

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：96103468

※ 申請日期：96.1.31

※IPC 分類：

A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/442 (2006.01)
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吡啶基苯基化合物

PYRIDYLPHENYL 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6人)

姓 名：(中文/英文)

- | | |
|-----------|------------------|
| 1. 江軍 | / JIANG, JUN |
| 2. 夏志強 | / XIA, ZHI-QIANG |
| 3. 張俊怡 | / ZHANG, JUNYI |
| 4. 柏納特 肯瑞 | / BOHNERT, GARY |
| 5. 陳壽軍 | / CHEN, SHOUJUN |
| 6. 謝昱 | / XIE, YU |

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 3. 中國大陸 / CHINA 4. 5. 6. 美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006 年 01 月 31 日；60/763,782（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案

本申請案係主張 2006 年 1 月 31 日申請的美國臨時申請案編號 60/763,782 的優先權之利益，其整體教示內容係以引用方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於生物性活性化學化合物，即吡啶基苯基衍生物，其可用於免疫抑制，或者用以治療或預防炎性狀況及免疫失調。

【先前技術】

發炎為哺乳動物防禦病原體入侵之機制。短暫的炎症雖為哺乳動物防禦感染所需，然而未經控制之發炎卻會導致組織傷害，且為許多疾病之潛在病因，發炎典型地係由抗原與 T 細胞抗原受體結合所引發，與 T 細胞結合之抗原引發鈣經由鈣離子通道，例如經由 Ca^{2+} 釋放活化之 Ca^{2+} 通道 (CRAC)，流入細胞之鈣通量；鈣離子流入而引發傳訊級聯 (signaling cascade)，導致該等細胞之活化及以產生細胞介素為特徵之炎性反應。

介白素 2 (IL-2) 乃 T 細胞回應鈣離子流入細胞內所分泌之細胞介素。IL-2 調節免疫系統許多細胞之免疫反應。例如，T 細胞增殖所需之強效 T 細胞有絲分裂原 (potent T cell mitogen)，將促進細胞週期從 G1 進展至 S 期；刺激 NK 細胞生長；及扮演 B 細胞生長因子之角色且刺激抗體合成。

IL-2 雖然有益於免疫反應，但會引起各種問題。IL-2 會傷害血腦障壁及腦血管之內皮細胞。該等效應可能為 IL-2 治療下觀察到的神經精神性副作用(例如疲勞、定向障礙及抑鬱)之潛在原因。IL-2 亦會改變神經元之電生理行為。

由於對 T 細胞與 B 細胞均有影響，因此 IL-2 為免疫反應之重要核心調節劑(regulator)；在發炎反應、腫瘤監視、及造血上扮演重要角色。IL-2 亦影響其他細胞介素之產生(包括 IL-1、TNF- α 、TNF- β 之分泌)，以及刺激週邊白血球中 IFN- γ 之合成。

無法產生 IL-2 之 T 細胞成為不活化(無細胞免疫反應性)，這使其對於未來可能接收的任何抗原刺激失去反應性。因此，抑制 IL-2 產生之藥劑可用於免疫抑制或用於治療或預防發炎與免疫失調。該觀念已由免疫抑制性藥物例如環孢靈(cyclosporin)、FK506、與 RS61443 於臨床上證實有效。儘管此觀念被證實，但抑制 IL-2 產生之藥劑仍與理想有所差距；除其他問題外，效力侷限及不利之副作用(包括劑量依存性腎毒性及高血壓)亦阻礙其用途。

除了 IL-2 以外的促炎性(proinflammatory)細胞介素之過量產生亦與許多自體免疫疾病有關，例如，使嗜酸性白血球(eosinophil)增加之細胞介素，介白素 5(IL-5)，在氣喘患者體內可見增加。IL-5 之大量產生與氣喘患者支氣管黏膜中嗜酸性白血球之累積相關，其係過敏性炎症之特徵。因此，罹患氣喘及涉及嗜酸性白血球累積的其他炎

性狀況之患者，將因抑制 IL-5 產生的新穎藥物之開發而受利。

介白素 4(IL-4)與介白素 13(IL-13)已確認係見於炎症性腸道疾病及氣喘之平滑肌過度收縮之介體。因此，罹患氣喘及炎症性腸道疾病之患者將因抑制 IL-4 與 IL-13 產生的新穎藥物之開發而受利。

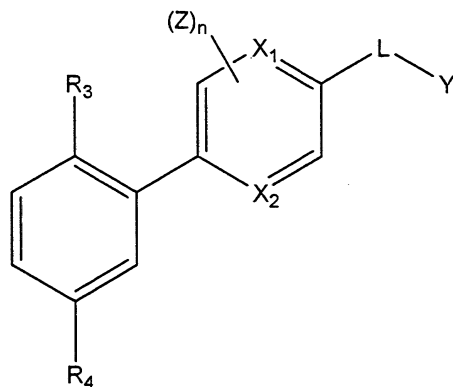
顆粒球巨噬細胞-群落刺激因子(GM-CSF)為顆粒球與巨噬細胞系族群成熟之調節劑，且為與炎症及自體免疫疾病相關之重要因子。抗 GM-CSF 抗體之封阻已證實可改善自體免疫疾病。因此，抑制 GM-CSF 產生的新穎藥物之開發將有利於罹患炎症或自體免疫疾病之患者。

因此，對克服目前用於免疫抑制或治療或預防炎症狀況、過敏性失調與自體免疫失調藥物之一項或多項缺點之新穎藥物持續有所需求。該等新穎藥物合乎需求的特性係包括對抗目前無法治療或治療性差的疾病或失調症所需之效力、新的作用機制、口服生物利用率及/或副作用降低。

【發明內容】

本發明為符合上述需要，係提供特定吡啶基苯基衍生物，其抑制 CRAC 離子通道之活性，且抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、及 IFN γ 之產生。此等化合物，對於免疫抑制及/或對於治療或預防炎症狀況及免疫失調特別有用。

本發明係關於下式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物(clathrate)、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基之連接基： $-NRCR_2-$ 、 $-CR_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、及 $-C(S)-NR-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ ，且另一者為 N ；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-S(O)_p-$ 烷基、 $-C(O)NRR$ 、 $-(CH_2)_kNRR$ 、 $-(CH_2)_kOR$ 、 $-(CH_2)_kSR$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R ，於各情況中，係獨立地選自 $-H$ 或烷基；

R_3 為 H 、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、或 $-NR_6R_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-P(O)$

$(OR_5)_2$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(R_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之喹唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經

取代之吡啶基、視需要經取代之異噁唑基、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、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡唑基、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、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基(imidazopyridinyl)、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、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、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之四氫吡嗪基、視需要經取代之氮雜吡嗪基、視需要經取代之咪唑并吡啶基(imidazopyridyl)、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、或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；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

本發明的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥對於抑制免疫細胞（例如：T細胞及/或B細胞）的活化（例如：回應抗原的活化作用）特別有用。特定而言，本發明的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，可抑制調節免疫細胞活化之特定細胞介素產生。舉例言之，本發明的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，可抑制產生 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、INF- γ 或其組合。再者，本發明的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，可調控一種或多種涉及免疫細胞活化的離子通道活性（諸如 CRAC 離子通道）。

本發明的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，對於免疫抑制或對於治療或預防炎症狀況、過敏性失調、及免疫失調特別有用。

本發明亦涵蓋醫藥組合物，其包括本發明的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，及醫藥上可接受之載劑或媒劑。此等組合物可另包括附加藥劑。此等組合物係用於免疫抑制及用於治療或預防炎症狀況、過敏性失調及免疫失調。

本發明另涵蓋供治療或預防炎症狀況、過敏性失調、及免疫失調的方法，其包括對有其需要之對象投予有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，或者投予包括本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組合

物。此等方法亦可包括將附加藥劑與與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥單獨地或者組合成組合物而投予至該對象。

本發明另涵蓋供抑制對象之免疫系統的方法，其包括對有其需要之對象投予有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，或者投予有效量的包括本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組合物。此等方法亦可包括將附加藥劑與與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥單獨地或者組合成組合物而投予至該對象。

本發明另涵蓋供抑制免疫細胞活化(包含抑制在體內(*in vivo*)或在體外(*in vitro*)的 T 細胞及/或 B 細胞增殖)的方法，其包括對該細胞投予有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，或者投予有效量的包括本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組合物。

本發明另涵蓋在體內或在體外於細胞中抑制細胞介素產生(諸如 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、及/或 INF- γ 的產生)的方法，其包括對該細胞投予有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，或者投予有效量的包括本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組合物。

本發明另涵蓋供在體內或在體外調控離子通道活性(諸如 CRAC)的方法，其包括投予有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥，或者投予有效量的包括本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥之醫藥組合物。

本發明之所有方法可單獨以本發明化合物或將其與其他藥劑(諸如免疫抑制性藥劑、抗炎症藥劑、供治療過敏性失調之藥劑或供治療免疫失調之藥劑)組合實施。

【實施方式】

定義

除非另行具體指定，否則本文使用之下列術語定義如下：

本文所用之「芳族環」或「芳基」等術語意指由碳與氫原子構成之單環或多環的芳族環或環基團，適當芳基之實例包含，但不限於，苯基、甲苯基、萘基、芴基、茚基、萹基與蒽基，以及苯并稠合碳環基團例如 5,6,7,8-四氫萘基。芳基可為未經取代或經一個或多個包含但不限於下述基團之取代基取代：烷基(較佳為，低級烷基或經一個或多個鹵素取代之烷基)、羥基、烷氧基(較佳為，低級烷氧基)、烷硫基、氰基、鹵基、胺基和硝基。特定具體例中，芳基為單環，其中該環含有 6 個碳原子。

本文中所用之「烷基」一詞意指典型地具有 1 至 10 個碳原子之飽和直鏈或分支鏈的非環狀烴。代表性飽和直鏈烷基包含甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己

基、正庚基、正辛基、正壬基與正癸基；飽和分支鏈烷基包含異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基戊基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等。本發明化合物中所含之烷基可視需要經一個或多個取代基取代，該等取代基為例如胺基、烷胺基、烷氧基、烷硫基、酮基、鹵基、醯基、硝基、羥基、氰基、芳基、烷芳基、芳氧基、芳硫基、芳胺基、碳環基、碳環基氧基、碳環基硫基、碳環基胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基、雜環基硫基等。此外，烷基部分之任何碳原子均可經氧(=O)、硫(=S)或氮(=NR²³，其中 R²³ 為-H、烷基、乙醯基或芳烷基)取代。低級烷基為典型地適合本發明項之化合物。

伸烷基一詞係指具有連接 2 個基團之兩個連接點之烷基(例如({-CH₂-}、-{-CH₂CH₂-}、



等，其中括弧表示連接點)。伸烷基團可經取代或未經取代。

「芳烷基」一詞係指經由伸烷基連接基連接至另一基團之芳基。芳烷基可經取代或未經取代。

本文中「烷氧基」一詞係指經由氧原子連接至另一基團之烷基。烷氧基可經取代或未經取代。

本文中「烷氧烷氧基」一詞係指烷氧基中之烷基部分被另一烷氧基取代。

本文中「烷基硫基」一詞係指經由二價硫原子連接至另一基團之烷基。烷基硫基可經取代或未經取代。

本文中「烷胺基」一詞係指胺基中連接至氮之一個氫原子被烷基置換。本文中「二烷胺基」一詞係指胺基中連接至氮之二個氫原子被烷基置換，該烷基可為相同或不同。烷胺基和二烷胺基可經取代或未經取代。

本文所用之「烯基」一詞係指直鏈或分支鏈，典型地具有 2 至 10 個碳原子且至少具有一個碳-碳雙鍵之烴基團，代表性之直鏈及分支鏈烯基包含乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯

基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基等。烯基可經取代或未經取代。

本文中所用之「炔基」一詞意指直鏈或分支鏈且典型地具有 2 至 10 個碳原子且至少具有一個碳-碳三鍵之烴基團，代表性之直鏈及分支鏈炔基包含乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基、9-癸炔基等。炔基可經取代或未經取代。

本文中所用之「環烷基」一詞意指飽和且典型地具有 3 至 10 個碳原子之單或多環烷基團，代表性環烷基包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、金剛烷基、十氫萘基、八氫並環戊二烯基(octahydropentalene)、雙環[1.1.1]戊基等。環烷基可經取代或未經取代。

本文中所用之「環烯基」一詞意指於環系中具有至少一個碳-碳雙鍵且典型地具有 5 至 10 個碳原子之環狀非芳族烯基。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。環烯基可經取代或未經取代。

本文所用之「雜環」或「雜環基」意指單環或多環之

雜環(典型地具有 3-至 14-員)，該環為飽和環或不飽和非芳族環。3 員雜環可含多達 3 個之雜原子；4-至 14-員雜環可包含 1 至約 8 個雜原子。各雜原子係獨立地選自可四級鹼化之氮、氧及硫(包括亞碲與碲)。該雜環可經由任何雜原子或碳原子相連接。代表性雜環包括嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、氧雜環丙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫吡啉基、四氫嘧啉基、四氫噻吩基、四氫硫代吡喃基等。雜原子可經由熟悉該項技術者已知之保護基取代，例如，氮上之氫可被第三丁氧羰基取代。再者，雜環基可視需要經一個或多個取代基(包含但不限於鹵原子、烷基或芳基)取代。此項界定中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。

本文所用之「雜芳族」或「雜芳基」意指含有碳原子環員及一個或多個雜原子環員(例如氧、硫或氮)之單環或多環雜芳環(或其基團)。典型地，該雜芳環具有 5 至約 14 環員，且其至少一個環員係選自氧、硫和氮者。另一具體例中，該雜芳環為 5 或 6 員環且可含 1 至約 4 個雜原子。另一具體例中，該雜芳環系具有 7 至 14 個環員且可含 1 至約 7 個雜原子。代表性雜芳基包括吡啉基、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、吡啉基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、異噻吩基、噁唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、

吡啶基、咪唑并吡啶基、異噻唑基、四唑基、苯并咪唑基、
 苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、
 吡啶基、四氫吡啶基、氮雜吡啶基、咪唑并吡啶基、噻唑
 啉基、噻吩基、吡咯并[2,3]噻唑基、吡唑并[3,4]噻唑基
 或苯并(b)噻吩基等。該些雜芳基可視需要以一個或多個取
 代基取代。

雜芳烷基係指經由伸烷基之連接基連接於另一基團之
 雜芳基。雜芳烷基可經取代或未經取代。

本文所用之「鹵素」或「鹵基」意指-F、-Cl、-Br 或
 -I。

本文所用之「鹵烷基」一詞意指烷基中之一個或多個
 -H 以鹵基置換。鹵烷基之實例包含- CF_3 、- CHF_2 、- CCl_3 、
 - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_3$ 、- CHICH_3 等。

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

「生物電子等排體(bioisostere)」與「生物電子等排
 置換」等詞具有與此項技藝中一般認知之相同意義。生物
 電子等排體乃原子、離子、或分子其周圍諸電子層可被視
 為實質上相同者。生物電子等排體一詞通常用於意指全體
 分子之一部分(相對於整個分子本身)。生物電子等排置換
 涉及使用一生物電子等排體置換另一生物電子等排體而期
 望維持第一個生物電子等排體之生物活性或對其稍加修
 飾。此情形下之生物電子等排體因此為具有相同大小、形
 狀與電子密度之原子或原子群。酯、醯胺或羧酸之較佳生

物電子等排體為含有用於接受氫鍵的兩個位點項之化合物。於一具體例中，該酯、醯胺或羧酸生物電子等排體為5-員單環雜芳環，例如視需要經取代之1H-咪唑基、視需要經取代之嘮唑基、1H-四唑基、[1,2,4]三唑基、或視需要經取代之[1,2,4]嘮二唑基。

本文所用之「對象」、「患者」與「動物」等詞可互換使用及包含，但不限於，牛、猴、馬、羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔、天竺鼠與人類。較佳之對象、患者或動物為人類。

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

當特定取代基，如烷基取代基，於一既定結構或基團中出現多次時，取代基之一致性於各情形下係互相獨立，且與該結構或基團中此取代基之其他情形可相同或不同。再者，本發明之特定具體例及例示化合物中之各取代基，即使未明確指明為較佳或未明確示出其與其他取代基之組合，較佳為以該等各取代基與本發明化合物之其他此等取代基組合。

本文中，本發明化合物係利用其化學結構及/或化學命名予以定義。當化合物同時參照其化學結構與化學命名而

此二者互相牴觸時，則由其化學結構決定該化合物之特性。

烷基、烷氧基、烷基硫基、烷胺基、二烷胺基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基、及雜芳烷基團之適當取代基包含形成穩定之本發明化合物的任何取代基。烷基、烷氧基、烷基硫基、烷胺基、二烷胺基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基、與雜芳烷基之取代基之實例包括烷基、烷氧基、烷基硫基、烷胺基、二烷胺基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、鹵烷基、 $-C(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{15}C(O)R_{16}$ 、鹵基、 $-OR_{15}$ 、氰基、硝基、鹵烷氧基、 $-C(O)R_{15}$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-SR_{15}$ 、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)R_{15}$ 、 $-NR_{15}C(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $-OC(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{15}C(O)OR_{16}$ 、 $-S(O)_pR_{15}$ 、或 $-S(O)_pNR_{13}R_{14}$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} ，於各情形下獨立地為 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_{13} 及 R_{14} 和其連接之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；且 R_{15} 及 R_{16} ，於各情況下，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；

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分亦可經 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_{15}$ 取代。

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

本發明所構想的取代基與變數之選擇與組合，僅為導使形成安定化合物者。本文所用之「安定」一詞係指具有足以容許製造之安定性及維持化合物足供本文詳述目的用之完整性(例如，治療或預防性地投予對象)的化合物。典型地，該等化合物在無過量水分存在，於 40°C 或 40°C 以下的溫度至少一週保持安定。該等選擇與組合對熟悉該項技術者而言為顯而易見且不需過度實驗即可確定。

除非另行指示，否則含反應性官能基(例如但不限於羧基、羥基與胺基等基團)之本發明化合物，亦包含其經保護之衍生物。「經保護之衍生物」為其(諸)反應性部位(reactive site(s))以一個或多個保護基封阻項之化合物。羧基之適當保護基包含苯甲基、第三丁基等。胺基與醯胺基之適當保護基包含乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲基氧羰基等。羥基之適當保護基包含苯甲基等。其他適當保護基為熟悉該項技術者所悉知，包含敘述於 T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981 者，其全部教示均併入本文以資參考。

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

除非另行指示，否則本文所用之「前藥」一詞意指一化合物之衍生物，其係於(活體外或活體內)生物條件下，可水解、氧化或者反應以提供本發明化合物者。前藥可為僅在生物條件下進行上述反應而成為具有活性者，惟亦可為於其未反應形態下具有活性者。本發明所考量之前藥之實例包含但不限於，含有可生物水解基團(例如可生物水解之醯胺、可生物水解之酯、可生物水解之胺基甲酸酯、可生物水解之碳酸酯、可生物水解之醯脲、與可生物水解之磷酸酯類似物)之式(I)至(II)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(III)或表 1 之任一化合物之衍生物。前藥典型地可使用習知方法，例如敘述於 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5thed) 者，予以製備，其全部教示均併入本文以資參考。

