

發明專利說明書 200400193

(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：92109609

※申請日期：92.4.24

※IPC 分類：(070487/10)
A61K 31/527

壹、發明名稱：(中文/英文)

N-取代-雜芳氧基-芳基-螺-嘓啶-2,4,6-三酮金屬蛋白酶抑制劑

N-SUBSTITUTED-HETEROARYLOXY-ARYL-SPIRO-PYRIMIDINE-
2,4,6-TRIONE METALLOPROTEINASE INHIBITORS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞產品公司

PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

J 崔佛 盧

J. TREVOR LUMB

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬克 卡爾 諾伊

MARK CARL NOE

- 2 凱文 丹尼爾 菲爾曼庫克

KEVIN DANIEL FREEMAN-COOK

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340,
U.S.A.

- 2 美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

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：

1 美國；2002年04月26日；60/376,159

2.

3

4.

5

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【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年04月26日；60/376,159

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：

【技術領域】

本發明有關N-取代-雜芳氧基-芳基-螺-嘧啶-2,4,6-三酮金屬蛋白酶抑制劑及治療發炎、癌症及其他疾病之醫藥組合物及方法。

本發明化合物為鋅金屬內肽酶之抑制劑，尤其屬於基質金屬蛋白酶類(又稱為MMP或基質素(matrixin))之抑制劑。

【先前技術】

酵素之MMP次族群目前含有17個成員(MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11、MMP-12、MMP-13、MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17、MMP-18、MMP-19、MMP-20)。該等MMPs大部份均已知其在調節細胞外基質蛋白質轉換中扮演之角色且因此在正常生理過程如生殖、發育及分化中扮演重要角色。此外，MMPs在發生異常結締組織轉換之許多生理狀況中表現。例如，MMP-13(在II型膠原(軟骨中之主要膠原)降解中具有強效活性之酵素)已證明在骨關節炎之軟骨中過度表現(Mitchell等人, J. Clin. Invest., 97, 761 (1996))。其他MMPs (MMP-2、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-12)亦在骨關節炎之軟骨中過度表現且有些或所有該等MMPs之抑制作用預期可減緩或阻斷關節疾病如骨關節炎或風濕性關節炎之軟骨加速流失。

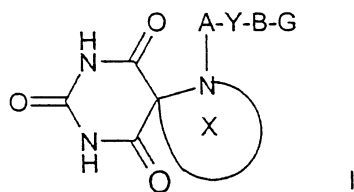
已了解MMPs之不同組合在不同生理狀況下表現。據此，對個別MMPs具有特異選擇性之抑制劑對個別疾病而言較

佳。

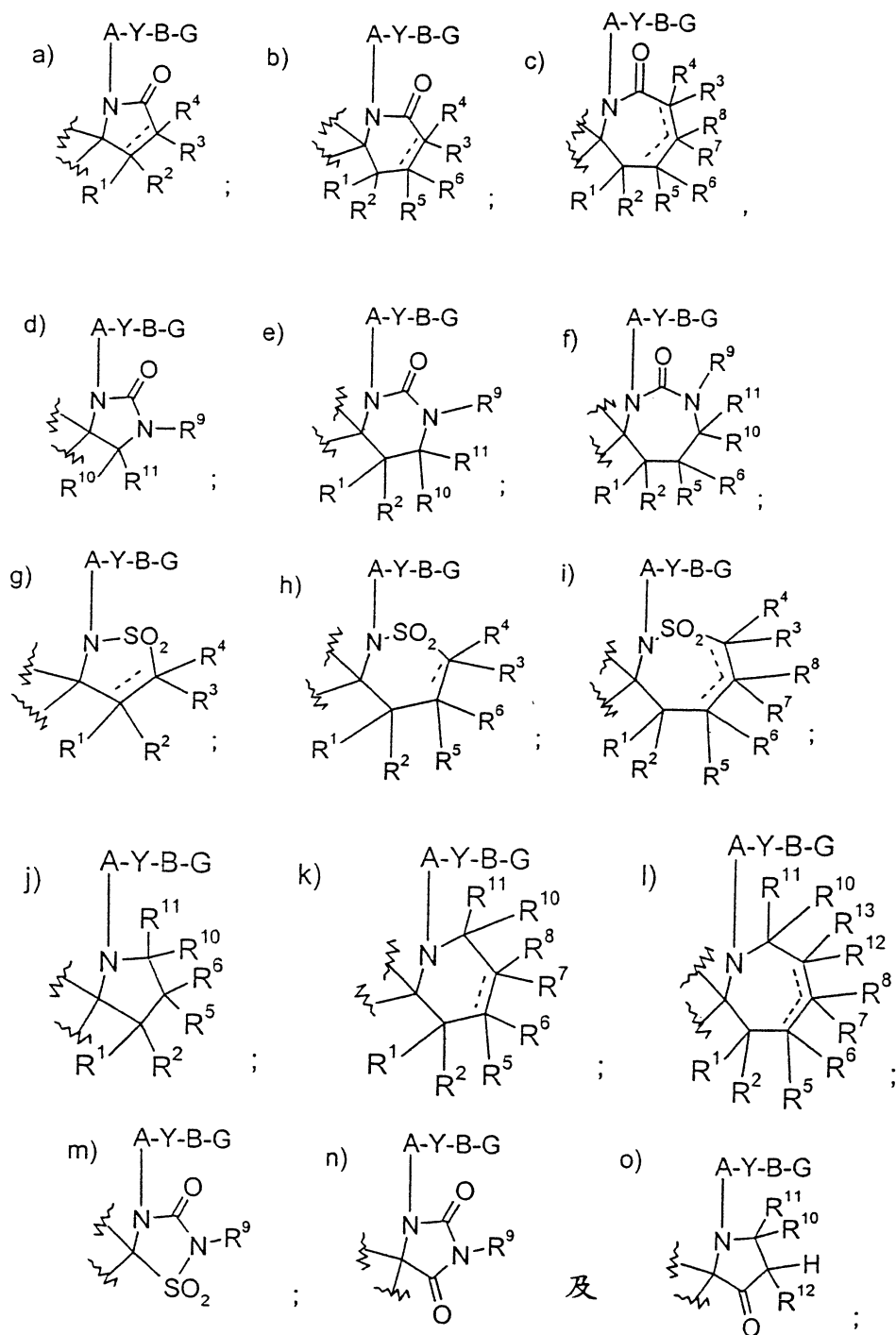
基質金屬蛋白酶抑制劑為文獻中悉知者。羧肟酸MMP抑制劑例舉於1994年7月13日公告之歐洲專利公報606,046。數種嘧啶-2,4,6-三酮MMP抑制劑參見PCT公報WO 98/58925 (1998年12月30日公開)。2000年8月17日公開之PCT公報WO 00/47565有關某種芳基取代之嘧啶-2,4,6-三酮MMP抑制劑。2000年8月9日申請之美國非臨時申請號09/635156(其主張1999年8月12日申請之美國臨時申請號60/148547之優先權)有關雜芳基取代之嘧啶2,4,6-三酮MMP抑制劑。美國臨時申請號標題"三芳基-氧基-芳基-螺-嘧啶-2,4,6-三酮金屬蛋白酶抑制劑"、"N-取代之雜芳氧基-芳基-螺-嘧啶-2,4,6-三酮金屬蛋白酶抑制劑"及"三芳氧基-芳氧基-嘧啶-2,4,6-三酮金屬蛋白酶抑制劑"(均於2002年4月申請)有關某種嘧啶-2,4,6-三酮。巴比士酸及其製備方法為本技藝已知者，例如參見 Goodman 及 Gilman's 之 "治療劑之藥理基礎"，345-382(第8版，McGraw Hill, 1990)。上述參考公報及申請號各併於本文供參考。

【發明內容】

本發明有關下式之化合物：



其中該環X為選自下列所成組群之5-7員雜環：



其中各虛線代表視情況之雙鍵；

其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 各獨立選自氫、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烯基、(C₁-C₄)炔基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₁₀)雜芳基、(C₃-C₈)環烷基及 (C₁-C₁₀)雜環基所成之組群；

其中各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} (C_1 - C_4)烷基、(C_6 - C_{10})芳基、(C_1 - C_{10})雜芳基、(C_3 - C_8)環烷基及(C_1 - C_{10})雜環基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自鹵基、(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基、-CN、-OH及-NH₂之取代基取代；

其中各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} (C_1 - C_{10})雜芳基及(C_1 - C_{10})雜環基在可支撐額外取代基之任何環氮原子上視情況經獨立選自(C_1 - C_4)烷基及(C_1 - C_4)烷基-(C=O)-之取代基取代；

A為(C_6 - C_{10})芳基或(C_2 - C_{10})雜芳基；

其中該芳基或(C_2 - C_{10})雜芳基可在可支撐額外取代基之任何環碳原子上視情況每環經一或兩個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)全氟烷基、(C_1 - C_4)全氟烷氧基、(C_1 - C_4)烷氧基及(C_3 - C_8)環烷基氧基所成組群之取代基取代；

Y係選自-O-、-S-、>C=O、>SO₂、>S=O、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂S-、-SCH₂-、-CH₂SO-、-CH₂SO₂-、-SOCH₂-、-SO₂CH₂-、>NR¹⁴、-[N(R¹⁴)]CH₂-、-CH₂[N(R¹⁴)]-、-CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-[N(R¹⁴)]SO₂-及-SO₂[N(R¹⁴)]-所成之組群；

R¹⁴係選自氫及(C_1 - C_4)烷基所成之組群；

B為含有至少一個氮原子之雜環基；

其中B之一個環氮原子鍵結至G之一個碳原子；

但條件為-B-G基不為甲基吡啶基或甲基哌啶基；

其中該B在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視

情況經 1 或 2 個獨立選自 F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₈)環烷基氧基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₁₀)雜芳基及(C₁-C₁₀)雜環基所成組群之取代基取代；

G 為 (C₁-C₆)烷基或 R¹⁵-(CR¹⁶R¹⁷)_p-；

p 為 0 至 4 之整數；

其中該 G(C₁-C₆)烷基可在可支撐額外取代基之任何碳原子上每 (C₁-C₆)烷基視情況經 1 至 3 個獨立選自 F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH-、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；

R¹⁵係選自 (C₃-C₈)環烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₁₀)雜芳基及(C₁-C₁₀)雜環基所成之組群；

其中 R¹⁵ (C₆-C₁₀)芳基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₁₀)雜芳基及(C₁-C₁₀)雜環基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經 1 至 3 個獨立選自 F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH-、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；

其中該 R¹⁵(C₃-C₈)環烷基及(C₁-C₁₀)雜環基亦可視情況經一至兩個氧代基取代；

其中該 R¹⁵(C₁-C₁₀)雜芳基及(C₁-C₁₀)雜環基各可視情況在可支撐額外取代基之任何環氮原子上經獨立選自由(C₁-C₄)

烷基及(C₁-C₄)烷基-(C=O)-所成組群之取代基取代；

R¹⁶及R¹⁷各獨立選自氫及(C₁-C₄)烷基所成之組群；

或R¹⁶及R¹⁷可與其所鍵結之碳一起形成3至8-員碳環；

或其醫藥可接受性鹽。

【實施方式】

本發明又有關式I化合物之醫藥可接受性酸加成鹽。可用以製備本發明前述鹼化合物之醫藥可接受性酸加成鹽之酸為可形成非毒性酸加成鹽者；亦即含醫藥可接受性陰離子之鹽，如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羧萘酸鹽[亦即1,1'-伸甲基-雙-(2-羧基-3-萘酸)]鹽。

本發明又有關式I之鹼加成鹽。可用以製備性質上為酸性之該等式I化合物之醫藥可接受性鹼鹽之化學鹼為與該化合物形成非毒性鹼之鹽。此非毒性鹼鹽包含(但不限於)衍生自醫藥可接受性陽離子者，如鹼金屬陽離子(如鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(如鈣及鎂)、銨或水可溶性胺加成鹽如N-甲基葡糖胺(meglumine)及低碳烷醇銨及醫藥可接受性有機胺之其他鹼鹽。

本發明化合物包含式I化合物之所有立體異構物(如順式及反式異構物)及所有光學異構物(如R及S對映異構物)以及

此異構物之消旋、非對映異構物及其他混合物。

本發明化合物亦可展現不同互變體。本發明有關式I之所有互變體。

本發明化合物可含似-烯烴雙鍵。當存在有此雙鍵，本發明化合物展現為順式及反式組態及為其混合物。

除非另有說明，該"取代基"或"諸取代基"代表以另一原子或原子基置換式I化合物變化法(如 R^1 、 R^2 、 R^3 等)之個別成員上之至少一個原子。例如， (C_1-C_6) 烷基取代基可置換 $R^1(C_6-C_{10})$ 芳基之氫原子。

除非另有說明，" (C_1-C_4) 烷基"或" (C_1-C_6) 烷基"之名詞以及本文其他名詞(如 (C_1-C_6) 烷基-O-之 (C_1-C_6) 烷基成分)之 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基成分可為直鏈或分支(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)。

除非另有說明，"鹵基"一詞意指氟、氯、溴或碘。

除非另有說明，" (C_2-C_6) 烯基"意指含2至6個碳原子且具有至少一個雙鍵之直鏈或分支烴鏈官能基，包含(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基或2-丁烯基。

除非另有說明，" (C_2-C_6) 炔基"意指含2至6個碳原子且具有至少一個參鍵之直鏈或分支烴鏈官能基，包含(但不限於)乙炔基($-C \equiv C-H$)、丙炔基($-CH_2-C \equiv C-H$ 或 $-C \equiv C-CH_3$)或丁炔基($-CH_2-CH_2-C \equiv C-H$ 或 $-CH_2-C \equiv C-CH_3$ 或 $-C \equiv C-CH_2CH_3$)。

除非另有說明，" (C_3-C_7) 環烷基"意指單或雙環碳環官能

基，包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[3.2.1]辛烷基及雙環[5.2.0]壬烷基；其中該(C₃-C₇)環烷基可視情況含有1或2個雙鍵，包含(但不限於)環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。

除非另有說明，"(C₆-C₁₀)芳基"代表芳族官能基如苯基、萘基、四氫萘基或茚滿基，其中該(C₆-C₁₀)芳基在任何環碳原子上視情況每環經1至2個次官能基取代，其中該次官能基係獨立選自鹵基、-OH、-CN、-SH、HO-(C=O)-、-NO₂、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₉)雜芳基、(C₁-C₉)雜環基、(C₁-C₆)烷基-O-、-OCF₃、(C₁-C₆)烷基-S-、(C₁-C₆)烷基-NH-、[(C₁-C₆)烷基]₂-N-、(C₃-C₇)環烷基-NH-、(C₆-C₁₀)芳基-NH-、[(C₁-C₆)烷基]-[((C₆-C₁₀)芳基)-N]-、(C₁-C₉)雜芳基-NH-、(C₁-C₁₀)雜環基-NH-、H₂N-(C=O)-、[(C₁-C₆)烷基]-NH-(C=O)、[(C₁-C₆)烷基]₂-N-(C=O)-、[(C₆-C₁₀)芳基]-NH-(C=O)-、[(C₁-C₆)烷基]-[((C₆-C₁₀)芳基)-N]-(C=O)-、(C₁-C₆)烷基-O-NH-(C=O)-、(C₁-C₆)烷基-(C=O)-O-、(C₁-C₆)烷基-(C=O)-NH-、(C₁-C₆)烷基-(C=O)-NH-(C₁-C₆)烷基-NH-、H-(C=O)-、(C₁-C₆)烷基-(C=O)-及(C₁-C₆)烷基-O-(C=O)-所成之組群。

除非另有說明，該"氧代基"代表=O。

除非另有說明，該"(C₁-C₉)雜芳基"代表芳族或多環官能基其中官能基之至少一環為芳族，其中該芳族或多環官能基含有一或多個選自O、S及N之雜原子。(C₁-C₉)雜芳基官

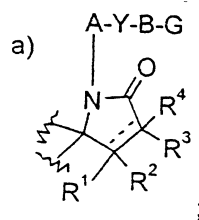
能基可視情況經一或多個氧代基次官能基取代。(C₁-C₉)雜芳基實例包含(但不限於)苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋咕基、2H-1-苯并吡喃基、苯并噻二吡基、苯并噻吡基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋唑基、色滿基、啉基、呋咕基、呋喃并吡啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、異吡啶基、異噻啶基、異噻唑基、異呋唑基、萘啶基、呋二唑基、呋唑基、酞基、喋啶基、嘌呤基、吡基、噻基、吡啶基、噻啶基、吡唑基、吡咯基、噻啶基、噻啶基、噻呋啶基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、三吡基及四唑基，其中該(C₁-C₁₀)雜芳基在可形成額外鍵之任何原子上視情況經1或2個獨立選自鹵基、-CN、-OH、(C₁-C₆)烷基、全氟(C₁-C₆)烷基、全氟(C₁-C₆)烷基-O-、(C₁-C₆)烷基-O-及(C₃-C₈)環烷基-O-所成組群之次官能基取代。除非另有說明，前述之(C₁-C₉)雜芳基可C-鍵結或N-鍵結(若可能)。例如吡咯基可為吡咯-1-基(N-鍵結)或吡咯-3-基(C-鍵結)。

除非另有說明，"(C₁-C₉)雜環基"代表含1至9個碳原子及1至4個選自N、O及S之雜原子之環狀官能基。該雜環可視情況經取代，若可能經氧代基、-CN、-OH、(C₁-C₆)烷基、全氟(C₁-C₆)烷基、全氟(C₁-C₆)烷基-O-、(C₁-C₆)烷基-O-及(C₃-C₈)環烷基-O-所成組群之次官能基取代。環狀官能基實例包含(但不限於)3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、吡啶基、二氮呋喃基、二氮吡喃基、二氮噻吩基、二氧雜環戊基、1,3-二氧雜環己基、1,4-二硫雜環己

基、六氫吡啶庚因基、六氫嘧啶基、咪唑啉基、咪唑啞基、異噁唑啉基、嗎啉基、氧雜環丁基、噁唑啉基、哌啞基、哌啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啉基、吡啞基、吡啞啞基、吡咯啉基、2-吡咯啞基、3-吡咯啞基、喹啞基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、1,2,3,6-四氫吡啉基、四氫噻吩基、四氫噻喃基、硫嗎啞基、氧硫雜環己基或三硫雜環己基。除非另有說明，前述之(C₁-C₁₀)雜環基可C-鍵結或N-鍵結(若可能)。例如，哌啉可為哌啉-1-基(N-鍵結)或哌啉-4-基(C-鍵結)。

有些式I化合物含有對掌性中心且因此展現不同對映異構態。本發明有關式I化合物之所有光學異構物、對映異構物、非對映異構物及立體異構物及其混合物。本發明又展現不同互變體。本發明有關式I之所有互變體。熟知本技藝者將注意到該嘧啶-2,4,6-三酮核於溶液中展現互變體之混合物。成固態及液態之各種比例互變體隨分子上之各種取代基及用以單離化合物之特定結晶技術而定。

本發明另一具體例中，雜環X具有式a)：

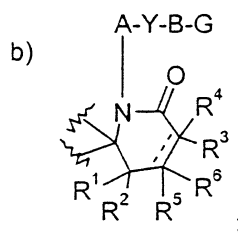


其中R¹、R²、R³及R⁴各獨立選自氫、視情況經取代之(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烯基、(C₁-C₄)炔基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之

(C₃-C₈)環烷基及視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜環基所成之組群。

本發明另一具體例中，雜環X具有式a)，其中雜環X中虛線為雙鍵。

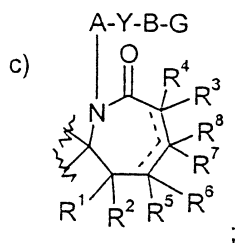
本發明另一具體例中，雜環X具有式b)：



其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶各獨立選自氫、視情況經取代之(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烯基、(C₁-C₄)炔基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之(C₃-C₈)環烷基及視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜環基所成之組群。

本發明另一具體例中，雜環X具有式b)，其中雜環X中虛線為雙鍵。

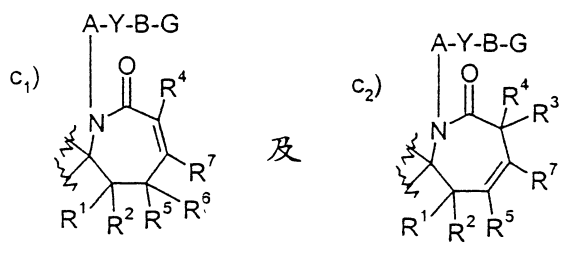
本發明另一具體例中，雜環X具有式c)：



及其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸各獨立選自氫、視情況經取代之(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烯基、(C₁-C₄)炔基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳

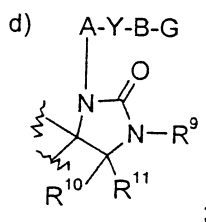
基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

本發明另一具體例中，雜環X具有式c)，其中雜環X中虛線為雙鍵，因而式c之雜環X係選自下列所成組群：



及其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

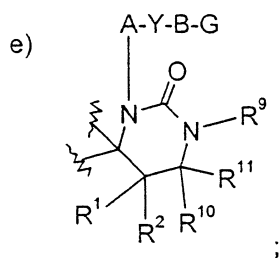
本發明另一具體例中，雜環X具有式d)：



及其中 R^{10} 及 R^{11} 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群；且其中 R^9 係選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳

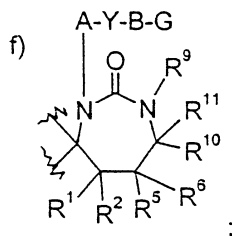
基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群；較好 R^9 係選自氫及 (C_1-C_4) 烷基如甲基。

本發明另一具體例中，雜環X具有式e)：



及其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群；且其中 R^9 係選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群；較好 R^9 係選自氫及 (C_1-C_4) 烷基如甲基。

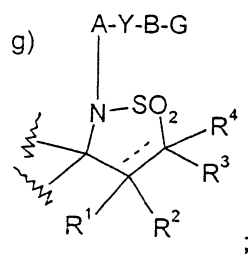
本發明另一具體例中，雜環X具有式f)：



及其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況

經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之(C₃-C₈)環烷基及視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜環基所成之組群；且其中R⁹係選自氫、視情況經取代之(C₁-C₄)烷基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之(C₃-C₈)環烷基及視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜環基所成之組群；較好R⁹係選自氫及(C₁-C₄)烷基如甲基。

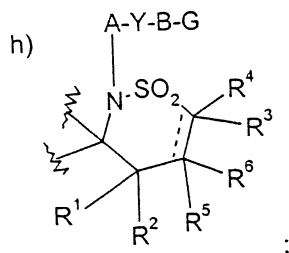
本發明另一具體例中，雜環X具有式g)：



及其中R¹、R²、R³及R⁴各獨立選自氫、視情況經取代之(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烯基、(C₁-C₄)炔基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之(C₃-C₈)環烷基及視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜環基所成之組群。

