

公告本

## 發明專利說明書

101年7月11日修正替換頁

中文說明書替換頁(101年7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：096102797

※ 申請日期：96.1.25

※IPC 分類：

101年7月11日修正本

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K31/447 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

用於發炎及免疫相關用途之苯基及吡啶基化合物

PHENYL AND PYRIDYL 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4人)

姓名：(中文/英文)

1. 江軍 / JIANG, JUN
2. 張俊怡 / ZHANG, JUNYI
3. 柏拿胡 / VO, NHA HUU
4. 陳壽軍 / CHEN, SHOUJUN

國籍：(中文/英文)

1. 2. 中國大陸 / CHINA
3. 4. 美國 / U.S.A.

#### 四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006 年 01 月 25 日；60/761,931（主張優先權）
2. 美國；2006 年 01 月 25 日；60/762,015（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

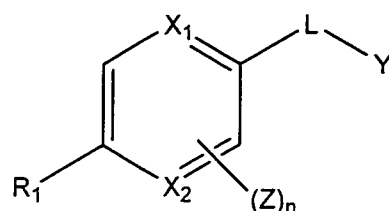
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明關於具結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：

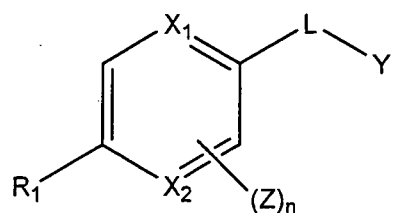


(I)

式中：R<sub>1</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y、Z、L及n皆如本文中所定義者。  
該等化合物可用於作為免疫抑制且用於治療或預防炎性狀況、過敏性失調及免疫失調。

## 六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of structural formula (I):



(I)

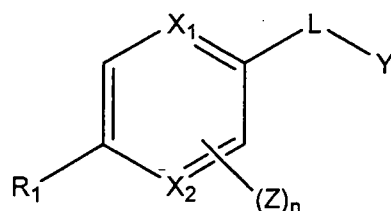
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, clathrate, or prodrug thereof, wherein R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y, Z, L, and n are defined herein. The compounds are useful as immunosuppressive agents and for treating and preventing inflammatory conditions, allergic disorders, and immune disorders.

## 七、指定代表圖：無

(一)本案指定代表圖為：第( )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

## 九、發明說明：

### [相關申請案]

本申請案主張 2006 年 1 月 25 日申請的美國臨時專利申請案 No. 60/762,015 及 2006 年 1 月 25 日申請的美國臨時專利申請案 No. 60/761,931 之優先權，其全部內容併入本文以資參考。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明有關於生物活性化合物，亦即可用於免疫抑制或用於治療或預防發炎狀況、過敏性失調及免疫失調之苯基及吡啶基衍生物。

### 【先前技術】

發炎為哺乳動物防禦病原入侵之機制。然而，短暫的發炎雖為哺乳動物防禦感染所需，未受控制之發炎卻會導致組織損傷，且為許多疾病之潛在病因。發炎典型地係由抗原與 T 細胞抗原受體結合所引發。被 T 細胞結合之抗原引發經由鈣離子通道[例如被  $\text{Ca}^{2+}$  釋放活化之  $\text{Ca}^{2+}$  通道 (CRAC)]進入細胞之鈣通量。鈣離子通量(calcium ion influx)接著引發傳訊級聯，其導致彼等細胞之活化及產生細胞介素為特徵之發炎反應。

介白素 2(IL-2)乃 T 細胞反應鈣離子湧入細胞內所分泌之細胞介素。IL-2 調節免疫系統許多細胞之免疫學效應。例如，其為 T 細胞增生所需之強力 T 細胞有絲分裂原(mitogen)，促進細胞週期從 G1 期進展至 S 期；刺激 NK 細胞生長；及對 B 細胞具有生長因子之作用且刺激抗體合

成。

IL-2，雖然在免疫反應上有用，但是會引起各種問題。IL-2 會傷害血腦障壁及腦血管之內皮細胞。彼等效應可能為 IL-2 治療下觀察到的神經精神性副作用(例如疲勞、定向障礙及抑鬱)之潛在原因。IL-2 亦改變神經元之電流生理學行為。

由於對 T 細胞及 B 細胞均有影響，因此，IL-2 為免疫反應之重要核心調節劑。在發炎反應、腫瘤監視、及造血上扮演重要角色。IL-2 並影響其他細胞介素之產生(包括 IL-1、TNF- $\alpha$  與 TNF- $\beta$  分泌)，以及刺激周邊白血球中 IFN- $\gamma$  之合成。

無法產生 IL-2 之 T 細胞成為失去活性(無細胞免疫反應性(anergic))。使其對於未來可能接收的任何抗原刺激潛在地為惰性。結果，抑制 IL-2 產生之製劑可用於免疫抑制或用於治療或預防發炎與免疫失調症。免疫抑制性藥物例如環孢靈(cyclosporin)、FK506、與 RS61443 已於臨床被證實有效。惟儘管此觀念被證實，抑制 IL-2 產生之製劑仍與理想有差距。其中存在之問題例如效力侷限及不為所欲之副作用(包括劑量依存性腎毒性及高血壓)阻礙其用途。

除了 IL-2 以外的促炎性細胞介素之大量產生亦與許多自體免疫疾病有關連。例如，介白素 5 (IL-5)，為增加嗜曙紅細胞產生之細胞介素，在氣喘病患體內增加。IL-5 之過度產生與氣喘患者支氣管黏膜中嗜曙紅細胞之堆積-

過敏性炎症之特徵-相關。因此，罹患氣喘及與嗜曙紅細胞堆積相關的其他炎性疾病之病患將因抑制 IL-5 產生的新穎藥物之開發而受利。

介白素 4 (IL-4) 與介白素 13 (IL-13) 已被確認為係見於炎性腸道疾病及氣喘之平滑肌過度收縮之介體 (mediator)。因此，罹患氣喘及炎性腸道疾病之病患將因抑制 IL-4 與 IL-13 產生的新穎藥物之開發而受利。

顆粒球巨噬細胞株刺激因子 (GM-CSF) 為顆粒球與巨噬細胞系族群成熟之調控子，且已被牽扯為炎性及自體免疫疾病之重要因子。抗 GM-CSF 抗體封阻已被證實可改善自體免疫疾病。因此，抑制 GM-CSF 產生的新穎藥物之開發將有利於罹患炎性或自體免疫疾病之病患。

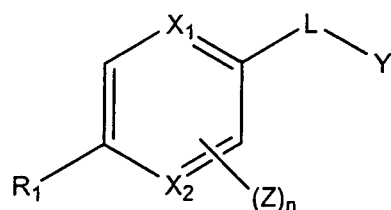
對於克服目前用於免疫抑制或治療或預防炎性疾病、過敏性失調與自體免疫疾病藥物之一或多項缺點之新穎藥物持續有所需求。彼等新穎藥物合乎需求的性質包括對於目前無法治療或不能好好治療的疾病或失調症之對抗效力、新的作用機制、口服生物利用率及/或副作用減少。

#### 【發明內容】

本發明藉由提供抑制 CRAC 離子通道活性及抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- $\alpha$  與 IFN- $\gamma$  之生產的特定苯基及吡啶基衍生物而符合上述需求。彼等化合物特別可用於免疫抑制及/或治療或預防發炎狀況、過敏性失調與自體免疫疾病。

於一具體例中，本發明乃有關式(I)之化合物或其醫藥

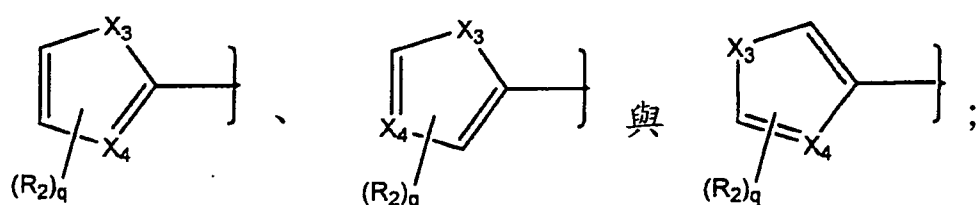
上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



(I)

[式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

$R_2$  為取代基；

L 為選自下述組群之連接基： $-NR_5CR^aR^b-$ 、 $-CR^aR^bNR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR_5-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR_5-$ 、 $-NR_5C(O)NR_5-$ 、 $-NR_5C(S)NR_5-$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_5-$ 、 $-S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5S(O)_2-$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5CR^aR^bNR_5-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR^a-$ 、 $-CR^a=N-$ 、 $-NR_5-N=CR^a-$ 、或  $-CR^a=N-NR_5-$ ；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基(lower alkyl

sulfanyl)、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

$R^a$  與  $R^b$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、氰基、硝基、鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ ，或  $-OC(NR_8)SR_5$ ；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代

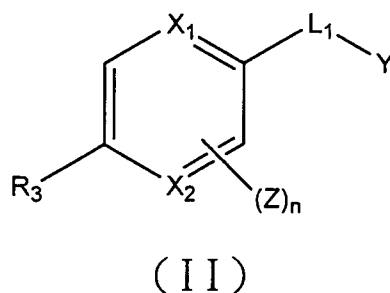
之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  與  $R_7$  和與其連接的氮一起，為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為  $-H$ 、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ，或  $-C(O)NR_6R_7$ ；

$q$  為 0、1、或 2；及

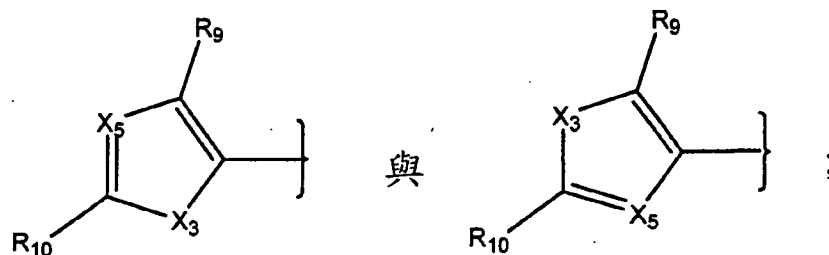
$n$  為 0、1 或 2。

於另一具體例中，本發明係有關式(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



式中：

$R_3$  係選自下述組群：



$X_5$  為  $CH$  或  $N$ ；

$L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、

$-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、  
 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、  
 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、  
 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、  
 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、或  $-CR=N-NR-$ ；

R 為 H 或低級烷基；

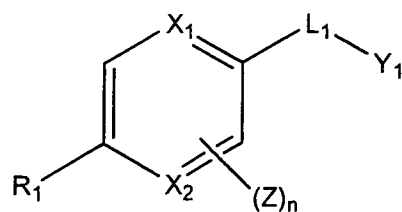
$R_9$  為鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、  
視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取  
代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜  
環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視  
需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$  為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯  
基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需  
要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取  
代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷  
基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、  
 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、  
 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)$   
 $SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、  
 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ ，或  
 $-P(S)(SR_5)_2$ ；及

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、Y、Z、與 n 如上文所界  
定。

於另一具體例中，本發明係有關式(III)之化合物或其

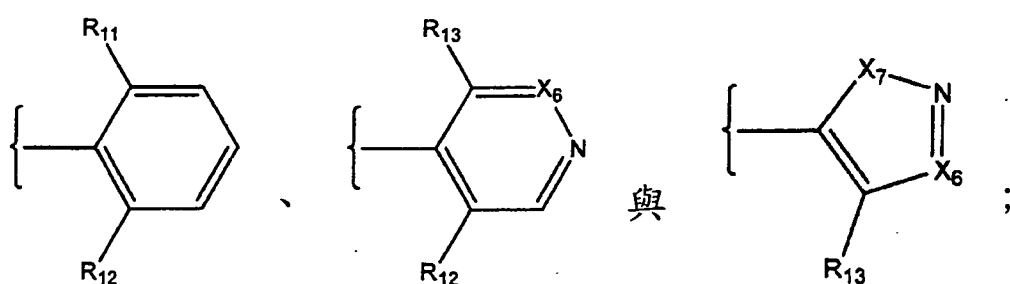
醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



(III)

式中：

Y<sub>1</sub>係選自下述組群：



X<sub>6</sub> 為 CH 或 N；

X<sub>7</sub> 為 O 或 S；

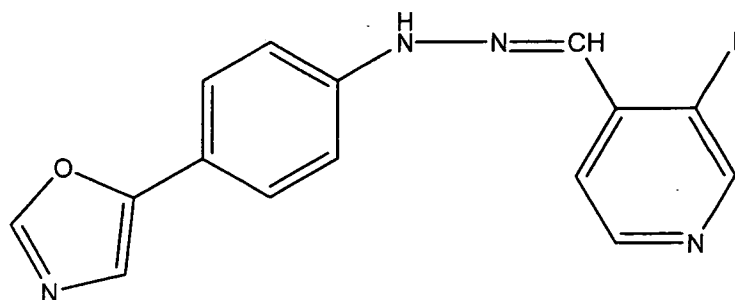
R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 各自獨立地為取代基，惟當 L<sub>1</sub> 為 -NRS(O)<sub>2</sub>- 時，R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 不均為鹵基；

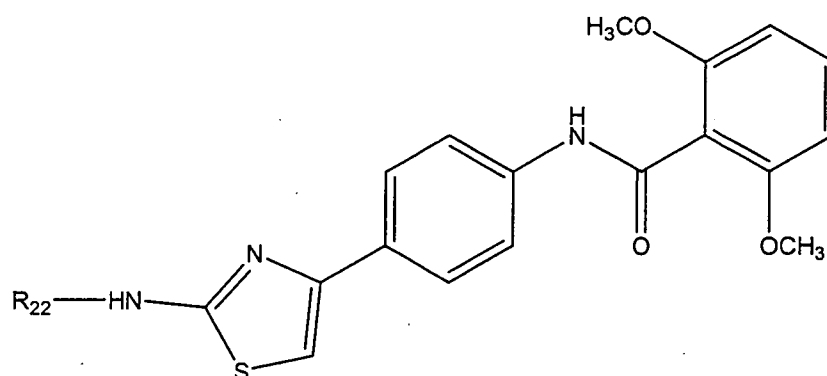
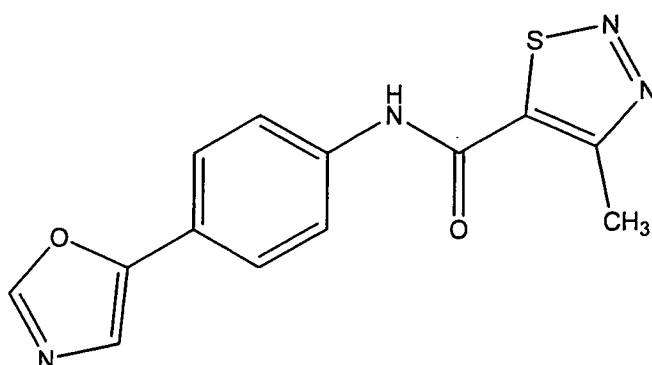
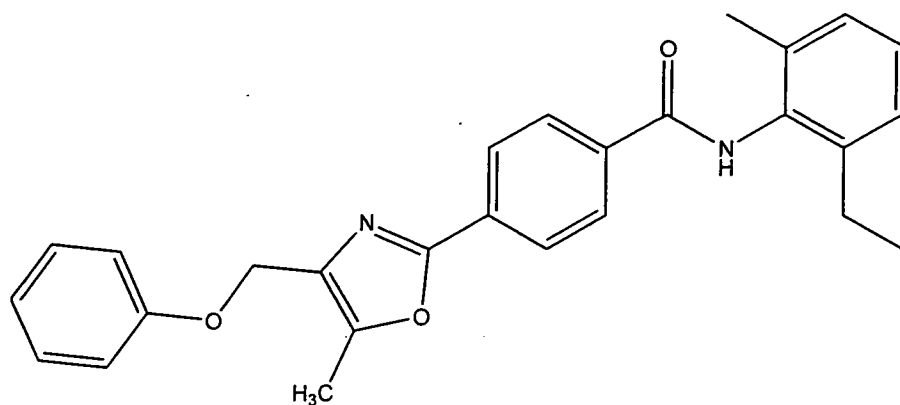
R<sub>13</sub> 為 H 或取代基；

q 為 0、1、或 2；及

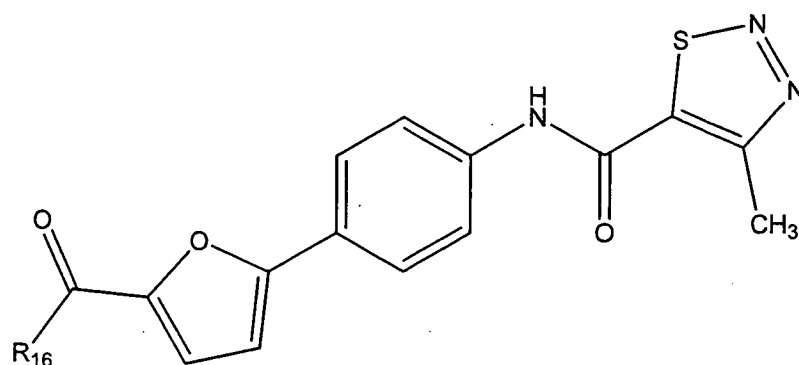
R<sub>1</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、L<sub>1</sub>、Z、與 n 如上文所界定。

於一些具體例中，式(III)化合物不包括選自下述組群之化合物：

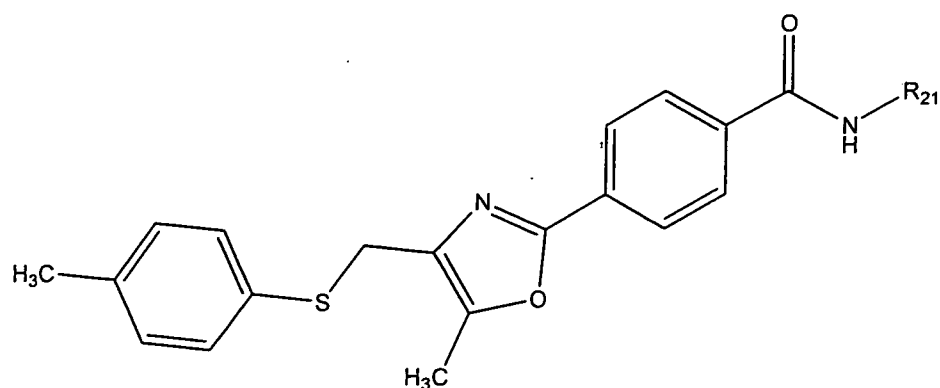




式中  $R_{22}$  為烯丙基、2-氯-苯基、或 3-甲基-苯基；

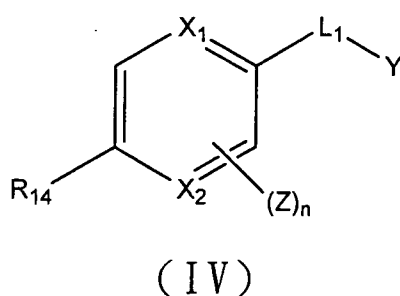


式中  $R_{16}$  為  $-NH_2$ 、2-胺基-乙胺基、或 [1,4] 二全氫吡庚因-1-基；與



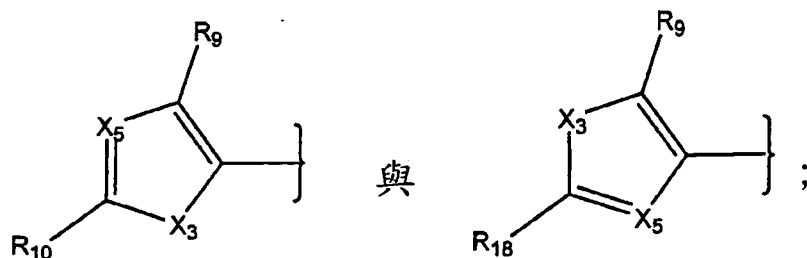
式中 R<sub>21</sub> 為 2-甲基-6-乙基-苯基或 2,6-二甲基-苯基。

於另一具體例中，本發明係有關式(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



式中：

R<sub>14</sub> 係選自下述組群：



$-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ ，  
或  $-P(S)(SR_5)_2$ ；及

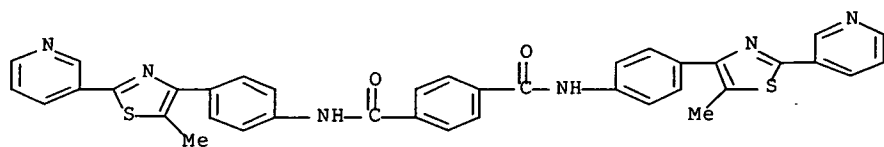
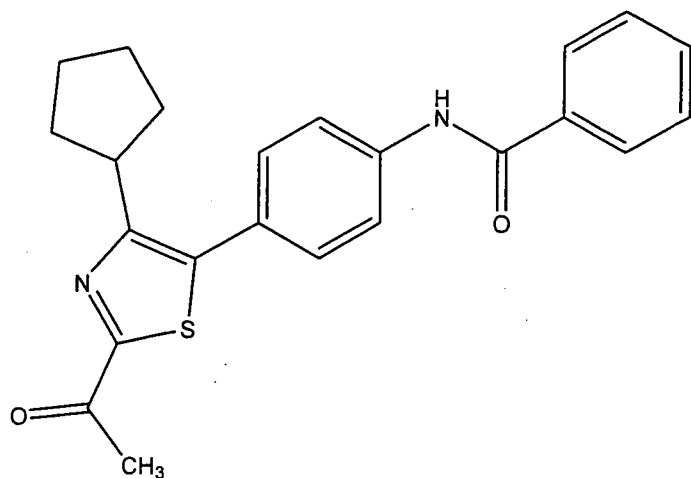
$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_5$ 、 $Y$ 、 $L_1$ 、 $Z$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、  
與  $n$  如上文所界定。

於式(IV)所示化合物之一些具體例中，適用下述一或多項：

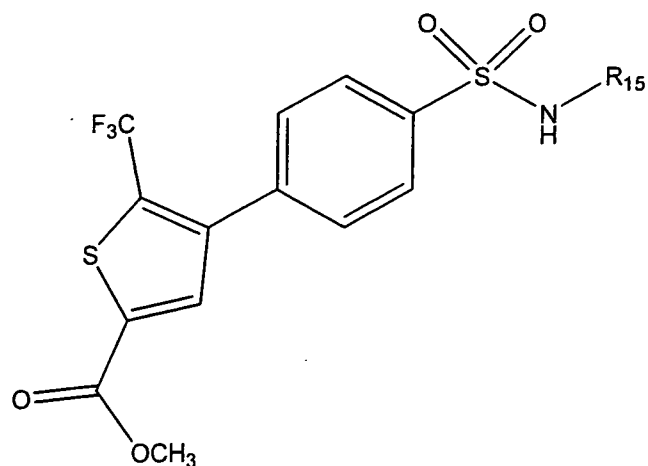
當  $L_1$  為  $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、或  
●  $-C\equiv C-$  時，則  $R_{10}$  不為視需要經取代之芳基；

當  $L_1$  為  $-S(O)_2NH-$  時，則  $R_{10}$  不為鹵烷基；及/或

該化合物不為下述諸式所示化合物之任何一者：

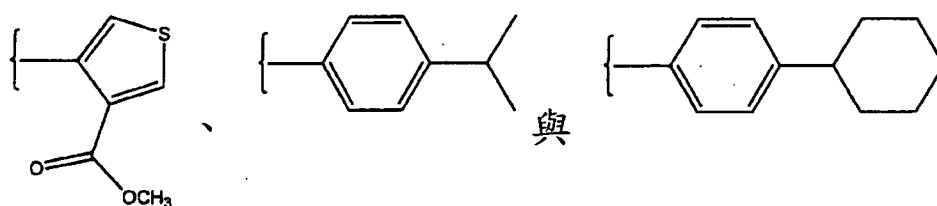


或

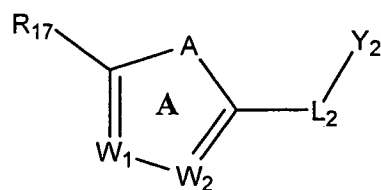


式中：

$R_{15}$  係選自下述組群：



於另一具體例中，本發明係有關式(V)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



(V)

式中：

A 為  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^e-$ 、 $-CR^c=CR^d-$ 、 $-N=CR^c-$ 、 $-CR^c=N-$ 、或  $-N=N-$ ；

$W_1$  與  $W_2$  各自獨立地為  $CR^c$  或 N；

$L_2$  為連接基；

$Y_2$  為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取

代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、或視需要經取代之雜芳基；

$R_{17}$  為視需要經取代之雜芳基，惟  $R_{17}$  不為視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之苯并咪唑基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之四氫吡嗪基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、或視需要經取代之吡嗪基；

$R^e$  為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、或  $-C(NR_8)SR_5$ ；

$R^c$  與  $R^d$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、氰基、硝基、鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、

$-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、或  $-OS(O)OR_5$ ；

$p$  為 1 或 2；及

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、與  $R_8$  如上文所界定。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥特別可用於抑制免疫細胞(例如，T細胞及/或B細胞)活化作用(例如，反應抗原之活化作用)。詳言之，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，對於調控免疫細胞活化作用某些細胞介素可抑制其製造。例如，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥可抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$  及其組合物之產生。此外，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，對於涉及免疫細胞活化作用之一個或多個離子通道(例如 CRAC 離子通道)可調節

其活性。

於一具體例中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥特別可用於抑制肥大細胞去顆粒作用。肥大細胞去顆粒作用與過敏性反應有所牽連。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥特別可用於免疫抑制或用於治療或預防發炎狀況、過敏性失調、及免疫失調。

本發明亦涵蓋包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，及醫藥上可接受之載劑或媒劑之醫藥組成物。彼等組成物可進一步包含其他藥劑。彼等組成物可用於免疫抑制及治療或預防發炎狀況、過敏性失調及免疫失調。

本發明進一步涵蓋用於治療或預防發炎狀況、過敏性失調、及免疫失調之方法，該方法包括對有其需要之對象投予本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組成物。彼等方法亦可包括將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥與其他藥劑分開或組合投予至該對象。

本發明進一步涵蓋用於抑制處理對象之免疫系統之方法，該方法包括對其需要之對象投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前

藥或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組成物。彼等方法亦可包括將具有本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之組成物與其他藥劑分開或組合投予至該對象。

本發明進一步涵蓋用以於活體內或活體外抑制免疫細胞活化作用(包括抑制 T 細胞及/或 B 細胞之增殖)之方法，該方法包括對細胞投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組成物。

本發明進一步涵蓋用以於活體內或活體外抑制細胞中之細胞介素製造(例如，抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、及/或 INF- $\gamma$  製造)之方法，該方法包括對細胞投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥或包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組成物。

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

本發明之所有方法可單獨使用本發明化合物，或與其

他藥劑(例如其他免疫抑制劑、抗發炎劑、用於治療過敏性失調之藥劑或用於治療免疫失調之藥劑)組合使用,予以施行。

### 【實施方式】

#### 界定

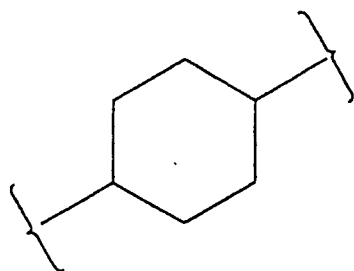
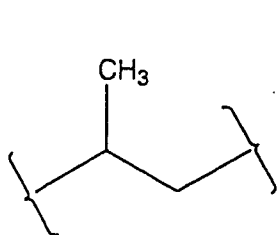
除非另行具體說明,否則本文所用之下述名詞係如下術界定:

本文所用之「芳族環」或「芳基」等詞意指由碳與氫原子構成之單環或多環芳族環或環基團。適當芳基之實例包含,惟不限於,苯基、甲苯基、萸基、芴基、茚基、萘基、與蒽基,以及苯并稠合碳環基團例如 5,6,7,8-四氫萘基。芳基可未經取代或被一個或多個包含惟不限於下述基團之取代基取代:烷基(較佳為,低級烷基或被一個或多個鹵基取代之烷基)、羥基、烷氧基(較佳為,低級烷氧基)、烷基硫基、氰基、鹵基、胺基、與硝基。於特定具體例中,芳基為單環,其中該環含有 6 個碳原子。

本文所用之「烷基」一詞意指典型地具有 1 至 10 個碳原子之飽和直鏈或分支鏈非環狀烴。代表性飽和直鏈烷基包含甲基、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;飽和分支鏈烷基包含異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二

甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等。本發明化合物中所含之烷基可視需要被一個或多個取代基取代，該等取代基之實例包含，惟不限於，胺基、烷胺基、烷氧基、烷基硫基、酮基、鹵基、醯基、硝基、羥基、氰基、芳基、烷基芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳胺基、碳環基、碳環基氧基、碳環基硫基、碳環基胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基、雜環基硫基等。此外，烷基部分中之任何碳可被氧(=O)、硫(=S)、或氮(=NR<sup>22</sup>，其中 R<sup>22</sup> 為-H、烷基、乙醯基、或芳烷基)取代。低級烷基典型地較適用於本發明化合物。

伸烷基一詞係指具有連接於兩個基團的兩個點之烷基或環烷基(例如，{-CH<sub>2</sub>-}、{-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-}、



等，其中括弧表示連接

點)。伸烷基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

芳烷基係指經由伸烷基連接基連接於另一基團之芳

基。芳烷基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「烷氧基」一詞係指經由氧原子連接於另一基團之烷基。烷氧基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「烷基硫基」一詞係指經由二價硫原子連接於另一基團之烷基。烷基硫基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「芳基硫基」一詞係指經由二價硫原子連接於另一基團之芳基。芳基硫烷基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「烷基酯」一詞係指式  $-C(O)OR_{32}$  所示之基團，式中  $R_{32}$  為烷基；低級烷基酯係指式  $-C(O)OR_{32}$  所示之基團，式中  $R_{32}$  為低級烷基。

本文所用之「雜烷基」一詞係指烷基鏈中之一個或多個碳原子被  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NR_{27}-$  置換之烷基，其中  $R_{27}$  為 H 或低級烷基。雜烷基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「烷胺基」一詞係指連接於氮之一氫原子被烷基置換之胺基。本文所用之「二烷胺基」一詞係指連接於氮之二氫原子被烷基置換之胺基，其中該等烷基可相同或不同。烷胺基與二烷胺基等基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「烯基」一詞意指典型地具有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基團。代

表性直鏈及分支鏈烯基包含乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基等。烯基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「炔基」一詞意指典型地具有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基團。代表性直鏈及分支鏈炔基包含乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基、9-癸炔基等。炔基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「環烷基」一詞意指典型地具有 3 至 14 個碳原子之飽和之單環或多環烷基基團。代表性環烷基包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、金剛烷基、十氫萘基、八氫並環戊二烯、雙環[1.1.1]戊烷基等。環烷基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「環烯基」一詞意指於環狀系中具有至少一個碳-碳雙鍵及典型地具有 5 至 14 個碳原子之環狀非芳

族烯基基團。代表性環烯基包含環戊烯基、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、環癸基、環癸二烯基等。環烯基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「雜環」或「雜環基」等詞意指為飽和環或不飽和非芳族環之單環或多環雜環(典型地具有 3 至 14 員)。3 員雜環可含至多達 3 個雜原子；4 至 14 員雜環可含 1 至約 8 個雜原子。各雜原子係獨立地選自氮(可被銨化(quaternized))；氧；與硫(包括亞碲與碲)。該雜環可經由任何雜原子或碳原子連接。代表性雜環包括嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉基、哌啉基、哌啞基、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、4H-吡喃基、四氫吡啉基、四氫嘧啉基、四氫噻吩基、四氫噻喃基等。雜原子可被熟習此項技藝人士已知之保護基取代，例如，氮上之氫可被第三丁氧羰基取代。再者，雜環基可視需要被一個或多個取代基(包括惟不限於鹵基、烷基、鹵基、或芳基)取代。此項界定中僅考慮該等經取代雜環基之安定異構物。

本文所用之「雜芳族」或「雜芳基」等詞意指含有碳原子環員及一個或多個雜原子環員(例如氧、硫或氮)之單環或多環雜芳環(或其基團)。典型地，雜芳環具有 5 至約 14 個環員，其中至少 1 個環員係選自氧、硫與氮之雜原子。於另一具體例中，雜芳環為 5 或 6 員環且含 1 至約 4 個雜

原子。於另一具體例中，雜芳環具有 7 至 14 個環員且含 1 至約 7 個雜原子。代表性雜芳基包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吲哚基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、噻吩基、噻二唑基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、吡啶基、噻二唑基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、吲哚基、咪唑并吡啶基、異噻唑基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、吲哚基、四氫吲哚基、氮雜吲哚基、咪唑并吡啶基、喹啉基、嘌呤基、吡咯并[2,3]噻唑基、吡唑并[3,4]噻唑基或苯并(b)噻吩基等。彼等雜芳基可視需要被一個或多個取代基取代。

雜芳烷基係指經由伸烷基連接基連接於另一基團之雜芳基。雜芳烷基基團可未經取代或被一個或多個取代基取代。

本文所用之「鹵素」或「鹵基」等詞意指  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  或  $-I$ 。

本文所用之「鹵烷基」一詞意指烷基中之一個或多個  $-H$  被鹵基置換者。鹵烷基之實例包含  $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_2Br)CH_3$ 、 $-CHICH_3$  等。

本文所用之「鹵烷氧基」一詞意指烷氧基中之一個或多個  $-H$  被鹵基置換者。鹵烷氧基之實例包含  $-OCF_3$  與  $-OCHF_2$ 。

本文所用之「連接基」一詞意指如式(V)所示，使本發

明化合物之  $Y_2$  基團共價連接於 A 環之呈連續線型連結之具 1 至 6 個原子之二價基團。呈連續線型連結之該連接基之諸原子可利用飽和或不飽和共價鍵結予以連接。連接基包括，惟不限於，烷基、烯基、炔基、雜烷基、羰基、硫羰基、胺基、醯胺、硫醯胺、酯、亞胺基、脲基、胍基、肼基、與硫醯基胺基之二價基團。

「連續線型連結」一詞意指連接在一起俾使形成不間斷之線型原子陣列或系列。舉例而言，本文敘述之具明確指定原子數目之呈連續線型連結之化合物之連接基具有連接在一起俾使形成連續鏈之至少該等數目之原子，惟亦可含有未如此連接之其他原子（例如，環系中所含之分支鏈或原子）。

「生物電子等排體(bioisostere)」與「生物電子等排體之置換」等詞具有如此項技藝中一般認知之相同意義。生物電子等排體乃原子、離子、或分子之周圍諸電子層可視為實質上相同者。生物電子等排體一詞通常用於意指全部分子之一部分（相對於整個分子本身）。生物電子等排體置換涉及使用一生物電子等排體置換另一生物電子等排體而期望維持第一個生物電子等排體之生物活性或對其稍加修飾。此情形下之生物電子等排體因此為具有相同大小、形狀與電子密度之原子或原子群。酯、醯胺或羧酸之較佳生物電子等排體為含有用於接受氫鍵的兩個位點之化合物。於一具體例中，該酯、醯胺或羧酸生物電子等排體為 5 員單環雜芳基環，例如視需要經取代之 1H-咪唑基、視需

要經取代之噁唑基、1H-四唑基、[1, 2, 4]三唑基、或視需要經取代之[1, 2, 4]噁二唑基。

本文所用之「對象」、「病患」與「動物」等詞可互換使用及包含，惟不限於，牛、猴、馬、羊、豬、迷你豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔、天竺鼠與人類。較佳之處理對象、病患或動物為人類。

本文所用「低級」一詞係指具有至多達四個碳原子之基團。例如，「低級烷基」係指具有1至4個碳原子之烷基基團；「低級烯基」或「低級炔基」分別指具有2至4個碳原子之烯基或炔基基團。低級烷氧基或低級烷基硫基係指具有1至4個碳原子之烷氧基或烷基硫烷基；典型地以低級取代基較佳。

當特定取代基(例如烷基取代基)於既定的結構或基團中出現多次時，取代基之一致性於各情形下係互相獨立，且與該結構或基團中此取代基之其他情形可相同或不同。再者，本發明特定具體例及例示化合物中之個別取代基，即使未被明確指明為較佳或未明確示出其與其他取代基之組合，較佳為以彼等個別取代基與本發明化合物之其他此等取代基組合。

於本文中，本發明化合物係利用其化學結構及/或化學命名予以界定。當化合物同時參照其化學結構與化學命名而此二者互相抵觸時，則由其化學結構決定該化合物之特性。

烷基、烷氧基、烷基硫基、烷胺基、二烷胺基、伸烷

基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基、與雜芳烷基等基團之適當取代基包含形成安定的本發明化合物之任何取代基。烷基、烷氧基、烷基硫基、烷胺基、二烷胺基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基、與雜芳烷基之取代基實例包括烷基、烷氧基、烷基硫基、烷胺基、二烷胺基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、鹵烷基、 $-C(O)NR_{23}R_{24}$ 、

$-NR_{25}C(O)R_{26}$ 、鹵基、 $-OR_{25}$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_{25}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-C(O)OR_{25}$ 、 $-OC(O)R_{25}$ 、 $-NR_{25}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-OC(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{25}C(O)OR_{26}$ 、 $-S(O)_pR_{25}$ 、或 $-S(O)_pNR_{23}R_{24}$ ，其中  $R_{23}$  與  $R_{24}$  於各情形下獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、或雜芳烷基；或  $R_{23}$  與  $R_{24}$  和與其連接的氮一起，為雜環基或雜芳基；及  $R_{25}$  與  $R_{26}$  於各情形下獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、或雜芳烷基；

此外，烷基、環烷基、伸烷基、雜環基、及烯基、環烯基、炔基、芳烷基、與雜芳烷基等基團之任何飽和部分亦可被  $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_{22}$  取代。

當雜環基、雜芳基、或雜芳烷基含有氮原子時，其可經取代或未經取代。當雜芳基芳族環中之氮原子具有取代基時，該氮可為四級氮。

本發明構想之取代基與變數之選擇與組合僅為導使形

成安定化合物者。本文所用之「安定」一詞係指具有足以容許製造之安定性及維持化合物之完整性夠長時間以供本文詳述目的(例如,治療或預防性地投予處理對象)之用之化合物。典型地,該等化合物在無過量水分下,於 40°C 或 40°C 以下的溫度至少一週保持安定。前述選擇與組合對熟習此項技藝人士而言為顯而易見且不需過度實驗即可確定。

除非另行指示,否則含反應性官能基[例如(惟不限於)羧基、羥基、與胺基等基團]之本發明化合物亦包含其經保護之衍生物。「經保護之衍生物」為其(諸)反應性部位被一個或多個保護基封阻之化合物。羧基之適當保護基包括苄基、第三丁基等;胺基與醯胺基之適當保護基包括乙醯基、第三丁氧羰基、苄基氧羰基等。羥基之適當保護基包含苄基、三甲基矽烷基(TMS)等。其他適當保護基為熟習此項技藝人士所悉知及包含見述於 T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981 者,其全部教示均併入本文以資參考。

本文所用之「本發明化合物」一詞及類似名詞係指式(I)至(V)、或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥,亦包含其經保護之衍生物。

除非另行指示,否則本文所用之「前藥」一詞意指於(活體外或活體內)生物條件下,可水解、氧化、或者反應提供本發明化合物之化合物之衍生物。前藥可以僅在生物條件下進行該等反應時成為具有活性,惟亦可於呈其未反應形

式時具有活性。本發明所考量之前藥之實例包括，惟不限於，含有可生物水解之基團例如可生物水解之醯胺、可生物水解之酯、可生物水解之胺基甲酸酯、可生物水解之碳酸酯(鹽)、可生物水解之脲衍生物、及可生物水解之磷酸酯(鹽)類似物之式(I)至(V)、或表1之任一化合物之類似物或衍生物。前藥之其他實例包括含有 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 、或 $-ONO_2$ 等基團之式(I)至(V)、或表1之任一化合物之衍生物。前藥典型地可使用悉知方法，例如敘述於 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5<sup>th</sup> ed)者，予以製備，其全部教示均併入本文以資參考。

除非另行指示，否則本文所用之「可生物水解之醯胺」、「可生物水解之酯」、「可生物水解之胺基甲酸酯」、「可生物水解之碳酸酯(鹽)」、「可生物水解之脲衍生物」、與「可生物水解之磷酸酯(鹽)類似物」等詞分別意指為：1)不破壞化合物之生物活性及賦與該化合物有利的活體內性質(例如攝取、作用持續性、或開始作用)；或2)本身不具生物活性惟於活體內轉化為具生物活性的化合物。可生物水解之醯胺之實例包含，惟不限於，低級烷基醯胺、 $\alpha$ -胺基酸醯胺、烷氧醯基醯胺、及烷胺基烷羰基醯胺。可生物水解之酯之實例包含，惟不限於，低級烷基酯、烷氧醯氧基酯、烷基醯胺基烷基酯、與膽鹼酯。可生物水解之胺基甲酸酯之實例包含，惟不限於，低級烷胺、經取代之伸乙二胺、胺基酸、羥基烷胺、雜環胺與雜芳胺、及聚醚胺。

本文所用之「醫藥上可接受之鹽」一詞係由式(I)至(V)或表 1 之任一化合物之一酸性基團及一鹼性基團形成之鹽。鹽之實例包含，惟不限於，硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯鹽、溴鹽、碘鹽、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽與雙羥萘酸[亦即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸)]鹽。「醫藥上可接受之鹽」一詞亦指以具有酸性官能基(例如羧酸官能基)之式(I)至(V)或表 1 之任一化合物與醫藥上可接受之無機或有機鹼所製備之鹽。適當鹼包含，惟不限於，鹼金屬例如鈉、鉀、與鋰之氫氧化物；鹼土金屬例如鈣與鎂之氫氧化物；其他金屬例如鋁與鋅之氫氧化物；氨、與有機胺，例如未經取代或經羥基取代之單-、二-、或三烷基胺；二環己胺；三丁胺；吡啶；N-甲基-N-乙胺；二乙胺；三乙胺；單-、雙-、或參-(2-羥基-低級烷基胺)，例如單-、雙-、或參-(2-羥乙基)胺、2-羥基-第三丁胺、或參-(羥甲基)甲胺、N,N-二-低級烷基-N-(羥基低級烷基)胺，例如 N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺、或三-(2-羥乙基)胺；N-甲基-D-還原葡萄糖胺；及胺基酸例如精胺酸、離胺酸等。「醫藥上可接受之鹽」一詞亦指以具有鹼性官能基(例如胺基官能基)之式

(I)至(V)或表 1 之任一化合物與醫藥上可接受之無機或有機酸所製備之鹽。適當酸包含，惟不限於，硫酸、檸檬酸、乙酸、草酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、磷酸、異菸鹼酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、順丁烯二酸、龍膽酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖二酸、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、與對甲苯磺酸。

本文所用之「醫藥上可接受之溶劑合物」一詞係由一個或多個溶劑分子與式(I)至(V)或表 1 之任一化合物之一個或多個分子結合形成之溶劑合物。溶劑合物一詞包含水合物(例如，半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

本文所用之「晶籠化合物」一詞意指呈結晶格子[含有空間(例如，通道)，其內嵌入客分子(例如，溶劑或水)]之本發明化合物或其鹽。

本文所用之「氣喘」一詞意指肺部疾病、失調或症狀，其特徵為可逆之氣道阻塞、氣道發炎、及對各種刺激之氣道反應增加。

「免疫抑制」係指由於免疫系統任何成分之傷害造成免疫功能降低。此傷害可利用任何習知方法包括淋巴細胞功能全血測定法、淋巴細胞增生檢測及 T 細胞表面抗原表現評估予以測量。抗羊紅血球細胞(SRBC)一級(IgM)抗體反應測定法(通常稱為溶斑測定法)為專一性方法。彼等方法見述於 Luster, M. I., Portier, C., Pait, D. G., White,

K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., and Rosenthal, G.J. (1992); "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests."

Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210。測量依賴 T 細胞的免疫原之免疫反應為另一特別有用之方法(Dean, J.H., House, R.V., and Luster, M.I. (2001);

"Immunotoxicology: Effects of , and Responses to , Drugs and Chemicals." In Principles and Methods of Toxicology: Fourth Edition (A.W. Hayes, Ed.), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania)。

本發明化合物可用於治療罹患免疫失調之對象。本文所用之「免疫失調」及類似名詞意指由動物之免疫系統引致之疾病、失調或症狀，包括自體免疫疾病。免疫失調包含具有免疫成分之彼等疾病、失調或症狀及實質上或完全由免疫系統傳介者。自體免疫疾病為動物自己的免疫系統錯誤地攻擊本身，因而以動物自己身體之細胞、組織、及/或器官為標靶。例如，自體免疫反應係直接對抗多發性硬化症之神經系統及克隆氏症(Crohn's disease)之胃腸。於其他自體免疫疾病[例如全身性紅斑狼瘡(狼瘡)]中，罹患相同疾病者，其受侵襲之組織與器官可能因個體而不同。一狼瘡患者可能皮膚與關節被侵襲而另一患者可能為皮膚、腎及肺被侵襲。最後，免疫系統對特定組織之傷害可能為永久性，例如，於第 1 型糖尿病中對胰臟之製造胰島

素細胞之破壞。使用本發明化合物及方法可改善之特定自體免疫疾病包含，惟不限於，神經系統之自體免疫疾病[例如，多發性硬化症、重症肌無力、自體免疫性神經病變例如吉巴氏症(Guillain-Barré)、與自體免疫葡萄膜炎]；血液之自體免疫疾病(例如，自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、與自體免疫性血小板減少症)；血管之自體免疫疾病[例如，顱動脈炎、抗磷脂質症候群、血管炎例如韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、與貝賽特氏症(Behcet's disease)]；皮膚之自體免疫疾病(例如，牛皮癬、疱疹樣皮膚炎、尋常型天疱瘡、與白斑)；胃腸系統之自體免疫疾病(例如，克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽道硬化症、與自體免疫性肝炎)；內分泌腺之自體免疫疾病[例如，第1型或免疫媒介性糖尿病、格雷氏症(Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎、自體免疫性卵巢炎與睪丸炎、腎上腺之自體免疫疾病]；及多種器官之自體免疫疾病(包括結締組織及肌肉骨骼系統疾病)[例如，風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮膚肌炎、脊椎關節病變例如僵直性脊椎炎、與修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)]。此外，其他由免疫系統傳介的疾病，例如移植物對抗宿主疾病與過敏性疾病，亦包含於本文免疫失調之界定中。由於許多免疫失調均由發炎引起，因此免疫失調與炎性疾病間有些重疊。欲達本發明之目的，於該等重疊疾病之情形下，視其為免疫失調抑或炎性疾病均可。本文之「治療免疫失調」係指對具有免疫失調、

該等疾病之症狀或指向該等疾病的易染病體質之對象投予化合物或本發明化合物，目的在於治療、減輕、改變、影響、或預防該自體免疫疾病、其症狀、或指向該等疾病之易染病體質。

本文所用之「過敏性失調」一詞意指與對抗通常無害物質之過敏反應相關之疾病、症狀或失調。彼等物質可於環境中發現(例如室內空氣污染物及空氣過敏原)或者為非環境性(例如引起皮膚或食物過敏者)。過敏原可經由許多途徑進入體內，包括吸入、攝入、與皮膚接觸或注射(包括被昆蟲刺叮)。許多過敏性疾病與異位性體質(一種產生過敏性抗體 IgE 之易染病體質)相關。由於 IgE 能使身體內任何地方之肥大細胞致敏，因此異位性體質個體常於一個以上的器官表現疾病。欲達本發明之目的，過敏性疾病包含再暴露於致敏過敏原下發生之任何過敏性，其接著將引起發炎媒介物之釋放。過敏性疾病包含，惟不限於，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、昆蟲刺叮反應、乳膠反應、結膜炎、蕁麻疹、全身性過敏反應與類過敏反應、異位性皮膚炎、氣喘及食物過敏。

本發明化合物可用於預防或治療罹患炎性疾病之對象。本文所用之「炎性疾病」意指其特徵為身體組織發炎或具有發炎成分之疾病、失調或症狀，彼等包括局部發炎反應及全身性發炎。此等炎性疾病之實例包含：移植排斥作用，包括皮膚移植排斥作用；關節之慢性炎性疾病，包

括關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎及與骨骼溶蝕作用增加相關之骨骼疾病；炎性腸道疾病例如迴腸炎、結腸潰瘍、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)、與克隆氏症；炎性肺疾例如氣喘、成人呼吸窘迫症候群、與慢性阻塞性氣道疾病；眼睛之炎性疾病包括角膜失養症、沙眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感神經性眼炎與眼內炎；牙齦之慢性炎性疾病，包括牙齦炎與牙周病；肺結核；痲瘋；腎臟之炎性疾病包括尿毒症併發症、腎絲球腎炎與腎病；皮膚之炎性疾病包括硬皮症、牛皮癬與濕疹；中樞神經系統之炎性疾病，包括神經系統之慢性髓鞘脫失性疾病、多發性硬化症、與 AIDS 相關之神經退化及阿滋海默氏症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's Disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症及病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫性疾病、免疫複合體性血管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身性紅斑狼瘡(SLE)；及心臟之炎性疾病例如心肌症、缺血性心疾、高膽固醇症、動脈粥樣硬化症；以及具有顯著發炎成分之多種其他疾病，包括先子癩前症；慢性肝衰竭、腦及脊椎創傷、與癌症。尚有全身性身體發炎，其實例為革蘭氏陽性或革蘭氏陰性休克、出血性或過敏性休克、或由於癌症化療對前發炎性細胞介素反應引起之休克(例如，與前發炎性細胞介素相關之休克)。此等休克係由例如癌症化學中所用之化療劑所引起。本文之「治療炎性疾病」係指對具有炎性疾病、該等疾病之症狀或指向該等疾病的易染病體質之對象投予化合

物或本發明化合物，目的在於治療、減輕、改變、影響、或預防該炎性疾病、其症狀、或指向該等疾病之易染病體質。

「有效量」係將化合物投予處理對象時達到有利結果之化合物之量，或者，具有合乎需求的活體內或活體外活性之化合物之量。於炎性疾病、過敏性疾病與自體免疫疾病之情形下，有利之臨床結果包括，相較於未加治療，與該疾病或失調症相關症狀之程度或嚴重性減少，及/或該處理對象的壽命及/或生活品質增加。投予處理對象的化合物之精確量係視疾病或症狀的類型與嚴重性及該對象的特性例如健康概況、年齡、性別、體重及對藥物的耐受性而定；亦視炎性疾病、自體免疫疾病、或過敏性疾病的程度、嚴重性與類型，或所追求免疫抑制的程度而定。熟習此項技藝人士得以取決於彼等及其他因素，決定適當之劑量。所揭示化合物之有效量一般在每天約  $1\text{mg}/\text{m}^2$  與每天約  $10\text{g}/\text{m}^2$  之範圍內，較佳為介於每天  $10\text{mg}/\text{m}^2$  與約  $1\text{g}/\text{m}^2$  之間。

本發明化合物可能含有一個或多個對掌中心及/或雙鍵，因此，存在立體異構物，例如雙鍵異構物（亦即，幾何異構物）、鏡像異構物、或非鏡像異構物。根據本發明，包括本發明化合物在內之本文所描述之化學結構，涵蓋所有對應化合物之鏡像異構物與立體異構物，亦即，純立體異構物型（例如，純幾何異構物、純鏡像異構物、或純非鏡像異構物）及鏡像異構物、非鏡像異構物、與幾何異構物之混合物。一些情形下，一鏡像異構物、非鏡像異構物、或幾

何異構物具有較他者優越之活性或改善之毒性或動力學性質。彼等情形下，以本發明化合物之該等鏡像異構物、非鏡像異構物、與幾何異構物較佳。

「抑制 IL-2 產生」及類似名詞意指於有能力產生及/或分泌 IL-2 的細胞(例如，T 淋巴細胞)中，抑制 IL-2 合成[例如藉由抑制轉錄(mRNA 表現)或轉譯(蛋白質表現)]及/或抑制 IL-2 之分泌。同樣地，「抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- $\alpha$  或 INF- $\gamma$  產生」意指於有能力產生及/或分泌彼等細胞介素的細胞中，抑制其合成(例如藉由抑制轉錄或轉譯)及/或抑制其分泌。

本文所用之組成物「實質上」包含化合物意指該組成物含有大於約 80 重量%，更佳為大於約 90 重量%，又更佳為大於約 95 重量%，最佳為大於約 97 重量%之該化合物。

本文所用之組成物「實質上不含」化合物意指該組成物含有小於約 20 重量%，更佳為小於約 10 重量%，又更佳為小於約 5 重量%，最佳為小於約 3 重量%之該化合物。

本文所用之反應「實質上完全」意指該反應含有大於約 80 重量%之所需產物，更佳為大於約 90 重量%之所需產物，又更佳為大於約 95 重量%之所需產物，最佳為大於約 97 重量%之所需產物。

本文所用之消旋混合物意指約 50%一鏡像異構物及約 50%相對於分子內所有對掌中心之對應鏡像異構物。本發明涵蓋式(I)至(V)或表 1 任一化合物之所有純鏡像異構物、富含鏡像異構物、純非鏡像異構物、富含非鏡像異構物、

及消旋混合物。

鏡像異構物與非鏡像異構物混合物可利用一般悉知之方法，例如對掌相氣相層析法、對掌相高效能液相層析法、使化合物呈對掌鹽錯合物結晶之方法、或使化合物於對掌性溶劑中結晶化之方法，析離成為其成分之鏡像異構物或立體異構物。亦可利用一般習知之不對稱合成法，以純非鏡像異構物型或純鏡像異構物型中間產物、試劑、與觸媒製得鏡像異構物及非鏡像異構物。

於投予病患，例如，供獸醫用途或用於改良家畜投予非人類動物，或供臨床用途投予人類時，本發明化合物典型地係呈單離形式或於醫藥組成物中呈單離之形式投予。本文所用之「單離」意指將本發明化合物與(a)天然來源，例如植物或細胞，較佳為細菌培養物、或(b)合成有機化學反應混合物之其他成分分離。較佳為，使用習知技術純化本發明化合物。本文所用之「純化」意指於單離後，單離物含有以其重量計至少 95%，較佳為至少 98%之本發明單一化合物。

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

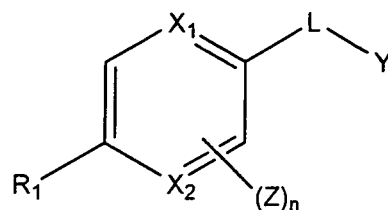
參照下述詳細說明及實例將更徹底瞭解本發明，彼等意欲作為本發明非限制性具體例之例示。

#### 詳細具體例

本發明乃有關特別用於免疫抑制或用於治療或預防發

炎狀況、免疫失調、及過敏性疾物之化合物與醫藥組成物。

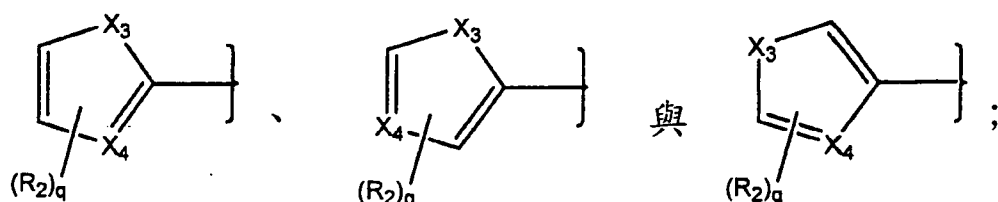
於一具體例中，本發明係有關下式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



(I)

式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

$R_2$  為取代基；

L 為選自下述組群之連接基： $-NR_5CR^aR^b-$ 、 $-CR^aR^bNR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR_5-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR_5-$ 、 $-NR_5C(O)NR_5-$ 、 $-NR_5C(S)NR_5-$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_5-$ 、 $-S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5S(O)_2-$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5CR^aR^bNR_5-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR^a-$ 、 $-CR^a=N-$ 、 $-NR_5-N=CR^a-$ 、或  $-CR^a=N-NR_5-$ ；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

$R^a$  與  $R^b$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、氰基、硝基、鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ ，或  $-OC(NR_8)SR_5$ ；

$R_5$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、

視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

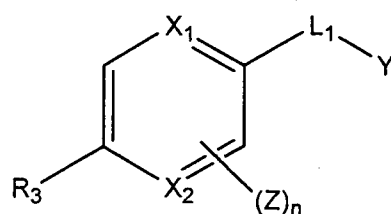
$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  與  $R_7$  和與其連接的氮一起，為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ，或  $-C(O)NR_6R_7$ ；

$q$  為 0、1、或 2；及

$n$  為 0、1 或 2。

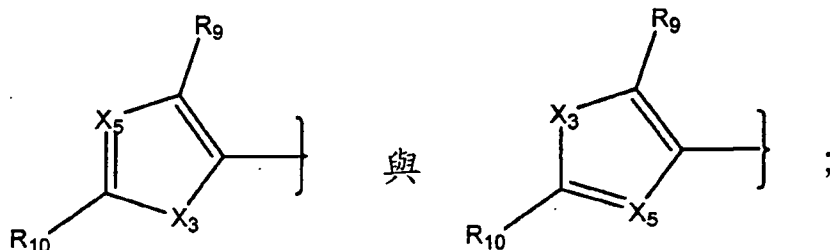
於另一具體例中，本發明係有關具下式(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



(II)

式中：

$R_3$  係選自下述組群：



$X_5$  為 CH 或 N；

$L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、或  $-CR=N-NR-$ ；

R 為 H 或低級烷基；

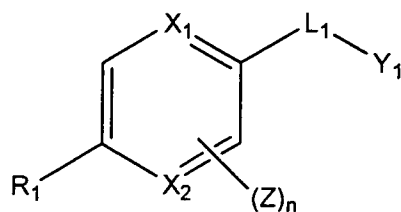
$R_9$  為鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$  為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ ，或  $-P(S)(SR_5)_2$ ；及

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、Y、Z、與 n 如上文所界

定。

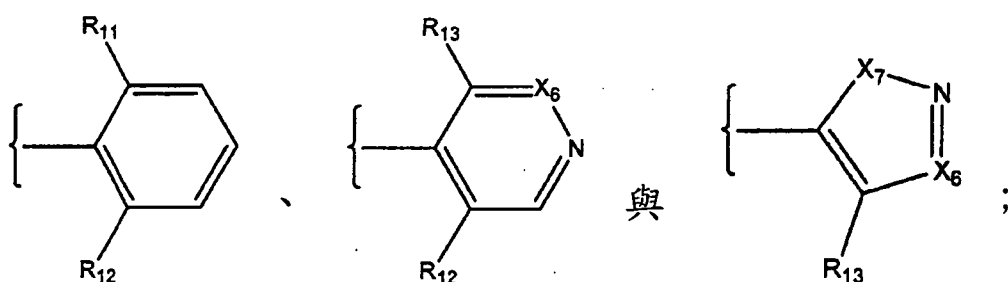
於另一具體例中，本發明係有關具下式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



(III)

式中：

Y<sub>1</sub> 係選自下述組群：



X<sub>6</sub> 為 CH 或 N；

X<sub>7</sub> 為 O 或 S；

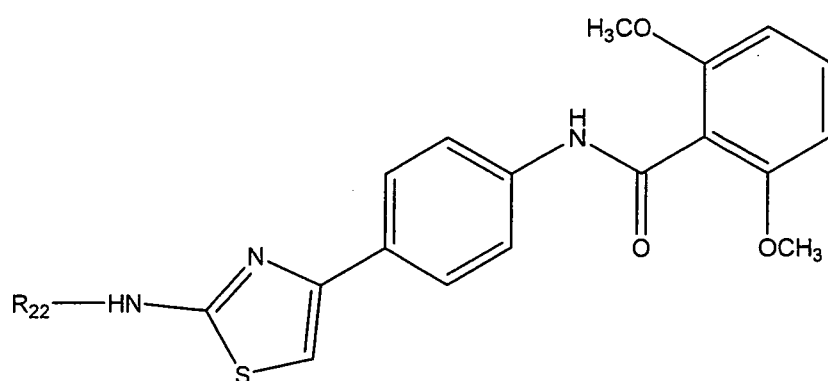
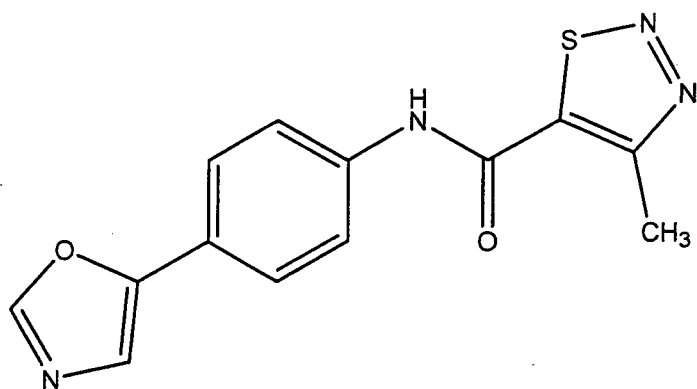
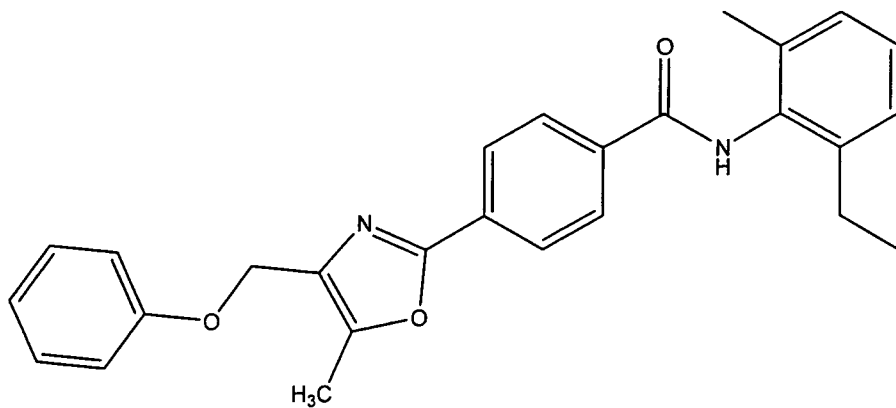
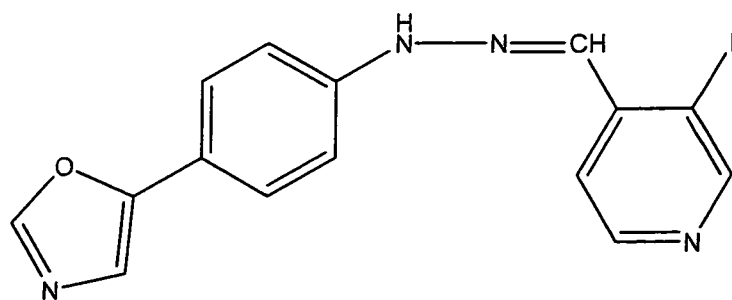
R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 各自獨立地為取代基，惟當 L<sub>1</sub> 為 -NRS(O)<sub>2</sub>- 時，R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 均為鹵基；

R<sub>13</sub> 為 H 或取代基；

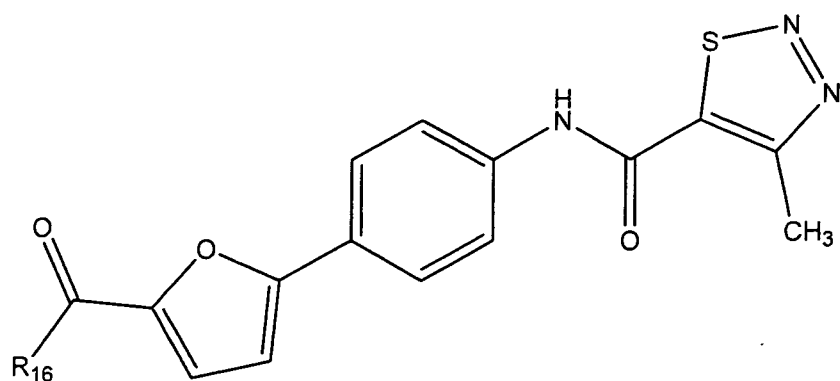
q 為 0、1、或 2；及

R<sub>1</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、L<sub>1</sub>、Z、與 n 如上文所界定。

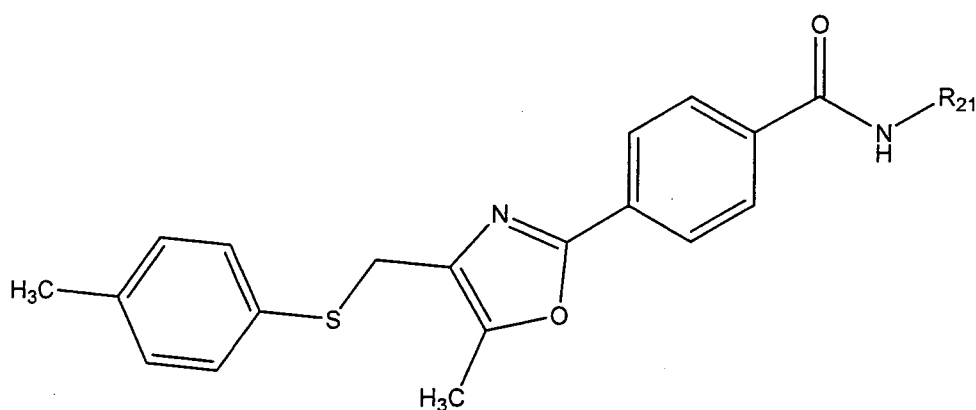
於一些具體例中，式(III)化合物不包括選自下述組群之化合物：



[式中  $R_{22}$  為烯丙基、2-氯-苯基、或 3-甲基-苯基]、

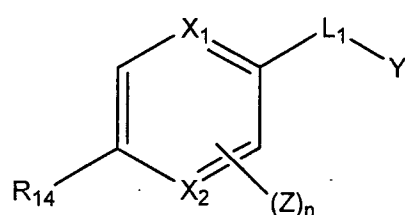


[式中 R<sub>16</sub> 為 -NH<sub>2</sub>、2-胺基-乙胺基、或 [1,4]二全氫吡庚因-1-基]、與



[式中 R<sub>21</sub> 為 2-甲基-6-乙基-苯基或 2,6-二甲基-苯基]。

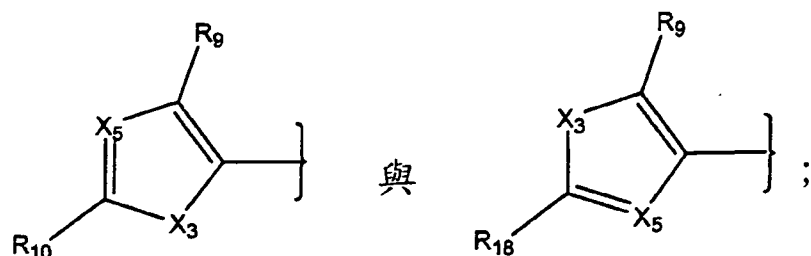
於另一具體例中，本發明係有關具下式(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



(IV)

式中：

R<sub>14</sub> 係選自下述組群：



$R_{18}$  為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ ，或  $-P(S)(SR_5)_2$ ；及

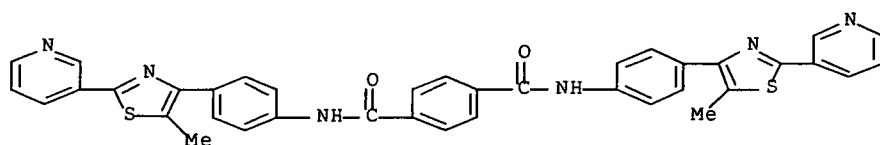
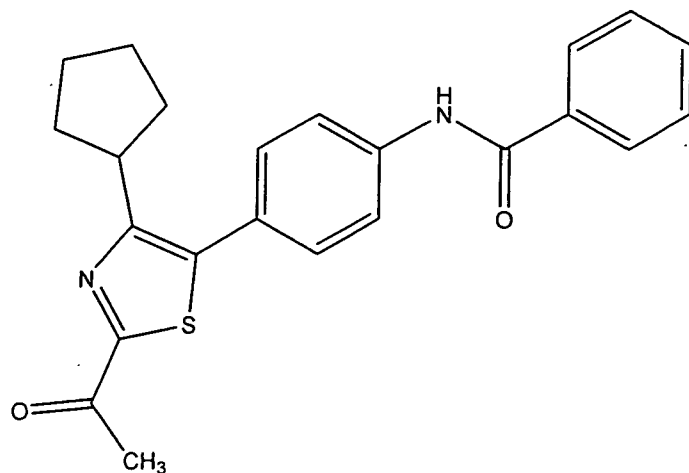
$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_5$ 、 $Y$ 、 $L_1$ 、 $Z$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、與  $n$  如上文所界定。

於式(IV)所示化合物之一些具體例中，適用下述一項或多項：

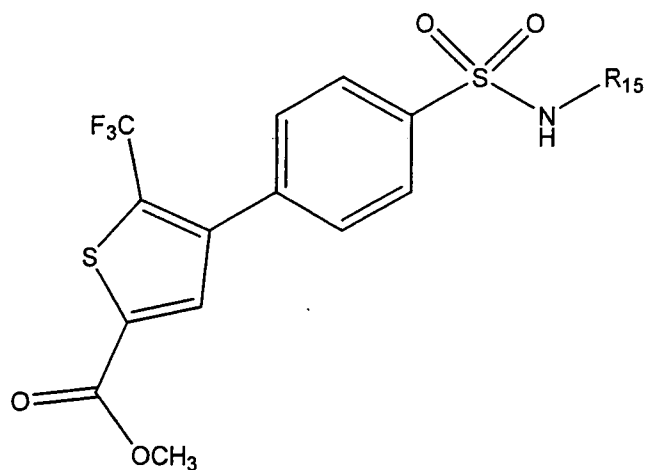
當  $L_1$  為  $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、或  $-C\equiv C-$  時，則  $R_{10}$  不為視需要經取代之芳基；

當  $L_1$  為  $-S(O)_2NH-$  時，則  $R_{10}$  不為鹵烷基；及/或

該化合物不為下述諸式所示化合物之任何一者：

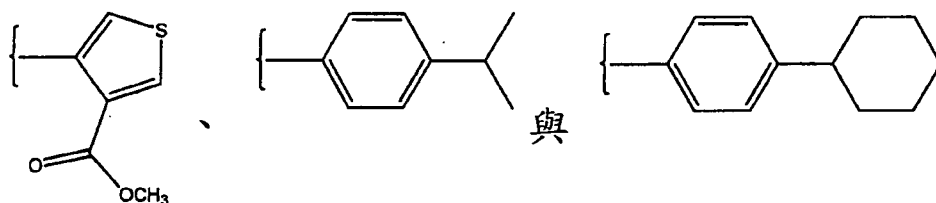


或

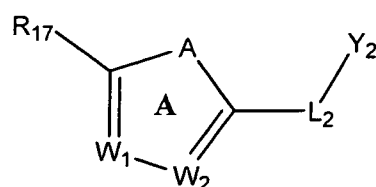


式中：

R<sub>15</sub> 係選自下述組群：



於另一具體例中，本發明係有關具下式(V)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：



(V)

式中：

A 為  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^e-$ 、 $-CR^c=CR^d-$ 、 $-N=CR^c-$ 、 $-CR^c=N-$ 、或  $-N=N-$ ；

$W_1$  與  $W_2$  各自獨立地為  $CR^c$  或 N；

$L_2$  為連接基；

$Y_2$  為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、或視需要經取代之雜芳基；

$R_{17}$  為視需要經取代之雜芳基，惟  $R_{17}$  不為視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之苯并咪唑基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[4,5-b]吡啶基)、視需要經取代之四氫吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、或視需要經取代之吡唑基；

$R^e$  為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、

$-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、  
 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、  
 或  $-C(NR_8)SR_5$ ；

$R^c$  與  $R^d$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、  
 氰基、硝基、鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、  
 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、  
 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、  
 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、  
 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、  
 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、  
 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、  
 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、  
 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、  
 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、  
 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、  
 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、  
 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、或  
 $-OS(O)OR_5$ ；

p 為 1 或 2；及

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、與  $R_8$  如上文所界定。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具體例中，L 或  $L_1$  為選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、或  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具體例中，L 或  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。

於式(V)所示化合物之一些具體例中， $L_2$  係選自下述組群： $-\text{NRC}(\text{R})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)-\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{NR}_8)\text{NR}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{R})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}-$ 、 $-\text{CR}=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}-\text{N}=\text{CR}-$ 、或  $-\text{CR}=\text{N}-\text{NR}-$ ；其中 R 為 H 或低級烷基。

於式(V)所示化合物之一些具體例中， $L_2$  為  $-\text{NRCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NRC}(\text{R})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、或  $-\text{NR}-\text{N}=\text{CR}-$ 。

於式(II)、(III)或(VI)所示化合物之一些具體例中，R 為 H。

於式(II)、(III)或(VI)所示化合物之一些具體例中，R 為低級烷基，例如甲基。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具

體例中， $n$  為 0。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具體例中， $n$  為 1。於此具體例之一態樣中， $Z$ ，於各情形下，係獨立地為鹵基或低級烷基。較佳為， $Z$  為鹵基或甲基。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具體例中， $n$  為 2。於此具體例之一態樣中， $Z$ ，於各情形下，係獨立地為鹵基或低級烷基。較佳為， $Z$  為鹵基或甲基。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具體例中， $X_1$  與  $X_2$  各自獨立地為 CH 或 CZ。於此具體例之一態樣中， $Z$ ，於各情形下，係獨立地為鹵基或低級烷基。較佳為， $Z$  為鹵基或甲基。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具體例中， $X_1$  與  $X_2$  均為 CH。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具體例中， $X_1$  為 N 及  $X_2$  為 CH 或 CZ。於此具體例之一態樣中， $Z$ ，於各情形下，係獨立地為鹵基或低級烷基。較佳為， $Z$  為鹵基或甲基。

於式(I)、(II)、(III)、或(IV)所示化合物之一些具體例中， $X_1$  為 N 及  $X_2$  為 CH。

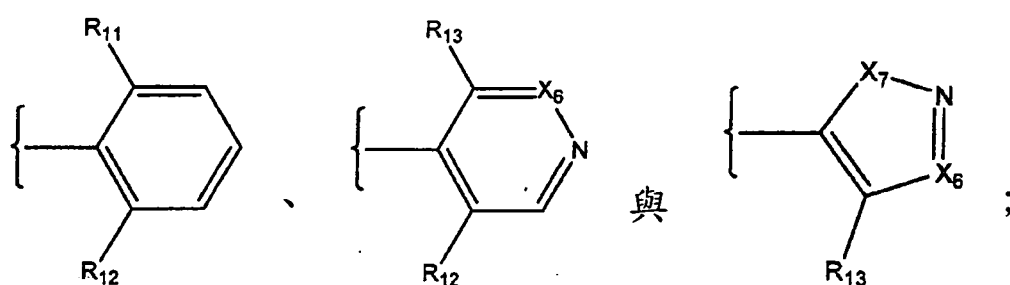
於式(V)所示化合物之一些具體例中， $Y_2$  為視需要經取代之環烷基。於一些具體例中， $Y_2$  為視需要經取代之環己烷基或視需要經取代之環戊烷基。

於式(V)所示化合物之一些具體例中， $Y_2$  為視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基。

於式(I)、(II)、(IV)、或(V)所示化合物之一些具體例中，Y 或 Y<sub>2</sub>係選自下述組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之噁唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之三吡基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之苯并噻吩基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻吩基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻吩基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并噻吩基、視需要經取代之苯并噻吩基、視需要經取代之苯并噻吩基、視需要經取代之苯并噻吩基、視需要經取代之吡啶并[2,3]噻吩基、視需要經取代之吡啶并噻吩基、視需要經取代之吡啶并[3,4]噻吩基或視需要經取代之苯并噻吩基。

於式(I)、(II)、(IV)、或(V)所示化合物之一些具體例中，Y 或 Y<sub>2</sub> 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異噁唑基、視需要經取代之噁二唑基、或視需要經取代之噻二唑基。

於式(I)、(II)、(IV)、或(V)所示化合物之一些具體例中，Y 或 Y<sub>2</sub> 係選自下述組群：



X<sub>6</sub> 為 CH 或 N；X<sub>7</sub> 為 O 或 S；R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 各自獨立地為取代基；及 R<sub>13</sub> 為 H 或取代基。較佳為，R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 係各自獨立地選自下述組群：鹵基、低級烷基、低級烷氧基、鹵烷基、或低級鹵烷氧基；及 R<sub>13</sub> 為 H、鹵基、低級烷基、低級烷氧基、鹵烷基、或低級鹵烷氧基。

於式(III)所示化合物之一些具體例中，R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 係各自獨立地選自下述組群：鹵基、低級烷基、低級烷氧基、鹵烷基、或低級鹵烷氧基；及 R<sub>13</sub> 為 H、鹵基、低級烷基、低級烷氧基、鹵烷基、或低級鹵烷氧基。

於式(II)或(IV)所示化合物之一些具體例中，R<sub>9</sub> 為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；及 R<sub>10</sub> 或 R<sub>18</sub> 為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取

代之雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、或 $-S(O)_pNR_6R_7$ 。較佳為， $R_9$ 係鹵基、低級烷氧基、或低級烷基；及 $R_{10}$ 或 $R_{18}$ 係噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基視需要被獨立地選自鹵基或低級烷基之一個或多個取代基取代；及其中 $R_{19}$ 與 $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為低級烷基。

於式(II)或(IV)所示化合物之一些具體例中， $X_3$ 為O及 $X_5$ 為CH。

於式(II)或(IV)所示化合物之一些具體例中， $X_3$ 為S及 $X_5$ 為CH。

於式(II)或(IV)所示化合物之一些具體例中， $X_3$ 為O及 $X_5$ 為N。

於式(II)或(IV)所示化合物之一些具體例中， $X_3$ 為S及 $X_5$ 為N。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $X_3$ 為O及 $X_4$ 為CH或 $CR_2$ 。較佳為， $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、低級烷氧基、或低級烷基、噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低

級鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基視需要被獨立地選自鹵基或低級烷基之一個或多個取代基取代；及其中  $R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為低級烷基。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $X_3$  為 O 及  $X_4$  為 CH。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $q$  為 0。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $q$  為 1。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $q$  為 2。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $X_3$  為 S 及  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。較佳為， $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、低級烷氧基、或低級烷基、噻唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中噻唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基視需要被獨立地選自鹵基或低級烷基之一個或多個取代基取代；及其中  $R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為低級烷基。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $X_3$  為 S 及  $X_4$  為 CH。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $X_3$  為 O 及  $X_4$  為 N。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $X_3$  為 S

及  $X_4$  為 N。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $q$  為 1；  
及  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、  
氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、  
視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取  
代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜  
環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視  
需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、

$-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、  
 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、  
 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)$   
 $(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、  
 $-P(O)(SR_5)_2$ 、或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、  
 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C$   
 $(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、  
 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、  
 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、  
 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)$   
 $NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)N$   
 $R_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_p$   
 $R_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、或  $-OP(S)(OR_5)_2$ 。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $q$  為 2；  
及  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、  
氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、

視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、

$-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、或  $-OP(S)(OR_5)_2$ 。

於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $q$  為 1；及  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、低級烷氧基、或低級烷基、噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基視需要被獨立

地選自鹵基或低級烷基之一個或多個取代基取代；及其中  $R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為低級烷基。

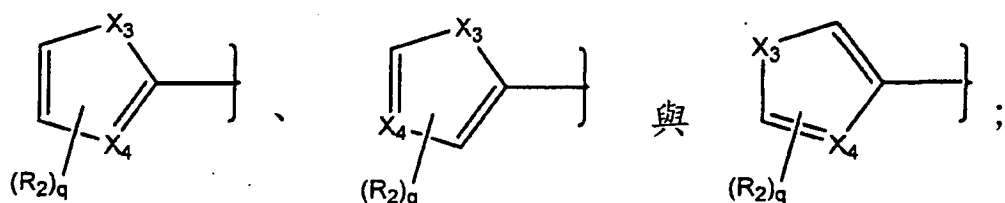
於式(I)或(III)所示化合物之一些具體例中， $q$  為 2；及  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、低級烷氧基、或低級烷基、噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基視需要被獨立地選自鹵基或低級烷基之一個或多個取代基取代；及其中  $R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為低級烷基。

於式(V)所示化合物之一些具體例中， $R_{17}$  係選自下述組群：視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之噁唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噁唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻啉基、視需要經取代之三吡啉基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡啉基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吡啉基、視需要經取代之苯并噁唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并噁唑基、視需要經取代之苯

并噻二唑基、視需要經取代之苯并噤二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之四氫吡啶基、視需要經取代之氮雜吡啶基、視需要經取代之噻唑啉基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡啶并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

於式(V)所示化合物之一些具體例中， $R_{17}$ 係選自視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻唑基、或視需要經取代之噤唑基。

於式(V)所示化合物之一些具體例中， $R_{17}$ 係選自下述組群：



式中  $X_3$  為 O 或 S； $X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N； $R_2$  為取代基；及  $q$  為 0、1 或 2。於此具體例之一些態樣中， $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)$

$\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ 、  
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}_5)_2$ 、或  
 $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}_5)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$   
 $\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、  
 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{N}$   
 $\text{R}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、  
 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、  
 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)$   
 $\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)$   
 $\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、  
 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、或 $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ 。於此具體例之一些態樣  
 中， $\text{R}_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、低  
 級烷氧基、或低級烷基、噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級  
 鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑  
 基、噻二唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{19})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{20}$ ；其中  
 噁唑基、嗎啉基、呋喃基、低級鹵烷基、噻唑基、異噁唑  
 基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基視需要被  
 獨立地選自鹵基或低級烷基之一個或多個取代基取代；及  
 其中  $\text{R}_{19}$  與  $\text{R}_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為低級烷基。於此  
 具體例之一些態樣中， $q$  為 0。於此具體例之一些態樣中，  
 $q$  為 1。於此具體例之一些態樣中， $q$  為 2。

於式(V)所示化合物之一些具體例中，A 環為視需要經  
 取代之苯基。於一具體例中， $\text{W}_1$  與  $\text{W}_2$  為  $\text{CH}$ ；及 A 為  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

於式(V)所示化合物之一些具體例中，A 環為視需要經

取代之吡啶基。於一具體例中， $W_1$  與  $W_2$  為 CH；及 A 為  $-\text{CH}=\text{N}-$  或  $-\text{N}=\text{CH}-$ 。

於式(V)所示化合物之一些具體例中，A 環為視需要經取代之吡嗪基或嘧啶基。於一具體例中， $W_1$  或  $W_2$  之一者為 CH，另一者為 N；及 A 為  $-\text{CH}=\text{N}-$  或  $-\text{N}=\text{CH}-$ 。