除非另行指示，否則本文所用之「可生物水解之醯胺」、「可生物水解之酯」、「可生物水解之胺基甲酸酯」、「可生物水解之碳酸酯(鹽)」、「可生物水解之醯脲」與「可生物水解之磷酸酯(鹽)類似物」等詞分別意指為：1)不破壞化合物之生物活性及賦予該化合物於活體內之有利性質

(例如攝取、作用持續性或開始用)；或 2) 本身不具生物活性，惟於活體內轉化為具生物活性的化合物之醯胺、酯、胺基甲酸酯、碳酸酯(鹽)、脲基、或磷酸酯(鹽)類似物。可生物水解之醯胺之實例包含但不限於，低級烷基醯胺、 α -胺基酸醯胺、烷氧醯基醯胺與烷胺基烷基醯胺。可生物水解之酯之實例包含但不限於，低級烷基酯、烷氧醯氧基酯、烷基醯胺基烷基酯與膽鹼酯。可生物水解之胺基甲酸酯之實例包含但不限於，低級烷胺、經取代之乙二胺、胺基酸、羥基烷基胺、雜環胺與雜芳胺及聚醚胺。

本文所用之「醫藥上可接受之鹽」一詞係指由式(I)至(II)或表 1 之任一化合物之酸性與鹼性基團之一者所形成之鹽。其鹽之實例包含，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、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽(acid citrate)、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽與巴摩酸鹽(pamoate，亦即，[1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸)])鹽。「醫藥上可接受之鹽」一詞亦指由具有酸性官能基(例如羧酸官能基)之式(I)至(II)或表 1 之任一化合物與醫藥上可接受之無機或有機鹼所製備之鹽。適當鹼包含但不限於，鹼金屬(例如鈉、鉀與鋰)之氫氧化物；鹼土金屬(例如

鈣與鎂)之氫氧化物；其他金屬(例如鋁與鋅)之氫氧化物；
 氮與有機胺，例如未經取代或經羥基取代之單-、二-或三
 烷基胺；二環己胺；三丁胺；吡啶；N-甲基；N-乙基胺；
 二乙胺；三乙胺；單-、雙-或參-(2-羥基-低級烷基)，例
 如單-、雙-或參-(2-羥乙基)胺、2-羥基-第三丁胺或參-(羥
 甲基)甲胺、N,N-二-低級烷基-N-(羥基低級烷基)-胺，例
 如 N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺或三-(2-羥乙基)胺；N-甲
 基-D-葡萄糖胺；及胺基酸例如精胺酸、離胺酸等。「醫藥
 上可接受之鹽」一詞亦指由具有鹼性官能基(例如胺基官能
 基)之從式(I)至(III)或表 1 之任一化合物與醫藥上可接
 受之無機或有機酸所製備之鹽。適當酸包含但不限於，硫
 酸、檸檬酸、乙酸、草酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、
 磷酸、異菸鹼酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、抗壞血酸、琥
 珀酸、順丁烯二酸、苯磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡
 萄糖醛酸、糖酸、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺
 酸、苯磺酸和對甲苯磺酸。

本文所用之「醫藥上可接受之溶劑合物」一詞係一個
 或多個溶劑分子與式(I)至(II)或表 1 之任一化合物之一
 個或多個分子結合形成之溶劑合物。溶劑合物一詞包含水
 合物(例如，半水合物、單水合物、二水合物、三水合物和
 四水合物等)。

本文所用之「晶籠化合物」一詞意指呈結晶格子之本
 發明化合物或其鹽，而該結晶格子含有其內嵌入客分子(例
 如，溶劑或水)之空間(例如，通道)。

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

「免疫抑制」係指由於免疫系統任何成分之傷害造成之免疫功能低下。此傷害可利用任何習知方法包括淋巴細胞功能全血測定法、淋巴細胞增殖檢測及 T 細胞表面抗原表現評估予以測量。抗羊紅血球細胞 (SRBC) 之一級 (IgM) 抗體反應測定法 (通常稱為溶斑測定法) 為一專一性方法。該等方法見述於 Luster, M. I., Portier, C., Pait, D. G., White, K. L., Jr., Gennings, C., Munson, A. E., and Rosenthal, G. J. (1992); "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Test." *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210。測量對 T 細胞依存性免疫原之免疫反應為另一特別有用之方法 (Dean, J. H., House, R. V., and Luster, M. I. (2001); "Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals." In *Principles and Methods of Toxicology: Fourth Edition* (A. W. Hayes, Ed.), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia Pennsylvania)。

本發明化合物可用於治療罹患免疫失調之對象。本文所用之「免疫失調」及類似名詞意指由動物之免疫系統 (包括自體免疫失調) 引致之疾病、失調或狀況。免疫失調包含具有免疫成分之該等疾病、失調或狀況及實質上或完全由

免疫系統傳介者。自體免疫失調為動物本身的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，自體免疫反應係被引向於對對抗多發性硬化症之神經系統及克隆氏症(Crohn's disease)之胃腸。其他自體免疫失調[例如全身性紅斑狼瘡(狼瘡)]中，罹患相同疾病之個體其受侵襲之組織與器官可能不同。一狼瘡患者可能皮膚與關節被侵襲而另一患者可能為皮膚、腎臟及肺被侵襲。最後，免疫系統對某些組織之傷害可能是永久性的，如第1型糖尿病其胰臟中製造胰島素細胞之破壞。使用本發明化合物及方法可改善的某些自體免疫失調包含，但不限於神經系統之自體免疫失調[例如，多發性硬化症、重症肌無力、自體免疫性神經病變例如吉巴氏症(Guillain-Barre)、與自體免疫葡萄膜炎]；血液之自體免疫失調(例如，自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、與自體免疫性血小板減少症)；血管之自體免疫失調[例如，顫動脈炎、抗磷脂質症候群、血管炎例如韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、與貝賽特氏症(Behcet's disease)]；皮膚之自體免疫失調(例如，牛皮癬、疱疹樣皮膚炎、尋常性天疱瘡與白斑)；胃腸系統之自體免疫失調(例如，克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽道硬化症與自體免疫性肝炎)；內分泌腺之自體免疫失調[例如，第1型或免疫媒介性糖尿病、格雷氏症(Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎、自體免疫性卵巢炎與睪丸炎，以及與腎上腺之自體免疫失調]；及多種器官之自體免疫失調(包括結締

組織及肌肉骨骼系統疾病)[例如，風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮膚肌炎、脊椎關節病變例如僵直性脊椎炎與修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)]。此外，其他由免疫系統傳介的疾病，例如移植植物對抗宿主之疾病與過敏性疾病，亦包含於本文免疫失調之界定中。由於許多免疫失調係由發炎引起，因此免疫失調與炎性疾病間部分重疊。欲達本發明之目的，於該等重疊疾病之情形下，視其為免疫失調抑或炎性疾病均可。本文之「治療免疫失調」係指對具有免疫失調、該等疾病之狀況或指向該等疾病的易染病體質之對象投予化合物或本發明化合物，目的在於治療、減輕、改變、影響、或預防該自體免疫疾病、其狀況、或指向該等疾病之易染病體質。

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

本發明化合物可用於預防或治療罹患炎性失調之對象。本文中所用之「炎性失調」意指其特徵為身體組織發炎或具有炎性成分之疾病、失調或狀況，該等包括局部炎性反應及全身性發炎。此等炎性疾病之實例包含：移植排斥作用、包括皮膚移植排斥；關節之慢性炎性失調，包括關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎及與骨骼溶蝕作用增加相關之骨骼疾病；炎性腸胃道疾病例如迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)與克隆氏症；炎性肺疾例如氣喘、成人呼吸窘迫症候群與慢性阻塞性氣道疾病；眼睛之炎性疾病，包括角膜失養症、沙眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感神經性眼炎與眼內炎；牙齦之慢性炎性疾病包括牙齦炎與牙周病；肺結核；癲瘋；腎臟之炎性疾病包括尿毒症併發症、腎絲球腎炎與腎臟病；皮膚之炎性疾病包括硬皮症、牛皮癬與濕疹；中樞神經系統之炎性疾病，包括神經系統之慢性髓鞘脫失性疾病、多發性硬化症與 AIDS 相關之神經退化及阿滋海默氏症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's Disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症及病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫失調、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)；及心臟

之炎症性疾病例如心肌症、缺血性心疾、高膽固醇症、動脈粥樣硬化症；以及具有顯著炎症成分之多種其他疾病，包括子癰前症；慢性肝衰竭、腦及脊髓創傷、癌症。尚有全身性身體炎症，其實例為革蘭氏陽性或革蘭適陰性休克、出血性或過敏性休克、或由於癌症化療對促炎症細胞介素反應而引起之休克（例如，與促炎症細胞介素相關之休克）。此等休克係由例如癌症化療中所用之化療劑引起者。本文之「炎症失調之治療」係指對具有免疫失調、該等失調之狀況或指向該等疾病的易染病體質之對象投予化合物或本發明化合物，目的在於治療、減輕、改變、影響、或預防該自體免疫失調、其狀況、或指向該等疾病之易染病體質。

「有效量」係將化合物投予對象時達到有利結果項之化合物之量，或者，於活體內或活體外具有所欲活性項之化合物之量。於炎症失調與自體免疫失調之情形下，有利之臨床結果包括，與未治療之情形相較，與該疾病或失調相關狀況之程度或嚴重性減低，及/或該對象的壽命及/或生活品質提高。投予對象的化合物之精確量係視疾病或狀況的類型與嚴重性及該對象的特性，例如健康狀況、年齡、性別、體重及對藥物的耐受性而定。亦視炎症失調、自體免疫失調或過敏性失調的程度、嚴重性與類型或所追求免疫抑制的程度而定。熟悉該項技術者得以取決於該等及其他因素以確定適當之劑量。該揭露化合物之有效量典型的範圍約為每天 $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 至每天 $10\text{grams}/\text{mm}^2$ ；較佳範圍約為

每天 $10\text{mg}/\text{mm}^2$ 至每天 $1\text{gram}/\text{mm}^2$ 。

本發明化合物可能含有一個或多個對掌中心及/或雙鍵，因此，存在立體異構物，例如雙鍵異構物（亦即，幾何異構物）、鏡像異構物或非鏡像異構物，根據本發明，包括本發明化合物在內之本文所描述之化學結構，涵蓋所有對應化合物之鏡像異構物與立體異構物，亦即，純立體異構物型（例如，純幾何異構物、純鏡像異構物或純非鏡像異構物）及鏡像異構物、非鏡像異構物與幾何異構物之混合物。某些情形下，一鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物具有較他者遠為優越之活性或改善之毒性或動力學性質。該等情形下，較佳為本發明化合物之該等鏡像異構物、非鏡像異構物與幾何異構物。

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

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

本文中所用「實質上不含」化合物之組成物意指該組

成物含有小於約 20 重量%，更佳為小於約 10 重量%，甚至更佳為小於約 5 重量%，最佳為小於約 3 重量%之該化合物。

本文中所用「實質上完全」反應意指該反應含有大於約 80 重量%之所需產物，更佳為大於約 90 重量%之所需產物，甚至更佳為大於約 95 重量%之所需產物，最佳為大於約 97 重量%之所需產物。

本文中所用之「消旋混合物」意指約 50%一鏡像異構物及約 50%相對於分子內所有對掌中心之對應鏡像異構物。本發明涵蓋從式(I)至(II)或表 1 之任一化合物之所有純鏡像異構物、富含鏡像異構物、純非鏡像異構物、富含非鏡像異構物及消旋混合物者。

鏡像異構物與非鏡像異構物混合物可利用一般習知之方法，例如對掌相氣相層析法、對掌相高效能液相層析法、使化合物成為對掌鹽錯合物之結晶方法或使化合物於對掌溶劑中結晶化之方法，解析成為其成分之鏡像異構物或立體異構物。亦可利用一般習知之不對稱合成法，由純非鏡像異構物型或純鏡像異構物型中間產物、試劑與觸媒製得鏡像異構物及非鏡像異構物。

當投予下列患者，例如獸醫用途或用於改良家畜等非人類動物，或臨床投予人類使用時，本發明化合物典型地係以單離形式或於醫藥組成物中以單離之形式投予。本文中所用之「單離」意指將本發明化合物與(a)天然來源，例如植物或細胞，較佳為細菌培養物、或(b)合成之有機化學反應混合物中之其他成分予以分離，較佳為使用習知技術

將本發明化合物予以純化。本文所用之「純化」意指於單離後，該單離物含有單離物重量之至少 95%，較佳為至少 98%之本發明單一化合物。

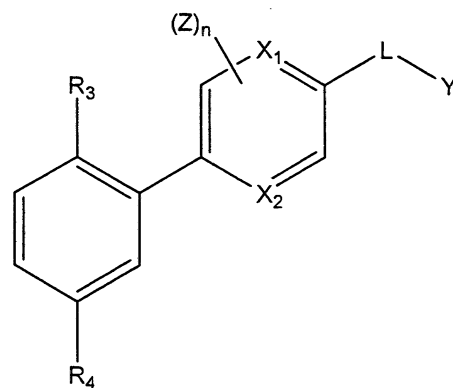
本發明僅考量該等產生安定結構之取代基之選擇與組合。此等選擇與組合對熟悉該項技術者而言為顯而易見且不須過度實驗即可確定。

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

具體例

本發明乃有關特別用於免疫抑制或用於治療或預防炎症狀況(疾病)、免疫失調及過敏性失調之化合物與醫藥組成物。

本發明之一具體例，係關於下式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物(clathrate)、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基： $-NR_1CR_2-$ 、 $-CR_2NR_1-$ 、

$-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、及 $-C(S)-NR-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ，且另一者為 N；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-S(O)_p$ -烷基、 $-C(O)NRR$ 、 $-(CH_2)_kNRR$ 、 $-(CH_2)_kOR$ 、 $-(CH_2)_kSR$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R，於各情況中，係獨立地選自 -H 或烷基；

R_3 為 H、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、或 $-NR_6R_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(R_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經

取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、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、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三吡嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻二唑基、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咪唑基、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、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪

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、視需要經取代之嘌呤基、或視需要經取代之吡啶并[2,3]嘧啶基、或視需要經取代之吡啶并[3,4]嘧啶基、或視需要經取代之苯并(b)噻吩基；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

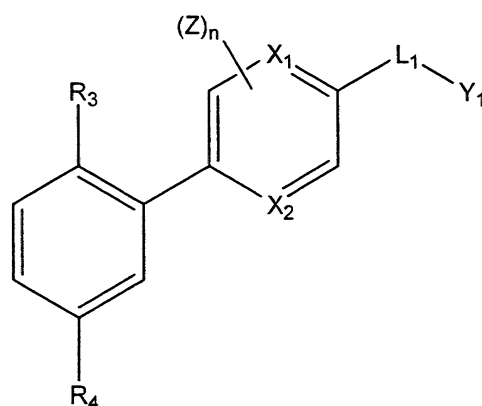
q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

本發明之另一具體例係關於式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥



(II)

式中：

Y_1 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基，但其限制條件為 Y_1 不為經取代的異噁唑基或經取

代的 1*H*-吡咯基；

L_1 為選自下述群組之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、

$-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、

$-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、或 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ，且另一者為 N；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-\text{S}(\text{O})_p$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{NRR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{SR}$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R ，於各情況中，係獨立地選自 $-\text{H}$ 或烷基；

R_3 為 H、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SR}_5$ 、或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代

之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之嘔唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之異嘔唑基、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、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之苯并嘔唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之苯并

噻唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、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、或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；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， X_1 為 N。在一態樣中， X_2 為 CH。在一態樣中， X_2 為 $C(CH_3)$ 。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， X_2 為 N。在一態樣中， X_1 為 CH。在一態樣中， X_1 為 $C(CH_3)$ 。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， X_1 為 N； X_2 為 CH；Z 為甲基；且 n 為 1。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， X_2 為 N； X_1 為 CH；Z 為甲基；且 n 為 1。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， n 為

0。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， n 為 1，且 Z 為氯基、氟基、溴基、甲基、甲氧基、氰基、硝基、甲硫基、或三氟甲基。在一態樣中， Z 為甲基。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， n 為 2，且各 Z 獨立地為氯基、氟基、溴基、甲基、甲氧基、氰基、硝基、甲硫基、或三氟甲基。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， Z 為氯基、氟基、溴基、甲基、甲氧基、氰基、硝基、甲硫基、或三氟甲基。在一態樣中， Z 為甲基。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， R_4 為 $-C(O)OR_5$ 、鹵烷基、視需要經取代的噶唑基、視需要經取代的異噶唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的咪唑基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的吡唑基、視需要經取代的吡咯基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的呋喃基、視需要經取代的噻二唑基、視需要經取代的噶二唑基、或視需要經取代的四唑基。在另一態樣中， R_4 為 $-C(O)OR_5$ 、鹵烷基、視需要經取代的噶唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的咪唑基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的吡唑基、視需要經取代的吡咯基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的呋喃基、視需要經取代的噻二唑基、視需要經取代的噶二唑基、或視需要經取代的四唑基。在一態樣中， R_4 為噶唑-2-基、噶唑-5-基、3-甲基-異噶唑-5-基、異噶唑-5-基、噻唑-2-

基、噻唑-5-基、[1, 3, 4]噁二唑-2-基、[1, 3, 4]噻二唑-2-基、三氟甲基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、 $-C(O)OCH_2CH_2OCH_3$ 、

$-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、或 $-C(O)OCH_3$ 。在一態樣中， R_4 為噁唑-2-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、[1, 3, 4]噁二唑-2-基、三氟甲基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、或 $-C(O)OCH_3$ 。在一態樣中， R_4 為噁唑-2-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、三氟甲基、或 $-C(O)OCH_3$ 。在一態樣中， R_4 為噁唑-2-基。在一態樣中， R_4 為噁唑-5-基。在一態樣中， R_4 為噻唑-2-基。在一態樣中， R_4 為噻唑-5-基。在一態樣中， R_4 為[1, 3, 4]噁二唑-2-基。在一態樣中， R_4 為三氟甲基。在一態樣中， R_4 為吡啶-3-基。在一態樣中， R_4 為吡啶-2-基。在一態樣中， R_4 為 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、或 $-C(O)OCH_3$ 。在一態樣中， R_4 為 $-C(O)OCH_3$ 。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， R_4 為酯、醯胺或羧酸的生物電子等排體。

在一具體例中，式(I)或(II)所代表之化合物中， R_3 為-H、氯基、氟基、溴基、甲基、或甲氧基。在一態樣中， R_3 為-H、氯基、甲基、或甲氧基。在一態樣中， R_3 為-H。在一態樣中， R_3 為氯基。在一態樣中， R_3 為氟基。在一態樣中， R_3 為溴基。在一態樣中， R_3 為甲基。在一態樣中， R_3 為甲氧基。