本發明另一具體例中，雜環X具有式g)，如前述段落所定義，其中雜環X中虛線為雙鍵。

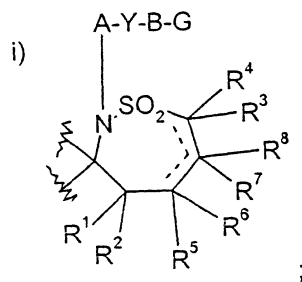
本發明另一具體例中，雜環X具有式h)：



及其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

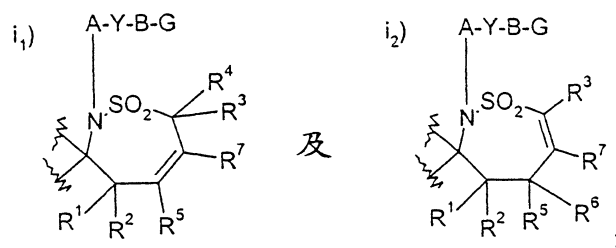
本發明另一具體例中，雜環 X 具有式 h)，如前述段落所定義，其中雜環 X 中虛線為雙鍵。

本發明另一具體例中，雜環 X 具有式 i)：



及其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

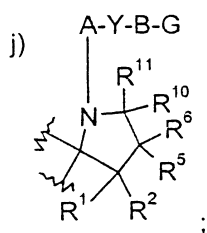
本發明另一具體例中，雜環 X 具有式 i)，其中雜環 X 中虛線為雙鍵，因而式 i) 之雜環 X 係選自下列所成組群：



及其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各獨立選自氫、

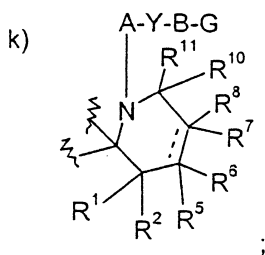
視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

本發明較佳具體例中，雜環X具有式j)：



及其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

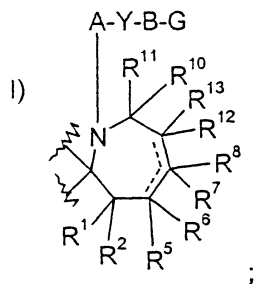
本發明較佳具體例中，雜環X具有式k)：



及其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

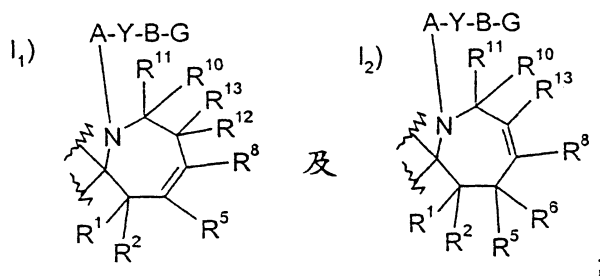
本發明另一具體例中，雜環X具有式k)，如前述段落所定義，其中雜環X中虛線為雙鍵。

本發明另一具體例中，雜環X具有式l)：



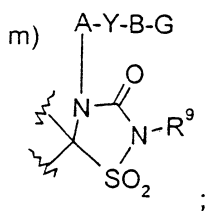
及其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

本發明另一具體例中，雜環X具有式l)，其中雜環X中虛線為雙鍵，因而式l之雜環X係選自下列所成組群：



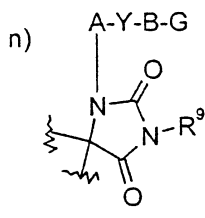
及其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

本發明另一具體例中，雜環X具有式m)：



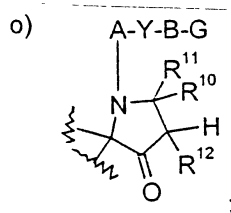
及其中 R^9 係選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群；較好 R^9 係選自氫及 (C_1-C_4) 烷基如甲基。

本發明另一具體例中，雜環X具有式n)：



及其中 R^9 係選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群；較好 R^9 係選自氫及 (C_1-C_4) 烷基如甲基。

本發明另一具體例中，雜環X具有式o)：



及其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各獨立選自氫、視情況經取代之 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烷基及視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群。

本發明上述各具體例中，任何(C₁-C₁₀)雜環基較好一個X環[亦即環a)至o)]中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³總計不超過2個為視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之(C₃-C₈)環烷基及視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜環基。

本發明上述各具體例之較佳具體例中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³係選自氫及(C₁-C₄)烷基如甲基。

本發明上述各具體例之較佳具體例中，一或兩個R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³為氫以外之基。

本發明上述各具體例之較佳具體例中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³各為氫。

本發明上述各具體例之較佳具體例中，一或兩個R⁵、R⁶、R⁷及R⁸為氫以外之基。

本發明上述各具體例之其他具體例中，R⁹係選自氫、(C₁-C₄)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₁₀)雜芳基、(C₃-C₈)環烷基及(C₁-C₁₀)雜環基。

本發明上述各具體例之其他具體例中，R⁹係選自氫及(C₁-C₄)烷基如甲基。

本發明各上述具體例中，A為(C₁-C₁₀)雜芳基，係選自苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、2H-1-苯并吡喃基、苯并噻二吡基、苯并噻吡基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、色滿基、噻啉基、呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、

3H-吡啶基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異呋唑基、
 萘啶基、呋二唑基、呋唑基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、
 吡嗪基、嗒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、喹
 啉基、喹啉基、喹呋啉基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、
 噻吩基、三吡基及四唑基；其中該(C₁-C₁₀)雜芳基視情況在
 可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環經1或2個獨立選
 自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、
 (C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基所
 成組群之取代基取代；較好A係選自咪唑基、異噻唑基、異
 呋唑基、呋二唑基、呋唑基、吡嗪基、嗒嗪基、吡啶基、
 嘧啶基及吡唑基所成之組群；更好A為吡嗪基、嗒嗪基、吡
 啶基及嘧啶基；最好A為吡啶基。各前述具體例中，Y係選
 自化學鍵、-O-、-S-、-CH₂-、>SO₂、-OCH₂-及-CH₂O-所成
 組群；較好Y為-O-、-OCH₂-或-CH₂O-；更好Y為-O-。

本發明上述各另一具體例中，A為(C₆-C₁₀)芳基如苯基或
 萘基，其中該(C₆-C₁₀)芳基視情況在可支撐額外取代基之任
 何環碳原子上每環經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、
 (C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)
 烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；較好A
 為苯基。前述各具體例中，Y係選自化學鍵、-O-、-S-、-CH₂-、
 >SO₂、-OCH₂-及-CH₂O-所成組群；較好Y為-O-、-OCH₂-或
 -CH₂O-；更好Y為-O-。

本發明另一具體例中，A係在可支撐額外取代基之任何環
 碳原子上視情況每環經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、

(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代。

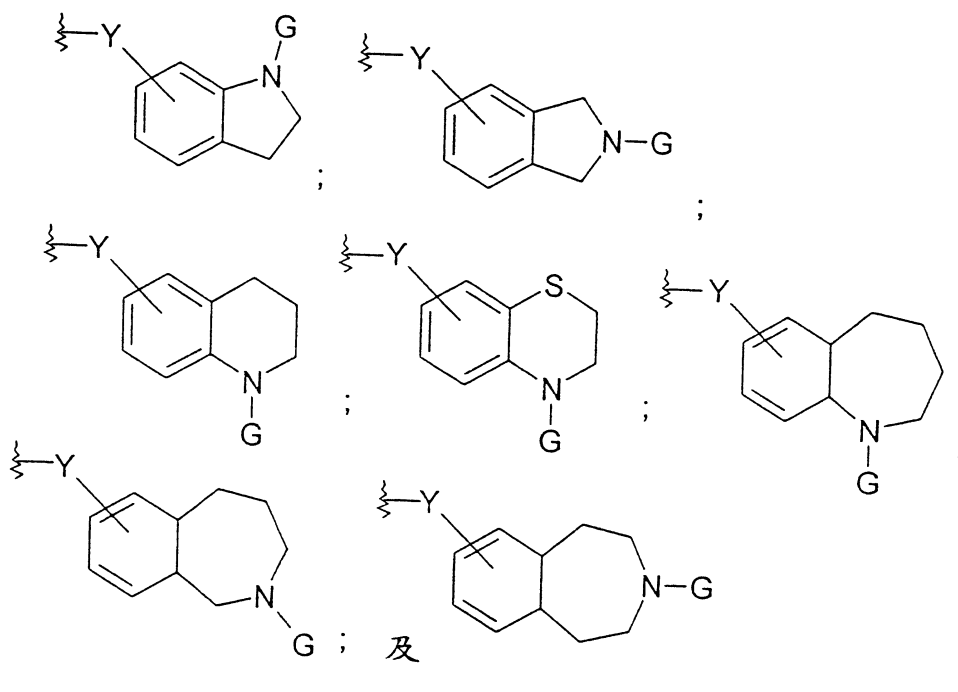
本發明另一具體例中，B為含至少一個氮原子之單環飽和(5-至7-員)-雜環，係選自由吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基及哌嗪基所成之組群。

本發明另一具體例中，B為含至少一個氮原子且稠合至芳族6員環之單環飽和(5-至7-員)-雜環，如吲哚啉基或異吲哚啉基。

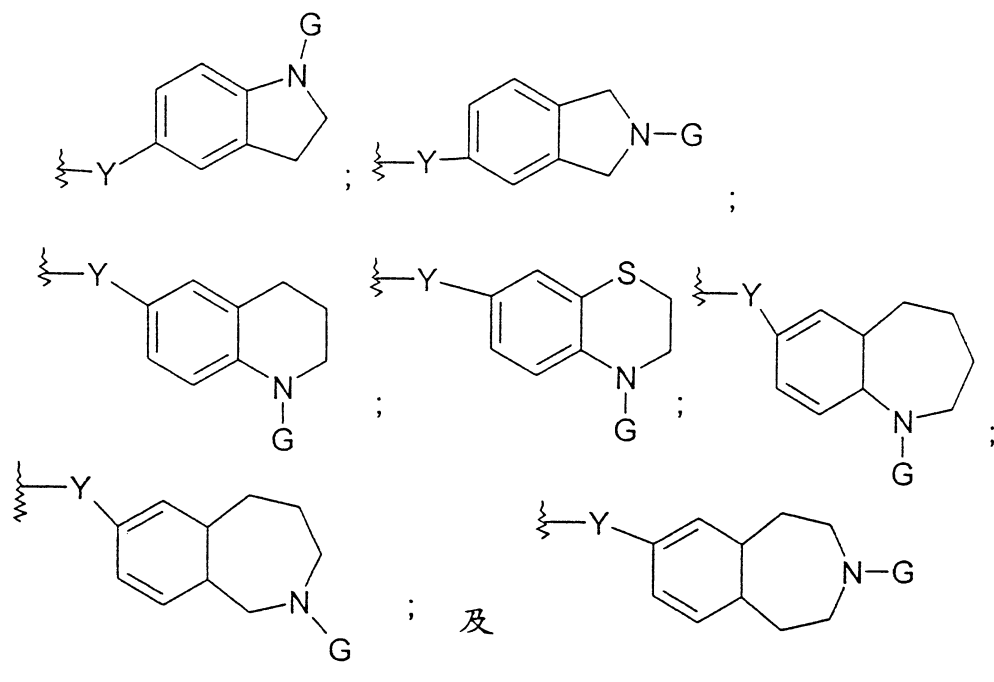
本發明另一具體例中，Y為化學鍵、-O-、-S-、-CH₂-、>SO₂、-OCH₂-或-CH₂O-。

本發明另一具體例中，Y為-O-、-OCH₂-或-CH₂O-；較好Y為-O-。

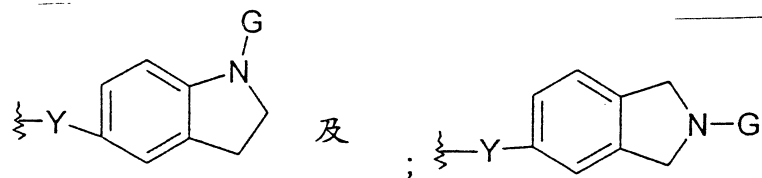
本發明另一具體例中，-Y-B-G基具有選自下列所成組群之基：



較好係選自下列所成組群：



更好係選自下列所成之組群：



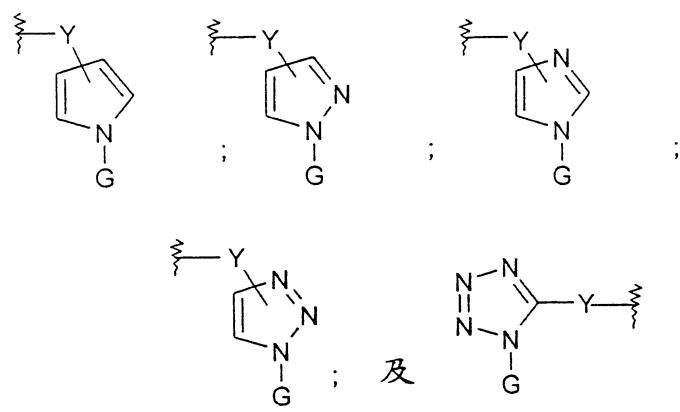
本發明另一具體例，B為含至少一個氮原子之單環部分飽和(5-至7-員)-環，如2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑基、2-咪唑啉基或2-吡唑啉基。

本發明另一具體例，B為含至少一個氮原子且稠合至芳族6員環之部分飽和(5-至7-員)-雜環，如3H-吲哚基。

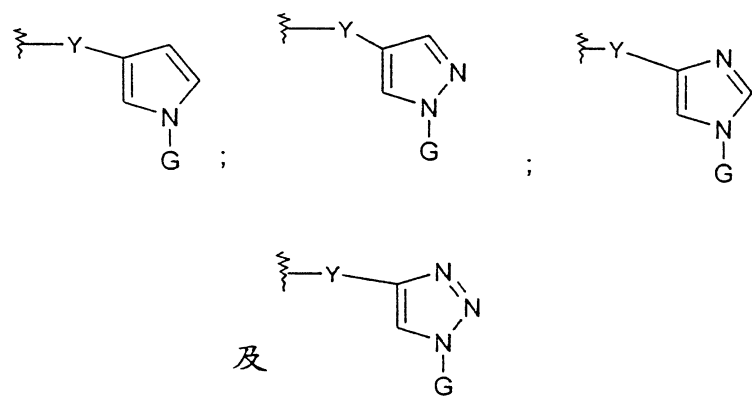
本發明另一具體例，B為含至少一個氮原子之單環芳族(5-至6-員)-雜環，如四唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、或三唑基。

本發明另一具體例中，-Y-B-G之基具有選自下式所成組

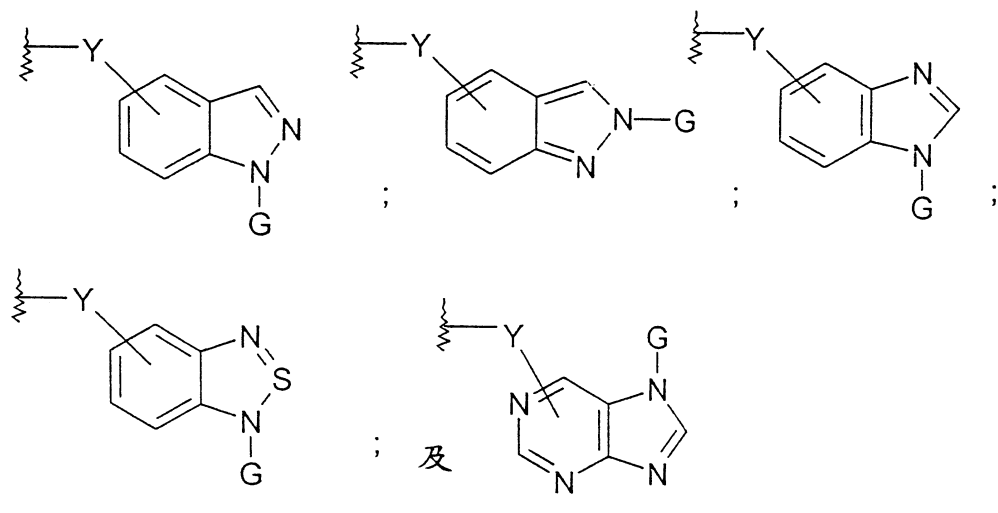
群之基：



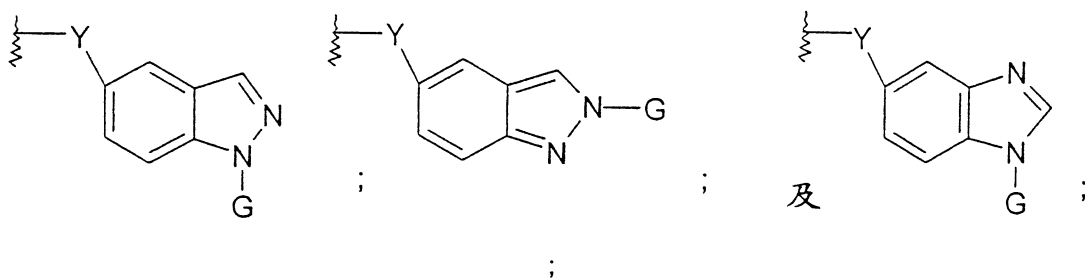
較好選自下列組群：



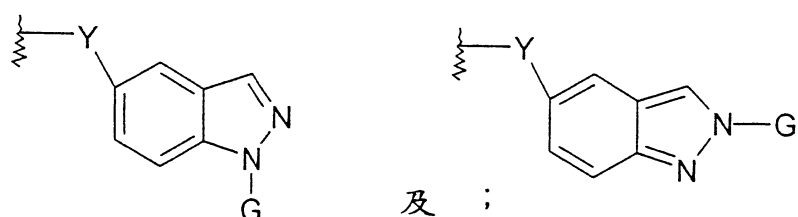
本發明另一具體例，B為含至少一個氮原子且稠合至芳族6員環之芳族(5-至6-員)-環，如吲哚基、異吲哚基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、及噻吩基；其中-Y-B-G係選自下列所成組群之基：



較好係選自下列所成組群：



更好係選自下列所成組群：



本發明另一具體例中，B在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₈)環烷基氧基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₃-C₈)環烷基、(C₁-C₁₀)雜芳基及(C₁-C₁₀)雜環基所成組群之取代基取代；較好選自F、Cl、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基。

本發明另一具體例中，A與B均可在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；較好選自F、Cl、CN、甲基及甲氧基。

本發明另一較佳具體例中，A或B之一未經任何視情況之取代基取代。

本發明另一較佳具體例中，A及B均未經任何視情況之取代基取代。

本發明另一較佳具體例中，G為(C₁-C₆)烷基；其中該G(C₁-C₆)烷基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每(C₁-C₆)烷基視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；較好係選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基；更好係選自F、Cl、CN、OH、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基；最好係選自F、CN、OH、全氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、環戊氧基及環己氧基。

本發明另一較佳具體例中，G為(C₃-C₈)環烷基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；且其中該(C₃-C₈)環烷基亦可視情況經氧代基取代。

本發明另一較佳具體例中，G為(C₆-C₁₀)芳基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)

烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{NH}$ 、 $[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}]_2\text{-N-}$ 及 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 環烷基氧基所成組群之取代基取代；較好G為苯基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基及 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 環烷基氧基所成組群之取代基取代；更好G為苯基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基及環戊氧基所成組群之取代基取代。

本發明另一較佳具體例中，G為未經取代之 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基；較好G為未經取代之苯基。

本發明另一較佳具體例中，G為 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 雜芳基，係選自苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋嗪基、2H-1-苯并吡喃基、苯并噻二吡基、苯并噻吡基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并喹唑基、色滿基、喹啉基、呋嗪基、呋喃并吡啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶并吡啶基、3H-吡啶基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異喹唑基、萘啶基、喹二唑基、喹唑基、酞吡基、喋啶基、嘌呤基、吡吡基、嗒吡基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻啉基、噻喹啉基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、三吡基及三唑基所成之組群；其中該 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 雜芳基視情況在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 全氟烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 全氟烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基及 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 環

烷基氧基所成組群之取代基取代；較好G為(C₁-C₁₀)雜芳基，係選自咪唑基、異噻唑基、異呋唑基、呋二唑基、呋唑基、吡咩基、嗒咩基、吡啶基、嘧啶基及吡唑基所成之組群，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；更好G為(C₁-C₁₀)雜芳基，係選自吡咩基、嗒咩基、吡啶基及嘧啶基所成之組群，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基及環戊氧基所成組群之取代基取代；更好G為吡啶基或嗒咩基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基及環戊氧基之取代基取代。

本發明另一具體例中，G為未經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基，係選自苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋咭基、2H-1-苯并吡喃基、苯并噻二咩基、苯并噻咩基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋唑基、色滿基、嗒咩基、呋咭基、呋喃并吡啶基、呋喃基、咪唑基、𪔐唑基、𪔐咩咩基、𪔐咩咩基、𪔐咩基、3H-𪔐咩基、異𪔐咩基、異噻咩基、異呋唑基、異噻基、茶啶基、呋二唑基、呋唑基、酞咩基、喋啶基、嘌呤基、吡咩基、嗒咩基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、噻唑咩基、噻咩基、噻呋咩基、四唑基、噻唑基、

噻二唑基、噻吩基、三吡基及三唑基；較好G為未經取代之吡啶基、嗒吡基或吡吡基。

本發明另一具體例中，G為(C₁-C₁₀)雜環基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上視情況每環經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH-、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；且其中該(C₁-C₁₀)雜環基亦可經氧代基取代。

本發明另一較佳具體例中，G為R¹⁵-(CR¹⁶R¹⁷)_p-；其中p為1至4之整數，較好1至2；且其中R¹⁶及R¹⁷獨立為氫、甲基、乙基、丙基或異丙基。

本發明另一具體例中，G為R¹⁵-(CR¹⁶R¹⁷)_p-；其中p為1至4之整數，較好1至2；且其中R¹⁶及R¹⁷與其所鍵結之碳一起形成選自下列組群之3至8-員碳環：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環戊烯基及環己烯基。

本發明另一較佳具體例中，G為(C₃-C₈)環烷基-(CR¹⁶R¹⁷)_p-；其中p為1至4之整數，較好1至2；該(C₃-C₈)環烷基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH-、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；其中該(C₃-C₈)環烷基在亦可視情況經氧代基取代；且其中R¹⁶及R¹⁷各獨立

為氫。

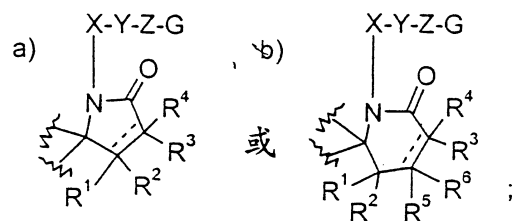
本發明另一具體例中，G為(C₆-C₁₀)芳基-(CR¹⁶R¹⁷)_p-；其中p為1至4之整數，較好1至2；該(C₆-C₁₀)芳基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH-、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；且其中R¹⁶及R¹⁷各獨立為氫。