於式(V)所示化合物之一些具體例中，A 環為視需要經取代之嗒嗪基。於一具體例中， $W_1$  或  $W_2$  為 N；及 A 為  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

於式(V)所示化合物之一些具體例中，A 環為視需要經取代之噻吩基。於一具體例中， $W_1$  或  $W_2$  為 CH；及 A 為 S。

於式(V)所示化合物之一些具體例中，A 環為視需要經取代之呋喃基。於一具體例中， $W_1$  或  $W_2$  為 CH；及 A 為 O。

於式(V)所示化合物之一些具體例中，A 環為視需要經取代之噻唑基。於一具體例中， $W_1$  或  $W_2$  之一者為 CH，另一者為 N；及 A 為 S。

於式(V)所示化合物之一些具體例中，A 環為視需要經取代之噁唑基。於一具體例中， $W_1$  或  $W_2$  之一者為 CH，另一者為 N；及 A 為 O。

於一些具體例中，本發明乃有關選自下述組群之化合物：

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸  
丙酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸  
2-甲氧基-乙酯；

2,6-二氟-N-[4-(5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯  
甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯  
甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-3-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯  
甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯  
胺；及

其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前  
藥。

於一些具體例中，本發明乃有關選自下述組群之化合  
物：

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

5-甲基-4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羧基)-胺基]-苯基}-  
噻吩-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

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

2, 6-二氟-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯  
基]-異菸鹼醯胺；

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

4-[4-(2, 6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-呋喃  
-2-羧酸甲酯；

2, 6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-苯  
基]-異菸鹼醯胺；

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

4-[4-(2, 6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噻唑  
-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2, 6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噁唑  
-2-羧酸甲酯；

5-[4-(2, 6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噻唑  
-2-羧酸甲酯；

5-[4-(2, 6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噁唑  
-2-羧酸甲酯；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-氟-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

5-甲基-4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-呋喃-2-羧酸甲酯；

5-甲基-4-{4-[(4-甲基-異噻唑-5-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

5-氟-4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲氧-噻吩-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-3-基-2-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-2-基-2-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺;

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-  
苯基]-異菸鹼醯胺;

N-[4-(2-氟-5-三氟甲基-噻吩-3-基)-苯基]-2, 6-二  
氟-苯甲醯胺;

2, 6-二氟-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-  
苯基]-苯甲醯胺;

4-{4-[(3-氟-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-5-甲基-噻  
吩-2-羧酸甲酯;

5-甲基-4-{4-[(4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-羰基)-  
胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯;

4-[4-(2, 6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-呋喃  
-2-羧酸乙酯;

2, 6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺;

3-氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-  
苯基]-異菸鹼醯胺;

4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-羧酸[4-(2-甲基-5-噻唑  
-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-醯胺;

3, 5-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-  
苯基]-異菸鹼醯胺;

2, 6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺;

3-氟-5-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-咪喃-3-基)-  
-苯基]-異菸鹼鹽胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-  
吡啶-2-基]-苯甲鹽胺；

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

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

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-  
-吡啶-2-基]-苯甲鹽胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-噁唑  
-5-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-鹽胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-  
吡啶-2-基]-苯甲鹽胺；

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

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

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-  
-吡啶-2-基]-苯甲鹽胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

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

2-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-6-甲基-苯甲醯胺；

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

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

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

3-甲基-嗒吡-4-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺；

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

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲鹽胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-鹽胺；

N-[5-(3-氟-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲鹽胺；

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

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

N-[5-(3-氟-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-2-氟-6-甲基-苯甲鹽胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-氟-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-鹽胺；

2,6-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-苯甲鹽胺；

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

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

2-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-6-甲基-苯甲醯胺；

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

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

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

3-甲基-嗒吡-4-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[3-甲基-4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-苯甲醯胺；

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

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺，鹽酸鹽；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺，鹽酸鹽；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺，鹽酸鹽；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-嘧啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

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

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

異噻唑-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

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

5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-嘧啶-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

4-氯-噻唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

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

3-甲基-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-氯-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

2, 6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-甲氧羰基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 6-二氟-N-[4-(5-甲基-2-乙氧羰基-噻唑-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

1-(2, 6-二氟-苯基)-3-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

1-(2, 6-二氟-苯基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

1-(3-氟-吡啶-4-基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺；

(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺；及

其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥。

本文揭示之所有特徵、特定具體例及特定取代基可以任何組合結合。本說明書中揭示之各特徵、具體例或取代基可被具有相同、對等、或類似目的之替代特徵、具體例或取代基置換。於化學化合物之情形下，本文揭示之任何

化學式中諸變數之特定值(例如,本文揭示之例示化合物中所示之值)可以產生安定結構之任何組合結合。再者,一類型化學結構中諸取代基之特定值(無論較佳與否)可與相同或不同類型化學結構中其他取代基之等值物(無論較佳與否)組合。因此,除非另行陳述,否則所揭示各特徵、具體例或取代基僅為一般系列對等或類似特徵、具體例或取代基之實例。

於一些具體例中,本發明係有關含有式(I)至(V)、或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥(作為活性成分),及醫藥上可接受之載劑或媒劑之醫藥組成物。該等組成物係用於免疫抑制或用於治療或預防發炎狀況、過敏性疾病及免疫失調。

於一些具體例中,本發明係有關對有其需要的病患進行免疫抑制或治療或預防發炎狀況、免疫失調、或過敏性疾病之方法,該方法包括投予有效量之式(I)至(V)、或表 1 之任一者所示化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥。

於一些具體例中,本發明係有關對有其需要的病患進行免疫抑制或治療或預防發炎狀況、免疫失調、或過敏性疾病之方法,該方法包括投予有效量之含有式(I)至(V)、或表 1 之任一者所示化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組成物。

於一些具體例中,式(I)至(V)、或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥

特別係用於抑制免疫細胞(例如，T細胞及/或B細胞)活化作用(例如，反應抗原之活化作用)及/或T細胞及/或B細胞增生。免疫細胞活化之指標包括由T細胞分泌IL-2、T細胞及/或B細胞之增殖等。於一具體例中，係藉由投予哺乳動物(例如，人類)式(I)至(V)或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，抑制該哺乳動物(例如，人類)之免疫細胞活化作用及/或T細胞及/或B細胞增殖。

於一些具體例中，式(I)至(V)、或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥可抑制調控免疫細胞活化作用的特定細胞介素之產生。例如，式(I)至(V)、或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥可抑制IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、及其組合物之產生。於一具體例中，係藉由投予哺乳動物(例如，人類)式(I)至(V)或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，抑制該哺乳動物(例如，人類)產生細胞介素。

於一些具體例中，式(I)至(V)、或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥可調節涉及免疫細胞的活化之一個或多個離子通道(例如CRAC離子通道)之活性。於一些具體例中，式(I)至(V)、或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥可藉由抑制CRAC離子通道之作用而抑

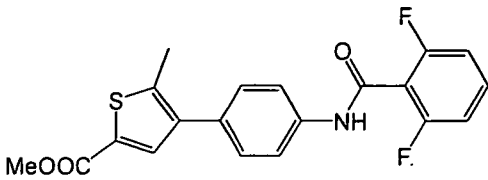
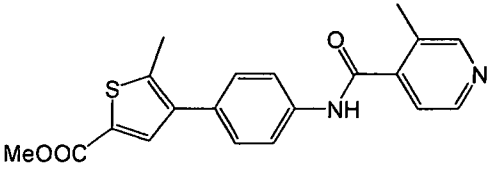
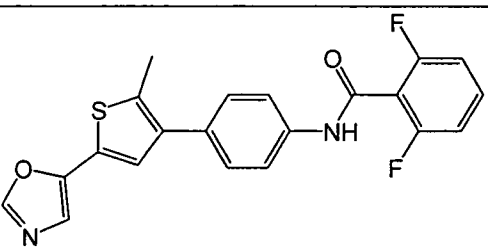
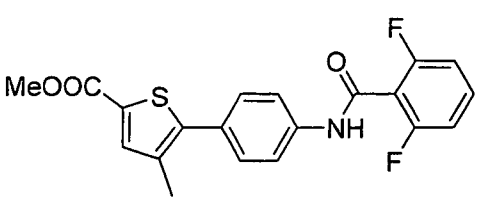
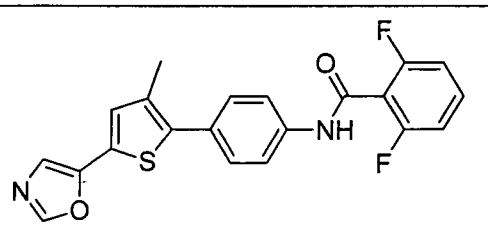
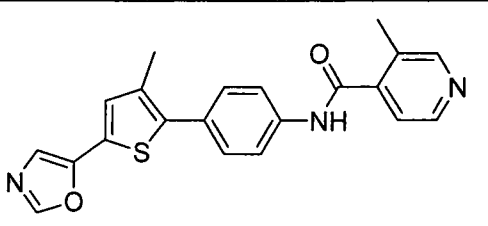
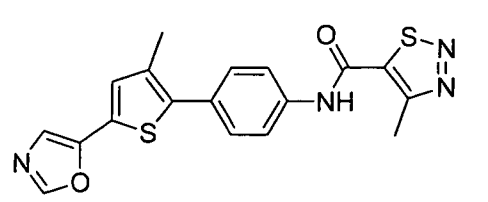
制鈣離子湧入至免疫細胞(例如，T細胞、B細胞及/或肥大細胞)。通常，細胞與化合物接觸時， $I_{CRAC}$ 電流降低為該化合物抑制CRAC離子通道之一指標。 $I_{CRAC}$ 電流之測量，舉例而言，可使用下文實例中詳細敘述之膜片箝制技術。於一些具體例中，式(I)至(V)或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥調節哺乳動物(例如，人類)之離子通道。於一些具體例中，係藉由投予哺乳動物(例如，人類)式(I)至(V)或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，抑制該哺乳動物(例如，人類)之一個或多個離子通道之活性。

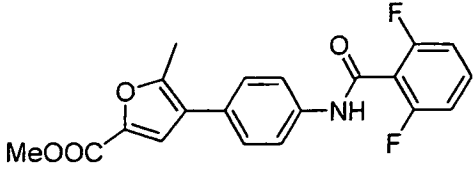
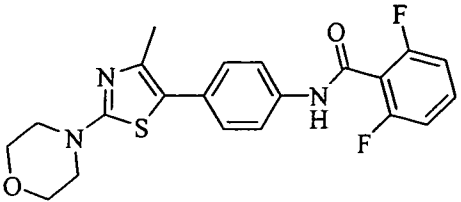
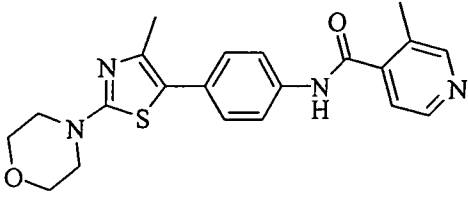
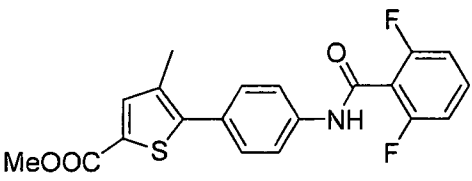
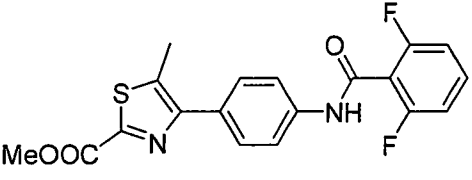
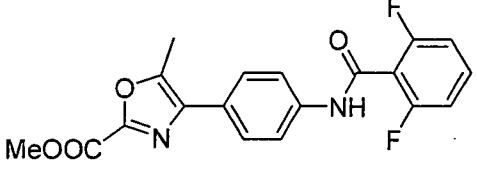
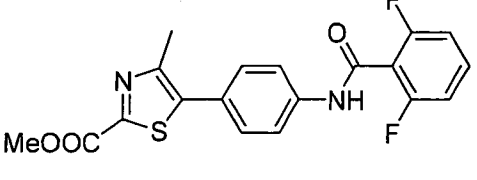
於一些具體例中，式(I)至(V)、或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥可用於抑制肥大細胞去顆粒作用。肥大細胞去顆粒作用可如本文實驗部分所述或利用熟習此項技藝人士已知之任何方法予以測定。於一些具體例中，係藉由投予哺乳動物(例如，人類)式(I)至(V)或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，抑制該哺乳動物(例如，人類)之肥大細胞去顆粒作用。

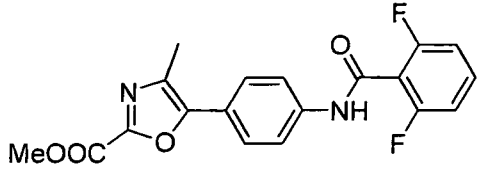
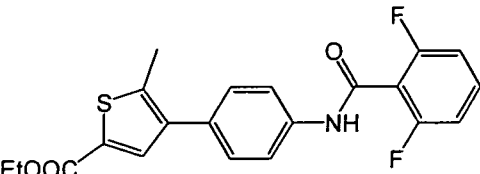
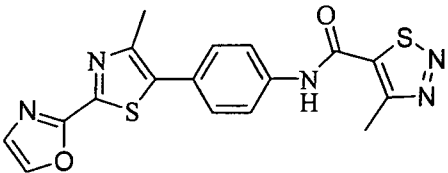
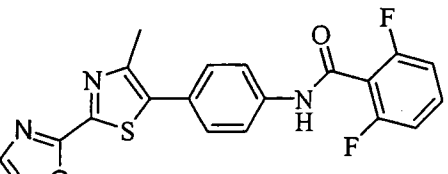
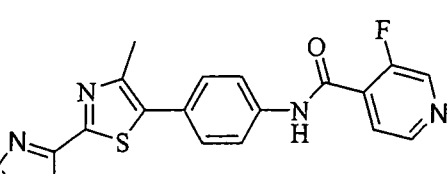
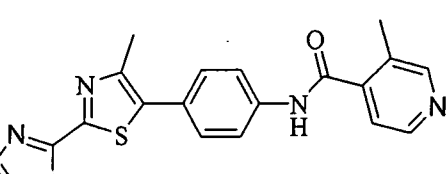
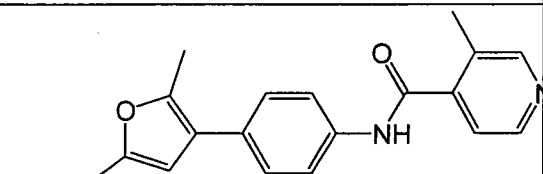
本發明之例示化合物

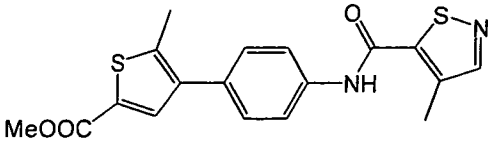
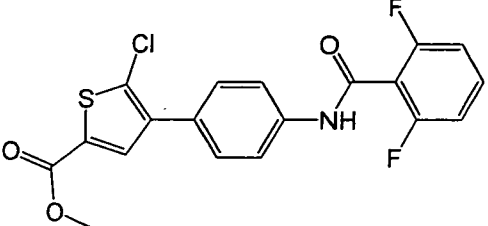
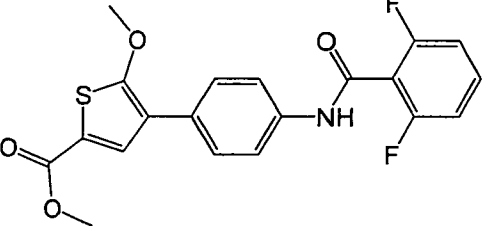
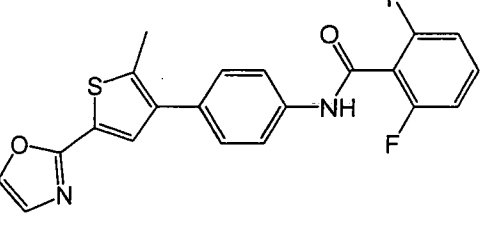
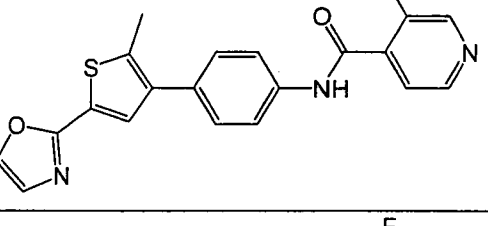
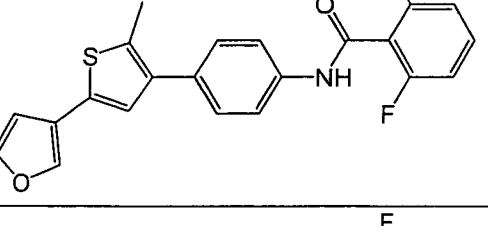
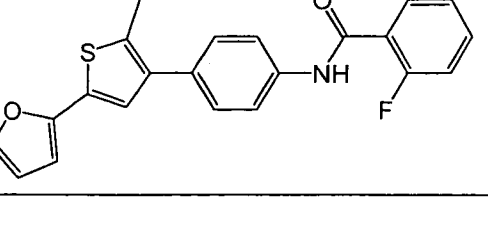
本發明之例示化合物如下文表1所述。

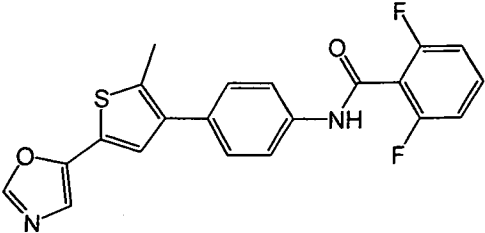
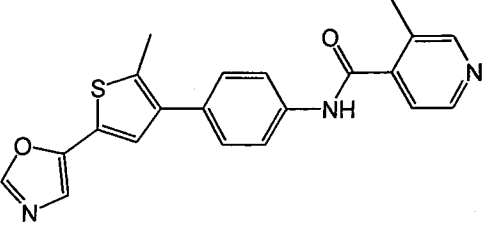
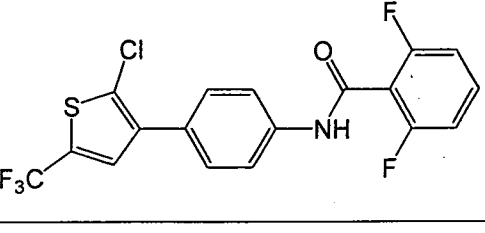
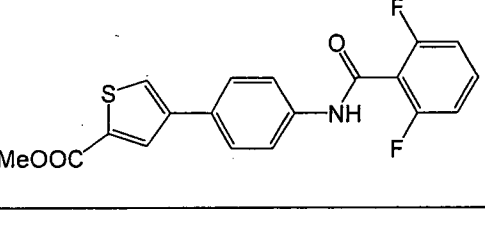
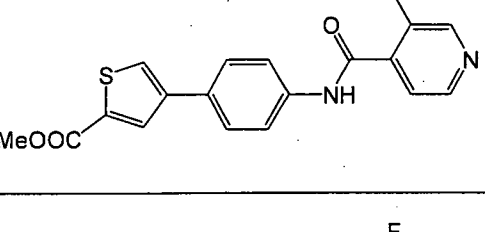
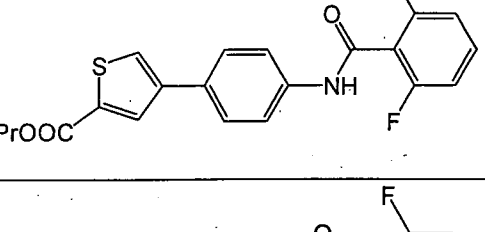
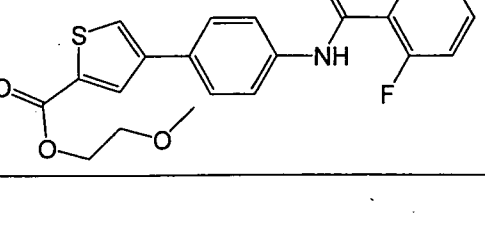
表 1

| 編號 | 結構式                                                                                 | 名稱                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1  |    | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯              |
| 2  |    | 5-甲基-4-{4-[(3-甲基吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯           |
| 3  |   | 2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺          |
| 4  |  | 5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯              |
| 5  |  | 2,6-二氟-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-苯甲醯胺          |
| 6  |  | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺           |
| 7  |  | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺 |

|    |                                                                                     |                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 8  |    | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-咪唑-2-羧酸甲酯     |
| 9  |    | 2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺 |
| 10 |    | 3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺  |
| 11 |   | 5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-咪唑-2-羧酸甲酯     |
| 12 |  | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噻唑-2-羧酸甲酯     |
| 13 |  | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-咪唑-2-羧酸甲酯     |
| 14 |  | 5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噻唑-2-羧酸甲酯     |

|    |                                                                                     |                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 15 |    | 5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基氨基)-苯基]-4-甲基-噁唑-2-羧酸甲酯              |
| 16 |    | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基氨基)-苯基]-5-甲基-噁吩-2-羧酸乙酯              |
| 17 |    | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-醯胺 |
| 18 |   | 2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺          |
| 19 |  | 3-氟-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺            |
| 20 |  | 3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺           |
| 21 |  | 5-甲基-4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羧基)-氨基]-苯基}-呋喃-2-羧酸甲酯          |

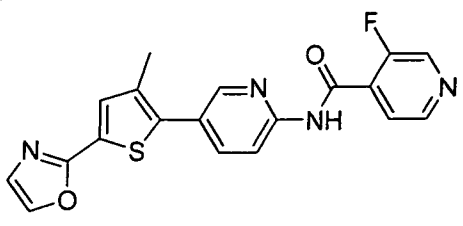
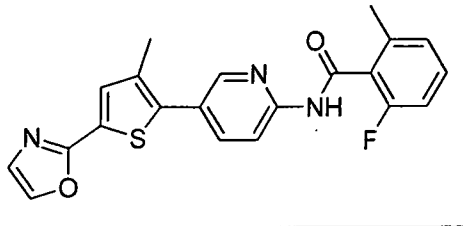
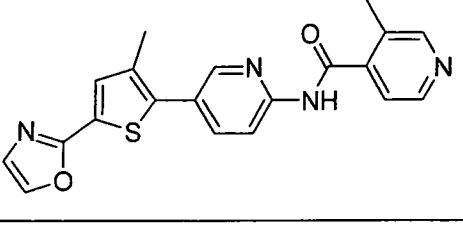
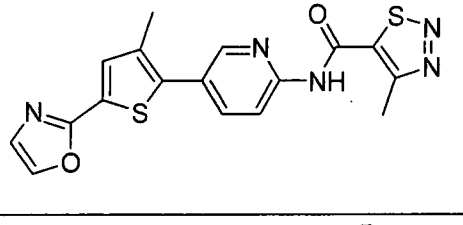
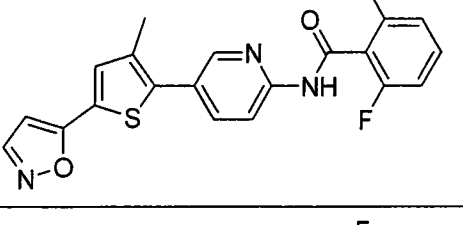
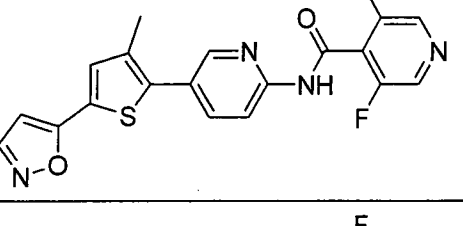
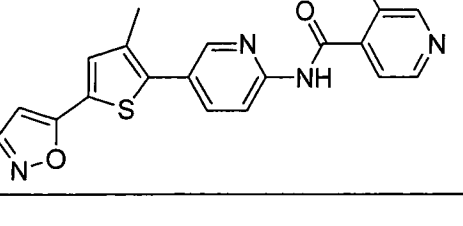
|    |                                                                                     |                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 22 |    | 5-甲基-4-{4-[(4-甲基-異噻唑-5-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯 |
| 23 |    | 5-氯-4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸甲酯       |
| 24 |    | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲氧-噻吩-2-羧酸甲酯      |
| 25 |   | 2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺  |
| 26 |  | 3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺   |
| 27 |  | 2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-3-基-2-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺  |
| 28 |  | 2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-2-基-2-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺  |

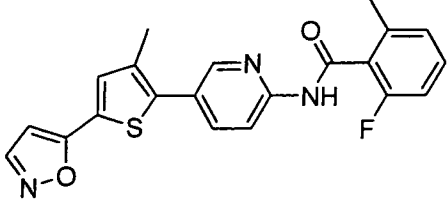
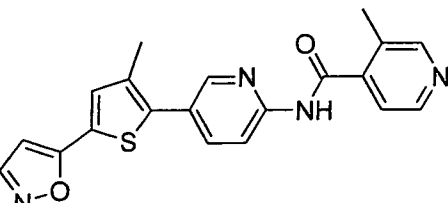
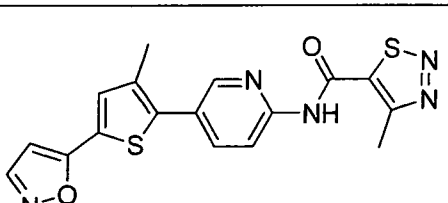
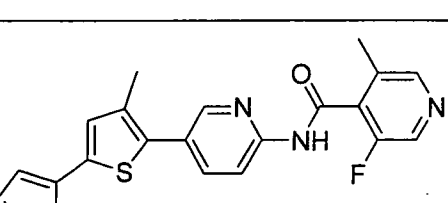
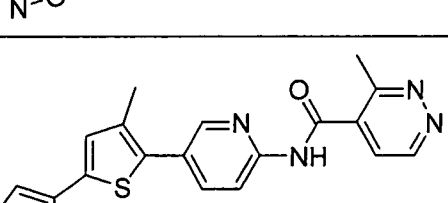
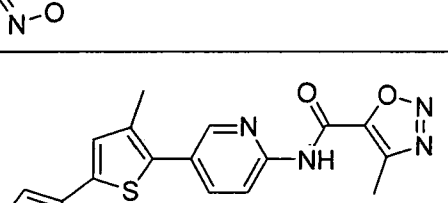
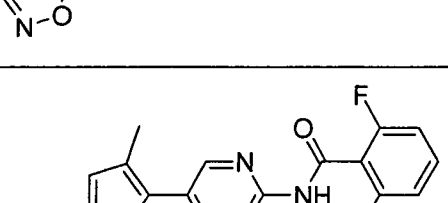
|    |                                                                                     |                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 29 |    | 2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺     |
| 30 |    | 3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺      |
| 31 |    | N-[4-(2-氯-5-三氟甲基-噻吩-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯甲醯胺 |
| 32 |   | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸甲酯       |
| 33 |  | 4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯   |
| 34 |  | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸丙酯       |
| 35 |  | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸2-甲氧基-乙酯 |

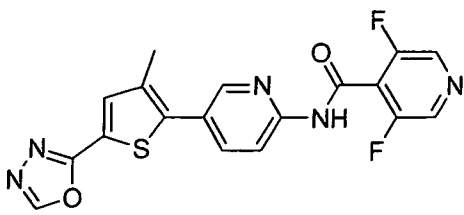
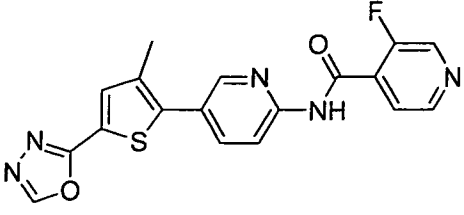
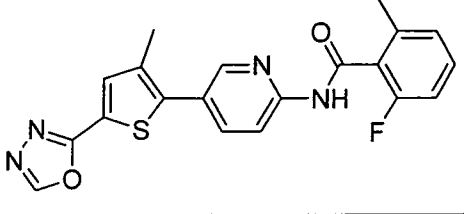
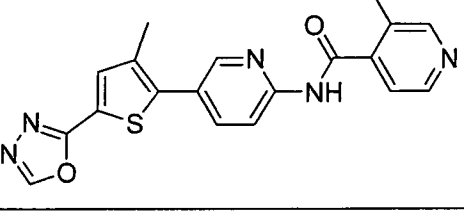
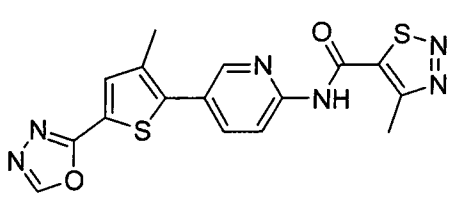
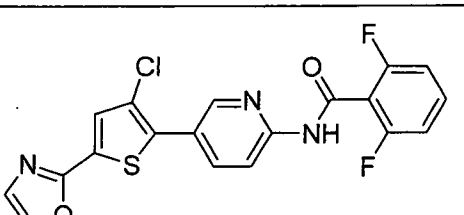
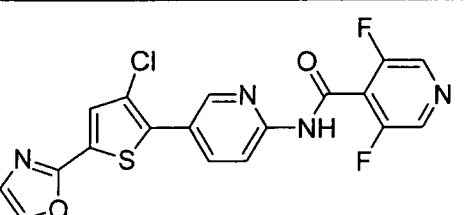
|    |  |                                                    |
|----|--|----------------------------------------------------|
| 36 |  | 2,6-二氟-N-[4-(5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺             |
| 37 |  | 2,6-二氟-N-[4-(5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺             |
| 38 |  | 2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-3-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺             |
| 39 |  | 2,6-二氟-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-苯甲醯胺        |
| 40 |  | 4-{4-[(3-氟-吡啶-4-羧基)-胺基]-苯基}-5-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯         |
| 41 |  | 5-甲基-4-{4-[(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羧基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯 |
| 42 |  | 4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-呋喃-2-羧酸乙酯            |

|    |  |                                                      |
|----|--|------------------------------------------------------|
| 43 |  | 2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-苯甲醯胺          |
| 44 |  | 3-氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺            |
| 45 |  | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-醯胺 |
| 46 |  | 3,5-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺         |
| 47 |  | 2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-苯甲醯胺          |
| 48 |  | 3-氟-5-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺       |
| 49 |  | 2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噻吩-5-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺      |

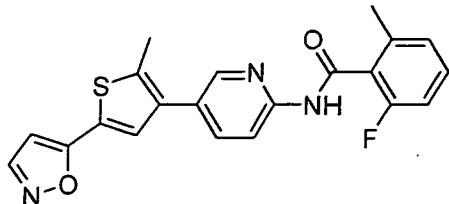
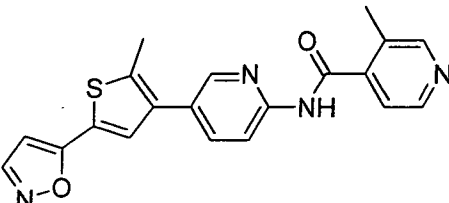
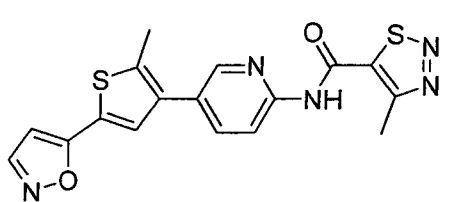
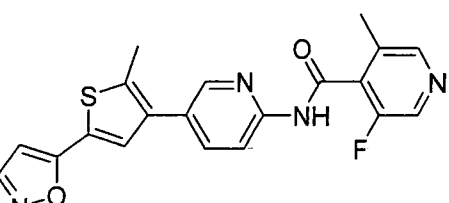
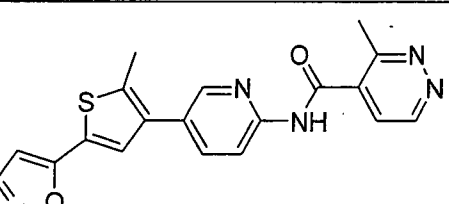
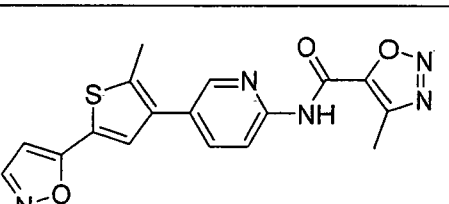
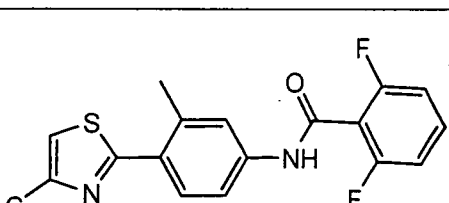
|    |  |                                                   |
|----|--|---------------------------------------------------|
| 50 |  | 3,5-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺         |
| 51 |  | 3-氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺            |
| 52 |  | 2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺        |
| 53 |  | 3-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺           |
| 54 |  | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基)-吡啶-2-基]-醯胺 |
| 55 |  | 2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基)-噻吩-2-基]-吡啶-2-基]-苯甲醯胺  |
| 56 |  | 3,5-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基)-噻吩-2-基]-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺 |

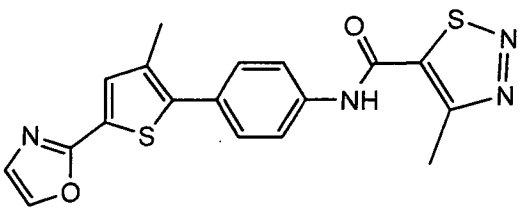
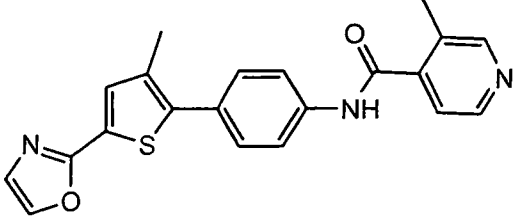
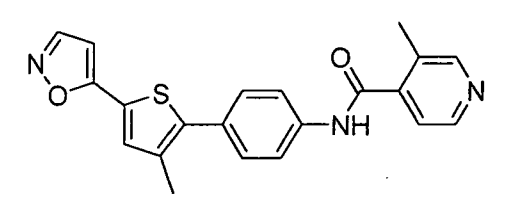
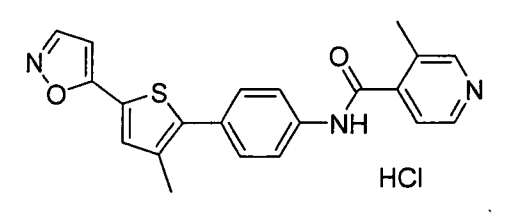
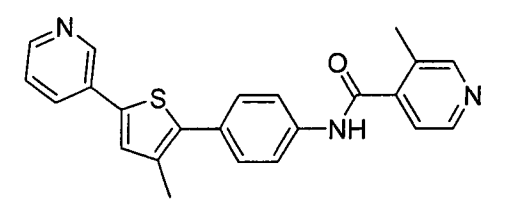
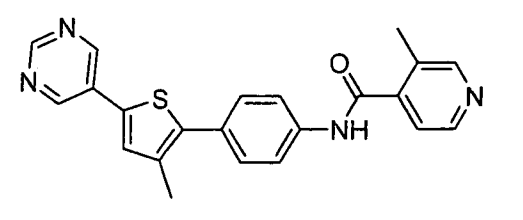
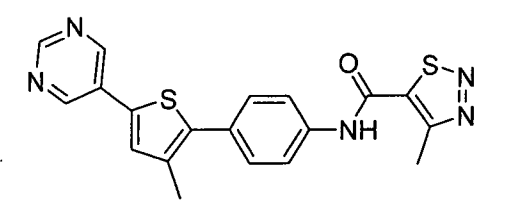
|    |                                                                                     |                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 57 |    | 3-氟-N-[5-(3-甲基-5-<br>噁唑-2-基-噻吩-2-基)-<br>吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺                |
| 58 |    | 2-氟-6-甲基-N-[5-(3-<br>甲基-5-噁唑-2-基-噻吩<br>-2-基)-吡啶-2-基]-苯<br>甲醯胺        |
| 59 |    | 3-甲基-N-[5-(3-甲基<br>-5-噁唑-2-基-噻吩-2-<br>基)-吡啶-2-基]-異菸鹼<br>醯胺           |
| 60 |   | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑<br>-5-羧酸[5-(3-甲基-5-<br>噁唑-2-基-噻吩-2-基)-<br>吡啶-2-基]-醯胺 |
| 61 |  | 2,6-二氟-N-[5-(5-異噁<br>唑-5-基-3-甲基-噻吩<br>-2-基)-吡啶-2-基]-苯<br>甲醯胺         |
| 62 |  | 3,5-二氟-N-[5-(5-異噁<br>唑-5-基-3-甲基-噻吩<br>-2-基)-吡啶-2-基]-異<br>菸鹼醯胺        |
| 63 |  | 3-氟-N-[5-(5-異噁唑<br>-5-基-3-甲基-噻吩-2-<br>基)-吡啶-2-基]-異菸鹼<br>醯胺           |

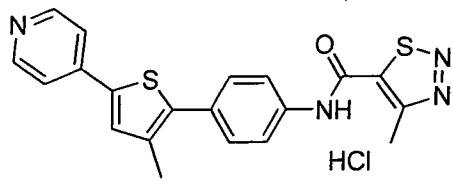
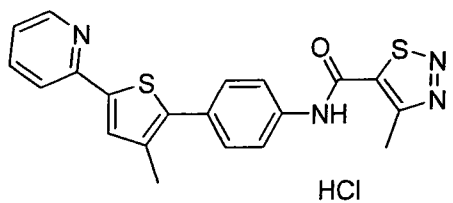
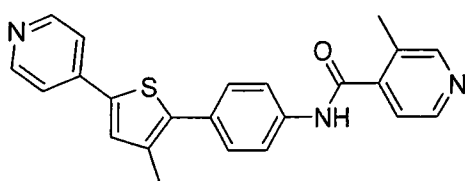
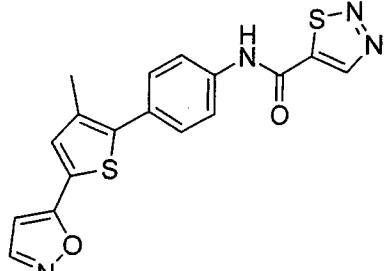
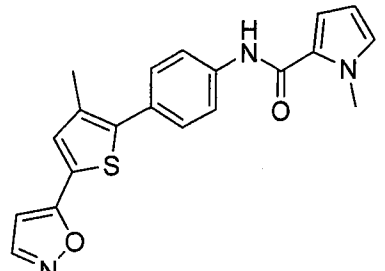
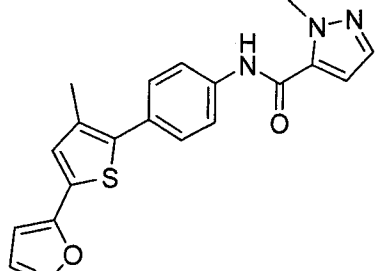
|    |                                                                                     |                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 64 |    | 2-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-6-甲基-苯甲醯胺        |
| 65 |    | N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺           |
| 66 |    | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺 |
| 67 |   | 3-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-5-甲基-異菸鹼醯胺       |
| 68 |  | 3-甲基-嗒吡-4-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺         |
| 69 |  | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺 |
| 70 |  | 2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺   |

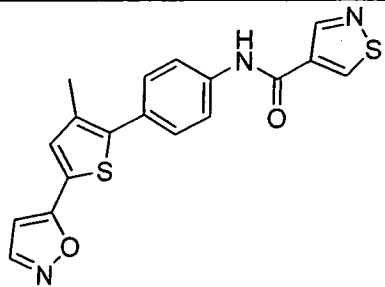
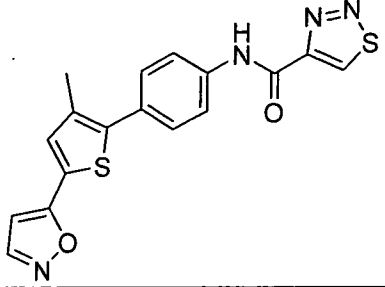
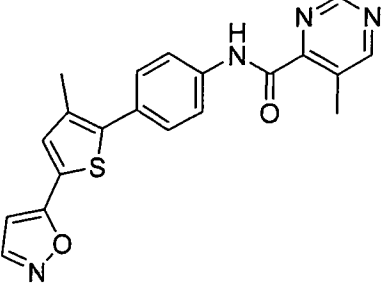
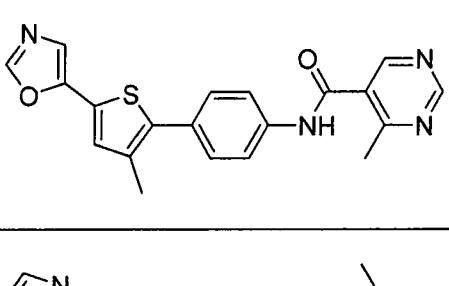
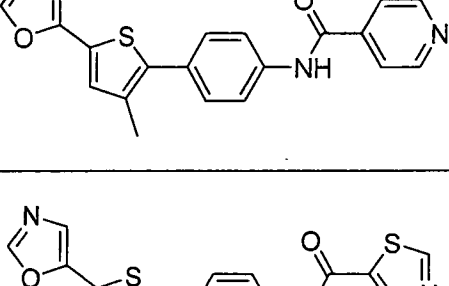
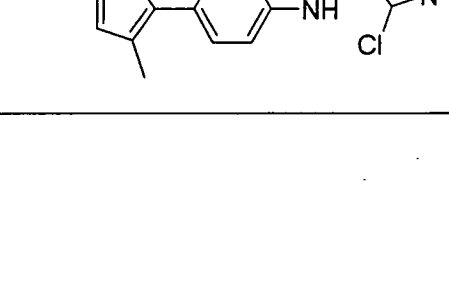
|    |                                                                                     |                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 71 |    | 3,5-二氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-噻吩-2-基]-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺         |
| 72 |    | 3-氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-噻吩-2-基]-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺            |
| 73 |    | 2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-噻吩-2-基]-吡啶-2-基]-苯甲醯胺        |
| 74 |   | 3-甲基-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-噻吩-2-基]-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺           |
| 75 |  | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-噻吩-2-基]-吡啶-2-基]-醯胺 |
| 76 |  | N-[5-(3-氯-5-噁唑-2-基)-2-噻吩-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺                           |
| 77 |  | N-[5-(3-氯-5-噁唑-2-基)-2-噻吩-2-基]-3,5-二氟-異菸鹼醯胺                          |

