



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I507410 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：100122303

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D493/10 (2006.01)

C07D495/10 (2006.01)

A61K31/357 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/24 美國

61/358,209

(71)申請人：理奧藥品公司 (丹麥) LEO PHARMA A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：尼爾森 賽蒙 費德貝克 NIELSEN, SIMON FELDBAEK (DK)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2008104175A2

Kevin et al, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2001, 41 (1), p443-470

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 49 頁

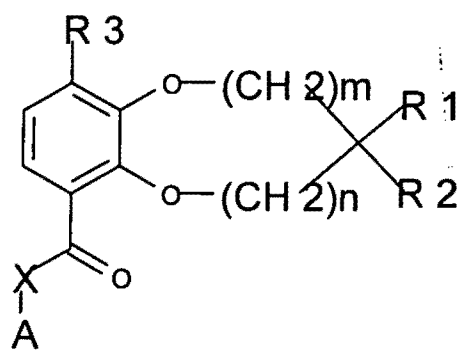
(54)名稱

新穎磷酸二酯酶抑制劑

NOVEL PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供通式 I 化合物

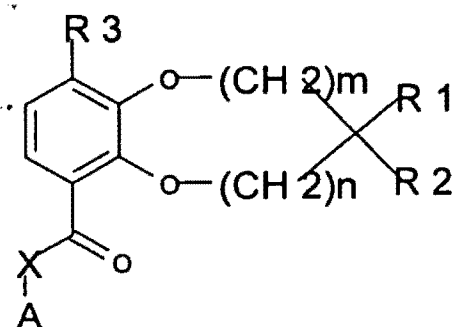


I

其中 m 及 n 各獨立地為 0 或 1；R₁ 及 R₂ 與其所連接之碳原子一起形成包含一或兩個選自氧、硫、-S(O)-及-S(O)₂-之雜原子的雜環；R₃ 為-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、-SCHF₂ 或-SCF₃；X 為一鍵、-CH₂-或-NH-；A 為芳基、環烷基、環烯基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基或雜環烯基，視情況經一或多個選自 R₄ 之相同或不同取代基取代；及 R₄ 為氫、胺基、硫酮基(thioxo)、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、側氧基(oxo)、硫基(thia)或羥基；

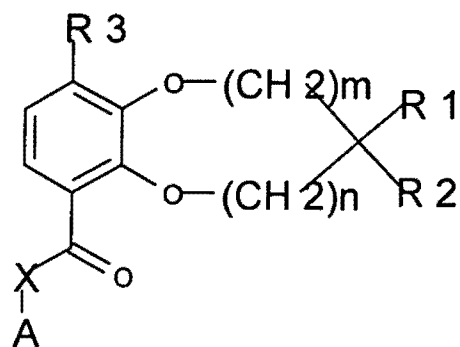
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，已發現其展現 PDE4 抑制活性，且因此可用於治療發炎疾病及病症。

Compounds of the general formula I



I

wherein each of m and n is independently 0 or 1; R₁ and R₂, together with the carbon atom to which they are attached, form a heterocyclic ring comprising one or two heteroatoms selected from oxygen, sulfur, -S(O)- and -S(O)₂-; R₃ is -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -SCHF₂ or -SCF₃; X is a bond, -CH₂-, or -NH-; A is aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl or heterocycloalkenyl, optionally substituted with one or more, same or different substituents selected from R₄; and R₄ is hydrogen, amino, thioxo, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, haloalkoxy, halogen, oxo, thia, or hydroxy; or pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates thereof, have been found to exhibit PDE4 inhibiting activity, and may therefore be useful in the treatment of inflammatory diseases and disorders.



I

(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：100122303

※申請日：100.6.24

※IPC 分類：~~C07D~~; ~~A61K~~; ~~A61P~~

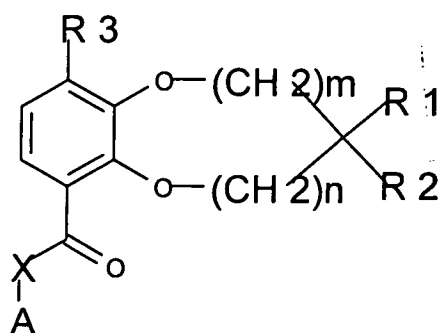
一、發明名稱：(中文/英文)

新穎磷酸二酯酶抑制劑

NOVEL PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明提供通式I化合物



I

其中

m及n各獨立地為0或1；

R₁及R₂與其所連接之碳原子一起形成包含一或兩個選自氧、硫、-S(O)-及-S(O)₂-之雜原子的雜環；

R₃為-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、-SCHF₂或-SCF₃；

X為一鍵、-CH₂-或-NH-；

A為芳基、環烷基、環烯基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基或雜環烯基，視情況經一或多個選自R₄

C07D493/10 (2006.01)

C07D495/10 (2006.01)

A61K31/357 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

之相同或不同取代基取代；及

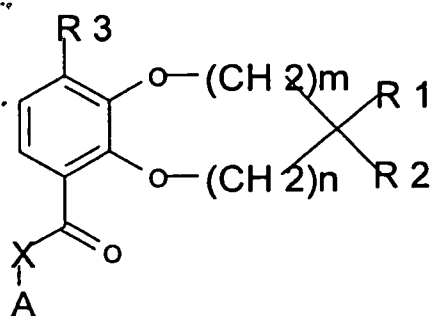
R_4 為氫、胺基、硫酮基(thioxo)、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、側氧基(oxo)、硫基(thia)或羥基；

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，

已發現其展現 PDE4 抑制活性，且因此可用於治療發炎疾病及病症。

三、英文發明摘要：

Compounds of the general formula I



I

wherein

each of m and n is independently 0 or 1;

R_1 and R_2 , together with the carbon atom to which they are attached, form a heterocyclic ring comprising one or two heteroatoms selected from oxygen, sulfur, -S(O)- and -S(O)₂-;

R_3 is -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -SCHF₂ or -SCF₃;

X is a bond, -CH₂-, or -NH-;

A is aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl or heterocycloalkenyl, optionally substituted with one or more, same or different substituents selected from R_4 ; and

R_4 is hydrogen, amino, thioxo, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, haloalkoxy, halogen, oxo, thia, or hydroxy;

or pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates thereof,

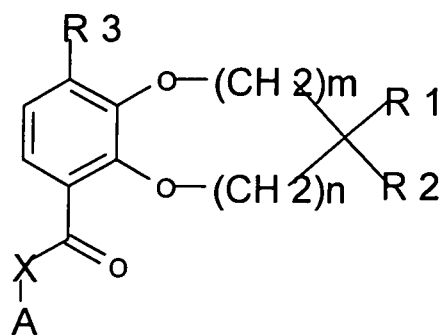
have been found to exhibit PDE4 inhibiting activity, and may therefore be useful in the treatment of inflammatory diseases and disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有磷酸二酯酶抑制活性之新穎化合物，以及其作為治療發炎疾病及病狀之治療劑的用途。

【先前技術】

磷酸二酯酶為催化細胞中之環狀AMP及/或環狀GMP分別水解成5-AMP及5-GMP之酶，因此其對於細胞調節cAMP或cGMP含量很關鍵。在迄今為止鑑別之11種磷酸二酯酶中，磷酸二酯酶(PDE)4、PDE7及PDE8對cAMP具有選擇性。PDE4為最重要之cAMP調節劑，其表現於免疫及發炎細胞(諸如嗜中性白血球、巨噬細胞及T淋巴細胞)中(Z. Huang及J.A. Mancini, *Current Med. Chem.* 13, 2006, 第3253-3262頁)。因為cAMP為調節發炎反應中之關鍵第二信使，故已發現PDE4可藉由調節促炎性細胞激素(諸如TNF α 、IL-2、IFN- γ 、GM-CSF及LTB4)調節發炎細胞之發炎反應。因此，抑制PDE4成為治療發炎疾病(諸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、類風濕性關節炎、異位性皮膚炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)等)的具吸引力之標靶(M.D. Houslay等人, *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, 第1503-1519頁)。因為異位性皮膚炎(AD)患者之PDE活性增加，故PDE4抑制亦呈現為AD之可行療法(*Journal of Investigative Dermatology* (1986), 87(3), 372-6)。

PDE4基因家族由至少四種基因組成：A、B、C及D，其具有高度同源性(V. Boswell Smith及D. Spina, *Curr.*

Opinion Investig. Drugs 6(11), 2006, 第1136-1141頁)。四種PDE4同功異型物差異地表現於不同組織及細胞類型中。因此，PDE4B主要表現於單核細胞及嗜中性白血球中而不表現於皮質及上皮細胞中，而PDE4D表現於肺、皮質、小腦及T細胞中(C. Kroegel及M. Foerster, *Exp. Opinion Investig. Drugs* 16(1), 2007, 第109-124頁)。據推測，抑制腦中之PDE4D與臨床上投與PDE4抑制劑時發現之不良反應(主要為噁心及嘔吐)有關，而抑制PDE4B與消炎作用有關(B. Lipworth, *Lancet* 365, 2005, 第167-175頁)。然而，咸信迄今為止開發之PDE抑制劑不對四種PDE4同功異型物中之任一者具特異性。

已研究諸多PDE4抑制劑對發炎疾病(主要為哮喘、發炎性腸道疾病及COPD)之治療作用。其中之第一種-茶鹼為用於治療呼吸疾病(諸如哮喘及COPD)之非選擇性弱磷酸二酯酶抑制劑。然而，用茶鹼治療可能引起輕度與重度兩種程度之不良反應，例如心律不整及痙攣，從而限制了茶鹼之臨床效用(Kroegel及Foerster前述)。因為磷酸二酯酶仍為消炎療法之具吸引力之標靶，故已在臨床配置中開發並研究數種其他更具選擇性之PDE4抑制劑。諸多第一代PDE4抑制劑(諸如咯利普蘭(rolipram))之臨床開發由於劑量限制性副作用(主要為噁心及嘔吐)而中斷。不良反應明顯不太顯著之第二代PDE4抑制劑目前正在臨床試驗中(Houslay前述)。

