



(21)申請案號：108100722

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K31/196 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/10 美國

62/615,869

(71)申請人：美商克拉治療有限責任公司(美國) CURA THERAPEUTICS LLC (US)  
美國

(72)發明人：敦吉 納茲尼 DEWJI, NAZNEEN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2008/129288A2

審查人員：陳瓊如

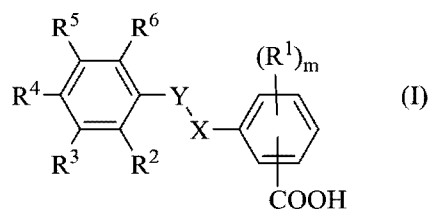
申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 107 頁

(54)名稱

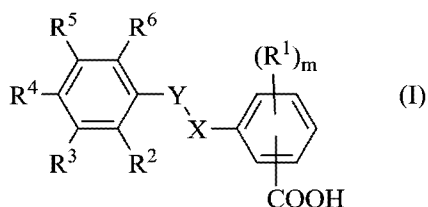
包含苯基磺醯胺之醫藥組合物及其治療應用

(57)摘要

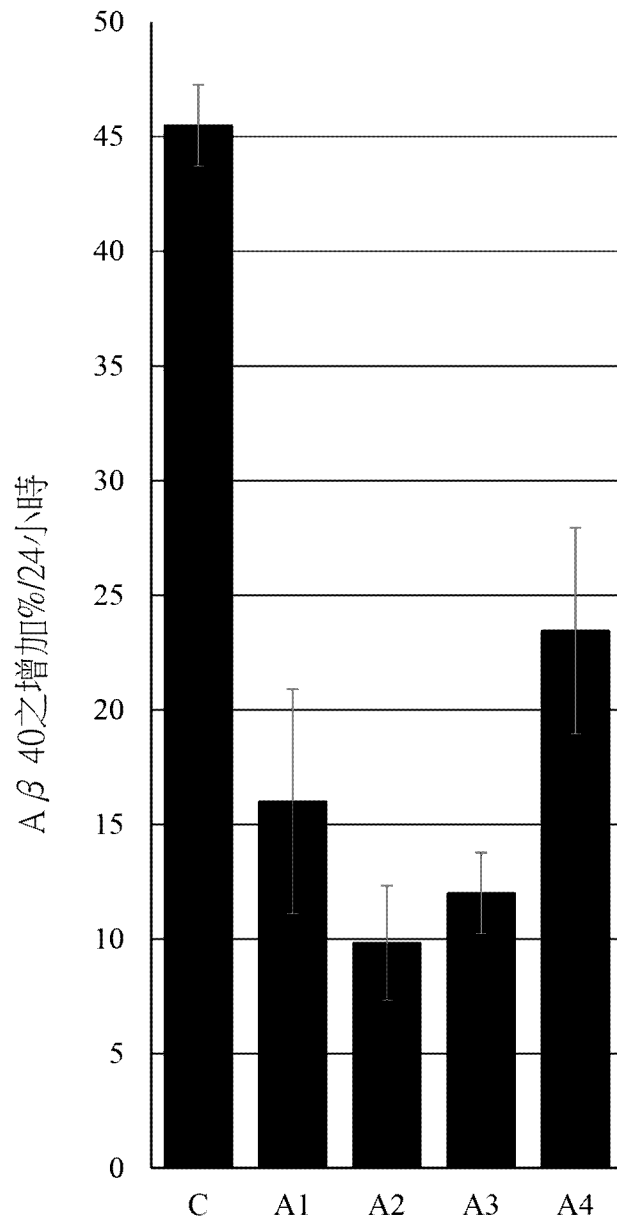
本發明提供醫藥組合物，每一醫藥組合物包含苯基磺醯胺(例如，式 I 化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變異體)；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑。本發明亦提供其等用於治療、預防或改善神經退化性疾病之一或多種症狀的方法。



Provided herein are pharmaceutical compositions, each comprising a phenylsulfonamide, for example, a compound of Formula I, or an enantiomer, a mixture of enantiomers, a mixture of two or more diastereomers, a tautomer, a mixture of two or more tautomers, or an isotopic variant thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof; and a pharmaceutically acceptable excipient. Also provided herein are methods of their use for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of a neurodegenerative disease.

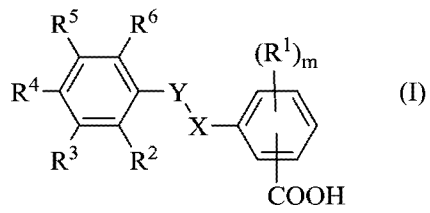


指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I823890

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

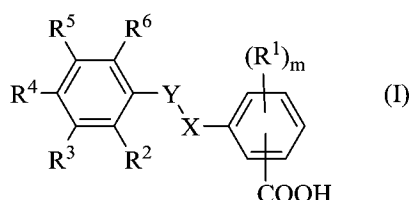
包含苯基磺醯胺之醫藥組合物及其治療應用

## 【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING  
PHENYLSULFONAMIDES, AND THEIR THERAPEUTIC  
APPLICATIONS

## 【中文】

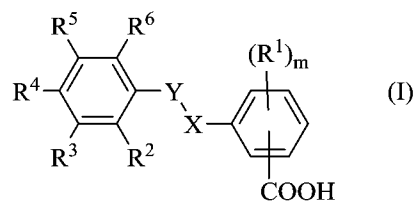
本發明提供醫藥組合物，每一醫藥組合物包含苯基磺醯胺(例如，式I化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變異體)；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及醫藥上可接受之賦形劑。本發明亦提供其等用於治療、預防或改善神經退化性疾病之一或多種症狀的方法。



## 【英文】

Provided herein are pharmaceutical compositions, each comprising a phenylsulfonamide, for example, a compound of Formula I, or an enantiomer, a mixture of enantiomers, a mixture of two or more diastereomers, a tautomer, a mixture of two or more tautomers, or an isotopic variant thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof; and a pharmaceutically acceptable

excipient. Also provided herein are methods of their use for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of a neurodegenerative disease.



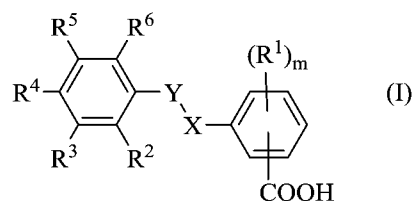
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

包含苯基磺醯胺之醫藥組合物及其治療應用

### 【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING  
PHENYLSULFONAMIDES, AND THEIR THERAPEUTIC  
APPLICATIONS

### 【技術領域】

【0001】 本文提供醫藥組合物，每一醫藥組合物包含苯基磺醯胺，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、或同位素變異體；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。本文亦提供其等用於治療、預防或改善病症、疾病或病狀之一或多種症狀的方法。

### 【先前技術】

【0002】 阿茲海默氏病(Alzheimer's disease, AD)係一種慢性神經退化性疾病，係癡呆症之最常見病因。Ballard等人，*Lancet*. **2011**, 377, 1019-1031；Kumar及Walter，*Aging* **2011**, 3, 803-812；Masters等人，*Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, 1, 15056；Frigerio及Strooper，*Annu. Rev. Neurosci.* **2016**, 39, 57-79。AD係由大腦中蛋白質之異常沉積物所引起，該等沉積物破壞控制記憶及精神功能之大腦區域中的細胞。Ballard等人，*Lancet*. **2011**, 377, 1019-1031；Masters等人，*Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, 1, 15056。澱粉樣蛋白 $\beta$ -肽(A $\beta$ )之累積係驅動其進展之主

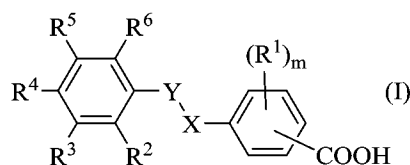
要潛在疾病機制。同前。A $\beta$ 肽在大腦中產生斑塊樣沉積物，並由於其等之產生與清除之間的不平衡而逐漸及進行性地累積。僅當神經元損失進展並達到某個臨限值時，AD之臨床症狀才開始出現。因為A $\beta$ 堆積隨著時間漸發生，所以在患者開始顯示任何明顯疾病徵兆之前可能花10至20年。

【0003】 AD最常見之早期症狀為難以記住近期事件。隨著疾病推進行，症狀可包括語言問題、定向障礙、情緒波動及行為問題。患有該疾病之人甚至可能忘記其生活中之重要人物並經歷戲劇性的人格改變。漸漸地，身體功能喪失，最終導致死亡。儘管進展速度可變化，但診斷後之平均預期壽命為3至9年。Masters等人，*Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, *1*, 15056。

【0004】 目前之AD藥物可改善該疾病之一些症狀。同前。然而，截至今天，AD仍無法治癒。同前。因此，開發用於治療AD之有效治療劑存在未滿足的需求。

### 【發明內容】

【0005】 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、或同位素變異體；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：

X為-SO<sub>2</sub>-且Y為-NR<sup>X</sup>-；或X為-NR<sup>X</sup>-且Y為-SO<sub>2</sub>-；

每一 $R^1$ 獨立地為(a)氰基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及 $R^X$ 各獨立地為(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、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

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

$R^3$ 為(a)氫基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^4$ 為氫、氖、氫基、或氟；

每一 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及 $R^{1d}$ 獨立地為氫、氖、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 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 $R^{1c}$ 與其等所連接之C及N原子一起形成雜環基；或 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 與其等所連接之N原子一起形成雜環基；且

$m$ 為整數0、1、2、3、或4；

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、及雜環基係視情況經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個、或四個)取代基Q取代，其中每一Q係獨立地選自(a)氫、氫基、鹵基、及硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、

雜芳基、及雜環基，其等各者視情況進一步經一或多個(在一實施例中為一個、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 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中每一 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及 $R^d$ 獨立地為(i)氫或氬；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，其等各者視情況經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個、或四個)取代基 $Q^a$ 取代；或(iii)  $R^b$ 及 $R^c$ 與其等所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個、或四個)取代基 $Q^a$ 取代；

其中每一 $Q^a$ 係獨立地選自由下列組成之群：(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、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、及雜環基；及(c)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、

$\text{OS(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)SR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(=NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(S)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S(O)R}^e$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S(O)NR}^f\text{R}^g$ 、及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ；其中每一 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^g$ 、及 $\text{R}^h$ 獨立地為(i)氫或氘；(ii)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 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 $\text{R}^g$ 與其等所連接之N原子一起形成雜環基。

**【0006】** 本文亦提供治療個體中之病症、疾病或病狀(在一實施例中為神經退化性疾病)的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0007】** 本文另外提供抑制個體中之澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0008】** 本文提供減少個體中澱粉樣蛋白 $\beta$ 含量的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0009】** 本文提供抑制細胞中之澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生的方法，其包括

使該細胞與有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

**【0010】** 本文提供減弱個體中之澱粉樣蛋白 $\beta$ 誘導之訊號路徑活性的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0011】** 本文提供抑制個體中之tau蛋白產生的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一實施例中，該tau蛋白為磷酸化tau蛋白。在另一實施例中，該tau蛋白為超磷酸化tau蛋白。

**【0012】** 本文提供減少個體中tau蛋白含量的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一實施例中，該tau蛋白含量為磷酸化tau蛋白的含量。在另一實施例中，該tau蛋白含量為超磷酸化tau蛋白的含量。

**【0013】** 本文提供抑制細胞中之tau蛋白產生的方法，其包括使該細胞與有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。在一實施例中，該tau蛋白為磷酸化tau蛋白。在另一實施例中，該tau蛋白為超磷酸化tau蛋白。

**【0014】** 本文提供減弱個體中之tau蛋白誘導之訊號路徑活性的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

#### **【圖式簡單說明】**

**【0015】** 圖1顯示在處理24小時後，化合物A1至A4對神經元中澱粉樣蛋白 $\beta$  40 ( $A\beta$  40)含量之影響。

**【0016】** 圖2顯示在處理24小時後，化合物A1至A3對神經元中澱粉樣蛋白 $\beta$  42 ( $A\beta$  40)含量之影響。

#### **【實施方式】**

#### 相關申請案之交叉參考

**【0017】** 本申請案主張2018年1月10日申請之美國臨時申請案第62/615,869號之優先權權利；該案之整體揭示內容係以引用之方式併入本文中。

#### 聯邦政府贊助研究或開發之聲明

**【0018】** 本發明係在由國家衛生研究院(National Institutes of Health)資助之R43AG05518及R44AG055182下之政府支持下完成。政府對本發明具有某些權利。

【0019】 為了便於理解本文所述之揭示內容，下文定義許多術語。

【0020】 一般而言，本文所用之命名法及本文所述之有機化學、藥物化學、生物化學、生物學及藥理學中的實驗室程序為此項技術中熟知且常用之彼等。除非另有定義，否則本文中所有技術及科學術語一般具有與如熟習本發明所屬技術領域之一般技術者通常所瞭解相同的含義。

【0021】 術語「個體」係指動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如，人類)、乳牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」係在本文中可互換使用，例如，係指哺乳動物個體，諸如人類個體。在一實施例中，該個體為人類。

【0022】 術語「治療」意在包括減輕或消除病症、疾病或病狀，或與該病症、疾病或病狀相關之一或多種症狀；或減輕或根除該病症、疾病或病狀本身之病因。

【0023】 術語「預防」意在包括延遲及/或排除病症、疾病或病狀、及/或其伴隨症狀之發作；阻擋個體獲得病症、疾病或病狀；或降低個體獲得病症、疾病或病狀之風險的方法。

【0024】 術語「減輕」係指緩解或減少病症、疾病或病狀之一或多種症狀(例如，疼痛)。該等術語亦可係指減少與活性成分相關之副作用。有時，個體源自預防劑或治療劑之有益效果並不導致病症、疾病或病狀之治癒。

【0025】 術語「接觸」意指使治療劑與細胞或組織在一起，使得由於此接觸而發生生理及/或化學作用。接觸可在活體外、離體或活體內發生。在一實施例中，使治療劑與在細胞培養物中之細胞接觸(活體外)，以確定治療劑對細胞之作用。在另一實施例中，治療劑與細胞或組織之接觸

包括向具有待接觸之細胞或組織的個體投與治療劑。

**【0026】** 在某些實施例中，本文所述之化合物減弱(例如，部分減弱)澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約10%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約20%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約30%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約40%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約50%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約60%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約70%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約80%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約90%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱至少約95%。在某些實施例中，本文所述之化合物可使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱(例如，部分減弱)至少約15%至約65%。在某些實施例中，本文所述之化合物可使澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性減弱(例如，部分減弱)至少約30%至約65%。

**【0027】** 在特定實施例中，藉由熟習此項技術者已知之方法評估澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性之減弱。在某些實施例中，澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性之減弱係相對於在沒有本文所述之任何化合物刺激的存在下之澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性。

**【0028】** 澱粉樣蛋白 $\beta$ 活性之非限制性實例為澱粉樣蛋白 $\beta$ 誘導或介導之訊號。因此，在某些實施例中，本文所提供之化合物減弱(例如，部分減弱)澱粉樣蛋白 $\beta$ 誘導之訊號。澱粉樣蛋白 $\beta$ 誘導之訊號的另一非限制性實例為與包括(但不限於)葡萄糖轉運蛋白、NMDAR、AMPA及乙醯

膽鹼受體之受體相互作用(包括阻斷)，激活發炎訊號路徑，以及激活包括(但不限於) GSK-3、CDK5、PKC、PKA及Erk1/2之一或多種激酶。活性可包括阻斷離子通道、鈣穩態之破壞、線粒體氧化應力、能量代謝受損、葡萄糖調節異常及/或神經元細胞死亡。

