

發明專利說明書 200401637

(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：

9211685

※申請日期：

92.6.23

※IPC 分類：

A61K31/4045
C07D209/04

壹、發明名稱：(中文/英文)

用硫基-氧吲哚衍生物以治療皮膚疾病

Use of thio-oxindole derivatives in treatment of skin disorders

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司

Wyeth

代表人：(中文/英文)

依岡 E. 貝格/Egon E. Berg

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms Madison, New Jersey 07940 U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/USA

參、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 安德魯芬桑/Andrew Fensome

2. 黛安娜黛柏拉哈里森/Diane Deborah Harrison

3. 理察克來格溫克/Richard Craig Winneker

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國賓州 19087 韋恩崔芳尼巷 779 號

779 Trephany Lane, Wayne, Pennsylvania 19087, USA

2. 美國賓州 19085 維拉挪瓦視丘路 524 號

524 Watch Hill Road, Villanova, Pennsylvania 19085, USA

3. 美國賓州 19422 潘林騎士路 736 號

736 Knight Road, Penlllyn, Pennsylvania 19422, USA

國 籍：(中文/英文)

1. 英國/United Kingdom

2. ~ 3. 美國/USA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 2002.06.25 60/391,913

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

3.美國賓州 19422 潘林騎士路 736 號

736 Knight Road, Penlllyn, Pennsylvania 19422, USA

國 籍：(中文/英文)

1.英國/United Kingdom

2.~3.美國/USA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 2002.06.25 60/391,913

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療皮膚疾病，其包括痤瘡及多毛症，且使用含有小分子之組成物以保養皮膚。

【先前技術】

至今在非常多數量的皮膚疾病診斷角度方面，已有大量研究指導關於治療此等疾病。雖然需多皮膚疾病被認為不具危險，若獲得殘留無法處理治療不能回復的物理傷疤。

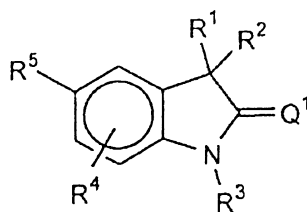
有許多已知的治療方式用以減輕皮膚疾病的症狀，其包括口服、靜脈注射，及局部的投藥含活性劑的組成物，又如雷射治療的外科程序。

然而，此等治療可能導致不舒適的副作用，傾向於抑制的而非治療的，係為昂貴的，及/或使疾病惡化。

因此在該項技術中一直需要一替代的方法，用於減輕症狀及/或解決皮膚疾病且治療該皮膚。

【發明內容】

在一觀點上，本發明係提供一種治療皮膚疾病之方法，其包括將一含式I化合物、或其互變異構物、及生理上符合的載體之組成物投藥至哺乳動物的步驟，其中式I如下所示：



I

在另一觀點上，本發明係提供一種治療痤瘡之方法，其包括將一含式 I 化合物之組成物投藥至哺乳動物的步驟。

在更進一步的觀點上，本發明係提供一種治療多毛症之方法，其包括將一含式 I 化合物之組成物投藥至哺乳動物的步驟。

甚至在另一觀點中，本發明係提供保養哺乳動物皮膚之方法，其包括將一含式 I 化合物之組成物投藥至哺乳動物的步驟。

本發明的其他的觀點及缺點係如下列其較佳具體實施例的詳細描述中進一步敘述。

本發明之詳細敘述

本發明係提供一種治療皮膚疾病之方法，其包括在攝生法中將一含式 I 化合物之組成物投藥至哺乳動物。

較佳地，根據本發明所治療哺乳動物的病人係為人類，更佳地係為女性。

名詞「互變異構物」係用於描述可呈現一種以上異構物狀態之化合物。

名詞「皮膚」係用於描述哺乳動物的外層被覆類型，其包括表皮、真皮、及皮下組織，但不受其限制。

一般而言，皮膚包括其他的成分，如毛囊及汗腺。

名詞「痤瘡」係指包括任何皮膚疾病，其皮孔變得阻塞及/或因此變得發炎。名詞痤瘡包括，但不受其限制，表面的痤瘡、黑頭痤瘡、發炎丘疹、表皮泡囊、及小濃瘡，包括深層發炎單元及含濃的小濃瘡。

特殊的痤瘡疾病可包括，但不受其限制，尋常痤瘡、黑頭痤瘡、丘疹性痤瘡、行經前的痤瘡、青春期前的痤瘡、有毒痤瘡、化妝的痤瘡、頭油痤瘡、清潔劑痤瘡、破皮痤瘡、革蘭氏陰性痤瘡、紅斑痤瘡、假毛囊炎鬚瘡、毛囊炎、口腔周圍皮炎、及化膿性汗腺炎。

名詞「多毛症」係用於描述一種皮膚疾病，其在一般不會過度毛髮生長的身體區域中毛髮過度生長。

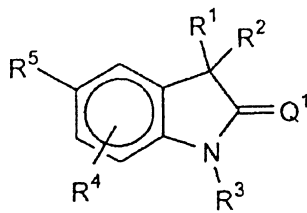
根據本發明之方法可治療許多的皮膚疾病，其包括毛囊及汗腺的皮膚疾病。

較佳地，皮膚疾病如：痤瘡及多毛症等可根據本發明治療。

其他皮膚疾病可包括乾式/乾裂型皮膚、皮脂溢性皮炎、牛皮癬、或脫髮。本發明亦可用於治療皮膚以對抗環境性疾病的影響。

I. 用於本發明之方法的組成物

在一具體實施例中，本發明之法係包括投藥示I化合物，該製備方法係描述於美國專利第 6,355,648 號及國際專利公開號 WO 00/66555，以參考方式併入本文做參考。該示I化合物係含有下列結構：



I

其中，

R^1 及 R^2 係選自於下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、OH、O(烷基)、O(經取代之烷基)、O(乙醯基)、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、烷芳基、經取代之烷芳基、烷基雜芳基、經取代之烷基雜芳基、1-丙炔基、經取代之1-丙炔基、3-丙炔基、及經取代之3-丙炔基，

或 R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環： $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

m 為 1~4 之整數，

n 為 1~5 之整數，

p 為 1~4 之整數，

或 R^1 及 R^2 係形成雙鍵至 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、C(環烷基)、O、或 C(環醚)上，

R^3 係選自於下列所構成之族群：H、OH、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 之烯基、經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、炔基、經取代之炔基、及 COR^A ，

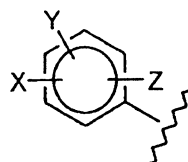
R^A 係選自下列所構成之族群：H、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、經

取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^4 係選自下列所構成之基：H、鹵素、CN、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 之烷氧基、經取代之 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_6 胺烷基，

R^5 係選自 a)、b)及 c)所構成之族群：

a) 具有下列結構經取代之苯環：



X 係為下列所構成之族群：鹵素、OH、CN、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基、 $S(O)$ 烷基、 $S(O)_2$ 烷基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 之全氟烷基、及經取代之 C_1-C_3 全氟烷基、具有 1-3 個雜原子的 5 或 6 員雜環、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、 $CNHNHOH$ 、 CNH_2NOH 、 $CNHNOH$ 、 COR^B 、 CSR^B 、 $OCOR^B$ 、及 $NR^C COR^B$ ，

R^B 係為選自於下列所構成之族群：H、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、芳基、經取代之芳基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^C 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

Y 及 Z 係分別為選自下列所構成之族群：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₃ 之烷氧基、經取代之 C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₄ 之烷基、經取代之 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₃ 之硫烷基、經取代之 C₁-C₃ 硫烷基，

b) 具有 1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員雜環，其係選自下列所構成之族群：O、S、SO、SO₂ 與 NR⁶ 及由下列所構成具有 1 或 2 分別的取代基：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₄ 之烷基、經取代之 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₃ 之烷氧基、經取代之 C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 之胺烷基、及經取代之 C₁-C₃ 胺烷基、COR^D、CSR^D、及 NR^ECOR^D，

R^D 係為 H、NH₂、C₁-C₃ 之烷基、經取代之 C₁-C₃ 烷基、芳基、經取代之芳基、C₁-C₃ 之烷氧基、經取代之 C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 之胺烷基、或經取代之 C₁-C₃ 胺烷基，

R^E 係為 H、C₁-C₃ 之烷基、或經取代之 C₁-C₃ 烷基，

R⁶ 係為 H、C₁-C₃ 之烷基、經取代之 C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₄ 之二氧化碳烷基，

c) 吡啶 -4-基、吡啶 -7-基或苯並 -2-噁吩基之部分，其中該部分係視需要地藉由選自於下列族群之 1~3 個取代基取代者：鹵素、烷基、經取代之烷基、CN、NO₂、烷氧基、經取代之烷氧基、及 CF₃，

Q¹ 為 S、NR⁷、或 CR⁸R⁹，

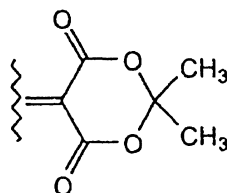
R⁷ 係為選自於下列所構成之族群：CN、C₁-C₆ 之烷基、經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 之環烷基、經取代之 C₃-C₈ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯

基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、 SO_2CF_3 、 OR^{11} 、及 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，

R^8 及 R^9 係分別為選自於下列所構成族群之取代基：
 H、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、芳醯基、
 經取代之芳醯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 之環烷基、經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、
 芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、 NO_2 、
 CN、及 CO_2R^{10} ，

R^{10} 為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，

或 CR^8R^9 係包括一具有下列結構之 6 員環：

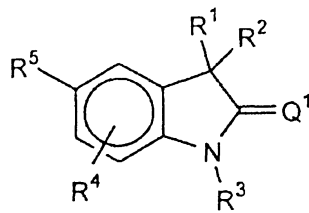


R^{11} 及 R^{12} 係分別為選自下列所構成之族群：H、烷基、
 經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜
 環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、砷
 基、經取代之砷基，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

在某些具體實施例中， R^8 及 R^9 係選自於經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

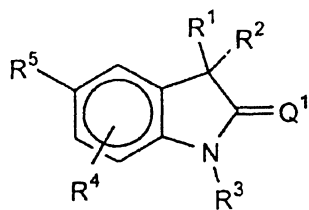
在一具體實施例，在示 I 化合物中：



I

R^1 及 R^2 係為烷基或經取代之烷基， R^3 為 H， R^{11} 及 R^{12} 係分別為選自下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、砜基、經取代之砜基，其他的取代基係如上述所定義，及藥學上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

在另一個具體實施例，在示 I 化合物中：



I

R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環：-
 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在某些具體實施例中，
 該環具有下列結構：

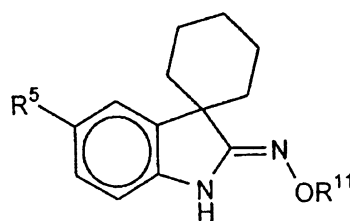


在一示 I 化合物的具體實施例中，當 R^1 及 R^2 係接合以形成環， R^3 為 H， R^8 及 R^9 係分別為選自於下列所構成

族群之取代基：H、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 之環烷基、經取代之 C_3-C_8 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、 NO_2 、CN、及 CO_2R^{10} ，及其他的取代基係如下述所定義，及藥學上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

在另一個具體實施例，在示I化合物中， R^3 為H， Q^1 為S或 NR^7 ， R^7 係為選自於下列所構成之族群： CN 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 之環烷基、經取代之 C_3-C_8 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、 SO_2CF_3 、 OR^{11} 、及 $NR^{11}R^{12}$ ， R^{11} 及 R^{12} 係分別為選自下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、砒基、經取代之砒基，或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

在另一個具體實施例中化合物係為式II：



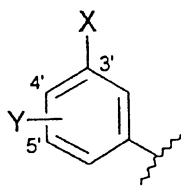
II

其中，

R^{11} 係為選自下列所構成之族群：H、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、砒基、經取代之砒基，

R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii) ,

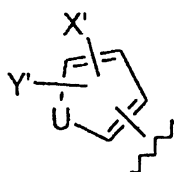
(i) 具有下列結構經取代之苯環 ,



其中 , X 係選自於下列所構成之族群 : 鹵素、 CN 、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、 $CONH$ 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 、 $CNHNHOH$ 、 CNH_2NOH 、 C_1-C_3 之烷氧基、 C_1-C_3 之烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C_1-C_3 之硫烷基 ,

Y 係為選自於下列所構成之族群 : H 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_4 之烷基、及 C_1-C_3 之硫烷基 ,

(ii) 具有下列結構之 5 員環 ,



其中 ,

U 為 O 、 S 、或 NR^6 ,

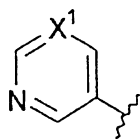
R^6 為 H 、 C_1-C_3 之烷基、或 C_1-C_4 之二氧化碳烷基 ,

X' 係為選自於下列所構成之族群 : 鹵素、 CN 、 NO_2 、 $CONH_2$ 、 $CNHNHOH$ 、 CNH_2NOH 、 $CSNH_2$ 、 $CONH$ 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 、 C_1-C_3 之烷基、 C_1-C_3 之烷氧基 ,

Y' 係為選自於下列所構成之族群 : H 、 F 、及 C_1-C_4 之烷

基，或

(iii) 具有下列結構之 6 員環：



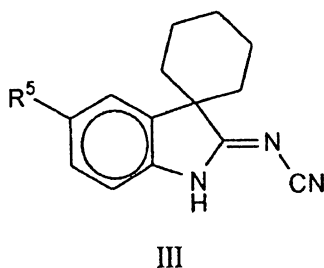
其中，

X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 或 NO_2 ，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

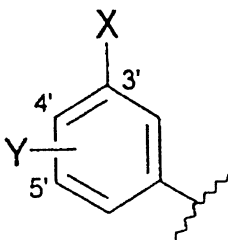
在更另一個具體實施例，該化合物係為式 III:



其中，

R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

(i) 具有下列結構經取代之苯環，

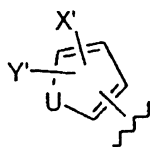


其中，X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、

CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、CNHNOH、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₃ 之烷基、NO₂、C₁-C₃ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₄ 之烷基、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

(ii)具有下列結構之 5 員環，



其中，

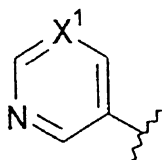
U 為 O、S、或 NR⁶，

R⁶ 為 H、C₁-C₃ 之烷基、或 C₁-C₄ 之二氧化碳烷基，

X'係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、NO₂、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、C₁-C₃ 之烷基、C₁-C₃ 之烷氧基，

Y'係為選自下列所構成之族群：H、F、及 C₁-C₄ 之烷基，或

(iii)具有下列結構之 6 員環：



其中，

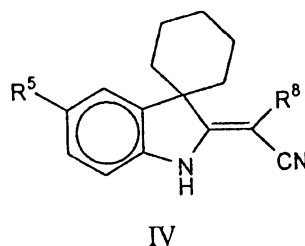
X¹ 為 N 或 CX²，

X^2 為 鹵 素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 或 NO_2 ，

或 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽 類、互 變 異 構 物、代 謝 產 物、或 其 前 藥。

較 佳 地， R^5 為 (ii)5 員 環 且 U 為 O 或 S。

在 另 一 個 具 體 實 施 例 中，該 化 合 物 係 為 式 IV:



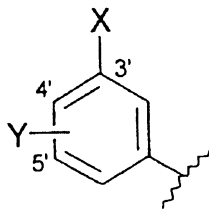
其 中，

R^8 係 為 選 自 於 下 列 所 構 成 族 群 之 取 代 基： H 、 CO_2R^{10} 、
醯 基、經 取 代 之 醯 基、芳 醯 基、經 取 代 之 芳 醯 基、烷 基、
經 取 代 之 烷 基、CN，

R^{10} 為 C_1 - C_3 之 烷 基，

R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

(i) 具 有 下 列 結 構 經 取 代 之 苯 環，



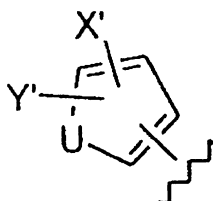
其 中，

X 係 選 自 於 下 列 所 構 成 之 族 群：鹵 素、CN、 $CONH_2$ 、
 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 、
 $CNHNHOH$ 、 C_1 - C_3 之 烷 氧 基、 C_1 - C_3 之 烷 基、 NO_2 、

C_1-C_3 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C_1-C_3 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、 NO_2 、 C_1-C_3 之烷氧基、 C_1-C_4 之烷基、及 C_1-C_3 之硫烷基，

(ii) 具有下列結構之 5 員環，



其中，

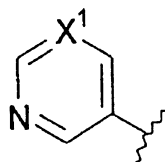
U 為 O、S、或 NR^6 ，

R^6 為 H、 C_1-C_3 之烷基、或 C_1-C_4 之二氧化碳烷基，

X' 係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 NO_2 、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 、 C_1-C_3 之烷基、 C_1-C_3 之烷氧基，

Y' 係為選自於下列所構成之族群：H、F、及 C_1-C_4 之烷基，

(iii) 具有下列結構之 6 員環：



其中，

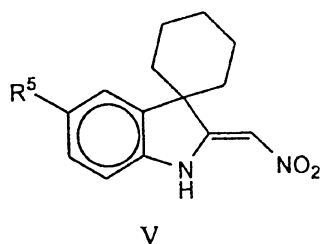
X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 或 NO_2 ，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

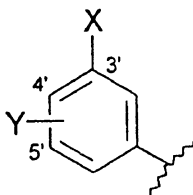
較佳地， R^5 為 5 員環 (ii) 及 U 為 O 或 S。

在另一個具體實施例中，該化合物為式 V：



R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

(i) 具有下列結構經取代之苯環，

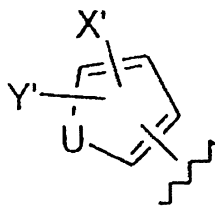


其中，

X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、CNHNOH、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₃ 之烷基、NO₂、C₁-C₃ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₄ 之烷基、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