近年來開發之PDE-4抑制劑例如揭示於EP 0771794及EP

0943613 中。WO 96/31476 揭示結構不同之 4-取代之 3,5-二氯吡啶，其為環狀 AMP 磷酸二酯酶之抑制劑。

WO 2008/104175 揭示 4-取代之 3,5-二氯吡啶化合物，其中取代基包含螺苯并間二氧雜環戊烯或苯并二氧呼雜環系統。此等化合物據揭示為 PDE4 抑制劑，且欲用於局部投與，因為當經口投與時其會發生降解。

近年來，Inflammation & Allergy: Drug Targets, 2007, 6(1), 17-26 中提供選擇性 PDE4 抑制劑(包括旨在治療異位性皮膚炎及牛皮癬之該等抑制劑)之臨床前及臨床試驗的概述。

仍需要開發具有更有利治療窗，亦即經口投與之後不良反應較少，同時保持其治療性消炎作用的新穎 PDE4 抑制劑。

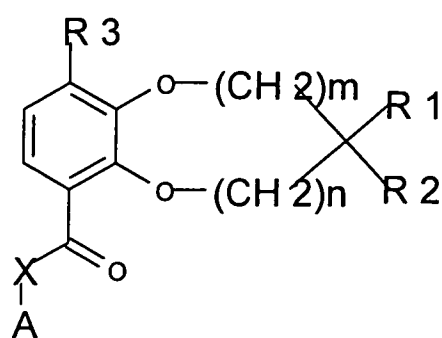
【發明內容】

本發明者驚訝地發現，本發明化合物在經口投與之後展現 PDE4 抑制活性，且可適用作全身性治療以下疾病之治療劑：發炎性過敏疾病，諸如支氣管哮喘、COPD、過敏性鼻炎及腎炎；自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎、多發性硬化症、克羅恩氏病及全身性紅斑狼瘡；中樞神經系統疾病，諸如抑鬱症、健忘症及癡呆；與由心臟衰竭、休克及腦血管疾病及其類似疾病所致之缺血性回流有關的器官病；胰島素抗性糖尿病；創傷；及發炎與疾病之病因或進展有關的其他疾病。

本發明化合物亦有益於預防、治療或改善多種疾病，諸

如皮膚疾病或病狀，諸如增生性及發炎性皮膚病，尤其牛皮癬、表皮發炎、脫髮、皮膚萎縮、類固醇誘發性皮膚萎縮、皮膚老化、皮膚光老化、痤瘡、皮膚炎、異位性皮炎、脂溢性皮炎、接觸性皮炎、蕁麻疹、搔癢症及濕疹。

因此，本發明係關於一種通式I化合物



I

其中

m及n各獨立地為0或1；

R₁及R₂與其所連接之碳原子一起形成包含一或兩個選自氧、硫、-S(O)及-S(O)₂-之雜原子的雜環；

R₃為-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、-SCHF₂或-SCF₃；

X為一鍵、-CH₂-或-NH-；

A為芳基、環烷基、環烯基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基或雜環烯基，視情況經一或多個選自R₄之相同或不同取代基取代；及

R₄為氫、胺基、硫酮基、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、側氧基、硫基或羥基；

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

由 WO 2008/104175 已知類似化學結構之化合物。此等化合物一般已知在全身/經口投與之後迅速代謝且不活化，因為甲氧基 ($R_3 = \text{OCH}_3$) 裂解為羥基 ($R_3 = \text{OH}$)，如實例 15 中所示。然而，在本發明化合物中， R_3 之代謝從而不活化得到實質性降低。因此，例如，當 A 為 3,5-二氯吡啶時，式 IIa 化合物代謝為代謝上更穩定且更具活性之 N-氧化物 (IIb)，且當 A 為 3,5-二氯吡啶-N-氧化物時，化合物一般在代謝上穩定，從而使得該等化合物適合於全身，尤其經口投與，參見實例 15。

在另一態樣中，本發明係關於適用於療法中之通式 I 化合物。

【實施方式】

定義

術語「烴基」意欲表示僅含有氫及碳原子之基團，其可含有一或多個碳-碳雙鍵及/或碳-碳三鍵，且其可包含環狀部分以及分支鏈或直鏈部分。該烴包含 1-20 個碳原子，且較佳包含 1-12 個 (例如 1-6 個，例如 1-4 個，例如 1-3 個，例如 1-2 個) 碳原子。該術語包括烷基、烯基、環烷基、環烯基、炔基及芳基、芳基烷基。

術語「芳基」意欲表示包含 6-20 個碳原子，諸如 6-14 個碳原子，較佳 6-10 個碳原子之芳族碳環，尤其 5 或 6 員環，視情況具有至少一個芳族環之稠合碳環的基團，諸如苯基、萘基、茚基及二氫茚基。

術語「雜芳基」意欲表示包含1-6個雜原子(選自O、S及N)及1-20個碳原子(諸如1-5個雜原子及1-10個碳原子，諸如1-5個雜原子及1-6個碳原子，諸如1-5個雜原子及1-3個碳原子)之雜環芳族環，尤其具有1-4個選自O、S及N之雜原子的5或6員環，或視情況具有1-4個雜原子且至少一個環為芳族環之稠合雙環的基團，例如吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、四唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻吩基、吡嗪基、異噻唑基、苯并咪唑基及苯并呋喃基。

在本文中，術語「烷基」意欲表示自烴移除一個氫原子時所獲得之基團。該烷基包含1-20個，較佳1-12個(諸如1-6個，諸如1-4個)碳原子。該術語包括子類正烷基(normal alkyl/*n*-alkyl)、第二烷基及第三烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基及異己基。

術語「環烷基」意欲表示包含3-20個碳原子，較佳3-10個碳原子，尤其3-8個碳原子(諸如3-6個碳原子)之飽和環烷基，包括稠合雙環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

術語「雜環烷基」意欲表示上述環烷基中一或多個碳原子經雜原子置換，其包含1-19個碳原子(例如2-4個碳原子)，另包含1-6個雜原子，較佳1、2或3個雜原子，選自O、N或S，可視情況氧化一次或兩次，例如[1,3]二氧雜環戊烯(dioxole)、氧雜環丁烷、[1,3]二氧雜環戊烷(dioxolane)、[1,3]

二噁烷、四氫硫代呋喃(tetrahydrothiopyran)、四氫硫代呋喃-1,1-二氧化物、四氫硫代呋喃-1-氧化物、呋啉、四氫噻吩、[1,3]-二噻烷(dithiane)、硫雜環丁烷、[1,3]-二噻烷-1,3-二氧化物或硫雜環丁烷-1-氧化物，或包括具有1-4個雜原子之稠合雙環，其中至少一個環包含雜原子，且其中另一環可為例如碳環，例如異吡啶基。

術語「環烯基」意欲表示單、二、三或四不飽和非芳族環烴基，其包含3-20個碳原子，包括稠合雙環，通常包含3-10個碳原子(諸如3、4或6個碳原子)，例如環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基。

術語「雜環烯基」意欲表示上述環烯基中一或多個碳原子經雜原子置換，其包含1-19個碳原子(例如2-4個碳原子)，另包含選自O、N或S之1-6個雜原子，較佳1、2或3個雜原子，包括具有1-4個雜原子之稠合雙環，其中至少一個環包含雜原子，且其中另一環可為例如碳環，例如二氫呋喃基或2,5-二氫-1H-吡咯基。

術語「芳基烷基」意欲表示共價連接於烷基之如上文所定義之芳基，例如苯甲基。

術語「雜芳基烷基」意欲表示共價連接於烷基之如上文所定義之雜芳基。

術語「鹵素」意欲表示來自元素週期表第7主族之取代基，諸如氟、氯、溴及碘。

術語「鹵烷基」意欲表示經一或多個如上文所定義之鹵素原子取代的如上文所定義之烷基，例如二氟甲基。

術語「羥基烷基」意欲表示經一或多個羥基取代之如上文所定義之烷基，例如羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基。

術語「烷氧基」意欲表示式-OR'之基團，其中R'為如上所示之烷基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基等。

術語「烷氧基羰基」意欲表示式-C(O)-O-R'之基團，其中R'為如上所示之烷基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基等。

術語「烷基羰基」意欲表示式-C(O)-R'之基團，其中R'為如上所示之烷基，例如乙醯基(ethanoyl/acetyl)。

術語「雜環」意欲表示一或多個碳原子經雜原子置換之雜芳基、雜環烷基及雜環烯基，其包含1-19個碳原子(例如2-4個碳原子)，進一步包含1-6個選自O、N或S且可視情況氧化一次或兩次之雜原子，較佳1、2或3個雜原子，例如[1,3]二氧雜環戊烯、氧雜環丁烷、[1,3]二氧雜環戊烷、[1,3]二噁烷、四氫硫代哌喃、四氫硫代哌喃-1,1-二氧化物、四氫硫代哌喃-1-氧化物、哌啶、四氫噻吩、[1,3]-二噻烷、硫雜環丁烷、[1,3]-二噻烷-1,3-二氧化物或硫雜環丁烷-1-氧化物，或包括具有1-4個雜原子之稠合雙環，其中至少一個環包含雜原子，且其中另一環可例如為碳環，例如異吲哚基。

術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲表示藉由使式I化合物與諸如以下適合無機酸或有機酸反應而製備之鹽：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、

2,2-二氯乙酸、己二酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、L-麩胺酸、半乳糖二酸、乳酸、順丁烯二酸、L-蘋果酸、鄰苯二甲酸、檸檬酸、丙酸、苯甲酸、戊二酸、葡萄糖酸、D-葡糖醛酸、甲烷磺酸、水楊酸、丁二酸、丙二酸、酒石酸、苯磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲苯磺酸、胺磺酸或反丁烯二酸。式I化合物之醫藥學上可接受之鹽亦可藉由與諸如以下適合鹼反應而製備：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化銀、氨或其類似物，或適合無毒胺，諸如低碳烷基胺(例如三乙胺)、羥基-低碳烷基胺(例如2-羥基乙胺、雙-(2-羥基乙基)-胺)、環烷基胺(例如二環己胺)或苯甲胺(例如N,N'-二苯甲基乙二胺及二苯甲胺)，或L-精胺酸或L-離胺酸。藉由與適合鹼反應獲得之鹽包括(但不限於)鈉鹽、膽鹼鹽、2-(二甲基胺基)-乙醇鹽、4-(2-羥基乙基)-嗎啉鹽、L-離胺酸鹽、N-(2-羥基乙基)-吡咯啉鹽、乙醇胺鹽、鉀鹽、四丁銨鹽、苯甲基三甲銨鹽、十六烷基三甲銨鹽、四甲銨鹽、四丙銨鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽、N-甲基-D-葡糖胺鹽、銀鹽、苯甲乙氧銨鹽及三乙醇胺鹽。

