



(21) 申請案號：111113065

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 06 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/12 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/4436(2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/04/05

美國

63/170,852

(71) 申請人：美商伊尼製藥股份有限公司 (美國) INIPHARM, INC. (US)

美國

(72) 發明人：歐汀苟 喬許亞 ODINGO, JOSHUA (US)；安南丹 山姆帕斯 庫瑪 ANANDAN, SAMPATH KUMAR (US)；許 海瑟 凱 維伯 HSU, HEATHER KAY WEBB (US)；弗洛里奧 文森特 FLORIO, VINCENT (US)；坦里 蘇布拉馬尼亞 賈納丹 TANTRY, SUBRAMANYAM JANARDHAN (IN)；杜萊瓦密 阿西莎亞曼尼 葉雅拉 DURAISWAMY, ATHISAYAMANI JEYARAJ (IN)；庫珀薩米 巴拉蒂 默漢 KUPPUSAMY, BHARATHI MOHAN (IN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：84 項 圖式數：0 共 121 頁

(54) 名稱

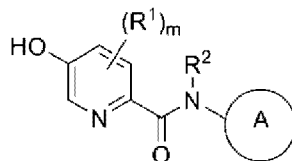
羥基吡啶 HSD17B13 抑制劑及其用途

(57) 摘要

本發明描述羥基吡啶 HSD17B13 抑制劑及包含該等抑制劑之醫藥組合物。本發明化合物及組合物適用於治療肝病、代謝疾病或心血管疾病，諸如 NAFLD 或 NASH，或藥物誘發之肝損傷(DILI)。

Described herein are hydroxypyridine HSD17B13 inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of liver disease, metabolic disease, or cardiovascular disease, such as NAFLD or NASH, or drug induced liver injury (DILI).

特徵化學式：



式(I)

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

羥基吡啶HSD17B13抑制劑及其用途

### 【英文發明名稱】

HYDROXYPYRIDINE HSD17B13 INHIBITORS AND USES  
THEREOF

### 【中文】

本發明描述羥基吡啶HSD17B13抑制劑及包含該等抑制劑之醫藥組合物。本發明化合物及組合物適用於治療肝病、代謝疾病或心血管疾病，諸如NAFLD或NASH，或藥物誘發之肝損傷(DILI)。

### 【英文】

Described herein are hydroxypyridine HSD17B13 inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of liver disease, metabolic disease, or cardiovascular disease, such as NAFLD or NASH, or drug induced liver injury (DILI).

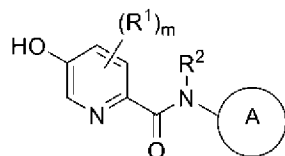
### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



式(I)

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

羥基吡啶HSD17B13抑制劑及其用途

### 【英文發明名稱】

HYDROXYPYRIDINE HSD17B13 INHIBITORS AND USES  
THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於羥基吡啶HSD17B13抑制劑及包含該等抑制劑之醫藥組合物。本發明化合物及組合物適用於治療肝病、代謝疾病或心血管疾病，諸如NAFLD或NASH，或藥物誘發之肝損傷(DILI)。

### 【先前技術】

【0002】 包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)之非酒精性脂肪肝病(NAFLD)視為代謝症候群之肝表現且特徵在於在無過度飲酒史之患者肝臟中三酸甘油酯的累積。患有NAFLD之大部分患者為肥胖或病態肥胖的且具有伴隨胰島素抗性。NAFLD/NASH的發病率在世界範圍內迅速增加，與肥胖發病率的增加相一致，且其當前為最常見的慢性肝病。

【0003】 NAFLD歸類為單純脂肪變性，其中僅觀測到肝脂肪變性；及NASH，其中觀測到小葉內炎症及肝細胞之氣球樣變性以及肝脂肪變性。患有NASH之NAFLD患者的比例仍不清楚，但可能在20%-40%範圍內。NASH為進行性疾病且可能導致肝硬化及肝細胞癌。據報導，百分之二十的NASH患者罹患肝硬化，且30%-40%患有NASH肝硬化之患者經歷肝臟相關死亡。最近，NASH已成為美國肝移植的第三大最常見適應症。當前，NAFLD/NASH之主要治療為藉由飲食及鍛煉改變生活方式。

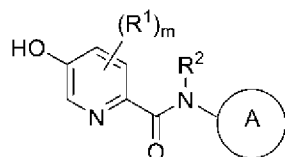
然而，藥理學療法為必不可少的，因為患有NAFLD的肥胖患者常常難以維持改善的生活方式。

**【0004】** 17 $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶(HSD17B)包含15個成員之大家族，其中一些涉及性激素代謝。一些HSD17B酶亦在膽固醇及脂肪酸代謝中起關鍵作用。近期研究顯示羥基類固醇17 $\beta$ -脫氫酶13 (HSD17B13) (一種具有未知生物功能之酶)為小鼠及人類中之新穎肝臟特異性脂滴(LD)相關蛋白。HSD17B13表現在患有非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之患者及小鼠中顯著上調。HSD17B13之肝過度表現促進肝臟中之脂質累積。HSD17B13亦可具有作為慢性肝病，諸如酒精性肝病(ALD)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD) (例如：脂肪變性、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、NASH-纖維化或肝硬化)、脂肪變性肝炎及肝癌之生物標記的潛力。

#### 【發明內容】

**【0005】** 本文提供適用於降低有需要之個體之HSD17B13之表現或活性的方法、化合物及組合物。另外，本文提供包含HSD17B13特異性抑制劑之方法、化合物及組合物，其可適用於降低有需要之個體之HSD17B13相關疾病或病狀之發病率。此類方法、化合物及組合物可適用於例如治療、預防、延遲或改善肝病、代謝疾病或心血管疾病。

**【0006】** 本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



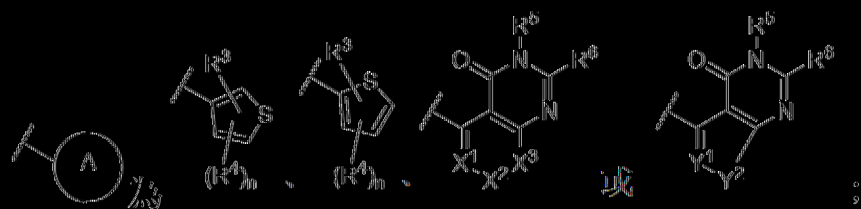
式(I)，

其中：

各  $R^1$  獨立地為氫、氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$m$  為 1-3；

$R^2$  為氫、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；



$R^3$  為氫、氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個  $R^{3a}$  取代；

各  $R^{3a}$  獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、

$\text{OC(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{C(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{C(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；

或同一原子上之兩個 $\text{R}^{3a}$ 形成側氧基；

各 $\text{R}^4$ 獨立地為氫、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC(=O)R}^a$ 、 $-\text{OC(=O)OR}^b$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{NHS(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或兩個 $\text{R}^4$ 一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S(=O)CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{C(=O)OH}$ 、 $-\text{C(=O)OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基；

$n$ 為1或2；

$\text{R}^5$ 為氫、氬、 $-\text{S(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、-

$C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{5a}$ 取代；

各 $R^{5a}$ 獨立地為氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=O)R^{10}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

或同一原子上之兩個 $R^{5a}$ 形成側氧基；

$R^6$ 為氬、氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 $\text{R}^{10}$ 獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{10a}$ 取代；

各 $\text{R}^{11}$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{11a}$ 取代；

各 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{13}$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{12a}$ 取代；

或 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{13}$ 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $\text{R}^{12b}$ 取代之雜環烷基；

各 $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{11a}$ 、 $\text{R}^{12a}$ 或 $\text{R}^{12b}$ 獨立地為氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、-

OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氘、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或同一原子上之兩個R<sup>10a</sup>、或兩個R<sup>11a</sup>、或兩個R<sup>12a</sup>、或兩個R<sup>12b</sup>一起形成側氧基；

X<sup>1</sup>為N或CR<sup>X1</sup>；

R<sup>X1</sup>為氘、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

X<sup>2</sup>為N或CR<sup>X2</sup>；

R<sup>X2</sup>為氘、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$X^3$  為 N 或  $CR^{X3}$  ；

$R^{X3}$  為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氘烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$Y^1$  為 N 或  $CR^{Y1}$  ；

$R^{Y1}$  為 氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氘烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$Y^2$  為 S、O 或  $NR^{Y2}$  ；

$R^{Y2}$  為 氫、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氘烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各  $R^a$  獨立地為  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氘烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$  烷基(環烷基)、 $C_1-C_6$  烷基(雜環烷基)、 $C_1-C_6$  烷基(芳基)或  $C_1-C_6$  烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氘烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基；

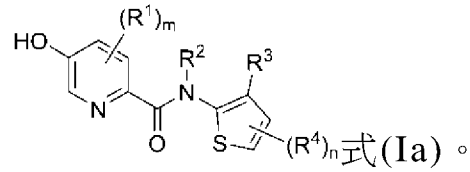
各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；及

各R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

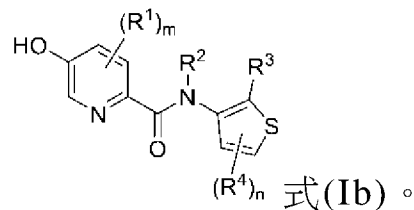
或R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>與其所附接之原子一起形成視情況經一或多個以下取代之雜環烷基：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

雜烷基。

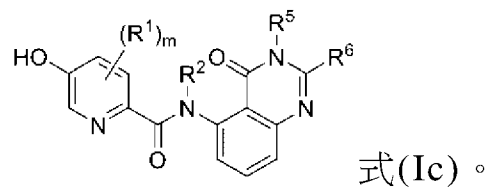
【0007】 本文揭示一種式(Ia)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



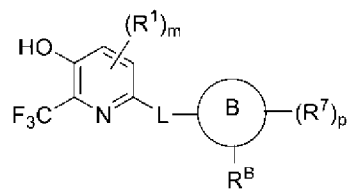
【0008】 本文揭示一種式(Ib)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



【0009】 本文揭示一種式(Ic)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



【0010】 本文揭示一種式(II)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(II)，

其中：

各  $R^1$  獨立地為氫、氖、鹵素、CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氚烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$m$ 為1或2；

$L$ 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 伸烷基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

$\text{R}^2$ 為氫、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氚烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

環 $B$ 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$\text{R}^B$ 為氫、氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氚烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{\text{Ba}}$ 取代；

各 $\text{R}^{\text{Ba}}$ 獨立地為氘、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、

$S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

或同一原子上之兩個 $R^{Ba}$ 形成側氧基；

各 $R^7$ 獨立地為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或兩個 $R^7$ 一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個以下取代：側氧基、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、