(ii) 具有下列結構之 5 員環，



其中，

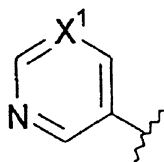
U 為 O、S、或 NR^6 ，

R^6 為 H、 C_1 - C_3 之烷基、或 C_1 - C_4 之二氧化碳烷基，

X' 係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 NO_2 、 CONH_2 、 CSNH_2 、CONH 烷基、CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 、 C_1 - C_3 之烷基、 C_1 - C_3 之烷氧基，

Y' 係為選自於下列所構成之族群：H、F、及 C_1 - C_4 之烷基，

(iii) 具有下列結構之 6 員環：



其中，

X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 CONH_2 、 CSNH_2 、CONH 烷基、CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 或 NO_2 ，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。較佳地， R^5 為 5 員環(ii)及 U 為 O 或 S。

在另一個具體實施例中，該化合物係選自於下列所構成之族群：5'-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]2'(1'H)-硫酮、3(1',2'-二氫-2'-硫基螺[環己烷-1,3'-[3H]

吡啶]-5'-基) 苯基 氰 、 4-(1',2'-二 氫 -2'-硫 基 螺 [環 己 烷 -
 1,3'-[3H]吡 啶]-5'-基)-2-噻 吩 脒 、 3(1,2-二 氫 -2-硫 基 螺 [環
 己 烷 -1,3-[3H]吡 啶]-5-基)-5-氟 苯 基 氰 、 4-甲 基 -5-(1,2-二
 氫 -2-硫 基 螺 [環 己 烷 -1,3-[3H]-吡 啶]-5-基)-2-噻 吩 硫 醯
 胺 、 5-(1,2-二 氫 -2-硫 基 螺 [環 戊 烷 -1,3-[3H]-吡 啶]-5'-基)-
 1H-吡 咯 -2-脒 、 5-(1,2-二 氫 -2-硫 基 螺 [環 己 烷 -1,3-[3H]-吡
 啶]-5-基)-1-(第 三 丁 氧 基 羰 基)-吡 咯 -2-脒 、 5-(1,2-二 氫 -2-
 硫 基 螺 [環 己 烷 -1,3-[3H]-吡 啶]-5-基)-1-H-吡 咯 -2-脒 、 5-
 (2'-硫 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]-吡 啶]-5'-基)-1-甲 基 -吡 咯 -
 2-脒 、 5-(1,2-二 氫 -2-硫 基 螺 [環 戊 烷 -1,3-[3H]-吡 啶]-5-
 基)-3-噻 吩 脒 、 5-(1,2-二 氫 -2-硫 基 螺 [環 戊 烷 -1,3-[3H]-吡
 啶]-5-基)-2-噻 吩 脒 、 5-(3-氟 -4 甲 氧 基 苯 基)螺 [環 己 烷 -
 1,3-[3H]-吡 啶]-2(1H)-硫 酮 、 5-(2-胺 基 -5 嘧 啶 基)螺 [環 己
 烷 -1,3-[3H]-吡 啶]-2(1H)-硫 酮 、 3-(1,2-二 氫 -2-硫 基 螺 [環
 戊 烷 -1,3-[3H]-吡 啶]-5-基)-5-氟 基 苯 基 氰 、 5-(3-氯 苯 基)-
 3,3-二 甲 基 -1,3-二 氫 -2H-吡 啶 -2-硫 酮 、 3-苄 基 -5-(3-氯 苯
 基)-3-甲 基 -1,3-二 氫 -2H-吡 啶 -2-硫 酮 、 4-(3,3-二 甲 基 -2-
 硫 基 -2,3-二 氫 -1H-吡 啶 -5-基)-2-糠 脒 、 5-(3-甲 氧 基 苯 基)-
 3,3-二 甲 基 -1,3-二 氫 -2H-吡 啶 -2-硫 酮 、 3(1,2-二 氫 -2-硫 基
 螺 [環 己 烷 -1,3-[3H]吡 啶]-5-基)-4-氟 苯 基 氰 、 5(1,2-二 氫 -
 2-硫 基 螺 [環 己 烷 -1,3-[3H]吡 啶]-5-基)-3-吡 啶 脒 、 5-(3,4-
 二 氟 苯 基)螺 [環 己 烷 -1,3-[3H]吡 啶]-2(1H)-硫 酮 、 5-(5-氯 -
 2-噻 吩 基)螺 [環 己 烷 -1,3-[3H]吡 啶]-2(1H)-硫 酮 、 5-(1,2-
 二 氫 -2-硫 基 螺 [環 己 烷 -1,3-[3H]吡 啶]5-基)-3-呋 喃 脒 、 5-

(3-氯-4-氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-
 (3-氯-5-氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-
 (3,5-二氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-
 (1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-4-丙基-
 2-噻吩基脒、5-(3-氯-4-硝基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-
 2(1H)-硫酮、4-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡
 啶]-5-基)-2-呋喃脒、5''-(3-氯苯基)螺[環丁烷-1,3''-[3H]
 吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5''-(2-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]
 吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5''-(4-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]
 吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5-(1'',2''-二氫-2-硫基螺[環己烷-
 1,3''-[3H]吡啶]-5''-基)-4-甲基-2-噻吩基脒、5-(1'',2''-
 二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-5''-基)-2-噻吩基
 脒、5''-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-2''(1''H)-
 硫酮、5-(3-羥基苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫
 酮、5-(3-氯苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-硫酮、
 5-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-
 2(1H)-硫酮、4-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡
 啶]-5-基)-2-氟基苯基脒、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-
 1,3-[3H]吡啶]-5-基)-4-正丁基-2-噻吩基脒、5-(3-氯-5-甲
 氧基苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(3-氯
 苯基)-N-羥基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2-胺、N-(乙醯氧
 基)-5'-(3-氯苯基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2''胺、5'-(3-
 氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脒、5'-(2-
 氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脒、5'-(4-

氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一肟、5'-(3,4-
 二氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一肟、5'-(3-
 甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一肟、5'-
 (3-硝基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一肟、5'-(3-
 氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一肟、3-(1',2'-
 二氫(氫基亞胺基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-5-氟
 基苯基肟、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(氫基亞胺
 基)-5'-基)-4-甲基-2-噁吩基脒、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡
 啶]-2'-(氫基亞胺基)-5'-基)-2-噁吩基脒、4-(螺[環己烷-
 1,3'-[3H]吡啶]-2'-(氫基亞胺基)-5'-基)-2-噁吩基脒、5-(螺
 [環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(氫基亞胺基)-5'-基)-1H-吡咯-
 1-甲基-2-脒、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(氫基亞胺
 基)-5'-基)-1H-吡咯-2-脒、4-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-
 2'-(乙醯氧基亞胺基)-5'-基)-2-噁吩基脒、3-氟-N'-氫基-
 5-(2'-(氫基胺基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)苯基羧
 醯亞胺醯胺、N'-氫基-5(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(氫
 基亞胺基)-5'-基)-4-甲基-2-噁吩基羧醯亞胺醯胺、N'-氫
 基-4(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(氫基亞胺基)-5'-基)-2-
 噁吩基羧醯亞胺醯胺、N'-氫基-5(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡
 啶]-2'-(氫基亞胺基)-5'-基)-2-噁吩基羧醯亞胺醯胺、5'-(3-
 氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基肟胺、5'-(3-
 氟基-5-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基肟
 胺、5'-(5-氟基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-
 2'-二氫基肟胺、5'-(5-氟基-噁吩基-2-基)螺[環己烷-1,3'-

[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氰基-3-甲基-噻吩基-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氰基-噻吩基-3-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、3-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-5-氟-苯基氰、5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-1H-吡咯-2-腈、5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-1H-甲基-1H-吡咯-2-腈、5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-噻吩-2-腈、5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-4-甲基-噻吩-2-腈、及4-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-噻吩-2-腈、或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

較佳地，該化合物為5'-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、或互變異構物、或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

根據本發明所使用之化合物可包括一或多個不對稱中心且可因此產生光學異構物及非對稱異構物。在非立體化學的觀點方面，該化合物可包括光學異構物及非對稱異構物，外旋的及分解的鏡像對應異構性地純R及S立體異構物，R及S立體異構物的其他混合物，及其藥學上可接受的鹽類。

所使用的名詞「烷基」係指其具有1-8個碳原子，及較佳地約1-6個碳原子之直鏈的及支鏈的飽和脂肪族烴

基。所使用的名詞「烯基」係指具有一或多個碳雙鍵及含有約 2-8 碳原子之直鏈的及支鏈的烷基。較佳地，名詞烯基係指任何具有 1 或 2 個碳-碳雙鍵及具有約 2-6 個碳原子的烷基。所使用的名詞「炔基」係為直鏈的及支鏈的烷基，其具有一或多個碳-碳三鍵及具有 2 至約 8 個碳原子。較佳地，名詞炔基係為任何具有 1 或 2 個碳-碳三鍵及具有 2 至約 6 個碳原子的烷基。

名詞「經取代之烷基」、「經取代之烯基」、及「經取代之炔基」係分別指烷基、烯基、炔基，其具有含鹵素、CN、OH、NO₂、胺基、芳基、雜環基、醯基、烴氧基、芳氧基、烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、胺基、及芳硫基(此等基可視需要地被取代者)之一或多個之取代基，但不受其限制。

所使用的名詞「醯基」係為羰基取代基，即一 C(O)(R)基，其 R 為直鏈或支鏈的飽和脂肪族烴基，其包括烷基、烯基、及炔基，但不受其限制。該 R 基較佳地為具有 1 至約 8 個碳原子，及更加佳地為具有 1 至約 6 個碳原子。名詞「經取代之烯基」係為任何經含有一或多個鹵素、CN、OH、及 NO₂ 基取代之烷基。

名詞「芳基」係為一芳族系統，其具有稠合的或接合的單一環或多芳族環，其至少一部份稠合的或接合的環形成該共軛的芳族系統。該烯基係包括，但不受其限制，苯基、萘基、聯苯基、蔥基、四氫萘基、菲基、茚基、苯甲酸萘基、芴基、呋唑基。

名詞「經取代之芳基」係為任何經一或多個含鹵素、CN、OH、NO₂、胺基、烷基、環烷基、烯基、炔基、烴氧基、芳氧基、烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基胺基、及芳硫基(此等基可視需要地被取代者)之取代基取代之烷基，但不受其限制。較佳地為一經取代之烷基係經1至約4個取代基取代者。

名詞「雜環」係為穩定的4-7員單環或多環雜環，其為飽和的、部分不飽和的、或全部不飽和的。該雜環含有其主鏈碳原子及含有氮、氧、及硫原子之一或多個雜原子。該雜環較佳地為在環的主鏈含有約1至約4個雜原子。當該雜環在環的主鏈含有氮或硫原子，該氮或硫原子可被氧化。名詞「雜環」亦可為一雜環稠合至任何芳環之多環。若所得之雜環結構為化學上穩定的話，該雜環可經由一雜原子或碳原子接觸至芳環。

先前技術中已知有各種的雜環基且其包括，但不受其限制，含氧環、含氮環、含硫環、含混合雜原子環、含稠合雜原子環、及其組合者。含氧環包括，但不受其限制，呋喃基、四氫呋喃、哌喃基、吡喃基、及二烴基噻啉環(dioxinyl ring)。含氮環包括，但不受其限制，吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、哌啶基、2-氧基哌啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、氮雜萘基、三吡基、吡咯啶基、及氮雜萘基環。含硫環包括，但不受其限制，噻吩基、噻唑基、噻嗪基、噻二唑基、噻三唑基、噻噻唑基、噻硫基、噻吡基、噻噻吩基、嗎福啉基、噻嗎

福啉基、噻嗎福啉基亞砒、嘮庚因基、噻庚英基、二氮雜葎基環。含稠合的雜環基係包括，但不受其限制，苯並呋喃基、苯並噻吩、吡啶基、苯並唑基、嘌呤啶基、嘧喃吡咯基、異吡啶基、吡啶嘮吡基、苯並嘮唑基、苯甲醯亞胺基、苯並吡喃基、噻啉基、異噻啉基、苯並重氮基、噻啶基、苯並噻吩基、吡啶吡啶基、苯並嘮吡基、吡基、吡啶基、嘌呤基環。

名詞「經取代之雜環基」係為具有下列一或多個取代基之雜環基：鹵素、CN、OH、NO₂、胺基、烷基、環烷基、烯基、炔基、烴氧基、芳氧基、烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷胺基、及烷硫基，此等基可被視需要地被取代。一經取代之雜環基較佳地為含有 1 至 4 個取代基。

名詞「芳醯基」係為一羰基取代基鍵結至苯基或雜環基。該芳醯基雜環基較佳地為包括 2-吡啶基、3-吡啶基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-硫苯基、2-噻啶基、及 4-噻啶基環。名詞「經取代之芳醯基」係為經下列一或多個取代基取代之芳醯基：鹵素、CN、OH、NO₂、。

所使用之名詞「硫烷基」可與名詞「硫基烷氧基」交互使用且兩者均係為一 S(烷基)基，其係藉由硫原子作為接觸點且烷基可視需要地被取代。

名詞「芳硫基」係為 S(烷基)基，其係藉由硫原子作為接觸點且芳基可視需要地被取代。

名詞「烷氧基」係為 O(烷基)基，其係藉由氧原子作為接觸點且烷基可視需要地被取代。名詞「芳氧基」係為

O(芳基)基，其係藉由氧原子作為接觸點且芳基可視需要地被取代。

名詞「烷基羰基」係為 C(O)(烷基)基，其係藉由碳基部分之碳原子作為接觸點且烷基可視需要地被取代。

名詞「胺烷基」係為二級及三級胺，其係藉由氮原子作為接觸點且烷基可視需要地被取代。該烷基可為相同或不同。

名詞「鹵素」係為 Cl、Br、F、或 I 基。

本發明之化合物包括此處所提供的互變異構物形式之結構，其特徵為結構之生物活性。

此外，本發明之化合物可使用衍生自藥學上或生理上可接受的酸類、鹼類、鹼金屬及鹼土族金屬的鹽類形式。

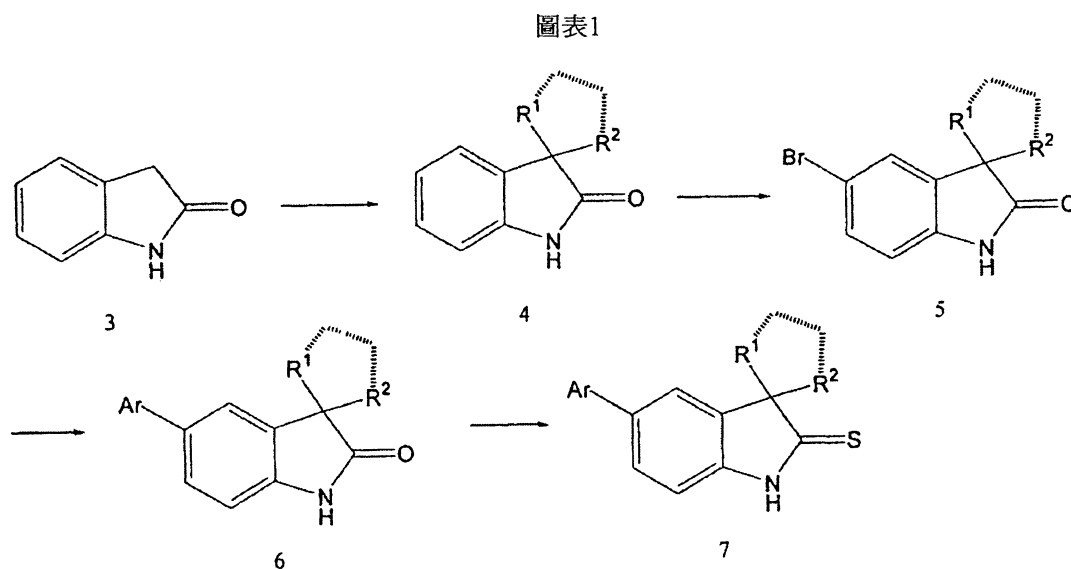
生理上可接受的酸類係包括其衍生自無機酸及有機酸之類。習知已有許多的無機酸且其包括氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、及磷酸等。同樣地，習知已有許多不同的有機酸且其包括，但不受其限制，甲酸、乙酸、反丁烯二酸、檸檬酸、丙酸、乙二酸、丁二酸、煙乙酸、葡萄糖醛酸、順丁烯二酸、糠酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺苯甲酸、鄰煙苯甲酸、苯乙酸、苯乙醇酸、雙羥萘酸、甲磺酸、乙磺酸、泛酸、苯磺酸、硬脂酸、磺胺酸、褐藻酸、及半乳糖醛酸等。

生理上接受的鹼類包括衍生自無機鹼及有機鹼之類。習知已有許多的無機鹼，其包括鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、及硫酸鋅或磷酸鹽化合物等。習知已有許多的有機鹼，其

包括，但不受其限制，N,N-二苯基伸乙基二胺、氨基普羅卡因、膽鹼、二乙醇胺、伸乙二胺、葡甲胺、普羅卡因等。

生理上可接受的鹼金屬鹽類及鹼土族金屬鹽類可包括，但不受其限制，鈉、鉀、鈣及鎂鹽類的酯類形式、及胺甲酸酯類。其他習知的「前藥」形式亦可使用，當服用此等形式時係在體內轉換成活化部分。