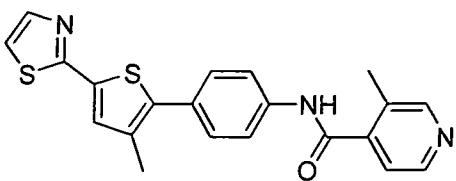
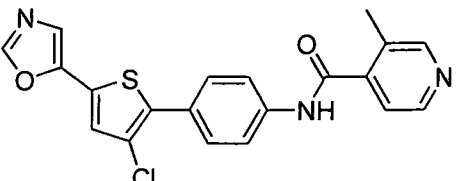
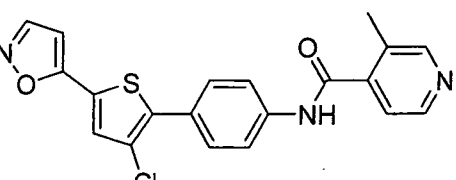
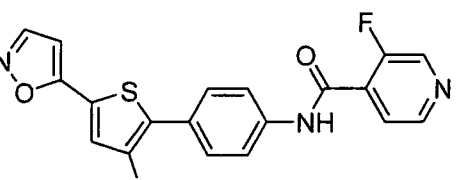
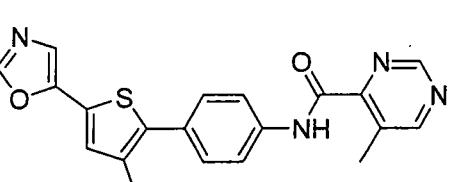
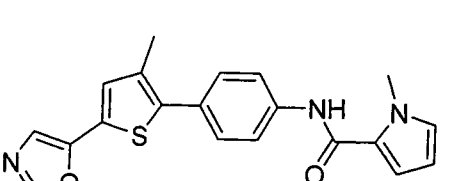
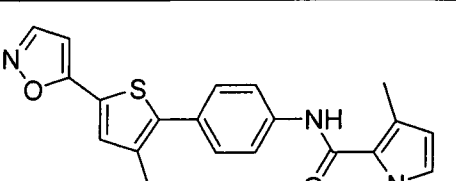
|    |  |                                                         |
|----|--|---------------------------------------------------------|
| 78 |  | N-[5-(3-氯-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺            |
| 79 |  | N-[5-(3-氯-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-2-氟-6-甲基-苯甲醯胺        |
| 80 |  | N-[5-(3-氯-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺           |
| 81 |  | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-氯-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺 |
| 82 |  | 2,6-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺        |
| 83 |  | 3,5-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺       |
| 84 |  | 3-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺          |

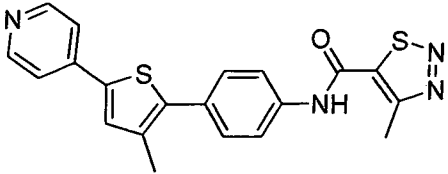
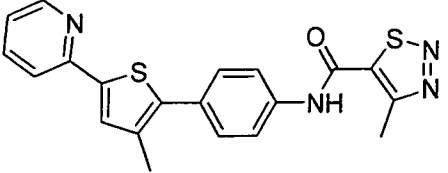
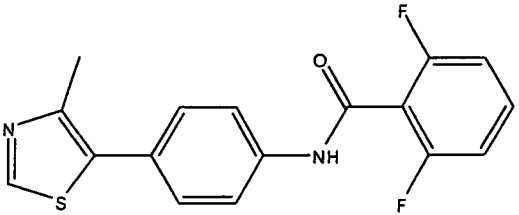
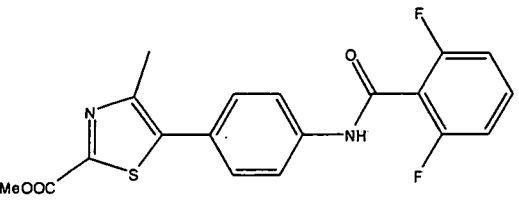
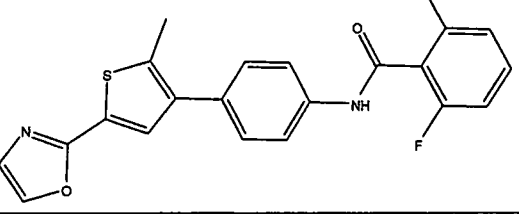
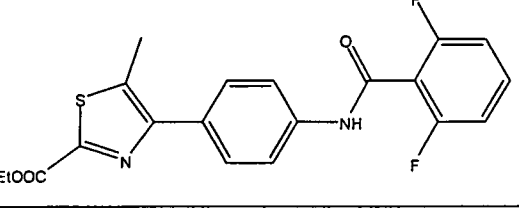
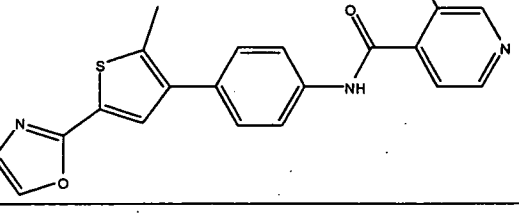
|    |                                                                                     |                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 85 |    | 2-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-6-甲基-苯甲醯胺        |
| 86 |    | N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺           |
| 87 |    | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺 |
| 88 |   | 3-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-5-甲基-異菸鹼醯胺       |
| 89 |  | 3-甲基-嗒咩-4-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺         |
| 90 |  | 4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺 |
| 91 |  | 2,6-二氟-N-[3-甲基-4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-苯甲醯胺                 |

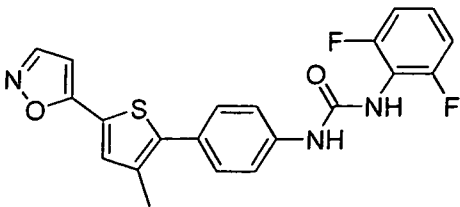
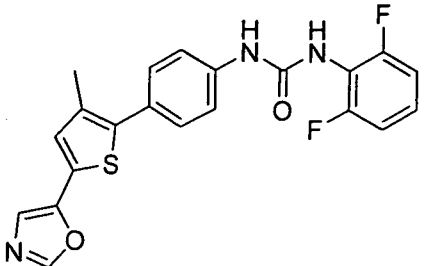
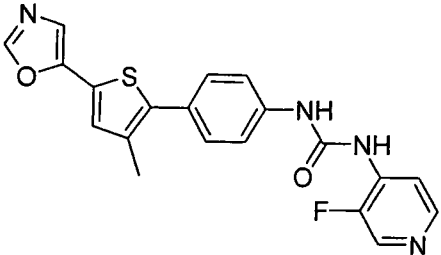
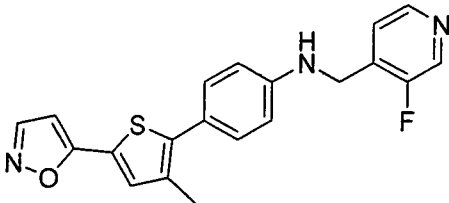
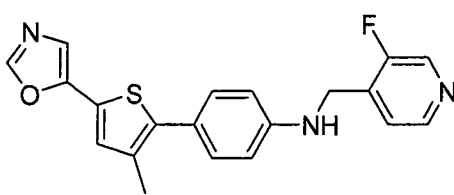
|    |                                                                                           |                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 92 |          | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺 |
| 93 |          | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺           |
| 94 |          | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺          |
| 95 | <br>HCl | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺，鹽酸鹽      |
| 96 |        | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺           |
| 97 |        | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺           |
| 98 |        | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺 |

|     |                                                                                     |                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 99  |    | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺，鹽酸鹽 |
| 100 |    | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺，鹽酸鹽 |
| 101 |    | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺               |
| 102 |   | [1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺         |
| 103 |  | 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺         |
| 104 |  | 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺         |

|     |                                                                                     |                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 105 |    | 異噻唑-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噻唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺        |
| 106 |    | [1,2,3]噻二唑-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噻唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺 |
| 107 |   | 5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噻唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺    |
| 108 |  | 4-甲基-嘧啶-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噻吩-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺     |
| 109 |  | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噻吩-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺       |
| 110 |  | 4-氯-噻唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噻吩-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺      |

|     |                                                                                     |                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 111 |    | 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噻唑-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺       |
| 112 |    | 3-甲基-N-[4-(3-氯-5-噁唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺        |
| 113 |    | 3-甲基-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺       |
| 114 |   | 3-氟-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺        |
| 115 |  | 5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基)-苯基]-醯胺     |
| 116 |  | 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基)-苯基]-醯胺  |
| 117 |  | 3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基)-苯基]-醯胺 |

|     |                                                                                     |                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 118 |    | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺 |
| 119 |    | 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺 |
| 120 |    | 2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺                   |
| 121 |   | 2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-甲氧羰基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺            |
| 122 |  | 2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺          |
| 123 |  | 2,6-二氟-N-[4-(5-甲基-2-乙氧羰基-噻唑-4-基)-苯基]-苯甲醯胺            |
| 124 |  | 3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺           |

|     |                                                                                     |                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 125 |    | 1-(2,6-二氟-苯基)-3-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲 |
| 126 |    | 1-(2,6-二氟-苯基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲  |
| 127 |    | 1-(3-氟-吡啶-4-基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲 |
| 128 |   | (3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺  |
| 129 |  | (3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺   |

## 作用機制

反應抗原之 T 淋巴細胞之活化作用取決於鈣離子振動。T 淋巴細胞中之鈣離子振動係經由刺激 T 細胞抗原受體而觸發，並涉及通過貯存操作之被  $\text{Ca}^{2+}$  釋放活化之  $\text{Ca}^{2+}$  (CRAC) 通道之鈣離子通量。此外，抗原誘導之肥大細胞之去顆粒作用亦已證實係由鈣離子通量觸發。雖然 CRAC 離子通道之分子結構尚未被鑑定出，惟該通道之詳細電流生理

學性質已存在。因此，CRAC 離子通道之抑制作用可由測量  $I_{CRAC}$  電流之抑制作用予以測定。T 細胞中之鈣離子振動與對 T 細胞之活化相當重要之數種轉錄因子(例如，NFAT、Oct/Oap 與 NF $\kappa$ B)之活化有所牽連[Lewis, *Biochemical Society Transactions* (2003), 31:925-929，其全部教示均併入本文以資參考]。於不希望拘泥於任何理論下，一般相信本發明化合物由於抑制 CRAC 離子通道之活性而抑制免疫細胞之活化。

### 治療及預防方法

根據本發明，係對於需要免疫抑制或需要治療或預防發炎狀況、免疫失調、或過敏性疾病之病患投予有效量之式(I)至(V)、或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，或含有式(I)至(V)、或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組成物。此等病患可能未曾接受治療，或者對習知療法只有部分反應或無反應。

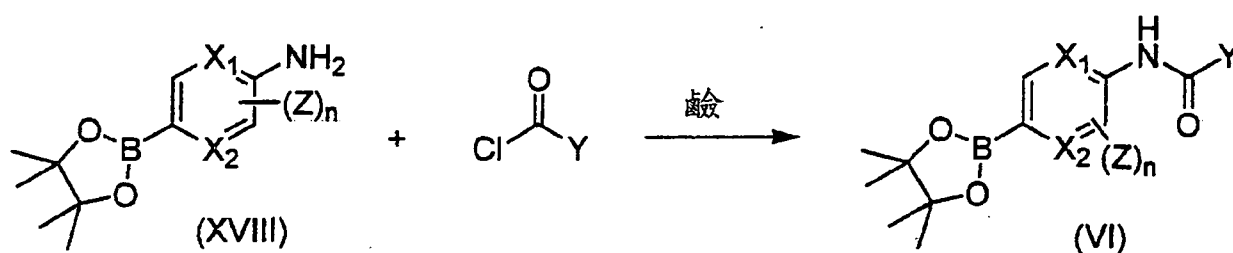
處理對象之特定發炎狀況、免疫失調、或過敏性疾病之反應可直接測量[例如，於投予本發明化合物或調配物後，測量發炎細胞介素(例如 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等)之血液含量]，或可根據對疾病成因及進展之瞭解而推斷。於使用於人類之前，可針對式(I)至(V)、或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥進行活體外或活體內分析，檢測所需之治療或預防活性。例如，可使用發炎狀

況、免疫失調、或過敏性疾之已知動物模式來證明本發明化合物之安全性及效力。

本發明化合物之製備

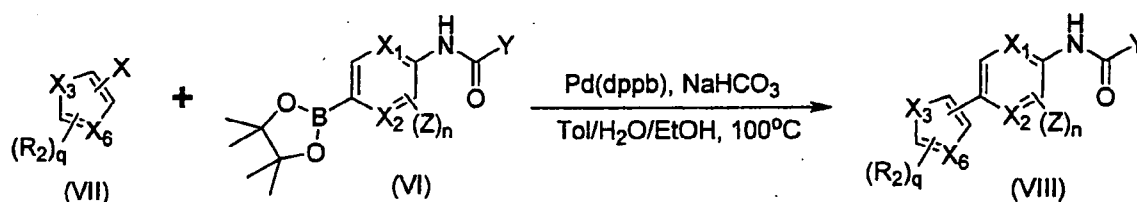
一般而言，具有醯胺連接基之本發明苯基及吡啶基化合物，其製備係於鹼存在下，使[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基-苯基或-吡啶基衍生物(XVIII)與酸氯化物(XVI)接觸，形成具有醯胺鍵合之中間體化合物(VI)(見反應圖I)。典型地，於此反應中使用非質子溶劑及非質子鹼。

反應圖 I



然後使中間體(VI)與鹵基-雜芳基衍生物(VII)於鈀觸媒與鹼存在下反應(Suzuki 偶合反應)，形成具有醯胺連接基之本發明苯基或吡啶基化合物(VIII)(見反應圖 II)。

反應圖 II



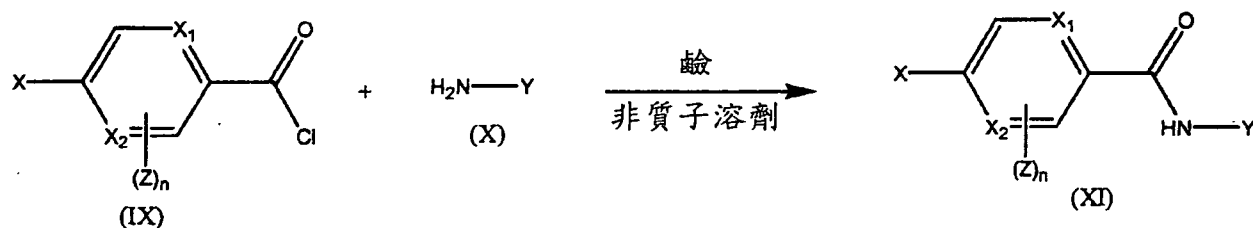
X 為鹵基

X<sub>6</sub> 為 X<sub>4</sub> 或 X<sub>5</sub>

具有醯胺連接基，其中胺基與 Y 連接，羰基與苯基或吡啶基環連接之本發明苯基或吡啶基化合物，其製備係於

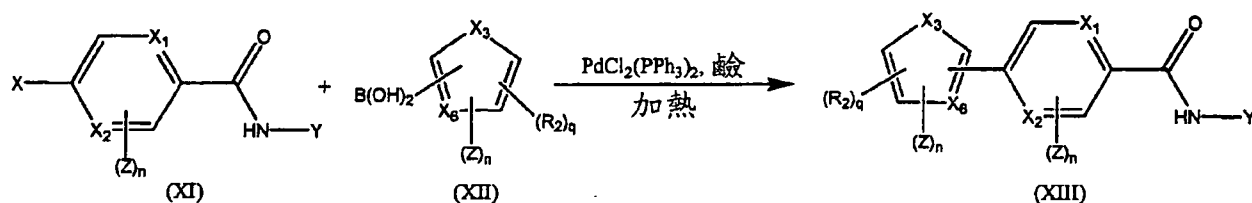
鹼存在下，使 4-鹵基-苯甲醯氯或 5-鹵基-吡啶-2-羰基氯 (IX) 與胺衍生物 (X) 反應，形成中間體化合物 (XI) (見反應圖 III)。

反應圖 III



然後使中間體 (XI) 與硼酸衍生物 (XII) 於 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 與鹼存在下反應 (Suzuki 偶合反應，如反應圖 IV)，形成本發明之苯基或吡啶基化合物 (XIII)。

反應圖 IV

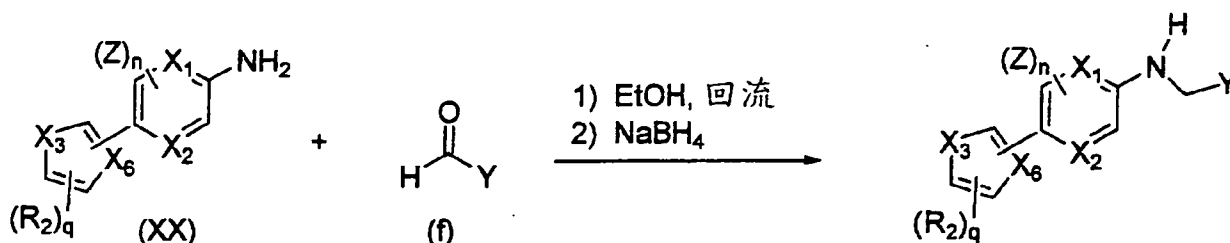


本發明化合物中 L 為 -NHC(S)- 或 -C(S)NH- 者，可利用以拉森氏 (Lawesson) 試劑處理具有醯胺連接基之化合物予以製備。

具有 -CH<sub>2</sub>-NH- 或 -NH-CH<sub>2</sub>- 連接基之本發明化合物可利用使具有 -NHC(S)- 或 -C(S)NH- 連接基之化合物與阮尼 (Raney) Ni 接觸予以製備。或者，具有 -CH<sub>2</sub>-NH- 或 -NH-CH<sub>2</sub>- 連接基之本發明化合物可藉由分別以例如硼氫化鈉使具有 -C(O)-NH- 或 -NH-C(O)- 連接基之化合物還原予以製備。或者，具有 -NHCH<sub>2</sub>- 連接基之化合物可如反應圖 IVa 所示，利

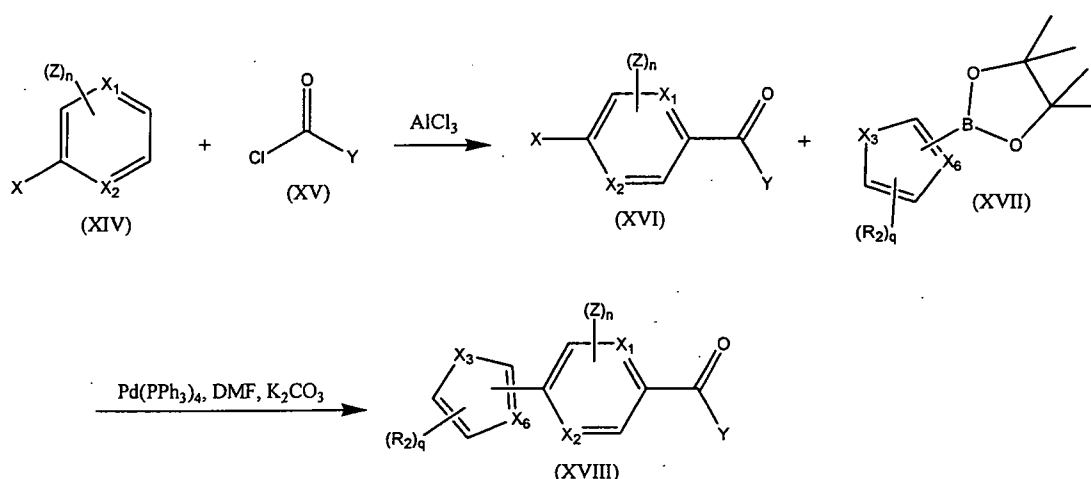
用使醛(f)與胺(XX)反應，隨後以硼氫化鈉使該移位鹼還原予以製備(見2004年7月22日申請之美國專利申請案No. 10/897,681，其全部教示併入本文以資參考)。

反應圖 IVa



具有 $-C(O)-$ 連接基之本發明化合物之製備可利用於  $AlCl_3$  存在下，使鹵基-苯基或鹵基-吡啶基衍生物(XIV)與酸氯化物(XV)進行 Friedel-Craft 醯基化反應形成中間體，接著於鈀觸媒與鹼存在下與[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基-雜芳基(XVI)反應，形成具有羰基連接基之本發明化合物(XVII) (見反應圖 V)。

反應圖 V

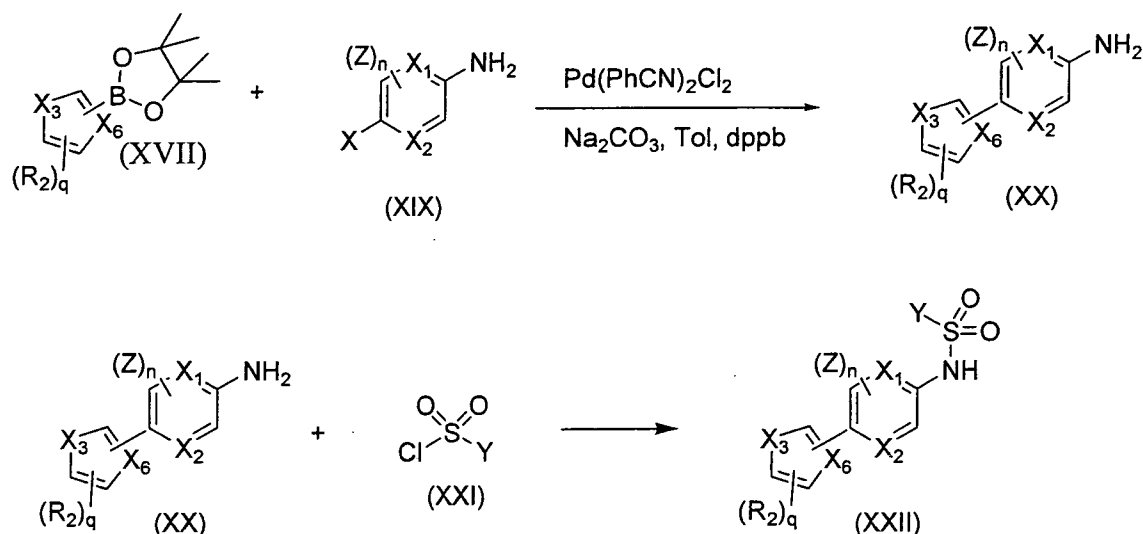


具有 $-C(S)-$ 之本發明化合物可利用於吡啶中，以拉森氏試劑或  $P_2S_5$  處理具有羰基連接基之化合物予以製備。

具有磺醯胺連接基之本發明化合物(XXII)可如反應圖

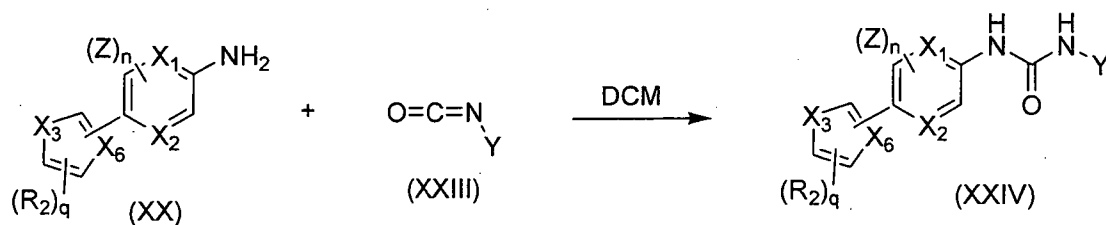
VI 所示，使如反應圖 II 所述類似方法製備之胺衍生物 (XX) 與磺醯氯衍生物 (XXI) 反應予以製備。典型地，係使胺衍生物 (XX) 溶於極性溶劑 (例如醇) 中，然後添加磺醯氯衍生物 (XXI)。此反應典型地加熱至約 50°C 至約 100°C。

反應圖 VI



具有脲連接基 (XXIV) 之本發明化合物可如反應圖 VII 所示，使胺衍生物 (XX) 與異氰酸酯 (XXIII) 反應予以製備。典型地，使胺衍生物 (XX) 溶於非極性、非質子溶劑例如二氯甲烷 (DCM) 中，室溫下，於其內添加異氰酸酯 (XXIII)。典型地，攪拌該反應約 5 分鐘至約 1 小時，得到具有脲連接基 (XXIV) 之本發明化合物。

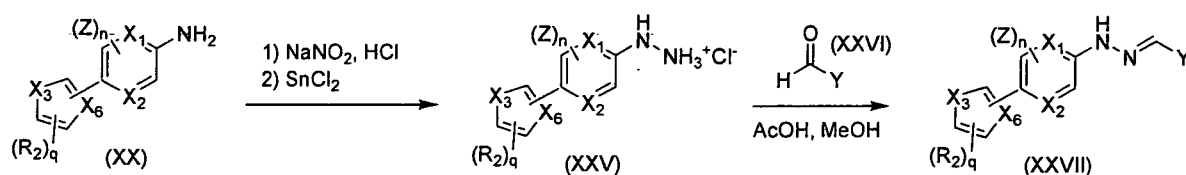
反應圖 VII



具有硫脲連接基 ( $-NHC(S)NH-$ ) 之本發明化合物可利用以拉森氏試劑處理具有脲連接基之化合物予以製備。

具有肼基連接基(-NH-N=CH-)之本發明化合物可利用於約 0°C，添加 NaNO<sub>2</sub>(1 當量)水溶液至胺衍生物(XX)(1 當量)之濃 HCl 溶液中予以製備。於約 0°C 攪拌該溶液約 15 分鐘至約 1 小時後，接著添加 2.4 當量 SnCl<sub>2</sub>之濃 HCl 溶液，於約 0°C 攪拌該反應約 1 小時，得到氯化肼鎗(hydrozium chloride)中間體(XXV)。使該氯化肼鎗中間體(XXV)溶於乙酸與醇例如甲醇中，添加醛(XXVI)。此反應於室溫攪拌約一小時，得到具有肼基連接基之本發明化合物(XXVII)(見反應圖 VIII)。

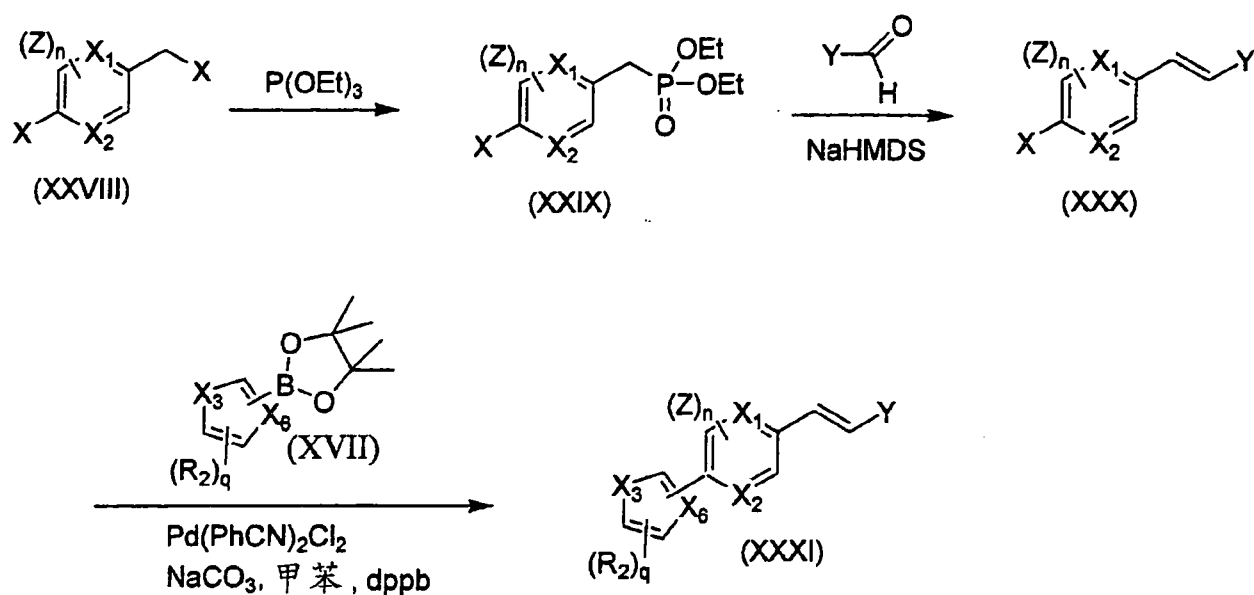
反應圖 VIII



具有雙鍵連接基之本發明化合物，其製備可利用於非極性、非質子溶劑中加熱 4-鹵基-苄基鹵化物或鹵基甲基-鹵基-吡啶(XXVIII)與三烷基-亞磷酸酯例如磷酸三乙酯之混合物，形成二烷基磷酸酯衍生物(XXIX)。接著使該二烷基磷酸酯衍生物(XXIX)溶於極性、非質子溶劑例如乙醚中，冷卻至約-25°C 至約-78°C，添加鈉-六甲基二矽烷胺(NaHMDS)。約 5 分鐘至約 30 分鐘後，添加醛，攪拌此溶液約 15 分鐘至約 1 小時，然後令其回升至室溫。以氯化銨水溶液終止反應，形成烯中間體(XXX)。接著以如反應圖 II 所述之類似方法使該烯中間體(XXX)與伸環烷基硼酸酯(cycloalkylene boronic acid ester)(XVII)偶合，形成

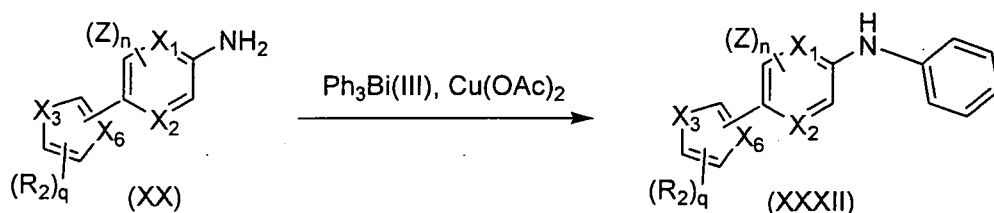
具有雙鍵連接基之本發明化合物(XXXI)(見反應圖 IX)。

反應圖 IX



具有胺連接基之化合物(XXXII)可利用於室溫下，攪拌胺衍生物(XX)(1當量)、三苯基氫化鉍(III)(1.1至1.5當量)與 $Cu(OAc)_2$ (1.1至1.5當量)於二氯甲烷中之混合物約2至12小時予以製備(見反應圖 X)。

反應圖 X



### 醫藥組成物及劑量型

本發明之醫藥組成物及劑量型含有相對量之一種或多種活性成分，且係以使所得醫藥組成物或劑量型可供免疫抑制或治療或預防發炎狀況、免疫失調、與過敏性疾服用之方式進行調配。較佳之醫藥組成物及劑量型含有式(I)至(V)、或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、晶籠化合物、或前藥，視需要與一種或多種附加活性成分組合。

本發明之單一單位劑量型適用於經口、黏膜(例如，鼻、舌下、陰道、頰、或直腸)、非經腸(例如，皮下、靜脈內、推注(bolus injection)、肌內、或動脈內)、或經皮膚投予病患。劑量型之實例包含，惟不限於：錠劑；膜衣錠；膠囊，例如軟的彈性明膠膠囊；扁囊劑；片劑；菱形錠劑；分散液；栓劑；軟膏；泥敷劑(濕敷藥劑)；糊劑；粉劑；敷料；霜劑；膏藥；溶液；貼片；氣溶膠(例如，噴鼻劑或吸入劑)；凝膠；適用於經口或黏膜投予病患之液體劑量型包括懸浮液(例如，水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液、或油包水乳液)、溶液、與酏劑；適用於非經腸投予病患之液體劑量型；及可再組成以提供適用於非經腸投予病患之液體劑量型之無菌固體(例如結晶或非晶固體)。

本發明劑量型之組成、形狀、與種類典型地視其用途而不同。例如，適用於經黏膜投予之劑量型可能比用於治療相同症狀之口服劑量型含有較少量活性成分。本發明之此觀點對熟習此項技藝人士而言為顯而易見。參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA。

典型的醫藥組成物及劑量型含有一種或多種賦形劑。適當之賦形劑為熟習製藥技藝人士所悉知，本文提供適當賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適用於併入醫藥組成物或劑量型中取決於此項技藝中悉知之多項因素包

括，惟不限於，該劑量型將投予病患之方式。例如，口服劑量型(例如錠劑)可含有不適用於非經腸劑量型之賦形劑。

特定賦形劑之適當性亦取決於劑量型中之專一活性成分。例如，某些活性成分會被一些賦形劑例如乳糖，或於暴露於水後，加速分解。含有一級或二級胺[例如，N-脫甲基文拉法辛(N-desmethylvenlafaxine)與N,N-二脫甲基文拉法辛]之活性成分特別易受該等加速分解作用影響。因此，本發明涵蓋不含或含極少乳糖之醫藥組成物及劑量型。本文所用之「不含乳糖」一詞意指如果存在任何乳糖，其量不足以實質上增加活性成分之降解速率。不含乳糖之本發明組成物可包含此項技藝中悉知及於，例如，美國藥典(USP) SP (XXI)/NF (XVI)中列舉之賦形劑。通常，不含乳糖之組成物含有具醫藥相容性且為醫藥上可接受量之活性成分、黏合劑/填料、與潤滑劑。較佳之不含乳糖之劑量型含有活性成分、微晶纖維素、預糊化澱粉、與硬脂酸鎂。

由於水會促進一些化合物之降解，因此本發明進一步涵蓋包含活性成分之無水醫藥組成物及劑量型。舉例而言，於醫藥技藝中，添加水(例如，5%)被廣為接受係模擬長期貯存之方式，俾便測定調配物之例如耐儲時間或經時安定性等特性。參見，例如，Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80。效果上，水與熱加速一些化合物分解。由於在製造、操作、包裝、貯存、運輸、

與使用調配物期間，常遭遇水分及/或濕氣，因此，水對調配物之影響可能具有重大意義。

本發明之無水醫藥組成物及劑量型可使用無水或含低水分之成分，及低水分或低濕度條件予以製備。若於製造、包裝、及/或貯存期間，預期會與水分及/或濕氣實質上接觸時，則包含乳糖及含有一級或二級胺之至少一種活性成分之醫藥組成物及劑量型較佳為無水。

無水醫藥組成物必須維持其無水性質予以製備及貯存。因此，無水組成物較佳為使用已知可防止暴露於水之材質包裝，俾使其包含於適當調配套組中。適當包裝實例包含，惟不限於，嚴密密封箔、塑料、單位劑量容器（例如，小藥瓶）、套蓋包裝、與條狀包裝。

本發明進一步涵蓋含有減少活性成分分解速率之一種或多種化合物之醫藥組成物及劑量型。該等化合物，本文中稱為「安定劑」，包含，惟不限於，抗氧化劑例如抗壞血酸、pH 緩衝劑、或鹽緩衝劑。

和賦形劑之用量與種類相同地，劑量型中活性成分之用量與特定種類視例如，惟不限於，其投予病患之途徑，等因素而不同。然而，本發明之典型劑量型含有其量為約 1 毫克至約 1000 毫克，較佳為約 50 毫克至約 500 毫克，最佳為約 75 毫克至約 350 毫克之式(I)至(V)、或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥。式(I)至(V)、或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之典型每日總

劑量可為每天約 0.001 毫克至約 5000 毫克不等，較佳為每天約 0.01 毫克至約 1500 毫克不等，更佳為每天約 0.01 毫克至約 1000 毫克不等。為指定病患決定適當劑量與劑量型屬此項技藝熟習之範圍內。

#### 口服劑量型

適用於經口投予之本發明醫藥組成物可以分別劑量型存在，例如，惟不限於，錠劑（例如，可咀嚼錠劑）、膜衣錠、及液體（例如，調味糖漿）。此等劑量型含有預先決定量之活性成分，可利用熟習此項技藝人士悉知之醫藥方法予以製備。概括而言，參見，Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA。

本發明之典型口服劑量型係於摻合物中組合活性成分與至少一種賦形劑，根據習知醫藥摻合技術予以製備。賦形劑視投予所需製劑形式而定，可採用多種形式。例如，適用於口服液或氣溶膠劑量型之賦形劑包含，惟不限於，水、二醇類、油、醇類、調味劑、防腐劑、及著色劑；適用於固體口服劑量型（例如，粉劑、錠劑、膠囊、與膜衣錠）之賦形劑實例包含，惟不限於，澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑、及崩解劑。

由於容易投予，錠劑與膠囊代表最有利之口服劑量型，於彼等情形下，係使用固體賦形劑。如果需要，則錠劑可利用標準水性或非水性技術予以塗覆。此等劑量型可利用任何醫藥方法製備。通常，醫藥組成物及劑量型之製

備係將活性成分與液體載劑、細切之固體載劑、或二者均勻且密切地摻合，然後於需要時將產品塑造成所需外觀。

舉例而言，可利用壓縮或模製而製備錠劑：壓縮錠劑之製備可於適當機器中，壓縮視需要與賦形劑混合之呈自由流動形式(例如粉末或細粒)之活性成分；模製錠劑之製備可於適當機器中，模製以惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物。

可用於本發明口服劑量型之賦形劑實例包含，惟不限於，黏合劑、填料、崩解劑、與潤滑劑。適用於醫藥組成物及劑量型之黏合劑實例包含，惟不限於，玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、或其他澱粉、明膠、天然及合成膠類例如阿拉伯膠、褐藻酸鈉、褐藻酸、其他褐藻酸鹽、粉末狀黃耆膠、關華豆膠、纖維素及其衍生物(例如，乙基纖維素、纖維素乙酸鹽、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯基吡咯啉酮、甲基纖維素、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如，Nos. 2208、2906、2910)、微晶纖維素及其混合物。

微晶纖維素之適當形式包含，惟不限於，呈 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (可購自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) 出售之材質，及其混合物。一特定之黏合劑為呈 AVICEL RC-581 出售之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適當之無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103J 與 Starch 1500 LM。

本文揭示之適用於醫藥組成物及劑量型之填料實例包

含，惟不限於，滑石、碳酸鈣(例如，粒劑或粉劑)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrates)、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預糊化澱粉、及其混合物。本發明醫藥組成物中之黏合劑或填料典型地係以醫藥組成物或劑量型之約 50 至約 99 重量%存在。

本發明組成物使用崩解劑，以提供於暴露於水性環境即告崩解之錠劑。崩解劑含量太多之錠劑可能在貯存期間即崩解；崩解劑含量太少之錠劑則可能不會以所需速率或於所需條件下崩解。因此，必須使用不會太多或太少且不會不利地改變活性成分釋放出之足量崩解劑來形成本發明之固體口服劑量型。崩解劑之用量視調配物種類而異，極易由熟習此項技藝人士識別。典型之醫藥組成物含有約 0.5 至約 15 重量%崩解劑，較佳為約 1 至約 5 重量%崩解劑。

可用於本發明醫藥組成物及劑量型之崩解劑包含，惟不限於，洋菜、褐藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、波拉克林(polacrillin)鉀、乙醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預糊化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻膠、其他纖維素、膠類、及其混合物。

可用於本發明醫藥組成物及劑量型之潤滑劑包含，惟不限於，硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦油、輕質礦油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇類、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油與大豆油)、硬脂酸鋅、

油酸乙酯、月桂酸乙酯、洋菜、及其混合物。附加之潤滑劑包含，例如，二氧化矽消光劑(syloid)矽膠(AEROSIL 200, Baltimore, MD 之 W.R. Grace Co. 製造)、合成矽石之凝結氣溶膠(Plano, TX 之 Degussa Co. 之上市產品)、CAB-O-SIL (Boston, MA 之 Cabot Co. 販售之熱解二氧化矽產品)、及其混合物。使用時，潤滑劑之典型用量為小於將其併入的醫藥組成物或劑量型之約 1 重量%。

#### 控制釋放之劑量型

本發明活性成分可利用熟習此項技藝人士悉知之控制釋放方式或輸送裝置投予，其實例包含，惟不限於，3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；及4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、與5,733,566 等美國專利案中敘述者，各者併入本文以資參考。此等劑量型可用於提供一種或多種活性成分之緩慢或控制釋放，係使用例如羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、滲透膜、透滲系統、多層塗層、微粒、脂質體、微球體、或其組合物，以提供呈各種比例之所需釋放性質。熟習此項技藝人士已知之適當控制釋放調配物，包括本文所述者，可容易地予以選定以與本發明活性成分併用。本發明因此涵蓋適用於經口投予之單一單位劑量型，例如，惟不限於，適用於控制釋放之錠劑、膠囊、凝膠錠、與膜衣錠。