在一具體例中，式(I)所代表之化合物中，Y為視需要

經取代的苯基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的吡唑基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的異噻唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的三唑基、視需要經取代的噁二唑基、視需要經取代的噁唑基、視需要經取代的異噁唑基、視需要經取代的噻二唑基、或視需要經取代的噻吩基。在另一態樣中，Y 為視需要經取代的苯基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的異噻唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的三唑基、視需要經取代的噁二唑基、視需要經取代的噁唑基、視需要經取代的異噁唑基、視需要經取代的噻二唑基、或視需要經取代的噻吩基。在一態樣中，Y 為視需要經取代的苯基或視需要經取代的噻二唑基。在一態樣中，Y 為視需要經取代的苯基。在一態樣中，Y 為以一至二個取代基取代的苯基。在一態樣中，Y 為經一至二個取代基取代的苯基，其中該一至二個取代基係個別獨立為低級烷基或鹵基。在一態樣中，Y 為 2, 6-二氟苯基或 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基。在一態樣中，Y 為二氟苯基。在一態樣中，Y 為 2, 6-二氟苯基。在一態樣中，Y 為 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基。在一態樣中，Y 為視需要經取代的吡啶基。在一態樣中，Y 為視需要經取代的三唑基。在一態樣中，Y 為視需要經取代的噁二唑基。在一態樣中，Y 為視需要經取代的噻唑基。在一態樣中，Y 為視需要經取代的噁唑基。在一態樣中，Y 為視需要經取代的異噁唑基。在一態樣中，Y 為經單取代的吡啶基。在一態樣中，Y 為甲

基吡啶-2 基或氟基吡啶-2 基。

在一具體例中，式(I)所代表之化合物中，L 為選自下述群組之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{NHCH}_2-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{OC}(\text{O})-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{C}(\text{S})-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 。

在一具體例中，式(I)所代表之化合物中，L 為 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 。在一態樣中，L 為 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 。

在一具體例中，式(I)所代表之化合物中，Y 為視需要經取代的苯基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的異噻唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的三唑基、視需要經取代的嘮二唑基、視需要經取代的嘮唑基、視需要經取代的噻二唑基、或視需要經取代的噻吩基； R_4 為 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ 、鹵烷基、視需要經取代的嘮唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的咪唑基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的吡唑基、視需要經取代的吡咯基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的呋喃基、視需要經取代的噻二唑基、視需要經取代的嘮二唑基、或視需要經取代的四唑基； X_1 或 X_2 其中一者為 CH；且 n 為 0。在一態樣中，L 為 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 。在一態樣中， R_3 為 -H、氯基、氟基、溴基、甲基、或甲氧基。在

一態樣中， R_4 為 噁唑-2-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、[1, 3, 4]噁二唑-2-基、三氟甲基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、 $-C(=O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、或 $-C(=O)OCH_3$ 。

在一態樣中， Y 為二氟苯基。在一態樣中， Y 為 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基。

在一具體例中，式(I)所代表之化合物中， Y 為 2, 6-二氟苯基或 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基； L 為 $-NH-C(=O)-$ ； X_1 或 X_2 其中一者為 CH ； R_3 為 $-H$ 、氯基、甲基、或甲氧基； R_4 為 噁唑-2-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、三氟甲基、或 $-C(=O)OCH_3$ ；且 n 為 0。

在一具體例中，式(II)所代表之化合物中， Y_1 為視需要經取代的苯基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的吡唑基、視需要經取代的嗒咭基、視需要經取代的異噻唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的三唑基、視需要經取代的噁二唑基、視需要經取代的噁唑基、視需要經取代的異噁唑基、視需要經取代的噻二唑基、或視需要經取代的噻吩基。在另一態樣中、 Y_1 為視需要經取代的苯基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的嗒咭基、視需要經取代的異噻唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的三唑基、視需要經取代的噁二唑基、視需要經取代的噁唑基、視需要經取代的噻二唑基、或視需要經取代的噻吩基。在一態樣中， Y_1 為視需要經取代的苯基或視需要經取代的噻二唑基。在一態樣中， Y_1 為視需要經取代的苯基。在一態樣中， Y_1 為經一至二個取代基取代的苯基。

在一態樣中， Y_1 為經一至二個取代基取代的苯基，其中該一至二個取代基係個別獨立為低級烷基或鹵基。在一態樣中， Y_1 為 2,6-二氟苯基或 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基。在一態樣中， Y_1 為二氟苯基。在一態樣中， Y_1 為 2,6-二氟苯基。在一態樣中， Y_1 為 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基。在一態樣中， Y_1 為視需要經取代的吡啶基。在一態樣中， Y_1 為視需要經取代的三唑基。在一態樣中， Y_1 為視需要經取代的噻唑基。在一態樣中， Y_1 為視需要經取代的噁唑基。在一態樣中， Y_1 為經單取代的吡啶基。在一態樣中， Y_1 為甲基吡啶-2 基或氟基吡啶-2 基。

在一具體例中，式(II)所代表之化合物中， L_1 為選自下述群組之連接基： $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 、或 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 。在一態樣中， L_1 為 $-\text{NHCH}_2-$ 。在一態樣中， L_1 為 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。在一態樣中， L_1 為 $-\text{OC}(\text{O})-$ 。在一態樣中， L_1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 。在一態樣中， L_1 為 $-\text{C}(\text{S})-$ 。在一態樣中， L_1 為 $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ 。在一態樣中， L_1 為 $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 。

在一具體例中，式(II)所代表之化合物中， L_1 為 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 。在一態樣中， L_1 為 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 。

在一具體例中，式(II)所代表之化合物中， Y_1 為視需要經取代的苯基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的嗒咁基、視需要經取代的異噻唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的三唑基、視需要經取代的噁二唑基、

視需要經取代的噁唑基、視需要經取代的噻二唑基、或視需要經取代的噻吩基； R_4 為 $-C(O)OR_4$ 、鹵烷基、視需要經取代的噁唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的咪唑基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的吡唑基、視需要經取代的吡咯基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的呋喃基、視需要經取代的噻二唑基、視需要經取代的噁二唑基，或視需要經取代的四唑基； X_1 或 X_2 其中一者為 CH；且 n 為 0。在一態樣中， L_1 為 $-NH-C(O)-$ 。在一態樣中， R_3 為 $-H$ 、氯基、氟基、溴基、甲基、或甲氧基。在一態樣中， R_4 為噁唑-2-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、[1, 3, 4]噁二唑-2-基、三氟甲基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、或 $-C(O)OCH_3$ 。在一態樣中， Y_1 為二氟苯基。在一態樣中， Y_1 為 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基。

在一具體例中，式(II)所代表之化合物中， Y_1 為 2, 6-二氟苯基或 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基； L_1 為 $-NH-C(O)-$ ； X_1 或 X_2 其中一者為 CH； R_3 為 $-H$ 、氯基、甲基、或甲氧基； R_4 為噁唑-2-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、三氟甲基、或 $-C(O)OCH_3$ ；且 n 為 0。

在另一具體例中，本發明係關於選自下述群組的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：

N-[6-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-2, 6-二氟-苯甲醯胺；

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

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-3-甲基-
 異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-3-氟-異
 菸鹼醯胺；

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

4-氯-3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯
 甲酸甲酯；

3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-4-甲基-
 苯甲酸甲酯；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二
 氟-苯甲醯胺；

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-6-甲基-吡啶-2-基]
 -2,6-二氟-苯甲醯胺；

N-[5-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二
 氟-苯甲醯胺；

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-吡啶-2-基]
 -2,6-二氟-苯甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-2-基]-4-甲基-
 苯甲酸甲酯；

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

2,6-二氟-N-[4-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[6-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

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

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

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

2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺鹽酸鹽；

4-甲基-N-(5-(2-甲基-5-(噻唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺；

3-(6-苯甲醯胺基-吡啶-3-基)-4-氯-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-[6-(2-甲基-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(3-氟-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(3-氯-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}

-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羰基)-胺基]

-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-[1,2,3]嘧二唑-5-羰基)-胺基]

-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胺基]

-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-異噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶

-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-

基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-嘧唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-

基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-異嘧唑-5-羰基)-胺基]-吡啶

-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(2-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-胺基]-吡啶

-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-氟-異噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-

基}-苯甲酸甲酯；

3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-嘧唑-2-基-苯基)-吡啶-2-

基]-異菸鹼鹽胺；

3-甲基-N-[6-(2-甲基-5-嘧唑-2-基-苯基)-吡啶-3-

基]-異菸鹼鹽胺；

2,6-二氟-N-[5-甲基-6-(3-嘧唑-2-基-苯基)-吡啶

-3-基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[4-甲基-5-(3-噁唑-2-基-苯基)-吡啶

-2-基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[6-甲基-5-(3-噁唑-2-基-苯基)-吡啶

-2-基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶

-2-基]-苯甲醯胺；

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

3-甲基-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-異菸鹼醯胺；

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

2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺鹽酸鹽；

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

N-[6-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

N-[6-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯；

3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-4-甲基-

苯甲酸乙酯；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

4-氯-3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸丙酯；

4-氯-3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯

甲酸 2-甲氧基-乙酯；

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

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

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

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

N-(5-(2-甲氧基-5-(呋唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺；

N-(5-(5-(異呋唑-5-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺

2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(呋唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)苯甲醯胺；

N-(5-(2-氯-5-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽；

2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶

-3-基)苯甲醯胺;

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

N-(6-(2-氯-5-(噁唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲醯胺;

N-(6-(2-氯-5-(噁唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽;

2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺;

2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺鹽酸鹽;或

4-氯-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(噁唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺。

本文揭示的所有特徵、指定具體例及特定取代基可依任何組合方式而組合。本說明書中揭示的個別特徵、具體例或取代基可藉達相同、均等或類似目的之替代性特徵、具體例或取代基予以取代。在化學化合物的情形中，本文揭示的任何化學式中的變數之特定值(例如，本文揭示的例示性化合物中顯示的值)可依導致安定結構之任何組合方式而組合。再者，有一類型化學結構中的取代基之特定值(無論較佳與否)，可與相同或不同類型的化學結構中的其他取代基的值(無論較佳與否)組合。因此，除非另有陳明，否則所揭示的各特徵、具體例或取代基僅為一通用系列之均等或類似特徵、具體例或取代基的例子。

在另一具體例中，本發明係關於醫藥組合物，該醫藥組合物包括作為活性成分之式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，及醫藥上可接受的載劑或媒劑。該組合物可用於免疫抑制，或用於治療或預防炎性狀況、過敏性失調及免疫性失調。

在另一具體例中，本發明係關於於有其需要之患者供免疫抑制或供治療或預防炎性狀況、過敏性失調及免疫性失調的方法，其包括投予有效量之式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一具體例中，本發明係關於於有其需要之患者供免疫抑制或供治療或預防炎性狀況、過敏性失調及免疫性失調的方法，其包括投予醫藥組合物，該醫藥組合物包含有效量之式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一具體例中，式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，對於抑制免疫細胞(例如：T-細胞及/或 B-細胞)活化(例如：對抗原產生的活化反應)及/或 T 細胞及/或 B 細胞增殖特別有用。免疫細胞活化的指標包含：T 細胞分泌 IL-2、T 細胞及/或 B 細胞增殖、及其類似者。在一具體例中，式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物係抑制哺乳動物(例如：人類)之免疫細胞活化及/或 T 細胞及/或 B 細胞

增殖。

在另一具體例中，式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，可抑制調節免疫細胞活化的特定細胞介素產生。舉例而言，式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥可抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、IFN- γ 及其組合的產生。在一具體例中，式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物係抑制哺乳動物(例如：人類)的細胞介素產生。

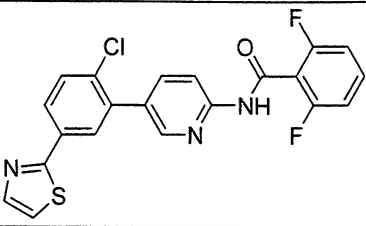
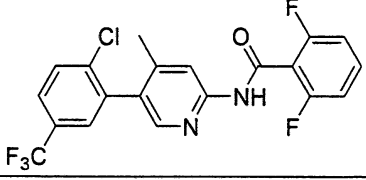
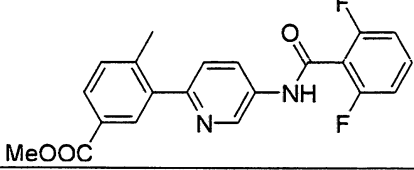
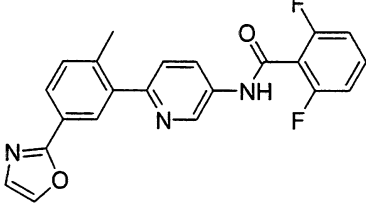
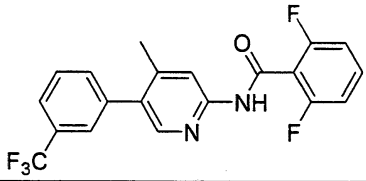
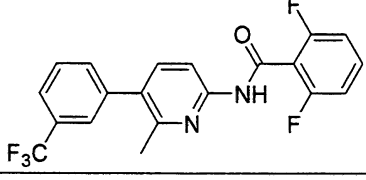
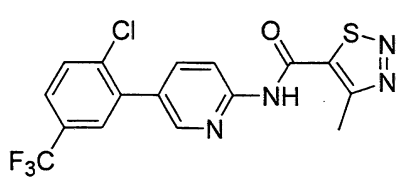
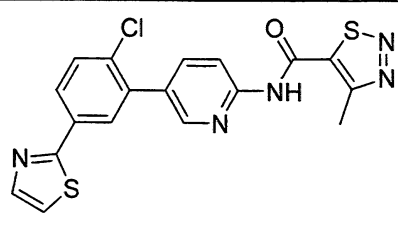
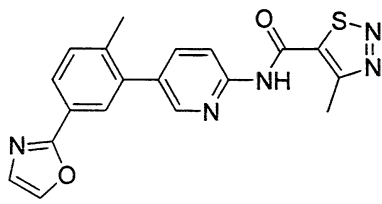
在另一具體例中，式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，可調節一種或多種涉及免疫細胞活化之離子通道(諸如 CRAC 離子通道)的活性。在一具體例中，式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物，可藉著抑制 CRAC 離子通道的作用，而抑制鈣離子流入免疫細胞(例如：T 細胞及/或 B 細胞)。一般而言， I_{CRAC} 電流在細胞與化合物接觸時降低，係為該化合物抑制 CRAC 離子通道之一種指標。舉例而言，使用膜片鉗(patch clamp)技術可測得 I_{CRAC} 電流，該技術將在下文實施例中詳加說明。在一具體例中，式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物，係調節哺乳動物(例如：人類)的離子通道。

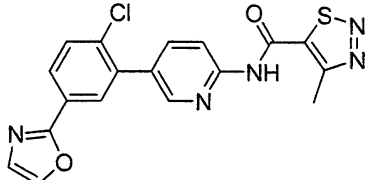
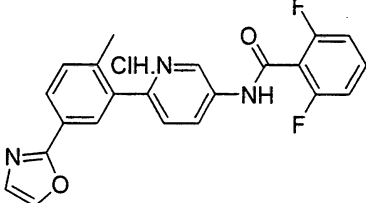
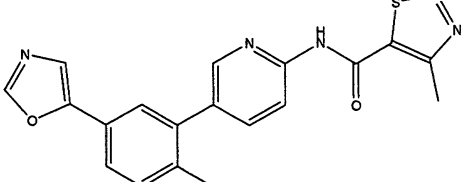
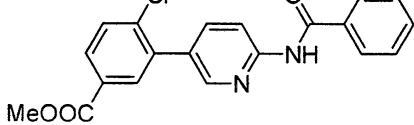
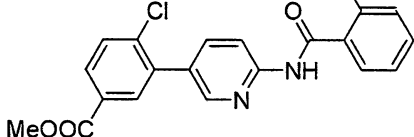
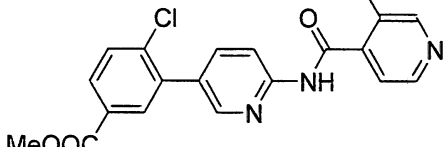
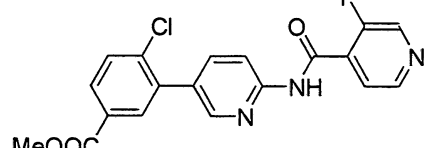
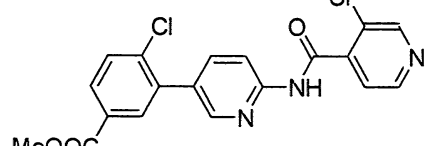
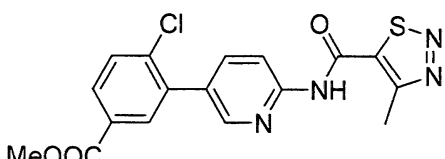
本發明之例示化合物

本發明例示性化合物係如表 1 所示。

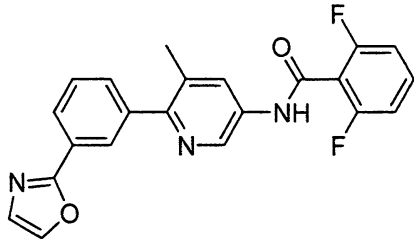
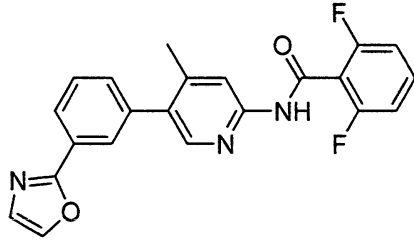
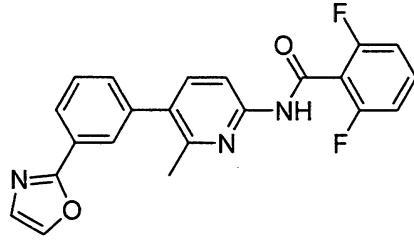
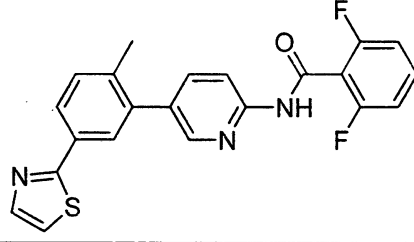
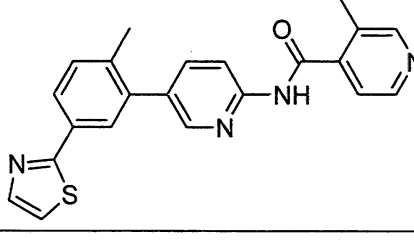
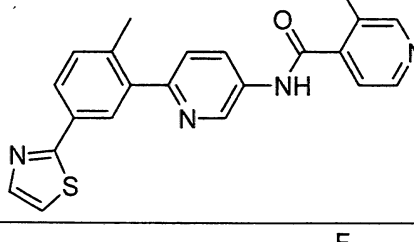
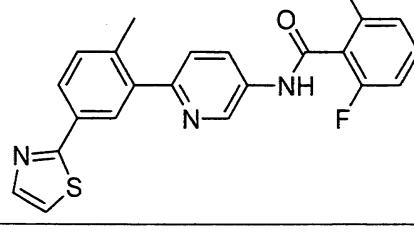
表 1