本發明所用之該式 I 化合物可依下列所描述之圖表而製備：



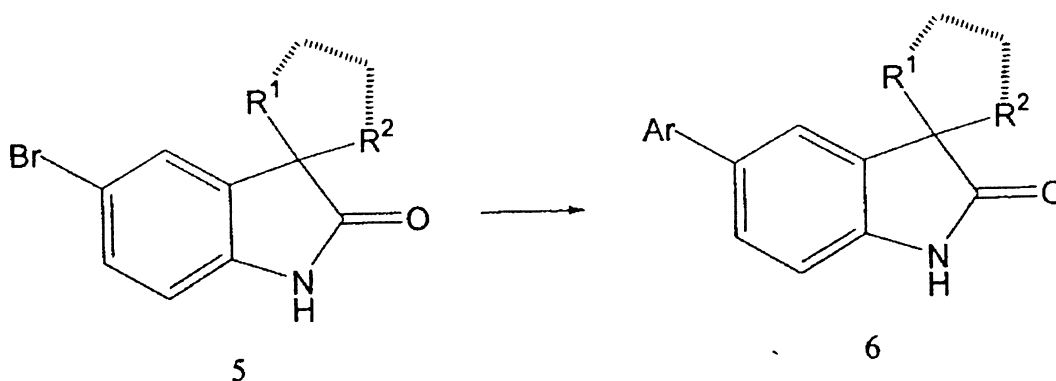
根據圖表 1，商業上可獲得的氧吡啶 3 可在惰性溶劑（例如：THF、二乙基醚）於氮氣降溫下（約 -20℃）(Kende, et al, Synth Commun., 12, 1, 1982) 氯化鋰或 N,N,N',N',-四甲基伸乙基二胺存在下，以強的有機金屬鹼（例如：丁基鋰、二異丙基胺鋰、六甲基二矽氮鉀）加以處理。然後可將所得之二價陰離子與過量的親電子劑進行處理，例如：烷基鹵化物，較佳為碘化物。若 R₁ 及 R₂ 係接合至含有螺形環

的產物 4 之位置 3 上，則該親電子劑可為二官能的，即二碘化物。在乙酸(若需要的話可添加有機共溶劑，如二氯甲烷)中乙酸鈉存在下繼續溫和地與溴化物進行隨後的溴化反應 4，可獲得芳基溴化物 5。溴化物 5 可在一適合溶劑(例如：THF、二甲氧基乙烷、丙酮、乙醇或甲苯)於室溫惰性環境下(氫、氮)與鈮鹽(例如：四(三苯基膦)鈮(0)或乙酸鈮)進行反應。該混合物可在水或氟化物來源(氟化鈹)於無水狀態下與芳基或雜芳基硼酸或硼酸酯及鹼(碳酸鈉、三乙基胺、磷酸鉀)進行反應。然後將所需的產物 6 藉由標準裝置分離及純化。

吡啶-2-酮衍生物 6 與勞威斯試劑(Lawesson's reagent)或磷酸五硫化物之反應係於一適合有機溶劑(吡啶、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二氯甲烷、苯、甲苯、二甲苯)在室溫及溶劑迴流溫度之間的溫度，其可提供一增長的硫羰基衍生物 7。亦可使用如碳酸氫鈉之添加物。

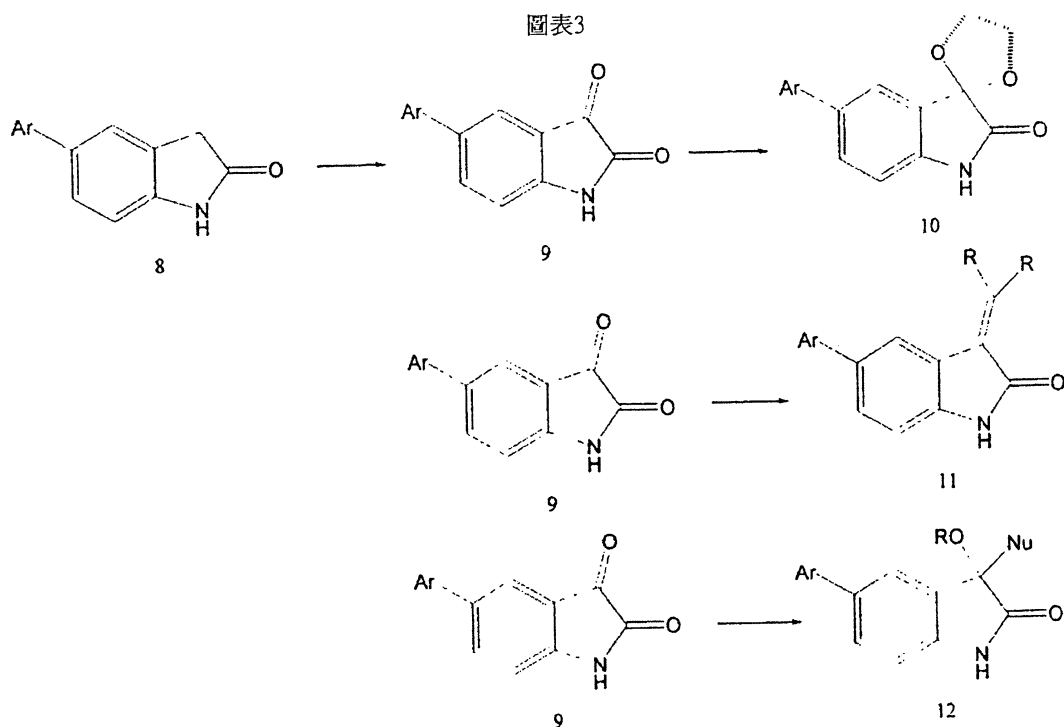
若 R_1 及 R_2 係為不同，則中間產物 4 可藉由反應二價陰離子 3 與一等價的親電子劑 R_1-X (X =脫離基，如碘)而製備。然後可將反應產物單烷基化化合物分離且以 R_2-X 而再經歷反應條件，或者在位使用於含 R_2-X 的二級烷基化反應。或者，若所欲之產物 7 係為含有 $R_2=H$ ，則隨後可進行分離單烷基化中間產物之步驟。

圖表2

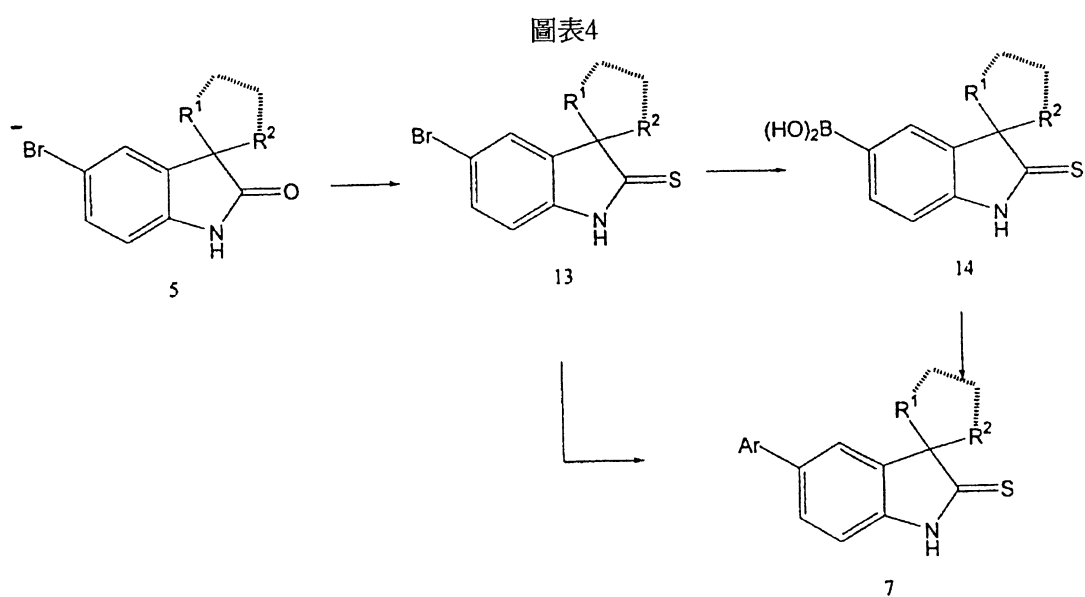


其他的方法亦可用於偶合該側芳基或雜芳基、Ar 至氧吡啶平台，例如：將化合物 5 與芳基或雜芳基錫烷、芳基或雜芳基鋅、或芳基或雜芳基鹵化鎂在鈀或鎳觸媒存在下進行反應(圖表 2)。上述所需之芳基或雜芳基-金屬的種類係經由標準技術而形成。

其他官能度可根據圖表 3 安裝至吡啶平台的 3-位置上。不飽和吡啶 8 的氧化反應，較佳地係在中性或酸性的條件下(如：在迴流下乾燥二噁烷內之二氧化硒)可獲得靛紅 9。化合物 9 可在脫水狀態下藉由與醇及酸觸媒進行處理而進一步官能化以提供一縮酮 11。或者將化合物 9 與二級酮在合適狀態下(於迴流下甲苯內之吡啶，或於迴流下 THF 內之 TiCl₄/Zn)進行反應可獲得伸烷基衍生物 11。該靛紅 9 與格任亞試劑(Grignard reagent)或有機鋰之反應可獲得三級醇類 12(R-H)。然後此等醇類可藉由烷基化或醯基化程序以進一步官能化。



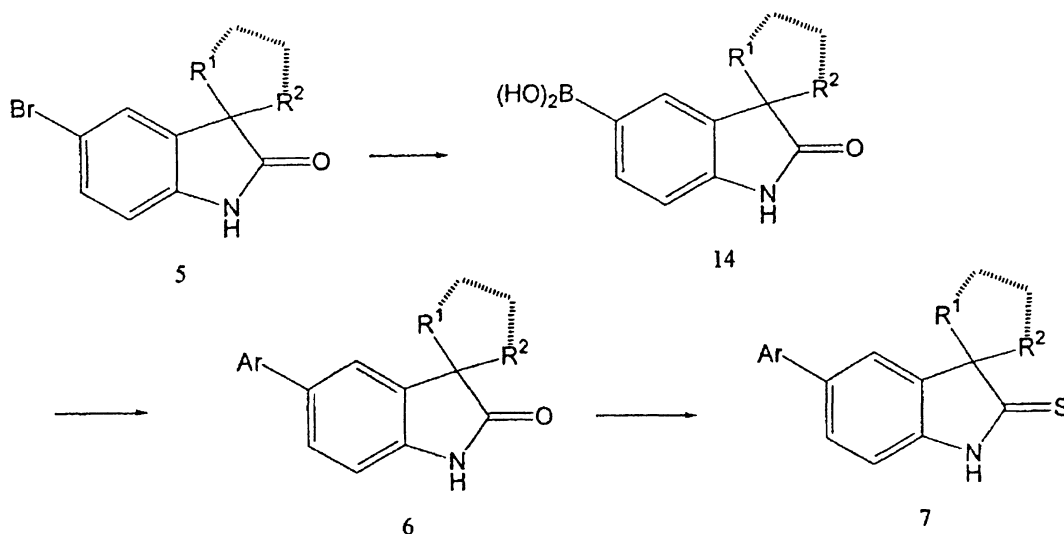
吡啶-2-酮衍生物 6 與勞威斯試劑或磷酸五硫化物在一合適有機溶劑中(吡啶、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二氯甲烷、苯、甲苯、二甲苯)在室溫及迴流溫度之間溫度之溶劑下進行反應，可提供增加的硫基羰基衍生物 7。添加劑如碳酸氫鈉亦可添加。



一可替換之製備方法係為將化合物 5 與勞威斯試劑或磷酸五硫化物在一合適有機溶劑中(吡啶、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二氯甲烷、苯、甲苯、二甲苯)在室溫及迴流溫度之間溫度之溶劑下、於惰性環境中(氮或氬)進行反應，可提供增加的硫基羰基衍生物 13。溴化物 13 之反應係在含強鹼(較佳為氫化鈉、六甲基二矽氮鉀、氫化鉀)之無水溶劑(如：THF、Et₂O)中反應，繼而在降溫下(-50℃~-20℃)與正丁基鋰及 N,N,N,N'-四甲基伸乙基二胺反應，然後一合適期間的時間經三烷基硼酸鹽(三甲基或三異丙基硼酸鹽)使得在酸性處理後得到該硼酸 14(圖表 4)。然後化合物 14 可在鈀催化狀態下與四(三苯基膦)鈀(0)或乙酸鈀、含芳基或雜芳基溴化物、芳基或雜芳基碘化物、芳基或雜芳基三氟甲烷磺酸鹽或芳基或雜芳基氟基磺酸鹽之鹼(NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、三乙胺、CsF)溶劑(甲苯/EtOH/水、THF/水、二甲氧基乙烷/水、無水二甲氧基乙烷)下進行反應，以提供所欲之化合物 7。

或者化合物 13 可在鈀催化狀態下與四(三苯基膦)鈀(0)或乙酸鈀、含芳基或雜芳基溴化物、芳基或雜芳基碘化物、芳基或雜芳基三氟甲烷磺酸鹽或芳基或雜芳基氟基磺酸鹽之鹼(NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、三乙胺、CsF)溶劑(丙酮/水、甲苯/EtOH/水、THF/水、二甲氧基乙烷/水、無水二甲氧基乙烷)下進行反應，以提供所欲之化合物 7。

圖表5



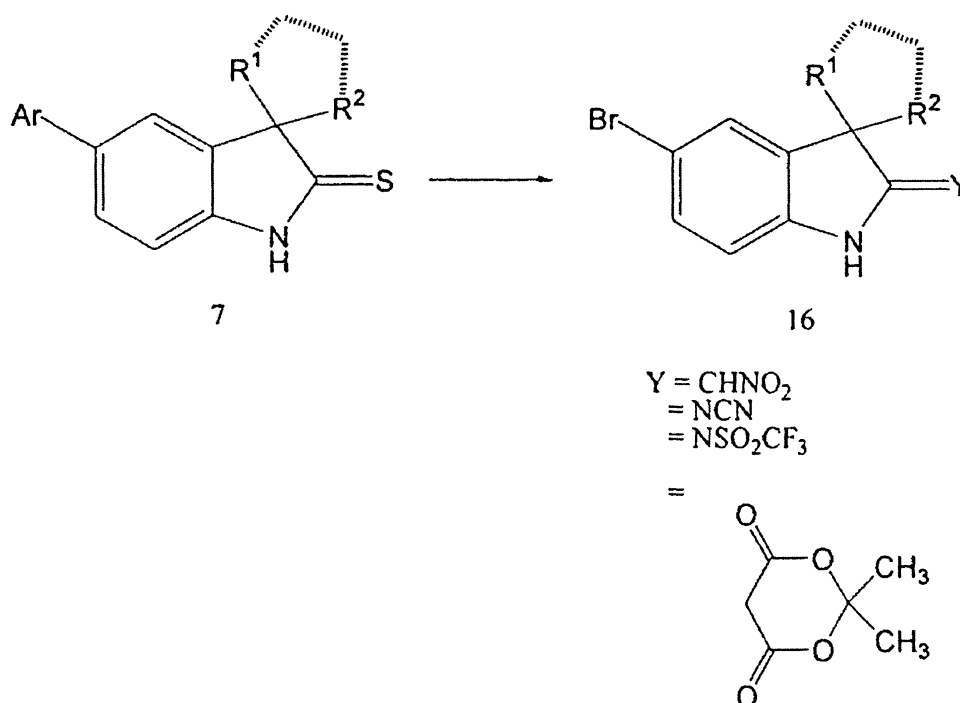
溴化物 5 之反應係在含強鹼(較佳為氫化鈉、六甲基二矽氮鉀、氫化鉀)之無水溶劑(如：THF、Et₂O)中反應，繼而在降溫下(-50℃~-20℃)與正丁基鋰及 N,N,N,N'-四甲基伸乙基二胺反應，然後一合適期間的時間經三烷基硼酸鹽(三甲基或三異丙基硼酸鹽)使得在酸性處理後得到該硼酸 15(圖表 5)。化合物 15 可在鈀催化狀態下與四(三苯基膦)鈀(0)或乙酸鈀、含芳基或雜芳基溴化物、芳基或雜芳基碘化物、芳基或雜芳基三氟甲烷磺酸鹽或芳基或雜芳基氟基磺酸鹽之鹼(NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、三乙胺、CsF)溶劑(甲苯/EtOH/水、THF/水、二甲氧基乙烷/水、無水二甲氧基乙烷)下進行反應，以提供所欲之化合物 6。

一可替換的策略可用於自化合物 5 製備有機鋅或鎂試劑且在原位於鈀催化條件下將其與芳基或雜芳基溴化物、芳基或雜芳基碘化物、芳基或雜芳基三氟甲烷磺酸鹽或芳基或雜芳基氟基磺酸鹽進行反應，而獲得化合物 6。此等

有機鋅或鎂試劑種類可在含強鹼(較佳為氫化鈉、六甲基二矽氮鉀、氫化鉀)之無水溶劑(如：THF、Et₂O)中藉由處理溴化物 7 而製備，繼而在降溫下(-50℃~-20℃)與正丁基鋰及 N,N,N,N'-四甲基伸乙基二胺反應，然後在一合適期間的時間後與無水氯化鋅或溴化鎂進行反應。

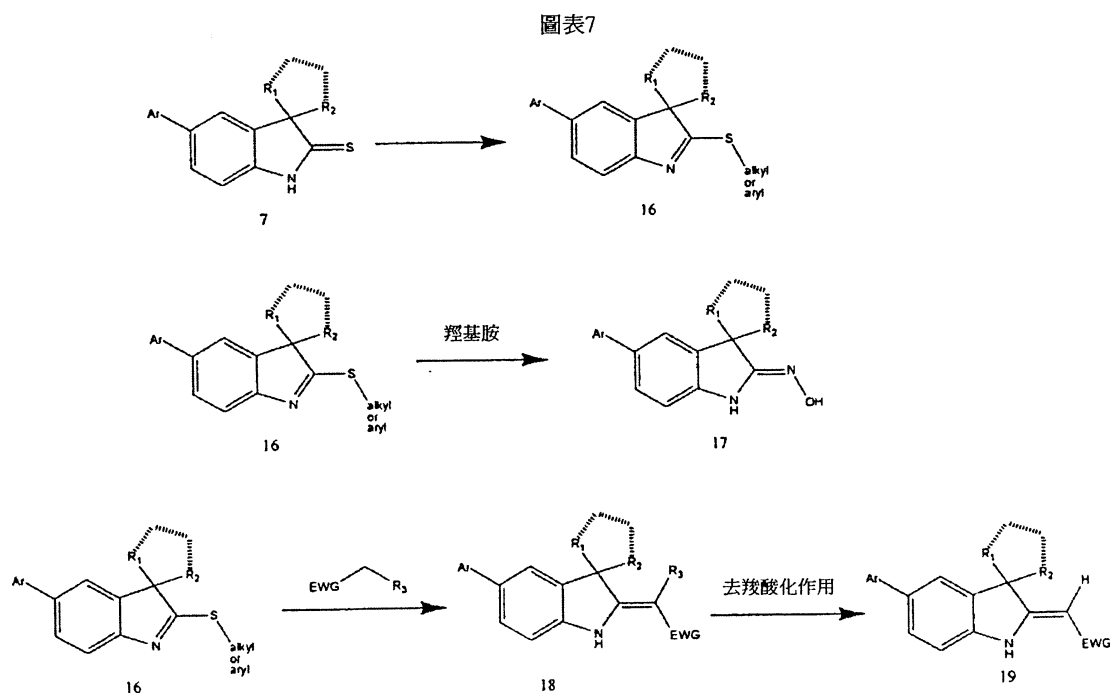
吲哚啉-2-酮衍生物 6 與勞威斯試劑或磷酸五硫化物在一合適有機溶劑中(吡啶、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二氯甲烷、苯、甲苯、二甲苯)在室溫及迴流溫度之間溫度之溶劑下、於惰性環境(氮或氬)中進行反應，可提供增加的硫基羰基衍生物 15。添加劑如碳酸氫鈉亦可添加。

