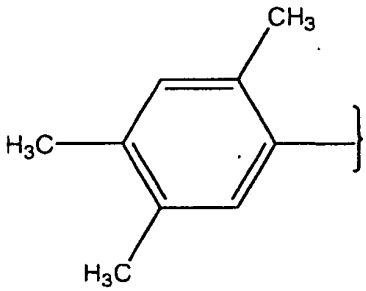
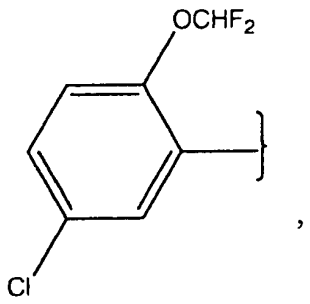
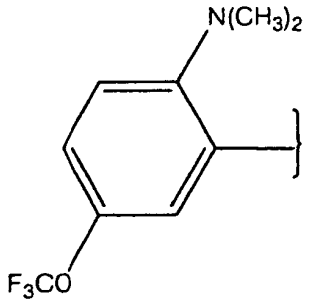
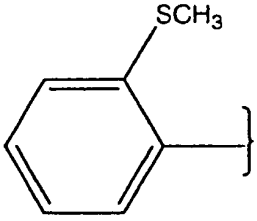


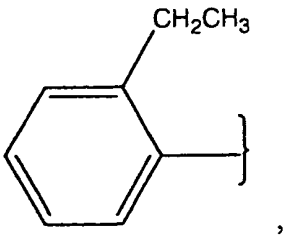
與

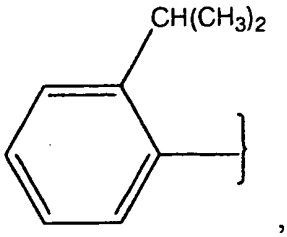
X為苯基、4H-[1,2,4]三唑-4-基或吲哚啉基，其可視

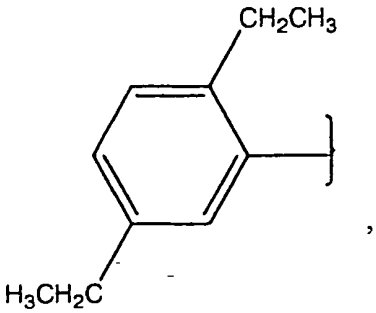
需要經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵基、低碳數烷基、鹵化低碳數烷基、低碳數烷氧基、乙醯基、低碳數單-或二-烷基胺基、低碳數烷基硫烷基、與低碳數烷基酯(例如：$-C(O)OCH_2CH_3$)；或 X 為苯基、4H-[1,2,4]三唑-4-基或吲哚啉基，其可視需要經 1 至 2 個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵基(例如：F 或 Cl)、低碳數烷基(例如：甲基或乙基)、鹵化低碳數烷基(例如：CF_3)、低碳數烷氧基、乙醯基、低碳數單-或二-烷基 胺基、低碳數烷基硫烷基、與低碳數烷基酯(例如：$-C(O)OCH_2CH_3$)；或 X 係選自下列各物組成之群中：

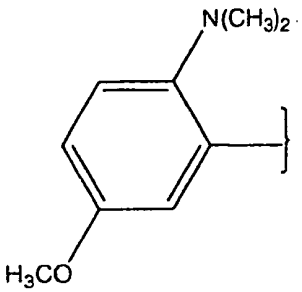


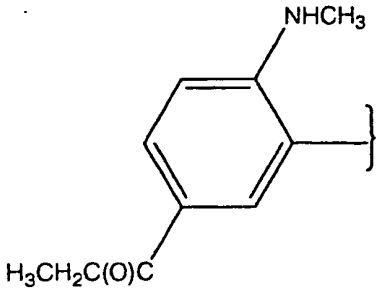

Cl
F3C
,

Cl
Cl
,

OCH3
NC
,

OCH3
H3CO
,

OCH3
Cl
,

OCH3
H3C
,

CH3
H3C
,

OCH3
H3C(O)C
,

CH3
H3C
H3C
,

OCHF2
Cl
,

N(CH3)2
F3CO
,

SCH3
,

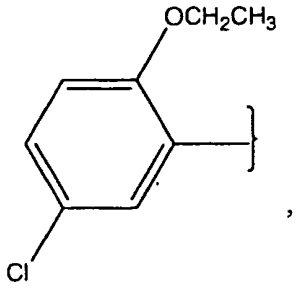

CH2CH3

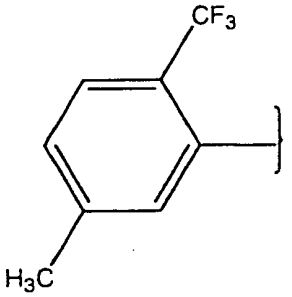

CH(CH3)2

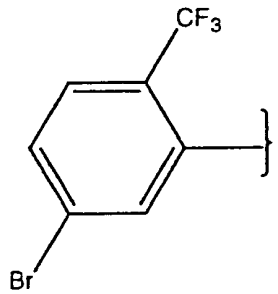

CH2CH3
H3CH2C

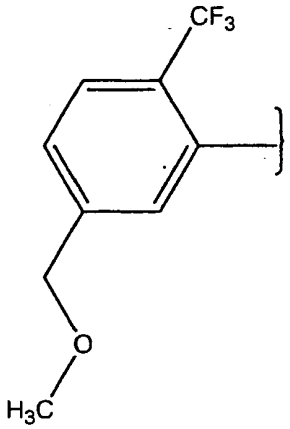

N(CH3)2
H3CO

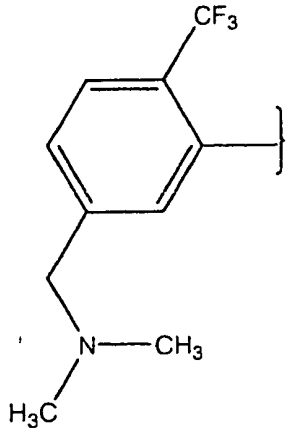

NHCH3
H3CH2C(O)C

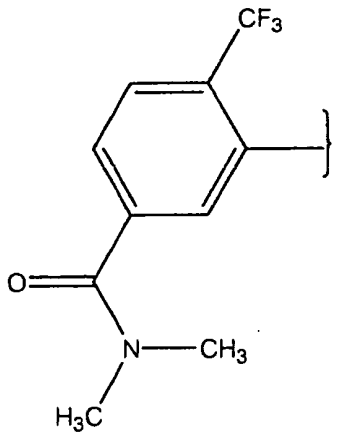

OCH2CH3
Cl

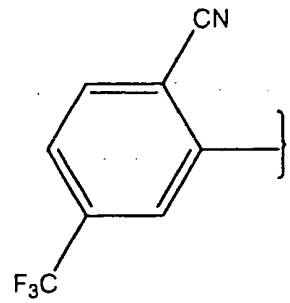

CF3
H3C

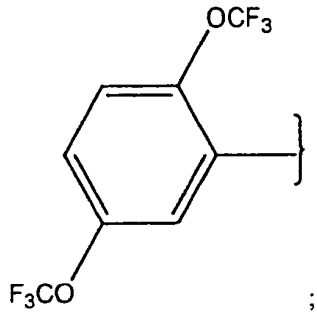

CF3
Br


CF3
O
H3C


CF3
N
CH3
H3C

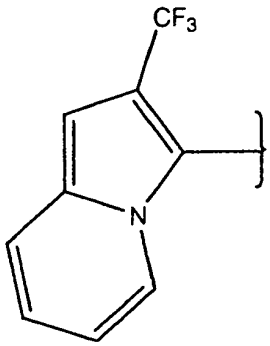

CF3
O
N
CH3
H3C

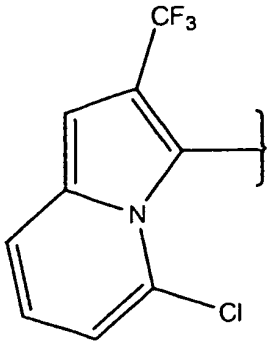

CN
F3C

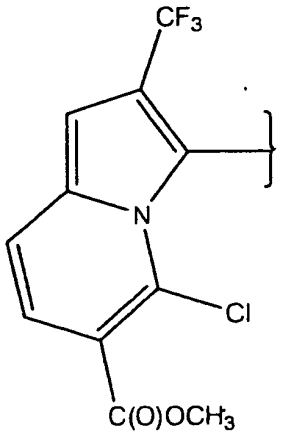
與 

；

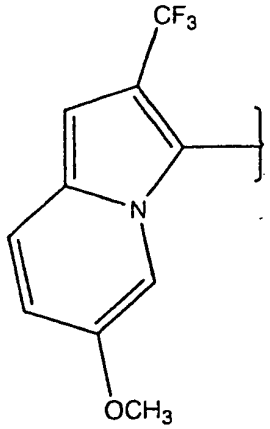
或 X 係選自下列各物組成之群中：

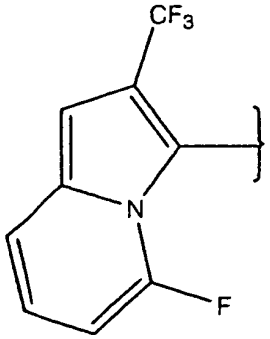


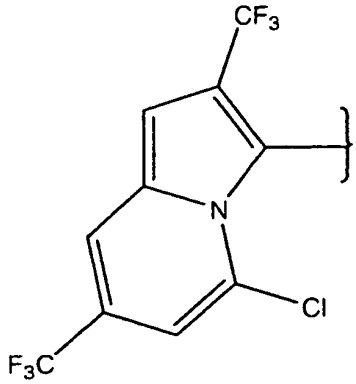
，


，


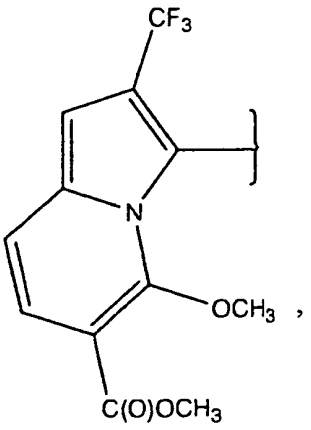
，

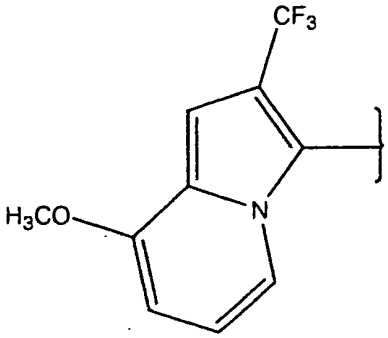


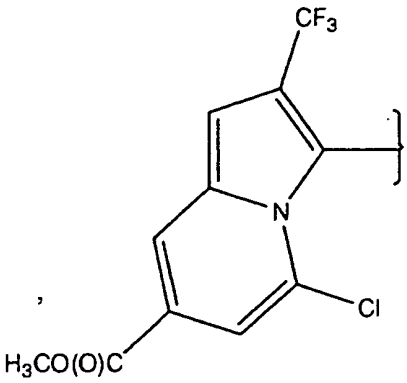
，


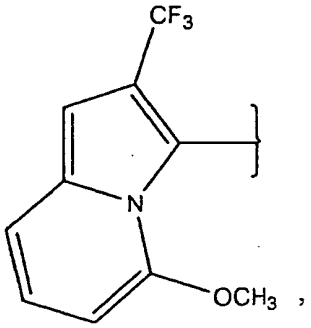
，


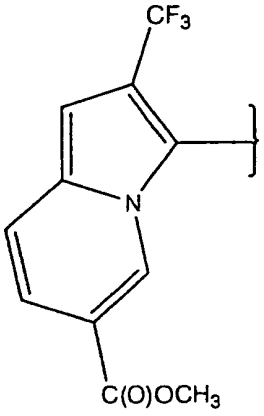
，

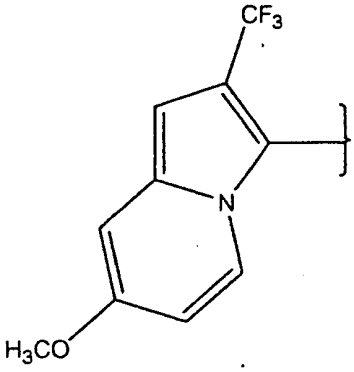


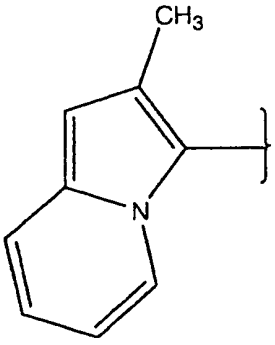
,


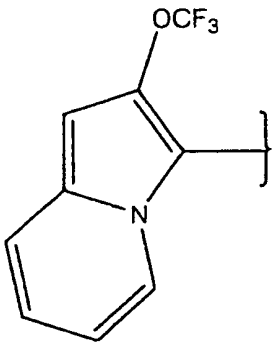
,


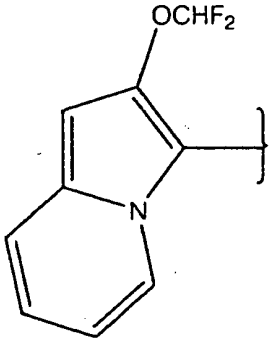
,


,


,


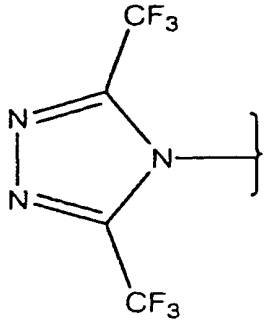
,


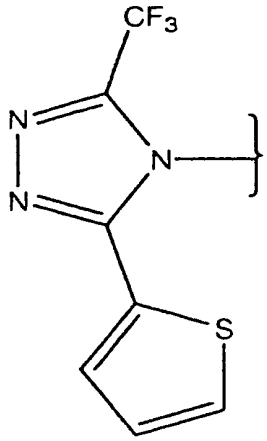
,


and


;

或 X 係選自下列各物組成之群中：



與


;

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之低碳數烷基(例如：CH_3或CF_3)與鹵基(例如：F)；一項具體實施例中，n為0，Z不存在；

各R分別獨立選自下列各物組成之群中：-H、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基(例如：-H)；

n為0至4之整數(例如：0或1)；及

其組合。

式(I)至(XVIII)化合物或下文所示任何明確化合物所使用之取代基均可依任何可形成安定化合物之組合使用。所有此等組合均涵括在本發明範圍內。

另一項具體實施例中，本發明係有關醫藥組成物，係包含任何式(I)至(XXI)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥作為活性成分，與醫藥上可接受之載劑或媒劑。該組合物適用於壓抑免疫性或用於治療或預防炎症與免疫病變。

另一項具體實施例中，本發明係有關一種為有需要之患者壓抑免疫性或治療或預防炎症或免疫病變之方法，其包括投與有效量之任何式(I)至(XXI)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥。

另一項具體實施例中，本發明係有關一種為有需要之患者壓抑免疫性或治療或預防炎症或免疫病變之方法，其包括投與有效量之包含任何式(I)至(XXI)所代表化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥之醫藥組合物。

另一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥特別適用於抑制免疫細胞(例如：T-細胞與/或 B-細胞)活化作用(例如：因應抗原之活化作用)與/或 T-細胞與/或 B-細胞增生。免疫細胞活化作用之指標包括 T-細胞分泌之 IL-2、T-細胞與/或 B-細胞之增生，等等。一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物可於哺乳動物(例如：人類)中抑制免疫細胞活化作用與/或 T-細胞與/或 B-細胞增生。

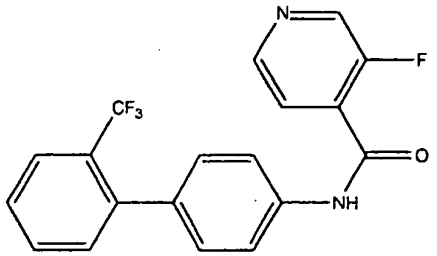
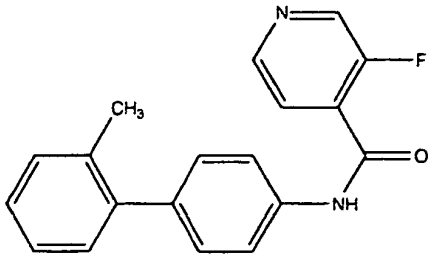
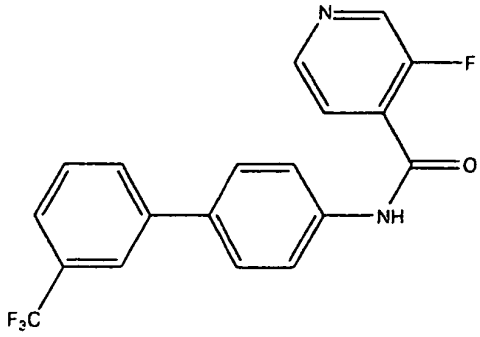
另一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥可抑制某些調節免疫細胞活化作用之細胞素產生。例如：任何式(I)至(XXI)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥可抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN-γ、TNF-α及其組合之產生。一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物可抑制哺乳動物(例如：人類)產生細胞素。

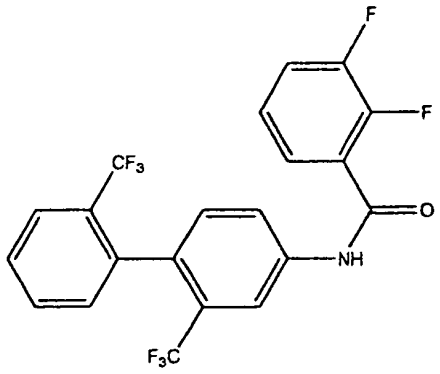
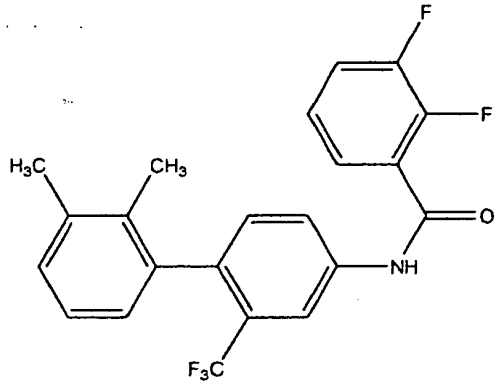
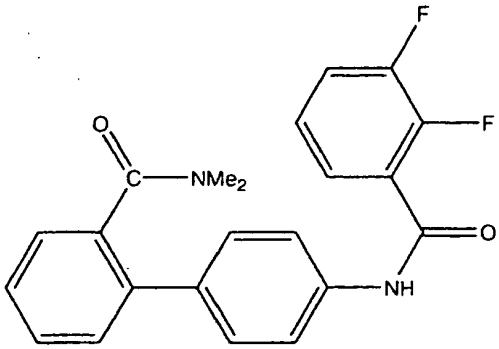
另一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥可調變涉及免疫細胞活化作用之一種或多種離子通道之活性，如：CRAC 離子通道、TRPM4 與 Kv1.3。一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物，特定言之式(IV)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)與(XIII)化合物可藉由抑制 CRAC 離子通道之作用而抑制鈣離子流入免疫細胞(例如：T-細胞與/或 B-細胞)。通常，當細胞接觸到化合物時，I_{CRAC} 電流

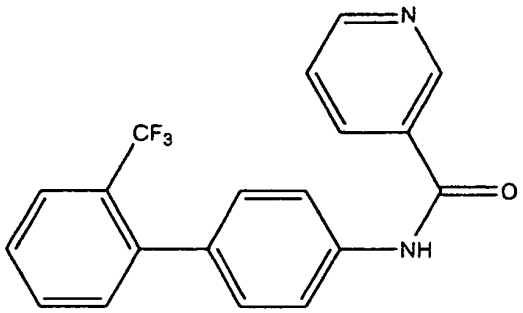
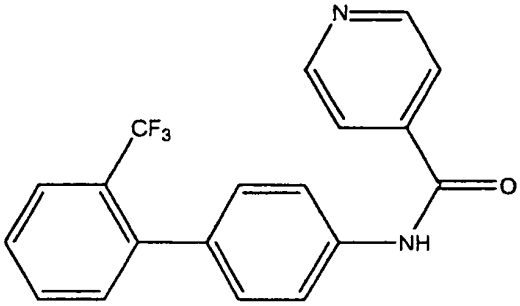
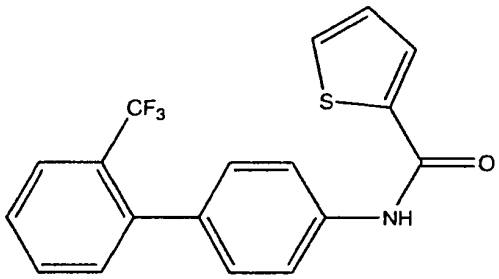
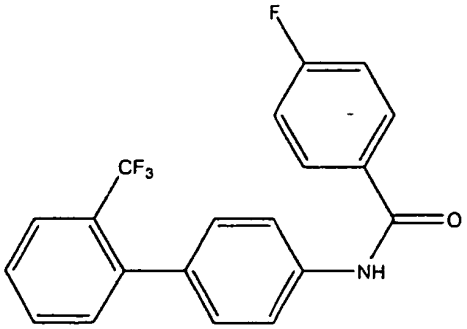
下降即代表化合物抑制CRAC離子通道之指標。I_{CRAC}電流可利用例如膜片鉗夾技術(patch clamp technique)測定，其進一步詳細說明於下文實例中。另一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物可活化TRPM4離子通道。另一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物可抑制Kv1.3離子通道。一項具體實施例中，任何式(I)至(XXI)化合物可調變哺乳動物(例如：人類)之離子通道。

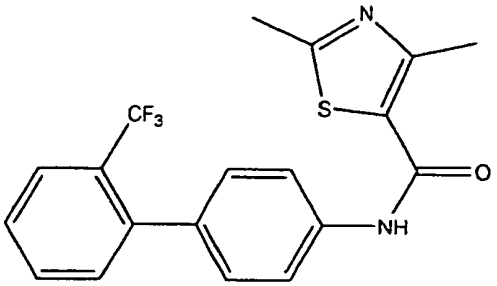
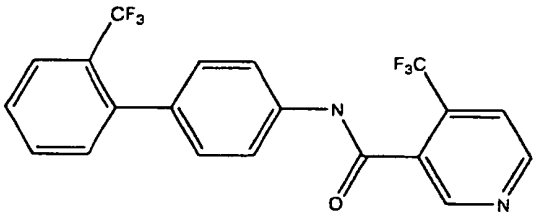
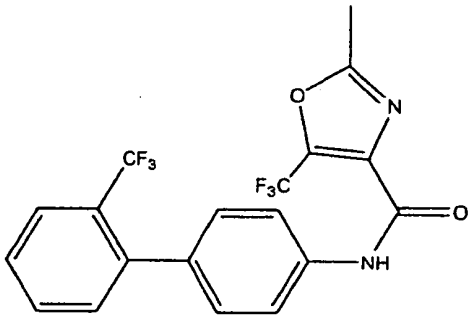
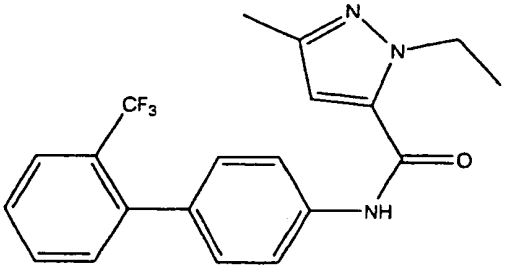
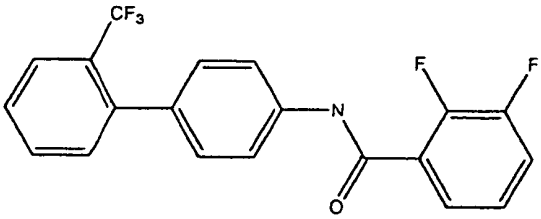
本發明化合物實例

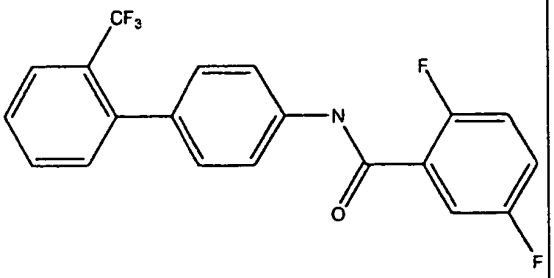
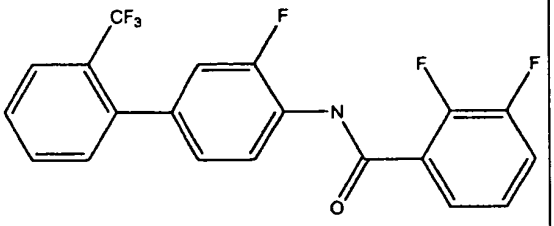
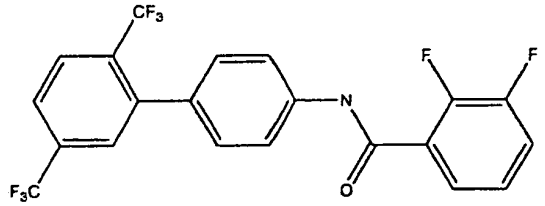
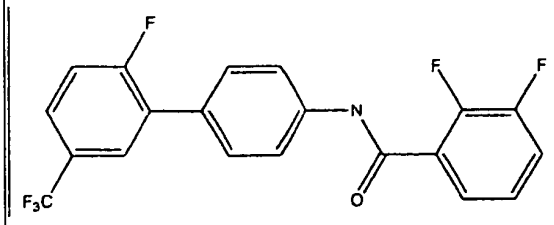
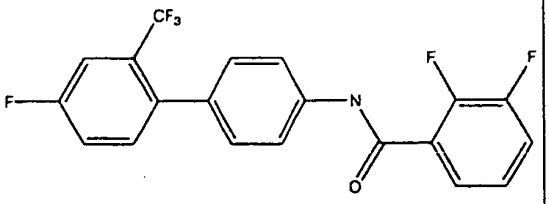
本發明化合物實例詳細說明於下表中。

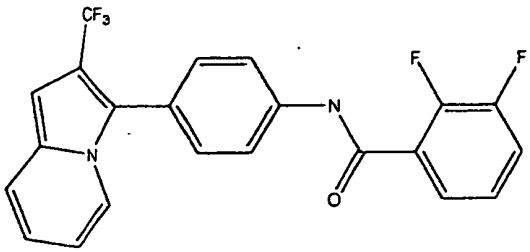
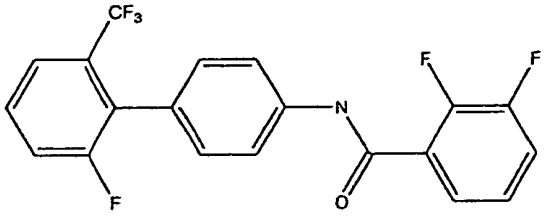
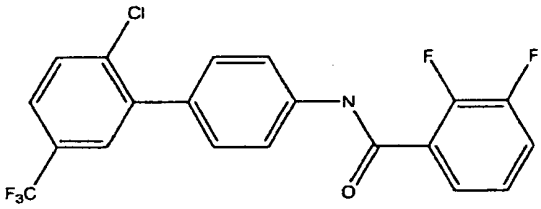
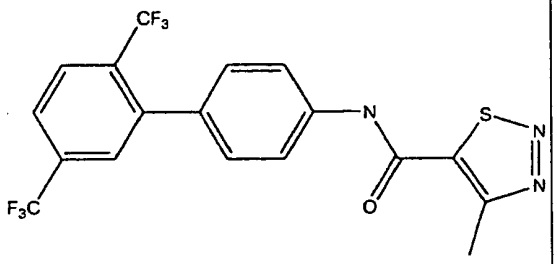
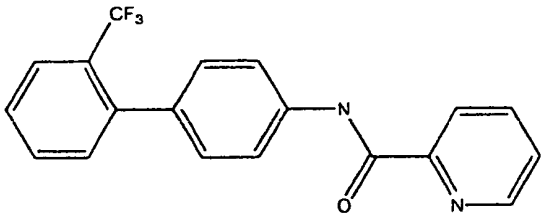
化合物編號	結構式	化學名稱
1		3-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺
2		3-氟-N-(2'-甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺
3		3-氟-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺

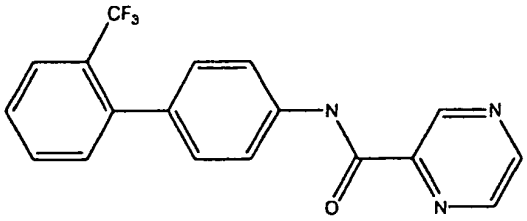
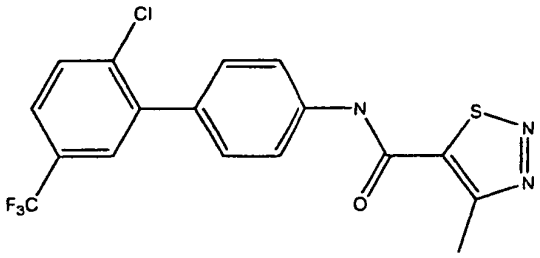
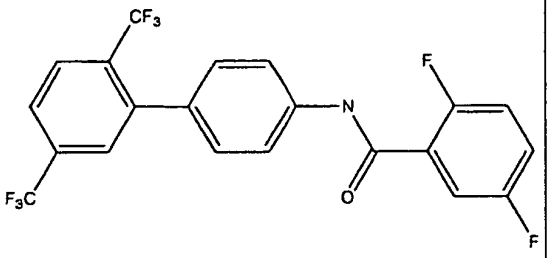
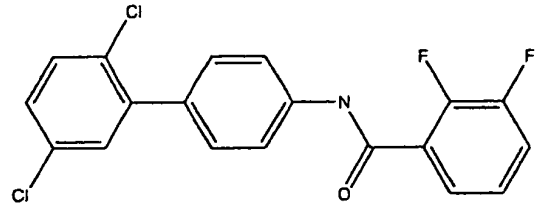
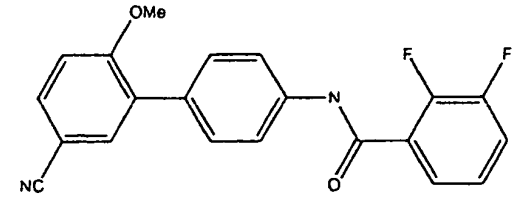
化合物編號	結構式	化學名稱
4		N-(2,2'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺
5		N-[4-(1,2-二甲基-丁-1-烯基 3-三氟甲基-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺
6		4'-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)聯苯-2-羧酸二甲基醯胺

