

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96110052

A61K 31/439 (2006.01)

※申請日期：96.3.23

※IPC 分類：

A61P 37/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於發炎及免疫相關用途之苯并咪唑基-吡啶化合物

BENZIMIDAZOLYL-PYRIDINE COMPOUNDS FOR INFLAMMATION AND
IMMUNE-RELATED USES

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

幸託製藥公司

Synta Pharmaceuticals Corp.

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

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國·麻州 02421·賴斯頓·哈維爾大道 45 號

45 Hartwell Avenue Lexington, MA 02421, U.S.A.

國籍：(中文/英文) 美國 / U.S.A.

三、發明人：(共3人)

姓名：(中文/英文)

1. 陳壽軍 / CHEN, SHOUJUN

2. 孫利崇 / SUN, LIJUN

3. 謝昱 / XIE, YU

國籍：(中文/英文)

1. 3. 美國 / U.S.A.

2. 中國大陸 / CHINA

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 03 月 23 日；60/785,402（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關可用於免疫抑制或治療或預防炎症症狀及免疫失調之具生物活性之化學化合物。

【先前技術】

相關之申請案

本申請案主張 2006 年 3 月 23 日所申請的美國臨時申請案第 60/785,402 號之優先權，其全部教示以參考文獻方式併入於本文。

發炎為保護哺乳動物免於病原侵害之機制。然而，雖然暫時性之發炎為保護哺乳動物免於感染所必需，但無控制之發炎卻會引起組織傷害，且為許多疾病之潛在原因。發炎典型地由抗原與 T 細胞抗原受體結合所引發。與 T-細胞結合之抗原會引發經由鈣離子通道(如： Ca^{2+} 釋放活化之 Ca^{2+} 通道(CRAC))流入細胞之鈣通量。鈣離子通量接著引發傳訊級聯(signaling cascade)，所述的傳訊級聯導致該等細胞活化及以細胞介素產生特徵為發炎之反應。

TRPM4 為由 Ca^{2+} 活化之非選擇性(CAN)陽離子通道，該通道媒介細胞膜的去極化作用。TRPM4 的活化使細胞膜去極化，該細胞膜降低了鈣離子流入細胞的驅動力。相反地，已顯示在 T 淋巴球中 TRPM4 通道的抑制作用增加鈣離子流入細胞並引起細胞介素產生的大幅增加，特別是介白素 2 (IL-2)產生的增加。

介白素 2(IL-2)是由 T 細胞回應流入細胞之鈣離子所

分泌的細胞介素。IL-2 調控免疫系統中許多細胞之免疫效應。例如：其係 T 細胞增生時所需要的強力 T 細胞有絲分裂原(mitogen)，其促進細胞周期從 G1 發展至 S 期的過程；其刺激 NK 細胞生長；且其作為 B 細胞之生長因子，並刺激抗體合成。

IL-2 雖然對於免疫反應是有用的，但會引起各種問題。IL-2 會傷害血腦障壁與腦血管之內皮細胞。在 IL-2 治療之下，此等效應可能造成的神經精神副作用，例如：疲勞、迷惘(disorientation)與抑鬱。其亦改變神經元之電生理行為。

由於對 T 細胞與 B 細胞二者均有影響，因此 IL-2 為免疫反應之重要核心調節劑。IL-2 在發炎反應、腫瘤監測及造血作用上都有其角色。IL-2 亦影響其他細胞介素之產生，包括 IL-1、TNF- α 與 TNF- β 之分泌，及刺激周邊白血球中 IFN- γ 之合成。

無法產生 IL-2 之 T-細胞變成不活化(無反應性)。因此其對將來可能接受之任何抗原刺激即具有潛在鈍性。因此，抑制 IL-2 產生的藥劑可用於免疫抑制或用於治療或預防發炎與免疫病失調。此概念已使用免疫抑制藥物(例如環孢素、FK506 與 RS61443)在臨床上證明有效。儘管在觀念上已證實，但抑制 IL-2 產生的藥劑仍與理想有差距。除了其他問題，效力侷限及所不欲之副作用(包括劑量依存性腎毒性與高血壓)亦阻礙其用途。

IL-2 以外的其他促炎性(proinflammatory)細胞介素

的過度產生亦與許多自體免疫疾病有關。例如：增加嗜伊紅體產生之細胞介素，介白素 5(IL-5)，會在氣喘患者體內增加。IL-5 的過度產生與氣喘患者之支氣管黏膜中嗜伊紅體的累積有關，其係過敏性發炎之主要標記。因此，患有氣喘及涉及嗜伊紅體累積之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益。

介白素 4(IL-4)與介白素 13(IL-13)已確認為在發炎性腸道疾病及氣喘中所見之平滑肌過度收縮之介體。因此，患有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益。

顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)為顆粒球與巨噬細胞系族群成熟之調節劑，被認為是與炎性及自體免疫疾病相關之關鍵因子。抗 GM-CSF 抗體的封阻已發現可減輕自體免疫疾病。因此，抑制 GM-CSF 產生的新穎藥物之開發將可使炎性或自體免疫疾病病患受益。

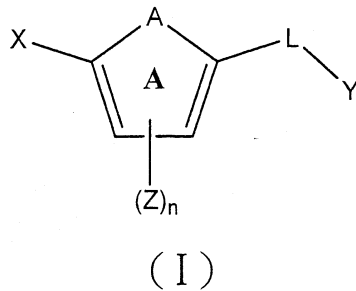
因此，業界對克服目前用於免疫抑制或治療或預防炎性疾病與自體免疫失調症藥物之一項或多項缺點之新穎藥物持續有所需求。該等新穎藥物合乎所需之性質包括對抗目前無法治療或治療能力差之疾病或失調之效力、新的作用機制、口服生體可用率及/或降低副作用。

【發明內容】

本發明由提供抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及 IFN- γ 產生的化合物以滿足前述的需求。這些化合物特別適用於免疫抑制及/或治療或預防炎性症狀及免

疫失調。

在一個具體實例中，本發明係有關式(I)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物(clathrate)或前藥：



其中：

X 為視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之 5, 6, 7, 8, -四氫吲哚基、視需要經取代之咪唑并[4, 5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1, 2-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[4, 5-b]吡啶基、或視需要經取代之咪唑并[4, 5-c]吡啶基；

Y 為未經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳烷基；

A 為 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NZ-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CZ=CH-$ 、 $-CH=CZ-$ 、 $-CZ=CZ-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=CZ-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CZ=N-$ 或 $-N=CH-$ 、 $-N=CZ-$ 、 $-CH=N-$ 或 $-CZ=N-$ 的 N 氧化物；

Z，於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：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、鹵烷基、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 或 $-S(O)_hNR_1R_2$ ；

L 為選自下列各者所組成群組之連接基：視需要經取代之低級烷基、視需要經取代之低級烯基、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $C(O)-NR-$ 、 $-NR-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-S(O)_h-$ 、 $-S(O)_h-NR-$ 、 $-NR-C(=NR)-$ 、 $-NR-C(=NR)-NR-$ 、 $-NR-C(=N-CN)-NR-$ 、 $-NR-C(=N-NO_2)-NR-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 或 $-NR-C(S)-NR-$ ；

R，於每次出現時，係獨立地選自： $-H$ 、烷基、乙醯基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基；

R_1 及 R_2 於每次出現時，獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_1 及 R_2 與其所附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_4 及 R_5 於每次出現時，係獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經

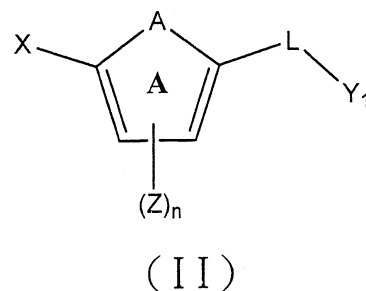
取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

h 為 1 或 2；

n 為 0 或自 1 至 4 的整數；以及

p ，於每次出現時，獨立地為 0、1 或 2。

在另一具體實例中，本發明係有關式(II)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：

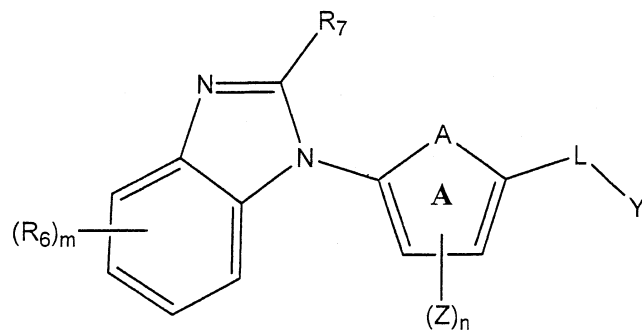


其中：

Y_1 為烷基、雜環基或芳烷基，其中所述之烷基、雜環基或芳烷基係視需要經選自下列各者所組成群組中的一個或多個取代基取代：烷基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳烷基、鹵烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5-$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4-$ 、 $-C(O)OH-$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 或 $-S(O)_hNR_1R_2$ ；以及

X 、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 A 、 L 、 Z 、 h 、 n 及 p 與式(I)定義相同。

在另一具體實例中，本發明係有關由式(III)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(III)

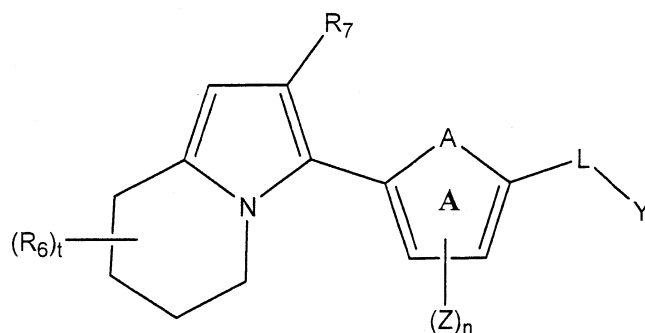
其中：

R_6 及 R_7 於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：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、鹵烷基、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 或 $-S(O)_hNR_1R_2$ ；

m 為 0 或自 1 至 4 的整數；以及

Y 、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 A 、 L 、 Z 、 h 、 n 及 p 與式(I)定義相同。

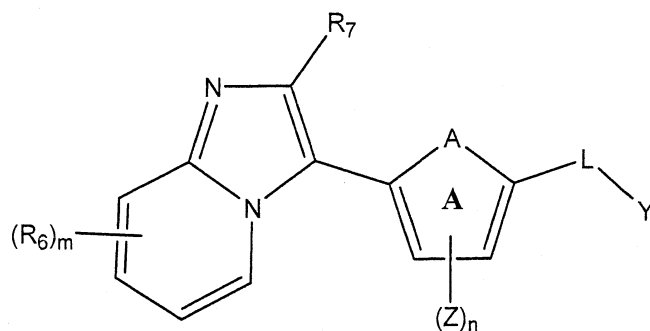
在另一具體實例中，本發明係關於由式(IV)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(IV)

其中 t 為 0 或自 1 至 8 的整數； Y 、 A 、 Z 及 n 與式(I)定義相同；且 R_6 及 R_7 與式(III)定義相同。

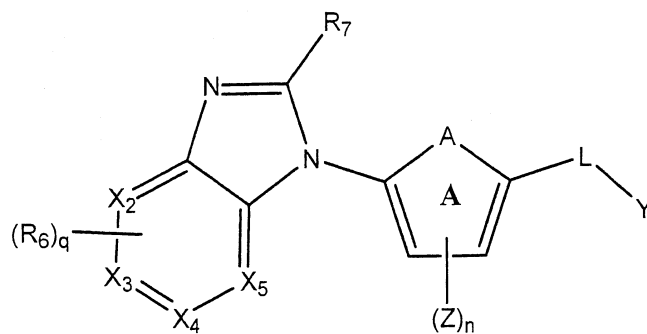
在另一具體實例中，本發明係關於由式(V)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(V)

其中 Y 、 L 、 A 、 Z 及 n 與式(I)定義相同；且 R_6 、 R_7 及 m 與式(III)定義相同。

在另一具體實例中，本發明係關於由式(VI)表示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(VI)

其中：

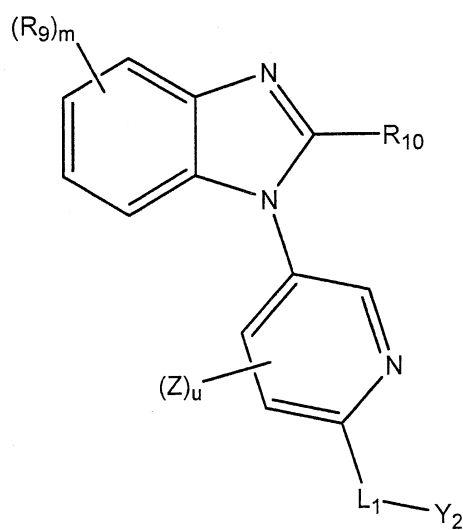
X_2 、 X_3 、 X_4 或 X_5 中之一者為 N，而其餘者獨立地為 CH 或 CR_6 ；

q 為 0 或自 1 至 3 的整數；

Y 、 L 、 A 、 Z 及 n 與式 (I) 定義相同；以及

R_6 及 R_7 與式 (III) 定義相同。

在另一具體實例中，本發明係關於由式 (XVI) 表示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(XVI)

其中：

Y_2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳烷基；

L_1 為選自下列各者所組成群組之連接基： $-NR_3CR_4R_5-$ 、 $-CR_4R_5NR_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_3-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_3-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_{16})-$ 、 $-NR_3-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_3-$ 、 $-NR_3-C(NR_{16})-$ 、 $-C(NR_{16})-NR_3-$ 、 $-NR_3C(O)NR_3-$ 、 $-NR_3C(S)NR_3-$ 、 $-NR_3C(NR_{16})NR_3-$ 、 $-S(O)_2NR_3-$ 、 $-NR_3S(O)_2-$ 、 $-NR_3S(O)_2NR_3-$ 、 $-NR_3CR_4R_5NR_3-$ 、 $-CR_4=CR_5-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR_4-$ 、 $-CR_4=N-$ 、 $-NR_3-N=CR_4-$ 或 $-CR_4=N-NR_3$ ；

R_{16} 每次出現時，獨立地為 $-H$ 、鹵基、烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_5$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、或 $-C(O)NR_1R_2$ ；

R_9 及 R_{10} ，於每次出現時，獨立地為取代基；

R_3 ，於每次出現時，獨立地為 H ，視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基；

m 為 0 或自 1 至 4 的整數；

u 為 0 或自 1 至 3 的整數；以及

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及 Z 與式(I)定義相同。

本發明的化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥係特別適用於抑制免疫細胞(例如： $T-$

細胞及/或 B-細胞)之活化作用(例如：因應抗原之活化作用)。具體而言，本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制調節免疫細胞活化作用之某些細胞介素的產生。例如：本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、INF- γ 及其組合之產生。此外，本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可調控涉及免疫細胞活化作用之一種或多種離子通道之活性，如：CRAC 離子通道。

本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥特別適用於免疫抑制或用於治療或預防炎症性症狀、免疫失調與過敏性失調。

本發明亦涵括醫藥組成物，包括：有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；以及醫藥上可接受的載劑或媒劑。這些組成物，可復包括：額外的藥劑。這些組成物適用於治療或預防炎症性症狀及免疫失調。

本發明復涵括治療或預防炎症性症狀、免疫失調及過敏性失調之方法，包括：對有其需要之處理對象投予本發明的化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，或投予包括本發明的化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。這些方法亦可包括將額外的藥劑與本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥分別地或組合成組

成物投予至處理對象。

本發明復涵括抑制免疫細胞活化作用的方法，包含：於活體內或於活體外使用有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥或包括有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物，以抑制 T-細胞及/或 B-細胞增生。

本發明復涵括抑制細胞介素產生(例如：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及/或 INF- γ 的產生)的方法，係於活體內或於活體外使用有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥或包括有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。

本發明復涵括調控離子通道活性的方法，具體而言，牽涉免疫細胞活化作用之離子通道(例如：CRAC)，係於活體內或於活體外使用有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥或包括有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組成物。

本發明的所有方法均可單獨採用本發明化合物而實施或與其他藥劑(如：其他免疫抑制劑或治療炎性症狀、免疫失調或過敏性失調之藥劑)組合實施。

【實施方式】

定義

除非另有說明，否則本文中名稱之定義如下：

術語「芳族環」或「芳基」用於本文中，意指由碳與氫原子構成之單環或多環之芳族環或環基。合適之芳基實例包含(但不限於)：苯基、甲苯基、蒽基、芴基、茚基、萘基與蒾基，及苯并稠合碳環基團，如：5,6,7,8-四氫蒾基。芳基可未經取代或經一個或多個取代基取代，該取代基包含(但不限於)：烷基(低級烷基較佳)、鹵烷基(三氟甲基較佳)、羥基、烷氧基(低級烷氧基較佳)、烷硫基(低級烷硫基較佳)、氰基、鹵基、胺基及硝基。在某些具體實例中，芳基為單環，其中，該環包括6個碳原子。

術語「烷基」用於本文中，意指典型地具有1至10個碳原子之飽和直鏈或支鏈之非環狀烴。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；而飽和之支鏈烷基包含：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，等等。包含於本發明的化合物中的烷基可視需要經一個或多個取代基取代，該等取代基例如：胺基、烷基胺基、烷氧基、烷基硫基、芳基硫基、鹵基、醯基、硝基、羥基、氰基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳硫基、芳基胺基、碳環基、碳環氧基、碳環硫基、碳環基胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基、雜環基硫基，等等。此外，烷基片段中任何碳均可經氧(=O)、硫(=S)或氮(=NR²³，其中 R²³ 為-H、烷基、乙醯基或芳烷基)取代。低級烷基典型地對本發明化合物係較佳。

術語伸烷基意指具有連接至少二個基團之至少二個附接點之烷基或環烷基(例如： $\{-\text{CH}_2-\}$ 、 $-\{\text{CH}_2\text{CH}_2-\}$ 、



等等，其中括號意指附接點)。伸烷基可經取代或未經取代。

術語「芳烷基」或「芳基烷基」，在本文中是指經由伸烷基連接基附接至另一個基團的芳香基。芳烷基可經取代或未經取代。

術語「烷氧基」用於本文中，意指經由氧原子連接至另一個基團的烷基。烷氧基可經取代或未經取代。

術語「烯基」用於本文中，意指典型具有 2 至 10 個碳原子及具有至少一個碳-碳雙鍵之烴基團。代表性直鏈與支

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，等等。烯基可經取代或未經取代。

術語「炔基」用於本文中，意指典型具有 2 至 10 個碳原子與至少一個碳-碳參鍵之烴基團。代表性直鏈與支鏈炔基包含：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，等等。炔基可經取代或未經取代。

術語「環烷基」用於本文中，意指典型具有 3 至 10 個碳原子之飽和環狀烷基。代表性環烷基包含：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基。環烷基可經取代或未經取代。

術語「二環烷基」用於本文中，意指典型具有 8 至 14 個碳原子及至少一個飽和環狀烷基環的二環烷基系統。代表性的二環烷基包括十氫萘基、金剛烷基、二環[4.3.3]十二烷基等等。二環烷基可經取代或未經取代。

術語「環烯基」用於本文中，意指於環系中具有至少

一個碳-碳雙鍵且典型具有 5 至 10 個碳原子之環形非芳香族的烯基。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、環癸烯基、環癸二烯基，等等。環烯基可經取代或未經取代。

術語「碳環」或「碳環基」用於本文，意指：環烷基、環烯基及二環烷基。碳環可經取代或未經取代。

術語「雜環」或「雜環基」用於本文中，意指單環(典型具有 3 至 10 員)或多環(典型具有 8 至 14 員)雜環，該雜環為飽和環或不飽和非芳香族環。3 至 10 員雜環可含至多 5 個雜原子，而 8 至 14 員雜環基可含至多 6 個雜原子。典型地，雜環具有至少一個碳原子環員。各雜原子係獨立地選自可經氧化(例如，N(O))四價化(quaternized)的氮；氧；及硫，包含：亞碲及碲)。雜環基可經由任何雜原子或碳原子附接。代表性雜環基包含：嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、脲乙醯基、戊內醯胺基、氧雜環丙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基，等等。雜原子可經在此技藝中具備通常知識者所咸知之保護基取代，例如：氮上之氫可經第三丁氧羰基取代。此外，雜環基可視需要經一個或多個取代基取代(該取代基包含(但不限於)：鹵素原子、烷基或芳基)。本定義僅考慮該等經取代之雜環基之安定異構物。雜環基

可經取代或未經取代。

術語「雜芳族」或「雜芳基」用於本文中，意指單環(典型具有 5 至 10 員)或多環(典型具有 8 至 14 員)雜芳環(或其基團)，其包括碳原子環員及一個或多個雜原子環員，例如：氧、硫(包含 S(0)及 S(0)₂)或氮(包含 N(0)或四價化的氮)。在一個具體實例中，雜芳環是選自 5 至 8 員雜芳環。在另一具體實例中，雜芳環為 5 或 6 員環。在另一具體實例中，雜芳環具有自 1 至約 4 個選自氧、硫及氮的雜原子。代表性的雜芳基包含：吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吡嗪基、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、吡啶基、苯并噁唑基、苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、咪唑并吡啶基、異噻吩基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、吡啶基、四氫吡啶基、氮雜吡啶基、咪唑并吡啶基、噻吩基、噻二唑基、5,6,7,8-四氫吡嗪基、咪唑并[4,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡咯并[2,3]噻吩基、吡唑并[3,4]噻吩基或苯并(b)噻吩基，等等。這些雜芳基可視需要經一個或多個取代基取代，包含(但不限於)：胺基、烷基胺基、烷氧基、烷硫基、酮基、鹵基、酯基、硝基、羥基、氰基、芳基、烷基芳基、芳氧基、芳硫基、芳基胺基、碳環基、碳環氧基、碳環硫基、碳環胺基、

雜環基、雜環氧基、雜環胺基、雜環硫基，等等。特定的雜芳基取代基，包含：鹵基、低級氰基、鹵烷基、低級烷氧基、低級烷基、羥基、胺基、低級烷硫基、 $-C(=O)O-$ （低級烷基）、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)-$ （低級烷基）及 $-C(=O)-$ （低級烷基）。

術語「雜芳烷基」意指經由伸烷基連接基附接至另一基團之雜芳基。雜芳烷基可經取代或未經取代。

術語「鹵素」或「鹵基」在本文中意指 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。

術語「鹵烷基」在本文中，意指烷基中一個或多個 $-H$ 被鹵基取代。鹵烷基的實例包含： $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_2Br)CH_3$ 、 $-CHICH_3$ ，等等。

術語「鹵烷氧基」在本文中，意指烷氧基中一個或多個 $-H$ 被鹵基取代，且該烷基透過氧附接於另一基團。鹵烷氧基的實例包括 $-OCF_3$ 與 $-OCHF_2$ 。

術語「烷氧基羰基」在本文中，意指具有式 $-C(=O)O-$ （烷基）的基團。烷氧基羰基的實例為第三丁氧基羰基。

術語「芳烷氧基羰基」在本文中，意指具有式 $-C(=O)O-$ （芳烷基）之基團。芳烷氧基羰基的實例為苄氧基羰基。

術語「處理對象(subject)」、「病患」與「動物」在本文中可互換使用，且包括（但不限於）：牛、猴子、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小白鼠、大鼠、兔子、天竺鼠與人類。較佳處理對象、病患或動物為人類。

術語「低級」在本文中，意指具有至多 4 個原子之基

團。例如：「低級烷基」意指具有 1 至 4 個碳原子之烷基，「低級烯基」或「低級炔基」意指分別具有 2 至 4 個碳原子之烯基或炔基，而低級烷氧基意指具有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。典型地以低級取代基較佳。

若既定結構或基團中的特定取代基出現多次時，該取代基之定義係互相獨立，且與該結構或基團中其他出現之取代基可相同或相異。再者，明確的具體實例及本發明例示性化合物中的各取代基在本發明化合物中與其他此等取代基組合為佳，即使此等個別取代基並未明確指明為較佳取代基或未明確示出與其他取代基組合亦然。

本發明化合物在本文中由化學結構式及/或化學名稱定義。若化合物同時參照其化學結構式與化學名稱而化學結構與化學名稱互相抵觸時，則以該化學結構式決定該化合物的特性。

烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基之合適取代基包含形成穩定的本發明化合物的任何取代基。烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基的取代基之實例，包含：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、鹵烷基、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $NR_4C(O)R_5$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 或 $-S(O)_hNR_1R_2$ ，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 h 及 p 與前

述定義相同。在一個具體實例中，烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基的合適取代基包含：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_3$ 、 $-SR_3$ 、 $-NR_1R_2$ 、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、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)SR_3$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-C(S)R_3$ 、 $-C(S)OR_3$ 、 $-C(S)SR_3$ 、 $-C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-C(NR_{16})R_3$ 、 $-C(NR_{16})OR_3$ 、 $-C(NR_{16})SR_3$ 、 $-S(O)_hR_3$ 、 $-S(O)_hNR_1R_2$ 、 $-P(O)(OR_3)_2$ 、 $-P(S)(OR_3)_2$ 、 $-P(O)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(S)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(O)(SR_3)_2$ 、 $-P(S)(SR_3)_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-OC(O)OR_3$ 、 $-OC(O)SR_3$ 、 $-NR_3C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(O)NR_4$ 、 $-NR_3C(O)OR_4$ 、 $-NR_3C(O)SR_4$ 、 $-SC(O)NR_1R_2$ 、 $-SC(O)R_3$ 、 $-SC(O)OR_3$ 、 $-SC(O)SR_3$ 、 $-OC(S)NR_1R_2$ 、 $-OC(S)R_3$ 、 $-OC(S)OR_3$ 、 $-OC(S)SR_3$ 、 $-NR_3C(S)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(S)R_4$ 、 $-NR_3C(S)OR_4$ 、 $-NR_3C(S)SR_4$ 、 $-SC(S)NR_1R_2$ 、 $-SC(S)R_3$ 、 $-SC(S)OR_3$ 、 $-SC(S)SR_3$ 、 $-OC(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-OC(NR_{16})R_3$ 、 $-OC(NR_{16})OR_3$ 、 $-OC(NR_{16})SR_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(NR_{16})R_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})OR_4$ 、 $-NR_3C(NR_{16})SR_4$ 、 $-OS(O)_hR_3$ 、 $-NR_3S(O)_hR_4$ 、 $-OP(O)(OR_3)_2$ 及 $-OP(S)(OR_3)_2$ ；其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{16} 、 h 及 p 與前述定義相同。

此外，烷基、環烷基、伸烷基、雜環基，以及烯基、環烯基、炔基、芳烷基與雜芳烷基之任何飽和部份亦可經

=O、=S、=N-R₄ 取代。

當雜環基、雜芳基或雜芳烷基含氮原子時，其可經取代或未經取代。當雜芳基的芳族環中氮原子具有取代基時，該氮原子可為四級氮。

本發明所構想的取代基與變數的選擇及組合僅為導致形成安定化合物者。術語「安定」用於本文中，意指該化合物的安定性足以容許製造以及足以容許化合物的完整性維持一段充分的時間，以用於本文詳細說明之目的（例如：治療性或預防性地投予處理對象）。典型地，此等化合物在 40°C 或 40°C 以下的溫度，在無過量濕氣，至少一週保持安定。此等選擇與組合對在此技藝中具備通常知識者係顯而易知，且不需過度實驗即可確定。

除非另有說明，否則含有反應性官能基（如（但不限於）：羧基、羥基與胺基基團）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」為其中一個或多個反應性位置已被一個或多個保護基封阻之化合物。適合羧基基團之保護基包含：苄基、第三丁基，等等。適合胺基與醯胺基之保護基包含：乙醯基、第三丁氧羰基、苄氧羰基，等等。適合羥基之保護基包括苄基、甲氧基甲基，等等。其他合適之保護基係此技藝中具備通常知識者所周知且包含述敘於 T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc. 1981 者，其全部教示已以引用之方式併入本文中。

如本文所用的術語「本發明化合物」與類似術語意指

式(I)至(XVI)或表 1 之任一化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，亦包含其經保護之衍生物。

除非另有說明，否則本文所用的術語「前藥」意指可於生物條件下(於活體內或活體外)水解、氧化或者反應，以提供本發明化合物之化合物衍生物。前藥可能僅在生物條件下進行上述反應而成為有活性者，但其未反應形式亦可能具有活性。本發明所考量的前藥實例包含(但不限於)：包括生物可水解基團(如：生物可水解之醯胺類、生物可水解之酯類、生物可水解之胺甲酸酯類、生物可水解之碳酸酯類、生物可水解之醯脲類與生物可水解之磷酸酯類似物)之式(I)至式(XVI)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、-NO₂、-ONO 或-ONO₂基團之式(I)至(XVI)或表 1 之任一化合物之衍生物。前藥典型地可利用已知的方法製備，如：敘述於 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982(Manfred E. Wolff 編著，第 5 版)者，其全部教示已以引用之方式併入本文中。

除非另有說明，否則本文所採用「生物可水解之醯胺類」、「生物可水解之酯」、「生物可水解之胺基甲酸酯」、「生物可水解之碳酸酯」、「生物可水解之醯脲」與「生物可水解之磷酸酯類似物」分別指：1)不會破壞化合物之生物活性且提供化合物於活體內之有利性質，如：攝取、作用持續性或作用的起始；或 2)其本身無生物活性，但於活體內

轉化成生物活性化合物之醯胺、酯、胺基甲酸酯、碳酸酯、醯脲或磷酸酯類似物。生物可水解之醯胺類實例包含(但不限於)：低級烷基醯胺類、 α -胺基酸醯胺類、烷氧醯基醯胺類與烷胺基烷羰基醯胺類。生物可水解之酯類之實例包含(但不限於)：低級烷基酯類、烷氧醯氧基酯類、烷基醯胺基烷基酯類、與膽鹼酯類。生物可水解之胺基甲酸酯類之實例包含(但不限於)：低級烷基胺類、經取代之乙二胺類、胺基酸類、羥基烷胺類、雜環胺類與雜芳胺類，與聚醚胺類。

如本文所採用術語「醫藥上可接受的鹽」為酸與式(I)至(XVI)或表 1 之任一化合物之鹼性基團所形成之鹽。例示之鹽類包含(但不限於)：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、異菸酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、己糖二酸鹽、甲酸鹽、苯酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、及雙羥苯酸鹽((pamoate)亦即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-苯甲酸鹽))鹽類。術語「醫藥上可接受的鹽」亦指由具有酸性官能基(如：羧酸官能基)之式(I)至(XVI)或表 1 之任一化合物，與醫藥上可接受的無機或有機鹼所製備之鹽類。合適之鹼包含(但不限於)：鹼金屬(如：鈉、鉀與鋰)之氫氧化物，鹼土金屬(如：鈣與鎂)之氫氧化物；其他金

屬(如：鋁與鋅)之氫氧化物；氨，及有機胺類，如：未經取代或經羥基取代之單-、二-或三烷基胺類；二環己基胺；三丁基胺；吡啶；N-甲基、N-乙基胺；二乙基胺；三乙基胺；單-、雙-、或參-(2-羥基-低級烷基胺類)，如：單-、雙-、或參-(2-羥乙基)胺、2-羥基-第三丁基胺、或參-(羥基甲基)甲基胺、N,N-二-低級烷基-N-(羥基低級烷基)-胺類，如：N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺或三-(2-羥乙基)胺；N-甲基-D-葡糖胺；及胺基酸如：精胺酸、離胺酸，等等。

「醫藥上可接受的鹽」亦指由具有鹼性官能基(如：胺基官能基)之式(I)至(XVI)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。合適之酸包括(但不限於)：硫酸、檸檬酸、乙酸、草酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、磷酸、異菸酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、苯磺酸(besyllic acid)、富馬酸、葡糖酸、葡糖醛酸、己糖二酸、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸。

如本文所採用術語「醫藥上可接受的溶劑合物」為由一個或多個溶劑分子與式(I)至(XVI)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。術語「溶劑合物」包括水合物(例如：半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物，等等)。

術語「晶籠化合物」用於本文中意指呈晶格形式之本發明化合物或其鹽，而該晶格形式含有內嵌有客分子(例如：溶劑或水)之空間(例如：通道)。

如本文所採用術語「氣喘」意指肺部疾病、失調或症狀，其特徵為可逆性呼吸道阻塞、呼吸道發炎及對各樣刺激之呼吸道反應增加。

「免抑制疫」意指免疫系統任何成分受損造成之免疫功能下降。此損傷可使用任何習知的方式測量，包含：淋巴球功能之全血分析法、檢測淋巴球增生與評估 T-細胞表面抗原之表現。抗綿羊紅血球細胞(SRBC)一級(IgM)抗體反應分析法(通常稱為溶斑分析法)為一種專一性方法。此方法及其他方法敘述於 Luster, M. I., Portier, C., Pait, D. G., White, K. L, Jr., Gennings, C., Munson, A. E., 與 Rosenthal, G. J. (1992)之"Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests" Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210。另一種特別有用的分析法為測量對 T-細胞依賴性免疫原之免疫反應(Dean, J. H., House, R. V., 與 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)。有免疫抑制需求的病患包括：接受器官移植之病患(例如：接受腎臟、心臟、肺臟、肝臟、胰臟、角膜或皮膚移植之病患)具有自體免疫失調之病患或具有炎症性疾病之病患。

本發明化合物可用於治療患有免疫失調之對象。本文

所採用術語「免疫失調」與類似術語意指動物的免疫系統所引起之疾病、失調或症狀，包括自體免疫失調。免疫失調包含具有免疫成分之疾病、失調或症狀及實質上或完全由免疫系統媒介者。自體免疫失調是動物本身之免疫系統錯誤地攻擊本身，因而以動物本身之細胞、組織及/或器官為標靶者。例如：自體免疫反應在多發性硬化症中係導向對抗神經系統(brain)而在克隆氏症(Crohn's disease)中係導向對抗腸部(gut)。其他自體免疫失調如：全身性紅斑性狼瘡(狼瘡)，罹患相同疾病之個體其受影響之組織及器官可能不同。一位狼瘡病患可能皮膚及關節受侵襲，而另一位則可能皮膚、腎臟與肺臟受侵襲。最後，免疫系統對某些組織的損害可能是永久性的，如在第1型糖尿病其胰臟中製造胰島素的細胞的破壞。使用本發明化合物與方法可改善的特定自體免疫病變，包含(但不限於)：神經系統的自體免疫失調(例如：多發性硬化症、重症肌無力、自體免疫性神經病變如：加蘭-巴瑞症(Guillain-Barre)與自體免疫性葡萄膜炎)、血液的自體免疫失調症(例如：自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血及自體免疫性血小板減少症)、血管的自體免疫失調症(例如：顱動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎如：威格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)與貝希特氏症(Behcet's disease))、皮膚的自體免疫失調症(例如：牛皮癬、皮膚炎、疱疹樣皮膚炎、尋常性天疱瘡及白斑)，胃腸系統的自體免疫失調症(例如：克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽道硬化及自體免疫性肝炎)、內分泌

腺的自體免疫失調症(例如：第 1 型或免疫媒介型糖尿病、克拉弗氏症(Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫性卵巢炎與睪丸炎，及腎上腺之自體免疫失調)；以及多重器官之自體免疫失調症(包含結締組織與肌肉骨骼系統疾病)(例如：類風濕關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮肌炎、脊椎關節病變，如：僵直性脊椎炎及索忍氏症(Sjogren's syndrome))。此外，由其他免疫系統所媒介的疾病，如：移植物對抗宿主之疾病及過敏性失調，亦包含在本文免疫失調所定義的範圍中。由於多種免疫失調係由發炎所引起，因此所述的免疫失調與炎性失調之間有些重疊。為達本發明之目的，就出現此等重疊失調症而言，其可視為免疫失調或炎性失調。「免疫失調的治療」在本文中，意指投予本發明化合物或組合物給患有免疫失調、此等疾病之症狀或易罹患此等疾病之對象，目的為治癒、減輕、改變、影響或預防自體免疫失調、其症狀或其患病傾向。

如本文所採用術語「過敏性失調」意指與對抗通常無害物質之過敏性反應有關的疾病、症狀或失調。這些物質可能出現在環境中(如：室內空氣污染物與空氣過敏原)或其可為非環境性(如：造成皮膚病或食物過敏者)。過敏原可經由多種途徑進入體內，包含吸入、攝取、與皮膚接觸或注射(包括昆蟲咬傷)。許多過敏性失調與異位性體質(一種產生過敏性抗體 IgE 之易染病體質)有關。由於 IgE 可敏化體內任何部位之肥大細胞，因此異位性體質個體經常在

一個以上之器官表現出疾病。為達本發明之目的，過敏性疾病包含發生於重覆曝露在敏化的過敏原時所發生之過度敏感反應，該過敏原進而釋出炎症媒介體。過敏性失調包含(但不限於)：過敏性鼻炎(例如：花粉熱)、竇炎、鼻竇炎、慢性或復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲叮咬反應、膠乳反應、結膜炎、蕁麻疹、過敏性及擬過敏性反應、異位性皮膚炎、氣喘與食物過敏。

本發明化合物可用於預防或治療患有炎症失調的對象。本文所採用「炎症失調」意指其特徵為體組織發炎或具有炎症成分之疾病、失調或症狀。這些包含局部炎症反應及全身性發炎。此等炎症失調之實例包含：移植排斥；關節之慢性炎症失調，包含：關節炎、類風濕關節炎、骨關節炎及與骨再吸收增加有關之骨骼疾病；炎症腸部疾病如：迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)與克隆氏症；炎症肺部失調如：氣喘、成人呼吸窘迫症候群與慢性阻塞性呼吸道疾病；眼睛的炎症失調包含角膜失養症、砂眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎及眼內炎；牙齦的慢性炎症失調包括齒齦炎及牙周病；肺結核；麻風；腎臟之炎症疾病包括尿毒併發症、腎絲球腎炎及腎變性病；皮膚的炎症失調包括硬皮症、牛皮癬與濕疹；中樞神經系統的炎症疾病包括神經系統之慢性髓鞘脫失症、多發性硬化症、與 AIDS 相關之神經退化及阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症與病

毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫失調、免疫複合體性血管炎、全身性狼瘡及紅斑；全身紅斑性狼瘡(SLE)；以及心臟的炎性疾病，如：心肌病變、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥狀硬化；以及各種其他有顯著炎性成分之疾病，包含：子癇前症；慢性肝衰竭、腦損傷與脊髓損傷以及癌症)。亦可為身體之全身性發炎，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因癌症化療對促炎細胞介素反應所引起的休克，例如：與促炎細胞介素有相關之休克。此等休克可由，例如：癌症化療所使用的化療劑所造成。「炎性失調的治療」在本文中，意指投予本發明化合物或組成物給患有炎性失調、疾病的症狀或易罹患此類疾病之對象，目的為治癒、減輕、改變、影響或預防炎性失調、其症狀或其患病傾向。

「有效量」為化合物投予處理對象可達到有利結果時之化合物的量或是於活體內或活體外具有所需活性之化合物的量。就炎性失調、過敏性失調及自體免疫性失調而言，有利的臨床結果與未接受治療者相較包含降低與該疾病或失調有關症狀的程度或嚴重性及/或延長處理對象之壽命及/或提高其生活品質。投予個體之化合物之精確量將取決於疾病或症狀的類型與嚴重性以及該對象的特性，如：一般健康狀況、年齡、性別、體重及對藥物之耐受性。其亦取決於炎性失調或自體免疫性失調、過敏性失調的程度、嚴重性與類型或尋求免疫抑制的程度。熟習該項領域者能夠取決於該等或其他因素來確定適當劑量。該所揭示化合

物之有效量典型在每天約 1 mg/mm^2 至每天約 10 g/mm^2 之間，較佳為每天約 10 mg/mm^2 至每天約 1 g/mm^2 之間的範圍。

本發明化合物可含一個或多個對掌性中心及/或雙鍵，因此，存在立體異構物，如：雙鍵異構物（亦即幾何異構物）、鏡像異構物或非鏡像異構物。根據本發明，本文所示之化學結構，包含本發明化合物，係涵括所有相對應化合物的幾何異構物、鏡像異構物與立體異構物，即，純立體異構型（例如：純幾何異構型、純鏡像異構型或純非鏡像異構型）與鏡像異構型、非鏡像異構型與幾何異構型之混合物兩者。在一些情況，其中一種鏡像異構物、非對鏡像構物或幾何異構物較他種異構物具有更高的活性或改善之毒性或動力學形態(profile)。在該種情況，以本發明化合物之該種鏡像異構物、非鏡像異構物及幾何異構物較佳。

術語「抑制 IL-2 的產生」與類似術語意指在有能力產生及/或分泌 IL-2 之細胞（例如：T-淋巴球）中抑制 IL-2 合成（例如：藉由抑制轉錄(mRNA 表現)或轉譯(蛋白質表現)）及/或抑制 IL-2 分泌。同樣地，術語「抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 或 INF- γ 的產生」意指在有能力產生及/或分泌此等細胞介素之細胞中抑制其合成（例如：藉由抑制轉錄或轉譯）及/或抑制其分泌。

如本文所用，「實質上」包括化合物之組成物，意指該組合物中化合物含量超過約 80 重量%，更佳超過約 90 重量%，甚至更佳超過約 95 重量%，最佳超過約 97 重量%。

如本文所用，「實質上不含」化合物之組成物意指該組

合物含有少於 20%重量，更佳少於 10%重量，甚至更佳少於 5 重量%，最佳少於 3 重量%之該化合物。

如本文所用「實質上完全」反應意指該反應含有超過約 80 重量%，更佳為超過約 90 重量%，甚至更佳為超過約 95 重量%，最佳為超過約 97 重量%之所需產物。

如本文所用的消旋混合物意指相對於分子中所有對掌性中心的其中一種鏡像異構物占約 50%，其相應鏡像異構物占約 50%。本發明涵括任何式(I)至(XVI)或表 1 之任一化合物的所有純鏡像異構物、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者。

鏡像異構物及非鏡像異構物的混合物可採用習知的方法析離成為其成分之鏡像異構物或立體異構物，如採用：對掌相氣相層析法、對掌相高效液相層析法、使化合物成為對掌性鹽複合物之結晶方法、或使化合物於對掌性溶劑中結晶之方法。鏡像異構物與非鏡像異構物亦可由純非鏡像異構物型或純鏡像異構物型之中間物、試劑與觸媒，經習知不對稱合成法製得。

當投予病患時，例如：供獸醫用途或供家畜改良而向非人類動物投予時或供臨床用途而向人類投予時，本發明化合物典型呈單離型式投藥或於醫藥組成物中呈單離型式投藥。本文所用「單離」意指本發明化合物自(a)天然來源，如：植物或細胞，較佳為細菌培養物或(b)合成之有機化學反應混合物中之其他成分中分離出來。經由習知技術純化本發明化合物較佳。本文所用「純化」意指當單離後，該

單離物中本發明單一化合物的含量占該單離物至少 95 重量%，較佳為至少 98 重量%。

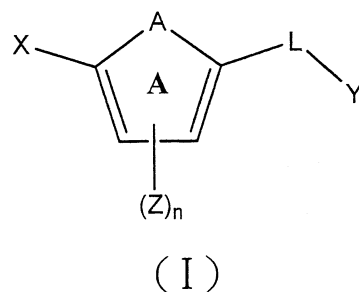
本發明僅考慮造成安定結構之彼等取代基的選擇及組合。該等選擇及組合對在此技藝中具備通常知識者是顯而易知，且不需過度的實驗即可確定。

參考下列詳細說明及列舉實施例可更完全地了解本發明，該等說明及實施例僅意欲作為本發明非限制性的具體實例之例示。

明確的具體實例

本發明係關於特別適用於免疫抑制或用於治療或預防發炎症狀、免疫失調與過敏性失調的化合物及醫藥組成物。

本發明的一個具體實例係關於下式(I)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



其中：

X 為視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之 5, 6, 7, 8, -四氫吲哚基、視需要經取代之咪唑并[4, 5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1, 2-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[4, 5-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[4, 5-c]吡啶基；

Y 為未經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要

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

A 為 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NZ-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CZ=CH-$ 、 $-CH=CZ-$ 、 $-CZ=CZ-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=CZ-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CZ=N-$ 或 $-N=CH-$ 、 $-N=CZ-$ 、 $-CH=N-$ 或 $-CZ=N-$ 的 N 氧化物；

Z，於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：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、鹵烷基、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 或 $-S(O)_hNR_1R_2$ ；

L 為選自下列各者所組成群組之連接基：視需要經取代之低級烷基、視需要經取代之低級烯基、 $-NRCR_4R_5$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $C(O)-NR-$ 、 $-NR-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-S(O)_h-$ 、 $-S(O)_h-NR-$ 、 $-NR-C(=NR)-$ 、 $-NR-C(=NR)-NR-$ 、 $-NR-C(=N-CN)-NR-$ 、 $-NR-C(=N-NO_2)-NR-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 或 $-NR-C(S)-NR-$ ；

R，於每次出現時，係獨立地選自： $-H$ 、烷基、乙醯基、烷氧羰基或芳烷氧羰基；

R_1 及 R_2 於每次出現時，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_1 及 R_2 與其所附接的氮原子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；