圖表6



根據圖表 6，硫基醯胺衍生物 7 可轉換成烯胺衍生物 16(Worbel, et al, J/ Med. Chem., 1989, 2493)。

因此，將硫基醯胺 7 ($Pg=H$ 、2-(三甲基矽烷基)-乙氧基甲基、苄基等)與三乙基鎢鹽四氟硼酸反應，繼而於親合劑(硝基甲烷、氰胺、三氟甲烷磺醯胺、酸梅卓(Meldrum's acid))反應，然後在適合的條件下(如：在 THF 中的四丁基銨氟化物， $Pg=2$ -(三甲基矽烷基)-乙氧基甲基)得到烯胺衍生物 16。上述兩個步驟中合適的溶劑係選自於二氯甲烷、THF、二噁烷、1,2-二氯乙烷、且該反應可在溶劑為 -78°C 至沸點下於惰性環境中(氮或氬)進行傳導。



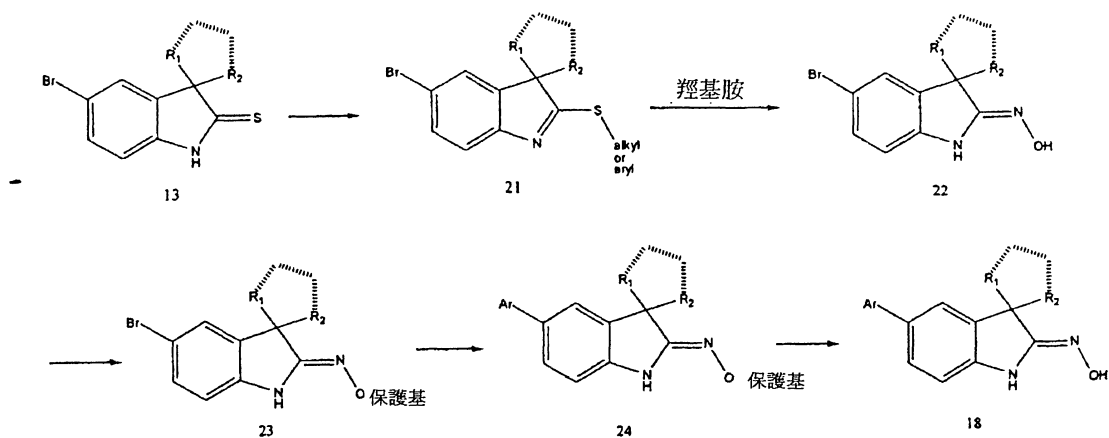
根據圖表 7，將中間產物 7 與烷基化試劑(如：甲基碘化物、乙基碘化物、2,4-二硝氟基苯、或 4-硝基氟基苯)在含一合適的鹼(例如胺鹼，如：吡啶、三乙胺、或二異丙基乙基胺或碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨)之適合的有機溶劑(如：DMF、THF、DMSO、二噁烷或乙腈)存在下、於 -78°C 與溶劑沸點之間之溫度下進行處理，然後

可獲得硫基亞胺基醚 17。隨後將中間產物 17 與羥基胺或羥基胺之酸鹽(氯化氫)在適合的溶劑(例如：吡啶甲醇、乙醇、異丙醇、DMF、THF 或 DMSO 及視需要之添加劑，如四級胺鹼或乙酸鈉或乙酸鉀，但不受其限制)於 -78°C 與溶劑沸點間之溫度下進行反應，然後可獲得該 N-羥脒 18。

相同地將中間產物 17 以碳親合劑如丙二酸衍生物(如：丙二腈、氰基乙酸酯、硝基乙酸酯或丙二酸)在合適的鹼(例如胺鹼，如：吡啶、三乙胺或二異丙基乙胺或碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銻)或路易士酸(如：三氟化硼醚酯、鉛 II 鹽、四氯化鈦、鎂 II 鹽、或銀鹽)存在下、在一符合選擇的鹼或路易士酸(如：DMF、THF、DMSO、二噁烷或乙腈、氯仿、苯、甲苯或二氯甲烷)之溶劑中加以處理，可獲得加成物 19。若在加成物 19 中的 R^3 基為羧酸酯時，則其可被直接去羧酸化以獲得烯胺衍生物 20，其係藉由與例如在 DMSO 中的碘化鈉在室溫及溶劑沸點間之溫度進行處理。或者該酯與水性鹼(如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、或氫氧化鉀)在適合的溶劑中(如：THF、二噁烷乙腈、甲醇或乙醇)處理而先水解至羧酸，繼而在合適溶劑(如：乙腈、THF、二噁烷)中之酸(如：氫氯酸或硫酸)的去羧酸化反應以獲得該衍生物 20。或者羧酸之吡啶可經與鹼例如：在 THF 中的氫化鈉或氫化鉀反應而製備，繼而與二硫化碳處理。隨後與氫化三丁基錫於升溫在溶劑例如：苯或甲苯之惰性氮氣或氬氣環境下且存在自由基起始劑如：苄基過氧化物或偶氮基-雙-異-丁腈時，可產生

該產物 20。

圖表8



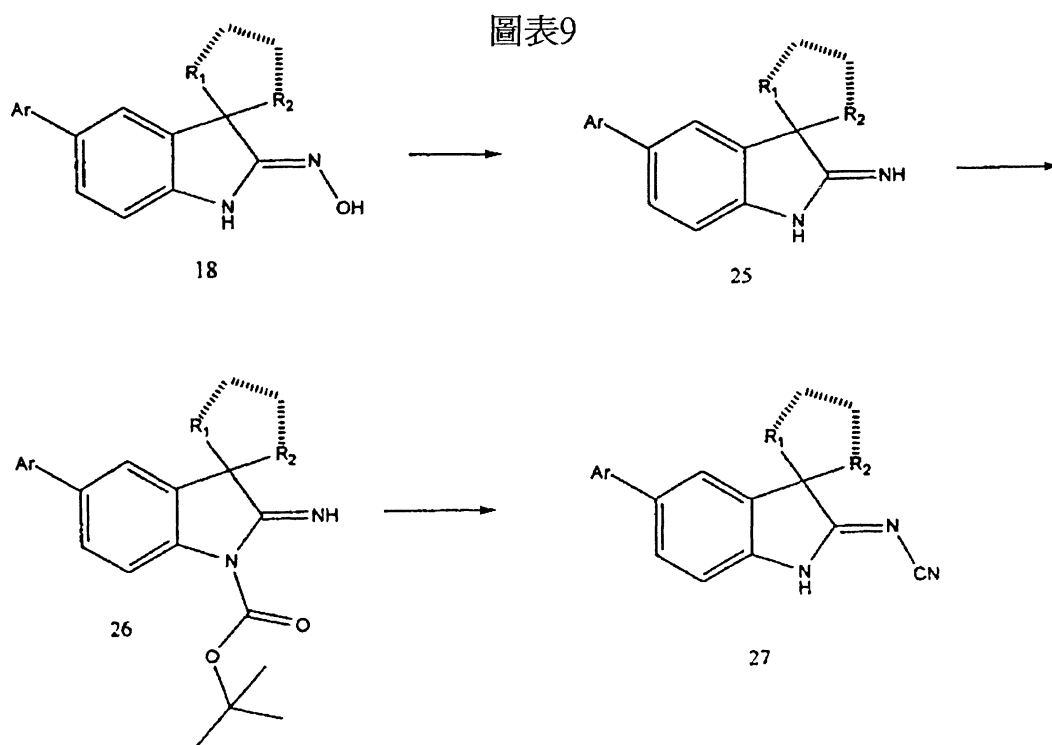
合成該產物 18 之替代策略係描述於圖表 8 中。溴化物 13(亦可使用其對應之氯化物、碘化物或三氟酯)可與烷基化劑，例如：甲基碘化物、乙基碘化物、2,4-二硝基氟苯、或 4-硝基氟苯，在含一合適的鹼(例如胺鹼，如：吡啶、三乙胺、或二異丙基乙基胺或碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨)之適合的有機溶劑(如：DMF、THF、DMSO、二噁烷或乙腈)存在下、於 -78°C 與溶劑沸點之間之溫度下進行處理，然後可獲得硫基亞胺基醚 21。隨後將中間產物 21 與羥基胺或羥基胺之酸鹽(氯化氫、溴化氫)在適合的溶劑(例如：吡啶甲醇、乙醇、異丙醇、DMF、THF 或 DMSO 及視需要之添加劑，如四級胺鹼或乙酸鈉或乙酸鉀，但不受其限制)於 -78°C 與溶劑沸點間之溫度下進行反應，然後可獲得該 N-羥肟 22。然後該中間產物 22 可由可相容的基(如：苄基醚、醯基衍生物、四氫吡喃基醚、甲氧基甲基醚、矽烷醚)所保護而產生該衍生物 23。或者，化合物 21 可直接與被保護的羥基胺衍生物(其係選自於上

述之保護基，但不受其限制)反應，以直接獲得衍生物 23。化合物 23 可與鈹鹽(如：四(三苯基膦)鈹(0)或乙酸鈹)於合適溶劑中(如：THF、二甲氧基乙烷、丙酮、乙醇或甲苯)在室溫之惰性環境中(氬氣或氮氣)進行反應。該混合物可與芳基或雜芳基硼酸或硼酸酯及鹼(碳酸鈉、三乙胺、磷酸鉀)於水中或氟化物來源(氟化鈉)在無水狀態下進行反應，然後加熱該反應至該溶劑之沸點。則可精準裝置而分離及純化出所欲之產物 24。

然後可將化合物 24 藉由自然的保護基在所指定的狀況下去除保護。例如：若保護基為苄基醚，則將其與三溴化硼或三甲基矽烷碘化物在合適的溶劑中(例如二氯甲烷)可獲得化合物 18。其他移除苄基醚之方法可包括氫化作用(氬氣或其他氫來源如環己二烯或甲酸鉍)於鈹觸媒存在下。適合該方法之溶劑包括甲醇、乙醇、THF、乙酸乙酯及二噁烷，在室溫及溶劑沸點間之溫度。若保護基為縮醛衍生物(四氫吡喃基或甲氧基甲基醚)則在酸性條件下(氬氯酸、硫酸、對甲苯硫酸或酸性離子交換樹脂)於溶劑，如：甲醇、乙醇、THF、二噁烷或乙腈中水解作用會被影響。若保護基為醯基衍生物(例如：乙酸、或苯甲酸)則在上述之酸性條件下或鹼性條件下(氬氧化鋰或氬氧化鉀)且在溶劑中，例如：醇、THF、二噁烷或乙腈，在室溫及溶劑沸點間之溫度時，其水解作用會被影響。若保護基為矽烷醚時，該化合物 18 在上述所述之酸性條件下或在如：醇、THF、二噁烷或乙腈之溶劑中於一介於室溫及溶劑沸

點間之溫度下，將化合物 24 曝露至氟化物來源(如：氟化鉀、氟化銫或氟化四丁基銨)可藉由水解中間產物 24 而製備。亦可於需要氮氣或氬氣的惰性環境中。

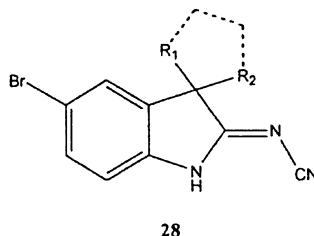
其他合成化合物 18 之方法可轉換被保護的 N-羥基脒 23 至硼酸或硼酸酯(經鋰鹵素交換繼而以硼酸三異丙酯淬火、或鈹觸媒與二硼頻哪醇化物)，然後在上述合適的鈹觸媒系統中將該硼酸或酯衍生物與芳基氯化物、溴化物、碘化物或三氟化物進行偶合。如圖表 8 所述隨後的去保護作用可獲得所欲之化合物 18。



根據圖表 9，N-羥基脒 18 在還原狀態下(如：催化氫化反應、鐵離子乙酸或胼-院內鎳)處理可獲得中間產物 25。適合該等方法之溶劑係包括甲醇、乙醇、THF、乙酸乙酯及二噁烷，介於室溫及溶劑沸點間之溫度。二級胺(三級胺基甲酸丁酯係為一非限制的例子)的保護作用在標準狀

態下可產生化合物 26。化合物 26 與親電子性氰酸劑(如：溴化氰、N-氰基苯并三吡啶或溴化氰/4-二甲基胺基吡啶複合物)在一合適的溶劑(如：THF 乙腈或 DMF、視需要地存在如吡啶或氫化鈉或第三丁氧基之鹼)中反應，可獲得所欲之化合物 27。在一些例子中，氰化步驟可與伴隨移除該二級氮保護基而發生，若去保護反應位在體內發生的話，則更需要一水解步驟。

化合物 27 的替代合成作用可根據化合物 18，圖表 8，其中 N-氰基脒溴化物 18 係制備自化合物 22(其係如圖表 9 所示一相似方法的反應)，可與適合的官能基化芳基硼酸或硼酸酯偶合而產生化合物 27。在另一方法中，中間產物 28 可轉換至對應的硼酸或硼酸酯與偶合至與合適的官能基化芳基溴化物偶合之鈴木或鈴木型鈰。



II. 本發明之配方

製備上述之式 I 化合物可使用適合於藥學上有效量一或多個式 I 化合物的所欲途徑之任何形式。例如，本發明之組成物可經由下列途徑投藥，如：口服的、皮膚的、經由皮膚的、支氣管內的、鼻內的、靜脈內的、肌肉內的、皮下的、非經腸胃的、腹膜內的，或藉由持續的釋放。投

藥較佳地為口服。視需要地，該式I化合物可以一或多種SERMS之攝生法投藥，但是以不同途徑來投藥各種活性組成物。

根據本發明所使用的藥學上有效量之組成物可依特殊的組成物、投藥的方式、以劇烈的激素相關症狀治療、及其他用於該配方的活性成分或選擇的攝生法等而改變。可調整攝生法劑量以提供理想的治療反應。可每天服用數次分配的劑量，如：分配劑量為一天2~4次、或一天服用一次。然而此劑量在緊急的治療情形下可部分地減少或增加。

投藥方式較佳地可基於每天、每週、每月，且更佳為每天投藥。根據投藥的週期每天的劑量可減少或增加。

較佳地，每天投藥該式I化合物的劑量為約0.1至約500毫克身體重量，更佳為每天總劑量為約0.1至約100毫克，且最佳為約0.1至約50毫克。式I化合物可與一或多種藥學上可接受的載體或賦形劑，其包括固體及液體載體，但不受其限制。當一起調配時，該組成物係選擇與本發明一致者。該載體可包括佐劑、含藥糖漿、酏劑、稀釋劑、黏結劑、潤滑劑、界面活性劑、顆粒劑、崩解劑、潤膚劑、及其組合者。

佐劑可包括，但不受其限制，調味劑、著色劑、防腐劑、及含有維生素E、維生素C、丁基羥基甲苯(BHT)、及丁基羥基苯甲醚(BHA)之補充的抗氧化劑。

酏劑及/或含藥糖漿係可自可接受的增甜劑，如：糖、

糖化物或生物性增甜劑、調味劑、及/或溶劑。在一具體實施例中，一含藥糖漿可包括約 10 至約 50% 的糖載體。在另一個具體實施例中，醃劑可包括約 20 至約 50% 的乙醇載體。

稀釋劑可包括其組成物可被分散、溶解、或插入的材料。較佳地，該稀釋劑包括水、低級單價醇、及低分子量乙二醇及多元醇，該多元醇包括丙二醇、二乙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油、丁二醇、1,2,4-丁三醇、山梨糖醇酯、1,2,6-己三醇、乙醇、異丙醇、山梨糖醇酯、丁二醇、醚丙烷、乙氧基化醚、丙氧基化醚，油例如：玉米油、花生油及芝麻油、二甲亞砜 (DMSO)、二甲基甲醯胺 (DMF)、及其組合者。該稀釋劑較佳為水。

黏結劑係包括，但不受其限制，纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙基吡咯啉酮、凝膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、澱粉、糖例如：蔗糖、卡洛里、及乳糖等。

潤化劑可包括硬脂酸鎂、輕無水矽酸、滑石及十二烷基磺酸鈉等。

顆粒劑可包括，但不受其限制，二氧化矽、微晶纖維素、澱粉、碳酸鈣、果膠、及聚乙基聚吡咯啉酮、多聚乙基吡咯啉酮等。

崩解劑係可包括澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、經取代之羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣、及檸檬酸鈣等。