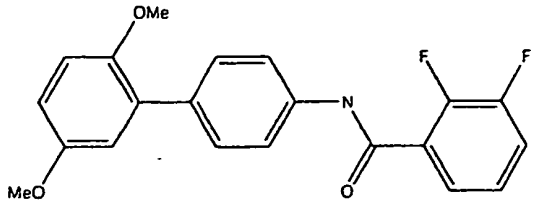
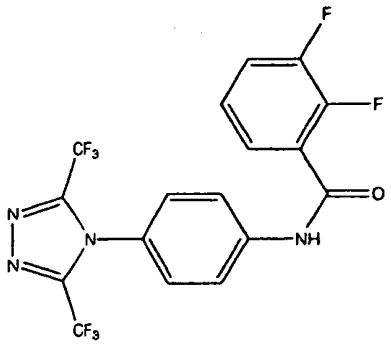
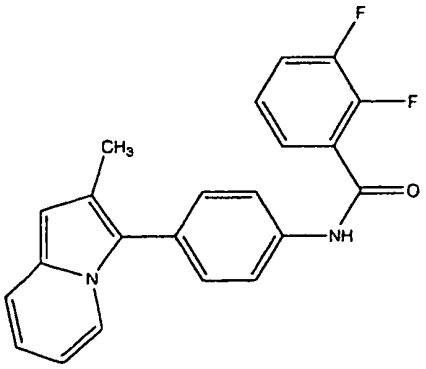
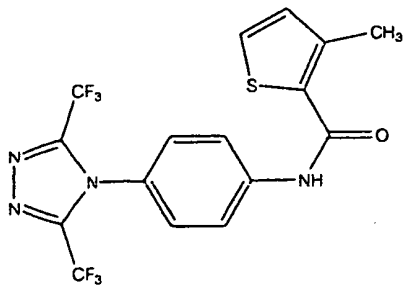
化合物編號	結構式	化學名稱
7		N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺
8		N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺
9		噻吩-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
10		4-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺

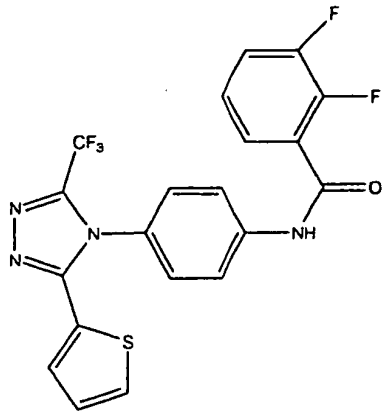
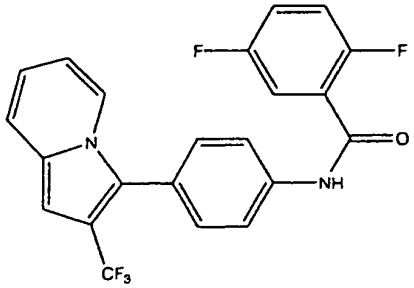
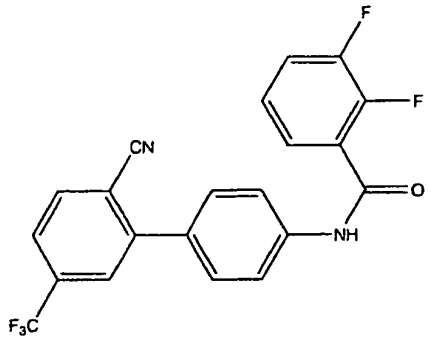
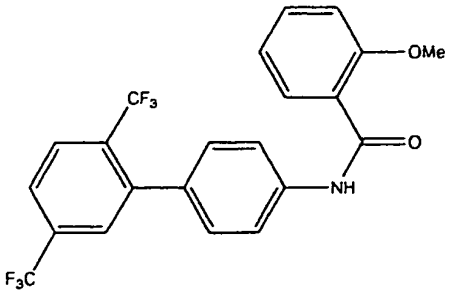
化合物編號	結構式	化學名稱
11		2,4-二甲基-噻唑-5-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
12		4-三氟甲基-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺
13		2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
14		2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
15		2,3-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺

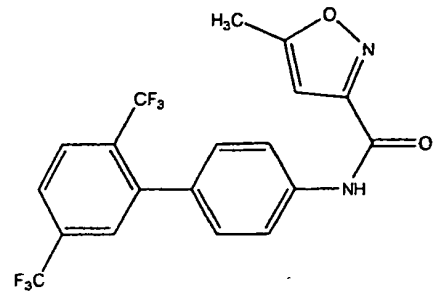
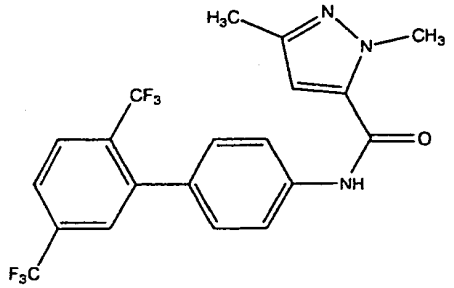
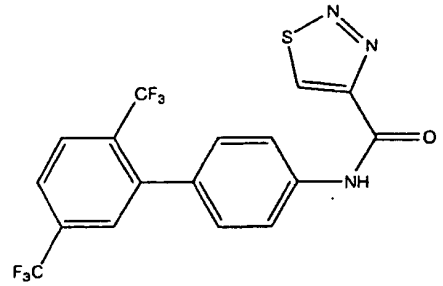
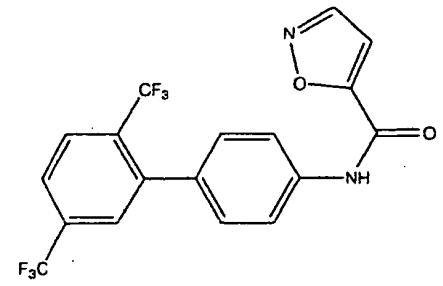
化合物編號	結構式	化學名稱
16		2,5-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺
17		2,3-二氟-N-(3-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺
18		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺
19		2,3-二氟-N-(2'-氟-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺
20		2,3-二氟-N-(4'-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺

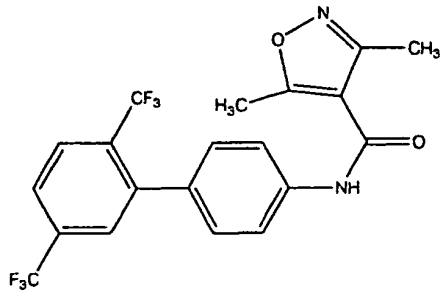
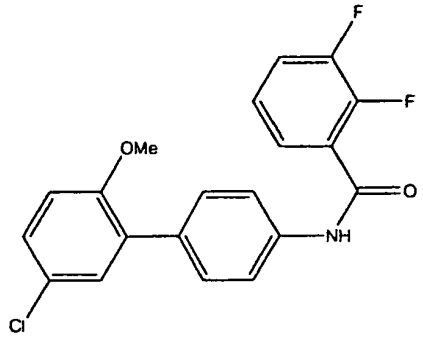
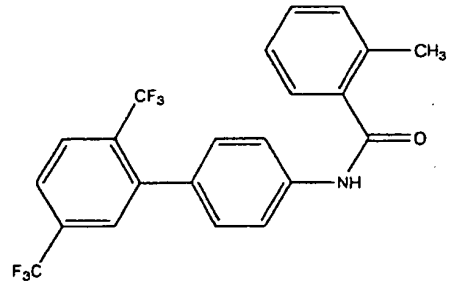
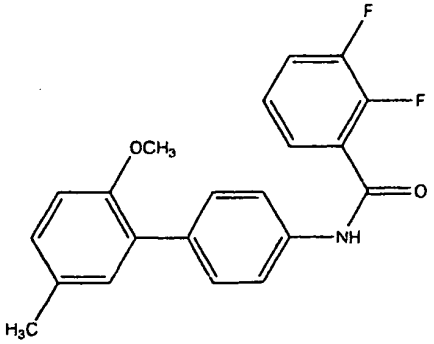
化合物編號	結構式	化學名稱
21		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺
22		2,3-二氟-N-(2'-氟-6'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺
23		2,3-二氟-N-(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺
24		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
25		吡啶-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺

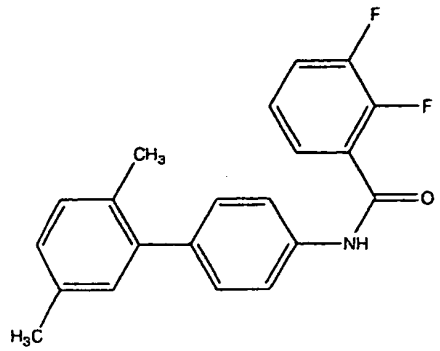
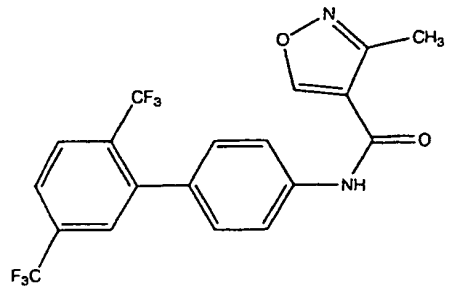
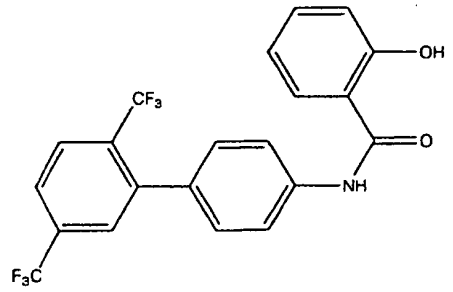
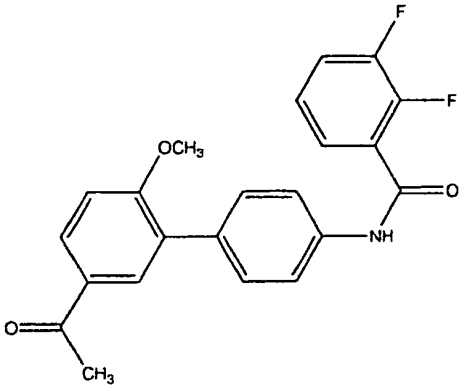
化合物編號	結構式	化學名稱
26		吡啡-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
27		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
28		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,5-二氟-苯醯胺
29		N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺
30		N-(5'-氰基-2'-甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺

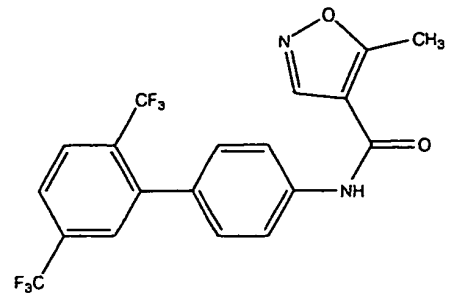
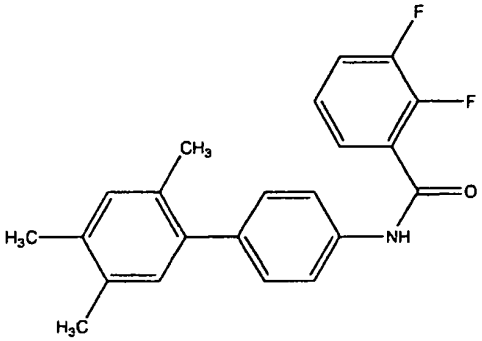
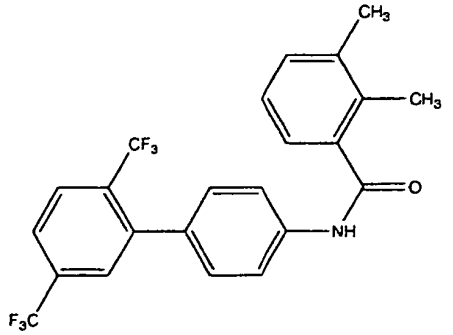
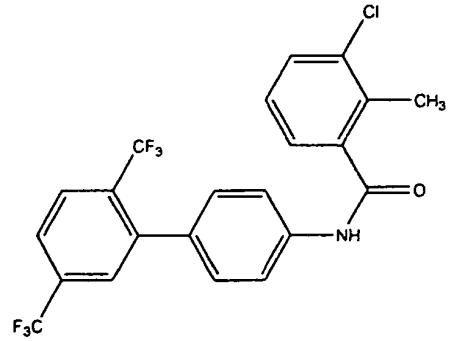
化合物編號	結構式	化學名稱
31		N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺
32		N-[4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺
33		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟-甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺
34		3-甲基-噻吩-2-羧酸-(4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基)-醯胺

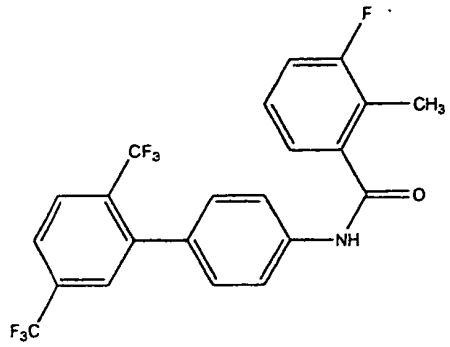
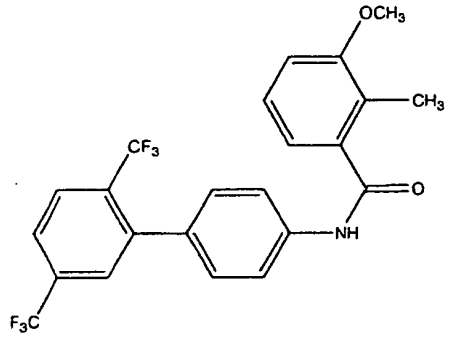
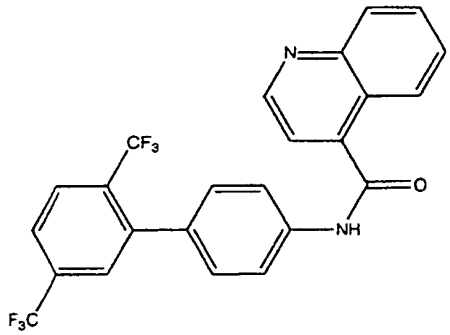
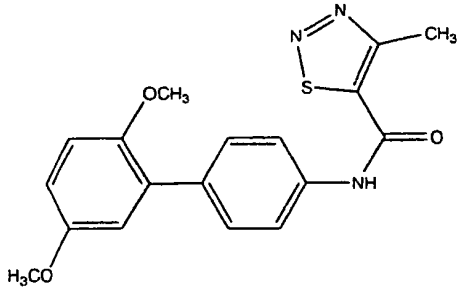
化合物編號	結構式	化學名稱
35		N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺
36		N-[4-(3-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺
37		N-[4-(3-氰基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺
38		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基-苯醯胺

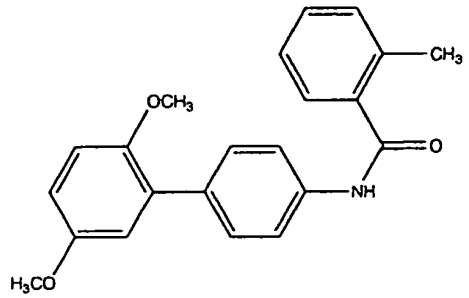
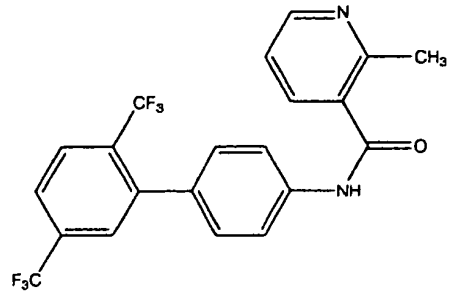
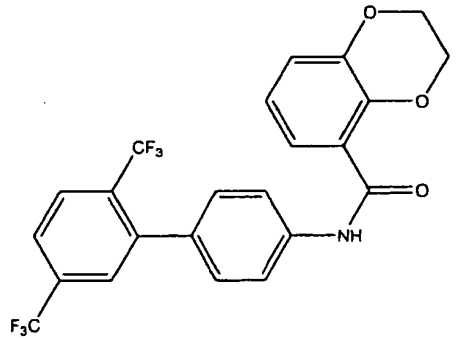
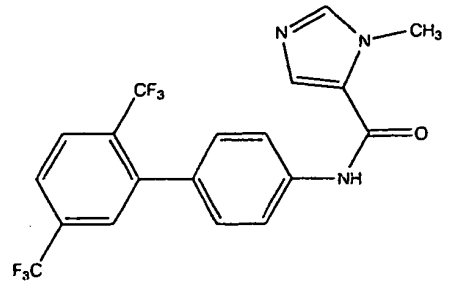
化合物編號	結構式	化學名稱
39		5-甲基-異噁唑-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
40		1,3-二甲基-1 H-吡唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
41		[1,2,3]-噻二唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
42		異噁唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺

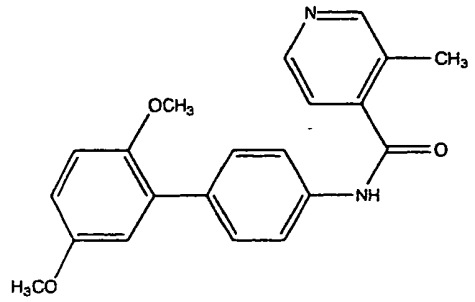
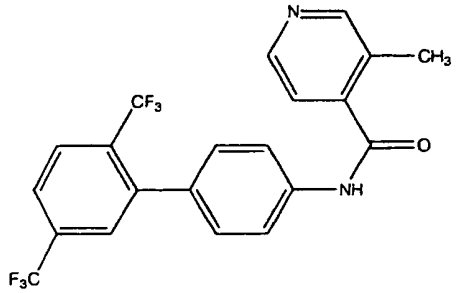
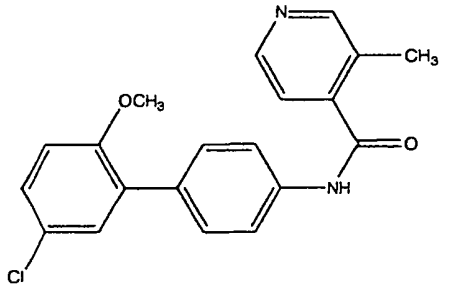
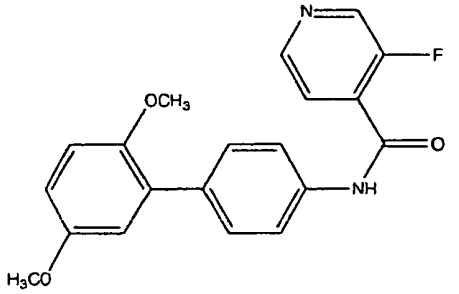
化合物編號	結構式	化學名稱
43		3,5-二甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
44		N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺
45		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基苯醯胺
46		N-(2'-甲氧基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺

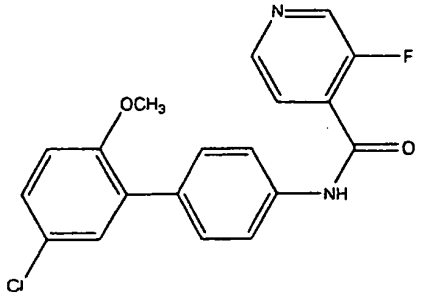
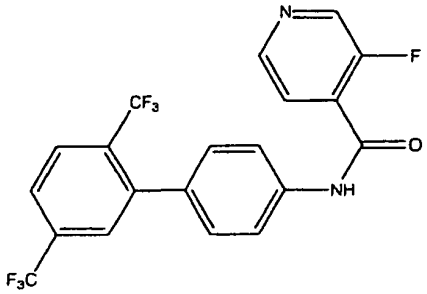
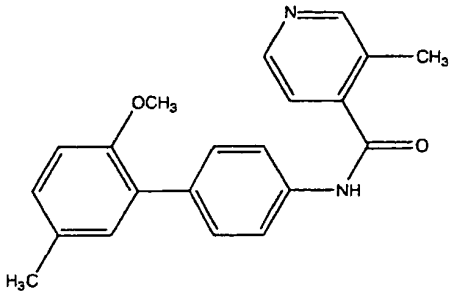
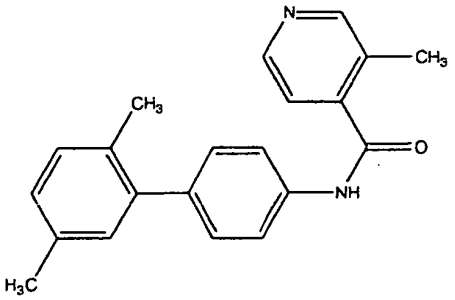
化合物編號	結構式	化學名稱
47		N-(2',5'-二甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺
48		3-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
49		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-羥基苯醯胺
50		N-(2'-甲氧基-5'-乙醯基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺

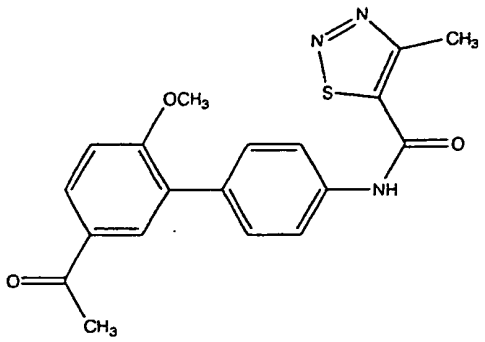
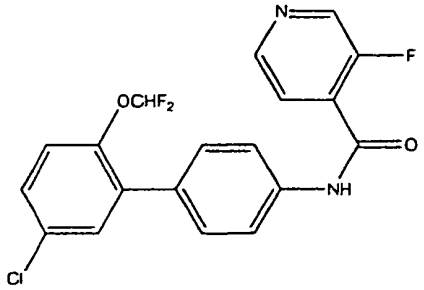
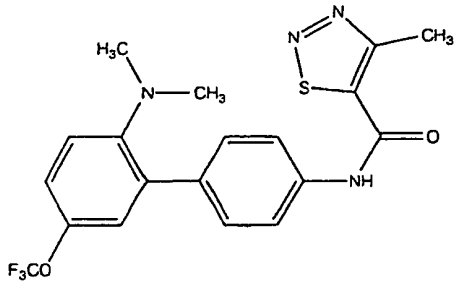
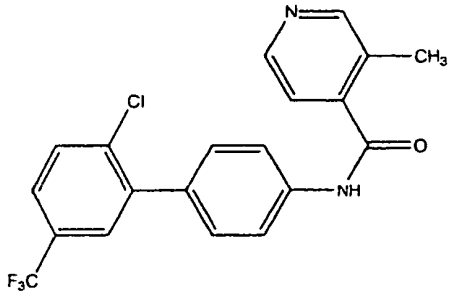
化合物編號	結構式	化學名稱
51		5-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
52		N-(2',4',5'-三甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺
53		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二甲基苯醯胺
54		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氯苯醯胺

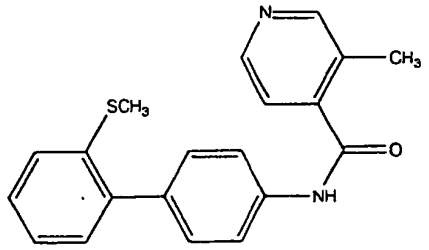
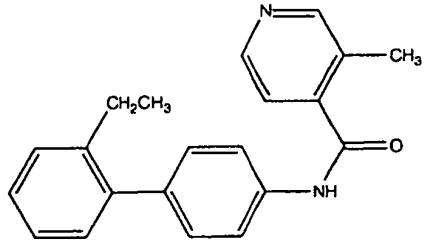
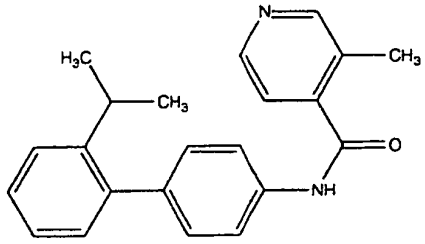
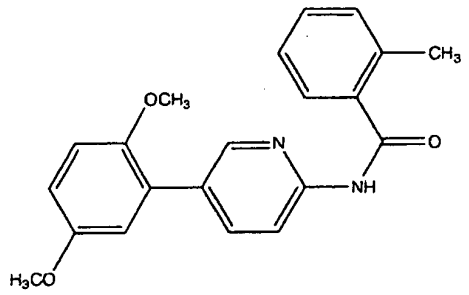
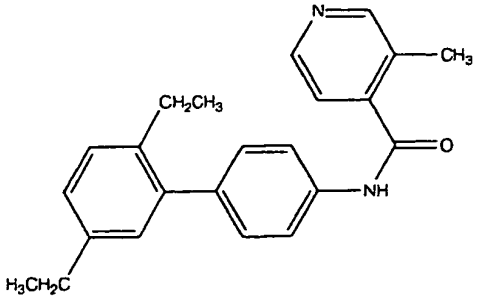
化合物編號	結構式	化學名稱
55		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氟苯醯胺
56		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-甲氧基苯醯胺
57		喹啉-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
58		4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺

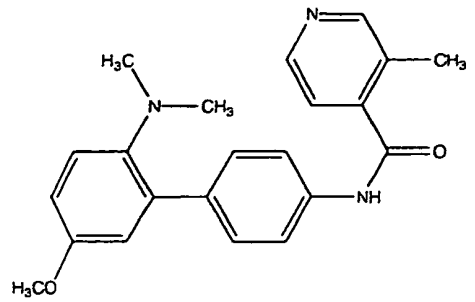
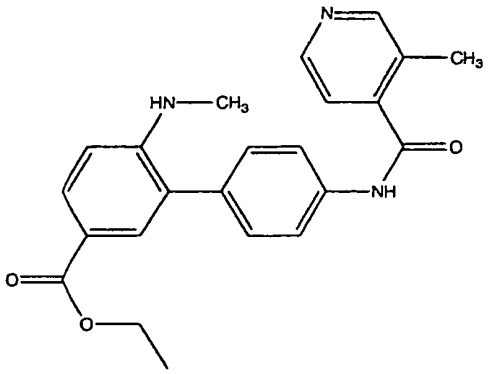
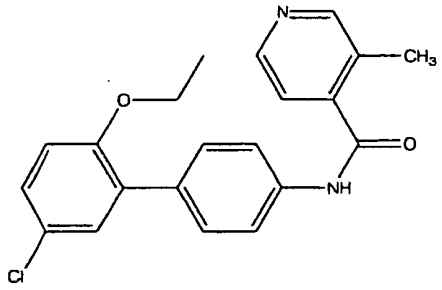
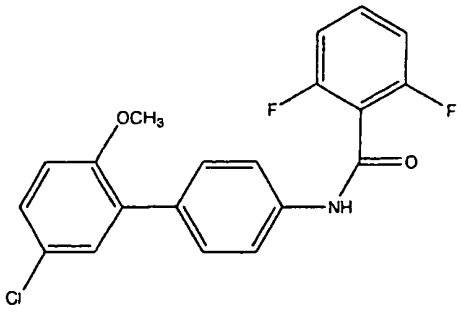
化合物編號	結構式	化學名稱
59		N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基苯醯胺
60		2-甲基-吡啶-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
61		2,3-二氫苯并[1,4]二噁二烯-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
62		1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺

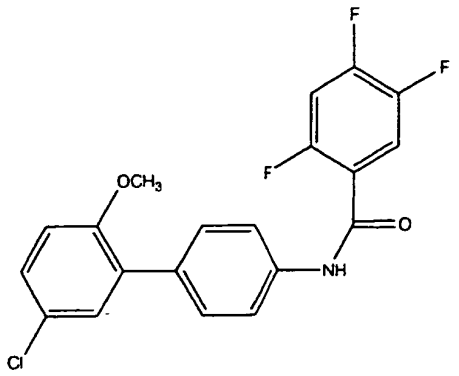
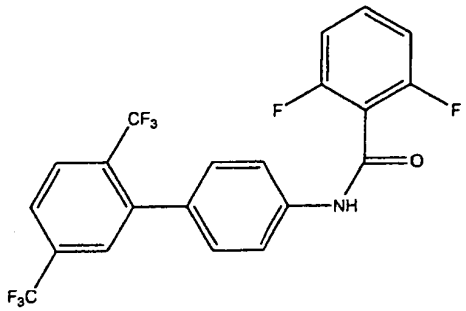
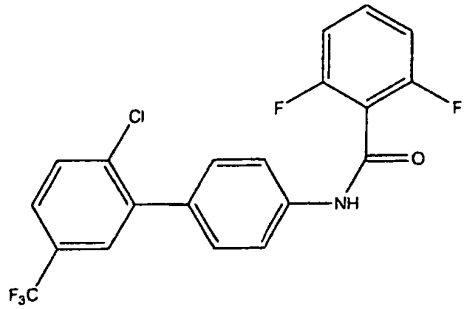
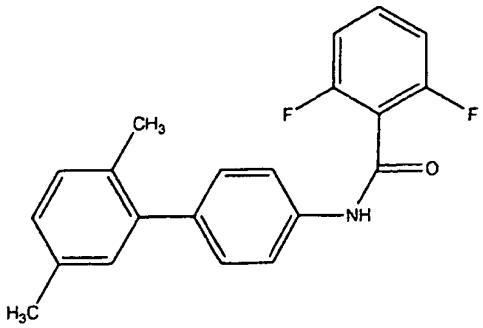
化合物編號	結構式	化學名稱
63		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺
64		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺
65		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺
66		3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺

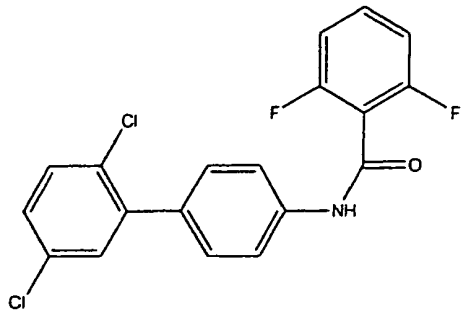
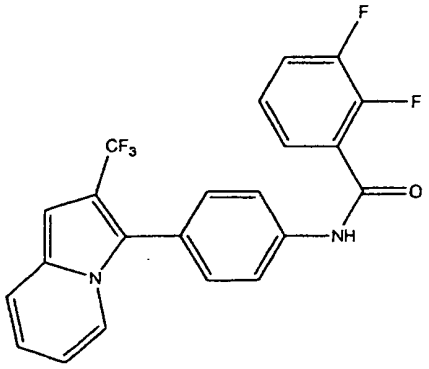
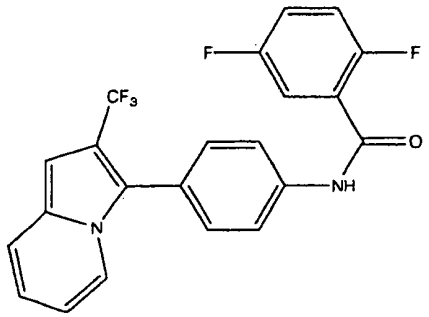
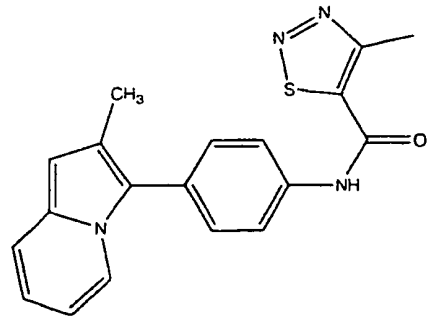
化合物編號	結構式	化學名稱
67		3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺
68		3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺
69		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-甲基聯苯-4-基)-醯胺
70		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-醯胺