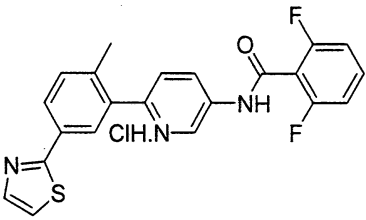
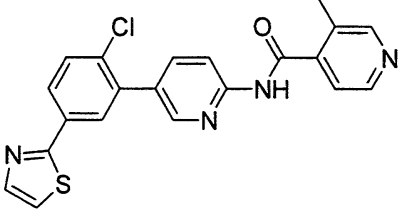
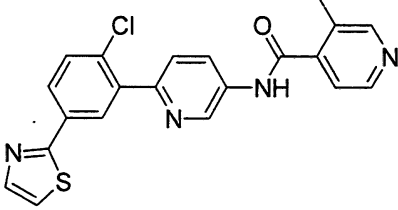
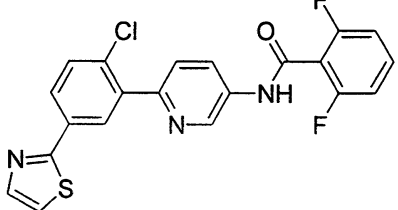
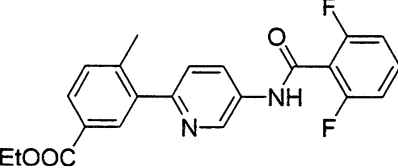
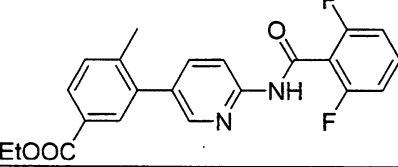
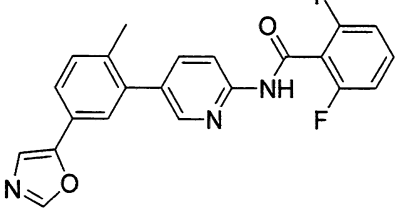
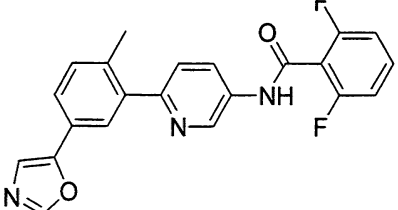
化合物 編號	結構	化學名稱
1		N-[6-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺
2		N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺
3		N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺
4		N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺
5		2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
6		4-氯-3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯
7		3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯
8		N-[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺
9		N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-6-甲基-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺

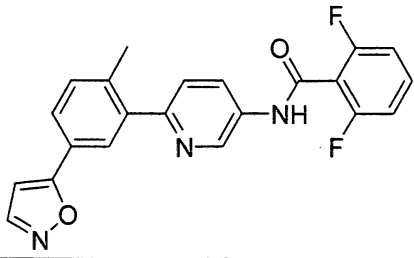
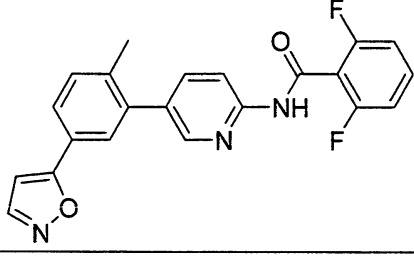
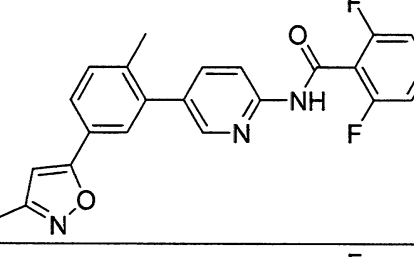
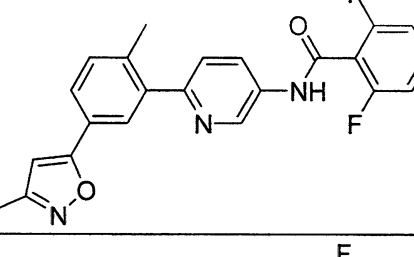
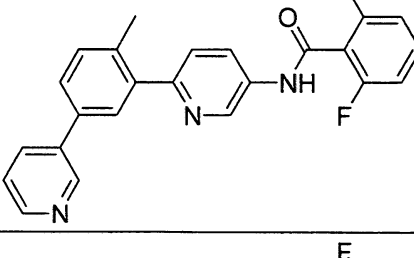
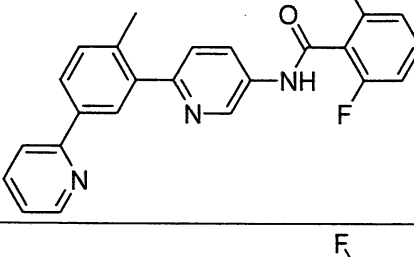
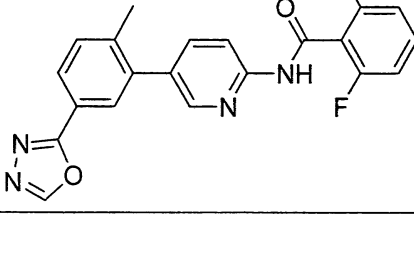
10		N-[5-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺
11		N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺
12		3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯
13		2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺
14		2,6-二氟-N-[4-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
15		2,6-二氟-N-[6-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
16		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺
17		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺
18		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺

19		4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺
20		2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺鹽酸鹽
21		4-甲基-N-(5-(2-甲基-5-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺
22		3-(6-苯甲醯胺基-吡啶-3-基)-4-氯-苯甲酸甲酯
23		4-氯-3-[6-(2-甲基-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯
24		4-氯-3-{6-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
25		4-氯-3-{6-[(3-氟-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
26		4-氯-3-{6-[(3-氯-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
27		4-氯-3-{6-[(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯

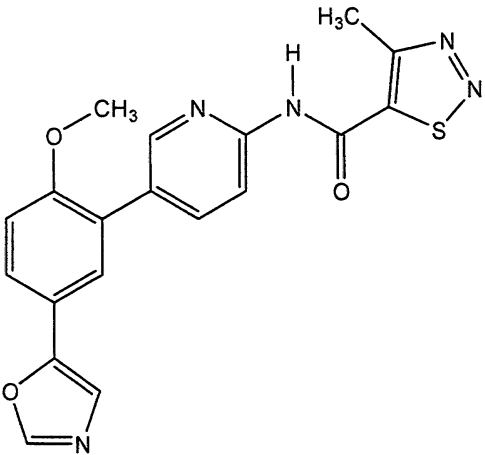
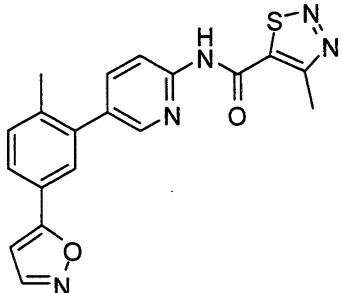
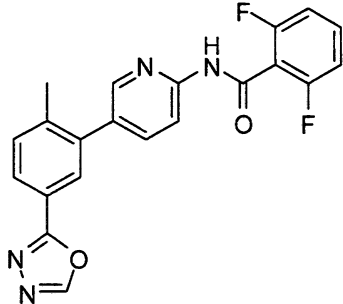
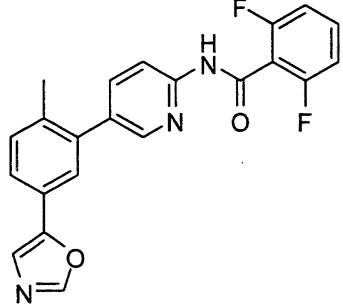
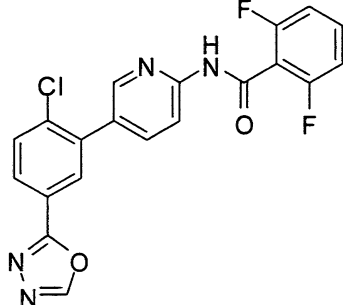
28		4-氯-3-{6-[(4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
29		4-氯-3-{6-[(5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
30		4-氯-3-{6-[(4-甲基-異噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
31		4-氯-3-{6-[(4-甲基-噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
32		4-氯-3-{6-[(4-甲基-噁唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
33		4-氯-3-{6-[(4-甲基-異噁唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
34		4-氯-3-{6-[(2-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
35		4-氯-3-{6-[(4-氟-異噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯
36		3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-異菸鹼鹽胺
37		3-甲基-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-異菸鹼鹽胺

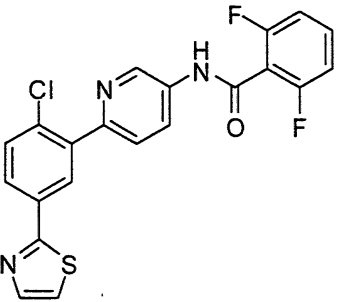
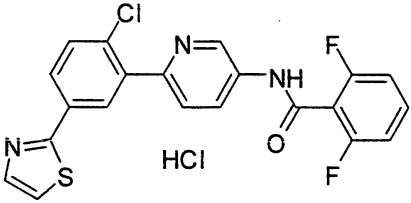
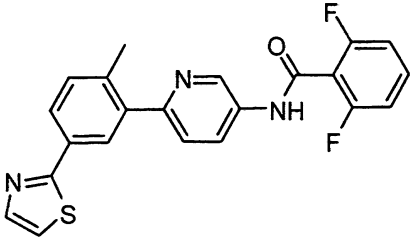
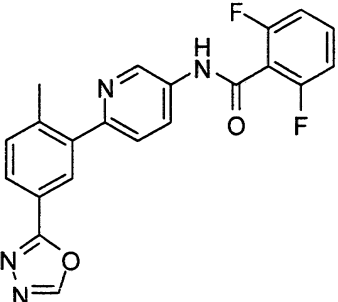
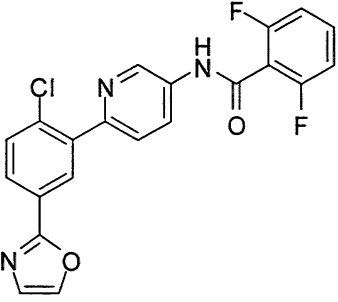
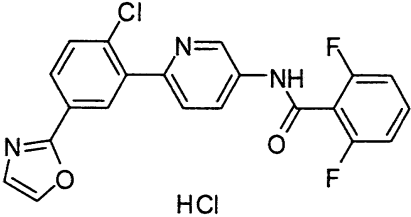
38		2,6-二氟-N-[5-甲基-6-(3-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺
39		2,6-二氟-N-[4-甲基-5-(3-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
40		2,6-二氟-N-[6-甲基-5-(3-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
41		2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
42		3-甲基-N-[5-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-異菸鹼醯胺
43		3-甲基-N-[6-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-異菸鹼醯胺
44		2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺

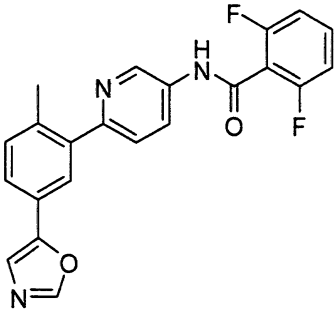
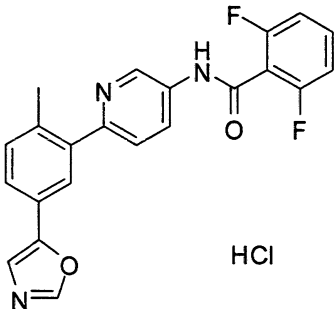
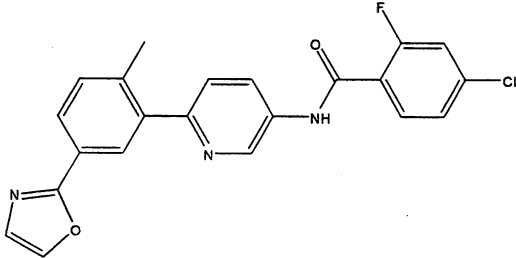
45		2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺鹽酸鹽
46		N-[5-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺
47		N-[6-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺
48		N-[6-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺
49		3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯
50		3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯
51		2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
52		2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-5-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺

53		2,6-二氟-N-[6-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺
54		2,6-二氟-N-[5-(5-異噁唑-5-基-2-甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
55		2,6-二氟-N-{5-[2-甲基-5-(3-甲基-異噁唑-5-基)-苯基]-吡啶-2-基}-苯甲醯胺
56		2,6-二氟-N-{6-[2-甲基-5-(3-甲基-異噁唑-5-基)-苯基]-吡啶-3-基}-苯甲醯胺
57		2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-吡啶-3-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺
58		2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-吡啶-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺
59		2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

60		2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
61		4-氯-3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸丙酯
62		4-氯-3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯
63		2,6-二氟-N-[5-(5-呋喃-2-基-2-甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
64		2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻吩-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
65		2,6-二氟-N-[5-(5-呋喃-3-基-2-甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺
66		2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-噻吩-3-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

67		N-(5-(2-甲氧基-5-($1,3,4$ -噁二唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺
68		N-(5-(5-(异噁唑-5-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺
69		2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-($1,3,4$ -噁二唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)苯甲酰胺
70		2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)苯甲酰胺
71		N-(5-(2-氯-5-($1,3,4$ -噁二唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

72		N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲酰胺
73		N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲酰胺鹽酸鹽
74		2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲酰胺
75		2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲酰胺
76		N-(6-(2-氯-5-(噁唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲酰胺
77		N-(6-(2-氯-5-(噁唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲酰胺鹽酸鹽

78		2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(呋唑-5-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺
79	 HCl	2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(呋唑-5-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺鹽酸鹽
80		4-氯-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(呋唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺

作用機制

因應抗原之 T 淋巴細胞之活化作用取決於鈣離子振動。T-淋巴球中的鈣離子振動係經由刺激該 T-細胞抗原受體而引發，並且涉及經由經儲存操作的 Ca^{2+} 釋放而活化的 Ca^{2+} (CRAC) 通道的鈣離子通量。儘管該 CRAC 離子通道的分子結構尚未獲得印證，但是該通道的詳細電氣生理外廓已存在。因此，CRAC 離子通道的抑制可藉由測量 I_{CRAC} 電流的抑制而測得。T-細胞中的鈣離子振動與對 T 細胞活化相當重要的數種轉錄因子(例如，NFAT、Oct/Oap 及 NF κ B)的活化有關聯(Lewis, 生化協會會報(2003 年), 31 卷: 925 至 929 頁, 其全部教示併入本文以供參考)。於不受到任何理

論所侷限下，咸認因為本發明的化合物可抑制 CRAC 離子通道的活性，所以該化合物可抑制免疫細胞活化。

治療及製備方法

根據本發明，將有效量之式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，或包含式(I)至(II)中或表 1 之任一者的化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥之醫藥組合物，投予至有免疫抑制之需要或有治療或預防炎性狀況、免疫性失調或過敏性失調之需要的患者。此等患者可能未曾接受治療，或者可能有接受治療的經驗而傳統治療方式發生部分反應或沒有反應。

對象之特定炎性狀況或免疫失調症之反應可直接測量(例如，在投予本發明的化合物後測量發炎性細胞介素(IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及 IFN- γ 等)的血液含量)，或可根據對病因推論及進展的理解而推測。

式(I)至(III)中任一者或表 1 中的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥在用於人類之前，可先在體外或體內分析所欲的治療或預防活性。舉例來說，炎性狀況、過敏性失調或免疫失調的習知動物模式可用於證實本發明的化合物之安全性及效力。

醫藥組成物及劑型

本發明的醫藥組成物及劑型包含相對量之一種或多種活性成分，並經調配使指定的醫藥組成物或劑型可用於免疫抑制或治療或預防發炎性狀況、過敏性失調及免疫失

調。較佳的醫藥組成物及劑型包含式(I)至(II)中任一者或表 1 中的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且視需要可與一種或多種另外的活性藥劑組合。

本發明的單一單位劑型適用於口服、黏膜(例如，鼻腔、舌下、陰道、頰或直腸)、非經腸(例如，皮下、靜脈注射、推注(bolus injection)、肌肉內或動脈內)，或經皮投予患者。劑型之例子包括，但不限於：錠劑；膜衣錠；膠囊，例如軟質彈性明膠膠囊；扁囊劑；片劑；菱形錠劑；分散液；塞劑；軟膏；敷劑(溼敷藥)；糊劑；粉劑；敷料；霜劑；膏劑；溶液；貼片；氣溶膠(例如，鼻腔噴霧液或吸入劑)；凝膠；適用於口服或經黏膜投予患者的液體劑型，其包括懸浮液(例如，水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酏劑；適用於非經腸投予患者的液體劑型；及可再組成以提供適用於非經腸投予患者的液體劑型之無菌固體(例如結晶性或非晶性固體)。

本發明劑型之組成、外形及類型通常係根據其用途而改變。例如，適用於黏膜投予之劑型可含有較治療相同徵候的口服劑型更小量的活性成分。本發明之此觀點對熟於此技藝之士而言為顯而易見。參見，例如，雷明頓醫藥科學(1990 年)第 18 版，Mack 出版社，Easton PA。

典型的醫藥組成物及劑型包含一種或多種賦形劑。適當的賦形劑為熟於製藥技藝者所熟知，本文提供適當賦形劑的非限定實例。特定賦形劑是否適用於摻入醫藥組成物

或劑型取決於熟此項技藝中所周知的各種因素，該因素包括，但不限於，該劑型將投予患者的途徑。舉例來說，例如錠劑等口服劑型可含有不適用於非經腸劑型的賦形劑。

特定賦形劑的適用性也取決於該劑型的專一活性成分。舉例來說，部分活性成分的降解係於例如乳糖等某些賦形劑，或暴露於水的情況下而加速。包含一級或二級胺類(例如，N-去甲基文拉法新(N-desmethylvenlafaxine)及N,N-二去甲基文拉法新)的活性成分對於此加速降解特別敏感。因此，本發明包括不含或含有極少量乳糖的醫藥組成物及劑型。如本文所用的術語「不含乳糖」意指若有乳糖存在，其量係不足以實質上提高活性成分的分解速率。本發明不含乳糖的組成物可包含此技藝中所周知而且列於例如，美國藥典(USP)SP(XXI)/NF(XVI)中的賦形劑。大體而言，不含乳糖的組成物含有醫藥上可相容且醫藥上可接受量的活性成分、黏合劑/填料及潤滑劑。較佳之不含乳糖劑型包含活性成分、微晶性纖維素、預糊化澱粉及硬脂酸鎂。