本發明另一較佳具體例中，G為(C₁-C₁₀)雜芳基-(CR¹⁶R¹⁷)_p-；其中p為1至4之整數，較好1至2；該(C₁-C₁₀)雜芳基係選自苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、2H-1-苯并吡喃基、苯并噻二吡基、苯并噻吡基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、色滿基、喹啉基、呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異呋喃基、萘啶基、呋喃二唑基、呋喃基、酞吡基、喋啶基、嘌呤基、吡嗪基、嗒吡基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、噻呋喃基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、三吡基及三唑基所成之組群；其中該(C₁-C₁₀)雜芳基視情況在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；較好該(C₁-C₁₀)雜芳基係選自咪唑基、異噻唑基、異呋喃基、呋喃

二唑基、噁唑基、吡咻基、嗒咻基、吡啶基、嘧啶基及吡唑基所成之組群，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；更好該(C₁-C₁₀)雜芳基係選自吡咻基、嗒咻基、吡啶基及嘧啶基所成之組群，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基及環戊氧基所成組群之取代基取代；最好該(C₁-C₁₀)雜芳基為吡啶基或嗒咻基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基及環戊氧基所成組群之取代基取代；且其中R¹⁶及R¹⁷各獨立為氫。

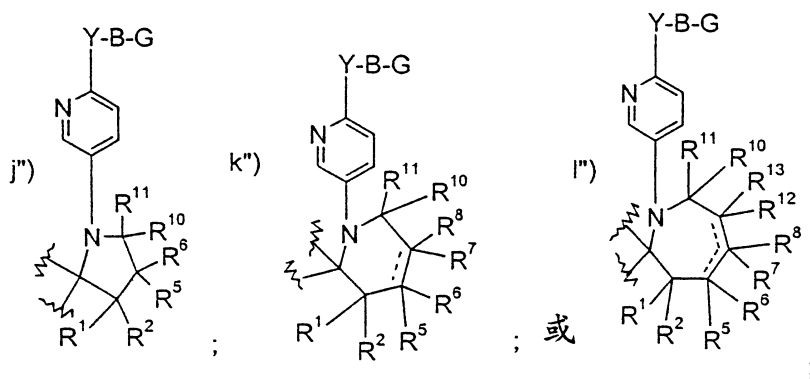
本發明另一具體例中，G為(C₁-C₁₀)雜環基-(CR¹⁶R¹⁷)_p-；其中p為1至4之整數，較好1至2；該(C₁-C₁₀)雜環基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH-、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；且其中該(C₁-C₁₀)雜環基亦可視情況經氧代基取代；且其中R¹⁶及R¹⁷各獨立為氫。

本發明另一較佳具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；其中A為選自下列組群之(C₁-C₁₀)雜芳基：



係由吡咁基、嗒咁基、吡啉基及嘑啉基所構成；更好A為吡啉基；最好A為吡啉-2-基或吡啉-3-基；且Y係選自化學鍵、-O-、-S-、-CH₂-、>SO₂、-OCH₂-及-CH₂O-所成組群；較好Y為-O-、-OCH₂-或-CH₂O-；更好Y為-O-。

本發明另一較佳具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；其中A為選自吡咁基、嗒咁基、吡啉基及嘑啉基所成組群之(C₁-C₁₀)雜芳基；更好A為吡啉基；最好A為吡啉-2-基或吡啉-3-基；最好其中吡啉基與X環及-Y-B-G基一起具有下式：



其中Y係選自化學鍵、-O-、-S-、-CH₂-、>SO₂、-OCH₂-或-CH₂O-所成組群；較好Y為-O-、-OCH₂-或-CH₂O-；更好Y為-O-。

本發明另一較佳具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；A為吡啉基，較好其中吡啉基與X環及-Y-B-G基一起具有上述定義之j'')、k'')或l'')之基；Y為-O-；B為含有至

少一個氮原子之單環部分飽和(5-至7-員)-環；G為(C₁-C₆)烷基，較好為丙基或異丙基，其視情況在可支撐額外取代基之任何碳原子上經1至3個F、Cl、Br、CN、OH、甲基、環戊氧基及環己氧基之取代基取代。

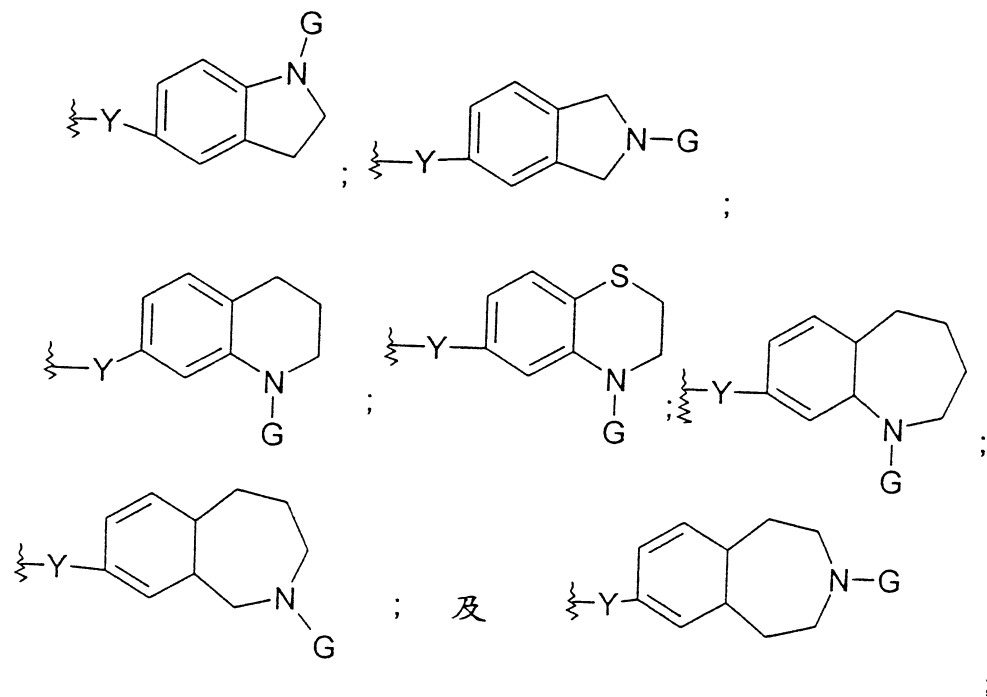
本發明另一較佳具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；A為吡啶基，較好其中吡啶基與X環及-Y-B-G基一起具有上述定義之j")、k")或l")之基；Y為-O-；B為含有至少一個氮原子之單環芳族(5-至6-員)-雜環；G為(C₁-C₁₀)雜芳基，較好為吡啶基、吡嗪基或噻嗪基。

本發明另一較佳具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；A為吡啶基，較好其中吡啶基與X環及-Y-B-G基一起具有上述定義之j")、k")或l")之基；Y為-O-；B為含有至少一個氮原子且稠合至芳族6員環之芳族(5-至6-員)-雜環，較好為1H-吡啶基、2H-吡啶基或苯并咪唑基；G為(C₁-C₁₀)雜芳基，較好為吡啶基、吡嗪基或噻嗪基。

本發明另一較佳具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；A為吡啶基，較好其中吡啶基與X環及-Y-B-G基一起具有上述定義之j")、k")或l")之基；Y為-O-；B為含有至少一個氮原子且稠合至芳族6員環之芳族(5-至6-員)-雜環，較好為1H-吡啶基、2H-吡啶基或苯并咪唑基；G為(C₁-C₁₀)雜芳基-(CR¹⁶R¹⁷)_p-；其中p為1且R¹⁶及R¹⁷各獨立為氫。

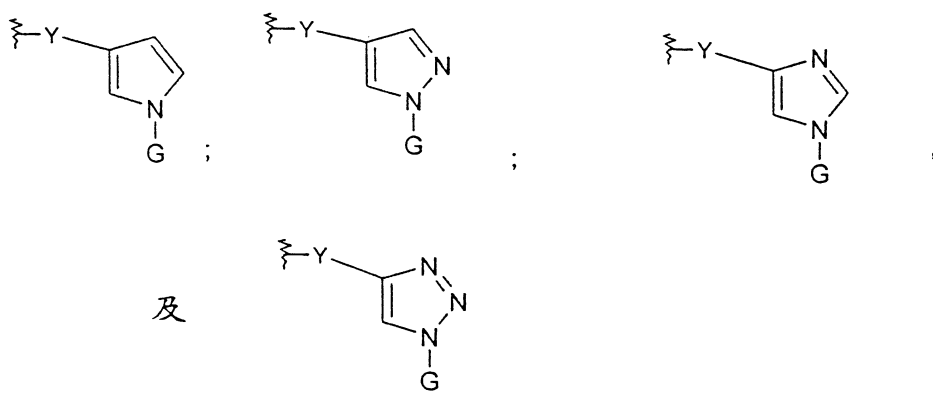
本發明另一具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；A為吡啶基，較好其中吡啶基與X環及-Y-B-G基一起具有上述定義之j")、k")或l")之基；Y為-O-；該-Y-B-G基具有

選自下列所成組群之基：



G為(C₁-C₁₀)雜芳基，較好為吡啶基、吡嗪基或噻吩基。

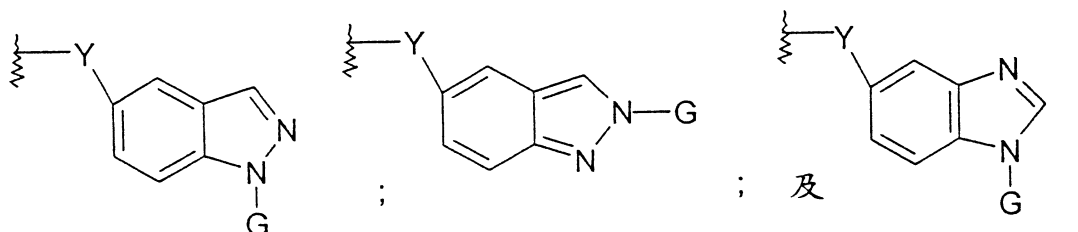
本發明另一具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；A為吡啶基，較好其中吡啶基與X環及-Y-B-G基一起具有上述定義之j")、k")或l")之基；Y為-O-；該-Y-B-G基具有選自下列所成組群之基：



G為(C₁-C₁₀)雜芳基，較好為吡啶基、吡嗪基或噻吩基。

本發明另一較佳具體例中，雜環X具有前述定義之式j)、k)或l)；A為吡啶基，較好其中吡啶基與X環及-Y-B-G基一

起具有上述定義之j")、k")或l")之基；Y為-O-；該-Y-B-G基具有選自下列所成組群之基：



G為(C₁-C₁₀)雜芳基，較好為吡啶基、吡嗪基或噻吩基。

本發明其他化合物係選自下列所成之組群：

1-[6-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-異丙基-2H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吡唑-2-基}苄腈；

1-{6-[2-(2-羥基-乙基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(2-乙氧基-乙基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氟-苯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-3-基-2H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氟-苯基)-2,3-二氫-1H-異吡唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-2,3-二氫-1H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡庚因-7-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

6-{7-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3,4,5-四氫-苯并[b]吡庚因-1-基}菸鹼腈；

6-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-吡唑-1-基}菸鹼腈；

1-[6-(2-吡啶-3-基-2,3-二氫-1H-異吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

6-{6-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基}菸鹼腈；

1-[6-(1-吡啶-4-基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

6-{6-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}菸鹼腈；

6-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-1,3-二氫-異吲哚-2-基}菸鹼腈；

6-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吲哚-1-基}菸鹼腈；

6-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吲哚-2-基}菸鹼腈；

1-[6-(2-吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-4-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-4-基-1H-吲哚-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-4-基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-4-基-2H-呔唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-對-甲苯基-2H-呔唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-對-甲苯基-2,3-二氫-1H-異呔唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氯-苯基)-2H-呔唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氯-苯基)-2,3-二氫-1H-異呔唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-2-基-2H-呔唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-2-基-2,3-二氫-1H-異呔唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(3-甲氧基-丙基)-2H-呔唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-噻吩-3-基-2H-呔唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-異丙基-2H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-異丙基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-2-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-噻吩-3-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-異丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-噻吩-3-基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(3-甲氧基-丙基)-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(3-甲氧基-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(3-甲氧基-丙基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-嗒咭-3-基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-對-甲苯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-2-基}苄腈；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氯-苯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{6-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}苄腈；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-基}苄腈；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基氧基]吡啶-3-

基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{6-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基}苄腈；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{7-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3,4,5-四氫-苯并[b]吡啶-1-基}苄腈；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-1,3-二氫-異吲哚-2-基}苄腈；

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-對-甲苯基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并咪唑-1-基}苄腈；

1-{6-[1-(3-甲氧基-丙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-對-甲苯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-甲氧基-苯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-噻吡-3-基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-2-基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-1-基}苄腈；

1-[6-(1-對-甲苯基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-噻吡-3-基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-噻吡-3-基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-噻吡-3-基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-2-基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-2-基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(3-甲氧基-丙基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(3-甲氧基-丙基)-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-對-甲苯基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；及

1-[6-(1-對-甲苯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明又有關治療哺乳類(包含人類)之選自下列病況之醫藥組合物：結締組織疾病、發炎疾病、免疫/過敏疾病、感染疾病、呼吸道疾病、心臟血管疾病、眼部疾病、代謝疾病、中樞神經系統(CNS)疾病、肝/腎疾病、再生之健康疾病、胃疾病、皮膚疾病及癌症及其他以金屬蛋白酶活性

為特徵之其他疾病，該組合物包括有效治療量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽及醫藥可接受性載體。

本發明又有關用以治療哺乳類(包含人類)之可藉抑制基質金屬蛋白酶而治療之病況之醫藥組合物，包括有效治療量之式I化合物及醫藥可接受性載體。

本發明又有關於哺乳類(包含人類)中抑制基質金屬蛋白酶之方法，包括對該哺乳類投予有效量之式I化合物。

本發明又有關治療哺乳類(包含人類)之選自下列病況之方法：結締組織疾病、發炎疾病、免疫/過敏疾病、感染疾病、呼吸道疾病、心臟血管疾病、眼部疾病、代謝疾病、中樞神經系統(CNS)疾病、肝/腎疾病、再生之健康疾病、胃疾病、皮膚疾病及癌症及其他以基質金屬蛋白酶活性為特徵之其他疾病，該方法包括對該哺乳類(包含人類)投予有效治療量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明又有關於哺乳類(包含人類)中抑制基質金屬蛋白酶或與基質降解有關之其他金屬蛋白酶之方法，包括對該哺乳類投予有效量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明又發現可鑑定出具有不同金屬蛋白酶活性(較好為MMP-13抑制活性)之式I抑制劑。本發明已鑑定出之一類較佳式I抑制劑可選擇性抑制MMP-13優於抑制MMP-1者。本發明化合物亦對已知為毒蛇金屬內肽酶(reprolysins)如TACE及凝集酶之相關酵素類帶有選擇性。本發明人已鑑定出之另一類較佳式I抑制劑包含可選擇性抑制MMP-13優於抑制MMP-1及MMP-14者。本發明人已鑑定出之另一類較佳

式I抑制劑包含可選擇性抑制MMP-13優於抑制MMP-1及12者。本發明人已鑑定出之另一類較佳式I抑制劑包含可選擇性抑制MMP-13優於抑制MMP-1、12及14者。本發明人已鑑定出之另一類較佳式I抑制劑包含可選擇性抑制MMP-13優於抑制MMP-1、2、3、7、9及14者。本發明最佳化合物可選擇性抑制MMP-13優於抑制MMP-1、2、3、7、9及14任兩種或多種及哺乳類毒蛇金屬內肽酶。

本發明又有關一種治療哺乳類個體中特徵為關節軟骨破壞之類型之醫藥病況之方法，該方法包括對患有該病況之個體投予治療有效量之適當經取代之嘧啶-2,4,6-三酮，其中該適當經取代之嘧啶-2,4,6-三酮展現：i) MMP-1 IC_{50} /MMP-13 IC_{50} 之比例約50；及ii) MMP-14 IC_{50} /MMP-13 IC_{50} 之比例約50；其中該MMP-1 IC_{50} 係藉重組MMP-1分析所測量；其中該MMP-13 IC_{50} 各藉重組MMP-13分析所測量；且其中該MMP-14 IC_{50} 各藉重組MMP-14分析所測量。

本發明又有關一種治療哺乳類個體中特徵為關節軟骨破壞之類型之醫藥病況之方法，該方法包括對患有該病況之個體投予治療有效量之適當經取代之嘧啶-2,4,6-三酮，其中該適當經取代之嘧啶-2,4,6-三酮展現：iii) MMP-12 IC_{50} /MMP-13 IC_{50} 之比例約50；其中該MMP-12 IC_{50} 係藉重組MMP-12分析所測量；且其中該MMP-13 IC_{50} 各藉重組MMP-13分析所測量。

本發明又有關一種治療哺乳類個體中特徵為關節軟骨破壞之類型之醫藥病況之方法，該方法包括對患有該病況之

個體投予治療有效量之適當經取代之嘧啶-2,4,6-三酮，其中該適當經取代之嘧啶-2,4,6-三酮展現：iv) MMP-2 IC_{50} /MMP-13 IC_{50} 之比例約50；及v) MMP-3 IC_{50} /MMP-13 IC_{50} 之比例約50；vi) MMP-7 IC_{50} /MMP-13 IC_{50} 之比例約50；及vii) MMP-9 IC_{50} /MMP-13 IC_{50} 之比例約50；其中該MMP-2 IC_{50} 係藉重組MMP-2分析所測量；其中該MMP-3 IC_{50} 各藉重組MMP-3分析所測量；其中該MMP-7 IC_{50} 各藉重組MMP-7分析所測量；其中該MMP-9 IC_{50} 各藉重組MMP-9分析所測量；且各該MMP-13 IC_{50} 各藉重組MMP-13分析所測量。

本發明又有關一種治療哺乳類個體中特徵為關節軟骨破壞之類型之醫藥病況之方法，該方法包括對患有該病況之個體投予治療有效量之適當經取代之嘧啶-2,4,6-三酮，其中該適當經取代之嘧啶-2,4,6-三酮展現MMP-13 IC_{50} 小於約100 nM，較好小於約50 nM；更好小於約20 nM。

本文所用之"治療"代表逆轉、舒緩、抑制該名詞所應用之疾病或病況之發展或預防其發展。本文所用之"處理"代表上述所述"治療"之相同定義。

本文所用之"結締組織疾病"代表外傷關節損傷後之退化軟骨損失、骨關節炎、骨質疏鬆症、配吉氏(Paget's)疾病、人工關節植入物鬆脫、牙週疾病及齒齦炎。

本文所用之"關節軟骨破壞"代表導致關節軟骨破壞之結締組織疾病，較好為關節損傷、反應性關節炎、急性焦磷酸鹽關節炎(假痛風)、牛皮癬關節炎、或幼年風濕性關節炎，更好為骨關節炎。

本文所用之"發炎疾病"代表如風濕性關節炎、黏連性脊椎炎、牛皮癬關節炎、牛皮癬、軟骨鈣鹽沉著、痛風、發炎性腸疾病、結腸潰瘍、科隆氏(Crohn's)疾病、纖維肌痛及惡質病等疾病。

本文所用之"免疫/過敏疾病"代表如器官移植毒性、過敏反應、過敏接觸性過度反應、自動免疫疾病如與肉芽腫發炎/組織再造有關之該等疾病(如氣喘)、免疫抑制及類肉瘤等疾病。

"感染疾病"包含由病毒、細菌、真菌或分枝桿菌感染所調節之疾病，本文所用代表如敗血性關節炎、AIDS、發燒；Prion疾病、重症肌無力、瘡疾、敗血病、血液動力學休克及敗血性休克等疾病。

本文所用之"呼吸道疾病"代表慢性窘迫肺疾病(包含氣腫)、急性呼吸道壓力徵候群、氣喘、氧過多肺胞損傷及自發性肺纖維化及其他纖維化肺疾病等疾病。

本文所用之"心臟血管疾病"代表如動脈硬化包含動脈硬化癥破裂；主動脈瘤包含腹部主動脈瘤及腦主動脈瘤；充血性心臟衰竭；心肌及腦梗塞；中風；腦絕血；凝集及急性期反應；左心室擴大；絕血後再灌注損傷；血管纖維瘤；血管瘤；及再阻塞等疾病。

本文所用之"眼疾病"代表如迷走血管形成、眼血管形成、眼發炎、圓椎型角膜、休格連氏(Sjogren's)徵候群、近視、眼腫瘤、角膜移植排斥、角膜損傷、新血管青光眼、角膜潰瘍、角膜結癥、癥退化(包含"年齡相關癥退化

(ARMD)"包含濕態及乾態兩者)、增生性玻璃視網膜病及早熟視網膜病等疾病。

本文所用之"代謝疾病"代表如糖尿病(包含非胰島素相關糖尿病、糖尿病視網膜病、胰島素抗性、糖尿病性潰瘍)等疾病。

本文所用之"中樞神經系統"(CNS)代表如頭部外傷、脊椎損傷、中樞神經系統之發炎疾病、神經退化疾病(急性及慢性)、阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、神經系統之脫髓疾病、亨丁頓(Huntington's)疾病、帕金森氏(Parkinson's)疾病、末梢神經疾病、疼痛、腦肌血管病、抗痴呆或辨識力增進、肌萎縮側索硬化、偏頭痛、抑鬱及厭食症等疾病。

本文所用之"肝/腎疾病"代表如腎徵候群如絲球體腎炎及腎之血管球疾病、蛋白尿、肝硬變及間質腎炎等疾病。

本文所用之"再生性健康疾病"代表如子宮內膜異位、避孕(男性/女性)、痛經、功能不全之子宮出血、胚胎膜之早熟破裂及墮胎等疾病。

本文所用之"胃疾病"代表如結腸接通術及胃潰瘍等疾病。

本文所用之"皮膚疾病"代表如皮膚老化、壓力瘡、牛皮癬、溼疹、皮膚炎、輻射損傷、組織潰瘍、十二指腸潰瘍、流行性水泡、異常傷口癒合(局部及口腔調配物)、灼傷及鞏膜炎。

本文所用之"癌症"代表如實心腫瘤癌症包含結腸癌、乳癌、肺癌及前列腺癌、腫瘤侵入、腫瘤生長腫瘤遷移、口

腔及咽癌(唇、舌、嘴、咽喉)、食道、胃、小腸、大腸、直腸、肝及膽通道、胰、喉、肺、骨、結締組織、皮膚、子宮頸、子宮內膜肥大、卵巢、睪丸、膀胱、腎及其他泌尿組織、眼腦及中樞神經系統、甲狀腺及其他內分泌腺、亨丁頓疾病、非-亨丁頓淋巴瘤、多發性骨髓瘤及造血惡性病包含白血病及淋巴瘤包含淋巴細胞、腺細胞及單細胞之惡質性。