$C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

或兩個 $R^7$ 一起形成側氧基；

$p$ 為1-4；

各 $R^{10}$ 獨立地為 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6)$ 環烷基、 $(C_1-C_6)$ 雜環烷基、 $(C_1-C_6)$ 芳基或 $(C_1-C_6)$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{10a}$ 取代；

各 $R^{11}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6)$ 環烷基、 $(C_1-C_6)$ 雜環烷基、 $(C_1-C_6)$ 芳基或 $(C_1-C_6)$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{11a}$ 取代；

各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6)$ 環烷基、 $(C_1-C_6)$ 雜環烷基、 $(C_1-C_6)$ 芳基或 $(C_1-C_6)$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{12a}$ 取代；

或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^{12b}$ 取代之雜環烷基；

各 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 或 $R^{12b}$ 獨立地為氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、-

OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或同一原子上之兩個R<sup>10a</sup>、或兩個R<sup>11a</sup>、或兩個R<sup>12a</sup>、或兩個R<sup>12b</sup>一起形成側氧基；

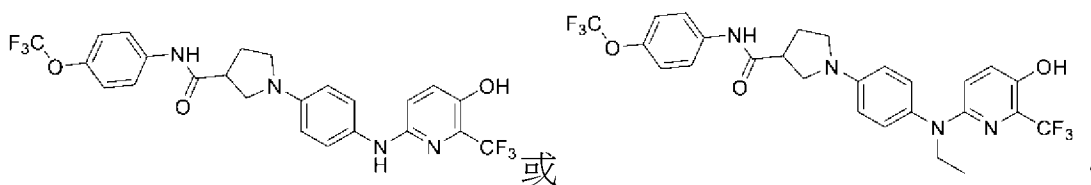
各R<sup>a</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：氬、側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OMe、-S(=O)Me、-S(=O)<sub>2</sub>Me、-NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

經烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：氘、側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OMe、-S(=O)Me、-S(=O)<sub>2</sub>Me、-NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>經烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；及

各R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>經烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：側氧基、氘、鹵素、-CN、-OH、-OMe、-S(=O)Me、-S(=O)<sub>2</sub>Me、-NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>經烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>與其所附接之原子一起形成視情況經一個、兩個或三個以下取代之雜環烷基：側氧基、氘、鹵素、-CN、-OH、-OMe、-S(=O)Me、-S(=O)<sub>2</sub>Me、-NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>經烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；其限制條件為該化合物不為



【0011】 本文亦揭示一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體及醫藥學上可接受之載劑。

【0012】 本文亦揭示一種治療有需要之個體之疾病的方法，該方法包含投與醫藥學上有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體或本文所揭示之醫藥組合物。在治療疾病之方法的一些實施例中，該疾病為肝病、代謝疾病或心血管疾病。在治療疾病之方法的一些實施例中，該疾病為NAFLD。在治療疾病之方法的一些實施例中，該疾病為NASH。在治療疾病之方法的一些實施例中，該疾病為藥物誘發之肝損傷(DILI)。在治療疾病之方法的一些實施例中，該疾病與HSD17B13相關。在治療疾病之方法的一些實施例中，該疾病為酒精性肝病。在治療疾病之方法的一些實施例中，該疾病為肝硬化。在治療疾病之方法的一些實施例中，該疾病為失代償性門靜脈高血壓。

#### 【實施方式】

#### 交叉引用

【0013】 本申請案主張2021年4月5日申請之美國臨時申請案序列號63/170,852之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

#### 參考文獻併入

【0014】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案、專利或專利申請案經特定及個別地指示以引用的方式併入一般。

## 定義

**【0015】** 在以下描述中，闡述某些特定細節以便提供對各個實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者應理解，可在無此等細節之情況下實踐本發明。在其他情況下，未展示或詳細描述熟知結構以避免不必要地混淆實施例之描述。除非上下文另有要求，否則在本說明書及隨後申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」及其變化形式(諸如「包含(comprises及comprising)」)應視為開放的包涵含義，亦即視為「包括(但不限於)」。

此外，本文中所提供之標題僅係為方便起見，且不解釋所主張本發明之範疇或含義。

**【0016】** 貫穿本說明書之對「一些實施例(some embodiments)」或「一實施例(an embodiment)」之提及意謂結合實施例所描述之特定特徵、結構或特性包括於至少一個實施例中。因此，貫穿本說明書在不同位置中出現之片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必皆指代同一實施例。另外，可在一或多個實施例中以任何適合的方式組合特定特徵、結構或特性。此外，除非上下文另外明確指定，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。亦應注意，除非內容明確指定，否則術語「或」通常以其包括「及/或」之含義而採用。

**【0017】** 除非另外指示，否則如本文中所使用，下文術語具有以下含義：

**【0018】** 「側氧基」係指=O。

**【0019】** 「羧基」係指-COOH。

**【0020】** 「烷基」係指具有一至約十個碳原子，更佳一至六個碳原

子之直鏈或分支鏈飽和烴單價基團。實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、三級戊基及己基，以及更長烷基，諸如庚基、辛基及其類似基團。不論何時出現在本文中時，諸如「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」或「C<sub>1-6</sub>烷基」之數值範圍意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，儘管本發明定義亦涵蓋術語「烷基」之存在，其中未指定數值範圍。在一些實施例中，烷基為C<sub>1-10</sub>烷基。在一些實施例中，烷基為C<sub>1-6</sub>烷基。在一些實施例中，烷基為C<sub>1-5</sub>烷基。在一些實施例中，烷基為C<sub>1-4</sub>烷基。在一些實施例中，烷基為C<sub>1-3</sub>烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基可視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似者取代。在一些實施例中，烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素取代。

**【0021】** 「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有兩個至約十個碳原子，更佳兩個至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單價基團。基團可繞雙鍵呈順式或反式構形，且應理解為包括異構體兩者。實例包括(但不限於)乙炔基(-CH=CH<sub>2</sub>)、1-丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、異丙烯基[-

C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>]、丁烯基、1,3-丁二烯基及其類似者。不論其何時出現在本文中時，諸如「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基」或「C<sub>2-6</sub>烯基」之數值範圍意謂烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烯基」之存在。除非本說明書中另有特定說明，否則烯基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基以及其類似基團取代。在一些實施例中，烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素取代。

**【0022】** 「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有兩個至約十個碳原子，更佳兩個至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單價基團。實例包括(但不限於)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及其類似基團。不論其何時出現在本文中時，諸如「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基」或「C<sub>2-6</sub>炔基」之數值範圍意謂炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「炔基」之存在。除非本說明書中另有特定說明，否則炔基可視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似者取代。在一些實施例中，炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素取代。

**【0023】** 「伸烷基」係指直鏈或支鏈二價烴鏈。除非本說明書中另

有特定說明，否則伸烷基可視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似者取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。

**【0024】** 「烷氧基」係指式-OR<sub>a</sub>之基團，其中R<sub>a</sub>為如所定義之烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷氧基可視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似者取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素取代。

**【0025】** 「芳基」係指衍生自烴環系統的基團，其包含6至30個碳原子及至少一個芳族環。芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，芳基經由芳族環原子鍵結)或橋聯環系統。在一些實施例中，芳基為6員至10員芳基。在一些實施例中，芳基為6員芳基(苯基)。芳基包括(但不限於)自以下烴環系統衍生之芳基：伸蔥基、伸蔡基、伸菲基、蔥、蘘、苯、蒾、丙二烯合萸、萸、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、茛烷、茛、蔡、萵、菲、七曜烯(pleiadene)、芘以及聯伸三苯。除非本說明書中另有特定說明，否則芳基可視情況經例如鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基以及其類

似基團取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素取代。

**【0026】** 「環烷基」係指部分或完全飽和單環或多環碳環，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，環烷基經由非芳族環原子鍵結)或橋接的環系統。在一些實施例中，環烷基為完全飽和的。代表性環烯基包括(但不限於)具有三個至十五個碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>環烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>環烯基)、三個至十個碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烯基)、三個至八個碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烯基)、三個至六個碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烯基)、三個至五個碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>環烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>環烯基)或三個至四個碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>環烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>環烯基)之環烷基。在一些實施例中，環烷基為3員至10員環烷基或3員至10員環烯基。在一些實施例中，環烷基為3員至6員環烷基或3員至6員環烯基。在一些實施例中，環烷基為5員至6員環烷基或5員至6員環烯基。單環環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及環辛基。多環環烷基包括例如金剛烷基、降冰片烷基、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順-十氫萘、反-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和環烷基包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基以及環辛烯基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基以及其類似基團取代。在一些實施例中，環烷基視

情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，環烷基視情況經鹵素取代。

**【0027】** 「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素為氟或氯。在一些實施例中，鹵素為氟。

**【0028】** 「鹵烷基」係指經如上文所定義之一或多個鹵基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。

**【0029】** 「羧烷基」係指經一或多個羧基取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個羧基取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個羧基取代。羧烷基包括例如羧甲基、羧乙基、羧丙基、羧丁基或羧戊基。在一些實施例中，羧烷基為羧甲基。

**【0030】** 「胺基烷基」係指經一或多個胺取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個胺取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個胺取代。胺基烷基包括例如胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基或胺基戊基。在一些實施例中，胺基烷基為胺基甲基。

**【0031】** 「氘烷基」係指經一或多個氘取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個氘取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個氘取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個、三個、四個、五個或六個氘取代。氘烷基包括例如CD<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>D、CHD<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、CHDCD<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D或CH<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>。在一些實施例

中，氘烷基為 $CD_3$ 。

**【0032】** 「雜烷基」係指其中烷基之一或多個骨架原子係選自除碳外之原子，例如氧、氮(例如， $-NH-$ 、 $-N(\text{烷基})-$ )、硫、磷或其組合的烷基。雜烷基在雜烷基之碳原子處附接至分子之其餘部分。在一個態樣中，雜烷基為 $C_1-C_6$ 雜烷基，其中雜烷基由1至6個碳原子及一或多個除碳以外的原子，例如氧、氮(例如 $-NH-$ 、 $-N(\text{烷基})-$ )、硫、磷或其組合構成，其中雜烷基在雜烷基之碳原子處附接至分子之其餘部分。此類雜烷基之實例為例如  $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$  或  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。除非本說明書中另有特定說明，否則雜烷基視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似者。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 或 $-NO_2$ 取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 $-OMe$ 取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經鹵素取代。

**【0033】** 「雜環烷基」係指包含2至23個碳原子及1至8個選自由氮、氧、磷及硫組成之群的雜原子之3員至24員部分或完全飽和環基團。在一些實施例中，雜環烷基為完全飽和的。在一些實施例中，雜環烷基包含一個至三個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一個至三個選自由氮及氧組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一個至三個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一或兩個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮。在一些實施例中，雜環烷