**【0029】** 在某些實施例中，本文所述之化合物減弱(例如，部分減弱) tau蛋白活性。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約10%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約20%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約30%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約40%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約50%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約60%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約70%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約80%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約90%。在一些實施例中，本文所提供之化合物使tau蛋白活性減弱至少約95%。在某些實施例中，本文所述之化合物可使tau蛋白減弱(例如，部分減弱)至少約15%至約65%。在某些實施例中，本文所述之化合物可使tau蛋白減弱(例如，部分減弱)至少約30%至約65%。

**【0030】** 在特定實施例中，藉由熟習此項技術者已知之方法評估tau蛋白活性之減弱。在某些實施例中，tau蛋白活性之減弱係相對於沒有本文所述之任何化合物的tau蛋白活性。

**【0031】** tau蛋白活性之非限制性實例為tau蛋白誘導或介導之訊號。因此，在某些實施例中，本文所提供之化合物減弱(例如，部分減弱)

tau蛋白誘導之訊號。tau蛋白活性之非限制性實例包括與微管蛋白相互作用以使微管穩定，形成螺旋及/或直絲，激活發炎訊號路徑及腦中胰島素訊號受損。

【0032】術語「治療上有效量」或「有效量」意在包括當投與時足以預防所治療病症、疾病或病狀之一或多種症狀之發展或在一定程度上緩解之化合物的量。術語「治療上有效量」或「有效量」亦係指足以引發生物分子(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學反應之化合物的量，其係研究人員、獸醫、醫生或臨床醫生所尋求。

【0033】術語「醫藥上可接受之載劑」、「醫藥上可接受之賦形劑」、「生理學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之賦形劑」係指醫藥上可接受之物質、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。在一實施例中，每種組分在與醫藥調配物之其他成分相容的意義上均係「醫藥上可接受」，且適用於與個體(例如，人類或動物)之組織或器官接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應、免疫原性、或其他問題或併發症，與合理的效益/風險比相稱。參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第22版；Allen編：Philadelphia, PA, 2012；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*，第8版；Sheskey等人編；The Pharmaceutical Press: 2017；*Handbook of Pharmaceutical Additives*，第3版；Ash及Ash編；Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*，第2版；Gibson編；CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

【0034】術語「約」或「大約」意指如由一般技術者所確定之特定

值的可接受誤差，其部分取決於該值係如何量測或確定。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意指在1、2、3或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意指在給定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或0.05%內。

**【0035】** 術語「活性成分」及「活性物質」係指化合物，其單獨或與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合投與至個體以治療、預防或改善病症、疾病或病狀之一或多種症狀。如本文所用，「活性成分」及「活性物質」可為本文所述化合物之光學活性異構體。

**【0036】** 術語「藥物」、「治療劑」及「化學治療劑」係指化合物或其醫藥組合物，其投與至個體以治療、預防或改善病症、疾病或病狀之一或多種症狀。

**【0037】** 術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和一價烴基，其中烷基係視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。例如， $C_{1-6}$ 烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和一價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和一價烴基。在某些實施例中，烷基為具有1至20 ( $C_{1-20}$ )、1至15 ( $C_{1-15}$ )、1至10 ( $C_{1-10}$ )、或1至6 ( $C_{1-6}$ )個碳原子之直鏈飽和一價烴基，或具有3至20 ( $C_{3-20}$ )、3至15 ( $C_{3-15}$ )、3至10 ( $C_{3-10}$ )、或3至6 ( $C_{3-6}$ )個碳原子之分支鏈飽和一價烴基。如本文所用，直鏈 $C_{1-6}$ 及分支鏈 $C_{3-6}$ 烷基亦稱為「低碳數烷基」。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(包括所有異構形式)、正丙基、異丙基、丁基(包括所有異構形式)、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(包括所有異構形式)及己基(包括所有異構形式)。

**【0038】** 術語「烯基」係指直鏈或分支鏈一價烴基，其包含一或多

個，在一實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個，碳-碳雙鍵。烯基係視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。術語「烯基」包括具有「順式」或「反式」構型或其混合物，或替代地，「Z」或「E」構型或其混合物之基團，如一般技術者所理解。例如，C<sub>2-6</sub>烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和一價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和一價烴基。在某些實施例中，烯基為具有2至20 (C<sub>2-20</sub>)、2至15 (C<sub>2-15</sub>)、2至10 (C<sub>2-10</sub>)、或2至6 (C<sub>2-6</sub>)個碳原子之直鏈一價烴基，或具有3至20 (C<sub>3-20</sub>)、3至15 (C<sub>3-15</sub>)、3至10 (C<sub>3-10</sub>)、或3至6 (C<sub>3-6</sub>)個碳原子之分支鏈一價烴基。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。

**【0039】** 術語「炔基」係指直鏈或分支鏈一價烴基，其包含一或多個，在一實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個，碳-碳三鍵。炔基係視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。例如，C<sub>2-6</sub>炔基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和一價烴基或具有4至6個碳原子之分支鏈不飽和一價烴基。在某些實施例中，炔基為具有2至20 (C<sub>2-20</sub>)、2至15 (C<sub>2-15</sub>)、2至10 (C<sub>2-10</sub>)、或2至6 (C<sub>2-6</sub>)個碳原子之直鏈一價烴基，或具有4至20 (C<sub>4-20</sub>)、4至15 (C<sub>4-15</sub>)、4至10 (C<sub>4-10</sub>)、或4至6 (C<sub>4-6</sub>)個碳原子之分支鏈一價烴基。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(包括所有異構形式，例如，1-丁炔-1-基及2-丁炔-1-基)、戊炔基(包括所有異構形式，例如，1-戊炔-1-基及1-甲基-2-丁炔-1-基)、及己炔基(包括所有異構形式，例如，1-己炔-1-基)。

**【0040】** 術語「環烷基」係指環狀一價烴基，其係視情況經一或多

個如本文所述之取代基Q取代。在一實施例中，環烷基為飽和或不飽和但為非芳族，及/或橋聯或非橋聯，及/或稠合雙環基團。在某些實施例中，環烷基具有3至20 (C<sub>3-20</sub>)、3至15 (C<sub>3-15</sub>)、3至10 (C<sub>3-10</sub>)、或3至7 (C<sub>3-7</sub>)個碳原子。在一實施例中，環烷基為單環。在另一實施例中，環烷基為雙環。在又另一實施例中，環烷基為多環。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。

**【0041】** 術語「芳基」係指一價單環芳族烴基及/或含有至少一個芳族碳環之一價多環芳族烴基。在某些實施例中，芳基具有6至20 (C<sub>6-20</sub>)、6至15 (C<sub>6-15</sub>)、或6至10 (C<sub>6-10</sub>)個環碳原子。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基、萘基、蔥基、菲基、芘基、聯苯基及三聯苯基。芳基亦係指雙環或三環碳環，其中該等環中之一個為芳族，而其他環可為飽和、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(萘滿基)。在一實施例中，芳基為單環。在另一實施例中，芳基為多環。在又另一實施例中，芳基為雙環。在又另一實施例中，芳基為三環。在某些實施例中，芳基係視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。

**【0042】** 術語「芳烷基」或「芳基烷基」係指經一或多個芳基取代之一價烷基。在某些實施例中，芳烷基具有7至30 (C<sub>7-30</sub>)、7至20 (C<sub>7-20</sub>)、或7至16 (C<sub>7-16</sub>)個碳原子。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，芳烷基係視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。

**【0043】** 術語「雜芳基」係指一價單環芳族基團或含有至少一個芳

族環之一價多環芳族基團，其中至少一個芳族環在環中含有一或多個各獨立地選自O、S、及N之雜原子。雜芳基係通過芳族環與分子之其餘部分鍵合。雜芳基之每一環可含有一或二個O原子、一或二個S原子、及/或一至四個N原子；限制條件為每一環中雜原子之總數為四個或更少，且每一環含有至少一個碳原子。在某些實施例中，雜芳基具有5至20、5至15、或5至10個環原子。在一實施例中，雜芳基為單環。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。在另一實施例中，雜芳基為雙環。雙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、苯并哌喃基、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、吲哚基、吲哚基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、蔡啶基、噁唑并吡啶基、吡嗪基、喋啶基、嘧啶基、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。在又另一實施例中，雜芳基為三環。三環雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并吲哚基、卟啉基、二苯并呋喃基、哌啶基、啡啉基、啡啶基、啡咭基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、及吡嗪基。在某些實施例中，雜芳基係視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。

**【0044】** 術語「雜環基」或「雜環」係指一價單環非芳族環系或含有至少一個非芳族環之一價多環環系，其中非芳族環原子中之一或多個各獨立地選自O、S、及N之雜原子；且其餘環原子為碳原子。在某些實施例

中，雜環基或雜環基團具有3至20、3至15、3至10、3至8、4至7、或5至6個環原子。雜環基係通過非芳族環與分子之其餘部分鍵合。在某些實施例中，雜環基為單環、雙環、三環、或四環環系，其可為稠合或橋聯，且其中氮或硫原子可視情況經氧化，氮原子可視情況經四級銨化，且一些環可為部分或完全飽和，或芳族。雜環基可在導致產生穩定化合物之任何雜原子或碳原子上與主結構連接。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、苯并間二氧環戊烯基、苯并呋喃酮基(benzofuranonyl)、苯并哌喃酮基(benzopyranonyl)、苯并哌喃基、苯并四氫呋喃基、苯并四氫噻吩基、苯并噻喃基、苯并噁嗪基、 $\beta$ -咔啉基、色滿基、色酮基、吡啉基、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、二氫異吲哚基、二氫哌喃基、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、二氧雜環戊基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啶基、咪唑啉基、吲哚啉基、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、異吲哚啉基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、噁唑啶酮基、噁唑啶基、環氧乙基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡啶啶基、吡啶啉基、吡咯啶基、吡咯啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、噻嗎啉基、噻唑啶基、四氫喹啉基、及1,3,5-三噻烷基。在某些實施例中，雜環基係視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。

**【0045】** 術語「鹵素」、「鹵化物」或「鹵基」係指氟、氯、溴、及/或碘。

**【0046】** 術語「視情況經取代」意指諸如烷基、烯基、炔基、環烷

基、芳基、芳烷基、雜芳基、或雜環基之基團或取代基可視情況經一或多個(一個、兩個、三個、或四個)取代基Q取代，該等取代基Q中之每一個係獨立地選自，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>3-10</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，其等各者視情況進一步經一或多個(在一實施例中為一個、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>，其中每一R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、及R<sup>d</sup>獨立地為(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>3-10</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，其等各者視情況經一或多個(在一實施例中為一個、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>與其等所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個、或四個)取代基Q<sup>a</sup>取代；如本文所用，除非另有說明，否則所有可被取代之基團係「視情況經取代」。

**【0047】** 在一實施例中，每一Q<sup>a</sup>係獨立地選自由下列組成之群：(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>3-10</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>；其中每一R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、及R<sup>h</sup>獨立地為(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>3-10</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>與其等所連接之N原子一起形成雜環基。

**【0048】** 在某些實施例中，「光學活性」及「對映異構體活性」係指分子之集合，其對映異構體超量不小於約50%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、不低於約91%、不低於約92%、不低於約93%、不低於約94%、不低於約95%、不低於約96%、不低於約97%、不小於約98%、不小於約99%、不小於約99.5%、或不小於約99.8%。在某些實施例中，光學活性化合物包含基於所討論對映異構體混合物之總重量約95%或更多的一種對映異構體及約5%或更少的另一種對映異構體。

**【0049】** 在描述光學活性化合物時，前綴R及S用於表示化合物關於其對掌性中心之絕對構型。(+)及(-)用於表示化合物之旋光度，即，偏振光平面經光學活性化合物旋轉之方向。(-)前綴指示化合物為左旋，即，

化合物將偏振光平面向左或逆時針旋轉。(+)前綴指示化合物為右旋，即，化合物將偏振光平面向右或順時針旋轉。然而，旋光度符號(+)及(-)與化合物之絕對構型*R*及*S*無關。

**【0050】** 術語「同位素性富集」係指在構成此化合物之一或多種原子上含有非天然比例之同位素的化合物。在某些實施例中，同位素性富集化合物含有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，同位素性富集化合物係呈穩定形式，即，非放射性。在某些實施例中，同位素性富集化合物含有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，同位素性富集化合物係呈不穩定形式，即，放射性。在某些實施例中，同位素性富集化合物含有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

(<sup>36</sup>Cl)、碘-123 (<sup>123</sup>I)、碘-125 (<sup>125</sup>I)、碘-129 (<sup>129</sup>I)、及碘-131 (<sup>131</sup>I)。應瞭解，在根據一般技術者判斷可行之情況下，在如本文所提供之化合物中，任何氫可為<sup>2</sup>H (作為實例)，或任何碳可為<sup>13</sup>C (作為實例)，或任何氮可為<sup>15</sup>N (作為實例)，或任何氧可為<sup>18</sup>O (作為實例)。

**【0051】** 術語「同位素富集度」係指分子中給定位置處之元素的較不普遍同位素(例如，D，表示氘或氫-2)代替較普遍同位素(例如，<sup>1</sup>H，表示氘或氫-1)之併入百分比。如本文所用，當分子中特定位置之原子被指定為特定之較不普遍同位素時，應理解，在彼位置處之彼同位素之豐度顯著大於其天然豐度。

**【0052】** 術語「同位素富集因子」係指同位素性富集化合物中之同位素豐度與特定同位素之天然豐度之間的比率。

**【0053】** 術語「氫」或符號「H」係指天然存在之氫同位素的組合物，其包含呈天然豐度之氘(<sup>1</sup>H)、氘(<sup>2</sup>H或D)及氘(<sup>3</sup>H)。氘為最常見之氫同位素，其天然豐度超過99.98%。氘為較不普遍氫同位素，具有約0.0156%之天然豐度。

**【0054】** 術語「氘富集度」係指氘在分子中之給定位置處代替氘之併入百分比。例如，1%之給定位置氘富集度意指給定樣品中1%之分子在指定位置含有氘。因為氘之天然存在分佈平均為約0.0156%，所以使用非富集起始物質合成之化合物中之任何位置的氘富集度平均為約0.0156%。如本文所用，當同位素性富集化合物中之特定位置經指定為具有氘時，應理解為化合物中彼位置處之氘豐度顯著大於其天然豐度(0.0156%)。

**【0055】** 術語「碳」或符號「C」係指天然存在之碳同位素的組合物，其包含呈天然豐度之碳-12 (<sup>12</sup>C)及碳-13 (<sup>13</sup>C)。碳-12為最常見之碳

同位素，其天然豐度超過98.89%。碳-13為較不普遍碳同位素，具有約1.11%之天然豐度。

**【0056】** 術語「碳-13富集度」或「 $^{13}\text{C}$ 富集度」係指碳-13在分子中之給定位置處代替碳之併入百分比。例如，10%之給定位置碳-13富集度意指給定樣品中10%之分子在指定位置含有碳-13。因為碳-13之天然存在分佈平均為約1.11%，所以使用非富集起始物質合成之化合物中之任何位置的碳-13富集度平均為約1.11%。如本文所用，當同位素性富集化合物中之特定位置經指定為具有碳-13時，應理解為化合物中彼位置處之碳-13豐度顯著大於其天然豐度(1.11%)。