本發明目的又包含同位素標記之化合物，其與式I所述者相同，但事實上一或多個原子係經具有原子量或原子序不同於天然界所見之一般原子量或原子序之原子所置換。可併入本發明化合物之同位素實例包含氫、碳、氮、-O-、磷、氟及氯之同位素，分別如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素之本發明化合物、其前藥及該化合物或該前藥之醫藥可接受性鹽在本發明範圍內。本發明之某些同位素標記之化合物，例如其中併入有放射性同位素如 ^3H 及 ^{14}C 之該等化合物可用於藥物及/或受質組織分布分析。氟化亦即 ^3H 及碳-14亦即 ^{14}C 同位素對製備及可偵測性之容易性而言特佳。再者，具有較重同位素如氘亦即 ^2H 之取代作用可獲得因較大代謝安定性產生之某種治療優點，例如增加體內半生期或減少之劑量需求，且因此在某些環境下較佳。本發明式I之同位素標記之化合物及其前藥一般可進行下列反應圖及/或實例及製備例中所揭示之程序，藉易獲得之同位素標記試劑替代非同位素標記之試劑而製備。

本發明又包含含有式I化合物前藥之醫藥組合物。本發明又包含治療或預防可藉抑制基質金屬蛋白酶或抑制哺乳類毒蛇金屬內肽酶而治療或預防之疾病之方法，包括投與式I化合物之前藥。具有游離胺基、鹽胺基、羥基、磺鹽胺或羧基之式I化合物可轉化成前藥。前藥包含其中胺基酸殘基或兩個或多個(如2、3或4個)胺基酸殘基之聚肽係經肽鍵共價鍵結至式I化合物之游離鹽胺基、胺基、羥基或羧酸基之化合物。該胺基酸殘基包含20種天然胺基酸(一般以三個字母符號表示)且亦包含4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、demosine、isodemosine、3-甲基組胺酸、白纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及蛋胺酸。前藥亦包含其中碳酸酯、胺基鉀酸酯、鹽胺及烷基酯經由羰基碳前藥側鏈共價鍵結至式I之上述取代基之化合物。前藥亦包含式I化合物之二聚物。

熟知本技藝者將了解本發明化合物可用於治療各種疾病陣列。熟知本技藝者亦將了解當使用本發明化合物治療特定疾病時，本發明化合物可與各種既有用以治療該疾病之治療劑組合使用。

就治療風濕性關節炎而言，本發明化合物可與如TNF- α 抑制劑之藥劑組合，如抗-TNF單株抗體(如因氟麥(infliximab)、D2E7及CDP-870)及TNF受體免疫球蛋白分子(如愛坦瑟(etanercept))、ICE抑制劑、MEKK1抑制劑、COX-2抑制劑如瑟羅可希(celecoxib)、羅非可希(rofecoxib)、瓦代可希(valdecoxib)及愛托可希(etoricoxib)；低劑量胺甲喋

呤、賴氟亞胺(lefunimide)、類固醇、葡萄糖胺、軟骨糖胺/硫酸鹽、卡巴配素(gabapentin)、A-激動劑、IL-1過程及釋出抑制劑、IL-1受體拮抗劑如Kineret®、CCR-1拮抗劑、羥基氯喹寧、d-青黴胺、酸澄黃素或非經腸道或口服金。

本發明化合物亦可用於與既有用以治療骨關節炎之治療劑組合使用。適用於組合之藥劑包含標準非類固醇消炎劑(後文稱為NSAID's)如比羅西肯(piroxicam)、代羅芬克(diclofenac)、丙酸如鈉普森(naproxen)、氟必普芬(flubiprofen)、分普芬(fenoprofen)、酮普芬(ketoprofen)及異丁苯丙酸、分納酸酯(fenamates)如美分納酸(mefenamic acid)、消炎痛(indomethacin)、舒琳達(sulindac)、阿帕酮(apazone)、吡唑酮如苯基丁脞、水楊酸酯如阿斯匹靈、COX-2抑制劑如瑟羅可希(celecoxib)、瓦代可希(valdecoxib)、哌拉可希(baracoxib)、愛托可希(etoricoxib)、羅非可希(rofecoxib)、鎮痛劑、類固醇、葡萄糖胺、軟骨糖胺/硫酸鹽、卡巴配素(gabapentin)、A-激動劑、IL-1過程及釋出抑制劑、CCR-1拮抗劑、LTD-4、LTB-4及5-LO抑制劑、p38激酶抑制劑及關節內療法如皮質甾類及玻璃糖酸如玻璃糖及辛那克(synvisc)。

本發明化合物亦可與抗癌劑組合使用，如內生斯達汀(endostatin)及血管斯達汀(angiostatin)或細胞毒性藥物如愛利黴素(adriamycin)、道諾黴素(daunomycin)、順-氯胺鉑(cis-platinum)、愛普塞(etoposide)、配希塔塞(paclitaxel)、多瑟塔塞(docetaxel)及生物鹼如長春新鹼及抗代謝劑如胺

甲喋呤。

本發明化合物亦可與心臟血管藥劑組合使用，如鈣通道阻斷劑(如愛莫地平(amlodipine)及尼非地平(nifedipine))、脂質降低劑如斯達汀(如羅瓦斯達汀(lovastatin)、阿拖瓦斯達汀(atorvastatin)、普瓦斯達汀(pravastatin)及希瓦斯達汀(simvastatin))、腎上腺素能藥物如多厄辛(doxazosin)及特唑辛(terazosin)；纖維酸酯(fibrates)、 β -阻斷劑、Ace抑制劑(如卡拖皮(captopril)、利辛皮(lisinopril)、法辛皮(fosinopril)、因納皮(enalapril)及喹納皮(quinapril))、血管擴張劑-2受體拮抗劑如羅舒坦(losartan)及愛貝舒坦(irbesartan)；硝酸鹽、CCB's、利尿劑如代及塔利(digitalis)及血小板凝集抑制劑。本發明化合物亦可與癥破裂預防劑組合使用如斯達汀、利梭美(zithromax)、NSAIDs包含阿斯匹靈、肝素、巫拉法凝(urarfarin)、愛希麥(abciximab)、TPA及血小板抑制劑。本發明化合物亦可與中風治療劑組合使用，如NIF、NHEI's及CCRIR拮抗劑。

本發明化合物亦可與CNS藥劑組合使用，如抗抑鬱劑(如絲多啉(sertraline))、抗-帕金森氏藥物(如代普啉(deprenyl)、卡巴多巴(carbadopa)、L-多巴、多巴胺受體激動劑如羅批啉(ropinirole)、普葛來(pergolide)及哌米配啉(pramipexole)；MAOB抑制劑如塞羅格林(selegiline)及拉塞格林(rasagiline)、兒茶酚-O-甲基轉移酶抑制劑如拖卡酮(tolcapone)、A-2抑制劑、多巴胺再吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼激動劑、NK-1抑制劑、多巴胺激動劑及神經元

氮氧化物合成酶之抑制劑)及抗-阿茲海默症藥物如多尼配奇(donepezil)、塔西寧(tacrine)、COX-2抑制劑、普戊鹽非呤(propentofylline)或美托分納(metryfonate)。

本發明化合物亦可與骨質疏鬆症藥物組合使用，如鹵羅芬(roloxifene)、多羅芬(droloxifene)、來索法希分(lasofloxifene)或法梭麥(fosomax)及免疫抑制劑如FK-506及雷帕黴素(rapamycin)。

本發明化合物亦可與可用於治療呼吸道疾病之藥物組合使用，如PDE-IV抑制劑、類固醇如氟替卡松(fluticasone)、催埃希諾酮(triamcinolone)、布代松耐(budesonide)、布代松耐及貝羅美沙松(beclomethasone)、抗膽鹼能劑如愛普托平(ipratropium)、擬交感神經劑如沙美托醇(salmeterol)、阿普特醇(albuterol)及索潘尼(Xopenex)、減充血劑如非索分啖(fexofenadine)、羅塔啖(loratadine)及瑟催吡(cetirizine)；白三烯拮抗劑如茶非鹵凱(zafirlukast)及莫特鹵凱(motelukast)；及肥大細胞安定劑如奇鹵酮(zileuton)。

本發明化合物亦可與可治療皮膚疾病之藥劑組合使用，如催替素(tretinoin)、異催替素(isotretinoin)、類固醇如可體松(cortisone)及莫美他松(mometasone)、抗生素如四環素、抗真菌劑如羅替美唑(clotrimazole)、米康唑(miconazole)及氟康唑(fluconazole)及PDE-IV抑制劑。

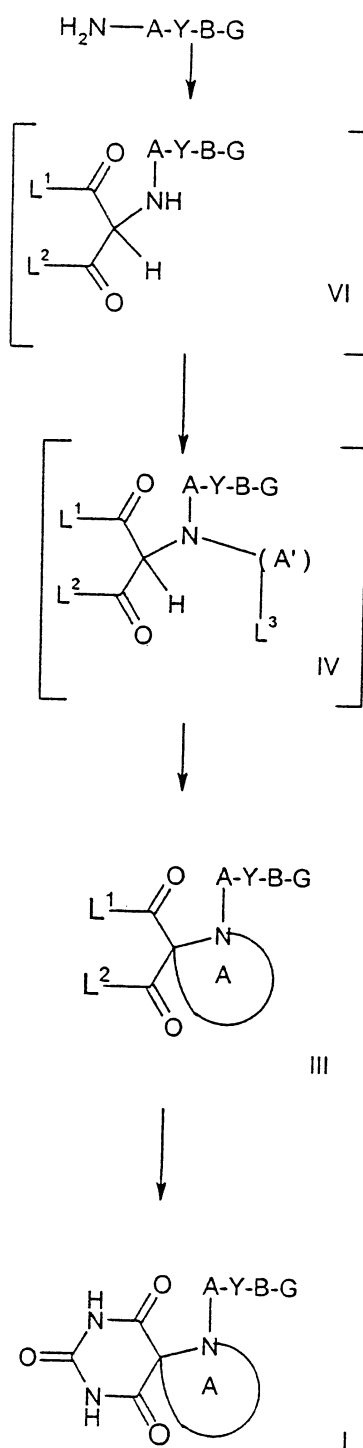
本發明化合物亦可與可治療糖尿病之藥劑組合使用，如胰島素，包含人類或人類化胰島素及吸入之胰島素、醛糖還原酶抑制劑、山梨糖醇脫氫酶抑制劑、抗糖尿病藥物如

雙胍如美氟明(metformin)；奇塔脞(glitazones)、糖苷酶抑制劑如阿拉伯糖、磺醯尿素如奇美比賴(glipizide)；及噻唑啉二酮如皮葛塔脞(pioglitazone)、羅西葛塔脞(rosiglitazone)及脫葛脞(troglitazone)。較佳之組合可用以治療糖尿病之副作用如視網膜病、腎病及神經疾病，較好為視網膜病。

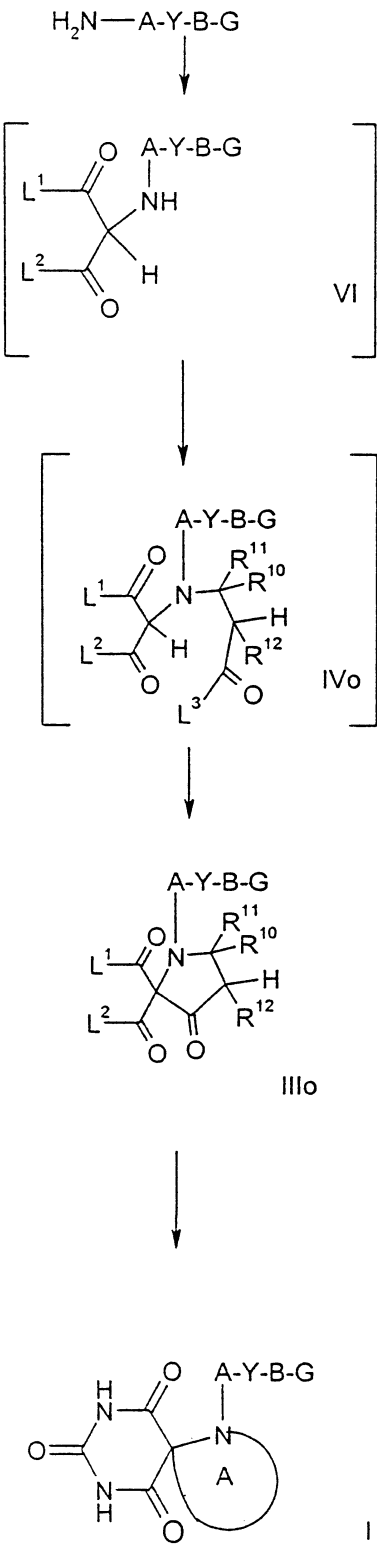
【實施方式】

下列反應圖說明本發明化合物之製備。除非另有說明，反應圖及後述描述中之A、Y、B、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各如前述定義。

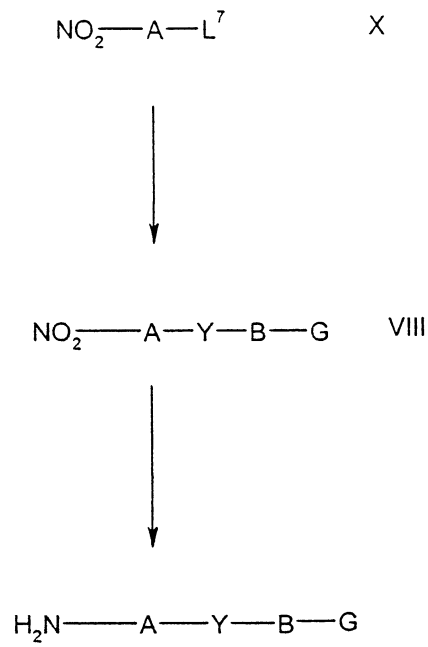
反應圖 1



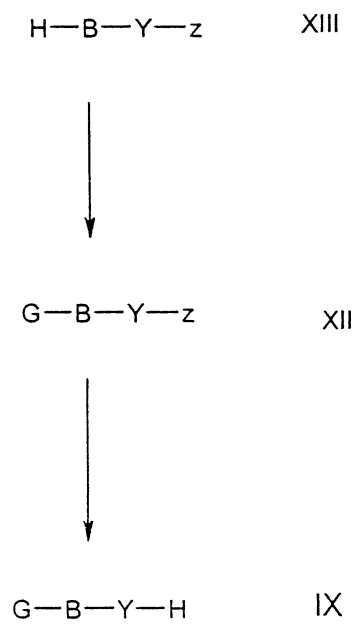
反應圖 2



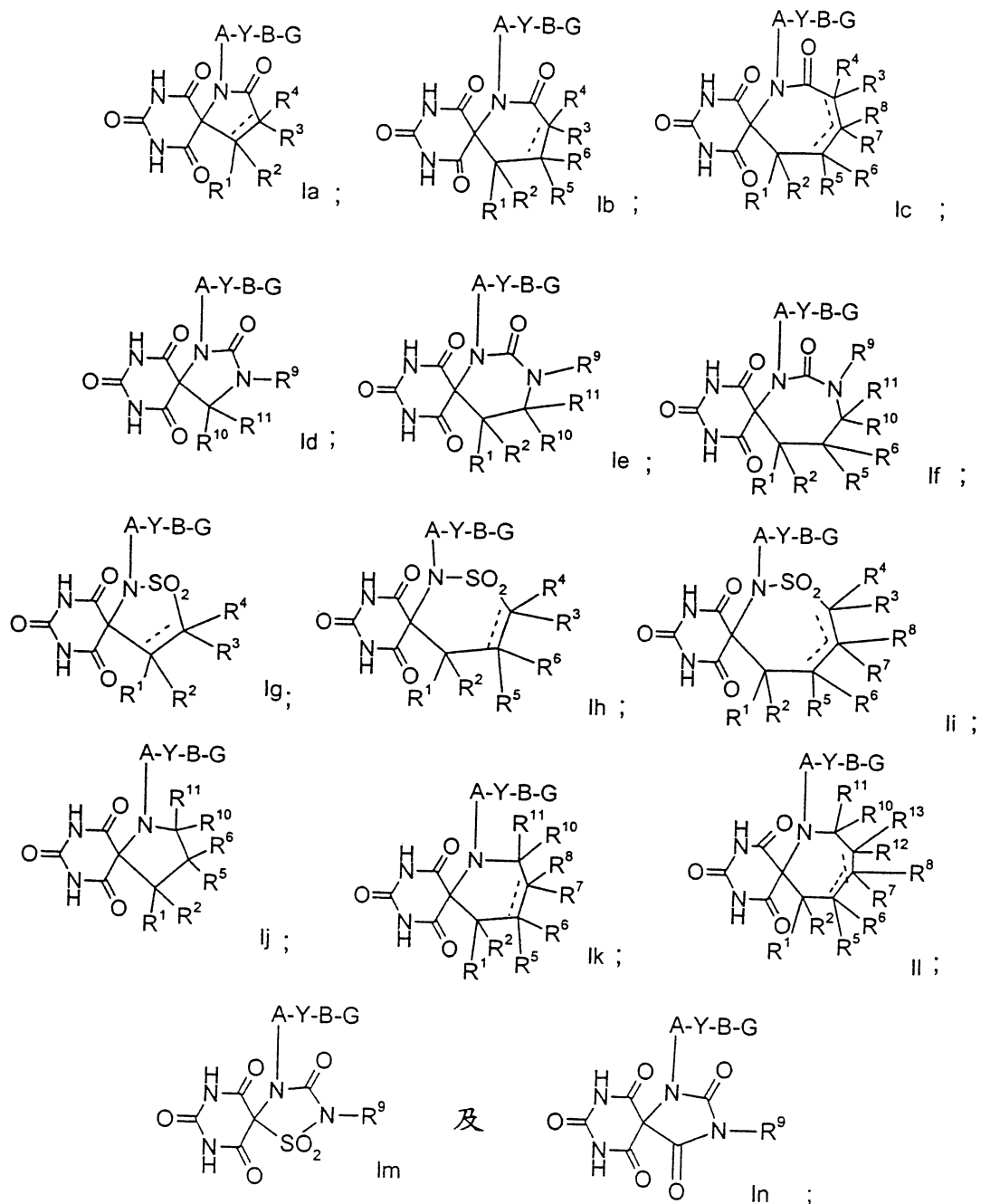
反應圖 3



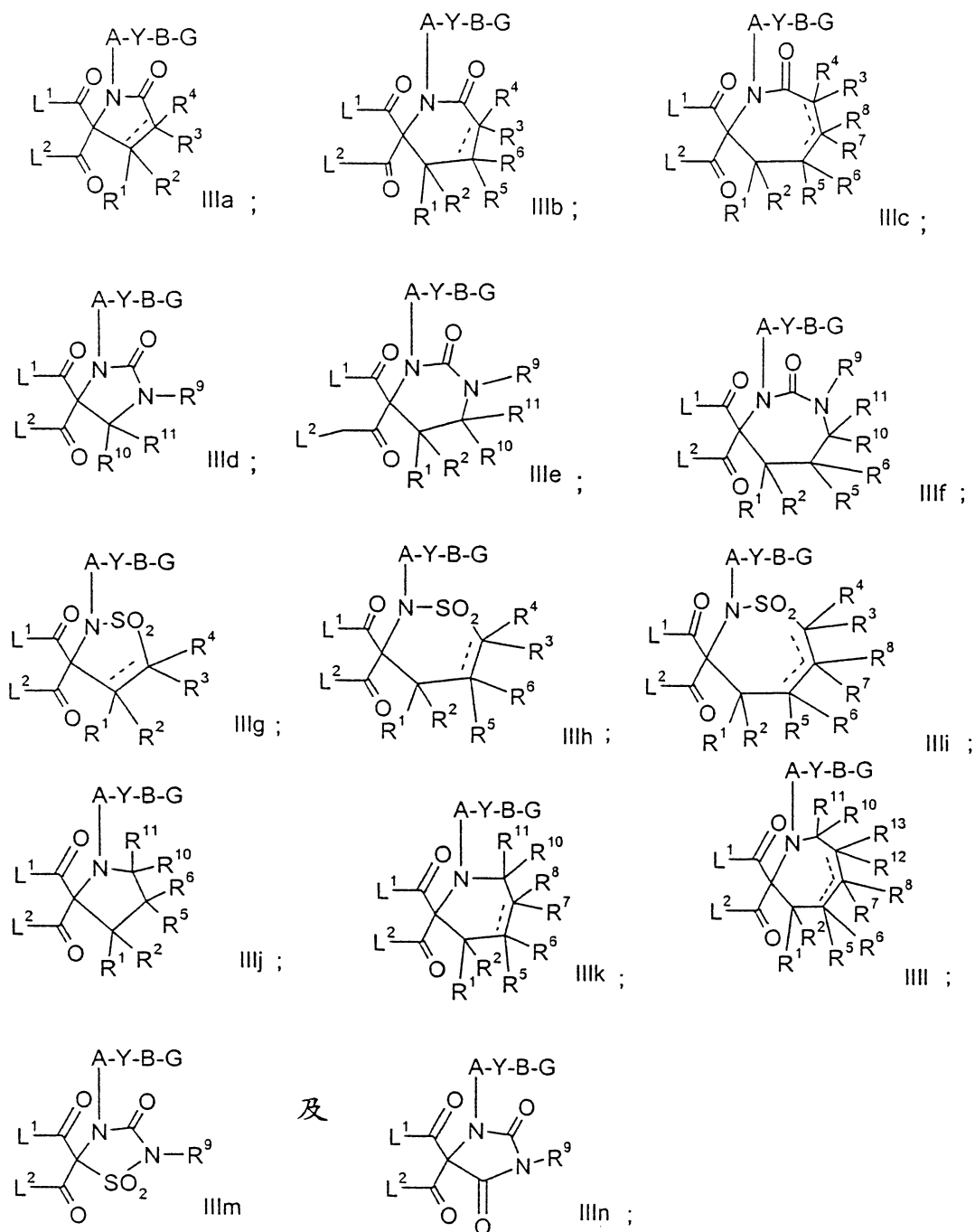
反應圖 4



反應圖1代表式I化合物之製備。參見反應圖1，其中雜環X具有式a-n之式I化合物(亦即分別為式Ia-In化合物)：



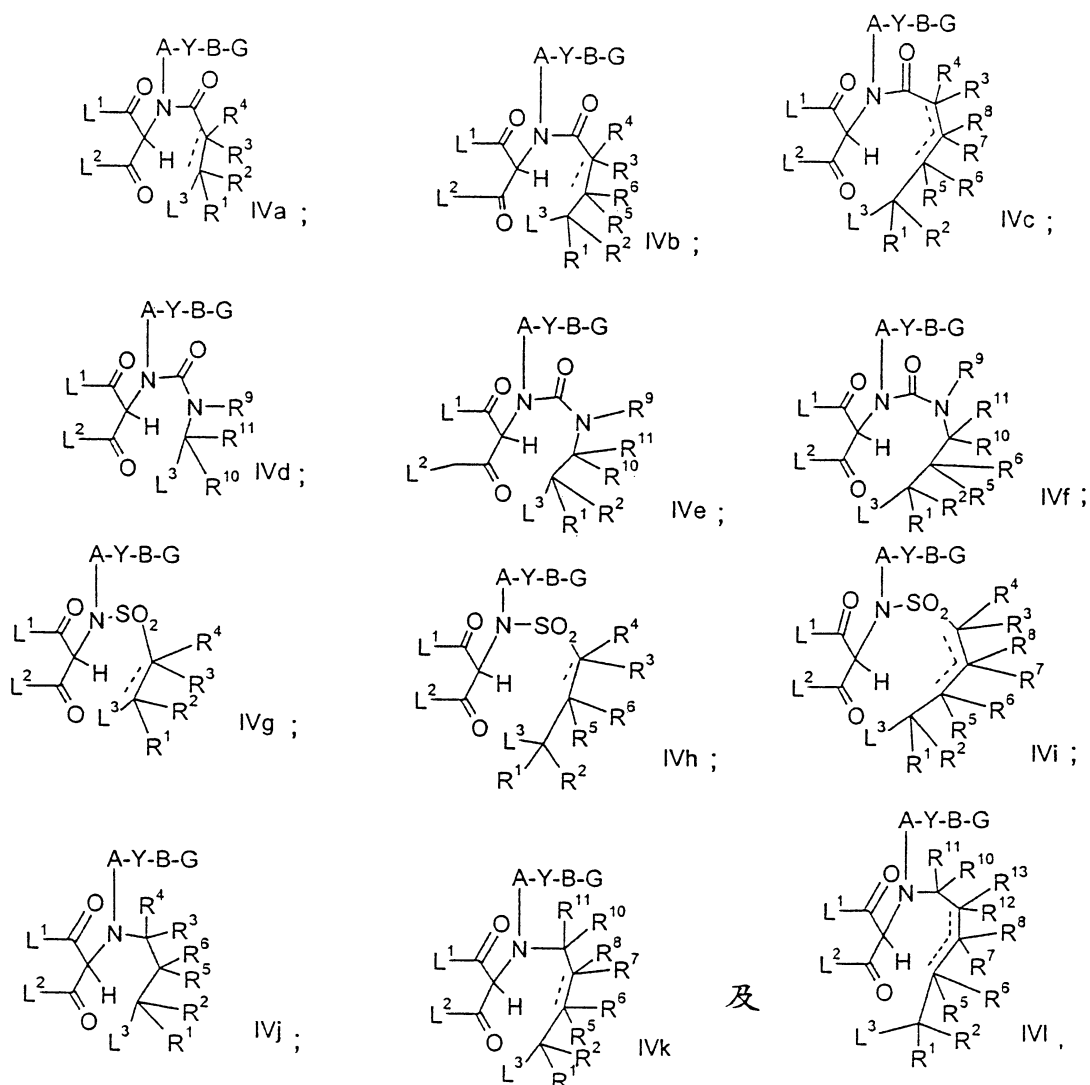
可分別使式IIIa-IIIIn化合物：



(其中 L^1 及 L^2 為離去基如烷氧基，較好為甲氧基、乙氧基或苄氧基，更好為甲氧基或乙氧基) 與式 II 之尿素 (亦即 $H_2N-C(O)-NH_2$) 在適宜鹼存在下於極性溶劑中反應。適宜鹼包含烷氧化物鹼如甲氧化鈉、乙氧化鈉或第三丁氧化鉀，較好為乙氧化鈉；或氫化物鹼如氫化鈉。適宜溶劑包含