基包含一個氮及一個氧。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環系統，該環系統可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，雜環烷基經由非芳族環原子鍵結)或橋聯環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。代表性雜環烷基包括(但不限於)具有兩個至十五個碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>雜環烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>雜環烯基)、兩個至十個碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>雜環烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>雜環烯基)、兩個至八個碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>雜環烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>雜環烯基)、兩個至七個碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>雜環烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>雜環烯基)、兩個至六個碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>雜環烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>雜環烯基)、兩個至五個碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>雜環烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>雜環烯基)或兩個至四個碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>雜環烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>雜環烯基)的雜環烷基。此類雜環烷基之實例包括(但不限於)氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異吡啶基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、吡啶基、哌啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，其包括(但不限於)單醣、雙醣及寡醣。除非另外指出，否則雜環烷基在環中具有2個至10個碳。應理解，當提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與構成雜環烷基之原子(亦即，雜環烷基環之骨架原子)總數(包括雜原子)不同。在一些實施例中，雜環烷

基為3員至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至7員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為4員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為5員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至8員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至7員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為4員至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為5員至6員雜環烯基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環烷基可視情況如下文所描述經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素取代。

**【0034】** 「雜芳基」係指包含一個至十三個碳原子、一個至六個選自由氮、氧、磷及硫組成之群的雜原子及至少一個芳環的5員至14員環系統基團。在一些實施例中，雜芳基包含一個至三個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一個至三個選自由氮及氧組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一個至三個氮。在一些實施例中，雜芳基包含一或兩個氮。在一些實施例中，雜芳基包含一個氮。雜芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，該環系統可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，雜芳基經由芳族環原子鍵結)或橋聯環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銜



基、乙基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素取代。

**【0035】** 術語「視情況選用之」或「視情況地」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生之情況。例如，「視情況經取代之烷基」意謂如上所定義之「烷基」或「經取代之烷基」。此外，視情況經取代之基團可未經取代(例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、經完全取代(例如-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)、經單取代(例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)或以介於經完全取代與經單取代之間的任何程度取代(例如，-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CFHCHF<sub>2</sub>等)。關於含有一或多個取代基之任何基團，熟習此項技術者將瞭解，此類基團並不意欲引入空間上不切實際及/或合成上不可行的任何取代或取代模式(例如，經取代之烷基包括視情況經取代之環烷基，視情況經取代之環烷基又定義為包括視情況經取代之烷基，可能為無窮的)。因此，所描述之任何取代基應大體上理解為具有約1,000道爾頓及更典型地至多約500道爾頓之最大分子量。

**【0036】** 術語「一或多個」在提及視情況存在之取代基時意謂該主題基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個、兩個或三個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個或兩個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經兩個取代基取代。

**【0037】** 「有效量」或「治療有效量」係指如單次劑量或作為一系列劑量之部分投與哺乳動物個體之化合物的一定量，該量有效地產生所需治療效果。

【0038】 個體(例如，哺乳動物，諸如人類)或細胞之「治療」為用於試圖更改個體或細胞之天然病程之任何類型的干預。在一些實施例中，治療包括在引發病理性現象或與病原性試劑接觸之後投與醫藥組合物，且包括穩定病狀(例如病狀不惡化)或緩解病狀。在一些實施例中，治療亦包括防治性治療(例如當個體懷疑患有肝病(例如NAFLD)時，投與本文所描述之組合物)。

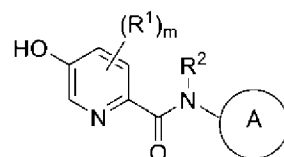
【0039】 「協同性」或「協同作用」係指一種組合之效果，其大於單獨各組分在相同劑量下之效果的累加。

【0040】 「HSD17B13」意指羥基類固醇17-β脫氫酶13且係指HSD17B13之任何核酸。例如，在一些實施例中，HSD17B13包括編碼HSD17B13之DNA序列，由編碼HSD17B13之DNA轉錄的RNA序列(包括包含內含子及外顯子之基因體DNA)。HSD17B13亦可指由DNA序列及/或RNA序列編碼之HSD17B13之任何胺基酸序列(可包括蛋白質分子之二級或三級結構)。該標的物可用大寫或小寫來表示。

## 化合物

【0041】 本文描述適用於治療肝病的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中，肝病為NAFLD。

【0042】 本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



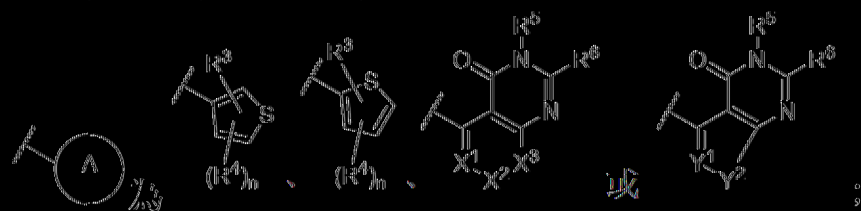
式(I)，

其中：

各  $R^1$  獨立地為氫、氫、鹵素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$m$  為 1-3；

$R^2$  為氫、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；



$R^3$  為氫、氫、鹵素、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^{10}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個  $R^{3a}$  取代；

各  $R^{3a}$  獨立地為氫、鹵素、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^{10}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、

$\text{OC(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{C(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{C(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；

或同一原子上之兩個 $\text{R}^{3a}$ 形成側氧基；

各 $\text{R}^4$ 獨立地為氫、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC(=O)R}^a$ 、 $-\text{OC(=O)OR}^b$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{NHS(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或兩個 $\text{R}^4$ 一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S(=O)CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{C(=O)OH}$ 、 $-\text{C(=O)OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基；

$n$ 為1或2；

$\text{R}^5$ 為氫、氬、 $-\text{S(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、-

$C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{5a}$ 取代；

各 $R^{5a}$ 獨立地為氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=O)R^{10}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

或同一原子上之兩個 $R^{5a}$ 形成側氧基；

$R^6$ 為氬、氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 $\text{R}^{10}$ 獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{10a}$ 取代；

各 $\text{R}^{11}$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{11a}$ 取代；

各 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{13}$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{12a}$ 取代；

或 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{13}$ 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $\text{R}^{12b}$ 取代之雜環烷基；

各 $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{11a}$ 、 $\text{R}^{12a}$ 或 $\text{R}^{12b}$ 獨立地為氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、-

OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氘、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或同一原子上之兩個R<sup>10a</sup>、或兩個R<sup>11a</sup>、或兩個R<sup>12a</sup>、或兩個R<sup>12b</sup>一起形成側氧基；

X<sup>1</sup>為N或CR<sup>X1</sup>；

R<sup>X1</sup>為氘、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

X<sup>2</sup>為N或CR<sup>X2</sup>；

R<sup>X2</sup>為氘、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$X^3$  為 N 或  $CR^{X3}$  ；

$R^{X3}$  為 氫、氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氫烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$Y^1$  為 N 或  $CR^{Y1}$  ；

$R^{Y1}$  為 氫、氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氫烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$Y^2$  為 S、O 或  $NR^{Y2}$  ；

$R^{Y2}$  為 氫、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氫烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

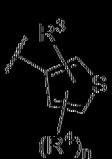
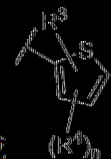
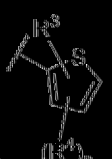
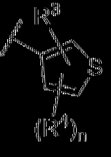
各  $R^a$  獨立地為  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氫烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$  烷基(環烷基)、 $C_1-C_6$  烷基(雜環烷基)、 $C_1-C_6$  烷基(芳基)或  $C_1-C_6$  烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氫烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基；

各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；及

各R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

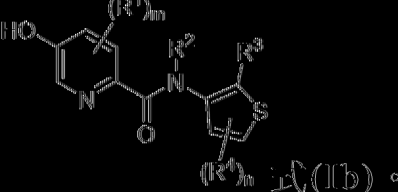
或R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>與其所附接之原子一起形成視情況經一或多個以下取代之雜環烷基：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

雜烷基。

[0043] 在式(I)化合物之一些實施例中， $\text{R}^1$  為  或 。在式(I)化合物之一些實施例中， $\text{R}^1$  為 。在式(I)化合物之一些實施例中， $\text{R}^1$  為 。

[0044] 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物具有式(IIa)：

 式(IIa)。在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物具

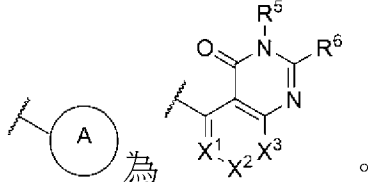
有式(IIb)：  
 式(IIb)。

[0045] 在式(I)、(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，各 $\text{R}^1$ 獨立地為氫、氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；或兩個 $\text{R}^1$ 一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基。在式(I)、(IIa)或(IIb)化合物之一些實施例中，各 $\text{R}^1$ 獨立地為氫、氫、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷

基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氘烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，各 $R^4$ 獨立地為氫、氘、鹵素或 $C_1-C_6$ 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中，各 $R^4$ 獨立地為氫或鹵素。

【0046】 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中， $n$ 為1。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中， $n$ 為2。

【0047】 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中， $R^3$ 為 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物之一些實施例中， $R^3$ 為 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

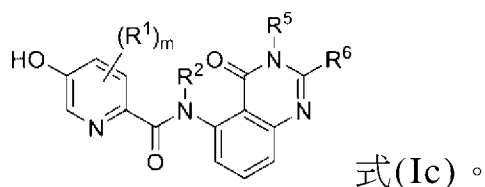
【0048】 在式(I)化合物之一些實施例中，為

【0049】 在式(I)化合物之一些實施例中， $X^1$ 為N。在式(I)化合物之一些實施例中， $X^1$ 為 $CR^{X1}$ 。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{X1}$ 為氫、氘、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氘烷基。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{X1}$ 為氫。

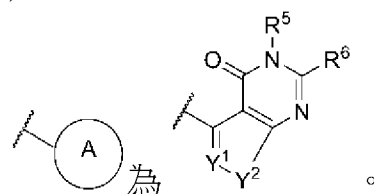
【0050】 在式(I)化合物之一些實施例中， $X^2$ 為N。在式(I)化合物之一些實施例中， $X^2$ 為 $CR^{X2}$ 。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{X2}$ 為氫、氘、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氘烷基。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{X2}$ 為氫。

【0051】 在式(I)化合物之一些實施例中， $X^3$ 為N。在式(I)化合物之一些實施例中， $X^3$ 為 $CR^{X3}$ 。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{X3}$ 為氫、氘、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氘烷基。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{X3}$ 為氫。