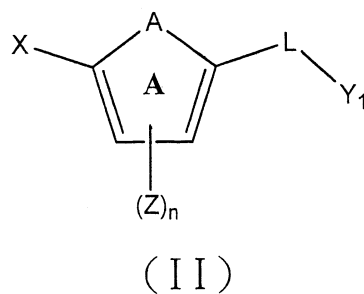
R_4 及 R_5 於每次出現時，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

h 為 1 或 2；

n 為 0 或自 1 至 4 之整數；以及

p 每次出現時，獨立地為 0，1 或 2。

在另一具體實例中，本發明係關於由式(II)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



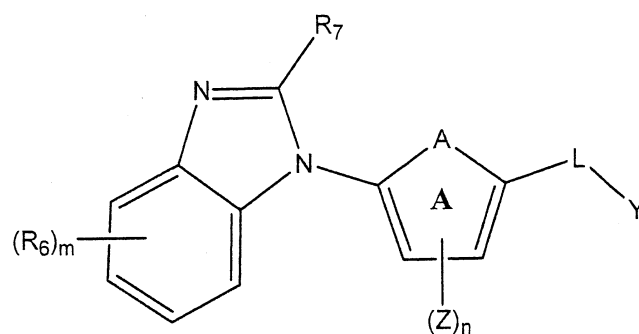
其中：

Y_1 為烷基、雜環基或芳烷基，其中所述之烷基、雜環

基或芳烷基係視需要經選自下列各者所組成群組中之一個或多個取代基取代：烷基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳烷基、鹵烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5-$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4-$ 、 $-C(O)OH-$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 或 $-S(O)_hNR_1R_2$ ；以及

X、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、A、L、Z、h、n 及 p 的定義與式(I)相同。

在另一具體實例中，本發明係關於式(III)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(III)

其中：

R_6 及 R_7 ，於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：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、鹵烷基、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、

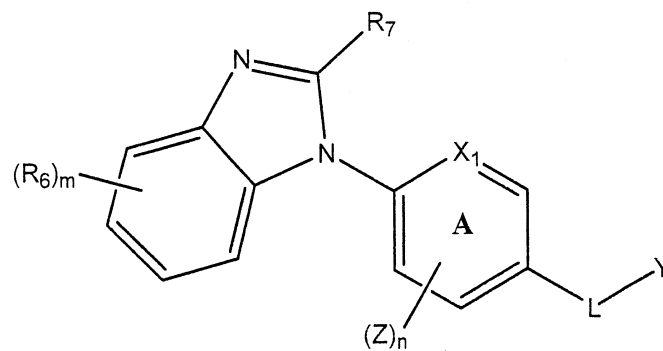
$-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ 、
 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_4$ 或 $-\text{S}(\text{O})_h\text{NR}_1\text{R}_2$ ；

m 為 0 或自 1 至 4 的整數；以及

Y 、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 A 、 L 、 Z 、 h 、 n 及 p 的定義與式(I)

同。

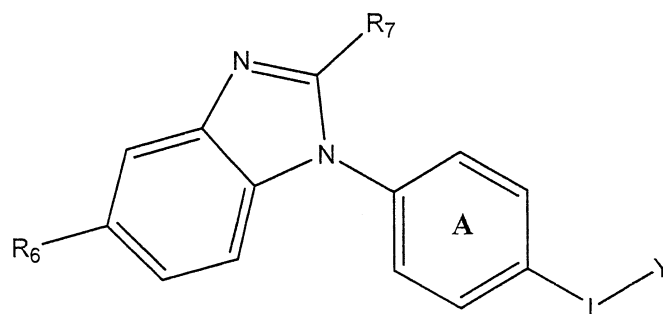
在另一具體實例中，本發明係關於由式(XII)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(XII)

其中 X_1 為 N 、 CH 或 CZ ； Y 、 L 、 Z 及 n 與式(I)定義相同；
 且 R_6 、 R_7 及 m 的定義與式(III)同。

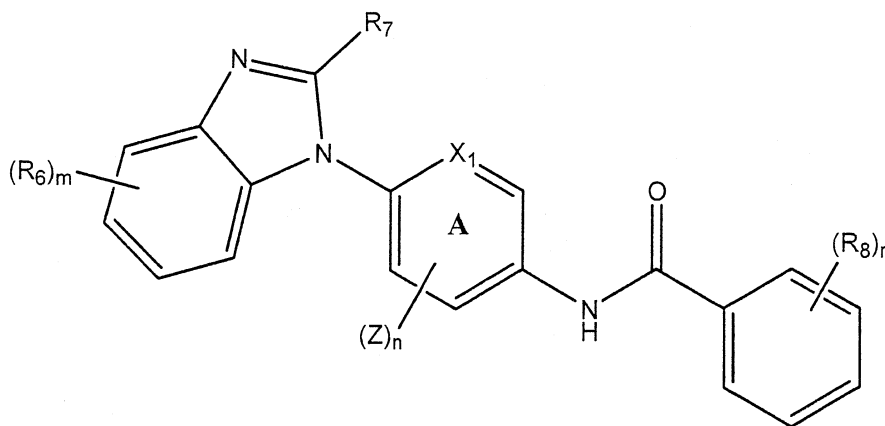
在另一具體實例中，本發明係關於由式(VII)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(VII)

其中 Y 及 L 的定義與式(I)同；且 R_6 及 R_7 的定義與式(III)同。

在另一具體實例中，本發明係關於由式(VIII)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(VIII)

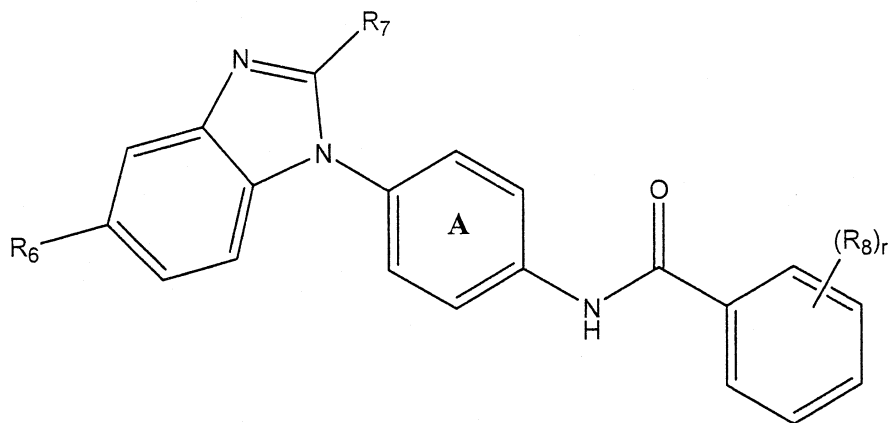
其中：

R_8 於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：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、鹵烷基、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 或 $-S(O)_hNR_1R_2$ ；以及

r 為 0 或自 1 至 5 的整數；

Z、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、h、n 及 p 與式(I)定義相同； R_6 、 R_7 及 m 與式(III)定義相同；且 X_1 與式(XII)定義相同。

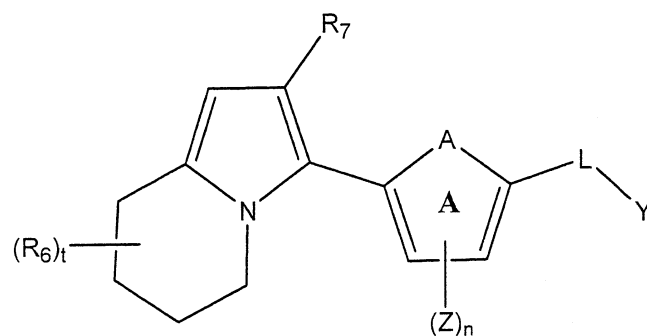
在另一具體實例中，本發明係關於由式(IX)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(IX)

其中 R_6 及 R_7 與式(III)定義相同； R_8 及 r 與式(VIII)定義相同。

在另一具體實例中，本發明係關於由式(IV)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：

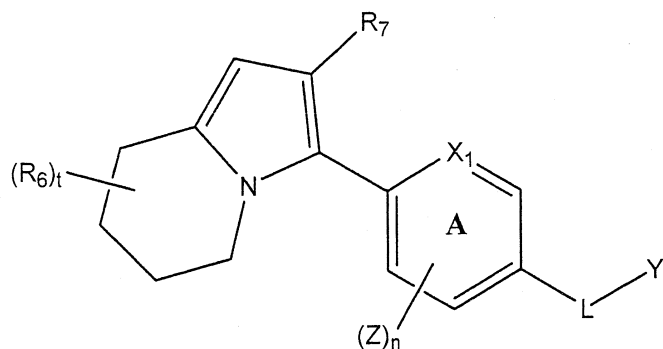


(IV)

其中 t 為 0 或自 1 至 8 之整數；Y、A、Z 及 n 與式(I)定義

相同；且 R_6 及 R_7 與式(III)定義相同。

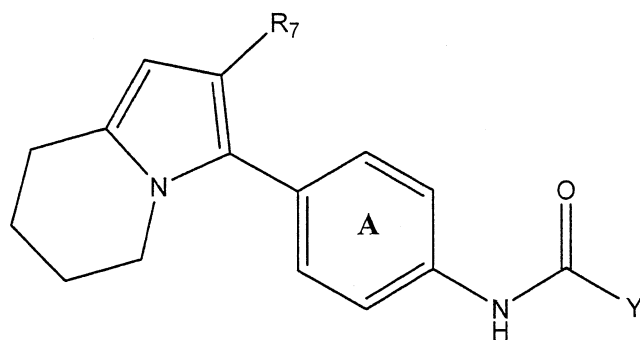
在另一具體實例中，本發明係關於由式(XIII)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(XIII)

其中 Y 、 L 、 Z 及 n 與式(I)定義相同； R_6 及 R_7 與式(III)定義相同； X_1 與式(XII)定義相同；以及 t 與式(IV)定義同。

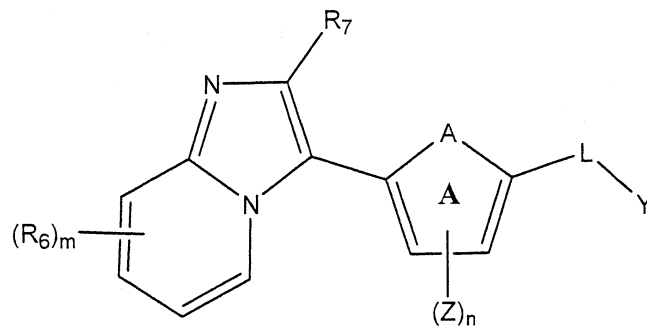
在另一具體實例中，本發明係關於由式(X)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(X)

其中 Y 與式(I)定義相同；以及 R_7 與式(III)定義同。

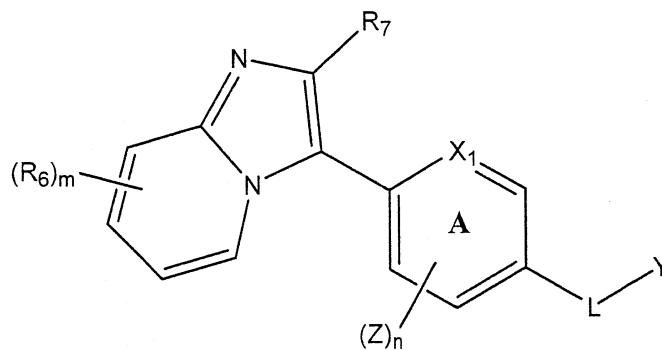
在另一具體實例中，本發明係關於由式(V)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(V)

其中 Y、L、A、Z 及 n 與式(I)定義相同；且 R₆、R₇ 及 m 與式(III)定義相同。

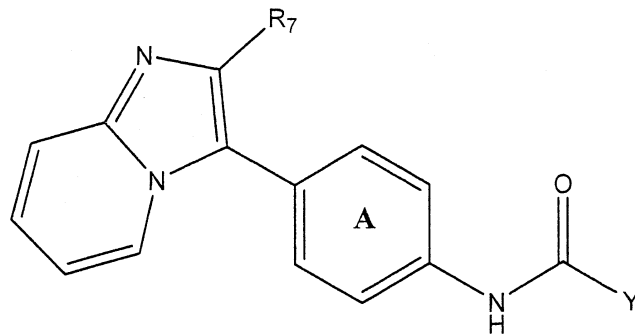
在另一具體實例中，本發明係關於由式(XIV)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(XIV)

其中 Y、L、Z 及 n 與式(I)定義相同；R₆、R₇ 及 m 與式(III)定義相同；以及 X₁ 與式(XII)定義相同。

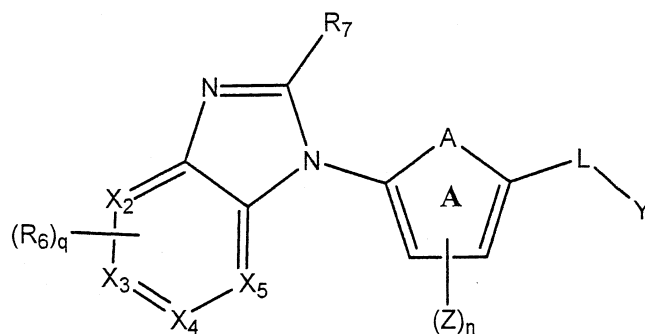
在另一具體實例中，本發明係關於由式(XI)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(XI)

其中 Y 與式(I)定義相同；以及 R_7 與式(III)定義相同。

在另一具體實例中，本發明係關於由式(VI)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



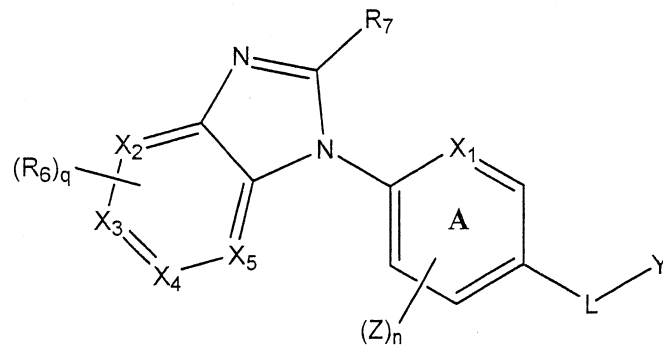
(VI)

其中： X_2 、 X_3 、 X_4 或 X_5 其中之一者為 N 而其餘者獨立地為 CH 或 CR_6 ；

q 為 0 或自 1 至 3 的整數；

Y、L、A、Z 及 n 與式(I)定義相同；且 R_6 及 R_7 與式(III)定義相同。

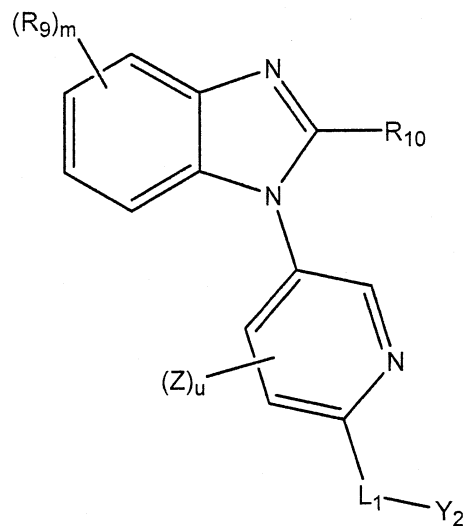
在另一具體實例中，本發明係關於由式(XV)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(XV)

其中 Y、L、Z 及 n 與式(I)定義相同；R₆及 R₇與式(III)定義相同；X₁與式(XII)定義相同；以及 X₂、X₃、X₄、X₅及 q 與(VI)定義相同。

在另一具體實例中，本發明係關於由式(XVI)所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(XVI)

其中：

Y₂為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜

芳基、視需要經取代之雜芳烷基；

L_1 為選自下列各者所組成之群組中之連接基：

$-NR_3CR_4R_5-$ 、 $-CR_4R_5NR_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_3-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_3-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_{16})-$ 、 $-NR_3-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_3-$ 、 $-NR_3-C(NR_{16})-$ 、 $-C(NR_{16})-NR_3-$ 、 $-NR_3C(O)NR_3-$ 、 $-NR_3C(S)NR_3-$ 、 $-NR_3(NR_{16})NR_3-$ 、 $-S(O)_2NR_3-$ 、 $-NR_3S(O)_2-$ 、 $-NR_3S(O)_2NR_3-$ 、 $-NR_3CR_4R_5NR_3-$ 、 $-CR_4=CR_5-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR_4-$ 、 $-CR_4=N-$ 、 $-NR_3-N=CR_4-$ 或 $-CR_4=N-NR_3$ ；

R_{16} 於每次出現時，獨立地為 $-H$ 、鹵基、烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_5$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、或 $-C(O)NR_1R_2$ ；

R_3 於每次出現時，獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基；

R_9 及 R_{10} ，於每次出現時，獨立地為取代基；

m 為 0 或自 1 至 4 之整數；

u 為 0 或自 1 至 3 之整數；以及

Z 、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 h 及 p 與式(I)定義相同。

在另一具體實例中，本發明係關於選自下列各者所組成之群組之化合物及其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：

2, 3, 6-三氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 3, 5-三氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 3, 4-三氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺；

3-氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺；

2, 4-二氯-5-氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5, 6, 7, 8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 4-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-硝基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 3-二氟-N-[4-(2-甲硫基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2, 3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-硫代苯甲醯胺；

2, 3-二氯-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-6-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-氟-2-氯-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3,6-三氟-5-胺基-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[3-甲基-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-6-氯基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-4-胺基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

N-(3-{N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-胺甲醯基}-2,4,5,-三氟-苯基)-胺甲酸第三丁酯；

2,3-二氟-N-[4-(2-氯-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸{N-[4-(2-氯-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-醯胺；

2,3-二氟-N-[2-氯-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]
-苯甲醯胺；

3-氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異
菸醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-溴-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲
醯胺；

4-甲基-[1,2,3,]噻二唑-5-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-
苯并咪唑-1-基)-苯基]}-醯胺；

2,3-二氟-N-[3-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑
-1-基)-苯基]}-苯甲醯胺；

N-(4-{N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-胺
甲醯基}-2,3-二氟-苯基)-胺甲酸第三丁酯；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5,6-二甲氧基-苯并咪
唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-碘-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲
醯胺；

N'-[2-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-5-基]
-N-(2,5-二氟-苯基)-硫脲；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-第三丁基-苯并咪唑
-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[2-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶
-3-基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[3-氰基-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)
-苯基]-苯甲醯胺；

2,5-二氟-N-[3-氯-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-
苯基]-苯甲醯胺;

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-胺基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-苯甲醯胺;

2,3-二氟-N-[4-(2-甲烷亞磺醯基-苯并咪唑-1-基)-
苯基]-苯甲醯胺;

2,5-二氟-N-[2-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶
-5-基]-苯甲醯胺;

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5,6-二甲基-苯并咪唑
-1-基)-苯基]-苯甲醯胺;

2,3-二氟-4-胺基-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-苯甲醯胺;

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-
基)-苯基]-苯甲醯胺;

N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-菸醯胺;

N-(2,3-二氟苯基)-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-
苯甲醯胺;

1-(2,3-二氟-苯基)-3-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-丙烯腈;

1-(2,5-二氟-苯基)-3-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-丙烯腈;

2,3-二氟-N-[4-(2-異丙基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-
苯甲醯胺;

N'-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-N-(2,5-

二氟苯基)-脲；

1-酮基-3-氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯磺醯胺；

2,3-二氟-N-[3-乙醯胺基-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-{4-[2-三氟甲基-5-(1,3-二酮基-異吲哚-2-基)-苯并咪唑-1-基]-苯甲醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-苯基]}醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5,6-二羥基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸{N-[2-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-5-基]}醯胺；

2, 4, 6-三氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)苯基]-苯甲醯胺;

2, 3-二氟-N-{4-[2, 5-二-(三氟甲基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-苯甲醯胺;

2, 3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲磺醯基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺;

4-丁基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺;

2, 5-二氟-N-{4-[2-三氟甲基-5-(5-第三丁基-噁唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-苯甲醯胺;

2, 3-二氟-N-{4-[2-三氟甲基-5-(5-第三丁基-噁唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-苯甲醯胺;

呋喃-2-羧酸(N-{4-[2-三氟甲基-5-(5-第三丁基-噁唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-醯胺);

2, 3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[1, 2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺;

2, 3, 4, 5-四氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺;

4-苯基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺;

4-碘-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺;

萘-2-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]}-醯胺;

苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]}-醯胺；

4-甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

4-氟基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

4-硝基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

4-乙基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

4-三氟甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3,5-二硝基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-丁醯胺；

萘-1-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]}-醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]丁-2-烯酸醯胺；

4-丙基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

噻吩-2-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]}-醯胺；

2-乙基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-己酸醯胺；

N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-
-庚酸醯胺；

3-甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-苯基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-環丙烷羧酸醯胺；

3-三氟甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑
-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-(4-甲氧基-苯基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯
并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-6-乙醯胺基-苯并咪唑
-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-(噻吩-2-基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪
唑-1-基)-苯基]-乙醯胺；

2-苯基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-乙醯胺；

2-三氟甲基-1-[4-(2,3-二氟-苯甲醯基胺基)-苯基]-
-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯；

2,3,4,5,6-五氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并
咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,4-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-羟基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-苯甲酰胺;

2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-苯甲酰胺;

3-氟基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-苯甲酰胺;

2,6-二氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-苯甲酰胺;

3,5-二氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-苯甲酰胺;

2-溴-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
苯基]-苯甲酰胺;

N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]
-环戊烷羧酸酰胺;

N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]
-环己烷羧酸酰胺;

2-硝基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-苯甲酰胺;

4-氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
苯基]-苯甲酰胺;

3-氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
苯基]-苯甲酰胺;

3,4-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-苯甲酰胺;

N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]
-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-異丙氧基-苯并咪唑
-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-胺甲醯基-苯并咪唑
-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]
-異菸醯胺；

2-碘-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
-苯基]-丁醯胺；

3,5-二氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-
基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-溴-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
苯基]-苯甲醯胺；

4-溴-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-
苯基]-苯甲醯胺；

呋喃-2-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑
-1-基)-苯基]}-醯胺；

1-(2,2,2-三氟乙醯基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基
-苯并咪唑-1-基)-苯基]-吡咯啉-2-羧酸醯胺；

N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]
-丙烯醯胺；

2-苄氧基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺；

2-苯硫基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺；

N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-琥珀醯胺酸乙酯；

2-氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,5-二-(三氟甲基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3,5-二-(三氟甲基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,5-二甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-(3,4-二甲氧基-苯基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-乙醯氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-乙醯基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲胺，鹽酸鹽；

N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-N-(2,3-二氟-苯甲醯基)-2,3-二氟-苯甲醯胺；

N-[4-(6-氯-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-N-(2,3-二氟-苯甲醯基)-2,3-二氟-苯甲醯胺；

2-甲基-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-甲基-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-異菸醯胺；

2-甲基-3-氟-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-氟基-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-硝基-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-3-碘-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-氯-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-環己烷羧酸醯胺；

2-甲基-N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-氟-N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-異菸醯胺；

2-甲基-3-氟-N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-氟基-N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-硝基-N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-3-碘-N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-氯-N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺；

N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-環己烷羧酸醯胺；

2-甲基-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-氟-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺；

2-甲基-3-氟-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

3-氟基-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-硝基-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-3-碘-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺；

2-氯-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲
醯胺；

N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-環己烷羧酸
醯胺。

在另一具體實例中，本發明係關於選自下列各者所組成
群組之化合物及其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠
化合物、或其前藥：

2,6-二氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-
基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶
-2-基]-乙醯胺；

丁基-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡
啶-2-基]-胺；

4-氟基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)
-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶
-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶
-2-基]-2-甲基-丁醯胺；

環丁烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-
基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-
吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

4-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-

吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

環丙烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2-氯-6-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2,3-二氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2,4-二氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

4-氯-2-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

4-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-氰基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶

-2-基]-3-硝基-苯甲醯胺；

2-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

丁基-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-丁醯胺

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-硝基-苯甲醯胺；

3-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異酞醯胺酸甲酯；

環戊烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

3-甲基-異噻唑-4-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-溴-噻唑-5-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-

吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2-硝基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

4-丁基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,4-二甲基-苯甲醯胺；

3-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異菸醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,3-二甲基-苯甲醯胺；

4-二甲胺基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-甲氧基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

[1,2,3]噻二唑-4-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2-甲氧基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-丙基-苯甲醯胺；

3-二甲胺基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑

-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲硫基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲硫基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲胺甲基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異丁醯胺；

4-乙基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

1H-咪唑-2-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺。

式(I)至式(XVI)中任一者之特定的化合物包含下列具體實例：

在一個具體實例中，環A為視需要經取代之苯基。

在另一具體實例中，環A為視需要經取代之吡啶基。

在另一具體實例中，環A為視需要經取代之噻吩基。

在另一具體實例中，環A為視需要經取代之呋喃基。

在另一具體實例中，環A為視需要經取代之吡咯基。

在一個具體實例中，A 為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}=\text{N}-$ 或 $-\text{N}=\text{CH}-$ 。

在另一具體實例，A 為 $-\text{NH}-$ ， $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 。

在一個具體實施例中，L 或 L_1 為選自下列各者所組成群組之連接基： $-\text{NR}_3\text{CR}_4\text{R}_5-$ 、 $-\text{CR}_4\text{R}_5\text{NR}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{S})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}_3\text{CR}_4\text{R}_5\text{NR}_3-$ 、 $-\text{CR}_4=\text{CR}_5-$ 、或 $-\text{NR}_3-\text{N}=\text{NR}_4-$ ；其中 R_3 、 R_4 及 R_5 與前述定義相同。較佳地，在本具體實例中， R_3 、 R_4 及 R_5 各自獨立地為 H 或低級烷基。

在一個具體實例中，L 或 L_1 為 $-\text{NR}_3\text{CR}_4\text{R}_5-$ 、 $-\text{CR}_4\text{R}_5\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_3-$ ；其中 R_3 、 R_4 及 R_5 與前述定義相同。較佳地，在本具體實施例中， R_3 、 R_4 及 R_5 各自獨立地為 H 或低級烷基。

在一個具體實例中，L 或 L_1 為選自下列各者所組成群組之連接基： $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ （例如： $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ）。

在另一具體實例中，L 或 L_1 為 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或 $-\text{NHCH}_2-$ 。

在另一具體實例中，L 或 L_1 為 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-$ 或 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 。

在一個具體實例中，Y 或 Y_2 為視需要經取代之 5 或 6 員芳基、視需要經取代之 5 或 6 員雜芳基、視需要經取代之 5 或 6 員環烷基。

在另一具體實例中，Y 或 Y_2 係選自下列各者所組成之群組：烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之苯基、

視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之環戊基、視需要經取代之環己基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之苯并[1,3]二氧雜環戊烯基，及視需要經取代之[1,2,3]噻二唑基。

在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 為視需要經取代之苯基或視需要經取代之[1,2,3]噻二唑基。

在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 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、[1,2,3]噻二唑基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之環戊基、視需要經取代之環己基或異丁基。

在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之環戊基、視需要經取代之環己基或異丁基。

在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 為環戊基、環己基、異丁基、丙基、第三丁基或 2,2-二甲基丙基。

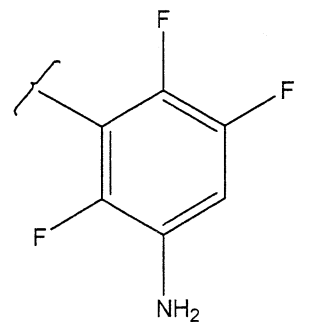
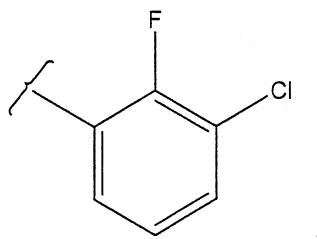
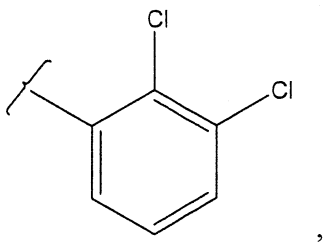
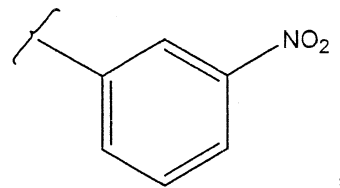
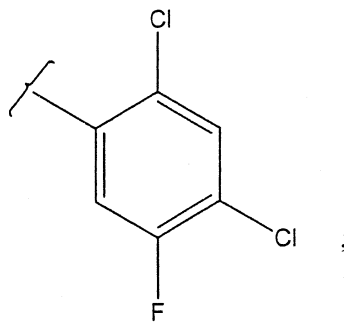
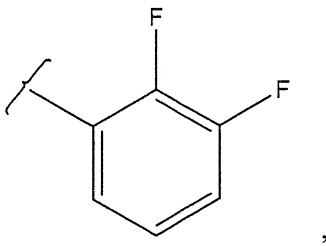
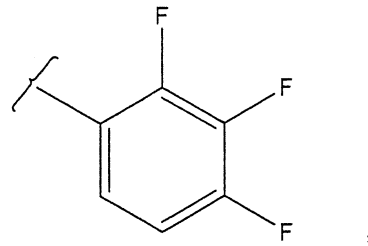
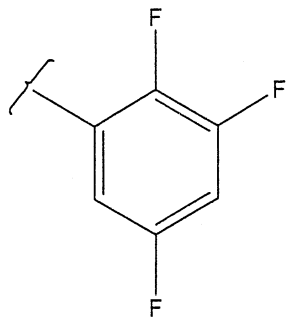
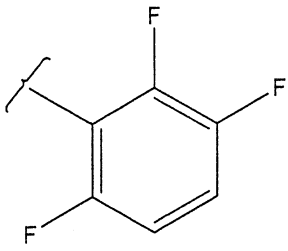
在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 為視需要經取代之環烷基。

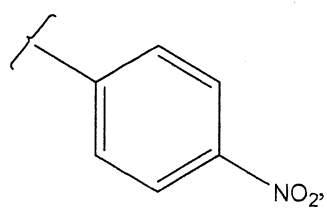
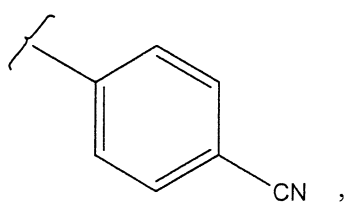
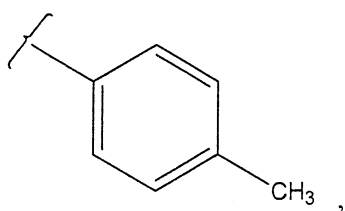
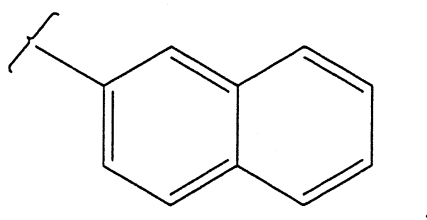
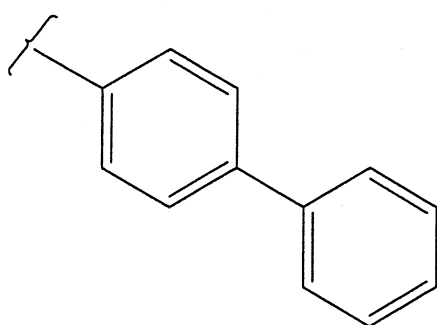
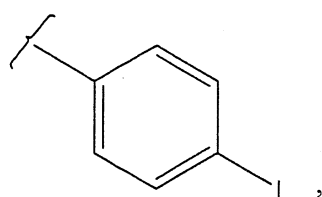
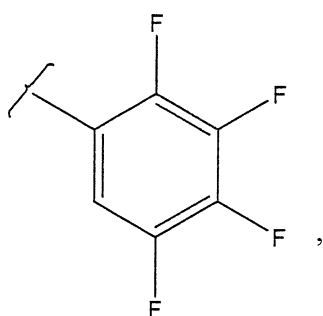
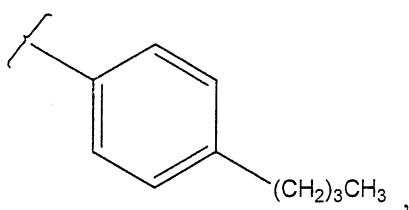
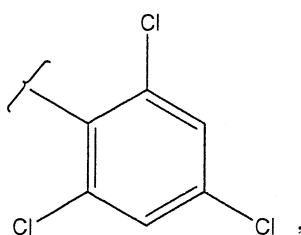
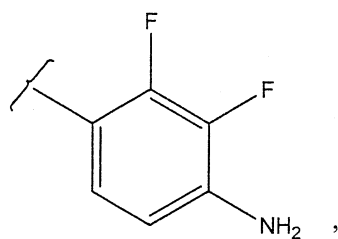
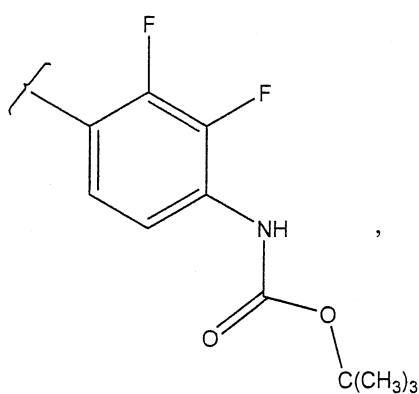
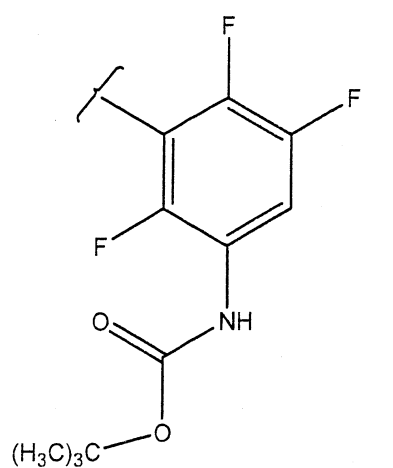
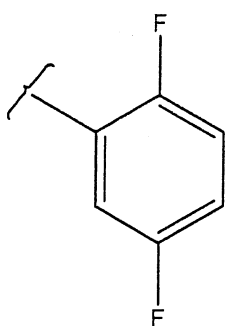
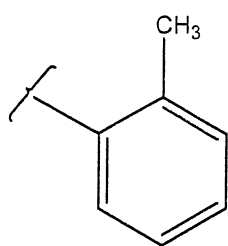
在另外的具體實施例，Y 或 Y₂ 為視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基(例如：苯基、吡啶基、噻吩基、[1,2,3]噻二唑基、呋喃基、苯并[1,3]二氧雜環戊烯基或萘基)，其中任一者可視需要經獨立地選自鹵基(例如：F、Cl、Br 及 I)、低級烷基(例如：甲基及乙基)、低級鹵烷基(例如：CF₃)、硝基、低級鹵烷氧基、胺基、苯基、氰基、或低級烷氧基之 1 至 3 個(例如：1 至 2)取代基取代。

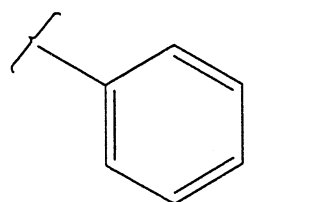
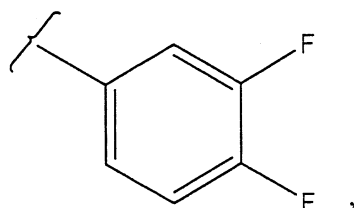
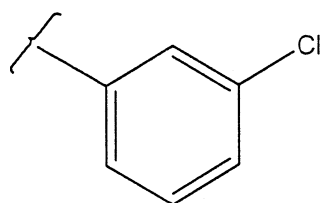
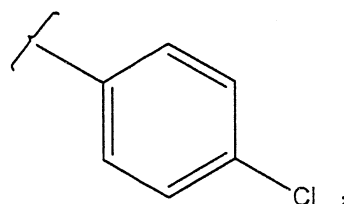
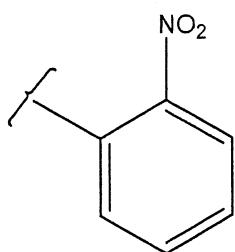
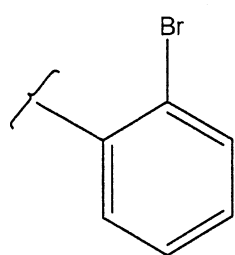
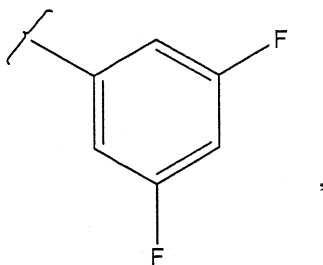
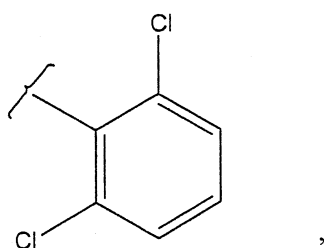
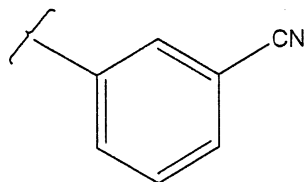
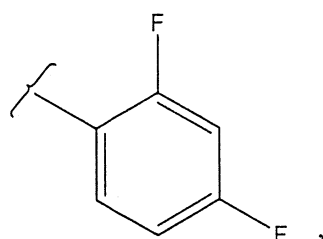
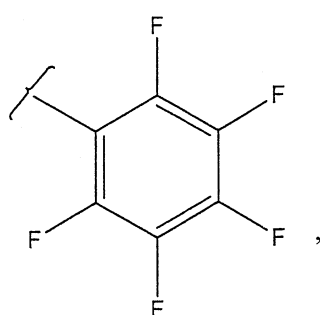
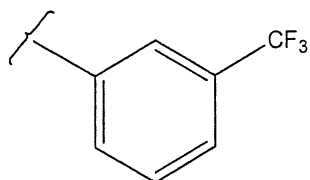
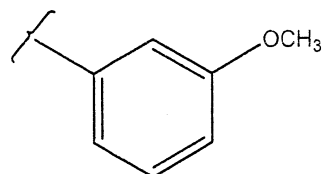
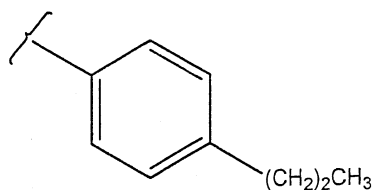
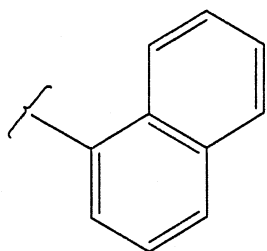
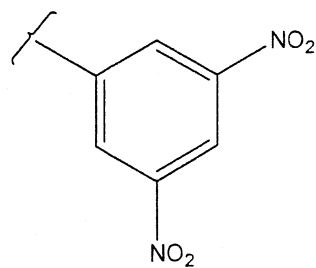
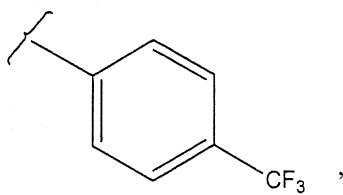
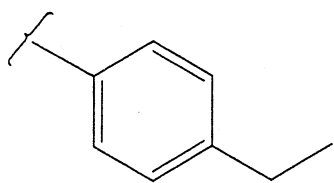
在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 為視需要經 1 至 5 個取代基取代之苯基，所述之取代基係獨立地選自下列各者所組成之群組：鹵基、低級烷基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基、氰基或硝基。

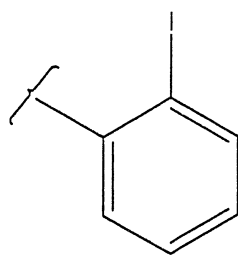
在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 為視需要經取代之芳基。