潤膚劑可包括，但不受其限制，硬酯醇、貂油、十六烷醇、油烯醇、異丙醇、聚乙二醇、橄欖油、石油膠、棕櫚酸、肉荳蔻酸十四醇酯。

III. 治療攝生法

本發明係提供一種劑量攝生法，其利用生理上可接受的載體與式I化合物。該組成物可以下列方式投藥：如：口服的、皮膚的、經由皮膚的、支氣管內的、鼻內的、靜脈內的、肌肉內的、皮下的、非經腸胃的、腹膜內的，或藉由持續的釋放。投藥較佳地為口服。

在一具體實施例中，該組成物係經由下列方式口服：藥片、膠囊、微膠囊、粉碎粉末、細粒、分散液、含藥糖漿、酏劑、及噴霧劑。當組成物係為口服時，服用可預期地為藥片及填充固體或液體的膠囊。

在另一個具體實施例中，該組成物的服用方式係為靜脈內的、肌肉內的、皮下的、非經腸胃的及腹膜內的方式，其以殺菌可注射的溶液、分散液、及粉末，只要是流體溶液注射者。此等注射組成物在製造及保存狀態下時係為無菌、穩定的，且不受如細菌及真菌的污染。

注射型態可經由組合該組成物及一種液體而製備。此種液體可選自於水、甘油、乙醇、丙二醇及聚乙二醇、油、及其混合者。在一實施例中，該油係為植物油。該液狀載體可視需要地包括約一種懸浮劑。在另一實施例中，液狀載體係為等滲透壓的介質且包括約 0.05 至約 5% 的懸浮劑。

在更另一個具體實施例中，該組成物係以習知塞藥形式直腸投藥。

在另一具體實施例中，該組成物係以習知塞藥、乳劑、凝膠、子宮環、或子宮內避孕裝置(IUD)而陰道投藥。

在另一具體實施例中，該組成物係以噴霧劑形式經鼻內或支氣管內而投藥。

在另一具體實施例中，該組成物係皮下投藥或藉由持續釋放，其係經由使用一包含該組成物之皮下途徑，且一適當的載體(其對化合物為不活性的)係為對皮膚為無毒的、且允許化合物的投藥係系統性的吸收至血管中。此等載體可為乳劑、軟膏、糊劑、凝膠、或咬合器。該乳劑及軟膏可為黏液或半固體狀乳狀液。糊劑可包括在石油或親水性石油中的吸收性粉末。甚者，可使用不同的咬合器以釋放該活性劑至血管中及半透膜，其轉換一含活性劑的貯器、或含反應劑的基質。

為避免若病患需每天服用藥劑，可使用設計的持續釋放裝置。名詞「持續釋放」係為延緩活性劑(即本發明的組成物)的釋放，直至配置在釋放的環境中，繼而晚一點再持續釋放該劑。有許多習知的持續釋放裝置，其包括水膠體(美國專利第 5,266,325 號、第 4,959,217 號、第 5,292,515 號)、滲透幫浦(美國專利第 4,295,987 號及第 5,273,752 號及歐洲專利第 314,206 號等)、疏水性膜材料，例如：甲基丙烯酸乙酯(EMA)及乙烯基乙酸乙酯(EVA)、生物吸收系統(國際專利公開號 WO 98/44964 及美國專利

第 5,756,127 號及第 5,854,388 號)，及其他生物可吸收的植入裝置，其係如下列聚酯、聚酐、或乳酸/甘油酸共聚物(美國專利第 5,817,343 號)所構成。為使用此等持續釋放裝置，本發明之組成物可依此處所述配制。請參照美國專利第 3,845,770 號、第 3,916,899 號、第 3,536,809 號、第 3,598,123 號、及第 4,008,719 號。

甚至在另一具體實施例中，該化合物之投藥係為使用局部性賦形劑，其包括乳劑、糊膏、凝膠、軟膏、洗劑、液體、溶液、懸浮液、或泡沫劑或可單獨於局部賦形劑之前或一起投藥。局部性組成物可施用於罹患皮膚疾病的身體區域，其包括臉、頭皮、腿、手臂、軀幹、或腋下。局部性賦形劑較佳為抗痤瘡產生的。

皮膚保養劑可包括任何提供對皮膚有保養效果及/或不會阻塞皮孔之試劑。習知已有有許多的皮膚保養劑其包括，但不受其限制，可施用於皮膚之皮膚保養劑，包括水系洗劑、乳劑、糊膏、凝膠、軟膏或泡沫劑。

本發明之攝生法可包括持續投藥本發明的組成物。在另一具體實施例中，該攝生法包括週期不連續的投藥本發明的組成物。週期不連續投藥包括在兩次週期間投藥安慰劑，其中本發明的組成物不投藥至該病患身體內。或者，當該組成物不投藥至該病患時，並無安慰劑或或活性劑投藥至該病患。

名詞「安慰劑」或「非活性劑」係指具有被處理時無關的藥學特性，即不含有活性劑。典型的安慰劑包括初級

取代物之糖類。

名詞「活性劑」係指任何幫助治療激素相關症狀的試劑。

本發明之方法可實行超過 21 天以上的週期，較佳為連續 21 天以上的週期，更佳為 21、28、30、或 31 天，且最佳為 21 或 28 天。熟悉該項技術者能夠選擇及調整適當的服用週期。

週期的末期部分可為週期的最後 1 至約 10 天，且較佳為週期的最後 7 天。在一具體實施例中，28 天週期的末期部分可包括該週期的最後 7 天，即該 28 天週期的第 22 至 28 天。一個週期的末期部分可包括投藥本發明組成物及 SERMS 以外的試劑，且較佳為安慰劑。或者，在週期的末期部分期間不投藥試劑或安慰劑。

攝生法可包括投藥每天劑量的式 I 化合物，其係併入一單天劑量單位。式 I 化合物可在投藥其他試劑之前、同時、或之後投藥。

該攝生法可更包括單獨地輪流投藥式 I 化合物、可用於本發明之試劑、及式 I 化合物與其他試劑的組合。

在一具體實施例中，式 I 化合物單一每天劑量可於完整的 21 天、28 天、30 天、或 31 天而投藥。或者，式 I 化合物單一每天劑量可於 28 天、30 天、或 31 天週期的前 21 天而投藥。式 I 化合物單一每天劑量亦可於 28 天、30 天、或 31 天週期的前 24 天而投藥。

該攝生法可更包括單獨地輪流投藥式 I 化合物、單獨

地雌激素、及式I化合物與雌激素的組合。式I化合物及雌激素可在投藥另一試劑之前、同時、或之後投藥。

在一具體實施例中，式I化合物及雌激素的單一組合每天劑量可於完整的21天、28天、30天、或31天而投藥。或者，式I化合物及雌激素的單一組合每天劑量可於28天、30天、或31天週期的前21天而投藥。式I化合物及雌激素的單一組合每天劑量亦可於28天、30天、或31天週期的前24天而投藥。

在另一個具體實施例中，式I化合物的每天劑量可經由全部的21天、28天、30天、或31天週期的第1投藥途徑而投藥，及雌激素的每天劑量可經由其第2投藥途徑而投藥。或者，式I化合物的每天劑量可經由28天、30天、或31天週期的前21天之第1投藥途徑而投藥，及雌激素的每天劑量可經由其第2投藥途徑而投藥。甚者，式I化合物的每天劑量可經由28天、30天、或31天週期的前24天之第1投藥途徑而投藥，及雌激素的每天劑量可經由其第2投藥途徑而投藥。

在另一具體實施例中，式I化合物的每天劑量可經由完整21天、28天、30天、或31天週期而投藥，繼而投藥雌激素的每天劑量。或者，式I化合物的每天劑量可經由28天、30天、或31天週期的前21天而投藥，繼而投藥雌激素的每天劑量。或者，式I化合物的每天劑量可經由28天、30天、或31天週期的前24天而投藥，繼而投藥雌激素的每天劑量。

在另一個實施例中，式 I 化合物可與雌激素經由 28 天、30 天、或 31 天週期的前 14 至 24 天而投藥，繼而在任何 14 至 24 天週期開始的前 1 至 11 天其間單獨投藥雌激素。

在另一具體實施例中，式 I 化合物可在 28 天週期的最初 18 至 21 天投藥，在繼而的 1 至 7 天單獨投藥雌激素。

在另一具體實施例中，式 I 化合物可在 28 天以上之週期的前 21 天單獨投藥，而雌激素則在隨後的第 22 至 24 天投藥。

甚至在另一具體實施例中，式 I 化合物及雌激素可在 28 天週期的前 21 天投藥，而雌激素則在隨後的第 22 至 24 天投藥。

可調整劑量攝生法以提供理想的治療反應。例如：數種分開劑量的每種成分可每天投藥，或該劑量根據緊急的治療情況而部分的增加或減少。由上述可知參照每天劑量單位亦可包括分開單位，其投藥係在所預料週期的每一天。

其他習知的減緩粉刺化合物可視需要地包括於本發明的組成物及/或攝生法中。此等減緩粉刺化合物可用於減輕發紅及/或疤痕。習知已有大量的減緩粉刺化合物且其包括類胡蘿蔔素試劑、維生素 B 來源、鋅化合物、及其組合者。請參照美國專利第 5,962,517 號。

類胡蘿蔔素試劑可包括於本發明的組成物中或可單獨事先或同時投藥至該化合物或組成物內，且包括呈現抗氧

化作用的類胡蘿蔔素。該類胡蘿蔔素試劑較佳地為 β -胡蘿蔔、雞油菌素、玉蜀黍黃質、茄紅素、葉黃素、藏花素、辣椒黃素、及維生素 A 來源。維生素 A 來源可包括維生素 A 乙酸酯及維生素 A 棕櫚酸酯。該類胡蘿蔔素試劑更佳為 β -胡蘿蔔。

維生素 B 可包括於本發明的組成物中或可單獨事先或同時投藥至該組成物中以幫助或提升胺基酸及骨膠原的形成。該維生素 B 來源較佳為 B₆ 來源、其包括(但不受其限制)吡哆醇、吡哆醛、及吡哆胺，且更佳為吡哆醇。

再者，鋅化合物包含於本發明組成物或可單獨事先或同時地投藥至該組成物中。該鋅化合物可包括任何鋅化合物，較佳為一能促進減輕發炎的鋅化合物，更佳為抗壞血酸鋅或抗壞血酸鹽鋅，且最佳為抗壞血酸鹽鋅。

穿透增強劑，當其根據本發明之方法使用於治療多毛症時，可包括增進化合物穿透一或多層皮膚及/或穿透至皮膚疾病的區域之任何試劑。習知已有許多的穿透增強劑且其包括，但不受其限制，尿素、丙基-2-醇、聚氧乙烯醚、蓋烯、順脂肪酸、包括油酸及棕櫚酸、丙酮、月桂癸醯二甲基亞砷、2-吡咯啉酮、油醇、甘油-3-硬脂酸鹽、膽固醇、肉豆蔻酸異丙基酯、丙二醇、及其組合者。

雌激素若包括於本發明的組成物時，其可包括天然雌激素、合成雌激素、兒茶酚雌激素、共軛雌激素、及非類固醇類雌激素等，或醫藥上可接受的鹽類或其酯類。在一具體實施例中，雌激素係為天然雌激素，其包括乙酸酯、

丙酸酯、硫酸酯、及硫酸酯哌啶酯鹽類，雌二醇其包括 3-甲苯酸酯、17b-乙胺吡、17-丙酸酯、d-丙酸酯、半丁二酸酯、17-庚酸酯、17-十一酸酯、及 17-戊酸酯鹽類，或雌三醇。在另一具體實施例中，雌激素為合成雌激素，其包括乙炔基雌三醇。在另一個具體實施例中，雌激素為共軛雌激素，其包括共軛的馬雌激素及硫酸雌甾酮鈉且，可為用於靜脈內的、肌肉內的、及局部的施用(Wyeth)之配方。在另一個具體實施例中，雌激素為兒茶酚雌激素，其包括 2-或 4-羥基雌激素。在另一個具體實施例中，非類固醇類雌激素二乙基己烯雌酚。請參照 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 50 章的「Hormones」，第 18 期，Mack Publishing Company，Eston，Pennsylvania，1990。然而所欲之雌激素可選自於商業可獲的之不同產物。在該項習之技術之一可選擇雌激素、及可獲得所欲之效果的劑量。該配方中的雌激素較佳為約 0.01 毫克至約 1.0 毫克。

本發明組成物可與其他的試劑一起投藥。或者，該試劑可單獨事先或同時地被吸收至本發明的組成物中。該試劑可包括含醇類及過氧化苯甲醯基之乾燥劑、維生素 C 及 D 來源、胺基酸試劑、酵素活化劑、礦物油、羊毛脂、丙二醇、月桂硫酸鈉等，及其組合者。再者，口服試劑可包括抗生素、抗炎劑，含牛蒡、黃酸模、木賊屬植物、蒲公英根、甘草根、棘皮屬植物、巨藻、墨西哥辣椒、搽樹、及接骨木花之藥草萃取物，黃原膠、雄激素、及抗黃體酮。

抗生素亦可施用於局部性賦形劑。

此外，本發明組成物可結合其他皮膚療法投藥，其包括雷射手術。

如上所述，名詞「酵素活化劑」係描述一可活化脂肪及葡萄糖代謝之試劑，且其可預防粉刺的發生。該酵素活化劑較佳為過渡金屬錯合物，更佳為第 5 或 6 族的過渡金屬錯合物，且最佳為釩或鉻錯合物。

IV. 藥學上的套組

本發明所提供的藥學配方套組或包裝係設計用於上述所述的攝生法。此等套組較佳為設計成於 21 天、28 天、30 天、或 31 天週期等每天口服，且較佳為每天口服一次。若該組成物係為持續的投藥時，包裝或套組在每個藥片中包括該組成物。當該組成物係為間斷不連續的投藥，包裝或套組可在該組成物不投藥時包括安慰劑。

該套組較佳亦組成物為單獨口服配方或於每天週期時服用的口服配方的組合，較佳為包括指定每天投藥的口服藥片，且更佳為所示包含每個組合每天劑量的單一口服藥片。

在一具體實施例中，套組於 21 天、28 天、30 天、或 31 天之週期可包括單相的每天劑量之式 I 化合物。或者，套組可包括於 28 天、30 天、或 31 天週期的前 21 天單相的每天劑量之式 I 化合物。該套組亦可於 30 天或 31 天之週期的前 28 天包括單一相的每天劑量之式 I 化合物。

在另一個具體實施例中，該套組可於 21 天、28 天、

30 天、或 31 天週期包括單組合相每天劑量的式 I 化合物及雌激素。或者，該套組可於 28 天、30 天、或 31 天週期的前 21 天包括單組合相每天劑量的式 I 化合物及雌激素。該套組亦可於 30 天或 31 天週期的前 28 天包括單組合相每天劑量的式 I 化合物及雌激素。

在另一個具體實施例中，一 28 天的套組可包括該式 I 化合物的第 14~28 天每天劑量單位的第一階段，雌激素的第 1~11 天每天劑量單位的第二階段，及視需要地經口的第三階段，及用於該週期剩餘天數藥學上可接受的安慰劑。

甚至在另一具體實施例中，該 28 天的套組可包括該式 I 化合物的第 14~21 天每天劑量單位的第一階段，雌激素的第 1~11 天每天劑量單位的第二階段，及視需要地經口的第三階段，及用於該週期剩餘天數藥學上可接受的安慰劑。

另一實施例中，28 天的套組可包括該式 I 化合物的第 18~21 天每天劑量單位的第一階段，雌激素的第 1~7 天每天劑量單位的第二階段，及視需要地經口的第三階段，及用於該 28 天週期剩餘的各 0~9 天藥學上可接受的安慰劑。

在一較佳具體實施例，28 天的套組可包括該式 I 化合物的第 21 天每天劑量單位的第一階段，雌激素的第 22~24 天每天劑量單位的第二階段，及視需要地經口 4 天單位的第三階段，及用於該週期第 25~28 天藥學上可接受的安慰劑。

較佳地，固定於各特殊相的攝生法各藥學上活性組成物的每天劑量係為投藥。更佳為所敘述的每天劑量單位係以下列敘述順序投藥，於第一階段後接著為第二階段及第三階段。為了更容易遵從於各個攝生法，套組在該週期的最後幾天含有安慰劑係亦為較佳地。

許多習知的包裝或套組係用於口服使用的懸浮藥學試劑。較佳地，該包裝係用於 28 天週期的每一天，且更佳地為標記的發泡藥包裝、標度盤發藥包裝、或瓶裝。

下列的實施例係做為描述本發明且不限其範圍。熟悉該項技術可經由下列實例察知特殊試劑及症狀的概述，且修飾包括於本發明的精神及範圍。

【實施方式】

實例 1-粉刺研究

將 25 歲有尋常粉刺的病人依本發明加以治療。具體而言，病患以口服方式投藥 5'-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺。將含約 20 毫克的 5'-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺配製成藥片形式而加以投藥。

治療後 45~60 天後，可發現到尋常粉刺所引起的感染性皮膚係為減少了。在約 24 週後，可觀察到尋常粉刺的改善。

實例 2-多毛症的治療

雄性完整金色敘利亞倉鼠，其在每一側上各有一個橢圓形肋肉器官，其係用於證實毛髮的生長。該肋肉器官係

脫毛及 / 或剃毛以移除開始存在的毛髮。將其中一個器官施用含有 5'-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺的乳劑。在施用約 13 天後，於一週 5 天中每天施用一次，修剪該肋肉器官且計算自每個器官回復毛髮的數量。

從上述資料中可知，本發明的組成物係提供一至少約 15% 的毛髮生長減少量。

實例 3-保養皮膚

將 30 歲有嚴重濕疹的病人依本發明加以治療。具體而言，每天將約 50 毫克的 5'-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺投藥至病患。

在治療 30 天後，可發現皮膚趨向於乾燥。在約 12 週後，可觀察到濕疹的改善。

從上述資料可確定本發明的組成物在保養此等皮膚時係為有效的。

實例 4-抗雄激素效果

本發明組成物的雄激素受體 (AR) 的激動劑及拮抗劑的活性在 L929 細胞中，其顯示 AR 但不顯示 PR，係描述於 Zhang et al., Sterolids, 65(10-11): 637-643(10 月-11 月 2000)。