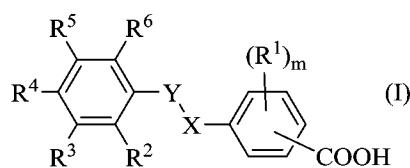
**【0057】** 術語「實質上純」及「實質上均質」意指足夠均勻而顯得不含可容易檢測之雜質，如藉由一般技術者所使用之標準分析方法所確定，包括(但不限於)薄層層析(TLC)、凝膠電泳、高效液相層析(HPLC)、氣相層析(GC)、核磁共振(NMR)、及質譜(MS)；或足夠純使得進一步純化不會可檢測地改變物質之物理、化學、生物及/或藥理學性質，例如酶及生物活性。在某些實施例中，「實質上純」或「實質上均質」係指分子之集合，其中至少約50%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%、或至少約99.5%重量之分子為單一化合物，包括單一對映異構體、外消旋混合物、或對映異構體之混合物，如藉由標準分析方法所測定。如本文所用，當同位素性富集分子中特定位置之原子經指定為特定較不普遍同位素時，在指定位置含有除指定同位素以外之同位素的分子對同位素性富集化合物而言為雜質。因此，對於在特定位置具有指定為氘之原子的氘代化合物而言，在相同位置含有氘之化合物為雜質。

【0058】術語「溶劑合物」係指由一或多種溶質分子(例如，本文所提供之化合物)及一或多種溶劑分子形成之複合物或聚集體，其等係以化學計量或非化學計量存在。合適之溶劑包括(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，該溶劑係醫藥上可接受。在一實施例中，該複合物或聚集體係呈結晶型式。在另一實施例中，該複合物或聚集體為非晶型式。當溶劑為水時，溶劑合物為水合物。水合物之實例包括(但不限於)半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物及五水合物。

【0059】片語「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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥」具有與以下片語相同之含義「(i)其中所提及之化合物的對映異構體、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、或同位素變異體；或(ii)其中所提及之化合物的醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，或(iii)其中所提及之化合物的對映異構體、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、或同位素變異體的醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥」。

### 醫藥組合物

【0060】在一實施例中，本文提供包含式I化合物之醫藥組合物：



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、或同位素變異體；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：

X為 $-\text{SO}_2-$ 且Y為 $-\text{NR}^{\text{X}}-$ ；或X為 $-\text{NR}^{\text{X}}-$ 且Y為 $-\text{SO}_2-$ ；

每一 $\text{R}^1$ 獨立地為(a)氰基、鹵基、或硝基；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 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)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1\text{a}})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1\text{a}})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{C}(=\text{NR}^{1\text{d}})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ ；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、及 $\text{R}^{\text{X}}$ 各獨立地為(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、 $\text{C}_{3-10}$ 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)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1\text{a}})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1\text{a}})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1\text{b}}\text{R}^{1\text{c}}$ 、

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>、-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>；

R<sup>3</sup>為(a)氰基、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>3-10</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>、-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>、-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>；

R<sup>4</sup>為氫、氖、氰基、或氟；

每一R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、及R<sup>1d</sup>獨立地為氫、氖、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</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R<sup>1a</sup>及R<sup>1c</sup>與其等所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R<sup>1b</sup>及R<sup>1c</sup>與其等所連接之N原子一起形成雜環基；且

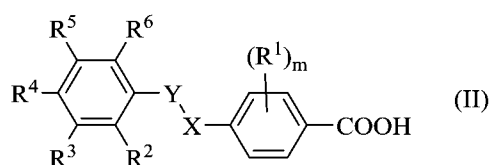
m為整數0、1、2、3、或4；

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、及雜環基係視情況經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個、或四個)取代基Q取代，其中每一Q係獨立地選自(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>3-10</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，其等各者視情況進一步經一或多個(在一實施例中為一個、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>，其中每一R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、及R<sup>d</sup>獨立地為(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>3-10</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，其等各者視情況經一或多個(在一實施例中為一個、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>與其等所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個、或四個)取代基Q<sup>a</sup>取代；

其中每一Q<sup>a</sup>係獨立地選自由下列組成之群：(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>3-10</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>

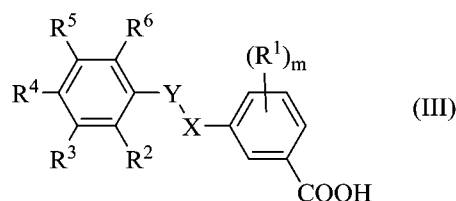
芳烷基、雜芳基、及雜環基；及 (c)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中每一 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、及 $R^h$ 獨立地為(i)氫或氬；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 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 $R^g$ 與其等所連接之N原子一起形成雜環基。

【0061】 在一實施例中，本文所提供之化合物具有式II結構：



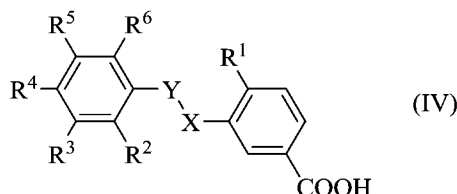
或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、X、Y及m各者如本文所定義。

【0062】 在另一實施例中，本文所提供之化合物具有式III結構：



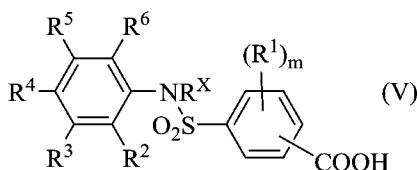
或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 及 $m$ 各者如本文所定義。

【0063】 在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式IV結構：



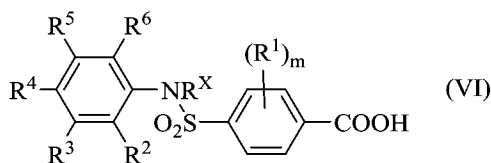
或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 及 $Y$ 各者如本文所定義。

【0064】 在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式V結構：



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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 及 $m$ 各者如本文所定義。

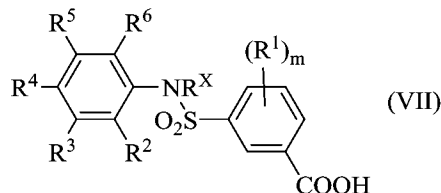
【0065】 在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式VI結構：



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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、

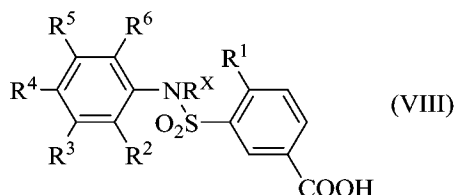
$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 及 $m$ 各者如本文所定義。

【0066】在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式VII結構：



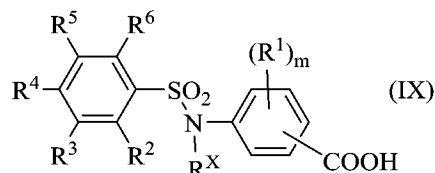
或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 及 $m$ 各者如本文所定義。

【0067】在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式VIII結構：



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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及 $R^X$ 各者如本文所定義。

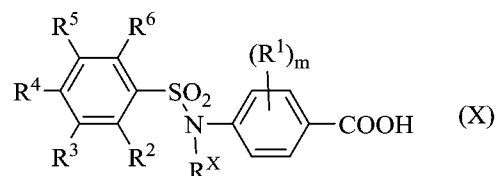
【0068】在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式IX結構：



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、或同位素變異

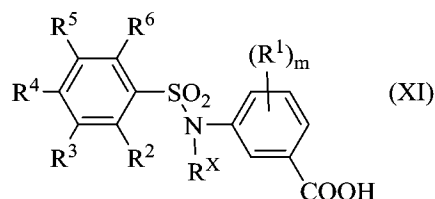
體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 及 $m$ 各者如本文所定義。

【0069】在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式X結構：



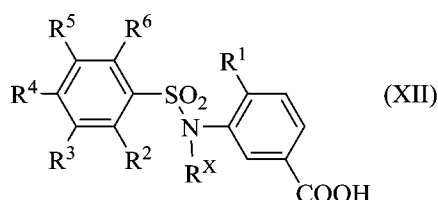
或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或更多種非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 及 $m$ 各者如本文所定義。

【0070】在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式XI結構：



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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 及 $m$ 各者如本文所定義。

【0071】在又另一實施例中，本文所提供之化合物具有式XII結構：



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、或同位素變異

體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及 $R^X$ 各者如本文所定義。

【0072】 在一實施例中，在式I至XII之任一者中，

每一 $R^1$ 獨立地為(a)氰基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及 $R^X$ 各獨立地為(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、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、

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

$\text{R}^3$ 為(a)氰基、鹵基、或硝基；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 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)  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{R}^4$ 為氫、氘、氚、或氟；且

$m$ 為整數0、1、2、3、或4；

其中 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、及 $\text{R}^{1d}$ 各者如本文所定義；及

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係獨立且視情況地經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代。

**【0073】** 在另一實施例中，在式I至XII之任一者中，

$R^X$  為(a)氫或氬；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

每一 $R^1$ 獨立地為(a)氰基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、

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

$R^2$ 及 $R^4$ 各者為氫；

$R^3$ 為(a)氰基、鹵基、或硝基；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NHR^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立地為(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、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基；或(c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、

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

$m$ 為整數0、1、2、3、或4；

其中 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 、及 $\text{R}^{1d}$ 各者如本文所定義；及

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係獨立且視情況地經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代。

**【0074】** 在又另一實施例中，在式I至XII之任一者中，

$\text{R}^X$ 為(a)氫或氬；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 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)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

每一 $\text{R}^1$ 獨立地為(a)氰基、鹵基、或硝基；(b)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 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)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(O)SR^{1a}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-C(S)OR^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(O)SR^{1a}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(S)R^{1a}$ 、 $-OC(S)OR^{1a}$ 、 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

$R^2$ 及 $R^4$ 各者為氫；

$R^3$ 為硝基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OR^{1a}$ 、或 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ；

$R^5$ 為氫或 $-OR^{1a}$ ；

$R^6$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $-OR^{1a}$ ；且

$m$ 為整數0、1、2、或3；

其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義；及

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基係獨立且視情況地經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代。

**【0075】** 在又另一實施例中，在式I至XII之任一者中，

$R^X$ 為氫；

每一 $R^1$ 獨立地為鹵基或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^2$ 及 $R^4$ 各者為氫；

$R^3$  為硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或  $C_{1-6}$  烷基磺醯胺基；

$R^5$  為氫或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^6$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基；且

$m$  為整數 0、1、或 2；

其中每一烷基、烷氧基、及  $C_{1-6}$  烷基磺醯胺基係獨立且視情況地經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個、或四個)取代基 Q 取代。

**【0076】** 在又另一實施例中，在式 I 至 XII 之任一者中，

$R^X$  為氫；

每一  $R^1$  獨立地為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^2$  及  $R^4$  各者為氫；

$R^3$  為硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或  $C_{1-6}$  烷基磺醯胺基；

$R^5$  為氫或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^6$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基；且

$m$  為整數 0、1、或 2；

其中每一烷基、烷氧基、及  $C_{1-6}$  烷基磺醯胺基係獨立且視情況地經一或多個(在一實施例中為一個、兩個、三個、或四個)取代基 Q 取代。

**【0077】** 在又另一實施例中，在式 I 至 XII 之任一者中，

$R^X$  為氫；

$R^1$  為甲基或氟；

$R^2$  及  $R^4$  各者為氫；

$R^3$  為硝基、三氟甲基、甲氧基、或甲基磺醯胺基；

$R^5$  為氫或甲氧基；

$R^6$  為氫、甲基、或甲氧基；且

m為整數0或1。

【0078】在又另一實施例中，在式I至XII之任一者中，

$R^X$ 為氫；

$R^1$ 為甲基；

$R^2$ 及 $R^4$ 各者為氫；

$R^3$ 為硝基、三氟甲基、甲氧基、或甲基磺醯胺基；

$R^5$ 為氫或甲氧基；

$R^6$ 為氫、甲基、或甲氧基；且

m為整數0或1。

【0079】在一實施例中，本文所提供之化合物既不為4-((4'-((4-(2,4-二氯苯基)-1-乙基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)-3-((3-(三氟甲基)苯基)磺醯胺基)苯甲酸，亦不為3-(*N*-(5-(4-(4-氰基苯基)哌啶-1-羰基)-2-甲基苯基)胺磺醯基)苯甲酸。

【0080】在本文所述之化學式(包括式I至XII)中，基團 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 、X、Y及m係在本文所述之實施例中進一步定義。本文針對此等基團所提供之實施例的所有組合均在本發明範圍內。

【0081】在某些實施例中， $R^1$ 為氰基。在某些實施例中， $R^1$ 為鹵基。在某些實施例中， $R^1$ 為氟、氯、或溴。在某些實施例中， $R^1$ 為硝基。在某些實施例中， $R^1$ 為 $C_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^1$ 為甲基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^1$ 為 $C_{2-6}$ 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^1$ 為 $C_{2-6}$ 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^1$ 為 $C_{3-10}$ 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^1$ 為

C<sub>6-14</sub>芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為C<sub>7-15</sub>芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為苄基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

【0082】 在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-C(O)R<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-C(O)OR<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>，其中R<sup>1b</sup>及R<sup>1c</sup>各者如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-C(O)SR<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>，其中R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、及R<sup>1c</sup>各者如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-C(S)R<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-C(S)OR<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>，其中R<sup>1b</sup>及R<sup>1c</sup>各者如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-OR<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-OR<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>環烷基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、雜芳基、或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為C<sub>1-6</sub>烷氧基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-OC(O)R<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-OC(O)OR<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>，其中R<sup>1b</sup>及R<sup>1c</sup>各者如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-OC(O)SR<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>，其中R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、及R<sup>1c</sup>各者如本文所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>為-OC(S)R<sup>1a</sup>，其中R<sup>1a</sup>係如本文所定義。在某些實施例中，

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

$R^1$  為  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中  $R^{1b}$  及  $R^{1c}$  各者如本文所定義。

【0083】 在某些實施例中， $R^2$  為氫。在某些實施例中， $R^2$  為氖。在某些實施例中， $R^2$  為氫基。在某些實施例中， $R^2$  為鹵基。在某些實施例中， $R^2$  為氟、氯、或溴。在某些實施例中， $R^2$  為氬。在某些實施例中， $R^2$  為硝基。在某些實施例中， $R^2$  為  $C_{1-6}$  烷基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為甲基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為  $C_{2-6}$  烯基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為  $C_{2-6}$  炔基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為  $C_{3-10}$  環烷基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為  $C_{6-14}$  芳基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為  $C_{7-15}$  芳烷基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為雜芳基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為雜環基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。

【0084】 在某些實施例中， $R^2$  為  $-C(O)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $-C(O)OR^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中  $R^{1b}$  及  $R^{1c}$  各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $-C(O)SR^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及  $R^{1c}$  各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $-C(S)R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $-C(S)OR^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中  $R^{1b}$  及  $R^{1c}$  各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $-OR^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$  為  $C_{1-6}$  烷氧基，視情況經一或多個取代基  $Q$  取代。在某些實施例中， $R^2$  為甲氧基，視情況

經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OC(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OC(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OC(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施

例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^2$ 為 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。

**【0085】** 在某些實施例中， $R^3$ 為氰基。在某些實施例中， $R^3$ 為鹵基。在某些實施例中， $R^3$ 為氟、氯、或溴。在某些實施例中， $R^3$ 為氫。在某些實施例中， $R^3$ 為硝基。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為甲基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為單氟甲基、二氟甲基、或三氟甲基。在某些實施例中， $R^3$ 為三氟甲基。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_{2-6}$ 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_{2-6}$ 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_{3-10}$ 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_{6-14}$ 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_{7-15}$ 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

**【0086】** 在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、或雜芳基，各視情況經

一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各獨立地為(i)氫；或(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、雜芳基、或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_{1-6}$ 烷氧基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為甲氧基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OC(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OC(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OC(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實

施例中， $R^3$ 為 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺醯胺，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。

