



(21) 申請案號：104119644

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 17 日

(51) Int. Cl. : C07D213/89 (2006.01)

A61K31/4418(2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2014/06/18 美國

62/014,016

(71) 申請人：拜歐斯瑞克斯公司 (美國) BIOTHERYX, INC. (US)

美國

(72) 發明人：曼諾期安 亞曼 MANOUKIAN, ARMEN (CA)；瑪斯卓納迪 法利茲歐

MASTRONARDI, FABRIZIO (CA)；史坎剛 山姆 SCANGA, SAM (CA)；默庫里

歐 法蘭克 MERCURIO, FRANK (US)；程 凱爾 W H CHAN, KYLE W. H. (US)

(74) 代理人：陳長文

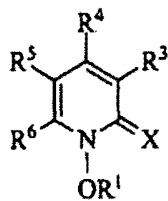
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：112 項 圖式數：10 共 171 頁

## (54) 名稱

羥吡啶酮衍生物，其醫藥組合物，及其用於發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病之治療用途  
 HYDROXYPYRIDONE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF, AND  
 THEIR THERAPEUTIC USE FOR TREATING INFLAMMATORY, NEURODEGENERATIVE, OR  
 IMMUNE-MEDIATED DISEASES

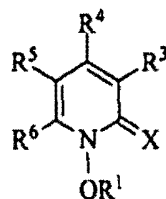
## (57) 摘要

本文提供羥吡啶酮衍生物，例如，式 I 化合物及其醫藥組合物。本文亦提供用於治療、預防、或改善發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病(例如，多發性硬化症)之一或多種症狀之方法。



(I)

Provided herein are hydroxypyridone derivatives, for example, a compound of Formula I, and pharmaceutical compositions thereof. Also provided herein are methods for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of an inflammatory, neurodegenerative, or immune-mediated disease (e.g., multiple sclerosis).



(I)

指定代表圖：

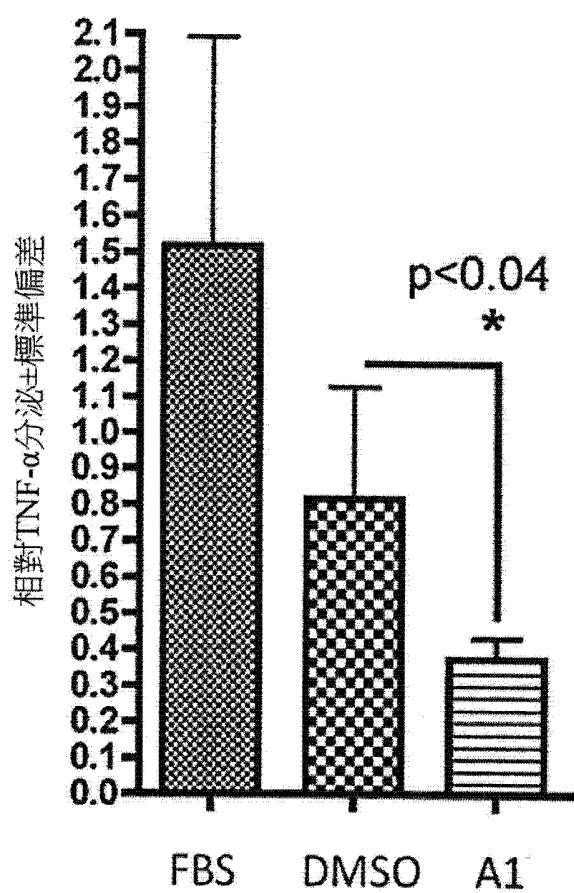
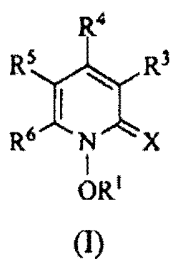


圖 1

特徵化學式：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

羥吡啶酮衍生物，其醫藥組合物，及其用於發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病之治療用途

HYDROXYPYRIDONE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF, AND THEIR THERAPEUTIC USE FOR TREATING INFLAMMATORY, NEURODEGENERATIVE, OR IMMUNE-MEDIATED DISEASES

## 相關申請案之交叉參考

本申請案主張2014年6月18日申請之美國臨時申請案第62/014,016號之優先權，該案之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

## 【技術領域】

本文提供羥吡啶酮衍生物及其醫藥組合物。本文亦提供用於治療、預防、或改善發炎性、神經退化性、或免疫媒介疾病(例如，多發性硬化症)之一或多種症狀之方法。

## 【先前技術】

多發性硬化症(MS)亦稱作播散性硬化症或播散性腦脊髓炎，係一種中樞神經系統(CNS)中神經細胞之絕緣蓋遭受損傷之慢性，通常致殘之疾病。Noseworthy等人, *N. Engl. J. Med.* **2000**, 343, 938-952; Ebers, *Lancet Neurol.* **2008**, 7, 268-277; Luessi等人, *Expert.Rev. Neurother.* **2012**, 12, 1061-1076。此損傷干擾神經系統之部分之傳遞能力，從而導致寬範圍之徵兆及症狀，包括身體、智力問題，且有時會導致精神問題。Compston等人, *Lancet* **2008**, 372, 1502-1517。MS

之最常見臨床徵兆及症狀包括肢體感覺障礙(~30%)、部分或完全視力喪失(~15%)、急性及亞急性肢體運動功能障礙(~13%)、複視(7%)及步態異常(5%)。不幸地，MS患者中有50%將在疾病發作後15年內需要協助才可步行。Noseworthy等人, *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 938-952。

MS之根本機制被認為係免疫系統之破壞或產髓鞘細胞之衰竭。Nakahara等人, *Clin.Rev. Allergy Immunol.* **2012**, *42*, 26-34。因此，MS亦被視為免疫媒介疾病。MS被認為係在遺傳易感個體中由環境因素諸如感染引發。Ascherio等人, *Ann.Neurol.* **2007**, *61*, 288-299；Ascherio等人, *Ann.Neurol.* **2007**, *61*, 504-513；Compston等人, *Lancet* **2008**, *372*, 1502-1517。

據估計全世界MS之流行率在1.1與2.5百萬例MS之間。Pugliatti等人, *Clin Neurol.Neurosurg.* **2002**, *104*, 182-191。像許多其他免疫媒介疾病一樣，MS在女性(尤其係彼等育齡期者)中相較在男性中更流行。Orton等人, *Lancet Neurol.* **2006**, *5*, 932-936；Alonso等人, *Neurology*, **2008**, *71*, 129-135；Debouverie, *J. Neurol.Sci.* **2009**, *286*, 14-17；Ramagopalan等人, *Neurology* **2009**, *73*, 602-605。

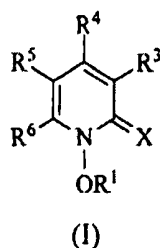
識別MS的四種主要臨床表型：復發緩解型MS(RR-MS)；原發進行性MS(PP-MS)；進行性復發型MS(PR-MS)；及續發進行性MS(SP-MS)。Minagar, *Scientifica* **2013**, Article ID 249101, 1-11。RR-MS係該疾病之最流行形式亦及該類型具有最大性別失衡，其特徵為明確限定的惡化神經功能發作，接著進行部分或完全恢復期(緩解)。同上。

當前的治療策略包括改進疾病過程，治療惡化(亦稱作發作、復發、或突發)，管理症狀，及改良功能及安全性，及提供情感支持。迄今，MS仍係不治之症，且因此，MS患者通常需要終生治療。Gawronski等人, *Pharmacotherapy* **2010**, *30*, 916-927；Krieger, *Mt.*

*Sinai J. Med.* **2011**, 78, 192-206 ; Minagar, *Scientifica* **2013**, Article ID 249101, 1-11。因此，對開發有效用於治療發炎性、神經退化性、或免疫媒介疾病(例如MS)之治療劑存在明確且尚未滿足的需求。

### 【發明內容】

本文提供一種式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係(a)氫、氘、氚、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 及 $\text{X}$ 係選自(i)、(ii)及(iii)：

(i)  $\text{R}^4$ 係(a)氫、氖、氬、氪、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^6$ 係(a)氫、氖、氬、氪、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、或雜芳基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且

X係O；

其限制條件為：當 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^6$ 為苯基，且 $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^5$ 為氫時， $\text{R}^1$ 並非氫、 $\text{C}_{3-6}$ 烷基、 $\text{C}_{4-6}$ 烯基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、5-硝基-2-吡啶基、或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ；

(ii)  $\text{R}^4$ 係(a)氫、氘、氚、鹵基、或硝基；(b) $\text{C}_{2-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

各 $\text{R}^{4a}$ 獨立地係 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；

$\text{R}^6$ 係 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基或雜環基；且

X係O；

及

(iii)  $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^6$ 各自獨立地係(a)氫、氘、氚、鹵基、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、  
 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、  
 $OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、  
 $OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、  
 $OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、  
 $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、  
 $NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、  
 $NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、  
 $S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；且

X係S；

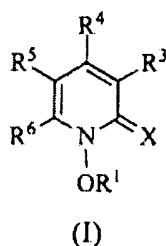
各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 獨立地係氫、氖、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $R^{1a}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氖、氫基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)SR^a$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-OC(S)OR^a$ 、 $-OC(S)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)SR^d$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(S)R^d$ 、

$\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；或(iii) $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代之雜環基；

其中各 $\text{Q}^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、氰基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^e$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{SR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{S})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ；其中各 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^g$ 及 $\text{R}^h$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $\text{R}^f$ 及 $\text{R}^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

本文亦提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係 (a) 氫、氖、氬基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$ 、 $R^6$  及  $X$  係選自 (i)、(ii) 及 (iii)：

(i)  $R^4$ 係(a)氫、氬、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^6$ 係(a)氫、氬、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、或雜芳基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；且

X係O；

(ii)  $R^4$ 係(a)氫、氬、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{2-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯

基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)-C(O)R<sup>4a</sup>、-C(O)OR<sup>4a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(O)SR<sup>1a</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(S)R<sup>1a</sup>、-OC(S)OR<sup>1a</sup>、-OC(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)SR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；

各R<sup>4a</sup>獨立地係C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；

R<sup>6</sup>係C<sub>3-7</sub>環烷基或雜環基；且

X係O；

及

(iii) R<sup>4</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地係(a)氫、氘、氚、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(O)SR<sup>1a</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(S)R<sup>1a</sup>、-OC(S)OR<sup>1a</sup>、-OC(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)SR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-

$\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且

X係S；

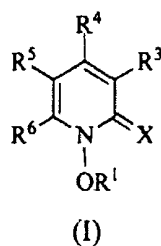
各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地係氫、氫、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氫、氫基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；及(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{SR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地係(i)氫或氫；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；或(iii) $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩

個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氬或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

另外，本文提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

$R^1$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$

芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係(a)氫、氖、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$ 係(a)氫、氖、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基或雜環基；

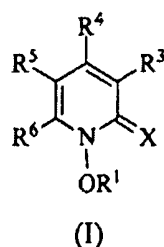
X係O；且

各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 獨立地係氫、氖、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $R^{1a}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氖、氘基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)SR^a$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-OC(S)OR^a$ 、 $-OC(S)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)SR^d$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(S)R^d$ 、 $-NR^aC(S)OR^d$ 、 $-NR^aC(S)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地係(i)氫或氖；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(iii) $R^b$ 及 $R^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氬或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

另外，本文提供一種治療個體之發炎性、神經退化性、或免疫媒介疾病，在一個實施例中多發性硬化症之一或多種症狀之方法，該方法包括投與該個體治療上有效量之式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

X係O或S；

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地係(a)氫、氖、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；及

各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 獨立地係氫、氖、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $R^{1a}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氖、氬基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實

施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)SR^a$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-OC(S)OR^a$ 、 $-OC(S)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)SR^d$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(S)R^d$ 、 $-NR^aC(S)OR^d$ 、 $-NR^aC(S)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地係(i)氫或氟；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(iii) $R^b$ 及 $R^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、氟基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、

R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>及R<sup>h</sup>獨立地係(i)氫或氬；(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii)R<sup>f</sup>及R<sup>g</sup>與其所附接的N原子共同形成雜環基。

### 【圖式簡單說明】

圖1顯示以6-環己基-1-羥基-4-甲基-1H-吡啶-2-硫酮A1減少人初級神經膠質母細胞瘤細胞(U87)之TNF- $\alpha$ 分泌。

圖2顯示以6-環己基-1-羥基-4-甲基-1H-吡啶-2-硫酮A1保護人寡樹突膠質細胞(MO3-13)抗TNF- $\alpha$ 毒性。

圖3顯示以環匹羅司(ciclopirox)(CPX)保護人寡樹突膠質細胞(MO3-13)抗TNF- $\alpha$ 毒性。

圖4顯示銅立榮(cuprizone)(Cpz)對人寡樹突膠質細胞(MO3-13)之毒性。

圖5顯示以6-環己基-1-羥基-4-甲基-1H-吡啶-2-硫酮A1保護人寡樹突膠質細胞(MO3-13)抗銅立榮毒性。

圖6顯示以6-環己基-1-羥基-4-甲基-1H-吡啶-2-硫酮A1保護初級小鼠寡樹突膠質細胞抗銅立榮毒性：MITOTRACKER<sup>®</sup>(紅通道)及 $\beta$ -連環蛋白(catenin)(綠通道)。

圖7顯示以6-環己基-1-羥基-4-甲基-1H-吡啶-2-硫酮A1保護初級人寡樹突膠質細胞抗銅立榮毒性。

圖8顯示以6-環己基-1-羥基-4-甲基-1H-吡啶-2-硫酮A1保護初級人寡樹突膠質細胞抗銅立榮毒性：MITOTRACKER<sup>®</sup>(紅通道)、 $\beta$ -連環蛋白(綠通道)及核(藍通道)。

圖9顯示以6-環己基-1-羥基-4-甲基-1H-吡啶-2-硫酮A1保護初級人寡樹突膠質細胞抗銅立榮毒性：MITOTRACKER<sup>®</sup>(紅通道)、 $\beta$ -連環蛋白(綠通道)及核(藍通道)。

圖10顯示在存在銅立榮下以6-環己基-1-羥基-4-甲基-1H-吡啶-2-

硫酮A1引發對人寡樹突膠質細胞(MO3-13)之髓鞘鹼性蛋白質(MBP)保護。

### 【實施方式】

為便於理解本文所述揭示內容，下文定義許多術語。

一般而言，本文所使用之命名法及本文所述之有機化學、醫藥化學、生物化學、生物學及藥理學中之實驗室程序為彼等相關技術所熟知且通常用於相關技術中者。除非另有定義，否則本文中使用的所有技術及科學術語一般具有與本發明所屬技術之一般技術人員所通常瞭解相同之意義。

術語「個體」係指動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如，人類)、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用以例如指示哺乳動物個體，諸如人類個體，在一個實施例中，指示人類。在一個實施例中，該個體係人類。

術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」意指包括減緩或消除病症、疾病、或病況、或與該病症、疾病、或病況相關聯之一或多種症狀；或減緩或消除該病症、疾病、或病況本身之病因。

術語「預防(prevent)」、「預防(preventing)」及「預防(prevention)」意指包括延緩及/或排除病症、疾病、或病況及/或其伴隨症狀發作；屏障個體以免罹患病症、疾病、或病況；或降低個體罹患病症、疾病、或病況風險之方法。

術語「治療上有效量」意欲包括化合物在投與時足可防止發展出所治療病症、疾病、或病況之一或多種症狀、或減緩至某種程度之量。術語「治療上有效量」亦指為研究人員、獸醫、醫院醫師、或臨床醫師所尋求之化合物足可引起生物學分子(例如，蛋白質、酶、

RNA、或DNA)、細胞、組織、系統、動物、或人類之生物或醫療反應之量。

術語「醫藥上可接受之載劑」、「醫藥上可接受之賦形劑」、「生理上可接受之載劑」、或「生理上可接受之賦形劑」係指醫藥上可接受之材料、組合物、或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑、或封裝材料。在一個實施例中，各組分在與醫藥調配物之其他成分相容及適用於與人及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性、或其他問題或併發症，符合合理之效應/風險比率意義上而言係「醫藥上可接受」。參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版；Loyd等人編輯；The Pharmaceutical Press, 2012；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第7版；Rowe等人編輯；The Pharmaceutical Press, 2012；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第3版；Ash及Ash編輯；Synapse Information Resources, Inc., 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 第2版；Gibson編輯；CRC Press LLC, 2009。

術語「約」或「近似」意指就如熟習此項技術者所測得之特定值而言之可接受誤差，此部分地取決於如何測得或確定該值。在某些實施例中，術語「約」或「近似」意指在1、2、3、或4之標準偏差中。在某些實施例中，術語「約」或「近似」意指在指定數值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或0.05%中。

術語「活性成分」及「活性物質」係指單獨地或與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合投與給個體以治療、預防、或改善病症、疾病、或病況之一或多種症狀之化合物。如本文所用，「活性成分」及「活性物質」可係本文所述化合物之光學活性異構體。

術語「藥物」、「治療劑」及「化學治療劑」係指投與給個體以

治療、預防、或改善病症、疾病、或病況之一或多種症狀之化合物、或其醫藥組合物。

術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中烷基可視情況經一或多個如本文所述取代基Q取代。例如， $C_{1-6}$ 烷基係指1至6個碳原子之直鏈飽和單價烴基或3至6個碳原子之分支鏈飽和單價烴基。在某些實施例中，烷基係具有1至20個( $C_{1-20}$ )、1至15個( $C_{1-15}$ )、1至10個( $C_{1-10}$ )、或1至6個( $C_{1-6}$ )碳原子之直鏈飽和單價烴基、或3至20個( $C_{3-20}$ )、3至15個( $C_{3-15}$ )、3至10個( $C_{3-10}$ )、或3至6個( $C_{3-6}$ )碳原子之分支鏈飽和單價烴基。如本文所用，直鏈 $C_{1-6}$ 及分支鏈 $C_{3-6}$ 烷基亦稱作「低碳數烷基」。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(包括所有異構體形式)、正丙基、異丙基、丁基(包括所有異構體形式)、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(包括所有異構體形式)及己基(包括所有異構體形式)。

術語「烯基」係指包含一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、四個、或五個，在另一實施例中一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。烯基可視情況經一或多個如本文所述取代基Q取代。術語「烯基」包括具有如熟習此項技術者所可明瞭之「順式」或「反式」構形或其混合物、或可選地，「Z」或「E」構形或其混合物之基團。例如， $C_{2-6}$ 烯基係指2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，烯基係2至20個( $C_{2-20}$ )、2至15個( $C_{2-15}$ )、2至10個( $C_{2-10}$ )、或2至6個( $C_{2-6}$ )碳原子之直鏈單價烴基、或3至20個( $C_{3-20}$ )、3至15個( $C_{3-15}$ )、3至10個( $C_{3-10}$ )、或3至6個( $C_{3-6}$ )碳原子之分支鏈單價烴基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基及4-甲基丁烯基。

術語「炔基」係指包含一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、四個、或五個，在另一實施例中一個碳-碳三鍵之直鏈或

分支鏈單價烴基。炔基可視情況經一或多個如本文所述取代基Q取代。例如，C<sub>2-6</sub>炔基係指2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，炔基係2至20個(C<sub>2-20</sub>)、2至15個(C<sub>2-15</sub>)、2至10個(C<sub>2-10</sub>)、或2至6個(C<sub>2-6</sub>)碳原子之直鏈單價烴基、或3至20個(C<sub>3-20</sub>)、3至15個(C<sub>3-15</sub>)、3至10個(C<sub>3-10</sub>)、或3至6個(C<sub>3-6</sub>)碳原子之分支鏈單價烴基。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(包括所有異構體形式，例如，1-丙炔基(-C≡CCH<sub>3</sub>)及炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH))、丁炔基(包括所有異構體形式，例如，1-丁炔-1-基及2-丁炔-1-基)、戊炔基(包括所有異構體形式，例如，1-戊炔-1-基及1-甲基-2-丁炔-1-基)及己炔基(包括所有異構體形式，例如，1-己炔-1-基)。