【0052】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物具有式(Ic)：



【0053】 在式(I)化合物之一些實施例中，



為

。

【0054】 在式(I)化合物之一些實施例中， $Y^1$ 為N。在式(I)化合物之一些實施例中， $Y^1$ 為 $CR^{Y1}$ 。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{Y1}$ 為氫、氘、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基或 $C_1$ - $C_6$ 氘烷基。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{Y1}$ 為氫。

【0055】 在式(I)化合物之一些實施例中， $Y^2$ 為S。在式(I)化合物之一些實施例中， $Y^2$ 為O。在式(I)化合物之一些實施例中， $Y^2$ 為 $NR^{Y2}$ 。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{Y2}$ 為氫或者 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在式(I)化合物之一些實施例中， $R^{Y2}$ 為氫。

【0056】 在式(I)或(Ic)化合物之一些實施例中， $R^6$ 為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氘烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ic)化合物之一些實施例中， $R^6$ 為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氘烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基或 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基。在式(I)或(Ic)化合物之一些實施例中， $R^6$ 為氫或者 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

【0057】 在式(I)或(Ic)化合物之一些實施例中， $R^5$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氘烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)雜環烷基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>5a</sup>取代。

【0058】 在式(I)或(Ic)化合物之一些實施例中，R<sup>5</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>5a</sup>取代。

【0059】 在式(I)或(Ic)化合物之一些實施例中，R<sup>5</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、環烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基；其中該烷基、環烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>5a</sup>取代。

【0060】 在式(I)或(Ic)化合物之一些實施例中，各R<sup>5a</sup>獨立地為氫、鹵素、-OH、-OR<sup>10</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。

【0061】 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各R<sup>10</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基；其中該烷基視情況且獨立地經一或多個R<sup>10a</sup>取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各R<sup>10</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

【0062】 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各R<sup>11</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基；其中該烷基視情況且獨立地經一或多個R<sup>11a</sup>取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各R<sup>11</sup>獨立地為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

【0063】 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷

基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{12a}$ 取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 環烷基、環烷基、( $C_1$ - $C_6$ 環烷基)環烷基或( $C_1$ - $C_6$ 環烷基)芳基；其中該烷基、環烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{12a}$ 取代。

【0064】 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各 $R^{12a}$ 獨立地為氫、鹵素、-OH、-OR<sup>a</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。

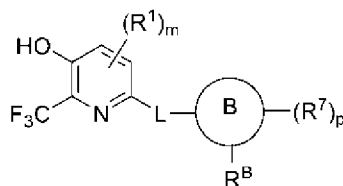
【0065】 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中， $R^2$ 為氫。

【0066】 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各 $R^1$ 獨立地為氫、氬、鹵素、CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氬烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基或 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基。

【0067】 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中，各 $R^1$ 獨立地為氫、鹵素或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。

【0068】 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中， $m$ 為1或2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中， $m$ 為1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物之一些實施例中， $m$ 為2。

【0069】 本文揭示一種式(II)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(II)，

其中：

各 $R^1$ 獨立地為氫、氬、鹵素、CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-

$S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

m為1或2；

L為 $C_1-C_4$ 伸烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-C(=O)NR^2-$ 、 $-NR^2C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^2-$ 、 $-NR^2S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2NR^2-$ 或 $-NR^2S(=O)_2-$ ；

$R^2$ 為氫、 $-C(=O)R^a$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

環B為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$R^B$ 為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=O)R^{10}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{Ba}$ 取代；

各 $R^{Ba}$ 獨立地為氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=O)R^{10}$ 、 $-$

$\text{OC(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S(=O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C(=O)R}^{10}$ 、 $-\text{C(=O)OR}^{11}$ 、 $-\text{C(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S(=O)CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{C(=O)OH}$ 、 $-\text{C(=O)OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

或同一原子上之兩個 $\text{R}^{\text{Ba}}$ 形成側氧基；

各 $\text{R}^7$ 獨立地為氫、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC(=O)R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC(=O)OR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S(=O)R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C(=O)NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C(=O)R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C(=O)OR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NHS(=O)}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C(=O)R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C(=O)OR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C(=O)NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或兩個 $\text{R}^7$ 一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S(=O)CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{C(=O)OH}$ 、 $-\text{C(=O)OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

$S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

或兩個 $R^7$ 一起形成側氧基；

$p$ 為1-4；

各 $R^{10}$ 獨立地為 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)芳基或( $C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{10a}$ 取代；

各 $R^{11}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)芳基或( $C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{11a}$ 取代；

各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)芳基或( $C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{12a}$ 取代；

或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^{12b}$ 取代之雜環烷基；

各 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 或 $R^{12b}$ 獨立地為氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

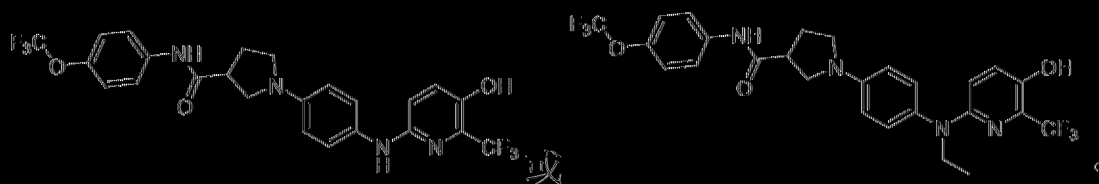
或同一原子上之兩個 $R^{10a}$ 、或兩個 $R^{11a}$ 、或兩個 $R^{12a}$ 、或兩個 $R^{12b}$ 一起形成側氧基；

各 $R^a$ 獨立地為 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷基(環烷基)、 $C_1-C_6$ 烷基(雜環烷基)、 $C_1-C_6$ 烷基(芳基)或 $C_1-C_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：氬、側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(=O)Me$ 、 $-S(=O)_2Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：炔、側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OMe、-S(=O)Me、-S(=O)<sub>2</sub>Me、-NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；及

各R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：側氧基、炔、鹵素、-CN、-OH、-OMe、-S(=O)Me、-S(=O)<sub>2</sub>Me、-NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>與其所附接之原子一起形成視情況經一個、兩個或三個以下取代之雜環烷基：側氧基、炔、鹵素、-CN、-OH、-OMe、-S(=O)Me、-S(=O)<sub>2</sub>Me、-NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；其限制條件為該化合物不為

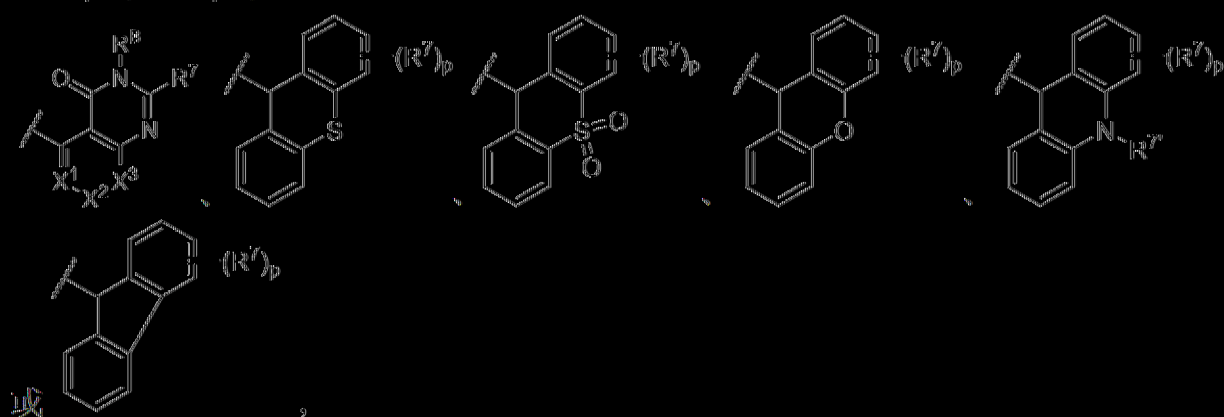
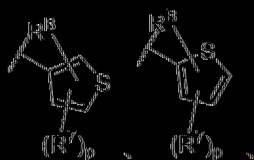
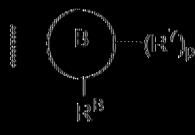


[(0070)] 在式(III)化合物之一些實施例中，L為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>仲烷基、-O-、-S-、-C(=O)NR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-S(=O)NR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>或-NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>。在式(III)化合物之一些實施例中，L為-C(=O)NR<sup>2</sup>或-NR<sup>2</sup>C(=O)-。

[(0071)] 在式(III)化合物之一些實施例中，R<sup>2</sup>為氫。

[(0072)] 在式(III)化合物之一些實施例中，環B為芳基或雜芳基。在式(III)化合物之一些實施例中，環B為苯基。在式(III)化合物之一些實施例中，環B為5員雜芳基。在式(III)化合物之一些實施例中，環B為6員雜芳基。在式(III)化合物之一些實施例中，環B為雙環雜芳基。在式(III)化合物之一些實施例中，環B為三環雜芳基。

[(0073)] 在式(III)化合物之一些實施例中，



其中

X<sup>1</sup>為N或CR<sup>X1</sup>；



C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

X<sup>2</sup>為N或CR<sup>X2</sup>；

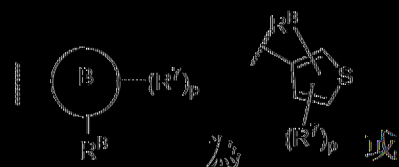
R<sup>X2</sup>為氫、氫、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

X<sup>3</sup>為N或CR<sup>X3</sup>；及

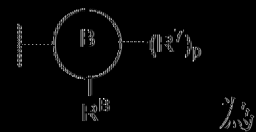
R<sup>X3</sup>為氫、氫、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。



[(0075)] 在式(III)化合物之一些實施例中，



[(0076)] 在式(III)化合物之一些實施例中，



其中

X<sup>1</sup>為N或CR<sup>X1</sup>；

R<sup>X1</sup>為氫、氫、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-

$C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$X^2$ 為N或 $CR^{X2}$ ；

$R^{X2}$ 為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$X^3$ 為N或 $CR^{X3}$ ；及

$R^{X3}$ 為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。

**【0077】** 在式(II)化合物之一些實施例中， $X^1$ 為N。在式(II)化合物之一些實施例中， $X^1$ 為 $CR^{X1}$ 。在式(II)化合物之一些實施例中， $R^{X1}$ 為氫、氘、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氘烷基。在式(II)化合物之一些實施例中， $R^{X1}$ 為氫。

**【0078】** 在式(II)化合物之一些實施例中， $X^2$ 為N。在式(II)化合物之一些實施例中， $X^2$ 為 $CR^{X2}$ 。在式(II)化合物之一些實施例中， $R^{X2}$ 為氫、氘、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氘烷基。在式(II)化合物之一些實施例中， $R^{X2}$ 為氫。