由於水會促進某些化合物的降解，本發明復包括含活性成分的無水醫藥組成物及劑型。舉例來說，水的添加(例如，5%)在醫藥技藝中廣被接受為模擬長期儲存之方式以測定例如儲存壽命或調配物隨時間的安定性等特性的手段。參見，例如，Jens T. Carstensen (1995 年)藥物安定性：原理與實行方法，第 2 版，Marcel Dekker，紐約市、紐約州，379 至 380 頁。事實上，水及熱將加速某些化合物的

分解。因為在調配物之製造、處理、包裝、儲藏、運送及使用的期間常會遇到水分及溼氣，因此，水對調配物的影響可能非常顯著。

本發明的無水醫藥組成物及劑型可使用無水或含低水分的成分及低水分或低溼度條件予以製備。若在製造、包裝及/或儲藏的期間，預期與水分或溼度有實質接觸時，則包含乳糖及含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。

無水醫藥組成物必須維持其無水性質予以製備及儲藏。因此，無水組成物較佳使用習知能防止暴露於水分的材料來包裝使其包含於適當調配套組中。適當包裝的例子包括，但不限於，嚴密密封箔片、塑膠、單位劑量容器(例如，小藥瓶)、套蓋包裝及條狀包裝。

本發明復包括含可降低活性成分降解速率的一種或多種化合物的無水醫藥組成物及劑型。此等化合物，本文中稱為「安定劑」，其包括，但不限於，例如抗壞血酸等抗氧化劑、pH 緩衝劑或鹽緩衝劑。

與賦形劑的量及類型相同，劑型中活性成分之量及特定類型可根據數種因素而改變，例如，但不限於，投予患者的途徑。然而，本發明典型的劑型包含約 1mg 至約 1000mg 量之式(I)至(II)中任一者或表 1 中的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，較佳量為約 50mg 至約 500mg，而且最佳量為約 75mg 至約 350mg。式(I)至(II)中任一者或表 1 中的化合物或其醫藥上可接受之

鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的典型每日總劑量可介於每日約 1mg 至約 5000mg，較佳量為每日約 50mg 至約 1500mg，最佳量為每日約 75mg 至約 1000mg。為特定患者決定適當劑量及劑型係此技藝之習知範圍內。

口服劑型

適用於口服投予之本發明的醫藥組成物可依個別劑型存在，例如，但不限於，錠劑（例如，可咀嚼的錠劑）、扁囊劑、膠囊及液體（例如，矯味糖漿）。此等劑型含預定量的活性成分，並且可藉由熟於此技藝人士所周知的製藥方法製備。一般而言，參見，雷明頓醫藥科學（1990 年）第 18 版，Mack 出版社，Easton PA。

本發明的典型口服劑型係利用傳統醫藥摻合技術將至少一種賦形劑與一種或多種結合於摻合物的活性成分加以摻合而製備。賦形劑可根據投予所要的形態製備，可採取各式各樣的形態。舉例來說，適用於口服液或噴霧劑劑型的賦形劑包括，但不限於，水、二醇類、油類、醇類、矯味劑、防腐劑及著色劑。適用於固態口服劑型（例如，粉末、錠劑、膠囊及扁囊劑）的賦形劑包括，但不限於，澱粉、糖、微晶性纖維素、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

由於容易投予，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑量單位形態，在該例中使用固態賦形劑。必要時，錠劑可藉由標準水性或非水性技術予以包覆。此等劑型可藉由任何製藥方法製備。一般而言，醫藥組成物及劑型係藉由均勻且

密切地混合活性成分與液體載劑、細切之固體載劑，或二者而製備，必要時可接著將該產物塑造成所欲外觀。

舉例來說，錠劑可藉由壓縮或模製而製備。壓縮錠劑可藉由在適合的機器中將例如粉末或細粒等呈自由流動形態的活性成分，及視需要混入之賦形劑加以壓縮而製備。模製錠劑可在適合的機器中將以惰性液體稀釋劑潤溼的粉末狀化合物之混合物加以模製而製成。

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

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

本文揭示之適用於醫藥組成物及劑型之填料實例包

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

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

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

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

油酸乙酯、月桂酸乙酯、洋菜、及其混合物。附加之潤滑劑包含，例如，矽膠消光劑(syloid silica gel)(AEROSIL 200, Baltimore, MD 之 W.R. Grace Co. 製造)、合成矽石之凝結氣溶膠(Plano, TX 之 Degussa Co. 之上市產品)、CAB-0-SIL(Boston, MA 之 Cabot Co. 販售之熱解二氧化矽產品)、及其混合物。使用時，潤滑劑之典型用量為小於其併入的醫藥組成物或劑型之約 1 重量%。

控制釋放之劑型

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

所有控制釋放之醫藥產物均具有與其未經控制之對等

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

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

本發明之特別延長釋放調配物係於球形體中包含治療或預防有效量之式(I)至(II)或表 1 之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、晶籠化合物、或前藥，該球形體進一步包含微晶纖維素及，視需要包含塗覆有乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素混合物之羥丙基甲基-纖維素。此等延長釋放調配物可根據美國專利案 6,274,171 予以製備，其全部內容併入本文以資參考。

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

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

非經腸劑型

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

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

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

經皮、局部、及黏膜劑型

本發明之經皮、局部、及黏膜劑型包含，惟不限於，

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

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

視欲處理之特定組織而定，附加成分可於以本發明活性成分處理之前、一起、或之後使用。例如，滲透增進劑

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

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

組合療法

用於對有需要的患者進行免疫抑制或治療或預防炎性狀況、過敏性失調及免疫失調之方法可進一步包括投予該已投予本發明化合物之患者有效量之一種或多種其他活性劑。此等活性劑可包含習知用於免疫抑制或用於炎性狀況、過敏性失調及免疫失調者。彼等其他活性劑尚可為與本發明化合物組合投予時可提供其他好處者。舉例而言，其他治療劑可包含，惟不限於，類固醇、非類固醇性

抗炎劑、抗組織胺、止痛劑、免疫抑制劑及其適當混合物。

於此等組合治療處理中，係利用習知方法將本發明化合物

及其他藥劑二者投予處理對象(例如，人類，男性或女性)。

該等製劑可呈單一劑型或呈分開之劑型投予。其他治療劑

及劑型之有效量為熟習此項技藝人士所悉知。其他治療劑

最適有效量範圍之決定屬熟習此項技藝人士悉知之範圍

內。

於本發明之一具體例中，投予處理對象另一治療劑

者，其本發明化合物之有效量小於未投予其他治療劑時之

有效量。於另一具體例中，該習用藥劑之有效量小於未投

予本發明化合物時之有效量。以此方式，可使與高劑量相

關之各藥劑之不利副作用減至最小。其他潛在優點(包括惟

不限於改善之用藥療法及/或藥物成本減少)為熟習此項技

藝人士所顯見。

於有關自體免疫及炎性狀況之一具體例中，其他治療

劑可為類固醇或非類固醇性抗炎劑。特別有用之非類固醇

性抗炎劑包含但不限於，阿斯匹靈、異丁苯丙酸、待克菲

那(diclofenac)、萘普生(naproxen)、苯噁洛芬

(benoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬

(fenoprofen)、氟佈芬(flubufen)、酮洛芬(ketoprofen)、

吲哚洛芬(indoprofen)、吡羅洛芬(piroprofen)、卡洛芬

(carprofen)、奧沙普羧(oxaprozin)、普拉洛芬

(pramoprofen)、莫羅洛芬(muoprofen)、三噁洛芬

(trioxaprofen)、蘇洛芬(suprofen)、胺洛芬

(aminoprofen)、泰洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟洛芬(fluprofen)、布克昔酸(bucloxic acid)、引朵美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、甲苯醯吡酸(tolmetin)、佐美匹瑞(zomepirac)、提歐那(tiopinac)、齊多美辛(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸(fentiazac)、環氯節酸(clidanac)、罌匹那(oxpinac)、甲滅酸(mefenamic acid)、甲氯滅酸、氟滅酸、尼福密酸(niflumic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、二氟利沙(diflurisal)、氟苯柳(flufenisal)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)、伊索昔康(isoxicam)；水楊酸衍生物，包括阿斯匹靈、水楊酸鈉、膽鹼三水楊酸鎂、雙水楊酸鹽、二氟苯水楊酸、雙水楊酸、水楊酸磺胺吡啶(sulfasalazine)、與歐沙拉吡(olsalazin)；對胺基苯酚衍生物包括乙醯胺酚與非那西汀(phenacetin)；吲哚與節乙酸類，包括引朵美辛、舒林酸、與依托度酸(etodolac)；雜芳基乙酸類，包括甲苯醯吡酸、待克菲那、與酮洛勒(ketorolac)；鄰胺苯甲酸類，包括例如甲滅酸、與甲氯滅酸；烯醇酸類，包括昔康類(oxicams)[吡羅昔康、替諾昔康(tenoxicam)]、與吡唑烷二酮類[保泰松、氧苯他松(oxyphenthartazone)]、與烷酮類，包括萘丁美酮(nabumetone)及其醫藥上可接受之鹽及其混合物。關於 NSAIDs 更具細節之敘述，參見 *Paul A. Insel, Analgesic- Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout,*

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

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

免疫抑制劑包含糖皮質激素類、皮質類固醇類(例如潑

尼松或瑰鈉甲強龍)、T細胞封阻劑(例如環孢靈 A 與 FK506)、嘌呤類似物(例如硫唑嘌呤(Imuran))、嘧啶類似物(例如胞嘧啶阿拉伯糖苷)、烷化劑[例如氮芥、苯丙胺酸氮芥、馬利蘭(buslfan)與環磷醯胺等]、葉酸類似物(例如胺基喋呤與胺甲喋呤)、抗生素[例如雷帕黴素、放線菌素 D、絲裂黴素 C、普拉黴素(puramycin)、與氯黴素]、人類 IgG、抗淋巴細胞球蛋白(ALG)、與抗體[例如抗-CD3 (OKT3)、抗-CD4(OKT4)、抗-CD5、抗-CD7、抗-IL-2 受體、抗- α/β TCR、抗-ICAM-1、抗-CD20(Rituxan)、抗-IL-12 及對抗免疫毒素之抗體]。

熟悉該項技術者將瞭解及察知前述及其他有用之組合療法。該等組合療法之潛在優點包括不同的效力性質、能使用較少之各個單獨活性成分使有毒副作用減至最小、效力協同增進、改善投予或使用之便利性及/或降低化合物製備或調配之整體費用。

其他具體例

本發明可作為研究工具(例如,作為評估其他具潛力之 CRAC 抑制劑或 IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、及/或 IFN- γ 抑制劑之正對照組用)。該等與其他用途及本發明化合物與本發明組成物之具體例為熟悉該項技術者所顯見。

本發明進一步參照詳述本發明化合物製法之下述實施例予以界定。對熟悉該項技術者而言,在不偏離本發明目的及關注下,包括材料及方法在內的許多修飾之施行係顯

而易見。下述實施例之提出，目的在於幫助瞭解本發明，而不擬對所敘述及本文中請求之本發明構成局限。本發明之該等修飾，包括目前已知或後來逐漸形成之取代及所有對等物，及調配之變化或實驗設計之微小改變，均被視為隸屬併入本文之本發明範圍之內。

實施例

實驗的理論根據

不欲受到理論所限，咸相信本發明化合物可抑制 CRAC 離子通道，藉以抑制 IL-2 及其他涉及發炎及免疫反應的關鍵細胞介素產生。下列實施例將證實這些性質。

材料及主要方法

以下使用的試劑及溶劑可由諸如 Aldrich Chemical 公司(密爾瓦基，威斯康辛州，美國)等的商業來源獲得。¹H-NMR 及 ¹³C-NMR 光譜係藉由 Varian 300 百萬赫茲 NMR 光譜儀記錄。顯著峰依序列表： δ (ppm)：化學偏移、多重態(s，單重態；d，二重態；t，三重態；q，四重態；m，多重態；br s，寬廣單重態)、以赫茲(Hz)為單位的耦合常數及質子數目。

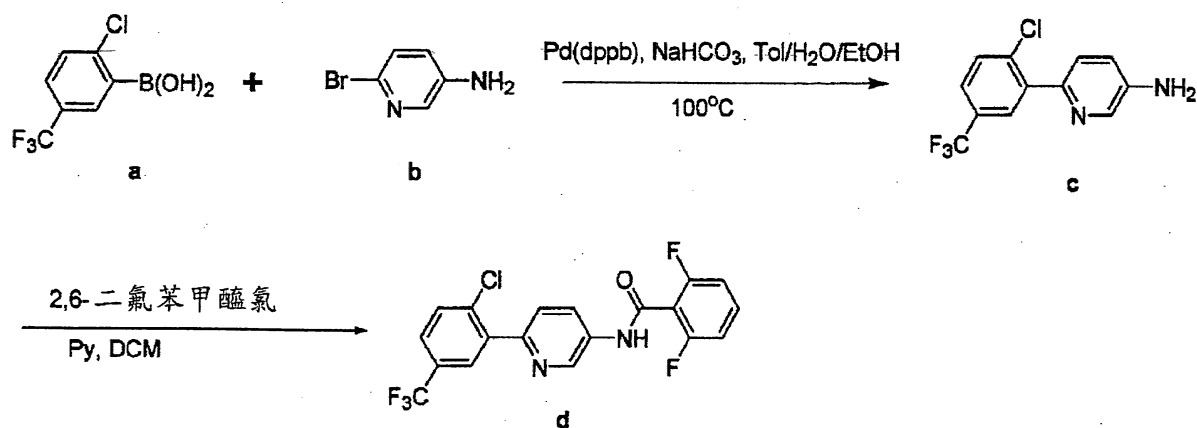
於 21 至 25°C，在緊密封之全細胞組態中進行膜片鉗實驗。利用電腦化膜片鉗放大器系統(EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany)取得高解析電流記錄。裝填標準細胞內溶液後，膜片微電極具有介於 2 至 4M Ω 間之電阻。於建立全細胞組態後，立即以 0.5Hz 之速率輸送跨越 -100 至 +100mV 電壓範圍之 50 至 200 毫秒持續時間之電壓斜升

(voltage ramps)300 至 400 秒。使用麩胺酸根作為細胞內陰離子時，所有電壓均以內外溶液間之 10mV 液體接面電位校正。於 2.9kHz 過濾電流，每間隔 10 微秒予以數字化。使用 EPC-9 自動電容補償在每次電壓斜升前，測定電容電流及串聯電阻並予以校正。從各別斜升電流記錄中採取 -80 mV 或 +80mV 下之電流大小，以評估膜電流之低解析時間進展。

本發明化合物也可依 2004 年 7 月 22 日提出申請的美國申請案號 10/897,681 及 2006 年 1 月 6 日申請的美國申請案號---(Lijun Sun 等人之發明名稱為「Compounds for Inflammation and Immune-Related Uses」之申請案)，其整體教示內容係以引用方式併入本文中。

實施例 1：合成本發明之代表例示化合物

化合物 1：N-[6-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺



將 2-氯-5-三氟甲基-苯基硼酸(a，1 毫莫耳)、6-溴-吡啶-3-基胺(b，1 毫莫耳)、鈀觸媒(0.1 毫莫耳)、碳酸氫鈉(1 毫莫耳)於甲苯 (5 毫升)、水(1 毫升)、乙醇(1 毫升)

之混合液中之混合物，於 100°C 加熱 24 小時。將該混合物加入於乙酸乙酯中(100 毫升)，用水洗滌(100 毫升 2 次)，且乾燥(Na_2SO_4)。利用快速層析術將該濃縮油狀物純化得到呈黃色之油狀物(0.20 毫克)。

用 2,6-二氟苯甲酸氯(0.6 毫莫耳)在 DCM(5 毫升)及吡啶(0.2 毫升)中的溶液，在室溫處理上述油狀物 2 小時。以層析術移除溶劑及純化殘留物，以提供黃色固體的產物 d(0.15g)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.8 (d, 1H, $J=2$), 8.5 (dd, 1H, $J_1 = 9$, $J_2=2$), 7.91 (s, 2H), 7.8 (d, 1H, $J=8$), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.0 (t, 2H, $J=8$) ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}$ 之 ESMS 計算值：412.0；實測值：413.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

化合物 2 至化合物 22 係以類似方式合成：

化合物 2：N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.2 (m, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.0 (t, 2H, $J = 8$) ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}$ 之 ESMS 計算值：412.0；實測值：413.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

化合物 3：N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.5 (d, 1H, $J = 9$), 8.11 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, $J = 9$), 7.6 (m, 3H), 7.4 (d, 1H, $J = 5$), 2.52 (s, 3H) ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ 之 ESMS 計算值：391.1；實測值：392.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

化合物 4: N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.2 (br, 1H), 8.7 (m, 2H), 8.4 (m, 2H), 8.0 (t, 1H, $J = 6$), 7.9 (dd, 1H, $J_1 = 9$, $J_2 = 2$), 7.6 (m, 3H) ppm; $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ 之 ESMS 計算值: 395.0; 實測值: 396.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.6 (br, 1H), 8.4 (d, 1H, $J=8$), 8.26 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, $J=8$), 7.91 (s, 1H), 7.8 (d, 1H, $J=8$), 7.71 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm; $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 之 ESMS 計算值: 391.1; 實測值: 392.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

化合物 6: 4-氯-3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.7 (br, 1H), 8.5 (d, 1H, $J=8$), 8.3 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.9 (d, 1H, $J=8$), 7.6 (d, 1H, $J=9$), 7.4 (m, 1H), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 3.94 (s, 3H) ppm; $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 之 ESMS 計算值: 402.1; 實測值: 403.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

化合物 7: 3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.5 (br, 1H), 8.4 (d, 1H, $J=8$), 8.0 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.0 (t, 2H, $J=8$),

3.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm; $C_{21}H_{16}F_2N_2O_3$ 之 ESMS 計算值: 382.1; 實測值: 383.1 ($M + H^+$).

化合物 8: N-[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.8 (br, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.0 (m, 4H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.0 (m, 2H) ppm; $C_{21}H_{12}ClF_2N_3O_2$ 之 ESMS 計算值: 411.1; 實測值: 412.0 ($M + H^+$).

化合物 9: N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-6-甲基-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (br, 1H), 8.3 (d, 1H, $J=8$), 7.3-7.6 (m, 5H), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 2.16 (s, 3H) ppm; $C_{20}H_{12}ClF_5N_2O$ 之 ESMS 計算值: 426.1; 實測值: 427.0 ($M + H^+$).

化合物 10: N-[5-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.6 (br, 1H), 8.5 (d, 1H, $J=8$), 8.07 (s, 1H), 7.9 (m, 4H), 7.6 (d, 1H, $J=9$), 7.4 (m, 2H), 7.0 (t, 2H, $J=8$) ppm; $C_{20}H_{12}ClF_2N_3OS$ 之 ESMS 計算值: 427.0; 實測值: 428.0 ($M + H^+$).