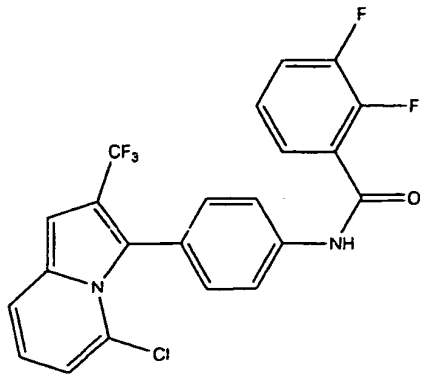
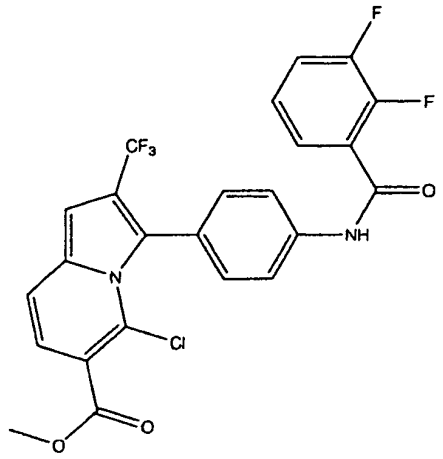
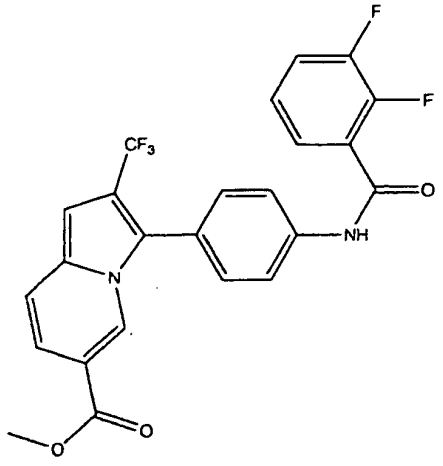
化合物編號	結構式	化學名稱
71		4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2'-甲氧基-5'-乙醯基聯苯-4-基)-醯胺
72		3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-二氟甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺
73		4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸{2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-三氟甲氧基聯苯-4-基}-醯胺
74		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺

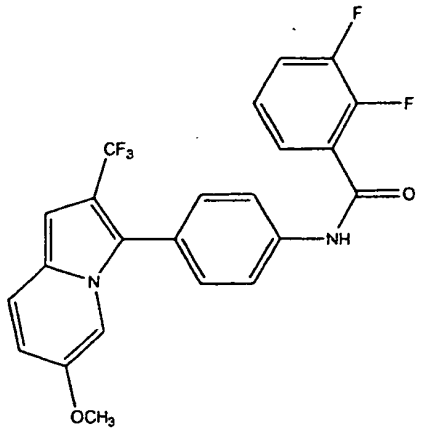
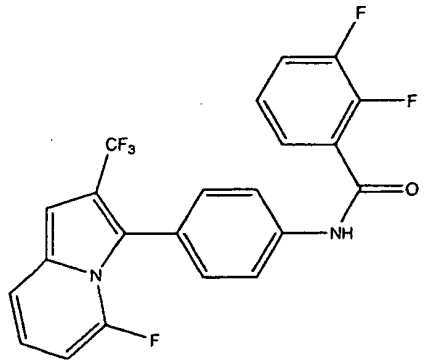
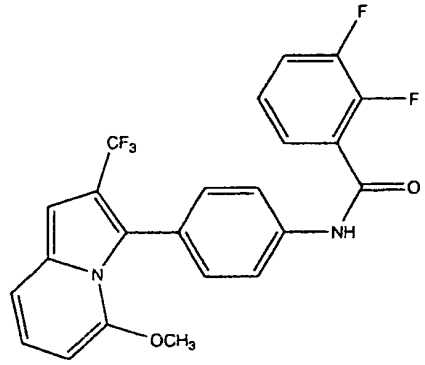
化合物編號	結構式	化學名稱
75		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲基硫烷基-聯苯-4-基)-醯胺
76		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙基-聯苯-4-基)-醯胺
77		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-異丙基-聯苯-4-基)-醯胺
78		N-{5-(2',5'-二甲氧基苯基)-吡啶-2-基}-2-甲基苯醯胺
79		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二乙基聯苯-4-基)-醯胺

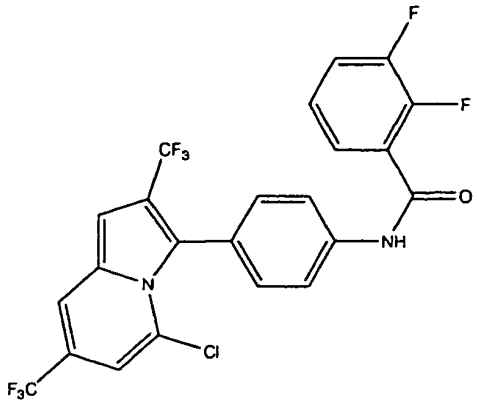
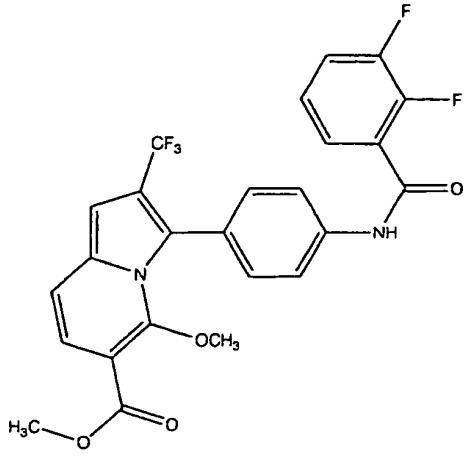
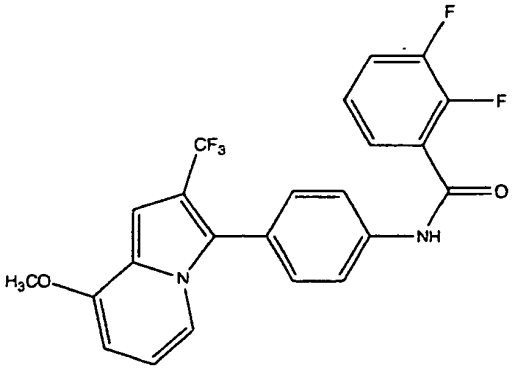
化合物編號	結構式	化學名稱
80		3-甲基-吡啶-4-羧酸{2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-甲氧基聯苯-4-基}-醯胺
81		3-甲基-吡啶-4-羧酸{2'-(N-二甲基胺基)-5'-乙酯基聯苯-4-基}-醯胺
82		3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺
83		N-(2'-二甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺

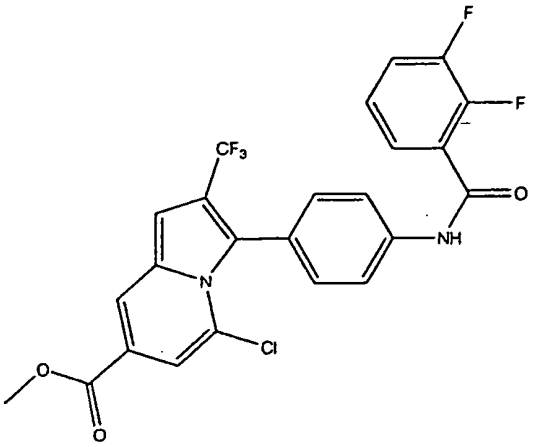
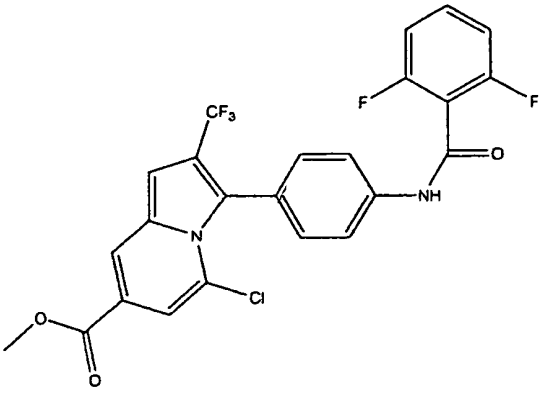
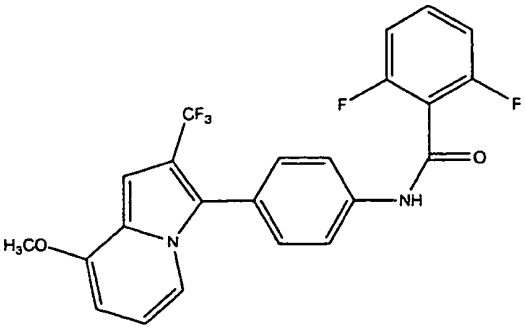
化合物編號	結構式	化學名稱
84		N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,4,5-三氟苯醯胺
85		N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺
86		N-(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺
87		N-(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺

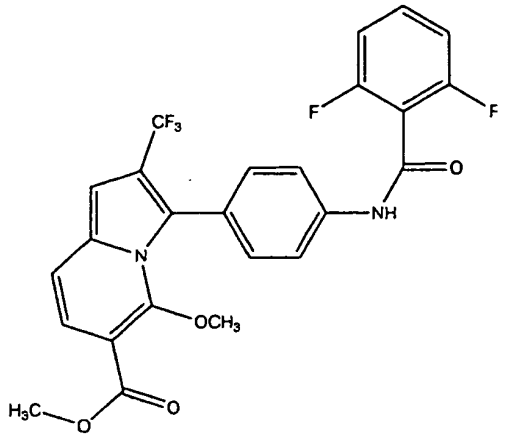
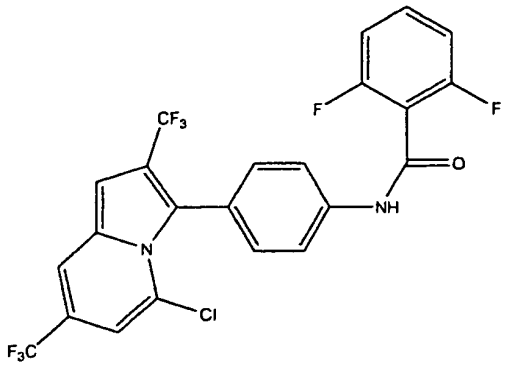
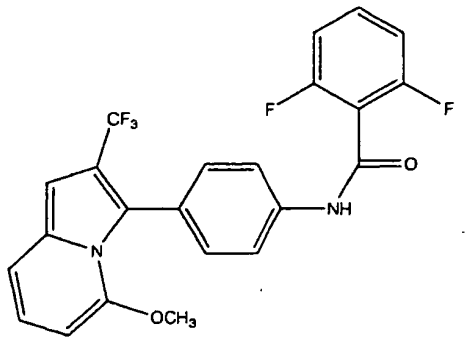
化合物編號	結構式	化學名稱
88		N-(2',5'-二氯聯苯-4-基 2,6-二氟苯醯胺
89		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺
90		2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺
91		4-甲基-N-[4-(2-甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-[1,2,3]噻二唑 5-羧酸醯胺

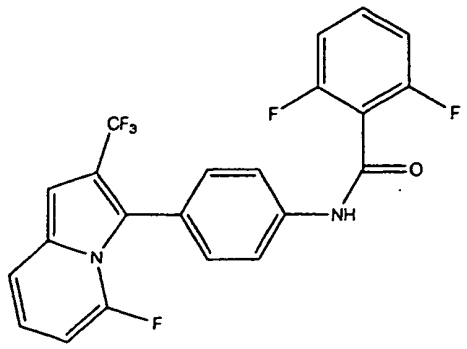
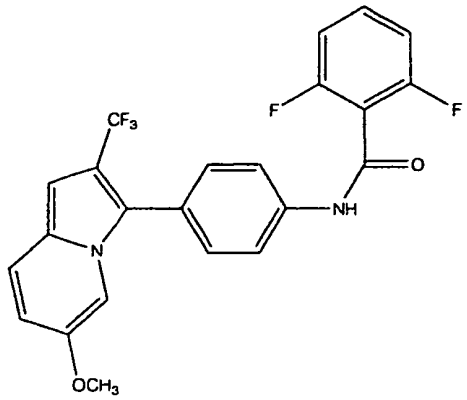
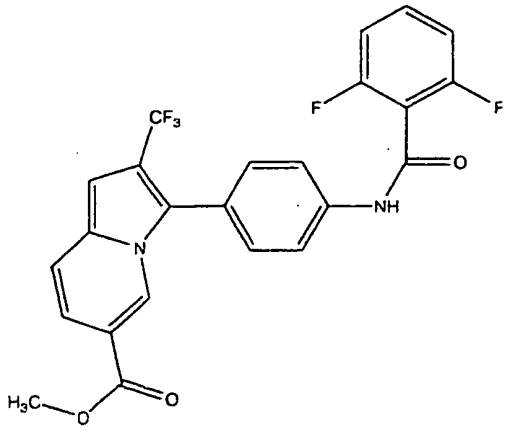
化合物編號	結構式	化學名稱
92		N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺
93		5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯
94		3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯

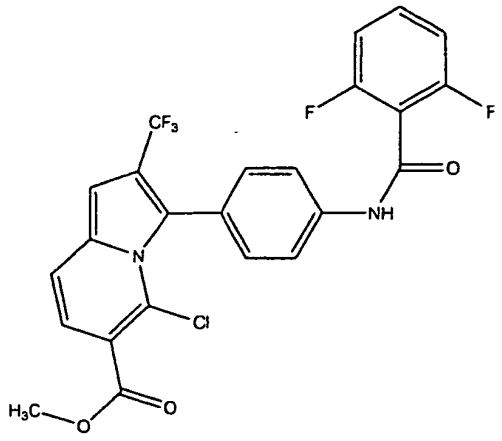
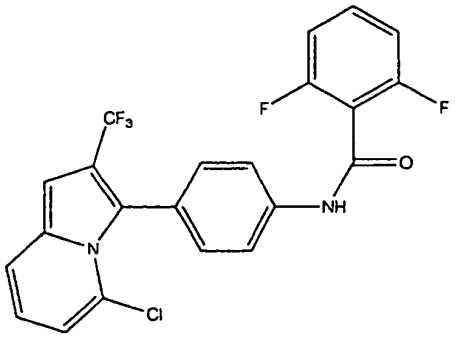
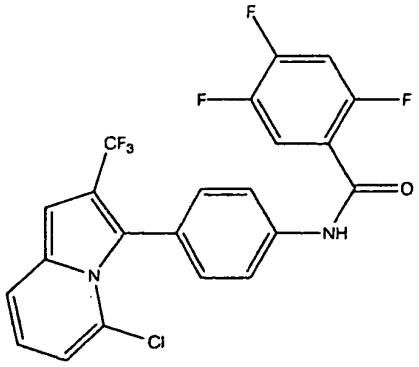
化合物編號	結構式	化學名稱
95		2,3-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺
96		N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺
97		N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺

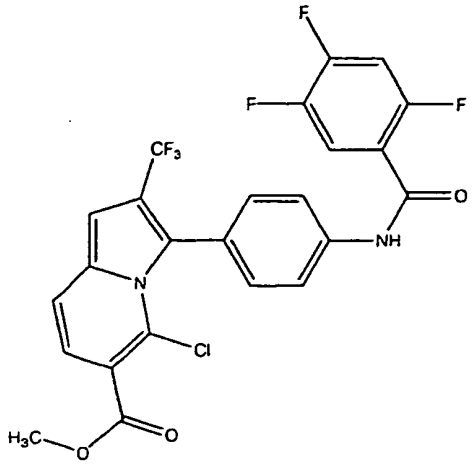
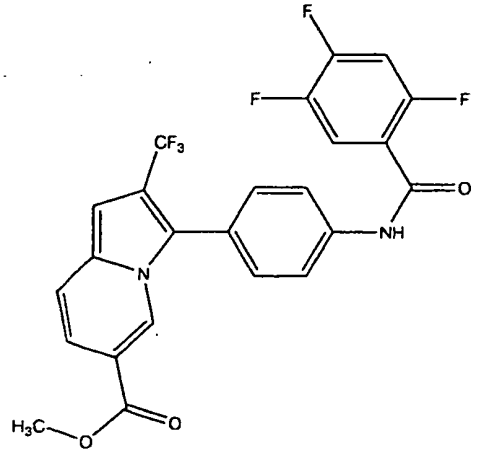
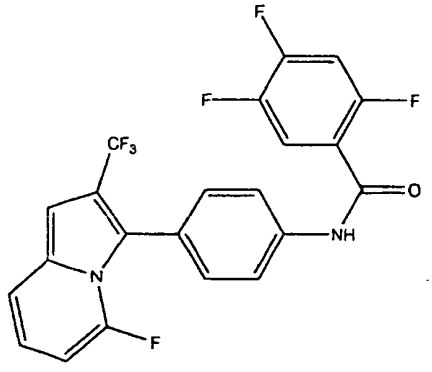
化合物編號	結構式	化學名稱
98		N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺
99		5-甲氧基-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯
100		2,3-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺

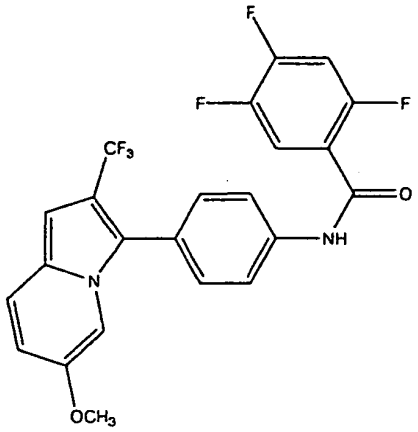
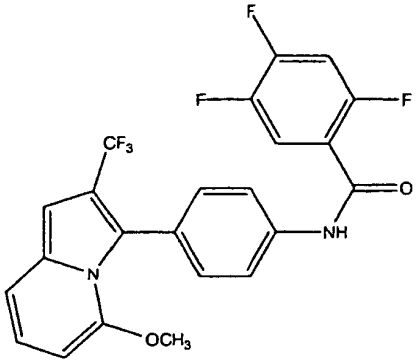
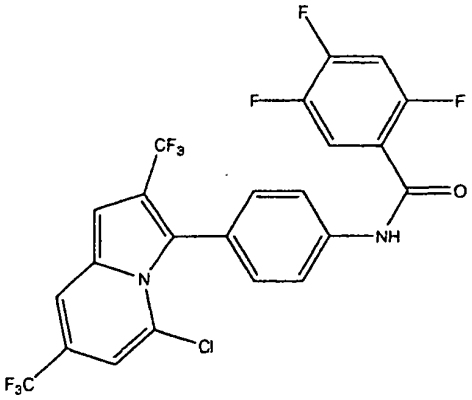
化合物編號	結構式	化學名稱
101		5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-7-羧酸甲酯
102		5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-7-羧酸甲酯
103		2,6-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺

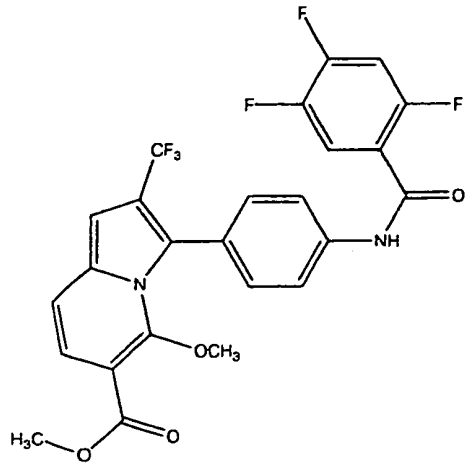
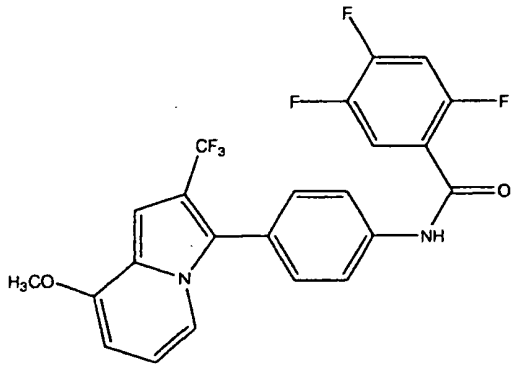
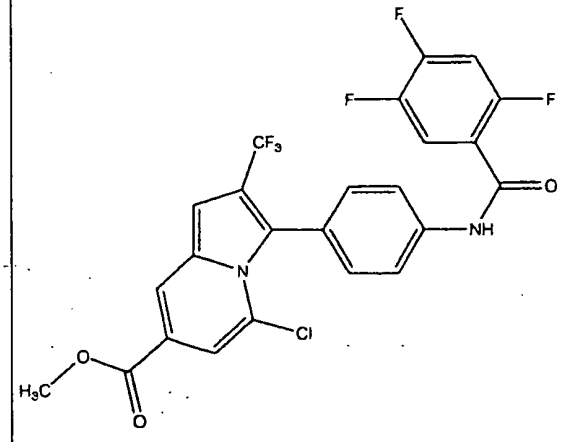
化合物編號	結構式	化學名稱
104		5-甲氧基-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯
105		N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺
106		N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺

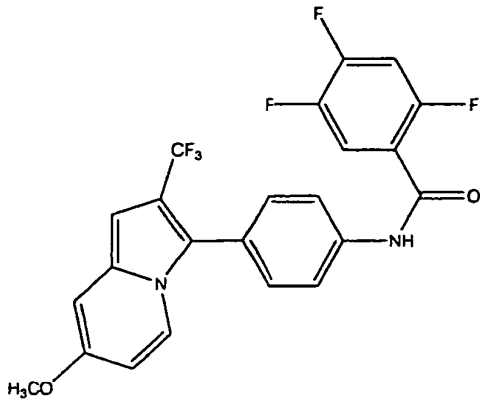
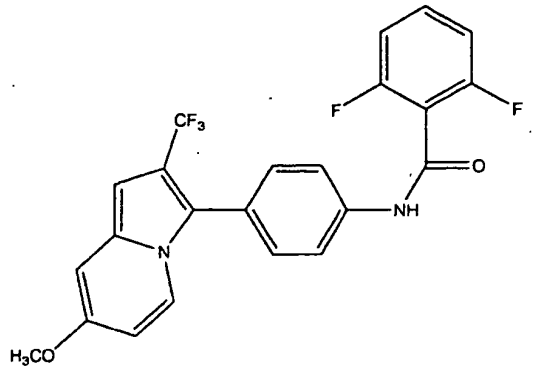
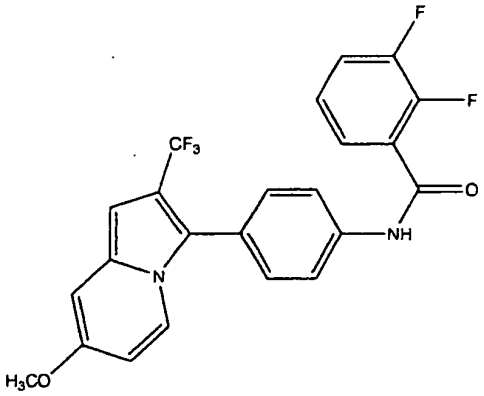
化合物編號	結構式	化學名稱
107		N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺
108		2,6-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺
109		3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯

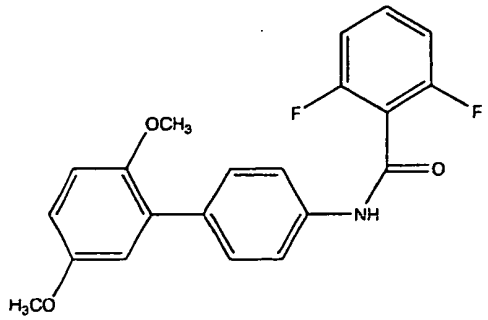
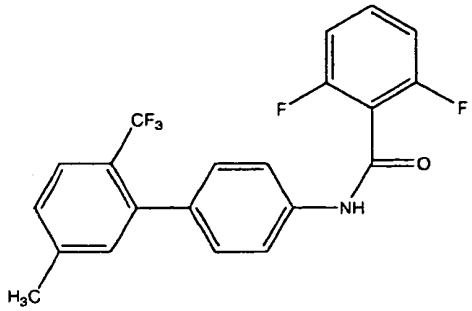
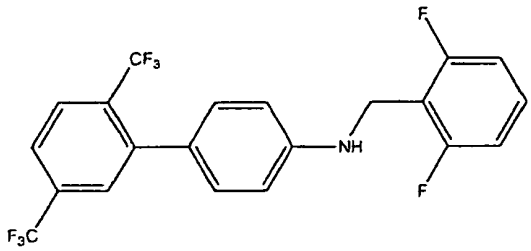
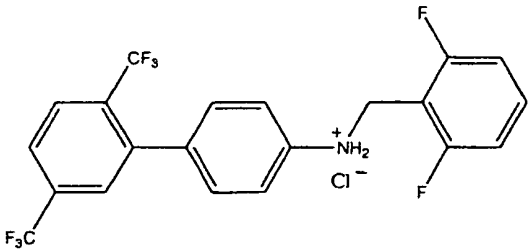
化合物編號	結構式	化學名稱
110		5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯
111		N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺
112		N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺

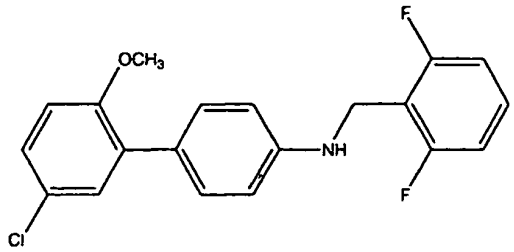
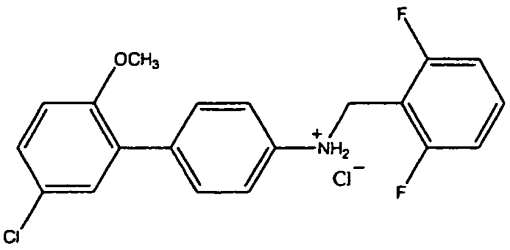
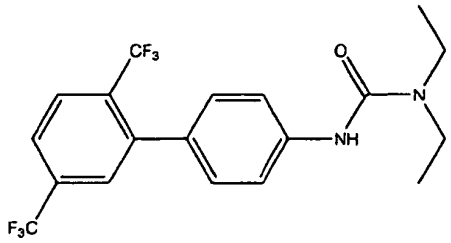
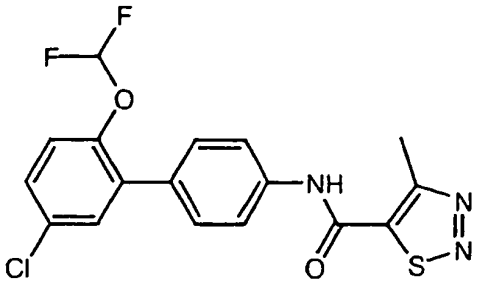
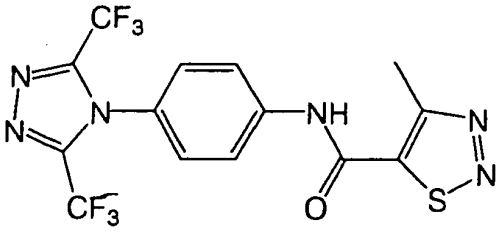
化合物編號	結構式	化學名稱
113		5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯
114		3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯
115		2,4,5-三氟-N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺

化合物編號	結構式	化學名稱
116		2,4,5-三氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺
117		2,4,5-三氟-N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺
118		N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺

化合物編號	結構式	化學名稱
119		5-甲氧基-3-[4-(2,4,5-三氟苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯
120		2,4,5-三氟-N-[4-(8-甲氧基2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)苯基]-苯醯胺
121		5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-7-羧酸甲酯

化合物編號	結構式	化學名稱
122		2,4,5-三氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺
123		2,6-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺
124		2,3-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺

化合物編號	結構式	化學名稱
125		N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯醯胺
126		N-(2'-三氟甲基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯醯胺
127		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺
128		N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-(二氟-苯甲基胺 HCl 鹽

化合物編號	結構式	化學名稱
129		N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺
130		N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺 HCl 鹽
131		N',N'-二乙基-N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)脲
132		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(5'-氯-2'-二氟甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺
133		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸 4-(2,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基-4-基)-醯胺

作用機轉

T-淋巴球因應抗原之活化作用依鈣離子變化(calcium ion oscillation)而定。T-淋巴球中鈣離子變化係透過T-細胞抗原受體之刺激作用啟動，且涉及鈣離子經由庫存操控(stored-operated)Ca^{2+}釋放所活化之Ca^{2+}(CRAC)通道流入。雖然CRAC離子通道之分子結構未經確定，但已知通道之詳細電生理圖形。因此，CRAC離子通道之抑制作用之測定可藉由測定I_{CRAC}電流之抑制而決定。T-細胞中之鈣離子變化涉及數種轉錄因子(例如：NFAT、Oct/Oap與NFκB)之活化作用，且為T-細胞活化作用關鍵(Lewis, Biochemical Society Transactions (2003), 31：925-929，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中)。任何式(I)至(XXI)化合物，特定言之式(IV)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XII)與(XIII)化合物會抑制CRAC離子通道之活性，因此抑制免疫細胞活化作用。

任何式(I)至(XXI)化合物會活化暫時性受體電位黑色素蛋白質(transient receptor potential melastatin)4(TRPM4)離子通道。已知TRPM4離子通道可調變細胞之膜電位，當活化時，細胞膜即去極化，藉以抑制鈣經由其他鈣可通透之途徑進入(參見Launay等人之Cell(2002), 109：397-407，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中)。因此建議藉由TRPM4通道之活化作用抑制依賴鈣離子訊號之轉錄因子之活化作用，來抑制T-細胞活化作用。

已知任何式(I)至(XXI)化合物會抑制Kv1.3鉀離子通

道之活性。Kv1.3為另一條涉及控制膜電位及鈣流入之離子通道。已知阻斷Kv1.3可預防T-細胞活化作用，及減弱活體內之免疫反應(Koo等人之Cellular Immunology (1999), 197：99-107，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中)。

治療與預防方法

根據本發明，對需要壓抑免疫性或需要治療或預防炎症或免疫病變之患者投與有效量之任何式(I)至(XXI)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥，或包含任何式(I)至(XXI)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥之醫藥組合物。此等患者可能未曾接受治療或曾對一般療法出現部份反應或沒有反應。

個體之特定炎症或免疫病變反應可直接測定(例如：在投與本發明化合物或調配物後測定血液中發炎細胞素含量(如：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α、IFN-γ，等等)，或可依據病原學與疾病發展來推斷。任何式(I)至(XXI)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物與前藥均可在用於人體之前，於活體外或活體內分析所需之醫療或預防活性。例如：可採用已知之炎症或免疫病變之動物模式來證實本發明化合物之安全性與效力。

醫藥組合物與劑型

本發明醫藥組合物與劑型包含一種或多種活性成分，其相對含量與調配方式使得所得之醫藥組合物或劑型可用於壓抑免疫性或治療或預防炎症與免疫病變。較佳醫藥組

合物與劑型包含任何式(I)至(XXI)化合物或其醫藥上可接受之前藥、鹽、溶劑合物或包合物，可視需要與一種或多種其他活性成分組合。

本發明之單一劑型適合經口、黏膜(例如：鼻、舌下、陰道、頰內或直腸)、非經腸式(例如：皮下、靜脈內、大丸劑注射、肌內或動脈內)或穿皮式投藥給患者。劑型實例包括(但不限於)：錠劑；膜衣錠；膠囊，如：軟彈性明膠囊；扁囊劑；糖錠；口含錠；勻散液；栓劑；軟膏；泥敷劑；敷劑；糊劑；粉劑；敷料；乳霜；硬膏劑；溶液；貼布；氣霧劑(例如：鼻噴液或吸入劑)；凝膠；適合經口或黏膜投藥給患者之液體劑型，包括懸浮液(例如：水性或非水性液體懸浮液、水包油性乳液或油包水性液體乳液)、溶液與酊劑；適合非經腸式投藥給患者之液體劑型；與無菌固體(例如：結晶或非晶形固體)，其可再組成適合非經腸式投藥給患者之液體劑型。

本發明劑型之組成、形狀與型態典型地依其用途而異。例如：適合經黏膜投藥之劑型中之活性成分含量可低於用於治療相同病症之口服劑型。本發明此方面係習於此相關技藝之人士咸了解者。參見例如：雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1990)第18版，Mack Publishing, Easton PA。