術語「環烷基」係指可視情況經一或多個如本文所述取代基Q取代之環狀單價烴基。在一個實施例中，環烷基係飽和或不飽和但非芳族、及/或橋聯、及/或非橋聯、及/或稠合二環基。在某些實施例中，環烷基具有3至20個(C<sub>3-20</sub>)、3至15個(C<sub>3-15</sub>)、3至10個(C<sub>3-10</sub>)、或3至7個(C<sub>3-7</sub>)碳原子。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚烯基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、十氫萘基及金剛烷基。

術語「芳基」係指包含至少一個芳族碳環之單價單環芳族烴基及/或單價多環芳族烴基。在某些實施例中，芳基具有6至20個(C<sub>6-20</sub>)、6至15個(C<sub>6-15</sub>)、或6至10個(C<sub>6-10</sub>)環原子。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基、薹基、蔥基(anthryl)、菲基、芘基、聯苯基及聯三苯基。芳基亦指二環或三環碳環，其中該等環中之一者係芳族及其他者可係飽和、部分不飽和、或芳族，例如，二氫萘基、茛基、二氫茛基、或四氫萘基(tetralinyl)。在一個實施例中，芳基係單環。在另一實施例中，芳基係多環。在又一實施例中，芳基係二環。在又一實

施例中，芳基係三環。在某些實施例中，芳基可視情況經一或多個如本文所述取代基Q取代。

術語「芳烷基」或「芳基烷基」係指經一或多個芳基取代之單價烷基。在某些實施例中，芳烷基具有7至30個(C<sub>7-30</sub>)、7至20個(C<sub>7-20</sub>)、或7至16個(C<sub>7-16</sub>)碳原子。芳烷基之實例包括(但不限於)苄基、2-苯基乙基及3-苯基丙基。在某些實施例中，芳烷基可視情況經一或多個如本文所述取代基Q取代。

術語「雜芳基」係指包含至少一個芳族環之單價單環芳族基或單價多環芳族基，其中至少一個芳族環在環中包含一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子。雜芳基經芳族環鍵結至分子之其餘部分。雜芳基之各環可包含一或兩個O原子、一或兩個S原子及/或1至4個N原子；限制條件為各環中雜原子之總數為4或更少且各環包含至少一個碳原子。在某些實施例中，雜芳基具有5至20個、5至15個、或5至10個環原子。在一個實施例中，雜芳基係單環。單環雜芳基之實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、嗒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基及三唑基。在一個實施例中，雜芳基係二環。二環雜芳基之實例包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪基、吡啶基、吡唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、蔡啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基及噻吩并吡啶基。在又一實施例中，雜芳基係三環。三環雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并吡啶基、呋喃基、二苯并呋喃基、嘔啶基

(perimidinyl)、啡咯啉基(phenanthrolinyl)、啡啶基、啡啉基(phenarsazinyl)、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基及佔噸基(xanthenyl)。在某些實施例中，雜芳基可視情況經一或多個如本文所述取代基Q取代。

術語「雜環基」或「雜環」係指包含至少一個非芳族環之單價單環非芳族環系統或單價多環環系統，其中一或多個該等非芳族環原子係獨立地選自O、S及N之雜原子；及其餘環原子係碳原子。在某些實施例中，雜環基或雜環基團具有3至20個、3至15個、3至10個、3至8個、4至7個、或5至6個環原子。雜環基經非芳族環鍵結至分子之其餘部分。在某些實施例中，雜環基係單環、二環、三環、或四環環系統，其可經稠合或橋聯，且其中氮或硫原子可視情況氧化，氮原子可視情況四級銨化，及一些環可係部分或完全飽和、或芳族。雜環基可在導致獲得穩定化合物之任何雜原子或碳原子之處附接至主結構。雜環基及雜環基團之實例包括(但不限於)氮呋基、苯并二噁烷基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氫呋喃基、苯并四氫噻吩基、苯并硫代吡喃基、苯并噁嗪基、 $\beta$ -呋啉基、色滿基、色酮基、噌啉基、香豆素基、十氫異喹啉基、二氫苯并異噻嗪基、二氫苯并異噁嗪基、二氫呋喃基、二氫異吡啶基、二氫吡喃基、二氫吡啶基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氧雜環戊烷基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡啶基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異色滿基、異香豆素基、異吡啶基、異噻啶基、異噁啶基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、噁啶酮基、噁啶基、環氧乙基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、噻嗎啉基、噻啶基、四氫喹啉基及1,3,5-三噻烷基。在某些

實施例中，雜環基可視情況經一或多個如本文所述取代基Q取代。

術語「鹵素」、「鹵化物」、或「鹵基」係指氟、氯、溴及/或碘。

術語「視情況經取代」意指基團或取代基諸如烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、或雜環基可經一或多個，一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其各者獨立地選自：例如，(a)氬(-D)、氰基(-CN)、鹵基及硝基(-NO<sub>2</sub>)；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步可視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；及(c)-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)SR<sup>a</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(S)R<sup>a</sup>、-C(S)OR<sup>a</sup>、-C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)SR<sup>a</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(S)R<sup>a</sup>、-OC(S)OR<sup>a</sup>、-OC(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)SR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，其中各R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地係(i)氬或氬；(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者可視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；或(iii)R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>與其所附接的N原子共同形成可視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代之雜環基。如本文所用，除非另作指明，否則可經取代之所有基團係經「視情況經取代」。

在一個實施例中，各Q<sup>a</sup>獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>

芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)-C(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)SR<sup>e</sup>、-C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(S)R<sup>e</sup>、-C(S)OR<sup>e</sup>、-C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OR<sup>e</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)OR<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(O)SR<sup>e</sup>、-OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(S)R<sup>e</sup>、-OC(S)OR<sup>e</sup>、-OC(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)R<sup>e</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)SR<sup>f</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(S)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(S)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>e</sup>C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-SR<sup>e</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>；其中各R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>及R<sup>h</sup>獨立地係(i)氫或氬；(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii)R<sup>f</sup>及R<sup>g</sup>與其所附接的N原子共同形成雜環基。

在某些實施例中，「光學活性」及「對映異構性活性」係指分子之一集合，該分子具有不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、不小於約91%、不小於約92%、不小於約93%、不小於約94%、不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約98%、不小於約99%、不小於約99.5%、或不小於約99.8%之對映異構體超量。在某些實施例中，光學活性化合物包含以所述對映異構體混合物之總重量計約95%或更大之一種對映異構體及約5%或更小之其他對映異構體。

在描述光學活性化合物中，前綴R及S用於指示化合物關於其對掌性中心之絕對構形。(+)及(-)用於指示化合物之旋光，亦即，偏振光平面中由光學活性化合物旋轉的方向。(-)前綴指示化合物為左旋，亦即，化合物使得偏振光之平面旋轉至左側或逆時針旋轉。(+)前綴指示化合物為右旋，亦即，化合物使得偏振光之平面旋轉至右側或順

時針旋轉。然而，旋光之正負號(+)及(-)與化合物之絕對構形R及S無關。

術語「富合同位素」係指在一或多個構成此化合物之原子包含非天然比例之同位素的化合物。在某些實施例中，富合同位素化合物包含非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氫( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-127( $^{127}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )及碘-131( $^{131}\text{I}$ )。在某些實施例中，富合同位素化合物係呈穩定形式，亦即，非放射性。在某些實施例中，富合同位素化合物包含非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氫( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )及碘-127( $^{127}\text{I}$ )。在某些實施例中，富合同位素化合物係呈不穩定形式，亦即，放射性。在某些實施例中，富合同位素化合物包含非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )及碘-131( $^{131}\text{I}$ )。當明瞭，在本文所提供之化合物中，作為實例，任何氫可係 $^2\text{H}$ ，或作為實例，任何碳可係 $^{13}\text{C}$ ，或作為實例，任何氮可係 $^{15}\text{N}$ ，或作為實例，任何氧可係 $^{18}\text{O}$ ，在根據熟習此項技術者的判斷為可行之情況下。

術語「同位素濃化」係指在分子之指定位置併入元素之較不普遍同位素(例如，D表示氘或氫-2)替代元素之較為普遍同位素(例如， $^1\text{H}$ 表示氘或氫-1)之百分比。如本文所用，當在分子之特定位置之原子指示為特定較不普遍同位素時，應明瞭該同位素在該位置之豐度實質上大於其天然豐度。

術語「同位素濃化係數」係指富含同位素化合物之同位素豐度與特定同位素之天然豐度之間之比率。

術語「氫」或符號「H」係指自然生成之氫同位素之組成，其分別以其天然豐度包含氘( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ 或D)及氚( $^3\text{H}$ )，氘為具有大於99.98%之天然豐度之最常見氫同位素。氘為具有約0.0156%之天然豐度之較不普遍氫同位素。

術語「氘濃化」係指在分子之指定位置併入氘替代氫之百分比。例如，在指定位置1%之氘濃化意指給定樣品中分子之1%在特定位置包含氘。因為自然生成之氘分佈平均為約0.0156%，故在使用非富含起始物質合成之化合物中之任何位置處之氘濃化平均為約0.0156%。如本文所用，當在富含同位素化合物中之特定位置被指定為具有氘時，應明瞭在化合物之該位置氘之豐度實質上大於其天然豐度(0.0156%)。

術語「碳」或符號「C」係指天然生成之碳同位素之組成，其分別以其天然豐度包含碳-12( $^{12}\text{C}$ )及碳-13( $^{13}\text{C}$ )。碳-12為具有大於98.89%之天然豐度之最常見碳同位素。碳-13為具有約1.11%之天然豐度之較不普遍氫同位素。

術語「碳-13濃化」或「 $^{13}\text{C}$ 濃化」係指在分子之指定位置併入碳-13替代碳之百分比。例如，在指定位置10%之碳-13濃化意指給定樣品中分子之10%在特定位置包含碳-13。因為天然生成之碳-13分佈平均為約1.11%，故在使用非富含起始物質合成之化合物中之任何位置

之碳-13濃化平均為約1.11%。如本文所用，當在富合同位素化合物之特定位置被指定為具有碳-13時，應明瞭在該化合物之該位置碳-13之豐度實質上大於其天然豐度(1.11%)。

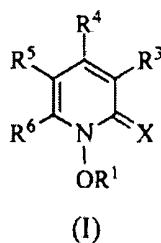
術語「實質上純」及「實質上均質」意指足夠均質以呈現如熟習此項技術者使用標準分析方法測得不含可容易偵測到的雜質，該等標準分析方法包括(但不限於)薄層層析法(TLC)、凝膠電泳法、高效液相層析法(HPLC)、氣相層析法(GC)、核磁共振法(NMR)及質譜法(MS)；或足夠純使得進一步純化無法可偵測地改變物質之物理、化學、生物及/或醫藥性質，諸如催化及生物活性。在某些實施例中，「實質上純」或「實質上均質」係指分子之一集合，其中如藉由標準分析方法測得至少約50重量%、至少約70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約98重量%、至少約99重量%、至少約99.5重量%之該分子係單一化合物，包括單一對映異構體、外消旋混合物、或對映異構體之混合物。如本文所用，當在富合同位素分子之特定位置之原子被指定為特定較不普遍同位素時，在該特定位置包含除指定同位素外之同位素的分子相對於該富合同位素化合物為雜質。因此，就在特定位置具有被指定為氘之原子之氘化化合物而言，在相同位置包含氘之化合物為雜質。

術語「溶劑合物」係指由溶質(例如，本文所提供之化合物)之一或多個分子及以化學計量或非化學計量量存在之溶劑之一或多個分子形成之複合物或聚集物。適宜之溶劑包括(但不限於)水、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇及乙酸。在某些實施例中，溶劑係醫藥上可接受的。在一個實施例中，該複合物或聚集物係呈結晶形式。在另一實施例中，該複合物或聚集物係呈非結晶形式。在溶劑為水之情況下，溶劑合物為水合物。水合物之實例包括(但不限於)半水合物、單水合物、二水合物、四水合物及五水合物。

詞組「其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥」具有與詞組「(i)其中所提及化合物之對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或(ii)其中所提及化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥、或(iii)其中所提及化合物之對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥」相同的含義。

化合物

在一個實施例中，本文提供一種式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

X係O或S；

R<sup>1</sup>係氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、雜環基、-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-

$C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、  
或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地係(a)氫、氘、氚、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

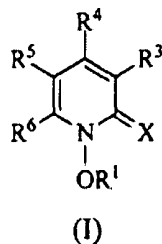
各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 獨立地係氫、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $R^{1a}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氘、氚、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-$

$\text{OC(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(O)SR}^a$ 、 $-\text{OC(=NR}^a\text{)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(S)R}^a$ 、 $-\text{OC(S)OR}^a$ 、 $-\text{OC(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)R}^a$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)SR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d\text{)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(O)R}^a$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；或(iii) $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代之雜環基；

其中各 $\text{Q}^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、氫基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-\text{C(O)R}^e$ 、 $-\text{C(O)OR}^e$ 、 $-\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C(O)SR}^e$ 、 $-\text{C(NR}^e\text{)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C(S)R}^e$ 、 $-\text{C(S)OR}^e$ 、 $-\text{C(S)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC(O)R}^e$ 、 $-\text{OC(O)OR}^e$ 、 $-\text{OC(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC(O)SR}^e$ 、 $-\text{OC(=NR}^e\text{)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC(S)R}^e$ 、 $-\text{OC(S)OR}^e$ 、 $-\text{OC(S)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS(O)R}^e$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)SR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(=NR}^h\text{)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S(O)R}^e$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S(O)NR}^f\text{R}^g$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ；其中各 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^g$ 及 $\text{R}^h$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $\text{R}^f$ 及 $\text{R}^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

在另一實施例中，本文中提供一種式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係(a)氫、氘、氚、氦、氖、氦基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、

$S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$ 、 $R^6$ 及X係選自(i)、(ii)及(iii)：

(i)  $R^4$ 係(a)氫、氖、氬、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^6$ 係(a)氫、氖、氬、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、或雜芳基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；且

X係O；

(ii)  $R^4$ 係(a)氫、氬、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{2-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{4a}$ 、 $-C(O)OR^{4a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

各 $R^{4a}$ 獨立地係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基或雜環基；且

X係O；

及

(iii)  $R^4$ 及 $R^6$ 各自獨立地係(a)氫、氬、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-$

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且

X係S；

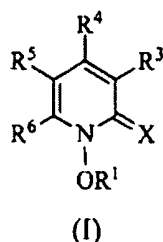
各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地係氫、氫、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氫、氰基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；及(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{SR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地係(i)氫或氫；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施

例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(iii) $R^b$ 及 $R^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氬或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

在又一實施例中，本文中提供一種式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或  $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係 (a) 氫、氘、氚、氦、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$ 、 $R^6$  及  $X$  係選自 (i)、(ii) 及 (iii)：

(i)  $R^4$  係 (a) 氫、氘、氚、氦、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^6$ 係(a)氫、氘、氚、氦、氖、氪、氙、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、或雜芳基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且

X係O；

其限制條件為：當 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^6$ 為苯基，且 $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^5$ 為氫時， $\text{R}^1$ 並非氫、 $\text{C}_{3-6}$ 烷基、 $\text{C}_{4-6}$ 烯基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、5-硝基-2-吡啶基、或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ；

(ii)  $\text{R}^4$ 係(a)氫、氘、氚、氦、氖、氪、氙、或硝基；(b) $\text{C}_{2-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、

$\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

各 $\text{R}^{4a}$ 獨立地係 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；

$\text{R}^6$ 係 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基或雜環基；且

X係O；

及

(iii)  $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^6$ 各自獨立地係(a)氫、氘、氚、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且

X係S；

各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地係氫、氘、氚、氟、氯、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所

附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；及(c)-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)SR<sup>a</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(S)R<sup>a</sup>、-C(S)OR<sup>a</sup>、-C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)SR<sup>a</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(S)R<sup>a</sup>、-OC(S)OR<sup>a</sup>、-OC(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)SR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，其中各R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地係(i)氬或氬；(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；或(iii)R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代之雜環基；

其中各Q<sup>a</sup>獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)-C(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)SR<sup>e</sup>、-C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(S)R<sup>e</sup>、-C(S)OR<sup>e</sup>、-C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OR<sup>e</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)OR<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(O)SR<sup>e</sup>、-

$OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

在某些實施例中，於I中，

$R^1$ 係 $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{3-4}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係(a)氫、氬、氰基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$ 係(a)氫、氖、氬、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^6$ 係(a)氫、氖、氬、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、或雜芳基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

X係O；且

各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 係如本文中所定義。

在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫時， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非氫。

在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烷基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-6}$ 烷基。

在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基及X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-6}$ 烯基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{4-6}$ 烯基。

在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基及X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之苄基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之苯基乙基。

在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且X為O時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，

當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之6員雜芳基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之吡啶基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況進一步經一或多個取代基 $Q$ 取代之硝基吡啶基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非5-硝基-2-吡啶基。

在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之乙醯基(即， $-C(O)$ 甲基)。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之 $-C(O)-C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之苯甲醯基(即， $-C(O)$ 苯基)。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之 $-C(O)-C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，當 $R^3$ 及 $R^5$ 為氫， $R^4$ 及 $R^6$ 為苯基且 $X$ 為 $O$ 時， $R^1$ 並非可視情況經一或多個取代基 $Q$ 取代之 $-C(O)$ 苄基。

在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中， $R^1$ 係 $C_{2-6}$ 烷

基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、雜環基、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、或-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；其中R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>及R<sup>1c</sup>各如本文中所定義；R<sup>4</sup>係視情況經取代之甲基；R<sup>6</sup>係C<sub>3-7</sub>環烷基或雜環基；且X係O。

在某些實施例中，於本文所提供之式(例如，式I)中，R<sup>1</sup>係C<sub>2-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、雜環基、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、或-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；其中R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>及R<sup>1c</sup>各如本文中所定義；R<sup>4</sup>係視情況經取代之甲基；R<sup>6</sup>係視情況經取代之5-至7員環烷基或6-至9員雜環基；且X係O。

在某些實施例中，化合物並非6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮。在某些實施例中，化合物並非6-環己基-1-甲氧基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮。在某些實施例中，化合物並非1-苯甲醯氧基-6-環己基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮。

在一個實施例中，本文中提供一種式II化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

R<sup>1</sup>係(i)氫；(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者可視情況經一或多

個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代；或  
 (iii)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地係(a)氫、氖、氦基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者可視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；且

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 及Q各如本文中所定義。

在一個實施例中，於式II中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫、氖、或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^4$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或雜芳基；且

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、或雜環基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在另一實施例中，於式II中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或雜芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或雜芳基；且

$R^6$  係  $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、雜芳基、或雜環基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式II中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；且

$R^6$  係  $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

其中各烷基、環烷基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式II中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係甲基或苯基；及

$R^6$  係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或苯基；

其中各甲基、烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一

個、兩個、三個、或四個如本文所述取代基Q取代。

在又一實施例中，於式II中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係甲基或苯基；及

$R^6$  係環己基或苯基；

其中各甲基、烷基、環己基、苯基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式II中，

$R^1$  係氫、甲基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係甲基、乙基、丙基、丁基、或苯基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係甲基或苯基；及

$R^6$  係環己基或苯基；

其中各甲基、乙基、丙基、丁基、環己基及苯基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式II中，

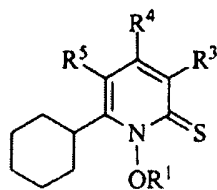
$R^1$  係氫、甲基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係甲基、乙基、異丙基、第三丁基、或苯基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係甲基、三氟甲基、或苯基；及