化合物 11: N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 10.6 (br, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 6.9 (m, 2H), 2.21 (s, 3H) ppm; ESMS

計算值： $C_{20}H_{12}ClF_5N_2O$ ：426.1；實測值：427.0 ($M + H^+$).

化合物 12：3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.4 (d, 1H, $J=8$), 8.09 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, $J=8$), 7.8 (br, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (d, 1H, $J=8$), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 3.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm; $C_{21}H_{16}F_2N_2O_3$ 之 ESMS 計算值：382.1；實測值：383.1 ($M + H^+$).

化合物 13：2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.4 (d, 1H, $J=8$), 8.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, $J=8$), 7.64 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 2.38 (s, 3H) ppm; $C_{22}H_{15}F_2N_3O_2$ 之 ESMS 計算值：391.1；實測值：392.1 ($M + H^+$).

化合物 14：2,6-二氟-N-[4-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.4 (br, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.3-7.7 (m, 5H), 7.0 (t, 2H, $J=8$), 2.34 (s, 3H) ppm; $C_{20}H_{13}F_5N_2O$ 之 ESMS 計算值：392.1；實測值：393.0 ($M + H^+$).

化合物 15：2,6-二氟-N-[6-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.9 (br, 1H), 8.3 (d, 1H, $J=8$),

7.3-7.7 (m, 6H), 7.0 (t, 2H, J=8), 2.32 (s, 3H) ppm;
 $C_{20}H_{13}F_5N_2O$ 之 ESMS 計算值: 392.1; 實測值: 393.0 ($M + H^+$).

化合物 16: 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(2-氯-5-三
 氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (br, 1H), 8.4 (d, 1H, J=9), 8.29
 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, J=8), 7.6 (m, 3H), 3.02 (s, 3H)
 ppm; $C_{16}H_{10}ClF_3N_4OS$ 之 ESMS 計算值: 398.0; 實測值: 399.0
 ($M + H^+$).

化合物 17: 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(2-氯-5-噻
 唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.4 (m, 3H), 7.9 (m, 4H), 7.6 (d,
 1H, J=8), 7.4 (d, 1H, J=5), 3.05 (s, 3H) ppm;

$C_{18}H_{12}ClN_5OS_2$ 之 ESMS 計算值: 413.0; 實測值: 414.0 ($M + H^+$).

化合物 18: 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(2-甲基
 -5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.4 (br, 1H), 8.4 (d, 1H, J=8), 8.31
 (s, 1H), 7.9 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.4 (d, 1H, J=8),
 7.24 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm; $C_{19}H_{15}N_5O_2S$
 之 ESMS 計算值: 377.1; 實測值: 378.1 ($M + H^+$).

化合物 19: 4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸[5-(2-氯-5-噁
 唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-醯胺

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.6 (d, 1H, J=9), 8.42 (s, 1H), 8.1
 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.6 (s, 1H, J=8), 7.30 (s, 1H),

3.03 (s, 3H) ppm; $C_{18}H_{12}ClN_5O_2S$ 之 ESMS 計算值: 397.0; 實測值: 398.1 ($M + H^+$).

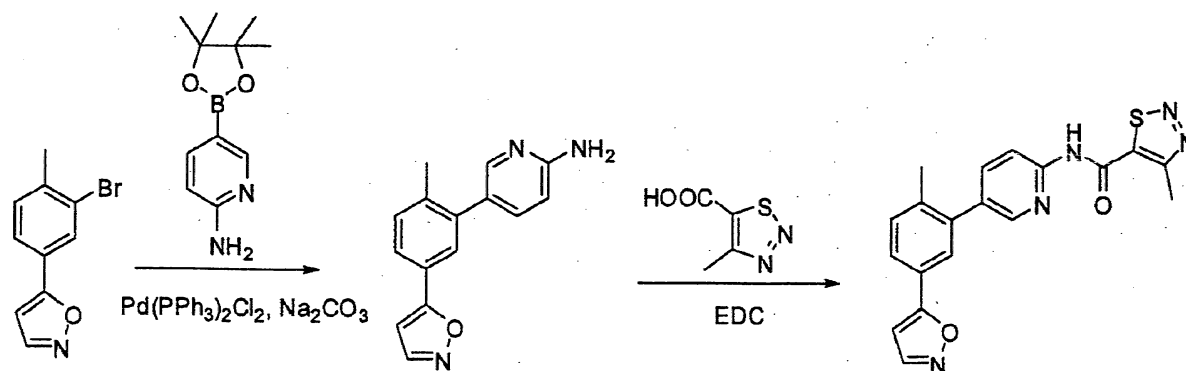
化合物 20: 2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺鹽酸鹽

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 11.6 (br, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.4 (d, 1H, $J=8$), 8.12 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.9 (d, 1H, $J=8$), 7.6 (m, 1H), 7.5 (d, 1H, $J=8$), 7.41 (s, 1H), 7.3 (t, 2H, $J=8$), 2.41 (s, 3H) ppm; $C_{22}H_{16}ClF_2N_3O_2$ 之 ESMS 計算值: 427.1; 實測值: 398.1 ($M + H^+$).

化合物 21: 4-甲基-N-(5-(2-甲基-5-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3-噁二唑-5-甲醯胺

1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) 11.55 (s, 1H), 8.45-8.43 (m, 2H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ($C_{19}H_{15}N_5O_2S$) 之 ESMS 計算值: 377.1; 實測值: 378.2 ($M+H$).

化合物 68: N-(5-(5-(異噁唑-5-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲醯胺



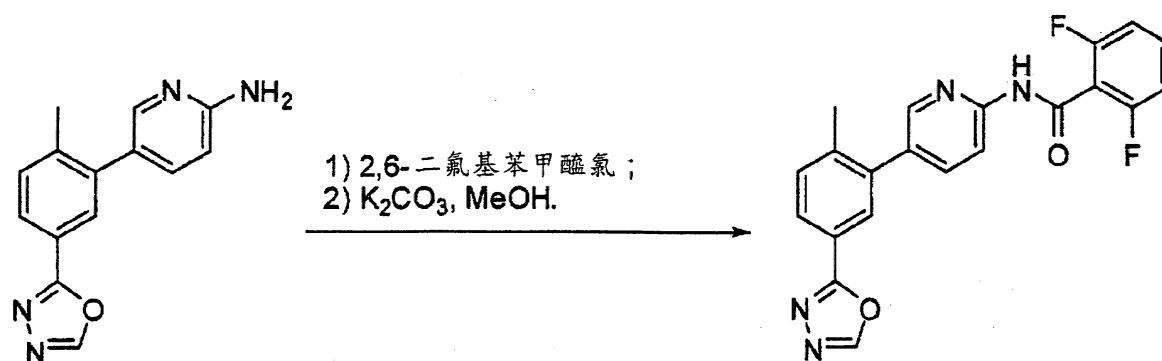
化合物 68

鈴木交叉偶合反應的主要步驟： Na_2CO_3 (2N, 1.0 毫升) 及乙醇 (1.0 毫升) 加入至 5-(3-溴-4-甲基苯基) 異噁唑 (200 毫克, 0.84 毫莫耳)、二氯基雙(三苯基膦)鈀(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 60 毫克, 0.09 毫莫耳)、及 6-胺基吡啶-3-基硼酸頻哪醇酯 (185 毫克, 0.84 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 中的溶液。將經攪拌的混合物加熱至 80°C 持續 16 小時。將該溶液冷卻至室溫, 並以 H_2O (10 毫升) 及 EtOAc (10 毫升) 稀釋。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥、濃縮、及層析, 以提供純化產物 (120 毫克, 57%)。

醯胺鍵結形成的主要步驟 A: 將 EDC (85 毫克, 0.45 毫莫耳) 及 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羧酸 (70 毫克, 0.48 毫莫耳), 加入至 5-(5-(異噁唑-5-基)-2-甲基苯基) 吡啶-2-胺 (60 毫克, 0.24 毫莫耳) 在 DCM (4 毫升) 的溶液。於室溫攪拌該溶液 6 小時, 之後進行濃縮及層析, 以提供純化產物 (50 毫克, 55%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.32-8.28 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.68 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 6.54 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 2.35 (d, 3H);)。 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$) 之 ESMS 計算值: 377.1; 實測值: 378.1 (M+H).

化合物 69: 2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)苯甲醯胺



化合物 69

醯胺鍵結形成的主要步驟 B：將 2,6-二氟苯甲醯氯 (0.1 毫升, 0.8 毫莫耳) 加入至 5-(2-甲基-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-2-胺 (100 毫克, 0.4 毫莫耳) 在 3 DCM (3 毫升) 的溶液。於室溫攪拌此反應溶液 60 分鐘, 之後將其濃縮並層析, 以提供單醯胺及二-醯胺產物之混合物。將該混合物溶解於 5 毫升甲醇, 並加熱 $50^{\circ}C$ 持續 25 分鐘, 之後在乙酸乙酯與 H_2O 之間將其濃縮且萃取。乾燥並濃縮有機相, 以提供純化終產物 (117 毫克, 75%)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 8.51-8.48 (m, 2H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.01 (dd, $J=8.1$ and 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.7$ and 2.4 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 2.35 (s, 3H); ($C_{21}H_{14}F_2N_4O_2$) 之 ESMS 計算值: 392.1; 實測值: 393.2 (M+H).

化合物 70: 2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(噁二唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)苯甲醯胺

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.21-8.20 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.4$ and 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=7.8$ and 1.8 Hz, 1H),

7.50-7.35 (m, 4H), 7.05-6.99 (m, 2H), 2.30 (s, 3H);
(C₂₂H₁₅F₂N₃O₂)之 ESMS 計算值: 391.1; 實測值: 392.2 (M+H).

化合物 71: *N*-(5-(2-氯-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醯胺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07(s, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.26 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.93 (dd, *J*=8.7 and 2.4Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H); (C₂₀H₁₁ClF₂N₄O₂)之 ESMS 計算值: 412.1; 實測值: 413.2 (M+H).

化合物 72: *N*-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲醯胺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J*=2.7Hz, 1H), 8.42 (dd, *J*=8.7 and 2.7Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.6 and 2.3Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H); (C₂₁H₁₂ClF₂N₃OS)之 ESMS 計算值: 427.0; 實測值: 428.1 (M+H).

化合物 73: *N*-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.62 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 8.36-8.23 (m, 3H), 8.00 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.19 (t, *J*=8.1Hz, 2H); (C₂₁H₁₂ClF₂N₃OS)之 ESMS 計算值: 427.0; 實測值: 428.1

(M+H).

化合物 74: 2, 6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.43 (dd, $J=8.6$ and 2.6Hz , 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.89 (dd, $J=5.0$ and 2.1Hz , 1H), 7.84 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.30 (m, 4H), 7.03 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H); ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$)之 ESMS 計算值: 407.1; 實測值: 408.2 (M+H).

化合物 75: 2, 6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.45-8.41 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=8.0$ and 2.0Hz , 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.01 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H); ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$)之 ESMS 計算值: 392.1; 實測值: 393.2 (M+H).

化合物 76: N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)-2, 6-二氟苯甲醯胺

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.96-8.94 (m, 1H), 8.37 (dd, $J=8.6$ and 2.6Hz , 1H), 8.22 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.02 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.33 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H); ($\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$)之 ESMS 計算值: 411.1; 實測值: 412.2 (M+H).

化合物 77: N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)

-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.63-9.61 (m, 1H), 8.74-8.68 (m, 1H), 8.39-8.27 (m, 3H), 8.10 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.67-8.59 (m, 1H), 7.40 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H); ($\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$) 之 ESMS 計算值: 411.1; 實測值: 412.2 ($\text{M}+\text{H}$).

化合物 78: 2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(嘔唑-5-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.91-8.90 (m, 1H), 8.35 (dd, $J=8.6$ and 2.4Hz , 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.42 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 2.36 (s, 3H); ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$) 之 ESMS 計算值: 391.1; 實測值: 392.3 ($\text{M}+\text{H}$).

化合物 79: 2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(嘔唑-5-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.60 (s, 1H), 8.69 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.19 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H); ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$) 之 ESMS 計算值: 391.1; 實測值: 392.3 ($\text{M}+\text{H}$).

化合物 80: 4-氯-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(嘔唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.8 (d, 1H, $J=2$), 8.5 (br, 1H), 8.4 (dd, 1H, $J_1=8$, $J_2=2$), 7.9-8.2 (m, 3H), 7.70 (s,

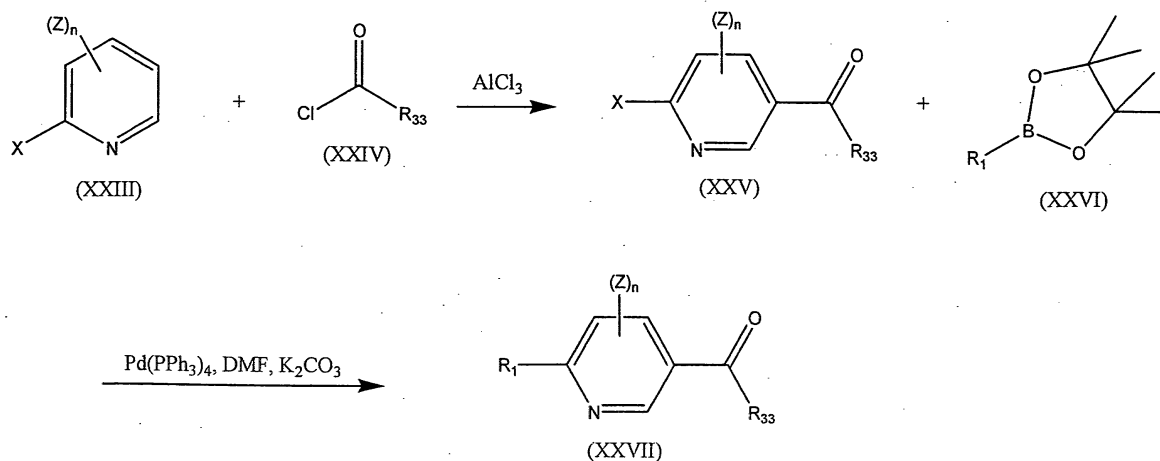
1H), 7.2-7.5 (m, 5H), 2.42 (s, 3H); $C_{22}H_{15}ClFN_3O_2$ 之 ESMS 計算值: 407.1; 實測值: 408.0 (M+H)⁺.

L 為 -NHC(S)- 或 -C(S)NH- 之本發明化合物, 可利用 Lawesson's 試劑處理具有醯胺連接基的化合物製備而成。

將具有 -NHC(S)- 或 -C(S)NH- 之連接基的化合物與 Raney 鎳接觸, 可製備得到具有 -CH₂NH- 或 -NH-CH₂- 連接基的化合物。或者, 利用例如氫硼化鈉(參閱 2004 年 7 月 22 日申請的美國專利申請案號 10/897,681, 其整體教示內容係以引用方式併入本文中), 分別還原具有 -C(=O)-NH- 或 -NH-C(=O)- 連接基的化合物, 可製備得到具有 -CH₂NH- 或 -NH-CH₂- 連接基之本發明化合物。

具有 -C(=O)- 連接基之本發明化合物, 其製備可利用 Friedel-Craft 醯化反應而成, 例如: 在 AlCl₃ 存在下將吡啶基衍生物 (XXIII) 與酸氯化物 (XXIV) 反應而形成中間產物, 該中間產物可接著在鈹觸媒與鹼存在下與 [1,3,2] 二氧雜硼雜環戊烷-2-基-芳基或-雜芳基 (XXV) 反應而形成具有羰基連接基之本發明化合物(參閱反應式 IV)。

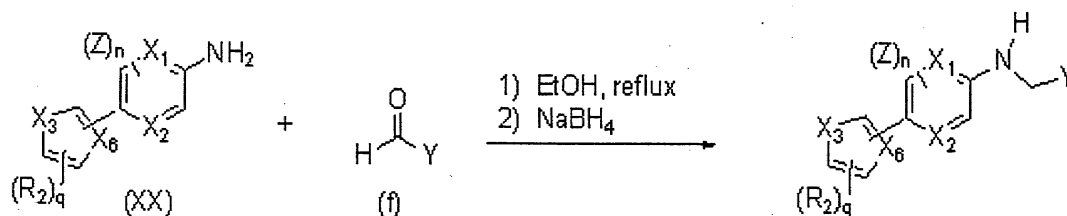
反應式 IV



利用 Lawesson 試劑或 P_2S_6 在吡啶中的用劑處理具有羰基連接基之化合物，可製備得到具有 $-C(S)-$ 之本發明的化合物。

將具有 $-NHC(S)-$ 或 $-C(S)NH-$ 連接基的化合物與 Raney 鎳接觸，可製備得到具有 $-CH_2-NH-$ 或 $-NH-CH_2-$ 連接基的化合物。或者，利用例如氫硼化鈉，分別還原具有 $-C(O)-NH-$ 或 $-NH-C(O)-$ 連接基的化合物，可製備得到具有 $-CH_2-NH-$ 或 $-NH-CH_2-$ 連接基之本發明化合物。或者，將醛(f)與胺(XX)起反應，接著利用反應式 VIa 所示的氫硼化鈉還原席夫鹼 (Schiff's base)，可製備得到具有 $-NHCH_2-$ 連接基的化合物(參閱 2004 年 7 月 22 日申請的美國專利申請案號 10/897,681，其整體教示內容係以引用方式併入本文中)。

反應式 VIa



實施例 2：抑制 IL-2 產生

將 Jurkat 細胞置於 96 孔盤(每孔 0.5 百萬個細胞在 1% FBS 培養基中)，接著以不同濃度添加本發明試驗化合物。10 分鐘之後，該等細胞利用 PHA (最終濃度 2.5 微克/毫升)來活化，並在 CO_2 中於 $37^\circ C$ 培養 20 小時。最終體積為 200 微升。培養之後，將該等細胞離心，並收集上清液，且在檢定分析 IL-2 產生之前將該等上清液儲藏於 $-70^\circ C$ 。使用市售 ELISA 套組(IL-2 ELi-pair, Diaclone

Research，柏桑松，法國)偵測 IL-2 的產生，由其獲得劑量對應曲線。相對於未刺激之對照組，以刺激後使最大 IL-2 產生量的 50%受到抑制之濃度，計算為 IC₅₀ 值。

化合物編號	IC ₅₀ (nM)
6	6
7	4
8	3
10	2
13	14
14	16
15	98
16	15
17	2
18	12
19	7
20	12
21	31
67	7
68	38
69	73
70	9
71	17
72	17
73	17
74	25
75	98
76	9
77	11
78	10
79	10
80	180

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

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

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

1) RBL 細胞

細胞

大鼠嗜鹼性白血病細胞(RBL-2H3)生長在 95%空氣/5% CO₂ 的氣體環境、補充有 10%胎牛血清的 DMEM 培養基中。

在使用之前，將細胞接種在蓋玻片上 1 至 3 天。

紀錄條件

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

細胞內的電極液(pipette solution)