DMSO、四氫呋喃、二甲基甲醯胺(DMF)、或醇(如乙醇)，較好為四氫呋喃或二甲基甲醯胺(DMF)。前述反應可在約0℃至約90℃之溫度，較好約20℃至約80℃進行。前述反應可進行約5分鐘至約8小時。

式IIIa-IIIh化合物之製備分別可使式IVa-IVl之化合物：



(其中 L^1 及 L^2 為離去基如烷氧基，較好為甲氧基、乙氧基或苄氧基，更好為甲氧基或乙氧基且其中 L^3 為離去基如鹵基、對-甲苯磺醯氧基(OTs)或甲基磺醯氧基(OMs)，較好鹵基如溴或碘)分別與適當鹼在極性溶劑中反應。適宜鹼包含三級胺如三乙胺。其他適宜鹼包含強鹼巨網狀樹脂或凝膠

態樹脂如 Amberlyst 400® 樹脂(氫氧態)。適宜溶劑包含醇溶劑較好為乙醇。前述反應可在約-10°C至約50°C之溫度，較好約20°C進行約6至約36小時。

式III_m-III_n化合物之製備分別可使式IV_m-IV_n化合物：

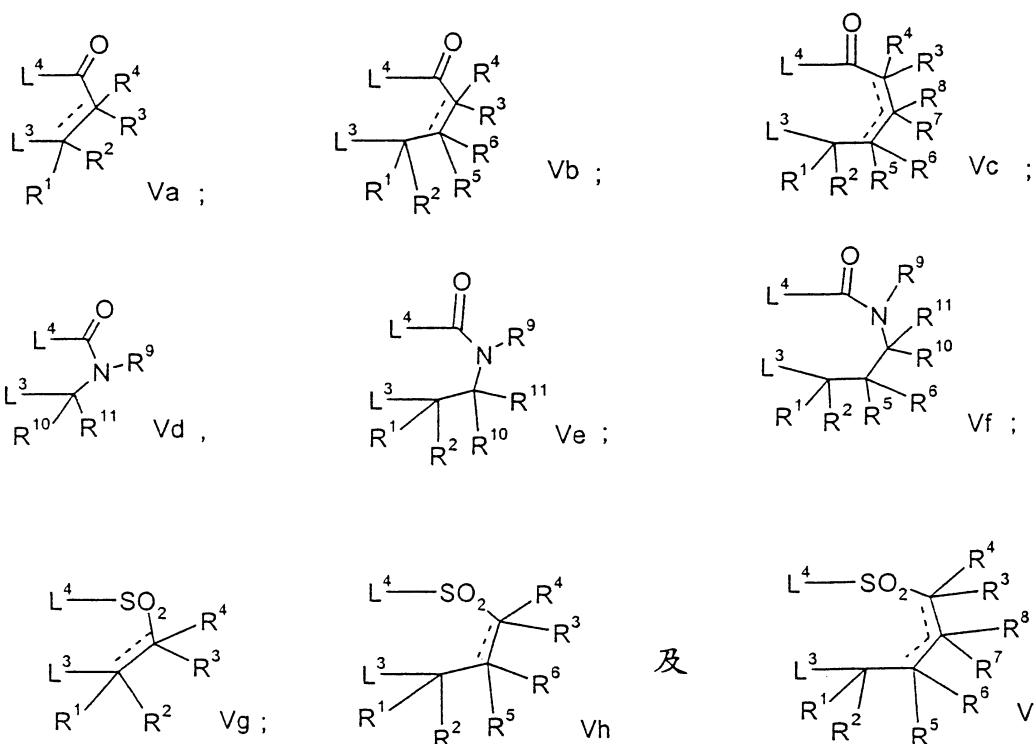


(其中L³為離去基)分別與適當鹼在極性溶劑中依據前述製備式III_a-III_i化合物之類似方法反應。式L³之適宜離去基包含鹵基、對-甲苯磺醯氧基(OTs)或甲基磺醯氧基(OMs)。較好L³為鹵基如氯。前述反應可在約0°C至約50°C之溫度，較好約20°C進行約1至約4小時。適宜溶劑包含四氫呋喃、二甲基甲醯胺及醇。

式IV_a-IV_i化合物分別可使式VI化合物與下列通式之化合物反應而製備：



(亦即分別為式Va-Vi化合物)：



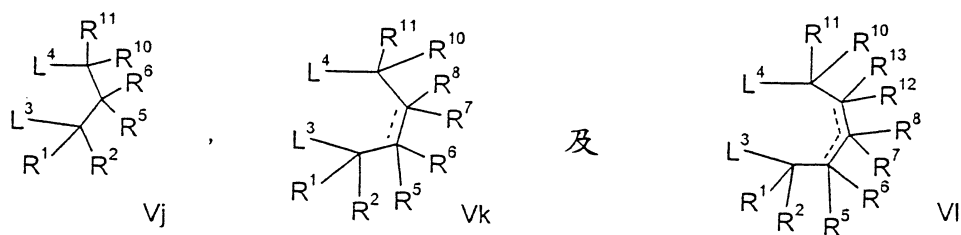
其中 L^3 及 L^4 各為離去基如鹵基、對-甲苯磺醯氧基(OTs)或甲基磺醯氧基(OMs)。較好 L^3 為鹵基如溴、氯或碘。較好 L^4 為氯或氟。視需要，前述反應可在三級胺鹼如N,N-二甲基苯胺或吡啶存在下、在適宜溶劑如烴溶劑(苯或甲苯)、四氫呋喃或二氯甲烷存在下進行。前述反應可在約 20°C 至約 90°C 之溫度，較好約 50°C 至約 80°C 進行約30分鐘至約6小時。

較好前述反應在芳族烴溶劑如苯或甲苯中在前述鹼存在下進行。

式IVj-IVl化合物之製備分別可使式VI化合物與下式化合物：



(亦即分別為式Vj-Vl化合物)：

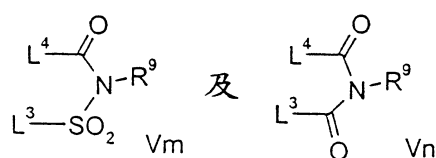


(其中 L^3 及 L^4 各為離去基如鹵基、對-甲苯磺醯氧基(OTs)或甲基磺醯氧基(OMs))依據前述製備式IVa-IVi化合物所述類似方法反應。較好 L^3 為氯、溴或碘。較好 L^4 為氯、溴或碘。前述反應可在約 0°C 至約 50°C 之溫度，較好約 20°C 進行約30分鐘至約12小時。較好反應係在適宜鹼如氫化鈉或碳酸鉀存在下進行。

式IVm-IVn化合物之製備分別可使式VI化合物與下式化合物：



(亦即分別為式Vm-Vn化合物)：



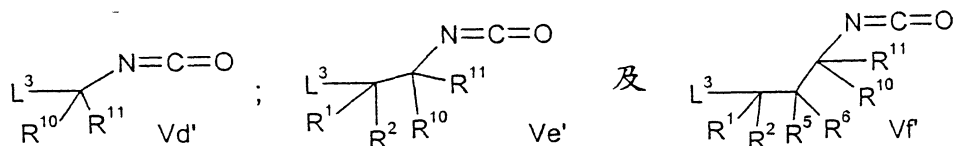
(其中 L^3 及 L^4 各為離去基如鹵基、對-甲苯磺醯氧基(OTs)或甲基磺醯氧基(OMs))依據前述製備式IVa-IVi化合物所述類似方法反應。較好 L^3 為鹵基如氯。較好 L^4 為鹵基如氯。前述反應可在約 0°C 至約 80°C 之溫度，較好約 0°C 至約 40°C 進行約30分鐘至約8小時。

此外，式IVd、IVe及IVf化合物之製備分別可使式VI化合

物與下式化合物反應：



(亦即分別為式 Vd'、Ve' 及 Vf' 化合物)：



(其中 L^3 較好為鹵基，最好為氯、溴或碘)。視需要，前述反應可在三級胺鹼存在下於適宜溶劑中進行。適宜鹼包含 N,N-二甲基苯胺或吡啶。適宜溶劑包含烴溶劑(苯或甲苯)、四氫呋喃或二氯甲烷，較好為芳族烴溶劑如苯或甲苯。前述反應可在約 20°C 至約 90°C 之溫度，較好約 50°C 至約 80°C 進行約 30 分鐘至約 6 小時。較好反應係在無前述任何鹼存在下進行。

此外，式 IVm 及 IVn 化合物之製備分別可使式 VI 化合物與下式化合物反應：



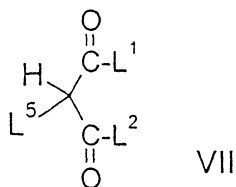
(亦即分別為式 Vm' 及 Vn')：



(其中 L^3 較好為鹵基，最好為氯)。前述反應可在三級胺鹼存在下於適宜溶劑中進行。適宜鹼包含 N,N-二甲基苯胺或吡啶。適宜溶劑包含烴溶劑(苯或甲苯)、四氫呋喃或二氯甲烷，較好為芳族烴溶劑如苯或甲苯。前述反應可在約 -10°C 至約 50°C 之溫度，較好約 0°C 至約 30°C 進行約 30 分鐘至約 12

小時。較好反應係在無前述任何鹼存在下進行。

式VI化合物可藉使式 $\text{H}_2\text{N-A-Y-B-G}$ 化合物與式VII化合物反應而製備：



(其中 L^1 及 L^2 為離去基如甲氧基、乙氧基或苄氧基，較好為乙氧基；及 L^5 為離去基如鹵基、對-甲苯磺醯氧基(OTs)或甲基磺醯氧基(OMs)，較好為鹵基；最好為氯或溴)。前述反應可在無溶劑或在適宜溶劑(較好無溶劑)，在鹼存在下進行。適宜溶劑包含四氫呋喃或二甲基甲醯胺。適宜鹼包含弱三級胺鹼，較好為三級苯胺，最好為N,N-二甲基苯基。較好前述反應在約 23°C 至約 100°C 之溫度，較好約 50°C 至約 90°C 進行約30分鐘至約24小時。

前述反應中，式IVj-IVl化合物可單離，但較好未經單離用於次一步驟。因此，反應圖1中，式IIIj-IIIl化合物較好以單槽製備法自式VI化合物製備。

若式IVj-IVl化合物未經單離，則用於單槽製法之適宜溶劑為二甲基甲醯胺、四氫呋喃或醇。較好，該單槽製法係在適宜鹼如NaH、 Et_3N 或烷氧化物鹼存在下進行。前述反應可在約 40°C 至約 90°C 之溫度，較好在約 60°C 至約 80°C 進行。前述反應可進行約15分鐘至約12小時。

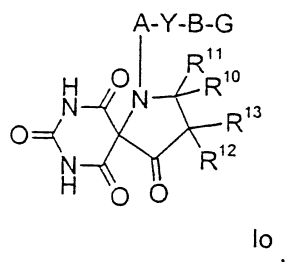
式 $\text{H}_2\text{N-A-Y-B-G}$ 化合物可商業獲得或藉本技藝悉知方法

製得。此外，式 $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{Y}-\text{B}-\text{G}$ 化合物可如反應圖3所述般製備。

式 VII 化合物可藉本技藝悉知方法製備如 PCT 專利公報 WO 98/58925 或回顧於 藥物合成之有機化學，D. Lednicer 及 L A. Mitscher，卷 1，第 167-277 頁及其內引證文獻所述者。上述參考公報及申請案併於本文供參考。

式 II 化合物可商業獲得或可藉本技藝悉知方法製備。

反應圖 2 代表式 I 化合物之製備，其中雜環 X 具有式 o，亦即式 Io 之化合物。參見反應圖 2，式 Io 之化合物之製備：

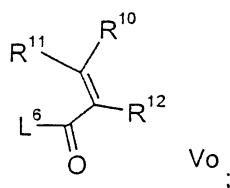


可藉使式 IIIo 化合物(其中 L^1 及 L^2 為離去基)與式 II 之尿素(亦即 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CO})-\text{NH}_2$)在適宜鹼存在下於極性溶劑中反應。適宜離去基包含甲氧基、乙氧基或苄氧基，較好為乙氧基。適宜鹼包含烷氧化物鹼如甲氧化鈉、乙氧化鈉或第三丁氧化鉀，較好為乙氧化鈉。適宜溶劑包含四氫呋喃、二甲基甲醯胺、或醇(如乙醇)，較好為四氫呋喃或二甲基甲醯胺。前述反應可在約 20°C 至約 90°C 之溫度，較好約 50°C 至約 80°C 進行約 5 分鐘至約 8 小時。

式 IIIo 化合物之製備可使式 IVo 化合物(其中 L^3 為離去基)與適宜鹼在極性溶劑中反應。適宜離去基包含烷氧基(如甲氧基、乙氧基或苄氧基)或鹵基；較好為甲氧基或乙氧基。

適宜鹼包含烷氧化物鹼如甲氧化鈉或乙氧化鈉。適宜溶劑包含醇較好為乙醇，較好前述反應可在約0℃至約90℃之溫度，較好約60℃至約90℃進行約1小時至約36小時。

式IVo化合物之製備可使式VI化合物與式Vo化合物於適宜溶劑中反應：



其中 L^6 為適宜離去基。適宜 L^6 包含烷氧基或鹵基如氯；較好為烷氧基；更好為甲氧基或乙氧基。視需要，前述反應可在三級胺鹼如三乙胺、N,N-二甲基苯胺或吡啶存在下進行。適宜溶劑包含烴溶劑(苯或甲苯)、四氫呋喃或二氯甲烷，較好為四氫呋喃。較好前述反應再四氫呋喃或二甲基甲醯胺中在前述適宜三級胺鹼存在下進行。前述反應可在約20℃至約90℃之溫度，較好約50℃至約80℃進行約30分鐘至約6小時。

前述反應中，式IVo化合物可單離，但較好未經單離用於次一步驟。因此，反應圖1中，式IIIo化合物較好以單槽製備法自式VI化合物製備。

若式IVo化合物未經單離，則用於單槽製法之適宜溶劑為二甲基甲醯胺、四氫呋喃或醇，較好為醇如乙醇。前述單槽製法宜在約0℃至約70℃之溫度，較好在約23℃至約60℃進行約30分鐘至約24小時。

式VI化合物可藉使式 $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{Y}-\text{B}-\text{G}$ 化合物與式VII化合物

如反應圖1所述般反應而製備。

反應圖3有關 $\text{H}_2\text{N-A-Y-B-G}$ 化合物之製備，其為可用以製備反應圖1及2中式I化合物之中間物。參見反應圖3， $\text{H}_2\text{N-A-Y-B-G}$ 化合物可藉使式VIII化合物與還原劑如氯化錫II在適宜酸如鹽酸存在下於極性質子溶劑中反應而製備。適宜溶劑包含醇溶劑、水、或其混合物，較好為乙醇與水之混合物。前述反應可在約 40°C 至約 100°C 之溫度進行約1至約12小時。

此外，式 $\text{H}_2\text{N-A-Y-B-G}$ 化合物可藉使式VIII化合物與氫氣在大氣壓至50 psi之壓力下，在觸媒及極性溶劑存在下反應而製備。適宜觸媒包含鈀或鉑觸媒，較好為Adams觸媒(亦即氧化鉑)或吸附在碳上之鈀。適宜溶劑包含醇溶劑，較好為甲醇。前述反應可在約 20°C 至約 50°C 之溫度，較好在約 23°C 進行約30分鐘至約6小時。

式VIII化合物(其中Y為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $>\text{NR}^{14}$ 、 $-\text{CH}_2[\text{N}(\text{R}^{14})]-$ 或 $-\text{SO}_2[\text{N}(\text{R}^{14})]-$)可藉使式X化合物(其中 L^7 基為氟或氯)與下式化合物：



其中Y為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $>\text{NR}^{14}$ 、 $-\text{CH}_2[\text{N}(\text{R}^{14})]-$ 或 $-\text{SO}_2[\text{N}(\text{R}^{14})]-$ ，在鹼存在下於極性非質子溶劑中反應而製備。適宜鹼包含鹼金屬氫化物鹼；較好為氫化鈉。適宜溶劑包含二甲基甲醯胺、四氫呋喃或1,2-二甲氧基乙烷；較好為二甲基甲醯胺。前述反應可在約 40°C 至約 140°C 之溫度，較好在約 80°C 至約 120°C 進行約1小時至約24小時。

此外，式 VIII 化合物 (其中 Y 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $>NR^{14}$ 、 $-CH_2[N(R^{14})]-$ 或 $-SO_2[N(R^{14})]-$) 可在鹼金屬氫氧化物鹼，較好氫氧化鉀存在下，視情況在相轉移觸媒如四級銨或鎂鹽較好溴化四丁基銨存在下，於芳族烴溶劑中反應而製備。較好溶劑為苯或甲苯。前述反應可在約 0°C 至約 120°C 之溫度，較好約 23°C 進行約 1 小時至約 12 小時。

此外，前述式 VIII 化合物 (其中 Y 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $>NR^{14}$ 、 $-CH_2[N(R^{14})]-$ 或 $-SO_2[N(R^{14})]-$) 可藉使式 X 化合物 (其中 L^7 基為氯或氟) 與下式化合物：



其中 Y 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $>SO_2[N(R^{14})]-$ ，在鹼及相轉移觸媒存在下反應而製備。適宜鹼包含鹼金屬氫氧化物、銨鹽鹼，較好為氫氧化鉀。適宜觸媒包含 gesturing 較好為溴化四丁基銨。適宜溶劑包含甲苯或苯。前述反應可在約 20°C 至約 80°C 之溫度進行約 6 小時至約 24 小時。

式 VIII 化合物 (其中 Y 為氧化態，亦即 $>SO_2$ 、 $>S=O$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $SOCH_2-$ 或 $-SO_2CH_2-$) 可藉使式 VIII 之對應化合物 (其中 Y 為對應之較低氧化態) 與適宜氧化劑在溶劑中反應而製備。其中 Y 為 $>SO_2$ 及 $>S=O$ 之各式 VIII 化合物對應之較低氧化態，為其中 Y 為 S 之式 VIII 化合物。其中 Y 為 $-CH_2SO_2-$ 及 $-CH_2SO-$ 之各式 VIII 化合物對應之較低氧化態，為其中 Y 為 $-CH_2S-$ 之式 VIII 化合物。其中 Y 為 $-SO_2CH_2-$ 及 $-SOCH_2-$ 之各式 VIII 化合物對應之較低氧化態，為其中 Y 為 $-SCH_2-$ 之式 VIII 化合物。適宜氧化劑包含過氧酸，較好為過

氧乙酸或有機過氧化物較好為間-氯過氧苯甲酸或第三丁基過氧化氫。適宜溶劑包含二氯甲烷或醇如乙醇。前述反應可在約-10℃至約30℃之溫度進行約1至約8小時。

式 VIII 化合物(其中 Y 為 -OCH₂-、-SCH₂-或 [NR¹⁴](CH₂)-分別可藉式 X 化合物(其中 L⁷ 基為 L⁸-CH₂-且其中 L⁸ 為鹵基如氯、溴、碘、甲烷磺醯氧基(MsO)或甲苯磺醯氧基(TsO))與下式化合物：



(其中 M 為 -O-、-S-或 -NR¹⁴) 在適宜鹼存在下，在極性非質子溶劑中反應而製備。適宜鹼包含鹼金屬碳酸鹽鹼，較好為碳酸鉀或碳酸鈉。適宜溶劑包含二甲基甲醯胺或四氫呋喃。前述反應可在約23℃至約80℃之溫度，較好約20℃至約50℃進行約1至約24小時。

式 VIII 化合物(其中 Y 為 >C=O、-CH=CH-或 -C≡C-)可藉式 X 化合物(其中 L⁷ 為二羥基硼烷；鋅鹵化物如氯化鋅；或三烷基錫如三丁基錫)與下式化合物：



(其中 Y 為 >C=O、-CH=CH-或 -C≡C-；且其中 L⁹ 基為鹵基；較好氯、溴或碘)，在觸媒存在下於溶劑中反應而製備。適宜觸媒包含鈀或鎳觸媒，較好為肆三苯膦鈀(0)(Pd(PPh₃)₄)。適宜溶劑包含甲苯、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲基亞砷。前述反應可在約23℃至約110℃之溫度進行約1至約24小時。此反應可藉銅鹽如碘化亞銅或溴化亞銅存在下而促進。