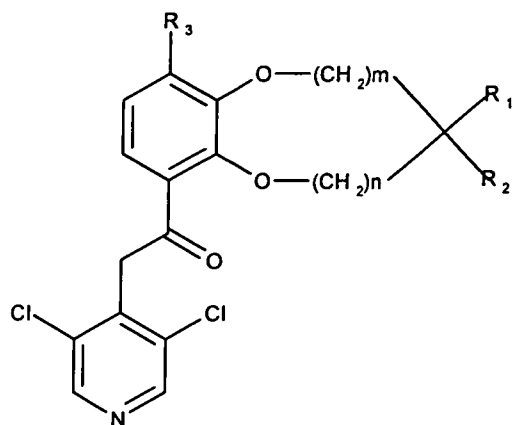
術語「溶劑合物」意欲表示藉由化合物(例如式I化合物)與溶劑(例如醇、甘油或水)之間的相互作用形成的物質，其中該物質為固體形式。當水為溶劑時，該物質稱作水合物。

本發明之實施例

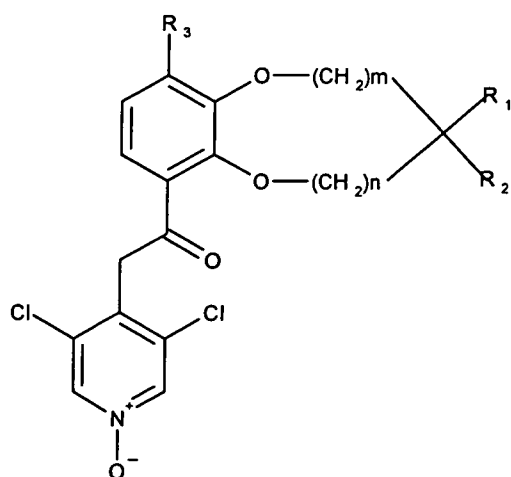
在目前有利之實施例中，本發明係關於通式I化合物，

其中 X 為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NH}-$ 。

在另一實施例中，本發明係關於通式 IIa 或 IIb 之化合物：



IIa



IIb

其中 m 、 n 、 R_1 、 R_2 及 R_3 如上所述。

在一實施例中，式 IIa 及式 IIb 中之 m 及 n 均為 0。在另一實施例中，式 IIa 及式 IIb 中之 m 及 n 均為 1。

在一實施例中， R_3 為 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ ，諸如 $-\text{OCHF}_2$ 。

在另一實施例中， R_3 為 $-\text{SCHF}_2$ 或 $-\text{SCF}_3$ 。

在一實施例中， R_1 及 R_2 與其所連接之碳原子一起形成

4、5或6員雜環。雜環可包含一個雜原子，例如選自氧或-S(O)₂。雜環之特定實例為四氫吡喃、氧雜環丁烷、[1,3]二氧雜環戊烷、[1,3]二噁烷、四氫硫代吡喃、四氫硫代吡喃-1,1-二氧化物、四氫硫代吡喃-1-氧化物、四氫噻吩、[1,3]-二噻烷、硫雜環丁烷、[1,3]-二噻烷-1,3-二氧化物、硫雜環丁烷-1-氧化物或硫雜環丁烷-1,1-二氧化物。

本發明化合物之特定實例為

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮(化合物101)

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮(化合物102)

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),4'-四氫吡喃]-6-基}乙酮(化合物103)

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),4'-四氫吡喃]-6-基}乙酮(化合物104)

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮(化合物105)

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮(化合物106)

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-

螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-基)乙酮(化合物107)

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(化合物108)

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(化合物109)

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-碳醯胺(化合物110)

N-(3,5-二氯-1-側氧基-4-吡啶基)-7-(二氟甲氧基)-1',1'-二側氧基-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-噻烷]-4-甲醯胺(化合物111)。

本發明化合物之分子量通常可低於800道爾頓(Dalton)，諸如低於750道爾頓，例如低於700道爾頓，或低於650、600、550或500道爾頓。

本發明化合物可以結晶形式直接藉由自有機溶劑濃縮或藉由自有機溶劑或該溶劑與可為有機溶劑或無機溶劑之共溶劑(諸如水)之混合物結晶或再結晶獲得。晶體可以基本上無溶劑形式或以溶劑合物(諸如水合物)形式分離。本發明涵蓋所有結晶變體及形式以及其混合物。

本發明化合物可能包含或可能不包含引起異構形式(例如對映異構體及可能之非對映異構體)存在之不對稱取代

(對掌性)碳原子。本發明係關於所有該等異構體，純形式或其混合物形式(例如外消旋體)。本發明之化合物及中間物的純立體異構形式可藉由應用此項技術中已知之程序獲得。各種異構形式可藉由物理分離方法(諸如選擇性結晶及層析技術，例如使用對掌性固定相進行液相層析)分離。對映異構體可藉由用光活性胺(諸如1-麻黃鹼)使其非對映異構鹽選擇性結晶而彼此分離。或者，對映異構體可藉由層析技術使用對掌性固定相分離。該等純立體異構形式亦可自適當起始物質之相應純立體異構形式獲得，其限制條件為發生立體選擇性或立體特異性反應。較佳地，若需要特定立體異構體，則該化合物藉由立體選擇性或立體特異性製備方法合成。此等方法宜使用對掌性純起始物質。

本發明化合物視情況與其他活性化合物之組合可適用於治療皮膚疾病或病狀，或急性或慢性皮膚創傷病症，尤其適用於治療增生性及發炎性皮膚病、牛皮癬、癌症、表皮發炎、脫髮、皮膚萎縮、類固醇誘發性皮膚萎縮、皮膚老化、皮膚光老化、痤瘡、皮膚炎、異位性皮膚炎、脂溢性皮膚炎、接觸性皮膚炎、蕁麻疹、搔癢症及濕疹。

除適用於人類治療以外，本發明化合物亦可適用於獸醫治療動物，包括哺乳動物，諸如馬、牛、綿羊、豬、狗及貓。

為用於療法中，本發明化合物通常為醫藥組合物之形式。因此，本發明係關於醫藥組合物，其包含式Ia或式Ib

之化合物，視情況以及一或多種其他治療活性化合物，以及醫藥學上可接受之賦形劑或媒劑。賦形劑必須為「可接受的」，意即與組合物之其他成分相容且對其接受者無害。

活性成分宜構成調配物之0.05-99.9重量%。

化合物可以劑量單位形式以適當時間間隔一天投與一或多次，但始終視患者之狀況而定且遵照醫師開具之處方。調配物之劑量單位宜含有0.1 mg至1000 mg，較佳1 mg至100 mg，諸如5-50 mg式I化合物。

本發明化合物之適合劑量將尤其視患者年齡及狀況、待治療疾病之嚴重性及從業醫師所熟知之其他因素而定。可根據不同給藥時程，例如每天或按每週時間間隔，經口、非經腸或局部投與該化合物。一般而言，單次劑量在每公斤體重0.01 mg至400 mg範圍內。化合物可以單次劑量投與(亦即一次性投與全部日劑量)或以分次劑量一天兩次或兩次以上投與。

在局部治療之情形下，可能更適合提及「用量單位」，其表示能夠投與患者，及可能易於處理及包裝，保持包含原樣活性物質或活性物質與固體或液體醫藥稀釋劑或載劑之混合物的物理及化學穩定單位劑量形式的單次劑量。

與局部使用有關之術語「用量單位」意謂在施用中能夠局部投與患者的每平方公分感染面積之單一亦即單次劑量，其為0.1 mg至10 mg且較佳0.2 mg至1 mg所述活性成分。

亦設想在某些治療方案中，可能宜以較長時間間隔投藥，例如每隔一天、每週或甚至以更長時間間隔投藥。

若治療涉及投與其他治療活性化合物，對於該等化合物之有用劑量，建議參考 *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第9版，J.G. Hardman及L.E. Limbird (編)，McGraw-Hill 1995。

可同時或依次投與本發明化合物與一或多種其他活性化合物。

調配物包括(例如)呈適用於經口(包括持續釋放或定時釋放)、經直腸、非經腸(包括皮下、腹膜內、肌肉內、關節內及靜脈內)、經皮、經眼、局部、經皮、經鼻或頰內投藥之形式的調配物。局部投與所主張之調配物尤其適合。

調配物宜以單位劑型提供，且可藉由例如 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，2000中所揭示之藥劑學技術中之任何熟知方法製備。所有方法均包括使活性成分與構成一或多種輔助成分之載劑結合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密結合，隨後在必要時使該產物成形為所要調配物來製備調配物。

適用於經口投藥之本發明調配物可為各含有預定量之活性成分的離散單位形式，如膠囊、藥囊、錠劑或口含錠；為散劑或顆粒劑形式；為於水性液體或非水性液體(諸如乙醇或甘油)中之溶液或懸浮液形式；或為水包油乳液或油包水乳液形式。該等油可為食用油，諸如棉籽油、芝麻

油、椰子油或花生油。適用於水性懸浮液之分散劑或懸浮劑包括合成及天然膠，諸如黃耆膠、褐藻酸鹽、阿拉伯膠、聚葡萄糖、羧甲基纖維素鈉、明膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、卡波姆(carbomer)及聚乙炔基吡咯啉酮。亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與活性成分。

錠劑可藉由將活性成分視情況與一或多種輔助成分一起壓縮或模製來製備。壓縮錠劑可藉由於適合機器中壓縮自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之視情況與以下混合之活性成分來製備：黏合劑，諸如乳糖、葡萄糖、澱粉、明膠、阿拉伯膠、黃耆膠、褐藻酸鈉、羧甲基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、蠟或其類似物；潤滑劑，諸如油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉或其類似物；崩解劑，諸如澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、交聯羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、交聯聚乙炔基吡咯啉酮或其類似物；或分散劑，諸如聚山梨醇酯80。模製錠劑可藉由於適合機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤的粉末狀活性成分與適合載劑之混合物而製得。

供直腸投藥之調配物可呈栓劑形式，其中本發明化合物與諸如可可脂、氫化植物油、聚乙二醇或聚乙二醇之脂肪酸酯的低熔點水溶性或水不溶性固體混合，而酞劑可使用棕櫚酸十四烷基酯製備。