**【0087】** 在某些實施例中， $R^4$ 為氫。在某些實施例中， $R^4$ 為氘。在某些實施例中， $R^4$ 為氘基。在某些實施例中， $R^4$ 為氚。

【0088】 在某些實施例中， $R^5$ 為氫。在某些實施例中， $R^5$ 為氘。在某些實施例中， $R^5$ 為氚。在某些實施例中， $R^5$ 為氦。在某些實施例中， $R^5$ 為氖。在某些實施例中， $R^5$ 為氪。在某些實施例中， $R^5$ 為氙。在某些實施例中， $R^5$ 為氡。在某些實施例中， $R^5$ 為氫基。在某些實施例中， $R^5$ 為鹵基。在某些實施例中， $R^5$ 為氟、氯、或溴。在某些實施例中， $R^5$ 為氫。在某些實施例中， $R^5$ 為硝基。在某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為甲基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{2-6}$ 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{2-6}$ 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{3-10}$ 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{6-14}$ 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{7-15}$ 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

【0089】 在某些實施例中， $R^5$ 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-C(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-C(S)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-C(S)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $C_{1-6}$ 烷氧基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為甲氧基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係

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

施例中， $R^5$ 為 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^5$ 為 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。

**【0090】** 在某些實施例中， $R^6$ 為氫。在某些實施例中， $R^6$ 為氘。在某些實施例中， $R^6$ 為氚。在某些實施例中， $R^6$ 為氦。在某些實施例中， $R^6$ 為氖。在某些實施例中， $R^6$ 為氩。在某些實施例中， $R^6$ 為氪。在某些實施例中， $R^6$ 為氙。在某些實施例中， $R^6$ 為氟、氯、或溴。在某些實施例中， $R^6$ 為碘。在某些實施例中， $R^6$ 為硝基。在某些實施例中， $R^6$ 為 $C_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^6$ 為甲基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^6$ 為 $C_{2-6}$ 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^6$ 為 $C_{2-6}$ 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^6$ 為 $C_{3-10}$ 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^6$ 為 $C_{6-14}$ 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^6$ 為 $C_{7-15}$ 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^6$ 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $R^6$ 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

**【0091】** 在某些實施例中， $R^6$ 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^6$ 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^6$ 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^6$ 為 $-C(O)SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^6$ 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。

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

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、及 $\text{R}^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、及 $\text{R}^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、及 $\text{R}^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $\text{R}^6$ 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 $\text{R}^{1b}$ 及 $\text{R}^{1c}$ 各者如本文所定義。

**【0092】** 在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為氫。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為氘。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為氚。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為氦。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為氖。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為氫基。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為鹵基。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為硝基。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為 $\text{C}_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為甲基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為 $\text{C}_{2-6}$ 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為 $\text{C}_{2-6}$ 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為 $\text{C}_{6-14}$ 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

**【0093】** 在某些實施例中， $\text{R}^X$ 為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ，其中 $\text{R}^{1a}$ 係如本文所定

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

文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 及 $R^{1d}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。在某些實施例中， $R^X$ 為 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 及 $R^{1c}$ 各者如本文所定義。

【0094】 在某些實施例中， $m$ 為0。在某些實施例中， $m$ 為1。在某些實施例中， $m$ 為2。在某些實施例中， $m$ 為3。在某些實施例中， $m$ 為4。

【0095】 在某些實施例中， $X$ 為 $-SO_2-$ 。在某些實施例中， $X$ 為 $-NR^X-$ ，其中 $R^X$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $X$ 為 $-NH-$ 。

【0096】 在某些實施例中， $Y$ 為 $-SO_2-$ 。在某些實施例中， $Y$ 為 $-NR^X-$ ，其中 $R^X$ 係如本文所定義。在某些實施例中， $Y$ 為 $-NH-$ 。

【0097】 在一實施例中，本文提供以下：

4-(*N*-(3-(甲基磺醯胺基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸(A1)；

3-(*N*-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸(A2)；

3-(*N*-(3,5-二甲氧基苯基)胺磺醯基)苯甲酸(A3)；或

3-((2-甲氧基-5-硝基苯基)磺醯胺基)-4-甲基苯甲酸(A4)；

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

**【0098】** 在另一實施例中，本文提供以下：

4-(*N*-(3-(甲基磺醯胺基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸(A1)；

3-(*N*-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸(A2)；

3-(*N*-(3,5-二甲氧基苯基)胺磺醯基)苯甲酸(A3)；

3-((2-甲氧基-5-硝基苯基)磺醯胺基)-4-甲基苯甲酸(A4)；或

2-氟-4-(*N*-(3-(甲基磺醯胺基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸(A5)；

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

**【0099】** 在某些實施例中，本文所提供之化合物為氘富集。在某些實施例中，本文所提供之化合物為碳-13富集。在某些實施例中，本文所提供之化合物為碳-14富集。在某些實施例中，本文所提供之化合物含有一或多種其他元素之較不普遍同位素，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。

**【0100】** 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之同位素富集因子。然而，在任何情況下，指

定同位素之同位素富集因子均不大於指定同位素之最大同位素富集因子，最大同位素富集因子為當化合物之給定位置係100%富含該指定同位素時之同位素富集因子。因此，不同同位素之最大同位素富集因子係不同的。氘之最大同位素富集因子為6410，碳-13之最大同位素富集因子為90。

**【0101】** 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%氘富集度)、不小於約130 (約2%氘富集度)、不小於約320 (約5%氘富集度)、不小於約640 (約10%氘富集度)、不小於約1,300 (約20%氘富集度)、不小於約3,200 (約50%氘富集度)、不小於約4,800 (約75%氘富集度)、不小於約5,130 (約80%氘富集度)、不小於約5,450 (約85%氘富集度)、不小於約5,770 (約90%氘富集度)、不小於約6,090 (約95%氘富集度)、不小於約6,220 (約97%氘富集度)、不小於約6,280 (約98%氘富集度)、不小於約6,350 (約99%氘富集度)、或不小於約6,380 (約99.5%氘富集度)之氘富集因子。氘富集度可使用一般技術者已知之習知分析方法來確定，包括質譜法及核磁共振光譜法。

**【0102】** 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富集度)、不小於約4.5 (約5%碳-13富集度)、不小於約9 (約10%碳-13富集度)、不小於約18 (約20%碳-13富集度)、不小於約45 (約50%碳-13富集度)、不小於約68 (約75%碳-13富集度)、不小於約72 (約80%碳-13富集度)、不小於約77 (約85%碳-13富集度)、不小於約81 (約90%碳-13富集度)、不小於約86 (約95%碳-13富集度)、不小於約87 (約97%碳-13富集度)、不小於約88 (約98%碳-13富集度)、不小於約89 (約99%碳-13富集度)、或不小於約90 (約99.5%碳-13富集度)之碳-13富集度因子。碳-13富集度可使用一般技術者已知之習知分析方法來確定，包括

質譜法及核磁共振光譜法。

**【0103】** 在某些實施例中，本文所提供化合物之原子中的至少一個，在指定為同位素性富集時，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%之同位素富集度。在某些實施例中，本文所提供之化合物的原子，在指定為同位素性富集時，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%之同位素富集度。在任何情況下，本文所提供之化合物之同位素性富集原子的同位素富集度均不小於所指定同位素之天然豐度。

**【0104】** 在某些實施例中，本文所提供化合物之原子中的至少一個，在指定為氘富集時，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%之氘富集度。在某些實施例中，本文所提供之化合物的原子，在指定為氘富集時，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%之氘富集度。

**【0105】** 在某些實施例中，本文所提供化合物之原子中的至少一個，在指定為<sup>13</sup>C富集時，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富集度。在某些實施例中，本文所提供之化合物的原子，在指定為<sup>13</sup>C富集時，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富集度。

**【0106】** 在某些實施例中，本文所提供之化合物係經分離或純化。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。

**【0107】** 除非指定特定立體化學，否則本文所提供之化合物意欲包涵所有可能之立體異構體。當本文所提供之化合物含有烯基時，該化合物可呈幾何順式/反式(或Z/E)異構體中之一種或混合物存在。當結構異構體係可相互轉化時，化合物可呈單一互變異構體或互變異構體之混合物存在。此可採取在含有(例如)亞胺基、酮基或脞基之化合物中的質子互變異構；或在含有芳族部分之化合物中的所謂價態互變異構的形式。因此斷定，單一化合物可呈現一種以上之異構現象。

**【0108】** 本文所提供之化合物可為對映異構體純，諸如單一對映異構體或單一非對映異構體，或為立體異構混合物，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，一般技術者將認識到，對於在體內經歷差向異構化之化合物而言，以其(*R*)形式投與化合物係等同於以其(*S*)形式投與化合物。用於製備/分離單一對映異構體之習知技術包括從合適光學純前驅體合成、從非對掌性起始物質不對稱合成、或解析對映異構體混合物，例如，對掌性層析、再結晶、解析、非對映異構鹽形成、或衍生化成非對映異構加成物其後接著分離。

【0109】 當本文所提供之化合物含有酸性或鹼性部分時，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；*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*，第2版；Stahl及Wermuth編；Wiley-VCH及VHCA, Zurich, 2011。在某些實施例中，本文所提供之化合物的醫藥上可接受之鹽為水合物。

【0110】 用於製備醫藥上可接受之鹽的合適酸包括(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、醯化胺基酸、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、(+)-(1S)-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(cyclohexanesulfamic acid)、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、葡萄庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、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、( $\pm$ )-DL-杏仁酸、甲磺酸、萘烯-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、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、高氯酸、磷酸、L-焦麩胺酸、糖二酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一烯酸及戊酸。在某些實施例中，本文所提供之化合物為鹽酸鹽。

【0111】 適用於製備醫藥上可接受之鹽的合適鹼包括(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、三級及四級脂肪族及芳族胺，包括L-精胺酸、苯明、苜星青黴素(benzathine)、膽鹼、二甲基乙醇胺(deanol)、二乙醇胺、

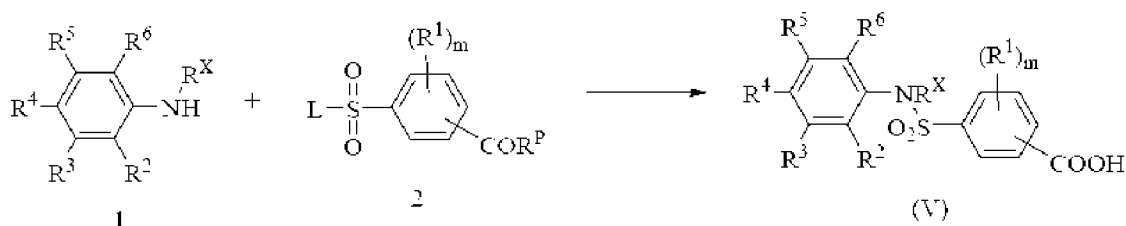
二乙胺、二甲胺、二丙胺、二異丙胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、異丙胺、*N*-甲基-葡萄糖胺、氫化胺、1*H*-咪唑、*L*-離胺酸、嗎啉、4-(2-羥乙基)-嗎啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯啉、1-(2-羥乙基)-吡咯啉、吡啶、奎寧環、喹啉、異喹啉、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、*N*-甲基-*D*-葡糖胺、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇及胺丁三醇。

【0112】 本文所提供之化合物亦可呈前藥提供，前藥為化合物(例如，式I化合物)之官能衍生物且係易於在體內轉化為母化合物。前藥通常係有利的，因為在某些情況下，其等可能比母化合物更易於投與。例如，其等在藉由經口投與時係生物可利用的，而母化合物則不是。前藥亦可具有與母化合物相比增強之在醫藥組合物中的溶解度。前藥可藉由各種機制轉化為母藥，包括酶促方法及新陳代謝水解。參見Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, 4, 221-294 ; Morozowich 等人「Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs」, Roche 編, APHA Acad. Pharm. Sci. 1977 ;「Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application」, Roche 編, 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, Marcell Dekker, 185-218, 2000 ; Balant 等人, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53 ; Balimane 及 Sinko , *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209 ; Browne, *Clin. Neuropharmacol.*

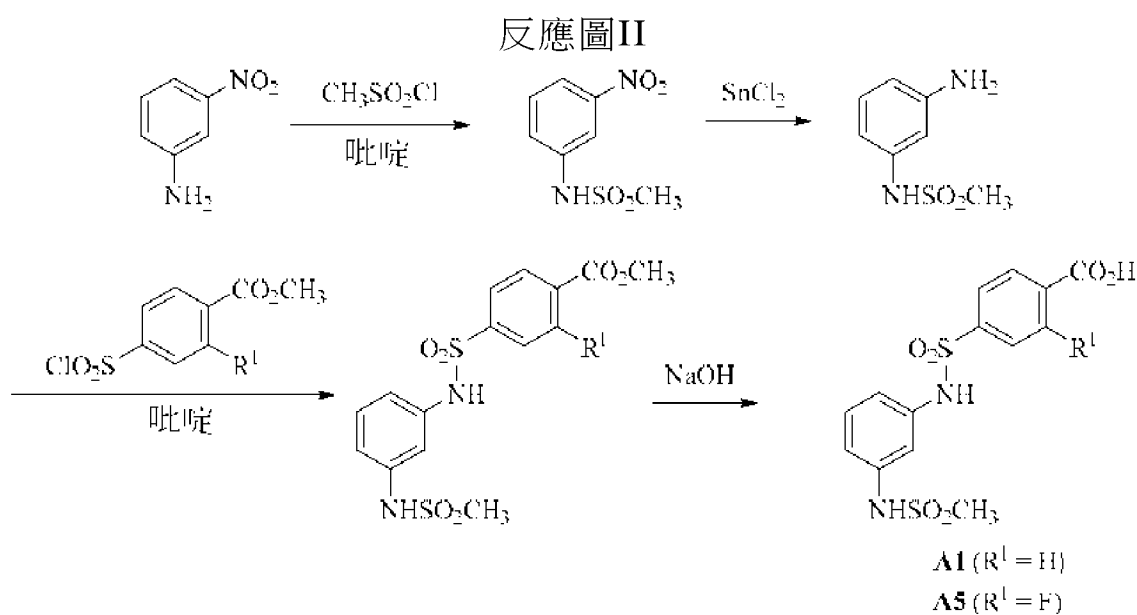
1997, 20, 1-12 ; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39 ; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96 ; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38 ; Fleisher 等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130 ; Fleisher 等人, *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381 ; Farquhar 等人, *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 及 Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94 ; Sinhababu 及 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 及 Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155 ; Wiebe 及 Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80 ; 及 Waller 等人, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 28, 497-507 。

【0113】 本文所提供之化合物可藉由一般技術者已知之任何方法製備、分離或獲得。在某些實施例中，式V化合物係根據反應圖I中所示之合成步驟進行合成，其中L為離去基團(例如，氯或溴)；R<sup>P</sup>為羧酸保護基；且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>X</sup>、及m各者如本文所定義。化合物1與化合物2偶合，其後接著移除保護基以形成式V化合物。