$R^6$  係環己基或苯基。

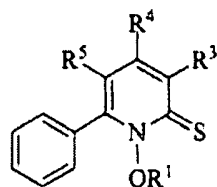
在另一實施例中，本文中提供一種式III化合物：



(III)

或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；其中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>係如本文中所定義。

在又一實施例中，本文中提供一種式IV化合物：



(IV)

或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；其中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>係如本文中所定義。

在一個實施例中，於式III或IV中，

R<sup>1</sup>係氫、C<sub>1-6</sub>烷基、或-C(O)R<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文中所定義；

R<sup>3</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立地係氫、氬、或C<sub>1-6</sub>烷基；且

R<sup>4</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、或雜芳基；

其中各烷基、芳基及雜芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所述取代基Q取代。

在另一實施例中，於式III或IV中，

R<sup>1</sup>係氫、C<sub>1-6</sub>烷基、或-C(O)R<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、或雜芳基；

R<sup>3</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立地係氫或氬；且

$R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或雜芳基；

其中各烷基、芳基及雜芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基 Q 取代。

在又一實施例中，於式 III 或 IV 中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；且

$R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

其中各烷基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基 Q 取代。

在又一實施例中，於式 III 或 IV 中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；且

$R^4$  係甲基或苯基；

其中各甲基、烷基、苯基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基 Q 取代。

在又一實施例中，於式 III 或 IV 中，

$R^1$  係氫、甲基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係甲基、乙基、丙基、丁基、或苯基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；且

$R^4$  係甲基或苯基；

其中各甲基、乙基、丙基、丁基及苯基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取

代基Q取代。

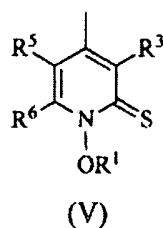
在又一實施例中，於式III或IV中，

$R^1$ 係氫、甲基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係甲基、乙基、異丙基、第三丁基、或苯基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

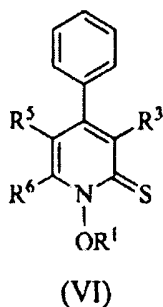
$R^4$ 係甲基、三氟甲基、或苯基。

在又一實施例中，本文中提供一種式V化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 係如本文中所定義。

在又一實施例中，本文中提供一種式VI化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 係如本文中所定義。

在一個實施例中，於式V或VI中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫、氬、或 $C_{1-6}$ 烷基；且

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、或雜環基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在另一實施例中，於式V或VI中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或雜芳基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、或雜環基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式V或VI中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{6-14}$ 芳基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基或 $C_{6-14}$ 芳基；

其中各烷基、環烷基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式V或VI中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{6-14}$ 芳基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或苯基；

其中各烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式V或VI中，

$R^1$ 係氫、甲基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係甲基、乙基、丙基、丁基、或苯基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係環己基或苯基；

其中各甲基、乙基、丙基、丁基、環己基及苯基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

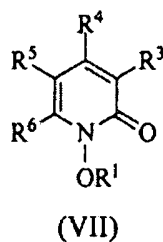
在又一實施例中，於式V或VI中，

$R^1$ 係氫、甲基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係甲基、乙基、異丙基、第三丁基、或苯基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係環己基或苯基。

在一個實施例中，本文中提供一種式VII化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

$R^1$ 係(i)氫；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者可視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代；或(iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地係(a)氫、氖、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者可視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；且

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 及Q各如本文中所定義。

在一個實施例中，於式VII中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫、氖、或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^4$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或雜芳基；且

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、或雜環基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基獨立且可視情況

地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在另一實施例中，於式VII中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或雜芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或雜芳基；且

$R^6$  係  $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、雜芳基、或雜環基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式VII中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；且

$R^6$  係  $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

其中各烷基、環烷基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式VII中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係甲基或苯基；且

$R^6$  係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或苯基；

其中各甲基、乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式VII中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係甲基或苯基；且

$R^6$  係環己基或苯基；

其中各甲基、烷基、環己基、苯基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式VII中，

$R^1$  係氫、甲基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係甲基、乙基、丙基、丁基、或苯基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係甲基或苯基；且

$R^6$  係環己基或苯基；

其中各甲基、乙基、丙基、丁基、環己基及苯基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式VII中，

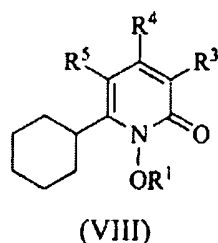
$R^1$  係氫、甲基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係甲基、乙基、異丙基、第三丁基、或苯基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；

$R^4$  係甲基、三氟甲基、或苯基；及

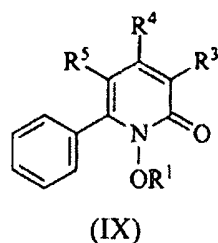
$R^6$ 係環己基或苯基。

在另一個實施例中，本文中提供一種式VIII化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係如本文中所定義。

在又一個實施例中，本文中提供一種式IX化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係如本文中所定義。

在一個實施例中，於式VIII或IX中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫、氬、或 $C_{1-6}$ 烷基；且

$R^4$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或雜芳基；且

其中各烷基、芳基及雜芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在另一實施例中，於式VIII或IX中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或雜芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；且

$R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或雜芳基；

其中各烷基、芳基及雜芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基 Q 取代。

在又一實施例中，於式 VIII 或 IX 中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；且

$R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

其中各烷基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基 Q 取代。

在又一實施例中，於式 VIII 或 IX 中，

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{6-14}$  芳基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；且

$R^4$  係甲基或苯基；

其中各甲基、烷基、苯基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基 Q 取代。

在又一實施例中，於 VIII 或 IX 中，

$R^1$  係氫、甲基、或  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係甲基、乙基、丙基、丁基、或苯基；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係氫或氬；且

$R^4$ 係甲基或苯基；

其中各甲基、乙基、丙基、丁基及苯基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

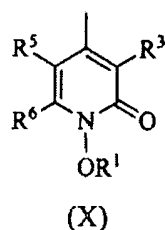
在又一實施例中，於式VIII或IX中，

$R^1$ 係氫、甲基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係甲基、乙基、異丙基、第三丁基、或苯基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

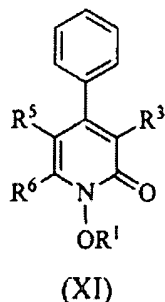
$R^4$ 係甲基、三氟甲基、或苯基。

在另一個實施例中，本文中提供一種式X化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 係如本文中所定義。

在另一個實施例中，本文中提供一種式XI化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前

藥；其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 係如本文中所定義。

在一個實施例中，於式X或XI中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫、氬、或 $C_{1-6}$ 烷基；且

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、或雜環基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在另一實施例中，於式X或XI中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或雜芳基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、或雜環基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式X或XI中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{6-14}$ 芳基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基或 $C_{6-14}$ 芳基；

其中各烷基、環烷基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式X或XI中，

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{6-14}$ 芳

基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或苯基；

其中各烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基及芳基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式X或XI中，

$R^1$ 係氫、甲基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係甲基、乙基、丙基、丁基、或苯基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係環己基或苯基；

其中各甲基、乙基、丙基、丁基、環己基及苯基獨立且可視情況地經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個如本文所定義取代基Q取代。

在又一實施例中，於式X或XI中，

$R^1$ 係氫、甲基、或 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係甲基、乙基、異丙基、第三丁基、或苯基；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係氫或氬；且

$R^6$ 係環己基或苯基。

本文所述式(包括式I至XI)中之基團 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{4a}$ 及X進一步定義於本文所述實施例中。本文所提供實施例關於此等基團之所有組合落在本發明範疇內。

在某些實施例中， $R^1$ 係氫。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-3}$ 烷基。在某些實施例中， $R^1$ 係甲基、乙基、或丙

基，其各者可視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^1$ 係甲基或三氟甲基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^1$ 係乙烯基或丙烯基，其各者可視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個氬或鹵基取代之 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(O)$ -甲基、 $-C(O)$ -乙基、 $-C(O)$ -丙基、或 $-C(O)$ -丁基，各者可視情況經一個、兩個、或三個氬或氟取代。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $-C(O)-C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之苯甲醯基。在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^1$ 係 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。

在某些實施例中， $R^3$ 係氫。在某些實施例中， $R^3$ 係氬。在某些實

施例中， $R^3$ 係氫基。在某些實施例中， $R^3$ 係鹵基。在某些實施例中， $R^3$ 係氟。在某些實施例中， $R^3$ 係氯。在某些實施例中， $R^3$ 係硝基。在某些實施例中， $R^3$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^3$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^3$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^3$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^3$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^3$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^3$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^3$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中， $R^3$ 係 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-C(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-C(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-C(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OC(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OC(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定

義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OC(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^3$ 係 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。

在某些實施例中， $R^4$ 係氫。在某些實施例中， $R^4$ 係氘。在某些實施例中， $R^4$ 係氚。在某些實施例中， $R^4$ 係氦。在某些實施例中， $R^4$ 係氮基。在某些實施例中， $R^4$ 係鹵基。在某些實施例中， $R^4$ 係氟。在某些實施例中， $R^4$ 係氯。在某些實施例中， $R^4$ 係硝基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一個、兩個、或三個氘、氟、或羥基取代之甲基。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、或 $-CD_3$ 。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)_2$ (即，CHO)、或 $-C(OH)_3$ (即，COOH)。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。在某些實施例中， $R^4$ 係苯基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(O)R^1$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(O)R^{4a}$ ，其中 $R^{4a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-COOH$ 。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(O)OR^{4a}$ ，其中 $R^{4a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(O)SR^{1a}$ ，其中

$R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OC(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OC(S)R^1$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OC(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定

義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中  
所定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及  
 $R^{1c}$ 各如本文中所述定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中  
 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所述定義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，  
其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所述定義。在某些實施例中， $R^4$ 係  
 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所述定義。在某些實  
施例中， $R^4$ 係 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所述定  
義。在某些實施例中， $R^4$ 係 $-SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所述定義。在某  
些實施例中， $R^4$ 係 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所述定義。在某些實施  
例中， $R^4$ 係 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所述定義。在某些實施例  
中， $R^4$ 係 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所述定義。在某些實  
施例中， $R^4$ 係 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所述定義。

在某些實施例中， $R^5$ 係氫。在某些實施例中， $R^5$ 係氘。在某些實  
施例中， $R^5$ 係氫基。在某些實施例中， $R^5$ 係鹵基。在某些實施例中，  
 $R^5$ 係氟。在某些實施例中， $R^5$ 係氯。在某些實施例中， $R^5$ 係硝基。在某  
些實施例中， $R^5$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某  
些實施例中， $R^5$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某  
些實施例中， $R^5$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某  
些實施例中， $R^5$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。  
在某些實施例中， $R^5$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。  
在某些實施例中， $R^5$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷  
基。在某些實施例中， $R^5$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳  
基。在某些實施例中， $R^5$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環  
基。

在某些實施例中， $R^5$ 係 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所述定義。  
在某些實施例中， $R^5$ 係 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所述定義。在某

些實施例中， $R^5$ 係 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。  
 在某些實施例中， $R^5$ 係 $-C(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些  
 些實施例中， $R^5$ 係 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所  
 定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-C(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。  
 在某些實施例中， $R^5$ 係 $-C(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些  
 些實施例中， $R^5$ 係 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。  
 在某些實施例中， $R^5$ 係 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實  
 施例中， $R^5$ 係 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例  
 中， $R^5$ 係 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例  
 中， $R^5$ 係 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些  
 實施例中， $R^5$ 係 $-OC(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實  
 施例中， $R^5$ 係 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所  
 定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-OC(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定  
 義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-OC(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定  
 義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文  
 中所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定  
 義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。  
 在某些實施例中， $R^5$ 係 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定  
 義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文  
 中所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文  
 中所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如  
 本文中所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及  
 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，  
 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-$   
 $NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中，  
 $R^5$ 係 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定

義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中  
所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本  
文中所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、  
 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所述義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，  
其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所述義。在某些實施例中， $R^5$ 係  $-$   
 $NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所述義。在某些實施例中，  
 $R^5$ 係 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所述義。在某  
些實施例中， $R^5$ 係 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中  
所定義。在某些實施例中， $R^5$ 係 $-SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所述義。  
在某些實施例中， $R^5$ 係 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所述義。在某些  
實施例中， $R^5$ 係 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所述義。在某些實施  
例中， $R^5$ 係 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所述義。在某些  
實施例中， $R^5$ 係 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所述義。

在某些實施例中， $R^6$ 係氫。在某些實施例中， $R^6$ 係氘。在某些實  
施例中， $R^6$ 係氫基。在某些實施例中， $R^6$ 係鹵基。在某些實施例中，  
 $R^6$ 係氟或氯。在某些實施例中， $R^6$ 係硝基。在某些實施例中， $R^6$ 係視  
情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^6$ 係視  
情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^6$ 係視  
情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^6$ 係視  
情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^6$ 係  
視情況經一或多個取代基Q取代之單環 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例  
中， $R^6$ 係各可視情況經一或多個取代基Q取代之環丙基、環丁基、環  
戊基、環己基、或環庚基。在某些實施例中， $R^6$ 係環丙基、環丁基、  
環戊基、環己基、或環庚基。在某些實施例中， $R^6$ 係各可視情況經一  
或多個取代基Q取代之環戊基、環己基、或環庚基。在某些實施例  
中， $R^6$ 係環己基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q

取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜芳基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之5-或6員雜芳基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜環基。在某些實施例中， $R^6$ 係視情況經一或多個取代基取代之5-或6員雜環基。

在某些實施例中， $R^6$ 係 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-C(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-C(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-C(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OR^1$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OC(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OC(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OC(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定

義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。在某些實施例中， $R^6$ 係 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各如本文中所定義。

在某些實施例中，X係O。在某些實施例中，X係S。

在某些實施例中， $R^{1a}$ 係氫。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係氬。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係甲基、乙基、丙基(例如，正丙基或異丙基)、丁基(例如，正丁基、2-丁基、異丁基、或第三丁基)、或戊基(例如，正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基)。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^{1a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中， $R^{1b}$ 係氫。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係氬。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係甲基、乙基、丙基(例如，正丙基或異丙基)、丁基(例如，正丁基、2-丁基、異丁基、或第三丁基)、或戊基(例如，正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基)。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基。在某些實施例， $R^{1b}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$

芳基。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^{1b}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中， $R^{1c}$ 係氫。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係氬。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係甲基、乙基、丙基(例如，正丙基或異丙基)、丁基(例如，正丁基、2-丁基、異丁基、或第三丁基)、或戊基(例如，正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基)。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^{1c}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中， $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其獨立地附接的N原子共同形成視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其獨立地附接的N原子共同形成視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中， $R^{1d}$ 係氫。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係氬。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係甲基、乙基、丙基(例如，正丙基或異丙基)、丁基

(例如，正丁基、2-丁基、異丁基、或第三丁基)、或戊基(例如，正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基)。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^{1d}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中， $R^{4a}$ 係氬。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係甲基、乙基、丙基(例如，正丙基或異丙基)、丁基(例如，正丁基、2-丁基、異丁基、或第三丁基)、或戊基(例如，正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基)。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、或2,2-二甲基丙基。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 烯基。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{2-6}$ 炔基。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{7-15}$ 芳烷基。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中， $R^{4a}$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在一個實施例中，本文中提供一種選自由以下組成之群之化合物：

6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1*H*)-硫酮；

1-羥基-4-甲基-6-苯基吡啶-2(1*H*)-硫酮；

1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1*H*)-硫酮；及

6-環己基-1-羥基-4-苯基吡啶-2(1*H*)-硫酮；

及其互變異構體及同位素變體；及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及前藥。

在另一實施例中，本文中提供1-甲氧基-4,6-二苯基吡啶-2(1*H*)-酮、或其互變異構體或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶解合物、水合物、或前藥。

在某些實施例中，本文所提供之化合物係富含氘。在某些實施例中，本文所提供之化合物係富含碳-13。在某些實施例中，本文所提供之化合物係富含碳-14。在某些實施例中，本文所提供之化合物包含其他元素之一或多種較不普遍同位素，包括(但不限於)氮之<sup>15</sup>N；氧之<sup>17</sup>O或<sup>18</sup>O及硫之<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、或<sup>36</sup>S。

在某些實施例中，本文所提供之化合物具有不小於約5、不小於約10、不小於約20、不小於約30、不小於約40、不小於約50、不小於約60、不小於約70、不小於約80、不小於約90、不小於約100、不小於約200、不小於約500、不小於約1,000、不小於約2,000、不小於約5,000、或不小於約10,000之同位素濃化係數。然而，在任何情況下，特定同位素之同位素濃化係數不大於特定同位素之最大同位素濃化係數，該最大同位素濃化係數係化合物在給定位置100%富含特定同位素時之同位素濃化係數。因此，不同同位素之最大同位素濃化係數不同。最大同位素濃化係數就氘而言為6410及就碳-13而言為90。

在某些實施例中，本文所提供之化合物具有不小於約64(約1%氘

濃化)、不小於約130(約2%氘濃化)、不小於約320(約5%氘濃化)、不小於約640(約10%氘濃化)、不小於約1,300(約20%氘濃化)、不小於約3,200(約50%氘濃化)、不小於約4,800(約75%氘濃化)、不小於約5,130(約80%氘濃化)、不小於約5,450(約85%氘濃化)、不小於約5,770(約90%氘濃化)、不小於約6,090(約95%氘濃化)、不小於約6,220(約97%氘濃化)、不小於約6,280(約98%氘濃化)、不小於約6,350(約99%氘濃化)、或不小於約6,380(約99.5%氘濃化)之氘濃化係數。可使用熟習此項技術者已知的習知分析方法(包括質譜法及核磁共振光譜法)來確定氘濃化。

在某些實施例中，本文所提供之化合物具有不小於約1.8(約2%碳-13濃化)、不小於約4.5(約5% 碳-13濃化)、不小於約9(約10% 碳-13濃化)、不小於約18(約20% 碳-13濃化)、不小於約45(約50% 碳-13濃化)、不小於約68(約75% 碳-13濃化)、不小於約72(約80% 碳-13濃化)、不小於約77(約85% 碳-13濃化)、不小於約81(約90% 碳-13濃化)、不小於約86(約95% 碳-13濃化)、不小於約87(約97% 碳-13濃化)、不小於約88(約98% 碳-13濃化)、不小於約89(約99% 碳-13濃化)、或不小於約90(約99.5% 碳-13濃化)之碳-13濃化係數。可使用熟習此項技術者已知的習知分析方法(包括質譜法及核磁共振光譜法)來確定碳-13濃化。

在某些實施例中，本文所提供化合物之如被指定為同位素濃化之原子中之至少一者具有不小於約1%、不小於約2%、不小於約5%、不小於約10%、不小於約20%、不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、或不小於約98%之同位素濃化。在某些實施例中，本文所提供化合物之如被指定為同位素濃化之原子具有不小於約1%、不小於約2%、不小於約5%、不小於約10%、不小於約20%、不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、

或不小於約98%之同位素濃化。在任何情況下，本文所提供化合物之富合同位素原子之同位素濃化不小於指定同位素之天然豐度。

在某些實施例中，本文所提供化合物之如被指定為富含氘之原子中之至少一者具有不小於約1%、不小於約2%、不小於約5%、不小於約10%、不小於約20%、不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、或不小於約98%之氘濃化。在某些實施例中，本文所提供化合物之如被指定為富含氘之原子具有不小於約1%、不小於約2%、不小於約5%、不小於約10%、不小於約20%、不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、或不小於約98%之氘濃化。