所有控制釋放醫藥產物均具有與其未經控制之對等物

相較下，可達成增進之藥物治療之共同目標。理想地，於醫藥治療上，經最適設計之控制釋放製劑之用途之特徵為使用最少藥物，於最少時間內治療或控制症狀。控制釋放調配物之優點包括藥物活性延長、用藥頻率減少、及病患順應性增加。此外，控制釋放調配物可用於影響作用開始的時間或其他特性(例如藥物於血液中之含量)，因而可影響副作用(例如，有害作用)之發生。

多數控制釋放調配物被設計為最初釋放立即產生所需治療效果之藥物(活性成分)量，然後逐漸及持續釋放其他量藥物以長時期維持此程度之治療或預防效果。為了於體內維持藥物之此恒定量，藥物必須以替換被代謝及自身體排泄的藥物量之速率自劑量型釋出。活性成分之控制釋放可利用多種條件予以激發，包括，惟不限於，pH、溫度、酵素、水、或其他生理條件或化合物。

本發明之特別延長釋放調配物於球形體中包含治療或預防有效量之式(I)至(V)、或表1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、晶籠化合物、或前藥，該球形體進一步包含微晶纖維素及，視需要地，包含塗覆有乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素混合物之羥丙基甲基纖維素。此等延長釋放調配物可根據美國專利案

6,274,171 予以製備，其全部內容併入本文以資參考。

本發明之特定控制釋放調配物含有約6重量%至約40重量%之式(I)至(V)、或表1之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，約50重量%至

約 94 重量%微晶纖維素，NF，及視需要地含有約 0.25 重量%至約 1 重量%羥丙基-甲基纖維素，USP，其中該球形體塗覆由乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素構成之薄膜塗層組成物。

### 非經腸劑量型

非經腸劑量型可經由各種途徑包括，惟不限於，皮下、靜脈內（包括推注）、肌內、與動脈內，投予病患。由於其投予典型地穿越病患對抗污染物之天然防禦系統，因此非經腸劑量型較佳為無菌，或於投予病患之前能予以消毒。非經腸劑量型之實例包含，惟不限於，注射備用溶液、備用以供溶解或懸浮於注射用之醫藥上可接受媒劑中之乾燥產品、注射備用懸浮液、及乳液。

可用於提供本發明非經腸劑量型之適當媒劑為熟習此項技藝人士所悉知，其實例包含，惟不限於：USP 注射用水；水性媒劑例如，惟不限於，氯化鈉注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖與氯化鈉注射液、及乳酸化林格氏注射液；與水互溶之媒劑例如，惟不限於，乙醇、聚乙二醇、與聚丙二醇；及與水不互溶之媒劑例如，惟不限於，玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉荳蔻酸異丙酯、與苯甲酸苄酯。

增加本文揭示之一種或多種活性成分的溶解度之化合物亦可併入本發明非經腸劑量型中。

### 經皮、局部、及黏膜劑量型

本發明之經皮、局部、及黏膜劑量型包含，惟不限於，

眼用溶液、噴霧劑、氣溶膠、霜劑、外用藥水、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液、或熟習此項技藝人士已知之其他形式。參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia。適用於治療口腔內黏膜組織之劑量型可調配為漱口水或口內膠。再者，經皮劑量型包括「貯存型」(reservoir type)或「基質型」(matrix type)貼片，可施敷於皮膚特別長的時間而容許所需量之活性成分滲入。

可用於提供本發明涵蓋之經皮、局部、及黏膜劑量型之適當賦形劑(例如，載劑與稀釋劑)及其他材質為熟習此項技藝人士所悉知，並取決於指定醫藥組成物或劑量型將施敷的特定組織。謹此，典型之賦形劑包含，惟不限於，形成外用藥水、酞劑、霜劑、乳液、凝膠或軟膏用之水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦油、及其混合物，彼等不具毒性且為醫藥上可接受。如果需要，亦可於醫藥組成物及劑量型中添加潤膚劑或濕潤劑。此等附加成分之實例為此項技藝中悉知，參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA。

視欲處理之特定組織而定，附加成分可於以本發明活

性成分處理之前、一起、或之後使用。例如，滲透增進劑可用於幫助遞送活性成分至該組織。適當之滲透增進劑包含，惟不限於：丙酮；各種醇類例如乙醇、油醇、與四氫呋喃醇；烷基亞砷類例如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮類例如聚乙烷基吡咯啉酮；Kollidon 等級(Povidone、Polyvidone)；尿素；及各種水溶性或不溶性糖酯類例如 Tween 80(聚山梨糖醇酯 80)與 Span 60(單硬脂酸山梨糖醇酐酯)。

亦可調整醫藥組成物或劑量型之 pH，或該醫藥組成物或劑量型所施敷的組織之 pH，以增進一種或多種活性成分之遞送。同樣地，可調整溶劑載劑之極性、其離子強度、或張力，以增進遞送。亦可添加例如硬脂酸鹽之化合物至醫藥組成物或劑量型中，有利地改變一種或多種活性成分之親水性或親脂性，以增進遞送。於此，硬脂酸鹽可作為調配物之脂質媒劑、作為乳化劑或界面活性劑、及作為遞送促進劑或滲透促進劑等用。活性成分之不同鹽、水合物或溶劑合物可用於進一步調整所得組成物之性質。

### 組合療法

用於對有其需要的病患進行免疫抑制或治療或預防發炎狀況、過敏性疾病及免疫失調之方法進一步包括投予該施敷本發明化合物之病患有效量之一或多種其他活性劑。此等活性劑可包含習知用於免疫抑制或用於發炎狀況、過敏性疾病、或免疫失調者。彼等其他活性劑尚可為於與本發明化合物組合投予時可提供其他好處者。舉例而言，其

他治療劑可包含，惟不限於，類固醇、非類固醇性抗炎劑、抗組織胺、止痛劑、免疫抑制劑及其適當混合物。於此等組合治療處理中，係利用習知方法將本發明化合物及其他藥劑二者均投予處理對象(例如，人類，男性或女性)。該等製劑可呈單一劑量型或呈分開之劑量型投予。有效量之其他治療劑及劑量型為熟習此項技藝人士所悉知。其他治療劑最適有效量範圍之決定屬熟習此項技藝人士悉知之範圍內。

於投予處理對象另一治療劑之本發明之一具體例中，本發明化合物之有效量小於未投予其他治療劑時之有效量。於另一具體例中，該習用藥劑之有效量小於未投予本發明化合物時之有效量。以此方式，可使與高劑量各藥劑相關之不為所欲之副作用減至最小。其他潛在優點(包括惟不限於改善之用藥療法及/或藥物成本減少)為熟習此項技藝人士所顯見。

於有關自體免疫、過敏性及發炎狀況之一具體例中，其他治療劑可為類固醇或非類固醇性抗炎劑。特別有用之非類固醇性抗炎劑包含，惟不限於，阿斯匹靈、異丁苯丙酸、待克菲那(diclofenac)、萘普生(naproxen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟佈芬(flubufen)、酮洛芬(ketoprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡羅洛芬(piroprofen)、卡洛芬(carprofen)、奧沙普垓(oxaprozin)、普拉洛芬(pramoprofen)、莫羅洛芬(muoprofen)、三噁洛芬

(trioxaprofen)、蘇洛芬(suprofen)、胺洛芬(aminoprofen)、泰洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟洛芬(fluprofen)、布克昔酸(bucloxic acid)、引朵美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、甲苯鹽吡酸(tolmetin)、佐美匹瑞(zomepirac)、提歐那(tiopinac)、齊多美辛(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸(fentiazac)、環氯節酸(clidanac)、罌匹那(oxpinac)、甲滅酸(mefenamic acid)、甲氯滅酸、氟滅酸、尼福密酸(niflumic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、二氟利沙(diflurisal)、氟苯柳(flufenisal)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)、伊索昔康(isoxicam)；柳酸衍生物，包括阿斯匹靈、柳酸、柳酸鈉、膽鹼三柳酸鎂、雙柳酸鹽、二氟苯柳酸、雙柳酸、柳酸磺胺吡啶(sulfasalazine)、與歐沙拉吡(olsalazin)；對胺基苯酚衍生物包括乙鹽胺酚與非那西汀(phenacetin)；吲哚與節乙酸類，包括引朵美辛、舒林酸、與依托度酸(etodolac)；雜芳基乙酸類，包括甲苯鹽吡酸、待克菲那、與酮洛勒(ketorolac)；鄰胺苯甲酸類，包括例如甲滅酸、與甲氯滅酸；烯醇酸類，包括昔康類(oxicams)[吡羅昔康、替諾昔康(tenoxicam)]、與吡唑烷二酮類[保泰松(phenylbutazone)、氧苯他松(oxyphenthartazone)]、與烷酮類，包括萘丁美酮(nabumetone)及其醫藥上可接受之鹽及其混合物。關於 NSAIDs 更具細節之敘述，參見 *Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory*

*Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinohoff and Raymond W. Ruddon eds., 9<sup>th</sup> ed 1996)及 Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), 其全部內容併入本文以資參考。

與過敏性疾病特別相關的其他治療劑可能為抗組織胺。有用之抗組織胺包含，惟不限於，洛拉替啶 (loratidine)、西替利啶 (cetirizine)、非索非那啶 (fexofenadine)、去洛拉替啶 (desloratadine)、二苯海拉明 (diphenhydramine)、氯苯吡胺 (chlorpheniramine)、氯環吡 (chlorcyclizine)、新安替根 (pyrilamine)、異丙吡 (promethazine)、特非那啶 (terfenadine)、多慮平 (doxepin)、吡氯苄氧胺 (carbinoxamine)、氯馬斯汀 (clemastine)、吡甲胺 (tripelennamine)、溴抗感明 (brompheniramine)、羥基吡 (hydroxyzine)、塞克利吡 (cydizine)、敏克靜 (meclizine)、賽庚啶 (cyproheptadine)、苯茛胺 (phenindamine)、阿伐斯汀 (acrivastine)、氮斯汀 (azelastine)、左卡巴斯汀 (levocabastine)、及其混合物。有關抗組織胺更具細節之敘述，參見 Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (2001) 651-57, 10<sup>th</sup> ed)。

免疫抑制劑包含糖皮質激素類、皮質類固醇類(例如潑尼松(prednisone)或甲強龍(solumedrol))、T細胞封阻劑(例如環孢靈A與FK506)、嘌呤類似物[例如硫唑嘌呤(Imuran)]、嘧啶類似物(例如胞嘧啶阿拉伯糖苷)、烷化劑[例如氮芥、苯丙胺酸氮芥、馬利蘭(buslfan)與環磷醯胺]、葉酸類似物(例如胺基喋呤與胺甲喋呤)、抗生素[例如雷帕黴素、放線菌素D、絲裂黴素C、普拉黴素(puramycin)、與氯黴素]、人類IgG、抗淋巴細胞球蛋白(ALG)、與抗體[例如抗-CD3(OKT3)、抗-CD4(OKT4)、抗-CD5、抗-CD7、抗-LD-2受體、抗- $\alpha/\beta$ TCR、抗-ICAM-1、抗-CD20(Rituxan)、抗-IL-12及對抗免疫毒素之抗體]。

熟習此項技藝人士將瞭解及察知前述及其他有用之組合療法。此等組合療法之潛在優點包括不同的效力性質、能使用較少之各個單獨活性成分使有毒副作用減至最小、效力協同增進、經改善而容易投予或使用及/或化合物製備或調配之整體費用減少。

#### 其他具體例

本發明化合物可作為研究工具用(例如,作為評估其他具潛力之CRAC抑制劑或IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、及/或INF- $\gamma$ 抑制劑之正對照組用)。彼等與其他用途及本發明化合物與本發明組成物之具體例為熟習此項技藝人士所顯見。

本發明進一步參照詳述本發明化合物製法之下述實例予以界定。對熟習此項技藝人士而言,在不偏離本發明目

的及關注下，包括材料及方法在內的許多修飾之施行係顯而易見。下述實例之提出，目的在於幫助瞭解本發明，而不擬對所敘述及於本文中請求之本發明構成侷限。本發明之該等變異，包括在熟習此項技藝者權限內之目前已知或後來逐漸形成之取代及所有對等物，及調配之變化或實驗設計之微小改變，均被視為隸屬併入本文之本發明範圍之內。

### [實例]

#### ● 實驗原理闡述

於不希望拘泥於理論下，一般相信本發明化合物抑制 CRAC 離子通道，因而抑制 IL-2 及與發炎、過敏性及免疫反應相關的其他重要細胞介素之產生。下述實例證明彼等性質。

#### ● 材料及概述方法

下文所用試劑及溶劑可自商業來源例如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA) 獲得。<sup>1</sup>H-NMR 與 <sup>13</sup>C-NMR 光譜係利用 Varian 300MHz NMR 分光計記錄。有意義波峰依下述順序列表： $\delta$  (ppm)：化學位移，多峰性 (s，單峰；d，雙峰；t，三峰；q，四峰；m，多峰；br s，寬單峰)，偶聯常數[單位為赫茲(Hz)]及質子數。

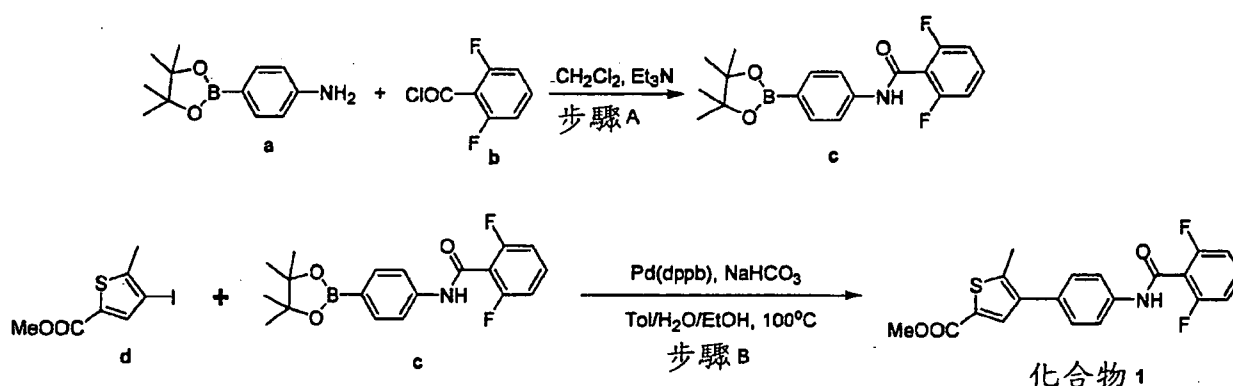
於 21 至 25°C，在緊密密封之全細胞結構中進行膜片箝制實驗。利用電腦化膜片箝制放大器系統(EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany)取得高解析電流記錄。裝填標準細胞內溶液後，膜片吸量管具有介於 2 至 4 M $\Omega$  間之電阻。於

建立全細胞結構後，立即以 0.5 Hz 之速率輸送跨越-100 至+100 mV 電壓範圍之 50 至 200 毫秒持續時間之斜波電壓 (voltage ramps) 300 至 400 秒。使用麩胺酸根作為胞內陰離子時，所有電壓均校正內外溶液間之 10 mV 液間電位差。於 2.9 kHz 過濾電流訊號，每間隔 10 微秒予以數字化。每次電壓暴跳前，測定電容電流及串聯電阻並使用 EPC-9 自動電容補償予以校正。從各別暴跳電流記錄中提取-80 mV 或+80 mV 之電流大小，以評估膜電流之低解析時間進展。

### 實例 1：本發明代表性例示化合物之合成

一般而言，本發明化合物可使用類似美國專利申請案序號 10/897,681 與美國臨時專利申請案序號 60/611,913 中敘述之方法予以合成，彼等專利申請案之全部教示內容均併入本文以資參考。

化合物 1：4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯



步驟 A：對攪拌中的 4-(4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基胺(a)(5.2g, 24mmol)、TEA(5mL) 的無水 DCM(50mL)溶液於  $0^\circ\text{C}$  滴加 2,6-二氟-苯甲醯氯(b) (3.0mL, 24mmol)。該混合物容許在以水( $2\times 100\text{mL}$ )洗滌並

接著脫水之前以 2 小時的時間回溫至室溫。移除溶劑而得 2,6-二氟-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-苯甲醯胺(c)(8.4g, 23mmol)之白色固體。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.8 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.7 (br, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.0 (t, 2H,  $J=9$ ), 1.35 (s, 12H);  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BF}_2\text{NO}_3$  之 ESMS 計算值: 359.1; 實測值: 360.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

● 步驟 B: 將 4-碘-5-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯(d, 1mmol)、2,6-二氟-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-苯甲醯胺(c, 1mmol)、鈀催化劑(0.1mmol)、碳酸氫鈉(1mmol)之混合物溶於甲苯(5mL)、水(1mL)、乙醇(1mL)之混合物於  $100^\circ\text{C}$  加熱 24 小時。將該混合物加入大量的 EtOAc(100mL)、以水洗滌( $2\times 100\text{mL}$ )並脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。自濃縮物中所獲得的油狀物經快速色層分析純化而得化合物 1 的淡黃色固體。(50mg)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8 (br, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.0 (t, 2H,  $J=8$ ) 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) ppm;  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$  之 ESMS 計算值: 387.1; 實測值: 388.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

以下化合物以類似於在化合物 1 的製備中所述的方法而製備。

化合物 2: 5-甲基-4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.6 (m, 2H), 8.2 (br, 1H), 7.7 (m,

3H), 7.4 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H) ppm;  $C_{20}H_{18}N_2O_3S$  之 ESMS 計算值: 366.1; 實測值: 367.2 ( $M + H^+$ ).

化合物 3: 2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.9 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.7 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.4 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.0 (t, 2H,  $J=8$ ), 2.53 (s, 3H) ppm;  $C_{21}H_{14}F_2N_2O_2S$  之 ESMS 計算值: 396.1; 實測值: 397.3 ( $M + H^+$ ).

化合物 4: 5-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)-苯基)-4-甲基噻吩-2-羧酸甲酯

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ( $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$ ) 之 ESMS 計算值: 387.1; 實測值: 388.0 ( $M+H$ ).

化合物 39: 2,6-二氟-N-(4-(3-甲基-5-(噁唑-5-基)-噻吩-2-基)-苯基)-苯甲醯胺

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.25-6.82 (m, 5H), 2.33 (s, 3H); ( $C_{21}H_{14}F_2N_2O_2S$ ) 之 ESMS 計算值: 396.1; 實測值: 397.0 ( $M+H$ ).

化合物 93: 3-甲基-N-(4-(3-甲基-5-(噁唑-5-基)-噻吩-2-基)-苯基)-異菸鹼醯胺

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58-8.56 (m, 2H), 7.85 (s,

1H), 7.69 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 3H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.37 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ( $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ )之 ESMS 計算值: 375.1; 實測值: 376.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

化合物 92: 4-甲基-N-(4-(3-甲基-5-(噁唑-5-基)-噻吩-2-基)-苯基)-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66-7.44 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ( $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ )之 ESMS 計算值: 382.1; 實測值: 383.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

化合物 9: 2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.26 (m, 4H), 6.85-6.80 (m, 3H), 3.84-3.76 (m, 4H), 3.48-3.40 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).

MS (ESI) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 416

化合物 10: 3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)苯基]-異菸鹼醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.44 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.48-3.38 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

MS (ESI) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 395

化合物 94: 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩

-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.54-8.50 (m, 2H), 8.40-8.39 (m, 1H), 7.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.55-7.46 (m, 4H), 6.61 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ( $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ )之 ESMS 計算值: 375.1; 實測值: 376.3 (M+H).

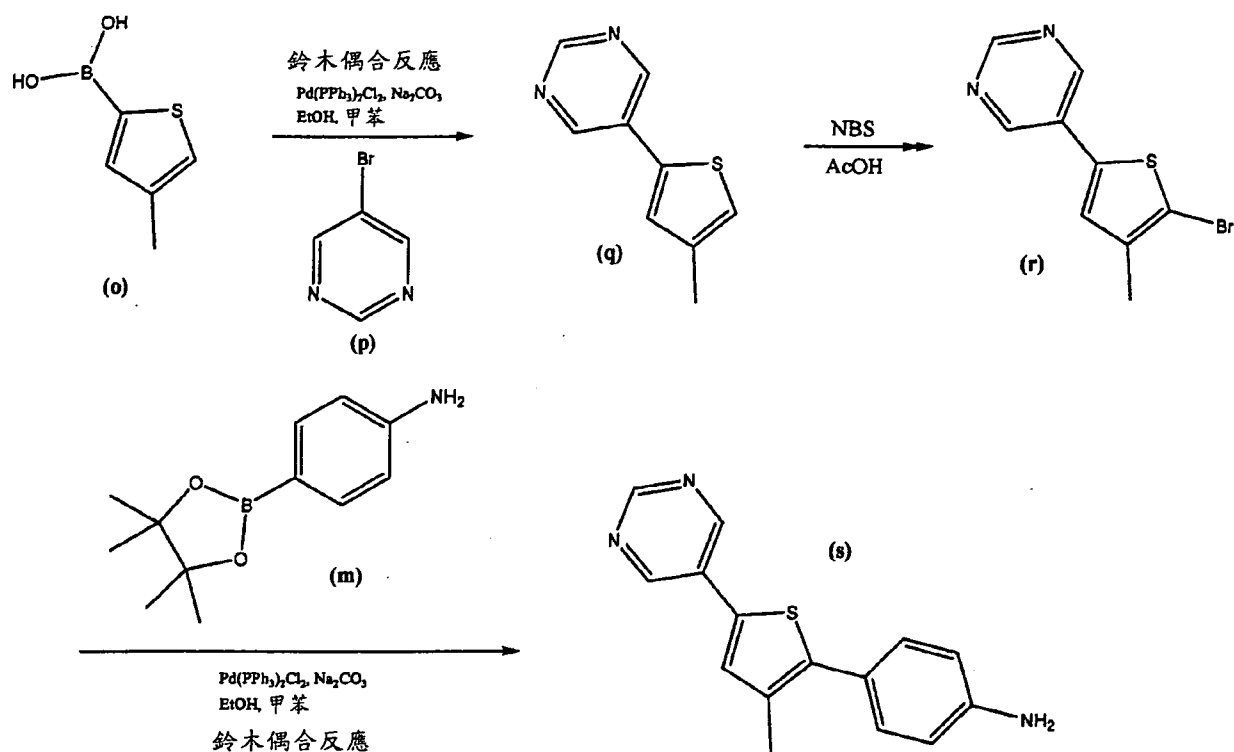
化合物 95: 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺, 鹽酸鹽

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.88 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.62 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ( $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ )之 ESMS 計算值: 375.1; 實測值: 376.3 (M+H).

化合物 96: 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.56-7.41 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ )之 ESMS 計算值: 385.1; 實測值: 386.1 (M+H).

化合物 97: 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺



在化合物 97 的噻吩環上所附接的嘧啶取代基是藉由使用鈴木偶合反應(如於化合物 1 的合成中的步驟 B 中所描述)在鈀催化劑存在下，以噻吩的硼酸衍生物(o)與 5-溴-嘧啶(p)反應而形成 2-(嘧啶-5-基)-4-甲基-噻吩(q)。一般而言，芳香族取代基，諸如吡啶，可使用鈴木偶合反應加至噻吩、噁唑、噻唑和噁唑環系統。溴取代基藉由與 N-溴-琥珀醯亞胺在乙酸中反應加至(q)而形成 2-(嘧啶-5-基)-4-甲基-5-溴-噻吩(r)。化合物(r)接著使用鈴木偶合反應(如於化合物 1 的合成中的步驟 B 中所描述)偶合至胺基吡啶以形成化合物(s)。化合物(s)接著與 2-甲基-異菸鹼醯氯在類似於在化合物 1 的合成中的步驟 A 所述的反應而形成化合物 97。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.57-8.54 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H),

7.53 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.36 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ( $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ )之 ESMS 計算值: 386.1; 實測值: 387.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

化合物 98: 4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噻啉-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.54 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ( $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ )之 ESMS 計算值: 393.1; 實測值: 384.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

化合物 99: 4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啉-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺, 鹽酸鹽

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 8.23 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 2.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ )之 ESMS 計算值: 392.1; 實測值: 393.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

化合物 100: 4-甲基-[1, 2, 3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啉-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺, 鹽酸鹽

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.61-8.58 (m, 1H), 8.31-8.26 (m, 1H), 8.14 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.79 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ )之 ESMS 計算值: 392.1; 實測值: 393.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

化合物 101: 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噻啉-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.54-8.46 (m, 4H), 7.80 (d,

$J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.65–7.49 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ) 之 ESMS 計算值: 385.1; 實測值: 386.1 (M+H).

化合物 102: [1, 2, 3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11.03 (s, 1H), 9.53 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.64–8.63 (m, 1H), 7.84 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.60–7.57 (m, 3H), 6.85–6.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); ( $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ) 之 ESMS 計算值: 368.0; 實測值: 369.0 (M+H).

化合物 103: 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25–8.24 (m, 1H), 7.66–7.63 (m, 3H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.74–6.72 (m, 1H), 6.35 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.17–6.15 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);

( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ) 之 ESMS 計算值: 363.1; 實測值: 364.1 (M+H).

化合物 104: 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.25–8.24 (m, 1H), 7.79–7.76 (m, 2H), 7.50–7.26 (m, 4H), 6.90 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ) 之 ESMS 計算值: 364.1; 實測值: 365.1 (M+H).

化合物 105: 異噻唑-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-

噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.61 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 2.37 (s, 3H); ( $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ )之 ESMS 計算值: 367.0; 實測值: 368.0 (M+H).

化合物 106: [1, 2, 3]噻二唑-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); ( $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ )之 ESMS 計算值: 368.0; 實測值: 369.1 (M+H).

化合物 107: 5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.25-8.24 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.35 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H); 2.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ )之 ESMS 計算值: 376.1; 實測值: 377.1 (M+H).

化合物 108: 4-甲基-嘧啶-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 2.73 (s, 3H),

2.33 (s, 3H); ( $C_{20}H_{16}N_4O_2S$ ) 之 ESMS 計算值: 376.1; 實測值: 377.1 (M+H).

化合物 109: 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.50-8.45 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.32 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=0.9$ Hz, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);

( $C_{21}H_{17}N_3O_2S$ ) 之 ESMS 計算值: 375.1; 實測值: 376.2 (M+H).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); ( $C_{18}H_{12}ClN_3O_2S_2$ ) 之 ESMS 計算值: 401.0; 實測值: 402.0 (M+H).

化合物 111: 3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.51-8.40 (m, 3H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.62-7.32 (m, 5H), 7.25 (t,  $J=3.3$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ( $C_{21}H_{17}N_3OS_2$ ) 之 ESMS 計算值: 391.1; 實測值: 392.2 (M+H).

化合物 112: 3-甲基-N-[4-(3-氯-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=9.0$ Hz, 2H), 7.65 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H),

7.28-7.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ( $C_{20}H_{14}ClN_3O_2S$ )之 ESMS 計算值: 395.1; 實測值: 396.2 (M+H).

化合物 113: 3-甲基-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); ( $C_{20}H_{14}ClN_3O_2S$ )

之 ESMS 計算值: 395.1; 實測值: 396.2 (M+H).

化合物 114: 3-氟-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.66-8.65 (m, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.45 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.87-7.72 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 6.75 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H); ( $C_{19}H_{11}ClFN_3O_2S$ ) 之 ESMS 計算值: 399.0; 實測值: 400.2 (M+H).

化合物 115: 5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-鹽胺

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.18 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ( $C_{20}H_{16}N_4O_2S$ )之 ESMS 計算值: 376.1; 實測值: 377.1 (M+H).

化合物 116: 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-鹽胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.66–7.61 (m, 3H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.81–6.79 (m, 1H), 6.74–6.71 (m, 1H), 6.17–6.15 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ )之 ESMS 計算值：363.1；實測值：364.1 (M+H).

化合物 117：3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.69–7.65 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.89 (t,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.15–6.13 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ )之 ESMS 計算值：363.1；實測值：364.1 (M+H).

化合物 118：4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63–8.60 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.71–7.63 (m, 4H), 7.55–7.48 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$ )之 ESMS 計算值：392.1；實測值：393.1 (M+H).

化合物 119：4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.47–8.44 (m, 1H), 7.80–7.75 (m, 4H), 7.55–7.52 (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$ )之 ESMS 計算值：392.1；實測值：393.1 (M+H).

化合物 120: 2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯基]-  
苯甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.66 (s, 1H), 8.1 (br, 1H), 7.7 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.4 (m, 3H), 7.0 (t, 2H,  $J=8$ ), 2.52 (s, 3H);  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$  之 ESMS 計算值: 330.1; 實測值: 331.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 121: 2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-甲氧基羰基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.9 (br, 1H), 7.8 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.5 (m, 3H), 7.0 (t, 2H,  $J=8$ ), 4.03 (s, 3H), 2.59 (s, 3H);  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  之 ESMS 計算值: 388.1; 實測值: 389.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 122: 2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.0 (br, 1H), 7.7 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.6 (d, 1H,  $J=9$ ), 7.4 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.0 (t, 2H,  $J=8$ ), 6.8 (d, 1H,  $J=9$ ), 2.53 (s, 3H);  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  之 ESMS 計算值: 396.1; 實測值: 397.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

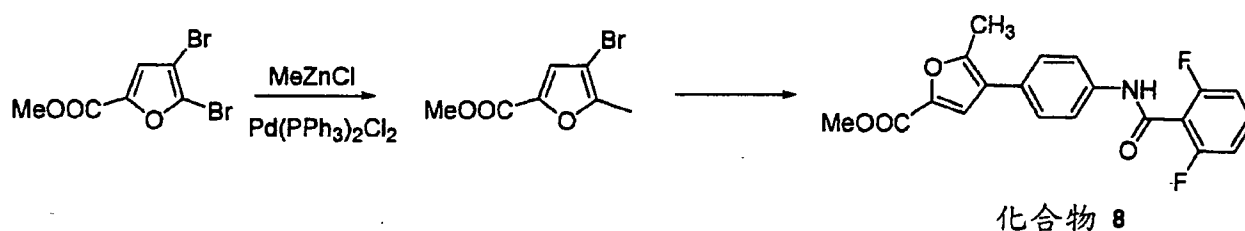
化合物 123: 2,6-二氟-N-[4-(5-甲基-2-乙氧基羰基-噻唑-4-基)-苯基]-苯甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.7 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 7.0 (t, 2H,  $J=8$ ), 4.5 (q, 2H,  $J=7$ ), 2.65 (s, 3H), 1.4 (t, 3H,  $J=7$ );  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  之 ESMS 計算值: 402.1; 實測值: 403.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 124: 3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.6 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.4 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H);  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  之 ESMS 計算值: 375.1; 實測值: 376.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

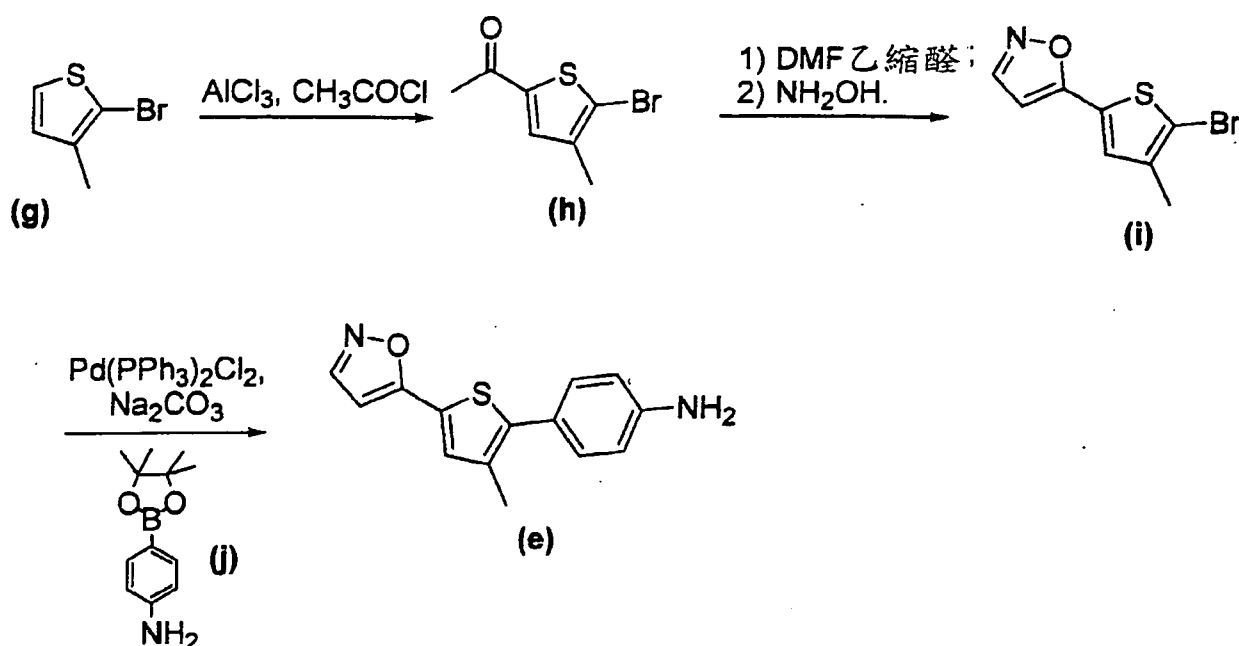
化合物 8: 4-(4-(2,6-二氟苯甲醯胺基)苯基)-5-甲基呋喃-2-羧酸甲酯



對 2,3-二溴-呋喃-5-羧酸甲酯 (200mg, 0.70mmol) 的 THF (4ml) 溶液於室溫添加  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$  (50mg) 和  $\text{MeZnCl}$  (2M 的 THF 溶液 420  $\mu\text{L}$ , 0.84mmol)。該反應在溶劑移除之前於此溫度攪拌 12 小時。管柱色層分析提供 4-溴-5-甲基-呋喃-2-羧酸甲酯 (130mg, 84%)。4-溴-5-甲基-呋喃-2-羧酸甲酯與相應的硼酸 (見化合物 1 的合成, 步驟 B) 的鈴木偶合反應提供化合物 8。

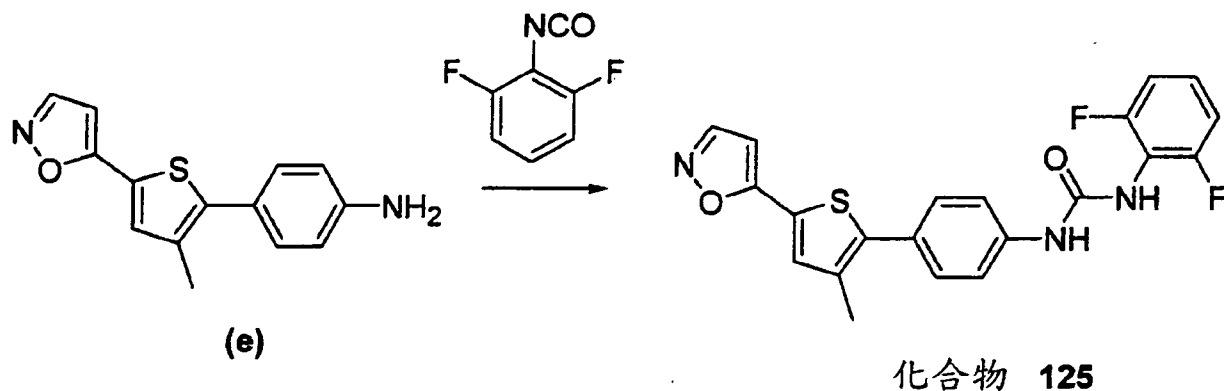
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78-7.31 (m, 7H), 7.03-6.96 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_4$ ) 之 ESMS 計算值: 371.1; 實測值: 372.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 125: 1-(2,6-二氟-苯基)-3-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲



對 70mL 的二氯甲烷添加  $\text{AlCl}_3$  (2.26g, 16.9mmol)。  
 接著於  $0^\circ\text{C}$  滴加乙醯氯 (1.3mL, 18.2mmol) 至上述混合物。  
 在於此溫度攪拌 30 分鐘後，經針筒滴加 2-溴-3-甲基噻吩  
 (g) (1g, 5.65mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時之後該反應以  $\text{H}_2\text{O}$   
 (20mL) 驟熄。有機層以  $\text{NH}_4\text{Cl}$  洗滌，脫水，並濃縮。以凝  
 膠管柱色層分析純化以 75% 的產率得到化合物 (h)。

(h) 的 DMF 二甲基乙縮醛 (10mL) 溶液於  $90^\circ\text{C}$  迴流 4 小  
 時。移除溶劑並將殘質和鹽酸羥胺 (710mg, 10.22mmol) 溶  
 於乙醇 (10mL)。該溶液於  $90^\circ\text{C}$  迴流 2 小時。在移除揮發性  
 成分後，粗產物經矽膠管柱色層分析純化以 62% 得到化合  
 物 (i)。化合物 (e) 接著使用如上所述之標準鈴木偶合製程  
 自 (i) 和 (j) 而得。

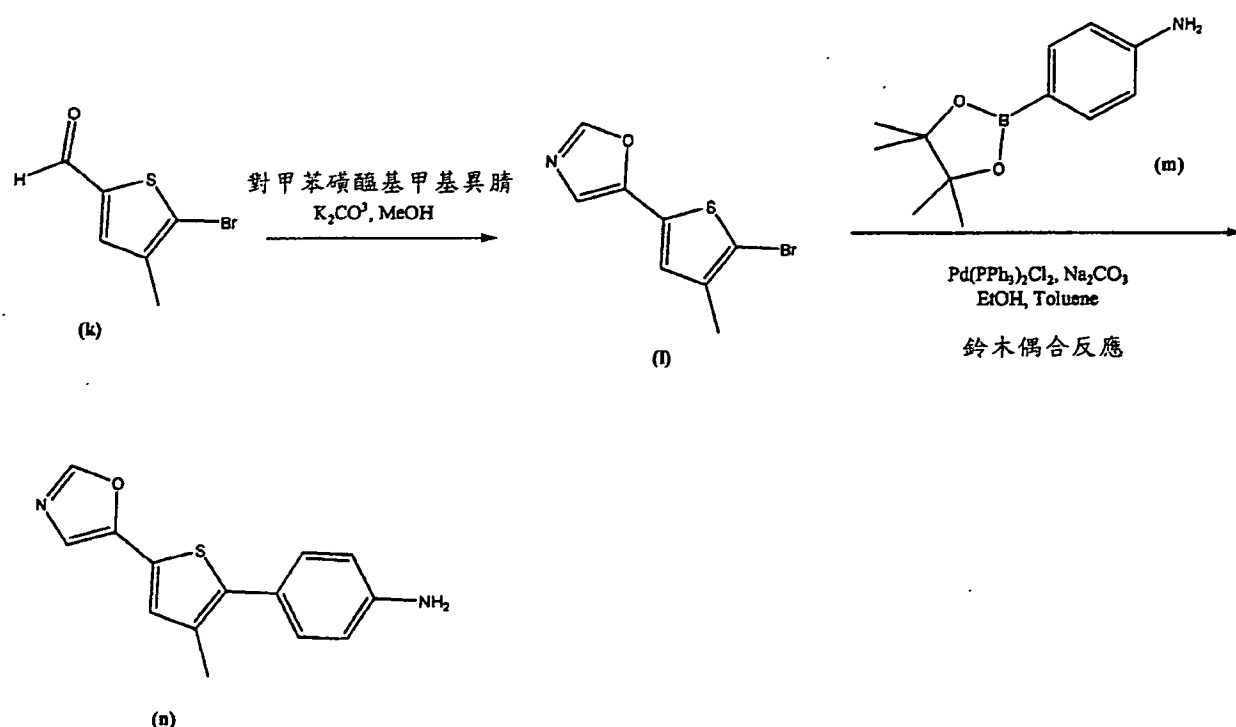


對(e)(40mg, 0.16mmol)的二氯甲烷(DCM)(2mL)溶液添加異氰酸 2,6-二氟苯酯(27mg, 0.18mmol)。該反應於過濾之前於室溫攪拌隔夜。該白色固體以 DCM 和甲醇洗滌以提供化合物 125(35mg, 53%)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  9.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 7.46-7.28 (m, 3H), 7.15 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (s, 1H), 2.30 (s, 3H);  $(\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S})$ 之 ESMS 計算值: 411.1; 實測值: 412.1 (M+H).

化合物 126 和 127 使用類似於製備化合物 125 所用的方法製備。

化合物 126: 1-(2,6-二氟-苯基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲



5-溴-4-甲基-噻吩-2-甲醛(k)(0.93mmol)的甲醇(4mL)溶液添加對甲苯磺醯基甲基異脞(1.02mmol)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.88mmol)。該反應於在密封管中加熱至 80°C 前於室溫加熱 5 分鐘。在 30 分鐘後，該溶液冷卻至室溫並濃縮。管柱色層分析提供 5-溴-4-甲基-5-(噁唑-5-基)-噻吩(1)(190mg, 80%)。化合物(n)使用類似於化合物 1 的製備中的步驟 B 的鈴木偶合反應製備。

化合物 126 以於化合物 125 所述的類似製程將(n)與異氰酸 2,6-二氟苯酯反應而製備。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 9.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.56-7.27 (m, 7H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)之 ESMS 計算值: 411.1; 實測值: 412.1 (M+H).

化合物 127: 1-(3-氟-吡啶-4-基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-

甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲

化合物 127 以於化合物 125 所述的類似製程將(n)與 2-氟-4-異氰酸基-吡啶反應而製備。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H);

( $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ )之 ESMS 計算值: 385.2; 實測值: 386.3 (M+H).