將細胞置於 96 格盤 (25,000 細胞 / 格) 具有 10% (v/v) 的胚胎乳牛血清 (FBS) 之 DMEM (Bio Whittaker) 中。隔天將細胞感染腺病毒 PRE-tk-螢光素酶報告構成物 (2×10^9

pfu/ml 顆粒)且再於含有 10%碳黑條 FBS 的 DMEM 泡置額外的 24 小時。然後將細胞分別地以不同濃度範圍的二羥基睪丸素(DHT)參照，2-羥基 flut 醯胺(2-OH-fluta)參照，或 5'-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺稀釋於同樣的培養基中加以處理。爲了測試抗雄激素活性，將細胞與 3 nM DHT 共處理。螢光素酶活性在下列處理 24 小時後加以測量。可獲得下列數據：

表 1

化合物	IC50(nM)
5'-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺	313
2-OH-fluta	49.9

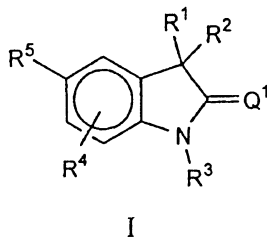
根據該數據，可發現 5'-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺於 9 點劑量反應顯示有效的拮抗活性且在最大濃度(即 10 nM)測試時僅有最低限度的激動活性。

本說明書中所有的公開引證案係以參考資料併於本文做爲參考。本發明係以指定的較佳具體實施例來加以描述，因此可知其修飾並未離開本發明的精神。此等修飾係企圖落於申請專利範圍的範圍之內。

【圖式簡單說明】：無

伍、中文發明摘要：

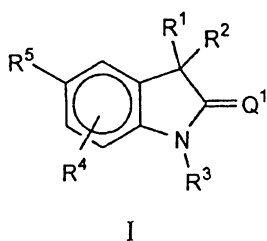
本發明係提供一種治療皮膚疾病之方法，其包括在攝生法中將一種含有式 I 化合物、或其互變異構物投藥至哺乳動物上，其中式 I 係如下所示：



且其中 R^1 - R^5 及 Q^1 係如本文中所定義。並具體地描述治療痤瘡、多毛症之方法、及用於保養皮膚之組成物。

陸、英文發明摘要：

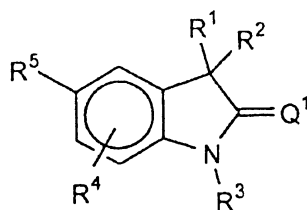
The present invention provides method of treating skin disorders includes delivering to a mammal a composition containing a compound of formula I, or tautomers thereof, in a regimen, wherein formula I is:



and wherein R^1 - R^5 and Q^1 are defined as described herein. Specifically, methods for treating acne, and a composition for conditioning the skin are described.

拾、申請專利範圍：

1. 一種用式 I 化合物、或其互變異構物以製備使用於治療痤瘡及 / 或多毛症的藥劑之用途，其特徵係包括式 I 化合物：



I

其中：

R^1 及 R^2 係選自於下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、OH、O(烷基)、O(經取代之烷基)、O(乙醯基)、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、烷芳基、經取代之烷芳基、烷基雜芳基、經取代之烷基雜芳基、1-丙炔基、經取代之 1-丙炔基、3-丙炔基、及經取代之 3-丙炔基，

或 R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環：

$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

m 為 1~4 之整數，

n 為 1~5 之整數，

p 為 1~4 之整數，

或 R^1 及 R^2 係形成雙鍵至 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、C(環烷基)、O、或 C(環醚)上，

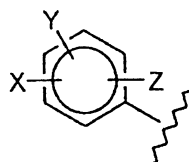
R^3 係選自於下列所構成之族群：H、OH、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 之烯基、經取代之 C_3-C_6 烯基、炔基、經取代之炔基、及 COR^A ，

R^A 係選自下列所構成之族群：H、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^4 係選自下列所構成之基：H、鹵素、CN、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 之烷氧基、經取代之 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_6 胺烷基，

R^5 係選自 a)、b)及 c)所構成之族群：

a)具有下列結構經取代之苯環：



X 係為下列所構成之族群：鹵素、OH、CN、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基、 $S(O)$ 烷基、 $S(O)_2$ 烷基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 之全氟烷基、及經取代之 C_1-C_3 全氟烷基、具有 1-3 個雜原子的 5 或 6 員雜環、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、 $CNHNHOH$ 、 CNH_2NOH 、 $CNHNHOH$ 、 COR^B 、 CSR^B 、 $OCOR^B$ 、及 $NR^C COR^B$ ，

R^B 係為選自於下列所構成之族群：H、 C_1-C_3 之烷基、

經取代之 C_1-C_3 烷基、芳基、經取代之芳基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^C 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

Y 及 Z 係分別為選自下列所構成之族群：H、鹵素、CN、 NO_2 、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_4 之烷基、經取代之 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基，

b) 具有 1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員雜環，其係選自下列所構成之族群：O、S、SO、 SO_2 與 NR^6 及由下列所構成具有 1 或 2 分別的取代基：H、鹵素、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 之烷基、經取代之 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 COR^D 、 CSR^D 、及 $NR^E COR^D$ ，

R^D 係為 H、 NH_2 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、芳基、經取代之芳基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、或經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^E 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

R^6 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_4 之二氧化碳烷基，

或

c) 吡啶 -4-基、吡啶 -7-基或苯並 -2-噻吩基之部分，其中該部分係視需要地藉由選自於下列族群之 1~3 個取代基取代者：鹵素、烷基、經取代之烷基、CN、 NO_2 、

烷氧基、經取代之烷氧基、及 CF_3 ，

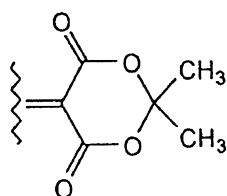
Q^1 為 S 、 NR^7 、或 CR^8R^9 ，

R^7 係為選自於下列所構成之族群： CN 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 之環烷基、經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、 SO_2CF_3 、 OR^{11} 、及 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，

R^8 及 R^9 係分別為選自於下列所構成族群之取代基： H 、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 之環烷基、經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、 NO_2 、 CN 、及 CO_2R^{10} ，

R^{10} 為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，

或 CR^8R^9 係包括一具有下列結構之 6 員環：



R^{11} 及 R^{12} 係分別為選自下列所構成之族群： H 、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、砜基、經取代之砜基，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

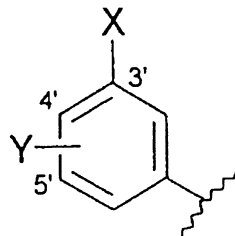
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中在式 I 化合物：

R^1 及 R^2 係接合以形成 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 環，

n 為 3，

R^3 及 R^4 為 H，

R^5 為具有下列結構經取代之苯環：



X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 CONH_2 、 CSNH_2 、 COR^B 、 CSR^B 、 C_1 - C_3 之烷氧基、 C_1 - C_3 之烷基、 NO_2 、 C_1 - C_3 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C_1 - C_3 之硫烷基，

R^B 為 C_1 - C_3 之胺烷基或經取代之 C_1 - C_3 之胺烷基，其中胺烷基為 $\text{NH}(\text{烷基})$ 或 $\text{N}(\text{烷基})_2$ ，

Y 為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、 NO_2 、 C_1 - C_3 之烷氧基、 C_1 - C_4 之烷基、及 C_1 - C_3 之硫烷基。

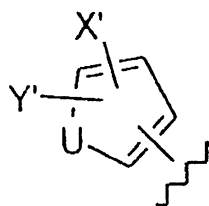
3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中在式 I 化合物中：

R^1 及 R^2 係接合以形成 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 環，

n 為 3，

R^3 及 R^4 為 H，

R^5 為具有下列結構經取代之 5 員環：



U 為 O、S、NR⁶，

X' 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、NO₂、CONH₂、CSNH₂、COR^B、CSR^B、C₁-C₃ 之烷基、C₁-C₃ 之烷氧基，

R^B 為 C₁-C₃ 之胺烷基或經取代之 C₁-C₃ 之胺烷基，其中胺烷基為 NH(烷基)或 N(烷基)₂，

Y' 為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、C₁-C₄ 之烷基，其中鹵素為 F。

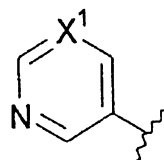
4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中在式 I 化合物：

R¹ 及 R² 係接合以形成 -CH₂(CH₂)_nCH₂-環，

n 為 3，

R³ 及 R⁴ 為 H，

R⁵ 為具有下列結構經取代之 6 員環：



X¹ 為 N 或 CX²，

X² 為鹵素、CN、CONH₂、CSNH₂、COR^B、CSR^B 或 NO₂，

R^B 為 C₁-C₃ 之胺烷基或經取代之 C₁-C₃ 胺烷基，其中胺烷基為 NH(烷基)或 N(烷基)₂。

5. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中在式 I 化合物：

R¹ 及 R² 係為烷基或經取代之烷基，

R³ 為 H。

6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中在式 I 化合物：

R^1 及 R^2 係接合以形成一選自下列所構成族群之環：-
 $CH_2(CH_2)_nCH_2-$ 、 $CH_2CH_2C(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-O(CH_2)_m$
 CH_2- 、 $-O(CH_2)_pO-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、
 $CH_2CH_2N(H)CH_2CH_2-$ 、及 $CH_2CH_2N(\text{烷基})CH_2CH_2-$ ，
 R^3 為 H。

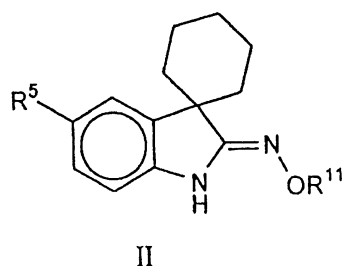
7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中在式 I 化合物：

R^3 為 H，

Q^1 為 S 或 NR^7 。

8. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥劑係配製成口服投藥。

9. 一種用式 II 化合物、或其互變異構物以製備治療痤瘡及/或多毛症的藥劑之用途，其特徵係為含有下列結構之式 II：

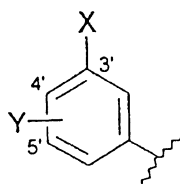


其中：

R^{11} 係選自於下列所構成之族群：H、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、磺醯基、經取代之磺醯基，

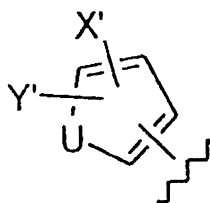
R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

(i) 具有下列結構經取代之苯環，



其中，X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 CONH_2 、 CSNH_2 、CONH 烷基、 CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 、 CNHNHOH 、 CNH_2NOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基、及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之硫烷基，
(ii)具有下列結構之 5 員環，



其中，

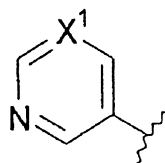
U 為 O、S、或 NR^6 ，

R^6 為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基，

X' 係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 NO_2 、 CONH_2 、 CNHNHOH 、 CNH_2NOH 、 CSNH_2 、CONH 烷基、 CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基，

Y' 係為選自下列所構成之族群：H、F、及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基，或

(iii)具有下列結構之 6 員環：



其中，

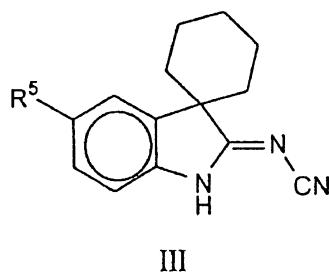
X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 或 NO_2 ，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中在結構 II 化合物中 R^5 為 5 員環及 U 為 O 或 S。

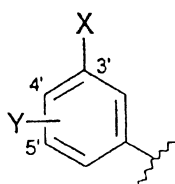
11. 一種用式 III 化合物、或其互變異構物以製備治療痤瘡及/或多毛症的藥劑之用途，其特徵係為含有下列結構之式 III：



其中：

R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

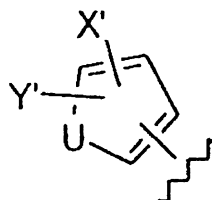
(i) 具有下列結構經取代之苯環，



其中，

X 係選自於下列所構成之族群：CN、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、CNHNOH、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₃ 之烷基、NO₂、C₁-C₃ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₄ 之烷基、及 C₁-C₃ 之硫烷基，
(ii)具有下列結構之 5 員環，



其中，

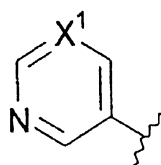
U 為 O、S、或 NR⁶，

R⁶ 為 H、C₁-C₃ 之烷基、或 C₁-C₄ 之二氧化碳烷基，

X'係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、NO₂、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、C₁-C₃ 之烷基、C₁-C₃ 之烷氧基，

Y'係為選自下列所構成之族群：H、F、及 C₁-C₄ 之烷基，或

(iii)具有下列結構之 6 員環：



其中，

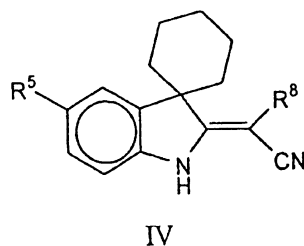
X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 或 NO_2 ，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中 R^5 係為 (ii)5 員環及 U 為 O 或 S。

13. 一種用式 IV 化合物、或其互變異構物以製備治療痤瘡及 / 或多毛症的藥劑之用途，其特徵係為含有下列結構之式 IV：



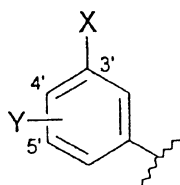
其中：

R^8 係為選自於下列所構成之族群：H、 CO_2R^{10} 、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、烷基、經取代之烷基、及 CN，

R^{10} 為 C_1-C_3 之烷基，

R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

(i) 具有下列結構經取代之苯環，

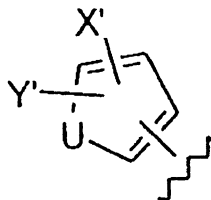


其中，

X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、CNHNOH、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₃ 之烷基、NO₂、C₁-C₃ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₄ 之烷基、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

(ii)具有下列結構之 5 員環，



其中，

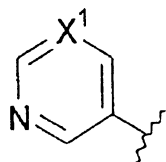
U 為 O、S、或 NR⁶，

R⁶ 為 H、C₁-C₃ 之烷基、或 C₁-C₄ 之二氧化碳烷基，

X'係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、NO₂、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、C₁-C₃ 之烷基、C₁-C₃ 之烷氧基，

Y'係為選自下列所構成之族群：H、F、及 C₁-C₄ 之烷基，

(iii)具有下列結構之 6 員環：



其中，

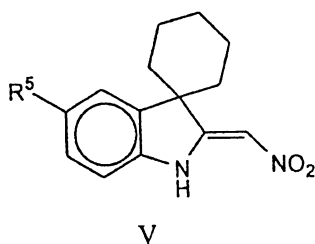
X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 或 NO_2 ，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

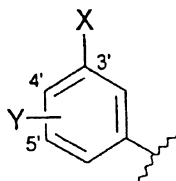
14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中 R^5 係為(ii)5 員環及 U 為 O 或 S。

15. 一種用式 V 化合物、或其互變異構物以製備治療痤瘡及/或多毛症的藥劑之用途，其特徵係為含有下列結構之式 V：



R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

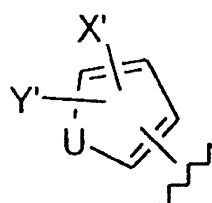
(i) 具有下列結構經取代之苯環，



其中，

X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、CNHNOH、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₃ 之烷基、NO₂、C₁-C₃ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₄ 之烷基、及 C₁-C₃ 之硫烷基，
(ii)具有下列結構之 5 員環，



其中，

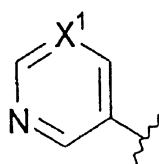
U 為 O、S、或 NR⁶，

R⁶ 為 H、C₁-C₃ 之烷基、或 C₁-C₄ 之二氧化碳烷基，

X'係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、NO₂、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、C₁-C₃ 之烷基、C₁-C₃ 之烷氧基，

Y'係為選自下列所構成之族群：H、F、及 C₁-C₄ 之烷基，

(iii)具有下列結構之 6 員環：



其中，

X^1 為 N 或 CX^2 ,

X^2 為鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 或 NO_2 ,

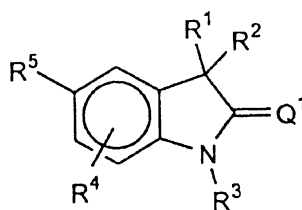
或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中 R^5 係為(ii)5 員環及 U 為 O 或 S。

17. 一種用於保養哺乳動物皮膚之組成物，該組成物係包括：

(i) 一種皮膚保養成分，及

(ii) 一種式 I 化合物、或其互變異構物：



I

其中：

R^1 及 R^2 係選自於下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、OH、O(烷基)、O(經取代之烷基)、O(乙醯基)、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、烷芳基、經取代之烷芳基、烷基雜芳基、經取代之烷基雜芳基、1-丙炔基、經取代之 1-丙炔基、3-丙炔基、及經取代之 3-丙炔基，

或 R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環：

$-CH_2(CH_2)_nCH_2-$ 、 $CH_2CH_2C(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-O(CH_2)_m$

CH_2- 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、

m 為 1~4 之整數，

n 為 1~5 之整數，

p 為 1~4 之整數，

或 R^1 及 R^2 係形成雙鍵至 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{環烷基})$ 、 O 、或 $\text{C}(\text{環醚})$ 上，

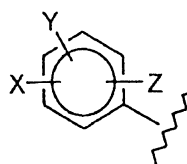
R^3 係選自於下列所構成之族群： H 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 之烯基、經取代之 C_3-C_6 烯基、炔基、經取代之炔基、及 COR^A ，

R^A 係選自下列所構成之族群： H 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^4 係選自下列所構成之基： H 、鹵素、 CN 、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 之烷氧基、經取代之 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_6 胺烷基，