在某些實施例中，本文所提供化合物之如被指定為富含<sup>13</sup>C之原子中之至少一者具有不小於約2%、不小於約5%、不小於約10%、不小於約20%、不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、或不小於約98%之碳-13濃化。在某些實施例中，本文所提供化合物之如被指定為富含<sup>13</sup>C之原子具有不小於約1%、不小於約2%、不小於約5%、不小於約10%、不小於約20%、不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、或不小於約98%之碳-13濃化。

在某些實施例中，本文所提供之化合物經單離或純化。在某些實施例中，本文所提供之化合物具有至少約50重量%、至少約70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約98重量%、至少約99重量%、或至少約99.5重量%之純度。

除非指明特定立體化學，否則本文所提供之化合物欲涵蓋所有可能的立體異構體。在本文所提供之化合物包含烯基或伸烯基之情況下，該化合物可呈一種幾何順式/反式(或Z/E)異構體或其混合物存在。在結構異構體可互相轉化之情況下，該化合物可呈單一互變異構

體或互變異構體之混合物存在。此可採取包含(例如)亞胺基、酮基、或肟基之化合物中之質子互變異構現象之形式；或包含芳族部分之化合物中之所謂的價鍵互變異構現象之形式。由此斷定，單一化合物可展現多於一種類型之異構現象。

本文所提供之化合物可係純對映異構性，諸如單一對映異構體或單一非對映異構體，或係立體異構混合物，諸如對映異構體之混合物，例如，兩種對映異構體之外消旋混合物；或兩種或更多種非對映異構體之混合物。因此，熟習此項技術者當知曉化合物呈其(*R*)形式投與對於經歷活體內差向異構作用之化合物而言等效於化合物呈其(*S*)形式投與。用於製備/單離個別對映異構體之習知技術包括自適宜光學上純的前驅物合成，自非對掌性起始物質不對稱地合成，或解析對映異構混合物，例如，對掌性層析、再結晶、解析、形成非對映異構鹽、或衍生形成非對映異構加成物接著進行分離。

當本文所提供之化合物包含酸性或鹼性部分時，其亦可呈醫藥上可接受之鹽提供(參見，Berge等人, *J. Pharm.Sci.* 1977, 66, 1-19；及「Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,」 Stahl與Wermuth編輯；Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002)。

用於製備醫藥上可接受之鹽之適宜酸包括(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、乙醯化之胺基酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、硼酸、(+)-樟腦酸、樟腦磺酸、(+)-(1*S*)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸(cyclamic acid)、環己烷胺基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、富馬酸、半乳糖二酸、龍膽酸(gentisic acid)、葡萄庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡糖醛酸、L-麩胺酸、 $\alpha$ -氧代戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、(+)-L-乳酸、( $\pm$ )-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、馬來酸、(-)-L-蘋果

酸、丙二酸、(±)-DL-杏仁酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸(orotic acid)、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸(pamoic acid)、高氯酸、磷酸、L-焦穀胺酸、糖二酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、單寧酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一烯酸及戊酸。

用於製備醫藥上可接受之鹽之適宜鹼包括(但不限於)無機鹼，諸如氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鉀、氫氧化鋅、或氫氧化鈉；及有機鹼，諸如一級、二級、三級及四級脂族及芳族胺，包括L-精胺酸、苯明、苜星、膽鹼、二甲胺乙醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二異丙胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、異丙胺、N-甲基-葡糖胺、海卓胺、1H-咪唑、L-離胺酸、嗎啉、4-(2-羥乙基)-嗎啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯啶、1-(2-羥乙基)-吡咯啶、吡啶、喹核鹼、喹啉、異喹啉、二級胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇及緩血酸胺。

在某些實施例中，本文所提供之化合物係乙醇胺鹽。

本文所提供之化合物亦可呈為例如式I化合物之功能性衍生物且可在活體內輕易轉化成母體化合物之前藥形式提供。前藥通常係有用的，因為於一些情況中，彼等可能相較母體化合物更容易投與。例如，前藥可具口服之生物可利用性然而母體化合物則不然。前藥亦可具有在醫藥組合物中優於母體化合物之提高的溶解度。前藥可藉由各種不同機制包括催化製程及代謝水解轉化成母體藥物。參見Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294；Morozowich等人「Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,」Roche編輯，APHA Acad.Pharm.Sci.1977；「Bioreversible

Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application,」 Roche編輯，APHA Acad.Pharm.Sci.1987；「Design of Prodrugs,」 Bundgaard, Elsevier, 1985；Wang等人, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287；Pauletti等人, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256；Mizen等人, *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365；Gagnault等人, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696；Asgharnejad 「Transport Processes in Pharmaceutical Systems,」 Amidon等人編輯, Marcell Dekker, 185-218, 2000；Balant等人, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53；Balimane與Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209；Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, 20, 1-12；Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, 86, 1-39；Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, 17, 179-96；Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38；Fleisher等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130；Fleisher等人, *Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381；Farquhar等人, *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324-325；Freeman等人, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877；Friis及 Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59；Gangwar等人, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421；Nathwani與Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94；Sinhbabu與Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273；Stella等人, *Drugs* **1985**, 29, 455-73；Tan等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151；Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148；Valentino與Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 148-155；Wiebe與Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80；及Waller等人, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, 28, 497-507。

#### 合成方法

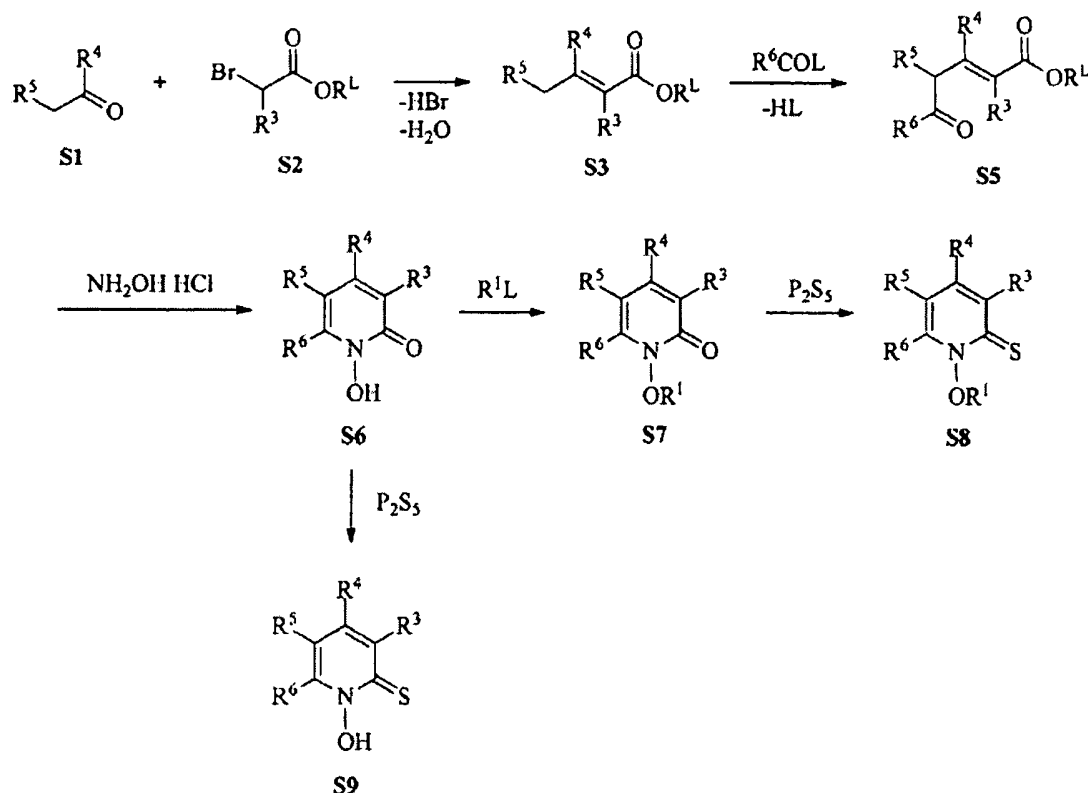
本文所提供之化合物可藉由熟習此項技術者已知的任何方法來

製備、單離、或獲得。例如，式I化合物可依述於美國專利案第3,883,545號；第3,972,888號；及第8,334,307號中之方法來製備；各案之揭示內容係以其全文引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，依如反應圖I中所顯示之合成程序來合成式I化合物。

化合物S1係例如經由瑞福馬斯基(Reformatsky)反應與化合物S2縮合，形成化合物S3，其中R<sup>L</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基，包括(但不限於)甲基、乙基及第三丁基。接著，化合物S3與化合物R<sup>6</sup>COL偶合，形成化合物S5，其中L係離去基，包括(但不限於)氯、溴及酯。化合物S5接著以羥胺或其鹽包括(但不限於)鹽酸鹽、氫溴酸鹽及硫酸鹽處理以形成化合物S6。化合物S6藉由R<sup>1</sup>L處理以形成化合物S7，其中L係如本文中所定義之離去基。化合物S7藉由P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>處理以形成化合物S8。類似地，化合物S6藉由P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>處理以形成化合物S9。

反應圖I



在一個實施例中，藉由使用適宜富含同位素試劑之合成技術將

同位素引入至本文所提供之化合物中，藉此預先確定同位素濃化。在另一實施例中，藉由交換技術將同位素引入至本文所提供之化合物中，其中同位素濃化係藉由可高度隨反應條件改變之平衡條件來確定。在又一實施例中，藉由直接氘化將氘引入至本文所提供之化合物中。

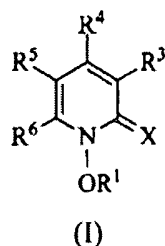
在一個實施例中，為了於 $R^3$ 引入氘，將具有對應氘取代之化合物**S2**與化合物**S1**縮合，形成氘化化合物**S3**同時釋放出溴化氫及水。在另一實施例中，為了於 $R^4$ 及 $R^5$ 之一或多個位置或基團引入氘，將具有對應氘取代之化合物**S1**與化合物**S2**縮合，形成氘化化合物**S3**。在又一實施例中，為了於 $R^6$ 之一或多個位置或基團引入氘，將具有對應氘之化合物 $R^6COL$ 與化合物**S3**縮合，形成氘化化合物**S5**。用於本文中之氘化起始物質及中間物係可為市售購得，或可藉由熟習此項技術者已知的方法或遵循類似彼等如本文中述於實例部分及其例行改良中之程序之程序進行製備。

在某些實施例中，亦可藉由質子-氘平衡交換，將氘引入至具有可交換性質子諸如胺或醯胺N-H及羥基O-H之式I化合物之各種位置。

#### 醫藥組合物

在一個實施例中，本文中提供醫藥組合物，其包含作為活性成分之本文所提供化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及醫藥上可接受之媒劑、載劑、稀釋劑、賦形劑、或其混合物。

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係 (a) 氫、氖、氰基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$ 、 $R^6$  及  $X$  係選自 (i)、(ii) 及 (iii)：

(i)  $R^4$ 係(a)氫、氖、氰基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^6$ 係(a)氫、氖、氰基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、或雜芳基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；且

X係O；

(ii)  $R^4$ 係(a)氫、氖、氰基、鹵基、或硝基；(b) $C_{2-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯

基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)-C(O)R<sup>4a</sup>、-C(O)OR<sup>4a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(O)SR<sup>1a</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(S)R<sup>1a</sup>、-OC(S)OR<sup>1a</sup>、-OC(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)SR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；

各R<sup>4a</sup>獨立地係C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；

R<sup>6</sup>係C<sub>3-7</sub>環烷基或雜環基；且

X係O；

及

(iii) R<sup>4</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地係(a)氫、氘、氚、氦、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(O)SR<sup>1a</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(S)R<sup>1a</sup>、-OC(S)OR<sup>1a</sup>、-OC(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)SR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-

$\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且

X係S；

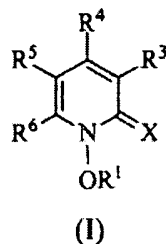
各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地係氫、氬、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氬、氬基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；及(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{SR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地係(i)氬或氬；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；或(iii) $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩

個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、氰基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氫或氫；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

在又一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

$R^1$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係(a)氫、氖、氰基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$ 係(a)氫、氖、氰基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^6$ 係 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基或雜環基；

X係O；且

各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地係氫、氖、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氖、氦基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；及(c) $-\text{C(O)R}^a$ 、 $-\text{C(O)OR}^a$ 、 $-\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C(O)SR}^a$ 、 $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C(S)R}^a$ 、 $-\text{C(S)OR}^a$ 、 $-\text{C(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC(O)R}^a$ 、 $-\text{OC(O)OR}^a$ 、 $-\text{OC(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(O)SR}^a$ 、 $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(S)R}^a$ 、 $-\text{OC(S)OR}^a$ 、 $-\text{OC(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)R}^a$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)SR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(O)R}^a$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地係(i)氫或氖；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；或(iii) $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 與其所

附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氬或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

在又一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群之化合物：

6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4-甲基-6-苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

6-環己基-1-羥基-4-苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-酮；

1-甲氧基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-酮；及

6-環己基-1-甲氧基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮；

及其互變異構體及同位素變體；及其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、水合物及前藥；及醫藥上可接受之賦形劑。

本文所提供之化合物可單獨地或與一或多種本文中所提供其他化合物組合投與。該等包含本文所提供之化合物(例如式I化合物)之醫藥組合物可調配成用於口服、非經腸及局部投與之各種劑型。該等醫藥組合物亦可調配成改質釋放劑型，包括延遲釋放型、緩釋型、延長釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、控制釋放型、加速釋放型、快速釋放型、標靶釋放型、程式化釋放型及胃滯留型劑型。此等劑型可依熟習此項技術者已知的習知方法及技術進行製備(參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(同前述)；*Modified-Release Drug Delivery Technology*，第2版，Rathbone等人編輯，Marcel Dekker, Inc.:紐約，NY, 2008)。

在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配成用於口服之劑型，其包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配成用於口服之懸浮液，其包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。在一個實施例中，本文所提供之懸浮液包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其

醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種選自由水、甘油、山梨糖醇、醣精鈉、黃原膠、調味劑、檸檬酸、檸檬酸鈉、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸鉀組成之群之賦形劑或載劑。在另一實施例中，本文所提供之懸浮液包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及水、甘油、山梨糖醇、醣精鈉、黃原膠、調味劑、檸檬酸、檸檬酸鈉、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸鉀。

在又一實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配成用於非經腸投與之劑型，其包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配成用於靜脈內投與之劑型。在另一實施例中，本文提供之醫藥組合物調配成用於肌肉內投與之劑型。在又一實施例中，本文提供之醫藥組合物調配成用於皮下投與之劑型。

在又一實施例中，本文提供之醫藥組合物調配成用於局部投與之劑型，其包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配成用於局部投

與之霜劑，其包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。在一個實施例中，本文所提供之霜劑包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種選自由水、辛基十二烷醇、礦物油、硬脂醇、椰油醯胺DEA、聚山梨醇酯60、肉豆蔻醇、山梨糖醇酐單硬脂酸酯、乳酸及苜醇組成之群之賦形劑或載劑。在另一實施例中，本文所提供之霜劑包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及水、辛基十二烷醇、礦物油、硬脂醇、椰油醯胺DEA、聚山梨醇酯60、肉豆蔻醇、山梨糖醇酐單硬脂酸酯、乳酸及苜醇。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配成用於局部投與之凝膠，其包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。在一個實施例中，本文所提供之凝膠包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互

變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種選自由水、異丙醇、辛基十二烷醇、二甲聚矽氧烷共聚醇190、卡波姆980、氫氧化鈉及多庫酯鈉組成之群之賦形劑或載劑。在另一實施例中，本文所提供之凝膠包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及水、異丙醇、辛基十二烷醇、二甲聚矽氧烷共聚醇190、卡波姆980、氫氧化鈉及多庫酯鈉。

在又一實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配成用於局部投與之洗髮精，其包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。在一個實施例中，本文所提供之洗髮精包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及一或多種選自由水、月桂醇聚醚硫酸鈉、月桂醇聚醚磺基琥珀酸二鈉、氯化鈉及月桂醇聚醚-2組成之群之賦形劑或載劑。在另一實施例中，本文所提供之洗髮精包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及水、月桂醇聚醚

硫酸鈉、月桂醇聚醚磺基琥珀酸二鈉、氯化鈉及月桂醇聚醚-2。

在又一實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配成用於局部投與之漆，其包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。在一個實施例中，本文所提供之漆包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及一或多種選自由乙酸乙酯、異丙醇及在異丙醇中之聚(甲基乙烯醚/馬來酸)之丁基單酯組成之群之賦形劑或載劑。在另一實施例中，本文所提供之漆包含本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及乙酸乙酯、異丙醇及在異丙醇中之聚(甲基乙烯醚/馬來酸)之丁基單酯。

本文所提供之醫藥組合物可呈單位劑型或多劑型提供。如本文所用，單位劑型係指將適用於投與給人及動物個體且如相關技術中已知個別地包裝的物理離散單元。各單位劑量包含預定量之一或多種與所需醫藥載劑或賦形劑結合足以產生出所需治療效應之活性成分。單位劑型之實例包括安瓿、針筒及個別包裝的錠劑及膠囊。單位劑型可將其分成多個部分或多次地投與。多劑型係複數個包裝於單一容器中之意欲呈分離單位劑型投與之相同單位劑型。多劑型之實例包括小瓶、錠劑或膠囊之瓶、或品脫或加侖瓶。

本文所提供之醫藥組合物可一次、或以時間間隔多次投與。應明瞭治療之精確劑量及持續時間可根據所治療患者之年齡、體重及病況改變，及可根據經驗使用已知的測試方案或藉由自活體內或活體外測試或診斷資料外推得以確定。應進一步明瞭就任何特定個體而言，特定給藥方案應隨時間根據個別需要及投與或監控調配物投與者之專業判斷進行調整。

#### A. 口服

本文所提供之用於口服之醫藥組合物可呈用於口服之固體、半固體、或液體劑型提供。如本文所用，口服亦包括口頰、舌及舌下投與。適宜之口服劑型包括(但不限於)錠劑、速溶劑(fastmelt)、可嚼錠劑、膠囊、丸劑、條劑(strip)、片劑、口含錠、錠片、扁囊劑、丸粒、含藥口香糖、散裝粉末、起泡或不起泡粉末或顆粒、口腔噴霧、溶液、乳液、懸浮液、晶片、撒劑(sprinkle)、醃劑及糖漿。除了活性成分外，醫藥組合物可包含一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑，包括(但不限於)黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、滑動劑、著色劑、染料遷移抑制劑、甜味劑、調味劑、乳化劑、懸浮及分散劑、防腐劑、溶劑、非水性液體、有機酸及二氧化碳源。

黏合劑或製粒劑賦予錠劑黏結性以確保錠劑在壓縮後保持完整。適宜之黏合劑或製粒劑包括(但不限於)澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預膠化澱粉(例如，STARCH 1500)；明膠；糖，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、海藻酸、藻酸鹽、愛爾蘭蘚(Irish moss)之提取物、潘瓦爾膠(panwar gum)、茄替膠(ghatti gum)、伊沙貝果外殼之黏液(mucilage of isabgol husks)、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、矽酸鎂鋁(Veegum)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、黃蓍膠粉及瓜爾膠；纖維素，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素

鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。適宜之填充劑包括(但不限於)滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉、糖類混合物(dextrate)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠化澱粉及其混合物。本文所提供之醫藥組合物中黏合劑或填充劑之量係根據調配物之類型改變，且可由熟習此項技術者輕易地確定。黏合劑或填充劑可以約50至99重量%存在於本文所提供之醫藥組合物中。