適用於非經腸投與之調配物宜包含活性成分之無菌油性

或水性製劑，其較佳與接受者之血液等張，例如等張生理食鹽水、等張葡萄糖溶液或緩衝溶液。調配物宜藉由例如經由細菌截留過濾器過濾、向調配物中添加滅菌劑、照射調配物或加熱調配物來滅菌。舉例而言，Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第9卷，1994中所揭示之脂質體調配物亦適用於非經腸投與。

或者，式I化合物可以易於在臨使用之前溶解於無菌溶劑中之無菌固體製劑(例如冷凍乾燥粉末)形式提供。

經皮調配物可為藥膏或貼片形式。

適於經眼投與之調配物可為活性成分之無菌水性製劑形式，其可為微晶形式，例如為水性微晶懸浮液形式。舉例而言，Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第2卷，1989中所揭示之脂質體調配物或可生物降解聚合物系統亦可用於提供用於經眼投與之活性成分。

適用於局部或經眼投與之調配物包括液體或半液體製劑，諸如搽劑、洗劑、凝膠、噴霧劑、泡沫；水包油或油包水乳液，諸如乳膏、軟膏或糊劑；或溶液或懸浮液，諸如滴劑。供經眼治療用之組合物可較佳另外含有環糊精。

為局部投藥，式I化合物可通常以組合物之0.01重量%至20重量%(諸如0.1%至約10%)之量存在，但亦可以組合物之至多約50%之量存在。

適用於經鼻或頰內投與之調配物包括粉末、自動推進式及噴霧調配物，諸如氣溶膠及噴霧器。該等調配物更詳細揭示於例如以下中：Modern Pharmaceuticals, 第2版，G.S.

Banker及C.T. Rhodes (編), 第427-432頁, Marcel Dekker, New York; Modern Pharmaceutics, 第3版, G.S. Banker及C.T. Rhodes (編), 第618-619頁及第718-721頁, Marcel Dekker, New York 及 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第10版, J. Swarbrick及J.C. Boylan (編), 第191-221頁, Marcel Dekker, New York。

除上述成分以外, 式I化合物之調配物可包括一或多種其他成分, 諸如稀釋劑、緩衝劑、調味劑、著色劑、表面活性劑、增稠劑、防腐劑(例如羥基苯甲酸甲酯)(包括抗氧化劑)、乳化劑及其類似物。

當活性成分以與醫藥學上可接受之無毒酸或鹼形成之鹽形式投與時, 較佳鹽例如易溶於水或微溶於水, 以獲得特定且適當的吸收速率。

醫藥組合物可另外包含一或多種常用於治療皮膚疾病或病狀之其他活性組分, 例如選自由以下組成之群: 糖皮質激素、維生素D及維生素D類似物、抗組織胺、血小板活化因子(PAF)拮抗劑、抗膽鹼劑、甲基黃嘌呤、 β -腎上腺素激導劑、COX-2抑制劑、水楊酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、氟芬那酸酯(flufenamate)、萘普生(naproxen)、替美加定(timegadine)、金鹽、青黴胺(penicillamine)、降血清膽固醇劑、類視黃素、鋅鹽、柳氮磺胺吡啶及鈣調神經磷酸酶抑制劑。

以下實例進一步詳細說明本發明, 該等實例不欲以任何方式限制所主張之本發明之範疇。

製備方法

本發明化合物可以熟習合成技術者熟知之多種方式製備。式I化合物可例如使用下文概述之反應及技術以及合成有機化學技術中已知之方法或熟習此項技術者瞭解之其變化形式製備。較佳方法包括(但不限於)下述方法。反應在適於所用試劑及物質且適於實現轉化之溶劑中進行。此外，在下述合成方法中，應瞭解，所有建議之反應條件(包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗期間及處理程序之選擇)經選擇為該反應之標準條件，此應輕易為熟習此項技術者認知。並非所有屬於指定類別之化合物均可與一些所述方法中所需之一些反應條件相容。該等與反應條件相容之取代基之限制輕易為熟習此項技術者顯見，且可使用替代方法。

起始物質為市售已知化合物，或可由熟習此項技術者熟知之常規合成方法製備。

必要時，本發明化合物或任何中間物可使用合成有機化學家熟知之標準方法(例如「Purification of Laboratory Chemicals」第5版，2003中所述之方法)純化。起始物質為市售已知化合物，或可由熟習此項技術者熟知之常規合成方法製備。

通用程序、製備及實例

在300 MHz記錄 ^1H 核磁共振(NMR)譜，且在75.6 MHz記錄 ^{13}C NMR譜。提供於規定溶劑中相對於內標四甲基矽烷($\delta=0.00$)或氯仿($\delta=7.25$)或氘化氯仿($\delta=76.81$ ，對於 ^{13}C

NMR)之化學位移值(δ , ppm)。除非提供範圍，否則提供多重峰(指定雙重峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)或未指定(m))在大約中點之值。(bs)表示寬單峰。所用有機溶劑通常為無水。於Merck矽膠60(0.040-0.063 mm)上執行層析。除非另外說明，否則所示溶劑比率係指v:v。

通篇使用以下縮寫：

DCM	二氯甲烷
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
L	公升
LDA	二異丙基胺基鋰
LiHMDS	六甲基二矽烷胺基鋰
m	毫
Me	甲基
MeOH	甲醇
NMR	核磁共振
ppt	沈澱
rt	室溫
TsCl	對甲苯磺醯氯
THF	四氫呋喃
v	體積

製備型 HPLC/MS

於具有兩個 Shimadzu PP150 製備泵及 Thermo MSQ Plus 質譜儀之 Dionex APS 系統上執行製備型 HPLC/MS。管柱：Waters XTerra C-18，150 mm×19 mm，5 μm；溶劑系統：A=水(0.1% 甲酸)及 B=乙腈(0.1% 甲酸)；流速=18 mL/min；方法(10分鐘)：線性梯度方法，在6分鐘內由10% B至100% B，再在100% B下保持2分鐘。基於相關離子之離子跡線及 PDA 信號(240-400 nm)收集溶離份。

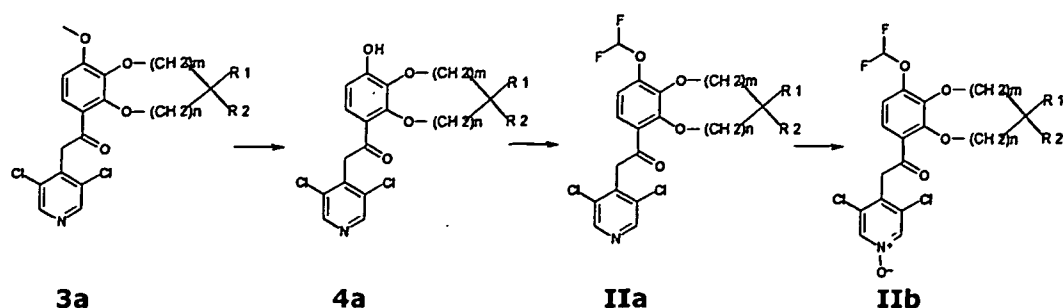
分析型 HPLC/MS

方法 A：於具有 P680A 分析泵及 Thermo MSQ Plus 質譜儀之 Dionex APS 系統上執行分析型 HPLC/MS。管柱：Waters XTerra C-18，150 mm×4.6 mm，5 μm；溶劑系統：A = 水(0.1% 甲酸)及 B = 乙腈(0.1% 甲酸)；流速 = 1.0 mL/min；方法(10分鐘)：線性梯度方法，在6.6分鐘內由10% B至100% B，再在100% B下保持1.5分鐘。

方法 B：於由 Waters 2795 HPLC、Micromass ZQ 質譜儀、Waters 996 PDA 組成之系統上執行分析型 HPLC/MS。管柱：Waters XTerra C-18，50 mm×3.0 mm，5 μm；溶劑系統：A=水：乙腈 95:5(0.05% 甲酸)及 B=乙腈(0.05% 甲酸)；流速=1.0 mL/min；方法(8分鐘)：線性梯度方法，在6.0分鐘內由10% B至100% B，在100% B下保持1分鐘。

通用製備程序：

本發明化合物可例如如下製備。通式 IIa 及 IIb 之化合物可如下製備，其中 n、m、R₁、R₂ 如上文所定義，且 R₃=OCF₂H：



根據熟習此項技術者已知之標準程序(WO 2008/104175)製備式**3a**起始物質。使用硫親核試劑(例如第三-十二烷基硫醇)使**3a**選擇性去烷基化，得到**4a**。

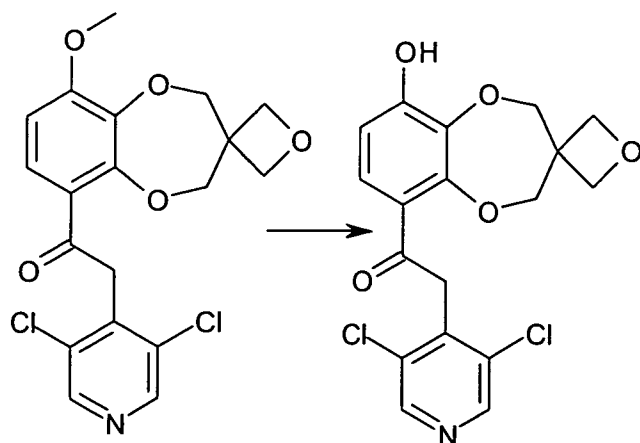
在鹼(例如 K_2CO_3)存在下，於適合溶劑(諸如DMF)中，在室溫至 $140^\circ C$ 之溫度下使式**4a**化合物與氯二氟乙酸鈉反應，得到式**IIa**化合物。

於適合溶劑(諸如DCM)中用3-氯過苯甲酸或 H_2O_2 /甲基三氧銨(VII)氧化**IIa**，得到通式**IIb**化合物。

通式I化合物(其中 $X=-NH-$)可例如如以引用的方式併入本文中之WO 2008/104175中所述及如本申請案中之實例10及實例11中所述製備。

製備1：

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-羥基-螺[2H-1,5-苯并二氧呼-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮(化合物401)