R^5 係選自 a)、b) 及 c) 所構成之族群：

a) 具有下列結構經取代之苯環：



X 係為下列所構成之族群： H 、 OH 、 CN 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基、 $S(O)$ 烷基、 $S(O)_2$ 烷基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 之全氟烷基、及經取代之 C_1-C_3 全氟烷基、具有 1-3 個雜原子的 5 或 6 員雜環、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、 $CNHNHOH$ 、 CNH_2NOH 、 $CNHNOH$ 、 COR^B 、 CSR^B 、 $OCOR^B$ 、及 $NR^C COR^B$ ，

R^B 係為選自於下列所構成之族群： H 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、芳基、經取代之芳基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^C 係為 H 、 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

Y 及 Z 係分別為選自下列所構成之族群： H 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_4 之烷基、經取代之 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基，

b) 具有 1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員雜環，其係選自下列所構成之族群： O 、 S 、 SO 、 SO_2 與 NR^6 及由下列所構成具有 1 或 2 分別的取代基： H 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_4 之烷基、經取代之 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 COR^D 、 CSR^D 、及 $NR^E COR^D$ ，

R^D 係為 H 、 NH_2 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、芳基、經取代之芳基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、或經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^E 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

R^6 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_4 之二氧化碳烷基，

c) 吡啶 -4-基、吡啶 -7-基或苯並 -2-噻吩基之部分，其中該部分係視需要地藉由選自於下列族群之 1~3 個取代基取代者：鹵素、烷基、經取代之烷基、CN、 NO_2 、烷氧基、經取代之烷氧基、及 CF_3 ，

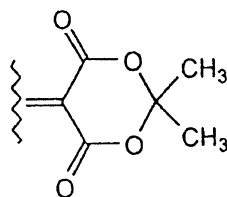
Q^1 為 S、 NR^7 、或 CR^8R^9 ，

R^7 係為選自於下列所構成之族群：CN、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 之環烷基、經取代之 C_3-C_8 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、 SO_2CF_3 、 OR^{11} 、及 $NR^{11}R^{12}$ ，

R^8 及 R^9 係分別為選自於下列所構成族群之取代基：H、 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 之環烷基、經取代之 C_3-C_8 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、 NO_2 、CN、及 CO_2R^{10} ，

R^{10} 為 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

或 CR^8R^9 係包括一具有下列結構之 6 員環：



R^{11} 及 R^{12} 係分別為選自下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代

之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、砒基、經取代之砒基，
或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

18. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中：

R^1 及 R^2 係為烷基或經取代之烷基，

R^3 為 H。

19. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中：

R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環：
 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m$
 CH_2- 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

R^3 為 H。

20. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中：

R^3 為 H，

Q^1 為 S 或 NR^7 。

21. 一種如申請專利範圍第 17 至 20 項中任一項之組成物之用途，其係用於製備藥劑。

22. 如申請專利範圍第 1 或 21 項之方法，其中該式 I 化合物係選自於下列所構成之族群：
 $5'-(3\text{-氯苯基})$ 螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]2'-(1'H)-硫酮、 $3(1',2'\text{-二氫-2'-硫基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基})$ 苯基氰、 $4-(1',2'\text{-二氫-2'-硫基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基})$ -2-噻吩腈、 $3(1,2\text{-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-$

基)-5-氟苯基氰、4-甲基-5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-2-噁吩硫醯胺、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環戊烷-1,3-[3H]-吡啶]-5'-基)-1H-吡咯-2-脒、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-1-(第三丁氧基羰基)-吡咯-2-脒、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-1-H-吡咯-2-脒、5-(2'-硫基螺[環己烷-1,3'-[3H]-吡啶]-5'-基)-1-甲基-吡咯-2-脒、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環戊烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-3-噁吩脒、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環戊烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-2-噁吩脒、5-(3-氟-4-甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(2-胺基-5-嘧啶基)螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-2(1H)-硫酮、3-(1,2-二氫-2-硫基螺[環戊烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-5-氟苯基氰、5-(3-氯苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-硫酮、3-苄基-5-(3-氯苯基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-硫酮、4-(3,3-二甲基-2-硫基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-糠脒、5-(3-甲氧基苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-硫酮、3(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-4-氟苯基氰、5(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-3-吡啶脒、5-(3,4-二氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(5-氯-2-噁吩基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]5-基)-3-呋喃脒、5-(3-氯-4-氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-

2(1H)-硫酮、5-(3-氯-5-氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡
 啶]-2(1H)-硫酮、5-(3,5-二氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]
 吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-
 [3H]吡啶]-5-基)-4-丙基-2-噁吩基脒、5-(3-氟-4-硝苯
 基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、4-(1,2-二氫
 -2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-2-呋喃脒、
 5''-(3-氯苯基)螺[環丁烷-1,3''-[3H]吡啶]-2''(1''H)-
 硫酮、5''-(2-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-
 2''(1''H)-硫酮、5''-(4-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]
 吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5-(1'',2''-二氫-2-硫基螺[環己
 烷-1,3''-[3H]吡啶]-5''-基)-4-甲基-2-噁吩基脒、5-
 (1'',2''-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-5''-
 基)-2-噁吩基脒、5''-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]
 吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5-(3-羥基苯基)螺[環己烷-1,3-
 [3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(3-氯苯基)-3,3-二甲基-1,3-
 二氫-2H-吡啶-2-硫酮、5-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)螺
 [環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、4-(1,2-二氫-2-硫
 基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-2-氟基苯基氟、5-
 (1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-4-正
 丁基-2-噁吩基脒、5-(3-氟-5-甲氧基苯基)螺[環己烷-
 1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(3-氯苯基)-N-羥基螺[環
 己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2-胺、N-(乙醯氧基)-5'-(3-氯苯
 基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2''胺、5'-(3-氟苯基)
 螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脒、5'-(2-氟苯

基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脲、5'-(4-氟
 苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脲、5'-(3,4-
 二氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脲、
 5'-(3-甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-
 一脲、5'-(3-硝基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-
 2'(1'H)-一脲、5'-(3-氰基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡
 啶]-2'(1'H)-一脲、3-(1',2'-二氫(烴基亞胺基)螺[環己
 烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-5-氟基苯基氰、5-(螺[環己
 烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-4-甲基-2-
 噁吩基脒、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺
 基)-5'-基)-2-噁吩基脒、4-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-
 2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-2-噁吩基脒、5-(螺[環己烷-
 1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-1H-吡咯-1-甲
 基-2-脒、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺
 基)-5'-基)-1H-吡咯-2-脒、4-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡
 啶]-2'-(乙醯氧基亞胺基)-5'-基)-2-噁吩基脒、3-氟-N'-
 烴基-5-(2'-(烴基胺基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)
 苯基羧醯亞胺脒、N'-烴基-5(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡
 啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-4-甲基-2-噁吩基羧醯亞胺
 脒、N'-烴基-4(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基
 亞胺基)-5'-基)-2-噁吩基羧醯亞胺脒、N'-烴基-5(螺
 [環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-2-噁
 吩基羧醯亞胺脒、5'-(3-氯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]
 吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(3-氰基-5-氟基)螺[環己烷

-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氰基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氰基-噁吩基-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氰基-3-甲基-噁吩基-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氰基-噁吩基-3-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、3-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-5-氟-苯基氰、5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-1H-吡咯-2-脒、5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-1H-甲基-1H-吡咯-2-脒、5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-噁吩-2-脒、5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-4-甲基-噁吩-2-脒、及 4-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-噁吩-2-脒、或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

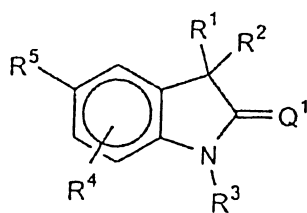
23. 如申請專利範圍第 1 或 21 項之方法，其中該化合物係為 5'-(5-氰-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



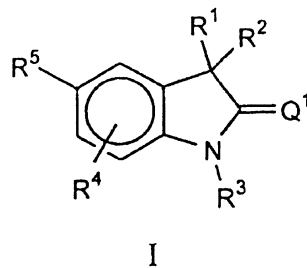
I



拾、申請專利範圍：

第 92116985 號「用含硫基-氧吡啶衍生物之醫藥組成物
以治療皮膚疾病」專利案 (92 年 9 月修正)

1. 一種作為治療痤瘡及/或多毛症用藥劑之醫藥組成物，
其包括式 I 化合物、或其互變異構物，其特徵係包括
式 I 化合物：



其中：

R^1 及 R^2 係選自於下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、OH、O(烷基)、O(經取代之烷基)、O(乙醯基)、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、烷芳基、經取代之烷芳基、烷基雜芳基、經取代之烷基雜芳基、1-丙炔基、經取代之 1-丙炔基、3-丙炔基、及經取代之 3-丙炔基，

或 R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環：

$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

m 為 1~4 之整數，

n 為 1~5 之整數，

p 為 1~4 之整數，

或 R^1 及 R^2 係形成雙鍵至 $C(CH_3)_2$ 、 C (環烷基)、 O 、或 C (環醚)上，

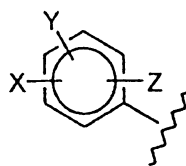
R^3 係選自於下列所構成之族群： H 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 之烯基、經取代之 C_3-C_6 烯基、炔基、經取代之炔基、及 COR^A ，

R^A 係選自下列所構成之族群： H 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^4 係選自下列所構成之基： H 、鹵素、 CN 、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 之烷氧基、經取代之 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_6 胺烷基，

R^5 係選自 a)、b)及 c)所構成之族群：

a)具有下列結構經取代之苯環：



X 係為下列所構成之族群： $鹵素$ 、 OH 、 CN 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基、 $S(O)$ 烷基、 $S(O)_2$ 烷基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 之全氟烷基、及經取代之 C_1-C_3 全氟烷基、具有 1-3 個雜原子的 5 或 6 員

雜環、 CONH_2 、 CSNH_2 、 CNHNHOH 、 CNH_2NOH 、 CNHNOH 、 COR^{B} 、 CSR^{B} 、 OCOR^{B} 、及 $\text{NR}^{\text{C}}\text{COR}^{\text{B}}$ ，

R^{B} 係為選自於下列所構成之族群： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、芳基、經取代之芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之胺烷基、及經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 胺烷基，

R^{C} 係為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，

Y 及 Z 係分別為選自下列所構成之族群： H 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之硫烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 硫烷基，

b) 具有 1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員雜環，其係選自下列所構成之族群： O 、 S 、 SO 、 SO_2 與 NR^6 及由下列所構成具有 1 或 2 分別的取代基： H 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之胺烷基、及經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 胺烷基、 COR^{D} 、 CSR^{D} 、及 $\text{NR}^{\text{E}}\text{COR}^{\text{D}}$ ，

R^{D} 係為 H 、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、芳基、經取代之芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之胺烷基、或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 胺烷基，

R^{E} 係為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，

R^6 係為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之二氧化碳烷基，

或

c) 吡啶 -4-基、吡啶 -7-基或苯並 -2-噻吩基之部分，其中該部分係藉由選自於下列族群之 1~3 個取代基取代或未經取代者：鹵素、烷基、經取代之烷基、CN、NO₂、烷氧基、經取代之烷氧基、及 CF₃，

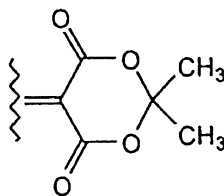
Q¹ 為 S、NR⁷、或 CR⁸R⁹，

R⁷ 係為選自於下列所構成之族群：CN、C₁-C₆ 之烷基、經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 之環烷基、經取代之 C₃-C₈ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、SO₂CF₃、OR¹¹、及 NR¹¹R¹²，

R⁸ 及 R⁹ 係分別為選自於下列所構成族群之取代基：H、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、C₃-C₈ 之環烷基、經取代之 C₃-C₈ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、NO₂、CN、及 CO₂R¹⁰，

R¹⁰ 為 C₁-C₃ 之烷基、或經取代之 C₁-C₃ 烷基，

或 CR⁸R⁹ 係包括一具有下列結構之 6 員環：



R¹¹ 及 R¹² 係分別為選自下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、砜基、經取代之砜基，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

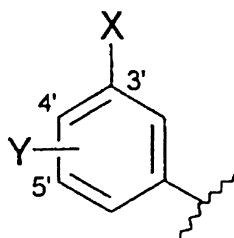
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中在式 I 化合物：

R^1 及 R^2 係接合以形成 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 環，

n 為 3，

R^3 及 R^4 為 H，

R^5 為具有下列結構經取代之苯環：



X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、 CN 、 CONH_2 、 CSNH_2 、 COR^B 、 CSR^B 、 C_1 - C_3 之烷氧基、 C_1 - C_3 之烷基、 NO_2 、 C_1 - C_3 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C_1 - C_3 之硫烷基，

R^B 為 C_1 - C_3 之胺烷基或經取代之 C_1 - C_3 之胺烷基，其中胺烷基為 $\text{NH}(\text{烷基})$ 或 $\text{N}(\text{烷基})_2$ ，

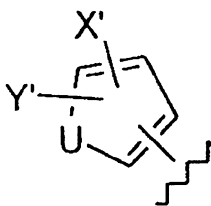
Y 為選自於下列所構成之族群： H 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 C_1 - C_3 之烷氧基、 C_1 - C_4 之烷基、及 C_1 - C_3 之硫烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中在式 I 化合物中： R^1 及 R^2 係接合以形成 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 環，

n 為 3，

R^3 及 R^4 為 H，

R^5 為具有下列結構經取代之 5 員環：



U 為 O、S、 NR^6 ，

X' 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 NO_2 、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、 COR^B 、 CSR^B 、 C_1-C_3 之烷基、 C_1-C_3 之烷氧基，

R^B 為 C_1-C_3 之胺烷基或經取代之 C_1-C_3 之胺烷基，其中胺烷基為 NH (烷基)或 N (烷基)₂，

Y' 為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、 C_1-C_4 之烷基，其中鹵素為 F。

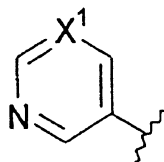
4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中在式 I 化合物：

R^1 及 R^2 係接合以形成 $-CH_2(CH_2)_nCH_2-$ 環，

n 為 3，

R^3 及 R^4 為 H，

R^5 為具有下列結構經取代之 6 員環：



X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、 COR^B 、 CSR^B 或 NO_2 ，

R^B 為 C_1-C_3 之胺烷基或經取代之 C_1-C_3 胺烷基，其中

胺烷基為 NH(烷基) 或 N(烷基)_2 。

5. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中在式 I 化合物：

R^1 及 R^2 係為烷基或經取代之烷基，

R^3 為 H。

6. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中在式 I 化合物：

R^1 及 R^2 係接合以形成一選自下列所構成族群之環：

$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(烷基)}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

R^3 為 H。

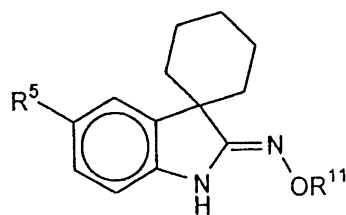
7. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中在式 I 化合物：

R^3 為 H，

Q^1 為 S 或 NR^7 。

8. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該藥劑係配製成口服投藥。

9. 一種作為治療痤瘡及/或多毛症藥劑之醫藥組成物，其包括式 II 化合物、或其互變異構物，其特徵係為含有下列結構之式 II：



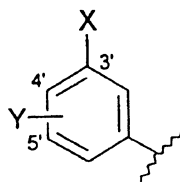
II

其中：

R^{11} 係選自於下列所構成之族群：H、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、磺醯基、經取代之磺醯基，

R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

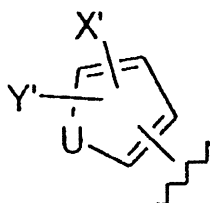
(i) 具有下列結構經取代之苯環，



其中，X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 CONH_2 、 CSNH_2 、CONH 烷基、 CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 、 CNHNHOH 、 CNH_2NOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基、及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之硫烷基，

(ii) 具有下列結構之 5 員環，



其中，

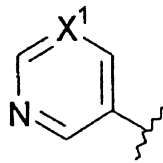
U 為 O、S、或 NR^6 ，

R^6 為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基，

X' 係為選自於下列所構成之族群：鹵素、 CN 、 NO_2 、 CONH_2 、 CNHNHOH 、 CNH_2NOH 、 CSNH_2 、 CONH 烷基、 CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基，

Y' 係為選自下列所構成之族群：H、F、及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基，或

(iii) 具有下列結構之 6 員環：



其中，

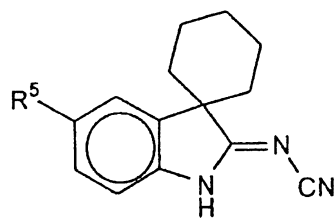
X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、 CN 、 CONH_2 、 CSNH_2 、 CONH 烷基、 CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 或 NO_2 ，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中在結構 II 化合物中 R^5 為 5 員環及 U 為 O 或 S。

11. 一種作為治療痤瘡及/或多毛症用藥劑之醫藥組成物，其包括式 III 化合物、或其互變異構成，其特徵係為含有下列結構之式 III：

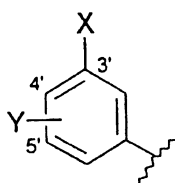


III

其中：

R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

(i) 具有下列結構經取代之苯環，

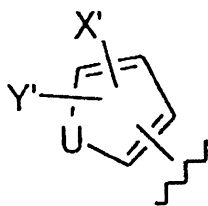


其中，

X 係選自於下列所構成之族群：CN、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、CNHNOH、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₃ 之烷基、NO₂、C₁-C₃ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₄ 之烷基、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

(ii) 具有下列結構之 5 員環，



其中，

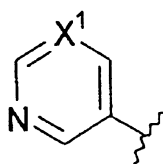
U 為 O、S、或 NR⁶，

R^6 為 H、 C_1-C_3 之烷基、或 C_1-C_4 之二氧化碳烷基，

X' 係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 NO_2 、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、CSNH 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 、 C_1-C_3 之烷基、 C_1-C_3 之烷氧基，