適宜之稀釋劑包括(但不限於)磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉及糖粉。某些稀釋劑諸如甘露醇、乳糖、山梨糖醇、蔗糖及肌醇在以足量存在時可賦予一些壓縮錠性質，其准許在口中經咀嚼崩解。此等壓縮錠可用作可嚼錠劑。本文所提供之醫藥組合物中稀釋劑之量係根據調配物之類型改變，且可由熟習此項技術者輕易地確定。

適宜之崩解劑包括(但不限於)瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木製品；天然海綿；陽離子交換樹脂；海藻酸；膠，諸如瓜爾膠及矽酸鎂鋁HV；柑橘渣；交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮(crospovidone)；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如澱粉羥乙酸鈉；波拉克林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預膠化澱粉；黏土；aligins；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物中崩解劑之量係根據調配物之類型改變，且可由熟習此項技術者輕易地確定。本文所提供之醫藥組合物中崩解劑之量係根據調配物之類型改變，且可由熟習此項技術者輕易地確定。本文所提供之醫藥組合物可包含約0.5至約15%或約1至約5重量%崩解劑。

適宜之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；甘油；山梨糖醇；甘露醇；二醇，諸如山萘酸甘油酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括落花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石松；二氧化矽或二氧化矽凝膠，諸如AEROSIL<sup>®</sup> 200(W.R.Grace Co., Baltimore, MD)及CAB-O-SIL<sup>®</sup>(Cabot Co. Boston, MA)；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物可包含約0.1至約5重量%潤滑劑。

適宜之滑動劑包括(但不限於)膠態二氧化矽、CAB-O-SIL<sup>®</sup>(Cabot Co. Boston, MA)及無石棉滑石。適宜之著色劑包括(但不限於)任何已核准之經過驗證的水溶性FD&C染料及懸浮於氧化鋁水合物上之水不溶性FD&C染料及色澱及其混合物。色澱係水溶性染料吸附至重金屬之水合氧化物之組合，從而獲得染料之不溶性形式。適宜之調味劑包括(但不限於)自植物諸如果實提取之天然香料及產生出令人愉悅味覺之合成摻合物諸如薄荷及水楊酸甲酯之化合物。適宜之甜味劑包括(但不限於)蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油及人工甜味劑(諸如糖精及阿斯巴甜)。適宜之乳化劑包括(但不限於)明膠、阿拉伯膠、黃蓍膠、膨潤土及表面活性劑(諸如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯(TWEEN<sup>®</sup> 20)、聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯80(TWEEN<sup>®</sup> 80)及三乙醇胺油酸酯)。適宜之懸浮及分散劑包括(但不限於)羧甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、矽酸鎂鋁、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適宜之防腐劑包括(但不限於)甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及醇。適宜之潤濕劑包括(但不限於)單硬脂酸丙二醇酯、山梨糖醇酐單油酸酯、單月桂酸二乙二醇酯及聚氧伸乙基月桂基醚。適宜之溶劑包括(但不限於)甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。用於乳液中之適宜非水性液體包

括(但不限於)礦物油及棉籽油。適宜之有機酸包括(但不限於)檸檬酸及酒石酸。適宜之二氧化碳源包括(但不限於)碳酸氫鈉及碳酸鈉。

應明瞭許多載劑及賦形劑可甚至在相同調配物中充當若干功能。

本文所提供之用於口服之醫藥組合物可呈壓縮錠、錠劑研製物、可嚼口含錠、速溶錠、多重壓縮錠、或腸溶錠、糖衣或膜衣錠劑提供。腸溶錠係塗覆抗胃酸作用但溶解或崩解於腸中由此保護活性成分免遭胃酸性環境影響之物質之壓縮錠。腸衣包含(但不限於)脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、氨化蟲膠及乙酸鄰苯二甲酸纖維素酯。糖衣錠係由可有益於掩蓋令人感到不適味道或氣味且保護錠劑免於氧化之糖衣包覆之壓縮錠。膜衣錠係覆蓋水溶性材料之薄層或膜之壓縮錠。膜衣包含(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及乙酸鄰苯二甲酸纖維素酯。膜衣賦予與糖衣相同的一般特性。多重壓縮錠係由多於一個壓縮循環包括層錠及壓塗錠或乾塗錠製成之壓縮錠。

錠劑劑型可自活性成分單獨地或與一或多種本文所述載劑或賦形劑(包括黏合劑、崩解劑、控制釋放型聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑)組合製成粉末、結晶、或顆粒形式。調味劑及甜味劑尤其適用於調配可嚼錠劑及口含錠。

本文所提供之用於口服之醫藥組合物可呈可由明膠、甲基纖維素、澱粉或藻酸鈣製成之軟或硬膠囊提供。硬明膠膠囊，亦稱作乾填充膠囊(DFC)，係由一者套住另一者由此完全封閉活性成分之兩個部分組成。軟彈性膠囊(SEC)係藉由添加甘油、山梨糖醇或類似多元醇增塑之軟球形殼(諸如明膠殼)。軟明膠殼可包含防止微生物生長之防腐劑。適宜之防腐劑係彼等如本文所述者，包括對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。本文所提供之液體、半固體及固體劑型

可封裝成膠囊。適宜之液體及半固體劑型包括在碳酸丙二酯、植物油或三酸甘油酯中之溶液及懸浮液。包含此等溶液之膠囊可如美國專利案第 4,328,245 號；第 4,409,239 號；及第 4,410,545 號中所述進行製備。膠囊亦可如熟習此項技術者所知進行塗覆以改變或維持活性成分之溶解。

本文所提供之用於口服之醫藥組合物可呈液體及半固體劑型(包括乳液、溶液、懸浮液、酞劑及糖漿)提供。乳液係一種二相系統，其中一種液體呈小球形式分散於另一液體中，其可係水包油型或油包水型。乳液可包含醫藥上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包含醫藥上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇溶液可包含醫藥上可接受之縮醛，諸如低碳數烷基醛之二(低碳數烷基)縮醛，例如，乙醛二乙基縮醛；及具有一或多個羥基之水可混溶溶劑，諸如丙二醇及乙醇。酞劑係透明、甜味且具水醇性之溶液。糖漿係糖例如蔗糖之濃縮水溶液，且亦可包含防腐劑。就液體劑型而言，例如，可利用可簡便地量測用於投與之足量醫藥上可接受之液體載劑(例如水)稀釋在聚乙二醇中之溶液。

其他有用的液體及半固體劑型包括(但不限於)彼等包含本文所提供之活性成分及二烷基化單-或聚烷二醇，包括 1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚者，其中 350、550 及 750 係指聚乙二醇之近似平均分子量。此等調配物可進一步包含一或多種抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素 E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨糖醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫代二丙酸及其酯及二硫代胺基甲酸酯。

本文所提供之用於口服之醫藥組合物亦可呈脂質體、膠束、微

球體或奈米系統形式提供。膠束劑型可如美國專利案第6,350,458號中所述進行製備。

本文所提供之用於口服之醫藥組合物可呈意欲復水成液體劑型之不起泡或起泡之顆粒及粉末提供。用於不起泡顆粒或粉末中之醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。用於起泡顆粒或粉末中之醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包含有機酸及二氧化碳源。

著色劑及調味劑可用於所有上述劑型中。

本文所提供之用於口服之醫藥組合物可調配成立即或改性釋放劑型，包括延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、控制釋放型、標靶釋放型及程式化釋放型劑型。

#### B.非經腸投與

本文所提供之醫藥組合物可以非經腸方式藉由注射、輸注或植入投與達成局部或全身投與。如本文所用，非經腸投與包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內、膀胱內及皮下投與。

本文所提供之用於非經腸投與之醫藥組合物可調配成適用於非經腸投與之任何劑型，包括溶液、懸浮液、乳液、膠束、脂質體、微球體、奈米系統及適用於注射前在液體中之溶液或懸浮液之固體形式。此等劑型可依熟習醫藥科學(參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(同前述))技術者已知的習知方法進行製備。

意欲用於非經腸投與之醫藥組合物可包含一或多種醫藥上可接受之載劑及賦形劑，包括(但不限於)水性媒劑、水可混溶媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑或抗微生物生長之防腐劑、穩定劑、增溶劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮分散劑、潤濕或乳化劑、錯合劑、錯隔或螯合劑、抗凍劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH調

整劑及惰性氣體。

適宜之水性媒劑包括(但不限於)水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等滲右旋糖注射液、無菌注射用水、右旋糖及乳酸化林格氏注射液。適宜之非水性媒劑包括(但不限於)植物之固定油(蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、落花生油、薄荷油、紅花子油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油及椰子油之中等鏈長三酸甘油酯)及棕櫚籽油。適宜之水可混溶媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液態聚乙二醇(例如，聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯啉酮、N,N-二甲基乙醯胺及二甲亞砷。

適宜之抗微生物劑或防腐劑包括(但不限於)苯酚、甲酚、汞化物、苧醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、氯化苧二甲烴銨(例如，氯化苧乙氧銨)、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。適宜之等滲劑包括(但不限於)氯化鈉、甘油及右旋糖。適宜之緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽及檸檬酸鹽。適宜之抗氧化劑係彼等如本文所述者，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適宜之局部麻醉劑包括(但不限於)鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。適宜之懸浮分散劑係彼等如本文所述者，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適宜之乳化劑係彼等如本文所述者，包括聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯80及三乙醇胺油酸酯。適宜之錯隔或螯合劑包括(但不限於)EDTA。適宜之pH調整劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適宜之錯合劑包括(但不限於)環糊精，包括 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、羥丙基- $\beta$ -環糊精、磺基丁醚- $\beta$ -環糊精及磺基丁醚7- $\beta$ -環糊精(CAPTISOL<sup>®</sup>, CyDex, Lenexa, KS)。

當本文所提供之醫藥組合物經調配用於多劑量投與時，多劑量

非經腸調配物必須包含抑菌或抑真菌濃度之抗微生物劑。如相關技術中所知或所實踐，所有非經腸調配物必須是無菌。

在一個實施例中，用於非經腸投與之醫藥組合物呈立即可用無菌溶液提供。在另一實施例中，醫藥組合物呈意欲在使用前以媒劑復水之無菌乾燥可溶性產品(包括凍乾粉末及皮下錠劑)提供。在又一實施例中，醫藥組合物呈立即可用無菌懸浮液提供。在又一實施例中，醫藥組合物呈意欲在使用前以媒劑復水之無菌乾燥可溶性產品提供。在又一實施例中，醫藥組合物呈立即可用無菌乳液提供。

本文所提供之用於非經腸投與之醫藥組合物可調配成直接或改性釋放劑型，包括緩釋型、持續釋放型、脈衝釋放型、控制釋放型、標靶釋放型及程式化釋放型。

本文所提供之用於非經腸投與之醫藥組合物可調配成用於呈植入儲積投與之懸浮液、固體、半固體或觸變型液體。在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物分散於由不溶於體液中但允許醫藥組合物中之活性成分擴散通過的外部聚合膜包覆之固體內部基質中。

適宜之內部基質包括(但不限於)聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑聚氯乙烯、增塑尼龍、增塑聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物，諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇及交聯部分水解聚乙酸乙烯酯。

適宜之外部聚合膜包括(但不限於)聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、與乙酸乙烯酯之氯乙烯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯、離子聚合物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙醇共聚物、乙

烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

### C.局部投藥

本文所提供之醫藥組合物可以局部方式投與皮膚、竅或黏膜。如本文所用，局部投與包括真皮(內)、結膜、角膜內、眼內、眼、耳、穿皮、鼻、陰道、尿道、呼吸道及直腸投與。

本文所提供之醫藥組合物可調配成適用於局部投與達成局部或全身效應之任何劑型，包括乳液、溶液、懸浮液、霜劑、凝膠、水凝膠、軟膏、塵狀粉末、敷料劑、酞劑、乳劑、懸浮液、酞劑、膏劑、泡沫劑、膜劑、氣霧劑、灌洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶及經皮貼布。本文所提供之醫藥組合物之局部調配物亦可包含脂質體、膠束、微球體、奈米系統及其混合物。

適用於本文所提供之局部調配物之醫藥上可接受之載劑及賦形劑包括(但不限於)水性媒劑、水可混溶媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑或抗微生物生長之防腐劑、穩定劑、增溶劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮及分散劑、潤濕或乳化劑、錯合劑、錯隔或螯合劑、滲透促進劑、抗凍劑、凍乾保護劑、增稠劑及惰性氣體。

該等醫藥組合物亦可藉由電穿孔、離子導入法、聲泳法、超音波導入法或針頭或無針注射(諸如POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, CA)及BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR))局部投與。

本文所提供之醫藥組合物可呈軟膏、霜劑及凝膠形式提供。適宜之軟膏媒劑包括油酸醯胺或烴媒劑，包括豬油、安息香化豬油、橄欖油、棉籽油及其他油、白礦脂；乳化或吸收媒劑，諸如親水性礦脂、硫酸羥基硬脂精(hydroxystearin sulfate)及無水羊毛脂；水可移除媒劑，諸如親水性軟膏；水溶性軟膏媒劑，包括各種分子量之聚乙二醇；乳液媒劑(油包水型(W/O)乳液或水包油型(O/W)乳液)，包括十六

烷醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂及硬脂酸(參見, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(同前述))。此等媒劑係柔軟劑(emollient)但一般需要添加抗氧化劑及防腐劑。

適宜之霜劑基質可係水包油型或油包水型。適宜之霜劑媒劑可係水可清洗的,且包含油相、乳化劑及水相。油相亦稱作「內部」相,其一般係由礦脂及脂肪醇(諸如十六烷醇或十八烷醇)組成。水相體積通常但無須超過油相,且其一般包含保濕劑。霜劑調配物中之乳化劑可係非離子、陰離子、陽離子或兩性表面活性劑。

凝膠係半固態、懸浮類型系統。單相凝膠包含實質上均勻地分佈於液體載劑中之有機大分子。適宜之膠凝劑包括(但不限於)交聯丙烯酸聚合物,諸如卡波姆、羧基聚伸烷基及CARBOPOL<sup>®</sup>;親水性聚合物,諸如聚環氧乙烷、聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物及聚乙烯醇;纖維素聚合物,諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及甲基纖維素;膠,諸如黃蓍膠及三仙膠;藻酸鈉;及明膠。為了製備均勻凝膠,可添加分散劑諸如醇或甘油,或可藉由研磨、機械混合且/或攪拌分散膠凝劑。

本文所提供之醫藥組合物可經直腸、尿道、陰道或陰道周呈栓劑、子宮托、探條(bougie)、糊敷(poultice)或糊藥(cataplasm)、膏劑、粉末、敷料、霜劑、膏藥、避孕藥、軟膏、溶液、乳液、懸浮液、衛生止血棉塞(tampon)、凝膠、泡沫劑、噴霧劑或灌腸劑形式投與。此等劑型可利用如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(同前述)中所述的習知方法進行製造。

直腸、尿道及陰道栓劑係用於插入至身體各竅之固體本體,其在常溫下為固體但在體溫下溶化或軟化以釋放活性成分於竅內部。用於直腸及陰道栓劑中之醫藥上可接受之載劑包含基質或媒劑,諸如硬化劑,其當在與本文所提供之醫藥組合物進行調配時產生出體溫附近

之熔點；及如本文所述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適宜之媒劑包括(但不限於)可可黃油(cocoa butter)(可可油(theobroma oil))、甘油-明膠、碳蠟(聚氧乙二醇)、鯨蠟、石蠟、白色及黃色蠟及脂肪酸之單-、二-及三酸甘油酯之適宜混合物及水凝膠(諸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥乙酯及聚丙烯酸)；亦可使用各種媒劑之組合。直腸及陰道栓劑可藉由壓縮或壓模進行製備。直腸及陰道栓劑之典型重量為約2至約3 g。

本文所提供之醫藥組合物可呈溶液、懸浮液、軟膏、乳液、凝膠形成溶液、用於溶液之粉末、凝膠、眼插入物及植入物形式經眼投與。

本文所提供之醫藥組合物可經鼻內或經吸入投與呼吸道。醫藥組合物可使用加壓容器、泵、噴灑器、霧化器(諸如利用電流體動力學產生出細霧之霧化器)或噴霧器呈氣霧劑或用於遞送之溶液單獨地或與適宜之推進劑諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷組合提供。醫藥組合物亦可呈單獨地或與惰性載劑諸如乳糖或磷脂組合之用於吹入之乾粉；及滴鼻劑提供。就鼻內用途而言，粉末可包含生物黏附劑(包括甲殼素或環糊精)。

用於加壓容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器中之溶液或懸浮液可調配成包含乙醇、水性乙醇或適宜之分散、溶解或延長釋放本文所提供之活性成分之替代試劑；作為溶劑之推進劑；及/或表面活性劑，諸如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

本文所提供之醫藥組合物可微米化成適用於經吸入遞送之尺寸，諸如約50微米或更小、或約10微米或更小。此等尺寸之顆粒可使用熟習此項技術者已知的粉碎方法諸如螺旋氣流研磨、流化床噴射研磨、形成奈米顆粒之超臨界流體加工、高壓均質化或噴霧乾燥進行製備。

用於吸入器或吹入器中之膠囊、泡殼及卡管可調配成包含本文所提供之醫藥組合物之粉末混合物；適宜之粉末基質，諸如乳糖或澱粉；及性能改質劑，諸如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂。乳糖可係無水或呈單水合物形式。其他適宜之賦形劑或載劑包括(但不限於)葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文所提供之用於吸入/鼻內投與之醫藥組合物可進一步包含適宜之調味劑，諸如薄荷醇及左旋薄荷醇；及/或甜味劑，諸如糖精及糖精鈉。

本文所提供之用於局部投與之醫藥組合物可調配成直接釋放型或改性釋放型，包括緩釋型、持續釋放型、脈衝釋放型、控制釋放型、標靶釋放型及程式化釋放型。

#### D. 經改質之釋放

本文所提供之醫藥組合物可調配成改質釋放劑型。如本文所用，術語「改質釋放型」係指當在以相同途徑投與時活性成分釋放之速率或地方與即釋劑型者不同之劑型。改質釋放劑型包括(但不限於)延遲釋放型、緩釋型、延長釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、控制釋放型、加速釋放型及快速釋放型、標靶釋放型、程式化釋放型及胃滯留型劑型。呈改質釋放劑型之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知的多種改質釋放裝置及方法進行製備，包括(但不限於)基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多顆粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸衣、多層塗層、微球體、脂質體及其組合。活性成分之釋放速率亦可藉由改變活性成分之粒度及多態性改變。

改質釋放之實例包括(但不限於)彼等述於以下美國專利案號中者：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；4,008,719；5,674,533；5,059,595；5,591,767；5,120,548；5,073,543；5,639,476；5,354,556；5,639,480；5,733,566；5,739,108；

5,891,474 ; 5,922,356 ; 5,972,891 ; 5,980,945 ; 5,993,855 ;  
6,045,830 ; 6,087,324 ; 6,113,943 ; 6,197,350 ; 6,248,363 ;  
6,264,970 ; 6,267,981 ; 6,376,461 ; 6,419,961 ; 6,589,548 ;  
6,613,358 ; 及6,699,500 。

### 1. 基質控制釋放裝置

本文所提供之呈改質釋放劑型之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知的基質控制釋放裝置(參見, Takada等人 「Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,」 第2卷, Mathiowitz編輯, Wiley, 1999)進行製造。

在某些實施例中, 使用溶蝕性基質裝置調配本文所提供之呈改質釋放劑型之醫藥組合物, 其係水可膨脹、溶蝕性、或可溶性聚合物, 包括(但不限於)合成聚合物及自然生成之聚合物及衍生物(諸如多醣及蛋白質)。