**【0079】** 在式(II)化合物之一些實施例中， $X^3$ 為N。在式(II)化合物之一些實施例中， $X^3$ 為 $CR^{X3}$ 。在式(II)化合物之一些實施例中， $R^{X3}$ 為

氫、氘、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氘烷基。在式(II)化合物之一些實施例中， $R^{X3}$ 為氫。

**【0080】** 在式(II)化合物之一些實施例中， $R^B$ 為 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)芳基或( $C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{Ba}$ 取代。在式(II)化合物之一些實施例中， $R^B$ 為 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、環烷基或( $C_1-C_6$ 烷基)芳基；其中該烷基、環烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{Ba}$ 取代。

**【0081】** 在式(II)化合物之一些實施例中，各 $R^{Ba}$ 獨立地為氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基或 $C_1-C_6$ 胺基烷基。

**【0082】** 在式(II)化合物之一些實施例中，各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)芳基或( $C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{12a}$ 取代。在式(II)化合物之一些實施例中，各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)環烷基或( $C_1-C_6$ 烷基)芳基；其中該烷基、環烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{12a}$ 取代。

**【0083】** 在式(II)化合物之一些實施例中，各 $R^{12a}$ 獨立地為氘、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 鹵烷基。

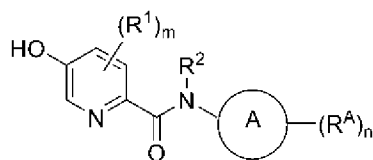
【0084】 在式(II)化合物之一些實施例中，各 $R^1$ 獨立地為氫、氖、鹵素、CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基。在式(II)化合物之一些實施例中，各 $R^1$ 獨立地為氫、鹵素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。

【0085】 在式(II)化合物之一些實施例中， $m$ 為1。在式(II)化合物之一些實施例中， $m$ 為1或2。

【0086】 在式(II)化合物之一些實施例中，各 $R^7$ 獨立地為氫、氖、鹵素、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基；或兩個 $R^7$ 一起形成側氧基。在式(II)化合物之一些實施例中，各 $R^7$ 獨立地為氫、氖、鹵素、-OH或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；或兩個 $R^7$ 一起形成側氧基。

【0087】 在式(II)化合物之一些實施例中， $p$ 為1。在式(II)化合物之一些實施例中， $p$ 為2。

【0088】 本文亦揭示一種式(III)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(III)，


其中：

各 $R^1$ 獨立地為氫、氖、鹵素、CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

m為1-3；

R<sup>2</sup>為氫、-C(=O)R<sup>a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

 為三環；

各R<sup>A</sup>獨立地為氫、氘、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R<sup>A</sup>一起形成側氧基；

n為1-4；

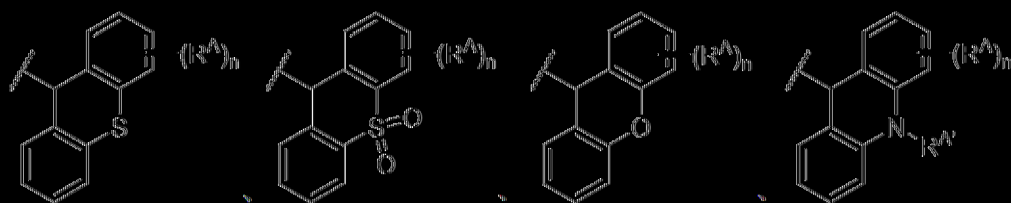
各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-

$N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氫烷基、 $C_1-C_6$ 羧烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；及

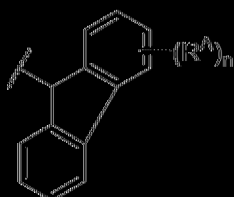
各 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氫烷基、 $C_1-C_6$ 羧烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷基(環烷基)、 $C_1-C_6$ 烷基(雜環烷基)、 $C_1-C_6$ 烷基(芳基)或 $C_1-C_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氫烷基、 $C_1-C_6$ 羧烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

或 $R^c$ 及 $R^d$ 與其所附接之原子一起形成視情況經一或多個以下取代之雜環烷基：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氫烷基、 $C_1-C_6$ 羧烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基。

[0089] 在式(III)化合物之一，與實施例中，



或



，其中 $R^A$ 為氫或者 $C_1-C_6$ 烷基。

【0090】 在式(III)化合物之一些實施例中，各 $R^A$ 獨立地為氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；或同一原子上之兩個 $R^A$ 一起形成側氧基。在式(III)化合物之一些實施例中，各 $R^A$ 獨立地為氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；或同一原子上之兩個 $R^A$ 一起形成側氧基。在式(III)化合物之一些實施例中，各 $R^A$ 獨立地為氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；或同一原子上之兩個 $R^A$ 一起形成側氧基。在式(III)化合物之一些實施例中，各 $R^A$ 獨立地為氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基。在式(III)化合物之一些實施例中，各 $R^A$ 獨立地為氫、氖、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基。

【0091】 在式(III)化合物之一些實施例中， $n$ 為1或2。在式(III)化合物之一些實施例中， $n$ 為2或3。在式(III)化合物之一些實施例中， $n$ 為2。

【0092】 在式(III)化合物之一些實施例中， $R^2$ 為氫。

【0093】 在式(III)化合物之一些實施例中，各 $R^1$ 獨立地為氫、氖、鹵素、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氖烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基。

【0094】 在式(III)化合物之一些實施例中，各 $R^1$ 獨立地為氫、鹵素

或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。

【0095】 在式(III)化合物之一些實施例中，m為1或2。在式(III)化合物之一些實施例中，m為1。在式(III)化合物之一些實施例中，m為2。

【0096】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>a</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>a</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>a</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>a</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>a</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

【0097】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基

烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>b</sup>獨立地為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

**【0098】** 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-

$N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地為氫或 $C_1-C_6$ 烷基。

**【0099】** 在本文所揭示之化合物之一些實施例中， $R^c$ 及 $R^d$ 與其所附接之原子一起形成視情況經一或多個以下取代之雜環烷基：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基。

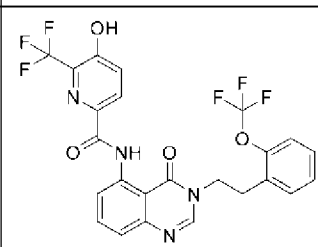
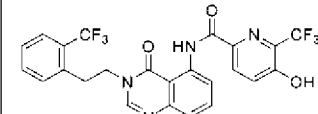
**【0100】** 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^B$ 、 $R^{Ba}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、當 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 結合在一起時所形成之雜環烷基及當 $R^c$ 及 $R^d$ 結合在一起時所形成之雜環烷基獨立地經一個、兩個、三個或四個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^B$ 、 $R^{Ba}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、當 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 結合在一起時所形成之雜環烷基及當 $R^c$ 及 $R^d$ 結合在一起時所形成之雜環烷基獨立地經一個、兩個或三個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^B$ 、 $R^{Ba}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、當 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 結合在一起時所形成之雜環烷基及當 $R^c$ 及 $R^d$ 結合在一起時所形成之雜環烷基獨立地經一或兩個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^B$ 、 $R^{Ba}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、當 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 結合在一起時所形成之雜環烷基及當 $R^c$ 及 $R^d$ 結合在一起時所形成之雜環烷基獨立地經一個如本文所定義之取代基取代。

**【0101】** 上文針對各種變數所描述之基團的任何組合涵蓋於本文中。在整個說明書中，熟習此項技術者會選擇基團及其取代基以得到穩定部分及化合物。

**【0102】** 本文描述選自表1中之化合物的式(I)、(Ia)-(Ic)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

表1. 例示性化合物

Ex.	結構	名稱
1		5-羥基-N-(4-側氧基-3-(2-(三氟甲氧基)苯乙基)-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺
2		5-羥基-N-(4-側氧基-3-(2-(三氟甲基)苯乙基)-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

Ex.	結構	名稱
3		5-羥基-N-(4-側氧基-3-{[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
4		N-(3-(3,3-二甲基丁基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-羥基-5-(4-甲基哌啶-1-基)菸鹼醯胺
5		N-(2-((3,3-二甲基丁基)胺甲醯基)噻吩-3-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺
6		5-羥基-N-(3-(2-甲氧基苯乙基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺
7		N-(5-氯-2-((2-(三氟甲氧基)苯乙基)胺甲醯基)噻吩-3-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

## 本文所揭示之化合物的其他形式

### 異構體/立體異構體

【0103】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以幾何異構體形式存在。在一些實施例中，本文中所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包括所有順式、反式、同側、反側、異側(entgegen, E)及同側(zusammen, Z)異構體以及其對應混合物。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R組態或S組態存在。本文所描述之化合物包括所有非對映異構、對映異構及差向異構形式

以及其相應混合物。在本文所提供之化合物及方法的額外實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化所產生之對映異構體及/或非對映異構體之混合物適用於本文所述之應用。在一些實施例中，本文中所描述之化合物如下以其個別立體異構體形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非對映異構化合物對，分離非對映異構體且回收光學純對映異構體。在一些實施例中，較佳為可解離的複合物。在一些實施例中，非對映異構體具有不同的物理特性(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)且藉由利用此等不同點進行分離。在一些實施例中，非對映異構體藉由對掌性層析分離或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，隨後藉由將並不造成外消旋化之任何實用手段連同解析劑一起回收光學純對映異構體。

#### 經標記之化合物

**【0104】** 在一些實施例中，本文所描述之化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類同位素標記化合物來治療疾病的方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所列舉之化合物相同，但其中一或多個原子改經原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現的原子質量或質量數的原子置換。可併入本文所揭示之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，該等同位素分別諸如為 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 及 $^{36}\text{Cl}$ 。本文所描述之含有前述同位素及/或其他原子的其他同位素之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或

立體異構體在本發明之範疇內。某些經同位素標記之化合物，例如其中併有諸如<sup>3</sup>H及<sup>14</sup>C之放射性同位素之化合物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氘化(亦即<sup>3</sup>H)及碳-14 (亦即<sup>14</sup>C)同位素因其容易製備及可偵測性而特別較佳。此外，用諸如氘(亦即<sup>2</sup>H)之重同位素取代產生某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求下降。

**【0105】** 在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由其他方式標記，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

**【0106】** 在一些實施例中，本文所描述之經標記化合物用於量測未經標記之HSD17B13抑制劑之活體外及活體內結合。

#### *醫藥學上可接受之鹽*

**【0107】** 在一些實施例中，本文中所述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文中所述之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