典型之醫藥組合物與劑型包含一種或多種賦形劑。合適之賦形劑係習於此藥學技藝之人士已知者，且本文提供合適賦形劑之不設限實例。特定之賦形劑是否適合加至醫

藥組合物或劑型中，端賴採用相關技藝已知之多項因素而定，包括(但不限於)：劑型投與患者之方式。例如：口服劑型如：錠劑所包含之賦形劑不一定適合非經腸式用劑型。

特定賦形劑之適用性亦依劑型中具體之活性成分而定。例如：有些賦形劑如：乳糖，或當曝露到水時，可能加速活性成分分解。包含一級或二級胺(例如：N-去甲基文拉法辛(N-desmethylvenlafaxine)與N,N-二去甲基文拉法辛)之活性成分對此等加速之分解作用特別敏感。因此，本發明包括(若包含任何量時)包含少量乳糖之醫藥組合物與劑型。本文所採用術語"無乳糖"意指(若包含任何量時)乳糖含量不足以實質提高活性成分之降解速度。本發明無乳糖組合物可包含相關技藝已知之賦形劑，其列於例如：美國藥典(the U.S. Pharmocopia)(USP) SP (XXI)/NF (XVI)。通常，無乳糖組合物包含醫藥上可相容且醫藥上可接受用量之活性成分、結合劑/填料與潤滑劑。較佳無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預糊化澱粉與硬脂酸鎂。

因為水會促進某些化合物降解，本發明亦有關包含活性成分之無水醫藥組合物與劑型。例如：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，以測定調配物特性隨時間之變化，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。因此，水對調配物之影響很重要，因為調配物之製造、操作、包裝、保存、運送及使用期間經常遭遇到水份與/或濕度。

本發明無水醫藥組合物與劑型可採用無水或低水份含量之成分，於低水份或低濕度之條件下製備。醫藥組合物與劑型中包含乳糖與至少一種包含一級或二級胺之活性成分時，若其顯然會在製造、包裝與/或保存期間接觸到水分與/或濕度時，最好呈無水型式。

無水醫藥組合物之製造與保存應保持其無水性質。因此，無水組合物最好採用已知可防止曝露於水之材料包裝，以便包裝在合適之調配套組中。合適包裝實例包括(但不限於)：密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如：小瓶)、發泡包與長條包。

本發明尚包括包含一種或多種可降低活性成分分解速度之化合物之醫藥組合物與劑型。此等化合物在本文中稱為"安定劑"，包括(但不限於)：抗氧化劑，如：抗壞血酸、pH緩衝劑、或鹽緩衝劑。

如同賦形劑之用量與型態，劑型中活性成分之用量與具體型式可能(但不限於)例如依對患者之投藥途徑等因素而異。然而，本發明之典型劑型中包含任何式(I)至(XXI)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥之含量為約1 mg至約1000 mg，較佳為約50 mg至約500 mg，最佳為約75 mg至約350 mg。任何式(I)至(XXI)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物或前藥之典

型總劑量範圍可在每天約 1 mg 至約 5000 mg 之間，較佳為每天約 50 mg 至約 1500 mg 之間，更佳為每天約 75 mg 至約 1000 mg 之間。習於此相關技藝之人士即可為指定患者決定適當劑量與劑型。

口服劑型

適合口服投藥之本發明醫藥組合物可呈分離之劑型，如(但不限於)：錠劑(例如：口嚼錠)、膜衣錠、膠囊與液體(例如：調味糖漿)。此等劑型可包含預定量之活性成分，可依習於此藥學技藝之人士已知之方法製備。一般參見雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1990)第 18 版, Mack Publishing, Easton PA。

本發明之典型口服劑型製法係根據習知之醫藥製造技術，由活性成分與至少一種賦形劑混合。賦形劑可呈多種型式，端賴所需投藥製劑型式而定。例如：適合口服用液體或氣霧劑劑型之賦形劑包括(但不限於)：水、甘醇、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、結合劑與崩解劑。

由於錠劑與膠囊方便投藥，因此代表最有利之口服單位劑型，此時則使用固體賦形劑。若需要時，可依標準水性或非水性技術包覆錠劑。此等劑型可依任何藥學方法製備。通常，醫藥組合物與劑型之製法為均勻混合活性成分與液體載劑、細碎固體載劑、或兩者，然後若必要時，使

產物成型，形成所需之製劑。

例如：錠劑可依壓縮法或模製法製備。壓縮錠劑之製法係由活性成分於合適機器中壓縮成自由流動形式如：粉末或顆粒，可視需要與賦形劑混合。模製錠劑之製法可由使用惰性液體稀釋劑濕化之化合物粉末混合物於合適機器中模製。

本發明口服劑型可使用之賦形劑實例包括(但不限於)：結合劑、填料、崩解劑與潤滑劑。適用於醫藥組合物與劑型之結合劑包括(但不限於)：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然與合成膠質如：金合歡膠(acacia)、藻酸鈉、藻酸(alginic acid)、其他藻酸鹽、黃耆膠粉末、關華豆膠(guar gum)、纖維素與其衍生物(例如：乙基纖維素、纖維素乙酸酯 、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如：Nos.2208、2906、2910)、微晶纖維素與其混合物。

合適之微晶纖維素型式包括(但不限於)：以下列名稱出售之商品：AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(來自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)，與其混合物。其他具體結合劑為微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物，其商品名稱為 AVICEL RC-581。合適之無水或低水分賦形劑或添加物包括 AVICEL-PH-103J 與 Starch 1500 LM。

適用於本文所揭示醫藥組合物與劑型之填料實例包括(但不限於)：滑石、碳酸鈣(例如：顆粒或粉末)、微晶纖維素、纖維素粉末、環糊精類、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預糊化澱粉與其混合物。本發明醫藥組合物中之結合劑或填料典型地占醫藥組合物或劑型約50至約99重量%。

本發明組合物中使用之崩解劑所形成之錠劑會在曝露於水性環境中時崩解。包含太多崩解劑之錠劑可能在保存期間崩解，而含量太少時，卻又可能無法依所需速度或在所需條件下崩解。因此，應使用不會太多亦不會太少以致影響活性成分釋出之足量崩解劑來形成本發明之口服劑型。崩解劑用量依調配物型式而定，且很容易由習於此相關技藝之人士決定。典型醫藥組合物包含約0.5至約15重量%崩解劑，較佳為約1至約5重量%崩解劑。

本發明醫藥組合物與劑型中使用之崩解劑包括(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、交聯聚乙烯吡咯啶酮、普卡林鉀(polacrilin potassium)(苯乙烯聚合物)、乙醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或樹薯澱粉、其他澱粉(預糊化澱粉)、黏土、其他藻朊、其他纖維素、膠質與其混合物。

適用於本發明醫藥組合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、其他甘醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如：花生油、棉籽油、

葵花油、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、洋菜與其混合物。其他潤滑劑包括例如：syloid矽膠(AEROSIL 200，由 W.R. Grace Co. Baltimore, MD 製造)，合成矽石之凝集氣霧劑(由 Degussa Co. Plano, TX 上市)、CAB-O-SIL (由 Cabot Co. Boston, MA 出售之焦化二氧化矽產物)與其混合物。若使用潤滑劑時，其典型用量占所加入之醫藥組合物或劑型約 1 重量%以下。

控制釋放劑型

本發明活性成分可利用控制釋放方式或利用習於此相關技藝之人士已知之傳送裝置投藥。其實例包括(但不限於)：彼等說明於美國專利案 Nos.: 3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；與 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556 與 5,733,566，其揭示內容已分別以引用之方式完全併入本文中。此等劑型可利用例如：羥丙基甲基纖維素、其他聚合物母質、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，依不同比例提供所需釋放圖形，用於提供緩釋或控制釋放一種或多種活性成分。習於此相關技藝之人士已知之合適控制釋放調配物包括彼等說明於本文中者，能容易配合本發明活性成分選用者。因此本發明包括適合口服之單一單位劑型，如(但不限於)：適合控制釋放之錠劑、膠囊、膠囊錠與膜衣錠。

所有控制釋放之醫藥產品之共通目標為改善未控制釋放之產品之藥物療法。理想上，醫藥治療中最適當設計之控制釋放製劑之用法特徵為使用最少量藥物，在最短時間內治癒或控制病症。控制釋放調配物之優點包括延長藥物活性、降低投藥頻率、與提高患者適應性。此外，控制釋放調配物可用於影響作用開始時間或其他特性，如：血中藥物濃度，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之設計在於先釋放可促進產生所需醫療效果之藥物(活性成分)量，然後慢慢持續釋放其餘量之藥物，以長期維持此醫療或預防效果之濃度。為了在體內維持此藥物恆定濃度劑型釋放藥物之速度必需可置換經代謝及排出體外之藥物。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、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體中包含醫療性或預防性有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、包合物或前藥，其中尚包含微晶纖維素，且可視需要選用經乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素之混合物包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 No. 6,274,171 製備，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

本發明之具體控制釋放調配物包含重量比約 6%至約 40%任何式(I)至(XXI)化合物、重量比約 50%至約 94%微晶纖維素，NF，與可視需要選用之重量比約 0.25%至約 1%羥

丙基甲基纖維素，USP，其中該球體包覆一層含有乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素之膜衣組合物。

非經腸式劑型

非經腸式劑型可依多種不同途徑投與患者，包括(但不限於)：皮下、靜脈內(包括大丸劑注射)、肌內與動脈內。由於其投藥法典型地繞過患者對抗污染物之天然防禦，因此非經腸式劑型最好無菌或在投藥給患者之前先殺菌。非經腸式劑型實例包括(但不限於)：現成可注射用溶液、準備溶解或懸浮於醫藥上可接受之注射用媒劑中之乾產物、可注射用之懸浮液、與乳液。

適合形成本發明非經腸式劑型用之媒劑係習於此相關技藝之人士已知。其實例包括(但不限於)：注射用水 USP；水性媒劑如(但不限於)：氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖與氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水相容性媒劑如(但不限於)：乙醇、聚乙二醇與聚丙二醇；與非水性媒劑如(但不限於)：玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯與苯甲酸苯甲酯。

本發明非經腸式劑型中亦可添加可提高本文所揭示一種或多種活性成分溶解度之化合物。

穿皮式、局部與黏膜劑型

本發明之穿皮式、局部與黏膜劑型包括(但不限於)：眼用藥水、噴液、氣霧劑、乳霜、洗液、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液，或習於此相關技藝之人士已知之其他

型式。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。適合處理口腔黏膜組織之劑型可調配成漱口水或口腔凝膠。此外，穿皮式劑型包括"儲積型"(reservoir type)或"母質型"(matrix type)貼布，其可在皮膚與傷口上施用一段時間，使所需活性成分量滲入。

合適之賦形劑(例如：載劑與稀釋劑)與其他可用於形成本發明所涵括穿皮式、局部與黏膜用劑型之材料係習於此醫藥技藝之人士已知，且依該醫藥組合物或劑型將施用之特定組織而定。典型賦形劑包括(但不限於)：可形成洗液、酊劑、乳霜、乳液、凝膠或軟膏之無毒性且醫藥上可接受之水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油與其混合物。若需要時，亦可添加濕化劑或保濕劑至醫藥組合物與劑型中。此等外加成分之實例係相關技藝已知。參見例如：雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)(1980 & 1990)第16與18版，Mack Publishing, Easton PA。

依所處理之特定組織而定，該等其他成分可在使用本發明活性成分之前、併用期間或使用之後使用。例如：可使用滲透加強劑協助傳送活性成分至組織中。合適之滲透加強劑包括(但不限於)：丙酮；多種不同醇如：乙醇、油

醇與四氫糠醇；烷基亞碸如：二甲亞碸；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啶酮如：聚乙烯吡咯啶酮；Kollidon 等級(Povidone(聚維酮)，Polyvidone(聚乙烯吡咯烷酮))；尿素；與多種不同水可溶或不可溶之糖酯類，如：Tween 80(聚山梨酸酯 80)與 Span 60(山梨糖醇酐單硬脂酸酯)。

亦可調整醫藥組合物或劑型之 pH，或施用該醫藥組合物或劑型之組織之 pH，以改善一種或多種活性成分之傳送性。同樣地，亦可調整溶劑載劑之極性、其離子強度、或等張性，以改善傳送性。亦可添加如：硬脂酸酯之化合物至醫藥組合物或劑型中，有利於改變一種或多種活性成分之親水性或親脂性，以改善傳送性。此時，硬脂酸酯可作為調配物之脂質媒劑、乳化劑或界面活性劑，及作為傳送加強劑或滲透加強劑。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合物之性質。

組合療法

為有需要之患者壓抑免疫性或治療或預防炎症與免疫病變之方法可進一步包括對該患者投與本發明化合物、有效量之一種或多種其他活性劑。此等活性劑可包括彼等常用於壓抑免疫性或炎症或免疫病變者。此等其他活性劑亦可為彼等與本發明化合物組合時可提供效益者。例如：其他醫療劑可包括(但不限於)：類固醇、非類固醇消炎劑、抗組織胺、止痛劑、免疫壓抑劑與其合適之混合物。此等組合療法中，本發明化合物與其他藥劑(群)兩者均可依習

知方法投與個體(例如：男性或女性人類)。該等製劑可呈單一劑型或呈分開劑型投藥。其他醫療劑與劑型之有效量係習於此相關技藝之人士習知。習於此相關技藝之人士咸了解如何決定其他醫療劑之最適當有效劑量範圍。

本發明一項具體實施例中，當對個體投與另一種醫療劑時，本發明化合物之有效量低於未投與其他醫療劑時之劑量。另一項具體實施例中，習知藥劑之有效量低於未投與本發明化合物時之有效量。依此方式，可儘量避免此二種藥劑在高劑量下相關之不良副作用。其他潛在優點(包括(但不限於)：改善劑量療程與/或降低藥物成本)係習於此相關技藝之人士咸了解者。

一項有關自體免疫與炎症之具體實施例中，其他醫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)、苯噁丙酸(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)、噁丙呻(oxaprozin)、普嗎洛芬(pramoprofen)、慕洛芬(muroprofen)、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)、疊氮吲酸(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬汀賽(fentiazac)、環氯茚酸(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)、噻氧噻哄(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、賽拉特(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、水楊基水楊酸、柳氮磺胺嘧啶(sulfasalazine)與奧沙拉哄(olsalazin)；對胺基苯酚衍生物包括醋胺酚(acetaminophen)與乙醯對胺苯乙醚(phenacetin)；吲哚與茚乙酸類，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))，與吡唑啶二酮類(苯基布嗒松(phenylbutazone)、氧吩嗒松(oxyphenthartazone))；與烷酮類，包括萘丁美酮(nabumetone)與其醫藥上可接受之鹽與其混合物。有關NSAIDs之進一步詳細說明可參見Paul A. Insel之“治療

痛風使用之止痛-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. Molinhoff 與 Raymond W. Ruddon 編輯，第 9 版 1996)與 Glen R. Hanson 之“止痛，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)，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。特別在過敏性病變方面，可使用之其他醫療劑為抗組織胺。適用之抗組織胺包括(但不限於)：氯雷他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)、非索芬啶(fexofenadine)、地氯雷他啶(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)、克利嗪(cyclizine)、美其敏(meclizine)、賽庚啶(cyproheptadine)、苯茚胺(phenindamine)、吖克啶(acrivastine)、氮卓斯汀(azelastine)、左卡巴汀(levocabastine)與其混合物。有

關抗組織胺之更詳細資料可參見 Goodman & Gilman 之醫療法之藥學基礎(The Pharmacological Basis of Therapeutics)(2001)651-57，第 10 版)。

免疫壓抑劑包括糖皮質激素(glucocorticoids)、皮質類固醇(corticosteroids)(如：潑尼松(Prednisone)或索門醇(Solumedrol))、T-細胞阻斷劑(如：環孢素 A 與 FK506)、嘌呤類似物(如：硫唑嘌呤(azathioprine (lmuran)))、嘧啶類似物(如：阿拉伯糖胞苷)、烷化劑(如：氮芥、苯基丙胺酸氮芥、布西凡(buslfan)與環磷醯胺)、葉酸擷抗劑(如：胺基蝶呤與胺甲蝶呤)、抗生素(如：阮黴素(rapamycin)、放線菌素 D、絲裂黴素 C、普拉黴素(puramycin)與胺黴素(chloramphenicol))、人類 IgG、抗淋巴球球蛋白(ALG)，與抗體(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 與對免疫毒素之抗體)。

上述及其他適用之組合療法係習於此相關技藝之人士咸了解者。此等組合療法之潛在優點包括不同之效力圖形，各活性成分之用量可以降低，以儘量降低毒性副作用，可改善協合效力，改善投藥或使用方便性，與/或降低化合物製備或調配之總成本。

其他具體實施例

本發明化合物可用為研究工具(例如：作為評估其他潛在 TRPM4 活化劑、CRAC 或 Kv-1.3 抑制劑、或 IL-2、IL-4、

IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α與/或INF-γ抑制劑之陽性對照組)。本發明之化合物與組合物之此等與其他用法與具體實施例係習於此相關技藝之人士咸了解者。

本發明參考下列詳細說明本發明化合物製法之實例做進一步定義。習於此相關技藝之人士咸了解，許多修改(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。下列實例係供協助了解本發明，不應構成本發明所說明及申請專利之範圍之限制。本發明之此等變化(包括所有現在已知或以後才發展之所有同等物之替代物)均係習於此相關技藝之人士習知，且調配物之變化或實驗設計上之些微變化均仍在本文所揭示範圍內。

實例

實驗部份

在不希望受到理論限制下，咸信本發明化合物可活化TRPM4，藉以抑制涉及發炎與免疫反應之IL-2與其他關鍵性細胞素之產生。下列實例證實此等性質。

材料與一般方法

下文所使用試劑與溶劑均來自商品，如：Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)。^{1}H-NMR與^{13}C-NMR光譜係於Varian 300MHz NMR分光計上記錄。顯著之波峰依序表示如下：δ(ppm)：化學遷移，多峰性(s，單峰； d，雙峰；t，參峰；q，四峰；m，多峰；br s，寬單峰)，以赫茲(Hz)表示之偶合常數(s)，與質子數。

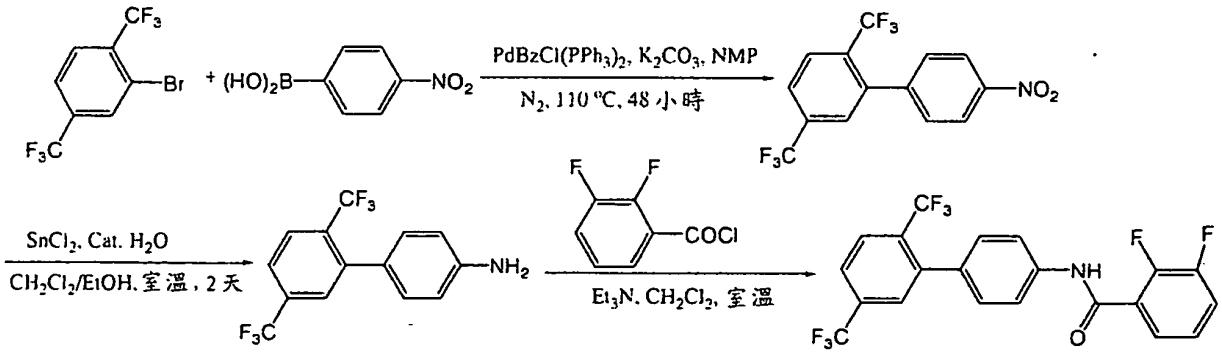
取人類白血病T-細胞(Jurkat-細胞)與HEK 293-細胞

經 FLAG-人類 TRPM4/pCDNA4/TO 構築體轉感染，於玻璃蓋玻片上，使用補充 10% FBS、殺稻瘟菌素(5μg/mL)與抗生素 zeocin(0.4 g/mL)之 DMEM 培養基生長。在使用前一天，添加 1μg/mL 四環素至培養基中，誘發 TRPM4 表現，在誘發後 16 至 24 小時，進行膜片鉗實驗(詳細內容可參見 Launay 等人(2000))。

膜片鉗實驗係於 21 至 25℃下，以密封之全細胞組態進行。由以電腦為主之膜片鉗擴大系統(EPC-9, HEKA, Lambrecht,德國)取得高解析電流記錄值。膜片吸量管填充標準細胞內溶液後之電阻為 2 至 4 MΩ之間。確定全細胞組態後，立即在 50 至 200ms 期間產生電壓衝擊，電壓由-100 升至+100mV，傳送速度為 300 至 400 秒期間 0.5Hz。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液體交接電位(liquid junction potential)為 10 mV。於 2.9 kHz 過濾電流，以 10μs 間隔數位化。決定電容性電流與串聯電阻，並於各電壓衝擊之前，使用 EPC-9 之自動化電容補償進行校正。由各衝擊電流記錄值減去-80 mV 或+80 mV 之電流振幅，分析膜電流之低解析度隨時間之發展。

實例 1：本發明化合物代表性實例之合成法

化合物 18：



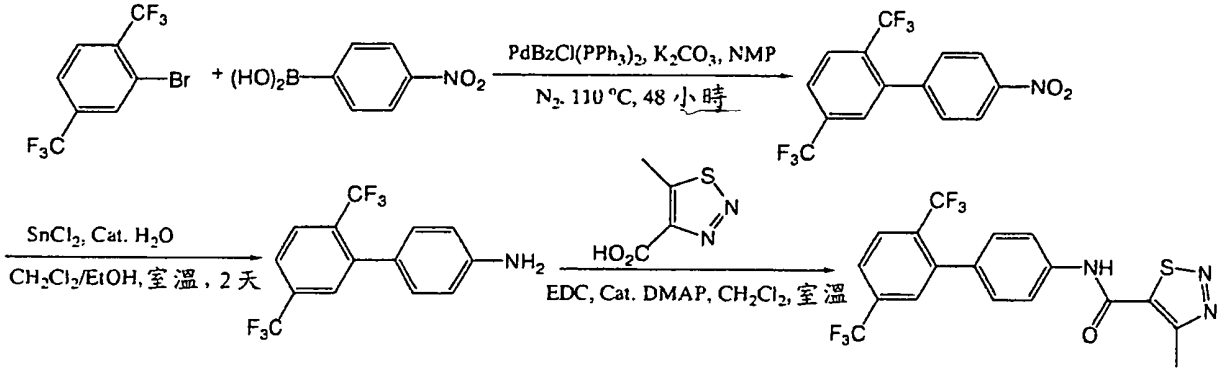
取 2,5-雙(三氟甲基)溴苯(0.59 g，2.00 mmol，1.00 equiv.)、4-硝基苯基二羥硼酸(0.334 g，2.00 mmol，1.00 equiv.)、反式-苯甲基(氯)雙(三苯基膦)鈀(II)(0.076g，0.10 mmol，0.05equiv.)、K_2CO_3(1.38 g，10.00 mmol，5.00 equiv.)與 10mL 無水 NMP 加至 25 mL 圓底燒瓶中。混合物經抽真空/氮循環三次，徹底脫氧，於氮蒙氣保護與 110℃下加熱 2 天。一般操作法產生粗產物：4'-硝基-2,5-雙-三氟甲基-聯苯之褐色黏性油狀物(0.66 g，1.97 mmol，99%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.82-8.00(m, 2H); 7.52-7.61 (m, 3H)。

取最後一個步驟製備之粗產物溶於 10 mL 二氯甲烷與 10 mL 乙醇中。依序添加氯化錫(II)(2.28 g，12.00 mmol，6.00 equiv)及 1 mL 水。於室溫下攪拌 2 天後，混合物經 2 N NaOH 溶液中和，進行一般操作後，產生粗產物 4'-胺基-2,5-雙-三氟甲基-聯苯(0.52 g，1.70 mmol，粗產率 85%)之褐色黏性油狀物。

取 4'-胺基-2,5-雙-三氟甲基-聯苯(0.16 g，0.50 mmol，1.00 equiv)溶於 10 mL 二氯甲烷中。在溶液中添加 2,3-二氟苯甲醯氯(0.088 g，0.50 mmol，1.00 equiv)與

三乙胺(0.061 g，0.60 mmol，1.20 equiv)。混合物於室溫下攪拌 1 小時，加至急驟層析管柱上。單離出標題化合物之淺黃色固體(0.12 g，0.27 mmol，54%)。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39 (d, J = 10.5 Hz, 1H); 7.75-7.95 (m, 6H); 7.63 (s, 1H): 7.26-7.443 (m, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{12}F_8NO$ $(M + H)^+$ 446.0；實測值:446.0。

化合物 24：



2,5-雙(三氟甲基)溴苯(0.59 g，2.00 mmol，1.00 equiv.)、4-硝基苯基二羥硼酸(0.334 g，2.00 mmol，1.00 equiv.)、反式-苯甲基(氯)雙(三苯基膦)鈀(II)(0.076 g，0.10 mmol，0.05equiv.)、K_2CO_3(1.38 g，10.00 mmol，5.00 equiv.)與 10 mL 無水 NMP 加至 25 mL 圓底燒瓶中。混合物經抽真空/氮循環三次，徹底脫氧，於氮蒙氣保護與 110℃下加熱 2 天。一般操作法產生粗產物：4'-硝基-2,5-雙-三氟甲基-聯苯之褐色黏性油狀物(0.66 g，1.97 mmol，99%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.82-8.00(m, 2H); 7.52-7.61 (m, 3H)。

取最後一個步驟製備之粗產物溶於 10 mL 二氯甲烷與 10 mL 乙醇中。依序添加氯化錫(II)(2.28 g，12.00 mmol，

6.00 equiv)及 1 mL 水。於室溫下攪拌 2 天後，混合物經 2 N NaOH 溶液中和，進行一般操作後，產生粗產物 4'-胺基-2,5-雙-三氟甲基-聯苯(0.52 g，1.70 mmol，粗產率 85%)之褐色黏性油狀物。

4'-胺基-2,5-雙-三氟甲基-聯苯(0.20 g，0.60 mmol，1.00 equiv)、4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羧酸(0.080 g，0.60 mmol，1.0equiv)、EDC(0.191 g，1.00 mmol，1.70 equiv)與 DMAP(0.012 g，0.10 mmol，0.17 equiv)於 10 mL 二氯甲烷中之溶液，於室溫下攪拌 24 小時。然後添加混合物至急驟層析管柱上，產生標題化合物之灰白色固體(0.22 g，0.51 mmol，85%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.61-7.92 (m, 6H); 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{18}H_{12}F_6N_3OS(M+H)^+$：432.0；實測值：432.0。

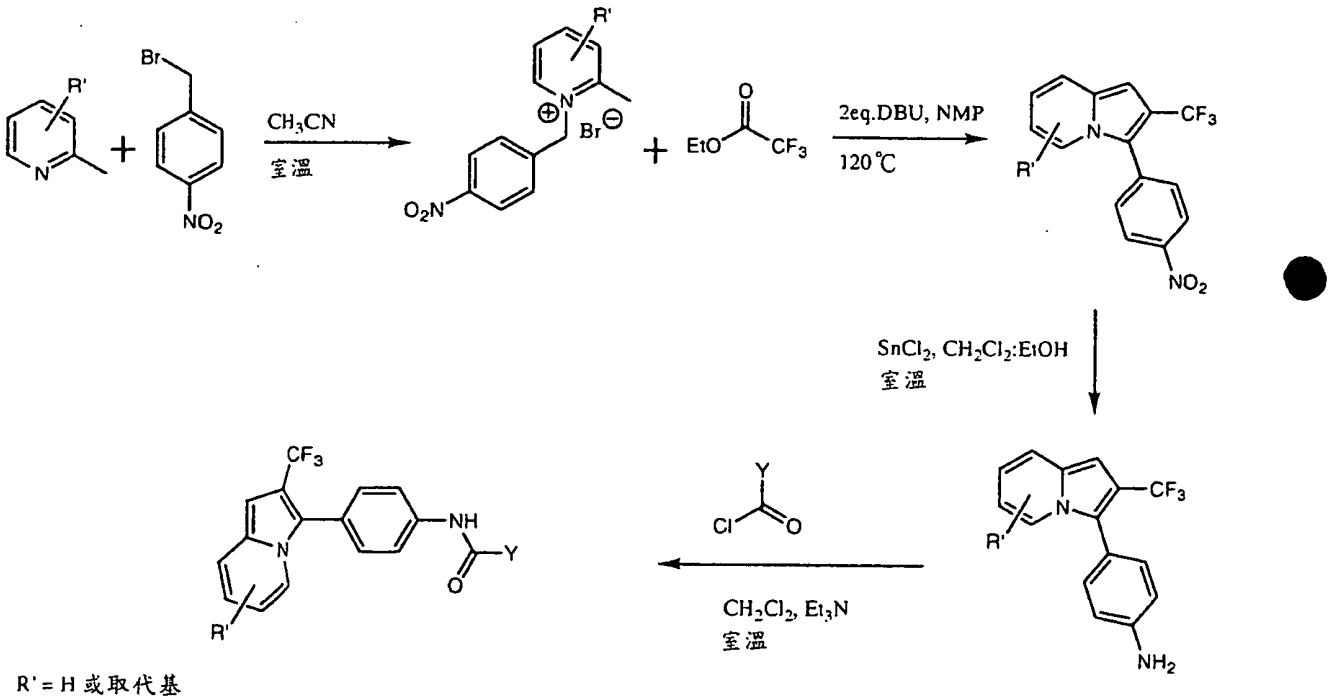
化合物 32：

於 0℃下，在含 1,4-苯二胺(1.95 g，18.00 mmol，6.00 equiv.)與 Et_3N(0.364 g，3.6 mmol，1.20 equiv)之 20 mL DMF/CH_2Cl_2(1：1)溶液中添加 2,3-二氟苯甲醯氯(0.53 g，3.00 mmol，1.00 equiv.)。混合物於 0℃下攪拌 2 小時。反應期間沉澱析出之固體經過濾排除，溶液經 EtOAc/水溶液洗滌操作，以排除 DMF。殘質經急驟層析法純化，產生(N-4-胺基苯基)-2,3-二氟苯醯胺之淺黃色固體(0.31 g，1.25 mmol，42%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.87-8.14 (m, 2H); 7.19-7.43 (m, 4H); 6.70 (d, J = 7.8

Hz, 2H); 3.66 (br s, 2H)。

取(N-4-胺基苯基)-2,3-二氟苯醯胺(0.20 g，0.81 mmol，1.10 equiv)、2,5-雙-三氟甲基-[1,3,4]噁二唑(0.15 g，0.73 mmol，1.00 equiv)、HOAc (0.010 g，0.25 equiv)與5 mL NMP於密封試管中混合，於140℃下加熱3天。進行一般操作法與急驟層析法，產生N-[4-(3,5-雙三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基-苯基)-2,3-二氟苯醯胺之白色固體(0.267 g，0.61 mmol，84 %)。^{1}NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.52 (d, J = 13.8 Hz, 1H); 7.91-7.95 (m, 3H); 7.26-7.48 (m, 4H)；ESMS計算值 $C_{17}H_9F_8N_4O$ $(M + H)^+$: 437.0；實測值：437.0。

化合物33、90、91、92、93與125之一般合成法



R' = H 或取代基

取含(可視需要經取代之)-2-皮考啉(10.73 mmols)與對硝基苯甲基溴(10.73 mmols)之混合物於10 mL乙腈中，於室溫下攪拌一夜。濾出所得白色固體，以乙腈洗滌及乾