化合物 128: (3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺

化合物 128 以化合物(e)與市售可得之 3-氟-吡啶-4-甲醛以形成席夫鹼(schiff base), 席夫鹼是如反應圖 IVa 中所述使用氫硼化鈉還原成甲基胺連接基。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 6.65-6.61 (m, 2H), 6.31-6.30 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 3H), 2.29 (s, 3H); ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{OS}$ )之 ESMS 計算值: 365.1; 實測值: 366.2 (M+H).

化合物 129: (3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺

化合物 129 以類似於用以製備化合物 128 的類似方法製備。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.13 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 6.65-6.61 (m, 2H), 4.52-4.40

(m, 3H), 2.2 8 (s, 3H); ( $C_{20}H_{16}FN_3OS$ )之 ESMS 計算值 : 365.1 ; 實測值 : 366.3 (M+H).

#### 實施例 2 : IL-2 產生的抑制

將 Jurkat 細胞置於 96 孔盤(每孔 0.5 百萬個細胞在 1% FBS 培養基中), 接著以不同濃度添加本發明試驗化合物。10 分鐘之後, 該等細胞利用 PHA (最終濃度 2.5 微克/毫升)來活化, 並在  $CO_2$  中於  $37^\circ C$  培養 20 小時。最終體積為 200 微升。培養之後, 將該等細胞離心, 並收集上清液, 且在檢定分析 IL-2 產生之前將該等上清液儲藏於  $-70^\circ C$ 。使用市售 ELISA 套組(IL-2 ELi-pair, Diaclone Research, 柏桑松, 法國)偵測 IL-2 的產生, 由其獲得劑量對應曲線。相對於未刺激之對照組, 以刺激後使最大 IL-2 產生量的 50%受到抑制之濃度, 計算為  $IC_{50}$  值。

| 化合物編號 | $IC_{50}$ |
|-------|-----------|
| 1     | 1 nM      |
| 2     | 3 nM      |
| 3     | 3 nM      |
| 4     | 1 nM      |
| 8     | 7 nM      |
| 9     | 106 nM    |
| 10    | 237 nM    |
| 39    | 1 nM      |
| 91    | >1000 nM  |
| 92    | 4 nM      |
| 93    | 3 nM      |
| 94    | 5.2 nM    |
| 95    | 4.4 nM    |
| 96    | 2.1 nM    |

|     |          |
|-----|----------|
| 97  | 7.2 nM   |
| 98  | 9.3 nM   |
| 99  | 5.2 nM   |
| 100 | 10.5 nM  |
| 101 | 4.0 nM   |
| 102 | 22 nM    |
| 103 | 3.0 nM   |
| 104 | >1000 nM |
| 105 | 7.6 nM   |
| 106 | 83.8 nM  |
| 107 | 2.8 nM   |
| 108 | 3.4 nM   |
| 109 | 2.7 nM   |
| 110 | 7.5 nM   |
| 111 | 8.7 nM   |
| 112 | 6.7 nM   |
| 113 | 10.0 nM  |
| 114 | 11.0 nM  |
| 115 | 9.6 nM   |
| 116 | 4.8 nM   |
| 117 | 48.8 nM  |
| 118 | 6.1 nM   |
| 119 | 4.8 nM   |
| 120 | >1000 nM |
| 121 | 133.2 nM |
| 122 | 1.9 nM   |
| 123 | 122.8 nM |
| 124 | 8.6 nM   |
| 125 | 2.5 nM   |
| 126 | 2.4 nM   |
| 127 | 41 nM    |
| 128 | 19 nM    |
| 129 | 74.4 nM  |

可使用市售可得之對各種細胞介素的 ELISA 套組，依類似的方式試驗其他細胞介素(例如 IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$ )的抑制情形。

實施例 3：RBL 細胞、JURKAT 細胞及初代 T 細胞中的  $I_{CRAC}$  電流之抑制的膜片鉗研究

一般而言，使用全細胞膜片鉗方法檢查本發明化合物對於媒介  $I_{crac}$  的通道之作用。在此實驗中，為膜片細胞建立基線量測。接著將待試驗的化合物灌流(或吹噴)到外部溶液中的細胞，並且量測該化合物對於  $I_{crac}$  的作用。調節  $I_{crac}$  (例如：抑制)的化合物為在本發明中有用於調節 CRAC 離子通道活性的化合物。

### 1) RBL 細胞

細胞

大鼠嗜鹼性白血病細胞(RBL-2H3)生長在 95%空氣/5% CO<sub>2</sub> 的氣體環境、補充有 10%胎牛血清的 DMEM 培養基中。在使用之前，將細胞接種在蓋玻片上 1 至 3 天。

紀錄條件

使用膜片鉗技術之全細胞組態，以 EPC 10 (HEKA Elektronik, Lambrecht, 德國)記錄個別細胞的膜電流。由硼矽酸玻璃毛細管(Sutter Instruments, Novato, 加州)形成電極(電阻 2 至 5 M $\Omega$ )。在室溫下進行記錄。細胞內的電極液(pipette solution)

細胞內電極液含有 Cs-麩胺酸鹽 120mM、CsCl 20mM、CsBAPTA 10mM、CsHEPES 10mM、NaCl 8 mM、MgCl<sub>2</sub> 1mM、

IP3 0.02mM，利用 CsOH 調節到 pH=7.4。在實驗進行之前使該溶液保持在冰上並且遮掉光線。

細胞外溶液(Extracellular solution)

細胞外溶液含有 NaCl 138mM、NaHEPES 10mM、CsCl 10mM、CaCl<sub>2</sub> 10 mM、葡萄糖 5.5mM、KCl 5.4 mM、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.4mM、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O 0.3mM，利用 NaOH 調節到 pH=7.4。

化合物處理

每種化合物都使用 DMSO 從 10 mM 儲液序列稀釋。最終的 DMSO 濃度都保持在 0.1%。

實驗程序

使用 50 毫秒協定每 2 秒監控 I<sub>CRAC</sub> 電流，其中電壓由 -100 毫伏斜升到 +100 毫伏。在每次試驗斜升之間，將膜電位保持在 0 毫伏。在典型實驗中，峰向內電流(peak inward currents)在 50 至 100 秒的範圍內發展。一旦該 I<sub>CRAC</sub> 電流達穩定，利用含在細胞外溶液中的試驗化合物灌流到該等細胞。於實驗結束之時，使用對照化合物(SKF96365, 10 μM)測試殘留 I<sub>CRAC</sub> 電流，以確定該電流仍受抑制。

數據分析

使用 MATLAB 在離線分析中量測在 -80 毫伏電壓斜升時向內電流幅而決定該 I<sub>CRAC</sub> 電流大小。各濃度之 I<sub>CRAC</sub> 電流抑制作用係使用實驗開始時得自相同細胞之峰幅予以計算。將所有個別的資料點擬合至單一 Hill 方程式，以評估個別化合物的 IC<sub>50</sub> 值及 Hill 常數。

結果

推論本發明的化合物在 RBL 細胞中會抑制  $I_{CRAC}$  電流。

## 2) Jurkat 細胞

### 細胞

使 Jurkat T 細胞生長於蓋玻片上，轉移至記錄室並且維持在下列組成的標準經修改的林格氏液中：NaCl 145mM、KCl 2.8mM、CsCl 10mM、CaCl<sub>2</sub> 10 mM、MgCl<sub>2</sub> 2 mM、葡萄糖 10mM、HEPES · NaOH 10mM，pH7.2。

### 細胞外溶液

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

### 細胞內電極液

標準細胞內電極液含有：Cs-麩胺酸鹽 145mM、NaCl 8mM、MgCl<sub>2</sub> 1mM、ATP 0.5mM、GTP 0.3 mM，利用 CsOH 調節到 pH7.2。該溶液利用 10mM Cs-BAPTA 與 4.3 至 5.3 mM CaCl<sub>2</sub> 的混合物來補充，以緩衝  $[Ca^{2+}]_i$  至 100 至 150nM 的靜止濃度。

### 膜片鉗記錄

膜片鉗實驗在 21 至 25°C 下以密封全細胞組態來進行。利用以電腦為基礎的膜片鉗放大器系統 (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany)，取得高解析電流記錄值。Sygard®-塗覆的膜片微電極，在填入標準細胞內溶液之後，具有介於 2 至 4 MΩ 的電阻。在全細胞組態建立之後，立即在 300 至 400 秒期間內以 0.5 Hz 的速率由維持電位 0 毫伏特輸送跨 -100 至 +100 毫伏電壓範圍內之 50 毫秒歷程期間之電壓

斜升。就外部與內部溶液之間的 10 毫伏液體接面電位來校正所有的電壓。於每次電壓斜升前測定電容電流及串聯電阻，並使用 EPC-9 的自動電容補償予以校正。

### 數據分析

在  $I_{CRAC}$  活化之前的最初數個斜升(通常為 1 至 3)係以 2 kHz 數位化過濾，匯集並用於所有後繼電流記錄的漏電減除。藉由量測 -80 毫伏或選定電壓下的電流幅，自經漏電校正的個別斜升電流記錄，取得向內電流的低解析時間發展。

推論本發明的化合物會於人類 Jurkat 細胞抑制  $I_{CRAC}$  電流。

### 3) 初代 T 細胞

#### 製備初代 T 細胞

添加 100 微升的 RosetteSep® 富含人類 T 細胞的調配劑至 2 毫升的全血，從人類全血樣品獲得初代 T 細胞。使該混合物在室溫下培養 20 分鐘，接著以等體積之含 2% FBS 的 PBS 來稀釋。該混合物成層 RosetteSep® DM-L 密度培養基上，接著在室溫在 1200g 下離心 20 分鐘。從該血漿/密度培養基界面回收濃縮的 T 細胞，接著利用含 2% FBS 的 PBS 來清洗 2 次，接著依所說明之 RBL 細胞有關程序用於膜片鉗實驗。

推論本發明的化合物會於人類初代 T 細胞抑制  $I_{CRAC}$  電流。

#### 實施例 4：抑制初代人類 PBMCs 中多種細胞介素

在各種濃度之本發明化合物或環孢靈 A(CsA，一種已知的細胞因子產生抑制劑))存在下，利用植物血球凝集素(phytohemagglutinin, PHA)來刺激末梢血液單核細胞(PBMCs)。使用市售可得的人類 ELISA 檢定分析套組(來自 Cell Science 股份有限公司)，依照廠商的使用說明來量測細胞介素產生量。

推論本發明化合物為初代人類 PBM 細胞中的 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- $\gamma$  及 TNF- $\alpha$  之有效抑制劑。此外，預期本發明的化合物不會抑制抗發炎性細胞介素 IL-10。

實施例 5：本發明之化合物為 RBL 細胞去顆粒作用(degranulation)的強效抑制劑

程序：

在進行檢定分析之前日，將 RBL 細胞(已經在 96 孔盤中生長融合(confluence))在 37°C 中培養至少 2 小時。利用含 2  $\mu$ g/mL 的抗-DNP IgE 的 100 微升新鮮培養基，更換各孔中的培養基。

於次日，利用 PRS(2.6mM 葡萄糖及 0.1% BSA)清洗該等細胞一次，並將 160 微升的 PRS 加至各孔。將試驗化合物加至有 10X 預期濃度之 20 微升溶液的孔內，並在 37°C 中培養 20 至 40 分鐘。添加 20 微升的 10X 老鼠抗-IgE(10 微升/毫升)。在添加抗-IgE 之後 15 至 40 分鐘，發生最大的去顆粒現象。

結果

推論本發明的化合物會於 RBL 細胞抑制去顆粒作用。

實施例 6：本發明的化合物為 T 細胞的化學趨向性的強效抑制劑

T-細胞分離：

對 20 毫升分裝的經肝素處理的全血(2 份來自豬，1 份來自人)在 Ficoll Hypaque 上施以密度梯度離心。含有淋巴細胞和單核細胞的末梢血液單核細胞(PBMCs)，其所呈現的膚色血球層(buffy coat layer)經洗滌一次，經再懸浮於 12 毫升的不完全 RPMI 1640 中，且接著在 37°C 中經明膠塗覆的 T75 培養瓶內置放 1 小時。將未黏附之表示無單核細胞的周圍血液淋巴細胞(PBLs)，再懸浮於完全 RPMI 培養基中，且放置在已經使用溫培養基平衡過的疏鬆填充經活化尼龍絨毛管柱內。在 37°C 中經過 1 小時之後，使用另外的培養基洗滌管柱而溶析出未黏附的 T 細胞群。將該 T 細胞製備物離心，再懸浮於 5 毫升不完全 RPMI 中，且使用血細胞計數器計數。

細胞遷移檢定分析：

使用 Calcien AM (TefLabs)，將各自分裝的 T 細胞製備物予以標記，且以  $2.4 \times 10^6$ /毫升的濃度懸浮在含有 1.83 mM  $\text{CaCl}_2$  與 0.8mM  $\text{MgCl}_2$  而 pH 7.4 的 HEPES-經緩衝 Hank 平衡鹽溶液(HHBSS)中。然後加入等體積的含有 0、20nM、200nM、或 2000nM 化合物 1 或 20 nM EDTA 的 HHBSS，且於 37°C 將該細胞培養 30 分鐘。將 50 微升分裝的細胞懸浮液(60,000 個細胞)放置在 Neuroprobe ChemoTx96 孔趨化性

單元的膜(孔徑 5 微米)上，該膜業經固定在裝有 10 奈克/毫升 MIP-1 $\alpha$  在 HHBSS 中的孔上。使該等 T 細胞於 37°C 遷移 2 小時，其後將該膜頂表面上的細胞拭淨。然後將該趨化性單元放置在 CytoFlour 4000 (PerSeptive BioSystems) 中，並量測各孔的螢光(激發波長與發射波長分別為 450 奈米與 530 奈米)。測量在固定該膜之前放置在該趨化性單元之下孔內經序列兩倍稀釋的標記細胞所具螢光，由其產生標準曲線，以測定各孔內遷移細胞的數目。

#### ● 結果：

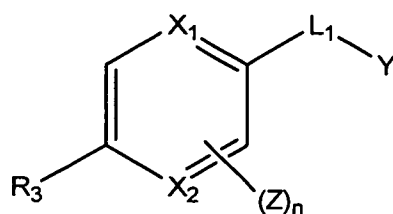
推論本發明化合物會於豬的 T 細胞及人類 T 細胞抑制 T 細胞的趨化性反應。

本文引用之所有文獻、專利申請案、專利、與其他文件，其全部內容均併入本文以資參考。於衝突的情形下，本發明說明書，包括界定，均為對照。此外，材料、方法、及實例僅供說明之用，而非意指任何形式之侷限。

● 由前述可知，依本發明本文之敘述可致之改變或修飾將為顯見的，該等具體例將涵蓋於下列申請專利範圍之範圍內。

## 十、申請專利範圍：

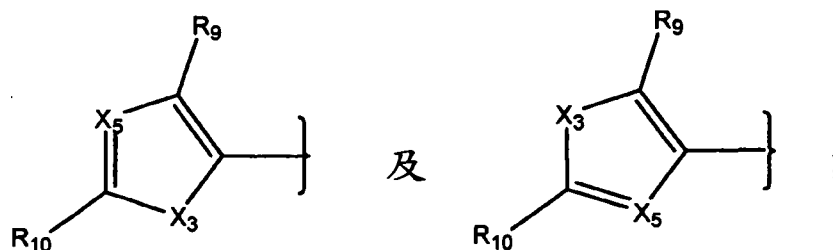
1. 一種具結構式(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備用於抑制免疫細胞活化的藥物：



(II)

式中：

$R_3$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_5$  為 CH 或 N；

$L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、

-NR-N=CR-、或 -CR=N-NR-；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R 為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 為鹵基、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R<sub>10</sub> 為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>、-C(O)SR<sub>5</sub>、-C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(S)R<sub>5</sub>、-C(S)OR<sub>5</sub>、-C(S)SR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(S)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(S)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(O)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>，或 -P(S)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起形成視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ，或  $-C(O)NR_6R_7$ ；及

$n$  為 0、1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，於對象之該免疫細胞活化作用係藉由對該對象投予該化合物而抑制。
3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)$

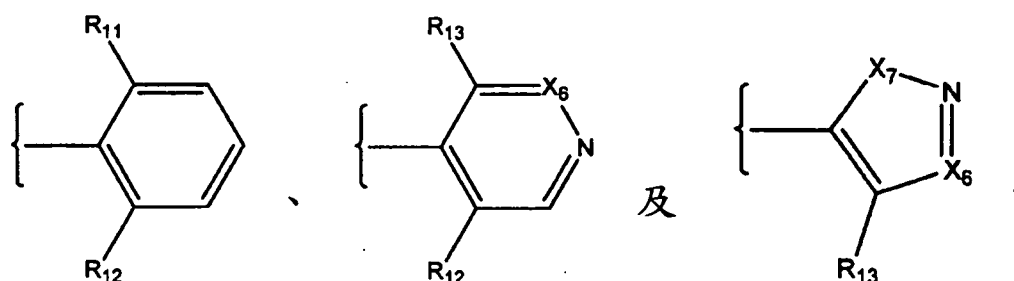
NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(O)<sub>2</sub>-、-CH=CH-、  
-NH-N=CH-、或 -CH=N-NH-。

4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 係選自下述組群之連接基：-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>NH-。
5. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 n 為 0。
6. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 均為 CH。
7. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 為 N 且 X<sub>2</sub> 為 CH。
8. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之噁唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之異噁唑基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之苯并噁唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取

代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之四氫吡啶基、視需要經取代之氮雜吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之噻唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之呋二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$

烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

11. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$R_{10}$  為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之單環雜環基、視需要經取代之雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$  或  $-S(O)_pNR_6R_7$ 。

12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷基；

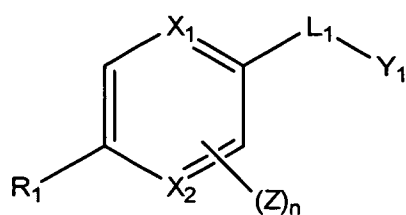
$R_{10}$  為呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 CH。

14. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 CH。

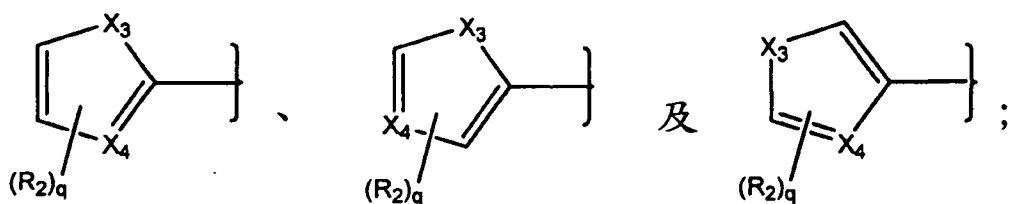
15. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 N。
16. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 N。
17. 一種結構式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備用於抑制免疫細胞活化作用的藥物：



(III)

式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

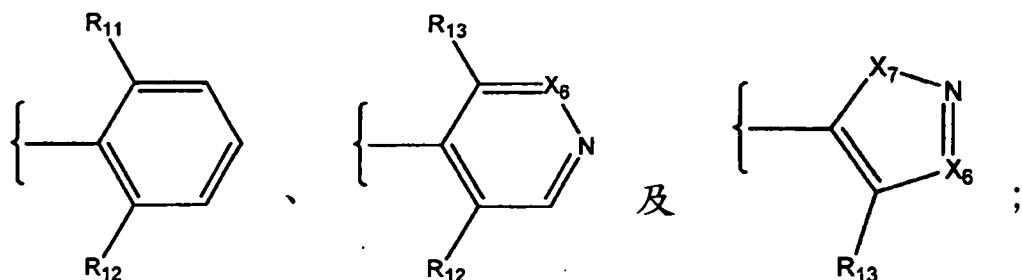
$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環

烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}_5)_2$  或  $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}_5)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$  或  $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ ；

$\text{L}_1$  為選自下述組群之連接基： $-\text{NRC}(\text{R})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)-\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{NR}_8)\text{NR}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{R})_2$

NR- 、 -CR=CR- 、 -C≡C- 、 -N=CR- 、 -CR=N- 、  
-NR-N=CR- 、 或 -CR=N-NR- ；

$Y_1$  係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N ；

$X_7$  為 O 或 S ；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，惟當  $L_1$  為 -NRS(O)<sub>2</sub>-時， $R_{11}$  與  $R_{12}$  不均為鹵基；

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

各 Z 係獨立地選自下述組群： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫烷基、氰基、硝基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>，或 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；

$R_5$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、

視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$q$  為 0、1、或 2；及

$n$  為 0、1、或 2。

18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中，於對象之該免疫細胞活化作用係藉由對該對象投予該化合物而抑制。
19. 如申請專利範圍第 18 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、或  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。
20. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
21. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $n$  為 0。
22. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為

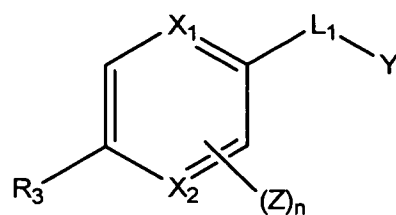
CH。

23. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$  為 CH。
24. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。
25. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。
26. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 N。
27. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 N。
28. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷基、呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

29. 如申請專利範圍第 2 或 18 項之用途，其中，該對象是人類。
30. 一種結構式 (II) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶

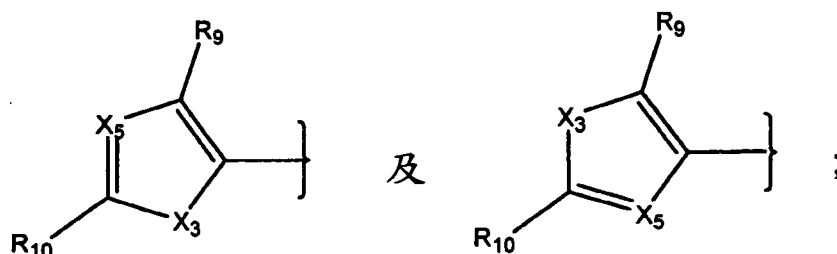
劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備於細胞抑制細胞介素產生的藥物：



(II)

式中：

$R_3$  係選自下述組群：



$X_1$  和  $X_2$  是 CH、CZ 或 N，惟  $X_1$  和  $X_2$  至少一者是 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_5$  為 CH 或 N；

$L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、或  $-CR=N-NR-$ ；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳

基；

每個 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R 為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 為鹵基、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R<sub>10</sub> 為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>、-C(O)SR<sub>5</sub>、-C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(S)R<sub>5</sub>、-C(S)OR<sub>5</sub>、-C(S)SR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(S)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(S)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(O)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>，或 -P(S)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>5</sub>，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔

基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>，或 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；及

$n$  為 0、1 或 2。

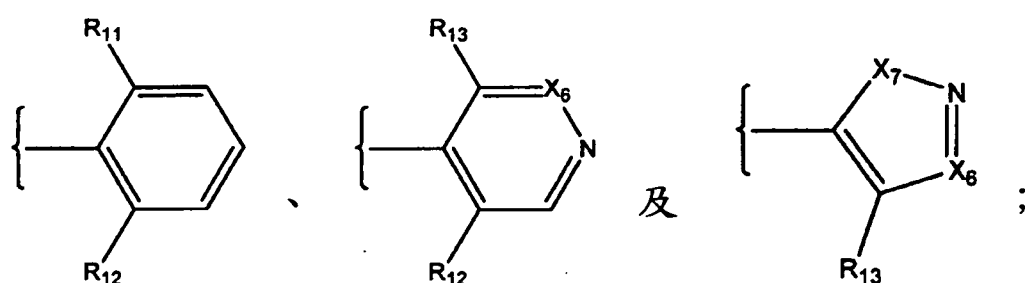
31. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中，於對象之該細胞介素的產生係藉由對該對象投予該化合物而抑制。
32. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基：-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(O)<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、或 -CH=N-NH-。

33. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
34. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中  $n$  為 0。
35. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為  $\text{CH}$ 。
36. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中  $X_1$  為  $\text{N}$  且  $X_2$  為  $\text{CH}$ 。
37. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中  $Y$  係選自下述組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之呋唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻嗪基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、

視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之四氫吡啶基、視需要經取代之氮雜吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

38. 如申請專利範圍第 37 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之呋二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

39. 如申請專利範圍第 38 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基

或  $C_{1-4}$  鹵烷基。

40. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$R_{10}$  為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、或  $-S(O)_pNR_6R_7$ 。

41. 如申請專利範圍第 40 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷基；

$R_{10}$  為呋唑基、嗎啉基、咪唑基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中，呋唑基、嗎啉基、咪唑基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

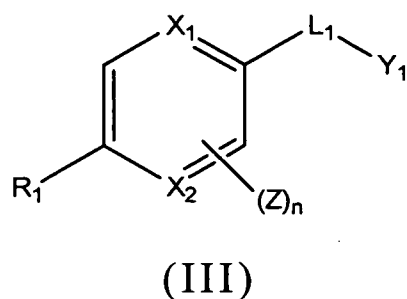
$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

42. 如申請專利範圍第 41 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 CH。

43. 如申請專利範圍第 41 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 CH。

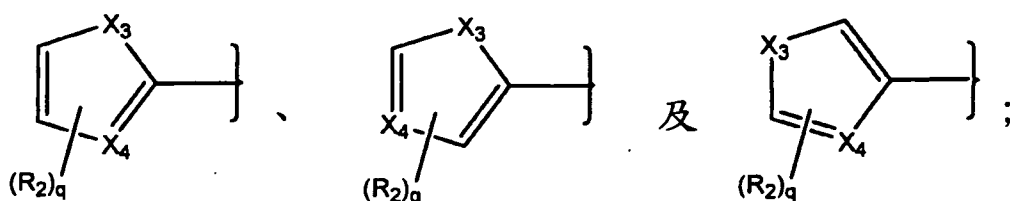
44. 如申請專利範圍第 41 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 N。

45. 如申請專利範圍第 41 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 N。
46. 一種結構式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備於細胞抑制細胞介素產生的藥物：



式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

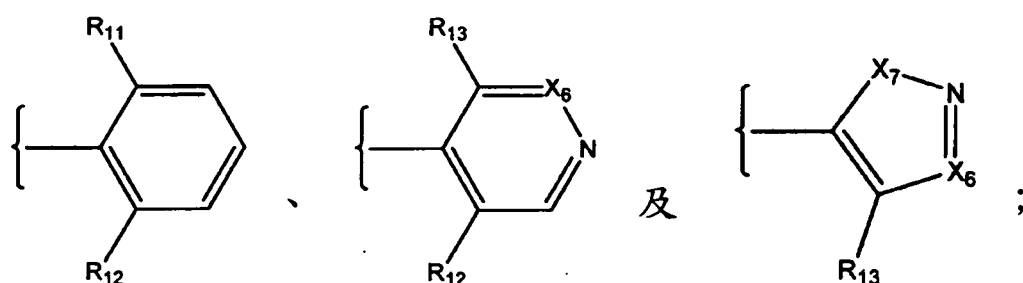
$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳

烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$  或  $-OP(S)(OR_5)_2$ ；

$L_1$  為選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、或  $-CR=N-NR-$ ；

$Y_1$  係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，惟當  $L_1$  為  $-NRS(O)_2-$  時， $R_{11}$  與  $R_{12}$  不均為鹵基；

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

各 Z 係獨立地選自下述組群： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫烷基、氰基、硝基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ，或  $-C(O)NR_6R_7$ ；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$q$  為 0、1、或 2；及

$n$  為 0、1、或 2。

47. 如申請專利範圍第 46 項之用途，其中，於對象之該細胞介素的產生係藉由對該對象投予該化合物而抑制。
48. 如申請專利範圍第 47 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、或  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。
49. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
50. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $n$  為 0。
51. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為 CH。
52. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$

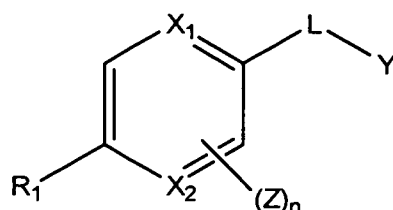
為 CH。

53. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。
54. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。
55. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 N。
56. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 N。
57. 如申請專利範圍第 48 項之用途，其中  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷基、呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

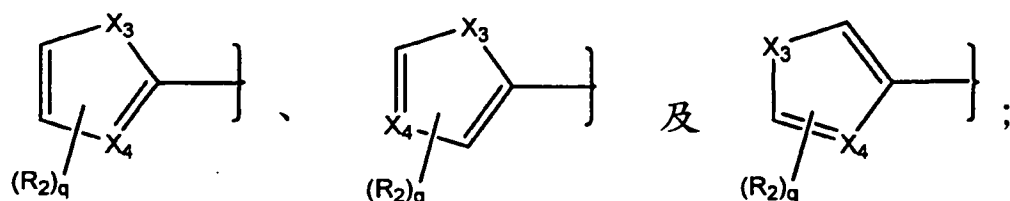
58. 如申請專利範圍第 31 或 47 項之用途，其中該對象是人類。
59. 如申請專利範圍第 58 項之用途，其中該細胞介素係選自下述組群：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  及其組合。

60. 如申請專利範圍第 59 項之用途，其中的細胞介素為 IL-2。
61. 一種結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備於細胞調節離子通道的藥物：



式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、

$-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、  
 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、  
 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、  
 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、  
 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、  
 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、  
 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、  
 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、  
 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、  
 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、  
 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、  
 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、  
 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、  
 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、  
 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$  或  $-OP(S)(OR_5)_2$ ；

L 為選自下述組群之連接基： $-NR_5CR^aR^b-$ 、  
 $-CR^aR^bNR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、  
 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_5-$ 、  
 $-NR_5-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR_5-$ 、 $-NR_5C(O)NR_5-$ 、  
 $-NR_5C(S)NR_5-$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_5-$ 、 $-S(O)_2NR_5-$ 、  
 $-NR_5S(O)_2-$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5CR^aR^bNR_5-$ 、  
 $-CR^a=CR^b-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR^a-$ 、 $-CR^a=N-$ 、 $-NR_5-N=CR^a-$ 、  
 或  $-CR^a=N-NR_5-$ ；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳

基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基、或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>a</sup> 與 R<sup>b</sup>，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、氰基、硝基、鹵基、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>、-OC(O)R<sub>5</sub>、-C(O)SR<sub>5</sub>、-SC(O)R<sub>5</sub>、-C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(S)R<sub>5</sub>、-C(S)R<sub>5</sub>、-C(S)OR<sub>5</sub>、-OC(S)R<sub>5</sub>、-C(S)SR<sub>5</sub>、-SC(S)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-OC(O)OR<sub>5</sub>、-OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(O)OR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-SC(O)OR<sub>5</sub>、-SC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-SC(O)SR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(O)SR<sub>5</sub>、-OC(O)SR<sub>5</sub>、-OC(S)OR<sub>5</sub>、-OC(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(S)OR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-SC(S)OR<sub>5</sub>、-SC(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-SC(S)SR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(S)SR<sub>5</sub>、-OC(S)SR<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-SC(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>，或 -OC(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>，或 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；

q 為 0、1、或 2；及

n 為 0、1 或 2。

62. 如申請專利範圍第 61 項之用途，其中的離子通道係位於對象中且該離子通道係藉由對該對象投予該化合物而調節。
63. 如申請專利範圍第 62 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基：-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、

-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、  
-NRS(O)<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、或 -CH=N-NH-。

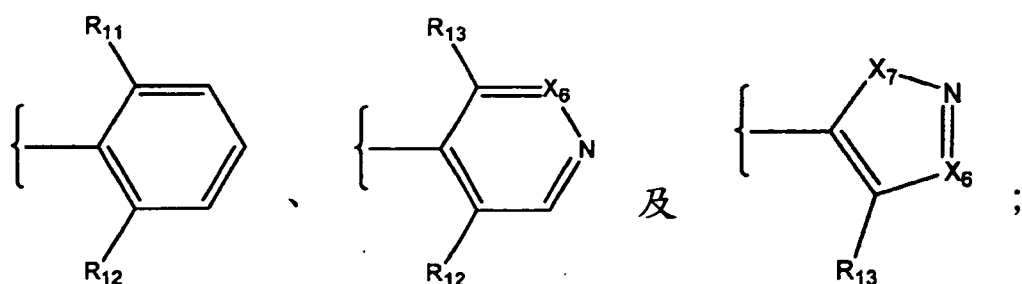
64. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 為 -NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH<sub>2</sub>-或 -CH<sub>2</sub>NH-。
65. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 n 為 0。
66. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 均為 CH。
67. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 為 N 且 X<sub>2</sub> 為 CH。
68. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 O 且 X<sub>4</sub> 為 CH 或 CR<sub>2</sub>。
69. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 S 且 X<sub>4</sub> 為 CH 或 CR<sub>2</sub>。
70. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 O 且 X<sub>4</sub> 為 N。
71. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 S 且 X<sub>4</sub> 為 N。
72. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之噁唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噁唑基、視需要經取

代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻啉基、視需要經取代之吡啉基、視需要經取代之三呋基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡呋基、視需要經取代之噻呋基、視需要經取代之異噻呋基、視需要經取代之呋唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之呋呋基、視需要經取代之咪唑并吡啉基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之呋呋基、視需要經取代之四氫呋呋基、視需要經取代之氮雜呋呋基、視需要經取代之咪唑并吡啉基、視需要經取代之噻呋基、視需要經取代之噻呋基、視需要經取代之吡咯并[2,3]噻啉基、視需要經取代之吡啉并噻啉基、視需要經取代之吡唑并[3,4]噻啉基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

73. 如申請專利範圍第 72 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啉基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之呋二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

74. 如申請專利範圍第 73 項之用途，其中 Y 係選自下述

組群：



$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

75. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷基、呋唑基、嗎啉基、咪喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、咪喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

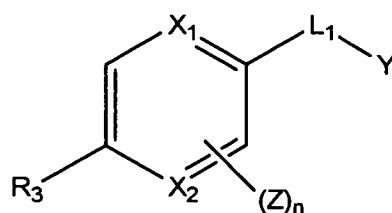
$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

76. 如申請專利範圍第 62 項之用途，其中，該對象是人類。

77. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中，該離子通道

是  $\text{Ca}^{2+}$ -釋放-活化  $\text{Ca}^{2+}$  通道 (CRAC)。

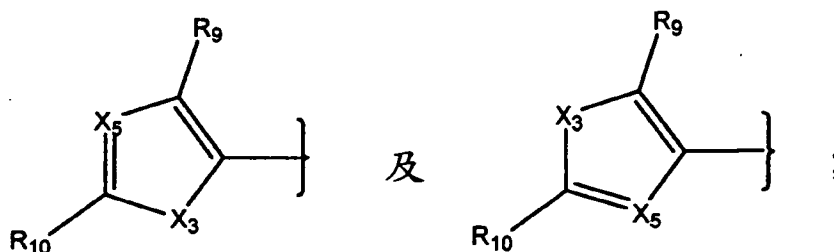
78. 一種結構式 (II) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備抑制回應抗原的 T 細胞和/或 B 細胞增殖的藥物：



(II)

式中：

$\text{R}_3$  係選自下述組群：



$\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  是 CH、CZ 或 N，惟  $\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  至少一者是 CH 或 CZ；

$\text{X}_3$  為 O 或 S；

$\text{X}_5$  為 CH 或 N；

$\text{L}_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NRC}(\text{R})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R})_2$   
 $\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、  
 $-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、  
 $-\text{C}(\text{NR}_8)-\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{NR}_8)$   
 $\text{NR}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{R})_2$   
 $\text{NR}-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}-$ 、 $-\text{CR}=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}-\text{N}=\text{CR}-$

或  $-\text{CR}=\text{N}-\text{NR}-$  ；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自下述組群： $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基硫基、氰基、硝基或  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $\text{C}_{1-4}$  烷基；

$\text{R}_9$  為鹵基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$\text{R}_{10}$  為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}_5)_2$  或  $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}_5)_2$ ；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ，或  $-C(O)NR_6R_7$ ；及

$n$  為 0、1 或 2。

79. 如申請專利範圍第 78 項之用途，其中，於對象之該 T 細胞和/或 B 細胞的增殖係藉由對對象投予該化合物而抑制。
80. 如申請專利範圍第 79 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、

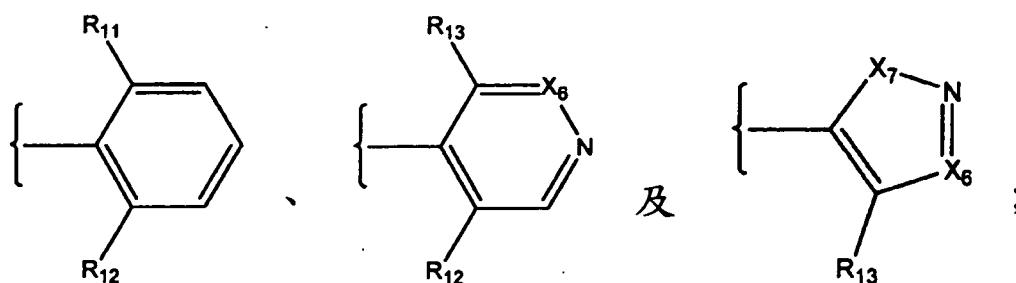
-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、  
-NHS(O)<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NH-N=CH-或-CH=N-NH-。

81. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 為  
-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>NH-。
82. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中 n 為 0。
83. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 均為  
CH。
84. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 為 N 且 X<sub>2</sub>  
為 CH。
85. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中 Y 係選自下述  
組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、  
視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需  
要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要  
經取代之吡咯基、視需要經取代之呋唑基、視需要經  
取代之咪唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取  
代之噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取  
代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取  
代之噻嗪基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代  
之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之  
三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之  
吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異  
喹啉基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之苯  
并呋唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取  
代之苯并噻唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經

取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之四氫吡啶基、視需要經取代之氮雜吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之噻唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

86. 如申請專利範圍第 85 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之呋二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

87. 如申請專利範圍第 86 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：



$\text{X}_6$  為 CH 或 N；

$\text{X}_7$  為 O 或 S；

$\text{R}_{11}$  與  $\text{R}_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $\text{C}_{1-4}$

烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

88. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$R_{10}$  為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$  或  $-S(O)_pNR_6R_7$ 。

89. 如申請專利範圍第 88 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷基；

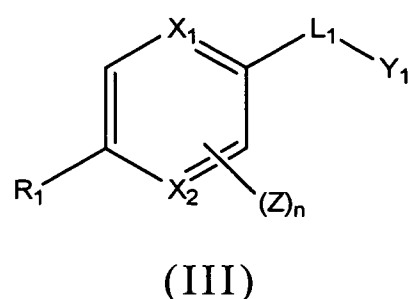
$R_{10}$  為嘮唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異嘮唑基、嘮二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中嘮唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異嘮唑基、嘮二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

90. 如申請專利範圍第 89 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 CH。

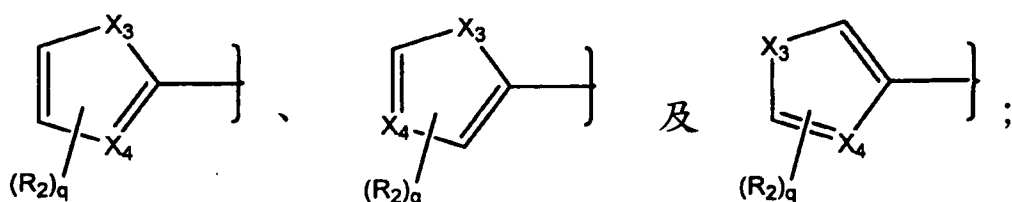
91. 如申請專利範圍第 89 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 CH。

92. 如申請專利範圍第 89 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 N。
93. 如申請專利範圍第 89 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 N。
94. 一種結構式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備抑制回應抗體的 T 細胞和/或 B 細胞增殖的藥物：



式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

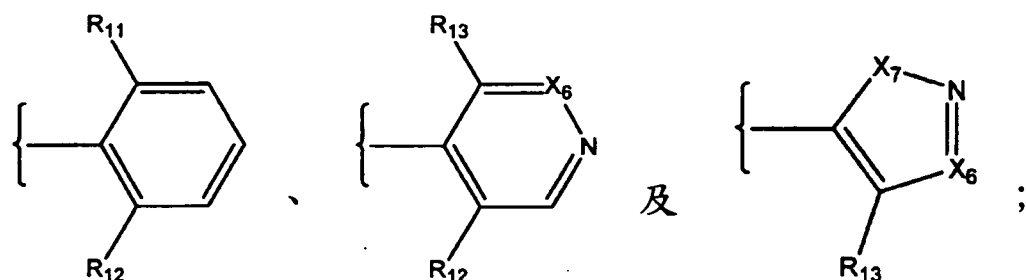
$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環

烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$  或  $-OP(S)(OR_5)_2$ ；

$L_1$  為選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2$

NR- 、 -CR=CR- 、 -C≡C- 、 -N=CR- 、 -CR=N- 、  
-NR-N=CR- 、 或 -CR=N-NR- ；

$Y_1$  係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N ；

$X_7$  為 O 或 S ；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，惟當  $L_1$  為 -NRS(O)<sub>2</sub>-時， $R_{11}$  與  $R_{12}$  不均為鹵基；

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

各 Z 係獨立地選自下述組群： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫基、氰基、硝基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub> 或 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；

$R_5$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、

視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$q$  為 0、1、或 2；及

$n$  為 0、1、或 2。

95. 如申請專利範圍第 94 項之用途，其中，於對象之該 T-細胞及/或 B-細胞的增殖係藉由對該對象投予該化合物而抑制。
96. 如申請專利範圍第 95 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、或  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。
97. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
98. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $n$  為 0。
99. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為