**【0108】** 在一些實施例中，本文所描述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與多種無機鹼或有機鹼以及無機酸及有機酸中之任一者反應，以形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽在本文所揭示之化合物或其溶劑合物或立體異構體之最終分離及純化過程中原位製備，或藉由使其游離形式中之純化化合物與適合之酸或鹼單獨反應，且分離由此形成之鹽來製備。

**【0109】** 醫藥學上可接受之鹽之實例包括由本文所描述之化合物與

無機、有機酸或無機鹼反應所製備的彼等鹽，此類鹽包括乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、 $\gamma$ -羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、杏仁酸鹽偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯丁酸鹽、丙烷磺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽十一烷酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

**【0110】** 此外，本文所描述之化合物可藉由使該化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸反應，而製備成醫藥學上可接受之鹽形式，該醫藥學上可接受之無機酸或有機酸包括(但不限於)無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、芳基

磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-亞基-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸或黏康酸。在一些實施例中，其他酸，諸如草酸，儘管其本身醫藥學上不可接受，但係用於製備適用為獲得本文所揭示之化合物、其溶劑合物或立體異構體及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的中間產物之鹽。

**【0111】** 在一些實施例中，本文所描述之包含游離酸基團的彼等化合物與適合的鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、及鎂鹽，以及鋁鹽及其類似鹽。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、膽鹼氫氧化物、碳酸鈉、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 及其類似者。

**【0112】** 可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及其類似者。應理解，本文所描述之化合物亦包括其所含之任何含鹼性氨基團的四級銨化。在一些實施例中，藉由此類四級銨化獲得水或油溶性或分散性產物。

### 溶劑合物

**【0113】** 在一些實施例中，本文中所述之化合物以溶劑合物形式存在。本發明提供藉由投與此類溶劑合物來治療疾病的方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。

**【0114】** 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在一些實施例中，係在使用醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似者)

之結晶過程期間形成。溶劑為水時形成水合物，或溶劑為醇時形成醇合物。本文所描述之化合物的溶劑合物宜在本文所描述之過程期間製備或形成。僅舉例而言，本文所描述之化合物的水合物宜藉由從水性/有機溶劑混合物中再結晶來製備，使用的有機溶劑包括(但不限於)二噁烷、四氫呋喃或甲醇。另外，本文提供之化合物可呈非溶劑化及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

### 互變異構體

**【0115】** 在一些情形下，化合物以互變異構體形式存在。本文所描述之化合物包括本文所描述之化學式內的所有可能的互變異構體。互變異構體為可藉由氫原子遷移而互相轉化之化合物，氫原子遷移伴隨著單鍵與鄰近雙鍵之轉換。在其中可能發生互變異構化之鍵排列中，互變異構體之化學平衡將存在。涵蓋本文所揭示之化合物的所有互變異構形式。互變異構體之精確比率係視包括溫度、溶劑及pH之若干因素而定。

### 治療方法

**【0116】** 本文提供抑制HSD17B13表現或活性之方法，其可適用於藉由投與靶向HSD17B13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體來治療、預防或改善有需要之個體中之與HSD17B13相關之疾病，諸如NAFLD或NASH。

**【0117】** 本文提供抑制細胞中之HSD17B13之表現或活性的方法，其包含使細胞與所揭示之HSD17B13抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體接觸，由此抑制細胞中之HSD17B13之表現或活性。在一些實施例中，細胞為肝細胞。在一些實施例中，細胞處於肝臟中。在

一些實施例中，細胞處於患有或處於患有與肝病、代謝疾病或心血管疾病或病症相關之疾病、病症、病狀、症狀或生理學標記風險下的個體之肝臟中。在一些實施例中，細胞為來自患有或處於患有疾病之風險下之個體的脂肪細胞或單核球。在一些實施例中，細胞為來自患有疾病或處於患有疾病之風險下之個體的淋巴細胞。在一些實施例中，肝病、代謝疾病或心血管疾病或病症為代謝症候群、脂肪肝病、慢性肝病、肝硬化、肝脂肪變性、脂肪變性肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性肝病、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、爆發性威爾森氏病(fulminant Wilson's disease)、快速纖維化C型肝炎病毒損傷及失代償性門靜脈高血壓。在一些實施例中，肝病、代謝疾病或心血管疾病或病症為NASH。

**【0118】** 在一些實施例中，肝病為原發性膽汁性肝硬化或原發性硬化性膽管炎。

**【0119】** 本文提供治療、預防、延遲發作、減緩進展或改善與HSD17B13相關之一或多種疾病、病症、病狀、症狀或生理學標記的方法，其包含向有需要之個體投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中，有需要之個體被鑑別為患有疾病、病症、病狀、症狀或生理標記或具有疾病、病症、病狀、症狀或生理標記之風險。在一些實施例中，肝病、代謝疾病或心血管疾病或病症為代謝症候群、肝病、脂肪肝病、慢性肝病、肝硬化、肝脂肪變性、脂肪變性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。在一些實施例中，肝病、代謝疾病或心血管疾病或病症為NASH。

**【0120】** 本文提供在有需要之個體中減少、改善或調節肝脂肪變

性、肝纖維化、三酸甘油酯合成、脂質水準、肝脂質、ALT水準、NAFLD活性評分(NAS)、膽固醇水準或三酸甘油酯水準或其組合之方法，其包含向個體投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體之肝脂肪變性。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體之肝纖維化。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體之三酸甘油酯合成。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體之脂質水準。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體中之肝脂質。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體中之ALT水準。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體中之NAFLD活性評分。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體中之膽固醇水準。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體以用於降低、改善或調節個體中之三酸甘油酯水準。在一些實施例中，個體被鑑別為患有或處於患有與肝病、代謝疾病或心血管疾病或病症相關之疾病、病症、病狀、症狀或生理學標記的風險。在一些實施例中，肝

病、代謝疾病或心血管疾病或病症為代謝症候群、肝病、脂肪肝病、慢性肝病、肝硬化、肝脂肪變性、脂肪變性肝炎、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。在一些實施例中，肝病、代謝疾病或心血管疾病或病症為NASH。

**【0121】** 本文提供用於治療、預防或延遲有需要個體之藥物誘發之肝損傷(DILI)發作的方法。在一些實施例中，肝臟損傷為脂肪變性肝炎。本文亦提供用於治療、預防或延遲有需要之個體之藥物誘發之脂肪變性肝炎(DISH)發作的方法。在一些實施例中，有需要之個體正接受用於治療癌症之化學療法。在一些實施例中，有需要之個體正接受針對心血管疾病之治療。在一些實施例中，有需要之個體正在接受針對精神疾病/病狀之治療。在一些實施例中，有需要之個體正接受針對疼痛之治療。在一些實施例中，有需要之個體接受針對關節炎之治療。在一些實施例中，化學療法為他莫昔芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene)、伊立替康 (irinotecan)、甲胺喋呤(methotrexate)、氟尿嘧啶(5-FU)或其任何組合。在一些實施例中，有需要之個體正接受胺碘酮、哌克昔林(perhexiline)、普萘洛爾(propranolol)或其任何組合。在一些實施例中，有需要之個體正在接受阿米替林(amitriptyline)、氯氮平(clozapine)或其任何組合。在一些實施例中，有需要之個體正在接受甲胺喋呤、吡洛芬(pirprofen)或其任何組合。

## 劑量

**【0122】** 在某些實施例中，投與含有本文所描述之化合物之組合物以進行預防性及/或治療性治療。在某些治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之至少一種症狀之量投與已患疾病或病狀之

患者。對此用途有效之量視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。治療有效量視情況藉由包括(但不限於)劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法來測定。

**【0123】** 在預防性應用中，向易患特定疾病、病症或病狀或處於特定疾病、病症或病狀風險下之患者投與含有本文所描述之化合物之組合物。此類用量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，精確量亦視患者之健康狀況、體重及其類似者而定。當用於患者中時，對此用途有效的量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之診斷而定。在一個態樣中，預防性治療包括向過去曾經歷所治療之疾病的至少一種症狀或風險因素，且當前處於緩解中之哺乳動物投與醫藥組合物以預防疾病或病狀之症狀的復發，該醫藥組合物包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個態樣中，防治性治療包括向具有含塊莖儲藏蛋白樣磷脂酶域3 (patatin-like phospholipase domain-containing 3, PNPLA3)多形性的哺乳動物投與醫藥組合物以預防肝損傷，該醫藥組合物包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。含塊莖儲藏蛋白樣磷脂酶域3 (PNPLA3)的148異白胺酸成為甲硫胺酸蛋白之變異體(I148M)為一種在肝臟中表現且參與脂質代謝的蛋白質，最近經確認為肝臟脂肪含量的主要決定因素。若干研究證實I148M變異體容易導致與脂肪肝相關之全譜肝損傷：自單純脂肪變性至脂肪變性肝炎及進行性纖維化。此外，I148M變異體代表酒精相關脂肪變性肝炎進展為肝硬化之主要決定因素，且影響慢性C型肝炎病毒肝炎及可能慢性B型肝炎病毒肝炎、遺傳性血色素沈著症及原發性硬化性膽管炎之纖

維化發生及相關臨床結果。在一些實施例中，使用PNPLA3多形性預測肝病進展。

**【0124】** 在其中患者之病狀並未改善之某些實施例中，根據醫生之判斷，化合物之投與為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者生命之整個持續時間，以便改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀的症狀。

**【0125】** 在其中患者之狀況有所改善之某些實施例中，將正投與之藥物的劑量暫時減少或暫時暫停一定時長(亦即「藥物假期」)。在具體實施例中，藥物假期之長度介於2天與1年之間，僅舉例而言包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或超過28天。藥物假期期間之劑量減少(僅舉例而言10%-100%，包括(僅舉例而言)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及100%)。

**【0126】** 一旦患者之病狀出現改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，在特定實施例中，根據症狀減少投與之劑量或頻率或兩者，達到保持改善之疾病、病症或病狀的程度。然而，在某些實施例中，患者需要長期間歇性或每日治療以防任何症狀復發。

**【0127】** 與此種量相對應之給定試劑的量視諸如具體化合物、疾病病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之身分(例如體重、性別)的因素而變化，但仍根據圍繞包括以下各者之情況的具體情況來確定：例如所投與之特定試劑、給藥途徑、所治療之病狀及所治療之個體或宿主。

**【0128】** 然而，一般而言，用於成人治療之劑量通常在每天0.01 mg-5000 mg之範圍內。在一個態樣中，用於成人治療之劑量為每天約1

mg至約1000 mg。在一個實施例中，所需劑量宜呈單次劑量或依同時或適當間隔投與之分次劑量(例如呈每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)。