例如 Y 或 Y₂ 係選自下列各者所組成之群組：

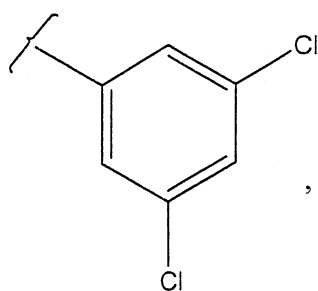




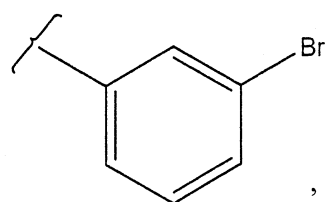




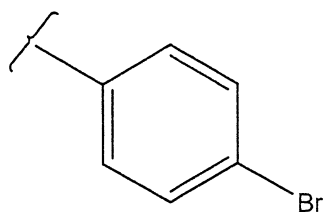
,



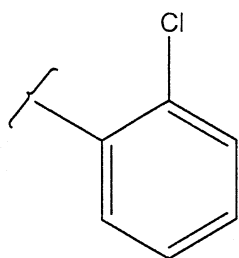
,



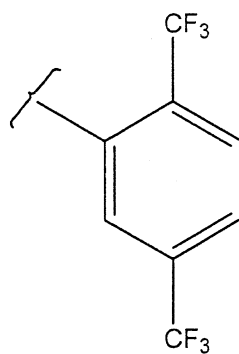
,



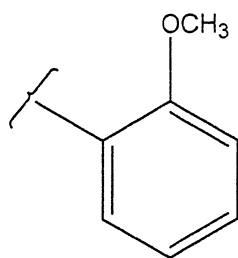
,



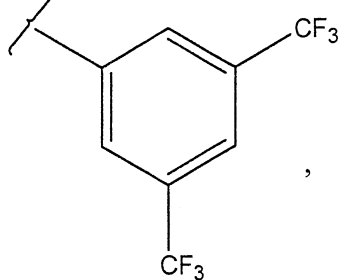
,



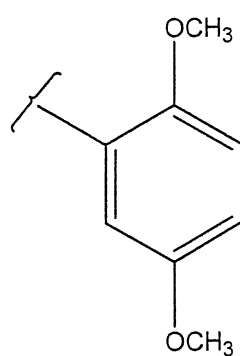
,



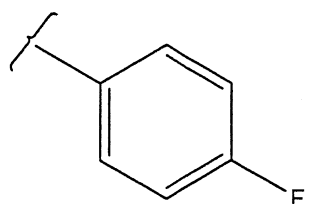
,



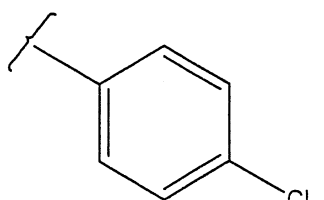
,



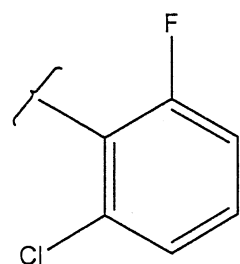
,



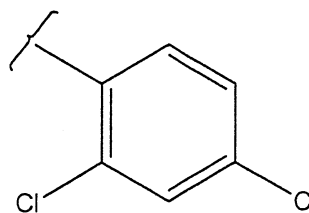
,



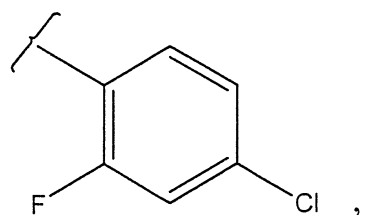
,



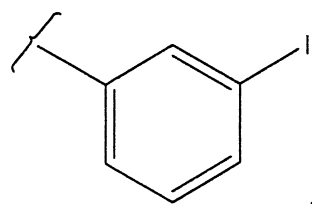
,



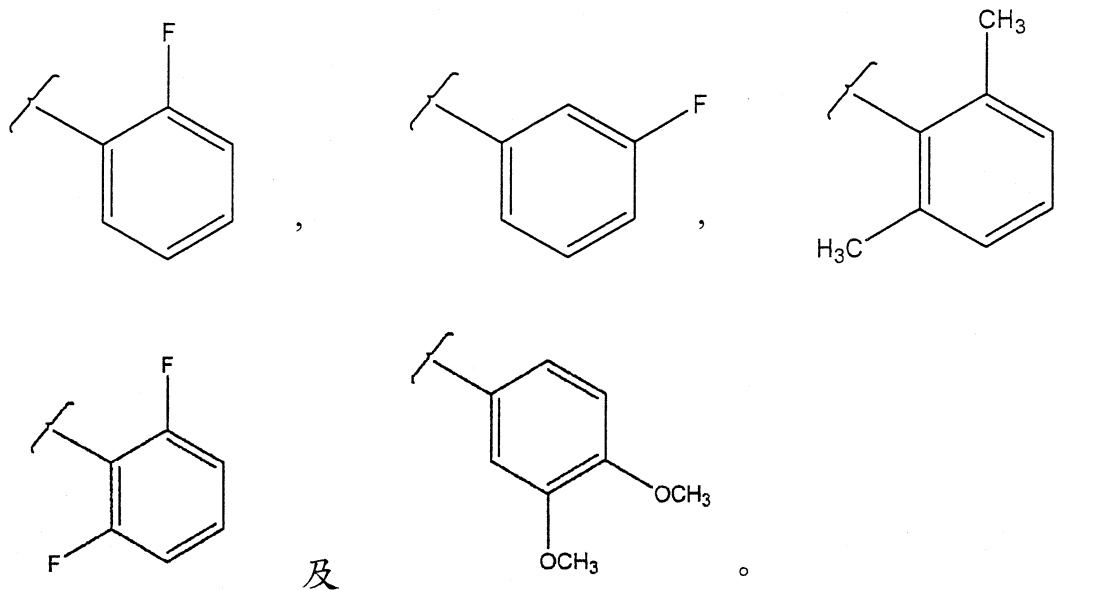
,



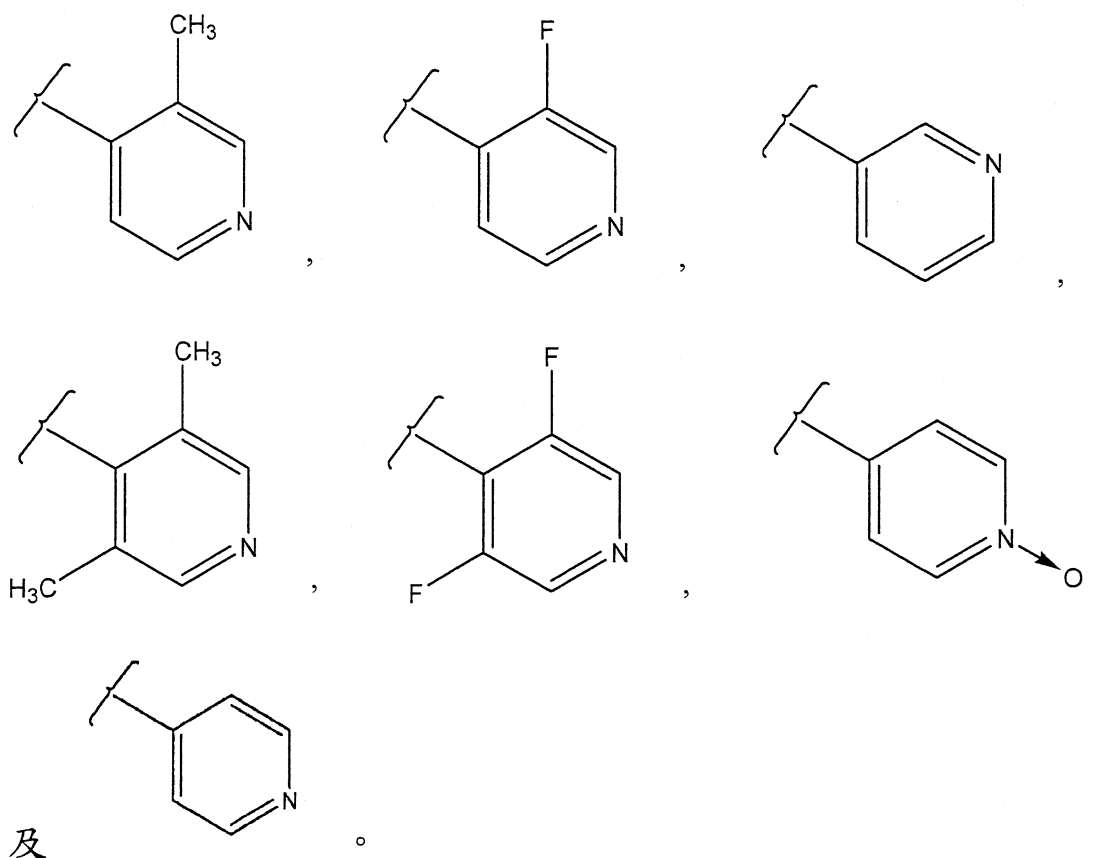
,



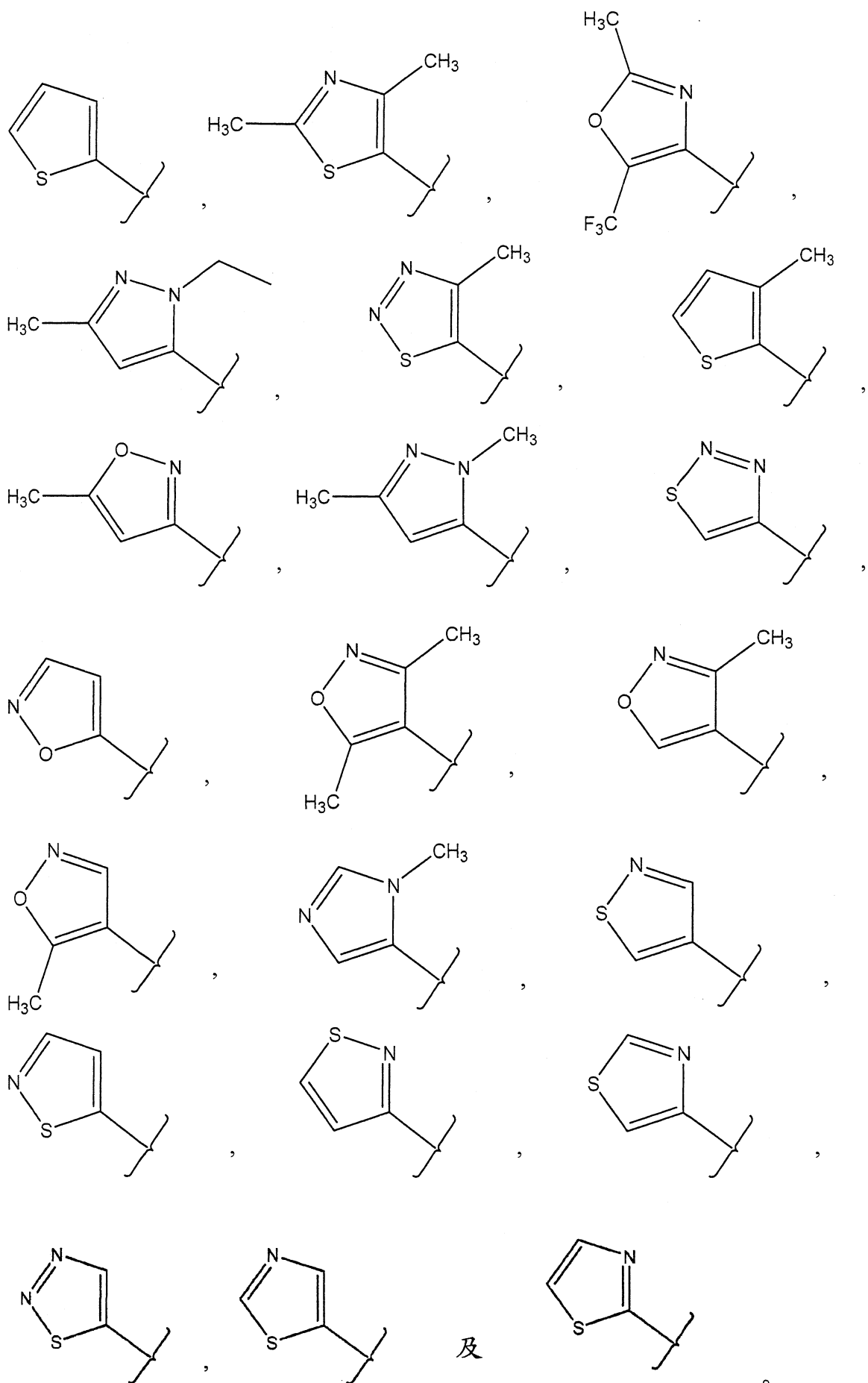
,



在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 為視需要經取代之吡啶基。例如 Y 或 Y₂ 係選自下列各者所組成之群組：



在另一具體實例中，Y 或 Y₂ 為視需要經取代之 5 員雜芳基。例如 Y 或 Y₂ 係選自下列各者所組成之群組：



在一個具體實例中，Y₁為選自下列者所組成組群之視需要經取代之烷基：丙基、1-乙基-戊基、己基、異丁基、苯硫基甲基及0-乙基-2-羧基乙基、苄氧基甲基。

在另一具體實例中，Y₁為對甲氧基苄基、苄基、或間、對二甲氧基苄基。

在另一具體實例中，Y₂為視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基。

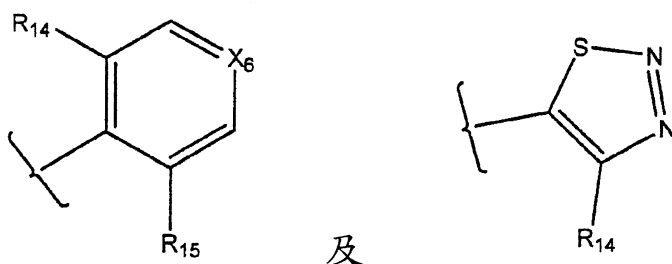
在另一具體實施例中，Y₂係選自下列各者所組成之群組：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之噁唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噁唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之三吡啶基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并噁唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、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。

在另一具體實例中， 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[1,2,3]噻二唑基。

在另一具體實例中， Y_2 為視需要由一個或多個選自下列各者所組成組群之取代基取代：鹵基、低級烷基、低級鹵烷基、硝基、氰基、 $-OR$ 、 $-NR_{11}NR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-CO(O)R_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{12}$ 、 $-OC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)OR_{12}$ 、 $-NR_{13}C(NR_{10})NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{13}C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_pR_{11}$ 、 $-S(O)_hNR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O)_hR_{12}$ 或 $-OP(O)(OR_{11})_2$ ；其中 R_{11} 、 R_{12} 及 R_{13} 各自獨立地為 H 或低級烷基。

在另一具體實例中， Y_2 係選自下列各者所組成之群組：



其中：

X_6 為 CH 或 N；

R_{14} 為 H、鹵素、低級烷基、低級鹵烷基、低級烷氧基或低級鹵烷氧基；以及

R_{15} 為鹵基、低級烷基、低級鹵烷基、低級烷氧基或低級鹵烷氧基。

在另一具體實例中， Y_2 為視需要經取代之烷基或視需要經取代之環烷基。

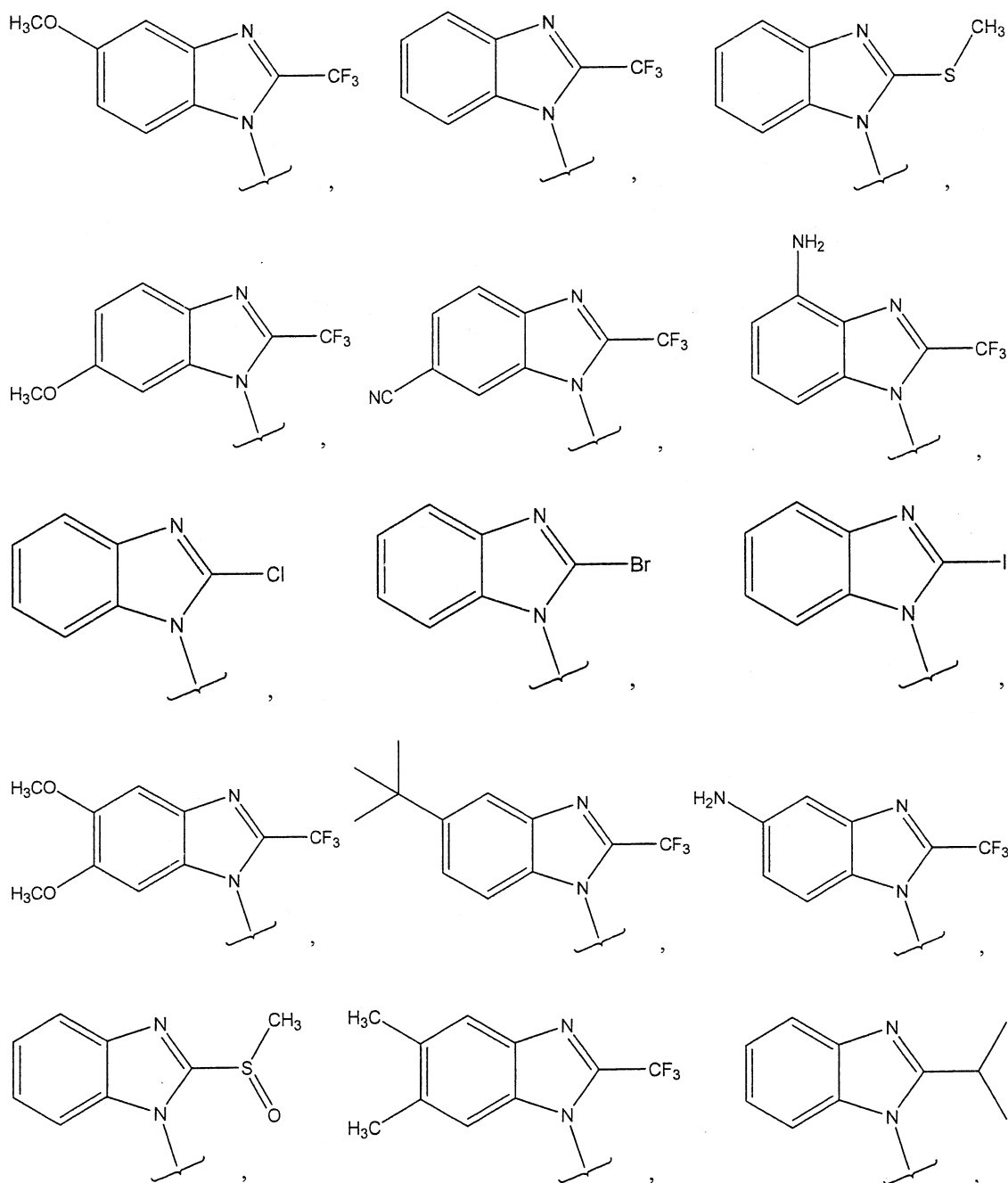
在另一具體實例中， Y_2 係選自下列各者所組成之群組：甲基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、2-甲基-丁基、正己基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、2-乙基-丁基、3-乙基-丁基、環辛基、環庚基、環己基、環戊基、環丁基、環丙基，其分別可視需要經下列各者所組成之群組中之一個或多個取代基取代：鹵基、低級烷基、低級鹵烷基、硝基、氰基、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{12}$ 、 $-OC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)OR_{11}$ 、 $-NR_{11}C(NR_{16})NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-S(O)_pR_{11}$ 、 $-S(O)_hNR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O)_hR_{12}$ 及 $-OP(O)(OR_{11})_2$ ；其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{16} 、 h 及 p 與前述定義相同。

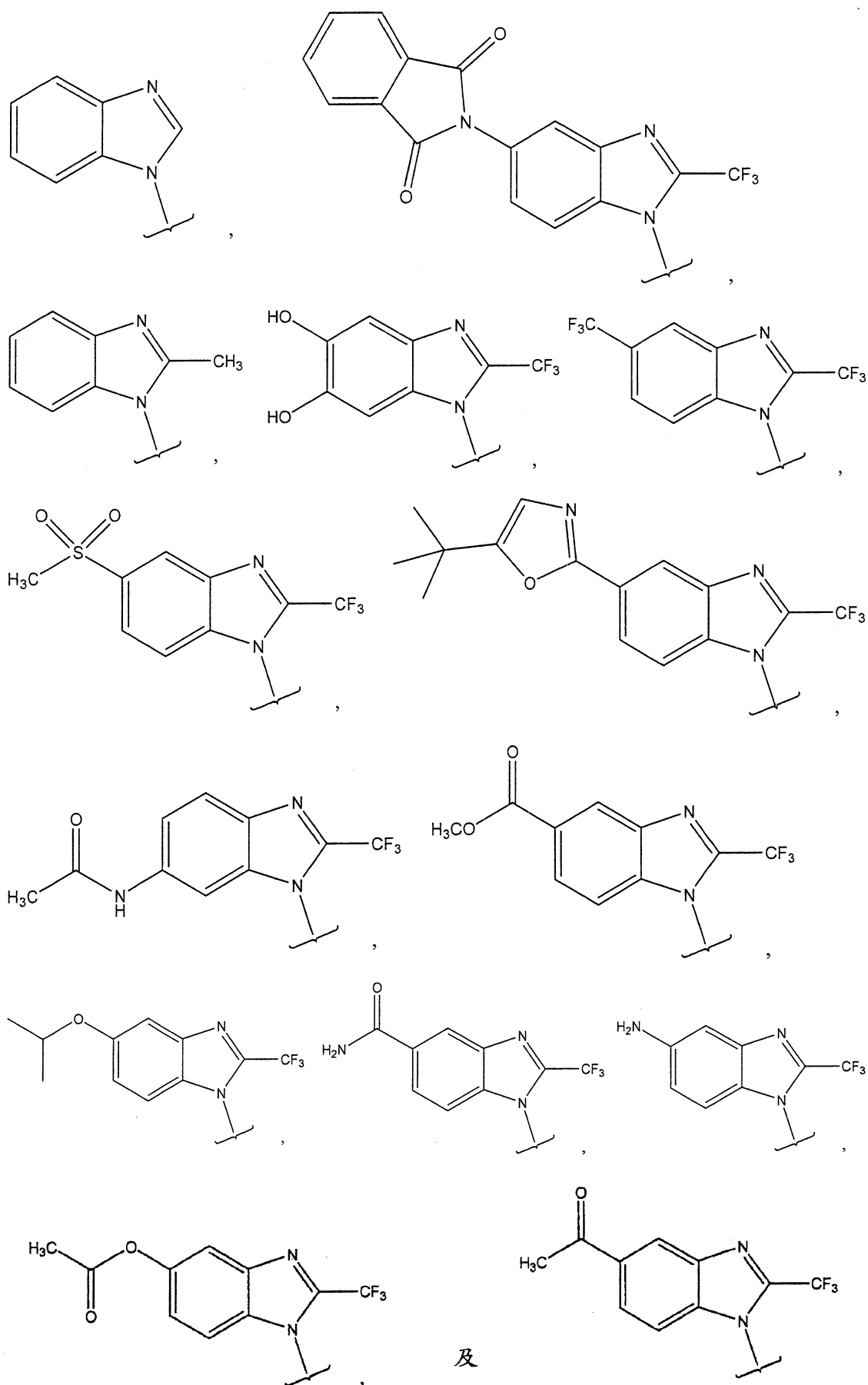
在另一具體實例中， Y_2 為未經取代之低級烷基或 3 至 6 員未經取代之環烷基。

在一個具體實例中， X 為苯并咪唑基、5, 6, 7, 8, -四氫吲哚基、咪唑并[4, 5-a]吡啶基、咪唑并[1, 2-a]吡啶基、咪唑并[4, 5-b]吡啶基、咪唑并[4, 5-c]吡啶基，其分別可視需要經選自下列各者所組成群組中之 1 至 4 個取代基取代：低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基、氰基、鹵基、胺基、羥基、低級烷硫基、低級烷基亞磺醯基、低級

烷基磺醯基、5-第三丁基嘮唑基、 $-\text{NHC(O)}-$ (低級烷基)、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O)NH}-$ (低級烷基)、 $-\text{C(O)O}-$ (低級烷基)、 $-\text{C(O)OH}$ 及 $-\text{OC(O)}-$ (低級烷基)。

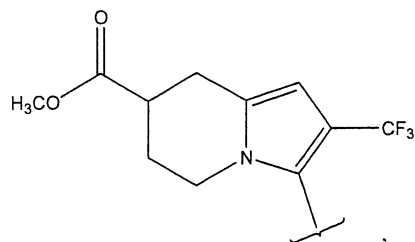
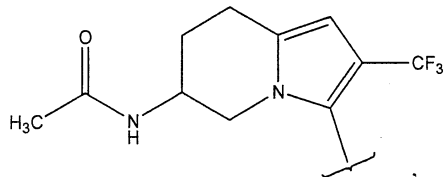
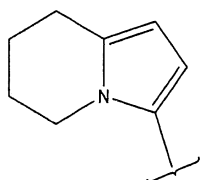
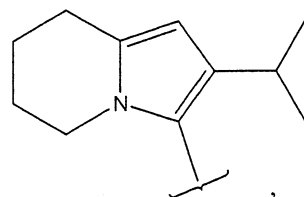
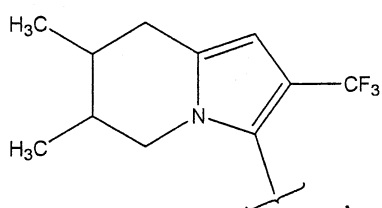
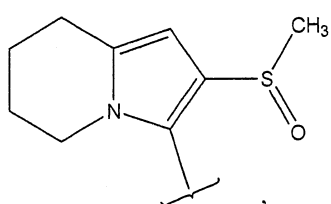
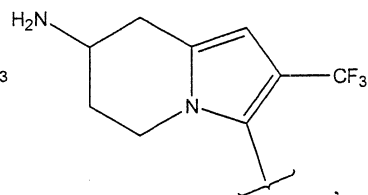
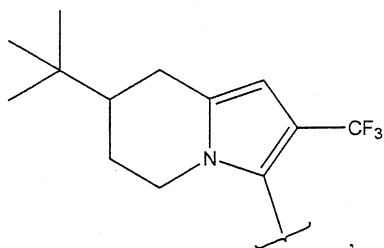
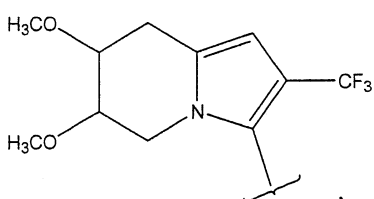
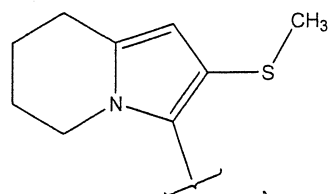
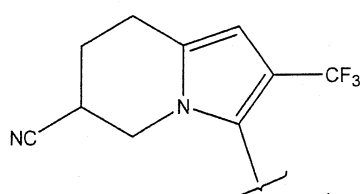
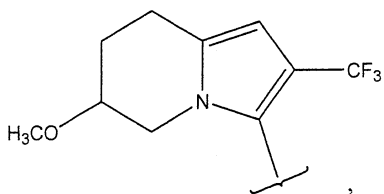
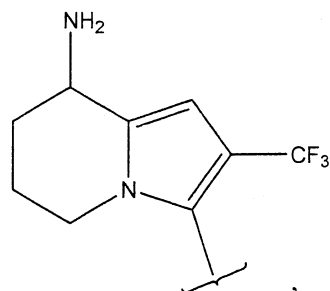
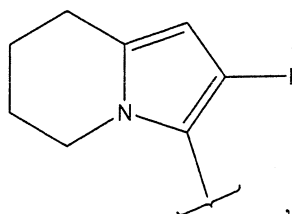
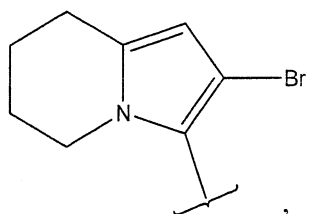
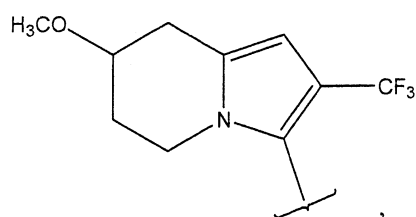
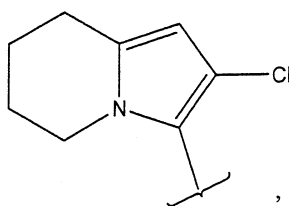
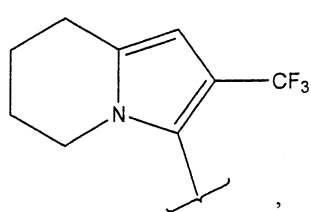
在另一具體實例中，X 為視需要經取代之苯并咪唑基。例如：X 係選自下列各者所組成之群組：

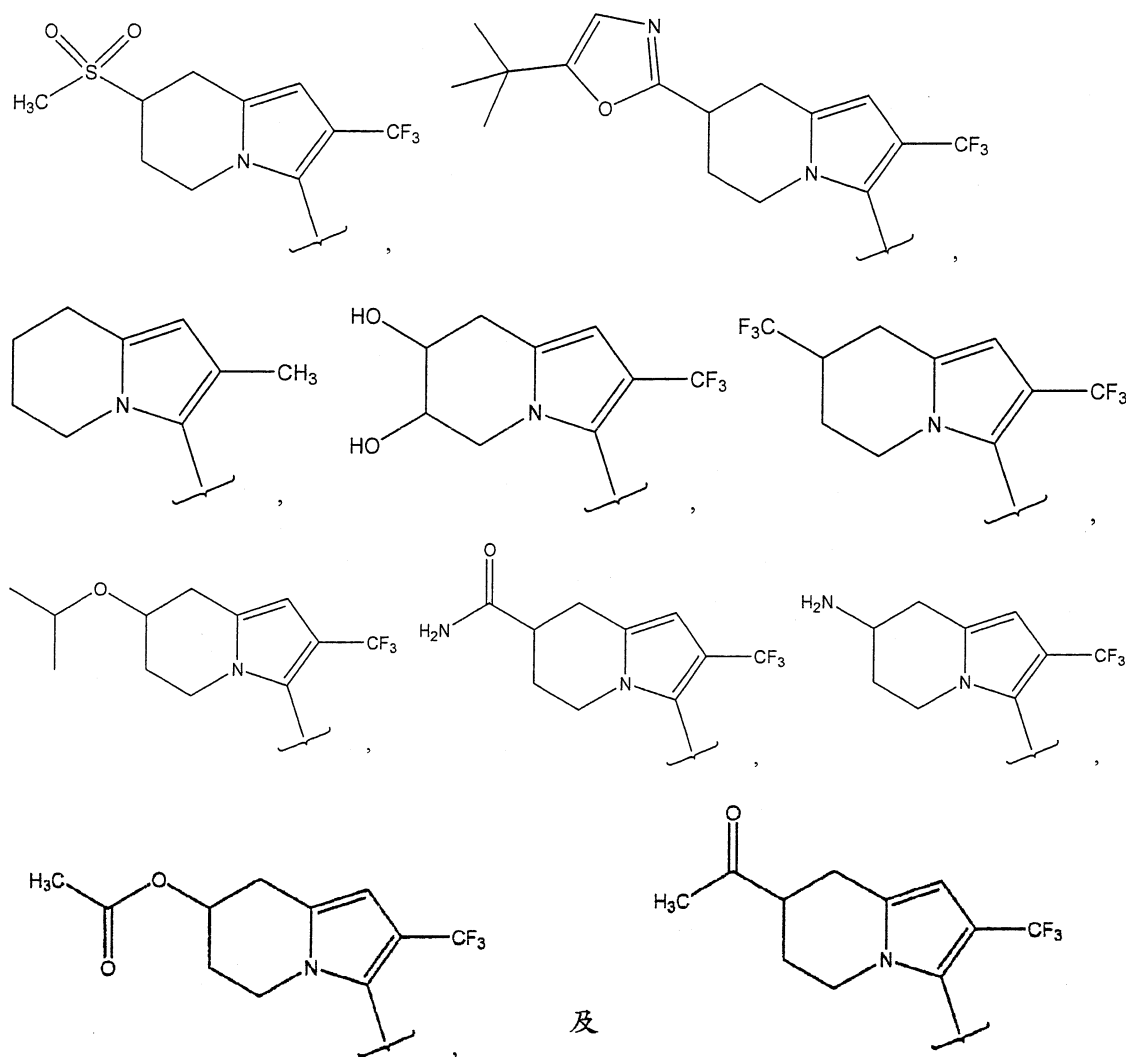




在一具體實例中，X 為視需要經取代之 5, 6, 7, 8, -四氫

吡啶基。例如：X 係選自下列各者所組成之群組：





及

在另一具體實例中，X為視需要經取代之咪唑并吡啶基，如：視需要取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基(例如：2-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)或視需要取代之咪唑并[4,5-b]吡啶基(例如：2-三氟甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)或是視需要經取代之咪唑并[4,5-c]吡啶基(例如：2-三氟甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)。

在一個具體實例中，Z係獨立地選自：低級烷基(例如：CH₃)、低級鹵烷基(例如：CF₃)、氰基及鹵基(例如：F及Cl)所組成之組群。

在一個具體實例中，n或u為0以及Z是不存在的。

在另一具體實例中， n 或 u 為 1。較佳地，在本具體實例中， Z 係選自由下列各者所組成之群組：低級烷基、低級鹵烷基、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{12}$ 、鹵基、 $-OR_{11}$ 、氰基、硝基、低級鹵烷氧基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR_{13}C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-OC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)OR_{12}$ 、 $S(O)_pR_{11}$ 或 $-S(O)_hNR_{11}R_{12}$ ；其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 h 及 p 與前述定義相同。

在一個具體實例中， R 於每次出現時，係獨立地選自 $-H$ 、乙醯基、第三丁氧基羰基、苄氧基羰基（例如： $-H$ ）。

在一個具體實例中， R_6 於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：低級烷氧基、低級鹵烷氧基、氰基、 $-NH_2$ 、低級烷基、 $-OH$ 、低級鹵烷基、 $-S(O)_2-(\text{低級烷基})$ 、 $-NHC(O)-(\text{低級烷基})$ 、 $-C(O)O-(\text{低級烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 $-C(O)-(\text{低級烷基})$ 。

在另一具體實例中， R_6 為 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 或 $-NH_2$ 。

在一個具體實例中， R_7 係選自下列各者所組成之群組：鹵基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基、 $-S-(\text{低級烷基})$ 及 $-S(O)-(\text{低級烷基})$ 。

在另一具體實例中， R_7 為 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ 。

在一個具體實例中， R_8 於每次出現，係獨立地選自下列者所組成之群組：鹵基、低級烷基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、苯基、氰基、低級鹵烷基及 $-OCH_3$ 。

在另一具體實例中， R_8 於每次出現時，係獨立地為鹵基、氰基或硝基。

在另一具體實例中， m 為 0。

在另一具體實例中， m 為 1。較佳地，在本具體實例中， R_9 於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：
 鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_3$ 、 $-SR_3$ 、 $-NR_1R_2$ 、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、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)SR_3$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-C(S)R_3$ 、 $-C(S)OR_3$ 、 $-C(S)SR_3$ 、 $-C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-C(NR_{16})R_3$ 、 $-C(NR_{16})OR_3$ 、 $-C(NR_{16})SR_3$ 、 $-S(O)_hR_3$ 、 $-S(O)_hNR_1R_2$ 、 $-P(O)(OR_3)_2$ 、 $-P(S)(OR_3)_2$ 、 $-P(O)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(S)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(O)(SR_3)_2$ 、 $-P(S)(SR_3)_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-OC(O)OR_3$ 、 $-OC(O)SR_3$ 、 $-NR_3C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(O)R_4$ 、 $-NR_3C(O)OR_4$ 、 $-NR_3C(O)SR_4$ 、 $-SC(O)NR_1R_2$ 、 $-SC(O)R_3$ 、 $-SC(O)OR_3$ 、 $-SC(O)SR_3$ 、 $-OC(S)NR_1R_2$ 、 $-OC(S)R_3$ 、 $-OC(S)OR_3$ 、 $-OC(S)SR_3$ 、 $-NR_3C(S)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(S)R_4$ 、 $-NR_3C(S)OR_4$ 、 $-NR_3C(S)SR_4$ 、 $-SC(S)NR_1R_2$ 、 $-SC(S)R_3$ 、 $-SC(S)OR_3$ 、 $-SC(S)SR_3$ 、 $-OC(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-OC(NR_{16})R_3$ 、 $-OC(NR_{16})OR_3$ 、 $-OC(NR_{16})SR_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(NR_{16})R_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})OR_4$ 、 $-NR_3C(NR_{16})SR_4$ 、 $-OS(O)_hR_3$ 、 $-NR_3S(O)_hR_4$ 、 $-OP(O)(OR_3)_2$ 及 $-OP(S)(OR_3)_2$ ；其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{16} 及 h 與前述

定義相同。最佳係在本具體實例中， R_9 為 $-OCH_3$ 。

在另一具體實例中， R_9 每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之組群：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_3$ 、 $-SR_3$ 、 $-NR_1R_2$ 、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、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)SR_3$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-C(S)R_3$ 、 $-C(S)OR_3$ 、 $-C(S)SR_3$ 、 $-C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-C(NR_{16})R_3$ 、 $-C(NR_{16})OR_3$ 、 $-C(NR_{16})SR_3$ 、 $-S(O)_hR_3$ 、 $-S(O)_hNR_1R_2$ 、 $-P(O)(OR_3)_2$ 、 $-P(S)(OR_3)_2$ 、 $-P(O)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(S)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(O)(SR_3)_2$ 、 $-P(S)(SR_3)_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-OC(O)OR_3$ 、 $-OC(O)SR_3$ 、 $-NR_3C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(O)R_4$ 、 $-NR_3C(O)OR_4$ 、 $-NR_3C(O)SR_4$ 、 $-SC(O)NR_1R_2$ 、 $-SC(O)R_3$ 、 $-SC(O)OR_3$ 、 $-SC(O)SR_3$ 、 $-OC(S)NR_1R_2$ 、 $-OC(S)R_3$ 、 $-OC(S)OR_3$ 、 $-OC(S)SR_3$ 、 $-NR_3C(S)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(S)R_4$ 、 $-NR_3C(S)OR_4$ 、 $-NR_3C(S)SR_4$ 、 $-SC(S)NR_1R_2$ 、 $-SC(S)R_3$ 、 $-SC(S)OR_3$ 、 $-SC(S)SR_3$ 、 $-OC(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-OC(NR_{16})R_3$ 、 $-OC(NR_{16})OR_3$ 、 $-OC(NR_{16})SR_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(NR_{16})R_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})OR_4$ 、 $-NR_3C(NR_{16})SR_4$ 、 $-OS(O)_hR_3$ 、 $-NR_3S(O)_hR_4$ 、 $-OP(O)(OR_3)_2$ 及 $-OP(S)(OR_3)_2$ ；以及 R_{10} 係選自下列者所組成之群組：H、鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_3$ 、 $-SR_3$ 、 $-NR_1R_2$ 、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、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)SR_3$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-C(S)R_3$ 、 $-C(S)OR_3$ 、 $-C(S)SR_3$ 、 $-C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-C(NR_{16})R_3$ 、 $-C(NR_{16})OR_3$ 、 $-C(NR_{16})SR_3$ 、 $-S(O)_hR_3$ 、 $-S(O)_hNR_1R_2$ 、 $-P(O)(OR_3)_2$ 、 $-P(S)(OR_3)_2$ 、 $-P(O)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(S)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(O)(SR_3)_2$ 、 $-P(S)(SR_3)_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-OC(O)OR_3$ 、 $-OC(O)SR_3$ 、 $-NR_3C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(O)R_4$ 、 $-NR_3C(O)OR_4$ 、 $-NR_3C(O)SR_4$ 、 $-SC(O)NR_1R_2$ 、 $-SC(O)R_3$ 、 $-SC(O)OR_3$ 、 $-SC(O)SR_3$ 、 $-OC(S)NR_1R_2$ 、 $-OC(S)R_3$ 、 $-OC(S)OR_3$ 、 $-OC(S)SR_3$ 、 $-NR_3C(S)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(S)R_4$ 、 $-NR_3C(S)OR_4$ 、 $-NR_3C(S)SR_4$ 、 $-SC(S)NR_1R_2$ 、 $-SC(S)R_3$ 、 $-SC(S)OR_3$ 、 $-SC(S)SR_3$ 、 $-OC(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-OC(NR_{16})R_3$ 、 $-OC(NR_{16})OR_3$ 、 $-OC(NR_{16})SR_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(NR_{16})R_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})OR_4$ 、 $-NR_3C(NR_{16})SR_4$ 、 $-OS(O)_hR_3$ 、 $-NR_3S(O)_hR_4$ 、 $-OP(O)(OR_3)_2$ 及 $-OP(S)(OR_3)_2$ ；其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{16} 及 h 與前述定義相同。較佳地，在本具體實例中， m 為 1， R_9 為 $-OCH_3$ 及 R_{10} 為 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。

前述所列示者為由式(I)至式(XVI)所示之化合物取代基的具體實例。取代基用於式(I)至式(XVI)的化合物中或用於顯示於表 1 的任一特異化合物中，皆可用任意組合的方式產生安定的化合物。所有的組合皆涵括於本發明中。

在另一具體實例中，本發明係關包括活性成分與醫藥上可接受之載劑或媒劑之醫藥組成物，其中之活性成份為

式(I)至式(XVI)或表 1 中所示之任一種化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。該組合物適用於免疫抑制或治療或預防炎性症狀、過敏性失調或免疫失調。

在另一具體實例中，本發明係關於在有需要之病患進行免疫抑制或治療或預防炎性症狀、免疫失調或過敏性失調之方法，該方法包括投予有效量之式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一具體實例中，本發明係關於在有需要之病患進行免疫抑制或治療或預防炎性症狀、免疫失調或過敏性失調之方法，該方法包括投予有效量之醫藥組成物，該組成物包括式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一具體實例中，式(I)至式(XVI)或表 1 之任一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥特別適用於抑制免疫細胞(例如：T-細胞及/或 B-細胞)之活化作用(例如：因應抗原的活化作用)及/或 T-細胞與/或 B-細胞增生。免疫細胞活化作用的指標包含由 T-細胞分泌的 IL-2、T-細胞及/或 B-細胞之增生，等等。在一個具體實例中，式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物，於哺乳動物(例如：人類)中抑制免疫細胞的活化作用及/或 T-細胞及/或 B-細胞的增生。

在另一具體實例中，式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任

一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制某些調節免疫細胞活化作用之細胞介素之產生。例如：式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 及其組合之產生。在一個具體實例中，投予式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，抑制 IL-2 產生。在一個具體實例中，投予式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物，抑制哺乳動物(例如：人類)產生細胞介素。

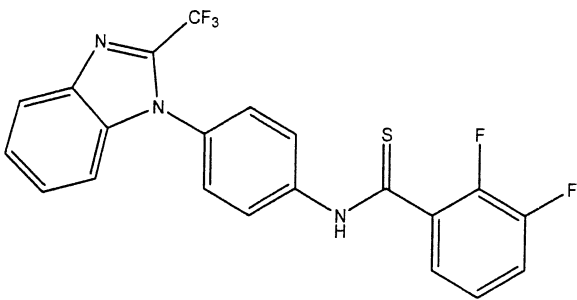
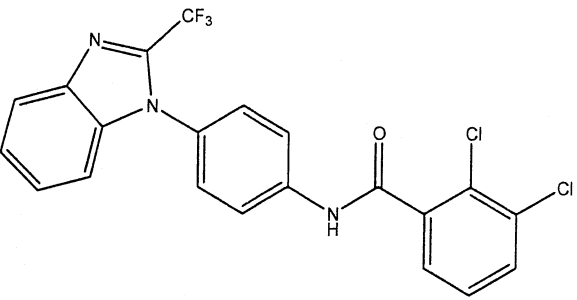
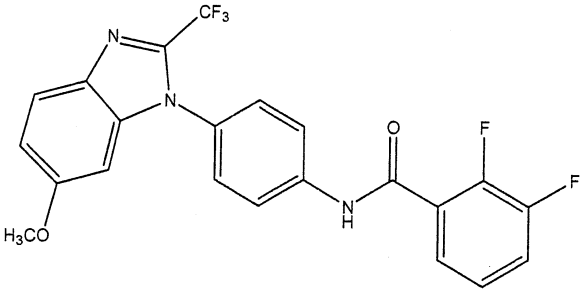
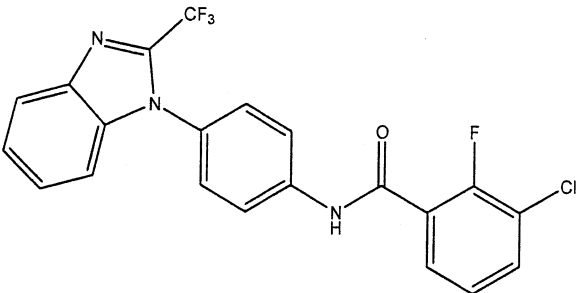
在另一具體實例中，式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，可直接或間接調控涉及免疫細胞活化作用之一種或多種離子通道之活性，如：CRAC 離子通道。在一個具體實例中，式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，可藉由抑制 CRAC 離子通道之作用而抑制進入免疫細胞(例如：T-細胞及/或 B-細胞)之鈣通量。通常，當由於細胞接觸到化合物所造成的 I_{CRAC} 電流下降為化合物抑制 CRAC 離子通道之一個指標。 I_{CRAC} 電流可經例如：使用膜片鉗技術(patch clamp technique)測量，其進一步詳細說明於下文實例中。

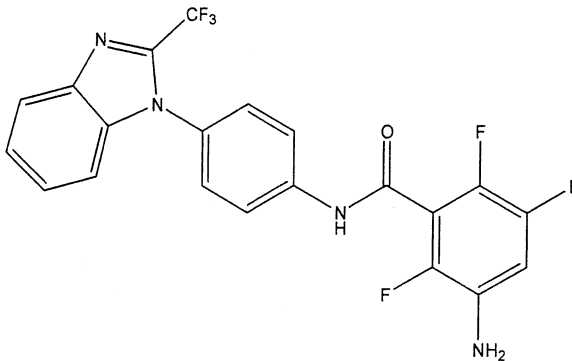
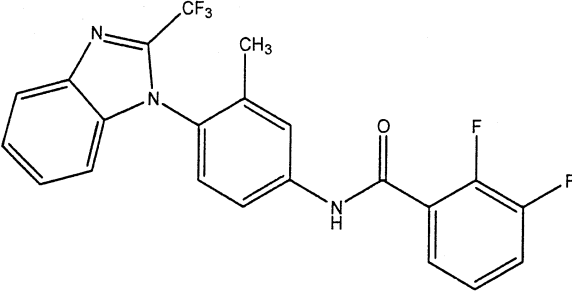
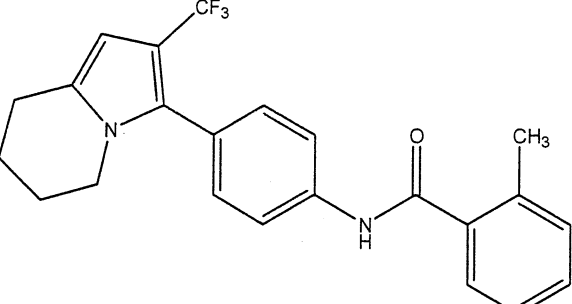
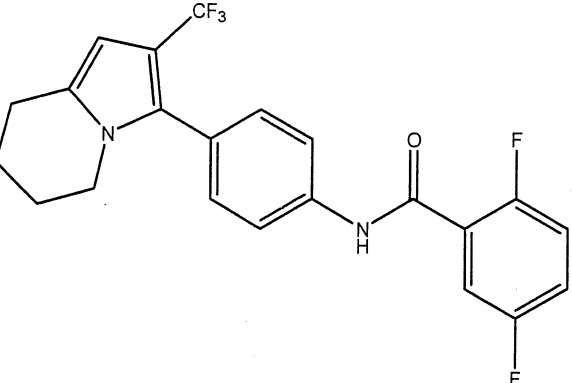
本發明之例示化合物

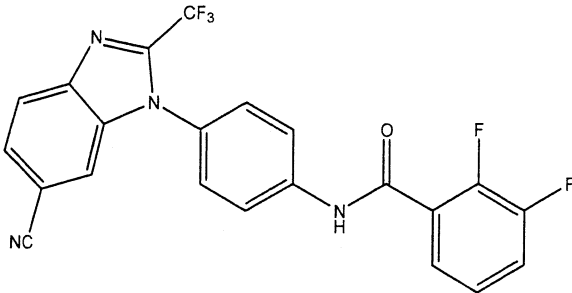
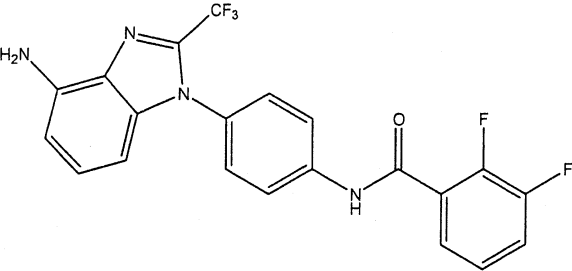
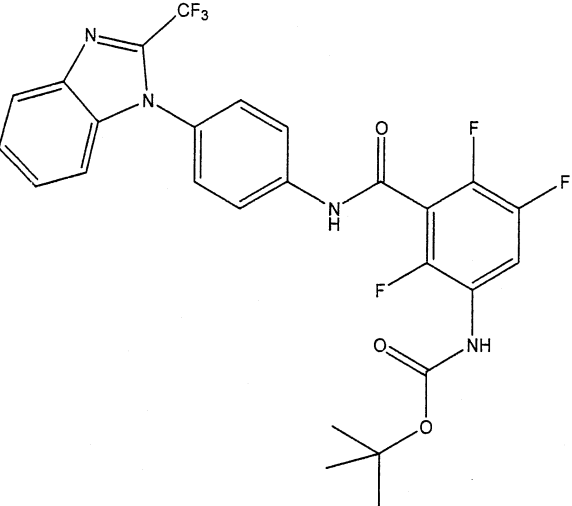
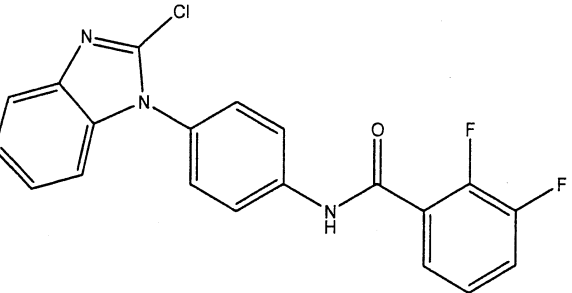
本發明之例示化合物係詳細說明於下表 1 中。

化合物 編號	結構	化學名稱
1		2,3,6-三氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
2		2,3,5-三氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
3		2,3,4-三氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
4		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
5		3-甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺
6		3-氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺

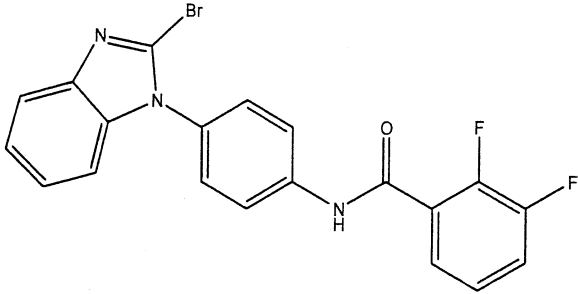
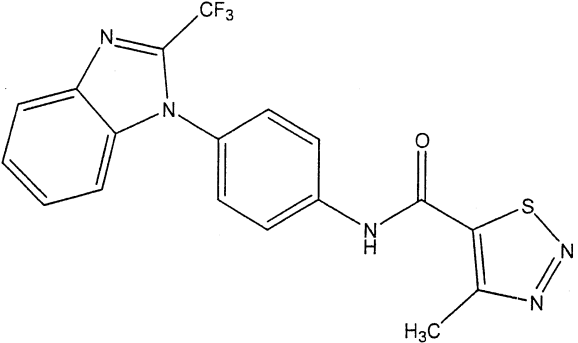
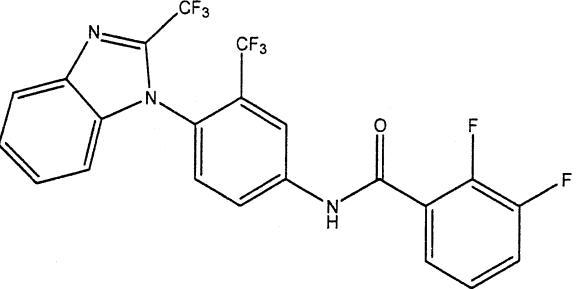
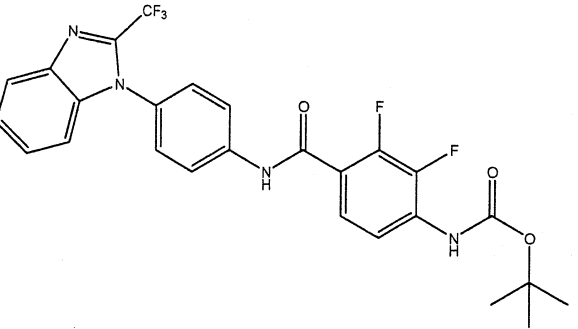
化合物 編號	結構	化學名稱
7		2,4-二氯-5-氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
8		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
9		2,4-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
10		3-硝基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
11		2,3-二氟-N-[4-(2-甲硫基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

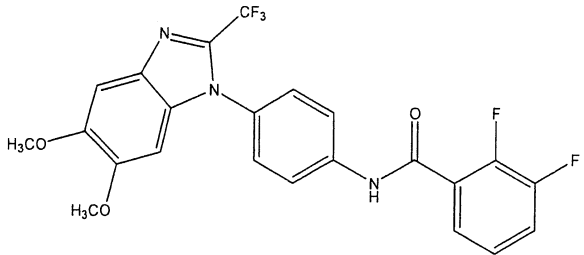
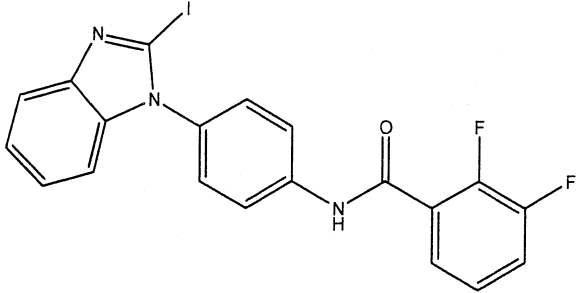
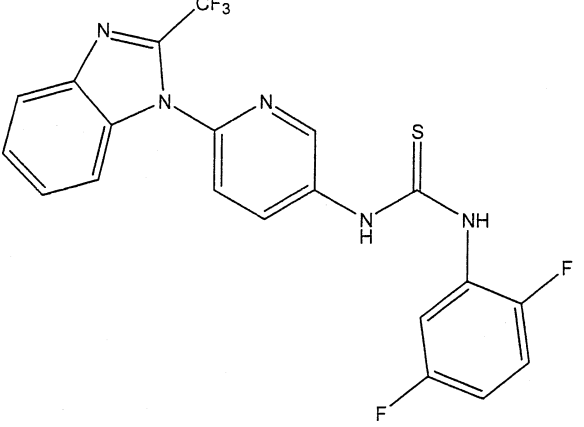
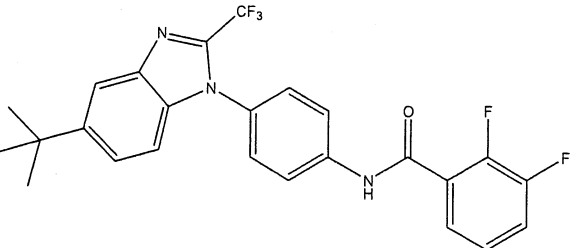
化合物 編號	結構	化學名稱
12		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-硫代苯甲醯胺
13		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
14		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-6-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
15		2-氟-2-氯-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
16		2,3,6-三氟-5-胺基 -N-[4-(2-三氟甲基 -苯并咪唑-1-基)- 苯基]-苯甲醯胺
17		2,3-二氟-N-[3-甲 基-4-(2-三氟甲基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
18		2-甲基-N-[4-(2-三 氟甲基-5,6,7,8-四 氫吲哚啉-3-基)-苯 基]-苯甲醯胺
19		2,3-二氟-N-[4-(2- 三氟甲基-5,6,7,8- 四氫吲哚啉-3-基)-苯 基]-苯甲醯胺

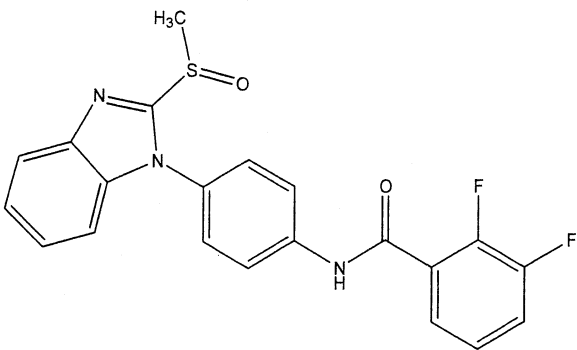
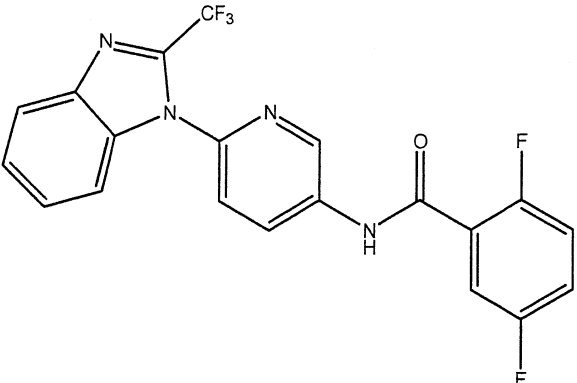
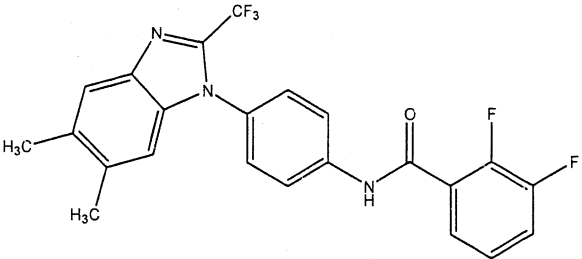
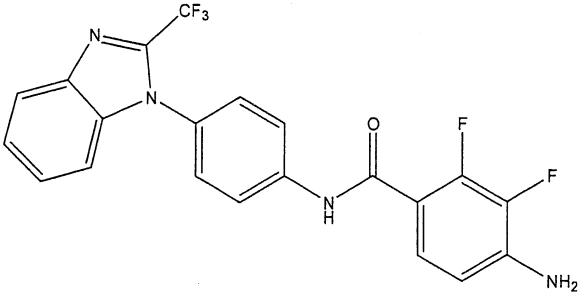
化合物 編號	結構	化學名稱
20		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-6-氰基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
21		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-4-胺基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
22		N-(3-{N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-胺甲醯基}-2,4,5-三氟-苯基)-胺甲酸第三丁酯
23		2,3-二氟-N-[4-(2-氯-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
24		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸{N-[4-(2-氯-5,6,7,8-四氫吲哚啉-3-基)-苯基]}-醯胺
25		2,3-二氟-N-[2-氯-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
26		2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
27		3-氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺

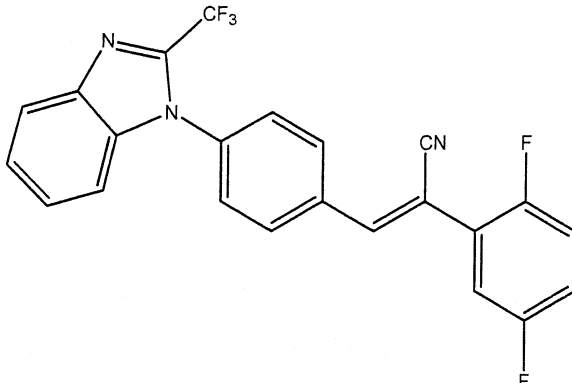
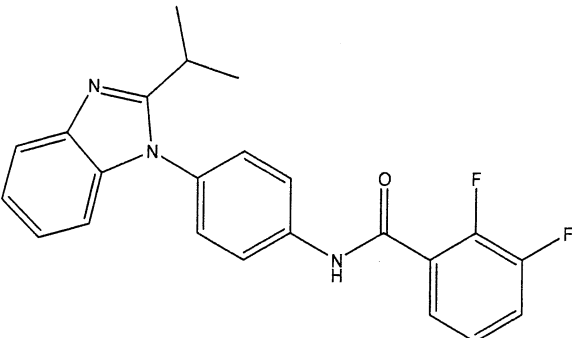
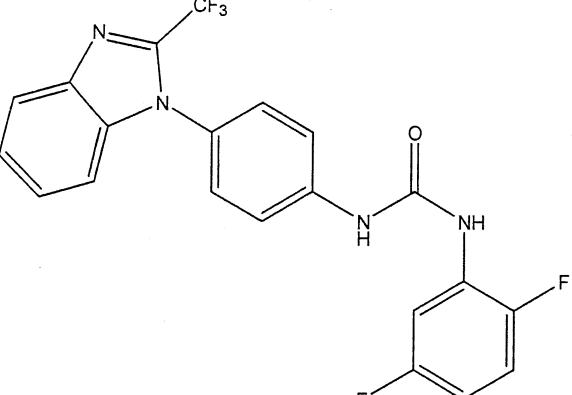
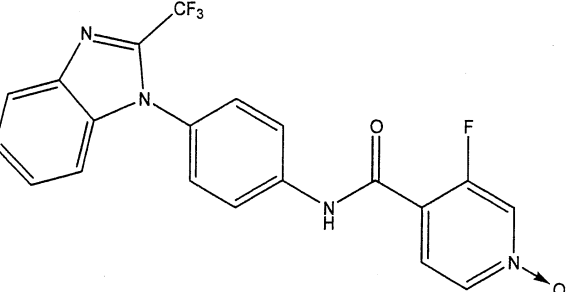
化合物 編號	結構	化學名稱
28		2,3-二氟-N-[4-(2-溴-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
29		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]}-醯胺
30		2,3-二氟-N-[3-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
31		N-(4-{N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-胺甲醯基}-2,3-二氟-苯基)-胺甲酸第三丁酯

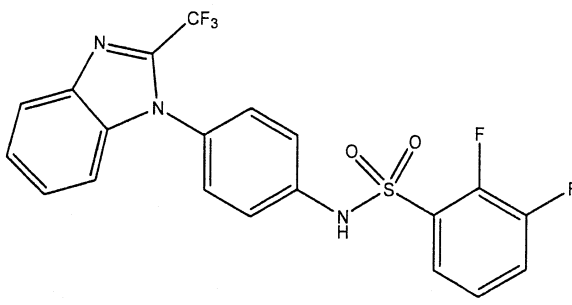
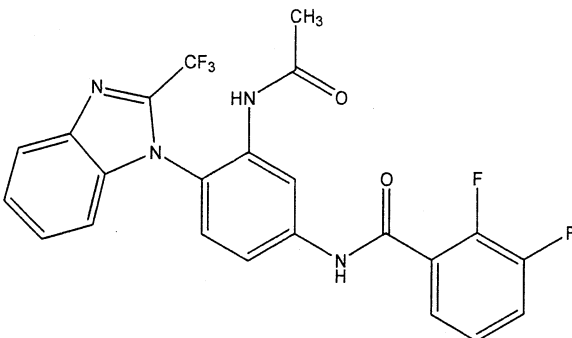
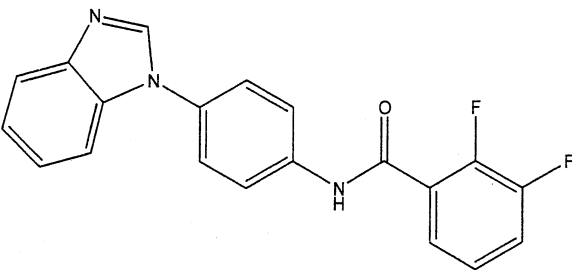
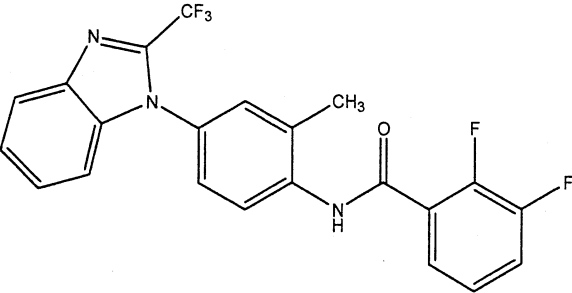
化合物 編號	結構	化學名稱
32		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5,6-二甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
33		2,3-二氟-N-[4-(2-碘-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
34		N'-[2-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-5-基]-N-(2,5-二氟-苯基)-硫脲
35		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-第三丁基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

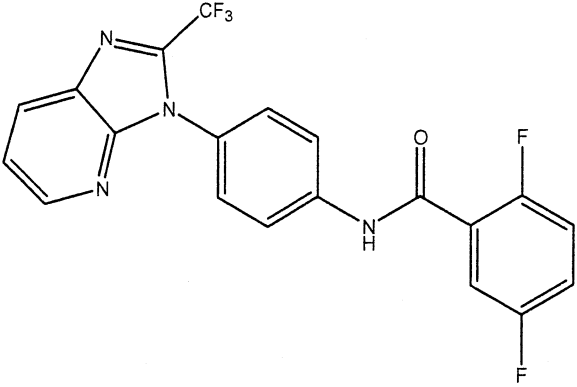
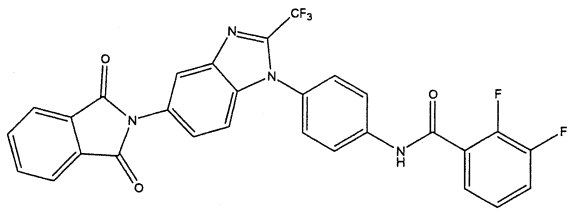
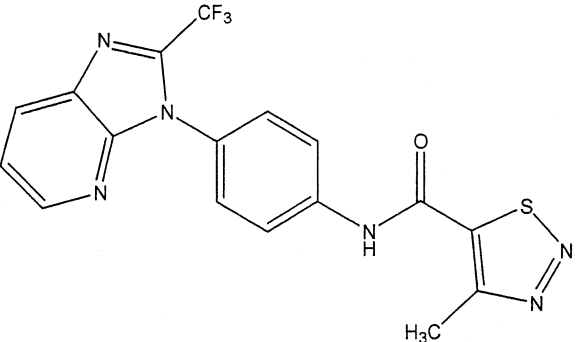
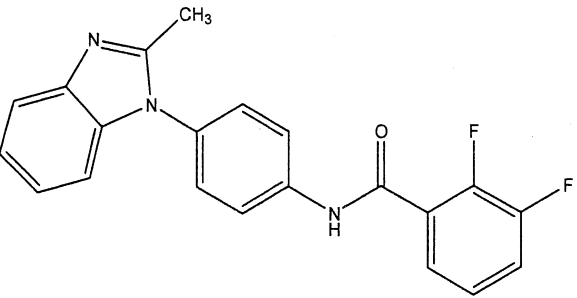
化合物 編號	結構	化學名稱
36		2,3-二氟-N-[2-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺
37		2,3-二氟-N-[3-氰基-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
38		2,5-二氟-N-[3-氯-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
39		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-胺基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
40		2,3-二氟-N-[4-(2-甲基亞磺酰基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
41		2,5-二氟-N-[2-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-5-基]-苯甲醯胺
42		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5,6-二甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
43		2,3-二氟-4-胺基-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

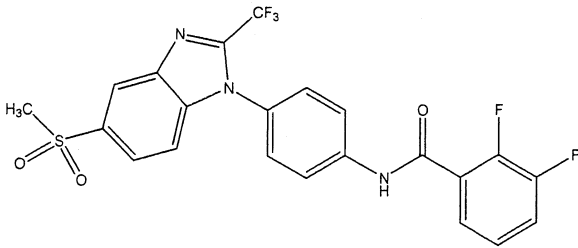
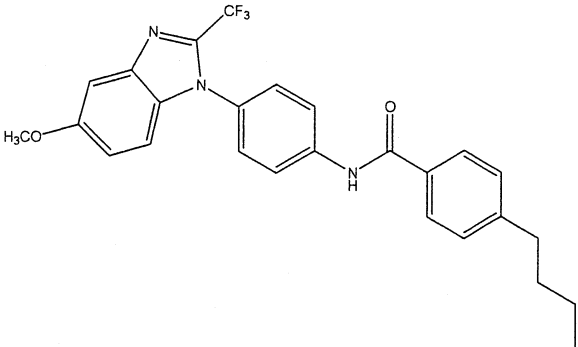
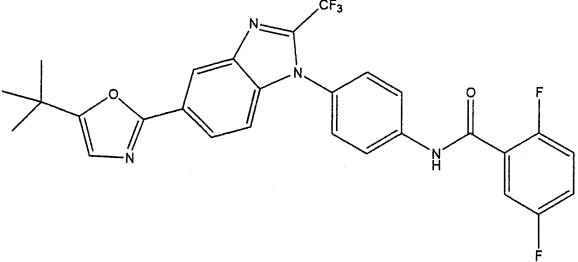
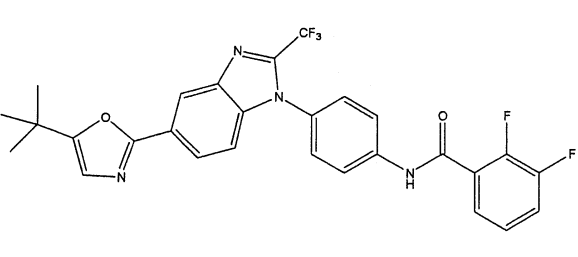
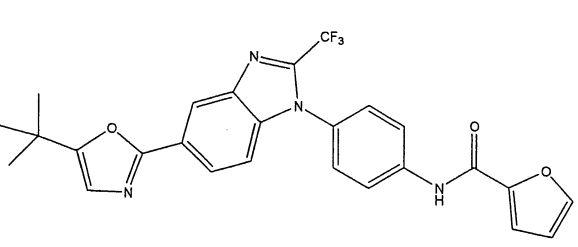
化合物 編號	結構	化學名稱
44		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-b]-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
45		N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-菸醯胺
46		N-(2,3-二氟苯基)-4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯甲醯胺
47		1-(2,3-二氟-苯基)-3-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-丙烯腈

化合物 編號	結構	化學名稱
48		1-(2,5-二氟-苯基)-3-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-丙烯腈
49		2,3-二氟-N-[4-(2-異丙基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
50		N'-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-N-(2,5-二氟苯基)-脲
51		1-酮基-3-氟-N-[4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺

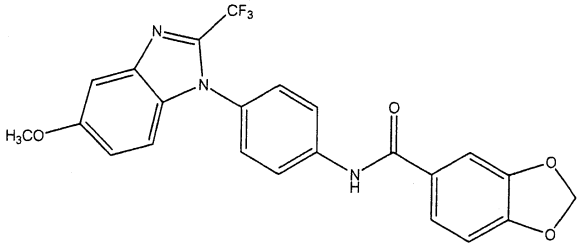
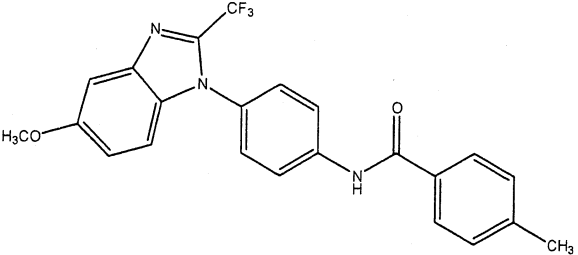
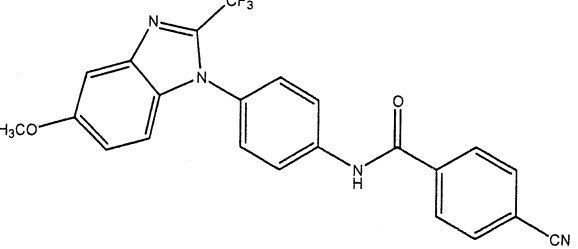
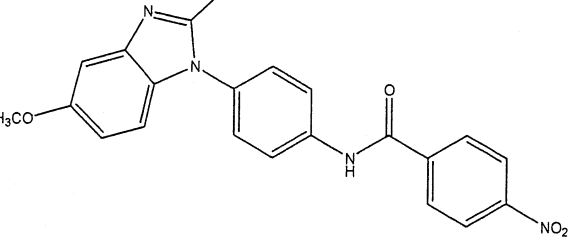
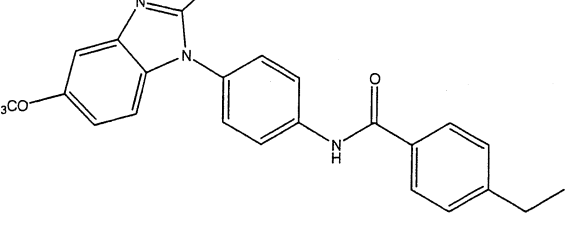
化合物 編號	結構	化學名稱
52		2,3-二氟-N-[4-(三 氟甲基-苯并咪唑 -1-基)-苯基]-苯磺 醯胺
53		2,3-二氟-N-[3-乙 醯胺基-4-(2-三氟 甲基-苯并咪唑-1- 基)-苯基]-苯甲醯 胺
54		2,3-二氟-N-[4-(苯 并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
55		2,3-二氟-N-[2-甲 基-4-(2-三氟甲基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
56		2,5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
57		2,3-二氟-N-{4-[2-三氟甲基-5-(1,3-二酮基-異吲哚-2-基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-苯甲醯胺
58		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-苯基]}醯胺
59		2,3-二氟-N-[4-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

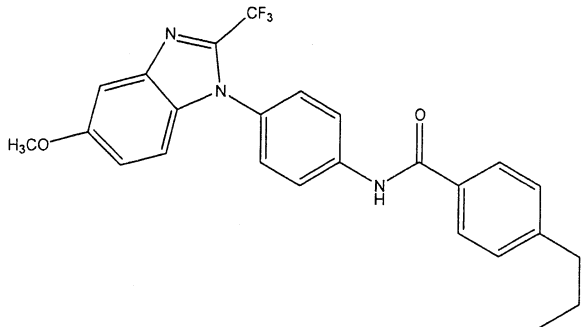
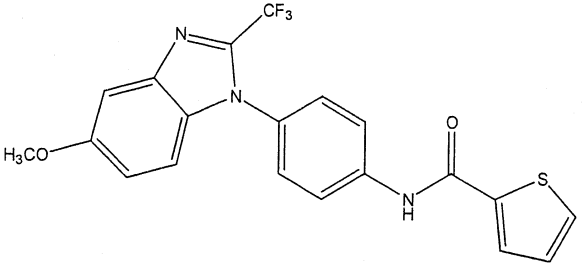
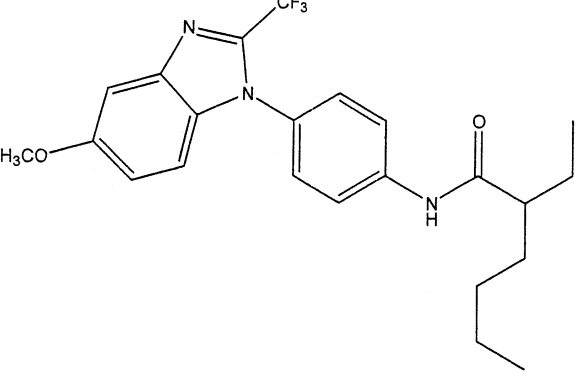
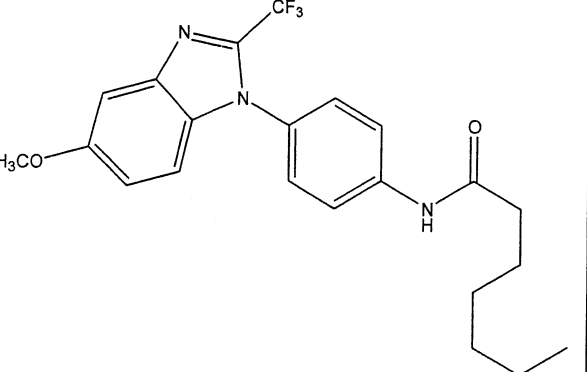
化合物 編號	結構	化學名稱
60		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5,6-二羥基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
61		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
62		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸{N-[2-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-5-基]}醯胺
63		2,4,6-三氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)苯基]-苯甲醯胺
64		2,3-二氟-N-{4-[2,5-二-(三氟甲基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-苯甲醯胺

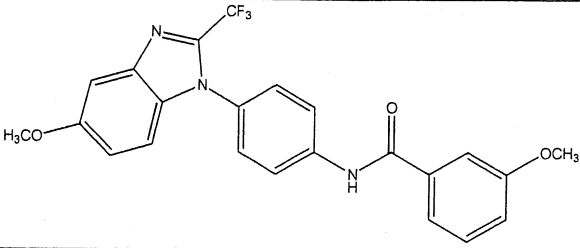
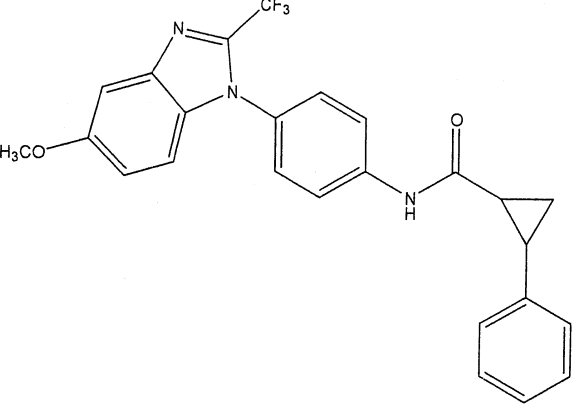
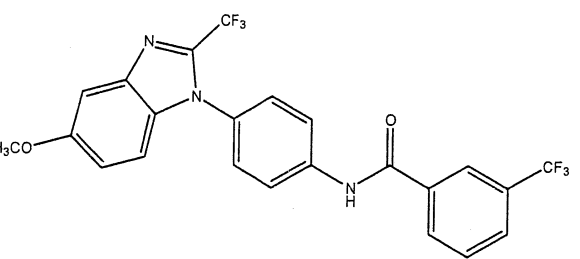
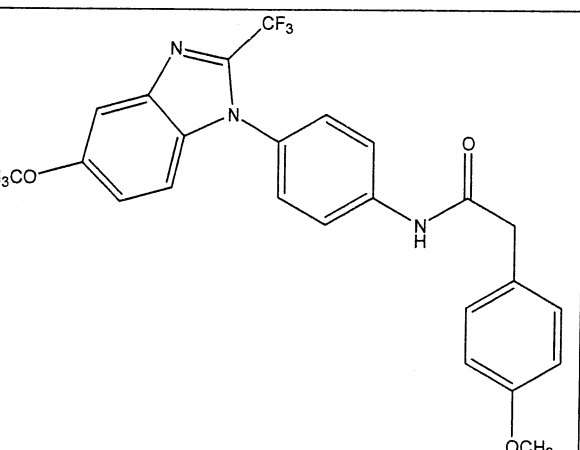
化合物 編號	結構	化學名稱
65		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲磺醯基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
66		4-丁基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
67		2,5-二氟-N-{4-[2-三氟甲基-5-(5-第三丁基-噁唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-苯甲醯胺
68		2,3-二氟-N-{4-[2-三氟甲基-5-(5-第三丁基-噁唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-苯甲醯胺
69		呋喃-2-羧酸(N-{4-[2-三氟甲基-5-(5-第三丁基-噁唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-苯基})-醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
70		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
71		2,3,4,5-四氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
72		4-苯基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
73		4-碘-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
74		萘-2-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]}-醯胺

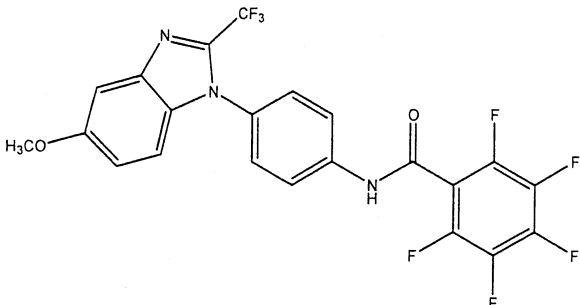
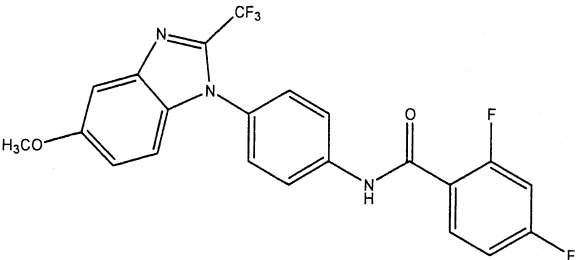
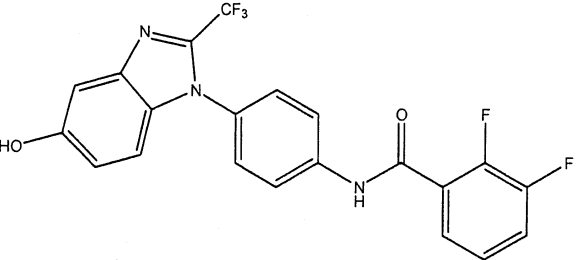
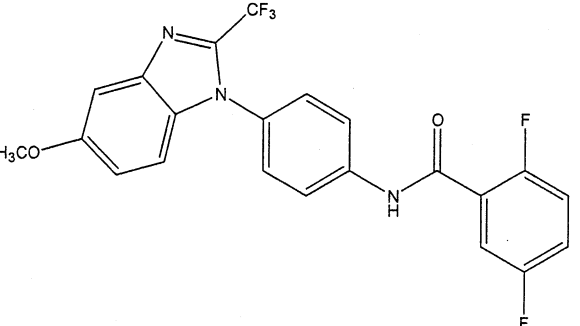
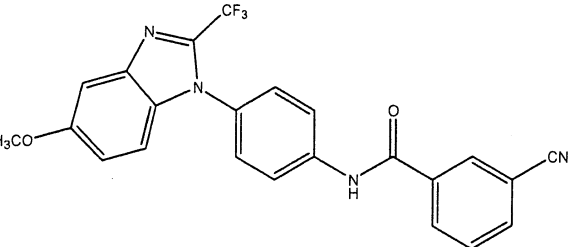
化合物 編號	結構	化學名稱
75		苯并[1,3]二氧雜環 戊烯-5-羧酸{N-[4- (2-三氟甲基-5-甲 氧基-苯并咪唑-1- 基)-苯基]}-醯胺
76		4-甲基-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
77		4-氰基-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
78		4-硝基-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
79		4-乙基-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
80		4-三氟甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
81		3,5-二硝基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
82		N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-丁醯胺
83		萘-1-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]}醯胺
84		3-甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-丁-2-烯酸醯胺

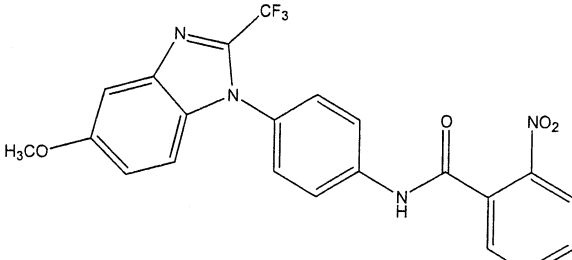
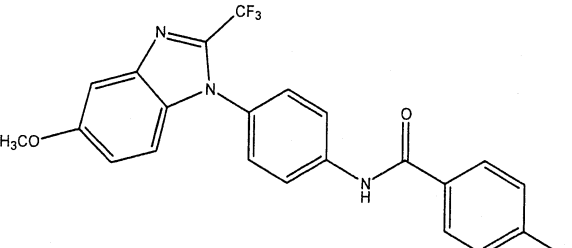
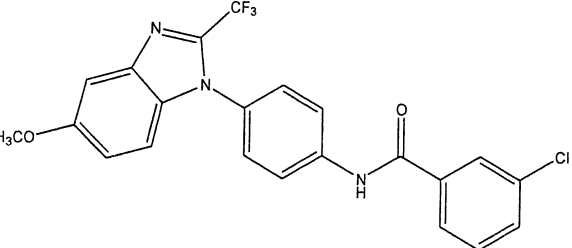
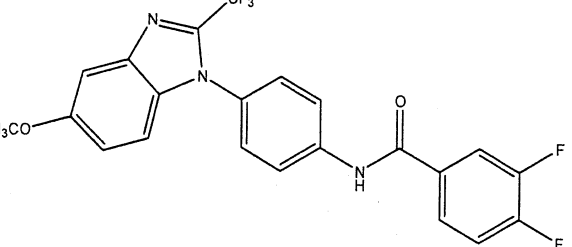
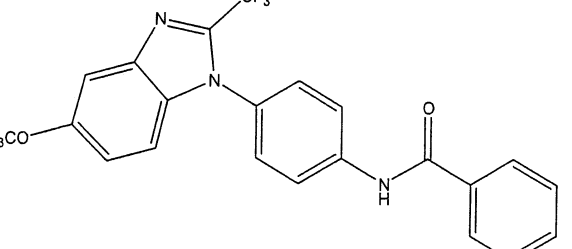
化合物 編號	結構	化學名稱
85		4-丙基-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
86		噻吩-2-羧酸 {N-[4- (2-三氟甲基-5-甲 氧基-苯并咪唑-1- 基)-苯基]} 醯胺
87		2-乙基-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]}-己酸醯胺
88		N-[4-(2-三氟甲基 -5-甲氧基-苯并咪 唑-1-基)-苯基]-庚 酸醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
89		3-甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
90		2-苯基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-環丙烷羧酸醯胺
91		3-三氟甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
92		2-(4-甲氧基-苯基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
93		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-6-乙醯胺基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
94		2-(噻吩-2-基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺
95		2-苯基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺
96		2-三氟甲烷-1-[4-(2,3-二氟-苯甲醯胺基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯

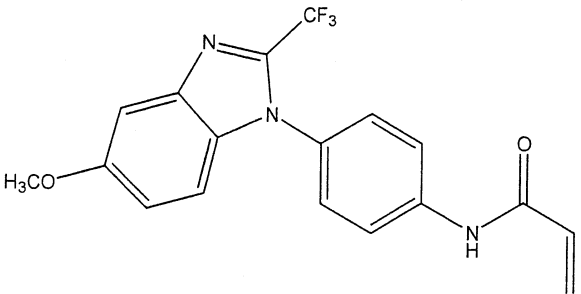
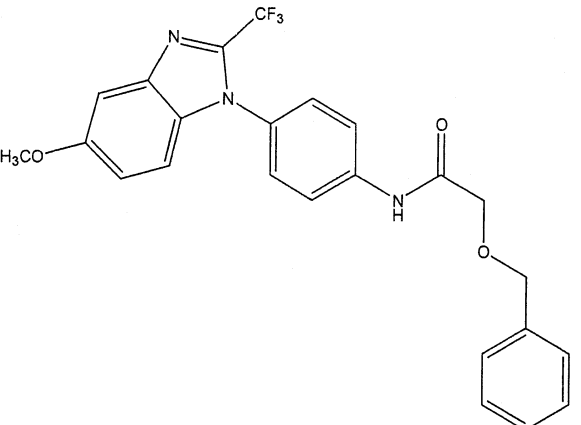
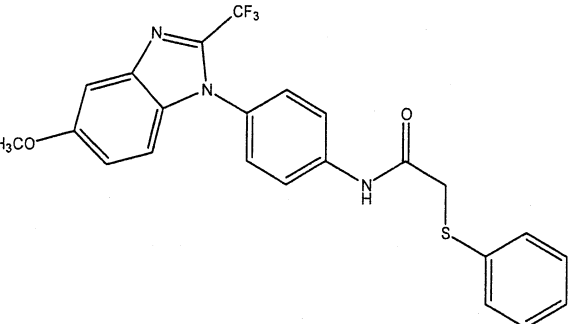
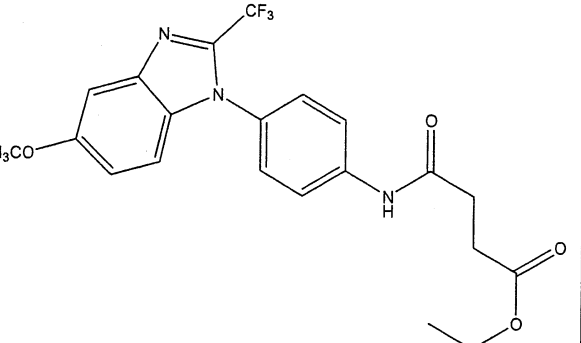
化合物 編號	結構	化學名稱
97		2, 3, 4, 5, 6-五氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
98		2, 4-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
99		2, 3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-羥基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
100		2, 5-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
101		3-氰基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

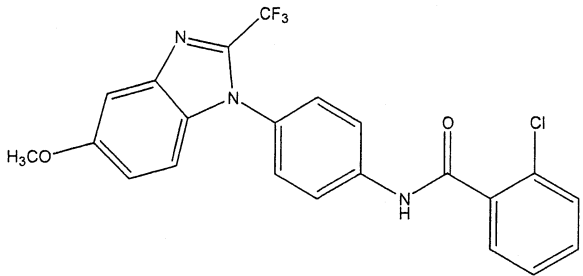
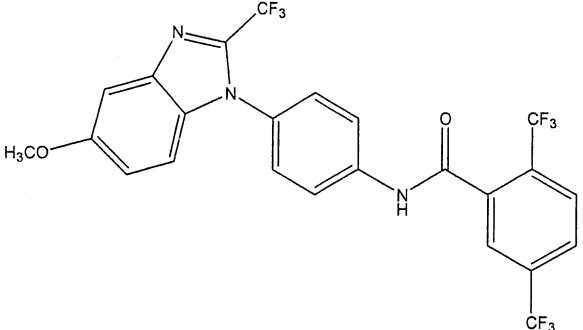
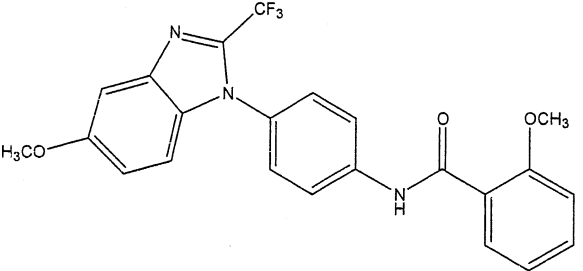
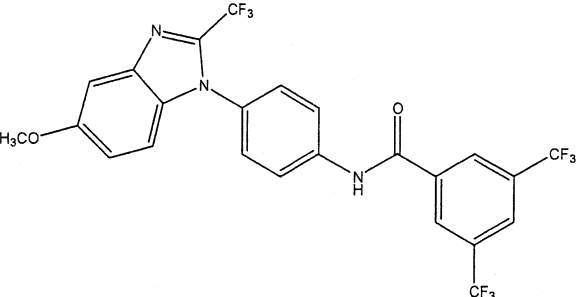
化合物 編號	結構	化學名稱
102		2,6-二氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
103		3,5-二氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
104		2-溴-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
105		N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-環戊烷羧酸醯胺
106		N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-環己烷羧酸醯胺

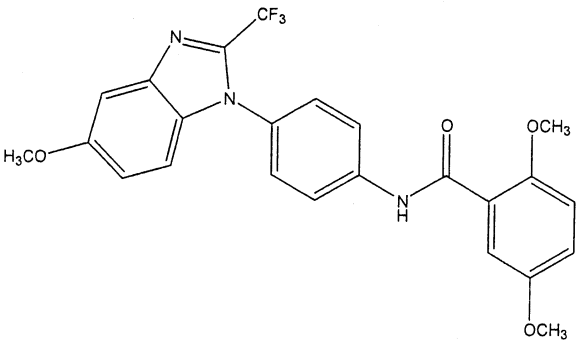
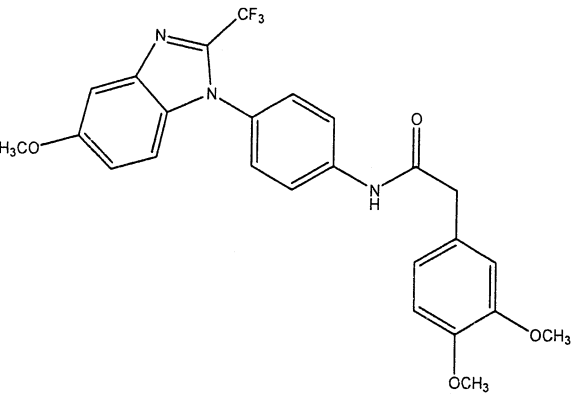
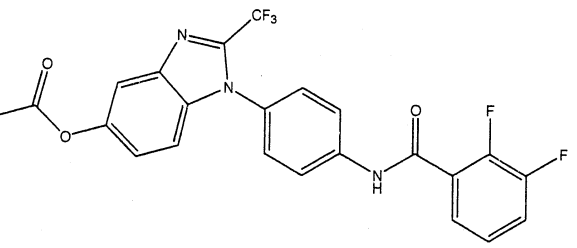
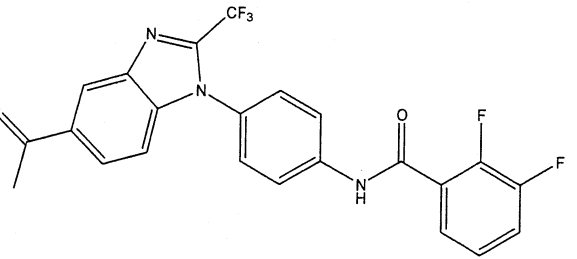
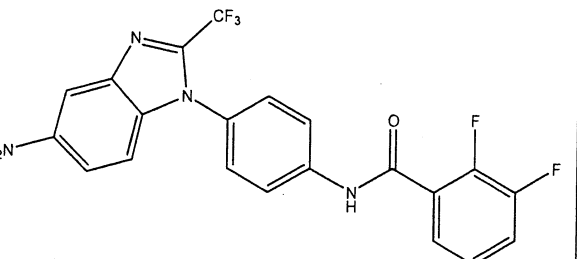
化合物 編號	結構	化學名稱
107		2-硝基-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
108		4-氯-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
109		3-氯-N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪唑-1-基)-苯 基]-苯甲醯胺
110		3,4-二氟-N-[4-(2- 三氟甲基-5-甲氧基 -苯并咪唑-1-基)- 苯基]-苯甲醯胺
111		N-[4-(2-三 氟甲基-5-甲氧基- 苯并咪 唑-1-基)-苯基]- 苯 甲醯胺

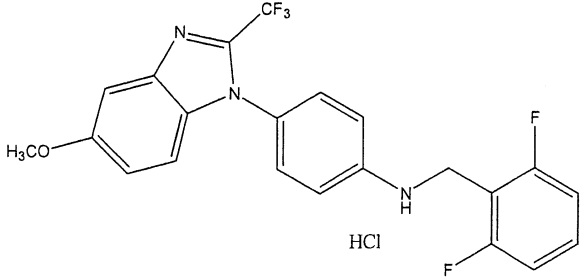
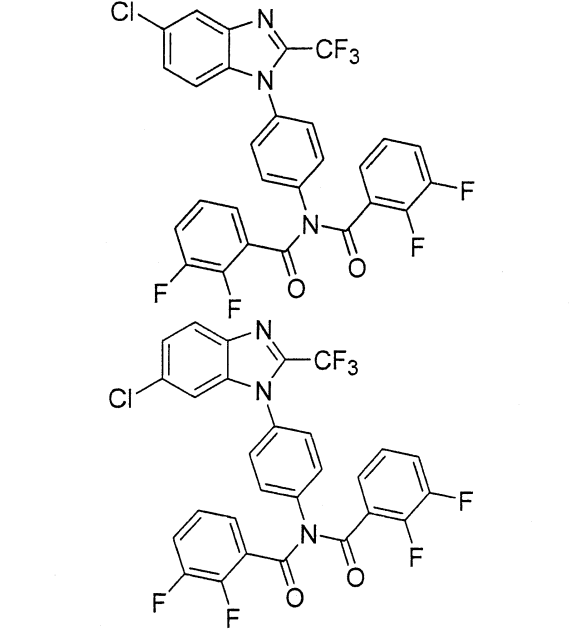
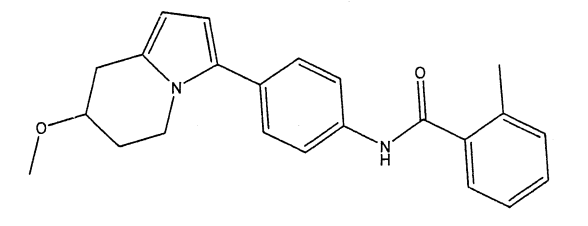
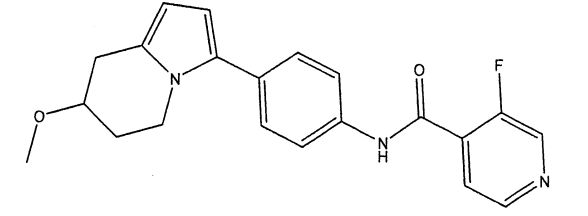
化合物 編號	結構	化學名稱
112		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-異丙氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
113		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-胺甲醯基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
114		N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯胺
115		2-碘-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
116		3-甲基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-丁醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
117		3,5-二氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
118		3-溴-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
119		4-溴-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
120		呋喃-2-羧酸{N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-醯胺
121		1-(2,2,2-三氟乙醯基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-吡咯啉-2-羧酸醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
122		N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-丙烯醯胺
123		2-苄氧基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺
124		2-苯硫基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺
125		N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-琥珀醯胺酸乙酯