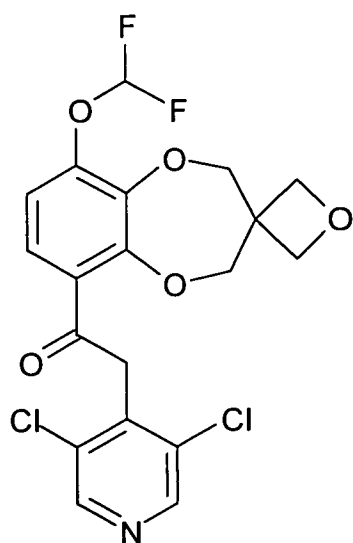


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮(272 mg, 0.7 mmol) 於無水 DMF(4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (916 mg, 7 mmol) 及第三-十二烷基硫醇(3.12 ml, 13 mmol)。在 140°C 下，於密封管中，在攪拌下加熱混合物 16 小時。冷卻混合物至室溫且添加水(20 ml)。用 4 N HCl 中和之後，用 DCM 萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到產物 **401**。

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 2H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.53-4.42 (m, 4H), 4.33 (s, 2H)。

實例 1

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮(化合物 101)



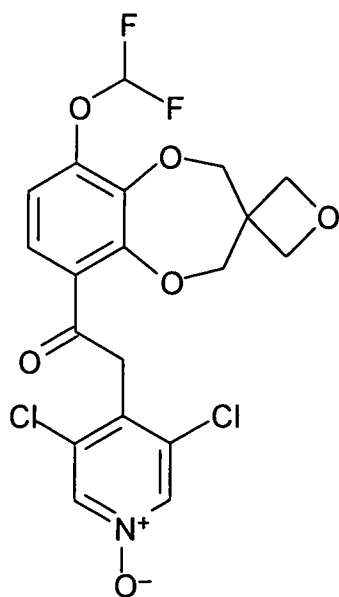
向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-羥基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮 [**401**](1.66 g, 4.2

mmol)於無水DMF(12 mL)及水(1.3 ml)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.45 g, 10.5 mmol)及氯二氟乙酸鈉(1.28 g, 8.4 mmol)。在100°C下，於密封管中，在攪拌下，在氫氣下加熱混合物1.5小時。再添加950 mg氯二氟乙酸鈉且繼續加熱1小時。再添加950 mg氯二氟乙酸鈉及1.45 g K_2CO_3 ，繼續加熱5小時。再添加一份950 mg氯二氟乙酸鈉及1.45 g K_2CO_3 ，繼續加熱2小時。冷卻混合物至室溫，添加水(200 ml)且使用4 N HCl調節pH值至3。用DCM萃取混合物且用鹽水洗滌經合併之有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到793 mg產物101。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 2H), 7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.68-4.56 (m, 8H), 4.56-4.46 (bs, 2H)。

實例2：

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮(化合物102)

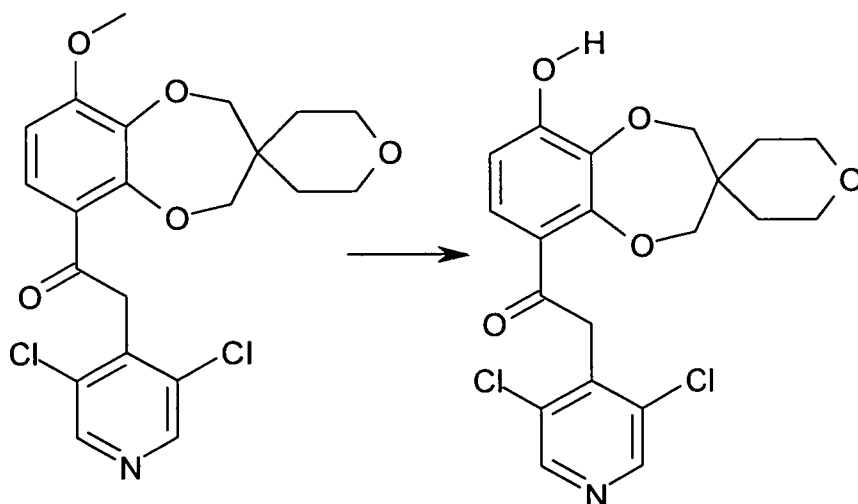


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮[101](792 mg, 1.8 mmol)於DCM(15 ml)中之溶液中添加3-氯過苯甲酸(1.2 g, 7 mmol), 且在室溫下攪拌混合物4小時。再添加3-氯過苯甲酸(0.6 g, 3.5 mmol)且繼續攪拌16小時。依續用Na₂CO₃及鹽水洗滌反應混合物, 經MgSO₄乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到幾乎純的產物, 隨後懸浮於EtOAc中且濾出, 得到464 mg 102。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 2H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.63 (t, J=74Hz, 1H), 4.70-4.59 (m, 6H), 4.56 (bs, 2H), 4.52 (bs, 2H)。

製備 2 :

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-羥基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),4'-四氫呋喃]-6-基}乙酮(化合物402)



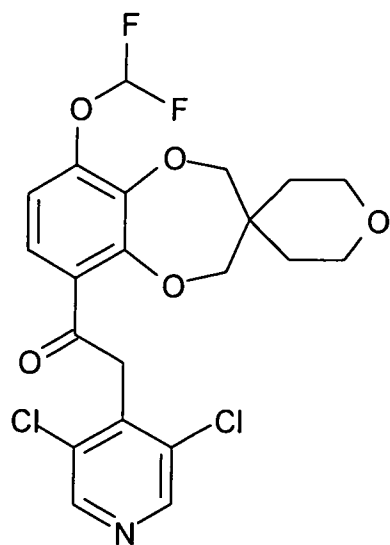
向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),4'-四氫呋喃]-6-基}乙酮(351 mg, 0.8 mmol)於

無水DMF(6 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.1 g, 8 mmol)及第三-十二烷基硫醇(3.8 ml, 16 mmol)。在 $140^\circ C$ 下，於密封管中，在攪拌下加熱混合物22小時。冷卻混合物至室溫且添加水。用4 N HCl中和之後，用DCM(2×50 ml)萃取混合物。用2 N NaOH萃取經合併之有機相兩次。用DCM洗滌水相兩次，用4 N HCL中和且最終用DCM萃取。用鹽水洗滌有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到呈黃色粉末狀之產物**402**(118 mg)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 2H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.91-3.55 (m, 4H), 1.76 (t, $J=5.5$ Hz, 4H)。

實例 3：

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),4'-四氫呋喃]-6-基}乙酮(化合物103)

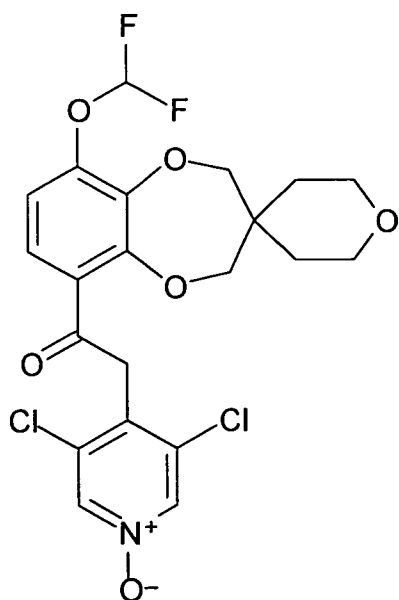


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-羥基-螺[2H-1,5-苯并二氧呼-3(4H),4'-四氫呋喃]-6-基}乙酮 [402] (118 mg, 0.28 mmol) 於無水 DMF (6 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol) 及氯二氟乙酸鈉 (84 mg, 0.55 mmol)。在 $100^\circ C$ 下，於密封管中，在攪拌下，在氫氣下加熱混合物 1.5 小時。再添加 K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol) 及氯二氟乙酸鈉 (84 mg, 0.55 mmol)，且在 $80^\circ C$ 下繼續攪拌 6 小時。冷卻混合物至室溫，添加水且使用 4 N HCl 中和混合物。用 DCM 萃取混合物且用鹽水洗滌經合併之有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到 40 mg 產物 103。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 2H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.87-3.58 (m, 4H), 1.85-1.62 (m, 4H)。

實例 4：

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呼-3(4H),4'-四氫呋喃]-6-基}乙酮 (化合物 104)

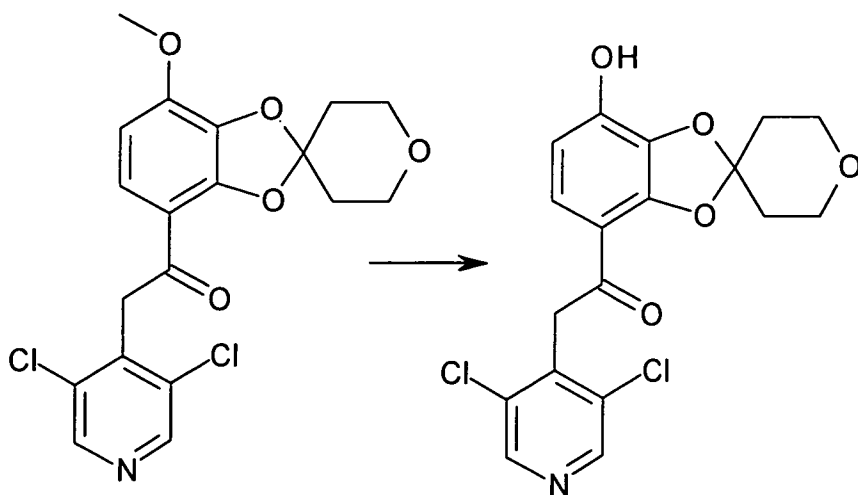


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),4'-四氫呋喃]-6-基}乙酮[103](37 mg, 0.08 mmol)於 DCM(3 ml)中之溶液中添加 3-氯過苯甲酸(54 mg, 0.3 mmol)且在室溫下攪拌混合物 16 小時。再添加 3-氯過苯甲酸(27 mg, 0.18 mmol)且繼續攪拌 5 小時。依續用 Na_2CO_3 及鹽水洗滌反應混合物, 經 MgSO_4 乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到 33 mg 產物 104。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.86-3.61 (m, 4H), 1.89-1.64 (m, 4H)。

製備 3:

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羥基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-呋喃]-4-基)乙酮(化合物 403)。