**【0129】** 在一個實施例中，適合於本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的日劑量為每公斤體重約0.01至約50 mg。在一些實施例中，基於與個別治療方案相關之許多變數，劑型中活性物的每日劑量或量低於或高於本文中所指示之範圍。在各種實施例中，每日劑量及單位劑量取決於許多變數而改變，該等變數包括(但不限於)所使用的化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體的需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師的判斷。

**【0130】** 此類治療方案之毒性及治療效果係藉由標準醫藥程序，在細胞培養物或實驗動物中來測定，包括(但不限於) LD<sub>10</sub>及ED<sub>90</sub>之測定。毒性與治療效果之間的劑量比為治療指數，且以LD<sub>50</sub>與ED<sub>50</sub>之間的比值表示。在某些實施例中，使用獲自細胞培養分析及動物研究之資料來調配針對哺乳動物，包括人類之治療有效每日劑量範圍及/或治療有效單位劑量。在一些實施例中，本文中所描述之化合物之每日劑量處於包括具有最小毒性的ED<sub>50</sub>之循環濃度的範圍內。在某些實施例中，每日劑量範圍及/或單位劑量視所用劑型及所採用之投與途徑而定，在此範圍內變化。

**【0131】** 前述態樣中之任一者為其他實施例，其中本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量係：(a)向哺乳動物全身性投與；及/或(b)經口向哺乳動物投與；及/或(c)向哺乳動物靜脈內投與；及/或(d)藉由注射向哺乳動物投與；及/或(e)向哺乳動物局部投與；及/或(f)向哺乳動物非全身性或局部投與。

**【0132】** 前述態樣中之任一者為包含單次投與有效量之化合物的其

他實施例，其包括其中(i)向哺乳動物投與化合物一日一次或(ii)在一天內向哺乳動物投與化合物多次的其他實施例。

**【0133】** 前述態樣中之任一者為包含多次投與有效量之化合物的其他實施例，包括以下其他實施例：(i)以單次劑量連續地或間歇地投與化合物；(ii)多次投與之間的時間為每6小時；(iii)每8小時向個體投與化合物；(iv)每12小時向個體投與化合物；(v)每24小時向個體投與化合物。在其他或替代性實施例中，該方法包含藥物假期，其中化合物之投與暫時暫停或所投與之化合物之劑量暫時減少；在藥物假期結束時，恢復化合物之給藥。在一個實施例中，藥物假期之長度在2天至1年間變化。

### 投與途徑

**【0134】** 適合之投與途徑包括(但不限於)經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投與。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

**【0135】** 在某些實施例中，如本文所描述之化合物以局部而非全身方式投與，例如常常以儲槽式製劑或持續釋放調配物形式經由將化合物直接注射至器官中。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來投與。此外，在其他實施例中，藥物係在靶向藥物遞送系統中，例如在包覆有器官特異性抗體之脂質體中進行遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且藉由器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所描述之化合物以快速釋放調配物形式、以延長釋放調配物形式或以中間釋放調配物形式提供。在又其他實施例中，局部投與本文所描述之化合物。

## 醫藥組合物/調配物

【0136】 根據標準醫藥實踐，將本文所描述之化合物單獨或與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合以醫藥組合物投與有需要之個體。在一個實施例中，可向動物投與本發明化合物。該等化合物可經口或非經腸投與，包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、經直腸及局部投與途徑。

【0137】 在另一態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥組合物係以習知方式使用一或多種有助於加工活性化合物之醫藥學上可接受之賦形劑調配成醫藥學上可用之製劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。本文所描述之醫藥組合物之概述可見於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版(Easton, Pa.: Mack 出版公司, 1995) ; Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack出版公司, Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, 紐約, N.Y., 1980 ; 及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999), 該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0138】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑選自載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑及其任何組合。

【0139】 藉由適當投與途徑向個體投與本文所描述之醫藥組合物，

該等適當投與途徑包括(但不限於)經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、表面、經直腸或經皮投與途徑。本文所描述之醫藥調配物包括(但不限於)水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、酞劑、漿液、懸浮液、自乳化型分散液、固溶體、脂質體分散液、氣溶膠、固體口服劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、散劑、糖衣藥丸、起泡調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與控制釋放調配物。

**【0140】** 包括本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體的醫藥組合物以習知方式製造，諸如僅例如藉助於習知混合、溶解、成粒、成糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮方法。

**【0141】** 用於經口使用之醫藥組合物藉由使一或多種固體賦形劑與一或多種本文所描述之化合物混合，視情況研磨所得混合物且視需要在添加適合的助劑之後，加工顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核來獲得。適合賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。必要時，添加崩解劑，諸如交聯之交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽(諸如褐藻酸鈉)。在一些實施例中，向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

**【0142】** 經口投與之醫藥組合物包括由明膠製成之配合插入型膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。配合插入

型膠囊含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑、及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑、及視情況選用之穩定劑的混合物。在軟膠囊中，將活性化合物溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。在一些實施例中，添加穩定劑。

**【0143】** 用於非經腸用途之醫藥組合物調配為輸注或注射。在一些實施例中，適用於注射或輸注之醫藥組合物包括無菌水溶液或分散液，或包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體的無菌散劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含液體載劑。在一些實施例中，液體載劑鹽水為溶劑或液體分散液介質，包含例如水、鹽水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似者)、植物油、無毒甘油酯及其適合混合物。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含防腐劑以防止微生物生長。

## 組合

**【0144】** 本文揭示使用本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體與另一治療劑之組合來治療肝病、代謝疾病或心血管疾病的方法。

**【0145】** 在一些實施例中，使用其他治療劑來治療糖尿病或糖尿病相關病症或病狀。

**【0146】** 在某些情況下，其他治療劑包含斯他汀類藥物(statin)、胰島素增敏藥物、胰島素促泌素、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、GLP促效劑、GIP促效劑、THR $\beta$ 促效劑、PDE抑制劑、DPP-4抑制劑(諸如西格列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、阿格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿洛格列

汀(alogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)或杜托格列汀(dutogliptin))、兒茶酚胺(諸如腎上腺素、去甲腎上腺素或多巴胺)、過氧化體增植物活化受體(PPAR)- $\gamma$ 促效劑(例如噻唑啉二酮(TZD)[諸如吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、利格列酮(rivoglitazone)或曲格列酮(troglitazone)]、阿格列紮(aleglitazar)、法格列紮(farglitazar)、莫格列紮(muraglitazar)或替格列紮(tesaglitazar))、過氧化體增植物活化受體(PPAR)- $\alpha$ 促效劑、過氧化體增植物活化受體(PPAR)- $\delta$ 促效劑、法尼醇X受體(FXR)促效劑(例如奧貝膽酸(obeticholic acid))或其組合。在一些情況下，斯他汀為HMG-CoA還原酶抑制劑。在其他情況下，額外治療劑包括魚油、纖維酸酯、維生素(諸如菸酸、視黃酸(例如9順式視黃酸)、菸鹼醯胺核苷或其類似物)或其組合。在其他情況下，額外治療劑包括ACC抑制劑、FGF19及FGF21模擬物、CCR2/CCR5拮抗劑或其組合。

**【0147】** 在一些實施例中，額外治療劑為納曲酮(vivitrol)。

**【0148】** 在一些實施例中，其他治療劑為斯他汀，諸如HMG-CoA還原酶抑制劑、魚油、纖維酸酯、菸酸或其組合。在其他情況下，額外治療劑為防止脂質吸收之血脂異常藥物，諸如奧利司他(orlistat)。

**【0149】** 在一些實施例中，額外治療劑為用於治療糖尿病及糖尿病相關病症或病狀，諸如降低升高之體重及/或減少由食物攝入引起的升高之血糖的維生素，諸如視黃酸或生育酚乙酸酯。

**【0150】** 在一些實施例中，額外治療劑為降血糖劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗肥胖症藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自過氧化體增植物活化受體(PPAR)促效劑( $\gamma$ 、雙重或泛)、二肽基肽酶(IV)抑制劑、類升糖素肽-1 (GLP-I)類似物、胰島素或胰島素類似物、胰島素促

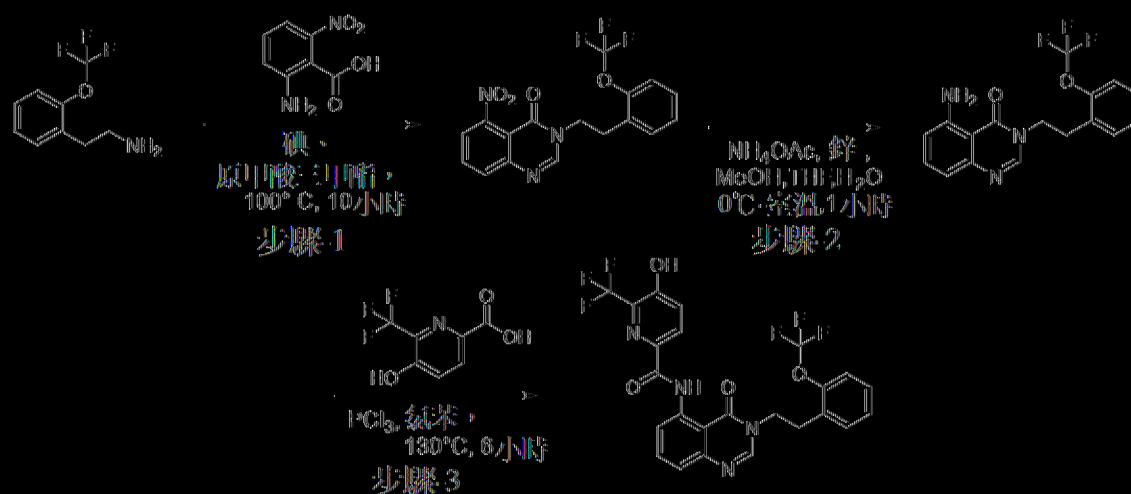
泌素、鈉葡萄糖共轉運體2 (SGLT2)抑制劑、格華止(glucophage)、人類澱粉素類似物、雙胍、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、美格替耐(meglitinide)、噻啞啉二酮及磺醯脲。在一些實施例中，額外治療劑為二甲雙胍、西他列汀、沙格列汀、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、賴脯胰島素(insulin lispro)、門冬胰島素(insulin aspart)、甘精胰島素(insulin glargine)、地特胰島素(insulin detemir)、魚精蛋白胰島素(insulin isophane)及類升糖素肽1或其任何組合。在一些實施例中，額外治療劑為降脂劑。