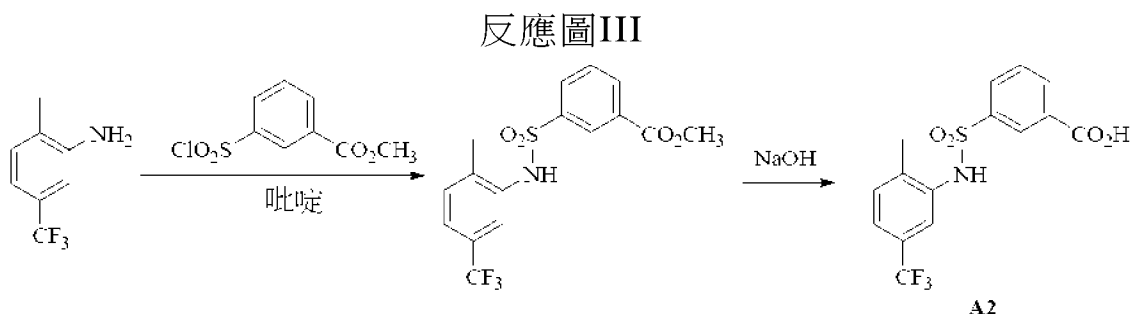
反應圖I



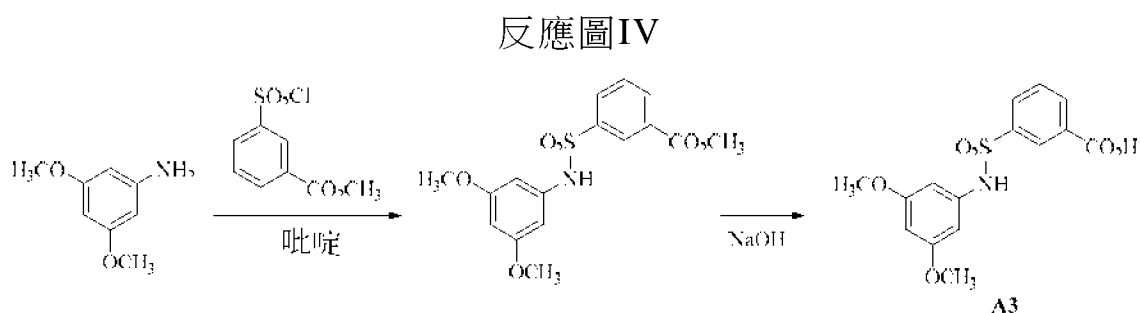
【0114】 在一實施例中，化合物A1及A5係如下文反應圖II中所示般進行合成。



【0115】 在一實施例中，化合物A2係如下文反應圖III中所示般進行合成。



【0116】 在一實施例中，化合物A3係如下文反應圖IV中所示般進行合成。



**【0117】** 在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物係經調配呈用於經口投與之劑型，其包含本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；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。

**【0118】** 在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物係經調配呈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，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、或同位素變異體；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。在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物係經調配呈用於靜脈內投與之劑型。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物係經調配呈用於肌內投與之劑型。在又另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物係經調配呈用於皮下投與之劑型。

**【0119】** 在又另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物係經調配呈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，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、或同位素變異體；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。

**【0120】** 本文所提供之化合物可單獨投與，或與本文所提供之一或更多種其他化合物組合投與。包含本文所提供之化合物(例如，式I化合物)

之醫藥組合物可係經調配呈各種劑型，用於經口、非經腸及局部投與。醫藥組合物亦可經調配呈改良釋放劑型，包括延遲釋放、延長釋放、長期釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、加速釋放、快速釋放、靶向釋放、程式化釋放及胃滯留劑型。此等劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術進行製備(參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，同上；*Modified-Release Drug Delivery Technology*，第2版，Rathbone等人編，Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008)。

**【0121】** 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，單位劑型係指如此項技術已知適用於投與至人類及動物個體且個別包裝之物理上離散單位。每一單位劑量包含預定量之足以產生所需治療效果的活性成分，以及所需之藥物載劑或賦形劑。單位劑型之實例包括安瓿、注射器及單獨包裝之錠劑及膠囊。單位劑型可呈其分數或倍數進行投與。多劑型為包裝在單一容器中之複數個相同單位劑型，用於呈分開之單位劑型進行投與。多劑型之實例包括小瓶、錠劑或膠囊瓶、或品脫或加侖瓶。

**【0122】** 本文所提供之醫藥組合物可投與一次或以間隔時間多次投與。應瞭解，治療之精確劑量及持續時間可隨所治療患者之年齡、體重及狀況而變化，且可憑經驗使用已知之測試方案或藉由從活體內或活體外測試或診斷資料外推來確定。亦應理解，對於任何特定個體而言，應根據個體需要及管理或監督調配物投與者之專業判斷隨時間調整具體劑量方案。

#### A. 經口投與

**【0123】** 本文所提供之用於經口投與的醫藥組合物可呈用於經口投與之固體、半固體或液體劑型提供。如本文所用，經口投與亦包括口腔、

舌及舌下投與。合適口服劑型包括(但不限於)錠劑、速崩片、咀嚼錠、膠囊劑、丸劑、條帶、片劑、口含劑、錠片、扁囊劑、丸劑、含藥口香糖、散裝散劑、泡騰性或非泡騰性散劑或顆粒劑、口腔噴霧、溶液、乳狀液、懸浮液、薄餅、噴灑劑、醃劑及糖漿。除活性成分外，醫藥組合物亦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、助流劑、著色劑、移染抑制劑、甜味劑、調味劑、乳化劑、懸浮劑及分散劑、防腐劑、溶劑、非水性液體、有機酸及二氧化碳源。

**【0124】** 黏合劑或造粒劑賦予錠劑黏結性以確保錠劑在壓縮後保持完整。合適黏合劑或造粒劑包括(但不限於)澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預膠凝化澱粉(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(**acacia**)、海藻酸、海藻酸鹽、愛爾蘭藻(**Irish moss**)之萃取物、潘沃爾膠(**panwar gum**)、茄替膠(**ghatti gum**)、車前子殼(**isabgol husk**)之膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(**PVP**)、維格膠(**Veegum**)、落葉松阿拉伯半乳聚糖(**larch arabogalactan**)、粉狀黃芪膠及瓜爾膠(**guar gum**)；纖維素，諸如乙基纖維素、纖維素乙酸酯、羧甲基纖維素、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。合適填充劑包括(但不限於)滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉及其混合物。本文所提供之醫

藥組合物中黏合劑或填充劑的量根據調配物之類型而變化，且對於一般技術者而言係容易辨別的。黏合劑或填充劑可係以約50至約99重量%含於本文所提供之醫藥組合物的量存在。

**【0125】** 合適稀釋劑包括(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、乾澱粉及粉狀糖。某些稀釋劑(諸如甘露醇、乳糖、山梨糖醇、蔗糖及肌醇)當以足量存在時可賦予一些壓縮錠劑以容許藉由咀嚼在口中崩解的特性。此類壓縮錠劑可用作咀嚼錠。本文所提供之醫藥組合物中稀釋劑的量根據調配物之類型而變化，且對於一般技術者而言係容易辨別的。

**【0126】** 合適崩解劑包括(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，諸如瓜爾膠及維格膠HV；桔漿；交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素；交聯聚合物，諸如交聯普維酮(crospovidone)；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如羥基乙酸澱粉鈉；波拉克林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預膠凝化澱粉；黏土；木質素；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物中崩解劑的量根據調配物之類型而變化，且對於一般技術者而言係容易辨別的。本文所提供之醫藥組合物中崩解劑的量根據調配物之類型而變化，且對於一般技術者而言係容易辨別的。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.5至約15重量%或約1至約5重量%之崩解劑。

**【0127】** 合適潤滑劑包括(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；二元醇，諸如二十二烷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；石松子；二氧化矽或矽膠，諸如 AEROSIL<sup>®</sup> 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) 及 CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Boston, MA之Cabot Co.)；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.1至約5重量%之潤滑劑。

【0128】 合適助流劑包括(但不限於)膠體二氧化矽、CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Boston, MA之Cabot Co.)及無石棉滑石。合適著色劑包括(但不限於)已批准之合格水溶性FD&C染料、及懸浮於水合氧化鋁上之水不溶性FD&C染料、及色澱(color lake)及其混合物中之任一者。色澱為水溶性染料吸附於重金屬水合氧化物從而產生染料之不溶形式的組合。合適調味劑包括(但不限於)自植物(諸如果實)萃取之天然調味劑，及產生愉悅味覺之合成化合物摻合物，諸如胡椒薄荷及水楊酸甲酯。合適甜味劑包括(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糖(aspartame)。合適乳化劑包括(但不限於)明膠、阿拉伯膠、黃蓍膠、膨潤土及界面活性劑，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(TWEEN<sup>®</sup> 20)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80 (TWEEN<sup>®</sup> 80)及油酸三乙醇胺酯。合適懸浮劑及分散劑包括(但不限於)羧甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、維格膠、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。合適防腐劑包括(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、苯甲酸鈉及乙醇。合適濕潤劑包括(但不限於)單硬脂酸丙二醇酯、單油酸脫水山梨糖醇酯、單月桂酸二甘醇酯及聚氧乙烯月桂基醚。合適溶劑包括(但不限於)甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。適用於乳狀液中之非水性液體包括(但不限於)礦物油及棉籽油。合適有機酸包括(但不限

於)檸檬酸及酒石酸。合適二氧化碳源包括(但不限於)碳酸氫鈉及碳酸鈉。

**【0129】** 應理解，許多載劑及賦形劑可發揮複數種功能，即使在同一調配物內。

**【0130】** 本文所提供之用於經口投與的醫藥組合物可呈壓縮錠劑、錠劑濕磨物、咀嚼口含錠、快速溶解錠劑、多次壓縮錠劑或腸衣錠劑、糖衣錠劑或膜衣錠劑提供。腸衣錠劑為用可抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解從而保護活性成分不受胃之酸性環境影響之物質包覆的壓縮錠劑。腸衣包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、氨化蟲膠及纖維素乙酸酯鄰苯二甲酸酯。糖衣錠劑為由糖衣包圍之壓縮錠劑，糖衣可有益於遮蓋令人不愉快的味道或氣味並防止錠劑氧化。膜衣錠劑為用水溶性物質之薄層或薄膜覆蓋的壓縮錠劑。膜衣包括(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及纖維素乙酸酯鄰苯二甲酸酯。膜衣賦予與糖衣相同之一般特性。多次壓縮錠劑為藉由一次以上壓縮循環所製備之壓縮錠劑，包括層狀錠劑及壓製包衣錠劑或乾包衣錠劑。

**【0131】** 錠劑劑型可由呈粉狀、結晶或顆粒形式之活性成分單獨製備，或與本文所述之一或多種載劑或賦形劑(包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑)組合來製備。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠及口含錠。

**【0132】** 本文所提供之用於經口投與的醫藥組合物可呈軟膠囊或硬膠囊之形式提供，該等膠囊可由明膠、甲基纖維素、澱粉或海藻酸鈣製成。硬明膠膠囊(亦稱為乾填膠囊(DFC))由兩部分組成，一部分滑套在另一部分上，從而完全封閉活性成分。軟彈性膠囊(SEC)為藉由添加甘油、

山梨糖醇或類似多元醇而塑化之軟球形外殼，諸如明膠外殼。軟明膠外殼可含有防腐劑以防止微生物生長。合適防腐劑為彼等如本文中所述之防腐劑，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囊封於膠囊中。合適液體及半固體劑型包括含於碳酸丙二酯、植物油或三酸甘油酯中之溶液及懸浮液。含有此類溶液之膠囊可如美國專利案號4,328,245；4,409,239；及4,410,545中所述般進行製備。膠囊亦可如熟習此項技術者所知加以包覆以修改或維持活性成分之溶解。

**【0133】** 本文所提供之用於經口投與的醫藥組合物可呈液體及半固體劑型提供，包括乳狀液、溶液、懸浮液、醃劑及糖漿。乳狀液為其中一種液體以小球粒形式分散遍佈於另一種液體中之兩相系統，該兩相系統可為水包油型或油包水型。乳狀液可包括醫藥上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇溶液可包括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，例如乙醛二乙縮醛；及具有一或多個羥基之水混溶性溶劑，諸如丙二醇及乙醇。醃劑為透明的甜味水醇溶液。糖漿為糖(例如蔗糖)之濃水溶液且亦可含有防腐劑。例如，對於液體劑型而言，含於聚乙二醇中之溶液可用足量醫藥上可接受之液體載劑(例如水)加以稀釋以便量測用於投與。

**【0134】** 其他適用液體及半固體劑型包括(但不限於)彼等含有本文所提供之活性成分及二烷基化單烷二醇或聚烷二醇之劑型，二烷基化單烷二醇或聚烷二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚

乙二醇-750-二甲醚，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(propyl gallate)、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗環血酸、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。

**【0135】** 本文所提供之用於經口投與的醫藥組合物亦可呈脂質體、微胞、微球體或奈米系統之形式提供。微胞劑型可如美國專利案號6,350,458中所述般進行製備。

**【0136】** 本文所提供之用於經口投與的醫藥組合物可呈待復水成液體劑型之非泡騰性或泡騰性顆粒劑及散劑提供。用於非泡騰性顆粒劑或散劑之醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及濕潤劑。用於泡騰性顆粒劑或散劑之醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳源。

**【0137】** 著色劑及調味劑可用於所有上述劑型中。

**【0138】** 本文所提供之用於經口投與的醫藥組合物可係經調配呈立即釋放或改良釋放劑型，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放形式。

## B. 非經腸投與

**【0139】** 本文所提供之醫藥組合物可藉由注射、輸注或植入進行非經腸投與，用於局部或全身投與。如本文所使用，非經腸投與包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內、膀胱內及皮下投與。

【0140】 本文所提供之用於非經腸投與的醫藥組合物可係經調配呈適合非經腸投與之任何劑型，包括溶液、懸浮液、乳狀液、微胞、脂質體、微球體、奈米系統，及適合在注射前於液體中形成溶液或懸浮液之固體形式。此等劑型可根據熟習藥物科學技術者已知之習知方法製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，同上)。

【0141】 意欲用於非經腸投與之醫藥組合物可包括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、水混溶性媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、濕潤劑或乳化劑、錯合劑、錯隔劑/螯合劑(sequestering agent/chelating agent)、低溫保護劑、凍乾保護劑(lyoprotectant)、增稠劑、pH調節劑及惰性氣體。

【0142】 合適水性媒劑包括(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)、等張右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。合適非水性媒劑包括(但不限於)植物來源之不揮發性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油、及椰子油之中鏈三酸甘油酯、及棕櫚籽油。適合水混溶性媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(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。

【0143】 合適抗微生物劑或防腐劑包括(但不限於)酚、甲酚、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、氯化苄二甲烴銨(例如氯化本索寧)、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、及山梨酸。合適

等張劑包括(但不限於)氯化鈉、甘油及右旋糖。合適緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽及檸檬酸鹽。合適抗氧化劑為彼等如本文所述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。合適局部麻醉劑包括(但不限於)鹽酸普魯卡因。合適懸浮劑及分散劑為彼等如本文所述之懸浮劑及分散劑，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。合適乳化劑為彼等本文所述之乳化劑，包括聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯<sup>80</sup>及油酸三乙醇胺酯。合適螯合劑包括(但不限於)EDTA。合適pH調節劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。合適錯合劑包括(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)。

**【0144】** 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含有抑細菌濃度或抑真菌濃度之抗微生物劑。如此項技術中所已知及實務，所有非經腸調配物必須係無菌的。

**【0145】** 在一實施例中，用於非經腸投與之醫藥組合物係呈即用型無菌溶液提供。在另一實施例中，醫藥組合物係呈待在使用前用媒劑復水之無菌無水可溶產品提供，包括凍乾粉及皮下錠。在又另一實施例中，醫藥組合物係呈即用型無菌懸浮液提供。在又另一實施例中，醫藥組合物係呈待在使用前用媒劑復水之無菌無水不溶產品提供。在又另一實施例中，醫藥組合物係呈即用型無菌乳狀液提供。