此外，式VIII化合物(其中Y為 $-C\equiv C-$)可藉式X化合物(其中 L^7 為鹵基或三氟甲烷磺酸酯，較好為溴或碘)與下式化合物：



在適宜鹼如三烷基胺鹼較好為三乙胺及鈀觸媒較好 $Pd(PPh_3)_4$ 存在下於溶劑中反應而製備。適宜溶劑包含四氫呋喃或二甲基甲醯胺。前述反應可在約 $23^\circ C$ 至約 $60^\circ C$ 之溫度進行約1至約24小時。

式IX化合物(亦即式G-B-Y-H、G-B-M-H或G-B-Y- L^9)可商業獲得或可藉反應圖4所述方法製備。參見反應圖4，式G-B-Y-H化合物可使其中Z為適宜保護基如甲基或苄基之式XI化合物與適當之保護基移除劑在酸性溶劑，較好強酸性溶劑中反應而製備。適宜保護基移除劑包含含硫之胺基酸如蛋胺酸，較好為dl蛋胺酸。適宜酸性溶劑包含磺酸溶劑，較好為甲烷磺酸溶劑。前述反應可在約 $0^\circ C$ 至約 $100^\circ C$ 之溫度，較好約 23 至 $50^\circ C$ 進行。前述反應可進行約4小時至約48小時，較好約12小時至約24小時。

當Z保護基為苄基時，適宜保護基移除劑包含 H_2 氣體(10 psi至500 psi之間，較好50 psi)在適宜觸媒存在下於適宜溶劑視情況在酸存在下反應。適宜觸媒包含Pd/C或在碳上之 $Pd(OH)_2$ 。適宜溶劑包含極性溶劑，較好為甲醇或乙醇。適宜酸包含乙酸。前述反應可在約 $20^\circ C$ 進行。前述反應可進行約1小時至約48小時，較好約6小時。

此外，式G-B-Y-H化合物可藉使式XI化合物(其中Z為甲基)

與甲基移除劑在路易士酸及極性非質子溶劑存在下反應而製備。適宜甲基移除劑包含四級銨鹵化物鹽如四級銨碘化物鹽，較好為碘化四丁基銨。適宜路易士酸包含硼鹵化物路易士酸，較好為三氯化硼。適宜極性非質子溶劑包含氯化烴溶劑，較好為二氯甲烷。前述反應可在約-78℃至約50℃之溫度，較好在約-78℃至約23℃進行。前述反應可進行約1小時至約24小時，較好約1小時至約6小時。

當Z為甲基時，適宜保護基移除劑包含含氟之試劑在極性非質子溶劑中。適宜含氟試劑包含氟化四丁基銨。適宜極性非質子溶劑包含四氫呋喃。前述反應可在約0℃至約50℃之溫度，較好在約20℃進行。前述反應可進行約1小時至約24小時，較好約4小時。

其中G為烷基之式XI化合物可藉使式XII化合物(其中Z為苄基或甲基)與烷化劑在鹼及極性非質子溶劑存在下反應而製備。適宜烷化劑包含烷基鹵或烷基酸酯，較好為烷基碘。適宜鹼包含鹼金屬氫化物，較好為氫化鈉或鹼金屬碳酸鹽較好為碳酸鉀。適宜極性非質子溶劑包含DMF、N,N-二甲基乙醯胺或NMP，較好為DMF。前述反應可在約0℃至約100℃之溫度，較好在約0℃至約50℃進行。前述反應可進行約1小時至約24小時，較好約1小時至約6小時。

其中G為芳基之式XI化合物可藉使式XII化合物(其中Z為苄基或甲基)與芳基化劑在鹼及極性非質子溶劑存在下視情況在觸媒存在下反應而製備。適宜芳基化劑包含芳基鹵、芳基甲苯磺酸酯，較好為芳基氟化物、芳基溴化物或

芳基碘化物。適宜鹼包含鹼金屬氫化物，較好為氫化鈉，或鹼金屬碳酸鹽，較好為碳酸鉀。適宜極性非質子溶劑包含DMF、N,N-二甲基乙醯胺或NMP，較好為DMF。適宜觸媒包含銅觸媒如銅(I)或銅(0)觸媒，較好Cu₂O或青銅。前述反應可在約0℃至約180℃之溫度，較好約160℃進行。前述反應可進行約1小時至約24小時，較好約6小時至約24小時。

其他適宜芳基化劑包含芳基硼酸。此芳基化劑係用以製備其中G為芳基之式XI化合物，係在銅(II)觸媒、鹼及水清除劑存在下，於極性非質子溶劑中進行。適宜觸媒包含Cu(OAc)₂。適宜鹼包含胺如三級胺或芳族胺，較好為三乙胺或吡啶。適宜水清除劑包含4埃分子篩。適宜極性非質子溶劑包含二氯甲烷或DMSO。前述反應可在空氣或乾燥氧氣中在約0℃至約50℃之溫度，較好約23℃進行。前述反應可進行約1小時至約21天，較好約12小時至約2天。

其中G為雜芳基之式XI化合物可藉使式XII化合物(其中Z為苄基或甲基)與雜芳基化劑在鹼及極性非質子溶劑存在下視情況在觸媒存在下反應而製備。適宜雜芳基化劑包含雜芳基鹵、雜芳基甲苯磺酸酯，較好為雜芳基氟化物、雜芳基氯化物或雜芳基溴化物。適宜鹼包含鹼金屬氫化物，較好為氫化鈉，或鹼金屬碳酸鹽，較好為碳酸鉀。適宜極性非質子溶劑包含DMF、N,N-二甲基乙醯胺或NMP，較好為DMF。適宜觸媒包含銅觸媒如銅(I)或銅(0)觸媒，較好Cu₂O或青銅。前述反應可在約0℃至約180℃之溫度，較好約80-160℃進行。前述反應可進行約1小時至約24小時，較

好約1小時至約8小時。

其他適宜雜芳基化劑包含雜芳基硼酸。此雜芳基化劑係用以製備其中G為雜芳基之式XI化合物，係在銅(II)觸媒、鹼及水清除劑存在下，於極性非質子溶劑中進行。適宜觸媒包含 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 。適宜鹼包含胺如三級胺或芳族胺，較好為三乙胺或吡啶。適宜水清除劑包含4埃分子篩。適宜極性非質子溶劑包含二氯甲烷或DMSO。前述反應可在空氣或乾燥氧氣中在約 0°C 至約 50°C 之溫度，較好約 23°C 進行。前述反應可進行約1小時至約21天，較好約12小時至約2天。

式X、IX及XII化合物可商業獲得或為已知或可藉本技藝悉知方法製得。

性質為鹼性之式I化合物可與各種無機及有機酸形成廣泛種類之不同鹽。雖然此鹽對投藥至動物中需為醫藥可接受性，但實務上經常先自反應混合物單離成醫藥不可接受性鹽之式I化合物，接著以鹼性試劑處理簡單使後者轉化成游離鹼，隨後使游離鹼轉化成醫藥可接受性酸加成鹽。本發明鹼性化合物之酸加成鹽易藉實質上等當量之所選擇之無機或有機酸在水性溶劑介質中或在適宜有機溶劑如甲醇或乙醇中處理該鹼性化合物而製備。小心蒸發溶劑後，獲得所需固體鹽。

可用以製備本發明鹼性化合物之該醫藥可接受性酸加成鹽之酸為形成非毒性酸加成鹽者，亦即，含醫藥可接受性陰離子之鹽，如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽或硫酸氫鹽、磷酸鹽或酸性磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸

鹽、檸檬酸鹽或酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽或酒石酸氫鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[亦即1,1'-伸甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸)]鹽。

性質亦為酸性之式I化合物可與各種醫藥可接受性陽離子形成鹼鹽。此鹽實例包含鹼金屬或鹼土金屬鹽且尤其是鈉及鉀鹽。該等鹽均可藉習知技術製備。可作為製備本發明醫藥可接受性鹽之試劑之化學鹼為與本文所述酸性式I化合物形成非毒性鹽者。該等非毒性鹼鹽包含衍生自如鈉、鉀、鈣及鎂等之醫藥可接受性陽離子者。該等鹽易藉含所需醫藥可接受性陽離子之水溶液處理對應酸性化合物而製備，接著使所得溶液蒸發至乾，較好在減壓下進行。

此外，亦可藉使酸性化合物之低碳烷醇溶液與所需鹼金屬烷氧化物混合在一起，接著使所得溶液以前述相同方式蒸發至乾而製備。各例中，較好利用化學計量之試劑以確保反應完全性及最大之產物產率。

生物分析

式I化合物或其醫藥可接受性鹽(後文稱為本發明化合物)抑制金屬蛋白酶或哺乳類毒蛇金屬內肽酶之能力且因此可證明其治療以金屬蛋白酶為特徵之疾病之有效性，可藉下列之體內及體外分析試驗顯示。

MMP分析

MMP-13選擇性抑制劑可經由下述之MMP螢光分析而藉篩選本發明抑制劑並選擇具有MMP-X/MMP-13抑制作用

IC₅₀比為100或更大且效力小於100 nM之該等藥劑而加以鑑定，其中MMP-X代表一或多種其他MMPs。

本文所用之非選擇性膠原酶抑制劑除非另有說明，否則代表對抑制MMP-13酵素活性比對MMP-X酵素活性之選擇性小於100倍或以由下述之MMP-13/MMP-X螢光分析所得之IC₅₀所定義之效力大於100 nM之藥劑。

膠原酶抑制劑抑制膠原酶活性之能力為本技藝已知者。特定MMP對數種化合物之抑制程度已建立於文獻中且熟知本技藝者悉知如何使不同分析結果公稱化至本文所報導之分析者。下列分析用以鑑定基質金屬蛋白酶抑制劑。

人類膠原酶(MMP-1)抑制作用

人類重組膠原酶以胰蛋白酶活化。胰蛋白酶量對各批次膠原酶-1可最適化但典型反應使用下列比例：每100微克膠原酶5微克胰蛋白酶。胰蛋白酶及膠原酶可在室溫培育10分鐘接著添加5倍過量(50毫克/10毫克胰蛋白酶)大豆胰蛋白酶抑制劑。

抑制劑之料液溶液(10 mM)可於二甲基亞砜製得接著使用下列反應圖稀釋：

10 mM----->120 μ M----->12 μ M----->1.2 μ M----->0.12 μ M

25微升各濃度接著以三份添加至96洞微生物盤之適宜洞中。添加酵素及受質後，抑制劑之終濃度可為1:4稀釋度。正對照組(酵素，無抑制劑)可設定在洞D7-D12中且負對照組(無酵素，無抑制劑)可設定在洞D1-D6。

膠原酶-1可稀釋至240奈克/毫升接著於微生物盤之適宜

洞中添加25微升。此分析中膠原酶之終濃度可為60奈克/毫升。

受質 (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) 可於二甲基亞砷中做成5 mM料液接著於分析緩衝液中稀釋至20 μ M。此分析可藉微生物盤每洞中添加50微升受質而起始，獲得終濃度10 μ M。

在時間0接著在20分鐘間隔讀取螢光(360 nm激發，460 nm發射)。該分析可在室溫進行，分析時間典型上為3小時。

接著對空白組及含膠原酶之樣品之螢光及時間作圖(自三次測量之數據予以平均)。提供良好訊號之時間點(至少比空白組優5倍)及在曲線之直線部位(一般約120分鐘)之時間點選擇用以決定IC₅₀值。零時間可作為各化合物各濃度之空白組且該等值可自120-分鐘消去。數據可作圖為抑制劑濃度相對於控制%(抑制劑螢光除以僅有膠原酶之螢光 $\times$ 100)。IC₅₀'s可自獲得訊號為對照組之50%時之抑制劑濃度所決定。

若IC₅₀'s報導為小於0.03 μ M，則該抑制劑可在0.3 μ M、0.03 μ M及0.003 μ M加以分析。

膠凝酶(MMP-2)抑制作用

人類重組72 kD膠凝酶(MMP-2，膠凝酶A)可以1 mM對-胺基苯基-乙酸汞(自100 nM料液於0.2N NaOH中新鮮製備)在4°C活化16-18小時，溫和敲擊。

抑制劑之10 mM二甲基亞砷料液溶液可於分析緩衝液(50 mM TRIS，pH 7.5、200 mM NaCl、5 mM CaCl₂、20 μ M ZnCl₂

及0.02% BRIJ-35(體積/體積))中使用下列反應圖連續稀釋：

10 mM $\rightarrow$ 120 μ M $\rightarrow$ 12 μ M $\rightarrow$ 1.2 μ M $\rightarrow$ 0.12 μ M

若需要可依相同方式進一步稀釋。各化合物於各分析中最少進行4種抑制劑濃度。25微升各濃度接著添加至黑色96洞U-底微生物盤之3個洞中。最終分析體積可為100微升，最終抑制劑濃度可為進一步1:4稀釋結果(亦即30 μ M $\rightarrow$ 3 μ M $\rightarrow$ 0.3 μ M $\rightarrow$ 0.03 μ M等)。空白組(無酵素、無抑制劑)及正酵素對照組(含酵素，無抑制劑)亦可製備三份。

活化酵素可於分析緩衝液中稀釋至100奈克/毫升，可以每洞25微升添加至微生物盤之適宜洞中。此分析中最終酵素濃度可為25奈克/毫升(0.34 nM)。

受質 (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) 之 5mM 二甲基亞砷料液溶液可於分析緩衝液中稀釋至20 μ M。該分析可藉添加50微升稀釋受質而起始產生最終分析濃度10 μ M受質。在零時間點時，立即讀取螢光(320激發；390發射)且隨後每15分鐘在室溫以PerSeptive生物系統細胞生物多洞-盤讀取機以90單位獲得該螢光讀數。

酵素及空白組之螢光平均值可對時間作圖。此曲線之直線部位上之早期時間點可選用以決定IC₅₀。各稀釋度之各化合物之零時間點可自該後者時間點減去接著數據表示為酵素對照組之百分比(抑制劑螢光除以正酵素對照組螢光 $\times$ 100)。該數據可作圖成抑制劑濃度相對酵素對照組百分比。IC₅₀'s值可定義為獲得正酵素對照組之50%時之抑制劑濃度。

基質裂解素活性(MMP-3)之抑制作用

人類重組基質裂解素(MMP-3，基質裂解素-1)可以2 mM對-胺基苯基-乙酸汞(自100 nM料液於0.2N NaOH中新鮮製備)在37°C活化20-22小時。

抑制劑之10 mM二甲基亞砷料液溶液可於分析緩衝液(50 mM TRIS, pH 7.5、150 mM NaCl、10 mM CaCl₂及0.05% BRIJ-35(體積/體積))中使用下列反應圖連續稀釋：

10mM--→120 μM---→12 μM---→1.2 μM---→0.12 μM

若需要可依相同方式進一步稀釋。各化合物各分析中進行最少4種抑制劑濃度。25微升各濃度接著添加至黑色96洞U-底微生物盤之3個洞中。最終分析體積可為100微升，最終抑制劑濃度可為進一步1:4稀釋結果(亦即30 μM---→3 μM---→0.3 μM---→0.03 μM等)。空白組(無酵素、無抑制劑)及正酵素對照組(含酵素，無抑制劑)亦可製備三份。

活化酵素可於分析緩衝液中稀釋至200奈克/毫升，可以每洞25微升添加至微生物盤之適宜洞中。此分析中最終酵素濃度可為50奈克/毫升(0.875 nM)。

受質(Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂)之10 mM二甲基亞砷料液溶液可於分析緩衝液中稀釋至6 μM。該分析可藉添加50微升稀釋受質而起始產生最終分析濃度3 μM受質。在零時間點時，立即讀取螢光(320激發；390發射)且隨後每15分鐘在室溫以PerSeptive生物系統細胞生物多洞-盤讀取機以90單位獲得該螢光讀數。

酵素及空白組之螢光平均值可對時間作圖。此曲線之直

線部位上之早期時間點可選用以決定 IC_{50} 。各稀釋度之各化合物之零時間點可自該後者時間點減去接著數據表示為酵素對照組之百分比(抑制劑螢光除以正酵素對照組螢光 $\times 100$)。該數據可作圖成抑制劑濃度相對酵素對照組百分比。 IC_{50} 's值可定義為獲得正酵素對照組之50%時之抑制劑濃度。

人類92 kD膠凝酶(MMP-9)之抑制作用

92 kD膠凝酶(MMP-9)活性可使用Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂受質(10 μ M)在類似上述人類膠原酶(MMP-1)抑制作用所述條件下分析。

人類重組92 kD膠凝酶(MMP-9, 膠凝酶B)可以1 mM對-胺基苯基-乙酸汞(自100 nM料液於0.2N NaOH中新鮮製備)在37°C活化2小時。

抑制劑之10 mM二甲基亞砷料液溶液可於分析緩衝液(50 mM TRIS, pH 7.5、200 mM NaCl、5 mM CaCl₂、20 μ M ZnCl₂及0.02% BRIJ-35(體積/體積))中使用下列反應圖連續稀釋:

10 mM $\rightarrow$ 120 μ M $\rightarrow$ 12 μ M $\rightarrow$ 1.2 μ M $\rightarrow$ 0.12 μ M

若需要可依相同方式進一步稀釋。各化合物於各分析中最少進行4種抑制劑濃度。25微升各濃度接著添加至黑色96洞U-底微生物盤之3個洞中。最終分析體積可為100微升, 最終抑制劑濃度可為進一步1:4稀釋結果(亦即30 μ M $\rightarrow$ 3 μ M $\rightarrow$ 0.3 μ M $\rightarrow$ 0.03 μ M等)。空白組(無酵素、無抑制劑)及正酵素對照組(含酵素, 無抑制劑)亦可製備三份。

活化酵素可於分析緩衝液中稀釋至100奈克/毫升, 可以

每洞25微升添加至微生物盤之適宜洞中。此分析中最終酵素濃度可為25奈克/毫升(0.27 nM)。

受質(Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂)之5 mM二甲基亞砷料液溶液可於分析緩衝液中稀釋至20 μ M。該分析可藉添加50微升稀釋受質而起始產生最終分析濃度10 μ M受質。在零時間點時，立即讀取螢光(320激發；390發射)且隨後每15分鐘在室溫以PerSeptive生物系統細胞生物多洞-盤讀取機以90單位獲得該螢光讀數。

酵素及空白組之螢光平均值可對時間作圖。此曲線之直線部位上之早期時間點可選用以決定IC₅₀。各稀釋度之各化合物之零時間點可自該後者時間點減去接著數據表示為酵素對照組之百分比(抑制劑螢光除以正酵素對照組螢光 $\times$ 100)。該數據可作圖成抑制劑濃度相對酵素對照組百分比。IC₅₀'s值可定義為獲得正酵素對照組之50%時之抑制劑濃度。

MMP-13之抑制作用

人類重組MMP-13可以2 mM APMA(對-胺基苯基乙酸汞)在37°C活化1.5小時且可於分析緩衝液(50 mM Tris, pH 7.5、200 mM氯化鈉、5 mM氯化鈣、20 μ M氯化鋅、0.02% brij)中稀釋至400毫克/毫升。25微升稀釋酵素可添加至96洞微生物盤之每洞中。此分析中酵素接著藉添加抑制劑及受質以1:4比例稀釋，獲得分析中之終濃度為100毫克/毫升。

10 mM抑制劑之料液溶液可於二甲基亞砷中構成接著如人類膠原酶(MMP-1)抑制作用之抑制劑稀釋反應圖般於分

析緩衝液中稀釋。25微升各濃度接著添加至微生物盤之3個洞中。此分析中之終濃度可為 $30\text{ }\mu\text{M}$ 、 $3\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.3\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.03\text{ }\mu\text{M}$ 。

如人類膠原酶(MMP-1)抑制作用般製備受質(Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂)且於各洞中添加50微升，獲得最終分析濃度 $10\text{ }\mu\text{M}$ 。在時間0及每5分鐘讀取螢光(360 nm激發，450 nm發射)計1小時。

正對照組可由酵素及受質所構成但無抑制劑，及空白組僅由受質所構成。

IC₅₀'s可如人類膠原酶(MMP-1)抑制作用般測定。若IC₅₀'s報導為小於 $0.03\text{ }\mu\text{M}$ ，則抑制劑接著可在 $0.3\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.03\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.003\text{ }\mu\text{M}$ 及 $0.0003\text{ }\mu\text{M}$ 之終濃度分析。

膠原膜MMP-13分析

老鼠I型膠原以¹⁴C乙酸酐放射標記(T.E. Cawston及A.J. Barrett, 生物化學分析, 99, 340-345 (1979))並用以製備含放射標記之膠原膜之96洞盤(Barbara Johnson-Wint, 生物化學分析, 104, 175-181 (1980))。當含膠原酶之溶液添加至洞中，酵素使不溶之膠原斷裂，其鬆開且因此溶解。膠原酶活性可能與溶解之膠原量成正比，係由釋入上澄液中放射活性所測定，該放射活性係於標準閃爍計數器所測定。因此膠原酶抑制劑可為可減少所釋出之放射活性量之化合物，其係相對於無抑制劑之對照組。此分析之一特定具體例詳述如後。

使用膠原作為受質測定化合物對MMP-13相對於對

MMP-1之選擇性而言，可使用下列程序。重組人類原MMP-13或原MMP-1可依據上述程序活化。該活化之MMP-13或MMP-1可以緩衝液(50 mM Tris, pH 7.5、150 mM NaCl、10 mM CaCl_2 、1 μM ZnCl_2 、0.05% Brij、0.02%疊氮化鈉)稀釋至0.6微克/毫升。

可製備試驗化合物於二甲基亞砷之料液溶液(10 mM)。試驗化合物於上述Tris緩衝液中稀釋可作成0.2、2.0、20、200、2000及20000 nM。

100微升適當藥液稀釋度及100微升稀釋酵素可滴入含有以 ^{14}C -膠原標記之膠原膜之96洞中。最終酵素濃度可為0.3微克/毫升而最終藥物濃度為0.1、1.0、10、100、1000 nM。對其中無酵素之條件及對不存在任何化合物之酵素亦可進行三份對照組。

該盤在37°C培育一段時間因而可溶解約30-50%之可提供之膠原。該時間點可藉在各時間點計算額外之對照組洞而測定。大部分例中，可能需要培育約9小時。當此分析充分進展時，自各洞移除上澄液並於閃爍計數器中計數。背景計算值(藉計算無酵素之洞而測定)可自各樣品中減去並相對於僅含酵素且無抑制劑之洞計算釋出%。各點之三次重複值予以平均且數據以釋出百分比相對於藥物濃度作圖。 IC_{50} 's可自獲得放射標記之膠原釋出50%抑制作用之點測定而得。

為了測定活性膠原酶在軟骨調整之培養基中之相同性，可使用膠原作為受質、含膠原酶活性之軟骨調節之培養基

及變化選擇性之抑制劑進行分析。該軟骨調節之培養基可在膠原發生降解期間收集且因此可為負責膠原斷裂之膠原酶之代表。如上述般進行分析但代之使用重組MMP-13或重組MMP-1，軟骨調節之培養基可為酵素源。