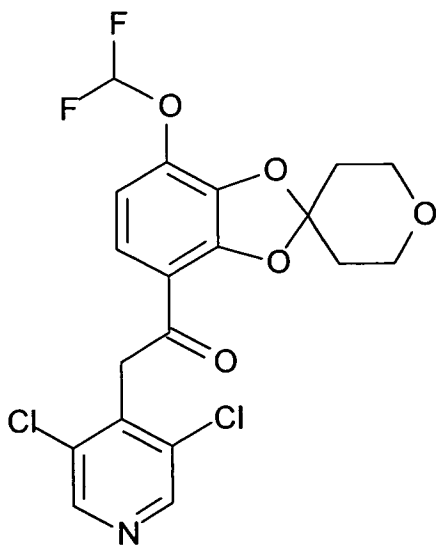
向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺

[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-呷喃]-4-基)乙酮(325 mg, 0.8 mmol)於無水DMF(5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.1 g, 8 mmol)及第三-十二烷基硫醇(3.7 ml, 16 mmol)。在140°C下，於密封管中，在攪拌下加熱混合物16小時。冷卻混合物至室溫且添加水。用4 N HCl中和之後，用DCM(2×50 ml)萃取混合物。用2 N NaOH萃取經合併之有機相兩次。用DCM洗滌水相兩次，用4 N HCL中和且最終用DCM(3×75 ml)萃取。經 $MgSO_4$ 乾燥有機相且在減壓下蒸發至乾。層析得到呈白色粉末狀之產物**403**(192 mg)。

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92-3.67 (m, 4H), 2.21-1.94 (m, 4H)。

實例 5：

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-呷喃]-4-基)乙酮(化合物105)

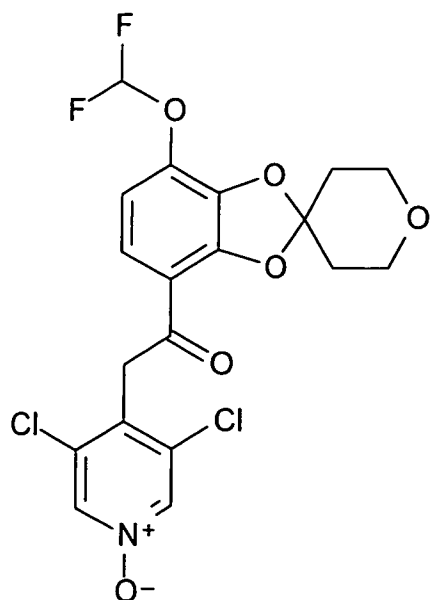


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羥基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-呋喃]-4-基)乙酮 [403] (188 mg, 0.47 mmol) 於無水 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (98 mg, 0.7 mmol) 及氯二氟乙酸鈉 (108.5 mg, 0.7 mmol)。在 $100^\circ C$ 下，於密封管中，在攪拌下，在氬氣下加熱混合物 45 分鐘。再添加 K_2CO_3 (65 mg, 0.47 mmol) 及氯二氟乙酸鈉 (72 mg, 0.47 mmol)，且在 $100^\circ C$ 下繼續攪拌 30 分鐘。冷卻混合物至室溫，過濾且在減壓下蒸發至乾。HPLC 層析純化得到 89 mg 產物 105。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 2H), 7.46 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.0$, 1H), 6.74 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.05-3.83 (m, 4H), 2.21 (t, $J=5.5$ Hz, 4H)。

實例 6：

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-(7-(二氟甲氧基)-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-呋喃]-4-基)乙酮 (化合物 106)

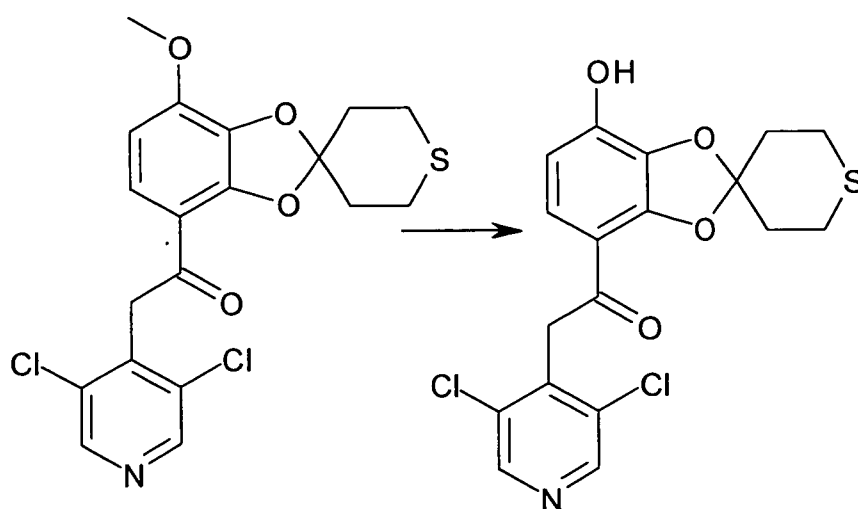


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-哌喃]-4-基)乙酮 [105] (89 mg, 0.2 mmol) 於二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液中添加 30% H_2O_2 (68 μL , 0.6 mmol) 及甲基三氧銻(VII) (25 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜，添加 MnO_2 (5 mg) 且攪拌 10 分鐘。過濾且在減壓下蒸發至乾之後，進行標準 HPLC 純化得到 33 mg 產物 106。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 2H), 7.46 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08-3.88 (m, 4H) 2.21 (t, $J=5.5$ Hz, 4H)。

製備 4：

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羥基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-基)乙酮 (化合物 404)



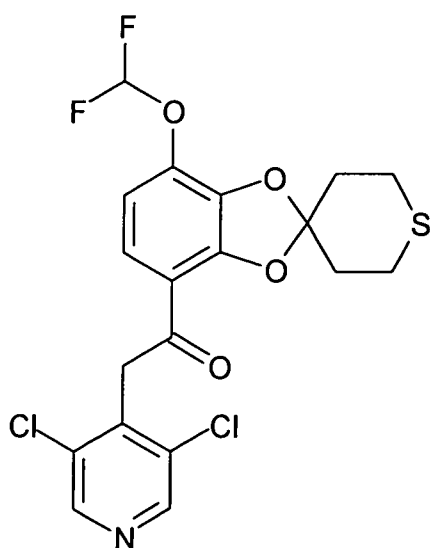
向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-基)乙酮 (8.3 g, 19.5 mmol) 於無水 DMF (80 mL) 中之溶液中添加

K_2CO_3 (27 g, 195 mmol) 及第三-十二烷基硫醇 (92 ml, 390 mmol)。在 $140^\circ C$ 下，於密封管中，在攪拌下加熱混合物 21 小時。再添加 K_2CO_3 (13 g) 及第三-十二烷基硫醇 (45 ml)。再繼續攪拌 5 小時。冷卻混合物至室溫且添加水。用 4 N HCl 中和之後，用 DCM (3×200 ml) 萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且在減壓下蒸發至乾。急驟層析得到粗產物，再溶解於 DCM 中隨後用 2 N NaOH 萃取兩次。用 DCM 洗滌水相兩次，用 4 N HCL 中和且最終用 DCM (3×150 ml) 萃取。用鹽水洗滌有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到 2.56 g 產物 **404**。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 2H), 7.38 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.94-2.77 (m, 4H), 2.46-2.15 (m, 4H)。

實例 7：

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-基)乙酮 (化合物 107)

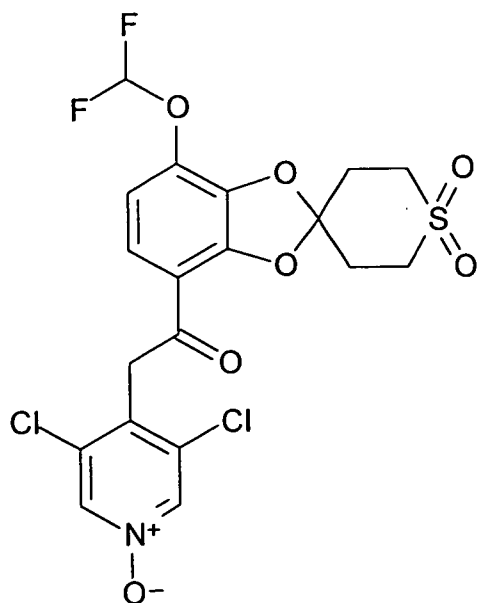


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羥基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代呔喃]-4-基)乙酮 [404] (4.27 g, 10.4 mmol) 於無水 DMF (120 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.16 g, 15.6 mmol) 及氯二氟乙酸鈉 (2.47 g, 15.6 mmol)。在 100°C 下，在攪拌下，在氬氣下加熱混合物 40 分鐘。冷卻混合物至室溫，添加水 (500 mL) 且用 EtOAc (2×400 mL) 萃取。用水 (500 mL) 及飽和 NaCl 溶液 (150 mL) 洗滌經合併之有機相，繼而經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到 2.64 g 呈黃白色粉末狀之產物 107。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 2H), 7.61-7.09 (m, 2H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.05-2.74 (m, 4H), 2.42-2.16 (m, 4H)。

實例 8：

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代呔喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮 (化合物 108)。

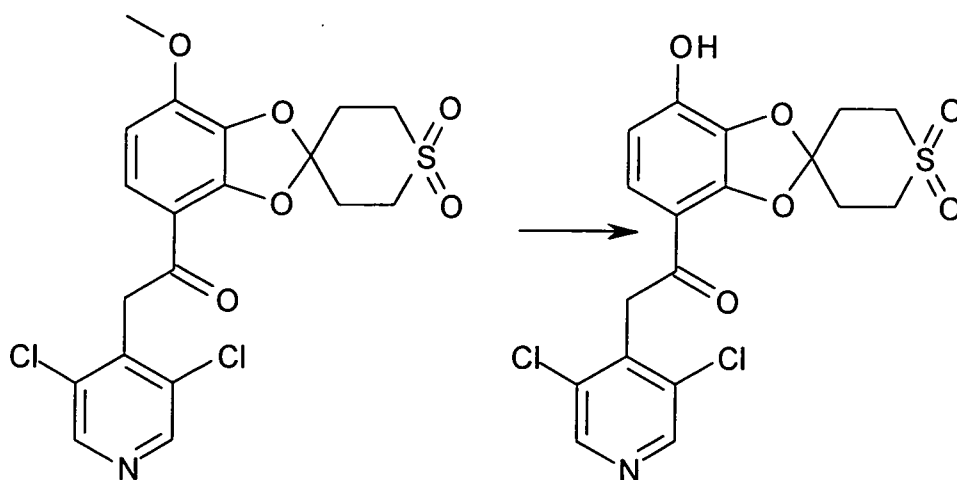


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氯甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-基)乙酮[107](2.64 g, 5.7 mmol)於氯仿(40 ml)中之溶液中緩慢添加 3-氯過苯甲酸(5.76 g, 25.7 mmol)於氯仿(50 ml)中之溶液-保持溫度在 21°C 至 24°C。在室溫下攪拌混合物 19 小時，且添加至 NaHCO₃(水)溶液中。用 NaCl 之水溶液洗滌有機相。用 DCM 萃取水相。經 Na₂SO₄ 乾燥經合併之有機相且在減壓下蒸發至乾。層析得到 1.95 g 呈白色粉末狀之產物 108。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 2H), 7.52 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J= 9.1Hz, 1H), 6.70 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.50-3.18 (m, 4H), 2.83-2.55 (m, 4H)。