化合物 編號	結構	化學名稱
126		2-氯-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
127		2,5-二-(三氟甲基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
128		2-甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
129		3,5-二-(三氟甲基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
130		2,5-二甲氧基-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
131		2-(3,4-二甲氧基-苯基)-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-乙醯胺
132		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-乙醯氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
133		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-乙醯基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
134		2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-胺基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
135		2,6-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲胺，鹽酸鹽
136		N-[4-(5-氯-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-N-(2,3-二氟-苄醯基)-2,3-二氟-苯甲醯胺與 N-[4-(6-氯-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-N-(2,3-二氟-苄醯基)-2,3-二氟-苯甲醯胺的異構混合物
137		2-甲基-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
138		3-甲基-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-異菸醯胺

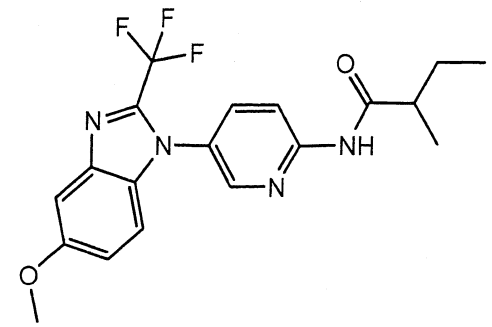
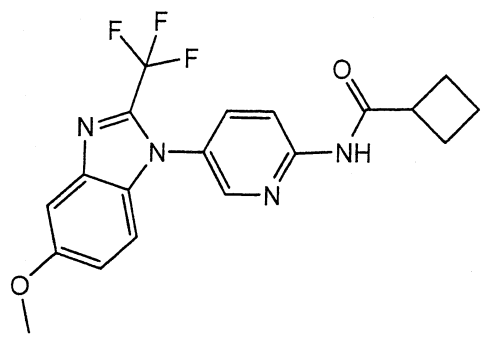
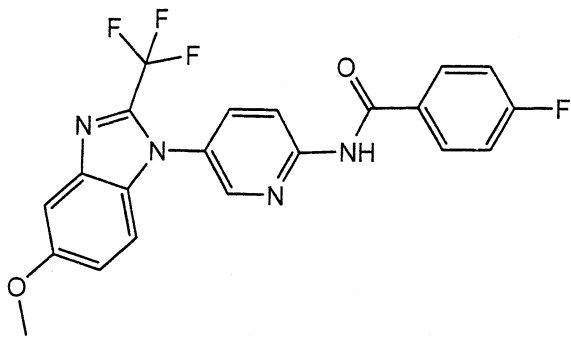
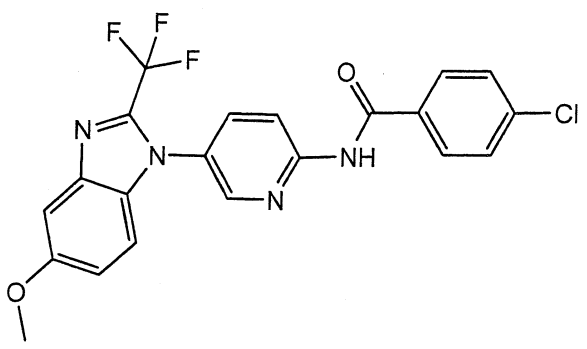
化合物 編號	結構	化學名稱
139		2-甲基-3-氟-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
140		3-氰基-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
141		2-硝基-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
142		2,6-二氟-3-碘-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
143		2-氯-N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
144		N-[4-(7-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲哚-3-基)-苯基]-環己烷羧酸醯胺

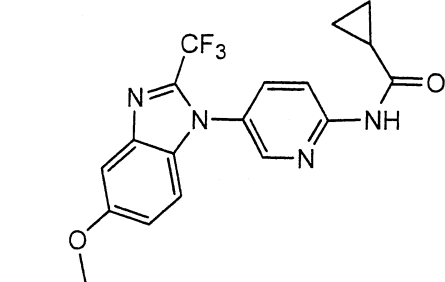
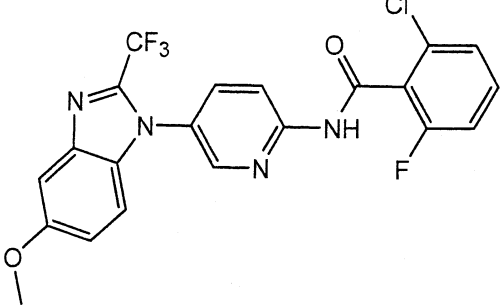
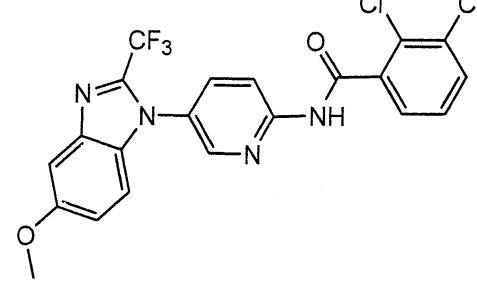
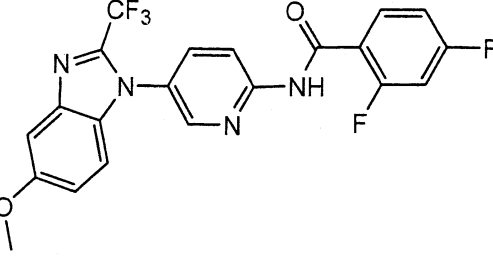
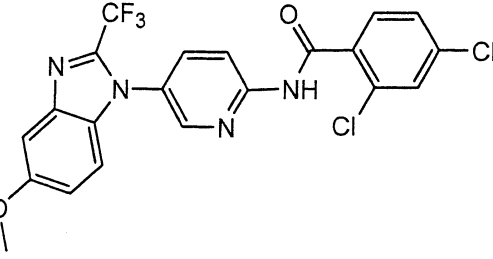
化合物 編號	結構	化學名稱
145		2-甲基-N-[4-(7-甲 氧基-咪唑并 [1,2-a]-吡啶-3- 基)-苯基]-苯甲醯 胺
146		3-氟-N-[4-(7-甲 氧基-咪唑并[1,2-a] 吡啶-3-基)-苯基]- 異菸醯胺
147		2-甲基-3-氟-N-[4- (7-甲氧基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-3-基) -苯基]-苯甲醯胺
148		3-氰基-N-[4-(7-甲 氧基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-3-基) -苯基]-苯甲醯胺
149		3-硝基-N-[4-(7-甲 氧基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-3-基) -苯基]-苯甲醯胺
150		2,6-二氟-3-碘-N- 4-(7-甲氧基-咪唑 并[1,2-a]吡啶-3- 基)-苯基]-苯甲醯 胺

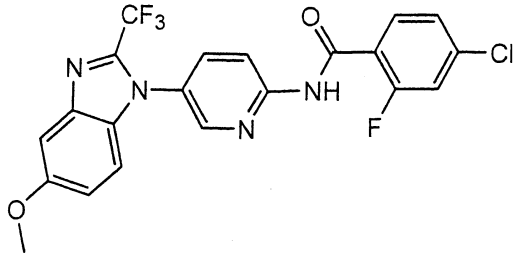
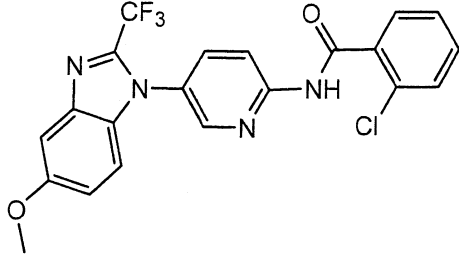
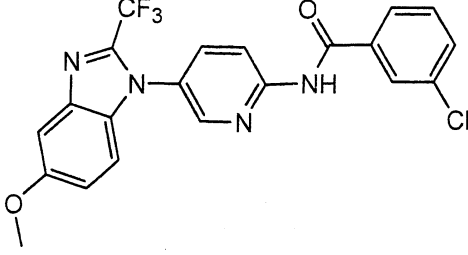
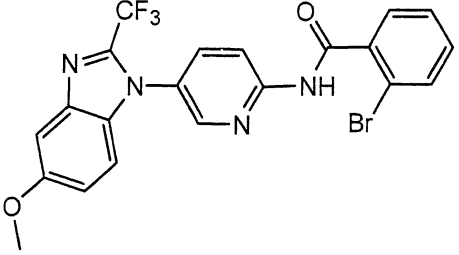
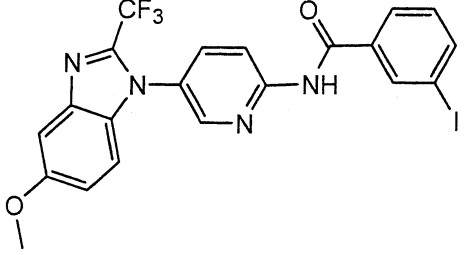
化合物 編號	結構	化學名稱
151		2-氯-N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-苯甲醯胺
152		N-[4-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-環己烷羧酸醯胺
153		2-甲基-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯基
154		2-氟-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-異菸醯基
156		2-甲基-3-氟-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯基
157		3-氰基-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯基

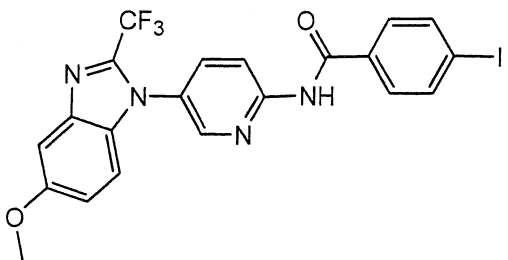
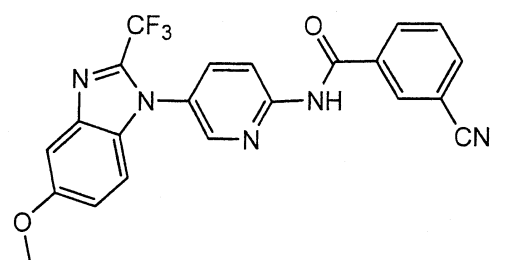
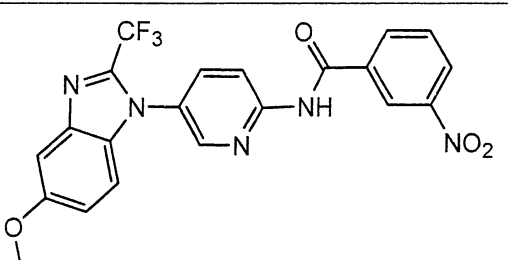
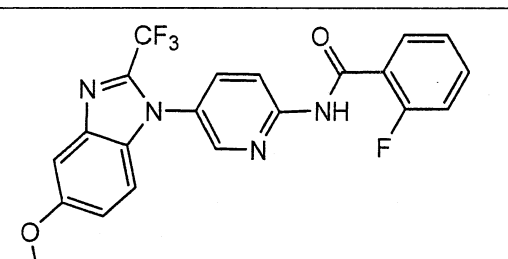
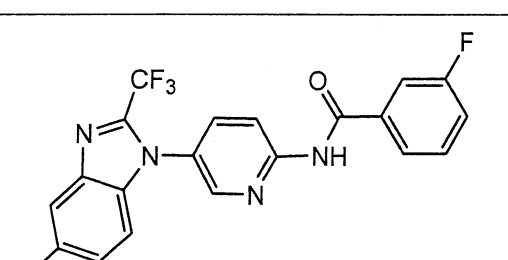
化合物 編號	結構	化學名稱
158		2-硝基-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
159		2,6-二氟-3-碘-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
160		2-氯-N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-苯甲醯胺
161		N-[4-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-苯基]-環己烷羧酸醯胺
162		乙基-[6-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-3-基]-胺
163		2,6-二氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

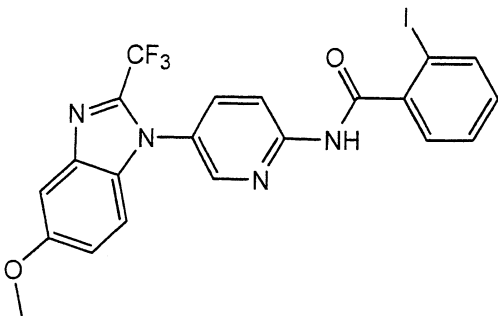
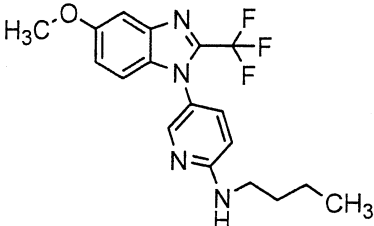
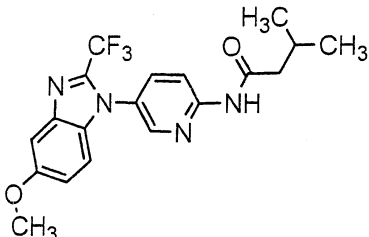
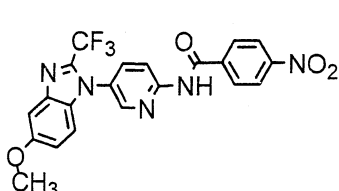
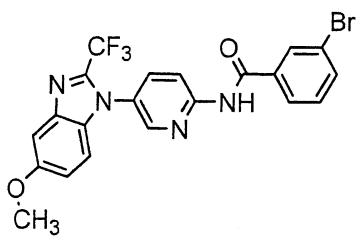
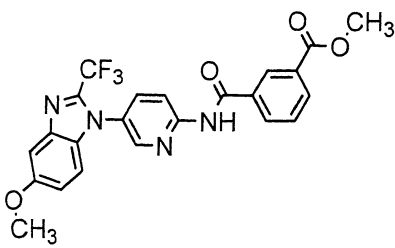
化合物 編號	結構	化學名稱
164		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-乙醯胺
165		丁基-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-胺
166		4-氰基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
167		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-丁醯胺

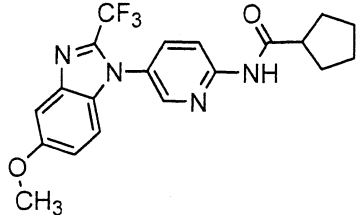
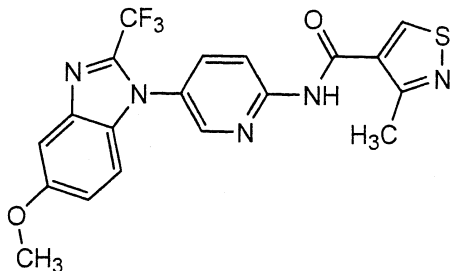
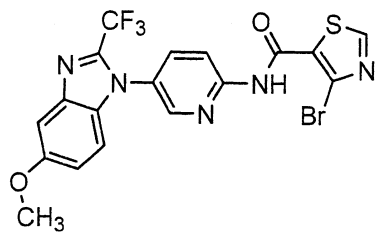
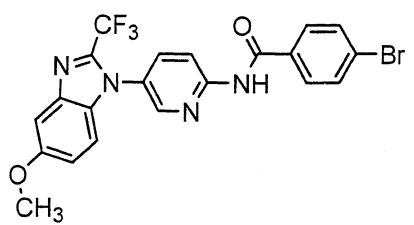
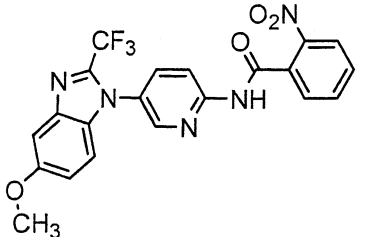
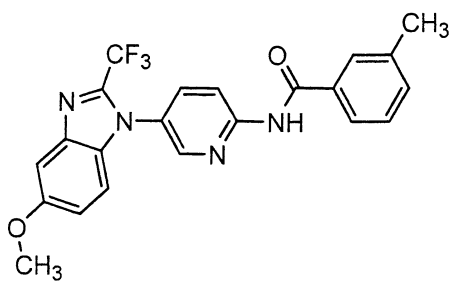
化合物 編號	結構	化學名稱
168		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁醯胺
169		環丁烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺
170		4-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
171		4-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

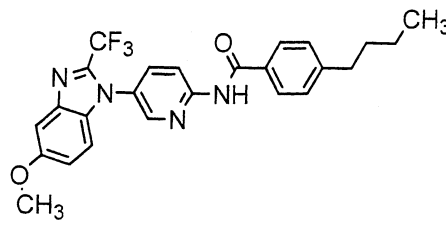
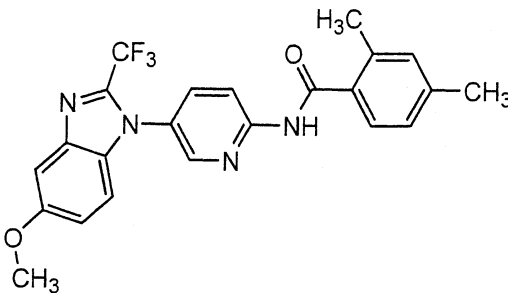
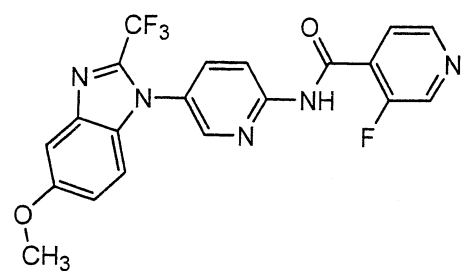
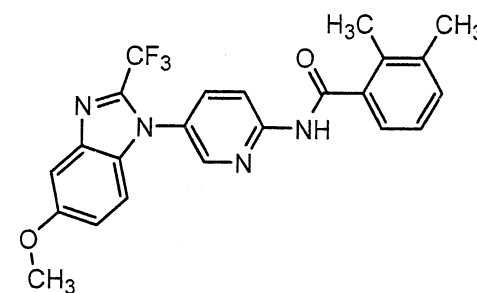
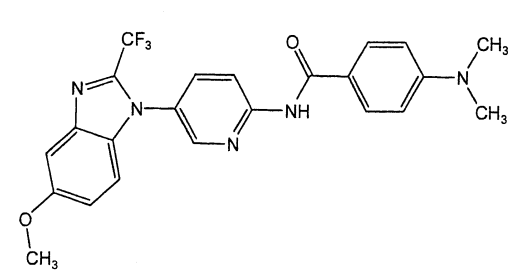
化合物 編號	結構	化學名稱
172		環丙烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺
173		2-氯-6-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
174		2,3-二氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
175		2,4-二氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
176		2,4-二氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

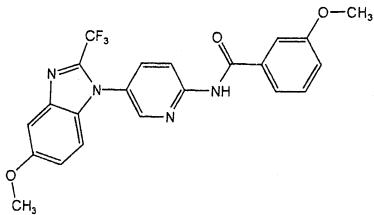
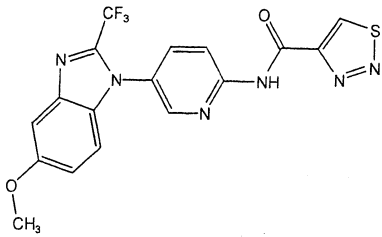
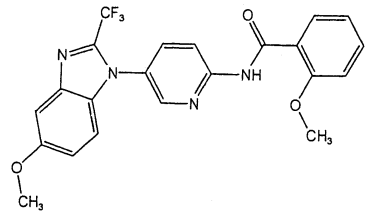
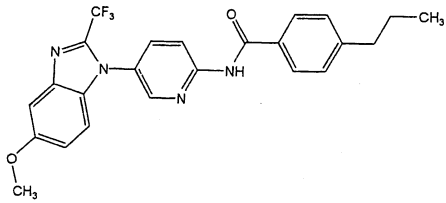
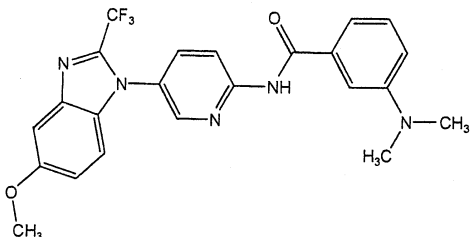
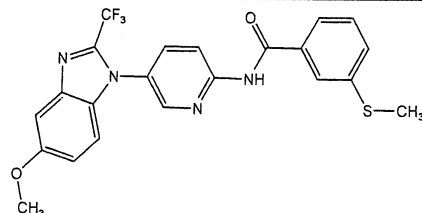
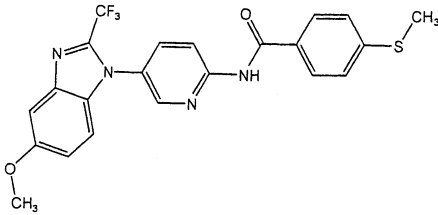
化合物 編號	結構	化學名稱
177		4-氯-2-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
178		2-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
179		3-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
180		2-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
181		3-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
182		4-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
183		3-氰基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
184		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-硝基-苯甲醯胺
185		2-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
186		3-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
187		2-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
188		丁基-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-胺
189		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-丁醯胺
190		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-硝基-苯甲醯胺
191		3-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
192		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異酞醯胺酸甲酯

化合物 編號	結構	化學名稱
193		環戊烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺
194		3-甲基-異噻唑-4-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺
195		4-溴-噻唑-5-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺
196		4-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
197		2-硝基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
198		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
199		4-丁基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
200		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,4-二甲基-苯甲醯胺
201		3-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異菸醯胺
202		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,3-二甲基-苯甲醯胺
203		4-二甲胺基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
204		3-甲氧基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
205		[1,2,3,4]噻二唑-4-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺
206		2-甲氧基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
207		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-丙基-苯甲醯胺
208		3-二甲胺基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
209		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲硫基-苯甲醯胺
210		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲硫基-苯甲醯胺

化合物 編號	結構	化學名稱
211		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲醯胺
212		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲胺甲基-苯甲醯胺
213		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺
214		N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異丁醯胺
215		4-乙基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
216		1H-咪唑-2-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺

作用機制

T 淋巴球因應抗原的活化作用取決於鈣離子之振動。於 T 淋巴球中鈣離子的振動是透過 T 細胞抗原接受體的刺激而觸發，且涉及經由儲存操控的(stored-operated) Ca^{2+} 釋放所活化之 Ca^{2+} (CRAC)通道的鈣離子通量。雖然 CRAC 離子通道之分子結構尚未確認，但該通道之詳細電生理圖形(profile)已存在。因此，CRAC 離子通道的抑制作用可由測量 I_{CRAC} 電流的抑制作用而測得。鈣離子的振動於 T 細胞中涉及許多轉錄因子(例如：NFAT、Oct/Oap 及 $\text{NF}\kappa\text{B}$)的活化作用，該轉錄因子為 T 細胞活化作用之關鍵(Lewis, *Biochemical Society Transactions* (2003), 31: 925-929，其全部揭示內容已以引用方式併入本文中)。式(I)至式(XVI)中任一者之某些化合物或表 1 的化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，係直接地或間接地抑制 CRAC 離子通道的活性，並因此抑制了免疫細胞的活化作用。

治療與預防的方法

根據本發明，對需要免疫抑制或需要治療或預防炎症症狀或免疫失調之病患投予有效量之式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，或包括式(I)至式(XVI)或表 1 所示之任一化合物或其醫藥上可接受的鹽、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對習知療法只有部份反應或沒有反應。

處理對象對特定炎症症狀、過敏性失調或免疫失調之反應可直接測量(例如：在投予本發明之化合物或調配物後測量血液中發炎細胞介素含量(如：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及 IFN- γ ，等等)，或可依據病原學與疾病發展來推斷。式(I)至式(XVI)或表1所示之任一化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶合物、晶籠化合物或前藥均可在用於人類之前於活體外或活體內分析所期望的治療或預防活性。例如：可採用炎症症狀、過敏性失調或免疫失調之習知動物模式來證實本發明化合物之安全性與效力。

醫藥組成物與劑型

本發明的醫藥組成物與劑型包括相對量的一種或多種活性成分，並經調配使所獲得的醫藥組成物或劑型可用於免疫抑制或治療或預防炎症症狀，過敏性失調及免疫失調。較佳的醫藥組成物與劑型包括式(I)至式(XVI)中任一者之化合物或表1所示的化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且可視需要與一種或多種額外的活性藥劑組合。

本發明之單一單位劑型適合經口、黏膜(例如：鼻、舌下、陰道、頰內或直腸)、非經腸式(例如：皮下、靜脈內、推注(bolus injection)、肌內或動脈內)或經皮膚的方式投藥給病患。劑型實例包含(但不限於)：錠劑；膜衣錠；膠囊，如：軟式彈性明膠膠囊；扁囊劑；口含錠；糖錠；勻散液；栓劑；軟膏；泥敷劑(濕敷劑)；糊劑；粉劑；敷

料；乳霜；硬膏劑；溶液；貼布；氣霧劑（例如：鼻噴液或吸入劑）；凝膠；適合經口或黏膜投藥給病患的液體劑型，包含懸浮液（例如：水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液）、溶液與酏劑；適合非經腸式投藥給病患的液體劑型；與無菌固體（例如：結晶或非晶性固體），其可再組成適合供於非經腸式投藥給病患的液體劑型。

本發明劑型的組成、外形及種類將典型地依其用途而異。例如：適合經黏膜投藥之劑型中之活性成分含量可低於用於治療相同病症之口服劑型。本發明之此觀點對嫺熟此技藝之人係顯而易知者。參見例如：Remington's Pharmaceutical Sciences(1990)第18版，Mack Publishing, Easton PA。

典型的醫藥組成物與劑型包括一種或多種賦形劑。合適的賦形劑為熟於藥學技藝者所咸知，且本文提供合適賦形劑的非限制性實例。特定的賦形劑是否適合併入醫藥組成物或劑型中，依在此技藝中所咸知的各種因素而定，包含（但不限於）：劑型投予病患之途徑。例如：口服劑型如：錠劑可含有不適用於非經腸式劑型的賦形劑。

特定賦形劑的適用性亦依劑型中的某一活性成分而定。例如某些活性成分的分解係因有些賦形劑，如：乳糖，或當曝露於水而加速。包括一級或二級胺之活性成分對此等加速的分解作用特別敏感。因此，本發明涵括（若包含任何量時）少量乳糖之醫藥組成物與劑型。本文所採用之術語「無乳糖」意指（若包含任何量時）乳糖含量不足以實質提

高活性成分的降解速率。本發明之無乳糖組合物可包括在此技藝中所咸知以及列於，例如：美國藥典(the U.S. Pharmacopodia)(USP)SP (XXI)/NF (XVI)的賦形劑。通常，無乳糖組合物包括醫藥上可相容性及醫藥上可接受量之活性成分、結合劑/填料與潤滑劑。較佳的無乳糖劑型包括活性成分、微晶纖維素、預糊化澱粉與硬脂酸鎂。

因為水可促進某些化合物的分解，本發明復涵括包括活性成分的無水醫藥組成物與劑型。例如：在醫藥技藝中廣泛接受水的添加(例如：5%)為模擬長期儲存的方式以測定，如：儲存壽命或調配物特性隨時間的安定性等特性的手段。參見例如：Jens T. Carstensen(1995)Drug Stability: Principles & Practice, 第2版., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80。事實上，水及熱均會加速某些化合物分解。因為調配物之製造、處理、包裝、保存、運送及使用的期間經常遭遇到水份及/或濕度，因此，水對調配物的影響很重要。

本發明無水醫藥組成物與劑型可使用無水或低水份含量成分，於低水份或低濕度的條件製備。若在製造、包裝及/或保存期間預期與水分及/或濕度有實質接觸，則包括乳糖及包括一級或二級胺之至少一種活性成分的醫藥組成物及劑型較佳為無水。

無水醫藥組成物應維持其無水性質以製備及保存。因此，無水組合物較佳使用已知能防止曝露至水的材料包裝，使其包裝於合適的調配套組中。合適包裝的實例包括

(但不限於)：緊密密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如：小瓶)、發泡包與長條包。

本發明復涵括包括一種或多種降低活性成分分解速度之化合物之醫藥組成物與劑型。此等化合物在本文中稱為「安定劑」，包含(但不限於)：抗氧化劑，如：抗壞血酸、pH 緩衝劑、或鹽緩衝劑。

如同賦形劑之量與種類，劑型中活性成分之量與特定種類可能取決於數種因素而改變如(但不限於)：投予病患的途徑。然而，本發明之典型劑型包括約 1mg 至約 1000mg、較佳約 50mg 至約 500mg 較佳及最佳約 75mg 至約 350mg 之式(I)至式(VI)之任一者之化合物或表 1 所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。式(I)至式(XVI)之任一者之化合物或表 1 所示之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的典型每日總劑量範圍可在每天約 1mg 至約 5000mg 之間，較佳為每天約 50mg 至約 1500mg 之間，更佳為每天約 75mg 至約 1000mg 之間。為所給定的病患決定適當的劑量與劑型係在此技藝的習知範圍之內。

口服劑型

適於口服的本發明醫藥組成物可以個別劑型呈現，如(但不限於)：錠劑(例如：口嚼錠)、膜衣錠、膠囊與液體(例如：加味糖漿)。此等劑型含預定量的活性成分，並可由熟於此技藝之人所周知之製藥方法製備。一般參見 Remington's Pharmaceutical Sciences(1990)第 18 版，

Mack Publishing, Easton PA。

本發明典型口服劑量根據傳統醫藥摻合技術，將活性成分與至少一種賦形劑混合製備。賦形劑可取決於所欲投予的製劑形式呈現各種形式。例如：適合口服液或氣霧劑劑型的賦形劑包含(但不限於)：水、甘醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑與著色劑。適用於固體口服劑型(例如：粉劑、錠劑、膠囊與膜衣錠)的賦形劑實例包含(但不限於)：澱粉、糖類、微晶纖維素、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑與崩解劑。

由於錠劑與膠囊方便投藥，因此代表最有利之口服劑型單位形態，此時則使用固體賦形劑。若需要，可依標準水性或非水性技術包覆錠劑。此等劑型可依任何藥學方法製備。一般說來，醫藥組成物與劑型係經均勻與密切地混合活性成分與液體載劑、細切的固體載劑、或兩者而製備，若必要，可接著使產物成型，形成所需之外觀。

例如：錠劑可藉由壓縮法或模製法製備。壓縮錠劑可藉由在合適的機器中將呈自由流動形式，如：粉末或顆粒之活性成分，及視需要混入之賦形劑壓縮而製備。模製錠劑可由使用惰性液體稀釋劑濕化的化合物粉末混合物於合適機器中模製製造。

本發明口服劑型可使用的賦形劑實例包含(但不限於)：黏合劑、填料、崩解劑與潤滑劑。適用於醫藥組成物與劑型之黏合劑包含(但不限於)：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然與合成膠質如：阿拉伯膠、藻酸

鈉、藻酸、其他藻酸鹽、黃耆膠粉末、關華豆膠、纖維素與其衍生物(例如：乙基纖維素、纖維素乙酸酯、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如：Nos. 2208、2906、2910)、微晶纖維素及其混合物。

微晶纖維素的合適型式包含(但不限於)：以下列名稱出售之商品：AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA 提供)，及其混合物。一種特定之黏合劑為微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉的混合物，其商品名稱為 AVICEL RC-581。合適之無水或低水分賦形劑或添加劑包含 AVICEL-PH-103J 與 Starch 1500 LM。

適用於本文所揭示醫藥組成物與劑型的填料實例包含(但不限於)：滑石、碳酸鈣(例如：顆粒或粉末)、微晶纖維素、纖維素粉末、葡萄糖結合劑(dextrate)、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。本發明醫藥組成中之黏合劑或填料典型地占醫藥組成物或劑型約 50 至約 99 重量%。

在本發明組合物中使用崩解劑以形成會在曝露到水性環境時崩解的錠劑。包含過多崩解劑的錠劑可能在保存期間崩解，而含量太少時，卻又可能無法於所需速度或在所需條件下崩解。因此，應使用不會太多亦不會太少以免不利地改變活性成分釋出的足量崩解劑以形成本發明之口服

劑型。崩解劑用量依調配物種類而異，且很容易由在此技藝中具備通常知識者決定。典型醫藥組成物包括約 0.5 至約 15 重量%崩解劑，較佳為約 1 至約 5 重量%崩解劑。

本發明醫藥組成物與劑型中使用的崩解劑包含(但不限於)：洋菜、藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、普卡林(polacrillin)鉀、乙醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或樹薯澱粉、其他澱粉、預糊化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻膠、其他纖維素、膠質及其混合物。

可用於本發明醫藥組成物與劑型的潤滑劑包含(但不限於)：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他甘醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如：花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、與大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、洋菜及其混合物。其他潤滑劑包括例如：矽膠消光劑(syloid silica gel)(AEROSIL 200，由 W.R. Grace Co. Baltimore, MD 製造)，合成矽石之凝集氣霧劑(由 Degussa Co. Piano, TX 上市)、CAB-O-SIL (由 Cabot Co. Boston, MA 出售的熱解二氧化矽產物)及其混合物。若使用潤滑劑時，其典型用量占所併入其中的醫藥組成物或劑型約 1 重量%以下。

控制釋放劑型

本發明活性成分可由在此技藝中具備通常技術者所咸知之控制釋放方式或輸送裝置投藥。實施例包含(但不限

於)：敘述於美國專利案 Nos：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123 及 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556 與 5,733,566，上述各者之揭示內容分別以引用之方式併入本文中。此等劑型可用於提供緩釋或控制釋放一種或多種活性成分，其係使用，例如：羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、通透膜、滲透系統、多層包覆、微粒、微脂粒、微小球或其組合，以提供不同比例之所需釋放性質(profile)。在此技藝中具通常知識者已知之合適控制釋放調配物(包含敘述於本文中者)可很容易地選定以與本發明活性成分併用。因此本發明涵括適合口服之單一單位劑型，如(但不限於)：適合控制釋放之錠劑、膠囊、凝膠錠與膜衣錠。

所有控制釋放的醫藥產品具有與其未受控制之對等物相較，可達成增進藥物治療的共通目標。理想上，在醫藥治療中經最適設計之控制釋放製劑之用法特徵為使用最少量藥物，在最短時間內治癒或控制病症。控制釋放調配物之優點包含延長藥物活性、降低用藥頻率、與提高病患順從性。此外，控制釋放調配物可用於影響作用開始時間或其他特性，如：血中藥物濃度，因此可影響副作用(例如：有害副作用)之發生。

大多控制釋放調配物的設計為初期釋放立即產生所需的醫療效果之藥物(活性成分)的量，接著逐漸並持續釋放其餘量之藥物，以長時間維持此治療或預防效果。為了在

體內維持藥物的恆定量，自劑型釋放出藥物的速率必需能夠替代被代謝及排出體外的藥物。活性成分之控制釋放可受多種不同條件刺激，包含(但不限於)：pH、溫度、酵素、水或其他生理條件或化合物。

本發明的特定延長釋放調配物係於球體中包括治療性有效量或預防性有效量的式(I)至式(XVI)或表1之任一化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、晶籠化合物或前藥，在該球狀體中復包括微晶纖維素，且可視需要經乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素之混合物包覆之羥丙基甲基纖維素。此等延長釋放調配物可依據美國專利案6,274,171號製備，其全部揭示內容已以引用之方式併入本文中。

本發明的特定控制釋放調配物包括大約6%至40%之式(I)至式(XVI)或表1之任一化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、籠型包合物或前藥，大約50重量%至94重量%的微晶纖維素，NF，及視需要地含有大約0.25重量%至1重量%的羥丙基甲基纖維素，USP，其中該球體塗覆著由乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素所構成的薄膜塗層組合物。

非經腸式劑型

非經腸式劑型可經多種不同途徑投予病患，包含(但不限於)：皮下、靜脈內(包含推注)、肌內與動脈內。由於其投藥法典型地繞過病患對抗污染物之天然防禦，因此非經腸式劑型最好無菌或在投藥給病患之前能先予滅菌。非經

腸式劑型實例包含(但不限於)：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的媒劑中之乾產物、注射備用的懸浮液與乳液。

可用於提供本發明非腸式劑型之合適媒劑為熟於此技藝者所悉知。實例包含(但不限於)：USP 注射用水；水性媒劑如(但不限於)：氯化鈉注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖與氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；與水互溶之媒劑如(但不限於)：乙醇、聚乙二醇與聚丙二醇；及與水不互溶之媒劑如(但不限於)：玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯與苯甲酸苯甲酯。

增加本文所揭示一種或多種活性成分溶解度之化合物亦可併入本發明非經腸式劑型中。

經皮、局部及黏膜劑型

本發明經皮、局部及黏膜的劑型包括(但不限於)：眼用溶液、噴液、氣霧劑、乳霜、洗液、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液，或熟於此技藝者所知之其他型式。參見例如：Remington's Pharmaceutical Sciences(1980 & 1990)第 16 與 18 版，Mack Publishing, Easton PA，及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms(1985)第 4 版，Lea & Febiger, Philadelphia。適合治療口腔內黏膜組織之劑型可調配成漱口水或口腔凝膠。此外，經皮劑型包含「儲積型」或「基質型」貼布，該貼布可在皮膚與傷口上施用一段特別長的時間，使所需量之活性成分滲

入。

合適之賦形劑(例如：載劑與稀釋劑)與其他可用於形成本發明所涵括經皮、局部與黏膜用劑型之材料為熟於醫藥技藝者所悉知，並取決於指定的醫藥組成物或劑型所施用的特定組織而定。典型賦形劑包含(但不限於)：水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油與其混合物以形成洗液、酏劑、乳霜、乳液、凝膠或軟膏，上述物質皆無毒性且為醫藥上可接受。若需要時，亦可添加濕化劑或保濕劑至醫藥組成物與劑型中。此等外加成分之實例為此技藝所咸知。參見例如：Remington's Pharmaceutical Sciences(1980 & 1990)第 16 與 18 版，Mack Publishing, Easton PA。

依所要處理之特定組織而定，外加成分可在使用本發明活性成分之前、併用或使用之後使用。例如：可使用滲透加強劑協助傳送活性成分至組織中。合適之滲透加強劑包含(但不限於)：丙酮；各種醇類如：乙醇、油醇與四氫呋喃醇；烷基亞砷類如：二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮類如：聚乙烯吡咯啉酮；交聯聚維酮(Kollidon)等級(共聚維酮(Povidone)，聚維酮(Polyvidone))；尿素；與各種水溶性或不可溶性之糖酯類，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型的 pH，或該醫藥組成物或劑型所施用的組織的 pH，以改善一種或多種活性成分的遞

送。同樣地，亦可調整溶劑載劑之極性、其離子強度、或等張性，以改善遞送。亦可添加化合物如：硬脂酸酯至醫藥組成物或劑型中，以有利地改變一種或多種活性成分的親水性或親脂性，以改善遞送性。於此，硬脂酸酯可作為該調配物用的脂質媒劑、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。可使用活性成分之不同鹽類、水合物類或溶劑合物類來進一步調整所得組合物之性質。

組合療法

用於對有需要之病患進行免疫抑制或治療或預防炎症症狀、過敏性失調與免疫失調的方法可復包括對該已投予本發明化合物之病患投予有效量的一種或多種其他活性劑。此等活性劑可包含那些習知用於免疫抑制或炎症症狀、過敏性失調或免疫失調者。其他活性劑亦可為那些與本發明化合物組合投藥時提供其他效益者。例如：其他治療劑可包含(但不限於)：類固醇、非類固醇消炎劑、抗組織胺、止痛劑、免疫抑制劑及其合適的混合物。在這樣的組合療法中，本發明化合物與其他藥劑(群)兩者均依習知方法投予處理對象(例如：男性人類或女性人類)。該製劑可呈單一劑型或呈分開的劑型投藥。其他治療劑與劑型之有效量為熟於此技藝者所咸知。其他治療劑之最適合的有效劑量範圍之判定係屬熟此技藝悉所悉知之範圍。

在本發明的一個具體實例中，當對處理對象投予另一種醫療劑時，本發明化合物的有效量少於未投予其他醫療

劑時之有效量。在另一具體實例中，該習知藥劑的有效量低於未投予本發明化合物時之有效量。依此方式，可將此二種藥劑之與高劑量相關之不利副作用最小化。其他潛在優點(包含(但不限於):改善用藥療程及/或降低藥物成本)對具備此技藝中之技術者所顯見。

在一個關於自體免疫、過敏與炎症症狀之具體實例中，其他治療劑可為類固醇或非固醇消炎劑。特別適用之非類固醇消炎劑包含(但不限於):阿斯匹靈、異丁苯普芬(ibuprofen)、雙氯芬酸(diclofenac)、甲氧萘丙酸(naproxen)、苯噁唑普芬(benoxaprofen)、氟比普芬(flurbiprofen)、非諾普芬(fenoprofen)、氟布芬(flubufen)、酮普芬(ketoprofen)、吲哚普芬(indoprofen)、吡普芬(piroprofen)、卡普芬(carprofen)、噁唑丙酸(oxaprozin)、普嗎普芬(pramoprofen)、慕普芬(muroprofen)、三噁唑普芬(trioxaprofen)、速普芬(suprofen)、胺普芬(aminoprofen)、噻普芬酸(tiaprofenic acid)、氟普芬(fluprofen)、布克昔酸(bucloxic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美汀(tolmetin)、唑美皮瑞(zomepirac)、硫平酸(tiopinac)、齊多美辛(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬汀賽(fentiazac)、環氯節酸(clidanac)、歐比納克(oxpinac)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯滅酸(meclofenamic acid)、氟滅酸(flufenamic acid)、尼氟滅酸(niflumic

acid)、托芬滅酸(tolfenamic acid)、二氟利(diflurisal)、氟苯柳(flufenisal)、炎痛喜康(piroxicam)、噻氧噻井(sudoxicam)、異索昔康(isoxicam)；水楊酸衍生物，包含阿斯匹靈、水楊酸鈉、膽鹼三水楊酸鎂、雙水楊酸酯(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、雙水楊酸、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)與奧沙拉吡(olsalazin)；對氨基苯酚衍生物包含醋胺酚(acetaminophen)與非那西汀(phenacetin)；吲哚與茚乙酸類，包含吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)與抑特拉(etodolac)；雜芳基乙酸類，包含托美汀(tolmetin)、雙氯芬酸(diclofenac)與酮咯酸(ketorolac)；鄰胺苯甲酸類(芬那酸(fenamate))，包含甲芬那酸(mefenamic acid)與甲氯滅酸(meclofenamic acid)；烯醇酸類，包含喜康類(oxicam)(炎痛喜康(piroxicam)、特昔康(tenoxicam))，與吡唑啉二酮類(苯基布塔松(phenylbutazone)、氧吩塔松(oxyphenthartazone))；與烷酮類，包含萘丁美酮(nabumetone)與其醫藥上可接受的鹽與混合物。有關 NSAIDs 之進一步詳細說明可參見 *Paul A. Insel* 之 “*Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*”，述於 *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff 與 Raymond W. Ruddon 編輯，第 9 版 1996)與 Glen R. Hanson 之

“*Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy*”) Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro 編輯，第 19 版 1995)，其全部揭示內容已以引用之方式併入本文中。

與過敏性失調，特別相關之其他治療劑為抗組織胺。適用之抗組織胺包括(但不限於)：氯雷他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)、非索芬啟(fexofenadine)、地氯雷他啟(desloratadine)、二苯海拉明(diphenhydramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、氯環利嗪(chlorcyclizine)、吡拉明(pyrilamine)、異丙嗪(promethazine)、特非那定(terfenadine)、多慮平(doxepin)、卡比沙明(carbinoxamine)、氯馬斯汀(clemastine)、去敏靈(tripelennamine)、溴苯那敏(brompheniramine)、羥基嗪(hydroxyzine)、噻克利嗪(cyclizine)、美其敏(meclizine)、賽庚啟(cyproheptadine)、苯茛胺(phenindamine)、阿伐斯啟(acrivastine)、氮卓斯汀(azelastine)、左卡巴汀(levocabastine)及其混合物。有關抗組織胺類之更詳細資料可參見 Goodman & Gilman 之 “The Pharmacological Basis of Therapeutics” (2001)651-57，第 10 版)。

免疫抑制劑包含糖皮質激素、皮質類固醇(如：潑尼松(Prednisone)或索門醇(Solumedrol))、T 細胞封阻劑(如：環孢靈 A 與 FK506)、嘌呤類似物(如：硫唑嘌呤(azathioprine(lmuran)))、嘧啶類似物(如：阿拉伯糖胞