**【0146】** 本文所提供之用於非經腸投與的醫藥組合物可係經調配呈立即釋放或改良釋放劑型，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放形式。

【0147】 本文所提供之用於非經腸投與的醫藥組合物可經調配呈懸浮液、固體、半固體或觸變性液體，用於以植入式儲槽投與。在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物係分散於固體內部基質中，該固體內部基質係由外部聚合物膜包圍，該外部聚合物膜不溶於體液，但允許醫藥組合物中之活性成分擴散穿過。

【0148】 合適內部基質包括(但不限於)聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化尼龍( nylon)、塑化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的水凝膠、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇及部分水解之交聯聚乙酸乙烯酯。

【0149】 合適外部聚合膜包括(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(neoprene rubber)、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯之共聚物、二氯亞乙烯、乙烯及丙烯、離聚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、及乙烯/乙烯氧乙醇共聚物。

### C. 局部投與

【0150】 本文所提供之醫藥組合物可局部投與至皮膚、孔口或黏膜。如本文所用，局部投與包括(內)皮、結膜、角膜內、眼內、眼、耳、皮、鼻、陰道、尿道、呼吸及直腸投與。

【0151】 本文所提供之醫藥組合物可經調配呈適於局部或全身作用之局部投與的任何劑型，包括乳狀液、溶液、懸浮液、乳膏、凝膠、水凝

膠、軟膏、爽身粉、敷料、醃劑、洗劑、懸浮液、酏劑、膏糊、泡沫、薄膜、氣溶膠、沖洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶及皮膚貼片。本文所提供之醫藥組合物的局部調配物亦可包含脂質體、微胞、微球體、奈米系統及其混合物。

**【0152】** 適用於本文所提供之局部調配物的醫藥上可接受之載劑及賦形劑包括(但不限於)水性媒劑、水混溶性媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、濕潤劑或乳化劑、錯合劑、錯隔劑/螯合劑、滲透促進劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑及惰性氣體。

**【0153】** 醫藥組合物亦可藉由電穿孔、離子電滲法、超音藥物透入療法、超音波導入法、或微針或無針注射進行局部投與，諸如 POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA)及 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

**【0154】** 本文所提供之醫藥組合物可呈軟膏、乳膏及凝膠之形式提供。合適軟膏媒劑包括油性或烴媒劑，包括豬油、苯甲酸化豬油、橄欖油、棉籽油及其他油、白石蠟脂；可乳化或吸附媒劑，諸如親水性石蠟脂、硫酸羥基硬脂及無水羊毛脂；水可移除性媒劑，諸如親水性軟膏；水溶性軟膏媒劑，包括不同分子量之聚乙二醇；油包水型(W/O)乳狀液或水包油型(O/W)乳狀液之乳狀液媒劑，包括鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂及硬脂酸(參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，同上)。此等媒劑為潤膚劑，但通常需要添加抗氧化劑及防腐劑。

**【0155】** 合適乳膏基劑可為水包油或油包水型。合適乳膏媒劑可為

水可洗型，且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為「內部」相，其通常包含石蠟脂及脂肪醇(諸如鯨蠟醇或硬脂醇)。水相通常(不過未必)體積超過油相，且通常含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑可為非離子型、陰離子型、陽離子型或兩性界面活性劑。

【0156】凝膠為半固體、懸浮液型系統。單相凝膠含有實質上均勻分佈於整個液體載劑中之有機大分子。合適膠凝劑包括(但不限於)交聯丙烯酸聚合物，諸如卡波姆(carbomer)、羧基聚烯烴(carboxypolyalkylene)及CARBOPOL<sup>®</sup>；親水性聚合物，諸如聚環氧乙烷、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物及聚乙烯醇；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、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯及甲基纖維素；膠，諸如黃蓍膠及三仙膠；海藻酸鈉；及明膠。為了製備均勻凝膠，可添加諸如乙醇或甘油之分散劑，或可藉由濕磨、機械混合及/或攪拌來分散膠凝劑。

【0157】本文所提供之醫藥組合物可呈栓劑、子宮托、探條、泥罨劑或粥狀敷劑、膏糊、散劑、敷料、乳膏、硬膏劑、避孕劑、軟膏、溶液、乳狀液、懸浮液、棉塞、凝膠、泡沫、噴霧或灌腸劑之形式經直腸、經尿道、經陰道或經陰道周圍投與。此等劑型可使用如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，同上中所述之習知方法來製造。

【0158】直腸、尿道及陰道栓劑為用於插入身體孔口中之固體，其在常溫下為固體，但在體溫下熔融或軟化以將活性成分釋放於該孔口內。用於直腸及陰道栓劑中之醫藥上可接受之載劑包括基劑或媒劑，諸如硬化劑，當與本文所提供之醫藥組合物一起調配時，其具有接近體溫之熔點；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。合適媒劑包

括(但不限於)可可脂(可可豆油)；甘油-明膠；碳蠟(聚氧乙二醇)；鯨蠟；石蠟；白蠟及黃蠟；及脂肪酸之單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯的適當混合物；及水凝膠，諸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥基乙酯及聚丙烯酸。亦可使用各種媒劑之組合。直腸及陰道栓劑可藉由壓縮或模製來製備。直腸及陰道栓劑之典型重量為約2 g至約3 g。

**【0159】** 本文所提供之醫藥組合物可呈溶液、懸浮液、軟膏、乳狀液、成凝膠溶液、溶液用散劑、凝膠、眼睛插入物及植入物之形式經眼投與。

**【0160】** 本文所提供之醫藥組合物可經鼻內或藉由吸入投與至呼吸道。醫藥組合物可呈單獨或與適合推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合之使用加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(諸如使用電流體動力學產生細霧之霧化器)或噴灑器遞送之氣溶膠或溶液的形式提供。醫藥組合物亦可呈單獨或與惰性載劑(諸如乳糖或磷脂)組合之用於吹入之乾粉及滴鼻劑形式提供。對於鼻內使用而言，散劑可包含生物黏合劑，包括聚葡萄糖胺糖或環糊精。

**【0161】** 供在加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或噴灑器中使用之溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、含水乙醇或適合於分散、溶解本文所提供之活性成分或延長其釋放之替代性藥劑；作為溶劑之推進劑；及/或界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

**【0162】** 本文所提供之醫藥組合物可經微米尺寸化為適合於藉由吸入遞送之尺寸，諸如約50微米或更小，或約10微米或更小。該等尺寸之粒子可使用熟習此項技術者已知之粉碎方法來製備，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、形成奈米粒子之超臨界流體加工、高壓均質化、或噴霧

乾燥。

**【0163】** 供在吸入器或吹入器中使用之膠囊、泡殼及藥筒可經調配以含有以下之粉末混合物：本文所提供之醫藥組合物；適合粉末基劑，諸如乳糖或澱粉；及效能調節劑，諸如*l*-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂。乳糖可為無水的或呈單水合物之形式。其他合適賦形劑或載劑包括(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/鼻內投藥的醫藥組合物可進一步包含合適香料，諸如薄荷腦及左薄荷腦；及/或甜味劑，諸如糖精及糖精鈉。

**【0164】** 本文所提供之用於局部投藥的醫藥組合物可經調配用於立即釋放或改良釋放，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放。

#### D. 改良釋放

**【0165】** 本文所提供之醫藥組合物可經調配呈改良釋放劑型。如本文中所示，術語「改良釋放」係指劑型釋放活性成分之速率或位置不同於立即劑型藉由相同途徑投與時釋放活性成分之速率或位置。改良釋放劑型包括(但不限於)延遲釋放、延長釋放、長期釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、加速釋放及快速釋放、靶向釋放、程式化釋放及胃滯留劑型。改良釋放劑型中之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之多種改良釋放裝置及方法來製備，包括(但不限於)基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多微粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸溶包衣、多層包衣、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形現象來改變。

**【0166】** 改良釋放之實例包括(但不限於)以下美國專利案號中所述

之彼等：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

【0167】 本文所提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之基質控制釋放裝置來製造(參見 Takada 等人，「Encyclopedia of Controlled Drug Delivery」，第2卷，Mathiowitz編，Wiley, 1999)。

【0168】 在某些實施例中，本文所提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物係使用可侵蝕性基質裝置來調配，該裝置為遇水膨脹、可侵蝕性或可溶性聚合物，包括(但不限於)合成聚合物及天然存在之聚合物及衍生物，諸如多醣及蛋白質。

【0169】 適用於形成可侵蝕性基質之材料包括(但不限於)甲殼素、聚葡萄糖胺糖、葡聚糖及支鏈澱粉；瓊脂膠、阿拉伯膠、刺梧桐膠、刺槐豆膠、黃耆膠、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，諸如卵磷脂；海藻酸鹽；丙二醇海藻酸酯；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、乙酸羥丙基甲基纖維素偏苯三酸酯(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-羥基乙酯)；聚丙交酯；L-麩胺酸與-L-麩胺酸乙酯之共聚物；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、甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙基)酯及甲基丙烯酸(三甲基胺基乙基)酯氯化物之均聚物及共聚物。

**【0170】** 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物係用非可侵蝕性基質裝置調配。活性成分溶解或分散於惰性基質中且主要藉由在投與後擴散穿過惰性基質來釋放。適合用作非可侵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、氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離聚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/乙醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化尼龍、塑化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、交聯聚維酮及交聯之部分水解聚乙酸乙烯酯；及脂肪化合物，諸如巴西棕櫚蠟、微晶蠟及三酸甘油酯。

【0171】 在基質控制釋放系統中，所需釋放動力學可例如經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、活性成分與聚合物之比率、及組合物中之其他賦形劑或載劑來控制。

【0172】 本文所提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備，包括直接壓縮、乾法或濕法製粒隨後壓縮、及熔融-粒化隨後壓縮。

## 2.滲透控制釋放裝置

【0173】 本文所提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物可使用滲透控制釋放裝置來製造，該等滲透控制釋放裝置包括(但不限於)單腔室系統、雙腔室系統、不對稱膜技術(AMT)及擠壓核心系統(ECS)。一般而言，該等裝置具有至少兩個組分：(a)含有活性成分之核心；及(b)具有至少一個遞送口之半透膜，其囊封該核心。該半透膜控制水從水性使用環境流入該核心以使得藥物藉由擠壓穿過遞送口而釋放。

【0174】 除活性成分外，滲透裝置之核心亦視情況包括滲透劑，其產生將水從使用環境輸送至裝置之核心中的驅動力。一類滲透劑為遇水膨脹之親水性聚合物，其等亦稱為「滲透聚合物」及「水凝膠」。適合作為滲透劑之遇水膨脹的親水性聚合物包括(但不限於)親水性乙烯基及丙烯酸系聚合物、多醣(諸如海藻酸鈣)、聚環氧乙烷(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙吡咯啉酮(PVP)、交聯PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP與疏水性單體(諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯)之共聚物、含有大PEO嵌段之親水性聚胺基甲酸酯、交聯羧甲纖維素鈉、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)、海藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、三仙膠及羥基乙酸澱粉鈉。

**【0175】** 另一類滲透劑為滲透原，其等能夠吸收水以影響跨周圍包衣障壁的滲透壓梯度。合適滲透原包括(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、甘露糖醇、棉子糖、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、反丁烯二酸、檸檬酸、順丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸、麩胺酸、對甲苯磺酸、丁二酸及酒石酸；尿素；及其混合物。

**【0176】** 可使用不同溶解速率之滲透劑來影響起初自劑型遞送活性成分之快速程度。例如，可使用諸如MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE)之非晶形糖來在最初幾小時期間提供較快遞送以迅速產生所需治療作用，並逐漸且不斷地釋放剩餘量以長期維持治療性或預防性作用之所需量。在此情況下，以此速率釋放活性成分以置換代謝及排泄之活性成分的量。

**【0177】** 核心亦可包括如本文所述之多種其他賦形劑及載劑以增強劑型之性能或提高穩定性或加工。

**【0178】** 適用於形成半透膜之材料包括各種等級之丙烯酸聚合物、聚乙烯、醚、聚醯胺、聚酯及纖維素衍生物，其等可透過水且在生理相關pH值下不溶於水，或易藉由化學改變(諸如交聯)變得不溶於水。適用於形成包衣之聚合物的實例包括塑化、未塑化及增強之乙酸纖維素(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)、乙基氨基甲酸CA、CAP、甲基氨基甲酸CA、丁二酸CA、偏苯三酸乙酸纖維素(CAT)、二甲基氨基乙酸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、乙酸瓊脂、三乙酸直鏈澱粉、乙酸β葡聚糖、三乙酸β葡聚糖、乙醛乙酸二甲酯、刺槐豆膠三乙酸酯、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)及聚(丙烯酸酯)及聚(甲基丙烯酸)及聚(甲基丙烯酸酯)及其共聚物、澱粉、葡聚糖、糊精、聚葡萄糖胺糖、膠原蛋白、明膠、聚烯烴、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

【0179】半透膜亦可為疏水性微孔膜，其中孔隙實質上由氣體填充且不會被水性介質潤濕，但水蒸氣可透過，如美國專利案號5,798,119中所揭示。此類疏水性但水蒸氣可透過之膜通常由疏水性聚合物構成，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、聚鹵乙烯、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

【0180】半透膜上之遞送口可在包覆包衣後藉由機械或雷射鑽孔來形成。遞送口亦可當場藉由腐蝕水溶性物質之栓塞或藉由使核心中凹痕上膜之較薄部分破裂來形成。另外，遞送口可在包覆包衣過程期間形成，如在美国專利案號5,612,059及5,698,220中所揭示之類型的不對稱膜包衣之情況下。

【0181】所釋放之活性成分的總量及釋放速率可實質上經由半透膜之厚度及孔隙率、核心之組成及遞送口之數目、尺寸及位置來調節。

【0182】 滲透控制釋放劑型中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提高調配物之性能或加工。

【0183】 滲透控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術來製備(參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，同上；Santus及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)。

【0184】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配呈AMT控制釋放劑型，其包含包覆含有活性成分及其他醫藥上可接受之賦形劑或載劑之核心的不對稱滲透膜。參見美國專利案號5,612,059及WO 2002/17918。AMT控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術來製備，包括直接壓縮、乾法製粒、濕法製粒及浸塗方法。

【0185】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配呈ESC控制釋放劑型，其包含包覆包含活性成分、羥乙基纖維素及其他醫藥上可接受之賦形劑或載劑的核心之滲透膜。

### 3. 多微粒控制釋放裝置

【0186】 本文所提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物可製造成多微粒控制釋放裝置，其包含許多直徑在約10  $\mu\text{m}$ 至約3 mm、約50  $\mu\text{m}$ 至約2.5 mm或約100  $\mu\text{m}$ 至約1 mm範圍內之粒子、顆粒或丸粒。此等多微粒可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備，包括濕法及乾法製粒、擠壓/滾圓法、滾筒-壓實、熔融-凝固及藉由噴塗種核來製備。參見，例如，*Multiparticulate Oral Drug Delivery*；Marcel Dekker: 1994；及*Pharmaceutical Pelletization Technology*；Marcel Dekker: 1989。

【0187】如本文所述之其他賦形劑或載劑可與醫藥組合物摻合以有助於加工及形成多微粒。所得粒子自身可構成多微粒裝置或可由各種成膜物質包覆，諸如腸溶聚合物、遇水膨脹及水溶性聚合物。多微粒可進一步加工成膠囊或錠劑。

#### 4. 靶向遞送

【0188】本文所提供之醫藥組合物亦可經調配以靶向待治療個體身體之特定組織、受體或其他區域，包括基於脂質體、重密封紅血球及抗體之遞送系統。實例包括(但不限於)以下美國專利案號中所揭示之彼等：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

【0189】在一實施例中，本文提供一種治療、改善或預防個體之病症、疾病或病狀的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之本文所提供化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0190】在另一實施例中，本文提供一種治療、改善或預防個體之病症、疾病或病狀之一或多種症狀的方法，其包括向該個體投與本文所提供之醫藥組合物(例如包含式I化合物之醫藥組合物)，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、或同位素變異體；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。