適用於形成溶蝕性基質之材料包括(但不限於)幾丁質、甲殼素、葡聚糖及普魯藍; 瓊膠、阿拉伯膠、刺梧桐膠、刺槐豆膠(locust bean gum)、黃蓍膠、角叉菜膠、茄替膠、瓜爾膠、三仙膠及硬葡聚糖; 澱粉, 諸如糊精及麥芽糊精; 親水性膠體, 諸如果膠; 磷脂質, 諸如卵磷脂; 藻酸鹽; 藻酸丙二醇酯; 明膠; 膠原蛋白; 纖維素, 諸如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸偏苯三酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAT)及乙基羥乙基纖維素(EHEC); 聚乙烯吡咯啉酮; 聚乙烯醇; 聚乙酸乙烯酯; 甘油脂肪酸酯; 聚丙烯醯胺; 聚丙烯酸; 乙基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT<sup>®</sup>, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); 聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯); 聚乳

酸交酯；L-麩胺酸及乙基-L-麩胺酸之共聚物；可降解乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥基丁酸；及其他丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲基胺基乙基)甲基丙烯酸酯及氯化(三甲基胺基乙基)甲基丙烯酸酯之均聚物及共聚物。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物係藉由非溶蝕性基質裝置進行調配。使活性成分溶解或分散於惰性基質中及在投與時主要藉由擴散通過惰性基質而釋放。適用作非溶蝕性基質裝置之材料包括(但不限於)不溶性塑膠，諸如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、具有乙酸乙烯酯之氯乙烯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯、離子聚合物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、增塑尼龍、增塑聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷及聚矽氧碳酸酯共聚物；親水性聚合物，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯普維酮及交聯部分水解聚乙酸乙烯酯；及脂肪化合物，諸如巴西棕櫚蠟(carnauba wax)、微晶蠟及三酸甘油酯。

在基質控制釋放系統中，所需釋放動力學可例如藉由所使用之聚合物類型、聚合物黏度、聚合物及/或活性成分之粒度、活性成分對聚合物之比率及組合物中之其他賦形劑或載劑進行控制。

本文所提供之呈改質釋放劑型之醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知的方法進行製備，包括直接壓縮、乾法或濕法造粒再壓縮及熔體造粒再壓縮。

## 2.滲透控制釋放裝置

本文所提供之呈改質釋放劑型之醫藥組合物可使用滲透控制釋放裝置，包括(但不限於)一室系統、兩室系統、不對稱膜技術(AMT)及擠出核系統(ECS)進行製造。一般而言，此等裝置具有至少兩個組件：(a)包含活性成分之核；及(b)囊封該核之具有至少一個遞送口之半透膜。半透膜控制水自使用的水環境至核的流量以藉由通過遞送口擠出而引起藥物釋放。

除了活性成分外，滲透裝置之核視情況包括滲透劑，其產生出用於自使用的環境輸送水進入至裝置之核中之驅動力。滲透劑的一種類別係水可膨脹親水性聚合物，其亦稱作「促滲透聚合物」及「水凝膠」。用作滲透劑之適宜水可膨脹親水性聚合物包括(但不限於)親水性乙烯基及丙烯酸聚合物、多醣(諸如藻酸鈣)、聚環氧乙烷(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、交聯PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、具有疏水性單體之PVA/PVP共聚物(諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯)、包含大PEO嵌段之親水性聚胺基甲酸酯、羧甲基纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)及羧乙基、纖維素(CEC)、藻酸鈉、聚卡波菲(polycarbophil)、明膠、三仙膠及澱粉羥乙酸鈉。

滲透劑的其他類別係酶原，其能夠吸水以影響跨周圍塗層之障壁之滲透壓梯度。適宜之酶原包括(但不限於)無機鹽，諸如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉；糖，諸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉籽糖(raffinose)、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖及木糖醇；有機酸，諸如抗壞血酸、苯甲酸、富馬酸、檸檬酸、馬來酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸(edetic acid)、麩

胺酸、對甲苯磺酸、琥珀酸及酒石酸；脲；及其混合物。

可使用不同溶解率之滲透劑以影響在一開始時自劑型快速地遞送活性成分之程度。例如，非晶型糖諸如 MANNOGEM™ EZ(SPI Pharma, Lewes, DE)可用於使得在頭2小時較快速地遞送以迅速地產生出所需治療效應，及逐漸且持續地釋放剩餘量以在延長之時間週期內維持所需程度之治療或預防效應。在此情況中，活性成分以此種更換經代謝並排出之活性成分之量的速率釋放。

核亦可包含多種其他如本文所述賦形劑及載劑以提高劑型之性能或促進溶解度或處理。

適用於形成半透膜之材料包括各種級別之丙烯酸系、乙烯屬、醚、聚醯胺、聚酯及在生理相關pH下具水可穿過性及非水溶性或易於藉由化學改變諸如交聯賦予非水溶性之纖維素衍生物。適用於形成塗層之適宜聚合物之實例包括增塑、未增塑且增強型乙酸纖維素(CA)、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸CA、硝酸纖維素、乙酸丁酸纖維素(CAB)、乙基胺基甲酸CA、CAP、甲基胺基甲酸CA、琥珀酸CA、乙酸偏苯三酸纖維素(CAT)、二甲基胺基乙酸CA、乙基碳酸CA、氯乙酸CA、乙基草酸CA、甲基磺酸CA、丁基磺酸CA、對甲苯磺酸CA、瓊脂乙酸鹽、直鏈澱粉三乙酸鹽、β葡聚糖乙酸鹽、β葡聚糖三乙酸鹽、乙醛二甲基乙酸鹽、刺槐豆膠之三乙酸鹽、羥基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸)及酯及聚(甲基丙烯酸)及酯及其共聚物、澱粉、聚葡萄糖、糊精、甲殼素、膠原蛋白、明膠、聚烯烴、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵化乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半透膜亦可係疏水性微孔膜，其中該等孔實質上填充氣體且並非水性介質所可潤濕但可穿透水蒸氣，如美國專利案第5,798,119號中

所揭示。此疏水性但水蒸氣可穿過之膜通常由疏水性聚合物諸如聚烯烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵化乙烯、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟組成。

於半透膜上之遞送口可在塗佈後藉由機械或雷射鑽孔形成。遞送口亦可在原位藉由腐蝕水溶性材料塞或藉由使得於核中凹口上之膜之較薄部分破裂形成。此外，如就揭示於美國專利案第5,612,059號及第5,698,220號中之類型之不對稱膜塗層而言，遞送口可在塗佈製程期間形成。

所釋放活性成分的總量及釋放速率可實質上藉由半透膜之厚度及孔隙度、核心之組成及遞送口之數量、大小及位置進行調節。

呈滲透控制釋放劑型之醫藥組合物可進一步包含如本文所述之其他習知賦形劑或載劑以促進調配物之性能或加工。

滲透控制釋放劑型可依照熟習此項技術者已知的習知方法及技術進行製備(參見, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(同前述); Santus與Baker, *J. Controlled Release* **1995**, 35, 1-21; Verma等人, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708; Verma等人, *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27)。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配為AMT控制釋放劑型，其包含將包含活性成分及其他醫藥上可接受之賦形劑或載劑之核心包衣之不對稱滲透膜。參見，美國專利案第5,612,059號及WO 2002/17918。AMT控制釋放劑型可依照熟習此項技術者已知的習知方法及技術包括直接壓縮、乾法造粒、濕法造粒及浸塗法進行製備。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配為ESC控制釋放劑型，其包含將包含活性成分、羥乙基纖維素及其他醫藥上可接受之賦形劑或載劑之核包衣之滲透膜。

### 3.多顆粒控制釋放裝置

本文所提供之呈改質釋放劑型之醫藥組合物可調配為多顆粒控制釋放裝置，其包含直徑在約10  $\mu\text{m}$ 至約3 mm、約50  $\mu\text{m}$ 至約2.5 mm、或自約100  $\mu\text{m}$ 至約1 mm範圍之微粒、顆粒或丸粒之多重性。此等多顆粒可由熟習此項技術者已知的方法包括濕法及乾法造粒、擠出/滾圓、碾壓、熔融凝結及藉由噴霧包衣種子核心製得。參見：例如，*Multiparticulate Oral Drug Delivery*；Marcel Dekker:1994；及*Pharmaceutical Pelletization Technology*；Marcel Dekker:1989。

如本文所述之其他賦形劑或載劑可與醫藥組合物摻合以幫助加工及形成多顆粒。所得顆粒可本身構成多顆粒裝置或可藉由各種成膜材料諸如腸溶性聚合物、水可膨脹且水溶性之聚合物塗佈。多顆粒可進一步加工為膠囊或錠劑。

### 4.標靶遞送

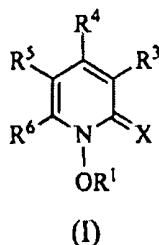
本文所提供之醫藥組合物亦可調配成靶向特定組織、受體或意欲治療的個體身體之其他區域，包括基於脂質體、已釋放紅血球及抗體之遞送系統。實例包括(但不限於)彼等述於以下美國專利案號中者 6,316,652 ； 6,274,552 ； 6,271,359 ； 6,253,872 ； 6,139,865 ； 6,131,570 ； 6,120,751 ； 6,071,495 ； 6,060,082 ； 6,048,736 ； 6,039,975 ； 6,004,534 ； 5,985,307 ； 5,972,366 ； 5,900,252 ； 5,840,674 ； 5,759,542及5,709,874。

### 使用方法

在一個實施例中，本文中提供一種治療個體之發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病之方法，該方法包括投與該個體治療有效量之本文所提供化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受

之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在另一個實施例中，本文中提供一種治療個體之發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病，在一個實施例中多發性硬化症之一或多種症狀之方法，該方法包括投與該個體治療有效量之式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

X係O或S；

R<sup>1</sup>係氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、雜環基、-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、或-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地係(a)氫、氘、氚、氦、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(O)SR<sup>1a</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(S)R<sup>1a</sup>、-OC(S)OR<sup>1a</sup>、-OC(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；及

各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地係氫、氖、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氖、氫基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；及(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{SR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地係(i)氫或氖；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；或(iii) $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 與其所

附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

在又一實施例中，本文中提供一種治療個體之發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病，在一個實施例中多發性硬化症之一或多種症狀之方法，該方法包括投與該個體治療有效量之選自由以下組成之群之化合物：

6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4-甲基-6-苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

6-環己基-1-羥基-4-苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-酮；

1-甲氧基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-酮；

6-環己基-1-甲氧基-4-甲基吡啶-2(1*H*)-酮；

6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1*H*)-酮；及

1-苯甲醯氧基6-環己基-4-甲基吡啶-2(1*H*)-酮；

及其互變異構體及同位素變體；及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及前藥。

在一個實施例中，本文中提供一種治療個體之發炎性疾病之方法，該方法包括投與個體治療有效量之本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在另一實施例中，本文中提供一種治療個體之神經退化性疾病之方法，該方法包括投與該個體治療有效量之本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在又一實施例中，本文中提供一種治療個體之免疫媒介疾病之方法，該方法包括投與該個體治療有效量之本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在某些實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約100 mg/kg/天、自約0.1至約50 mg/kg/天、自約0.1至約40 mg/kg/天、自約0.1至約30 mg/kg/天、自約0.1至約25 mg/kg/天、自約0.1至約20 mg/kg/天、自約

0.1至約15 mg/kg/天、自約0.1至約10 mg/kg/天或自約0.1至約5 mg/kg/天。在一個實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約100 mg/kg/天。在另一實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約50 mg/kg/天。在又一實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約40 mg/kg/天。在又一實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約30 mg/kg/天。在又一實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約25 mg/kg/天。在又一實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約20 mg/kg/天。在又一實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約15 mg/kg/天。在又一實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約10 mg/kg/天。在又一實施例中，治療有效量範圍係自約0.1至約5 mg/kg/天。

應明瞭投與的劑量亦可以除了mg/kg/天外之單位表示。例如，非經腸投與之劑量可表示為mg/m<sup>2</sup>/天。熟習此項技術者將輕易知曉如何將劑量從mg/kg/天轉換為mg/m<sup>2</sup>/天以獲得固體之身高或體重中任一者或二者。例如，就65 kg人而言1 mg/m<sup>2</sup>/天之劑量約等於38 mg/kg/天。

在某些實施例中，該個體為哺乳動物。在某些實施例中，該個體係人類。

在某些實施例中，可以本文所提供之方法治療之疾病包括(但不限於)慢性活動性肝炎(CAH)、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、乳糜瀉、惡性貧血及發炎性腸病。

在某些實施例中，可以本文所提供之方法治療之疾病包括(但不限於)慢性發炎性脫髓鞘性多神經根神經病變(CIDP)、急性發炎性脫髓鞘性多發性神經病變(AIDP)、萊伯特-伊頓肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)(LEMS)、重度肌無力症、神經性肌強直(艾薩克症候群(Isaacs' syndrome))、僵人症候群或莫-沃二氏症候群(Moersch-Woltmann syndrome)、多發性硬化症(MS)、格-巴二氏症候

群(Gullain-Barre syndrome)、併發傳導阻滯之多灶性運動神經病變(MMN)、單株性伽瑪免疫球蛋白病變、副腫瘤性神經疾病(PND's)、眼肌陣攣-肌陣攣症候群(OMS)、腦脊髓炎及自體免疫視網膜病(AR)(與恢復細胞相關之視網膜病變(RAR))。

在某些實施例中，可以本文所提供之方法治療之疾病包括(但不限於)全身壞死性血管病變、結節性多動脈炎(PAN)、風濕性多肌痛、許史二氏症候群(Churg-Strauss syndrome) (CSS)、過敏性肉芽腫病脈管炎、過敏性血管炎、韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、顛動脈炎、巨細胞血管炎(GCV)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)(TAK)、川崎病(Kawasaki disease)(KD)、獨立的中樞神經系統血管炎、CNS血管炎、血栓閉塞性脈管炎、柏格氏病(Buerger's disease)、類肉瘤病、移植物抗宿主病(GVHD)、冷凝球蛋白血症及低溫導致之疾病。

在某些實施例中，可以本文所提供之方法治療之疾病包括(但不限於)梅尼爾氏症(Meniere's disease)、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、抗磷脂質症候群(APS)、自體免疫淋巴增生症候群(ALPS)、自體免疫內耳疾病(AIED)及柯根氏症候群(Cogan's syndrome)。

在某些實施例中，可以本文所提供之方法治療之疾病包括(但不限於)簇狀掉髮、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、皮肌炎、糖尿病(1型)、某些幼年特發型關節炎、腎小球腎炎、葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)、格-巴二氏症候群、特發性血小板減少性紫斑症癥、重度肌無力症、某些心肌炎、多發性硬化症、天疱瘡/類天疱瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、銀屑病關節炎、銀屑病、風濕性關節炎、硬皮症/全身性硬化症、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡、某些甲

狀腺炎、某些葡萄膜炎、白斑病及併發多血管炎之肉芽腫(韋格納氏)。

在某些實施例中，該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係發炎性疾病。在某些實施例中，該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係神經退化性疾病。在某些實施例中，該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係免疫媒介疾病。

在某些實施例中，該免疫媒介疾病係與免疫功能障礙、免疫缺乏或免疫調節相關之發炎性疾病或病症，包括(但不限於)自體免疫疾病、組織移植排斥、移植物抗宿主病、傷口愈合、腎病、多發性硬化症、甲狀腺炎、1型糖尿病、類肉瘤病、過敏性鼻炎、發炎性腸病(包括克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎(UC))、全身性紅斑狼瘡(SLE)、關節炎、骨關節炎、風濕性關節炎、骨質疏鬆症、哮喘及慢性阻塞性肺部疾病(COPD)。

在某些實施例中，該免疫媒介疾病係自體免疫疾病。在某些實施例中，該自體免疫疾病係B細胞媒介自體免疫疾病。在某些實施例中，該自體免疫疾病係抗體媒介自體免疫疾病。在某些實施例中，該自體免疫疾病係T細胞媒介自體免疫疾病。

在某些實施例中，該自體免疫疾病係簇狀掉髮、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、皮肌炎、糖尿病(1型)、某些幼年特發型關節炎、腎小球腎炎、葛瑞夫茲氏症、格-巴二氏症候群、特發性血小板減少性紫斑症癥、重度肌無力症、某些心肌炎、多發性硬化症、天疱瘡/類天疱瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、銀屑病關節炎、銀屑病、風濕性關節炎、硬皮症/全身性硬化症、薛格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、某些甲狀腺炎、某些葡萄膜炎、白斑病及併發多血管炎之肉芽腫(韋格納氏)。

在某些實施例中，該自體免疫疾病係多發性硬化症(MS)。在某

些實施例中，該自體免疫疾病係復發緩解型MS(RR-MS)。在某些實施例中，該自體免疫疾病係原發進行性MS(PP-MS)。在某些實施例中，該自體免疫疾病係進行性復發型MS(PR-MS)。在某些實施例中，該自體免疫疾病係續發進行性MS(SP-MS)。

本文所提供之方法包括不考慮患者的年齡來治療個體，然而一些疾病或病症在某些年齡組中較常見。

根據意欲治療的疾病及個體的病況，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，可藉由口服、非經腸(例如，肌肉內、腹膜內、靜脈內、CIV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、吸入、鼻、陰道、直腸、舌下或局部(例如，經皮或局部)投藥途徑投與。本文所提供之化合物，例如，其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，可單獨地或與醫藥上可接受之賦形劑、載劑、佐劑及媒劑共同調配成適於各投藥途徑之適宜劑量單位。

在一個實施例中，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係經口投與。在另一實施例中，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係非經腸

投與。在又一實施例中，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係經靜脈內投與。在又一實施例中，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係經肌肉內投與。在又一實施例中，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係經皮下投與。在又一實施例中，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係局部投與。

本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，可呈單劑量諸如(例如)一次全劑量注射或口服錠劑或丸劑；或隨時間諸如(例如)隨時間連續輸注或隨時間一次全劑量地分次給藥進行遞送。本文所提供之化合物可重複投與，若需要，例如，直到患者經歷穩定疾病或消退，或直到患者經歷疾病發展或不可接受的毒性。穩定疾病或無穩定疾病係藉由相關技術中已知的方法諸如評估患者症狀、身體檢查、目測已使用X射

線、CAT、PET或MRI掃描成像的腫瘤及其他通常所認可的評估模式來確定。

本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，可每天一次(QD)、或分成多個日劑量諸如每天兩次(BID)及每天三次(TID)進行投與。此外，投藥可係連續(即，每天)或斷續。術語「斷續」或「斷續地」如本文所用意指以規則或不規則時間間隔停止及開始。例如，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之斷續投與，係每週1至6天的投與、週期性投與(例如，連續2至8週每天投與，接著是長達一週的無投藥中止期)、或每隔一天的投藥。

在某些實施例中，本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係週期性地投與給患者。週期性療法係關於投與活性成分一段時間，接著中止一段時間，然後重複此連續投藥。週期性療法可降低對一或多種該等療法抗性之發展，避免或減少一種該等療法之副作用，且/或改良治療之療效。

在一個實施例中，本文中提供一種引起細胞中產生出髓鞘鹼性蛋白質之方法，該方法包括使該細胞與本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多

種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

在另一實施例中，本文中提供一種抑制細胞中前發炎性細胞因子之方法，該方法包括使該細胞與本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

在又一實施例中，本文中提供一種提供神經保護給個體之方法，該方法包括投與該個體本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，亦可進行組合或與適用於治療及/或預防本文所述疾病之其他治療劑組合使用。

如本文所用，術語「組合」包括使用多於一種療法(例如，一或多種預防劑及/或治療劑)。然而，使用術語「組合」並不限制投與療法(例如，預防劑及/或治療劑)給罹患某一疾病或病症之個體之順序。第一療法(例如，預防劑或治療劑，諸如本文所提供之化合物)可在投與第二療法(例如，預防劑或治療劑)給該個體之前(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、