苷)、烷化劑(如：氮芥、苯基丙胺酸氮芥、布西凡(buslfan)與環磷醯胺)、葉酸拮抗劑(如：胺基喋呤與胺甲喋呤)、抗生素(如：雷帕黴素(rapamycin)、放線菌素 D、絲裂黴素 C、普拉黴素(puramycin)與氯黴素)、人類 IgG、抗淋巴球蛋白(ALG)，與抗體(如：抗 CD3(OKT3)、抗 CD4 (OKT4)、抗 CD5、抗 CD7、抗 IL-2 受體、抗 α/β TCR、抗 ICAM-1、抗 CD20(Rituxan)、抗 IL-12 與對免疫毒素之抗體)。

上述及其他有用的組合療法係熟於此技藝者所了解與悉知。此等組合療法之潛在優點包含不同之效力性質(profile)，各個活性成分能夠使用較少的量，以將毒性副作用最小化、效力的協同增進、改善投藥或使用方便性，及/或降低化合物製備或調配的總成本。

其他的具體實施例

本發明化合物可用為研究工具(例如：作為評估其他潛在 CRAC 抑制劑或其他 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及/或 INF- γ 抑制劑之陽性對照組)。本發明化合物及組合物的其他用途與具體實例係在此技藝中具備通常知識者所顯見。

本發明由參考下列詳細說明本發明化合物製法的實施例做進一步定義。具備相關技術之通常知識者了解，許多修改(包括材料與方法)均可在不偏離本發明之目的與利益下進行。下列實施例係供協助了解本發明，不應構成本發明說明及本文申請專利權範圍之特定限制。本發明的變化，包含所有現在已知或以後才發展之所有同等的取代

物，均係具備相關技術之通常知識者習知，且調配物的變化或實驗設計上的些微變化視為在本文所併入之本發明範圍內。

實施例

實驗部份

在不希望受到理論限制下，相信本發明化合物會直接或間接抑制 CRAC 離子通道，藉以抑制涉及炎性及免疫反應中 IL-2 與其他關鍵性細胞介素的產生。下列實施例證實這些性質。

材料與一般方法

下文所使用試劑與溶劑均來自商品，如：Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)。¹H-NMR 與 ¹³C-NMR 光譜係於 Varian 300MHz NMR 分光儀上記錄。顯著之峰值依序表示如下： δ (ppm)：化學遷移，多峰性(s，單峰；d，雙峰；t，三峰；q，四峰；m，多峰；br s，寬單峰)，以赫茲(Hz)表示之偶合常數(s)與質子數。

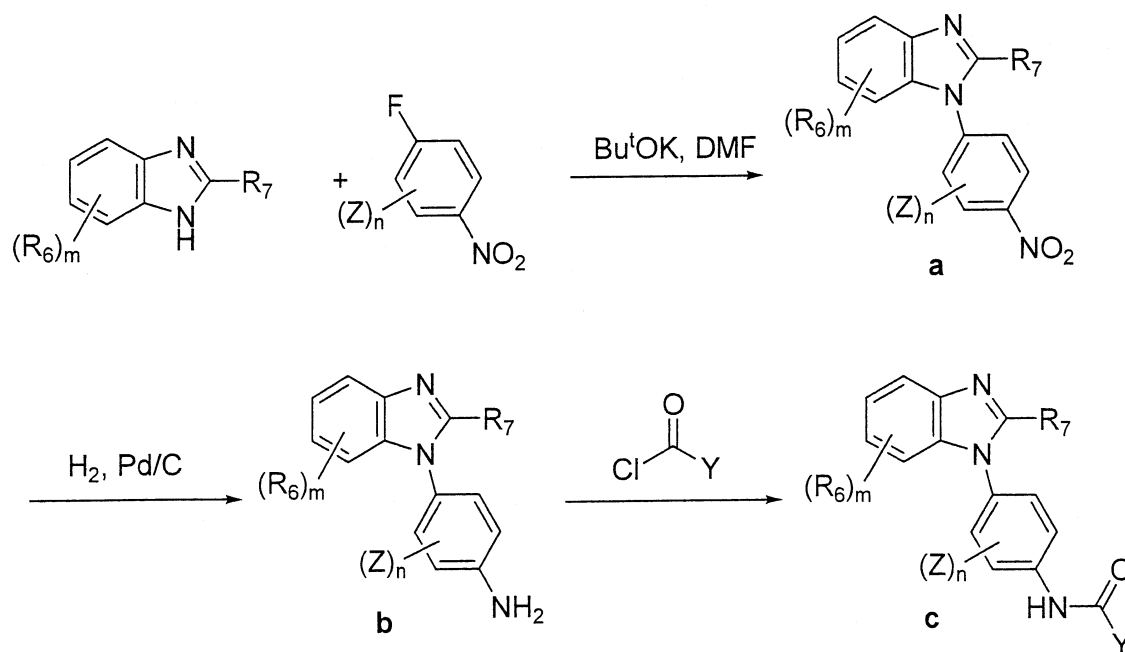
以 FLAG-人類 TRPM4/pCDNA4/TO 建構物進行轉染之人類白血病 T 細胞(Jurkat 細胞)及 HEK293 細胞，於玻璃蓋玻片上加入補充 10% FBS 的 DMEM 培養基、殺稻瘟菌素(5 μ g/mL)及腐草黴素(zeocin)(0.4g/mL)培養生長。添加 1 μ g/mL 四環素至培養基中於使用之前一天誘導 TRPM4 的表現，並在誘導後 16 至 24 小時進行膜片箝制實驗(其他詳細內容參見 Launay 等人(2000))。

於 21 至 25℃，在緊密封之全細胞組態中進行膜片

箱實驗。高解析度電流紀錄由電腦化膜片箱放大系統 (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany) 取得。膜片吸量管在填充標準細胞內溶液之後的電阻為 $2\text{M}\Omega$ 至 $4\text{M}\Omega$ 之間。建立全細胞組態後，立即產生 50ms 至 200ms 持續時間的電壓斜升 (voltage ramps)，跨越 -100 毫伏特至 +100 毫伏特之電壓範圍，傳送速度為 50Hz 經過 300 秒至 400 秒。當使用麩胺酸作為細胞內陰離子時，所有電壓均以細胞外溶液與細胞內溶液間之 10mV 液體交接電位校正。於 2.9 kHz 過濾電流，每隔 $10\mu\text{s}$ 數位化。在每次電壓斜升之前，使用 EPC-9 自動電容補償測定電容電流與串聯電阻並進行校正。由各別斜升電流記錄採取在 -80mV 或 +80 mV 之電流振幅，藉以評估膜電流之低解析度時間發展。

實施例 1：本發明代表例示化合物之合成

A. 其中之 X 為苯并咪唑基之化合物之一般性合成 (方法 1)



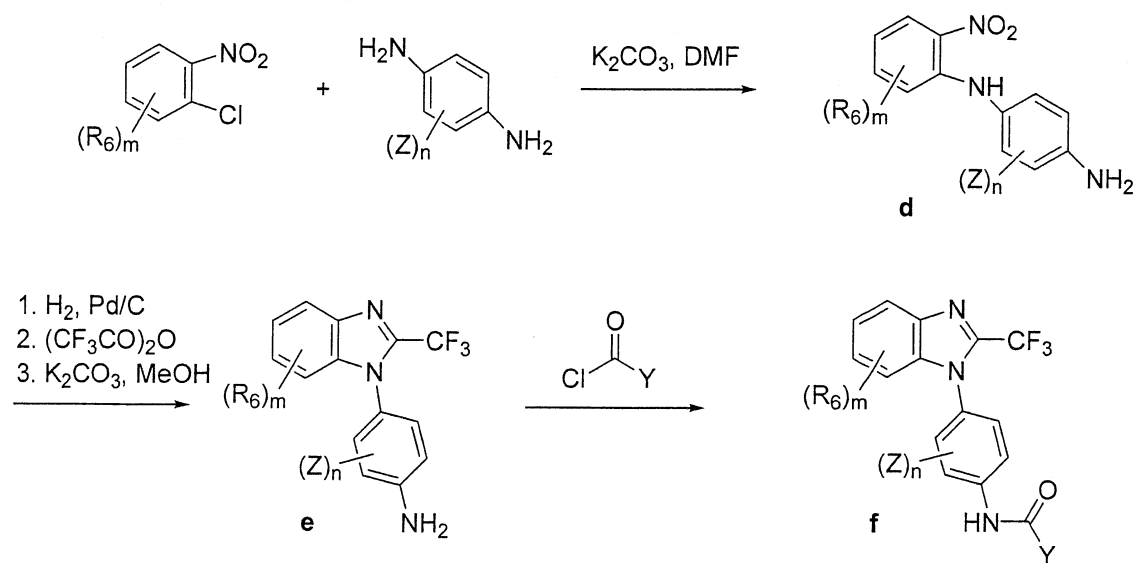
流程圖 I

經取代之苯并咪唑(27mmol)及第三丁氧基鉀於 DMF (50mL)中之懸浮液於室溫攪拌 30 分鐘。添加 1-氟-4-硝基-苯(4.2g, 30mmol)並將該反應混合物加熱至 150°C 達 4 小時。該反應混合物加水稀釋並以乙酸乙酯(EtOAc)萃取。該有機萃取物以水洗滌並脫水乾燥。濃縮而得之油於矽膠上經快速層析而獲得化合物 a, 產率為 10%至 90%。

化合物 a(12mmol)於 EtOAc(100mL)與 10% Pd-C(150mg)攪拌懸浮液連接於 H₂ 氣球達 4 至 12 小時。該混合物通過矽藻土過濾並濃縮而得到化合物 b。

室溫下添加氯酸(5.0mmol)於化合物 b(4.0mmol)與吡啶(1.3mL)於氯仿(50mL)之混合物中。攪拌該反應混合物達 2 至 12 小時。以 1N HCl 稀釋, 以氯仿萃取並脫水乾燥。濃縮而得之該殘餘物從 EtOAc/己烷結晶或快速層析而得到產物 c, 產率為 30%至 95%。

B. 其中之 X 為苯并咪唑基之化合物之一般性合成(方法 2)



流程圖 II

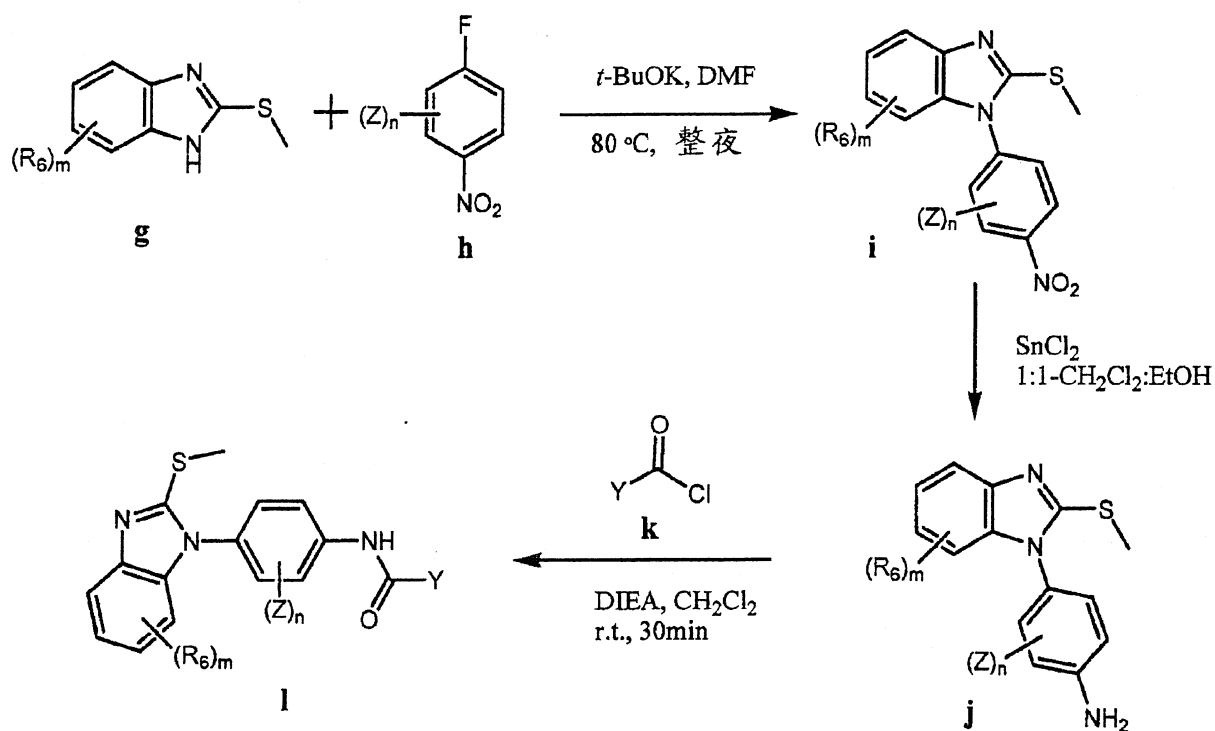
(視需要經取代之)-1-氯-2-硝基-苯(60mmol)、(視需

要經取代之)-苯-1,4-二胺(33g, 0.30 莫耳)與碳酸鉀(25g, 0.30mmol)於 DMF(200mL)中之懸浮液於 120°C 加熱 4 至 120 小時。將該反應混合物以水稀釋並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以水洗滌並脫水乾燥。濃縮而得之油狀物於矽膠上經快速層析而獲得化合物 d, 產率為 10%至 90%。

化合物 d(15mmol)於 EtOAc(100mL)與 10% Pd-C (150mg)之攪拌懸浮液於室溫氫化 4 至 12 小時。該混合物通過矽藻土過濾並濃縮(步驟 1)。所得之油與三氟乙酸(5mL)及三氟乙酸酐(5mL)混合,並於 80°C 加熱 30 分鐘。該混合物以水稀釋,以重碳酸鈉中和,並以 EtOAc 萃取。該有機萃取物經脫水乾燥及濃縮(步驟 2)。所得之油以甲醇(100mL)稀釋,添加碳酸鉀(2.5g, 30mmol),並將該混合物迴流 24 小時。該反應混合物以水稀釋並以 EtOAc 萃取。該有機萃取物經洗滌並脫水乾燥(步驟 3)。移除溶劑獲得化合物 e, 產率為 20%至 95%。

於室溫添加醯基氯化物(0.25mmol)於含化合物 e (0.16mmol)及吡啶(0.1mL)於氯仿(5mL)的混合物,並將該反應攪拌 2 小時。該反應混合物以 1N HCl 稀釋,以氯仿萃取並脫水乾燥。所得之殘餘物從 EtOAc/己烷結晶得到產物 f, 產率為 30%至 95%。

C. 其中之 X 為苯并咪唑基之化合物之一般性合成(方法 3)



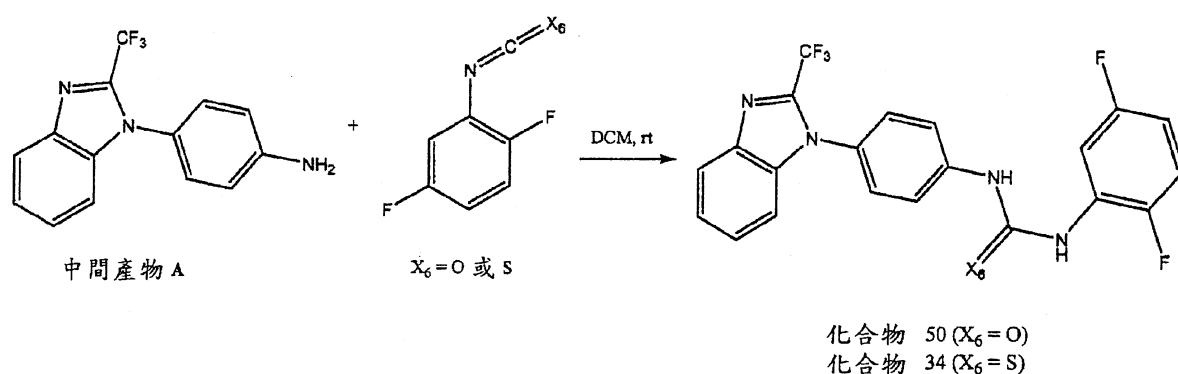
流程圖 III

將第三丁化氧鉀 ($t\text{-BuOK}$) (7.61mmol, 1.25eq.) 加入苯并咪唑 **g** (6.00mmol) 與對氟硝基苯 **h** (6.00mmol) 於 10mL 無水 DMF 的攪拌溶液，並將該反應混合物於 80°C 攪拌整夜。該反應混合物加入 50mL 的水中並以乙酸乙酯萃取 (3×20mL)。該萃取物以鹽水洗滌並濃縮。使用己烷：乙酸乙酯混合物於矽膠上進行管柱層析獲得化合物 **i**，產率為 25% 至 45%。

將 SnCl_2 (13.06mmol) 加入含化合物 **i** (1.31mmol) 於 20mL 的 1:1 CH_2Cl_2 : EtOH 之攪拌溶液，隨後加入數滴水。該混合物攪拌整夜並濃縮。將 20mL 的水加入殘質，使用 2N NaOH 將溶液調至 pH 大約 8 至 9。所得之混合物以乙酸乙酯萃取 (20mL×4)，以鹽水洗滌 (20mL)，以 Na_2SO_4 脫水乾燥並濃縮得到化合物 **j**，產率為 70% 至 97%。

將醯基氯化物 $k(0.30\text{mmol})$ 加入含化合物 $j(0.30\text{mmol})$ 的 5mL 的 CH_2Cl_2 溶液，隨後添加二異丙基-乙基胺 (0.60mmol)。所得的混合物於室溫攪拌 30 分鐘，使用己烷：乙酸乙酯混合物溶析通過一短墊的矽膠，濃縮獲得產物 I ，產率為 80% 至 96% 。

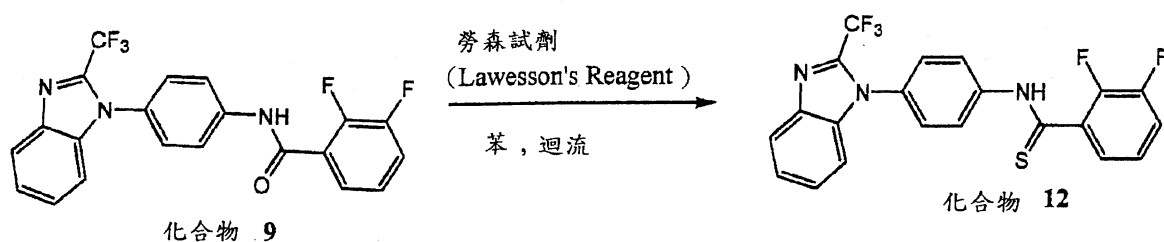
D. 化合物 34 與 50 的合成



流程圖 IV

中間產物 A (參見方法 1，化合物 163) (2mmol) 與 1,4-二氟-2-異氰酸基-苯 (2mmol) 或 1,4-二氟-2-異硫氰酸基-苯 (2mmol) 於 $\text{DCM}(2\text{mL})$ 之溶液，於室溫攪拌 48 小時。移除溶劑以及揮發性成分後，粗製的物質藉由矽膠層析法 (己烷至 10% 己烷/ EtOAc 至 50% 己烷/ EtOAc) 而獲得化合物 34 或化合物 50。

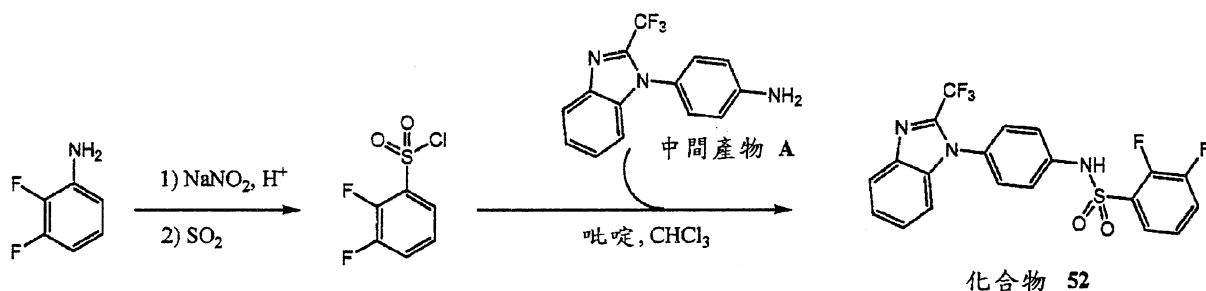
E. 化合物 12 的合成



流程圖 V

將勞氏試劑(80mg, 0.2mmol)添加入化合物 9(100mg, 0.24mmol)於無水苯(10mL)的溶液中, 並將該混合物加熱迴流 2 小時。不可溶解的物質接著以矽藻土濾除, 濾出物經濃縮隨後以矽膠層析法(己烷至 20%己烷/EtOAc)獲得黃色固體之化合物 12。

F. 化合物 52 的合成



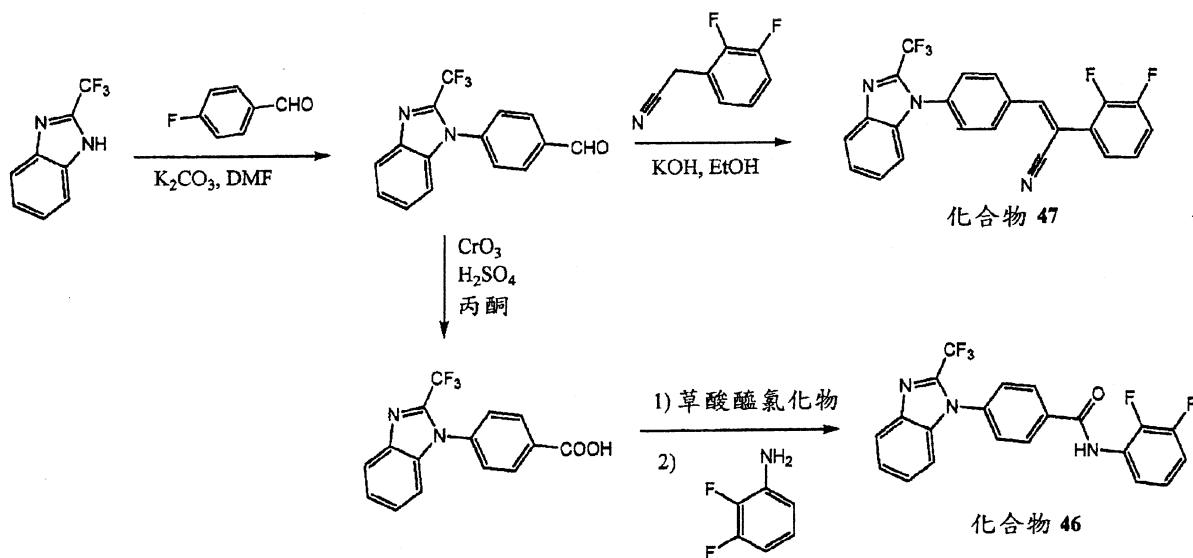
流程圖 VI

於 -10°C 對 2,3-二氟苯胺(2.58g, 20mmol)於水(25mL)與濃鹽酸(15mL)之攪拌溶液以 30 分鐘的期間滴加 NaNO_2 (1.45g, 21mmol)之水(3mL)溶液。10 分鐘後, 在 0°C 將該混合物加至飽和 SO_2 於醋酸(20mL)溶液與含 CuCl (0.6g)的濃鹽酸(2mL)。將該混合物分溶於水與 EtOAc 間。分離有機層且以 NaHCO_3 洗滌; 以 Na_2SO_4 脫水乾燥。如此獲得之粗產物 2,3-二氟-苯磺醯基氯化物未進一步純化即直接使用。

上述所獲得之 2,3-二氟-苯磺醯基氯化物(1.2 當量)

加至「中間產物 A」於氯仿與吡啶之溶液，且容許該混合物在室溫反應 3 小時。該混合物以二氯甲烷(DCM)稀釋並以稀鹽酸洗滌，並脫水乾燥(Na_2SO_4)。由矽膠層析法(30%己烷/EtOAc)獲得化合物 52 的純質產物，為白色固體。

G. 化合物 46 與 47 的合成



流程圖 VII

2-三氟甲基-1H-苯并咪唑(4.92g, 26.4mmol)與 4-氟苯甲醛(3.1mL, 29.1mmol)與 K_2CO_3 (4.37g, 31.7mmol)於 DMF(50mg)中之攪拌混合物加熱至 150°C 達 16 小時。冷卻至室溫後，該反應混合物於 H_2O 與 EtOAc 間分溶。經一般實驗流程後，粗產物藉由矽膠層析法純化(20%己烷/EtOAc 至 30%己烷/EtOAc)獲得黃色油，該黃色油再經第二次矽膠層析法(DMC)純化產生醛中間產物 4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯甲醛，為白色固體(4.0g)。

將 KOH (0.2g)之 H_2O (0.5mL)溶液加入前述 4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯甲醛(0.155g, 0.53mmol)與(2,3-

二氟-苯基)-乙腈(83mg, 0.54mmol)於乙醇(5mL)的溶液中，該混合物接著於室溫攪拌一小時，分溶於 EtOAc/H₂O 間。有機層經脫水乾燥及濃縮隨後以矽膠層析法(20%己烷/EtOAc)產生產物化合物 47，為無色的油。

於 0°C 添加瓊斯試劑(Jone's reagent)(1.0mL, 2.0M)至含 4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯甲醛(0.58g, 2mmol)於丙酮(25mL)之攪拌溶液。於室溫中攪拌 2 小時之後，該混合物分溶於 EtOAc 與飽和 NaHCO₃ 溶液間。在一般的實驗流程後，該粗製的物質由矽膠層析法(50%己烷/EtOAc 至 EtOAc)分離獲得中間產物酸 4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯甲酸，為白色固體(490mg)。

添加草醯基氯化物(0.09mL)至含 4-(2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-苯甲酸(102mg, 0.33mmol)於無水的 CHCl₃ (15mL)中之攪拌溶液，隨後於室溫中加入一滴 DMF。一小時後，反應鍋經濃縮並真空乾燥。接著加入無水氯仿(15mL)及吡啶(0.1mL)隨後加入 2,3-二氟苯胺(36mg, 0.28mmol)。該反應以 TLC 追蹤，於反應完成後，該混合物分溶於 1N HCl 與 DCM 間。分離有機層並脫水乾燥(Na₂SO₄)。移除溶劑後接著以矽膠層析法(20%己烷/EtOAc)獲得產物化合物 46，為白色固體。

以適合的起始材料及試劑利用如上所述之方法 1 至 3 產生下列的本發明化合物。本發明之此等及其他化合物所用之適合起始材料以及試劑的選擇對熟於此技藝者係明顯易知。

化合物 3

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 8.5(br, 1H), 7.9(m, 3H), 7.5(d, 2H, $J=8$), 7.34(s, 1H), 7.2(m, 1H), 7.0(m, 2H), 3.88(s, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 465.1; 實測值: 466.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 6

$^1\text{H-NMR}$ δ ($\text{DMSO}-d_6$) 11.06(s, 1H), 8.81(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.64(dd, $J_1=0.9\text{Hz}$, $J_2=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.96(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.76(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.62(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.43(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.15(m, 2H), 3.84(s, 3H); $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 430.11; $\text{M}+1$ 實測值: 431.11。

化合物 9

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm), 8.50(d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.90(m, 4H), 7.48-7.39(m, 5H), 7.34-7.31(m, 1H), 7.21-7.18(m, 1H); $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$ 的 ESMS 計算值: 417.10; 實測值: 418.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 11

$^1\text{H-NMR}(300\text{Hz}, \text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.5(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.86(m, 3H), 7.73(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.44(m, 2H), 7.42-7.35(m, 1H), 7.32-7.10(m, 4H), 2.76(s, 3H)。

化合物 21

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 10.9(br, 1H), 8.0(d, 2H, $J=9$),

7.7(m, 1H), 7.6(m, 3H), 7.4(m, 1H), 7.1(m, 1H), 6.5(d, 1H, $J=9$), 6.3(d, 1H, $J=9$), 5.8(br, 2H); $C_{21}H_{13}F_5N_4O$ 的 ESMS 計算值: 432.1; 實測值: $433.0(M+H)^+$ 。

化合物 22

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 9.0(br, 1H), 8.1(m, 1H), 7.9(m, 3H), 7.4(m, 4H), 7.2(m, 1H), 6.7(br, 1H), 1.56(s, 9H); $C_{26}H_{20}F_6N_4O_3$ 的 ESMS 計算值: 550.1; 實測值: $551.1(M+H)^+$ 。

化合物 27

^1H -NMR($DMSO-d_6$) δ (ppm) 11.1(br, 1H), 8.7(s, 1H), 8.4(m, 1H), 8.0(d, 2H, $J=9$), 7.8(d, 2H, $J=9$), 7.7(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.3(m, 1H); $C_{20}H_{12}F_4N_4O$ 的 ESMS 計算值: 400.1; 實測值: $401.1(M+H)^+$ 。

化合物 34

^1H -NMR(CD_3OD) δ 8.9(d, 1H), 8.3(s, 1H), 7.85-7.95(m, 2H), 7.71(d, 2H, $J=8$), 7.45(d, 2H, $J=8$), 7.36-7.45(m, 2H), 7.15-7.25(m, 1H), 7.04-7.15(m, 1H), 6.85-6.95(m, 1H)ppm; $C_{20}H_{12}F_5N_5S$ 的 ESMS 計算值: 449.1; 實測值: $450.1(M+H)^+$ 。

化合物 45

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm), 9.14(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.82(m, 1H), 8.28-8.25(m, 2H), 7.95-7.91(m, 3H), 7.51-7.41(m, 5H), 7.20-7.17(m, 1H); $C_{20}H_{13}F_3N_4O$ 的 ESMS 計算值: 382.10; 實測值: $383.1(M+H)^+$ 。

化合物 47

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.1(m, 2H), 8.0(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.6(d, 2H, $J=8$), 7.4(m, 3H), 7.2(m, 3H);

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_3$ 的 ESMS 計算值 : 425.1 ; 實測值 : 426.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 69

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 8.6(s, 1H), 8.15(m, 1H), 7.86 (d, 1H, $J=9$), 7.42-7.60(m, 4H), 7.18-7.34(m, 2H), 6.82(d, 1H, $J=1.5$), 5.55-6.64(m, 1H), 1.40(s, 9H)ppm ; $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 494.2 ; 實測值 : 495.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 74

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.44(s, 1H), 8.20(br, 1H), 8.0 (m, 6H), 7.6(m, 2H), 7.5(d, 2H, $J=8$), 7.4(d, 1H, $J=2$), 7.1(m, 2H), 3.89(s, 3H) ; $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 461.1 ; 實測值 : 462.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 75

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 10.3(br, 1H), 8.1(d, 2H, $J=8$), 7.6(m, 1H), 7.55(s, 1H), 7.4(d, 2H, $J=8$), 7.33(s, 1H), 7.0(m, 3H), 6.12(s, 2H), 3.86(s, 3H) ; $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 的 ESMS 計算值 : 455.1 ; 實測值 : 456.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 77

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.0(m, 3H), 7.8(m, 4H), 7.5 (d, 2H, $J=8$), 7.4(m, 1H), 7.0(m, 2H), 3.89(s, 3H) ;

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 436.1 ; 實測值 : 437.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 79

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 10.5(br, 1H), 8.0(d, 2H, $J=9$), 7.9(d, 2H, $J=8$), 7.6(d, 2H, $J=9$), 7.4(m, 3H), 7.1(m, 2H), 3.84(s, 3H), 2.7(q, 2H, $J=8$), 1.2(t, 3H, $J=8$);

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 439.1 ; 實測值 : 440.1

$(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 81

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 11.2(br, 1H), 9.2(t, 2H, $J=2$), 9.0(d, 1H, $J=2$), 8.1(d, 2H, $J=8$), 7.6(d, 2H, $J=8$), 7.43(s, 1H), 7.1(m, 2H), 3.84(s, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$ 的

ESMS 計算值 : 501.1 ; 實測值 : 502.1 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 82

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 10.2(br, 1H), 7.8(d, 2H, $J=9$), 7.5(d, 2H, $J=9$), 7.4(d, 1H, $J=1$), 7.1(m, 2H), 3.83(s, 3H), 2.3(t, 2H, $J=7$), 1.6(m, 2H), 0.9(t, 3H, $J=7$);

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 377.1 ; 實測值 : 378.1

$(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 83

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 10.9(br, 1H), 8.2(m, 1H), 8.1(m, 4H), 7.8(d, 1H, $J=8$), 7.6(m, 5H), 7.4(m, 1H), 7.1(m, 2H), 3.85(s, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 :

461.1 ; 實測值 : 462.1 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 91

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 7.8(m, 3H), 7.5(d, 2H, $J=8$),

7.4(m, 1H), 7.0(m, 2H), 3.89(s, 3H); $C_{22}H_{11}F_8N_3O_2$ 的 ESMS
計算值: 501.1; 實測值: 502.0(M+H)⁺。

化合物 99

¹H-NMR(CD₃OD) δ 7.99(d, J=8.7Hz, 2H), 7.50(m, 4H),
7.65(m, 1H), 7.18(d, J=2.1Hz, 1H), 7.03(m, 2H),
6.89(t, J=6.9Hz, 1H); $C_{21}H_{12}F_5N_3O_2$ 的 ESMS 計算值:
433.1; 實測值: 434.1(M+H)⁺。

化合物 101

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 10.8(br, 1H), 8.44(s, 1H),
8.3(d, 1H, J=6), 8.1(d, 1H, J=8), 8.0(d, 2H, J=9),
7.8(t, 1H, J=8), 7.6(d, 2H, J=9), 7.4(d, 1H, J=2),
7.1(m, 2H), 3.84(s, 3H); $C_{23}H_{15}F_3N_4O_2$ 的 ESMS 計算值:
436.1; 實測值: 437.1(M+H)⁺。

化合物 105

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 10.2(br, 1H), 7.9(d, 2H, J=9),
7.5(d, 2H, J=9), 7.41(s, 1H), 7.1(m, 2H), 3.83(s, 3H),
2.8(m, 1H), 1.7(m, 8H); $C_{21}H_{20}F_3N_3O_2$ 的 ESMS 計算值:
403.1; 實測值: 404.1(M+H)⁺。

化合物 106

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 10.2(br, 1H), 7.8(d, 2H, J=8),
7.5(d, 2H, J=8), 7.4(m, 1H), 7.1(m, 2H), 3.83(s, 3H),
2.4(m, 1H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H); $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$ 的 ESMS
計算值: 417.2; 實測值: 418.2(M+H)⁺。

化合物 111

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 10.6(br, 1H), 8.0(m, 4H), 7.6(m, 5H), 7.4(d, 1H, $J=2$), 7.1(m, 2H), 3.84(s, 3H);

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：411.1；實測值：412.1

$(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 112

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 8.5(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 7.94(m, 3H), 7.40(m, 5H), 7.08(m, 5H), 4.59(m, 1H), 1.38(d,

$J=6.3\text{Hz}$, 6H)； $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：475.1；實測值：476.1 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 114

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 10.9(br, 1H), 8.8(m, 2H), 8.0(m, 4H), 7.6(m, 2H), 7.4(m, 1H), 7.1(m, 2H), 3.84(s, 3H)； $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：412.1；實測值：413.1 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 116

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm) 10.3(br, 1H), 7.8(d, 2H, $J=9$), 7.5(d, 2H, $J=9$), 7.4(m, 1H), 7.1(m, 2H), 3.83(s, 3H), 2.2(d, 2H, $J=7$), 2.1(m, 1H), 0.9(d, 6H, $J=7$)；

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：391.2；實測值：392.1

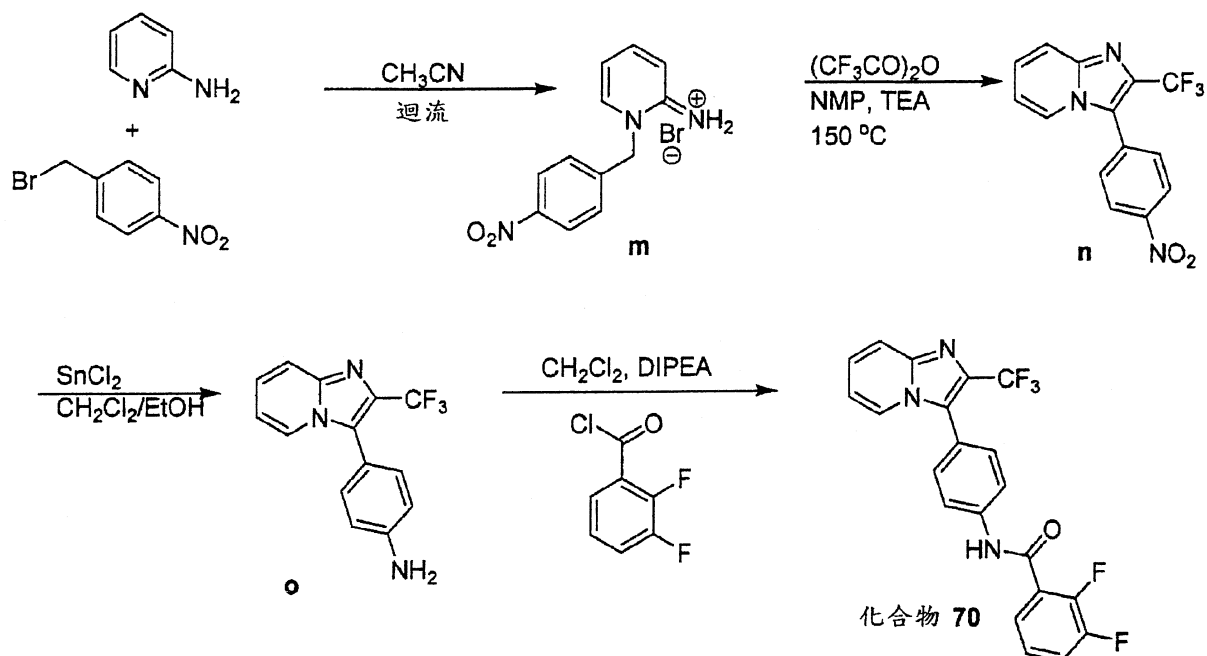
$(\text{M}+\text{H})^+$ 。

異構混合物 136

$^1\text{H-NMR} \delta$ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.06(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.98(m, 2H), 7.48-7.75(m, 17H), 7.30-7.37(m, 4H), 7.09(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.01(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)；ESMS 計算值

(C₂₈H₁₃Cl F₇N₃O₂) : 591.06 ; 實測值(M+1) : 592.1。

H. 其中之 X 為咪唑并[1,2-a]吡啶基之化合物(化合物 70)之典型合成：



流程圖 VIII

1.04g(11mmol)的 2-氨基吡啶與 2.39g(11mmol)的對硝基苄基溴化物溶於 20mL 的 CH₃CN。該溶液加溫迴流 1 小時接著冷卻至室溫，以 Et₂O 稀釋，濾出固體，再以 Et₂O 洗滌 4 次並收集而得 3g(88%)的 1-(4-硝基-苄基)-1H-吡啶-2-亞基-銨溴化物(**m**)，為灰白色固體。

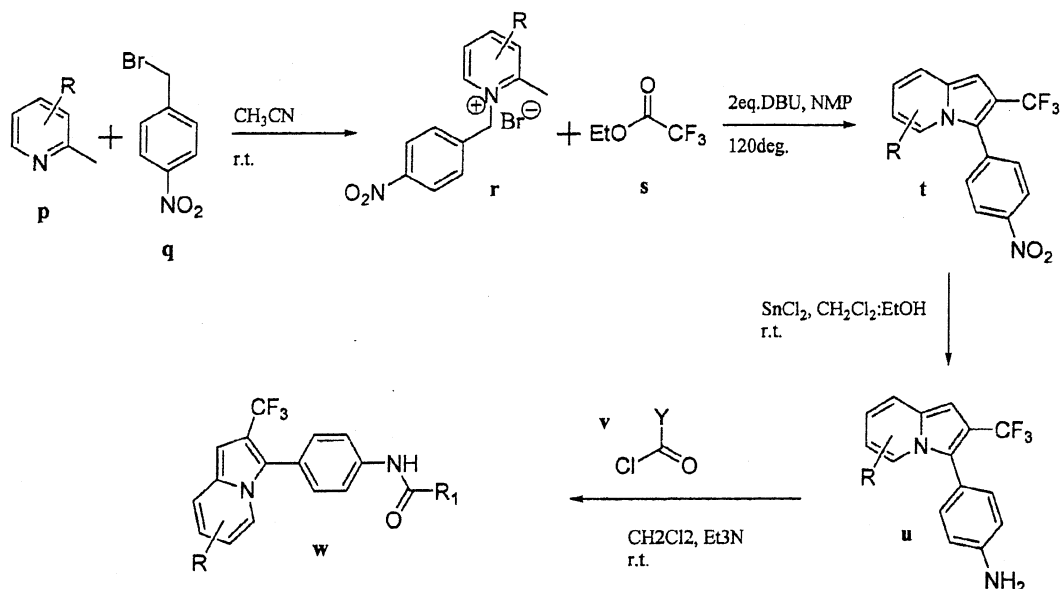
將 0.51mL(3.6mmol)的三氟乙酸酐及 0.96mL(6.9mmol)的三乙基胺(TEA)加入含 1.01g(3.27mmol)的 1-(4-硝基-苄基)-1H-吡啶-2-亞基-銨溴化物(**m**)及 4mL 的 1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)之密封試管中。該反應混合物加熱至 155°C 達 3 小時接著冷卻至室溫，以 50mL 的 2N NaOH 稀釋以及用 EtOAc 30mL 萃取 3 次。該合併的有機物以飽和的 NaHCO₃

水溶液與鹽水洗滌，再以 MgSO_4 過濾脫水乾燥及真空濃縮。該粗製的油由矽膠層析法 1 : 2 (EtOAc : 己烷) 純化產出 753mg (74%) 的 3-(4-硝基-苯基)-2-三氟甲基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶(n)，為黃色固體。

將 4.3g (23mmol) 的 SnCl_2 與 4 滴的水加入含 690mg (2.3mmol) 的 3-(4-硝基-苯基)-2-三氟甲基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶(n) 於 30mL 的 CH_2Cl_2 與乙醇 1 : 1 混合物的溶液中。該反應容許整晚攪拌屆時並於真空濃縮，所得之油溶解於 40mL 的 EtOAc 並以 50mL 的 2N NaOH 洗滌 3 次。該有機層接著以 MgSO_4 過濾脫水乾燥並於真空濃縮。73mg (0.26mmol) 的所得固體溶解於其中添加有 0.035mL (0.27mmol) 的 3,4-二氟苄醯基氯化物與 0.09mL (0.52mmol) 的二異丙基乙基胺(DIPEA) 在 4mL 的 CH_2Cl_2 中。容許該反應攪拌 4 小時，屆時以 20mL 的 CH_2Cl_2 溶液稀釋，再以 15mL 的飽和 NaHCO_3 水溶液驟止並以 15mL 的鹽水洗滌。該有機層以 MgSO_4 過濾脫水乾燥並於真空濃縮。該粗製的油由矽膠層析法 (EtOAc : 己烷 = 1 : 3) 純化產出 91mg (84%) 的 2,3-二氟-N-[4-(2-三氟甲基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基)-苯基]-苯甲胺(化合物 70)，為白色固體。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.53(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.93(m, 4H), 7.71(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.42(m, 3H), 6.89(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H); $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$ 的 ESMS 計算值 : 417.1 ; 實測值 : 418.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

I. 其中之 X 為吲哚化合物的合成



流程圖 IX

(經取代之)-2-甲基吡啶(10.73mmol)(**p**)與對硝基苄基溴化物(10.73mmol)(**q**)之混合於 10mL 的乙腈於室溫攪拌整夜。所得之白色固體經過濾，以乙腈洗滌並脫水乾燥而得 **r**，產率為 50%至 95%。

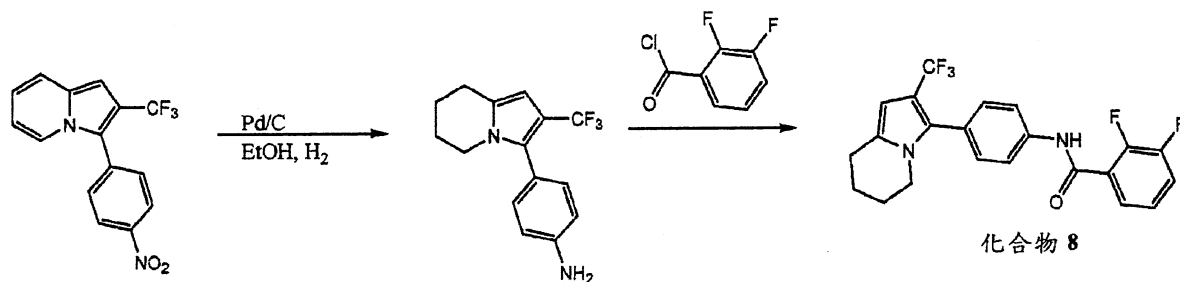
該鹽 **r**(3.23mmol)、三氟乙酸乙酯 **s**(3.23mmol)與 DBU (6.47mmol)於 5mL 的無水 NMP 中之混合物於壓力管中加熱至 130°C 至 140°C 達 0.5 小時至 8 小時。冷卻該管，將內容物倒入 100mL 的水並以乙酸乙酯(15mL×3)萃取該產物。該合併的萃取物以鹽水洗滌並以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥。濃縮物接著使用己烷/EtOAc 之混合於矽膠上藉由管柱層析法獲得環化的產物 **t**，產率為 10%至 80%。