燥，產生可視需要經取代之 2-甲基-1-(4-硝基苯甲基)-吡啶鎓溴化物，產率 50%至 95%。

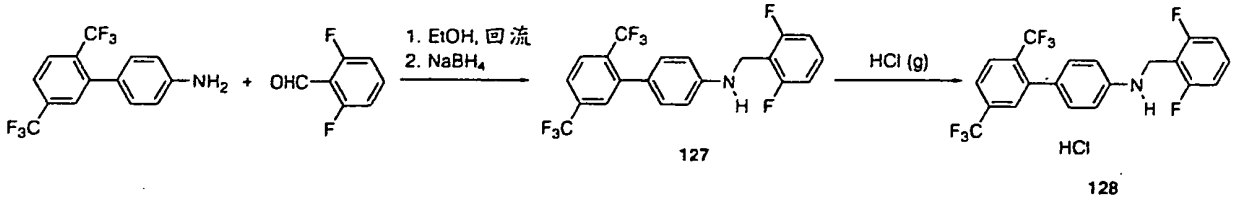
取含可視需要經取代之 2-甲基-1-(4-硝基苯甲基)-吡啶鎓溴化物(3.23 mmols)、三氟乙酸乙酯(3.23mmols)與 DBU (6.47 mmols)之混合物於 5mL 無水 NMP 中，於加壓管中，在 130 至 140℃下加熱 0.5 至 8 小時。試管冷卻後，內容物倒至 100 mL 水中，以乙酸乙酯(15 mLx 3) 萃取產物。合併之萃液經鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水。產物濃縮後，經矽膠管柱層析法，使用己烷/EtOAc 混合物溶離，產生環化產物：可視需要經取代之 3-(4-硝基-苯基)-2-三氟甲基苯基-吲哚啉，產率 10%至 80%。

在含可視需要經取代之 3-(4-硝基-苯基)-2-三氟甲基-苯基-吲哚啉(1.31 mmols)之 20mL 1：1 CH_2Cl_2：EtOH 之攪拌溶液中添加 $SnCl_2$(13.06 mmols)後，添加幾滴水。攪拌混合物一夜與濃縮。在殘質中添加 20 mL 水，使用 2N NaOH 調整溶液至 pH 約 8 至 9。所得混合物依序經乙酸乙酯(20mLx 4)萃取，以鹽水(20mL)洗滌，經硫酸鈉脫水。有機層真空濃縮，產生可視需要經取代之 4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基胺，產率 70 至 97%。

在含可視需要經取代之 4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基胺(0.30 mmols)之 5 mL CH_2Cl_2 溶液中添加醯基氯(0.30mmols)後，添加二異丙基-乙基胺(0.60 mmols)。所得混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，經短矽膠填料，使用己烷：乙酸乙酯之混合物溶離，產生產物化合物 33、90、91、

92、93 或 125，產率 80 至 96%。

化合物 127 與 128 之合成法



127 128

一般製程：取 2,5-雙-三氟甲基聯苯-4-基胺(1.0 mmol)與 2,6-二氟-苯甲醛(1.2 mmol)於乙醇(20 mL)之攪拌混合物回流 4 小時。混合物冷卻至室溫，添加 $NaBH_4$(2mmol)，混合物攪拌 4 小時。混合物倒至水中，以 CH_2Cl_2 萃取。有機萃取液經水洗滌，脫水(硫酸鈉)。有機層濃縮時所得油狀物經膠急驟層析，產生化合物 127 之黃色油狀物(305mg)。

使 HCl 氣體通過含化合物 127(294 mg)於 EtOH 之攪拌溶液 5 分鐘。真空排除溶劑，產生鹽 128 之白色固體(323mg)。

本發明其他化合物實例係類似上述方法合成。

本發明其他化合物實例之代表性分析數據：

化合物 1：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.48-8.67 (m, 3H); 8.02 (dd, J = 6.6 Hz, 5.1Hz, 1 H); 7.69-7.77 (m, 3H); 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1 H); 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1 H); 7.18-7.38 (m, 3H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{11}F_4N_2O$ $(M-H)^-$：359.0；實測值：359.0。

化合物 2：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.51-8.65 (m, 3H);

8.01 (d, J=4.8Hz, 1H);7.69-7.72 (m, 2H); 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 7.20-7.58 (m, 6H); 2.29 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{16}FN_2O$ $(M + H)^+$：307.1；實測值：307.1。

化合物 3：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.49-8.68 (m, 3H); 8.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H);7.54-7.83 (m, 7H); 7.18-7.30 (m, 1H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{13}F_4N_2O$ $(M + H)^+$：361.0；實測值：361.1。

化合物 4：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.36-8.48 (m, 1H); 7.74-8.06 (m, 4H); 7.26-7.59 (m, 6H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{12}F_8NO(M+H)^+$：446.1；實測值：446.1。

化合物 7：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 8.73 (dd, J = 4.8Hz, 1.8 Hz, 1H); 8.60 (s, 1 H); 8.22 (dt, J = 5.1 Hz, 2.1 Hz, 1H); 7.70-7.76 (m, 3H);7.26-7.58 (m, 6H);ESMS 計算值 $C_{19}H_{14}F_3N_2O$ $(M + H)^+$：343.1；實測值：343.1。

化合物 8：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.79 (dd, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 2H); 8.29 (s,1H); 7.70-7.76 (m, 5H); 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.26-7.37 (m, 3H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{14}F_3N_2O$ $(M + H)^+$：343.1；實測值：343.1。

化合物 12：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.00 (s, 1H); 8.92 (d, J = 5.4Hz, 2H); 7.26-7.77 (m, 9H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{13}F_6N_2O$ $(M + H)^+$：411.0；實測值：411.0。

化合物 15：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39 (d, J = 12.9 Hz, 1 H); 7.86-7.91 (m, 1 H);7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.21-7.40 (m, 5H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{13}F_5NO$ $(M + H)^+$：378.0；實測值：378.0。

化合物 16：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.55 (d, J= 12.9 Hz, 1H); 7.83-7.89 (m, 1 H);7.68-7.76 (m, 3H); 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.32-7.36 (m, 3H); 7.15-7.24 (m, 2H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{13}F_5NO$ $(M + H)^+$：378.0：實測值：378.0。

化合物 19：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.47 (d, J= 12.6 Hz, 1H); 7.69-7.86 (m, 4H);7.54-7.60 (m, 3H); 7.180-7.35 (m, 3H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{12}F_6NO$ $(M + H)^+$：396.1；實測值：396.0。

化合物 20：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.37 (d, J= 13.2 Hz, 1H); 7.87-7.92 (m, 1H);7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.45

(dd, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H); 7.19-7.39 (m, 6H); ESMS 計算值 $C_{20}H_{12}F_6NO$ $(M + H)^+$：396.1；實測值：396.0。

化合物 21：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.42 (d, J=12.9Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.77(td, J = 1.2, 6.3Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (td, J = 1.2, 7.5Hz, 1H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{13}F_5N_2O$ $(M + H)^+$：416.09；實測值：417.1。

化合物 22：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (d, J= 12.9 Hz, 1H); 7.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.19-7.58 (m, 7H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{12}F_6NO(M + H)^+$：396.1；實測值：396.0。

化合物 23：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.43 (d, J-12.9 Hz, 1H); 7.89 (t, J= 4.2 Hz, 1 H); 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.20-7.62 (m, 7H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{12}ClF_5NO(M + H)^+$：412.0；實測值：412.0。

化合物 27：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.03 (s, 1H); 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H): 7.25-7.63 (m, 5H); 2.97 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{17}H_{12}ClF_3N_3OS$ $(M + H)^+$：398.0；實測值：398.0。

化合物 29：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (d, J= 12.9 Hz, 1H); 7.87-7.92 (m, 1H);7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.22-7.48 (m, 7H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{12}Cl_2F_2NO$ (M+ H)$^+$：378.0；實測值：378.0。

化合物 30

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (d, J= 12.6 Hz, 1 H); 7.9 (d, J= 7.2 Hz, 1H); 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.59-7.65 (m, 2H); 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.23-7.42 (m, 2H); 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 3.89 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{15}F_2N_2O_2$ (M + H)$^+$：365.0；實測值：365.0。

化合物 31

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (d, J= 12.6 Hz, 1H); 7.83-7.89 (m, 1H);7.69 (dd, J= 8.4 Hz, 1.5 Hz, 2H); 7.54-7.57 (m, 2H); 7.19-7.35 (m, 2H); 6.82-6.93(m, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.75 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{18}F_2NO_3$(M + H)$^+$：370.1；實測值：370.1。

化合物 34

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.85 (d, J= 8.7 Hz, 2H); 7.72 (br s, 1H); 7.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 2.63 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{16}H_{11}F_6N_4OS$ (M + H)$^+$：421.0；實測值：421.0。

化合物 35

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.63 (d, J=13.2 Hz, 1H); 7.88-7.97 (m, 3H); 7.27-7.44 (m, 5H); 7.06-7.08 (m, 1H); 6.97 (dd, J = 5.4 Hz, 3.9 Hz, 1H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{12}F_5N_4OS$ $(M + H)^+$：451.0；實測值：451.0。

化合物 37

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.51 (d, J = 12.9 Hz, 1H); 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 8.09 (dd, J = 6.9 Hz, 2.1 Hz, 2H); 7.86-7.92 (m, 3H); 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.24-7.43 (m, 2H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{11}F_5N_3O$ $(M + H)^+$：404.0；實測值：404.0。

化合物 38

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (Ppm): 9.95 (s, 1H); 8.29 (dd, J = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H); 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.64 (s, 1 H); 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.34 (d, J= 8.1 Hz, 2H); 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 4.04 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{16}F_6NO_2$ $(M+H)^+$：440.1；實測值：440.2。

化合物 39

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.64 (s, 1H); 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.73-7.77 (m, 3H); 7.62 (s, 1H); 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 6.56 (s, 1H); 2.53 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{13}F_6N_2O_2$ $(M + H)^+$：415.1；實測值：415.1。

化合物 40

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.02 (s, 1H); 7.87 (d, J =8.4 Hz, 1H); 7.73(d, J= 8.1 Hz, 1H); 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.60 (s, 1 H); 7.32 (d, J= 8.4 Hz, 1H); 4.13 (s, 3H); 2.27 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{16}F_6N_3O$ $(M + H)^+$：428.1；實測值：428.2。

化合物 41

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.49 (s, 1H); 9.38 (s, 1H); 7.74-7.92 (m, 4H);7.64 (s, 1H); 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H)；ESMS 計算值 $C_{17}H_{10}F_6N_3OS$ $(M+H)^+$：418.0；實測值：418.1。

化合物 42

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 8.35 (s, 1H); 7.90(d, J= 8.4 Hz, 1H); 7.76 (d, J= 8.4 Hz, 2H); 7.62 (s, 1 H); 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H)；7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H)；ESMS 計算值 $C_{18}H_{11}F_6N_2O_2$ $(M + H)^+$：401.0；實測值:401.1。

化合物 43

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.75 (d, J = 8.1 Hz,1H); 7.61-7.66 (m, 3H); 7.44 (s, 1H); 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 2.69 (s, 3H); 2.52(s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{15}F_6N_2O_2$ $(M + H)^+$：429.1；實測值：429.2。

化合物 44

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (d, J= 12.3 Hz,

1H); 7.81-7.86 (m 1H);7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.16-7.34 (m, 4H); 6.88 (d, J =8.4 Hz, 1H); 3.78 (S, 3H);ESMS 計算值 $C_{20}H_{15}ClF_2NO_2(M+H)^+$：374.1；實測值：374.1。

化合物 45

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.50-7.75 (m, 6H);7.28-7.40 (m, 5H); 2.54 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{16}F_6NO$ $(M + H)^+$：424.1；實測值：424.2。

化合物 46

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.33 (d, J= 12.9 Hz, 1H); 7.91 (t, J=7.2Hz, 1H); 7.11-7.71 (m, 8H); 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 3.79 (S, 3H); 2.34 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{18}F_2NO_2$ $(M + H)^+$：354.1；實測值：354.1。

化合物 47

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.34 (d, J = 13.2 Hz, 1 H); 7.89-7.94 (m, 1 H); 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.22-7.42 (m, 3H); 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.07 (d, J =7.8 Hz, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.25 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{18}F_2NO$ $(M + H)^+$：338.1；實測值：338.1。

化合物 48

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.65 (s, 1H); 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.73-7.76 (m, 3H); 7.62 (s, 1H); 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 6.56 (S, 1H); 2.53 (S, 3H)；ESMS

計算值 $C_{19}H_{13}F_6N_2O_2$ $(M + H)^+$：415.1；實測值：415.1。

化合物 49

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.92 (s, 1H); 10.78 (S, 1H); 7.37-8.02 (m, 8H); 6.86-7.08 (m, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{14}F_6NO_2$ $(M + H)^+$：426.1；實測值：426.1。

化合物 50

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.36 (d, J = 13.8Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.03(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{17}F_2NO_3$ $(M+H)^+$：381.12；實測值：382.1。

化合物 51

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.48 (s, 1H); 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.75(d, J= 8.4 Hz, 1H); 7.61-7.67 (m, 3H); 7.42 (s, 1 H); 7.35 (d, J= 8.7 Hz, 2H); 2.80(s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{13}F_6N_2O_2$ $(M + H)^+$：415.1；實測值：415.1。

化合物 52

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 (d, J= 13.2 Hz, 1H); 7.87-7.93 (m, 1H);7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.21-7.38 (m, 4H); 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.23 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{20}F_2NO$ $(M + H)^+$：352.1；實測值：352.1。

化合物 53

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.60 (s, 1H); 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7. 25 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.38 (s, 1H); 3.40 (q, J = 7.2 Hz, 4H); 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 6H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{19}F_6N_2O$ $(M + H)^+$：405.1；實測值：405.1。

化合物 54

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.70-7.76 (m, 3H);7.62 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.16-7.36 (m, 5H); 2.41 (s, 3H); 2.34 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{23}H_{18}F_6NO$ $(M + H)^+$：438.1；實測值：438.1。

化合物 55

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.69-7.76 (m, 3H);7.61 (s, 2H); 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.34-7.40 (m, 3H); 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H)；2.52 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{15}ClF_6NO$ $(M + H)^+$：458.1；實測值：458.1。

化合物 56

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.61-7.76 (m, 5H);7.12-7.37 (m, 5H); 5.42 (d, J = 2.1 Hz, 3H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{15}F_7NO$ $(M +H)^+$：458.1；實測值：458.1。

化合物 57

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (d, J = 8.4 Hz,

1H); 7.54-7.75 (m, 4H);7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.23-7.29 (m, 1 H); 7.06-7.11 (m, 2H); 6.96 (d, J= 8.1 Hz,1H); 3.88 (s, 3H); 2.37 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{23}H_{18}F_6NO_2$ $(M + H)^+$：454.1；實測值：454.1。

化合物 58

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1 H); 8.27 (d, J = 8.4 Hz,1H); 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.62-7.93 (m, 7H); 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H); 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H)；ESMS 計算值 $C_{24}H_{15}F_6N_2O$ $(M + H)^+$：461.1；實測值：461.1。

化合物 59

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (S, 1H); 7.54-7.62 (m, 4H); 6.83-6.93 (m, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 2.95 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{18}H_{18}N_3O_3S$ $(M + H)^+$：356.1；實測值：356.1。

化合物 60

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.83-7.69 (m, 12H); 3.81 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 2.51 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{22}NO_3$ $(M + H)^+$：348.1；實測值：348.1。

化合物 61

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.61 (dd, J = 4.8 Hz, 1.8 Hz, 1H); 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.68-7.81 (m, 5H); 7.61 (s, 1 H); 7.35 (d, J= 8.1 Hz, 2H): 7.21 -7.25 (m, 1H); 2.74 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{15}F_6N_2O$ $(M + H)^+$：

425.1；實測值：425.1。

化合物 62

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.62 (s, 1H); 7.70-7.90 (m, 5H); 7.63 (s, 1H);7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.95-7.07 (m, 2H); 4.50-4.52 (m, 2H); 4.34-4.37 (m, 2H)；ESMS 計算值 $C_{23}H_{16}F_6NO_3$ $(M + H)^+$：468.1；實測值：468.1。

化合物 63

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.43 (s, 1H); 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.67-7.76 (m, 4H); 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 3.99 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{14}F_6N_3O(M+H)^+$：414.1；實測值：414.1。

化合物 64

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40-8.48 (m, 3H); 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H);7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 6.84-6.93 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 2.44 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{21}N_2O_3$ $(M+H)^+$：349.1；實測值：349.1。

化合物 65

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.60 (s, 1H); 8.38-8.48 (m, 2H); 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.73-7.75 (m, 3H); 7.61 (s, 1H); 7.27-7.37 (m, 3H); 2.48 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{15}F_6N_2O$ $(M + H)^+$：425.1；實測值：425.1

化合物 66

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.67 (s, 1H): 8.44 (s, 1H); 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.51 (d, J -8.7 Hz, 2H); 7.24-7.29 (m, 3H); 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.44 (s, 3H); ESMS 計算值 $C_{20}H_{18}ClN_2O_2(M+H)^+$：453.1；實測值：453.1。

化合物 67

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.64-8.68 (m, 2H); 8.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H);8.05 (dd, J = 6.6 Hz, 4.8 Hz, 1H); 7.69-7.72 (m, 2H); 7.57-7.61 (m, 2H); 6.84-6.95(m, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.77 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{18}FN_2O_3$ (M + H)$^+$：353.1；實測值：353.1。

化合物 68

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.62-8.66 (m, 2H); 8.47 (d, J= 13.5 Hz, 1H); 8.01 (dd, J = 6.6 Hz, 4.8 Hz, 1 H); 7.69-7.73 (m, 2H); 7.52-7.57 (m, 2H): 7.25-7.30(m, 2H); 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.80 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{15}ClFN_2O_2(M+H)^+$：357.1；實測值：357.1。

化合物 69

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.66-8.70 (m, 2H); 8.49 (d, J= 13.8 Hz, 1H); 8.05 (dd, J = 6.6 Hz, 4.8 Hz, 1H); 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.76 (d, J = 8.4 Hz,2H); 7.63 (s, 1H); 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H)；ESMS

計算值 $C_{20}H_{12}F_7N_2O$ $(M+H)^+$：429.1；實測值：429.1。

化合物 70

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.73 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.35 (d, J = 4.5Hz, 1H); 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H): 7.10-7.13 (m, 2H); 6.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 3.77 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 2.33(s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{21}N_2O_2$(M + H)：333.1；實測值：333.1。

化合物 72

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.00-7.94 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{17}N_3O_3S$ $(M+H)^+$：367.1；實測值：368.1。

化合物 73

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.68 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 1.5, 4.8Hz, 1H), 8.48 (d, J = 13.8Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 4.8, 6.6Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.32 (t, J= 73.2Hz, 1H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{12}ClF_3N_2O_2$ $(M+H)^+$：392.05；實測值：393.0。

化合物 74

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.63 (s, 5H),

7.16-7.08 (m, 2H), 7.00 (d, J =8.7Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.54 (s, 6H)；ESMS 計算值 $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S$ $(M+H)^+$：422.1；實測值：423.3。

化合物 75

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39-8.50 (m, 3H); 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H);7.46-7.62 (m, 5H); 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 2.48 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{15}ClF_3N_2O$ $(M+H)^+$：391.1；實測值：391.3。

化合物 76

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.50-8.55 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 7.70 (d, J =8.4 Hz, 2H); 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.21-7.38 (m, 5H); 2.49 (s, 3H); 2.39 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{19}N_2OS$ $(M+H)^+$：335.1；實測值：335.1。

化合物 77

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.50 (S, 1H); 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 8.27(s, 1H); 7.69 (d, J= 8.7 Hz, 2H); 7.18-7.36 (m, 7H); 2.62 (q, J= 7.8 Hz, 2H); 2.49(s, 3H); 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{21}N_2O$ $(M+H)^+$：317.2；實測值：317.3。

化合物 78

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.54 (s, 1H); 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 7.95(s, 1H); 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.16-7.41 (m, 7H); 3.08 (hept, J = 6.9 Hz, 1H);

2.50 (s, 3H); 1.17 (d, J= 6.9 Hz, 6H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{23}N_2O$ $(M+H)^+$：331.2；實測值：331.3。

化合物 79

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.79 (s, 1H); 8.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.92(dd, J = 8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.19-7.27 (m, 3H); 6.88-6.90 (m, 2H); 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.75(s, 3H); 2.51 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{21}N_2O_3$ $(M+H)^+$：349.2；實測值：349.3。

化合物 80

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.54-8.57 (m, 2H); 7.62-7.70 (m, 3H); 7.32-7.37 (m, 3H); 7.04-7.26 (m, 3H); 2.55-2.70 (m, 4H); 2.51 (s, 3H); 1.25 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.10 (t, J= 7.2 Hz, 3H)；ESMS 計算值 $C_{23}H_{25}N_2O$ $(M+H)^+$：345.2；實測值：345.2。

化合物 81

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.51 (s, 1H); 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H); 8.12(s, 1 H); 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.18-7.34 (m, 3H); 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 2.53 (s, 6H); 2.49 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{21}ClN_3O$ $(M+H)^+$：366.1；實測值：366.1。

化合物 82

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.98 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.39 (d, J = 4.8Hz, 1H); 7.89-7.92 (m, 1H);

7.68-7.76 (m, 3H); 7.26-7.38 (m, 3H); 6.92 (d, J = 8.4Hz, 1H); 4.45-4.51 (m, 1H); 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H);2.43 (s, 3H); 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；ESMS 計算值 $C_{23}H_{24}N_3O_3$ $(M+H)^+$：390.2；實測值：390.1。

化合物 83

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.48 (s, 1H); 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 8.34(s, 1 H); 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.21-7.31 (m, 3H); 6.88(d, J= 8.4 Hz, 1H); 4.01 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 2.46 (s, 3H); 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{20}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$：367.1；實測值：367.1。

化合物 86

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 7.8 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.0 (m, 2H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{11}ClF_5NO$ $(M+H)^+$：412.0；實測值：412.0 $(M+H)^+$。

化合物 87

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.9 (br, 1H), 7.6 (d, 2H, J = 8), 7.4 (m, 2H), 7.2 (d, 2H, J= 8), 7.1 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 2.30 (S, 3H), 2.18 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{17}F_2NO$：338.1；實測值：338.0 $(M+H)^+$。

化合物 88

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 8.0 (br, 1H), 7.6 (d, 2H, J = 8), 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 3H), 6.9 (m, 2H)；ESMS 計算

值 $C_{19}H_{11}Cl_2F_2NO$：378.0；實測值：378.0 $(M+H)^+$。

化合物 90

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.58 (d, J= 16.8Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.0Hz, 1 H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (td, J = 1.5, 7.8Hz, 1H)；ESMS 計算值 $C_{22}H_{13}F_5N_2O$ $(M + H)^+$：416.09；實測值：417.0。

化合物 92

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.87-7.83 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53-7.41 (m, 5H), 6.95 (d, J= 8.4Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{24}H_{19}F_3N_2O_3$ $(M + H)^+$：440.13；實測值：441.1。

化合物 125

^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.9 (br, 1H), 7.7 (d, 2H, J = 8), 7.5 (d, 2H, J = 8), 7.4 (m, 1H), 7.0 (m, .2H), 6.9 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{17}F_2NO_3$：370.1；實測值：370.0 $(M+H)^+$。

化合物 85

^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.9 (m, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4(d, 2H, J = 8), 7.0 (m, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{11}F_8NO$ $(M + H)^+$：446.5；實測值：446.0 $(M+H)^+$。

化合物 126

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) 10.9 (br, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.6 (d, 2H, J = 8), 7.4 (m, 1H), 7.2 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{14}F_5NO$ $(M + H)^+$：392.1；實測值：392.0$(M+H)^+$。

化合物 127

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) 8.0 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.1 (m, 4H), 6.7 (d, 2H, J = 8), 6.3 (t, 1H, J = 6), 4.3 (d, 2H, J = 6)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{13}F_8N$ $(M + H)^+$：432.1；實測值：432.0 $(M+H)^+$。

化合物 128

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) 8.0 (d, 1H, J = 8), 7.9 (d, 1H, J = 8), 7.65 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.1 (m, 4H), 6.7 (d, 2H, J = 8), 4.3 (s, 2H)；ESMS 計算值 $C_{21}H_{13}F_8N$：432.1；實測值：432.0 $(M+H)^+$。

化合物 129

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.3 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 3H), 6.7 (d, 2H, J = 8), 4.4 (d, 2H, J = 6), 4.2 (t, 1H, J =6), 3.78 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{16}ClF_2NO$ $(M + H)^+$：360.1；實測值：360.0 $(M+H)^+$。

化合物 130

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (d, 1H, J = 3), 7.1 (m, 3H), 6.7 (d, 2H, J = 8), 4.3 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{20}H_{16}ClF_2NO$：360.1；

實測值：360.0 $(M+H)^+$。

化合物 132

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.68-7.62 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.7Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 2.7, 8.7Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.7Hz, 1 H), 6.31 (t, J = 73.8Hz, 1H), 3.00 (s, 3H)；ESMS 計算值 $C_{17}H_{12}ClF_2N_3O_2S$ $(M + H)^+$：395.03；實測值：396.0。

實例 2：對 IL-2 產生之抑制作用

取 Jurkat 細胞置於 96 孔盤中(每孔 50 萬個細胞，含於 1%FBS 培養基中)，然後添加不同濃度之本發明試驗化合物。10 分鐘後，細胞經 PHA 活化(最終濃度 2.5μg/mL)，於 37℃與 CO_2 下培養 20 小時。最終體積為 200μL。培養後，細胞離心，收集上澄液，分析 IL-2 產量之前先保存在 -70℃下。採用 ELISA 套組商品(IL-2 Eli-pair，法國 Diaclone Research, Besancon)檢測 IL-2 之產量，得到劑量效應曲線。相對於無刺激對照組，計算接受刺激後之最大 IL-2 產生受到 50%抑制時之濃度作為 IC_{50} 值。

IC_{50}	化合物
<100nM	18, 20, 21, 23*, 24, 27, 28, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 與 131
100-500 nM	1, 2, 8, 12, 15, 16, 19, 22, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 48, 51, 60, 62, 70, 71, 77, 78, 80, 90, 與 91
500nM-1μM	3, 4, 7, 35, 39, 49, 57, 61, 與 131
>1μM	5, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 25, 與 26
未試驗	29, 30, 31

＊最低 IC_{50} 值

實例 3：TRPM4 通道之活化作用

於過度表現 TRPM4 之 Jurkat 細胞與 HEK-293 細胞中測定 TRPM4 電流。細胞外溶液包含下列(mM)：NaCl 140、KCl 2.8、$MgCl_2$ 2、$CaCl_2$ 1、葡萄糖 10 與 HEPES-NaOH 10 (ph 7.2)。細胞內溶液包含下列(mM)：麩胺酸鉀 120、NaCl 8、$MgCl_2$ 1、K-BAPTA 10、HEPES-CsOH 10 (ph 7.2)。每 2 秒進行電壓衝擊一次(50 ms 內由-100 升至+100 mV)，電壓衝擊處理之間之細胞保持在-80 mV。細胞內之游離鈣調整至 300 nM。

採用本方法測試本發明代表性化合物(包括化合物 23 與 24)活化 TRPM4 之能力。EC_{50} 值在 20 至 50 nM 之範圍內。

實例 4：於 RBL 細胞、JURKAT 細胞、與初代 T 細胞中抑制 I_{CRAC} 電流之膜片鉗試驗

一般而言，採用全細胞膜片鉗方法檢測本發明化合物對媒介 I_{crac} 之通道之影響。此等實驗中，對膜片鉗處理之細胞建立底線值。然後使試驗化合物脹滿含於細胞外溶液中之細胞，測定化合物對 I_{crac} 之影響。可調變 I_{crac}(例如：抑制)之化合物即為適用於本發明中供調變 CRAC 離子通道活性之化合物。

1) RBL 細胞

細胞

取大老鼠嗜鹼性白血病細胞(RBL-2H3)於補充 10%胎牛血清之 DMEM 培養基中，於 95%空氣/5% CO_2 之蒙氣下生長。細胞先接種在蓋玻片上 1 至 3 天後才使用。

記錄條件

採用使用 EPC10 之膜片鉗技術(德國 HEKA Electronik, Lambrecht)之全細胞組態記錄各細胞之膜電流。電極(電阻 2 至 5 MΩ)係由硼矽酸鹽毛玻璃管(Sutter Instruments, Novato, Ca)形成。於室溫下記錄。

細胞內吸量管溶液

Cs-麩胺酸鹽 120mM；CsCl 20mM；CsBAPTA 10mM；CsHEPES 10mM；NaCl 8mM；$MgCl_2$ 1mM；IP3 0.02mM；使用 CsOH 調至 pH=7.4(遮光，並於實驗前保持在冰上)。

細胞外溶液

NaCl 138mM；NaHEPES，10mM；CsCl 10mM；$CaCl_2$ 10mM；葡萄糖 5.5mM；KCl 5.4mM；KH_2PO_4 0.4mM；$Na_2HPO_4H_2$ 0.3mM，使用 NaOH 調至 pH=7.4。

化合物處理

取含各化合物之 10 mM 母液，使用 DMSO 進行一系列稀釋(10 μM、3.2 μM、1 μM、316 nM、100 nM、32 nM)。最終 DMSO 濃度總是保持 0.1 %。

實驗方法

採用 50 毫秒試驗法，每 2 秒追蹤一次 I_{CRAC} 電流，其中電壓由-100 mV 驟升至+100 mV。在衝擊試驗之間之膜電位保持在 0 mV。典型實驗中，內向性電流(inward currcut)高峰應在 50 至 100 秒內出現。一旦 I_{CRAC} 電流穩定後，即於細胞外溶液中，以化合物脹滿細胞。實驗結束時，使用對照組化合物(SKF96365，10 μM)挑戰其餘 I_{CRAC} 電流，以確保電流仍可被抑制。

數據分析

I_{CRAC} 電流強度係使用 MATLAB，於離線分析法中，測定電壓衝擊時於-80 mV 於之內向性電流振幅。於同一細胞實驗開始之初之振幅高峰計算各濃度對 I_{CRAC} 電流之抑制性。將所有數據點分別代入單一希爾(Hill)公式中，計算 IC_{50} 值與希爾係數。

結果

表 1 出示本發明化合物於 RBL 細胞中抑制 50% I_{CRAC} 電

流時之濃度。由表 1 可見，數種本發明化合物抑制 I_{CRAC} 電流之濃度低於 300 nM。

化合物編號	IC_{50}
31	0.1 μM
75	0.2 μM
66	0.3 μM
84	0.3 μM
27	0.4 μM
79	0.8 μM
SKF96365	4 μM

表 1：本發明化合物於 RBL 細胞中抑制 50%I_{CRAC} 電流時之濃度

2) Jurkat 細胞

細胞

取 Jurkat T 細胞於蓋玻片上生長，然後移至記錄箱中，保持在下列組成之標準改良式林格氏溶液中：NaCl 145 mM、KCl 2.8 mM、CsCl 10 mM、$CaCl_2$ 10 mM、$MgCl_2$ 2 mM、葡萄糖 10 mM、HEPES-NaOH 10 mM，pH 7.2。

細胞外溶液

細胞外溶液包含 10 mM CaNaR、11.5 mM 葡萄糖與下文所說明濃度之試驗化合物。

細胞內吸量管溶液

標準細胞內吸量管溶液包含:Cs-麩胺酸鹽 145 mM、

NaCl 8 mM、$MgCl_2$ 1 mM、ATP 0.5 mM、GTP 0.3 mM，以 CsOH 調至 pH 7.2。溶液中補充含 10 mM Cs-BAPTA 與 4.3 至 5.3mM $CaCl_2$ 之混合物，使 $[Ca^{2+}]i$ 緩衝至靜止濃度(resting level)100 至 150 nM。