8週或12週前)、同時、或之後(例如, 5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週後)投與。本文中亦包含三重療法。

本文所提供之化合物, 例如, 式I化合物, 包括其對映異構體、對映異構體之混合物或非對映異構體之混合物; 或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之投藥途徑係獨立於第二療法之投藥途徑。在一個實施例中, 本文所提供之化合物, 例如, 式I化合物, 包括其對映異構體、對映異構體之混合物或非對映異構體之混合物; 或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥, 係經口投與。在另一實施例中, 本文所提供之化合物, 例如, 式I化合物, 包括其對映異構體、對映異構體之混合物或非對映異構體之混合物; 或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥, 係經靜脈內投與。因此, 根據此等實施例, 本文所提供之化合物, 例如, 式I化合物, 包括其對映異構體、對映異構體之混合物或非對映異構體之混合物; 或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥, 係經口或經靜脈內投與, 而該第二療法可經口、非經腸、經腹膜內、經靜脈內、經動脈內、經皮、經舌下、經肌肉內、經直腸、經頰、經鼻內、經脂質體、經吸入、經陰道、經眼內、經導管或支架局部遞送、經皮下、經脂肪、經關節、經鞘內或呈緩慢釋放劑型投與。在一個實施例中, 本文所提供之化合物, 例如, 式I化合物, 包括其對映異構體、對映異構體之混合物或非對映異構體之混合物; 或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及第二療法係藉由相同投藥模式經口或經IV投與。在另一實施例中, 本文所提供之化合物, 例如, 式I化合物, 包括其對映異構體、對映異構體之混合物或非對映異構體之混合物; 或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥, 係藉由一種投藥模式(例如經IV)投與, 而第二藥劑(抗癌藥物)係藉由另一投藥模式(例

如經口)投與。

在某些實施例中，本文所提供之各方法可獨立地進一步包括投與第二治療劑之步驟。

本文所提供之化合物亦可使用熟習此項技術者熟知的包裝材料呈製品提供。參見：例如，美國專利案第5,323,907號；第5,052,558號；及第5,033,252號。醫藥包裝材料之實例包括(但不限於)氣泡包裝、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器及適用於所選調配物及所欲投藥及治療模式之任何包裝材料。

在某些實施例中，本文中亦提供在由執業醫師使用時可簡化投與適宜量之活性成分給個體之套組。在某些實施例中，本文所提供之套組包括容器及本文所提供之化合物，包括其單一對映異構體或非對映異構體之混合物；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之劑型。

在某些實施例中，該套組包括在包含一或多種本文所述之其他治療劑之容器中包含本文所提供之化合物，包括其單一對映異構體或非對映異構體之混合物；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之劑型之容器。

本文所提供之套組可進一步包括用於投與活性成分之裝置。此等裝置之實例包括(但不限於)注射器、無針注射器、滴注袋、貼劑及吸入器。本文所提供之套組亦可包括用於投與活性成分之保險套。

本文所提供之套組可進一步包括可用於投與一或多種活性成分之醫藥上可接受之媒劑。例如，假若活性成分係呈必須復水用於非經腸投與之固體形式投與，則套組可包括活性成分可溶解在其中形成適於非經腸投與之無顆粒無菌溶液之適宜媒劑之密封容器。醫藥上可接受之媒劑之實例包括(但不限於)：水性媒劑，包括(但不限於)注射用水USP、氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氫

化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶媒劑，包括(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，包括(但不限於)玉米油、棉籽油、落花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

在某些實施例中，本文中提供一種減少細胞中分泌前發炎性細胞因子之方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸之步驟。在某些實施例中，該前發炎性細胞因子係腫瘤壞死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。在某些實施例中，該細胞係人類細胞。

在某些實施例中，本文中提供一種保護寡樹突膠質細胞抗由前發炎性細胞因子引起之細胞凋亡之方法，該方法包括使該寡樹突膠質細胞與有效量之本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸之步驟。在某些實施例中，該前發炎性細胞因子係腫瘤壞死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。在某些實施例中，該寡樹突膠質細胞係人類寡樹突膠質細胞。

在某些實施例中，本文中提供一種引起細胞中產生出髓鞘鹼性蛋白質之方法，該方法包括使該細胞與有效量之本文所提供之化合物，例如，式I化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸之步驟。在某些實施例中，該細胞係人類細

胞。

在某些實施例中，本文所提供之化合物之有效量在約1 pM至約1 mM、約10 pM至約10 μM、約100 pM至約2 μM或約1 nM至約1 μM範圍內。

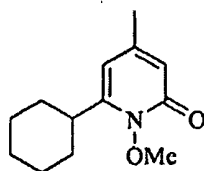
本發明將進一步藉由以下非限制性實例來理解。

### 實例

如本文所用，不論特定縮寫是否明確定義而用於此等方法、反應圖及實例中之符號及約定與彼等用於現代科學文獻例如Journal of the American Chemical Society或Journal of Biological Chemistry中者一致。具體但非限制性地，以下縮寫可用於實例及整篇說明書中：g(公克)；mg(毫克)；mL(毫升)；μL(微升)；mM(毫克分子)；μM(微莫耳)；Hz(赫茲)；MHz(百萬赫茲)；mmol(毫莫耳)；hr(小時)；min(分鐘)；MS(質譜法)；ESI(電噴霧離子化)；TLC(薄層層析)；HPLC(高壓液相層析)；CDCl<sub>3</sub>(氘化氯仿)；DMSO-d<sub>6</sub>(氘化二甲亞砜)；及DMF(N,N-二甲基甲醯胺)。

就所有以下實例而言，可使用熟習此項技術者已知的標準處理及純化方法。除非另有指示，否則所有溫度以°C(攝氏度)表示。除非另外註明，否則所有反應係在室溫下進行。本文所例舉之合成方法意欲透過使用特定實例例示可適用化學而不指示本發明之範疇。

#### 實例C1 製備6-環己基-1-甲氧基-4-甲基-1*H*-吡啶-2-酮1

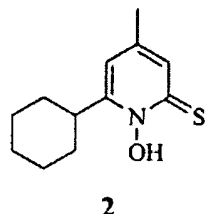


1

在室溫於N<sub>2</sub>下，攪拌在DMF(20 mL)中之6-環己基-1-羥基-4-甲基-1*H*-吡啶-2-酮(0.35 g)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.8 g)及MeI(0.4 g)之混合物數小時。

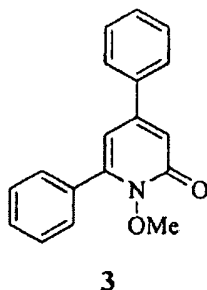
藉由TLC監測反應。於反應完成後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物且接著用水洗滌。將有機層乾燥並濃縮。藉由急驟層析純化粗產物，可提供6-環己基-1-甲氧基-4-甲基-1*H*-吡啶-2-酮**1**(0.15 g)。

實例C2 製備6-環己基-1-羥基-4-甲基-1*H*-吡啶-2-硫酮**2**

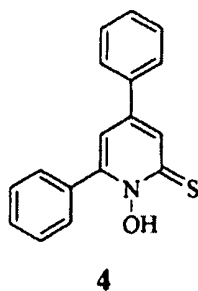


在80℃於N<sub>2</sub>下，攪拌含6-環己基-1-羥基-4-甲基-1*H*-吡啶-2-酮(2.87 g)及P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>(7.2 g)之甲苯(140 mL)溶液約5小時。藉由TLC監測反應。接著用乙酸乙酯稀釋反應混合物，及用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液洗滌。將有機層乾燥並濃縮。藉由急驟層析純化粗產物，可提供6-環己基-1-羥基-4-甲基-1*H*-吡啶-2-硫酮**2**(700 mg)。

實例C3 製備1-乙氧基-4,6-二苯基-1*H*-吡啶-2-酮**3**



在室溫於N<sub>2</sub>下，攪拌在丙酮(40 mL)中之1-羥基-4,6-二苯基-1*H*-吡啶-2-酮(1 g)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.8 g)及MeI(0.8 g)之混合物數小時。藉由TLC監測反應。於反應完成後，用乙酸乙酯與石油醚之混合物稀釋該混合物，且接著用水洗滌兩次。將有機層乾燥並濃縮，可提供油。藉由乙酸乙酯與石油醚之混合物處理該油以移除黃色殘餘物。濃縮有機溶液及藉由急驟層析純化所得粗產物，可提供1-乙氧基-4,6-二苯基-1*H*-吡啶-2-酮**3**(0.25 g)。

實例C4 製備1-羥基-4,6-二苯基-1*H*-吡啶-2-硫酮4

在80°C於N<sub>2</sub>下，攪拌含1-羥基-4,6-二苯基-1*H*-吡啶-2-酮(1.5 g)及P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>(3 g)之甲苯(100 mL)溶液約3至5小時。藉由TLC監測反應。用水洗滌該溶液。將有機層乾燥並濃縮。藉由急驟層析純化粗產物及自乙酸乙酯再結晶，可提供1-羥基-4,6-二苯基-1*H*-吡啶-2-硫酮4(0.5 g)。

## 實例B1 減少自人類初級神經膠質細胞(U87)分泌TNF-α

使用U87細胞系測量TNF-α分泌。將細胞分佈於6孔皿中及讓其附著過夜。當細胞匯合時，在各皿中利用10 μM之6-環己基-1-羥基-4-甲基-1*H*-吡啶-2-硫酮A1處理該等細胞，其中化合物A1已溶解於純DMEM中。將該等細胞暴露於該化合物48小時。收集經處理之培養基及使用小鼠TNF-α單株(Abcam 52B83, Cambridge, MA)檢測TNF-α。將經處理之培養基(100 μL)施覆至各槽。在室溫於輕輕搖動下，藉由ECL進階阻斷劑(2%含於具有TWEEN-20(0.05%)之Tris緩衝鹽水中)阻斷硝基纖維素濾膜1小時。在阻斷溶液中稀釋初級小鼠抗TNF-α(Abcam 52B83) 1,000×。將初級抗體施覆至各墨點及在4°C於輕輕搖動下培養過夜。使用增強型ECL(GE Healthcare)方法顯影該等墨點。使用驅動Bio-Rad ChemiDoc XRS+影像捕捉系統之影像實驗室軟體捕捉所結合抗體之影像。結果顯示於圖1中。

## 實例B2 保護人類寡樹突膠質細胞(MO3-13)抗TNF-α毒性

使MO3-13細胞生長於6孔皿(100,000個細胞/皿)中及讓其附著過夜。用漸增量之人類重組TNF-α蛋白質(Abcam Ab9642)處理細胞。讓

經漸增量之TNF- $\alpha$ 蛋白質或媒劑(PBS)中任一者處理之細胞再生長24小時，此後，胰蛋白酶消化MO3-13細胞及使用臺盼藍(Trypan blue)及Nebauer血細胞計數器計數。以圖形繪製平均細胞計數相對於TNF- $\alpha$ 濃度。在MO3-13細胞上確定人類TNF- $\alpha$ 之LD<sub>50</sub>為30 ng/mL。接著確定化合物A1對暴露於LD<sub>50</sub>人類TNF- $\alpha$ 蛋白質之MO3-13細胞之保護效應及結果顯示於圖2中。

亦確定環匹羅司(ciclopirox)保護MO3-13細胞抗TNF- $\alpha$ 毒性之效應。使MO3-13細胞生長於6孔皿中及讓其附著過夜。使細胞生長達70%匯合率且接著藉由自DMEM培養基移除FBS分化為類寡樹突膠質細胞細胞持續48小時。利用媒劑(未處理)；人類TNF- $\alpha$ 蛋白質(30 ng/mL)；1  $\mu$ M環匹羅司；及1  $\mu$ M環匹羅司及人類TNF- $\alpha$ 蛋白質(30 ng/mL)之組合處理該等細胞。藉由Abcam之動力學細胞凋亡套組(Microscopy)處理該等細胞，再使用Zeiss倒置落射螢光顯微鏡進行活細胞螢光顯微鏡成像。在細胞培養物中於1小時、15小時及72小時後捕捉相對比度之歸併影像、綠色(pSIVA-1ANBD)及紅色(PI)螢光。如圖3所顯示，結果顯示存在細胞毒性TNF- $\alpha$ 蛋白質下利用環匹羅司處理MO3-13細胞與僅藉由TNF- $\alpha$ 蛋白質處理之細胞相比其保護長達72小時。

### 實例B3 保護寡樹突膠質細胞免於銅立榮脫髓鞘影響

首先評估銅立榮(Cpz)對MO3-13之毒性。將MO3-13細胞接種至10 cm細胞培養皿上且生長於包含5% FBS之DMEM中。使該等細胞生長達到75%匯合率，此後，改用無FBS DMEM更換含血清DMEM培養基。使該等細胞在無血清條件下生長48小時。將漸增量之已溶解於100%乙醇中之銅立榮添加至所選皿及讓該等細胞再生長24小時，此後，使用配備相對比度光學器件之Zeiss倒置顯微鏡目測評估該等細胞。如圖4所顯示，利用漸增量之銅立榮處理分化之MO3-13細胞顯示

銅立榮對MO3-13細胞具毒性。經設計以評估保護免於銅立榮毒性影響之實驗使用50  $\mu\text{M}$ 銅立榮暴露量。

接著確定化合物A1保護MO3-13細胞免於銅立榮毒性影響之效應。將MO3-13細胞接種至6 cm細胞培養皿上及使其生長於包含5% FBS之DMEM中。使該等細胞生長達到75%匯合率，此後，改用無FBS DMEM更換含血清DMEM培養基。使該等細胞於無血清條件下生長48小時。使銅立榮以50  $\mu\text{M}$ 之最終濃度溶解於100%乙醇中，將其添加至所選定的在DMSO中包含及不含化合物A1(5  $\mu\text{M}$ )之皿。使該等細胞再生長24小時，此後，使用配備相對比度光學器件之Zeiss倒置顯微鏡目測評估該等細胞。結果顯示於圖5中。

亦使用初級小鼠寡樹突膠質細胞 (Celprogen) 接著使用MITOTRACKER<sup>®</sup>來確定化合物A1保護免於銅立榮毒性影響之效應。用DMSO將原液MITOTRACKER<sup>®</sup>(Molecular Probes)稀釋至1 mM之最終濃度。在37°C將MITOTRACKER<sup>®</sup>(100 nM)與活細胞培養30分鐘。使用Zeiss倒置顯微鏡評估粒線體之MITOTRACKER<sup>®</sup>標記。於MITOTRACKER<sup>®</sup>處理後，出於免疫細胞化學之目的而處理該等細胞。藉由包含0.1%戊二醛、2%多聚甲醛、80 mM Pipes、5 mM EGTA, pH 8.0, 1 mM MgCl<sub>2</sub>及0.5% Triton-X100之固定溶液固定生長於經小鼠寡樹突膠質細胞胞外基質塗佈之蓋玻片(Celprogen)上之細胞。在37°C將該等細胞固定7分鐘。洗滌蓋玻片上之細胞且接著利用2%牛血清白蛋白(BSA)阻斷1小時。在2% BSA中稀釋初級抗體及在潮濕室中於蓋玻片上培養1小時。於培養後，洗滌蓋玻片且接著與經螢光標記或生物素結合之物種特異性二級抗體培養1小時。於洗滌後，將該等蓋玻片與經螢光素螢光標記結合之鏈黴親和素培養40分鐘。再次洗滌蓋玻片及利用DABCO封固劑封固。利用Zeiss落射螢光顯微鏡觀測經螢光標記之細胞。收集MITOTRACKER<sup>®</sup>(紅通道)及 $\beta$ -連環蛋白

(綠通道)之數據。結果顯示於圖6中。

使用生長並分化於塗佈人類寡樹突膠質細胞胞外基質(ECM)(Celprogen)之6孔皿中之初級人類寡樹突膠質細胞來確定化合物A1保護免於銅立榮毒性之效應。在培養25天時使該等細胞離開含胎牛血清分化培養基(Celprogen)。將該等細胞暴露於未處理(媒劑=乙醇及DMSO)；劑量範圍在2、5及10  $\mu\text{M}$ 之化合物A1；銅立榮(50  $\mu\text{M}$ )(Sigma Aldrich)或化合物A1與銅立榮(50  $\mu\text{M}$ )之組合中之任何一者。處理該等細胞24小時，此後，使用Zeiss倒置顯微鏡捕捉活細胞之影像。如圖7所顯示，資料顯示僅銅立榮時對人類寡樹突膠質細胞具毒性，其中化合物A1及銅立榮之組合似乎在各種劑量下具保護性。

亦使用初級人類寡樹突膠質細胞(Celprogen)且接著使用MITOTRACKER<sup>®</sup>來確定化合物A1保護免於銅立榮毒性影響之效應。使MITOTRACKER<sup>®</sup>(100 nM)與活細胞在37°C培養30分鐘。使用Zeiss倒置顯微鏡評估粒線體之MITOTRACKER<sup>®</sup>標記。於MITOTRACKER<sup>®</sup>處理後，出於免疫細胞化學而處理該等細胞。利用包含0.1%戊二醛、2%多聚甲醛、80 mM Pipes、5 mM EGTA(pH 8.0)、1 mM MgCl<sub>2</sub>及0.5% Triton-X100之固定溶液固定生長於經類人寡樹突膠質細胞胞外基質塗佈之蓋玻片(Celprogen)上之細胞。在37°C固定該等細胞7分鐘。洗滌該等於蓋玻片上之細胞且接著藉由2%牛血清白蛋白(BSA)阻斷1小時。在2% BSA中稀釋初級抗體及在潮濕室中於蓋玻片上培養1小時。於培養後，洗滌蓋玻片且接著與經螢光標記或生物素結合之物種特異性二級抗體培養1小時。於洗滌後，將蓋玻片與經螢光素螢光標記結合之鏈黴親和素培養40分鐘。再次洗滌蓋玻片及藉由DABCO封固劑封固。利用Zeiss落射螢光顯微鏡觀測經螢光標記之細胞。收集MITOTRACKER<sup>®</sup>(紅通道)及MBP(綠通道)之數據。藉由DAPI(藍通

道)標記核。結果顯示於圖8及9中。

#### 實例B4 誘導髓鞘鹼性蛋白質(MBP)產生

製備MO3-13全細胞提取物之稀釋液(0.1 mg/mL)及取該等稀釋液中之蛋白質(5 μg)在硝基纖維素膜上使用槽式吸墨紙形成墨點。藉由在PBS-Tween20中之2% ECL阻斷劑阻斷吸墨紙上之非蛋白質位點。以300×將初級抗Bov MBP稀釋於阻斷溶液中。在4°C於輕輕搖動下培養初級抗體過夜。第二天，使用增強型ECL(GE Healthcare)方法顯影墨點。使用驅動Bio-Rad ChemiDoc XRS+影像捕捉系統之影像實驗室軟體捕捉結合抗體之影像。如圖10所顯示，資料顯示與未處理(NT)細胞相比，藉由Cpz處理MO3-13細胞使得抗MBP抗體之結合減少。彼等經單獨A1或經Cpz及化合物A1中任一者處理者，抗MBP所結合之MBP明顯更高， $p < 0.001$ (\*\*\*).