製備 5：

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羥基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(化合物 405)



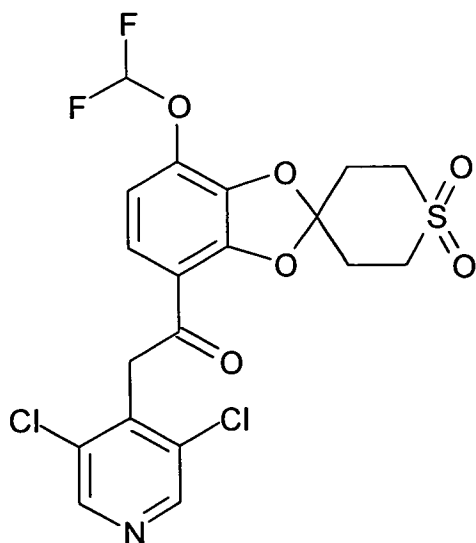
向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺

[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(415 mg, 0.91 mmol)於無水DMF(10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.25 g, 9.1 mmol)及第三-十二烷基硫醇(4.3 ml, 18 mmol)。在140°C下，於密封管中，在攪拌下加熱混合物16小時。冷卻混合物至室溫且添加水。用4 N HCl中和之後，用EtOAc(2×50 ml)萃取混合物。用2 N NaOH萃取經合併之有機相兩次。用EtOAc洗滌水相兩次，用4 N HCL中和且最終用EtOAc(2×100 ml)萃取。用鹽水洗滌有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且在減壓下蒸發至乾。層析得到204 mg產物**405**。

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.6-3.3 (m, 4H), 2.65-2.50 (m, 4H)。

實例 9：

2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(化合物109)

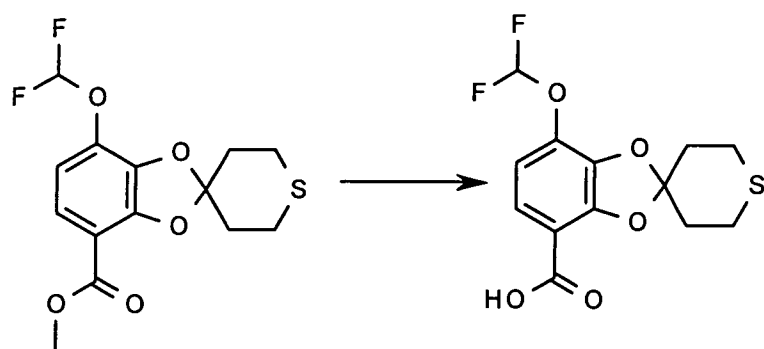


向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羥基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代呋喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮[405](202 mg, 0.45 mmol)於無水 DMF(10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (126 mg, 0.9 mmol)及氯二氟乙酸鈉(139 mg, 0.9 mmol)。在 $100^\circ C$ 下，在攪拌下，在氫氣下加熱混合物 1 小時。再添加 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol)及氯二氟乙酸鈉(69 mg, 0.45 mmol)，且再加熱反應物 1 小時。冷卻混合物至室溫，過濾且在減壓下蒸發至乾。層析得到 69 mg 產物 109。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 2H), 7.52 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J\sim 9$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J= 72$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.56-3.15 (m, 4H), 2.91-2.50 (m, 4H)。

製備 6

7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代呋喃]-4-甲酸

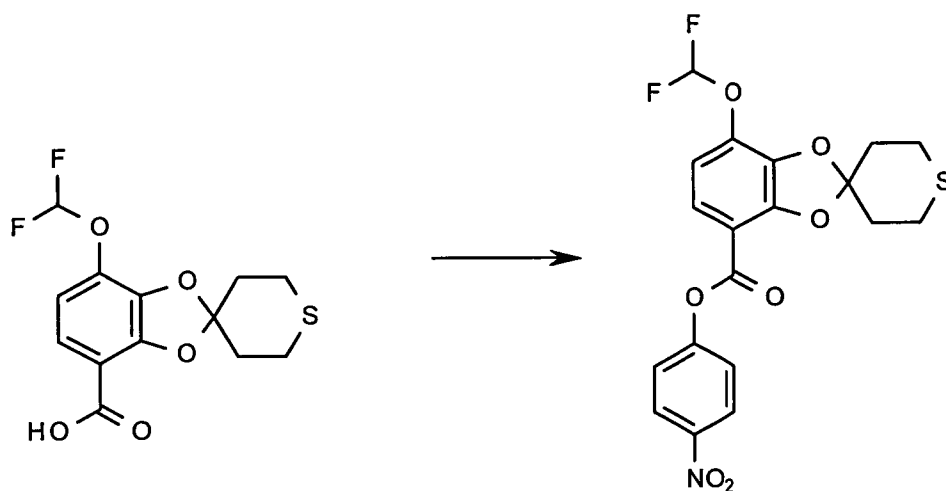


將 7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代呋喃]-4-甲酸甲酯(437 mg)溶解於甲醇(5 mL)與 THF(5 mL)之混合物中，且添加 1 M 氫氧化鋰水溶

液(3.9 mL)。在50°C下1小時之後使酯裂解。冷卻溶液至室溫，用2 N硫酸(1.95 mL)酸化且用EtOAc萃取產物。在於減壓下移除溶劑之後獲得7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-甲酸。

製備 7

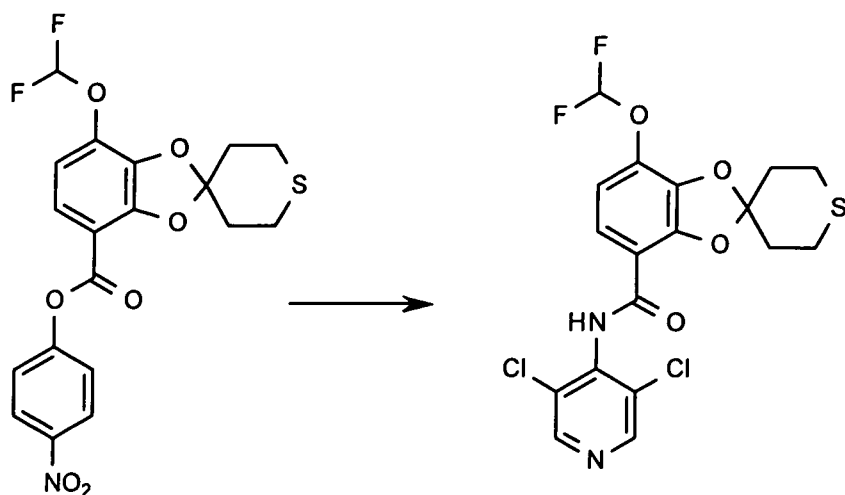
7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-甲酸4-硝基苯酯。



將7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-甲酸(344 mg)溶解於無水DMF(3 mL)中。添加4-硝基苯酚(226 mg)、乙基-二甲基胺基丙基碳化二亞胺鹽酸鹽(312 mg)及N,N-二甲基-4-胺基吡啶(198 mg)。在室溫下攪拌20小時之後，用第三丁基甲醚處理水溶液，且用含0至40% EtOAc之戊烷之梯度對有機相層析，得到呈油狀之標題化合物。

實例 10：

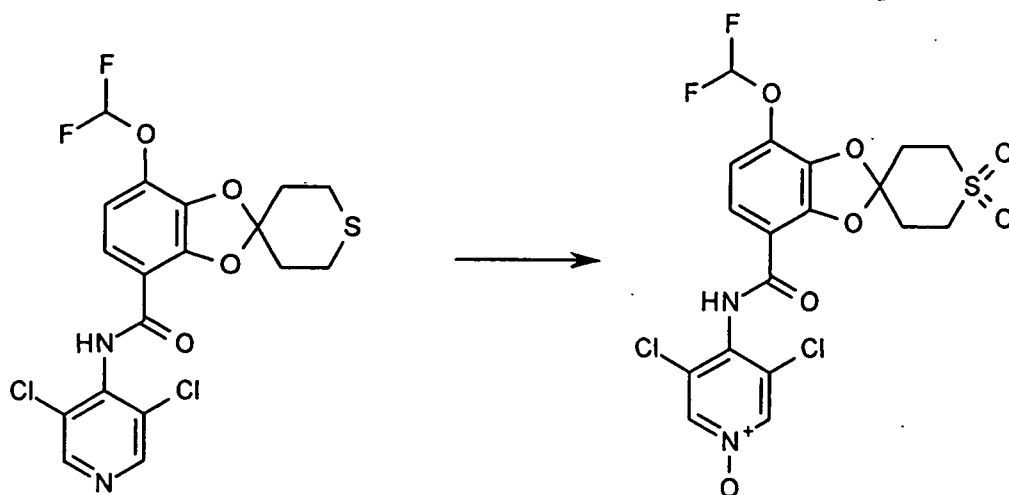
N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-碳醯胺



將7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-甲酸4-硝基苯酯(250 mg)及3,5-二氯-4-胺基吡啶(129 mg)在氫氣下溶解於無水THF(5 mL)中。添加氫化鈉(40 mg, 50%油懸浮液)且保持攪拌混合物隔夜。用EtOAc作水性處理且用含0至60% EtOAc之戊烷之梯度層析，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.63 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.73 (t, J=72Hz, 1H), 3.03-2.81 (m, 4H), 2.49-2.29 (m, 4H)。