CH。

100. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$  為 CH。

101. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。

102. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。

103. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 N。

104. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 N。

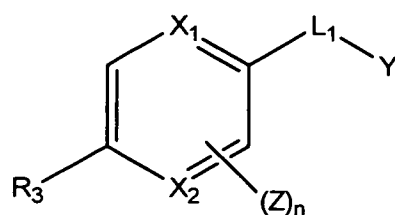
105. 如申請專利範圍第 96 項之用途，其中  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷基、呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

106. 如申請專利範圍第 79 或 95 項之用途，其中該對象是人類。

107. 一種結構式(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶

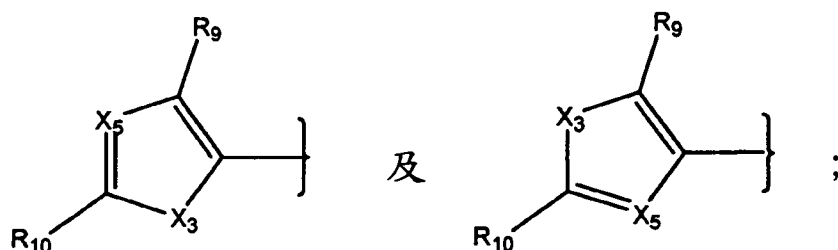
劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備治療或預防免疫失調的藥物：



(II)

式中：

$R_3$  係選自下述組群：



$X_1$  和  $X_2$  是 CH、CZ 或 N，惟  $X_1$  和  $X_2$  至少一者是 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_5$  為 CH 或 N；

$L_1$  係選自下述組群之連接基：-NRC(R)<sub>2</sub>-、-C(R)<sub>2</sub>NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-C(S)-、-C(NR<sub>8</sub>)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR<sub>8</sub>)-、-C(NR<sub>8</sub>)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR<sub>8</sub>)NR-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-NRS(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(R)<sub>2</sub>NR-、-CR=CR-、-C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-或 -CR=N-NR-；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳

基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R 為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 為鹵基、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R<sub>10</sub> 為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>、-C(O)SR<sub>5</sub>、-C(S)NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、-C(S)R<sub>5</sub>、-C(S)OR<sub>5</sub>、-C(S)SR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(S)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>) (SR<sub>5</sub>)、-P(S)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(O)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 或 -P(S)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>5</sub>，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔

基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ，或  $-C(O)NR_6R_7$ ；及

$n$  為 0、1 或 2。

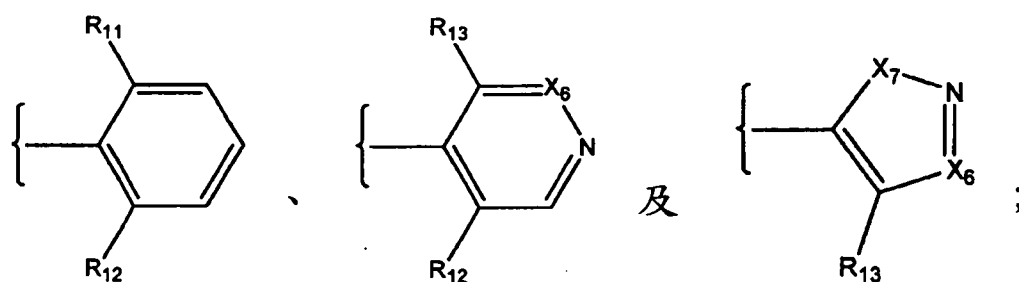
108. 如申請專利範圍第 107 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、或  $-CH=N-NH-$ 。
109. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中  $L_1$  為  $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$  或  $-CH_2NH-$ 。
110. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中  $n$  為 0。

111. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為 CH。
112. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$  為 CH。
113. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之呋唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之四氫吡嗪基、視需要經

取代之氮雜吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之噻唑啉基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

114. 如申請專利範圍第 113 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異噁唑基、視需要經取代之噁二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

115. 如申請專利範圍第 114 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：



$\text{X}_6$  為 CH 或 N；

$\text{X}_7$  為 O 或 S；

$\text{R}_{11}$  與  $\text{R}_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$\text{R}_{13}$  為 H、鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基。

116. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中：

$\text{R}_9$  為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取

代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$R_{10}$  為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 。

117. 如申請專利範圍第 116 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_{10}$  為呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

118. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 CH。

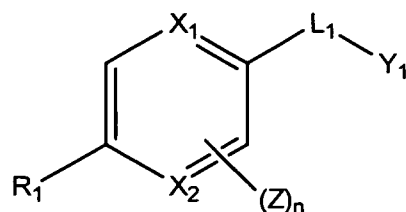
119. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 CH。

120. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 N。

121. 如申請專利範圍第 108 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 N。

122. 一種結構式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶

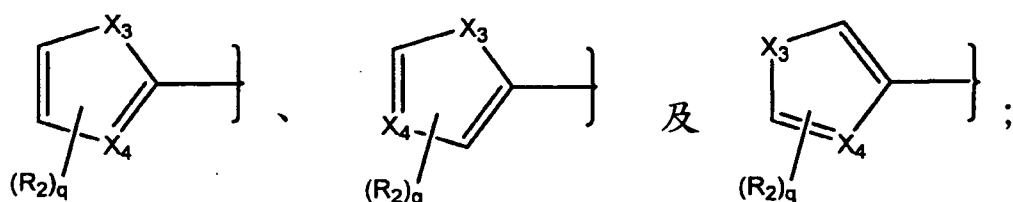
劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備治療或預防免疫失調的藥物：



(III)

式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

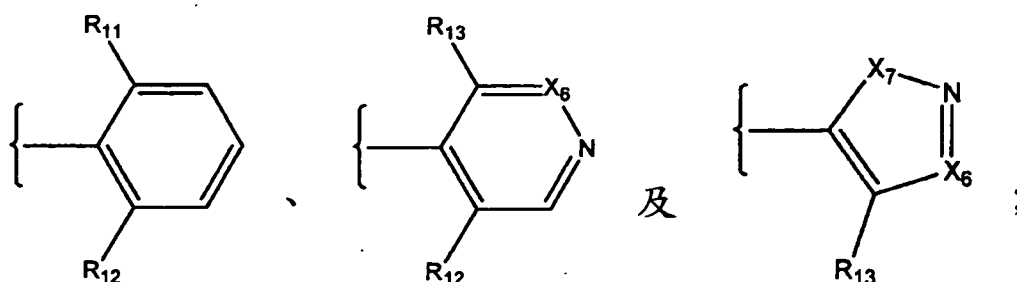
$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、

$-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、  
 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、  
 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、  
 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、  
 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、  
 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、  
 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、  
 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、  
 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、  
 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、  
 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、  
 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、  
 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$  或  
 $-OP(S)(OR_5)_2$ ；

$L_1$  為選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、  
 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、  
 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、  
 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、  
 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、  
 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、  
 或  $-CR=N-NR-$ ；

$Y_1$  係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，惟當  $L_1$  為  $-NRS(O)_2-$  時， $R_{11}$  與  $R_{12}$  不均為鹵基；

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

各 Z 係獨立地選自下述組群： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫基、氰基、硝基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ，或  $-C(O)NR_6R_7$ ；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經

取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$q$  為 0、1、或 2；及

$n$  為 0、1、或 2。

123. 如申請專利範圍第 122 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、或  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。
124. 如申請專利範圍第 123 項之用途，其中  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
125. 如申請專利範圍第 123 項之用途，其中  $n$  為 0。
126. 如申請專利範圍第 123 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為  $\text{CH}$ 。
127. 如申請專利範圍第 123 項之用途，其中  $X_1$  為  $\text{N}$  且  $X_2$  為  $\text{CH}$ 。
128. 如申請專利範圍第 123 項之用途，其中  $X_3$  為  $\text{O}$  且  $X_4$  為  $\text{CH}$  或  $\text{CR}_2$ 。
129. 如申請專利範圍第 123 項之用途，其中  $X_3$  為  $\text{S}$  且  $X_4$

為 CH 或 CR<sub>2</sub>。

130. 如申請專利範圍第 123 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 O 且 X<sub>4</sub> 為 N。

131. 如申請專利範圍第 123 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 S 且 X<sub>4</sub> 為 N。

132. 如申請專利範圍第 131 項之用途，其中 R<sub>2</sub>，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、或 C<sub>1-4</sub> 烷基、呋唑基、嗎啉基、咪喃基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、-C(O)N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C(O)OR<sub>20</sub>；其中噻唑基、嗎啉基、咪喃基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或 C<sub>1-4</sub> 烷基之一個或多個取代基取代；及

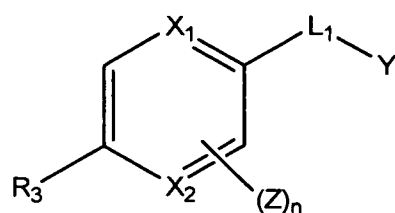
R<sub>19</sub> 與 R<sub>20</sub>，於各情形下，係獨立地為 C<sub>1-4</sub> 烷基。

133. 如申請專利範圍第 107 或 122 項之用途，其中該對象是人類。

134. 如申請專利範圍第 107 或 122 項之用途，其中該失調係選自下述組群：多發性硬化症、重症肌無力、吉巴氏症、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫性血小板減少症、顳動脈炎、抗磷脂質症候群、血管炎例如韋格納氏肉芽腫、貝賽特氏症、牛皮癬、疱疹樣皮膚炎、尋常型天疱瘡、白斑、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽道肝硬化、自體

免疫性肝炎、第 1 型或免疫調節型糖尿病、格雷氏症、橋本氏甲狀腺炎、自體免疫性卵巢炎與睪丸炎、腎上腺之自體免疫疾病、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮膚炎、僵直性脊椎炎與修格蘭氏症候群。

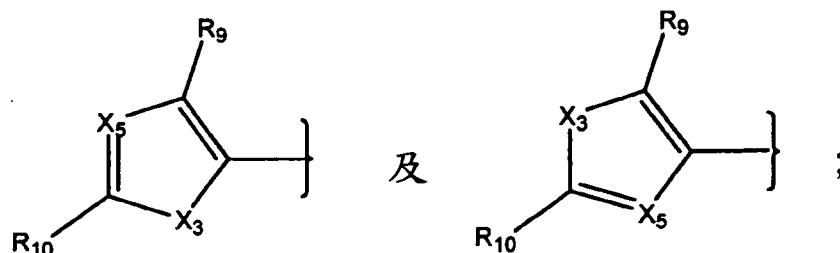
135. 一種結構式(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備治療或預防炎性狀況的藥物：



(II)

式中：

R<sub>3</sub> 係選自下述組群：



X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 是 CH、CZ 或 N，惟 X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 至少一者是 CH 或 CZ；

X<sub>3</sub> 為 O 或 S；

X<sub>5</sub> 為 CH 或 N；

L<sub>1</sub> 係選自下述組群之連接基：-NRC(R)<sub>2</sub>-、-C(R)<sub>2</sub>NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-C(S)-、

-C(NR<sub>8</sub>)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR<sub>8</sub>)-、  
 -C(NR<sub>8</sub>)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR<sub>8</sub>)  
 NR-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-NRS(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(R)<sub>2</sub>  
 NR-、-CR=CR-、-C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-  
 或 -CR=N-NR-；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R 為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 為鹵基、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R<sub>10</sub> 為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>、-C(O)SR<sub>5</sub>、-C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(S)R<sub>5</sub>、-C(S)OR<sub>5</sub>、-C(S)SR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)

$\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}_5)_2$  或  $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}_5)_2$ ；

$\text{R}_5$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$\text{R}_6$  與  $\text{R}_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $\text{R}_6$  及  $\text{R}_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$\text{R}_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ ，或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ；及

$n$  為 0、1 或 2。

136. 如申請專利範圍第 135 項之用途，其中  $\text{L}_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、

-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、  
 -C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、  
 -NHS(O)<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、或 -CH=N-NH-。

137. 如申請專利範圍第 136 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 係選自下述  
 組群之連接基：-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH<sub>2</sub>-或  
 -CH<sub>2</sub>NH-。

138. 如申請專利範圍第 136 項之用途，其中 n 為 0。

139. 如申請專利範圍第 136 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 均為  
 CH。

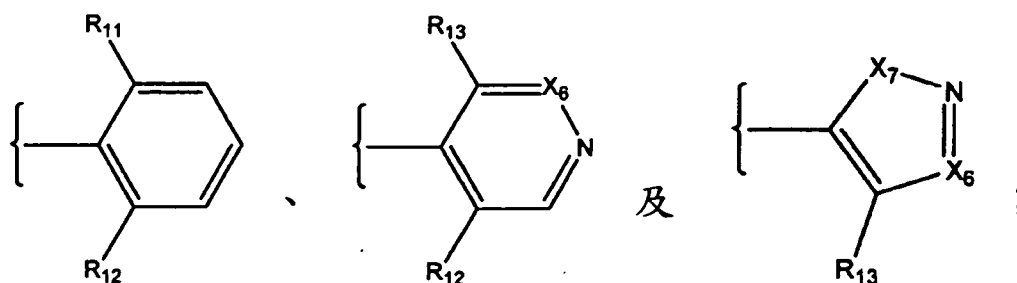
140. 如申請專利範圍第 136 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 為 N 且 X<sub>2</sub>  
 為 CH。

141. 如申請專利範圍第 136 項之用途，其中 Y 係選自下述  
 組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、  
 視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需  
 要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要  
 經取代之吡咯基、視需要經取代之呋唑基、視需要經  
 取代之咪唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取  
 代之噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取  
 代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取  
 代之嗒吡基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代  
 之吡嗪基、視需要經取代之三吡基、視需要經取代之  
 三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之  
 吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異  
 喹啉基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之苯

并呋唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之四氫吡啶基、視需要經取代之氮雜吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之噻唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

142. 如申請專利範圍第 141 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之呋二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

143. 如申請專利範圍第 142 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：



X<sub>6</sub> 為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

144. 如申請專利範圍第 136 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$R_{10}$  為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 。

145. 如申請專利範圍第 144 項之用途，其中：

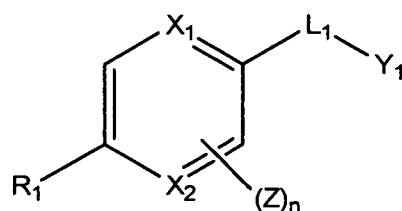
$R_9$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_{10}$  為嘮唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異嘮唑基、嘮二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中嘮唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異嘮唑基、嘮二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

146. 如申請專利範圍第 145 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 CH。

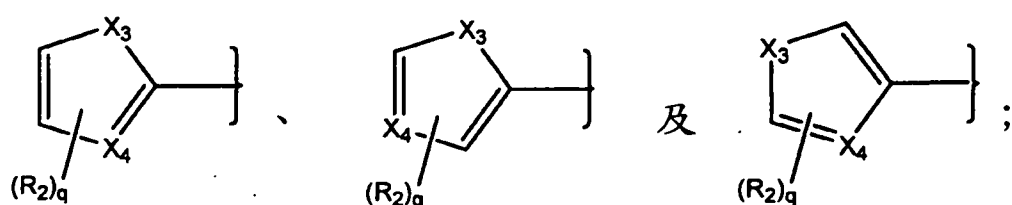
147. 如申請專利範圍第 145 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 CH。
148. 如申請專利範圍第 145 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 N。
149. 如申請專利範圍第 145 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 N。
150. 一種結構式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備治療或預防炎性狀況的藥物：



(III)

式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

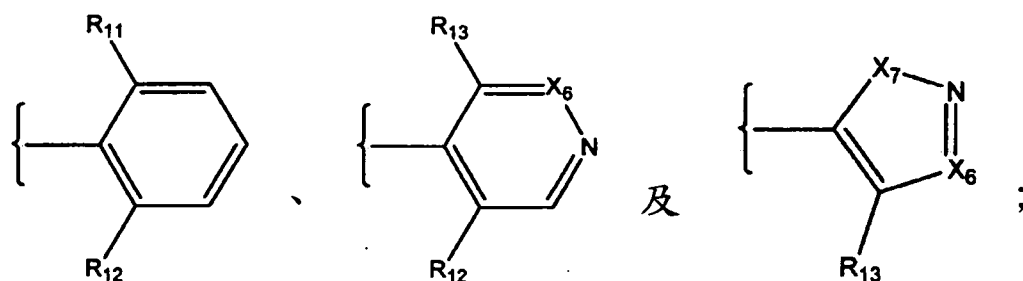
$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要

經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$  或  $-OP(S)(OR_5)_2$ ；

$L_1$  為選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、

-C(NR<sub>8</sub>)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR<sub>8</sub>)NR-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-NRS(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(R)<sub>2</sub>NR-、-CR=CR-、-C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-或 -CR=N-NR-；

Y<sub>1</sub> 係選自下述組群：



X<sub>6</sub> 為 CH 或 N；

X<sub>7</sub> 為 O 或 S；

R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 各自獨立地選自下述組群：鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵烷基、或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基，惟當 L<sub>1</sub> 為 -NRS(O)<sub>2</sub>-時，R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 不均為鹵基；

R<sub>13</sub> 為 H、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵烷基、或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基、或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R 為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>8</sub>，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub> 或 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；

R<sub>5</sub>，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔

基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$q$  為 0、1、或 2；及

$n$  為 0、1、或 2。

151. 如申請專利範圍第 150 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。
152. 如申請專利範圍第 151 項之用途，其中  $L_1$  為 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
153. 如申請專利範圍第 151 項之用途，其中  $n$  為 0。
154. 如申請專利範圍第 151 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為 CH。

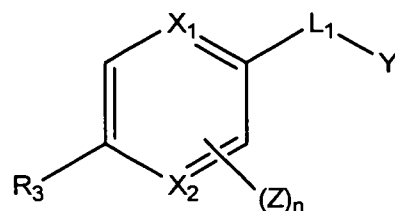
155. 如申請專利範圍第 151 項之用途，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$  為 CH。
156. 如申請專利範圍第 151 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。
157. 如申請專利範圍第 151 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。
158. 如申請專利範圍第 151 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 N。
159. 如申請專利範圍第 151 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 N。
160. 如申請專利範圍第 159 項之用途，其中  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷基、呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

161. 如申請專利範圍第 135 或 150 項之用途，其中該對象是人類。
162. 如申請專利範圍第 135 或 150 項之用途，其中該症狀係選自下述組群：移植排斥作用、皮膚移植排斥作

用、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎及與骨再吸收作用增加相關之骨骼疾病、炎性腸道疾病、迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群、克隆氏症；氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性氣道疾病；角膜失養症、沙眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎、眼內炎；牙齦炎、牙周病；肺結核；痲瘋；尿毒症併發症、腎絲球腎炎、腎病；硬皮症、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性髓鞘脫失性疾病、多發性硬化症、與 AIDS 相關之神經退化、阿滋海默氏症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫性失調、免疫複合體性血管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身性紅斑狼瘡；心肌症、缺血性心臟疾病、高膽固醇血症、動脈粥狀硬化症；子癇前症；慢性肝衰竭、腦及脊椎創傷與癌症。

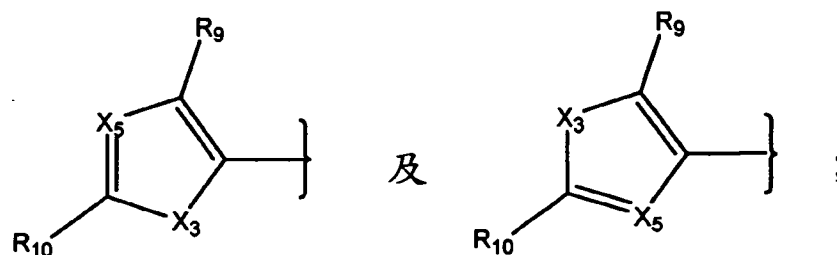
163. 一種結構式 (II) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備於對象中抑制免疫系統之藥物：



(II)

式中：

R<sub>3</sub> 係選自下述組群：



$X_1$  和  $X_2$  是 CH、CZ 或 N，惟  $X_1$  和  $X_2$  至少一者是 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_5$  為 CH 或 N；

$L_1$  係選自下述組群之連接基：-NRC(R)<sub>2</sub>-、-C(R)<sub>2</sub>NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-C(S)-、-C(NR<sub>8</sub>)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR<sub>8</sub>)-、-C(NR<sub>8</sub>)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR<sub>8</sub>)NR-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-NRS(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(R)<sub>2</sub>NR-、-CR=CR-、-C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-或 -CR=N-NR-；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R 為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 為鹵基、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯

基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$  為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ ；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、

視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub> 或 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；及

$n$  為 0、1 或 2。

164. 如申請專利範圍第 163 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基：-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(O)<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NH-N=CH-或 -CH=N-NH-。

165. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $L_1$  為 -NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH<sub>2</sub>-或 -CH<sub>2</sub>NH-。

166. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $n$  為 0。

167. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為 CH。

168. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$  為 CH。

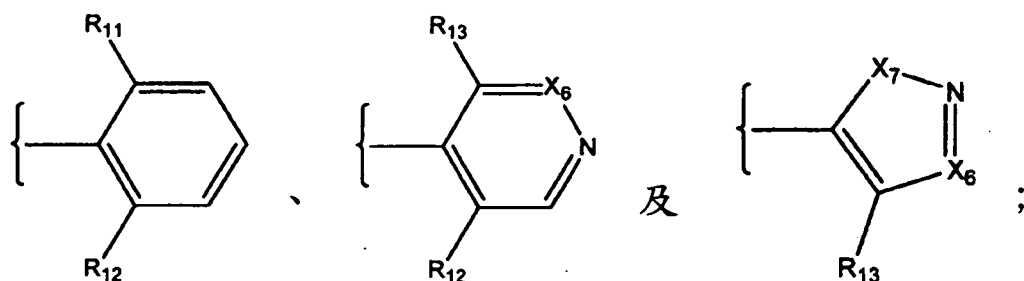
169. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $Y$  係選自下述組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要

經取代之吡咯基、視需要經取代之呋唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻啉基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之三吡啶基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之呋唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之四氫吡啶基、視需要經取代之氮雜吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]噻啉基、視需要經取代之吡啶并噻啉基、視需要經取代之吡唑并[3,4]噻啉基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

170. 如申請專利範圍第 169 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代

之異噁唑基、視需要經取代之噁二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

171. 如申請專利範圍第 170 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：



$\text{X}_6$  為 CH 或 N；

$\text{X}_7$  為 O 或 S；

$\text{R}_{11}$  與  $\text{R}_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$\text{R}_{13}$  為 H、鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基。

172. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中：

$\text{R}_9$  為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$\text{R}_{10}$  為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$  或  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 。

173. 如申請專利範圍第 172 項之用途，其中：

$\text{R}_9$  為鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或  $\text{C}_{1-4}$  烷基；

$\text{R}_{10}$  為噁唑基、嗎啉基、呋喃基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、噻

唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中噁唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

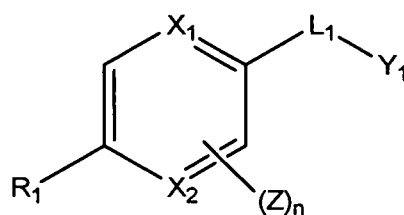
174. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 CH。

175. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 CH。

176. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 N。

177. 如申請專利範圍第 164 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 N。

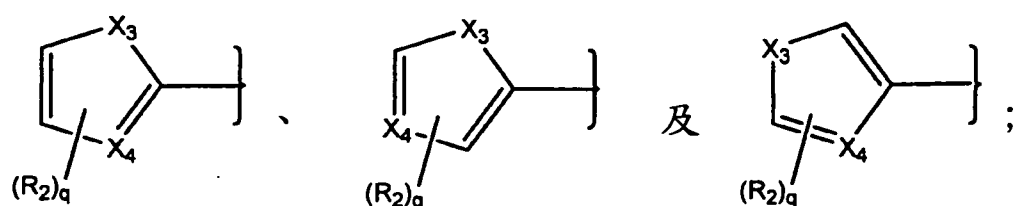
178. 一種結構式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備於對象中抑制免疫系統之藥物：



(III)

式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

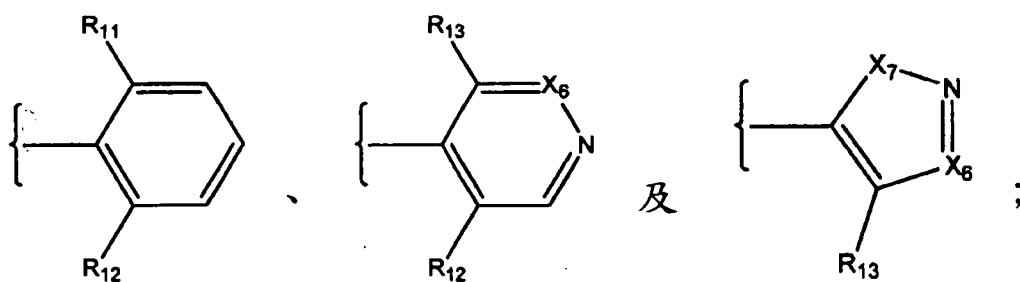
$X_4$  為 CH、 $\text{CR}_2$  或 N；

$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}_5)_2$  或  $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}_5)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、

-NR<sub>5</sub>C(S)OR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(S)SR<sub>5</sub>、-SC(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、  
 -SC(S)R<sub>5</sub>、-SC(S)OR<sub>5</sub>、-SC(S)SR<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、  
 -OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、  
 -NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、  
 -NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、  
 -OP(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 或 -OP(S)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>；

L<sub>1</sub> 為選自下述組群之連接基：-NRC(R)<sub>2</sub>-、  
 -C(R)<sub>2</sub>NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-C(S)-、  
 -C(NR<sub>8</sub>)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR<sub>8</sub>)-、  
 -C(NR<sub>8</sub>)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR<sub>8</sub>)NR-、  
 -S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-NRS(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(R)<sub>2</sub>NR-、  
 -CR=CR-、-C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-  
 或 -CR=N-NR-；

Y<sub>1</sub> 係選自下述組群：



X<sub>6</sub> 為 CH 或 N；

X<sub>7</sub> 為 O 或 S；

R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 各自獨立地選自下述組群：鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵烷基、或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基，惟當 L<sub>1</sub> 為 -NRS(O)<sub>2</sub>-時，R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 不均為鹵基；

R<sub>13</sub> 為 H、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵烷基、

或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

各 Z 係獨立地選自下述組群： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫基、氰基、硝基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$  或  $-C(O)NR_6R_7$ ；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q 為 0、1、或 2；及

n 為 0、1、或 2。

179. 如申請專利範圍第 178 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述

組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。

180. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $\text{L}_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。

181. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $n$  為 0。

182. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  均為  $\text{CH}$ 。

183. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $\text{X}_1$  為  $\text{N}$  且  $\text{X}_2$  為  $\text{CH}$ 。

184. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $\text{X}_3$  為  $\text{O}$  且  $\text{X}_4$  為  $\text{CH}$  或  $\text{CR}_2$ 。

185. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $\text{X}_3$  為  $\text{S}$  且  $\text{X}_4$  為  $\text{CH}$  或  $\text{CR}_2$ 。

186. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $\text{X}_3$  為  $\text{O}$  且  $\text{X}_4$  為  $\text{N}$ 。

187. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $\text{X}_3$  為  $\text{S}$  且  $\text{X}_4$  為  $\text{N}$ 。

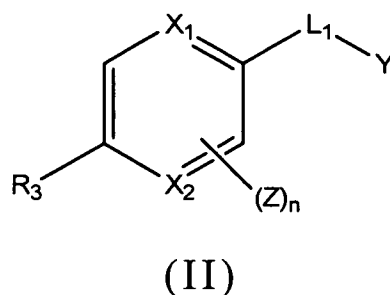
188. 如申請專利範圍第 179 項之用途，其中  $\text{R}_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、呋唑基、嗎啉基、咪喃基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{19})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{20}$ ；其中呋

唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

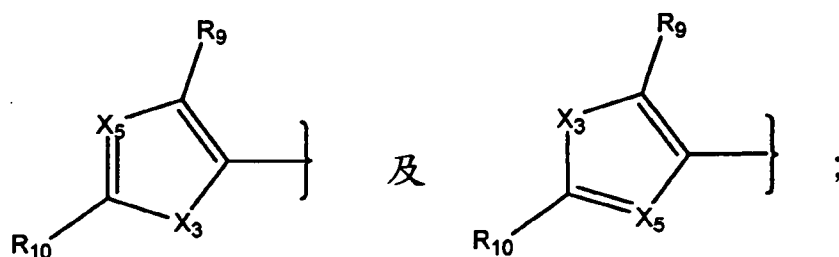
189. 如申請專利範圍第 163 或 178 項之用途，其中該對象是人類。

190. 一種結構式 (II) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備抑制肥大細胞去顆粒作用之藥物：



式中：

$R_3$  係選自下述組群：



$X_1$  和  $X_2$  是 CH、CZ 或 N，惟  $X_1$  和  $X_2$  至少一者是 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_5$  為 CH 或 N；

$L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、或 $-CR=N-NR-$ ；

$Y$  為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各  $Z$  係獨立地選自下述組群： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫基、氰基、硝基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

$R$  為  $H$  或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_9$  為鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$  為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基

基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}_5)_2$  或  $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}_5)_2$ ；

$\text{R}_5$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$\text{R}_6$  與  $\text{R}_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或  $\text{R}_6$  及  $\text{R}_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$\text{R}_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ；及

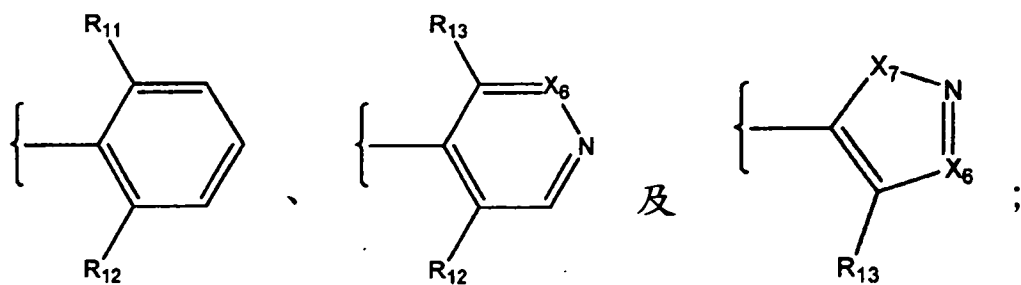
$n$  為 0、1 或 2。

191. 如申請專利範圍第 190 項之用途，其中，於對象之該肥大細胞係藉由對該對象投予該化合物而抑制。
192. 如申請專利範圍第 190 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 係選自下述組群之連接基： $\text{-NHCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{NH-}$ 、 $\text{-C(O)-}$ 、 $\text{-NH-C(O)-}$ 、 $\text{-C(O)-NH-}$ 、 $\text{-C(S)-}$ 、 $\text{-NH-C(S)-}$ 、 $\text{-C(S)-NH-}$ 、 $\text{-NHC(O)NH-}$ 、 $\text{-NHC(S)NH-}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{NH-}$ 、 $\text{-NHS(O)}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH=CH-}$ 、 $\text{-NH-N=CH-}$ 、或  $\text{-CH=N-NH-}$ 。
193. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 為  $\text{-NH-C(O)-}$ 、 $\text{-C(O)-NH-}$ 、 $\text{-NHCH}_2\text{-}$  或  $\text{-CH}_2\text{NH-}$ 。
194. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中 n 為 0。
195. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 均為 CH。
196. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 為 N 且 X<sub>2</sub> 為 CH。
197. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之嘔唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之異噻嗪基、視需要經取代之噁嗪基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之

三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡咭基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吲咭基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

198. 如申請專利範圍第 197 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之嗒咭基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之呋二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

199. 如申請專利範圍第 198 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

200. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$R_{10}$  為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$  或  $-S(O)_pNR_6R_7$ 。

201. 如申請專利範圍第 200 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_{10}$  為呋唑基、嗎啉基、咪唑基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、咪唑基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，

視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

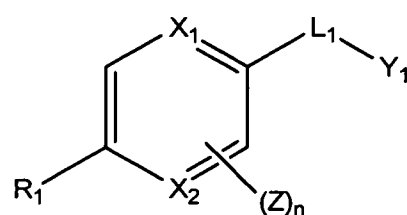
202. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 CH。

203. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 CH。

204. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 N。

205. 如申請專利範圍第 192 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 N。

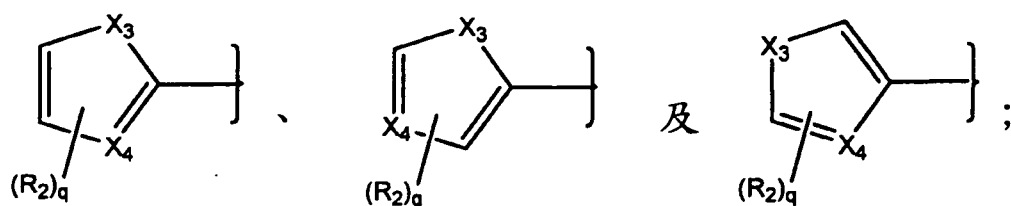
206. 一種結構式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備抑制肥大細胞去顆粒作用之藥物：



(III)

式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者

為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

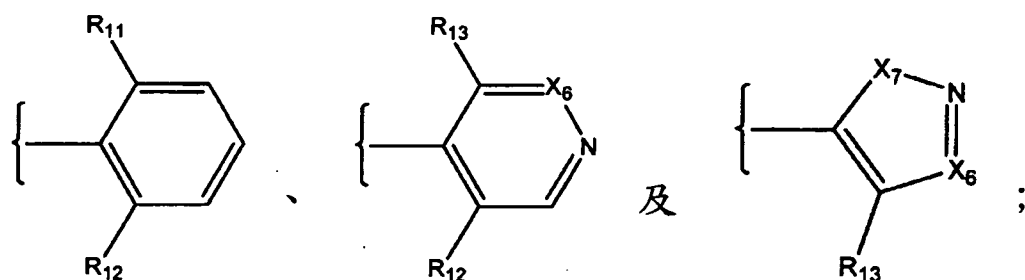
$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、

$-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$  、  $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_5$  、  $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$  、  
 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$  或  $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$  ；

$\text{L}_1$  為選自下述組群之連接基： $-\text{NRC}(\text{R})_2-$ 、  
 $-\text{C}(\text{R})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、  
 $-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、  
 $-\text{C}(\text{NR}_8)-\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{NR}_8)\text{NR}-$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{R})_2\text{NR}-$ 、  
 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}-$ 、 $-\text{CR}=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}-\text{N}=\text{CR}-$   
 或  $-\text{CR}=\text{N}-\text{NR}-$  ；

$\text{Y}_1$  係選自下述組群：



$\text{X}_6$  為  $\text{CH}$  或  $\text{N}$  ；

$\text{X}_7$  為  $\text{O}$  或  $\text{S}$  ；

$\text{R}_{11}$  與  $\text{R}_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基，惟當  $\text{L}_1$  為  $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  時， $\text{R}_{11}$  與  $\text{R}_{12}$  不均為鹵基；

$\text{R}_{13}$  為  $\text{H}$ 、鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；

各  $\text{Z}$  係獨立地選自下述組群： $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基硫基、氰基、硝基、或  $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ，或  $-C(O)NR_6R_7$ ；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q 為 0、1、或 2；及

n 為 0、1、或 2。

207. 如申請專利範圍第 206 項之用途，其中，於對象之該肥大細胞係藉由對該對象投予該化合物而抑制。

208. 如申請專利範圍第 207 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、

-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、  
-NHS(O)<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NH-N=CH-或-CH=N-NH-。

209. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 為  
-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NH-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>NH-。

210. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 n 為 0。

211. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 均為  
CH。

212. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 為 N 且 X<sub>2</sub>  
為 CH。

213. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 O 且 X<sub>4</sub>  
為 CH 或 CR<sub>2</sub>。

214. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 S 且 X<sub>4</sub>  
為 CH 或 CR<sub>2</sub>。

215. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 O 且 X<sub>4</sub>  
為 N。

216. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 X<sub>3</sub> 為 S 且 X<sub>4</sub>  
為 N。

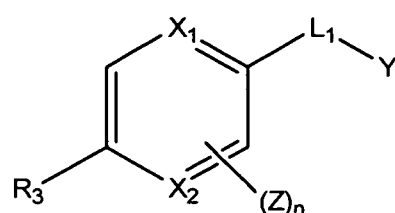
217. 如申請專利範圍第 208 項之用途，其中 R<sub>2</sub>，於各情形  
下，係獨立地選自下述組群：鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、或  
C<sub>1-4</sub> 烷基、呋唑基、嗎啉基、呋喃基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、  
噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、  
噻二唑基、-C(O)N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C(O)OR<sub>20</sub>；其  
中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、噻唑基、  
異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基與噻二唑基，

視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

218. 如申請專利範圍第 191 或 207 項之用途，其中，該對象是人類。

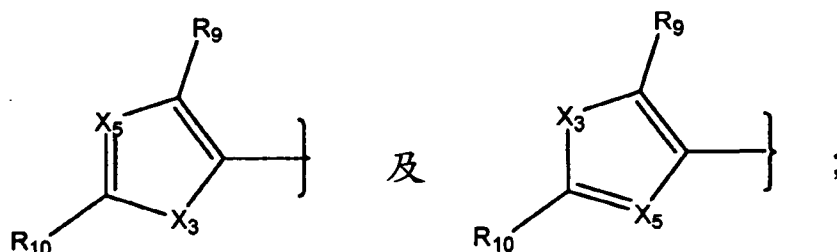
219. 一種結構式 (II) 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備治療或預防過敏性失調之藥物：



(II)

式中：

$R_3$  係選自下述組群：



$X_1$  和  $X_2$  為 CH、CZ 或 N，惟  $X_1$  和  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_5$  為 CH 或 N；

$L_1$  係選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、

-C(NR<sub>8</sub>)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR<sub>8</sub>)-、  
 -C(NR<sub>8</sub>)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR<sub>8</sub>)  
 NR-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-NRS(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(R)<sub>2</sub>  
 NR-、-CR=CR-、-C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-  
 或 -CR=N-NR-；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R 為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 為鹵基、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R<sub>10</sub> 為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>、-C(O)SR<sub>5</sub>、-C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(S)R<sub>5</sub>、-C(S)OR<sub>5</sub>、-C(S)SR<sub>5</sub>、

-C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、  
 -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(S)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、  
 -P(O)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(S)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(O)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 或  
 -P(S)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>5</sub>，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R<sub>6</sub> 與 R<sub>7</sub>，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基，或視需要經取代之雜芳烷基；或 R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R<sub>8</sub>，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>，或 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；

n 為 0、1 或 2。

220. 如申請專利範圍第 219 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 係選自下述組群之連接基：-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、

-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、  
-NHS(O)<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NH-N=CH-或-CH=N-NH-。

221. 如申請專利範圍第 220 項之用途，其中 L<sub>1</sub> 為  
-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>NH-。

222. 如申請專利範圍第 220 項之用途，其中 n 為 0。

223. 如申請專利範圍第 220 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 均為  
CH。

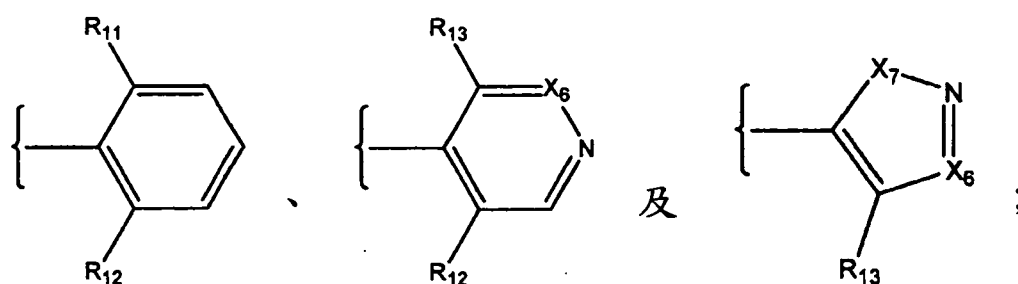
224. 如申請專利範圍第 220 項之用途，其中 X<sub>1</sub> 為 N 且 X<sub>2</sub>  
為 CH。

225. 如申請專利範圍第 220 項之用途，其中 Y 係選自下述  
組群：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、  
視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需  
要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要  
經取代之吡咯基、視需要經取代之噁唑基、視需要經  
取代之咪唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取  
代之噻唑基、視需要經取代之異噁唑基、視需要經取  
代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取  
代之嗒吡基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代  
之吡嗪基、視需要經取代之三吡基、視需要經取代之  
三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之  
吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異  
喹啉基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之苯  
并噁唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取  
代之苯并噻唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經

取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并噁唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并噁二唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

226. 如申請專利範圍第 225 項之用途，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之嗒咭基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異噁唑基、視需要經取代之噁二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

227. 如申請專利範圍第 226 項之用途，其中 Y 係選自下述組群：



X<sub>6</sub> 為 CH 或 N；

X<sub>7</sub> 為 O 或 S；

R<sub>11</sub> 與 R<sub>12</sub> 各自獨立地選自下述組群：鹵基、C<sub>1-4</sub>

烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

228. 如申請專利範圍第 220 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$R_{10}$  為鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$  或  $-S(O)_pNR_6R_7$ 。

229. 如申請專利範圍第 228 項之用途，其中：

$R_9$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_{10}$  為呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異噻唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

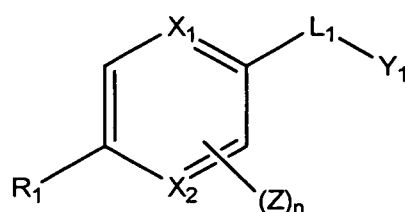
230. 如申請專利範圍第 229 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 CH。