**【0191】** 在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為神經性疾病。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為神經退化性疾病。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為眼部病症。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為唐氏症候群(Downs syndrome)。

**【0192】** 在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)、阿茲海默氏病(AD)、創傷性腦損傷(TBI)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、多發性硬化症(MS)或癡呆。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為帕金森氏病。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為創傷性腦損傷。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為肌肉萎縮性側索硬化。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為多發性硬化症。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為癡呆。在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為額顳葉型癡呆。

**【0193】** 在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為由tau蛋白介導之病症、疾病或病狀。在某些實施例中，該由tau蛋白介導之病症、疾病或病狀為tau蛋白病。在某些實施例中，該由tau蛋白介導之病症、疾病或病狀為阿茲海默氏病。

**【0194】** 在某些實施例中，該病症、疾病或病狀為阿茲海默氏病。在某些實施例中，阿茲海默氏病為1階段AD (無損傷)。在某些實施例中，阿茲海默氏病為2階段AD (極輕微退化)。在某些實施例中，阿茲海默氏病為3階段AD (輕微退化)。在某些實施例中，阿茲海默氏病為4階段AD (中度退化)。在某些實施例中，阿茲海默氏病為5階段AD (中等嚴重退化)。

在某些實施例中，阿茲海默氏病為6階段AD (嚴重退化)。在某些實施例中，阿茲海默氏病為7階段AD (極嚴重退化)。

**【0195】** 本文所提供之方法包涵無關於患者年齡地治療個體，儘管一些疾病或病症在某些年齡組中更常見。

**【0196】** 取決於待治療之疾病及個體之病狀，本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，可藉由經口、非經腸(例如，肌內、腹膜內、靜脈內、CIV、腦內注射或輸注、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)投與途徑進行投與。本文亦提供以儲槽式調配物投與本文所提供之化合物或醫藥組合物，其中活性成分係在預定時間段內釋放。本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，可呈合適劑量單位單獨調配或與醫藥上可接受之賦形劑、載劑、佐劑及媒劑一起調配，以適用於各投與途徑。

**【0197】** 在一實施例中，本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；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，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、或同位素變異體；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。在又另一實施例中，本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係靜脈內投與。在又另一實施例中，本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係皮下投與。在又另一實施例中，本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；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。

**【0198】** 本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，可呈單次劑量遞送，諸如(例如)單次快速注射、或口服錠劑或丸劑；或隨時間推移，諸如(例如)隨時間推

移連續輸注或隨時間推移分次快速給藥。若需要，本文所提供之化合物可重複投與，例如，直至個體經歷穩定疾病或消退，或直至個體經歷疾病進展或不可接受之毒性。藉由此項技術中已知之方法(諸如評估個體之症狀及身體檢查)確定穩定疾病或其缺乏。

**【0199】** 本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，可每日一次(QD)，或分成多個每日劑量，諸如每日兩次(BID)及每日三次(TID)，進行投與。另外，投與可為連續(即每日)或間歇性。如本文所用，術語「間歇」或「間歇性」意指定期或不定期地停止及開始。例如，間歇性投與本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係每週一至六天循環投與(例如，每日投與持續二至八週，其後接著不投與至多一週之休息期)，或隔天投與。

**【0200】** 在某些實施例中，本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，係週期性地投與至患者。循環療法涉及投與活性劑持續一段時間，其後接著休息一段時間，並重複此順序投與。循環療法可減少對一或多種療法之抗性的發展，避免或減少療法中之一種的副作用，及/或改良治療之功效。

【0201】 在某些實施例中，治療上有效量的範圍為每天每千克個體體重約0.001至100 mg (mg/kg/天)、約0.01至約75 mg/kg/天、約0.1至約50 mg/kg/天、約0.5至約25 mg/kg/天、或約1至約20 mg/kg/天，其可呈單次或多次劑量投與。在此範圍內，劑量之範圍為約0.005至約0.05、約0.05至約0.5、約0.5至約5.0、約1至約15、約1至約20、或約1至約50 mg/kg/天。

【0202】 然而，應瞭解可改變任一特定個體之具體劑量含量及投與頻率及將隨各種因素改變，包括所使用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時間長、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與模式及時間、排泄率、藥物併用、特定病況之嚴重度、及主體所經歷之治療。

【0203】 在某些實施例中，該個體為哺乳動物。在某些實施例中，該個體為人類。

【0204】 本文所提供之化合物，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，亦可與適用於治療及/或預防本文所述之病症、疾病或病狀的其他治療劑組合或組合使用。

【0205】 如本文所用，術語「組合」包括一種以上療法(例如，一或多種預防劑及/或治療劑)之使用。然而，使用術語「組合」不限制療法(例如，預防劑及/或治療劑)投與至患有疾病或病症之個體的順序。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)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週之前)、伴隨其一起、或在其之後(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週之後)投與至個體。本文亦涵蓋三聯療法。

**【0206】** 本文所提供之化合物(例如, 式I化合物)或其對映異構體、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與途徑係與第二療法之投與途徑無關。在一實施例中, 本文所提供之化合物(例如, 式I化合物)或其對映異構體、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)或其對映異構體、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, 或其對映異構體、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, 係經口或靜脈內投與, 且第二療法可經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌內、經直腸、經鼻、鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由藉由導管或支架局部遞送、皮下、脂肪內、關節內、鞘內或含於緩釋劑型中投與。在一實施例中, 本文所提供之化合物, 例如, 式I化合物, 或其對映異構體、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之投與方式(經口或藉由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，係藉由一種投與方式(例如，藉由IV)進行投與，而第二藥劑係藉由另一種投與方式(例如，經口)進行投與。

【0207】 在某些實施例中，本文所提供之每種方法可獨立地進一步包括投與第二治療劑之步驟。

【0208】 本文所提供之化合物亦可呈使用熟習此項技術者熟知之封裝材料的製品提供。參見，例如，美國專利案號5,323,907；5,052,558；及5,033,252。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、及適於所選調配物及預期投與及治療模式的任何封裝材料。

【0209】 在某些實施例中，本文亦提供套組，其在由醫療從業者使用時可簡化適當量之活性成分向個體之投與。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)的劑型。

【0210】 在某些實施例中，該套組包括容器，該容器包含本文所提供之化合物的劑型，例如，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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，在容器中包含一或多種本文所述之其他治療劑。

【0211】 本文所提供之套組亦可包括用於投與活性成分之裝置。此類裝置之實例包括(但不限於)注射器、無針注射器滴注袋、貼片及吸入器。本文所提供之套組亦可包括用於投與活性成分之保險套。

【0212】 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，若活性成分係呈必須復水用於非經腸投與之固體形式提供，則套組可包括合適媒劑之密封容器，其中活性成分可溶解以形成適用於非經腸投與之無顆粒無菌溶液。醫藥上可接受之載劑的實例包括(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、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸林格氏注射液；水溶性媒劑，包括(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；非水性媒劑，包括(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉荳蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

**【0213】** 在一實施例中，本文提供抑制個體中之澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；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，本文所提供之方法係用於抑制個體中之總澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生。

**【0214】** 在另一實施例中，本文提供減少個體中澱粉樣蛋白 $\beta$ 含量的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；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，本文所提供之方法用於減少個體中總澱粉樣蛋白 $\beta$ 含量。

**【0215】** 在又另一實施例中，本文提供減弱個體或細胞中澱粉樣蛋白 $\beta$ 誘導之訊號路徑的方法，其包括向該個體或細胞投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；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，本文所提供之方法用於減少個體中總澱粉樣蛋白 $\beta$ 含量。

**【0216】** 在又另一實施例中，本文提供抑制細胞中之澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生的方法，其包括使該細胞與有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。在某些實施例中，本文所提供之方法係用於抑制細胞中之總澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生。

**【0217】** 在一實施例中，該澱粉樣蛋白 $\beta$ 為澱粉樣蛋白 $\beta$  36、澱粉樣蛋白 $\beta$  37、澱粉樣蛋白 $\beta$  38、澱粉樣蛋白 $\beta$  39、澱粉樣蛋白 $\beta$  40、澱粉樣蛋白 $\beta$  41、澱粉樣蛋白 $\beta$  42、澱粉樣蛋白 $\beta$  43、澱粉樣蛋白 $\beta$  44、澱粉樣蛋白 $\beta$  45、澱粉樣蛋白 $\beta$  46、澱粉樣蛋白 $\beta$  47、澱粉樣蛋白 $\beta$  48、澱粉樣蛋白 $\beta$  49、澱粉樣蛋白 $\beta$  50、澱粉樣蛋白 $\beta$  51、或澱粉樣蛋白 $\beta$  52、或其組合。在另一實施例中，該澱粉樣蛋白 $\beta$ 為澱粉樣蛋白 $\beta$  40。在又另一實施例中，該澱粉樣蛋白 $\beta$ 為澱粉樣蛋白 $\beta$  42。

**【0218】** 在一實施例中，本文提供抑制個體中之tau蛋白產生的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；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，本文所提供之方法係用於抑制個體中之總tau蛋白(包括磷酸化tau蛋白)產生。

**【0219】** 在另一實施例中，本文提供減少個體中tau蛋白含量的方

法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；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，本文所提供之方法用於減少個體中總tau蛋白含量。

**【0220】** 在又另一實施例中，本文提供抑制細胞中之tau蛋白產生的方法，其包括使該細胞與有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。在某些實施例中，本文所提供之方法係用於抑制細胞中之總tau蛋白(包括磷酸化tau蛋白)產生。

**【0221】** 在一實施例中，該tau蛋白為磷酸化tau蛋白。在另一實施例中，該tau蛋白為超磷酸化tau蛋白。在又另一實施例中，該tau蛋白為人類tau蛋白。在又另一實施例中，該tau蛋白為人類同功異型體0N3R、0N4R、1N3R、1N4R、2N3R、或2N4R。

**【0222】** 在一實施例中，本文提供抑制個體中之磷酸化tau蛋白產生的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

**【0223】** 在另一實施例中，本文提供減少個體中磷酸化tau蛋白含量的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0224】在又另一實施例中，本文提供抑制細胞中之磷酸化tau蛋白產生的方法，其包括使該細胞與有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

【0225】在一實施例中，本文提供抑制個體中之超磷酸化tau蛋白產生的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0226】在另一實施例中，本文提供減少個體中超磷酸化tau蛋白含量的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0227】在又另一實施例中，本文提供抑制細胞中之超磷酸化tau蛋白產生的方法，其包括使該細胞與有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

【0228】在又另一實施例中，本文提供減弱個體或細胞中之tau蛋白

誘導訊號的方法，其包括使該個體或細胞與有效量之式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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

【0229】藉由以下非限制性實例將進一步理解本發明。

#### 實例

【0230】如本文中所用，此等方法、反應圖及實例中所用之符號及慣例無論特定縮寫是否經具體定義，均係與當代科學文獻(例如Journal of the American Chemical Society、Journal of Medicinal Chemistry、或Journal of Biological Chemistry)中所用之彼等一致。

#### 實例1

##### 減少澱粉樣蛋白 $\beta$ 40含量

【0231】使用標準方案將來自攜帶澱粉樣蛋白前驅體蛋白基因複本之家族性阿茲海默氏病患者的誘導型多能幹細胞分化為神經元。Israel等人，*Nature* **2012**, 482, 216-220。將神經前驅體細胞接種至24孔板上，並歷經三週分化成神經元。從第4天開始，培養物中之此等細胞中分泌之A $\beta$ 含量呈指數增加。在第6天收集來自每一孔之培養基用於A $\beta$  40分析，並在第39天收集用於A $\beta$  42分析，並用含有化合物或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液之培養基更換。24小時後，收集來自每一孔之培養基，並使用市售ELISA套組測定試驗化合物在24小時內對A $\beta$ 含量之影響。圖1顯示在處理24小時後，化合物A1至A4對由神經元分泌之A $\beta$  40含量的影響。圖2顯示在處理24小時後，化合物A1至A3對由神經元分泌之A $\beta$  40含量的影響。

#### 實例2

## 化合物表徵

【0232】 合成化合物**A1**，並藉由質譜測定為具有371.0 (MH<sup>+</sup>)之質量，並藉由HPLC測定在230 nm下具有98%之純度。合成化合物**A2**，並藉由質譜測定為具有360.0 (MH<sup>+</sup>)之質量，並藉由HPLC測定在230 nm下具有98%之純度。合成化合物**A3**，並藉由質譜測定為具有338.0 (MH<sup>+</sup>)之質量，並藉由HPLC測定在230 nm下具有大於99%之純度。

## 實例3

化合物**A1**至**A3**在新鮮人類血漿中之代謝穩定性

【0233】 將化合物**A1**至**A3**直接獨立地外添加至單獨批次之新鮮人類血漿中，其中以肝素鈉作為抗凝血劑，使得每種化合物之最終檢定濃度為1.00 μM。在室溫下培育0、0.5、1、2及4小時後，取出樣品並等分用於分析。使用伐昔洛韋(valacyclovir)作為陽性對照。藉由蛋白質沉澱處理含有測試化合物之血漿樣品。

【0234】 在乙腈或乙腈:水(1:1，v/v)中製備試驗化合物之初級1.00 mM儲備溶液。從初級儲液於乙腈:水(1:1，v/v)中製備0.200 mM工作儲液，其用於人類血漿穩定性研究。當未在使用中時，將初級儲備溶液及工作儲備溶液儲存於-20°C下。當在檢定中使用時，將工作儲液在室溫下保持儘可能短之時間。

【0235】 藉由在1.7 mL摺扣管中將5.00 μL測試化合物儲備溶液添加至0.995 mL人類血漿(肝素鈉)來開始人類血漿穩定性研究。藉由在開始每次培育後立即移除重複之50.0 μL血漿等分試樣並在150 μL甲醇中中止來產生時間零點。將血漿培育管加蓋並在時間點之間保持在室溫下。

【0236】 培育0.5、1、2及4小時後，取出重複的50.0 μL血漿等分試

樣並置於含有150 µL甲醇之提取管中。藉由渦旋混合立即提取每一時間點，離心，並將上清液移至HPLC小瓶中進行分析。提取所有樣品後，藉由LC/MS/MS分析提取物。

【0237】 培育溶液之LC/MS/MS分析係在用質譜儀檢測之前藉由使用層析法初始分離測試化合物峰來進行。LC/MS系統係由與TQS-Micro或Quattro Premier耦合之HPLC構成。使用加熱之氦氣在Z-噴霧源/界面設置中霧化流動相，以正電離模式或負電離模式電噴霧。使用MS/MS檢測電離之化合物。使用MassLynx獲取資料。

【0238】 化合物A1至A3之峰高顯示於表1中，而陽性對照之峰高顯示於表2中。在新鮮人類血漿中，化合物A1至A3未經顯著代謝。

表1. 化合物A1至A3在新鮮人類血漿中之峰高

化合物	時間(h)	峰高	平均高度	剩餘%
A1	0	4,425	4,250	100
		4,076		
	0.5	3,851	3,740	88
		3,622		
	1	3,893	3,680	87
		3,468		
2	3,492	3,510	83	
	3,537			
4	3,543	3,670	86	
	3,793			
A2	0	12,908	12,600	100
		12,347		
	0.5	12,887	13,300	106
		13,737		
	1	13,487	13,000	103
		12,490		
2	13,135	13,000	103	
	12,952			
4	13,167	13,100	104	
	13,054			
A3	0	4,020	4,210	100