得自胎牛鼻軟骨之IL-1誘發之軟骨膠原降解作用

此分析可使用胎牛鼻軟骨人工培養物，其為一般用以測試各種成分抑制IL-1誘發之蛋白多糖降解作用或抑制IL-1誘發之膠原降解作用之效力。胎牛鼻軟骨為極相似於關節軟骨之組織，亦即主要II型膠原及聚合多糖之基質周圍之軟骨細胞。可使用此組織，因為：(1)其非常類似於關節軟骨，(2)其易於獲得，(3)其相當均質及(4)其在IL-1刺激後以可偵測地動力學降解。

此分析之兩變化法可用以分析化合物。兩變化法可獲得類似數據。兩變化法可描述如下：

變化法1

三個胎牛鼻軟骨栓柱(約2毫米直徑×1.5毫米長)可置入24洞組織培養盤之各洞中。1毫升無血清培養基接著可添加至各洞中。化合物於二甲基亞砜中製備成10 mM料液溶液接著於無血清培養基中適當稀釋至終濃度，例如50、500及5000 nM。各濃度可分析三次。

人類重組IL-1 α (5奈克/毫升)(IL-1)可添加至三份對照組洞中及添加至含藥物之各洞中。三份對照組洞亦設定成其中未添加藥物且未添加IL-1。在第6、12、18及24天或若需要每隔3-4天移除培養基及添加含IL-1及適當藥物濃度之新

鮮培養基。各時間點移除之培養基可儲存在 -20°C 供後來分析。當軟骨在僅有IL-1之洞中幾乎完全再吸收時(約第21天)，終止實驗。移除培養基並儲存。在各時間點自各洞收集整數份(100微升)，以木瓜蛋白酶消化接著分析羥基脯胺酸含量。自各數據點減去背景羥基脯胺酸(不含IL-1及藥物之洞平均)且對各三份計算平均。該數據接著以僅有IL-1之平均值之百分比表示並作圖。自此作圖測定 IC_{50} 。

變化法2

實驗設定可與變化法1中所述相同，直至第12天。在第12天，自各洞移除調整之培養基並冷凍。接著於各洞中添加1毫升含0.5微克/毫升胰蛋白酶之磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)並在 37°C 繼續培育48小時。於胰蛋白酶培育48小時後，移除PBS溶液。收集PBS/胰蛋白酶溶液份數(50微升)及先前兩個時間點(第6及12天)，水解並測定羥基脯胺酸含量。自各數據點減去背景羥基脯胺酸(無IL-1及藥物之洞之平均)且對各三份計算平均。該數據接著以僅有IL-1之平均值之百分比表示並作圖。自此作圖測定 IC_{50} 。此變化法中，實驗時間相當地縮短。IL-1刺激12天後添加胰蛋白酶48小時似乎可是出任何II型膠原，其可能已受膠原酶活性之損害但尚未自軟骨基質釋出。無IL-1刺激作用中，胰蛋白酶處理可在軟骨人工培養物中僅產生膠原降解作用之低背景值。

TNF產生之抑制作用

化合物或其醫藥可接受性鹽抑制TNF產生之能力或無能力可由下列體外分析顯示：

人類單細胞分析

使用單步驟Ficoll-hypaque分離技術自抗-凝集之人類血液單離人類單核細胞。單核細胞可於含二價陽離子之漢氏(Hanks)平衡之鹽溶液(HBSS)洗滌3次並於含1%BSA之HBSS中再懸浮成 2×10^6 /毫升。使用Abbott Cell Dyn 3500分析儀測定分化量，顯示該等製劑中單細胞佔全部細胞之17至24%。

180微升細胞懸浮液可吸入平坦底部之96洞盤(Coster)中。添加化合物及LPS (100奈克/毫升終濃度)可獲得200微升之終體積。所有條件進行三次。在37°C於溼氣化之CO₂培養機中培育4小時後，胰開盤並離心(在約250 x g離心10分鐘)，及移除上澄液並使用R&D ELISA套組分析TNF α 。

凝集酶分析

藉依序以胰蛋白酶及膠原酶消化接著以膠原酶消化隔夜而自關節軟骨單離主要之豬軟骨細胞，且可以每洞 2×10^5 細胞鋪入I型膠原塗佈之盤中之含5 μ Ci/毫升³⁵S (1000 Ci/毫莫耳)硫之48洞盤中。使細胞在37°C及5% CO₂大氣中，將標記併入其蛋白多糖基質(約1週)中。

起始分析前之該夜，軟骨細胞單層於DMEM/1% PSF/G中洗滌2次接著於新鮮DMEM/1% FBS中培育隔夜。

次晨軟骨細胞以DMEM/1% PSF/G洗滌一次。最終洗液可使其留在培育機之盤上同時稀釋。

培養基及稀釋可如下表所述製作。

對照組培養基	僅DMEM(對照組培養基)
IL-1培養基	DMEM+IL-1 (5 奈克/毫升)
藥物稀釋	於DMSO中製作10 mM之所有化合物料液。 於96洞盤中製作各化合物之100 μ M料液。 在冷凍櫃中儲存隔夜。 隔天於含IL-1之DMEM中進行連續稀釋至5 μ M、500 nM及50 nM。 自洞中吸取最終洗液並添加50微升之上述稀釋液至48洞盤之適宜洞中之450微升IL-1培養基中。 最終化合物濃度等於500 nM、50 nM及5 nM。 所有樣品在各盤中與對照組及僅有IL-1之樣品完成三次。

盤予以標記且僅有盤之內部24洞可使用。在其中一盤上，數欄標記為IL-1(無藥物)及對照組(無IL-1、無藥物)。該等對照欄可定期計算而追蹤³⁵S-蛋白多糖釋出。對照組及IL-1培養機可添加至各洞中(450微升)接著添加化合物(50微升)以起始該分析。盤在37°C及5% CO₂大氣中培育。

培養基樣品藉液體閃爍計數(LSC)評估40-50%釋出(當得自IL-1培養基之CPM為對照組培養基之4-5倍)時，停止分析(9-12小時)。自所有洞移除培養基並置入閃爍管中。可添加閃爍物並獲取放射活性數量(LSC)。於溶解細胞層中，於各

洞中添加500微升木瓜蛋白酶消化緩衝液(0.2 M Tris, pH 7.0、0.5 mM EDTA、5 mM DTT及1毫克/毫升木瓜蛋白酶)。含消化溶液之盤可在60°C培育隔夜。隔天自該盤移除細胞層並置入閃爍管中。接著添加閃爍物並計算樣品(LSC)。

可測定釋出量對各洞中存在總數之百分比。自各洞減去對照組背景值對三次重複予以平均。化合物抑制作用百分比可基於IL-1樣品作為0%抑制作用(總數之100%)。

所測試之本發明化合物在上述分析之至少一分析中均具有 IC_{50} 's小於100 μ M, 較好小於100 nM。某些較佳類化合物對各種MMPs或ADAMs帶有不同選擇性。一類較佳化合物對MMP-13相較於對MMP-1具有選擇活性。另一較佳類化合物對MMP-13相較於對MMP-1、MMP-3及MMP-7具有選擇活性。另一較佳類化合物對MMP-13相較於對MMP-1、MMP-3、MMP-7及MMP-17具有選擇活性。另一較佳類化合物對MMP-13相較於對MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9及MMP-14具有選擇活性。另一較佳類化合物對MMP-13相較於對MMP-12及MMP-14具有選擇活性。

就對哺乳類(包含人類)投藥而言,就對基質金屬蛋白酶抑制作用而言,可使用各種習知路徑,包含口服、非經腸道(如靜脈內、肌肉內或皮下)、頰內、鼻內及局部投藥。通常,本發明化合物(後文稱為活性化合物)將以每天約0.1及25毫克/欲治療個體之公斤體重之劑量投藥,較好約0.3至5毫克/公斤。較好該活性化合物以口服或非經腸道投藥。然而,隨欲治療之個體條件而異,必要時劑量可些許變化。任何

情況下，負責投藥者可決定個別個體之適宜劑量。

本發明化合物可以廣泛種類之劑型投藥，通常，本發明之治療活性化合物可以濃度自約5.0%至約70%重量存在於各劑型中。

就口服投藥而言，可利用含如微晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘胺酸之各種賦型劑之錠劑配合各種崩解劑如澱粉(且較好為玉米、馬鈴薯或樹薯澱粉)、褐藻酸及某種複合矽酸鹽、配合造粒黏合劑如聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠使用。此外，潤滑劑如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石經常極可用於製錠目的。類似類型之固體組合物亦可於明膠膠囊中作為填充劑；就此較佳物質亦包含乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇。當需要水性懸浮液及/或甘草劑供口服投藥時，活性成分可與各種甜味劑或矯味劑、著色物或染料及若需要之乳化劑及/或懸浮劑以及如水、乙醇、丙二醇、甘油等稀釋劑及其組合一起組合使用。動物之例中，較好含於動物飼料或飲水中，濃度為5-5000 ppm，較好25至500 ppm。

就非經腸道(肌肉內、腹膜內、皮下及靜脈內用途)而言，一般製備活性成分之殺菌可注射溶液。可使用本發明化合物於芝麻油或花生油或於含水丙二醇之溶液。該水溶液若需要需適當調整並緩衝至pH大於8，且液體稀釋液先賦予等張。該等水溶液可為適合靜脈內注射目的。此油性溶液可適合關節內、肌肉內及皮下注射目的。所有該等溶液在殺菌條件下製備易於藉本技藝悉知之標準醫藥技術完成。在

動物之例中，化合物可在約0.1至50毫克/公斤/天，較好0.2至10毫克/天/公斤之劑量經肌肉內投藥，可為單一劑量或分成高達3次劑量。

本發明活性化合物亦可調配成直腸組合物如栓劑或灌腸劑，如含習知栓劑基劑如可可奶油或其他甘油酯者。

就鼻內投藥或吸入投藥而言，本發明活性化合物宜以溶液或懸浮液自可藉病患擠壓或藉泵出之泵噴霧容器中輸送出，或自加壓容器或噴霧器押出以氣溶膠噴霧輸送，並使用適宜推進劑如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體。在加壓氣溶膠之例中，劑量單位可藉提供閥以輸送計量之量加以決定。加壓容器或噴霧器可含有活性成分之溶液或懸浮液。用於吸入器或吹入器之膠囊及匣(例如自明膠製得)可調配成含本發明化合物及適宜粉末基劑如乳糖或澱粉之粉末混合物。

就局部眼用投藥而言，可以眼滴劑、氣溶膠、凝膠或軟膏之調配物類型直接應用至受感染之眼睛或可併入膠原(如聚-2-羥基乙基甲基丙烯酸酯)或親水性聚合物遮蔽物中。該物質亦可以隱形眼鏡或經局部儲器或以結膜下調配物施用。

就眼眶內投藥而言，一般製備活性成分之殺菌可注射溶液。可使用本發明治療化合物於水溶液或懸浮液(粒徑小於10微米)中之溶液。該水溶液若需要需適當調整並緩衝，較好為pH介於5及8之間，且液體稀釋劑先賦予等張。可添加少量聚合物以增加黏度或提供持續釋出(如纖維素聚合

物、葡萄糖、聚乙二醇或褐藻酸)。該等溶液適用於眼眶內注射目的。所有該等溶液在殺菌條件下製備易於藉本技藝悉知之標準醫藥技術完成。在動物之例中，化合物可在約0.1至50毫克/公斤/天，較好0.2至10毫克/天/公斤之劑量經眼眶內投藥，可為單一劑量或分成高達3次劑量。

至於其他投藥路徑及本文所述之對應劑型，供口服投藥之劑型亦適合調配成提供控制的-、持續的-及/或延遲釋出活性成分。典型上，該等需包含延遲釋出之口服錠劑、膠囊及微粒以及包腸衣之錠劑及膠囊而避免活性成分於病患胃中釋出並吸收並促進腸內吸收而非胃中吸收，亦即在腸中吸收。其他典型之口服劑型可包含持續釋出之口服錠劑、膠囊及微粒，可以經控制方式於長時間內如24小時內提供全身性輸送活性成分。該需要或期望快速輸送活性成分時，可製備經控制釋出之口服錠劑呈快速溶解錠劑之劑型，其亦較好包含高度可溶態之活性成分。

下列實例說明本發明化合物之製備。熔點未校正。NMR數據以每百萬份數(δ)表示且參考得自樣品溶劑(氘化氯仿，除非另有說明)之氘鎖住訊號。利用市售試劑未經純化。層析代表使用32-63毫米矽膠進行之管柱層析並在氮氣壓(快速層析)條件下執行。室溫或周圍溫度代表20-25°C。所有非水性反應為便利係在氮氣中進行並使產量最大化。使用減壓濃縮或旋轉蒸發器使用抽真空方式。

實例 1

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-

基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮

於火焰乾燥之瓶中添加乙醇(6毫升)及新切割之鈉金屬(62.4毫克, 2.71毫莫耳)。溶液攪拌直至均勻。添加再結晶之尿素(98毫克, 1.63毫莫耳)及溶液在室溫攪拌5分鐘。添加1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基}-吡咯啶-2,2-二羧酸二乙酯(0.54毫莫耳), 且溶液加熱至80°C歷時30分鐘, 接著冷卻至50°C並攪拌16小時。反應接著添加10毫升水而終止反應及添加1N鹽酸調整pH至5。水層以乙酸乙酯萃取(3×20毫升)。合併之乙酸乙酯層以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 過濾及真空濃縮, 獲得粗產物。此物質在矽膠上層析(ISCO MPLC純化, 30分鐘, 50-100%乙酸乙酯梯度, Biotage快速40s管柱), 獲得1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮。

製備例1: 1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基}-吡咯啶-2,2-二羧酸二乙酯

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基}-吡咯啶-2,2-二羧酸二乙酯之製備, 係使2-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺基}-丙二酸二乙酯(9.25毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(90毫升), 接著添加1,3-二溴丙烷(938微升, 9.25毫莫耳)及碳酸鉀(6克, 18.5毫莫耳)。反應混合物攪拌約24小時至48小時。混合物經矽藻土過濾接著真空濃縮, 同時加熱至55°C移除二甲基甲醯胺(與甲苯共沸)。所得粗產物在矽膠上層析(ISCO MPLC純化, 40分鐘, 0-50%乙

酸乙酯梯度，Biotage快速40m管柱)，獲得標題化合物。

製備例2: 2-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺基}-丙二酸二乙酯

2-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺基}-丙二酸二乙酯之製備，係使6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺(11.4毫莫耳)、溴二乙基丙二酸酯(11.4毫莫耳)及N,N-二甲基苯胺(11.4毫莫耳)於火焰乾燥之瓶中混合並加熱至70°C歷時3.5小時。混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上並層析(梯度溶離，乙酸乙酯-己烷)，獲得標題化合物。

製備例3: 6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺

於1-(4-氟-苯基)-5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶(0.28克，0.79毫莫耳)之10毫升甲醇溶液中，添加10毫升乙酸乙酯及30毫克氧化鉑(IV)。在50 psi H₂中搖晃3小時後，混合物經矽藻土墊過濾並真空濃縮，獲得0.25克無色固體之6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.96 (d, 1H, J=2.8 Hz), 8.58 (dd, 1H, J=2.8, 9.2 Hz), 8.25 (s, 1H), 7.6-7.8 (m, 3H), 7.66 (1H, d, 2.4 Hz), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J=9.2 Hz) ppm。

製備例4: 1-(4-氟-苯基)-5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶

於5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶(1.0克，3.9毫莫耳)之15毫升DMSO之溶液中添加乙酸銅(II) (0.71克，3.9毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.2克)、4-氟苯基硼酸(0.60克，4.3毫莫耳)及三乙胺(2.7毫升，20毫莫耳)。所得混合物在氧氣中

攪拌3天。經矽藻土柱及矽膠柱過濾後，混合物真空濃縮，吸附至矽膠上並藉層析使用0-20%乙酸乙酯-己烷溶離純化，獲得0.28克無色漿液之1-(4-氟-苯基)-5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.17 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.61 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.39 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.77 (1H, d, J=8.8 Hz) ppm。

製備例5：5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶

於2-甲基-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-苯基胺(10克，41毫莫耳)、乙酸鉀(17克，160毫莫耳)、乙酸酐(17克，160毫莫耳)及甲苯(140毫升)混合物中，在80℃經添加漏斗滴加亞硝酸異戊酯(9.6克，82毫莫耳)。在80℃攪拌24小時後，混合物過濾及濾液真空濃縮。殘留物以含12毫升濃氫氧化銨之甲醇(120毫升)處理。回流2小時後，混合物冷卻至室溫並真空濃縮。殘留物藉矽膠層析使用乙酸乙酯-己烷溶離，獲得2.2克橘色固體之5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.96 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.56 (dd, 1H, J=2.8, 9.2 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.60 (1H, d, 8.8 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H, J=2.0, 8.8 Hz), 7.13 (d, 1H, 9.2 Hz) ppm。

製備例6：2-甲基-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-苯基胺

於間-甲酚(25.8克，0.21莫耳)、2-氯-5-硝基吡啶(30克，0.18莫耳)及乙醇(600毫升)之混合物中添加氫氧化鉀(12克，0.21莫耳)。所得混合物回流攪拌12小時。真空移除乙醇後，混合物以0.1 M NaOH水溶液分散，過濾且固體以0.1 M NaOH及水洗滌，獲得43克2-甲基-4-(5-硝基-吡啶-2-基氧

基)-苯基胺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.05 (d, 1H, J=3.2 Hz), 8.47 (dd, 1H, J=2.8, 9.2 Hz), 6.97 (d, 1H, J=9.2 Hz), 6.8-6.9 (m, 3H), 2.26 (s, 3H) ppm。

實例 2

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-1-基}苄腈

於火焰乾燥之瓶中添加乙醇(6毫升)及新切割之鈉金屬(62.4毫克, 2.71毫莫耳)。溶液攪拌直至均勻。添加再結晶之尿素(98毫克, 1.63毫莫耳)及溶液在室溫攪拌5分鐘。添加1-{6-[1-(4-氰基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基}-吡咯啉-2,2-二羧酸二乙酯(0.54毫莫耳), 且溶液加熱至80°C歷時30分鐘, 接著冷卻至50°C並攪拌16小時。反應接著添加10毫升水而終止反應及添加1N鹽酸調整pH至5。水層以乙酸乙酯萃取(3×20毫升)。合併之乙酸乙酯層以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 過濾及真空濃縮, 獲得粗產物。此物質在矽膠上層析(ISCO MPLC純化, 30分鐘, 50-100%乙酸乙酯梯度, Biotage快速40s管柱), 獲得1-{6-[1-(4-氰基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮。

製備例 1: 1-{6-[1-(4-氰基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基}-吡咯啉-2,2-二羧酸二乙酯

1-{6-[1-(4-氰基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基}-吡咯啉-2,2-二羧酸二乙酯之製備, 係使2-{6-[1-(4-氰基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺基}-丙二酸二乙酯(9.25

毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(90毫升),接著添加1,3-二溴丙烷(938微升, 9.25毫莫耳)及碳酸鉀(6克, 18.5毫莫耳)。反應混合物攪拌約24小時至48小時。混合物經矽藻土過濾接著真空濃縮,同時加熱至55°C移除二甲基甲醯胺(與甲苯共沸)。所得粗產物在矽膠上層析(ISCO MPLC純化, 40分鐘, 0-50%乙酸乙酯梯度, Biotage快速40m管柱),獲得標題化合物。

製備例2: 2-{6-[1-(4-氰基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺基}-丙二酸二乙酯

2-{6-[1-(4-氰基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-3-基胺基}-丙二酸二乙酯之製備,係使4-[5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-吡啶-1-基]-苄腈(11.4毫莫耳)、溴二乙基丙二酸酯(11.4毫莫耳)及N,N-二甲基苯胺(11.4毫莫耳)於火焰乾燥之瓶中混合並加熱至70°C歷時3.5小時。混合物冷卻至室溫,吸附至矽膠上並層析(梯度溶離, 乙酸乙酯-己烷),獲得標題化合物。

製備例3: 4-[5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-吡啶-1-基]-苄腈

於4-[5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡啶-1-基]-苄腈(0.79毫莫耳)之10毫升甲醇溶液中,添加10毫升乙酸乙酯及30毫克氧化鉑(IV)。在50 psi H₂中搖晃3小時後,混合物經矽藻土墊過濾並真空濃縮,獲得0.25克4-[5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-吡啶-1-基]-苄腈。

製備例4: 4-[5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡啶-1-基]-苄腈

於5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶(1.0克, 3.9毫莫耳)

之15毫升DMSO之溶液中添加乙酸銅(II)(0.71克，3.9毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.2克)、4-氰基苯基硼酸(4.3毫莫耳)及三乙胺(2.7毫升，20毫莫耳)。所得混合物在氧氣中攪拌3天。經矽藻土柱及矽膠柱過濾後，混合物真空濃縮，吸附至矽膠上並藉層析使用0-20%乙酸乙酯-己烷溶離純化，獲得4-[5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-吡啶-1-基]-苄腈。

實例3

1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-1,7,9-

三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮

於火焰乾燥之瓶中添加乙醇(6毫升)及新切割之鈉金屬(62.4毫克，2.71毫莫耳)。溶液攪拌直至均勻。添加再結晶之尿素(98毫克，1.63毫莫耳)及溶液在室溫攪拌5分鐘。添加1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-2,2-二羧酸二乙酯(0.54毫莫耳)，且溶液加熱至80°C歷時30分鐘，接著冷卻至50°C並攪拌16小時。反應接著添加10毫升水而終止反應及添加1N鹽酸調整pH至5。水層以乙酸乙酯萃取(3×20毫升)。合併之乙酸乙酯層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾及真空濃縮，獲得粗產物。此物質在矽膠上層析(ISCO MPLC純化，30分鐘，50-100%乙酸乙酯梯度，Biotage快速40s管柱)，獲得1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮。

製備例1：1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-2,2-二羧酸二乙酯

1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡唑-5-基氧基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-2,2-二羧酸二乙酯之製備，係使2-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡唑-5-基氧基)-吡啶-3-基胺基]-丙二酸二乙酯(9.25毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(90毫升)，接著添加1,3-二溴丙烷(938微升，9.25毫莫耳)及碳酸鉀(6克，18.5毫莫耳)。反應混合物攪拌約24小時至48小時。混合物經矽藻土過濾接著真空濃縮，同時加熱至55°C 移除二甲基甲醯胺(與甲苯共沸)。所得粗產物在矽膠上層析(ISCO MPLC純化，40分鐘，0-50%乙酸乙酯梯度，Biotage快速40m管柱)，獲得標題化合物。

製備例2：2-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡唑-5-基氧基)-吡啶-3-基胺基]-丙二酸二乙酯

2-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡唑-5-基氧基)-吡啶-3-基胺基]-丙二酸二乙酯之製備，係使5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-1-吡啶-3-基-1H-吡唑(11.4毫莫耳)、溴二乙基丙二酸酯(11.4毫莫耳)及N,N-二甲基苯胺(11.4毫莫耳)於火焰乾燥之瓶中混合並加熱至70°C 歷時3.5小時。混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上並層析(梯度溶離，乙酸乙酯-己烷)，獲得標題化合物。