\* \* \* \* \*

提供上述實例以對熟習此項技術者給出如何製作及使用所主張實施例之全面揭示及說明，而非意圖限制本文所揭示內容之範疇。為熟習此項技術者所可明瞭的修改意欲屬於以下申請專利範圍之範疇。本說明書中所引用的所有公開案、專利案及專利申請案係以引用的方式併入本文中，如同已特定地及個別地將此各公開案、專利案或專利申請案以引用的方式併入本文中般。

#### 【符號說明】

無

## 發明摘要

※ 申請案號：104119644

※ 申請日：104. 6. 17

※ IPC 分類：

C07D213/89 (2006.01)

A61K31/4418 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

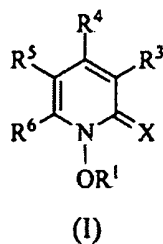
## 【發明名稱】

羥吡啶酮衍生物，其醫藥組合物，及其用於發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病之治療用途

HYDROXYPYRIDONE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF, AND THEIR THERAPEUTIC USE FOR TREATING INFLAMMATORY, NEURODEGENERATIVE, OR IMMUNE-MEDIATED DISEASES

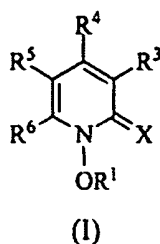
## 【中文】

本文提供羥吡啶酮衍生物，例如，式I化合物及其醫藥組合物。本文亦提供用於治療、預防、或改善發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病(例如，多發性硬化症)之一或多種症狀之方法。



## 【英文】

Provided herein are hydroxypyridone derivatives, for example, a compound of Formula I, and pharmaceutical compositions thereof. Also provided herein are methods for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of an inflammatory, neurodegenerative, or immune-mediated disease (e.g., multiple sclerosis).



【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

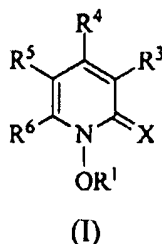
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



## 申請專利範圍

1. 一種式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

$R^1$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$ 及 $R^5$ 各自獨立地係(a)氫、氖、氬基、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 及 $\text{X}$ 係選自(i)、(ii)及(iii)：

(i)  $\text{R}^4$ 係(a)氫、氖、氬、氫基、鹵基、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^6$ 係(a)氫、氖、氬、氫基、鹵基、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、或雜芳基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且

X係O；

其限制條件為：當 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^6$ 為苯基，及 $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^5$ 為氫時， $\text{R}^1$ 並非氫、 $\text{C}_{3-6}$ 烷基、 $\text{C}_{4-6}$ 烯基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、5-硝基-2-吡啶基、或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ；

(ii)  $\text{R}^4$ 係(a)氫、氘、氚、氦、氖、氪、或氙；(b) $\text{C}_{2-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

各 $\text{R}^{4a}$ 獨立地係 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；

$\text{R}^6$ 係 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基或雜環基；且

X係O；

及

(iii)  $R^4$  及  $R^6$  各自獨立地係 (a) 氫、氘、氚、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；且

X 係 S；

各  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$  及  $R^{1d}$  獨立地係氫、氘、氚、氟、氯、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或  $R^{1a}$  及  $R^{1c}$  與其所附接的 C 及 N 原子共同形成雜環基；或  $R^{1b}$  及  $R^{1c}$  與其所附接的 N 原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 Q 取代，其中各 Q 獨立地選自 (a) 氘、氚、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基  $Q^a$  取代；及 (c)  $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^bR^c$ 、

$OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)SR^a$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-OC(S)OR^a$ 、 $-OC(S)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)SR^d$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(S)R^d$ 、 $-NR^aC(S)OR^d$ 、 $-NR^aC(S)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(iii) $R^b$ 及 $R^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氬基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、

$R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

2. 如請求項1之化合物，其中X係S。
3. 如請求項1之化合物，其中X係O。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 $R^6$ 係 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個取代基Q取代。
5. 如請求項4之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{3-7}$ 環烷基。
6. 如請求項5之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環 $C_{3-7}$ 環烷基。
7. 如請求項5之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之環己基。
8. 如請求項4之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。
9. 如請求項8之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環 $C_{6-14}$ 芳基。
10. 如請求項8之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。
11. 如請求項4之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜芳基。
12. 如請求項11之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之5-或6員雜芳基。
13. 如請求項4之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜環基。

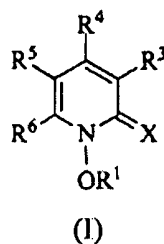
14. 如請求項13之化合物，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之5-或6員雜環基。
15. 如請求項1至14中任一項之化合物，其中 $R^4$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、或 $-C(O)OR^{1a}$ 。
16. 如請求項15之化合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。
17. 如請求項16之化合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。
18. 如請求項15之化合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。
19. 如請求項18之化合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環 $C_{6-14}$ 芳基。
20. 如請求項19之化合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。
21. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中 $R^1$ 係氫；視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基；或 $-C(O)OR^{1a}$ 。
22. 如請求項21之化合物，其中 $R^1$ 係氫。
23. 如請求項21之化合物，其中 $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。
24. 如請求項23之化合物，其中 $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。
25. 如請求項21之化合物，其中 $R^1$ 係 $-C(O)R^{1a}$ 。
26. 如請求項25之化合物，其中 $R^{1a}$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $C_{6-14}$ 芳基，其中該烷基及芳基各視情況且獨立地經一或多個取代基Q取代。
27. 如請求項26之化合物，其中 $R^{1a}$ 係氫、甲基、乙基、或苯基，其中該甲基、乙基及苯基各視情況且獨立地經一或多個取代基Q取

代。

28. 如請求項25之化合物，其中R<sup>1</sup>係乙醯基或苯甲醯基。
29. 如請求項1至28中任一項之化合物，其中R<sup>3</sup>係氫或氬。
30. 如請求項1至29中任一項之化合物，其中R<sup>5</sup>係氫或氬。
31. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：
  - 6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1*H*)-硫酮；
  - 1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1*H*)-硫酮；
  - 1-羥基-4-甲基-6-苯基吡啶-2(1*H*)-硫酮；及
  - 6-環己基-1-羥基-4-苯基吡啶-2(1*H*)-硫酮；及其互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物及同位素變體；及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及前藥。
32. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至31中任一項之化合物、或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑。
33. 如請求項32之醫藥組合物，其中該組合物係呈單一劑型。
34. 如請求項32或33之醫藥組合物，其中該組合物係呈口服、非經腸、或靜脈內劑型。
35. 如請求項34之醫藥組合物，其中該口服劑型係錠劑、膠囊、或溶液。
36. 如請求項32至35中任一項之醫藥組合物，其進一步包含第二治療劑。
37. 一種治療、預防、或改善個體之發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病之一或多種症狀之方法，該方法包括投與該個體如請求項1至31中任一項之化合物或如請求項32至36中任一項之醫藥組

合物。

38. 如請求項37之方法，其中該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係免疫媒介疾病。
39. 如請求項37之方法，其中該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係自體免疫疾病。
40. 如請求項37至39中任一項之方法，其中該疾病係多發性硬化症。
41. 如請求項40之方法，其中該疾病係復發緩解型MS(RR-MS)、原發進行性MS(PP-MS)、進行性復發型MS(PR-MS)、或續發進行性MS(SP-MS)。
42. 一種醫藥組合物，其包含式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

$R^1$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、或 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^3$  及  $R^5$  各自獨立地係(a)氫、氘、氚、鹵基、或硝基；(b) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷

基、雜芳基、或雜環基；或 (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$  係 (a) 氫、氖、氰基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^6$  係 (a) 氫、氖、氰基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、或雜芳基；或 (c) -

$C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

X係O；且

各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及 $R^{1d}$ 獨立地係氫、氖、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $R^{1a}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氖、氘基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者可進一步視需要經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)SR^a$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-OC(S)OR^a$ 、 $-OC(S)NR^bR^c$ 、

$\text{OS(O)R}^a$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)SR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d\text{)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(O)R}^a$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；或(iii) $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代之雜環基；

其中各 $\text{Q}^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氰基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-\text{C(O)R}^e$ 、 $-\text{C(O)OR}^e$ 、 $-\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C(O)SR}^e$ 、 $-\text{C(NR}^e\text{)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C(S)R}^e$ 、 $-\text{C(S)OR}^e$ 、 $-\text{C(S)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC(O)R}^e$ 、 $-\text{OC(O)OR}^e$ 、 $-\text{OC(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC(O)SR}^e$ 、 $-\text{OC(=NR}^e\text{)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC(S)R}^e$ 、 $-\text{OC(S)OR}^e$ 、 $-\text{OC(S)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS(O)R}^e$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)SR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(=NR}^h\text{)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S(O)R}^e$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S(O)NR}^f\text{R}^g$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ；其中各 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^g$ 及 $\text{R}^h$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或

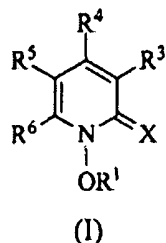
(iii)  $R^f$  及  $R^g$  與其所附接的N原子共同形成雜環基。

43. 如請求項42之醫藥組合物，其中該組合物係呈單一劑型。
44. 如請求項42或43之醫藥組合物，其中該組合物係呈口服、非經腸、或靜脈內劑型。
45. 如請求項44之醫藥組合物，其中該口服劑型係錠劑、膠囊、或溶液。
46. 如請求項42至45中任一項之醫藥組合物，其進一步包含第二治療劑。
47. 如請求項42至46中任一項之醫藥組合物，其中  $R^6$  係  $C_{6-14}$  芳基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個取代基Q取代。
48. 如請求項47之醫藥組合物，其中  $R^6$  係視情況經一或多個取代基Q取代之  $C_{6-14}$  芳基。
49. 如請求項48之醫藥組合物，其中  $R^6$  係視情況經一或多個取代基Q取代之單環  $C_{6-14}$  芳基。
50. 如請求項48之醫藥組合物，其中  $R^6$  係視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。
51. 如請求項47之醫藥組合物，其中  $R^6$  係視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜芳基。
52. 如請求項51之醫藥組合物，其中  $R^6$  係視情況經一或多個取代基Q取代之5-或6員雜芳基。
53. 如請求項47之醫藥組合物，其中  $R^6$  係視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜環基。
54. 如請求項53之醫藥組合物，其中  $R^6$  係視情況經一或多個取代基Q取代之5-或6員雜環基。
55. 如請求項42至54中任一項之醫藥組合物，其中  $R^4$  係  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、或-

$C(O)OR^{1a}$ 。

56. 如請求項55之醫藥組合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。
57. 如請求項56之醫藥組合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。
58. 如請求項55之醫藥組合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。
59. 如請求項58之醫藥組合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環 $C_{6-14}$ 芳基。
60. 如請求項59之醫藥組合物，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。
61. 如請求項42至60中任一項之醫藥組合物，其中 $R^1$ 係氫；視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基；或 $-C(O)R^{1a}$ 。
62. 如請求項61之醫藥組合物，其中 $R^1$ 係氫。
63. 如請求項61之醫藥組合物，其中 $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。
64. 如請求項63之醫藥組合物，其中 $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。
65. 如請求項61之醫藥組合物，其中 $R^1$ 係 $-C(O)R^{1a}$ 。
66. 如請求項65之醫藥組合物，其中 $R^{1a}$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $C_{6-14}$ 芳基，其中該烷基及芳基各視情況且獨立地經一或多個取代基Q取代。
67. 如請求項66之醫藥組合物，其中 $R^{1a}$ 係氫、甲基、乙基、或苯基，其中該甲基、乙基及苯基各視情況且獨立地經一或多個取代基Q取代。
68. 如請求項65之醫藥組合物，其中 $R^1$ 係乙醯基或苯甲醯基。

69. 如請求項42至28中任一項之醫藥組合物，其中R<sup>3</sup>係氫或氬。
70. 如請求項42至29中任一項之醫藥組合物，其中R<sup>5</sup>係氫或氬。
71. 一種醫藥組合物，其包含式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

R<sup>1</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、雜環基、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、或-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；

R<sup>3</sup>及R<sup>5</sup>各自獨立地係(a)氫、氬、氬基、鹵基、或硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(O)SR<sup>1a</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(S)R<sup>1a</sup>、-OC(S)OR<sup>1a</sup>、-OC(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)SR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(S)R<sup>1d</sup>、-

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^4$ 係(a)氫、氘、氚、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^6$ 係 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基或雜環基；

X係O；且

各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地係氫、氘、氚、氟、氯、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氘、氚、氟、氯、溴、碘、或硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$

芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；及(c)-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)SR<sup>a</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(S)R<sup>a</sup>、-C(S)OR<sup>a</sup>、-C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)SR<sup>a</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(S)R<sup>a</sup>、-OC(S)OR<sup>a</sup>、-OC(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)SR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>及-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，其中各R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地係(i)氫或氬；(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代；或(iii)R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q<sup>a</sup>取代之雜環基；

其中各Q<sup>a</sup>獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氫基、鹵基及硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)-C(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)SR<sup>e</sup>、-C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(S)R<sup>e</sup>、-C(S)OR<sup>e</sup>、-C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OR<sup>e</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)OR<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(O)SR<sup>e</sup>、-OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(S)R<sup>e</sup>、-OC(S)OR<sup>e</sup>、-OC(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)R<sup>e</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>、-

$\text{NR}^e\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)SR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(=NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S(O)R}^e$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S(O)NR}^f\text{R}^g$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ；其中各 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^g$ 及 $\text{R}^h$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $\text{R}^f$ 及 $\text{R}^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

72. 一種醫藥組合物，其包含由以下組成之群之化合物：

6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4-甲基-6-苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

6-環己基-1-羥基-4-苯基吡啶-2(1H)-硫酮；

1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-酮；

1-甲氧基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-酮；及

6-環己基-1-甲氧基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮；

及其互變異構體及同位素變體；及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及前藥；及醫藥上可接受之賦形劑。

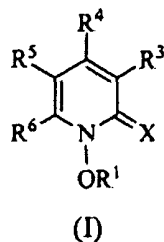
73. 一種治療、預防、或改善個體之發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病之一或多種症狀之方法，該方法包括投與該個體如請求項42至72中任一項之醫藥組合物。

74. 如請求項73之方法，其中該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係免疫媒介疾病。

75. 如請求項73之方法，其中該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係自體免疫疾病。

76. 如請求項73至75中任一項之方法，其中該疾病係多發性硬化症。

77. 如請求項76之方法，其中該疾病係復發緩解型MS(RR-MS)、原發進行性MS(PP-MS)、進行性復發型MS(PR-MS)、或繼發進行性MS(SP-MS)。
78. 一種治療個體之發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病之一或多種症狀之方法，該方法包括投與該個體治療上有效量之式I化合物：



或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、或前藥；

其中：

X係O或S；

R<sup>1</sup>係氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、雜環基、-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、或-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地係(a)氫、氘、氚、鹵基、或硝基；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(O)SR<sup>1a</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(S)R<sup>1a</sup>、-C(S)OR<sup>1a</sup>、-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(O)SR<sup>1a</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-

$\text{OC(S)R}^{1a}$ 、 $-\text{OC(S)OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC(S)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；且

各 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 獨立地係氫、氘、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的C及N原子共同形成雜環基；或 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)氘、氘基、鹵基及硝基；(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基，其各者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $\text{Q}^a$ 取代；及(c) $-\text{C(O)R}^a$ 、 $-\text{C(O)OR}^a$ 、 $-\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C(O)SR}^a$ 、 $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C(S)R}^a$ 、 $-\text{C(S)OR}^a$ 、 $-\text{C(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC(O)R}^a$ 、 $-\text{OC(O)OR}^a$ 、 $-\text{OC(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(O)SR}^a$ 、 $-\text{OC(=NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(S)R}^a$ 、 $-\text{OC(S)OR}^a$ 、 $-\text{OC(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)R}^a$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(O)SR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(=NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C(S)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(O)R}^a$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、

$-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代；或(iii) $R^b$ 及 $R^c$ 與其所附接的N原子共同形成視情況經一或多個，在一個實施例中一個、兩個、三個、或四個取代基 $Q^a$ 取代之雜環基；

其中各 $Q^a$ 獨立地選自由以下組成之群：(a)氬、氬基、鹵基及硝基；(b) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 獨立地係(i)氫或氬；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(iii) $R^f$ 及 $R^g$ 與其所附接的N原子共同形成雜環基。

79. 如請求項78之方法，其中該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係免疫媒介疾病。
80. 如請求項78之方法，其中該發炎性、神經退化性或免疫媒介疾病係自體免疫疾病。

81. 如請求項78至80中任一項之方法，其中該疾病係多發性硬化症。
82. 如請求項81之方法，其中該疾病係復發緩解型MS(RR-MS)、原發進行性MS(PP-MS)、進行性復發型MS(PR-MS)、或續發進行性MS(SP-MS)。
83. 如請求項78至82中任一項之方法，其中X係S。
84. 如請求項78至82中任一項之方法，其中X係O。
85. 如請求項78至84中任一項之方法，其中R<sup>6</sup>係C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、雜芳基、或雜環基，其各者視情況經一或多個取代基Q取代。
86. 如請求項85之方法，其中R<sup>6</sup>係視情況經一或多個取代基Q取代之C<sub>3-7</sub>環烷基。
87. 如請求項86之方法，其中R<sup>6</sup>係視情況經一或多個取代基Q取代之單環C<sub>3-7</sub>環烷基。
88. 如請求項86之方法，其中R<sup>6</sup>係視情況經一或多個取代基Q取代之環己基。
89. 如請求項85之方法，其中R<sup>6</sup>係視情況經一或多個取代基Q取代之C<sub>6-14</sub>芳基。
90. 如請求項89之方法，其中R<sup>6</sup>係視情況經一或多個取代基Q取代之單環C<sub>6-14</sub>芳基。
91. 如請求項89之方法，其中R<sup>6</sup>係視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。
92. 如請求項85之方法，其中R<sup>6</sup>係視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜芳基。
93. 如請求項92之方法，其中R<sup>6</sup>係視情況經一或多個取代基Q取代之5-或6員雜芳基。

94. 如請求項85之方法，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環雜環基。
95. 如請求項94之方法，其中 $R^6$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之5-或6員雜環基。
96. 如請求項78至95中任一項之方法，其中 $R^4$ 係 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{1a}$ 、或 $-C(O)OR^{1a}$ 。
97. 如請求項96之方法，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。
98. 如請求項97之方法，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。
99. 如請求項96之方法，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{6-14}$ 芳基。
100. 如請求項99之方法，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之單環 $C_{6-14}$ 芳基。
101. 如請求項100之方法，其中 $R^4$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。
102. 如請求項78至101中任一項之方法，其中 $R^1$ 係氫；視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基；或 $-C(O)R^{1a}$ 。
103. 如請求項102之方法，其中 $R^1$ 係氫。
104. 如請求項102之方法，其中 $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之 $C_{1-6}$ 烷基。
105. 如請求項104之方法，其中 $R^1$ 係視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。
106. 如請求項102之方法，其中 $R^1$ 係 $-C(O)R^{1a}$ 。
107. 如請求項106之方法，其中 $R^{1a}$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $C_{6-14}$ 芳基，其中該烷基及芳基各自視情況且獨立地經一或多個取代基Q取代。

108. 如請求項107之方法，其中 $R^{1a}$ 係氫、甲基、乙基、或苯基，其中該甲基、乙基及苯基各自視情況且獨立地經一或多個取代基Q取代。
109. 如請求項106之方法，其中 $R^1$ 係乙醯基或苯甲醯基。
110. 如請求項78至109中任一項之方法，其中 $R^3$ 係氫或氬。
111. 如請求項78至110中任一項之方法，其中 $R^5$ 係氫或氬。
112. 如請求項78之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：
- 6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1H)-硫酮；
  - 1-羥基-4-甲基-6-苯基吡啶-2(1H)-硫酮；
  - 1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-硫酮；
  - 6-環己基-1-羥基-4-苯基吡啶-2(1H)-硫酮；
  - 1-羥基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-酮；
  - 1-甲氧基-4,6-二苯基吡啶-2(1H)-酮；
  - 6-環己基-1-甲氧基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮；
  - 6-環己基-1-羥基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮；及
  - 1-苯甲醯氧基6-環己基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮；
- 及其互變異構體及同位素變體；及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及前藥。



