膜片夾記錄法

膜片鉗實驗係於 21 至 25℃下，以密封之全細胞組態進行。由以電腦為主之膜片鉗擴大系統(EPC-9，HEKA，Lambrecht，德國)取得高解析電流記錄值。塗覆 Sylgard® 膜片吸量管填充標準細胞內溶液後之電阻為 2 至 4 MΩ之間。確定全細胞組態後，立即在 50 ms 期間產生電壓衝擊，由-100 升至+100mV，由 0 mV 箝位電位(holding potenlial)之傳送速度為 300 至 400 秒期間 0.5Hz。所有電壓均經過校正，使細胞內與細胞外溶液之間之液體交接電位為 10 mV。電流在 2.3 kHz 下過濾，依 100μs 之間隔數位化。測定電容性電流與串聯電阻，並於各電壓衝擊之前，使用 EPC-9 之自動化電容補償進行校正。

數據分析

活化作用前之第一次衝擊所得 I_{CRAC}(通常 1 至 3)於 2 kHz 經數位化過濾，收集並在接續之所有電流記錄中作為漏減值(leak-substraction)。在-80mV 或選定電壓下測定電流振幅，自經過漏減值校正之個別衝擊電流記錄值中得到內向性電流隨時間變化之低解析度發展。

結果

1μM 化合物 66 於 Jurkat 細胞中抑制>90%I_{crac}(n=3)。

1μM化合物31於Jurkat細胞中抑制>43%I_{crac}(n=3)。

10μM化合物66對Jurkat細胞中TRPM4電流沒有影響。

3)初代T細胞

初代T細胞製法

初代T細胞得自人類全血樣本，其係添加100μL富含RosetteSep®人類T細胞之混合液至2mL全血中。混合物於室溫下培養20分鐘，然後以等體積含2% FBS之PBS稀釋。混合物塗覆在RosetteSep® DM-L重力培養基上面，然後於室溫下，在1200g下離心20分鐘。自血漿/重力培養基界面回收豐富之T細胞，以含2% FBS之PBS洗滌2次，依RBL細胞所述方法用於膜片鉗實驗中。

結果

第1圖為RBL細胞與初代T細胞在不同濃度化合物31之存在下對I_{CRAC}電流之抑制性。採用已知之I_{CRAC}電流抑制劑SKF96365對I_{CRAC}電流之抑制性作為對照組。由第1圖可見，化合物31在初代T細胞中及RBL細胞中抑制I_{CRAC}電流之程度相同。

實例5：於初代人類PBMCs中對多種細胞素之抑制作用

取周邊血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cells;PBMCs)，於不同濃度本發明化合物或環孢素A(CsA)(係一種細胞素生產之抑制劑)之存在下，接受植物凝集素(phytohemagglutinin;PHA)刺激。細胞素之產量係採用自商品取得之人類ELISA分析套組(來自Cell Science,

Inc.)，依製造商之指示測定。

表 2 出示 CsA 與化合物 31、66 與 75 抑制 50% 細胞素產量時之濃度。由數據可見，化合物 31、66 與 75 為 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF-γ 與 TNF-α 之強力抑制劑。此外，本發明化合物不會抑制抗-炎性細胞素 IL-10。

表 2：抑制細胞素之 IC_{50} 值

化合物編號	IL-2 (nM)	IL-4 (nM)	IL-5 (nM)	IL-10 (nM)	IL-13 (nM)	GM-CSF (nM)	INF-γ (nM)	TNF-α (nM)
CsA	3	25	7	948	67	109	18	26
75	4	103	7	>1000	15	152	23	81
31	6	71	11	>1000	51	97	42	68
66	20	445	21	>1000	75	448	88	271

實例 6：本發明化合物為 RBL 細胞中去粒化作用之強力抑制劑

方法：

進行分析前一天，使已於 96 孔盤中生長至緻密度(confluence)之 RBL 細胞於 37℃ 下培養至少 2 小時。各孔中培養基換成包含 2μLg/mL 抗-DNP IgE 之 100μl 新鮮培養基。

次日，細胞經 PRS(2.6 mM 葡萄糖與 0.1% BSA)洗滌一次，添加 160μL PRS 至各孔中。添加試驗化合物至含 20

μL 10X所需濃度之孔中，於37℃下培養20至40分鐘。添加20μL 10X小白鼠抗IgE(10μL/mL)。添加抗IgE後15至40分鐘時，出現最高去粒化作用。

結果：

第2圖為不同濃度之化合物31與化合物66於RBL細胞中抑制去粒化之百分比。化合物31抑制50%去粒化之濃度為0.38μpM，化合物66為0.43μM。庫存操控(stored-operated)通道之已知抑制劑SKF96365，抑制50%去粒化時所需濃度超過20μM。

實例7：投與本發明化合物後，於自食蟹猴(cynomolgus monkeys)收集之全血中抑制細胞素

IV與經口投藥法：

取3隻非首次試驗之食蟹猴於各投藥前禁食一夜及每次投藥後禁食4小時。每隻食蟹猴經靜脈內投與一劑適當試驗化合物後，投與1 mL潤洗之生理食鹽水，以沖洗導管。採用經校正之針筒幫浦輸入劑量1小時。經過一周清除期後，對相同之3隻食蟹猴經口中胃管投與一劑適當試驗化合物劑量調配物，然後使用10 mL自來水沖洗。經過第2次之一週清除期後，對相同之3隻食蟹猴經口中胃管第2次投與一劑適當試驗化合物劑量調配物，然後使用10 mL自來水沖洗。經過第3次之一週清除期後，對相同之3隻食蟹猴經口中胃管第3次投與一劑適當試驗化合物劑量調配物，然後使用10 mL自來水沖洗。在每劑量前及1、2與4小時後(自IV投藥劑量開始時計算)，取血樣(第1組

取 3mL/樣本，第 2 與 3 組取 2mL/樣本)加至含肝素鈉之試管中，保存在室溫下，測定各樣本中試驗化合物濃度。表 3 綜合說明每隻食蟹猴接受之劑量、投藥途徑與接收之媒劑。包括 CsA 組作為陽性對照組。

劑量	組別	食蟹猴隻數	試驗化合物調配物	投藥途徑	媒劑	劑量濃度 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	收集之母質
1	1	1	CsA	IV	5% PEG200/5% Cremophor EL/ 4.5% 右旋糖	5	2	血液 [a]
	2	2	化合物 31	IV	5% PEG200/5% Cremophor EL/ 4.5% 右旋糖	5	2	血液 [b,c]
	3	3	化合物 75	IV	5% PEG 200/5% Cremophor EL/ 4.5% 右旋糖	5	2	血液 [b,c]
2	1	1	CsA	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [a]
	2	2	化合物 31	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [b,c]
	3	3	化合物 75	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [b,c]
3	1	1	CsA	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [a]
	2	2	化合物 31	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [b,c]
	3	3	化合物 75	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [b,c]
4	1	1	CsA	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [A]
	2	2	化合物 31	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [b,c]
	3	3	化合物 75	PO	0.5%甲基纖維素	30	1	血液 [b,c]

[a] 於投藥前及投藥後 1、2 與 4 小時時收集 3 mL 血液至含肝素鈉之試管中。

[b] 於投藥前及投藥後 1、2 與 4 小時時收集 2 mL 血液至含肝素鈉之試管中。

c於投藥前及投藥後1、2、4、8與24小時時收集0.5mL血液至含肝素鈉之試管中。

結果

於經IV輸液投藥前及投藥後1、2與4小時所收集之全血樣本中，經PMA/離子黴素刺激之IL-2產量示於第3圖中。數據顯示，投與化合物31與75後4小時顯著抑制IL-2產生。

於經IV輸液投藥前及投藥後1、2與4小時所收集之全血樣本中，經PMA/離子黴素刺激之TNF-α產量示於第4圖中。數據顯示，投與化合物31與75後4小時顯著抑制TNF-α產生。

於經口投藥前及投藥後1、2與4小時所收集之全血樣本中，經PMA/離子黴素刺激之IL-2產量示於第5圖中。數據顯示，投與化合物75後4小時顯著抑制IL-2產生。

於經口投藥前及投藥後1、2與4小時所收集之全血樣本中，經PMA/離子黴素刺激之TNF-α產量示於第6圖中。數據顯示，投與化合物75後4小時顯著抑制TNF-α產生。

本文所摘錄所有公告案、專利申請案、專利案及其他文獻之揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。若有衝突時，將由本說明書(包括其定義)控制。此外，其中之材料、方法與實例僅供說明用，並無意以任何方式加以限制。

【圖式簡單說明】

第1圖為於RBL-細胞與初代人類T-細胞中 I_{CRAC} 電流抑制%對化合物31之濃度作圖。圖中使用已知 I_{CRAC} 抑制劑

SKF96365 抑制 I_{CRAC} 電流之%作為陽性對照組。

第 2 圖為不同濃度之化合物 31 與 66 於 RBL-細胞中對去粒化之抑制%作圖。化合物 31 抑制 50%去粒化時之濃度為 0.38μM，化合物 66 為 0.43μM。以不同濃度 SKF96365 之去粒化抑制%作為陽性對照組。

第 3 圖為食蟹猴在接受 IV 輸液 CsA(對照組)、化合物 31 或化合物 75 之前及之後 1、2 與 4 小時時所抽取血液樣品中，PMA/離子黴素刺激 IL-2 產生之作圖。

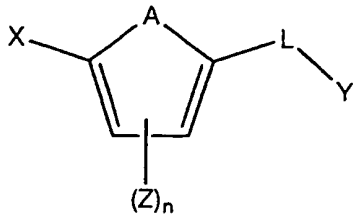
第 4 圖為食蟹猴在接受 IV 輸液 CsA(對照組)、化合物 31 或化合物 75 之前及之後 1、2 與 4 小時時所抽取血樣中，PMA/離子黴素刺激 TNF-α 產生之作圖。

第 5 圖為食蟹猴在接受口服 CsA(對照組)、化合物 31 或化合物 75 之前及之後 1、2 與 4 小時時所抽取血樣中，PMA/離子黴素刺激 IL-2 產生之作圖。

第 6 圖為食蟹猴在接受口服 CsA(對照組)、化合物 31 或化合物 75 之前及之後 1、2 與 4 小時時所抽取血樣中，PMA/離子黴素刺激 TNF-α 產生之作圖。

五、中文發明摘要：

本發明係有關一種式(I)化合物：

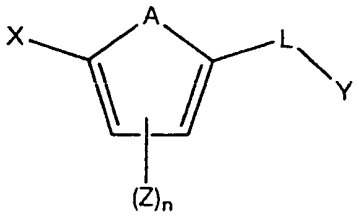


(I)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、包合物(clathrate)或前藥，其中 X、Y、A、Z、L 與 n 如本文中定義。此等化合物可用為免疫壓抑劑及供治療與預防炎症與免疫病變。

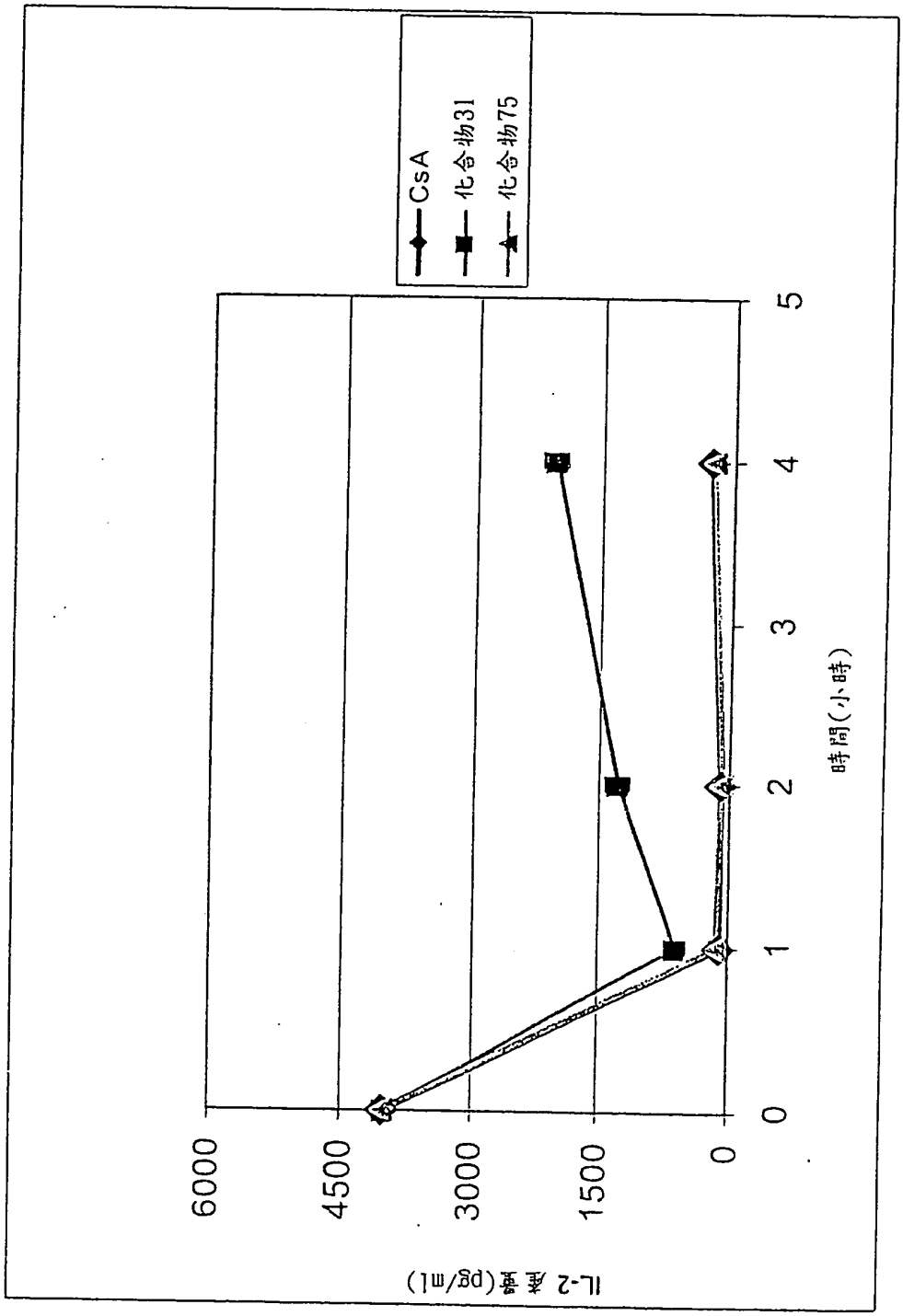
六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of formula (I):

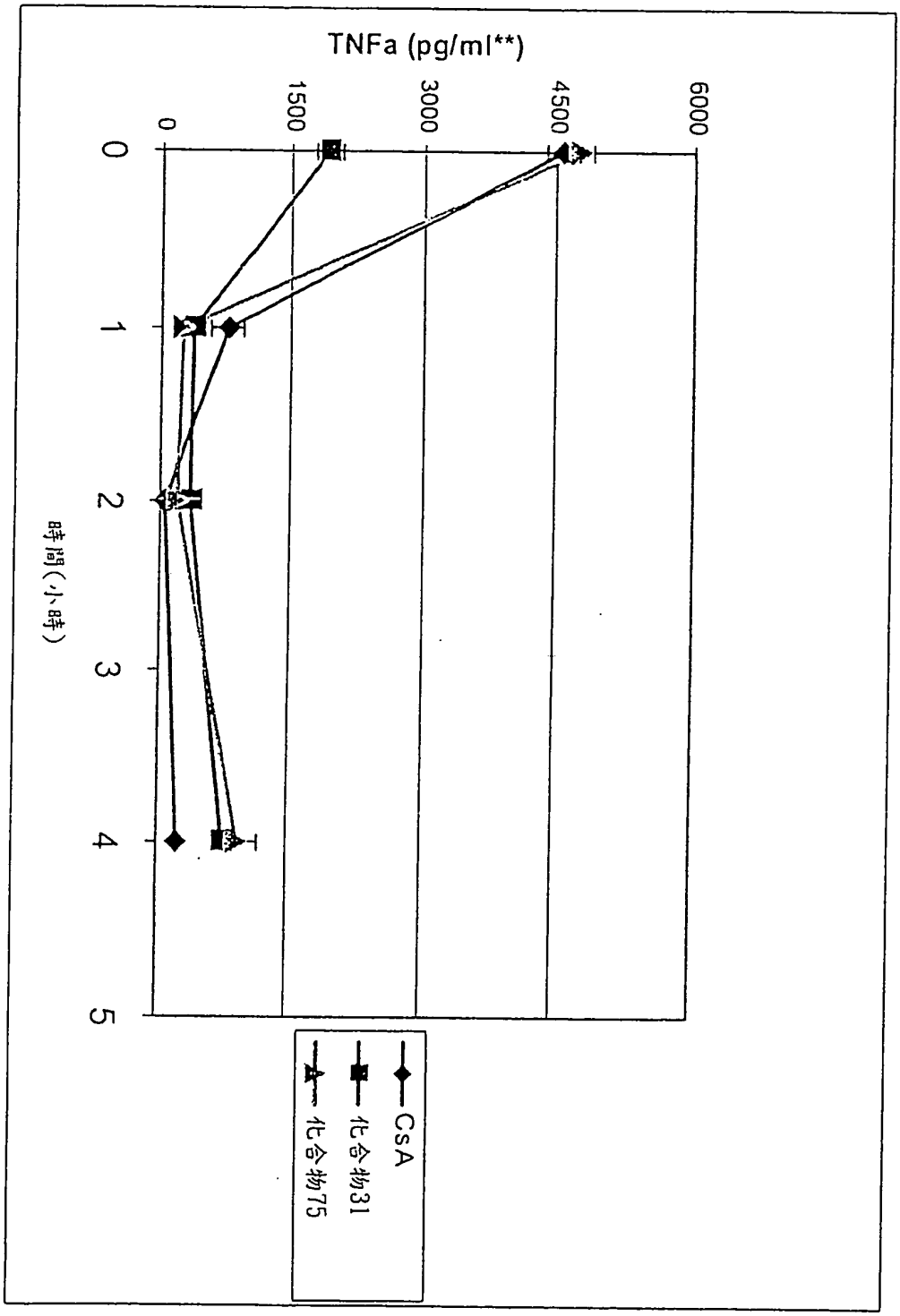


(I)

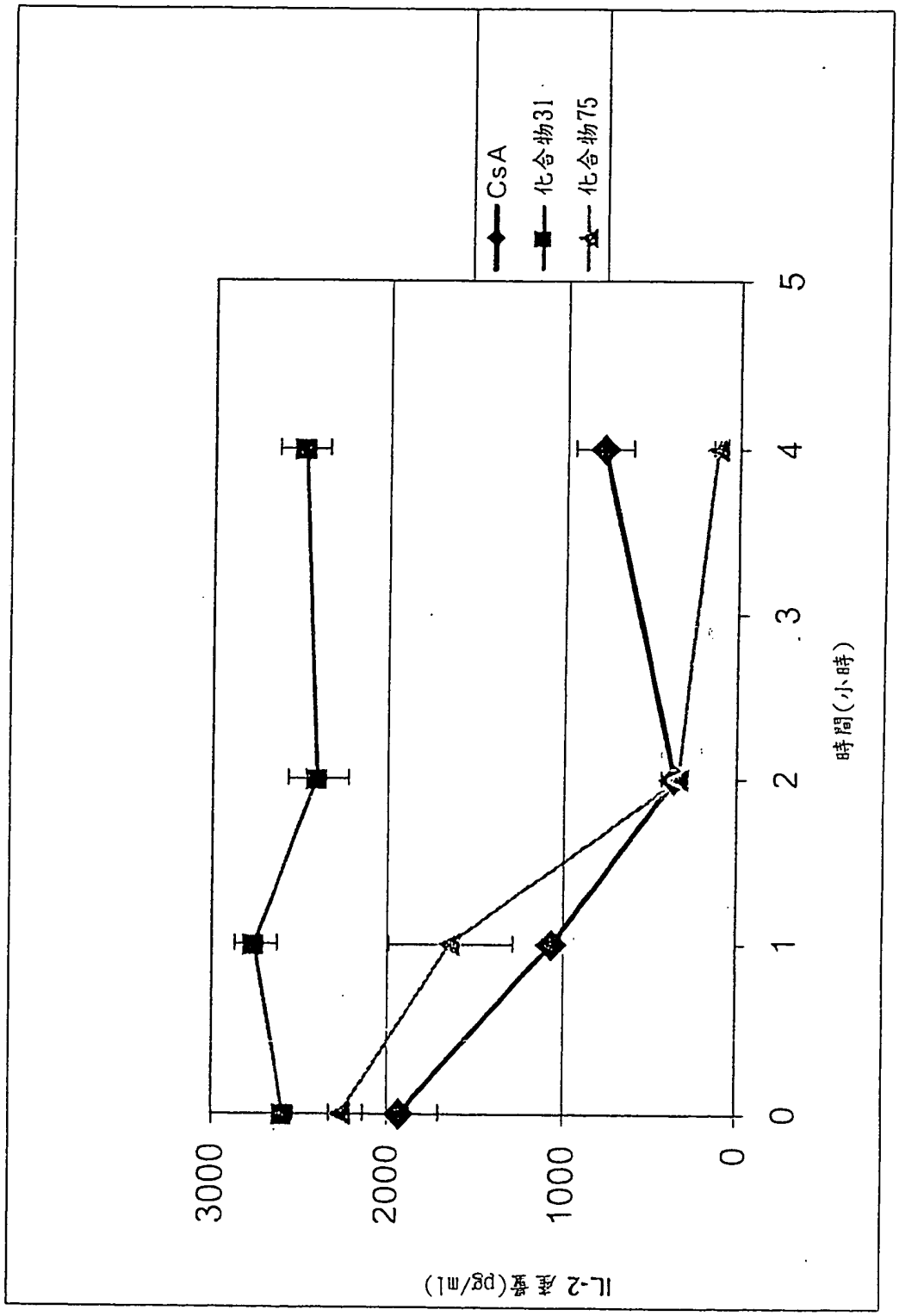
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, clathrate, or prodrug thereof wherein X, Y, A, Z, L and n are defined herein. These compounds are useful as immunosuppressive agents and for treating and preventing inflammatory conditions and immune disorders.



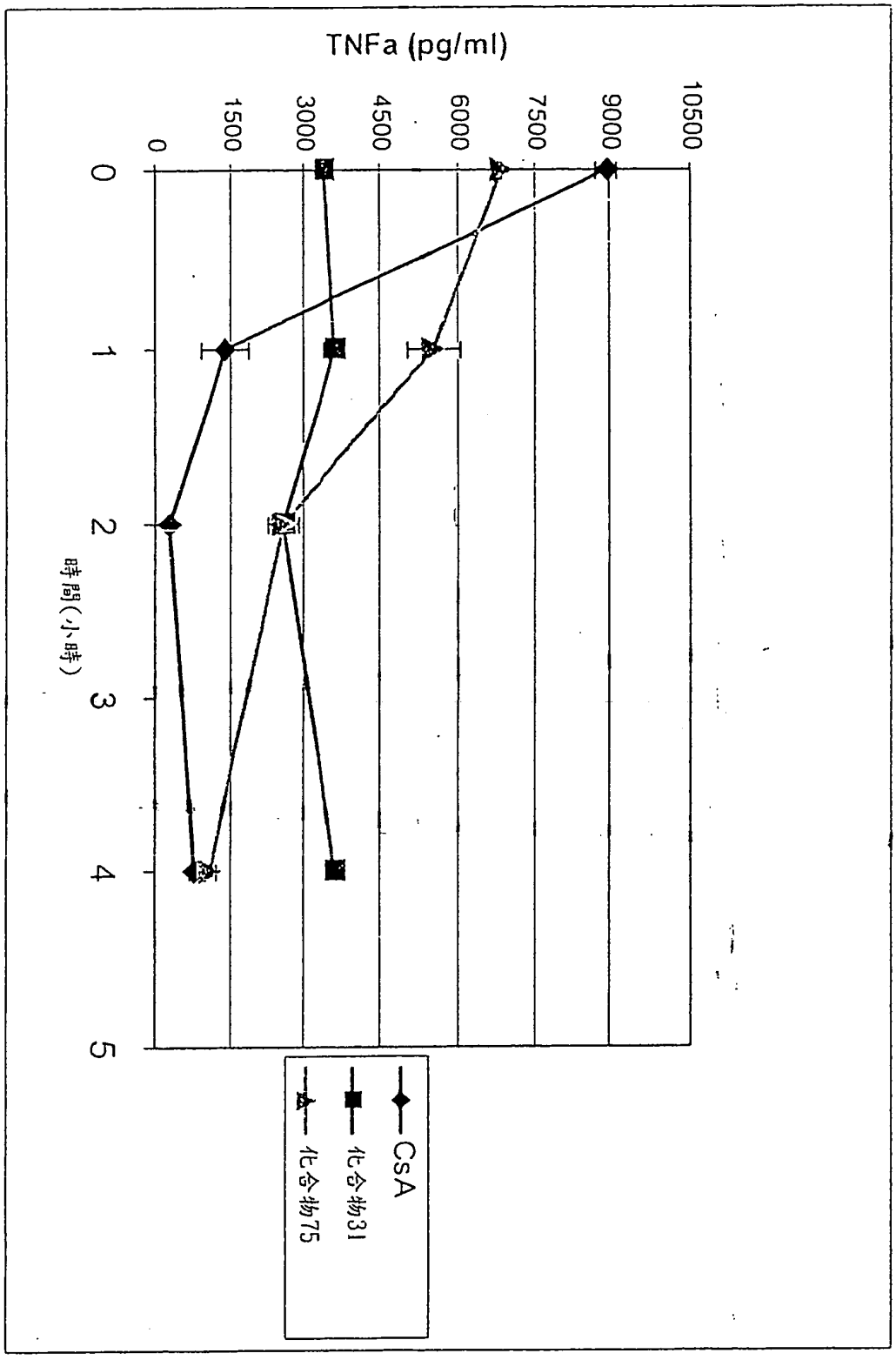
第3圖



第4圖



第5圖


TNFa (pg/ml)
0
1500
3000
4500
6000
7500
9000
10500
0
1
2
3
4
5
時間(小時)
CsA
化合物31
化合物75

第6圖

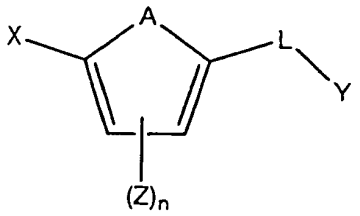
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

該代表圖無元件符號及其所代表之意義。

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)

101年6月19日修正補充

發明專利說明書

公告本

中文說明書替換頁(101年6月)

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：093121849

※ 申請日期： 93.7.22 **※IPC 分類：** C07D 213/02, 249/08, 285/06, C07D 471/04, A61K 31/433, 31/437, A61P 37/06, 29/00

一、發明名稱：（中文/英文）

發炎與免疫相關用途之化合物

COMPOUNDS FOR INFLAMMATION AND IMMUNE-RELATED USES

二、申請人：（共1人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商辛塔製藥公司 / SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.

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

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國麻州萊辛頓市哈特維爾街45號

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

國　籍：（中文/英文） 美國 / U.S.A.