231. 如申請專利範圍第 229 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 CH。

232. 如申請專利範圍第 229 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_5$  為 N。

233. 如申請專利範圍第 229 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_5$  為 N。

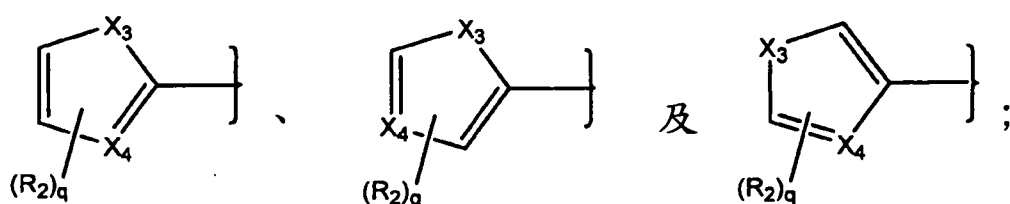
234. 一種結構式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備治療或預防過敏性失調之藥物：



(III)

式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

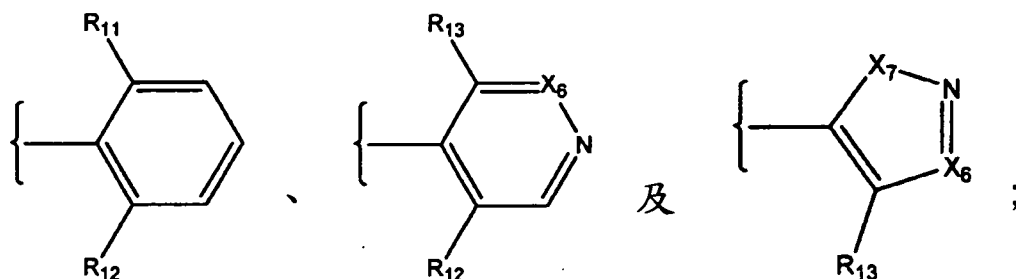
$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環

烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}_5)(\text{SR}_5)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}_5)_2$  或  $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}_5)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$  或  $-\text{OP}(\text{S})(\text{OR}_5)_2$ ；

$\text{L}_1$  為選自下述組群之連接基： $-\text{NRC}(\text{R})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)-\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{NR}_8)\text{NR}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{R})_2$

NR- 、 -CR=CR- 、 -C≡C- 、 -N=CR- 、 -CR=N- 、  
-NR-N=CR- 、 或 -CR=N-NR- ；

$Y_1$  係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N ；

$X_7$  為 O 或 S ；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，惟當  $L_1$  為 -NRS(O)<sub>2</sub>-時， $R_{11}$  與  $R_{12}$  不均為鹵基；

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

各 Z 係獨立地選自下述組群： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫基、氰基、硝基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub> 或 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；

$R_5$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、

視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$q$  為 0、1、或 2；及

$n$  為 0、1、或 2。

235. 如申請專利範圍第 234 項之用途，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$  或  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。

236. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。

237. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $n$  為 0。

238. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為 CH。

239. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$  為 CH。

240. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。

241. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 CH 或  $CR_2$ 。

242. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 N。

243. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 N。

● 244. 如申請專利範圍第 235 項之用途，其中  $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、或  $C_{1-4}$  烷基、呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $C_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$R_{19}$  與  $R_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $C_{1-4}$  烷基。

245. 如申請專利範圍第 219 或 234 項之用途，其中，該對象是人類。

246. 如申請專利範圍第 219 或 234 項之用途，其中，該失調為過敏性鼻炎、竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲刺叮反應、乳膠反應、結膜炎、蕁麻疹、全身性過敏反應與類過敏反

應、異位性皮膚炎、氣喘及食物過敏。

247. 如申請專利範圍第 17、46、61、94、122、150、178、206 或 234 項之用途，其中，該化合物係選自下述組群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及晶籠化合物：

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸丙酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸 2-甲氧基-乙酯

2,6-二氟-N-[4-(5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-3-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺。

248. 如申請專利範圍第 1、30、61、78、107、135、163、190 或 219 項之用途，其中，該化合物係選自下述組群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、及晶

籠化合物：

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

5-甲基-4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

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

2,6-二氟-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

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

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-呋喃-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

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

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噻

唑-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噁

唑-2-羧酸甲酯；

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噻

唑-2-羧酸甲酯；

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噁

唑-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噻

吩-2-羧酸乙酯；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(4-甲基-2-噁唑  
-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

3-氟-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯  
基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯  
基]-異菸鹼醯胺；

5-甲基-4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-  
呋喃-2-羧酸甲酯；

5-甲基-4-{4-[(4-甲基-異噻唑-5-羰基)-胺基]-苯  
基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

5-氟-4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩  
-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲氧基-

噻吩-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-  
苯基]-異菸鹼醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-3-基-2-甲基-噻吩-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-2-基-2-甲基-噻吩-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-  
苯基]-異菸鹼醯胺；

N-[4-(2-氯-5-三氟甲基-噻吩-3-基)-苯基]-2,6-二  
氟-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

4-{4-[(3-氟-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-5-甲基-噻  
吩-2-羧酸甲酯；

5-甲基-4-{4-[(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羰基)-胺  
基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-呋  
喃-2-羧酸乙酯；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-

苯基]-苯甲醯胺；

3-氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-醯胺；

3,5-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-氟-5-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

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

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-

吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-

吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶

-2-基]-異菸鹼醯胺；

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-

基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡

啶-2-基]-異菸鹼醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-噁唑

-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-

基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-

基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡

啶-2-基]-異菸鹼醯胺；

2-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡

啶-2-基]-6-甲基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-

基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基

-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

3-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡

啉-2-基]-5-甲基-異菸鹼醯胺；

3-甲基-嗒吡-4-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-異菸鹼醯胺；

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-異菸鹼醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-醯胺；

N-[5-(3-氯-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啉-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

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

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

N-[5-(3-氯-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啉-2-

基]-2-氟-6-甲基-苯甲醯胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-氟-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

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

2-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-6-甲基-苯甲醯胺；

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

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

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

3-甲基-嗒吡-4-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[3-甲基-4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-

苯基]-苯甲醯胺；

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

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺，鹽酸鹽；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺，鹽酸鹽；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺，鹽酸鹽；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-嘧啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

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

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基

-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

異噻唑-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

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

5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-嘧啶-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

4-氯-噻唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

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

3-甲基-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-氯-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩

-2-基)-苯基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

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

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-甲基-2-乙氧基羰基-噻唑-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

1-(2,6-二氟-苯基)-3-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

1-(2,6-二氟-苯基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

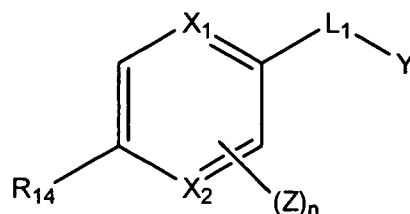
1-(3-氟-吡啶-4-基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-

噻吩-2-基)-苯基]-胺；

(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺。

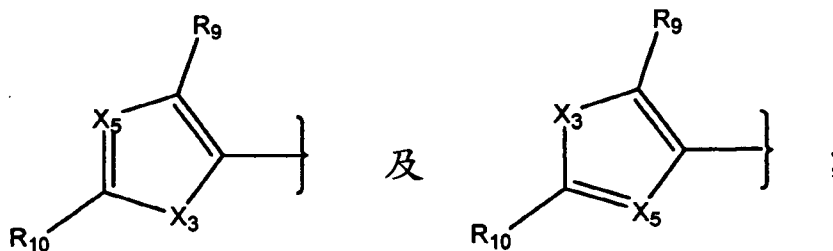
249. 一種結構式(IV)之化合物：



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物，  
式中：

$R_{14}$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者  
為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

$X_5$  為 CH 或 N；

$L_1$  為選自下述組群之連接基：-NRC(R)<sub>2</sub>-、  
-C(R)<sub>2</sub>NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-C(S)-、  
-C(NR<sub>8</sub>)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR<sub>8</sub>)-、  
-C(NR<sub>8</sub>)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR<sub>8</sub>)  
NR-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-NRS(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(R)<sub>2</sub>

NR-、-CR=CR-、-C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-  
或 -CR=N-NR-；

Y 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之雜芳基；

各 Z 係獨立地選自下述組群：C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、氰基、硝基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R 為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 為鹵基、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

R<sub>10</sub> 為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>、-C(O)SR<sub>5</sub>、-C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(S)R<sub>5</sub>、-C(S)OR<sub>5</sub>、-C(S)SR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(S)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(S)(OR<sub>5</sub>)(SR<sub>5</sub>)、-P(O)(SR<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 或

$-P(S)(SR_5)_2$  ;

$R_{18}$  為鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$  ;

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之

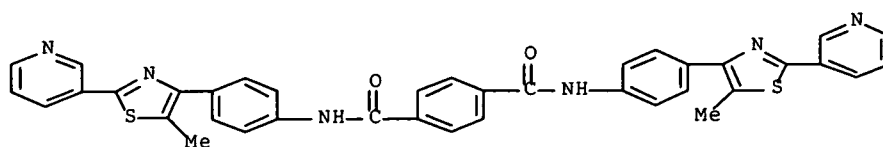
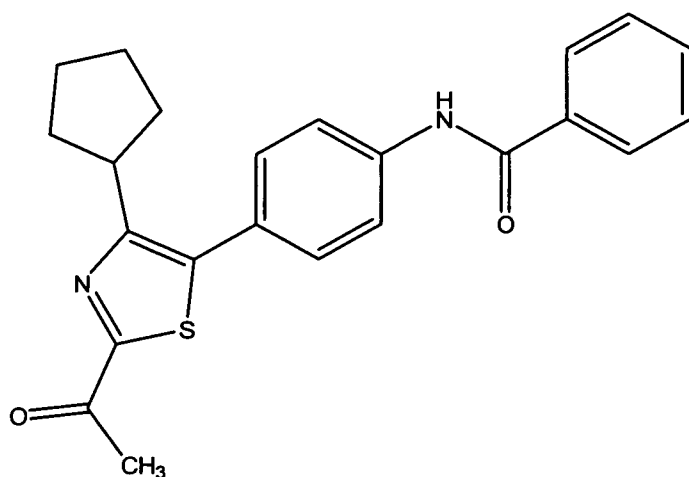
雜芳基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為-H、鹵基、烷基、  
-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub>，或-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；  
及

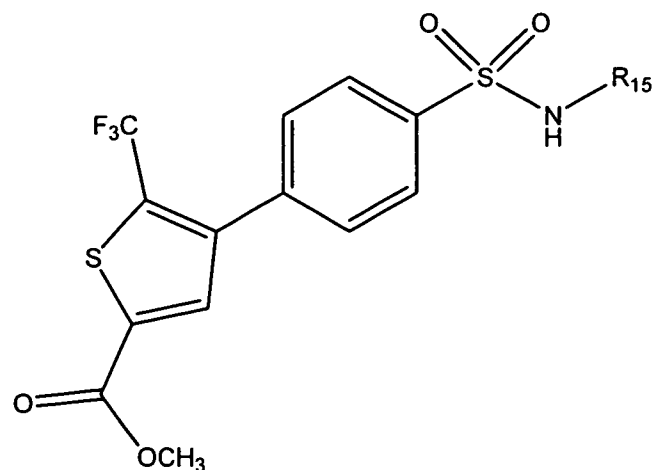
n 為 0、1 或 2；

惟，當  $L_1$  為 -C(O)-、-NH-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、  
-CH=CH-、或 -C≡C-時，則  $R_{10}$  不為視需要經取代之芳  
基；

當  $L_1$  為 -S(O)<sub>2</sub>NH-時，則  $R_{10}$  不為鹵烷基；及  
該化合物不為下述諸式所示化合物之任何一者：

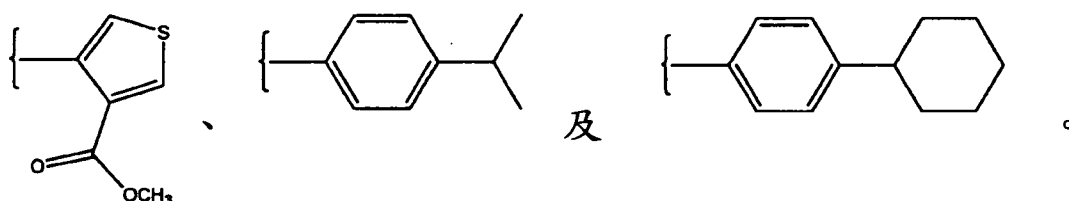


或



式中：

$R_{15}$  係選自下述組群：

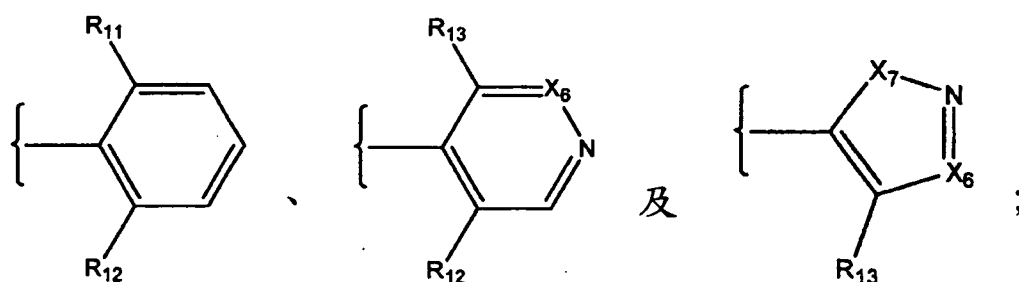


250. 如申請專利範圍第 249 項之化合物，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、或  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。
251. 如申請專利範圍第 250 項之化合物，其中  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
252. 如申請專利範圍第 250 項之化合物，其中  $n$  為 0。
253. 如申請專利範圍第 250 項之化合物，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為 CH。
254. 如申請專利範圍第 250 項之化合物，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$  為 CH。
255. 如申請專利範圍第 250 項之化合物，其中 Y 係選自下



256. 如申請專利範圍第 255 項之化合物，其中 Y 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之嗒咩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異𠵼唑基、視需要經取代之𠵼二唑基、視需要經取代之噻二唑基。

257. 如申請專利範圍第 256 項之化合物，其中 Y 係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

258. 如申請專利範圍第 250 項之化合物，其中：

$R_9$  為鹵基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之單環雜芳基；及

$R_{10}$  與  $R_{18}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之單環雜芳基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、

$-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$  或  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_6\text{R}_7$ 。

259. 如申請專利範圍第 258 項之化合物，其中：

$\text{R}_9$  為鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或  $\text{C}_{1-4}$  烷基；

$\text{R}_{10}$  與  $\text{R}_{18}$  各自獨立地選自下述組群：呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{19})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或  $\text{C}_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$\text{R}_{19}$  與  $\text{R}_{20}$ ，於各情形下，各自獨立地為  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

260. 如申請專利範圍第 259 項之化合物，其中  $\text{X}_3$  為 O 且  $\text{X}_5$  為 CH。

261. 如申請專利範圍第 259 項之化合物，其中  $\text{X}_3$  為 S 且  $\text{X}_5$  為 CH。

262. 如申請專利範圍第 259 項之化合物，其中  $\text{X}_3$  為 O 且  $\text{X}_5$  為 N。

263. 如申請專利範圍第 259 項之化合物，其中  $\text{X}_3$  為 S 且  $\text{X}_5$  為 N。

264. 如申請專利範圍第 259 項之化合物，其中，該化合物係選自下述組群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、及晶籠化合物：

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

5-甲基-4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-  
噻吩-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噻  
吩-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯  
基]-異菸鹼醯胺；

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

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-呋  
喃-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-  
苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-嗎啉-4-基-噻唑-5-基)-苯  
基]-異菸鹼醯胺；

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噻  
吩-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噻  
唑-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲基-噁  
唑-2-羧酸甲酯；

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噻唑-2-羧酸甲酯；

5-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-4-甲基-噁唑-2-羧酸甲酯；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-氟-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-甲基-N-[4-(4-甲基-2-噁唑-2-基-噻唑-5-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

5-甲基-4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羧基)-胺基]-苯基}-呋喃-2-羧酸甲酯；

5-甲基-4-{4-[(4-甲基-異噻唑-5-羧基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

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

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-5-甲氧基-噻吩-2-羧酸甲酯；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-3-基-2-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲鹽胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-2-基-2-甲基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲鹽胺；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲鹽胺；

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺；

N-[4-(2-氟-5-三氟甲基-噻吩-3-基)-苯基]-2,6-二氟-苯甲鹽胺；

2,6-二氟-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-苯甲鹽胺；

4-{4-[(3-氟-吡啶-4-羰基)-胺基]-苯基}-5-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯；

5-甲基-4-{4-[(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羰基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲鹽基胺基)-苯基]-5-甲基-呋喃-2-羧酸乙酯；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-苯甲鹽胺；

3-氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-醯胺；

3,5-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-氟-5-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噻唑-2-基-呋喃-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噻唑-5-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

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

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噻唑-5-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-噻唑-5-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

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

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲鹽胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-鹽胺；

2,6-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲鹽胺；

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

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

2-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-6-甲基-苯甲鹽胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-鹽胺；

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

3-甲基-嗒吡-4-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-鹽胺；

4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3,5-二氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺；

3-氟-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺；

2-氟-6-甲基-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

N-[5-(3-氟-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

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

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

N-[5-(3-氟-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-2-氟-6-甲基-苯甲醯胺；

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

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(3-氯-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

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

2-氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-6-甲基-苯甲醯胺；

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

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

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

3-甲基-嗒吡-4-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羧酸[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-噻吩-3-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2,6-二氟-N-[3-甲基-4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-苯甲醯胺；

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

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺，鹽酸鹽；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-嘧啶-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-鹽胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-鹽胺，鹽酸鹽；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-鹽胺，鹽酸鹽；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-嘧啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼鹽胺；

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

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-鹽胺；

1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-鹽胺；

異噻唑-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

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

5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-嘧啶-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

4-氯-噻唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-N-[4-(3-甲基-5-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

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

3-甲基-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

3-氯-N-[4-(3-氯-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

5-甲基-嘧啶-4-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(3-甲基-5-異噁唑-5-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[4-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-苯基]-醯胺；

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

2,6-二氟-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-甲基-2-乙氧基羰基-噻唑-4-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-異菸鹼醯胺；

1-(2,6-二氟-苯基)-3-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

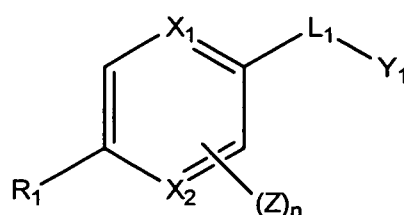
1-(2,6-二氟-苯基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

1-(3-氟-吡啶-4-基)-3-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-脲；

(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-異噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺；

(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[4-(5-噁唑-5-基-3-甲基-噻吩-2-基)-苯基]-胺。

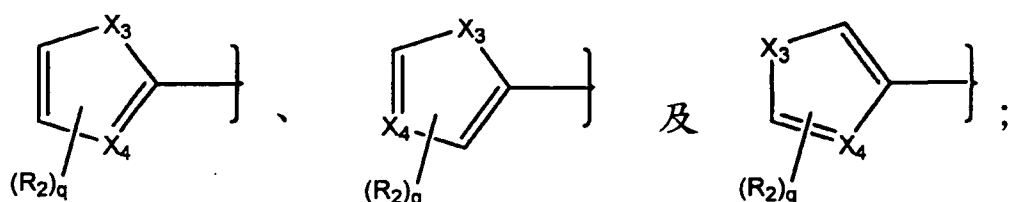
265. 一種結構式(III)之化合物：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物，  
式中：

$R_1$  係選自下述組群：



$X_1$  與  $X_2$  為 CH、CZ、或 N，惟  $X_1$  或  $X_2$  至少一者  
為 CH 或 CZ；

$X_3$  為 O 或 S；

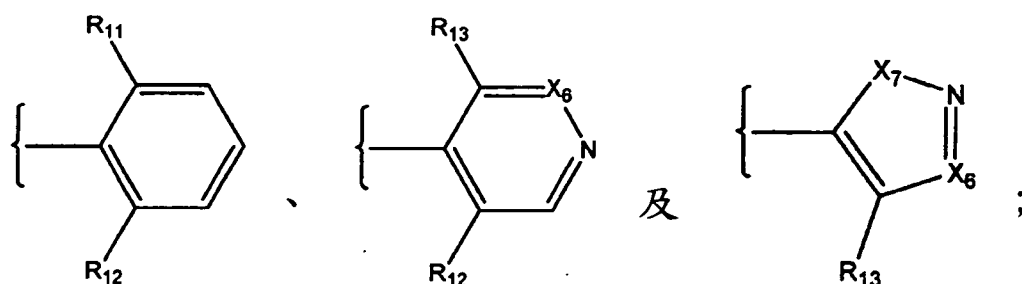
$X_4$  為 CH、 $CR_2$ 、或 N；

$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、  
硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要  
經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之  
炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環  
烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳  
基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳  
烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、  
 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、  
 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、

$-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、  
 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、  
 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、  
 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、  
 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5-$ 、  
 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、  
 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、  
 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、  
 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、  
 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、  
 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、  
 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、  
 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、  
 $-OP(O)(OR_5)_2$  或  $-OP(S)(OR_5)_2$ ；

$L_1$  為選自下述組群之連接基： $-NRC(R)_2-$ 、  
 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、  
 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、  
 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、  
 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、  
 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、  
 $-NR-N=CR-$ 、或  $-CR=N-NR-$ ；

$Y_1$  係選自下述組群：



$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基，惟當  $L_1$  為  $-NRS(O)_2-$  時， $R_{11}$  與  $R_{12}$  不均為鹵基；

$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

各 Z 係獨立地選自下述組群： $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫基、氰基、硝基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

R 為 H 或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_8$ ，於各情形下，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$  或  $-C(O)NR_6R_7$ ；

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

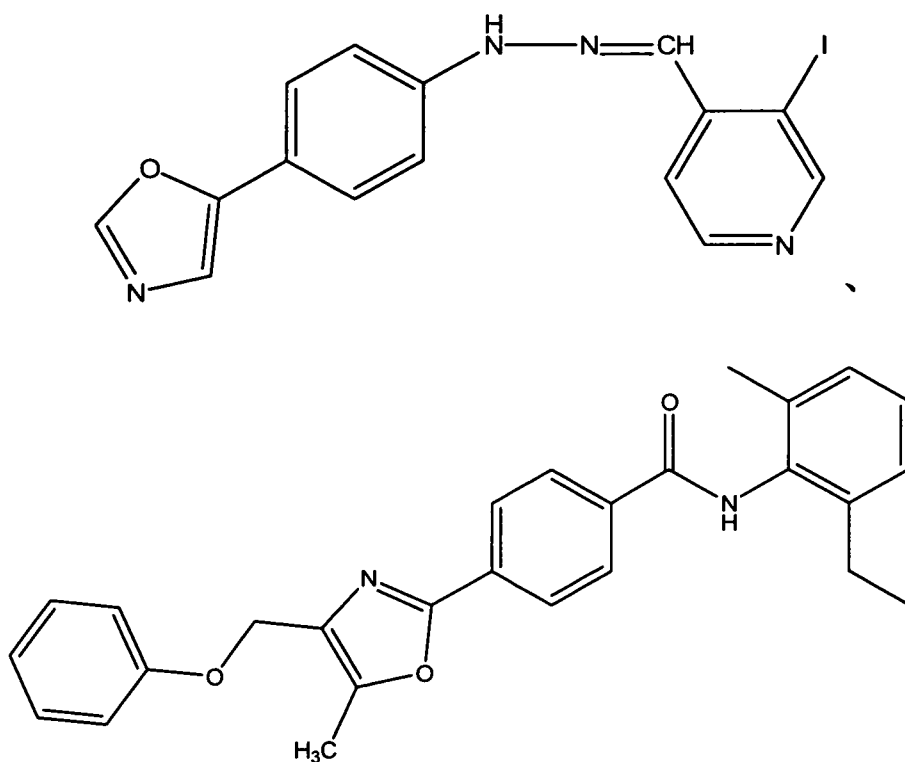
$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經

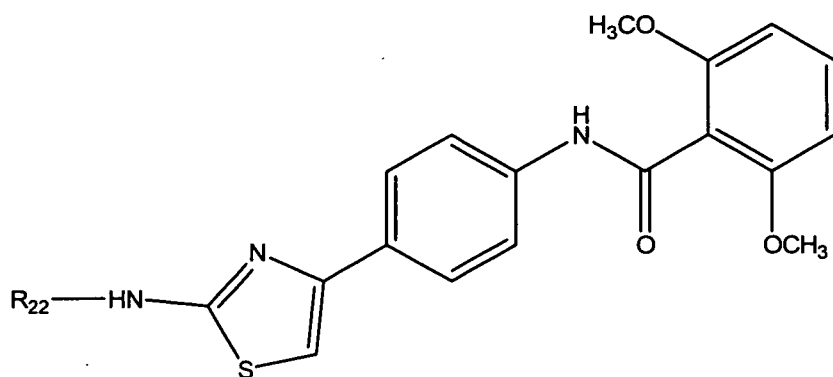
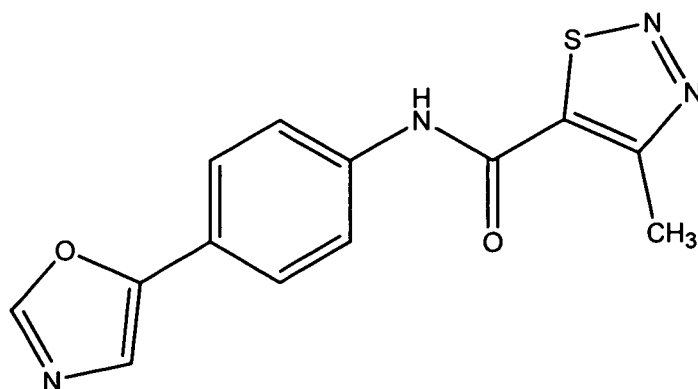
取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基,或視需要經取代之雜芳烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

$q$  為 0、1、或 2；及

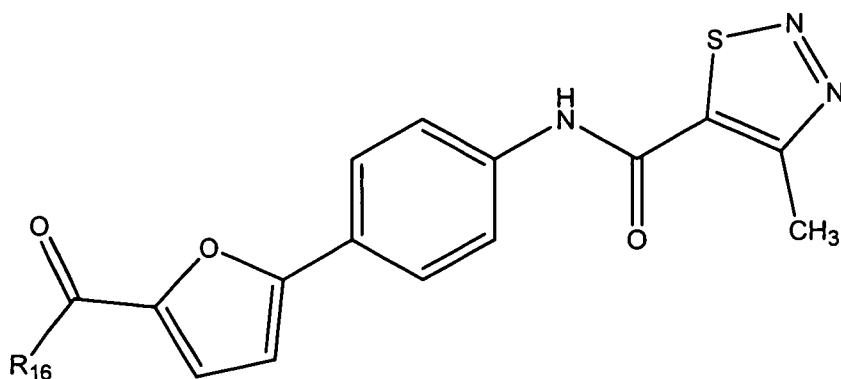
$n$  為 0、1、或 2，

前述之式化合物係不包括選自下述組群之化合物：

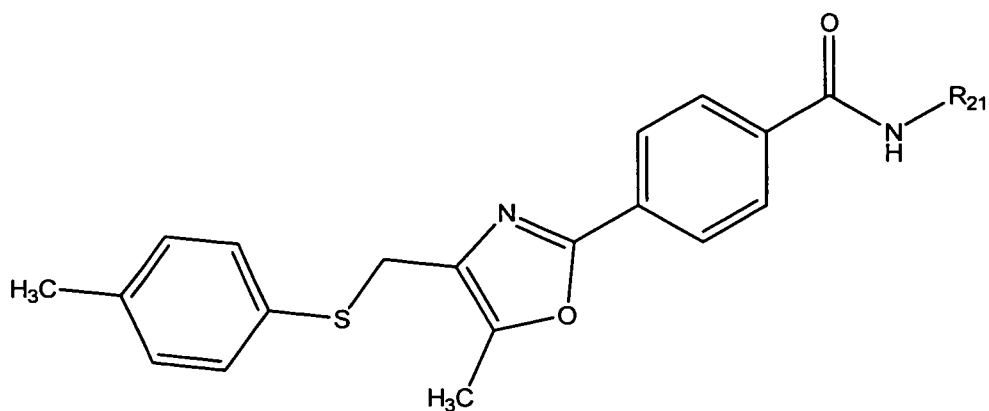




式中  $R_{22}$  為烯丙基、2-氯-苯基、或 3-甲基-苯基；



式中  $R_{16}$  為  $-NH_2$ 、2-胺基-乙基胺基或 [1,4]二氮雜環庚烷-1-基；與



式中  $R_{21}$  為 2-甲基-6-乙基-苯基或 2,6-二甲基-苯基。

266. 如申請專利範圍第 265 項之化合物，其中  $L_1$  係選自下述組群之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$  或  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 。
267. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中  $L_1$  為  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
268. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中  $n$  為 0。
269. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中  $X_1$  和  $X_2$  均為 CH。
270. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中  $X_1$  為 N 且  $X_2$  為 CH。
271. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 CH 或  $\text{CR}_2$ 。
272. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 CH 或  $\text{CR}_2$ 。
273. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中  $X_3$  為 O 且  $X_4$  為 N。
274. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中  $X_3$  為 S 且  $X_4$  為 N。
275. 如申請專利範圍第 266 項之化合物，其中， $R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、或  $\text{C}_{1-4}$  烷基、呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、

噻二唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{19})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{20}$ ；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基與噻二唑基視需要被獨立地選自鹵基或  $\text{C}_{1-4}$  烷基之一個或多個取代基取代；及

$\text{R}_{19}$  與  $\text{R}_{20}$ ，於各情形下，係獨立地為  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

276. 如申請專利範圍第 265 項之化合物，其中，該化合物係選自下述組群之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、及晶籠化合物：

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-{4-[(3-甲基-吡啶-4-羧基)-胺基]-苯基}-噻吩-2-羧酸甲酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸丙酯；

4-[4-(2,6-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-噻吩-2-羧酸 2-甲氧基乙酯；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋唑-2-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

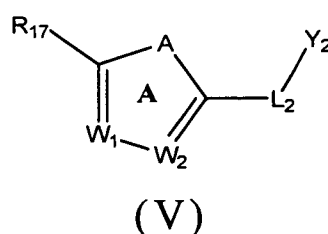
2,6-二氟-N-[4-(5-呋唑-5-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(5-呋喃-3-基-噻吩-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯基]-苯甲醯

胺。

277. 一種醫藥組成物，包括醫藥上可接受之載劑及自申請專利範圍第 249 至 276 項中任一項之化合物。
278. 如申請專利範圍第 277 項之醫藥組成物，復包括一種或多種其他的治療藥劑。
279. 如申請專利範圍第 278 項之醫藥組成物，其中該其他的治療藥劑係選自下述組群：免疫抑制劑、抗發炎劑及其適合之混合物。
280. 如申請專利範圍第 279 項之醫藥組成物，其中該其他的治療藥劑係選自下述組群：類固醇、非類固醇性抗發炎劑、抗組織胺、止痛劑及其適當之混合物。
281. 一種結構式(V)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或晶籠化合物之用途，其係用以製備於細胞調節 CRAC 離子通道之藥劑：



式中：

A 為 -O-、-S-、-NR<sup>e</sup>-、-CR<sup>c</sup>=CR<sup>d</sup>-、-N=CR<sup>c</sup>-、-CR<sup>c</sup>=N-、或 -N=N-；

W<sub>1</sub> 與 W<sub>2</sub> 各自獨立地為 CR<sup>c</sup> 或 N；

L<sub>2</sub> 為連接基；

Y<sub>2</sub> 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、

視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、或視需要經取代之雜芳基；

$R_{17}$  為視需要經取代之雜芳基，惟  $R_{17}$  不為視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之苯并咪唑基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之四氫吡嗪基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、或視需要經取代之吡嗪基；

$R^e$  為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$  或  $-C(NR_8)SR_5$ ；

$R^c$  與  $R^d$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、氰基、硝基、鹵基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、

$-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、  
 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、  
 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、  
 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、  
 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、  
 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、  
 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、  
 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、  
 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、  
 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、  
 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、  
 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、  
 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、  
 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$   
 或  $-OS(O)OR_5$ ；

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

$R_6$  與  $R_7$ ，於各情形下，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之環炔基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；

基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基,或視需要經取代之雜芳烷基;或  $R_6$  及  $R_7$  與彼等連接的氮一起成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基;

$R_8$ , 於各情形下, 係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$  或  $-C(O)NR_6R_7$ ; 及  $p$  為 1 或 2。

● 282. 如申請專利範圍第 281 項之用途, 其中:

$L_2$  係選自下述組群:  $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$  或  $-CR=N-NR-$ ; 及

●  $R$  為 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

283. 如申請專利範圍第 282 項之用途, 其中  $L_2$  為  $-NRCH_2-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$  或  $-NR-N=CR-$ 。

284. 如申請專利範圍第 283 項之用途, 其中:

$W_1$  與  $W_2$  為 CH; 及 A 為  $-CH=CH-$ ; 或

$W_1$  或  $W_2$  之一者為 CH，另一者為 N；及 A 為 -CH=CH-。

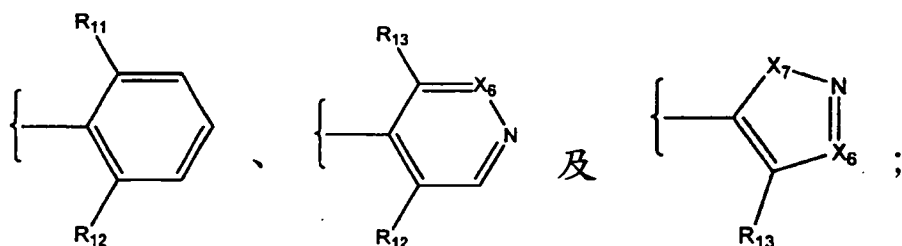
285. 如申請專利範圍第 284 項之用途，其中  $Y_2$  為視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基。

286. 如申請專利範圍第 285 項之用途，其中  $Y_2$  為視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之蒽基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之呋唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻啶基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之三吡啶基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取

代之四氫吡啶基、視需要經取代之氮雜吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

287. 如申請專利範圍第 286 項之用途，其中  $Y_2$  為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之呋二唑基、或視需要經取代之噻二唑基。

288. 如申請專利範圍第 287 項之用途，其中  $Y_2$  係選自下述組群：



式中：

$X_6$  為 CH 或 N；

$X_7$  為 O 或 S；

$R_{11}$  與  $R_{12}$  各自獨立地選自下述組群：鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基、或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；及

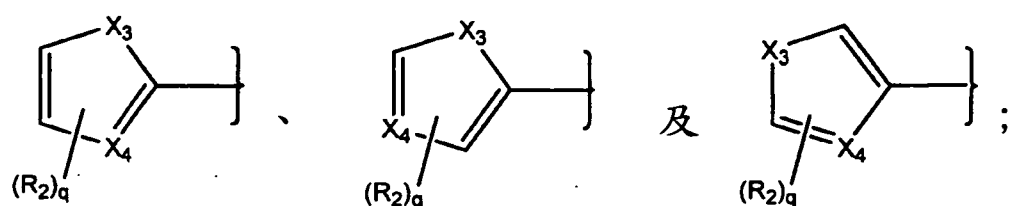
$R_{13}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵烷基或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基。

289. 如申請專利範圍 284 之用途，其中  $Y_2$  為視需要經取代之環烷基。
290. 如申請專利範圍 289 之用途，其中  $Y_2$  為視需要經取代之環己烷基或視需要經取代之環戊烷基。
291. 如申請專利範圍 284 之用途，其中  $R_{17}$  係選自下述組群：視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之呋唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異呋唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吡基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡吡基、視需要經取代之三吡基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡吡基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基或視需要經取

代之苯并(b)噻吩基。

292. 如申請專利範圍第 291 項之用途，其中  $R_{17}$  係選自視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻唑基、或視需要經取代之噁唑基。

293. 如申請專利範圍第 292 項之用途，其中  $R_{17}$  係選自下述組群：



$X_3$  為 O 或 S；

$X_4$  為 CH、 $CR_2$  或 N；

$R_2$ ，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之單環雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$  或  $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、

-NR<sub>5</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(O)OR<sub>5</sub>、  
 -NR<sub>5</sub>C(O)SR<sub>5</sub>、-SC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-SC(O)R<sub>5</sub>、-SC(O)OR<sub>5</sub>、  
 -SC(O)SR<sub>5</sub>、-OC(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-OC(S)R<sub>5</sub>、-OC(S)OR<sub>5</sub>、  
 -OC(S)SR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(S)R<sub>5</sub>、  
 -NR<sub>5</sub>C(S)OR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(S)SR<sub>5</sub>、-SC(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、  
 -SC(S)R<sub>5</sub>、-SC(S)OR<sub>5</sub>、-SC(S)SR<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、  
 -OC(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、-OC(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、  
 -NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>、  
 -NR<sub>5</sub>C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>、  
 -OP(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 或 -OP(S)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>；及

q 為 0、1 或 2。

294. 如申請專利範圍第 324 項之用途，其中，R<sub>2</sub>，於各情形下，係獨立地選自下述組群：鹵基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、或 C<sub>1-4</sub> 烷基、呋唑基、嗎啉基、呋喃基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基、噻二唑基、-C(O)N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C(O)OR<sub>20</sub>；其中呋唑基、嗎啉基、呋喃基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、四唑基、異噻唑基與噻二唑基，視需要經獨立地選自鹵基或 C<sub>1-4</sub> 烷基之一個或多個取代基取代；及

R<sub>19</sub> 與 R<sub>20</sub>，於各情形下，係獨立地為 C<sub>1-4</sub> 烷基。

295. 如申請專利範圍第 294 項之用途，其中 q 為 2。

296. 如申請專利範圍第 281 項至 295 項中任一項之用途，其中，免疫細胞活化作用受抑制。

297. 如申請專利範圍第 281 項至 295 項中任一項之用途，其中，於細胞中細胞介素的產生受抑制。
298. 如申請專利範圍第 297 項中之用途，其中，該細胞介素係選自下述組群：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  及其組合。
299. 如申請專利範圍第 298 項中之用途，其中，該細胞介素為 IL-2。
300. 如申請專利範圍第 281 項至 295 項中任一項之用途，其中，回應抗原之 T 細胞及/或 B 細胞增殖受抑制。
301. 一種如申請專利範圍第 281 至 295 項任一項之化合物之用途，其係用以製備於對象中治療或預防免疫失調的藥物。
302. 如申請專利範圍第 301 項之用途，其中，該對象為人類。
303. 如申請專利範圍第 302 項之用途，其中，該失調係選自下述組群：的疾病是多發性硬化症、重症肌無力、吉巴氏症、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫性血小板減少症、顳動脈炎、抗磷脂質症候群、血管炎例如韋格納氏肉芽腫、貝賽特氏症、牛皮癬、疱疹樣皮膚炎、尋常型天疱瘡、白斑、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽道肝硬化、自體免疫性肝炎、第 1 型或免疫調節型糖尿病、格雷氏症、橋本氏甲狀腺炎、自體免疫性卵巢炎與睪丸

炎、腎上腺之自體免疫疾病、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮膚肌炎、僵直性脊椎炎與修格蘭氏症候群。

304. 一種如申請專利範圍第 281 至 295 項任一項之化合物之用途，其係用以製備於對象中治療或預防炎性狀況的藥物。

305. 如申請專利範圍第 304 項之用途，其中，該對象為人類。

306. 如申請專利範圍第 305 項之用途，其中，該症狀係選自下述組群：移植排斥作用、皮膚移植物排斥作用、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎及與骨再吸收作用增加相關之骨骼疾病、炎性腸道疾病、迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群、克隆氏症；氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性氣道疾病；角膜失養症、沙眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎、眼內炎；牙齦炎、牙周病；肺結核；痲瘋；尿毒症併發症、腎絲球腎炎與腎病；硬皮症、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性髓鞘脫失性疾病、多發性硬化症、與 AIDS 相關之神經退化、阿滋海默氏症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫性失調、免疫複合體性血管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身性紅斑狼瘡(SLE)；心肌症、缺血性心臟疾病、高膽固醇血症、動脈粥狀硬化症；子癇前症；慢性肝

衰竭、腦及脊椎創傷與癌症。

307. 一種如申請專利範圍第 281 至 295 項任一項之化合物之用途，其係用以製備於對象中抑制免疫系統之藥物。
308. 如申請專利範圍第 307 項之用途，其中，該對象為人類。
309. 一種如申請專利範圍第 281 至 295 項任一項之化合物之用途，其係用以製備抑制肥大細胞去顆粒作用之藥物。
310. 如申請專利範圍第 309 項之用途，其中，於對象之該肥大細胞去顆粒作用係藉由對該對象投予該化合物而抑制。
311. 如申請專利範圍第 310 項之用途，其中，該對象為人類。
312. 一種如申請專利範圍第 281 至 295 項任一項之化合物之用途，其係用以製備於對象中治療或預防抑制過敏失調之藥物。
313. 如申請專利範圍第 312 項之用途，其中，該對象為人類。
314. 如申請專利範圍第 313 項之用途，其中，該失調為過敏性鼻炎、竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲刺叮反應、乳膠反應、結膜炎、蕁麻疹、全身性過敏反應、類過敏反應、異位性皮膚炎、氣喘及食物過敏。