實例 11：

N-(3,5-二氯-1-側氧基-4-吡啶基)-7-(二氟甲氧基)-1',1'-二側氧基-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-噻烷]-4-甲醯胺



將N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃]-4-碳醯胺(157 mg)溶解於甲酸(1 mL)中且於冰上冷卻。在攪拌下逐滴添加過氧化氫(約50%)(0.260 mL)。將所得溶液保持在室溫下隔夜。將溶液傾倒於水中且用DCM萃取三次。在減壓下濃縮萃取物且藉由層析用含0至10%甲醇之DCM之梯度純化，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.46 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J=73.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.76-3.56 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.75-2.53 (m, 4H)。

實例 12：

以下化合物(其中X=-NH-)可例如如WO 2008/104175中所述及如本申請案中之實例10及實例11中所述製備：

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-氧雜環丁烷]-9-甲醯胺

N-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-4-基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-氧雜環丁烷]-9-甲醯胺

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,4'-四氫哌喃]-9-甲醯胺

N-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-4-基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,4'-四氫哌喃]-9-甲醯胺

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-(二氟甲氧基)螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-四氫哌喃]-4-甲醯胺

N-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-4-基)-7-(二氟甲氧基)

基)螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-四氫吡喃]-4-甲醯胺

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-(二氟甲氧基)-1',1'-二側氧基-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-噻烷]-4-甲醯胺

N-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-4-基)-6-(二氟甲氧基)-1',1'-二側氧基-螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-甲醯胺

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)-1',1'-二側氧基-螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-甲醯胺

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-甲醯胺

N-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-4-基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-甲醯胺

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-甲醯胺

實例 13

以下化合物可如本申請案之通用製備程序所述合成：

2-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-[6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-基]乙酮

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-4-基)-1-[6-(二氟甲氧基)-1',1'-二側氧基-螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-基]乙酮

2-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-[6-(二氟甲氧基)-1',1'-二側氧基-螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-基]乙酮

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-1-鎗-4-基)-1-[6-(二氟甲氧基

基)螺[2,4-二氫-1,5-苯并二氧呋-3,3'-硫雜環丁烷]-9-基]乙酮

實例 14：

PDE4 檢定

將人類重組 PDE4(Genbank 寄存編號 NM_006203)與最高 10 μ M 濃度之測試化合物一起，與 cAMP(1×10^{-5} M)一起及與少量(0.021 兆貝克勒爾(MBq))經放射性標記之 cAMP 一起培育 1 小時。在培育結束時，藉由 AMP 產物與當結合於放射性示蹤劑時產生化學發光之 SPA 珠粒的結合來評估受質裂解。AMP 產物抑制放射性示蹤劑與珠粒之結合，且競爭發光信號。

以相較於對照樣品使受質裂解受到 50% 抑制的莫耳濃度計算結果，且表示為 IC₅₀ 值(M)。

結果展示於下表 1 中。

表 1

化合物	IC ₅₀ 值(PDE4)
101	6 nM
102	13 nM
103	6 nM
104	4 nM
105	7 nM
106	5 nM
108	16 nM
109	13 nM
110	2 nM
111	106 nM

實例 15：

活體內藥物動力學分析：

向一隻大鼠經口給藥(5 mg/kg-溶解於 DMSO/H₂O/丙二醇 [1:5:4]中)，且在 30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時及 6 小時自

舌下靜脈叢採集血液樣品。將血液樣品溶解於BD Vacutainer SST血清分離管中，藉由離心分離血清，轉移至micronics管中，隨後進行分析。

使質譜儀(API5000系列)參數達最佳以分析特定化合物，且執行測試注射以證實已確立通用層析方法的有效性。該通用方法係基於在C18管柱上之快速梯度(2.5分鐘)分析，其中移動相由甲醇、乙酸銨、甲酸及水組成。

於大鼠血清中製備標準物，以涵蓋分析範圍0.1至300 ng/ml。將標準物、空白血清及研究樣品塗覆於96深孔板中，且藉由添加含內標之乙腈使蛋白質沈澱。於LC-MS/MS上通常隔夜分析樣品。使用Analyst軟體1.5版對分析物與內標之間的比例(ratio)執行積分及定量。使用標準化Excel試算表計算藥物動力學參數。

WO 2008/104175中揭示化合物101於大鼠中之活體內藥物動力學概況，且實例5及6中分別揭示化合物105及106於大鼠中之活體內藥物動力學概況：

經口給與WO 2008/104175之化合物101-5 mg/kg：血清C_{max}<3 ng/ml母化合物，然而血清C_{max}為約2000 ng/ml代謝物(R₃=OH)。代謝物(化合物403)之PDE4活性為5000 nM，亦即相較於母化合物(PDE4=20 nM)不活化。

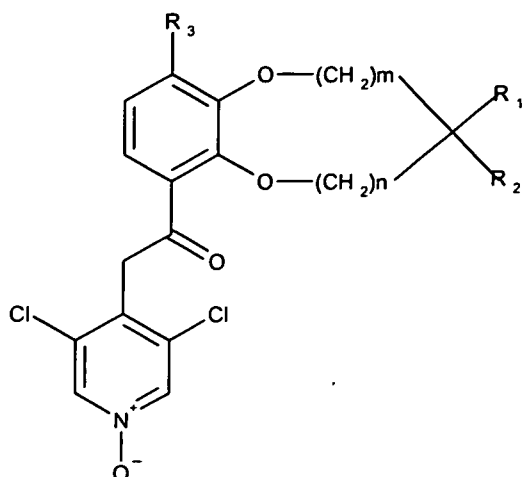
經口給與化合物105-5 mg/kg：血清C_{max}<3 ng/ml母化合物，然而活性代謝化合物106之血清C_{max}為93 ng/ml。

經口給與化合物106-5 mg/kg：血清C_{max}為133 ng/ml且生物可用性為22%。

七、申請專利範圍：

104年6月3日
修正本

1. 一種通式 IIb 化合物，



IIb

其中

m及n各獨立地為0或1；

R_1 及 R_2 與其所連接之碳原子一起形成包含一或兩個選自氧、硫、-S(O)-及-S(O)₂-之雜原子的雜環；

R_3 為-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、-SCHF₂或-SCF₃；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中m及n均為0。
3. 如請求項1之化合物，其中m及n均為1。
4. 如請求項1之化合物，其中 R_3 為-OCHF₂或-OCF₃。
5. 如請求項4之化合物，其中 R_3 為-OCHF₂。
6. 如請求項1之化合物，其中 R_1 及 R_2 與其所連接之碳原子一起形成4、5或6員雜環。
7. 如請求項6之化合物，其中該雜環為四氫吡喃、氧雜環丁烷、[1,3]二氧雜環戊烷(dioxolane)、[1,3]二噁烷、四

氫硫代哌喃(tetrahydrothiopyran)、四氫硫代哌喃-1,1-二氧化物、四氫硫代哌喃-1-氧化物、四氫噻吩、[1,3]-二噻烷(dithiane)、硫雜環丁烷、[1,3]-二噻烷-1,3-二氧化物、硫雜環丁烷-1-氧化物或硫雜環丁烷-1,1-二氧化物。

8. 如請求項6之化合物，其中該雜環包含一個雜原子。

9. 如請求項8之化合物，其中該雜原子為氧或-S(O)₂。

10. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

2-(3,5-二氯-1-氧離子基(oxido)-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮(化合物102)、

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),4'-四氫哌喃]-6-基}乙酮(化合物104)、

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-哌喃]-4-基)乙酮(化合物106)、及

2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(化合物108)。

11. 如請求項10之化合物，其中該化合物係2-(3,5-二氯-1-氧離子基(oxido)-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呋-3(4H),3'-氧雜環丁烷]-6-基}乙酮(化合物102)。

12. 如請求項10之化合物，其中該化合物係2-(3,5-二氯-1-氧

離子基-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧呼-3(4H),4'-四氫哌喃]-6-基}乙酮(化合物104)。

13. 如請求項10之化合物，其中該化合物係2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-哌喃]-4-基)乙酮(化合物106)。

14. 如請求項10之化合物，其中該化合物係2-(3,5-二氯-1-氧離子基-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氫-螺[1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2,4'-(4H)-硫代哌喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(化合物108)。

15. 如請求項1之化合物，其係用於療法中。

16. 如請求項1之化合物，其係用於治療發炎疾病；自體免疫疾病；中樞神經系統疾病；與心臟衰竭、休克及腦血管疾病所致之缺血性回流有關的器官病；胰島素抗性糖尿病；創傷；癌症；增生性及發炎性皮膚病；及其他皮膚病狀。

17. 如請求項16之化合物，其係用於治療牛皮癬、痤瘡、皮膚炎、異位性皮膚炎、蕁麻疹、搔癢症及濕疹。

18. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物作為治療活性成分，及醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

19. 如請求項18之組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑或媒劑為適於經口投藥者。

20. 如請求項18或19之組合物，其進一步包含一或多種其他

治療活性成分，其中該其他治療活性成分係選自由以下組成之群：糖皮質激素、維生素D及維生素D類似物、抗組織胺、血小板活化因子(PAF)拮抗劑、抗膽鹼劑、甲基黃嘌呤、 β -腎上腺素激導劑、COX-2抑制劑、水楊酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、氟芬那酸酯(flufenamate)、萘普生(naproxen)、替美加定(timegadine)、金鹽、青黴胺(penicillamine)、降血清膽固醇劑、類視黃素、鋅鹽、柳氮磺胺吡啶及鈣調神經磷酸酶抑制劑。

21. 一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其係用於製造供治療或改善發炎疾病或病狀之藥物。
22. 如請求項21之用途，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：發炎疾病；自體免疫疾病；中樞神經系統疾病；與心臟衰竭、休克及腦血管疾病所致之缺血性回流有關的器官病；胰島素抗性糖尿病；創傷；癌症；增生性及發炎性皮膚病；及其他皮膚病狀。
23. 如請求項22之用途，其中該疾病或症狀係選自由以下組成之群：牛皮癬、痤瘡、皮膚炎、異位性皮膚炎、蕁麻疹、搔癢症及濕疹。
24. 如請求項21至23中任一項之用途，其中該化合物係由經口途徑投與。