三、發明人：（共9人）

姓　名：（中文/英文）

1. 謝昱 / XIE, YU
2. 荷姆　維斯　麥滋 / HOLMQVIST, MATS
3. 馬斯歐　哲羅姆 / MAHIOU, JEROME
4. 小野光則 / ONO, MITSUNORI
5. 孫利崇 / SUN, LIJUN
6. 陳壽軍 / CHEN, SHOUJUN
7. 章世杰 / ZHANG, SHIJIE
8. 江軍 / JIANG, JUN
9. 慶馬納馬達　迪奈許 / CHIMMANAMADA, DINESH

國　籍：（中文/英文）

1. 美國	/ U.S.A.	2. 瑞典	/ SWEDISH
3. 法國	/ FRENCH	4. 日本國	/ JAPAN
5.6.7.8. 中國大陸	/ CHINESE	9. 印度	/ INDIA

971 21849

P49.51

96年7月1日 修正補充

未經取代之雜芳基所取代之4,5-二氫異噁唑基；與/或

3) Y_2不為經取代之環戊烯基。

另一項具體實施例中，本發明係有關選自下列之(I)類化合物：

3-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

3-氟-N-(2'-甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

3-氟-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

N-(2,2'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；(本文中，「苯醯胺」之原文為"benzamide")

N-[4-(1,2-二甲基-丁-1-烯基)-3-三氟甲基-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

4'-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-聯苯-2-羧酸二甲基醯胺；

N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺；

N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

噻吩-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,4-二甲基-噻唑-5-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-三氟甲基-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺；

2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(5'-氰基-2'-甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

3-甲基-噻吩-2-羧酸-(4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基)-醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-氰基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基-苯醯胺；

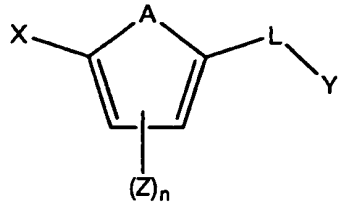
5-甲基-異噁唑-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

1,3-二甲基-1 H-吡唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

[1,2,3]-噻二唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

十、申請專利範圍：

1. 一種下列結構式代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，



(I)

其係用於製備抑制免疫細胞活化之藥物，其中：

X為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y為經取代之C_{6-14}芳基或可視需要經取代之單環或多環雜芳基，該雜芳基包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子；

A為-CH=CH-；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個

選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基、鹵 C_{1-10} 烷基、$-C(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C\ (O)NR_1R_2$、$-OC(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

L 為 $-NRCH_2-$ 或 $-NR-C(O)-$；

各 R 分別獨立選自：-H、C_{1-10} 烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1 與 R_2 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基，可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環或可視需要經取代之 C_{4-9} 雜芳基；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、

可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

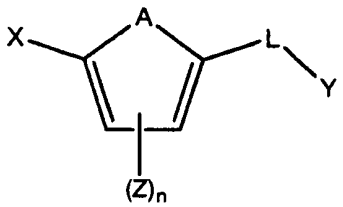
n 為 0 或 1 至 4 之整數；及

p 為 0、1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中係藉由對接受對象投與該化合物，於接受對象內抑制免疫細胞活化。

3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該接受對象為人類。

4. 一種下列結構式代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，



(I)

其係用於製備於細胞中抑制細胞素產生之藥物，其中：

X 為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y 為經取代之 C_{6-14} 芳基或可視需要經取代之單環或

多環雜芳基，該雜芳基包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子；

A為-CH=CH-；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

L為$-NRCH_2-$或$-NR-C(O)-$；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包

括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之 C_{4-9} 雜芳基；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

n為0或1至4之整數；及

p為0、1或2。

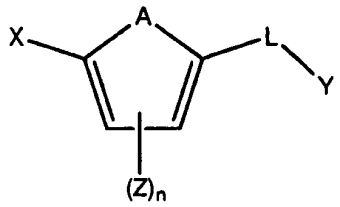
5. 如申請專利範圍第4項之用途，其中係藉由對接受對象投與該化合物，於接受對象內抑制細胞素產生。

6. 如申請專利範圍第5項之用途，其中該接受對象為人

類。

7. 如申請專利範圍第5項之用途，其中該經抑制之細胞素選自下列各物組成之群中：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α、IFN-γ與其組合。

8. 一種下列結構式代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，



(I)

其係用於製備於細胞中調控離子通道之藥物，其中該離子通道涉及免疫細胞活化作用，其中：

X為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y為經取代之C_{6-14}芳基或可視需要經取代之單環或多環雜芳基，該雜芳基包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子；

A為-CH=CH-；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要

經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基、鹵 C_{1-10} 烷基、$-C(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C\ (O)NR_1R_2$、$-OC(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

L 為 $-NRCH_2-$ 或 $-NR-C(O)-$；

各 R 分別獨立選自：-H、C_{1-10} 烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1 與 R_2 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基，可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之 C_{4-9} 雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；

n為0至4之整數；及

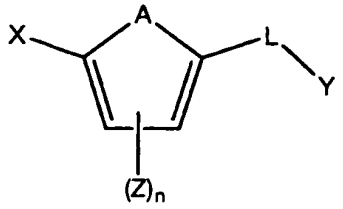
p為0、1或2。

9. 如申請專利範圍第8項之用途，其中該離子通道在接受對象內，且係由投與該接受對象之化合物所調控。

10. 如申請專利範圍第9項之用途，其中該接受對象為人類。

11. 如申請專利範圍第8項之用途，其中該離子通道為TRPM4。

12. 一種下列結構式代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，



(I)

其係用於製備抑制T細胞與/或B細胞因應抗原反應而增生之藥物，其中：

X為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y為經取代之C_{6-14}芳基或可視需要經取代之單環或多環雜芳基，該雜芳基包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子；

A為-CH=CH-；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

L為$-NRCH_2-$或-NR-C(O)-；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三

丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；

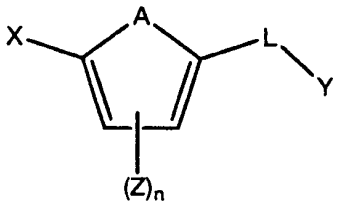
n 為 0 或 1 至 4 之整數；及

p 為 0、1 或 2。

13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中係藉由對接受對象投與該化合物，於接受對象內抑制 T 細胞與/或 B 細胞增生。

14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該接受對象為人類。

15. 一種下列結構式代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，



(I)

其係用於製備治療或預防免疫病變之藥物，其中：

X 為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y 為經取代之 C_{6-14} 芳基或可視需要經取代之單環或多環雜芳基，該雜芳基包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子；

A 為 -CH=CH- ；

各 Z 分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取

代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

L為$-NRCH_2-$或$-NR-C(O)-$；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自

氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；

n為0或1至4之整數；及

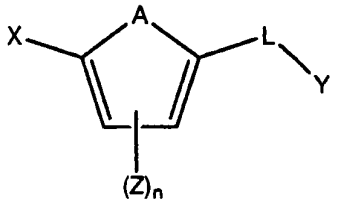
p為0、1或2。

16. 如申請專利範圍第15項之用途，其中該化合物之接受對象為人類。

17. 如申請專利範圍第16項之用途，其中該病變係選自下列各物組成之群中：多發性硬化、重症肌無力(myasthenia gravis)、加蘭-巴瑞症(Guillain-Barre)、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫血小板減少症、顳動脈炎(temporal arteritis)、抗磷脂症候群、脈管炎如：威格納肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、貝希特氏症(Behcet's disease)、乾癬、疱疹式皮膚炎、天疱瘡、

白斑(vitiligo)、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、原發性膽硬化、自體免疫肝炎、1型或免疫媒介之糖尿病、克拉弗氏症(Grave's disease)、橋本氏症(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫卵巢炎與睪丸炎、腎上腺之自體免疫病變、類風濕關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多肌炎、皮肌炎、關節黏連脊椎炎及索忍氏症(Sjogren's syndrome)。

18. 一種下列結構式代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，



(I)

其係用於製備治療或預防發炎病況之藥物，其中：

X為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y為經取代之C_{6-14}芳基或可視需要經取代之單環或多環雜芳基，該雜芳基包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子；

A為-CH=CH-；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取

代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜C_{1-10}芳烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

L為$-NRCH_2-$或$-NR-C(O)-$；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自

氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；

n為0或1至4之整數；及

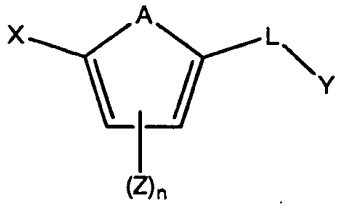
p為0、1或2。

19. 如申請專利範圍第18項之用途，其中該化合物之接受對象為人類。

20. 如申請專利範圍第19項之用途，其中該病況係選自下列各物組成之群中：移植排斥；關節炎、類風濕關節炎、骨關節炎及與提高骨再吸收有關之骨骼疾病；發炎性腸部疾病、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、成人呼吸困難症候群、慢性阻塞性呼吸道疾病；角膜營養不良(corneal dystrophy)、砂眼、蟠尾絲蟲病(onchocerciasis)、葡萄膜炎、交感性眼炎、眼內炎；

齒齦炎、牙周病；肺結核；麻風(leprosy)；尿毒併發症、血管球性腎炎、腎病；硬皮症、乾癬、濕疹(eczema)；神經系統之慢性髓鞘脫失症(chronic demyelinating diseases)、多發性硬化、與AIDS相關之神經變性、阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化、病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫病變、免疫併發脈管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身性紅斑狼瘡(SLE)；心肌病變、虛血性心臟病、血膽固醇過高、動脈粥樣硬化；初期癲癇；慢性肝衰竭、腦與脊柱創傷及癌症。

21. 一種下列結構式代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，



(I)

其係用於製備壓抑免疫系統之藥物，其中：

X為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y為經取代之C_{6-14}芳基或可視需要經取代之單環或多環雜芳基，該雜芳基包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子；

A為-CH=CH-；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要

經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基、鹵 C_{1-10} 烷基、$-C(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C\ (O)NR_1R_2$、$-OC(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

L 為 $-NRCH_2-$ 或 $-NR-C(O)-$；

各 R 分別獨立選自：-H、C_{1-10} 烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1 與 R_2 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基，可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳

C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

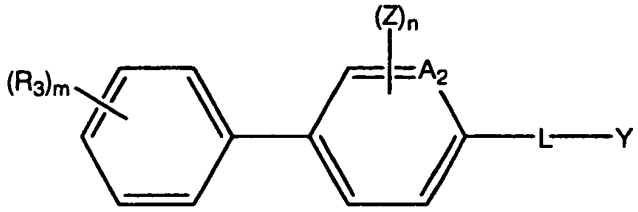
R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；

n為0或1至4之整數；及

p為0、1或2。

22. 如申請專利範圍第21項之用途，其中該化合物之接受對象為人類。

23. 如申請專利範圍第2、5、9、13、15、18或21項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(VII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_2為 CH；

R_3為可視需要經取代之 C_{1-10}烷基、可視需要經取代之 C_{2-10}烯基、可視需要經取代之 C_{2-10}炔基、可視需要經取代之 C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10}烷基、鹵 C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；及

m 為 0 或 1 至 5 之整數。

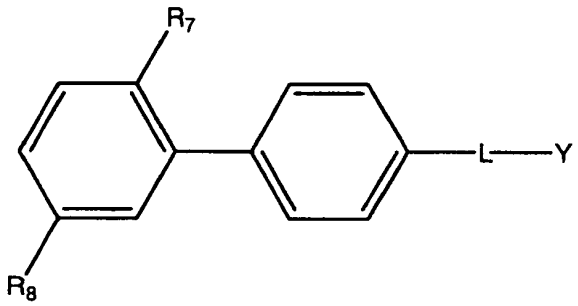
24. 如申請專利範圍第 23 項之用途，其中 L 為$-NHC(O)-$或$-NHCH_2-$。

25. 如申請專利範圍第 24 項之用途其中，Y 為經取代之苯基、可視需要經取代之吡啶基、可視需要經取代之硫苯

基、[1,2,3]噻二唑基、可視需要經取代之異噁唑基、1H-吡唑基、喹啉基、咪唑基或2,3-二氫苯并[1,4]對二氧雜環己二烯。

26. 如申請專利範圍第25項之用途，其中Y為經取代之苯基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之[1,2,3]噻二唑基。

27. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



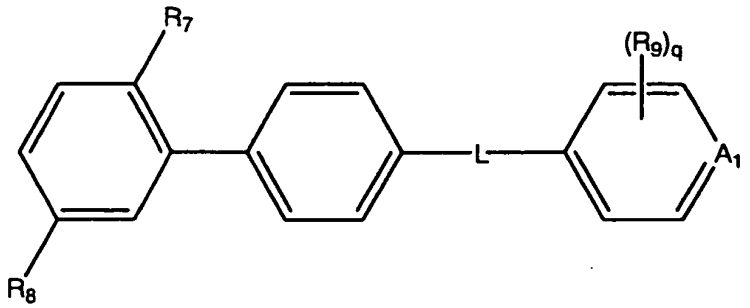
(IX)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_7與R_8分別獨立為-H、$-CF_3$、-CN、$-C(O)CH_3$、-F、-Cl、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-C(O)OCH_2CH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$或低碳數烷基，但其限制條件為R_7或R_8中至少一者不為-H，

其中，低碳數係指基團具有至多4個原子。

28. 如申請專利範圍第27項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(XI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

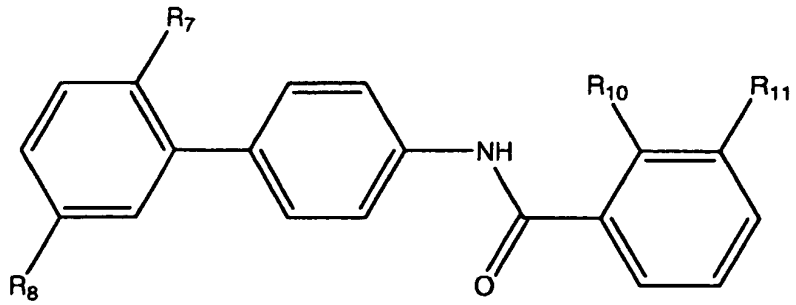
A_1為 CH、CR_9、N 或 N→O；

R_9每次出現時，分別獨立為鹵基、低碳數烷基、低碳數鹵 C_{1-3}烷基、低碳數烷氧基、低碳數鹵烷氧基或羥基；及

q 為 0 或 1 至 5 之整數，

其中，低碳數係指基團具有至多 4 個原子。

29. 如申請專利範圍第 28 項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(XII)

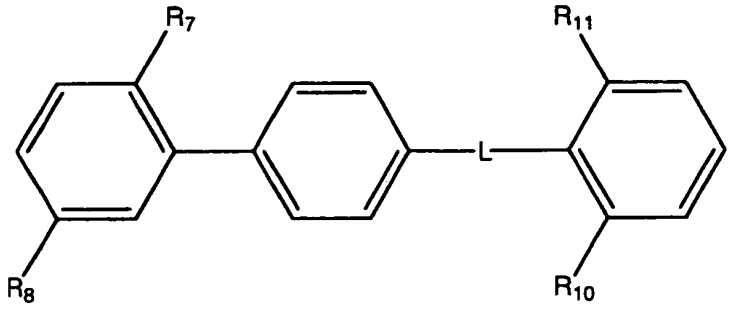
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_{10}與 R_{11}分別獨立為-F、-Cl、低碳數烷基、低碳數鹵 C_{1-3}烷基、低碳數烷氧基或低碳數鹵烷氧基，

其中，低碳數係指基團具有至多 4 個原子。

30. 如申請專利範圍第 28 項之用途，其中該化合物由下列

結構式代表：



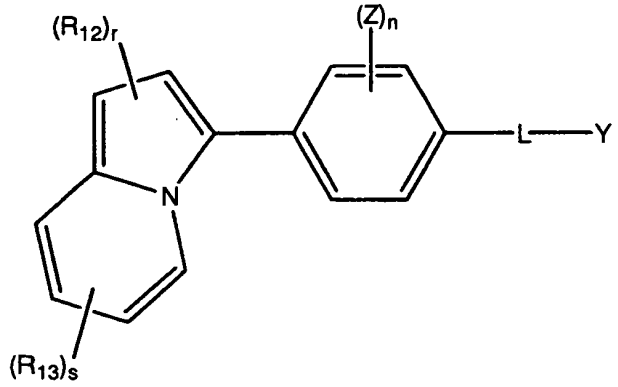
(XIII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_{10}與R_{11}分別獨立為-F、-Cl、低碳數烷基、低碳數鹵C_{1-3}烷基、低碳數烷氧基或低碳數鹵烷氧基，

其中，低碳數係指基團具有至多4個原子。

31. 如申請專利範圍第2、5、9、13、15、18或21項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(V)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_{12}與R_{13}每次出現時，分別獨立為可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、

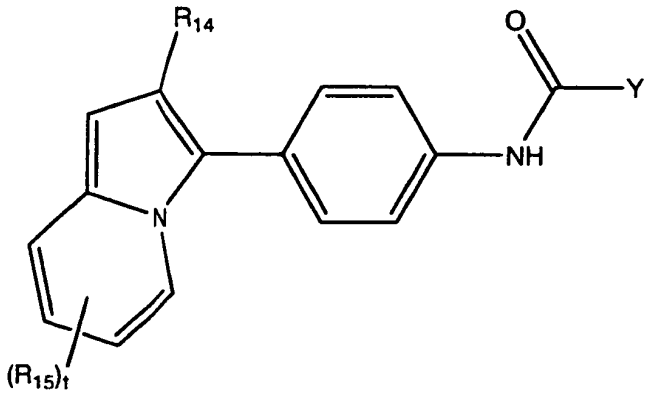
可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基、鹵 C_{1-10} 烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

r 為 0、1 或 2；及

s 為 0 或 1 至 4 之整數。

32. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中 L 為 $-NHC(O)-$ 且 Y 為經取代之苯基。

33. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



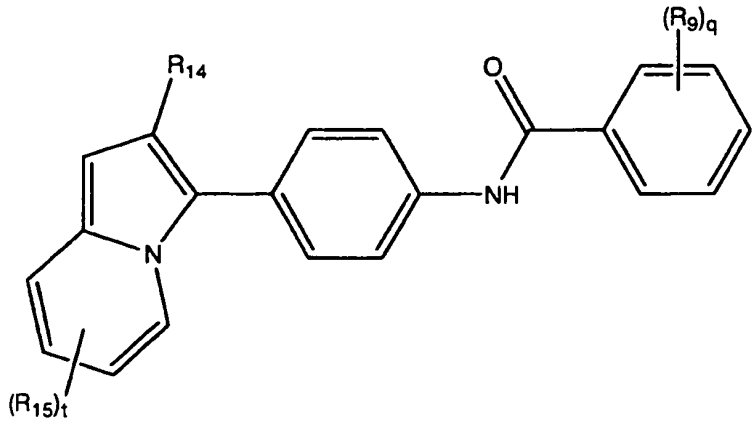
(XIV)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_{14} 與 R_{15} 分別獨立為 $-CF_3$、$-OCH_3$、$-F$、$-Cl$ 或 $-C(O)OCH_3$；及

t 為 0、1 或 2。

34. 如申請專利範圍第 33 項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(XV)

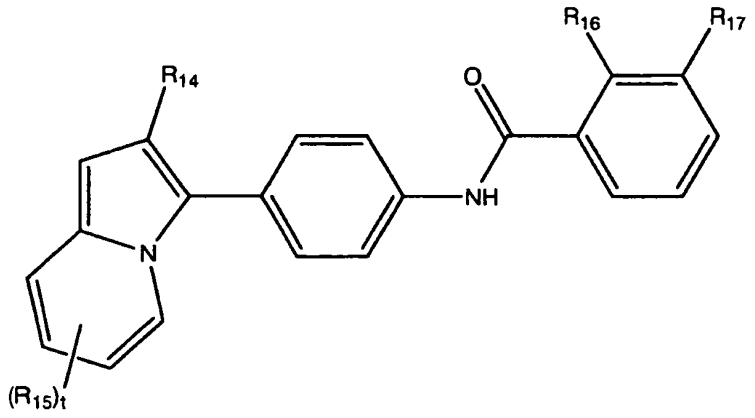
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_9 每次出現時，分別獨立為鹵基、低碳數烷基、低碳數鹵 C_{1-3} 烷基、低碳數烷氧基、低碳數鹵烷氧基或羥基；及

q 為 0 或 1 至 5 之整數，

其中，低碳數係指基團具有至多 4 個原子。

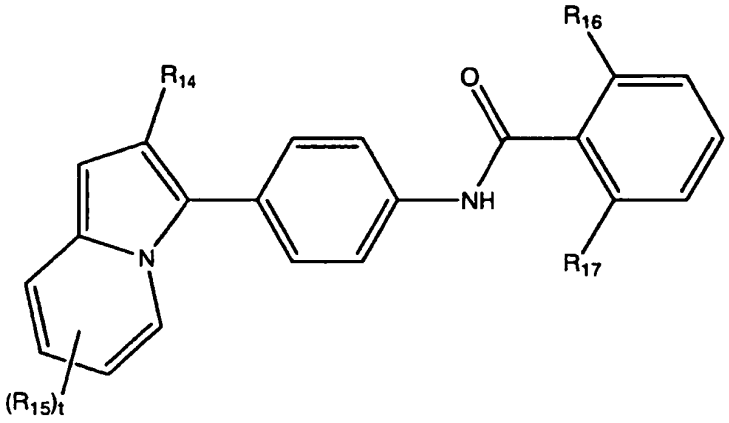
35. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(XVI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_{16} 與 R_{17} 分別獨立為 -F 或 $-OCH_3$。

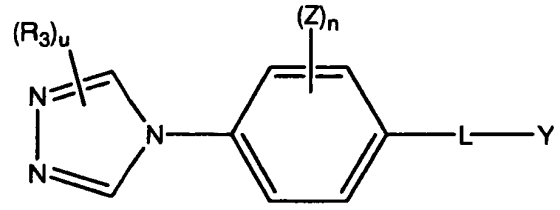
36. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(XVII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_{16} 與 R_{17} 分別獨立為 -F 或 $-OCH_3$。

37. 如申請專利範圍第 2、5、9、13、15、18 或 21 項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(VI)

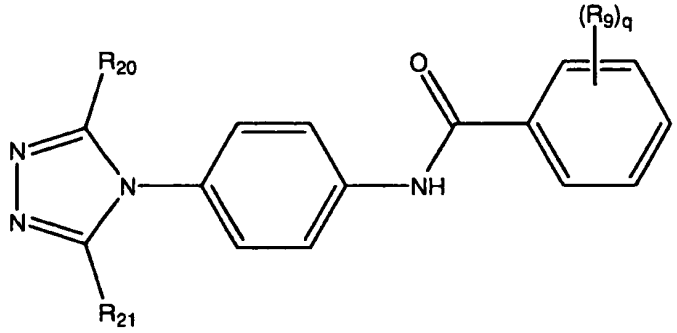
或其醫藥上可接受之鹽，其中

R_3 為可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視

需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基、鹵 C_{1-10} 烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；及

u 為 0、1 或 2。

38. 如申請專利範圍第 37 項之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



(XVIII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

R_{20} 與 R_{21} 分別獨立為 -H、-F、-Cl、低碳數烷基、硫苯基、$-OCH_3$、$-CF_3$ 或 $-OCF_3$；

R_9 每次出現時，分別獨立為鹵基、低碳數烷基、低碳數鹵 C_{1-3} 烷基、低碳數烷氧基、低碳數鹵烷氧基或羥基；及

q 為 0 或 1 至 5 之整數，

其中，低碳數係指基團具有至多 4 個原子。

39. 如申請專利範圍第 2、5、9、13、15、18 或 21 項之用途，其中係對接受對象投與一個或多個選自下列各物組

成之群中之化合物與其醫藥上可接受之鹽：

3-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

3-氟-N-(2'-甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

3-氟-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

N-(2,2'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(1,2-二甲基-丁-1-烯基)-3-三氟甲基-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

4'-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-聯苯-2-羧酸二甲基醯胺；

N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺；

N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

噻吩-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,4-二甲基-噻唑-5-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-三氟甲基-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺；

2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,5-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(3-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氟-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(4'-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氟-6'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

吡啶-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

吡啉-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,5-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺：

N-(5'-氰基-2'-甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯

醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

3-甲基-噻吩-2-羧酸-(4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基)-醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-氰基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基-苯醯胺；

5-甲基-異噁唑-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

1,3-二甲基-1 H-吡唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

[1,2,3]-噻二唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

異噁唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-

醯胺；

3,5-二甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

3-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-羥基苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-乙醯基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

5-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',4',5'-三甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二甲基苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氯苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-甲氧基苯醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基苯醯胺；

2-甲基-吡啶-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2,3-二氫-苯并[1,4]對二氧雜環己二烯-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)

-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2'-甲氧基-5'-乙醯基聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-二氟甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸{2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-三氟甲氧基聯苯-4 基}-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲基硫烷基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-異丙基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-{5-(2',5'-二甲氧基苯基)-吡啶-2-基}-2-甲基苯醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二乙基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-(N-二甲基胺基)-5'-乙

酯基聯苯-4-基)-醯胺：

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺：

N-(2'-二甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,4,5-三氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

3,4-二甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲

基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,3-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,3-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-7-羧酸甲酯；

5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-7-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]

-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,4,5-三氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,4,5-三氟-N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯

基]-2,4,5-三氟-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-7-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯醯胺；

N-(2'-三氟甲基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺 HCl 鹽；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲

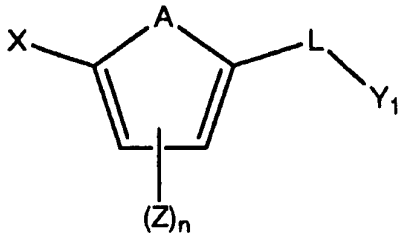
基胺 HCl 鹽；

N',N'-二乙基-N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)脲；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟-甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

4-甲基-N-[4-(2-甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-[1,2,3]噻二唑 5-羧酸醯胺。

40. 一種以下列結構式(II)代表之化合物，



(II)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X 為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啡基；

Y_1 為可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基或可視需要經取代之單環或多環雜芳基，該雜芳基包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子；

A 為 -CH=CH-；

各 Z 分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10

員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基、鹵 C_{1-10} 烷基、$-C(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C\ (O)NR_1R_2$、$-OC(O)\ NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)\ pNR_1R_2$；

L 為 $-NRCH_2-$ 或 $-NR-C(O)-$；

各 R 分別獨立選自：-H、C_{1-10} 烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1 與 R_2 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基，可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環或可視需要

經取代之 C_{4-9} 雜芳基；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

n 為 0 至 4 之整數；及

p 為 0、1 或 2，

但其限制條件為 Y_1 不為再由經取代或未經取代之 C_{6-14} 芳基或經取代或未經取代之 C_{4-9} 雜芳基所取代之 C_{4-9} 雜芳基；

但其限制條件為當 X 為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基、或對羧基苯基時，Y 不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之 7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基、或經取代或未經取代之吡啶基；

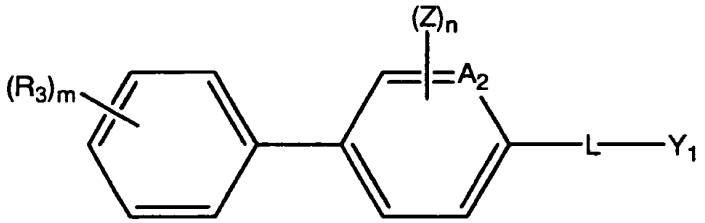
但其限制條件為當 X 為間-硝基苯基或間-(三氟甲

基)苯基時，Y_1不為經取代或未經取代之苯基；

但其限制條件為X不為鄰位經$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；與

但其限制條件為當Y_1為經取代之1H-吡唑基時，X不為硝基苯基。

41. 如申請專利範圍第40項之化合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(VIII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_2為CH；及

R_3為可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、

$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

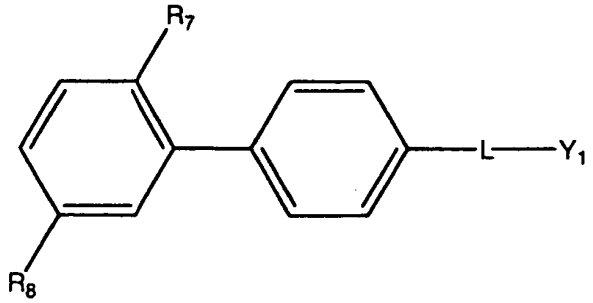
m 為 0 或 1 至 5 之整數。

42. 如申請專利範圍第 41 項之化合物，其中 L 為 -NHC(O)- 或 $-NHCH_2-$。

43. 如申請專利範圍第 42 項之化合物，其中 Y_1 為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之吡啶基、可視需要經取代之硫苯基、[1,2,3]噻二唑基、可視需要經取代之異噁唑基、1H-吡唑基、喹啉基、咪唑基或 2,3-二氫苯并[1,4]對二氧雜環己二烯。

44. 如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中 Y_1 為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之[1,2,3]噻二唑基。

45. 如申請專利範圍第 44 項之化合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(X)

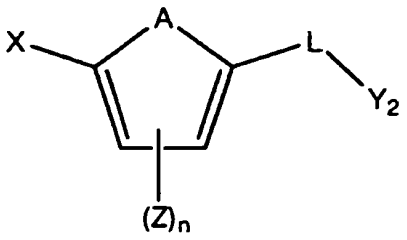
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_7 與 R_8 分別獨立為 -H、$-CF_3$、-CN、$-C(O)CH_3$、-F、-Cl、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-C(O)OCH_2CH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$ 或低碳數烷基，但其限制條件為 R_7 或 R_8 中至少一者不

為-H，

其中，低碳數係指基團具有至多4個原子。

46. 一種由下列結構式代表之化合物，



(III)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y_2為可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環；

A為-CH=CH-；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷

基、-C(O)NR_1R_2、-NR_4C(O)R_5、鹵基、-OR_4、氰基、硝基、鹵烷氧基、-C(O)R_4、-NR_1R_2、-SR_4、-C(O)OR_4、-OC(O)R_4、-NR_4C(O)NR_1R_2、-OC(O)NR_1R_2、-NR_4C(O)OR_5、-S(O)pR_4或-S(O) pNR_1R_2；

L為-NRCH_2-或-NR-C(O)-；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包

括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；

n為0或1至4之整數；及

p為0、1或2；

但其限制條件為X不為鄰位經-CN或$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；

但其限制條件為Y_2不為再由經取代或未經取代之C_{6-14}芳基或經取代或未經取代之C_{4-9}雜芳基所取代之4,5-二氫異噁唑基；與

但其限制條件為Y_2不為經取代之環戊烯基。

47. 一種化合物，其係選自下列組成之群中之化合物與其醫藥上可接受之鹽：

3-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

3-氟-N-(2'-甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

3-氟-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

N-(2,2'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(1,2-二甲基-丁-1-烯基)-3-三氟甲基-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

4'-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-聯苯-2-羧酸二甲

基醯胺；

N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺；

N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

噻吩-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,4-二甲基-噻唑-5-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-三氟甲基-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺；

2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,5-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(3-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氟-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(4'-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]

-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氟-6'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

吡啶-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

吡啡-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,5-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(5'-氰基-2'-甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

3-甲基-噻吩-2-羧酸-(4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基)-醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯磺胺；

N-[4-(3-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯磺胺；

N-[4-(3-氰基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯基]-2,3-二氟-苯磺胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基-苯磺胺；

5-甲基-異噁唑-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

[1,2,3]-噻二唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

異噁唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3,5-二甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯磺胺：

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基苯磺胺；

N-(2'-甲氧基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯磺胺；

N-(2',5'-二甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

3-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-羥基苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-乙醯基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

5-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',4',5'-三甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二甲基苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氯苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氯苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-甲氧基苯醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基苯醯胺；

2-甲基-吡啶-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2,3-二氫-苯并[1,4]對二氧雜環己二烯-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸 (2'-甲氧基-5'-乙醯基聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-二氟甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸 {2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-三氟甲氧基聯苯-4基}-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲基硫烷基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-異丙基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-{5-(2',5'-二甲氧基苯基)-吡啶-2-基}-2-甲基苯醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二乙基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-(N-二甲基胺基)-5'-乙酯基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2'-二甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,4,5-三氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

3,4-二甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,3-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

2,3-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-7-羧酸甲酯；

5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-7-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,4,5-三氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,4,5-三氟-N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-7-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯醯胺；

N-(2'-三氟甲基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺 HCl 鹽；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺；

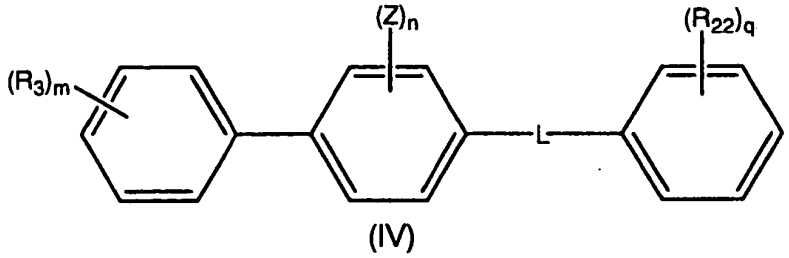
N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺 HCl 鹽；

N',N'-二乙基-N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)脲；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟-甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

4-甲基-N-[4-(2-甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-[1,2,3]噻二唑 5-羧酸醯胺。

48. 一種以下列結構式代表之化合物，



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z、R_3與R_{22}每次出現時，分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

L為$-NRCH_2-$或$-NR-C(O)-$；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需

要經取代之 C_{2-10} 炔基，可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環或可視需要經取代之 C_{4-9} 雜芳基；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

n 為 0 或 1 至 4 之整數；

m 與 q 分別獨立為 0 或 1 至 5 之整數；及

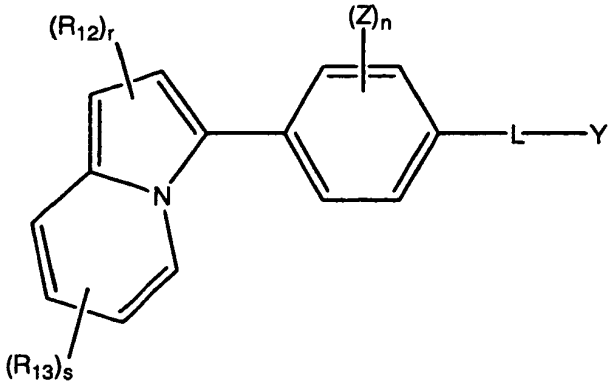
p 為 0、1 或 2；

但其限制條件為當 X 為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基或對羧基苯基時，Y 不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之 7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基或經取代未經取代之吡啶基；

但其限制條件為當 X 為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y_1 不為經取代或未經取代之苯基；與

但其限制條件為 X 不為鄰位經 $S(O)_2NH_2$ 取代之苯基。

49. 一種以下列結構式代表之化合物，



(V)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y 為 NR_1R_2、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基或可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜

原子的單環或多環雜芳基；

L 為 $-NRCH_2-$ 或 $-NR-C(O)-$；

R_1 與 R_2 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基，可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環或可視需要經取代之 C_{4-9} 雜芳基；

Z、R_{12} 與 R_{13} 每次出現時，分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、可視需要經取

代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基、鹵 C_{1-10} 烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