將 SnCl_2 (13.06mmol)加入含鹽 **t**(1.31mmol)於 20mL 的 1 : 1 CH_2Cl_2 : EtOH 攪拌溶液中，隨後加入數滴的水。該混合物攪拌整夜並濃縮。將 20mL 的水加入殘餘物並使用 2N 的 NaOH 將該溶液調至 pH 為約 8 至 9。所得之混合物成功

地以乙酸乙酯(20mL×4)萃取，然後以鹽水(20mL)洗滌並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。經旋轉蒸發濃縮得到 **u**，產率為 70% 至 97%。

將相對應的醯基氯化物 **v**(0.30mmol) 加入含 **u**(0.30 mmol) 於 5mL 的 CH_2Cl_2 的溶液，隨後加入二異丙基乙胺(0.60mmol)。所得之混合物於室溫攪拌 30 分鐘以及使用己烷：乙酸乙酯混合物溶析通過一短墊的矽膠溶析得到產物 **w**，產率為 80% 至 96%。

J. 化合物 8 的合成



流程圖 X

將 200mg(10%)Pd/C 加入含 400mg(1.3mmol) 的 3-(4-硝基-苯基)-2-三氟甲基-吲哚於 12mL 的 MeOH 的溶液中。該溶液允許在 H_2 氣氛下攪拌 24 小時然後通過矽藻土過濾並於真空濃縮。所得之油以矽膠層析法純化，己烷：乙酸乙酯(梯度 9：1 至 1：1)，產出 4-(2-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吲哚-3-基)-苯胺 300mg(1.1mmol, 85%)。

化合物 8 接著由 4-(2-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吲哚-3-基)-苯胺及 2,3-二氟苄醯基氯化物使用如敘述於方法 1 或 2 的類似方法合成。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.41(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.93(m, 1H),

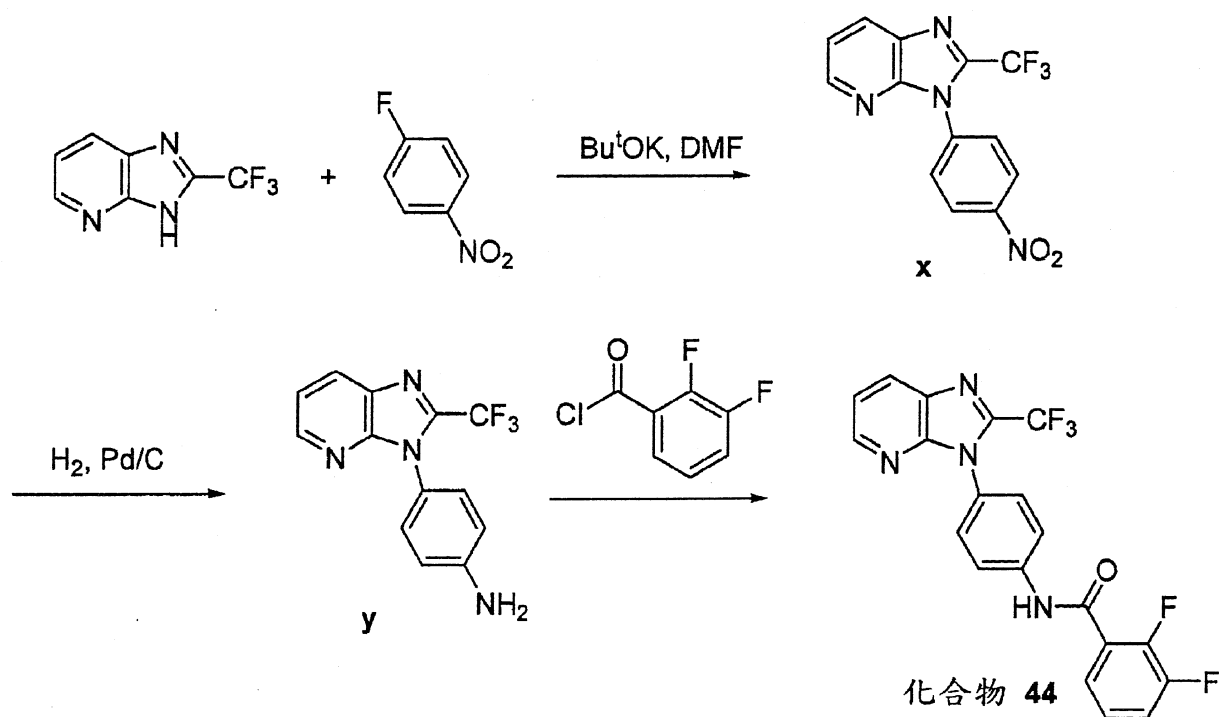
7.70(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.35(m, 3H), 7.24(m, 1H), 6.12(s, 1H), 3.66(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.82(t, $J=6\text{Hz}$, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$ 的 ESMS 計算值: 420.13; 實測值: 421.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 24

化合物 24 以如化合物 8 所述之類似方法製備。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.59(s, 1H), 7.75(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.45(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.25(s, 1H), 3.76(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.07(s, 3H), 2.92(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.9(m, 4H); $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ 的 ESMS 計算值: 406.1; 實測值: 407.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

K. 化合物 44 的合成



流程圖 XI

經取代之咪唑并[4,5-b]吡啶基(27mmol)及第三丁氧

化鉀(3.6g, 30mmol)於 DMF(50mL)中之懸浮液於室溫攪拌 30 分鐘。接著加入 1-氟-4-硝基-苯(4.2g, 30mmol)並將該反應混合物加熱至 150°C 達 4 小時。該反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯(EtOAc)萃取。該有機萃取物以水洗滌並脫水乾燥。濃縮所得之油於矽膠上經快速層析法獲得 x, 產率為 10%至 90%。

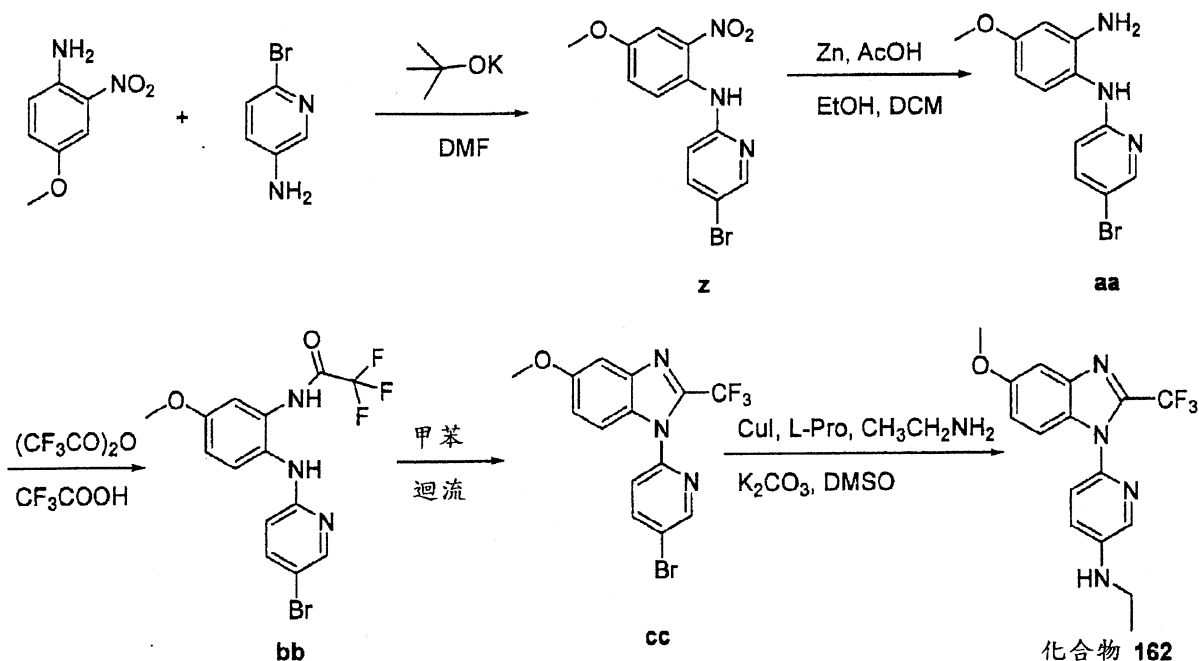
將化合物 x(12mmol)於 EtOAc(100mL)與 10% Pd-C (150mg)中的攪拌懸浮液連接於 H₂ 氣球 4 至 12 小時。該混合物通過矽藻土過濾並濃縮得到化合物 y。

於室溫添加氯酸(5.0mmol)至含化合物 y(4.0mmol)與吡啶(1.3mL)於氯仿(50mL)之混合物中。攪拌該反應混合物 2 至 12 小時, 以 1N HCl 稀釋, 以氯仿萃取並脫水乾燥。濃縮而得之殘餘物從 EtOAc/己烷結晶或經快速層析得到產物化合物 44, 產率為 30%至 95%。

¹H-NMR(CD₃OD) δ 8.45-8.55(m, 2H), 8.25(d, 1H, J=8), 7.85-7.95(m, 3H), 7.35-7.55(m, 4H), 7.15-7.30(m, 1H) ppm; C₂₀H₁₁F₅N₅O₄ 的 ESMS 計算值: 418.0; 實測值: 419.0 (M+H)⁺。

L. 本發明的其他代表化合物

1. 化合物 162 的合成



流程圖 XII

化合物 **z** 的製備：

4-甲氧基-2-硝基苄胺(8g, 47.62mmol)、5-溴-2-硝基吡啶(7.2g, 35.47mmol)與 2-甲基丙-2-醇鉀(6g, 53.57mmol)於 DMF(180mL)中之混合物允許於 30℃ 攪拌 5 小時並於 60℃ 整夜。當溫度降至室溫之後，該反應混合物藉由加入 H_2O (200mL)驟止，所得溶液以 400mL 的 EtOAc 萃取 3 次，接著以 200mL 的水以及 200mL 的鹽水洗滌。該混合物脫水乾燥及在減壓下濃縮。如此所得之粗製物質使用 1:10 至 1:5 之 EtOAc/PE 為溶析液藉由溶合氣相層析儀(SGC)獲得 800mg(5%)的(5-溴-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-2-硝基-2-苯基)-胺(**z**)，為紅色固體。

化合物 **aa** 的製備：

在 100mL 的圓底燒瓶內放置(5-溴-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-2-硝基-2-苯基)-胺(80mg, 0.247mmol)、Zn(160g,

2.47mmol)、二氯甲烷(DCM)(5mL)以及含醋酸(AcOH)(330mg)於乙醇(EtOH)(2mL)的溶液。於室溫攪拌 2 小時允許所得溶液反應。該殘餘物以乙酸乙酯/石油醚(1:4 至 1:1)溶劑系統溶析通過管柱而純化。合併所收集的部分並使用旋轉蒸發器在真空下蒸發濃縮。此產生為 30mg(41%)的 N^1 -(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯-1,2-二胺(2)，為灰白色固體。

化合物 bb 的製備：

將 CF_3COOH (10mL)加入含 N^1 -(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯-1,2-二胺(700mg, 2.38mmol)於 $(CF_3CO)_2O$ (3mL)的攪拌混合物。於油浴將所得溶液維持在 80°C 並攪拌 1 小時以允許反應。該反應混合物由加入 20mL 的水驟止。藉由 K_2CO_3 的添加將 pH 調整至 11。最後溶液以 60mL 的乙酸乙酯(EtOAc)萃取 2 次並以 $CaCl_2$ 脫水乾燥。將溶劑於減壓下移除之後，獲得 0.85g(91%)的 N -[2-(5-溴-吡啶-2-基胺基)-5-甲氧基-苯基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(bb)，為白色固體，其係直接地用於下一個步驟。

化合物 cc 的製備：

將 $(CF_3CO)_2O$ (6mL)加入含 N -[2-(5-溴-吡啶-2-基胺基)-5-甲氧基-苯基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(70mg, 0.18mmol)於甲苯(15mL)的溶液中。允許所得溶液迴流攪拌整夜。於減壓下移除揮發性成分而殘餘物使用 1:7 的 EtOAc/石油醚為溶析液藉由 SGC 純化得到 5mg(6%)的 1-(5-溴-吡啶-2-基)-5-甲氧基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑(cc)，為白色固

體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ 3.84(3H, s), 7.11-7.13(1H, d), 7.37(1H, d), 7.45(1H, s), 7.81(1H, d), 8.46(1H, d), 8.88(1H, s)ppm。

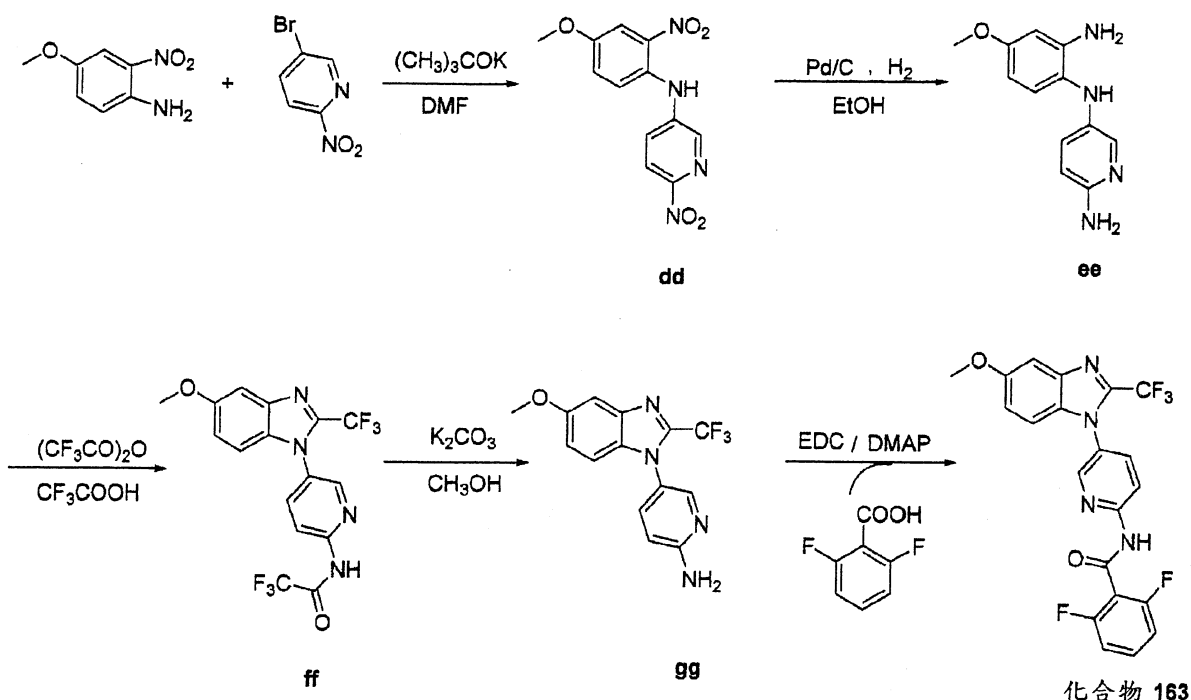
化合物 162 的合成：

將 1-(5-溴-吡啶-2-基)-5-甲氧基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑(30g, 80.65mmol)置入 10mL 的密封試管中。加入 CuI(20mg)、L-脯氨酸(20g)、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (2mL)與 K_2CO_3 (30g)於前述試管，隨後再加入二甲基亞砜(DMSO)(6mL)。允許所得溶液於 60℃ 攪拌 6 小時，接著以 10mL 的 H_2O 稀釋，並以 30mL 的 EtOAc 萃取 2 次。合併有機層並以 20mL 的 H_2O 洗滌。合併的有機層經脫水乾燥及濃縮後，該殘餘物使用 1:12 至 1:6 的 EtOAc/石油醚為溶析液藉由 SGC 純化，以提供 21g(78%)的乙基-[6-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-3-基]-胺(化合物 162)，為白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 8.2(s, 1H), 7.95(d, 1H, $J=2$), 7.92(s, 1H), 7.38(dd, 1H, $J=8.2$), 7.06-7.25(m, 2H), 6.42(t, 1H, $J=5$), 3.84(s, 3H), 3.11-3.34(m, 2H), 1.22(t, 3H, $J=7$)ppm; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的 ESMS 計算值：

336.1；實測值：337.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

2. 化合物 163 的合成



流程圖 XIII

化合物 dd 的合成：

將 5-溴-2-硝吡啶 (2.4g, 11.82mmol)、第三丁氧基鉀 ($t\text{-Bu-O}^-\text{K}^+$) (1.33g, 11.85mmol) 與 CuI (5mg) 加入含 4-甲氧基-2-硝基苯胺 (1g, 5.95mmol) 於 DMSO (30mL) 的攪拌溶液。接著將 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5mg) 加入該混合物。該所得溶液於 50°C 攪拌整夜，接著以 50mL 的 EtOAc 萃取 3 次並將有機層合併然後以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在減壓下移除溶劑後，該粗產物由 SGC (溶析液為 CH_2Cl_2 /石油醚=2:2 的混合物) 純化而得 200mg (11%) 的 (4-甲氧基-2-硝基-苯基)-(6-硝基-吡啶-3-基)-胺 (dd)，為紅色固體。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.26 (1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J=9.12\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=9.12\text{Hz}$),

3.95(3H, s)。

化合物 ee 的合成：

將 Pd/C(0.05g)於 N₂ 下加入含(4-甲氧基-2-硝基-苯基)-(6-硝基-吡啶-3-基)-胺(1.5g, 1.55mmol)於乙醇(50mL)的溶液中。該混合物在氫原子正壓下於 5°C 振動 4 小時。由過濾移除催化劑後，該濾出物在真空下使用旋轉蒸發器蒸發濃縮。如此獲得粗產物，N⁵-(2-胺基-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2,5-二胺，並直接用於下一個步驟。

化合物 ff 的合成：

將 (CF₃CO)₂O(5mL)加入含 N⁵-(2-胺基-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2,5-二胺(150mg, 0.65mmol)的三氟乙酸(5mL)溶液中。所得溶液容許於 80°C 攪拌 4 小時。該反應的進程由 TLC(EtOAc/石油醚=1:2)追蹤。該混合物於旋轉蒸發器於減壓下濃縮。該反應混合物接著藉由加入 30mL 的 10% NaHCO₃ 驟止。所得溶液以 50mL 的 EtOAc 萃取 3 次，合併該有機層，然後以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。經過過濾移除脫水乾燥試劑之後，於減壓下移除溶劑獲得粗產物 2,2,2-三氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-乙醯胺(ff)，且其係未經純化即直接用於下一個步驟。

化合物 gg 的合成：

將 K₂CO₃(510mg, 3.69mmol)加入含 2,2,2-三氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-乙醯胺(100mg, 0.25mmol)的甲醇(20mL)溶液中。所得溶液於 65°C 攪拌整夜。該反應進程由 LCMS 追蹤。在反應完全後，

該反應混合物由加入 30mL 的 H_2O 驟止。所得溶液以 30mL 的 EtOAc 萃取 3 次，並將有機層合併，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。移除脫水乾燥試劑及溶劑後，該殘餘物使用 1:3 EtOAc/石油醚為溶析液經 SGC 純化，得到 80mg(79%)的 5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基胺(gg)，為白色固體。 ^1H -NMR($400MHz$, $CDCl_3$) δ 8.11(1H, s), 7.49(1H, dd, $J=2.16Hz$), 7.47(1H, dd, $J=2.16Hz$), 7.33(1H, dd, $J=8.8Hz$), 7.04(1H, s), 6.69(1H, dd, $J=8.8Hz$), 5.08(2H, s), 3.87(3H, s)ppm。

化合物 163 的合成

將 2,6-二氟苯甲酸(90mg, 0.57mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺(EDC)(240mg, 1.25mmol)及 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(160mg, 1.31mmol)加入含 5-(5-甲氧基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-吡啶-2-胺(80mg, 0.25mmol)的 $CHCl_3$ (10mL)溶液。所得溶液允許於室溫攪拌 24 小時。該反應進程由 TLC(EtOAc/石油醚=1:1)追蹤。反應完全後，所得溶液以 30mL 的 $CHCl_3$ 稀釋，再以 30mL 的 H_2O 洗滌。該混合物經脫水乾燥並於減壓下於旋轉蒸發器蒸發濃縮。粗產物使用 1:5 EtOAc/石油醚作為溶析液藉由 SGC 純化而得 90mg(81%)的 2,6-二氟-N-(5-(5-甲氧基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-吡啶-2-基)苯甲胺(化合物 163)，為白色固體。

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 8.70(s, 1H), 8.64(d, 1H, $J=9$), 8.37(d, 1H, $J=2$), 7.86(dd, 1H, $J=9, 2$), 7.49(m, 1H),

7.37(d, 1H, J=2), 7.03-7.10(m, 4H), 3.90(s, 3H)ppm ;

$C_{21}H_{13}F_5N_4O_2$ 的 ESMS 計算值 : 448 ; 實測值 : 449(M+H)⁺。

以下化合物 164 至 216 的製備方式與化合物 162 與 163 類似。

化合物 164

^1H -NMR(CDC1₃) δ (ppm) 8.7 (m, 1H), 8.3(d, 1H, J=2), 8.0(m, 1H), 7.6(s, 1H), 7.4(s, 1H), 7.1(dd, 1H, J=8, 1), 7.0(d, 1H, J=1), 3.9(s, 3H), 2.4(s, 3H)ppm ;

$C_{16}H_{13}F_3N_4O_2$ 的 ESMS 計算值 : 350.1 ; 實測值 : 351.1 (M+H)⁺。

化合物 165

^1H -NMR(CDC1₃) δ (ppm) 8.11(d, 1H, J=5), 7.41(dd, 1H, J=9, 2), 7.33(d, 1H, J=2), 7.04-7.08(m, 2H), 6.49(d, 1H, J=9), 4.89(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 3.32-3.37(m, 3H), 1.63-1.69(m, 2H), 1.45-1.50(m, 2H), 0.99(t, 3H, J=7) ppm ; $C_{18}H_{19}F_3N_4O$ 的 ESMS 計算值 : 364.2 ; 實測值 : 365.2 (M+H)⁺。

化合物 166

^1H -NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 11.52(s, 1H), 8.67(d, 1H, J=2), 8.43(d, 1H, J=9), 8.15-8.19(m, 3H), 8.02(d, 2H, J=8), 7.44(d, 1H, J=2), 7.21(d, 1H, J=9), 7.10(d, 1H, J=2), 3.84(s, 3H)ppm ; $C_{22}H_{14}F_3N_5O_2$ 的 ESMS 計算值 : 437 ; 實測值 : 438(M+H)⁺。

化合物 167

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.51(d, 1H, $J=9$), 8.34(d, 1H, $J=2$), 8.30(bs, 1H), 7.79(dd, 1H, $J=9, 2$), 7.36(d, 1H, $J=2$), 7.00-7.06(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.46(t, 2H, $J=7$), 1.79-1.84(m, 2H), 1.05(t, 3H, $J=7$)ppm ; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 378 ; 實測值 : 379($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 168

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.52(d, 1H, $J=9$), 8.38(bs, 1H), 8.34(d, 1H, $J=2$), 7.78(d, 1H, $J=2$), 7.36(d, 1H, $J=2$), 7.00-7.06(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.43(m, 2H), 1.56-1.63(m, 2H), 0.94-1.31(m, 6H)ppm ; $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 392 ; 實測值 : 393($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 169

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.60(d, 1H, $J=9$), 8.34(d, 1H, $J=2$), 7.85(dd, 1H, $J=9, 2$), 7.37(d, 1H, $J=2$), 7.27(s, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.32(m, 1H), 2.43(m, 2H), 2.33(m, 2H), 2.01(m, 2H)ppm ; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 390 ; 實測值 : 391($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 170

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.80(s, 1H), 8.64(d, 1H, $J=9$), 8.40(d, 1H, $J=2$), 7.08-8.02(m, 2H), 7.85-7.87(m, 1H), 7.37(d, 1H, $J=2$), 7.21-7.36(m, 2H), 7.05-7.07(m, 2H), 3.89(s, 3H)ppm ; $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 430 ; 實測值 : 431($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 171

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.84(s, 1H), 8.64(d, 1H, $J=9$), 8.40(d, 1H, $J=2$), 7.92(d, 2H, $J=8$), 7.86(dd, 1H, $J=9, 2$), 7.53(d, 2H, $J=8$), 7.37(d, 1H, $J=2$), 7.03-7.07(m, 2H), 3.90(s, 3H)ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 446; 實測值: $447(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 172

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.95(bs, 1H), 8.50(d, 1H, $J=9$), 8.334(d, 1H, $J=2$), 7.79(d, 1H, $J=9$), 7.36(d, 1H, $J=2$), 7.00-7.08(m, 2H), 1.67(9m, 1H), 1.25(m, 2H), 0.98(m, 2H)ppm; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 376; 實測值: $377(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 173

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 9.25(s, 1H), 8.64(d, 1H, $J=9$), 7.88(s, 1H), 7.80(d, 1H, $J=9$), 6.90-7.20(m, 6H), 3.90(s, 3H)ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 464; 實測值: $465(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 174

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.80(s, 1H), 8.63(d, 1H, $J=9$), 8.31(d, 1H, $J=5$), 7.87(d, 1H, $J=9$), 7.61(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.03-7.10(m, 2H), 3.90(s, 3H); $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 480; 實測值: $481(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 175

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 9.35(d, 1H, $J=13$), 8.65(d, 1H, $J=9$), 8.43(d, 1H, $J=2$), 8.23-8.25(m, 1H), 7.85-7.87

(m, 1H), 7.37(d, 1H, J=1), 7.01-7.11(m, 4H), 3.90(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{13}F_5N_4O_2$ 的 ESMS 計算值: 448; 實測值: 449 (M+H)⁺。

化合物 176

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.96(s, 1H), 8.64(s, 1H, J=12), 8.39(s, 1H), 7.88(d, 1H, J=11), 7.79(d, 1H, J=11), 7.54(s, 1H), 7.43(d, 1H, J=11), 7.37(s, 1H), 7.03-7.11(m, 2H), 3.90(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{13}Cl_2F_3N_4O_2$ 的 ESMS 計算值: 480; 實測值: 481(M+H)⁺。

化合物 177

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 11.34(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.39(d, 1H, J=9), 8.15(d, 1H, J=9), 7.72-7.76(m, 1H), 7.61(d, 1H, J=9), 7.42(d, 2H, J=1), 7.20(d, 1H, J=9), 7.08(d, 1H, J=9), 3.81(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{13}ClF_4N_4O_2$ 的 ESMS 計算值: 464; 實測值: 465(M+H)⁺。

化合物 178

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 9.04(s, 1H), 8.65(d, 1H, J=9), 8.26(s, 1H), 7.79-7.87(m, 2H), 7.37-7.47(m, 4H), 7.03-7.07(m, 2H), 3.90(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{13}ClF_3N_4O_2$ 的 ESMS 計算值: 446; 實測值: 447(M+H)⁺。

化合物 179

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.78(s, 1H), 8.61(s, 1H, J=8), 8.38(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.80-7.84(m, 2H), 7.57(d, 1H, J=8), 7.45-7.49(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.00-7.07(m,

2H), 3.87(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{14}ClF_3N_4O_2$ 的 ESMS 計算值 : 446 ; 實測值 : 447(M+H)⁺。

化合物 180

¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) 9.00(s, 1H), 8.66(d, 1H, J=9), 8.18(d, 1H, J=2), 7.88(d, 1H, J=9), 7.64-7.71(m, 2H), 7.26-7.44(m, 3H), 7.03-7.08(m, 2H), 3.91(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{14}BrF_3N_4O_2$ 的 ESMS 計算值 : 490 ; 實測值 : 491(M+H)⁺。

化合物 181

¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) 8.83(s, 1H), 8.63(d, 1H, J=9), 8.39(d, 1H, J=1), 8.31(s, 1H), 7.84-7.95(m, 3H), 7.36(s, 1H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.02-7.08(m, 2H), 3.88(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{14}F_3IN_4O_2$ 的 ESMS 計算值 : 538 ; 實測值 : 539(M+H)⁺。

化合物 182

¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) 8.94(s, 1H), 8.66(d, 1H, J=12), 8.41(s, 1H), 7.80-7.94(m, 3H), 7.65-7.72(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.02-7.10(m, 2H), 3.90(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{14}F_3IN_4O_2$ 的 ESMS 計算值 : 538 ; 實測值 : 539(M+H)⁺。

化合物 183

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 11.45(s, 1H), 8.66(d, 1H, J=2), 8.47(s, 1H), 8.42(d, 1H, J=9), 8.29 (d, 1H, J=8), 8.17(t, 1H, J=2), 8.07(d, 1H, J=8), 7.75(d, 1H, J=8), 7.43(d, 1H, J=2), 7.20(d, 1H, J=9), 7.09(t, 1H, J=2), 3.82(s, 3H)ppm; $C_{22}H_{14}F_3N_5O_2$ 的 ESMS 計算值 : 437 ; 實測

值：438(M+H)⁺。

化合物 184

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.91(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.65(d, 1H, J=9), 8.49(d, 1H, J=8), 8.44(s, 1H), 8.33(d, 1H, J=8), 7.89(d, 1H, J=9), 7.79(d, 1H, J=8), 7.37(s, 1H), 7.04-7.10(m, 2H), 3.89(s, 3H)ppm; C₂₁H₁₄F₃N₅O₄ 的 ESMS 計算值：457；實測值：458(M+H)⁺。

化合物 185

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 9.33(d, 1H, J=19), 8.66(d, 1H, J=12), 8.42(s, 1H), 8.20(t, 1H, J=10), 7.84(d, 1H, J=12), 7.61(t, 1H, J=9), 7.55-7.64(m, 2H), 7.20-7.29(9m, 1H), 7.03-7.09(m, 2H), 3.89(s, 3H)ppm; C₂₁H₁₄F₄N₄O₂ 的 ESMS 計算值：430；實測值：431(M+H)⁺。

化合物 186

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.87(s, 1H), 8.66(d, 1H, J=9), 8.41(s, 1H), 7.87(d, 1H, J=8), 7.69-7.86(m, 2H), 7.53-7.55(m, 1H), 7.26-7.37(m, 2H), 7.03-7.07(m, 2H), 3.90(s, 3H)ppm; C₂₁H₁₄F₄N₄O₂ 的 ESMS 計算值：430；實測值：431(M+H)⁺。

化合物 187

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.66(d, 1H, J=9), 8.58(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=8), 7.88(d, 1H, J=9), 7.65(d, 1H, J=8), 7.51(t, 1H, J=7), 7.40(s, 1H), 7.19(t, 1H, J=7), 7.02-7.10(m, 2H), 3.89(s, 3H)ppm;

$C_{21}H_{14}F_3IN_4O_2$ 的 ESMS 計算值：538；實測值：539(M+H)⁺。

化合物 188

^1H -NMR(CDC1₃) δ (ppm) 8.11(d, 1H, J=5), 7.41(dd, 1H, J=9, 2), 7.33(d, 1H, J=2), 7.04-7.08(m, 2H), 6.49(d, 1H, J=9), 4.89(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 3.32-3.37(m, 2H), 1.63-1.69(m, 2H), 1.45-1.50(m, 2H), 0.99(t, 3H, J=7)ppm; $C_{18}H_{19}F_3N_4O$ 的 ESMS 計算值：364.2；實測值：365.2(M+H)⁺。

化合物 189

^1H -NMR(CDC1₃) δ 8.48-8.54(m, 2H), 8.33(t, 1H, J=1), 7.79(dd, 1H, J=1, 9), 7.36(s, 1H), 7.01-7.08(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.26-2.36(m, 3H), 1.06(d, 6H, J=6)ppm; $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$ 的 ESMS 計算值：392；實測值：393(M+H)⁺。

化合物 190

^1H -NMR(CDC1₃) δ 9.02(s, 1H), 8.67(d, 1H, J=9), 8.44(s, 1H), 8.42(d, 2H, J=9), 8.17(d, 2H, J=9), 7.91(dd, 1H, J=9), 7.38(s, 1H), 7.03-7.10(m, 2H), 3.90(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{14}F_3N_5O_4$ 的 ESMS 計算值：457；實測值：458(M+H)⁺。

化合物 191

^1H -NMR(CDC1₃) δ 8.75(s, 1H), 8.63(d, 1H, J=9), 8.45(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.85-7.92(m, 2H), 7.78(d, 1H, J=9), 7.46(t, 1H, J=9), 7.39(s, 1H), 7.02-7.11(m, 2H), 3.92(s, 3H)ppm; $C_{21}H_{14}BrF_3N_4O_2$ 的 ESMS 計算值：490；實測值：491(M+H)⁺。

化合物 192

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.85(s, 1H), 8.66(d, 1H, $J=9$), 8.61(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.34(d, 1H, $J=8$), 8.26(d, 1H, $J=8$), 7.88(d, 1H, $J=9$), 7.69(t, 1H, $J=9$), 7.40(s, 1H), 7.02-7.12(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.92(s, 3H)ppm;

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 的 ESMS 計算值：470；實測值：471($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 193

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.64(bs, 1H), 8.56(d, 1H, $J=9$), 8.33(s, 1H), 7.82(dd, 1H, $J=4, 8$), 7.36(s, 1H, $J=6$), 7.01-7.09(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.82-2.86(m, 1H), 1.26-2.03(m, 8H)ppm; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：404；實測值：405($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 194

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.30(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.64(d, 1H, $J=2$), 8.41(d, 1H, $J=9$), 8.15(dd, 1H, $J=2, 9$), 7.44(s, 1H, $J=6$), 7.21(d, 1H, $J=9$), 7.08(d, 1H, $J=9$), 3.84(s, 3H), 2.62(s, 3H)ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的 ESMS 計算值：433；實測值：434($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 195

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.32(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.32(d, 1H, $J=9$), 8.18(d, 1H, $J=9$), 7.44(s, 1H), 7.20(t, 1H, $J=9$), 7.08(d, 1H, $J=9$), 3.83(s, 3H)ppm; $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的 ESMS 計算值：497；實測值：498($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 196

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.33(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.42(d, 1H, $J=9$), 8.16(d, 1H, $J=9$), 7.98(s, 2H, $J=8$), 7.74(d, 2H, $J=8$), 7.44(s, 1H), 7.21(d, 1H, $J=9$), 7.09(d, 1H, $J=9$), 3.85(s, 3H)ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 490 ; 實測值 : $491(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 197

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.66(s, 1H), 8.63(d, 1H), 8.40(t, 1H, $J=9$), 8.19(t, 2H, $J=7$), 7.76-7.92(m, 3H), 7.45(s, 1H), 7.26(d, 1H, $J=9$), 7.11(d, 1H, $J=9$), 3.85(s, 3H) ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ 的 ESMS 計算值 : 457 ; 實測值 : $458(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 198

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.17(s, 1H), 8.68(d, 1H, $J=2$), 8.47(d, 1H, $J=9$), 8.19(dd, 1H, $J=2, 9$), 7.93(s, 1H), 7.88(d, 1H, $J=6$), 7.44-7.49(m, 3H), 7.26(d, 1H, $J=9$), 7.14(dd, 1H, $J=2, 9$), 3.88(s, 3H), 2.44(s, 3H)ppm; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值 : 426 ; 實測值 : $427(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 199

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.1(s, 1H), 8.62(d, 1H, $J=2$), 8.41(d, 1H, $J=9$), 8.12(dd, 1H, $J=2, 8$), 7.96(d, 2H, $J=8$), 7.42(d, 2H, $J=7$), 7.33(d, 2H, $J=8$), 7.19(d, 1H, $J=9$), 3.82(s, 3H), 2.64(t, 3H, $J=8$), 1.53-1.61(m, 2H), 1.20-1.34(m, 2H), 0.88(t, 3H, $J=8$)ppm; $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的

ESMS 計算值：468；實測值：469(M+H)⁺。

化合物 200

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 11.1(s, 1H), 8.57(t, 1H, J=5), 8.41(d, 1H, J=5), 8.10(dd, 1H, J=2, 9), 7.42(d, 2H, J=7), 7.05-7.21(m, 4H), 3.82(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.32(s, 3H)ppm；C₂₃H₁₉F₃N₄O₂ 的 ESMS 計算值：440；實測值：441(M+H)⁺。

化合物 201

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 11.7(bs, 1H), 8.75(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.58(d, 1H, J=5), 8.39(d, 1H, J=9), 8.18(d, 1H, J=9), 7.73(d, 1H, J=5), 7.43(s, 1H), 7.21(d, 1H, J=9), 7.09(d, 1H, J=9), 3.83(s, 3H), 2.30(s, 6H)ppm；C₂₀H₁₃F₄N₅O₂ 的 ESMS 計算值：431；實測值：432(M+H)⁺。

化合物 202

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 11.2(s, 1H), 8.61(d, 1H, J=2), 8.46(d, 1H, J=9), 8.15(d, 1H, J=9), 7.45(d, 1H, J=2), 7.12-7.30(m, 5H), 3.85(s, 3H), 2.30(s, 6H)ppm；C₂₃H₁₉F₃N₄O₂ 的 ESMS 計算值：440；實測值：441(M+H)⁺。

化合物 203

¹H-NMR(CDC1₃) δ 8.71(bs, 1H), 8.68(d, 1H, J=8), 8.39(s, 1H), 7.89(d, 2H, J=8), 7.80(d, 1H, J=9), 7.41(s, 1H), 7.05(s, 2H), 6.78(d, 2H, J=9), 3.91(s, 3H), 3.16(s, 6H)ppm；C₂₃H₂₀F₃N₅O₂ 的 ESMS 計算值：455；實測值：456(M+H)⁺。

化合物 204

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.78(bs, 1H), 8.59(d, 1H, $J=9$), 8.32(s, 1H), 7.79(d, 1H, $J=9$), 6.95-7.42(m, 7H), 3.92(s, 6H)ppm; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的 ESMS 計算值: 442; 實測值: 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 205

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.22(s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.45(d, 1H, $J=9$), 8.22(d, 1H, $J=9$), 7.44(s, 1H), 7.22(d, 1H, $J=9$), 7.10(d, 1H, $J=9$), 3.83(s, 3H)ppm; $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 的 ESMS 計算值: 420; 實測值: 421($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 206

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 10.83(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.48(d, 1H, $J=9$), 8.16(d, 1H, $J=8$), 7.88(d, 1H, $J=8$), 7.59(t, 1H, $J=7$), 7.44(s, 1H), 7.08-7.27(m, 4H), 3.99(s, 3H), 3.88(s, 3H)ppm; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的 ESMS 計算值: 442; 實測值: 443($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 207

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.11(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.45(d, 1H, $J=9$), 8.14(d, 1H, $J=9$), 7.98(d, 2H, $J=8$), 7.44(s, 1H), 7.34(d, 2H, $J=8$), 7.22(t, 1H, $J=8$), 7.10(d, 1H, $J=8$), 3.83(s, 3H), 2.63(t, 2H, $J=7$), 1.57-1.66(m, 2H), 0.90(t, 3H, $J=7$)ppm; $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 454; 實測值: 455($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 208

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.17(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.43(d, 1H, $J=9$), 8.14(d, 1H, $J=9$), 7.44(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.21(d, 1H, $J=9$), 7.09(t, 1H, $J=8$), 6.94(s, 1H), 3.83(s, 3H), 2.97(s, 6H)ppm; $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 455; 實測值: $456(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 209

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.33(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.43(d, 1H, $J=9$), 8.24(d, 1H, $J=9$), 7.88(s, 1H, $J=8$), 7.78(s, 1H), 7.44-7.48(m, 3H), 7.20(d, 1H, $J=9$), 7.11(s, 1H), 3.83(s, 3H), 2.56(s, 3H)ppm; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 的 ESMS 計算值: 458; 實測值: $459(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 210

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.15(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.43(d, 1H, $J=9$), 8.14(d, 1H, $J=9$), 8.00(d, 2H, $J=8$), 7.43(s, 1H), 7.37(d, 2H, $J=8$), 7.21(d, 1H, $J=9$), 7.09(d, 1H, $J=9$), 3.83(s, 3H), 2.53(s, 3H)ppm; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 的 ESMS 計算值: 458; 實測值: $459(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 211

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.82(s, 1H), 8.68(d, 1H, $J=9$), 8.42(s, 1H), 7.85-7.90(m, 3H), 7.37(d, 2H, $J=8$), 7.38(s, 1H), 7.09(d, 2H, $J=9$), 3.92(s, 3H), 2.49(s, 3H)ppm; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值: 426; 實測值: $427(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 212

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 11.14(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.43(d,

^1H , $J=9$), 8.14(d, 1H, $J=9$), 8.00(d, 2H, $J=8$), 7.47(d, 2H, $J=8$), 7.44(s, 1H), 7.21(d, 1H, $J=9$), 7.09(d, 1H, $J=9$), 3.83(s, 3H), 3.71(s, 3H), 2.26(s, 3H)ppm;

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：455；實測值：456($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 213

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 10.24(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.31(d, 1H, $J=9$), 8.07(d, 1H, $J=9$), 7.43(s, 1H), 7.19(d, 1H, $J=9$), 7.09(d, 1H, $J=9$), 3.83(s, 3H), 1.27(s, 9H)ppm;

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：392；實測值：393($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 214

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 10.81(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.33(d, 1H, $J=9$), 7.42(s, 1H), 7.17(d, 1H, $J=9$), 7.09(d, 1H, $J=9$), 3.83(s, 3H), 2.55-2.75(m, 1H), 1.11(d, 6H, $J=7$)ppm; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：378；實測值：379($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 215

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 11.11(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.44(d, 1H, $J=9$), 8.14(d, 1H, $J=9$), 8.00(d, 2H, $J=8$), 7.45(s, 1H), 7.38(d, 2H, $J=8$), 7.22(d, 1H, $J=9$), 7.12(d, 1H, $J=9$), 3.85(s, 3H), 2.68-2.73(m, 2H), 1.09-1.24(m, 3H)ppm; $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 ESMS 計算值：440；實測值：441($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 216

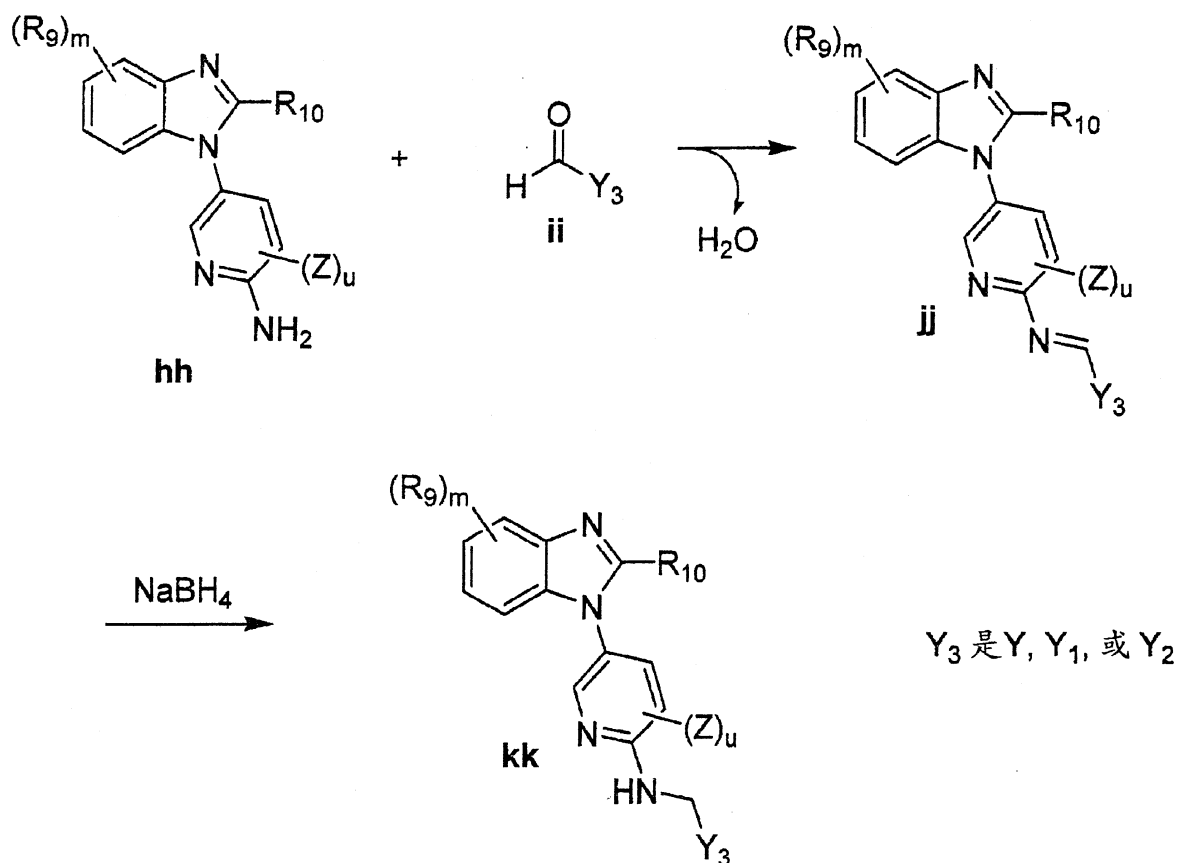
^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 10.22(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.41(d, 1H, $J=9$), 8.20(d, 1H, $J=9$), 7.45(s, 1H), 7.35(s, 2H), 7.24(d, 1H, $J=9$), 7.11(d, 1H, $J=9$), 3.85(s, 3H),

0.87(bs, 1H)ppm ; $C_{18}H_{13}F_3N_6O_2$ 的 ESMS 計算值 : 402 ; 實測值 : $403(M+H)^+$ 。