化合物	時間(h)	峰高	平均高度	剩餘%
		4,400		
	0.5	4,506	4,100	97
		3,692		
	1	3,403	3,660	87
		3,921		
	2	3,395	3,440	82
		3,476		
	4	3,916	3,850	91
		3,775		

表2.陽性對照伐昔洛韋在新鮮人類血漿中之峰高

時間(h)	峰高	平均高度	剩餘%
0	21,201	21,400	100
	21,603		
0.5	21,055	20,700	96.7
	20,329		
1	19,281	20,500	95.8
	21,630		
2	19,941	19,800	92.5
	19,624		
4	17,697	17,700	82.7
	17,785		

## 實例4

## 化合物A2在大鼠中之藥物動力學研究

【0239】在大鼠中對化合物A2進行藥物動力學研究。結果係總結於表3中。

表3.化合物A2在大鼠中之PK參數

途徑	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>最終</sub> (h*ng/mL)	AUC <sub>INF</sub> (h*ng/mL)	V <sub>z</sub> 或 V <sub>z</sub> /F (L/kg)	CL或CL/F (mL/min/kg)	HL (h)	AUC <sub>INF</sub> /劑量	%F
IV		4310	13400	13800	0.51	1.2	5	13800	
PO	4	4590	56200	64200	1.6	2.6	7	6420	45

【0240】亦分析在大鼠CSF中之化合物A2。結果顯示於下文表4

中，其中BQL代表低於2.0 ng/mL之可量化極限。

表4.CSF中之化合物A2

途徑	動物編號	隨時間(h)推移之CSF濃度(ng/mL)							
		0.00	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	12	24
IV	845	BQL							
	846	BQL		4.2					
	847	BQL		17		15		BQL	
	848		BQL		BQL		BQL		BQL
	849		65		4.9		1.4		BQL
	850		0.95		BQL		BQL		BQL
	<b>N</b>		<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>平均</b>			<b>33</b>	<b>11</b>	<b>4.9</b>	<b>15</b>	<b>1.4</b>		
PO	851	BQL		5.3					
	852	BQL		32		139		1.5	
	853	BQL		6.7		56		11	
	854		2.7		3.6		BQL		BQL
	855		4.3		2.8		1.6		2.0
	856		BQL		3.1		20		BQL
	<b>N</b>		<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>平均</b>			<b>3.5</b>	<b>15</b>	<b>3.2</b>	<b>97.4</b>	<b>11</b>	<b>6.5</b>	<b>2.0</b>
<b>SD</b>				<b>15</b>	<b>0.39</b>				
<b>CV%</b>				<b>102</b>	<b>12</b>				

\* \* \* \* \*

【0241】 提供上文所述之實例以向一般技術者提供如何製備及使用所主張實施例之完整揭示及描述，並不旨在限制本文所揭示之內容的範圍。對於熟習此項技術者而言顯而易見之修改係旨在落入以下申請專利範圍之範圍內。本說明書中所引用之所有公開案、專利及專利申請案均係以引用之方式併入本文中，引用程度如同明確且個別地表明每一此等公開案、專利及專利申請案以引用之方式併入般。

## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種醫藥組合物，其包含由以下所組成之群之化合物：

4-(*N*-(3-(甲基磺醯胺基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸；

3-(*N*-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸；

3-(*N*-(3,5-二甲氧基苯基)胺磺醯基)苯甲酸；

3-((2-甲氧基-5-硝基苯基)磺醯胺基)-4-甲基苯甲酸；及

2-氟-4-(*N*-(3-(甲基磺醯胺基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸；

或其互變異構體、兩種或更多種互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽或水合物，及醫藥上可接受之賦形劑。

### 【第2項】

如請求項1之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈單一劑型。

### 【第3項】

如請求項2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈經口、非經腸、或靜脈內劑型。

### 【第4項】

如請求項3之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈選自錠劑、膠囊、或溶液之經口劑型。

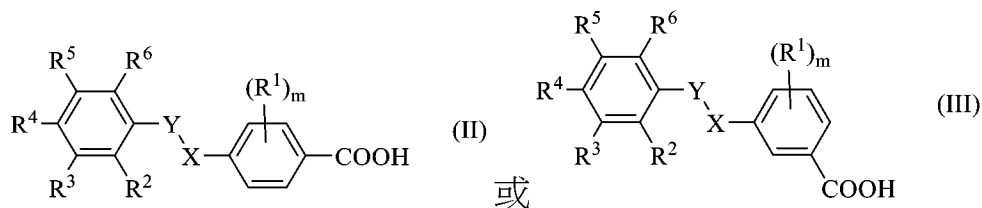
### 【第5項】

如請求項1之醫藥組合物，其還包含第二治療劑。

### 【第6項】

一種醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療個體中阿茲海默氏

病(Alzheimer's disease)之一或多種症狀的藥劑，其中該醫藥組合物包含式II或式III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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽或水合物，及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

X為-SO<sub>2</sub>-且Y為-NH-或X為-NH-且Y為-SO<sub>2</sub>-；

R<sup>1</sup>為氟或甲基；

R<sup>2</sup>及R<sup>4</sup>各者為氫；

R<sup>3</sup>為硝基、三氟甲基、甲氧基、或甲基磺醯胺基；

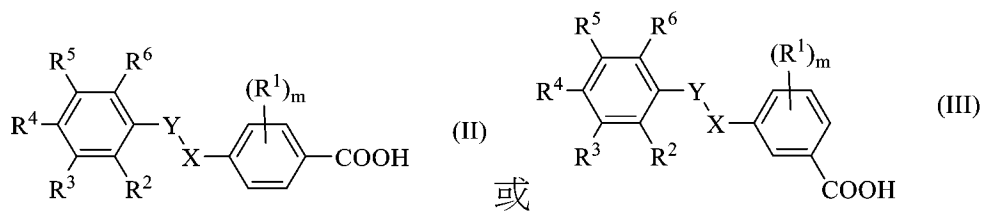
R<sup>5</sup>為氫或甲氧基；

R<sup>6</sup>為氫、甲基、或甲氧基；且

m為整數0或1。

### 【第7項】

一種醫藥組合物之用途，其係用於製備用於抑制個體中澱粉樣蛋白β產生的藥劑，其中該醫藥組合物包含式II或式III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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽或水合物，及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

X為 $-\text{SO}_2-$ 且Y為 $-\text{NH}-$ 或X為 $-\text{NH}-$ 且Y為 $-\text{SO}_2-$ ；

$\text{R}^1$ 為氟或甲基；

$\text{R}^2$ 及 $\text{R}^4$ 各者為氫；

$\text{R}^3$ 為硝基、三氟甲基、甲氧基、或甲基磺醯胺基；

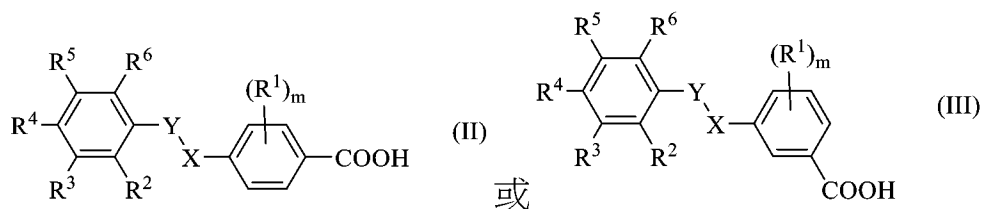
$\text{R}^5$ 為氫或甲氧基；

$\text{R}^6$ 為氫、甲基、或甲氧基；且

m為整數0或1。

#### 【第8項】

一種醫藥組合物之用途，其係用於製備用於減少個體中澱粉樣蛋白 $\beta$ 含量的藥劑，其中該醫藥組合物包含式II或式III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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽或水合物，及醫藥上可接受之賦形劑；

其中：

X為 $-\text{SO}_2-$ 且Y為 $-\text{NH}-$ 或X為 $-\text{NH}-$ 且Y為 $-\text{SO}_2-$ ；

$\text{R}^1$ 為氟或甲基；

$\text{R}^2$ 及 $\text{R}^4$ 各者為氫；

$R^3$ 為硝基、三氟甲基、甲氧基、或甲基磺醯胺基；

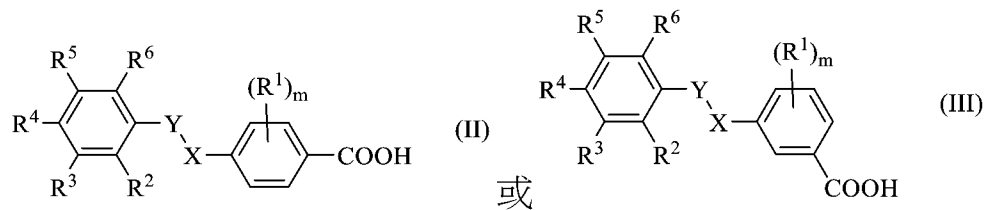
$R^5$ 為氫或甲氧基；

$R^6$ 為氫、甲基、或甲氧基；且

$m$ 為整數0或1。

### 【第9項】

一種化合物之用途，其係用於製備用於抑制細胞中澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生的藥劑，其中該化合物為式II或式III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、或同位素變異體；或其醫藥上可接受之鹽或水合物；

其中：

$X$ 為 $-SO_2-$ 且 $Y$ 為 $-NH-$ 或 $X$ 為 $-NH-$ 且 $Y$ 為 $-SO_2-$ ；

$R^1$ 為氟或甲基；

$R^2$ 及 $R^4$ 各者為氫；

$R^3$ 為硝基、三氟甲基、甲氧基、或甲基磺醯胺基；

$R^5$ 為氫或甲氧基；

$R^6$ 為氫、甲基、或甲氧基；且

$m$ 為整數0或1。

### 【第10項】

一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備用

於治療個體中阿茲海默氏病之一或多種症狀的藥劑。

**【第11項】**

一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於抑制個體中澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生的藥劑。

**【第12項】**

一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於減少個體中澱粉樣蛋白 $\beta$ 含量的藥劑。

**【第13項】**

一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於抑制細胞中澱粉樣蛋白 $\beta$ 產生的藥劑。

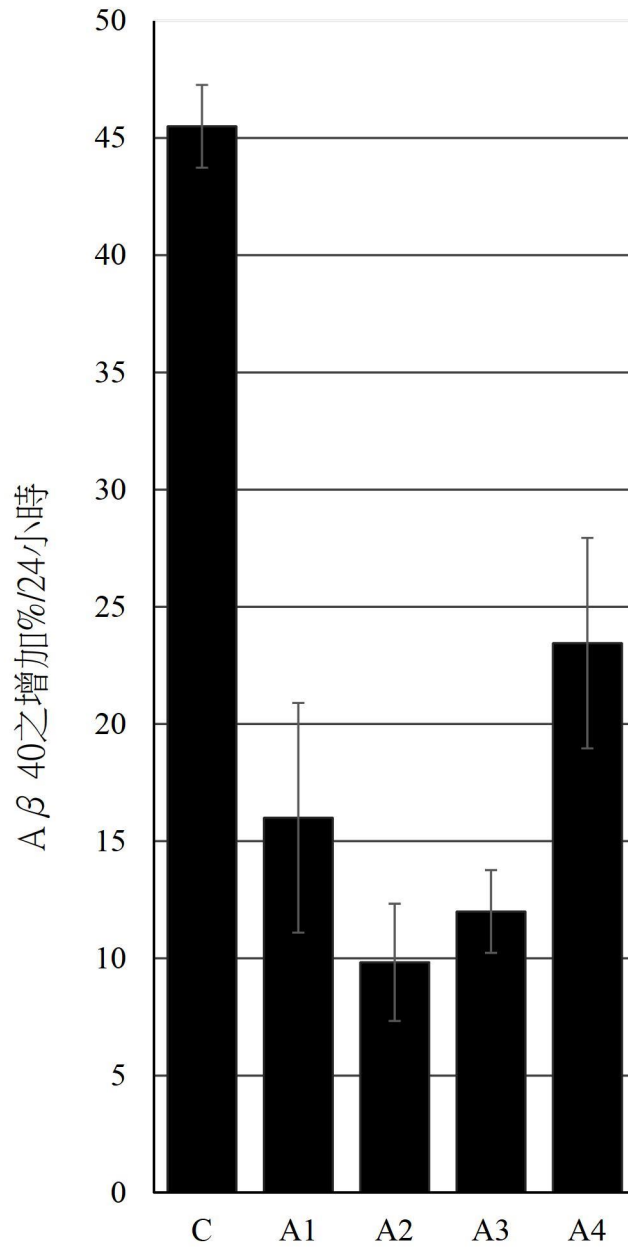
**【第14項】**

如請求項7至9及11至13中任一項之用途，其中該澱粉樣蛋白 $\beta$ 為澱粉樣蛋白 $\beta$  40或澱粉樣蛋白 $\beta$  42。

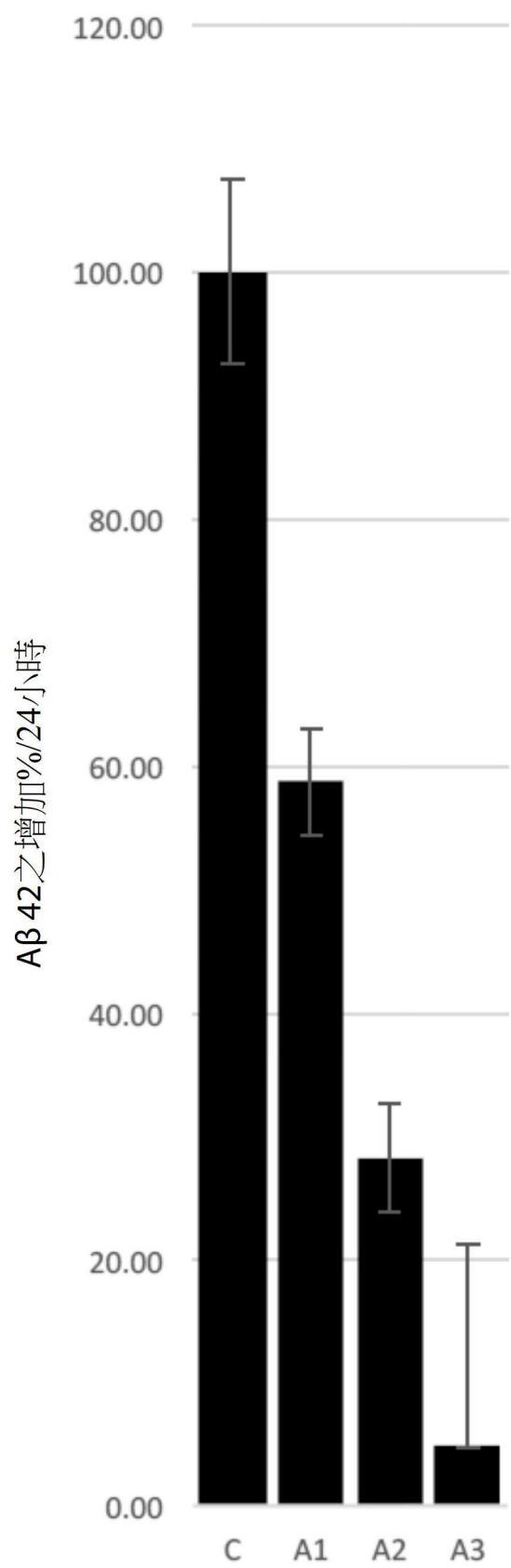
**【第15項】**

如請求項6或10之用途，其中該阿茲海默氏病為1階段阿茲海默氏病、2階段阿茲海默氏病、3階段阿茲海默氏病、4階段阿茲海默氏病、5階段阿茲海默氏病、6階段阿茲海默氏病、或7階段阿茲海默氏病。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】