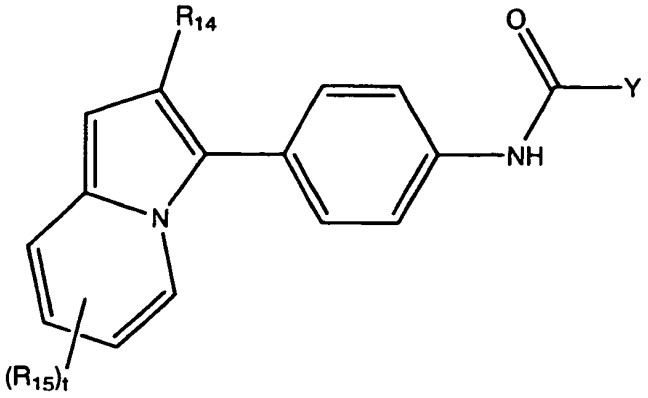
r 為 0、1 或 2；

n 與 s 分別獨立為 0 或 1 至 4 之整數；及

p 為 0、1 或 2。

50. 如申請專利範圍第 49 項之化合物，其中 L 為 $-NHC(O)-$ 且 Y 為經取代之苯基。

51. 如申請專利範圍第 50 項之化合物，其中該化合物由下列結構式代表：



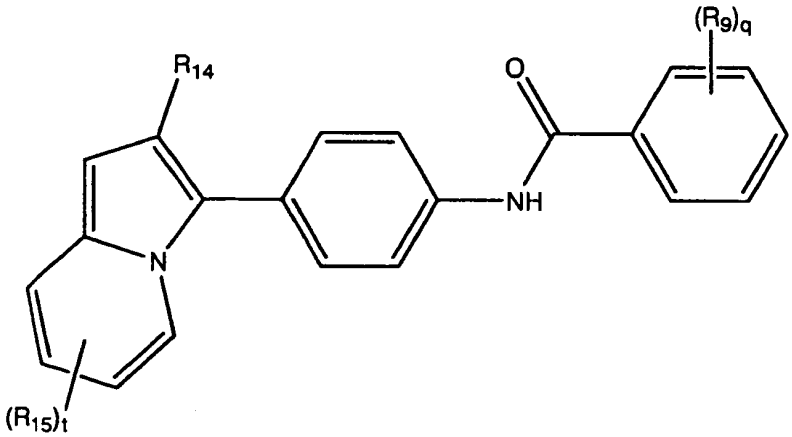
(XIV)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_{14}與R_{15}分別獨立為$-CF_3$、$-OCH_3$、-F、-Cl或$-C(O)OCH_3$；及

t為0、1或2。

52. 如申請專利範圍第51項之化合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(XV)

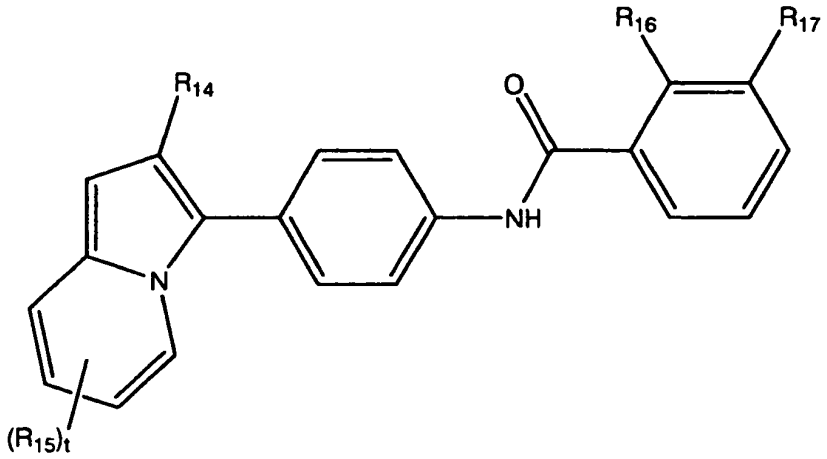
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_9每次出現時，分別獨立為鹵基、低碳數烷基、低碳數鹵C_{1-3}烷基、低碳數烷氧基、低碳數鹵烷氧基或羥基；及

q為0或1至5之整數，

其中，低碳數係指基團具有至多 4 個原子。

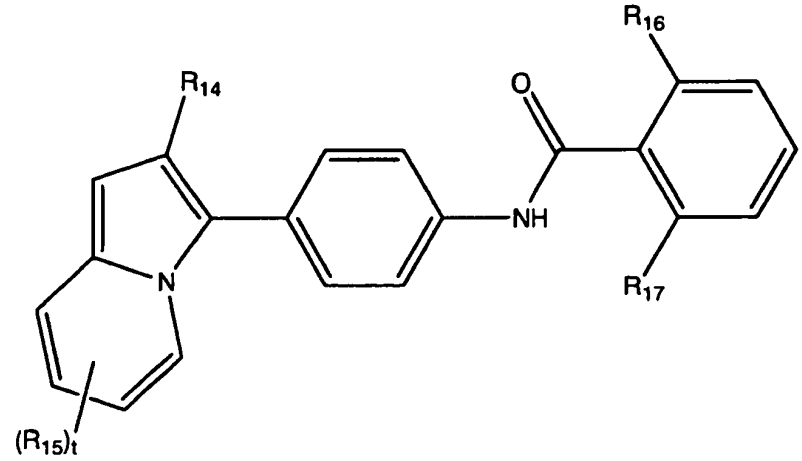
53. 如申請專利範圍第 52 項之化合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(XVI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_{16} 與 R_{17} 分別獨立為 -F 或 $-OCH_3$。

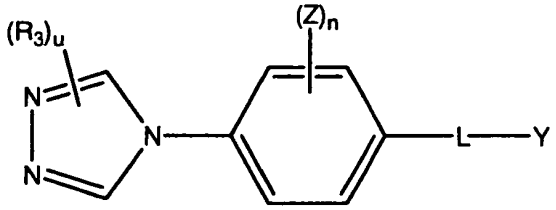
54. 如申請專利範圍第 52 項之化合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(XVII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_{16} 與 R_{17} 分別獨立為 -F 或 $-OCH_3$。

55. 一種由下列結構式代表之化合物，



(VI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y為NR_1R_2、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基或可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基；

Z與R_3每次出現時，分別獨立為選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C$

(O)OR_5、-S(O)pR_4或-S(O)pNR_1R_2；

L為-$NRCH_2$-或-NR-C(O)-；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及

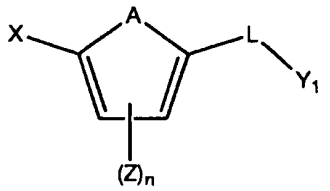
硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

n 為 0 至 4 之整數；

p 為 0、1 或 2；及

u 為 0、1 或 2。

56. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑與一種或多種由下列結構式代表之化合物：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X 為經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y_1 為可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基或可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基；

A 為 -CH=CH-；

各 Z 分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要

經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

L為$-NRCH_2-$或$-NR-C(O)-$；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；

n為0至4之整數；及

p為0、1或2，

但其限制條件為Y_1不為再由經取代或未經取代之C_{6-14}芳基或經取代或未經取代之C_{4-9}雜芳基所取代之C_{4-9}雜芳基；

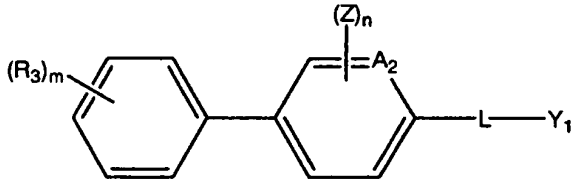
但其限制條件為當X為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基、或對羧基苯基時，Y不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基、或經取代或未經取代之吡啶基；

但其限制條件為當X為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y_1不為經取代或未經取代之苯基；

但其限制條件為X不為鄰位經-$S(O)_2NH_2$-取代之苯基；與

但其限制條件為當Y_1為經取代之1H-吡唑基時，X不為硝基苯基。

57.如申請專利範圍第56項之醫藥組合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(VIII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_2為CH；

R_3為可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；及

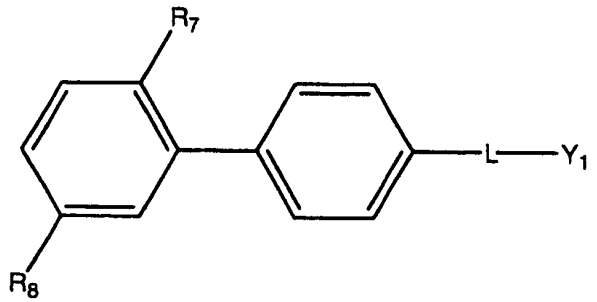
m為0或1至5之整數。

58. 如申請專利範圍第57項之醫藥組合物，其中L為-NHC(O)-或-$NHCH_2$-。

59. 如申請專利範圍第58項之醫藥組合物，其中Y_1為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之吡啶基、可視需要經取代之硫苯基、[1,2,3]噻二唑基、可視需要經取代之異噁唑基、1H-吡唑基、喹啉基、咪唑基或2,3-二氫苯并[1,4]對二氧雜環己二烯。

60. 如申請專利範圍第59項之醫藥組合物，其中Y_1為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之[1,2,3]噻二唑基。

61. 如申請專利範圍第60項之醫藥組合物，其中該化合物由下列結構式代表：



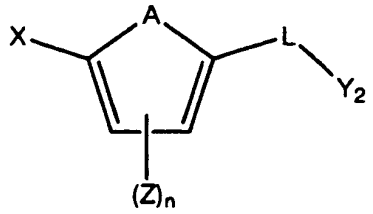
(X)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_7與R_8分別獨立為-H、-CF_3、-CN、-C(O)CH_3、-F、-Cl、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-C(O)OCH_2CH_3、-SCH_3、-$NHCH_3$或低碳數烷基，但其限制條件為R_7或R_8中至少一者不為-H，

其中，低碳數係指基團具有至多4個原子。

62. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑與一種或多種由下列結構式代表之化合物：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X為可視需要經取代之苯基、可視需要經取代之三唑基、可視需要經取代之吡啶基或可視需要經取代之吲哚啉基；

Y_2為可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環；

A為-CH=CH-；

各Z分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷

基、-C(O) NR_1R_2、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

L 為 $-NRCH_2-$ 或 $-NR-C(O)-$；

各 R 分別獨立選自：-H、C_{1-10} 烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1 與 R_2 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基，可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環或可視需要經取代之 C_{4-9} 雜芳基；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包

括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；

n為0或1至4之整數；及

p為0、1或2；

但其限制條件為X不為鄰位經-CN或$-S(O)_2NH_2$取代之苯基；

但其限制條件為Y_2不為再由經取代或未經取代之C_{6-14}芳基或經取代或未經取代之C_{4-9}雜芳基所取代之4,5-二氫異噁唑基；與

但其限制條件為Y_2不為經取代之環戊烯基。

63. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑與一種或多種選自下列組成之群中之化合物與其醫藥上可接受之鹽：

3-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

3-氟-N-(2'-甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

3-氟-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

N-(2,2'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(1,2-二甲基-丁-1-烯基)-3-三氟甲基-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

4'-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-聯苯-2-羧酸二甲基醯胺；

N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺；

N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-異菸醯胺；

噻吩-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,4-二甲基-噻唑-5-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-三氟甲基-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-菸醯胺；

2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,5-二氟-N-(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(3-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氟-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(4'-氟-2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氟-6'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

2,3-二氟-N-(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

吡啶-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

吡啉-2-羧酸(2'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,5-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(5'-氰基-2'-甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

3-甲基-噻吩-2-羧酸-(4-(3,5-雙-三氟甲基-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基)-醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑

-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-5-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑-4-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(3-氰基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基-苯醯胺；

5-甲基-異噁唑-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

[1,2,3]-噻二唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

異噁唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3,5-二甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,3-二氟-苯醯胺：

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲氧基苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯

醯胺；

N-(2',5'-二甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

3-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-羥基苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-乙醯基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

5-甲基異噁唑-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',4',5'-三甲基-聯苯-4-基)-2,3-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,3-二甲基苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氯苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-甲氧基苯醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基苯醯胺；

2-甲基-吡啶-3-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯

-4-基)-醯胺；

2,3-二氫-苯并[1,4]對二氧雜環己二烯-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲氧基-5'-甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸(2'-甲氧基-5'-乙醯基聯苯-4-基)-醯胺；

3-氟-吡啶-4-羧酸(2'-二氟甲氧基-5'-氯聯苯-4-

基)-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]-噻二唑-5-羧酸{2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-三氟甲氧基聯苯-4基}-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-甲基硫烷基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙基-聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-異丙基-聯苯-4-基)-醯胺；

N-{5-(2',5'-二甲氧基苯基)-吡啶-2-基}-2-甲基苯醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2',5'-二乙基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-(N,N-二甲基胺基)-5'-甲氧基聯苯-4-基)-醯胺；

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-(N-二甲基胺基)-5'-乙酯基聯苯-4-基)-醯胺：

3-甲基-吡啶-4-羧酸(2'-乙氧基-5'-氯聯苯-4-基)-醯胺：

N-(2'-二甲氧基-5'-氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,4,5-三氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2'-氯-5'-三氟甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二甲基聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

3,4-二甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

2,3-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,3-二氟-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

2,3-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-7-羧酸甲酯；

5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-7-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啉-6-羧酸甲酯；

5-氯-3-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(5-氟-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,4,5-三氟-N-[4-(6-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,4,5-三氟-N-[4-(5-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-[4-(5-氯-2,7-雙-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-2,4,5-三氟-苯醯胺；

5-甲氧基-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-6-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(8-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啡-3-基)-苯基]-苯醯胺；

5-氯-3-[4-(2,4,5-三氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-2-三氟甲基-吲哚啡-7-羧酸甲酯；

2,4,5-三氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(7-甲氧基-2-三氟甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

N-(2',5'-二甲氧基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯醯胺；

N-(2'-三氟甲基-5'-甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟苯醯胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺；

N-(2',5'-雙-三氟甲基-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺 HCl 鹽；

N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺；

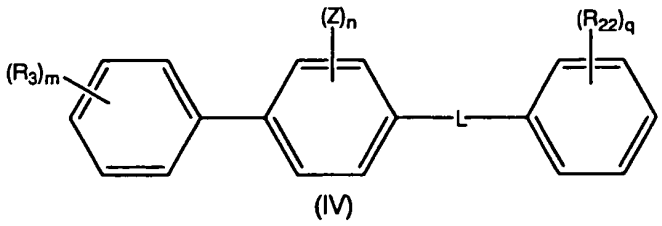
N-(2'-甲氧基-5'-氯-聯苯-4-基)-2,6-二氟-苯甲基胺 HCl 鹽；

N',N'-二乙基-N-(2',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)脲；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟-甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-苯醯胺；

4-甲基-N-[4-(2-甲基-吲哚啉-3-基)-苯基]-[1,2,3]噻二唑 5-羧酸醯胺。

64. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑與一種或多種由下列結構式代表之化合物：



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z、R_3與R_{22}每次出現時，分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$或$-S(O)pNR_1R_2$；

L為$-NRCH_2-$或$-NR-C(O)-$；

各R分別獨立選自：-H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取

代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；或 R_1 與 R_2 與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環或可視需要經取代之 C_{4-9} 雜芳基；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

n 為 0 或 1 至 4 之整數；及

m 與 q 分別獨立為 0 或 1 至 5 之整數；及

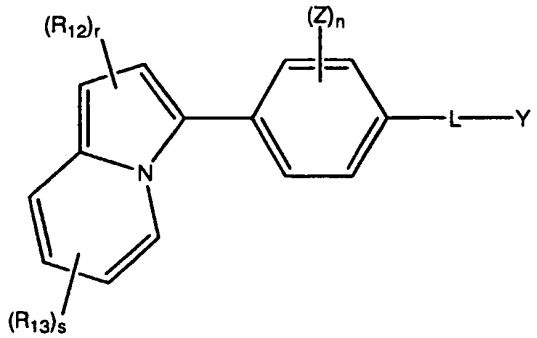
p為0、1或2；

但其限制條件為當X為對鹵基苯基、對硝基苯基、對氰基苯基、對(甲氧甲基)苯基、對(苯甲醯胺基)苯基、經取代之對(苯甲醯胺基)苯基或對羧基苯基時，Y不為經取代或未經取代之苯基、未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之硫苯基、經取代之苯并[b]硫苯基、未經取代之噻唑基、經取代之7,8-二氫萘基、經取代之吡咯基或經取代未經取代之吡啶基；

但其限制條件為當X為間-硝基苯基或間-(三氟甲基)苯基時，Y_1不為經取代或未經取代之苯基；與

但其限制條件為X不為鄰位經$S(O)_2NH_2$取代之苯基。

65. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑與一種或多種由下列結構式代表之化合物：



(V)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y為NR_1R_2、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基或可視需要經取代之包括

一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基；

L為-NRCH$_2$-或-NR-C(O)-；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

Z、R_{12}與R_{13}每次出現時，分別獨立選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜

芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基、鹵 C_{1-10} 烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)OR_5$、$-S(O)pR_4$ 或 $-S(O)pNR_1R_2$；

R_4 與 R_5 每次出現時，分別獨立為 H、可視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、可視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、可視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、可視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、可視需要經取代之 C_{5-10} 環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 10 員雜環基環、可視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可視需要經取代之包括一個或多個 5 至 8 員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

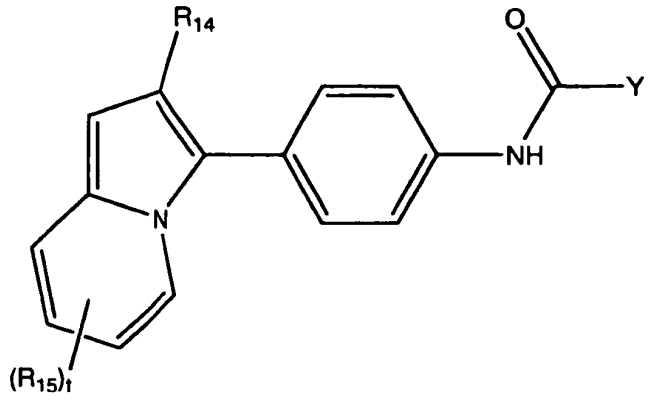
r 為 0、1 或 2；

n 與 s 分別獨立為 0 或 1 至 4 之整數；及

p 為 0、1 或 2。

66. 如申請專利範圍第 65 項之醫藥組合物，其中 L 為 $-NHC(O)-$ 且 Y 為可視需要經取代之苯基。

67. 如申請專利範圍第 66 項之醫藥組合物，其中該化合物由下列結構式代表：



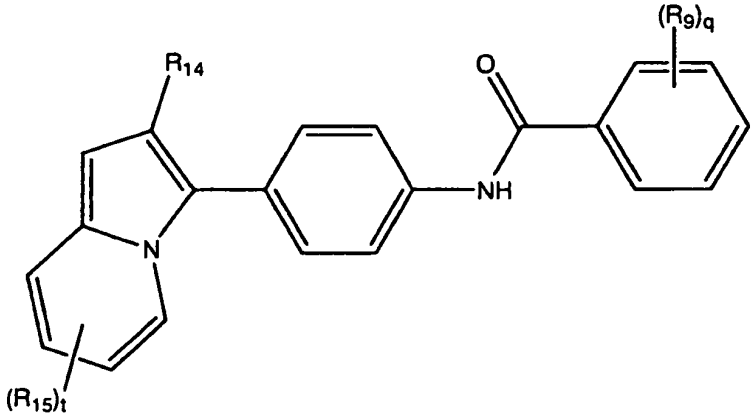
(XIV)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_{14}與R_{15}分別獨立為$-CF_3$、$-OCH_3$、-F、-Cl或$-C(O)OCH_3$；及

t為0、1或2。

68. 如申請專利範圍第67項之醫藥組合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(XV)

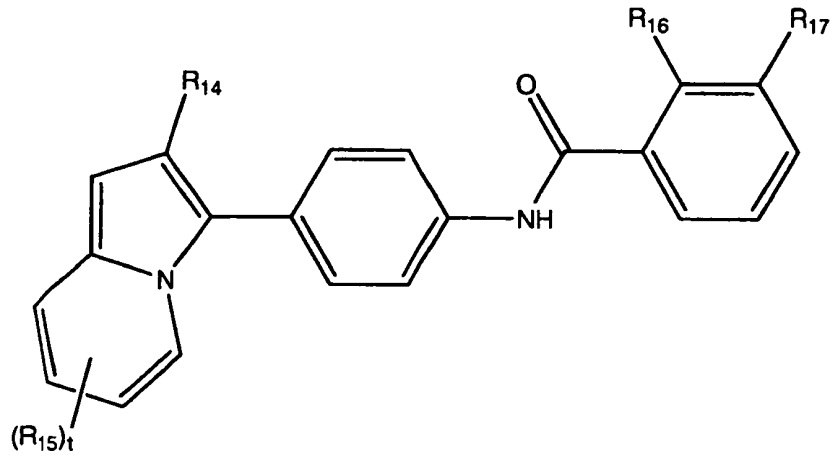
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_9每次出現時，分別獨立為鹵基、低碳數烷基、低碳數鹵C_{1-3}烷基、低碳數烷氧基、低碳數鹵烷氧基或羥基；及

q為0或1至5之整數，

其中，低碳數係指基團具有至多4個原子。

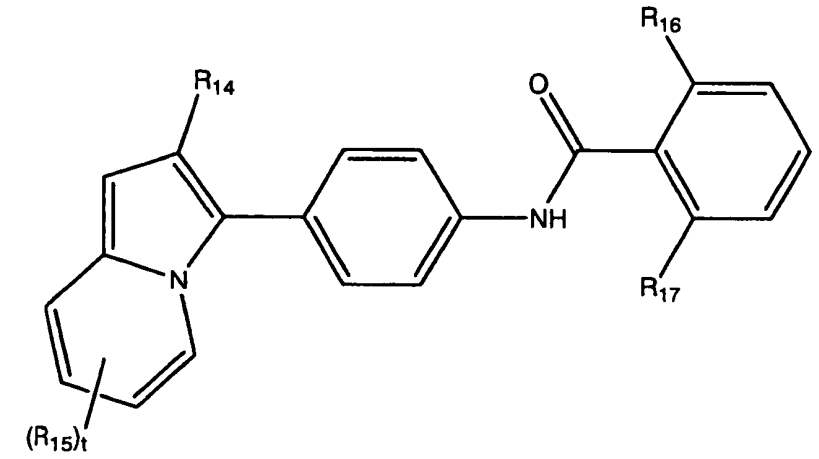
69. 如申請專利範圍第 68 項之醫藥組合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(XVI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_{16} 與 R_{17} 分別獨立為 -F 或 $-OCH_3$。

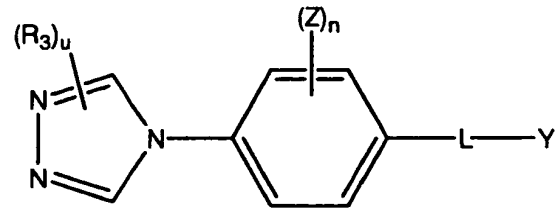
70. 如申請專利範圍第 68 項之醫藥組合物，其中該化合物由下列結構式代表：



(XVII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_{16} 與 R_{17} 分別獨立為 -F 或 $-OCH_3$。

71. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑與一種或多種由下列結構式代表之化合物：



(VI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y為NR_1R_2、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基或可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基；

Z與R_3，每次出現時，分別獨立為選自下列各物組成之群中：可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基、鹵C_{1-10}烷基、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_4C(O)R_5$、鹵基、$-OR_4$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_4$、$-NR_1R_2$、$-SR_4$、$-C(O)OR_4$、$-OC(O)R_4$、$-NR_4C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_4C$

(O)OR_5、-S(O)pR_4或-S(O)pNR_1R_2；

L為-NRCH_2-或-NR-C(O)-；

各R分別獨立選自H、C_{1-10}烷基、乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基；

R_1與R_2每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基，可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳C_{1-10}烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳C_{1-10}烷基；或R_1與R_2與其所附接之氮共同形成可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環或可視需要經取代之C_{4-9}雜芳基；

R_4與R_5每次出現時，分別獨立為H、可視需要經取代之C_{1-10}烷基、可視需要經取代之C_{2-10}烯基、可視需要經取代之C_{2-10}炔基、可視需要經取代之C_{3-10}環烷基、可視需要經取代之C_{5-10}環烯基、可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基環、可視需要經取代之C_{6-14}芳基、可視需要經取代之包括一個或多個5至8員環及至少一個選自氮、氧及

硫之雜原子的單環或多環雜芳基、可視需要經取代之芳 C_{1-10} 烷基、或可視需要經取代之包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的雜芳 C_{1-10} 烷基；

n 為 0 至 4 之整數；

p 為 0、1 或 2；及

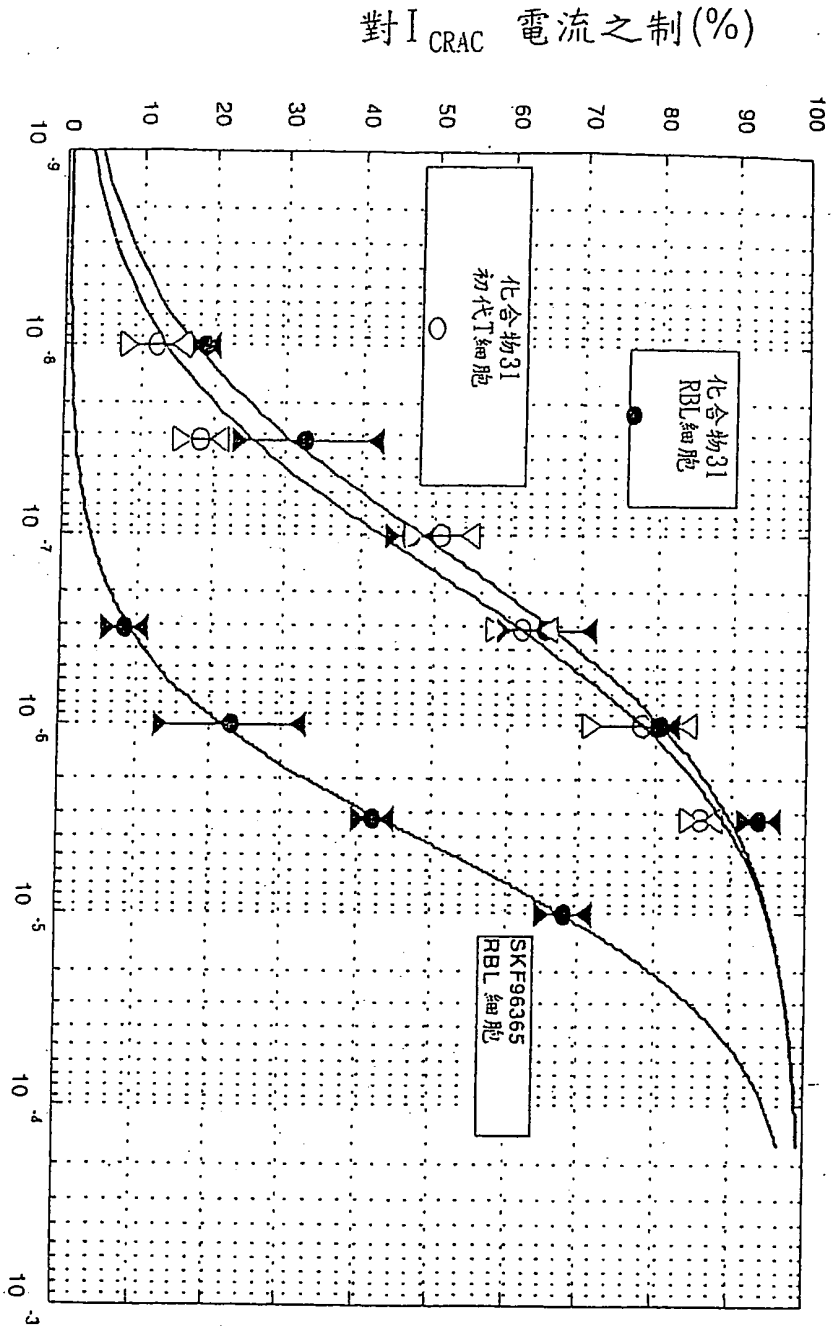
u 為 0、1 或 2。

72. 如申請專利範圍第 56、62、63、64、65 或 71 項之醫藥組合物，其另包含一種或多種其他醫療劑，其中該另外選用之醫療劑係選自由免疫壓抑劑與消炎劑及其合適混合物組成之群中。

73. 如申請專利範圍第 72 項醫藥組合物，其中該另外選用之醫療劑係選自下列各物組成之群中：類固醇、非類固醇消炎劑、抗組織胺、止痛劑與其合適之混合物。

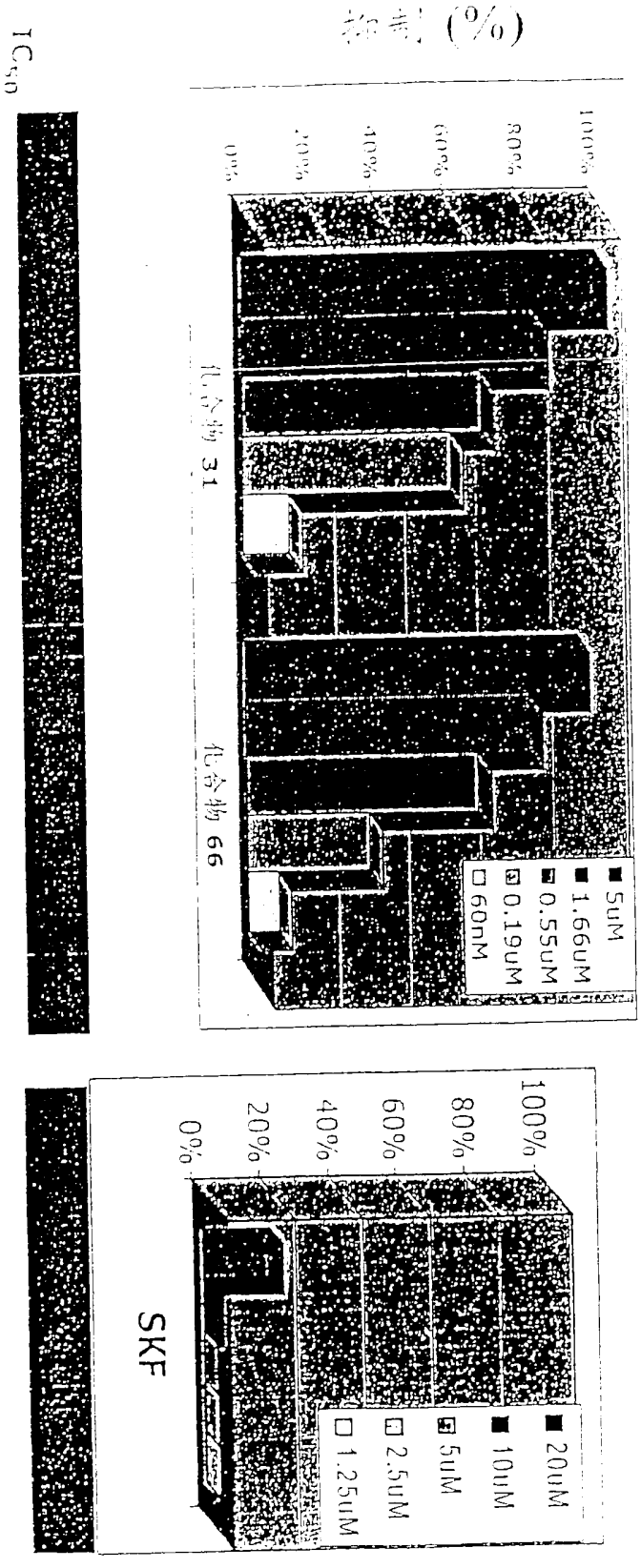
附件6 第93121849號申請專利申請案
中文圖式第1圖修正圖
99年10月28日

99年10月28日修正補充



第1圖

附件 第 93121849 號申請專利申請案
中文圖式第 2 圖修正圖
99 年 10 月 28 日



第 2 圖