細胞內電極液含有 Cs-麩胺酸鹽 120mM、CsCl 20mM、CsBAPTA 10mM、CsHEPES 10mM、NaCl 8mM、MgCl₂ 1mM、IP3

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

細胞外溶液(Extracellular solution)

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

化合物處理

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

實驗程序

使用 50 毫秒協定每 2 秒監控 I_{CRAC} 電流，其中電壓由 -100 毫伏斜升到 +100 毫伏。在每次試驗斜升之間，將膜電位保持在 0 毫伏。在典型實驗中，峰向內電流(peak inward currents)在 50 至 100 秒的範圍內發展。一旦該 I_{CRAC} 電流達穩定，利用含在細胞外溶液中的試驗化合物灌流到該等細胞。於實驗結束之時，使用對照化合物(SKf96365, 10 μ M)測試殘留 I_{CRAC} 電流，以確定該電流仍受抑制。

數據分析

使用 MATLAB 在離線分析中量測在 -80 毫伏電壓斜升時向內電流幅而決定該 I_{CRAC} 電流大小。各濃度之 I_{CRAC} 電流抑制作用係使用實驗開始時得自相同細胞之峰幅予以計算。將所有個別的資料點擬合至單一 Hill 方程式，以評估個別化合物的 IC₅₀ 值及 Hill 常數。

結果

本發明化合物抑制 RBL 細胞的 50% I_{CRAC} 電流時之濃度，如下表所示。

化合物編號	IC_{50}
8	80 nM
17	40 nM
18	140 nM
20	150 nM
SKF96365	4 μ M

2) Jurkat 細胞

細胞

使 Jurkat T 細胞生長於蓋玻片上，轉移至記錄室並且維持在下列組成的標準經修改的林格氏液中：NaCl 145mM、KCl 2.8mM、CsCl 10mM、CaCl₂ 10mM、MgCl₂ 2mM、葡萄糖 10mM、HEPES·NaOH 10mM，pH7.2。

細胞外溶液

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

細胞內電極液

標準細胞內電極液含有：Cs-麩胺酸 145mM、NaCl 8mM、MgCl₂ 1mM、ATP 0.5mM、GTP 0.3mM，利用 CsOH 調節到 pH7.2。該溶液利用 10mM Cs-BAPTA 與 4.3 至 5.3mM CaCl₂ 的混合物來補充，以緩衝 $[Ca^{2+}]_i$ 至 100 至 150nM 的靜止濃度。

膜片鉗記錄

膜片鉗實驗在 21 至 25°C 下以密封全細胞形式來進

行。利用以電腦為基礎的膜片鉗放大器系統(EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany), 取得高解析電流記錄值。Sygard®-塗覆的膜片微電極, 在填入標準細胞內溶液之後, 具有介於 2 至 4M Ω 的電阻。在全細胞形式建立之後, 立即在 300 至 400 秒期間內以 0.5 Hz 的速率由維持電位 0 毫伏特輸送跨-100 至+100 毫伏電壓範圍內之 50 毫秒歷程期間之電壓斜升。就外部與內部溶液之間的 10 毫伏液體接面電位來校正所有的電壓。使用 EPC-9 的自動電容補償, 於每次電壓斜升前測定且校正電容電流及串聯阻抗。

數據分析

在 I_{CRAC} 活化之前的第一個斜升(通常為 1 至 3)係以 2 kHz 數位化過濾, 並用於所有後繼電流記錄的漏電減除。藉由量測-80 毫伏或選定電壓下的電流幅, 自經漏電校正的個別斜升電流記錄, 取得向內電流的低解析時間發展。

3) 初代 T 細胞

製備初代 T 細胞

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

實施例 4：抑制初代人類 PBMCs 中多種細胞介素

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

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

實施例 5：抑制 RBL 細胞去顆粒作用

步驟：

在進行檢定分析之前一日，將 RBL 細胞 (已經在 96 孔盤中生長融合 (confluence)) 在 37°C 中培養至少 2 小時。利用含 2 μ Lg/mL 抗-DNP IgE 的 100 μ L 新鮮培養基，更換各孔中的培養基。

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

推論本發明的化合物可抑制去顆粒作用。

實施例 6：抑制 T 細胞的趨化性

T-細胞分離：

對 20mL 分裝的經肝素處理的全血(2 份來自豬,1 份來自人)在 Ficoll Hypaque 上施以密度梯度離心。清洗膚色血球層(buffy coat layer)代表之含有淋巴細胞和單核細胞的末梢血液單核細胞(PBMCs)一次,再懸浮於 12mL 的不完全 RPMI 1640 中,接著於 37°C 下於經明膠塗覆的 T75 培養瓶內放置 1 小時。將未黏附之表示去除單核細胞的末梢血液淋巴細胞(PBLs),再懸浮於完全 RPMI 培養基中,且放置在經溫培養基平衡過的疏鬆填充之活化尼龍絨毛管柱內。在 37°C 中經過 1 小時之後,使用另外的培養基洗滌管柱而溶析出未黏附的 T 細胞群。將該 T 細胞製備物離心,再懸浮於 5mL 不完全 RPMI 中,且使用血球細胞計數器計數。

細胞遷移分析：

使用 Calcien AM (TefLabs),將各自分裝的 T 細胞製備物予以標記,且以 2.4×10^6 /mL 的濃度懸浮在含有 1.83 mM CaCl_2 與 0.8mM MgCl_2 , pH 7.4 的 HEPES-緩衝化 Hank 氏平衡鹽溶液(HHBSS)中。然後加入等體積的含有 0、20nM、200nM、或 2000nM 化合物 1 或 20nM EDTA 的 HHBSS,且於 37°C 將該細胞培養 30 分鐘。將 50 μ L 分裝的細胞懸浮液(60,000 個細胞)放置在 Neuroprobe ChemoTx96 孔趨化性單元的膜(孔徑 5 μ m)上,該膜係經固定在裝有含 10 奈克(ng)/mLMIP-1 α 之 HHBSS 的孔上。使該等 T 細胞於 37°C 遷移 2 小時,其後將該膜頂表面上的細胞拭淨。然後將該趨化性單元放置在 CytoFlour 4000 (PerSeptive BioSystems)

中，並量測各孔的螢光(激發波長與發射波長分別為 450 奈米(nm)與 530 奈米)。測量在固定該膜之前放置在該趨化性單元較低之孔內，經兩倍序列稀釋的標記細胞所具之螢光，產生標準曲線，以該曲線測定各孔內遷移細胞的數目。

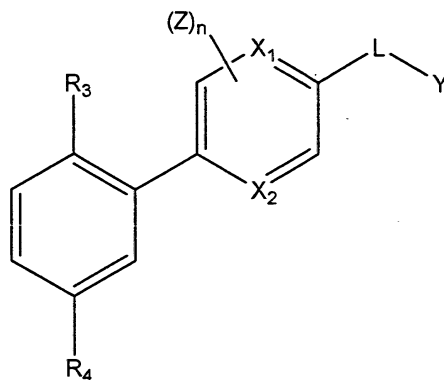
推論本發明化合物可抑制 T 細胞的趨化性反應。

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

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

五、中文發明摘要：

本發明係關於下列結構式(I)的化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物(clathrate)、或前藥

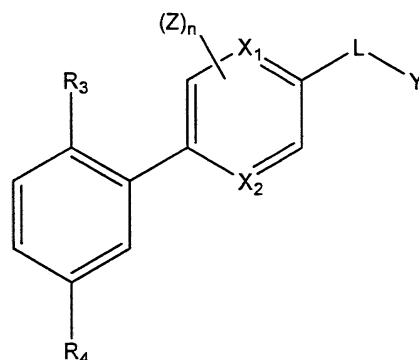


(I)

式中： Y 、 L 、 X_1 、 X_2 、 Z 、 R_3 、 R_4 及 n 係如本文中所定義者。此等化合物係使用作為免疫抑制劑，並用於治療及預防炎症狀況、過敏性失調、及免疫失調。

六、英文發明摘要：

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

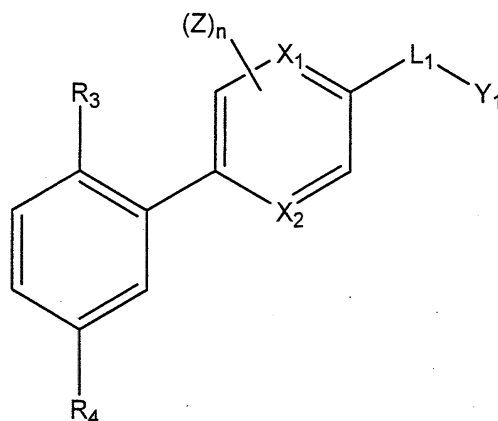


(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, clathrate, or prodrug thereof, wherein Y , L , X_1 , X_2 , Z , R_3 , R_4 , and n are defined herein. These compounds are useful as immunosuppressive agents and for treating and preventing inflammatory conditions, allergic disorders, and immune disorders.

十、申請專利範圍：

1. 一種結構式(II)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥



(II)

式中：

Y_1 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基，但其限制條件為 Y_1 不為經取代的異噁唑基或經取代的 $1H$ -吡咯基；

L_1 為選自下述群組之連接基： $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、或 $-C(S)-NR-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ ，且另一者為 N ；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-S(O)_p$ -烷基、 $-C(O)NRR$ 、 $-(CH_2)_kNRR$ 、 $-(CH_2)_kOR$ 、 $-(CH_2)_kSR$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R ，於各情況中，係獨立地選自 $-H$ 或烷基；

R_3 為 H 、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、

$-\text{SR}_5$ 、或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_8 ，於各情況中，係獨立地為 $-\text{H}$ 、鹵基、烷基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、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、視需要經取代之噁嗪基、視需要經取代之噻嗪基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、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 (imidazopyridinyl)、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、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 (imidazopyridyl)、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]噻嗪

基、或視需要經取代之吡啶并[3,4]嘧啶基、或視需要經取代之苯并(b)噻吩基；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y_1 為視需要經取代的苯基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的異噻唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的三唑基、視需要經取代的嘮二唑基、視需要經取代的嘮唑基、視需要經取代的噻二唑基、或視需要經取代的噻吩基。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Y_1 為視需要經取代的苯基或視需要經取代的噻二唑基。
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 Y_1 為視需要經取代的苯基。
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 Y_1 係經一至二個取代基取代。
6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中該一至二個取代基各自獨立地為低級烷基或鹵基。
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 Y_1 為二氟苯基。
8. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 Y_1 為 4-甲基

-1, 2, 3-噻二唑-5-基。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L_1 為 $-NR-C(O)-$ 。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為 $-H$ 。
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_4 為 $-C(O)OR_5$ 、
 鹵烷基、視需要經取代的噁唑基、視需要經取代的噻唑
 基、視需要經取代的咪唑基、視需要經取代的吡啶基、
 視需要經取代的吡唑基、視需要經取代的吡咯基、視需
 要經取代的噻吩基、視需要經取代的呋喃基、視需要經
 取代的噻二唑基、視需要經取代的噁二唑基、或視需要
 經取代的四唑基。
12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R_4 為噁唑-2-
 基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、[1, 3, 4]噁二
 唑-2-基、三氟甲基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、
 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、或 $-C(O)OCH_3$ 。
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為 $-H$ 、氯、
 氟、溴、甲基、或甲氧基。
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 n 為 0。
15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 n 為 1 且 Z 為甲
 基。
16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X_1 為 N 。
17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 X_2 為 CH 。
18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X_2 為 N 。
19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 X_1 為 CH 。
20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

Y_1 為視需要經取代的苯基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的異噻唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的三唑基、視需要經取代的嘔二唑基、視需要經取代的嘔唑基、視需要經取代的噻二唑基、或視需要經取代的噻吩基；

R_4 為 $-C(O)OR_5$ 、鹵烷基、視需要經取代的嘔唑基、視需要經取代的噻唑基、視需要經取代的咪唑基、視需要經取代的吡啶基、視需要經取代的吡唑基、視需要經取代的吡咯基、視需要經取代的噻吩基、視需要經取代的呋喃基、視需要經取代的噻二唑基、視需要經取代的嘔二唑基、或視需要經取代的四唑基；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH；且

n 為 0。

21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 L_1 為 $-NH-C(O)-$ 。

22. 如申請專利範圍第 21 項之化合物，其中 R_3 為 $-H$ 、氯、氟、溴、甲基、或甲氧基。

23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中， R_4 為嘔唑-2-基、嘔唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、[1, 3, 4]嘔二唑-2-基、三氟甲基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、或 $-C(O)OCH_3$ 。

24. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 Y_1 為二氟苯基。

25. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 Y_1 為 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基。

26. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為選自下述群組之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥：

N-[6-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-3-氟-異菸鹼醯胺；

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

4-氯-3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯；

3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯；

N-[5-(2-氯-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-6-甲基-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

N-[5-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

N-[5-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-吡啶-2-

基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯；

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

2,6-二氟-N-[4-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-[6-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

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

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

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

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

2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺鹽酸鹽；

4-甲基-N-(5-(2-甲基-5-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺；

3-(6-苯甲醯胺基-吡啶-3-基)-4-氯-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-[6-(2-甲基-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(3-甲基-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(3-氟-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(3-氯-吡啶-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-異噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-甲基-噁唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(2-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

4-氯-3-{6-[(4-氟-異噻唑-5-羰基)-胺基]-吡啶-3-基}-苯甲酸甲酯；

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

3-甲基-N-[6-(2-甲基-5-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-異菸鹼醯胺；

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

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

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

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

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

3-甲基-N-[6-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-異菸鹼醯胺；

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

2,6-二氟-N-[6-(2-甲基-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲醯胺鹽酸鹽；

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

N-[6-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺；

N-[6-(2-氯-5-噻唑-2-基-苯基)-吡啶-3-基]-2,6-二氟-苯甲醯胺；

3-[5-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-2-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯；

3-[6-(2,6-二氟-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-4-甲基-苯甲酸乙酯；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2,6-二氟-N-[5-(2-甲基-5-[1,3,4]噻二唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

4-氯-3-[6-(2,6-二氯-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-
苯甲酸丙酯；

4-氯-3-[6-(2,6-二氯-苯甲醯胺基)-吡啶-3-基]-
苯甲酸 2-甲氧基-乙酯；

2,6-二氯-N-[5-(5-呋喃-2-基-2-甲基-苯基)-吡
啶-2-基]-苯甲醯胺；

2,6-二氯-N-[5-(2-甲基-5-噻吩-2-基-苯基)-吡
啶-2-基]-苯甲醯胺；

2,6-二氯-N-[5-(5-呋喃-3-基-2-甲基-苯基)-吡
啶-2-基]-苯甲醯胺；

2,6-二氯-N-[5-(2-甲基-5-噻吩-3-基-苯基)-吡
啶-2-基]-苯甲醯胺；

N-(5-(2-甲氧基-5-(呋唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)
-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺；

N-(5-(5-(異呋唑-5-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)
-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺；

2,6-二氯-N-(5-(2-甲基-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)
苯基)吡啶-2-基)苯甲醯胺；

2,6-二氯-N-(5-(2-甲基-5-(呋唑-5-基)苯基)吡
啶-2-基)苯甲醯胺；

N-(5-(2-氯-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡啶
-2-基)-2,6-二氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)
-2,6-二氯苯甲醯胺；

N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)
-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽；

2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)吡
啶-3-基)苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(1,3,4-噻二唑-2-基)
苯基)吡啶-3-基)苯甲醯胺；

N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)
-2,6-二氟苯甲醯胺；

N-(6-(2-氯-5-(噻唑-2-基)苯基)吡啶-3-基)
-2,6-二氟苯甲醯胺鹽酸鹽；

2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-5-基)苯基)吡
啶-3-基)苯甲醯胺；

2,6-二氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-5-基)苯基)吡
啶-3-基)苯甲醯胺鹽酸鹽；或

4-氯-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)吡
啶-3-基)苯甲醯胺。

27. 一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑及如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。
28. 如申請專利範圍第 27 項之醫藥組合物，其進一步包括一種或多種添加治療劑。
29. 如申請專利範圍第 28 項之醫藥組合物，其中該添加治療劑係選自下述群組：免疫抑制劑、抗發炎劑及其適合之混合物。
30. 如申請專利範圍第 29 項之醫藥組合物，其中該添加治

療劑係選自下述群組：類固醇、非類固醇型抗發炎劑、抗組織胺劑、鎮痛劑及其適合的混合物。

31. 一種抑制免疫細胞活化的方法，其包括投予如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物至該細胞。
32. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中於對象之該免疫細胞活化係經由對該對象投予該化合物而受抑制。
33. 如申請專利範圍第 32 之方法，其中該對象為人類。
34. 一種於細胞抑制細胞介素產生的方法，其包括投予如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物至該細胞。
35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中於對象之該細胞介素產生係經由對該對象投予該化合物而受抑制。
36. 如申請專利範圍第 35 項之方法，其中該對象為人類。
37. 如申請專利範圍第 35 項之方法，其中該細胞介素為選自下述群組：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、及其組合。
38. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中該細胞介素為 IL-2。
39. 一種調控細胞中離子通道的方法，其中該離子通道為係涉及免疫細胞活化，該方法包括對該細胞投予如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。
40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中於對象之該離子通道係經由對該對象投予該化合物而受調控。
41. 如申請專利範圍第 40 項之方法，其中該對象為人類。
42. 如申請專利範圍第 40 項之方法，其中該離子通道為

Ca^{2+} -釋放活化 Ca^{2+} 通道 (CRAC)。

43. 一種抑制因應抗原之 T 細胞及/或 B 細胞增殖的方法，其包括對細胞投予如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。
44. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中於對象之 T 細胞及/或 B 細胞增殖係經由對該對象投予該化合物而受抑制。
45. 如申請專利範圍第 44 之方法，其中該對象為人類。
46. 一種於有其需要之對象治療或預防免疫失調的方法，其包括對該對象投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。
47. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該對象為人類。
48. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該失調係選自下述群組：多發性硬化症、重症肌無力、吉巴氏症 (Guillain-Barre)、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、顫動脈炎、抗磷脂質症候群、血管炎，例如韋格納氏肉芽腫 (Wegener's granulomatosis)、貝賽特氏症 (Behcet's disease)、牛皮癬、疱疹樣皮膚炎、尋常性天疱瘡與白斑、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽道硬化症、自體免疫性肝炎、第 1 型或免疫媒介性糖尿病、格雷氏症 (Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎、自體免疫性卵巢炎與睪丸炎、腎上腺之自體免疫失調症、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮膚肌炎、