Y' 係為選自下列所構成之族群：H、F、及 C_1-C_4 之烷基，或

(iii) 具有下列結構之 6 員環：



其中，

X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、CSNH 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 或 NO_2 ，

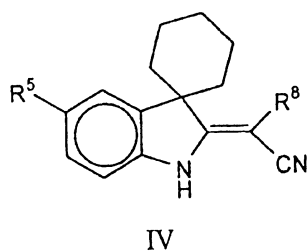
或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中 R^5 係為

(ii) 5 員環及 U 為 O 或 S。

13. 一種作為治療痤瘡及/或多毛症用藥劑之醫藥組成物，

其包括式 IV 化合物、或其互變異構物，其特徵係為含有下列結構之式 IV：



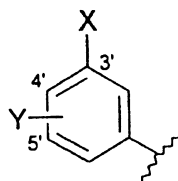
其中：

R^8 係為選自於下列所構成之族群：H、 CO_2R^{10} 、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、烷基、經取代之烷基、及 CN，

R^{10} 為 C_1-C_3 之烷基，

R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

(i) 具有下列結構經取代之苯環，

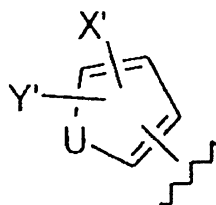


其中，

X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、CONH 烷基、 $CSNH$ 烷基、 $CON(烷基)_2$ 、 $CSN(烷基)_2$ 、 $CNHNOH$ 、 C_1-C_3 之烷氧基、 C_1-C_3 之烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C_1-C_3 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、 NO_2 、 C_1-C_3 之烷氧基、 C_1-C_4 之烷基、及 C_1-C_3 之硫烷基，

(ii) 具有下列結構之 5 員環，



其中，

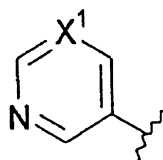
U 為 O、S、或 NR^6 ，

R^6 為 H、 C_1 - C_3 之烷基、或 C_1 - C_4 之二氧化碳烷基，

X' 係為選自於下列所構成之族群：鹵素、 CN 、 NO_2 、 CONH_2 、 CSNH_2 、 CONH 烷基、 CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 、 C_1 - C_3 之烷基、 C_1 - C_3 之烷氧基，

Y' 係為選自於下列所構成之族群：H、F、及 C_1 - C_4 之烷基，

(iii) 具有下列結構之 6 員環：



其中，

X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、 CN 、 CONH_2 、 CSNH_2 、 CONH 烷基、 CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 或 NO_2 ，

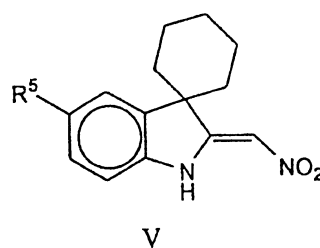
或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

14. 如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中 R^5 係為

(ii) 5 員環及 U 為 O 或 S。

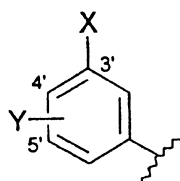
15. 一種作為治療痤瘡及/或多毛症用藥劑之醫藥組成物，

其包括式 V 化合物、或其互變異構物，其特徵係為含有下列結構之式 V：



R^5 為 (i)、(ii) 或 (iii)，

(i) 具有下列結構經取代之苯環，

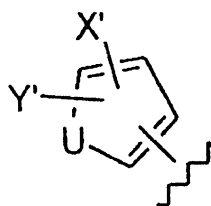


其中，

X 係選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、CONH₂、CSNH₂、CONH 烷基、CSNH 烷基、CON(烷基)₂、CSN(烷基)₂、CNHNOH、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₃ 之烷基、NO₂、C₁-C₃ 之全氟烷基、具有 1-3 雜原子之 5 員雜環、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

Y 係為選自於下列所構成之族群：H、鹵素、CN、NO₂、C₁-C₃ 之烷氧基、C₁-C₄ 之烷基、及 C₁-C₃ 之硫烷基，

(ii) 具有下列結構之 5 員環，



其中，

U 為 O、S、或 NR^6 ，

R^6 為 H、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之二氧化碳烷基，

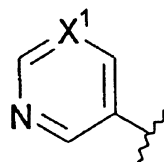
X' 係為選自於下列所構成之族群：鹵素、CN、 NO_2 、

CONH_2 、 CSNH_2 、CONH 烷基、CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、

$\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基，

Y' 係為選自下列所構成之族群：H、F、及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基，

(iii) 具有下列結構之 6 員環：



其中，

X^1 為 N 或 CX^2 ，

X^2 為鹵素、CN、 CONH_2 、 CSNH_2 、CONH 烷基、CSNH 烷基、 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $\text{CSN}(\text{烷基})_2$ 或 NO_2 ，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

16. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中 R^5 係為

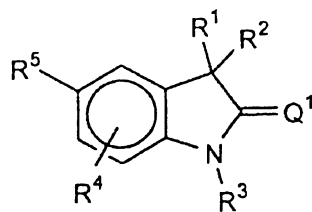
(ii) 5 員環及 U 為 O 或 S。

17. 一種用於保養哺乳動物皮膚之醫藥組成物，該組成物

係包括：

(i) 一種皮膚保養成分，及

(ii) 一種式 I 化合物、或其互變異構物：



I

其中：

R^1 及 R^2 係選自於下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、OH、O(烷基)、O(經取代之烷基)、O(乙醯基)、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、烷芳基、經取代之烷芳基、烷基雜芳基、經取代之烷基雜芳基、1-丙炔基、經取代之 1-丙炔基、3-丙炔基、及經取代之 3-丙炔基，

或 R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環：

$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m$

CH_2- 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

m 為 1~4 之整數，

n 為 1~5 之整數，

p 為 1~4 之整數，

或 R^1 及 R^2 係形成雙鍵至 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{環烷基})$ 、O、或 $\text{C}(\text{環醚})$ 上，

R^3 係選自於下列所構成之族群：H、OH、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 之烯基、經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、炔基、經取代之炔基、及 COR^A ，

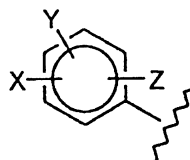
R^A 係選自下列所構成之族群：H、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、經取

代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^4 係選自下列所構成之基：H、鹵素、CN、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 之烷氧基、經取代之 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_6 胺烷基，

R^5 係選自 a)、b)及 c)所構成之族群：

a) 具有下列結構經取代之苯環：



X 係為下列所構成之族群：鹵素、OH、CN、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基、 $S(O)$ 烷基、 $S(O)_2$ 烷基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 之全氟烷基、及經取代之 C_1-C_3 全氟烷基、具有 1-3 個雜原子的 5 或 6 員雜環、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、 $CNHNHOH$ 、 CNH_2NOH 、 $CNHNOH$ 、 COR^B 、 CSR^B 、 $OCOR^B$ 、及 $NR^C COR^B$ ，

R^B 係為選自於下列所構成之族群：H、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、芳基、經取代之芳基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^C 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

Y 及 Z 係分別為選自下列所構成之族群：H、鹵素、CN、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之硫烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 硫烷基，

b) 具有 1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員雜環，其係選自下列所構成之族群：O、S、SO、 SO_2 與 NR^6 及由下列所構成具有 1 或 2 分別的取代基：H、鹵素、CN、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之胺烷基、及經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 胺烷基、 COR^D 、 CSR^D 、及 NR^ECOR^D ，

R^D 係為 H、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、芳基、經取代之芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷氧基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之胺烷基、或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 胺烷基， R^E 係為 H、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，

R^6 係為 H、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 之二氧化碳烷基，

c) 吡啶 -4-基、吡啶 -7-基或苯並 -2-噻吩基之部分，其中該部分係藉由選自於下列族群之 1~3 個取代基取代或未經取代者：鹵素、烷基、經取代之烷基、CN、 NO_2 、烷氧基、經取代之烷氧基、及 CF_3 ，

Q^1 為 S、 NR^7 、或 CR^8R^9 ，

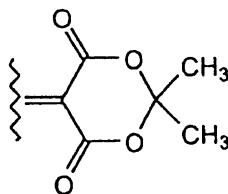
R^7 係為選自於下列所構成之族群：CN、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 之烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 之環烷基、經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、

醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、
 SO_2CF_3 、 OR^{11} 、及 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，

R^8 及 R^9 係分別為選自於下列所構成族群之取代基：H、
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 之環烷基、
 經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、
 經取代之雜環、 NO_2 、 CN 、及 CO_2R^{10} ，

R^{10} 為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 之烷基、或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，

或 CR^8R^9 係包括一具有下列結構之 6 員環：



R^{11} 及 R^{12} 係分別為選自下列所構成之族群：H、烷基、
 經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代
 之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳
 醯基、礬基、經取代之礬基，

或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或
 其前藥。

18. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其中：

R^1 及 R^2 係為烷基或經取代之烷基，

R^3 為 H。

19. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其中：

R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環：

$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m$
 CH_2- 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

R^3 為 H。

20. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其中：

R^3 為 H，

Q^1 為 S 或 NR^7 。

21. 如申請專利範圍第 17 至 20 項中任一項之醫藥組成物，其係用於製備藥劑。

22. 如申請專利範圍第 1 或 21 項之醫藥組成物，其中該式 I 化合物係選自於下列所構成之族群：5'-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]2'(1'H)-硫酮、3(1',2'-二氫-2'-硫基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)苯基氰、4-(1',2'-二氫-2'-硫基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-2-噁吩腈、3(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-5-氟苯基氰、4-甲基-5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-2-噁吩硫醯胺、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環戊烷-1,3-[3H]-吡啶]-5'-基)-1H-吡咯-2-腈、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-1-(第三丁氧基羰基)-吡咯-2-腈、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-5'-基)-1-甲基-吡咯-2-腈、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環戊烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-3-噁吩腈、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環戊烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-2-噁吩腈、5-(3-氟-4-甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(2-胺基-

5 嘧啶基)螺[環己烷-1,3-[3H]-吡啶]-2(1H)-硫酮、3-(1,2-二氫-2-硫基螺[環戊烷-1,3-[3H]-吡啶]-5-基)-5-氟苯基氟、5-(3-氯苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-硫酮、3-苄基-5-(3-氯苯基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-硫酮、4-(3,3-二甲基-2-硫基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-糠脒、5-(3-甲氧基苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-硫酮、3(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-4-氟苯基氟、5(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-3-吡啶脒、5-(3,4-二氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(5-氯-2-噻吩基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-3-呋喃脒、5-(3-氯-4-氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(3-氯-5-氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(3,5-二氟苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-4-丙基-2-噻吩基脒、5-(3-氟-4-硝苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、4-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-2-呋喃脒、5''-(3-氯苯基)螺[環丁烷-1,3''-[3H]吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5''-(2-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5''-(4-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5-(1'',2''-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-5''-基)-4-甲基-2-噻吩基脒、5-

(1'',2''-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-5''-基)-2-噁吩基脒、5''-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3''-[3H]吡啶]-2''(1''H)-硫酮、5-(3-羥基苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(3-氯苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-硫酮、5-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、4-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-2-氟基苯基氰、5-(1,2-二氫-2-硫基螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-5-基)-4-正丁基-2-噁吩基脒、5-(3-氟-5-甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3-[3H]吡啶]-2(1H)-硫酮、5-(3-氯苯基)-N-羥基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2-胺、N-(乙醯氧基)-5'-(3-氯苯基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2''胺、5'-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脞、5'-(2-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脞、5'-(4-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脞、5'-(3,4-二氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脞、5'-(3-甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脞、5'-(3-硝基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脞、5'-(3-氰基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'(1'H)-一脞、3-(1',2'-二氫(羥基亞胺基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-5-氟基苯基氰、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(羥基亞胺基)-5'-基)-4-甲基-2-噁吩基脒、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(羥基亞胺基)-5'-基)-2-噁吩基脒、4-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-

2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-2-噻吩基脞、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-1H-吡咯-1-甲基-2-脞、5-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-1H-吡咯-2-脞、4-(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(乙醯氧基亞胺基)-5'-基)-2-噻吩基脞、3-氟-N'-烴基-5-(2'-(烴基胺基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)苯基羧醯亞胺醯胺、N'-烴基-5(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-4-甲基-2-噻吩基羧醯亞胺醯胺、N'-烴基-4(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-2-噻吩基羧醯亞胺醯胺、N'-烴基-5(螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-(烴基亞胺基)-5'-基)-2-噻吩基羧醯亞胺醯胺、5'-(3-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(3-氟基-5-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氟基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氟基-噻吩基-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氟基-3-甲基-噻吩基-2-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、5'-(5-氟基-噻吩基-3-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、3-(2'-氟基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-5-氟-苯基氟、5-(2'-氟基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-1H-吡咯-2-脞、5-(2'-氟基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-1H-甲基-1H-吡咯-2-脞、5-(2'-氟基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-噻吩-2-脞、

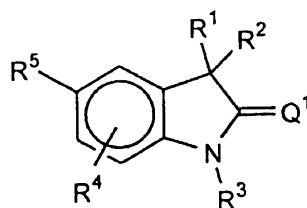
5-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-4-
 甲基-噻吩-2-腈、及 4-(2'-氰基伸甲基-螺[環己烷-
 1,3'-[3H]吡啶]-5'-基)-噻吩-2-腈、或醫藥上可接受的
 鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

23. 如申請專利範圍第 1 或 21 項之醫藥組成物，其中該化
 合物係為 5'-(5-氰-1-甲基-1H-吡咯-2-基)螺[環己烷-
 1,3'[3H]吡啶]-2'-二氫基氰胺、或醫藥上可接受的鹽
 類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。

24. 一種用於治療皮膚疾病之醫藥套組，其特徵係包括：

(i) 一種皮膚保養成分，及

(ii) 一種式 I 化合物、或其互變異構物：



I

其中：

R^1 及 R^2 係選自於下列所構成之族群：H、烷基、經取
 代之烷基、OH、O(烷基)、O(經取代之烷基)、O(乙醯
 基)、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、烷
 芳基、經取代之烷芳基、烷基雜芳基、經取代之烷基
 雜芳基、1-丙炔基、經取代之 1-丙炔基、3-丙炔基、
 及經取代之 3-丙炔基，

或 R^1 及 R^2 係接合以形成選自於下列所構成族群之環：

$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m$

CH_2- 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、

m 為 1~4 之整數，

n 為 1~5 之整數，

p 為 1~4 之整數，

或 R^1 及 R^2 係形成雙鍵至 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{環烷基})$ 、 O 、或 $\text{C}(\text{環醚})$ 上，

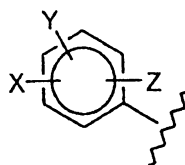
R^3 係選自於下列所構成之族群： H 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 之烯基、經取代之 C_3-C_6 烯基、炔基、經取代之炔基、及 COR^A ，

R^A 係選自下列所構成之族群： H 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^4 係選自下列所構成之基： H 、鹵素、 CN 、 NH_2 、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 之烷氧基、經取代之 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_6 胺烷基，

R^5 係選自 a)、b) 及 c) 所構成之族群：

a) 具有下列結構經取代之苯環：



X 係為下列所構成之族群：鹵素、 OH 、 CN 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代

之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基、 $S(O)$ 烷基、 $S(O)_2$ 烷基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 之全氟烷基、及經取代之 C_1-C_3 全氟烷基、具有 1-3 個雜原子的 5 或 6 員雜環、 $CONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、 $CNHNHOH$ 、 CNH_2NOH 、 $CNHNHOH$ 、 COR^B 、 CSR^B 、 $OCOR^B$ 、及 $NR^C COR^B$ ，

R^B 係為選自於下列所構成之族群： H 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、芳基、經取代之芳基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^C 係為 H 、 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

Y 及 Z 係分別為選自下列所構成之族群： H 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_4 之烷基、經取代之 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 之硫烷基、經取代之 C_1-C_3 硫烷基，

b) 具有 1、2 或 3 個雜原子之 5 或 6 員雜環，其係選自下列所構成之族群： O 、 S 、 SO 、 SO_2 與 NR^6 及由下列所構成具有 1 或 2 分別的取代基： H 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_4 之烷基、經取代之 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、及經取代之 C_1-C_3 胺烷基、 COR^D 、 CSR^D 、及 $NR^E COR^D$ ，

R^D 係為 H 、 NH_2 、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基、芳基、經取代之芳基、 C_1-C_3 之烷氧基、經取代之 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 之胺烷基、或經取代之 C_1-C_3 胺烷基，

R^E 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

R^6 係為 H、 C_1-C_3 之烷基、經取代之 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_4 之二氧化碳烷基，

c) 吡啶 -4-基、吡啶 -7-基或苯並 -2-噻吩基之部分，其中該部分係藉由選自於下列族群之 1~3 個取代基取代或未經取代者：鹵素、烷基、經取代之烷基、CN、 NO_2 、烷氧基、經取代之烷氧基、及 CF_3 ，

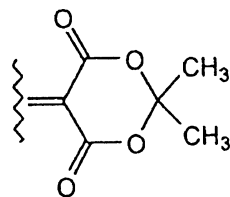
Q^1 為 S、 NR^7 、或 CR^8R^9 ，

R^7 係為選自於下列所構成之族群：CN、 C_1-C_6 之烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 之環烷基、經取代之 C_3-C_8 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、 SO_2CF_3 、 OR^{11} 、及 $NR^{11}R^{12}$ ，

R^8 及 R^9 係分別為選自於下列所構成族群之取代基：H、 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 之環烷基、經取代之 C_3-C_8 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代之雜環、 NO_2 、CN、及 CO_2R^{10} ，

R^{10} 為 C_1-C_3 之烷基、或經取代之 C_1-C_3 烷基，

或 CR^8R^9 係包括一具有下列結構之 6 員環：



R^{11} 及 R^{12} 係分別為選自下列所構成之族群：H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環、經取代

之雜環、醯基、經取代之醯基、芳醯基、經取代之芳醯基、砒基、經取代之砒基，
或醫藥上可接受的鹽類、互變異構物、代謝產物、或其前藥。