M. 其他連接基的合成

本發明中 L 為 $-NHC(S)-$ 或 $-C(S)NH-$ 的化合物可使用勞氏試劑處理具有醯胺連接基的化合物製備。

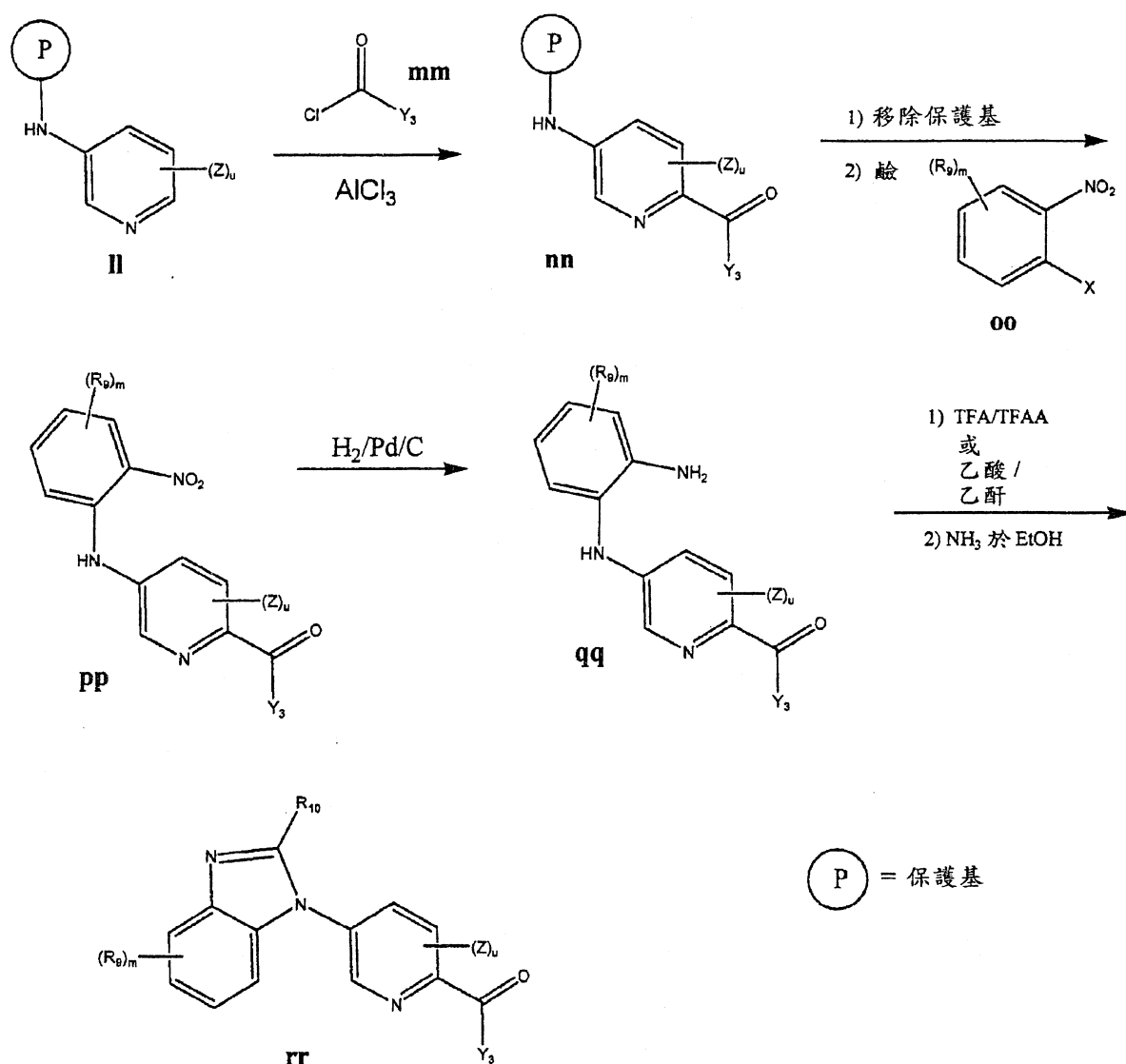
具有 $-CH_2-NH-$ 或 $-NH-CH_2-$ 連接基的本發明化合物可經由將具有 $-NHC(S)-$ 或 $-C(S)NH-$ 連接基的化合物與雷尼鎳 (Raney Ni) 接觸而製備。另外，具有 CH_2-NH- 或 $-NH-CH_2-$ 連接基的本發明化合物，可分別自具有 $-C(O)-NH-$ 或 $-NH-C(O)-$ 連接基的化合物還原而得，例如：硼氫化鈉 (參見 2004 年 7 月 22 日申請之美國專利申請案第 10/897,681 號，其全部揭示內容已以引用之方式併入本文中)。具有 $-NH-CH_2-$ 連接基之本發明化合物亦可由胺衍生物 (化合物 hh) 與醛 (化合物 ii) 反應而製備。典型地，該反應是在將水移除的情況下進行以產生亞胺 (化合物 jj)。該亞胺接著以硼氫化鈉處理，產生具有 $-NH-CH_2$ 連接基的本發明化合物 (參見流程圖 XIV)。



流程圖 XIV

具有 $-C(=O)-$ 連接基 (化合物 **rr**) 的本發明化合物可由 Friedel-Craft 醯化反應製備。該醯化反應是在 $AlCl_3$ 的存在下由胺基-吡啶 (化合物 **II**) (該化合物中的胺基是被保護的情況下) 與氯酸反應以形成化合物 **nn** (參見流程圖 VI)。化合物 **nn** 的胺基可接著去保護，且在有鹼的溶劑中藉由將芳香族鹵化物與化合物 **nn** 的去保護胺化合而進行芳香族取代反應以形成化合物 **pp**。使用鈀碳催化劑進行催化性氫化反應將化合物 **pp** 的硝基還原成胺基以形成化合物 **qq**。苯並咪唑環的形成，是藉由將化合物 **qq** 溶於三氟乙酸 (TFA) 以及加入三氟乙酐 (TFAA) 以形成化合物 **rr**，其中的 R_{10} 為 CF_3 。典型地，將該反應加熱至大約 $80^\circ C$ 。另外，

化合物 qq 溶於乙酸並加入乙酐以形成化合物 rr，其中 R_{10} 為 CH_3 。

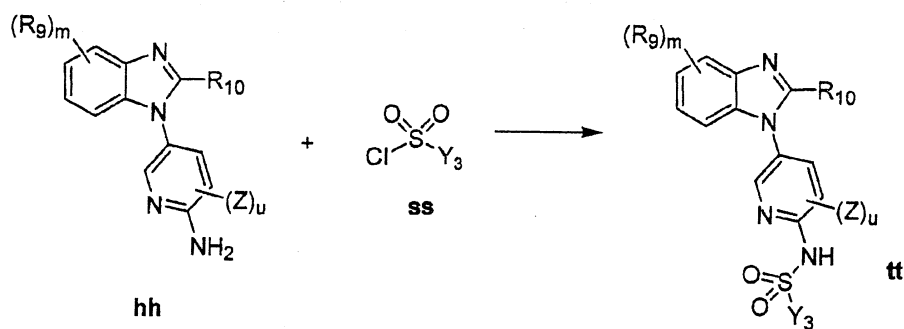


流程圖 XV

具有 $-C(S)-$ 連接基的本發明化合物可藉由以勞氏試劑或 P_2S_5 於吡啶中處理具有羰基連接基之化合物而製備。

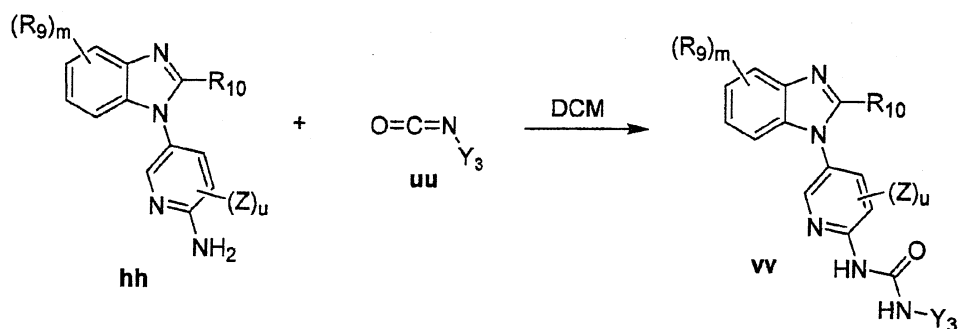
具有磺醯胺連接基的本發明化合物(化合物 **tt**)可由胺衍生物(化合物 **hh**)與磺醯氯衍生物(化合物 **ss**)反應製備，如流程圖 XVI 所示。典型地，胺衍生物(化合物 **hh**)溶於極性溶劑，如：乙醇；接著加入磺醯氯衍生物(化合物

ss)。該反應典型地加熱至大約 50°C 至大約 100°C。



流程圖 XVI

具有脲連接基的本發明化合物(化合物 vv)可由胺衍生物(化合物 hh)與異氰酸鹽(化合物 uu)反應製備，如流程圖 XVII 所示。典型地，胺衍生物(化合物 hh)溶於非極性、非質子性溶劑(如：二氟甲烷(DCM))，在該等溶液異氰酸鹽(化合物 uu)於室溫加入其中。該反應典型地攪拌大約 5 分鐘至大約 1 小時而得到具有脲連接基(化合物 vv)的本發明化合物。

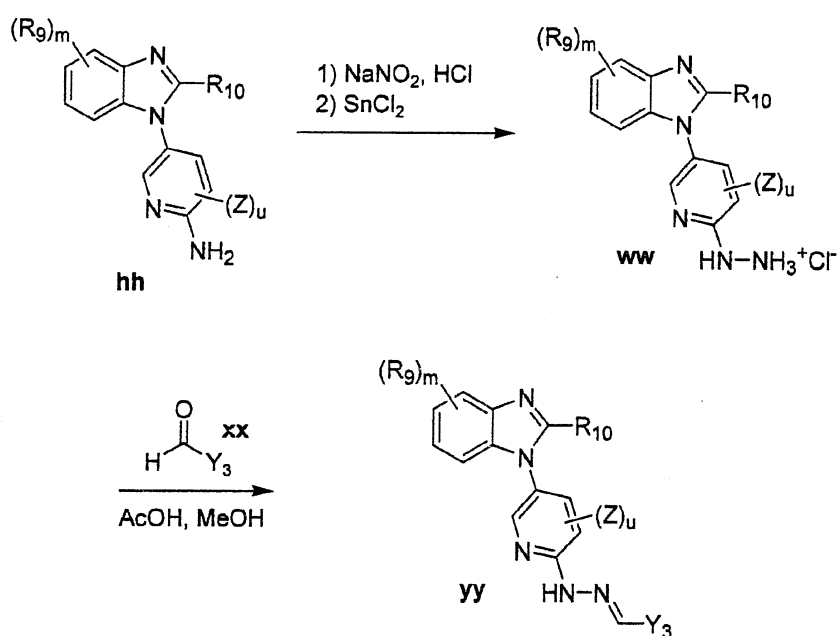


流程圖 XVII

具有硫脲連接基(-NHC(S)NH-)的本發明化合物可藉由以勞氏試劑處理具有脲連接基之化合物而製備。

具有胼基連接基(-NH-N=CH-)之本發明化合物(化合物 yy)可由在大約 0°C 時將胺衍生物(化合物 hh)(1 當量)加入

含 NaNO_2 水溶液 (1 當量) 的濃 HCl 而製備。將該溶液於 0°C 攪拌大約 15 分鐘至大約 1 小時之後，加入 2.4 當量的 SnCl_2 於濃 HCl ，且該反應於約 0°C 攪拌大約 1 小時而獲得氯化胼中間物 (化合物 **ww**)。氯化胼中間物 (化合物 **ww**) 溶解於乙酸及醇，如：甲醇，並加入醛。該反應於室溫攪拌約 1 小時以獲得具備胼基連接基之本發明化合物 (化合物 **yy**) (參見流程圖 XVIII)。



流程圖 XVIII

本發明其他例示化合物的代表性分析資料：

- 化合物 1：實測值：465.4 $(\text{M}+\text{H})^+$.
- 化合物 2：實測值：465.4 $(\text{M}+\text{H})^+$.
- 化合物 4：實測值：447.4 $(\text{M}+\text{H})^+$.
- 化合物 5：實測值：426.4 $(\text{M}+\text{H})^+$.
- 化合物 7：實測值：498.3 $(\text{M}+\text{H})^+$.
- 化合物 10：實測值：456.4 $(\text{M}+\text{H})^+$.

化合物 12 : 實測值 : 433.4 (M+H)⁺.
化合物 13 : 實測值 : 450.2 (M+H)⁺.
化合物 14 : 實測值 : 447.4 (M+H)⁺.
化合物 15 : 實測值 : 433.8 (M+H)⁺.
化合物 16 : 實測值 : 450.3 (M+H)⁺.
化合物 17 : 實測值 : 431.4 (M+H)⁺.
化合物 18 : 實測值 : 498.4 (M+H)⁺.
化合物 19 : 實測值 : 420.4 (M+H)⁺.
化合物 20 : 實測值 : 442.3 (M+H)⁺.
化合物 23 : 實測值 : 383.8 (M+H)⁺.
化合物 25 : 實測值 : 451.8 (M+H)⁺.
化合物 26 : 實測值 : 417.3 (M+H)⁺.
化合物 28 : 實測值 : 428.2 (M+H)⁺.
化合物 29 : 實測值 : 403.4 (M+H)⁺.
化合物 30 : 實測值 : 485.3 (M+H)⁺.
化合物 31 : 實測值 : 532.5 (M+H)⁺.
化合物 32 : 實測值 : 477.4 (M+H)⁺.
化合物 33 : 實測值 : 475.2 (M+H)⁺.
化合物 35 : 實測值 : 473.4 (M+H)⁺.
化合物 36 : 實測值 : 418.3 (M+H)⁺.
化合物 37 : 實測值 : 442.3 (M+H)⁺.
化合物 38 : 實測值 : 451.8 (M+H)⁺.
化合物 39 : 實測值 : 432.4 (M+H)⁺.
化合物 40 : 實測值 : 411.4 (M+H)⁺.

化合物 41 : 實測值 : 418.3 (M+H)⁺.
化合物 42 : 實測值 : 445.4 (M+H)⁺.
化合物 43 : 實測值 : 432.4 (M+H)⁺.
化合物 46 : 實測值 : 417.3 (M+H)⁺.
化合物 48 : 實測值 : 425.4 (M+H)⁺.
化合物 49 : 實測值 : 391.4 (M+H)⁺.
化合物 50 : 實測值 : 432.4 (M+H)⁺.
化合物 51 : 實測值 : 416.3 (M+H)⁺.
化合物 52 : 實測值 : 453.4 (M+H)⁺.
化合物 53 : 實測值 : 474.4 (M+H)⁺.
化合物 54 : 實測值 : 349.3 (M+H)⁺.
化合物 55 : 實測值 : 431.4 (M+H)⁺.
化合物 56 : 實測值 : 418.3 (M+H)⁺.
化合物 57 : 實測值 : 562.5 (M+H)⁺.
化合物 58 : 實測值 : 357.4 (M+H)⁺.
化合物 59 : 實測值 : 363.4 (M+H)⁺.
化合物 60 : 實測值 : 449.3 (M+H)⁺.
化合物 61 : 實測值 : 418.3 (M+H)⁺.
化合物 62 : 實測值 : 404.4 (M+H)⁺.
化合物 63 : 實測值 : 514.7 (M+H)⁺.
化合物 64 : 實測值 : 485.3 (M+H)⁺.
化合物 65 : 實測值 : 495.4 (M+H)⁺.
化合物 66 : 實測值 : 467.5 (M+H)⁺.
化合物 67 : 實測值 : 540.5 (M+H)⁺.

化合物 68 : 實測值 : 540.5 (M+H)⁺.
化合物 71 : 實測值 : 483.3 (M+H)⁺.
化合物 72 : 實測值 : 487.5 (M+H)⁺.
化合物 73 : 實測值 : 537.3 (M+H)⁺.
化合物 76 : 實測值 : 425.4 (M+H)⁺.
化合物 78 : 實測值 : 456.4 (M+H)⁺.
化合物 80 : 實測值 : 479.4 (M+H)⁺.
化合物 84 : 實測值 : 389.4 (M+H)⁺.
化合物 85 : 實測值 : 453.5 (M+H)⁺.
化合物 86 : 實測值 : 417.4 (M+H)⁺.
化合物 87 : 實測值 : 433.5 (M+H)⁺.
化合物 88 : 實測值 : 419.4 (M+H)⁺.
化合物 89 : 實測值 : 441.4 (M+H)⁺.
化合物 90 : 實測值 : 451.4 (M+H)⁺.
化合物 92 : 實測值 : 455.4 (M+H)⁺.
化合物 93 : 實測值 : 474.4 (M+H)⁺.
化合物 94 : 實測值 : 431.4 (M+H)⁺.
化合物 95 : 實測值 : 425.4 (M+H)⁺.
化合物 97 : 實測值 : 501.3 (M+H)⁺.
化合物 98 : 實測值 : 447.4 (M+H)⁺.
化合物 100 : 實測值 : 447.4 (M+H)⁺.
化合物 102 : 實測值 : 480.3 (M+H)⁺.
化合物 103 : 實測值 : 447.4 (M+H)⁺.
化合物 104 : 實測值 : 490.3 (M+H)⁺.

化合物 107 : 實測值 : 456.4 (M+H)⁺.
化合物 108 : 實測值 : 445.8 (M+H)⁺.
化合物 109 : 實測值 : 445.8 (M+H)⁺.
化合物 110 : 實測值 : 447.4 (M+H)⁺.
化合物 113 : 實測值 : 460.4 (M+H)⁺.
化合物 115 : 實測值 : 537.3 (M+H)⁺.
化合物 117 : 實測值 : 480.3 (M+H)⁺.
化合物 118 : 實測值 : 490.3 (M+H)⁺.
化合物 119 : 實測值 : 490.3 (M+H)⁺.
化合物 120 : 實測值 : 401.3 (M+H)⁺.
化合物 121 : 實測值 : 500.4 (M+H)⁺.
化合物 122 : 實測值 : 361.3 (M+H)⁺.
化合物 123 : 實測值 : 455.4 (M+H)⁺.
化合物 124 : 實測值 : 457.5 (M+H)⁺.
化合物 125 : 實測值 : 435.4 (M+H)⁺.
化合物 126 : 實測值 : 445.8 (M+H)⁺.
化合物 127 : 實測值 : 547.4 (M+H)⁺.
化合物 128 : 實測值 : 441.4 (M+H)⁺.
化合物 129 : 實測值 : 547.4 (M+H)⁺.
化合物 130 : 實測值 : 485.5 (M+H)⁺.
化合物 131 : 實測值 : 485.5 (M+H)⁺.
化合物 132 : 實測值 : 475.4 (M+H)⁺.
化合物 133 : 實測值 : 459.4 (M+H)⁺.
化合物 135 : 實測值 : 469.8 (M+H)⁺.

實施例 2：抑制 IL-2 產生

取 Jurkat 細胞置於 96 孔盤(每孔 50 萬個細胞，於 1%FBS 培養基中)，然後添加不同濃度之本發明試驗化合物。10 分鐘後，細胞經 PHA(終濃度 $2.5 \mu\text{g/mL}$)活化，於 37°C 在 CO_2 下培養 20 小時。終體積為 $200 \mu\text{L}$ 。培養後，將細胞離心，收集上清液，並於檢定分析 IL-2 產生之前將該等上清液先保存在 -70°C 。採用市售 ELISA 套組(IL-2 Eli-pair, Diaclone Research, Besancon, France)檢測 IL-2 之產生，獲得劑量效應曲線。相對於無刺激對照組，計算刺激之後 50%的最大 IL-2 產生量受抑制的濃度為 IC_{50} 值。

IC ₅₀	化合物
< 100nm	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 71, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 132, 135, 163, 173, 174, 175, 176, 178, 180, 185, 187, 189, 193, 197, 202
100nm 至 500nm	15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 63, 64, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 133, 134, 136, 165, 166, 167, 168, 170, 177, 179, 183, 184, 188, 190, 191, 192, 195, 196, 201
500nm 至 1 μ m	41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 56, 91, 92, 93, 94, 95, 169, 171, 182, 186, 194, 198, 200
> 1 μ m	49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 67, 68, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 162, 164, 172, 181, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216

實施例 4：於 RBL 細胞、JURKAT 細胞、與初代 T 細胞中抑制 I_{CRAC} 電流之膜片鉗研究

一般而言，採用全細胞膜片鉗方法檢查本發明化合物對媒介 I_{crac} 通道之影響。在這樣的實驗中，對膜片鉗處理

之細胞建立基線的量測。然後使試驗化合物灌流(或吹噴)外部溶液中的細胞，並測量該化合物對 I_{crac} 的影響。調控 I_{crac} (例如：抑制)之化合物即為適用於本發明中供調控 CRAC 離子通道活性之化合物。

1) RBL 細胞

細胞

大鼠嗜鹼性白血病細胞(RBL-2H3)於補充有 10%胎牛血清之 DMEM 培養基中，於 95%空氣/5% CO_2 的氣氛生長。細胞在使用前先接種在蓋玻片上 1 至 3 天。

記錄條件

使用膜片鉗技術之全細胞組態，以 EPC10(HEKA Elektronik, Lambrecht, Germany)記錄各個細胞的膜電流。由硼矽酸玻璃毛細管(Sutter Instruments, Novato, Ca)形成電極(電阻 2 至 5 $M\Omega$)。於室溫進行記錄。

細胞內電極液(pipette solution)

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

細胞外溶液

NaCl 138mM；NaHEPES, 10mM；CsCl 10mM； $CaCl_2$ 10mM；葡萄糖 5.5mM；KCl 5.4mM； KH_2PO_4 0.4mM； $Na_2HPO_4 \cdot H_2O$ 0.3mM，使用 NaOH 調至 pH=7.4。

化合物處理

每種化合物都使用 DMSO 從 10mM 儲液進行序列稀釋(10

μM 、 $3.2\ \mu\text{M}$ 、 $1\ \mu\text{M}$ 、 $316\ \text{nM}$ 、 $100\ \text{nM}$ 、 $32\ \text{nM}$)。最終 DMSO 濃度都保持在 0.1%。

實驗程序

採用 50 毫秒實驗流程，每 2 秒監控 I_{CRAC} 電流，其中電壓由 $-100\ \text{mV}$ 驟升至 $+100\ \text{mV}$ 。在每次試驗驟升之間，膜電位保持在 $0\ \text{mV}$ 。典型實驗中，峰向內電流在 50 秒至 100 秒的範圍內發展。一旦 I_{CRAC} 電流穩定，以含於細胞外溶液中的化合物灌流到該等細胞。於實驗結束時，使用對照組化合物 (SKF96365, $10\ \mu\text{M}$) 測試殘留 I_{CRAC} 電流，以確保電流仍可被抑制。

數據分析

I_{CRAC} 電流強度係使用 MATLAB 於離線分析中測量於 $-80\ \text{mV}$ 之電壓驟升時向內電流振幅而決定。於實驗開始時使用得自同一細胞的振幅峰值計算各濃度之 I_{CRAC} 電流抑制作用。將所有之個別數據點代入單一希爾 (Hill) 公式中，以評估個別化合物的 IC_{50} 值與希爾係數。

2) Jurkat 細胞

細胞

使 Jurkat T 細胞於蓋玻片上生長，移至記錄室中，保持在下列組成之標準經修改的林格氏溶液中： NaCl 145mM 、 KCl 2.8mM 、 CsCl 10mM 、 CaCl_2 10mM 、 MgCl_2 2mM 、葡萄糖 10mM 、 $\text{HEPES} \cdot \text{NaOH}$ 10mM ， pH 7.2。

細胞外溶液

細胞外溶液包含 $10\ \text{mM}$ CaNaR 、 $11.5\ \text{mM}$ 葡萄糖與下列

所敘述之濃度之試驗化合物。

細胞內電極液

標準細胞內電極液包含：Cs-麩胺酸鹽 145 mM、NaCl 8 mM、MgCl₂ 1 mM、ATP 0.5 mM、GTP 0.3 mM，以 CsOH 調至 pH 7.2。該溶液中補充含 10 mM Cs-BAPTA 與 4.3 至 5.3mM CaCl₂ 之混合物，使 [Ca²⁺]_i 緩衝至靜止濃度 100 nM 至 150 nM。

膜片鉗記錄

膜片鉗實驗係於 21°C 至 25°C，以密封之全細胞組態進行。由以電腦為基礎之膜片鉗放大器系統 (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany) 取得高解析電流記錄值。塗布 Sylgard® 的膜片吸量管填充標準細胞內溶液後之電阻為 2MΩ 至 4 MΩ 之間。在全細胞組態建立後，立即在 300 至 400 秒期間內以 0.5Hz 的速率由維持電位 0mV 輸送跨 -100 至 +100mV 電壓範圍內之 50ms 歷程期間之電壓斜升。使外部與內部溶液之間之 10mV 液體接面電位來校正所有電壓。電流於 2.3kHz 過濾，並以 100 μs 之間隔數位化。於每次電壓驟升之前測定電容電流與串聯電阻並使用 EPC-9 之自動化電容補償進行校正。

數據分析

在 I_{CRAC} 活化前之最初數個驟升 (通常為 1 至 3) 於 2 kHz 經數位化過濾，匯集並於所有後繼電流記錄中作為漏減值。在 -80mV 或選定電壓測定電流振幅，從經過漏減值校正之個別驟升電流記錄中得到向內電流之低解析度時間發

展。

3) 初代 T 細胞

初代 T 細胞的製備

初代 T 細胞係得自人類全血樣本，其係藉由添加 100 μ L 的 RosetteSep[®] 富含人類 T 細胞之調配劑至 2mL 全血中。該混合物於室溫培養 20 分鐘，然後以等體積之含 2% FBS 的 PBS 稀釋。該混合物於 RosetteSep[®] DM-L 密度培養基上成層，然後於室溫以 1200g 離心 20 分鐘。從血漿/密度培養基界面回收濃縮之 T 細胞，以含 2% FBS 之 PBS 洗滌 2 次，依 RBL 細胞所述程序用於膜片鉗實驗中。

結論：

預期本發明化合物降低 I_{CRAC} 電流。

實例 5：於初代人類 PBMCs 中抑制多種細胞介素

取周邊血液單核細胞(PBMCs)接受植物凝集素(PHA)，於不同濃度之本發明化合物或環孢素 A(CsA，為一種已知的細胞介素產生抑制劑)之存在下刺激。細胞介素之產生量係採用市售可得之人類 ELISA 分析套組(來自 Cell Science, Inc.)，依製造商之使用說明來測量。

表 2 顯示抑制 50% 的細胞介素產生的 CsA 及化合物 1 與 135 的濃度。如自該數據所見，化合物 31、66 及 75 為 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF- γ 以及 TNF- α 的高效抑制劑。另外，本發明化合物無法抑制消炎細胞介素，IL-10。

Cpd#	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10	IL-13	GM-CSF	INF- γ	TNF- α
CsA	3	25	7	948	67	109	18	26
1	29	651	26	>1000	73	788	95	424
135	3	101	13	439	25	99	29	47

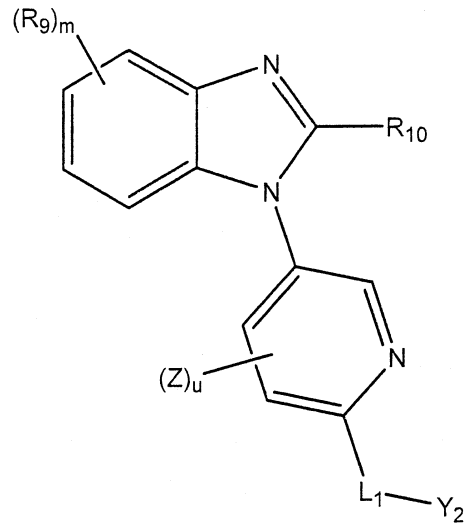
表 2：細胞介素抑制的 IC₅₀ 值。

本文所引用之所有公開案、專利申請案、專利案及其他文獻之全部內容係以引用方式併入本文中。若有衝突時，將由本說明書(包含定義)控制。此外，其中之材料、方法與實例僅供說明用，並無意以任何方式加以限制。

由上述說明，咸了解本文所述之發明可進行變化與修飾。此等具體實例亦在下列申請專利範圍之範疇之內。

五、中文發明摘要：

本發明係有關式(XVI)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物、及前藥：

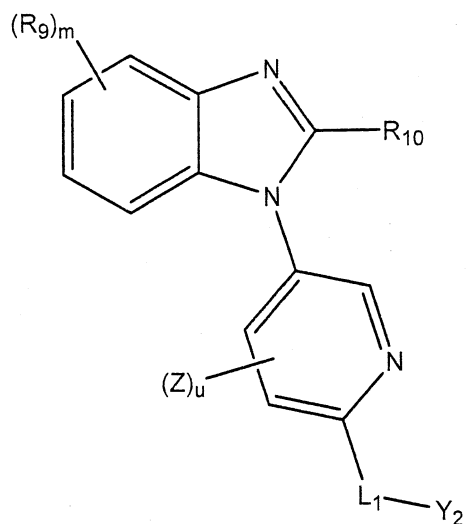


(XVI)

其中 Y_2 、 Z 、 L_1 、 R_9 、 R_{10} 、 m 及 u 係定義於本文。這些化合物適用於作為免疫抑制劑及用於治療與預防炎症症狀、免疫失調及過敏性失調。

六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of formula (XVI):

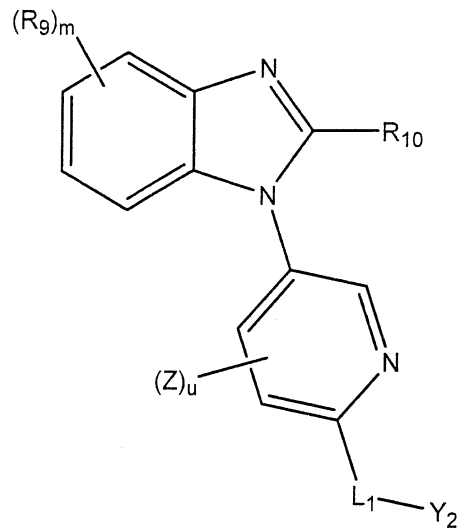


(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, clathrate, or prodrug thereof wherein Y_2 , Z , L_1 , R_9 , R_{10} , m and u are defined herein. These compounds are useful as immunosuppressive agents and for treating and preventing inflammatory conditions, immune disorders, and allergic disorders.

十、申請專利範圍：

1. 一種下列結構式(XVI)所示之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：



(XVI)

其中：

Y_2 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳烷基；

Z ，於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：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、鹵烷基、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、鹵基、 $-OR_4$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_4$ 或 $-\text{S}(\text{O})_h\text{NR}_1\text{R}_2$ ；

L_1 為選自下列各者所組成群組之連接基：

$-\text{NR}_3\text{CR}_4\text{R}_5-$ 、 $-\text{CR}_4\text{R}_5\text{NR}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{O})-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_{16})-$ 、
 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{NR}_{16})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_{16})-$
 NR_3- 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{S})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{NR}_{16})\text{NR}_3-$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}_3\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{CR}_4\text{R}_5\text{NR}_3-$ 、
 $-\text{CR}_4=\text{CR}_5-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_4-$ 、 $-\text{CR}_4=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{N}=\text{CR}_4-$ 或
 $-\text{CR}_4=\text{N}-\text{NR}_3$ ；

R_{16} ，於每次出現時，獨立地為 $-\text{H}$ 、鹵基、烷基、
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ ；

R_1 及 R_2 ，於每次出現時，獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_1 及 R_2 與其所附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_3 、 R_4 及 R_5 於每次出現時，獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_9 及 R_{10} ，於每次出現時，獨立地為取代基；

h ，於每次出現時，獨立地為 1 或 2；

m 為 0 或自 1 至 4 的整數

u 為 0 或自 1 至 3 的整數；以及

p ，於每次出現時，獨立地為 0、1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， L_1 是選自下列各者所組成之群組： $-\text{NR}_3\text{CR}_4\text{R}_5-$ 、 $-\text{CR}_4\text{R}_5\text{NR}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{S})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}_3\text{CR}_4\text{R}_5\text{NR}_3-$ 、 $-\text{CR}_4=\text{CR}_5-$ 或 $-\text{NR}_3-\text{N}=\text{CR}_4-$ 。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中， R_3 、 R_4 及 R_5 各自獨立地為 H 或低級烷基。
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 L_1 為 $-\text{NR}_3\text{CR}_4\text{R}_5-$ 、 $-\text{CR}_4\text{R}_5\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_3-$ 。
5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中， u 為 0。
6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中， u 為 1。
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

Z 係選自下列各者所組成之群組：低級烷基、低級鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}-$ 、鹵基、 $-\text{OR}_{11}$ 、氰基、硝基、低級鹵烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_{11}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_h\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；以及

R_{11} 、 R_{12} 及 R_{13} 各自獨立地為 H 或低級烷基。

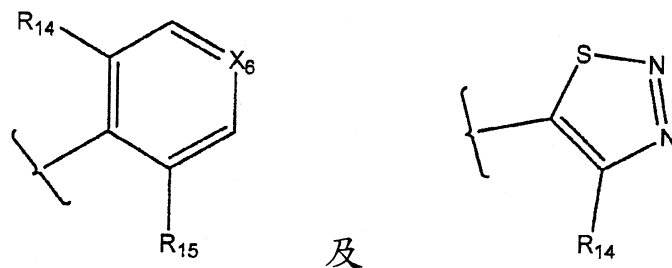
8. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中， Y_2 為視需要經

取代之芳基或視需要經取代之雜芳基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中，Y₂係選自下列各者所組成之群組：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、視需要經取代之噻啉基、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。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中， Y_2 為視需要經取代之苯基、視需要經取代之吡啶基、或視需要經取代之 [1, 2, 3] 噻二唑基。
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中， Y_2 係視需要經一個或多個選自下列各者所組成群組之取代基取代：鹵基、低級烷基、低級鹵烷基、硝基、氰基、 $-OR$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{12}$ 、 $-OC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)OR_{12}$ 、 $-NR_{13}C(NR_{10})NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{13}C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_pR_{11}$ 、 $-S(O)_hNR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O)_hR_{12}$ 或 $-OP(O)(OR_{11})_2$ ；其中 R_{11} 、 R_{12} 及 R_{13} 各自獨立地為 H 或低級烷基。
12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中， Y_2 係選自下列各者所組成之群組：



其中：

X_6 為 CH 或 N；

R_{14} 為 H、鹵基、低級烷基、低級鹵烷基、低級烷氧基、或低級鹵烷氧基；以及

R_{15} 為鹵基、低級烷基、低級鹵烷基、低級烷氧基、或低級鹵烷氧基。

13. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中：

R_9 ，於每次出現時，係獨立地選自下列各者所組成之群組：鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_3$ 、 $-SR_3$ 、 $-NR_1R_2$ 、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、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)SR_3$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-C(S)R_3$ 、 $-C(S)OR_3$ 、 $-C(S)SR_3$ 、 $-C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-C(NR_{16})R_3$ 、 $-C(NR_{16})OR_3$ 、 $-C(NR_{16})SR_3$ 、 $-S(O)_hR_3$ 、 $-S(O)_hNR_1R_2$ 、 $-P(O)(OR_3)_2$ 、 $-P(S)(OR_3)_2$ 、 $-P(O)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(S)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(O)(SR_3)_2$ 、 $-P(S)(SR_3)_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-OC(O)OR_3$ 、 $-OC(O)SR_3$ 、 $-NR_3C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(O)R_4$ 、 $-NR_3C(O)OR_4$ 、 $-NR_3C(O)SR_4$ 、 $-SC(O)NR_1R_2$ 、 $-SC(O)R_3$ 、 $-SC(O)OR_3$ 、 $-SC(O)SR_3$ 、 $-OC(S)NR_1R_2$ 、 $-OC(S)R_3$ 、 $-OC(S)OR_3$ 、 $-OC(S)SR_3$ 、 $-NR_3C(S)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(S)R_4$ 、 $-NR_3C(S)OR_4$ 、 $-NR_3C(S)SR_4$ 、 $-SC(S)NR_1R_2$ 、 $-SC(S)R_3$ 、 $-SC(S)OR_3$ 、 $-SC(S)SR_3$ 、 $-OC(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-OC(NR_{16})R_3$ 、 $-OC(NR_{16})OR_3$ 、 $-OC(NR_{16})SR_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(NR_{16})R_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})OR_4$ 、 $-NR_3C(NR_{16})SR_4$ 、 $-OS(O)_hR_3$ 、 $-NR_3S(O)_hR_4$ 、 $-OP(O)(OR_3)_2$ 及 $-OP(S)(OR_3)_2$ ；以及

R_{10} 係選自下列各者所組成之群組：H、鹵基、硝基、氰基、鹵烷基、 $-OR_3$ 、 $-SR_3$ 、 $-NR_1R_2$ 、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、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)SR_3$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-C(S)R_3$ 、 $-C(S)OR_3$ 、 $-C(S)SR_3$ 、 $-C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-C(NR_{16})R_3$ 、 $-C(NR_{16})OR_3$ 、 $-C(NR_{16})SR_3$ 、 $-S(O)_hR_3$ 、 $-S(O)_hNR_1R_2$ 、 $-P(O)(OR_3)_2$ 、 $-P(S)(OR_3)_2$ 、 $-P(O)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(S)(OR_3)(SR_4)$ 、 $-P(O)(SR_3)_2$ 、 $-P(S)(SR_3)_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)R_3$ 、 $-OC(O)OR_3$ 、 $-OC(O)SR_3$ 、 $-NR_3C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(O)R_4$ 、 $-NR_3C(O)OR_4$ 、 $-NR_3C(O)SR_4$ 、 $-SC(O)NR_1R_2$ 、 $-SC(O)R_3$ 、 $-SC(O)OR_3$ 、 $-SC(O)SR_3$ 、 $-OC(S)NR_1R_2$ 、 $-OC(S)R_3$ 、 $-OC(S)OR_3$ 、 $-OC(S)SR_3$ 、 $-NR_3C(S)NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(S)R_4$ 、 $-NR_3C(S)OR_4$ 、 $-NR_3C(S)SR_4$ 、 $-SC(S)NR_1R_2$ 、 $-SC(S)R_3$ 、 $-SC(S)OR_3$ 、 $-SC(S)SR_3$ 、 $-OC(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-OC(NR_{16})R_3$ 、 $-OC(NR_{16})OR_3$ 、 $-OC(NR_{16})SR_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})NR_1R_2$ 、 $-NR_3C(NR_{16})R_3$ 、 $-NR_3C(NR_{16})OR_4$ 、 $-NR_3C(NR_{16})SR_4$ 、 $-OS(O)_hR_3$ 、 $-NR_3S(O)_hR_4$ 、 $-OP(O)(OR_3)_2$ 及 $-OP(S)(OR_3)_2$ 。

14. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中， Y_2 為視需要經取代之烷基或為視需要經取代之環烷基。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中， Y_2 係選自下列各者所組成之群組：甲基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、2-甲基-丁基、正己基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、

2-乙基-丁基、3-乙基-丁基、環辛基、環庚基、環己基、環戊基、環丁基、環丙基，其分別可視需要經選自下列者所組成群組之一個或多個取代基取代：鹵基、低級烷基、低級鹵烷基、硝基、氰基、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{12}$ 、 $-OC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)OR_{11}$ 、 $-NR_{11}C(NR_{16})NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-S(O)_pR_{11}$ 、 $-S(O)_hNR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O)_hR_{12}$ 、及 $-OP(O)(OR_{11})_2$ 。

16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，其中， Y_2 為未經取代之低級烷基或 3 至 6 員未經取代之環烷基。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中，該化合物係選自下列各者所組成之群組：

2,6-二氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-乙醯胺；

丁基-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-胺；

4-氟基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡

啉-2-基]-2-甲基-丁醯胺；

環丁烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-醯胺；

4-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

4-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

環丙烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-醯胺；

2-氯-6-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

2,3-二氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

2,4-二氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

4-氯-2-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

2-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

3-氯-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

2-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啉-2-基]-苯甲醯胺；

3-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-

基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

4-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-氟基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-硝基-苯甲醯胺；

2-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2-碘-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

丁基-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-丁醯胺

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-硝基-苯甲醯胺；

3-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異酞醯胺酸甲酯；

環戊烷羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑

-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

3-甲基-異噻唑-4-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-溴-噻唑-5-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

4-溴-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2-硝基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

4-丁基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,4-二甲基-苯甲醯胺；

3-氟-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異菸醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,3-二甲基-苯甲醯胺；

4-二甲基胺基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

3-甲氧基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

[1,2,3]噻二唑-4-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基

- 苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺；

2-甲氧基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-丙基-苯甲醯胺；

3-二甲基胺基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-3-甲硫基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲硫基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-4-甲基胺基甲基-苯甲醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺；

N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-異丁醯胺；

4-乙基-N-[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

1H-咪唑-2-羧酸[5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-2-基]-醯胺。

18. 一種醫藥組成物，其包括醫藥上可接受之載劑及如申請

專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。

19. 如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，復包括一種或多種額外的治療劑。
20. 如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其中，該額外的治療劑係選自免疫抑制劑與消炎劑及其合適之混合物所組成之組群。
21. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中，該額外的治療劑係選自類固醇、非類固醇消炎劑、抗組織胺、止痛劑及其合適的混合物所組成之組群。
22. 一種抑制免疫細胞活化之方法，包括對該細胞投予如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。
23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中，係對處理對象投予該化合物以抑制該處理對象之免疫細胞活化。
24. 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中，該處理對象為人類。
25. 一種抑制細胞中產生細胞介素之方法，包括對該細胞投予如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。
26. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中，係對處理對象投予該化合物以抑制該處理對象產生細胞介素。
27. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中，該處理對象為人類。
28. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中，所抑制的該細胞介素是選自下列各者所組成之群組：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- γ 、INF- α 及其組合。

29. 一種調節細胞中離子通道之方法，其中，該離子通道係涉及免疫細胞活化作用，該方法包括對該細胞投予如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。
30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中，該離子通道係在處理對象體內且係藉由對該處理對象投予該化合物而進行調節。
31. 如申請專利範圍第 30 項之方法，其中，該處理對象為人類。
32. 如申請專利範圍第 30 項之方法，其中，該離子通道為 CRAC。
33. 一種抑制因應抗原抑制之 T 細胞及/或 B 細胞增生的方法，包括對該細胞投予如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。
34. 如申請專利範圍第 33 項之方法，其中，係藉由對該處理對象投予該化合物而抑制該處理對象的 T 細胞及/或 B 細胞增生。
35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中，該處理對象為人類。
36. 一種治療或預防有需要之處理對象之免疫失調之方法，包括對該處理對象投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。
37. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中，該處理對象為人類。
38. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該失調係選自下

列各者所組成之組群：多發性硬化症、重症肌無力、加蘭-巴瑞症、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、抗磷脂症候群、血管炎如：威格納氏肉芽腫、貝希特氏症、牛皮癬、疱疹樣皮膚炎、尋常天疱瘡、白斑、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽道硬化、自體免疫性肝炎、第 1 型或免疫媒介型糖尿病、克拉弗氏症、橋本氏甲狀腺炎、自體免疫卵巢炎與睪丸炎、腎上腺之自體免疫失調、類風濕關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮肌炎、僵直性脊椎炎及索忍氏症。

39. 一種治療或預防有需要之處理對象之炎性症狀之方法，包括對該處理對象投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。
40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中，該處理對象為人類。
41. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中，該失調係選自下列各者：移植排斥；關節炎、類風濕關節炎、骨關節炎及與骨再吸收增加有關之骨骼疾病；炎性腸部疾病、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、慢性阻塞性呼吸道疾病；角膜失養症、砂眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎、眼內炎；齒齦炎、牙周病；肺結核；麻風；尿毒併發症、腎絲球腎炎、腎變性病；硬皮症、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性髓鞘脫失症、多發性硬化症、與 AIDS

相關之神經退化、阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏症、肌萎縮性側索硬化症、病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫失調、免疫複合體性血管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身性紅斑狼瘡(SLE)；心肌病變、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥狀硬化、子癲前症；慢性肝衰竭、腦與脊髓損傷、及癌症。

42. 一種抑制有需要之處理對象之免疫系統之方法，包括對該處理對象投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。

43. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中，該處理對象為人類。

44. 一種治療或預防有需要之處理對象之過敏性失調的方法，包括對該處理對象投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物。

45. 如申請專利範圍第 44 項之方法，其中，該處理對象為人類。

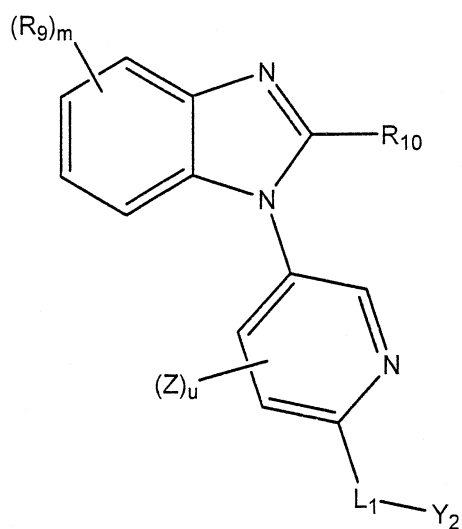
46. 如申請專利範圍第 44 項之方法，其中，該失調為過敏性鼻炎、竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲叮咬反應、膠乳反應、結膜炎、蕁麻疹、過敏性反應、擬過敏性反應、異位性皮膚炎、氣喘或食物過敏。

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：



(XVI)