僵直性脊椎炎與修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)。

49. 一種於有其需要之對象治療或預防炎性狀況的方法，其包括對該對象投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。
50. 如申請專利範圍第 49 之方法，其中該對象為人類。
51. 如申請專利範圍第 49 之方法，其中該症狀係選自：移植排斥作用、皮膚移植排斥、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎及與骨骼溶蝕作用增加相關之骨骼疾病；炎性腸胃道疾病、迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)、克隆氏症、氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性氣道疾病；角膜失養症、沙眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感神經性眼炎、眼內炎；牙齦炎、牙周病；肺結核；癲瘋；尿毒症併發症、腎絲球腎炎、腎臟病、硬皮症、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性髓鞘脫失性疾病、多發性硬化症、AIDS 相關之神經退化、阿滋海默氏症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's Disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫失調症、免疫複合體性血管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身性紅斑狼瘡(SLE)；心肌症、缺血性心疾、高膽固醇症、動脈粥樣硬化症、子癇前症；慢性肝衰竭、腦及脊髓創傷、及癌症。
52. 一種於有其需要之對象抑制免疫系統的方法，其包括對

該對象投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。

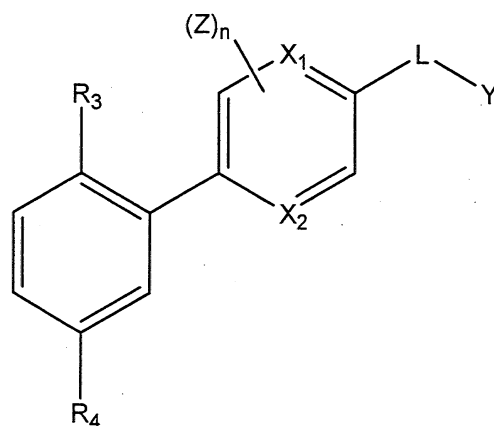
53. 如申請專利範圍第 52 項之方法，其中該對象為人類。

54. 一種於有其需要之對象治療或預防過敏性失調的方法，其包括對該對象投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。

55. 如申請專利範圍第 54 項之方法，其中該對象為人類。

56. 如申請專利範圍第 54 項之方法，其中該失調為過敏性鼻炎、鼻竇炎(sinusitis)、鼻竇炎(rhinosinusitis)、慢性中耳炎、復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲叮咬反應、乳膠反應、結膜炎、蕁麻疹、過敏性(anaphylaxis)反應、類過敏性(anaphylactoid)反應、異位性皮膚炎、氣喘、或食物過敏。

57. 一種抑制免疫細胞活化的方法，其包括對細胞投予結構式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物(clathrate)、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基 $-\text{NR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、及 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ，且另一者為 N；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-\text{S}(\text{O})_p$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{NRR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{SR}$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R，於各情況中，係獨立地選自 $-\text{H}$ 或烷基；

R_3 為 H、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SR}_5$ 、或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

雜芳烷基；

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、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、視需要經取代之嗒嗪基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取

代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之咪唑并吡啶基

(imidazopyridinyl)、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之咪唑并吡啶基

(imidazopyridyl)、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、或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；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為零、1、或 2；及

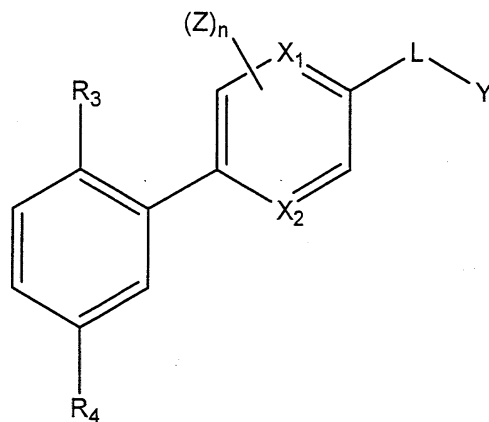
p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

58. 如申請專利範圍第 57 項之方法，其中於對象之該免疫細胞活化係經由對該對象投予該化合物而受抑制。

59. 如申請專利範圍第 58 之方法，其中該對象為人類。

60. 一種於細胞抑制細胞介素產生的方法，其包括對該細胞

投予結構式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物(clathrate)、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基 $-NR_1CR_2-$ 、 $-CR_2NR_1-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_1-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_1-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR_1-C(S)-$ 、及 $-C(S)-NR_1-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ ，且另一者為 N ；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-S(O)_p$ -烷基、 $-C(O)NRR_1$ 、 $-(CH_2)_kNRR_1$ 、 $-(CH_2)_kOR_1$ 、 $-(CH_2)_kSR_1$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R ，於各情況中，係獨立地選自 $-H$ 或烷基；

R_3 為 H 、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、或 $-NR_6R_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、
 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)$
 NR_6R_7 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、
 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、
 或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_8 ，於各情況中，係獨立地為 -H、鹵基、烷基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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

127 93861

q, 於各情況中, 係獨立地為從 1 至 3 之整數;

k, 於各情況中, 係獨立地為從 1 至 4 之整數;

n 為 0、1、或 2; 及

p, 於各情況中, 係獨立地為 1 或 2。

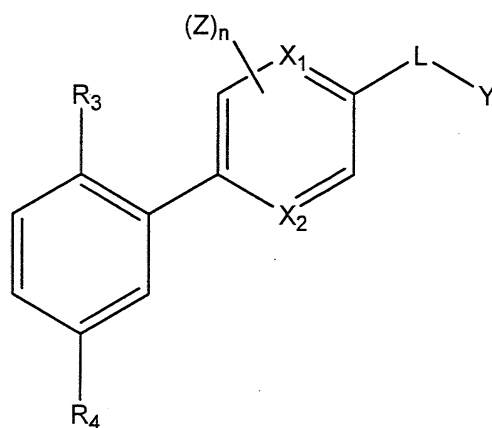
61. 如申請專利範圍第 60 項之方法, 其中於對象之細胞介素產生係經由對該對象投予該化合物而受抑制。

62. 如申請專利範圍第 61 項之方法, 其中該對象為人類。

63. 如申請專利範圍第 61 項之方法, 其中該細胞介素係選自下述群組: IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、及其組合。

64. 如申請專利範圍第 63 項之方法, 其中該細胞介素為 IL-2。

65. 一種於細胞調控離子通道的方法, 其中該離子通道係涉及免疫細胞活化, 該方法包括對細胞投予下列結構式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基 -NR₁CR₂-、-CR₂NR₁-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-NR-C(S)-、及 -C(S)-NR-；

X₁ 或 X₂ 其中一者為 CH 或 CZ，且另一者為 N；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、-S(O)_p-烷基、-C(O)NRR、-(CH₂)_kNRR、-(CH₂)_kOR、-(CH₂)_kSR、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R，於各情況中，係獨立地選自 -H 或烷基；

R₃ 為 H、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、-OR₅、-SR₅、或 -NR₆R₇；

R₄ 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(O)NR₉R₁₀、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₅、-S(O)_pOR₅、-P(O)(OR₅)₂、-OP(O)(OR₅)₂、-P(O)(R₅)₂、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

R₅，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之

雜芳烷基；

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、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、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取

代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之苯并呋唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并呋二唑基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、或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；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

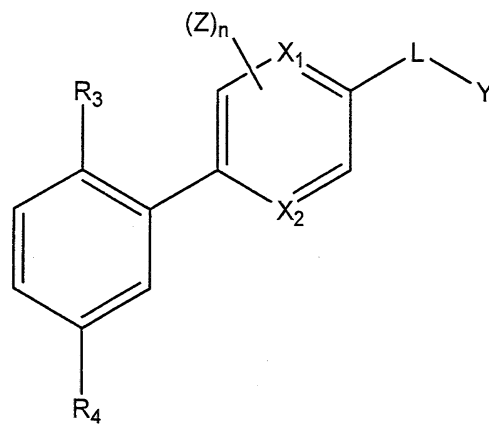
66. 如申請專利範圍第 65 項之方法，其中於對象之該離子通道係經由對該對象投予該化合物而受調控。

67. 如申請專利範圍第 66 項之方法，其中該對象為人類。

68. 如申請專利範圍第 66 項之方法，其中該離子通道為 Ca^{2+} -釋放活化 Ca^{2+} 通道 (CRAC)。

69. 一種抑制因應抗原的 T 細胞及/或 B 細胞增殖的方法，

其包括對細胞投予以下列結構式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基 -NR₁CR₂-、-CR₂NR₁-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-NR-C(S)-、及 -C(S)-NR-；

X₁ 或 X₂ 其中一者為 CH 或 CZ，且另一者為 N；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、-S(O)_p-烷基、-C(O)NRR、-(CH₂)_kNRR、-(CH₂)_kOR、-(CH₂)_kSR、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R，於各情況中，係獨立地選自 -H 或烷基；

R₃ 為 H、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、-OR₅、-SR₅、或 -NR₆R₇；

R₄ 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、

$-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、
 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)$
 NR_6R_7 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、
 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、
 或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_8 ，於各情況中，係獨立地為 $-\text{H}$ 、鹵基、烷基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、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、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噁嗪基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、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、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、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、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻吩并[2,3]嘧啶基、或視需要經取代之吡啶并[3,4]嘧啶基、或視需要經取代之苯并(b)噻吩基；或者 R₉ 及 R₁₀ 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q, 於各情況中, 係獨立地為從 1 至 3 之整數;

k, 於各情況中, 係獨立地為從 1 至 4 之整數;

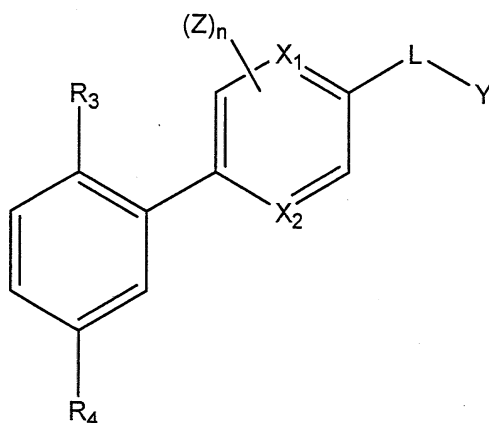
n 為 0、1、或 2; 及

p, 於各情況中, 係獨立地為 1 或 2。

70. 如申請專利範圍第 69 項之方法, 其中於對象之該 T 細胞及/或 B 細胞的增殖係經由對該對象投予該化合物而抑制。

71. 如申請專利範圍第 70 項之方法, 其中該對象為人類。

72. 一種於有其需要之對象治療或預防免疫失調的方法, 其包括對該對象投予有效量的以下列結構式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥



(I)

式中:

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基;

L 為選自下述群組之連接基 $-NRCR_2-$ 、 $-CR_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、

$-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、及 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ ，且另一者為 N ；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-\text{S}(\text{O})_p$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{NRR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{SR}$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基所組成之群；

R ，於各情況中，係獨立地選自 $-\text{H}$ 或烷基；

R_3 為 H 、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SR}_5$ 、或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、

視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、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、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噁嗪基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、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咪唑基、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

經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、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、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、或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；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

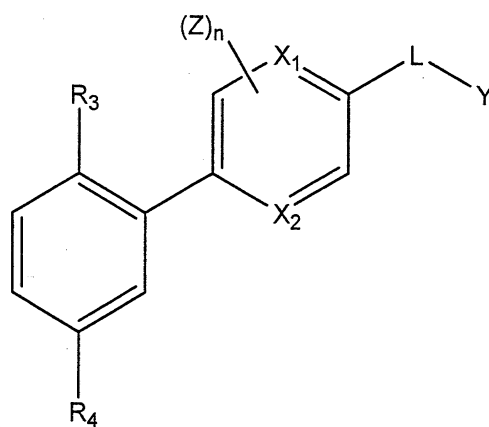
p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

73. 如申請專利範圍第 72 項之方法，其中該對象為人類。

74. 如申請專利範圍第 72 項之方法，其中該失調係選自下述群組以下所組成之群：多發性硬化症、重症肌無力、吉巴氏症、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫性血小板減少症、顳動脈炎、抗磷脂質症候群、血管炎，例如韋格納氏肉芽腫、貝賽特氏症、牛皮癬、疱疹樣皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽道硬化症、自體免疫性肝炎、第 1 型或免疫媒介性糖尿病、格雷氏症、橋本氏甲狀腺炎、自體免疫性卵巢炎與睪丸炎、腎上腺之

自體免疫失調症、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮膚肌炎、僵直性脊椎炎與修格蘭氏症候群。

75. 一種於有其需要之對象治療或預防炎性狀況的方法，其包括對該對象投予有效量的以下列結構式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基 -NR₁CR₂-、-CR₂NR₁-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-NR-C(S)-、及 -C(S)-NR-；

X₁ 或 X₂ 其中一者為 CH 或 CZ，且另一者為 N；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、-S(O)_p-烷基、-C(O)NRR、-(CH₂)_kNRR、-(CH₂)_kOR、-(CH₂)_kSR、氰基、

硝基、或低級鹵烷氧基；

R ，於各情況中，係獨立地選自 $-H$ 或烷基；

R_3 為 H 、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、或 $-NR_6R_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(R_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_8 ，於各情況中，係獨立地為 $-H$ 、鹵基、烷基、 $-OR_5$ 、

唑并吡啶基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、或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；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

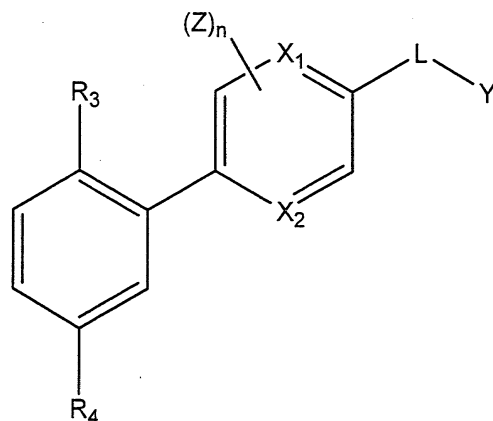
76. 如申請專利範圍第 75 項之方法，其中該對象為人類。

77. 如申請專利範圍第 75 項之方法，其中該症狀係選自：

移植排斥作用、皮膚移植排斥、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎及與骨骼溶蝕作用增加相關之骨骼疾病；炎性腸胃道疾病、迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群、克隆氏症；氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性氣道疾病；角膜失養症、沙眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感神經性眼炎、眼內炎；牙齦炎、牙周病；肺結核；癩瘋；尿毒症併發症、腎絲球腎炎、腎臟病；硬皮症、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性髓鞘脫失性疾病、多發性硬化症、AIDS 相關之神經退化、阿滋海默氏症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、巴金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性脊髓側索硬化症病毒性或自體免疫性腦炎；自體免疫失調症、免疫複合體性血管炎、全身性狼瘡與紅斑；全身性紅斑狼瘡(SLE)、心肌症、缺血性心疾、高

膽固醇症、動脈粥樣硬化症、子癇前症；慢性肝衰竭、腦及脊髓創傷、及癌症。

78. 一種於有其需要之對象抑制免疫系統的方法，其包括對該對象投予有效量的以下列結構式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基 $-NRCR_2-$ 、 $-CR_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、及 $-C(S)-NR-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ ，且另一者為 N ；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-S(O)_p-$ 烷基、 $-C(O)NRR$ 、 $-(CH_2)_kNRR$ 、 $-(CH_2)_kOR$ 、 $-(CH_2)_kSR$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基；

R ，於各情況中，係獨立地選自 $-H$ 或烷基；

R_3 為 H、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、或 $-NR_6R_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_5$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(R_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、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、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻二唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之苯并噻唑基、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、視需要經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、視需要經取代之苯并噻二唑基、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、視需要經取代之噻吩并[2,3]噻吩基、或視

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；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為
 視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

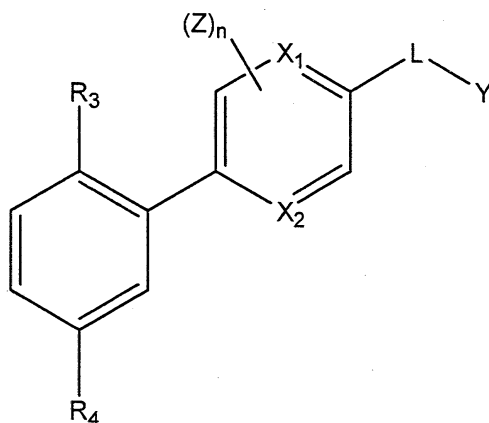
k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

79. 如申請專利範圍第 78 項之方法，其中該對象為人類。

80. 一種於有其需要之對象治療或預防過敏性失調的方法，其包括對該對象投予有效量的以下列結構式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、或前藥



(I)

式中：

Y 為單環視需要經取代之芳基或單環視需要經取代之雜芳基；

L 為選自下述群組之連接基 $-NR_1CR_2-$ 、 $-CR_2NR_1-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_1-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_1-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、

$-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{S})-$ 、及 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ ；

X_1 或 X_2 其中一者為 CH 或 CZ ，且另一者為 N ；

各 Z 係獨立地選自下述群組：低級烷基、低級鹵烷基、鹵基、低級烷氧基、低級烷基硫基、 $-\text{S}(\text{O})_p$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{NRR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{SR}$ 、氰基、硝基、或低級鹵烷氧基所組成之群；

R ，於各情況中，係獨立地選自 $-\text{H}$ 或烷基；

R_3 為 H 、烷基、鹵烷基、鹵基、鹵烷氧基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SR}_5$ 、或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ；

R_4 為鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、視需要經取代之雜環基、或視需要經取代之雜芳基；

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

R_6 與 R_7 ，於各情況中，係獨立地為 H 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、

視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、或視需要經取代之雜芳烷基；或 R_6 及 R_7 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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

R_9 與 R_{10} ，於各情況中，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 5-至 14-員環烷基、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、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、或選自下述群組之視需要經取代之雜芳基：視需要經取代之吡啶基、視需要經取代之噻吩基、視需要經取代之吡咯基、視需要經取代之嘔唑基、視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之異嘔唑基、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之異噻唑基、視需要經取代之嗒嗪基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之三嗪基、視需要經取代之三唑基、視需要經取代之吡啶基、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、視需要經取代之吡唑基、視需要經取代之苯并嘔唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之吡嗪基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要

經取代之四唑基、視需要經取代之苯并咪唑基、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、或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；或者 R_9 及 R_{10} 與其連接之氮共同成為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

q ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 3 之整數；

k ，於各情況中，係獨立地為從 1 至 4 之整數；

n 為 0、1、或 2；及

p ，於各情況中，係獨立地為 1 或 2。

81. 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該對象為人類。

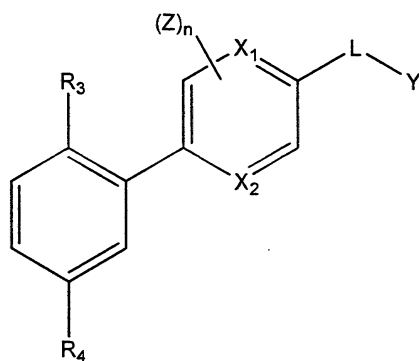
82. 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該失調為過敏性鼻炎、鼻竇炎、鼻竇炎、慢性中耳炎、復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲叮咬反應、乳膠反應、結膜炎、蕁麻疹、過敏性反應、類過敏性反應、異位性皮膚炎、氣喘、或食物過敏。

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：



(I)