製備例3：5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-1-吡啶-3-基-1H-吡唑

於5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1-吡啶-3-基-1H-吡唑(0.79毫莫耳)之10毫升甲醇溶液中，添加10毫升乙酸乙酯及30毫克氧化鉑(IV)。在50 psi H₂中搖晃3小時後，混合物經矽藻土墊過濾並真空濃縮，獲得0.25克之5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-1-吡啶-3-基-1H-吡唑。

製備例4：5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1-吡啶-3-基-1H-吡唑

於5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶(1.0克，3.9毫莫耳)之15毫升DMSO之溶液中添加乙酸銅(II)(0.71克，3.9毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.2克)、3-吡啶基硼酸(4.3毫莫耳)及三乙胺(2.7毫升，20毫莫耳)。所得混合物在氧氣中攪拌3天。經矽藻土柱及矽膠柱過濾後，混合物真空濃縮，吸附至矽膠上並藉層析使用0-20%乙酸乙酯-己烷溶離純化，獲得5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1-吡啶-3-基-1H-吡啶。

實例4

1-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-1,7,9-三氮 雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮

於火焰乾燥之瓶中添加乙醇(6毫升)及新切割之鈉金屬(62.4毫克，2.71毫莫耳)。溶液攪拌直至均勻。添加再結晶之尿素(98毫克，1.63毫莫耳)及溶液在室溫攪拌5分鐘。添加1-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-2,2-二羧酸二乙酯(0.54毫莫耳)，且溶液加熱至80℃歷時30分鐘，接著冷卻至50℃並攪拌16小時。反應接著添加10毫升水而終止反應及添加1N鹽酸調整pH至5。水層以乙酸乙酯萃取(3×20毫升)。合併之乙酸乙酯層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾及真空濃縮，獲得粗產物。此物質在矽膠上層析(ISCO MPLC純化，30分鐘，50-100%乙酸乙酯梯度，Biotage快速40s管柱)，獲得1-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮。

製備例1：1-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-吡
咯啶-2,2-二羧酸二乙酯

1-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基]-吡咯啉-2,2-二羧酸二乙酯之製備，係使2-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基胺基]-丙二酸二乙酯(9.25毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(90毫升)，接著添加1,3-二溴丙烷(938微升，9.25毫莫耳)及碳酸鉀(6克，18.5毫莫耳)。反應混合物攪拌約24小時至48小時。混合物經矽藻土過濾接著真空濃縮，同時加熱至55°C 移除二甲基甲醯胺(與甲苯共沸)。所得粗產物在矽膠上層析(ISCO MPLC純化，40分鐘，0-50%乙酸乙酯梯度，Biotage快速40m管柱)，獲得標題化合物。

製備例2：2-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基胺基]-丙二酸二乙酯

2-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-3-基胺基]-丙二酸二乙酯之製備，係使5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1H-吡啶(11.4毫莫耳)、溴二乙基丙二酸酯(11.4毫莫耳)及N,N-二甲基苯胺(11.4毫莫耳)於火焰乾燥之瓶中混合並加熱至70°C 歷時3.5小時。混合物冷卻至室溫，吸附至矽膠上並層析(梯度溶離，乙酸乙酯-己烷)，獲得標題化合物。

製備例3：5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1H-吡啶

於5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1H-吡啶(0.79毫莫耳)之10毫升甲醇溶液中，添加10毫升乙酸乙酯及30毫克氧化鉑(IV)。在50 psi H₂中搖晃3小時後，混合物經矽藻土墊過濾並真空濃縮，獲得0.25克之5-(5-胺基-吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1H-吡啶。

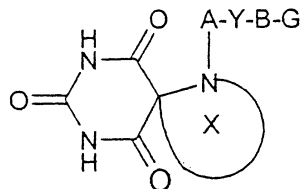
製備例4：5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1H-吡啶

於5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1H-吡唑(1.0克，3.9毫莫耳)之15毫升DMF之溶液中添加氫化鈉(3.9毫莫耳)及甲基碘(20毫莫耳)。所得混合物在室溫至50°C攪拌1-6小時。混合物以水稀釋，以乙酸乙酯萃取3次，且合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾及真空濃縮。經管柱層析純化以乙酸乙酯-己烷溶離，獲得5-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1H-吡唑。

雖然本發明以參考其某些特定具體例加以描述及說明，但熟知本技藝者將了解在不遠離本發明之精神及範圍之下，可對程序及策略作各種改造、變化、改質、刪減或添加。例如，上述所述特定劑量以外之有效劑量可因欲以上述本發明化合物就任何適應症而治療之哺乳類反應變化結果加以應用。類似地，所觀察之特定醫藥反應可依據所選用之特定活性化合物或是否存在有醫藥載體以及調配物種類及投藥模式加以變化，且此結果之此預期變化或差異欲包含於本發明目的及實務中。因此，期望本發明係下列之申請專利範圍以合理較廣泛之範圍加以界定。

伍、中文發明摘要：

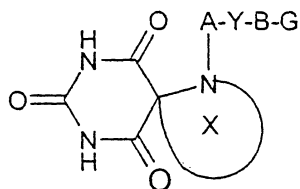
本發明有關下式之 N-取代-雜芳氧基-芳基-螺-嘓啶-2,4,6-三酮金屬蛋白酶抑制劑：



其中 X 為 5-7 員雜環，且其中 A、Y、B 及 G 如說明書之定義，及有關治療發炎、癌症及其他疾病之醫藥組合物及方法。

陸、英文發明摘要：

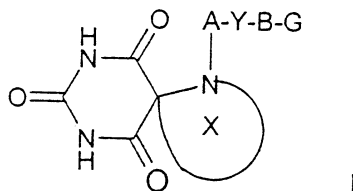
The present invention relates to N-substituted-heteroaryloxy-aryl-spiro-pyrimidine-2,4,6-trione metalloproteinase inhibitors of the formula



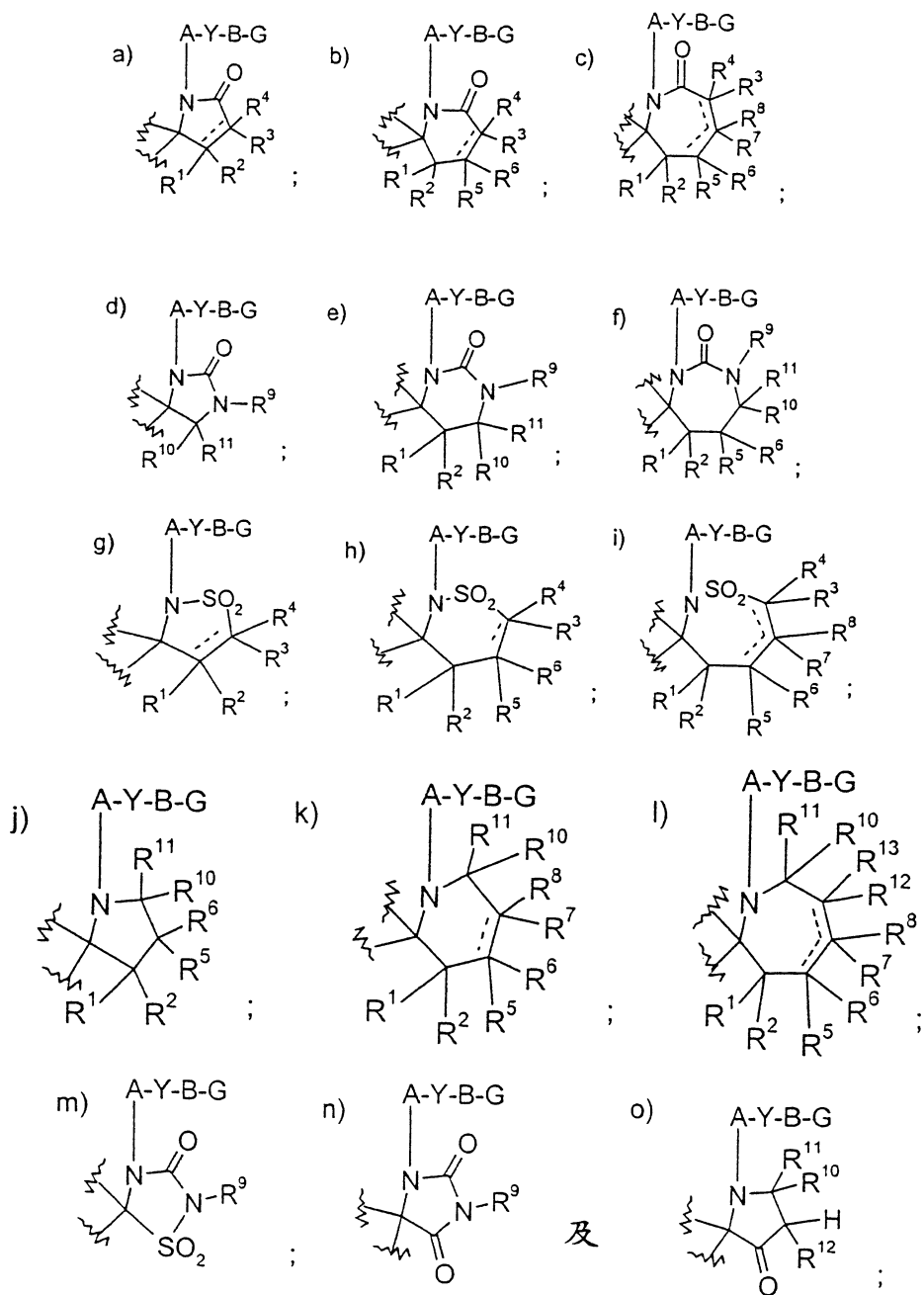
wherein ring X is a 5-7 membered heterocyclic ring, and wherein A, Y, B, and G are as defined in the specification; and to pharmaceutical compositions and methods of treating inflammation, cancer and other disorders.

拾、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



其中該環X為選自下列所組成之組群之5-7員雜環：



其中各虛線代表視情況之雙鍵；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 各獨立選自氫、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯基、 (C_1-C_4) 炔基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{10}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 環烷基及 (C_1-C_{10}) 雜環基所組成之組群；

其中各該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} (C_1-C_4) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{10}) 雜芳基、 (C_3-C_8) 環烷基及 (C_1-C_{10}) 雜環基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經 1 至 3 個獨立選自鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-CN$ 、 $-OH$ 及 $-NH_2$ 之取代基取代；

其中各該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} (C_1-C_{10}) 雜芳基及 (C_1-C_{10}) 雜環基在可支撐額外取代基之任何環氮原子上視情況經獨立選自 (C_1-C_4) 烷基及 (C_1-C_4) 烷基 $-(C=O)-$ 之取代基取代；

A 為 (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_2-C_{10}) 雜芳基；

其中該芳基或 (C_2-C_{10}) 雜芳基可在可支撐額外取代基之任何環碳原子上視情況每環經一或兩個獨立選自 F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 全氟烷基、 (C_1-C_4) 全氟烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基及 (C_3-C_8) 環烷基氧基所組成之組群之取代基取代；

Y 係選自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $>C=O$ 、 $>SO_2$ 、 $>S=O$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $>NR^{14}$ 、 $-[N(R^{14})]CH_2-$ 、 $-CH_2[N(R^{14})]-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-[N(R^{14})]SO_2-$ 及 $-SO_2[N(R^{14})]-$ 所組成之組群；

R^{14} 係選自氫及 (C_1-C_4) 烷基所組成之組群；

B為含有至少一個氮原子之雜環基；

其中B之一個環氮原子鍵結至G之一個碳原子；

但條件為-B-G基不為甲基吡啶基或甲基哌啶基；

其中該B在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 全氟烷基、 (C_1-C_4) 全氟烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_3-C_8) 環烷基氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_{10}) 雜芳基及 (C_1-C_{10}) 雜環基所組成組群之取代基取代；

G為 (C_1-C_6) 烷基或 $R^{15}-(CR^{16}R^{17})_p-$ ；

p為0至4之整數；

其中該G (C_1-C_6) 烷基可在可支撐額外取代基之任何碳原子上每 (C_1-C_6) 烷基視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) 全氟烷基、 (C_1-C_4) 全氟烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基-NH-、 $[(C_1-C_4)烷基]_2-N-$ 及 (C_3-C_8) 環烷基氧基所組成組群之取代基取代；

R^{15} 係選自 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{10}) 雜芳基及 (C_1-C_{10}) 雜環基所成之組群；

其中 R^{15} (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_1-C_{10}) 雜芳基及 (C_1-C_{10}) 雜環基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 全氟烷基、 (C_1-C_4) 全氟烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基-NH-、 $[(C_1-C_4)烷基]_2-N-$ 及 (C_3-C_8) 環烷基氧基所組成之組群之取

代基取代；

其中該 R^{15} (C_3 - C_8) 環烷基及 (C_1 - C_{10}) 雜環基亦可視情況經一至兩個氧代基取代；

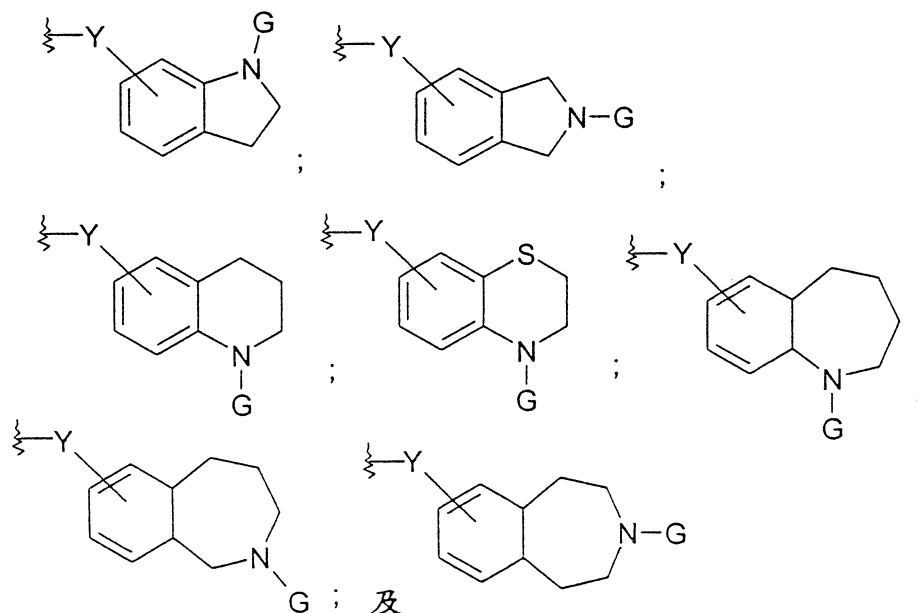
其中該 R^{15} (C_1 - C_{10}) 雜芳基及 (C_1 - C_{10}) 雜環基各可視情況在可支撐額外取代基之任何環氮原子上經獨立選自由 (C_1 - C_4) 烷基及 (C_1 - C_4) 烷基-(C=O)-所組成之組群之取代基取代；

R^{16} 及 R^{17} 各獨立選自氫及 (C_1 - C_4) 烷基所組成之組群；

或 R^{16} 及 R^{17} 可與其所鍵結之碳一起形成 3 至 8-員碳環；

或其醫藥可接受性鹽。

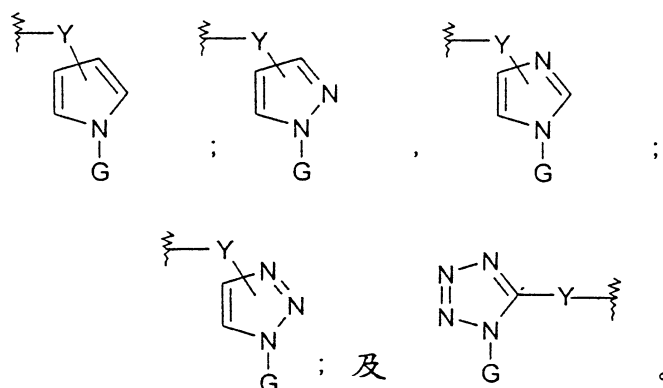
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 為含至少一個氮原子且稠合至芳族 6 員環之單環飽和 (5-至 7-員)-雜環。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 -Y-B-G 係選自下列所組成之組群之基：



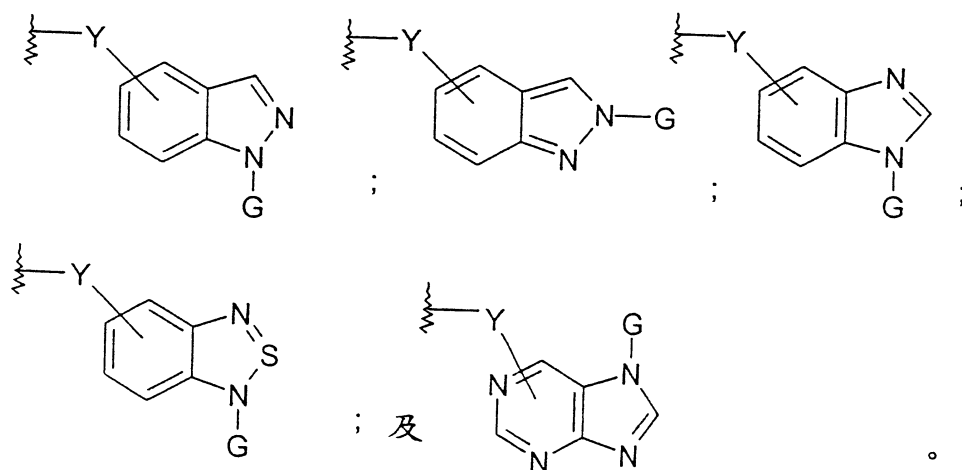
- 4 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 B 係選自下列所組成之組群：含至少一個氮原子之單環部分飽和 (5-

至7-員)-環；含至少一個氮原子且稠合至芳族6員環之部分飽和(5-至7-員)-雜環；含至少一個氮原子之單環芳族(5-至6-員)-雜環；含至少一個氮原子且稠合至芳族6員環之芳族(5-至6-員)-環。

5. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中-Y-B-G係選自下列所組成之組群之基：



6. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中-Y-B-G係選自下列所組成組群之基：



7. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中該G係選自下列所組成之組群：(C₁-C₆)烷基；-[R¹⁵-(CR¹⁶R¹⁷)_p]-，其中p為0；-[R¹⁵-(CR¹⁶R¹⁷)_p]-；其中p為1至4之整數。

8. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R¹⁵係選自：
- (C₃-C₈)環烷基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所成組群之取代基取代；且其中該R¹⁵(C₃-C₈)環烷基亦可經氧代基取代；(C₆-C₁₀)芳基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所組成之組群之取代基取代；(C₁-C₁₀)雜芳基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所組成之組群之取代基取代；(C₁-C₁₀)雜環基，其在可支撐額外取代基之任何環碳原子上每環視情況經1至3個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-NH₂、(C₁-C₄)烷基-NH、[(C₁-C₄)烷基]₂-N-及(C₃-C₈)環烷基氧基所組成之組群之取代基取代；且其中該

(C₁-C₁₀)雜環基亦可經氧代基取代。

9. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中Y為-O-。
10. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中A為視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基；或視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基；其中該(C₆-C₁₀)芳基或(C₁-C₁₀)雜芳基在可支撐額外取代基之任何環碳原子上視情況每環經1或2個獨立選自F、Cl、Br、CN、OH、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)全氟烷基、(C₁-C₄)全氟烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基及(C₃-C₇)環烷基氧基所組成之組群之取代基取代。
11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自下列所組成之組群：
 - 1-[6-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；
 - 1-[6-(2-異丙基-2H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；
 - 4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-2-基}苄腈；
 - 1-{6-[2-(2-羥基-乙基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；
 - 1-{6-[2-(2-乙氧基-乙基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；
 - 1-{6-[2-(4-氟-苯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基]

吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-3-基-2H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氟-苯基)-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

6-{7-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3,4,5-四氫-苯并[b]吡啶-1-基}菸鹼

腓；

6-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-吲哚-1-基}菸鹼腓；

1-[6-(2-吡啶-3-基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

6-{6-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基}菸鹼腓；

1-[6-(1-吡啶-4-基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

6-{6-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}菸鹼腓；

6-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-1,3-二氫-異吲哚-2-基}菸鹼腓；

6-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-1-基}菸鹼腓；

6-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-2-基}菸鹼腓；

1-[6-(2-吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-

基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-4-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-4-基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-4-基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-4-基-2H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-對-甲苯基-2H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-對-甲苯基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氯-苯基)-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基]

吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-2-基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(3-甲氧基-丙基)-2H-吡唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-噻吩-3-基-2H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-異丙基-2H-吡唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-異丙基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-吡啶-2-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-噻吩-3-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-異丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶

-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-嗒咩-3-基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(3-甲氧基-丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(3-甲氧基-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-甲氧基-苯基)-2H-吲唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(3-甲氧基-丙基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-嗒咩-3-基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-異丙基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(2-對-甲苯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-

吡啶-2-基氧基]-吡啶-2-基}苄腈；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啶-7-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-氯-苯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{6-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}苄腈；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-基}苄腈；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{6-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基}苄腈；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{7-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3,4,5-四氫-苯并[b]吡啶-1-基}苄腈；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啶-2-基氧基]-1,3-二氫-異吡啶-2-基}苄腈；

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基]吡

啉-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-對-甲苯基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啉-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啉-2-基氧基]-苯并咪唑-1-基}苄腈；

1-{6-[1-(3-甲氧基-丙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啉-7-基氧基]吡啉-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啉-7-基氧基]吡啉-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-對-甲苯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]吡啉-7-基氧基)吡啉-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[2-(4-甲氧基-苯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基氧基]吡啉-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-噻吩-3-基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啉-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-吡啉-2-基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)吡啉-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

4-{5-[5-(6,8,10-三氧代-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸-1-基)-吡啉-2-基氧基]-吡啉-1-基}苄腈；

1-[6-(1-對-甲苯基-1H-吡啉-5-基氧基)吡啉-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-[6-(1-噻吩-3-基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-[6-(1-噻吩-3-基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-[6-(1-噻吩-3-基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-[6-(1-吡啶-2-基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-[6-(1-吡啶-2-基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-[6-(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-{6-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-{6-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-{6-[1-(3-甲氧基-丙基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-{6-[1-(3-甲氧基-丙基)-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮;

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-{6-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

1-[6-(1-對-甲苯基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；及

1-[6-(1-對-甲苯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-1,7,9-三氮雜螺[4.5]癸烷-6,8,10-三酮；

或其醫藥可接受性鹽。

12. 一種用於對包含人類之哺乳類治療選自由結締組織疾病、發炎疾病、免疫/過敏疾病、感染疾病、呼吸道疾病、心臟血管疾病、眼部疾病、代謝疾病、中樞神經系統(CNS)疾病、肝/腎疾病、生殖健康疾病、胃疾病、皮膚疾病及癌症所組成之組群病況之醫藥組合物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第1項之化合物及醫藥可接受性載劑。

13. 一種用於對包含人類之哺乳類治療可藉抑制基質金屬蛋白酶而治療之病況之醫藥組合物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第1項之化合物及醫藥可接受性載劑。

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：