**【0151】** 在一些實施例中，額外治療劑為抗氧化劑、皮質類固醇諸如(布地奈德(budesonide))、抗腫瘤壞死因子(TNF)或其組合。

**【0152】** 在一些實施例中，額外治療劑與本文所揭示之化合物同時投與。在一些實施例中，額外治療劑及本文所揭示之化合物依序投與。在一些實施例中，額外治療劑之投與頻率低於本文所揭示之化合物。在一些實施例中，額外治療劑比本文所揭示之化合物更頻繁地投與。在一些實施例中，額外治療劑在投與本文所揭示之化合物之前投與。在一些實施例中，額外治療劑在投與本文所揭示之化合物之後投與。

## 實例

**實例1：合成5-羥基-N-(4-側氧基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫噻啞啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。**



步驟 1：合成 5-硝基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫喹啉-4-酮

[0153] 在環境溫度下向 1-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙胺(0.5 g, 2.44 mmol)於原甲酸三甲酯(10 mL)中之攪拌溶液中添加 2-胺基-6-硝基苯甲酸(0.66 g, 3.66 mmol)及分子碘(0.03 g, 0.244 mmol)。將所得反應混合物加熱至 100°C 持續 10 小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至環境溫度且倒入水(25 mL)中且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。用鹽水溶液(25 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由 combiflash 層析，使用呈一定梯度之乙酸乙酯及正己烷純化粗產物(以約 30% 乙酸乙酯及正己烷溶離所需產物)。純化得到呈黃色固體狀之 5-硝基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫喹啉-4-酮(0.92 g, 99% 產率)。LCMS (ESI) *m/z* C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 計算值 379.08；實測值 380.1 (M+H)。

步驟 2：合成 5-胺基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫喹啉-4-酮

[0154] 在環境溫度下向 5-硝基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫喹啉-4-酮(1.0 g, 2.64 mmol)於甲醇:水:四氫呋喃(1:1:4) (25 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸銨(2.03 g, 26.4 mmol)及鋅粉(1.72 g, 26.4

mmol)。在相同溫度下攪拌所得反應混合物1小時。反應完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋濾液且用水(25 mL)、鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由 combiflash 層析，使用呈一定梯度之乙酸乙酯及正己烷純化粗產物(以約 20% 乙酸乙酯及正己烷溶離所需產物)。純化得到呈黃色固體狀(0.3 g，33%)之 5-胺基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫喹啉-4-酮(300 mg，0.859 mmol)。LCMS (ES)  $m/z$  C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 計算值 349.1；實測值 350.1(M+H)。

### 步驟3：合成 5-羥基-N-(4-側氧基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

【0155】 在環境溫度下向 5-胺基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫喹啉-4-酮(0.1 g，0.286 mmol)於氯苯(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加 5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(0.88 g，0.429 mmol)及三氯化磷(0.014 mL，0.14 mmol)。將所得反應混合物加熱至 130°C 持續 6 小時。完成反應之後，將反應混合物冷卻至環境溫度且倒入冷水(25 mL)中。過濾沈澱固體且真空乾燥。藉由製備型 HPLC(分析條件：管柱：X-Bridge C-18(250 mm×4.6 mm×5 mic)；移動相(A)：0.1% TFA 之水溶液；移動相(B)：乙腈；流速：1.0 ml/分鐘來純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之 5-羥基-N-(4-側氧基-3-{2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(0.023 g，15%)。LCMS (ES)  $m/z$  C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 計算值 538.1；實測值 539.1(M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.9 (s, 1H), 11.96 (s, 1H), 10.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.82 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* =



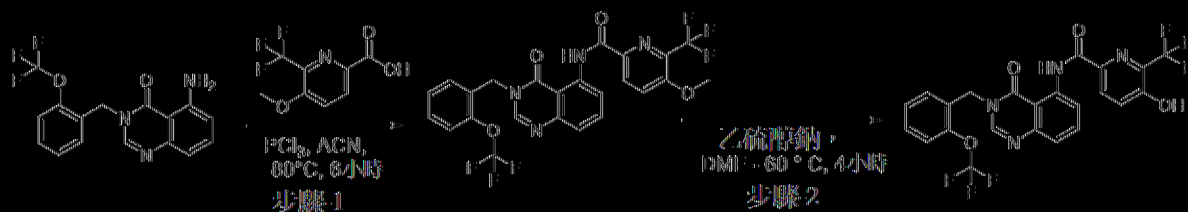
4(3H)-酮(0.6 g, 1.65 mmol)於甲醇:水:四氫呋喃(1:1:4) (5 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸銨(1.25 g, 16.5 mmol)及鋅粉(1.0 g, 16.5 mmol)。在相同溫度下攪拌所得反應混合物30分鐘。反應完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用乙酸乙酯(25 mL)稀釋濾液且用水(20 mL)、鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由combiflash層析，使用呈一定梯度之乙酸乙酯及正己烷純化粗產物(以約30%乙酸乙酯及正己烷溶離所需產物)。純化得到呈灰白色固體狀之5-胺基-3-(2-(三氟甲基)苯乙基)喹啉-4(3H)-酮(0.5 g, 90%)。LCMS (ES)  $m/z$  C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 計算值333.1；實測值334.1(M+H)。

### 步驟3：5-羥基-N-(4-側氧基-3-(2-(三氟甲基)苯乙基)-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

【0158】 在環境溫度下向5-胺基-3-(2-(三氟甲基)苯乙基)喹啉-4(3H)-酮(0.1 g, 0.33 mmol)於氯苯(3.00 mL)中之攪拌溶液中添加5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(0.074 g, 0.360 mmol)及三氯化磷(0.018 mL, 0.21 mmol)。將所得反應混合物加熱至130°C持續12小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至環境溫度且倒入水(25 mL)中且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。用鹽水溶液(25 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由combiflash層析，使用呈一定梯度之40%乙酸乙酯-己烷純化粗產物，其藉由製備型HPLC (分析條件：XBridge C18 (150 mm×4.6 mm×5 μm)；移動相(A)：0.1% TFA之水溶液；移動相(B)：乙腈；流速：1.0 ml/分鐘)進一步純化，得到呈白色固體狀之5-羥基-N-(4-側氧基-3-(2-(三氟甲基)苯乙基)-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺(0.021 g, 13%)。LCMS (ES)  $m/z$  C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>計算值522.1；

實測值523.1(M+1)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*6) δ 13.78 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 4H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H)。

實例3：合成5-羧基-N-(4-側氧基-3-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3,4-二氫噻啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺



步驟1：合成5-甲氧基-N-(4-側氧基-3-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3,4-二氫噻啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

[0159] 在環境溫度下向5-胺基-3-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3,4-二氫噻啶-4-酮(0.15 g, 0.447 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加5-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(0.15 g, 0.671 mmol)及磷酸三乙氧(0.022 mL, 0.224 mmol)，且隨後加熱至80°C持續6小時。完成反應後，將反應混合物倒入冷水(15 mL)中。過濾沈澱固體且真空乾燥，得到呈棕色固體狀之粗5-甲氧基-N-(4-側氧基-3-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3,4-二氫噻啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(0.32 g)。LCMS (ESI) *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>計算值538.41；實測值539.1(M+1)。粗化合物不經任何進一步純化即用於下一步驟。

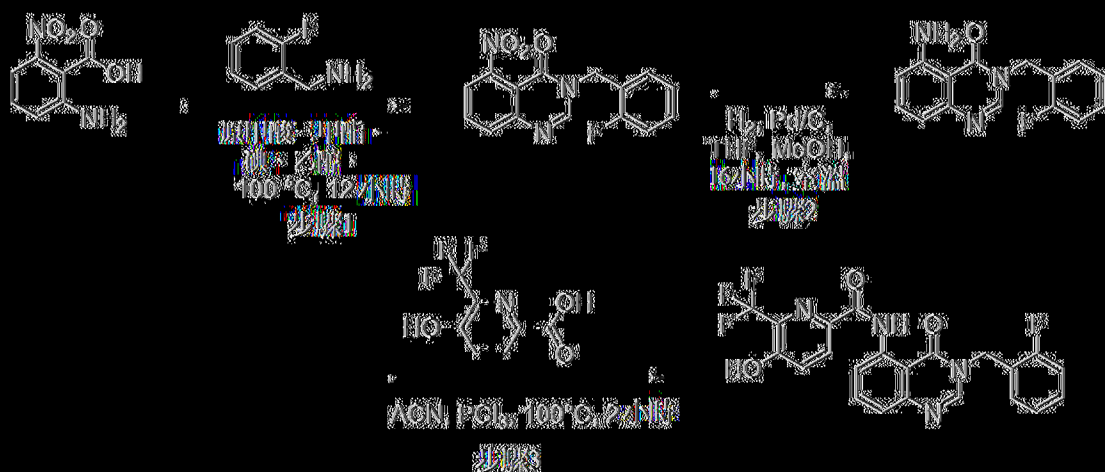
步驟2：合成5-羧基-N-(4-側氧基-3-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3,4-二氫噻啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

[0160] 在環境溫度下向5-甲氧基-N-(4-側氧基-3-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3,4-二氫噻啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(0.32 g, 0.60 mmol)於DMF中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(0.12 g, 2.4 mmol)且隨後加熱至60°C持續4小時。完成反應後，將反應混合物倒入冷水(15 mL)中。過濾沈澱固體且真空乾燥，得到呈棕色固體狀之粗5-羧基-N-(4-側氧基-3-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3,4-二氫噻啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(0.32 g)。LCMS (ESI) *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>計算值538.41；實測值539.1(M+1)。粗化合物不經任何進一步純化即用於下一步驟。

第 81 頁(發明說明書)

g, 0.594 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加乙硫醇鈉(0.25 g, 2.97 mmol),且隨後加熱至60°C持續4小時。反應完成後,將反應混合物倒入冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層,經硫酸鈉乾燥,過濾且真空濃縮。藉由combiFlash層析,使用呈一定梯度之乙酸乙酯/正己烷純化粗產物(以約50%乙酸乙酯及正己烷溶離所需產物)。純化得到呈棕色固體狀之5-羥基-*N*-(4-側氧基-3-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氫喹啶啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(17 mg, 6%); LCMS (ES) *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 計算值524.09; 實測值525.1(M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 13.64 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 5H), 5.30 (s, 2H)。

實例4: 合成*N*-(3-(2-氟苯基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啶啉-5-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



步驟1: 製備3-(2-氟苯基)-5-硝基喹啶-4(3H)-酮

[0161] 在室溫下向2-氨基-6-硝基苯甲腈(7.00 g, 38.4 mmol)及1-(2-氟苯基)甲胺(5.77 g, 46.1 mmol)於乙醇(50.0 mL)中之攪拌溶液中添

加三甲氧基甲烷(9.30 mL, 192 mmol)及碘(488 mg, 3.84 mmol), 且所得反應混合物在100°C下攪拌12小時。藉由TLC監測反應進程。完成後, 將反應物質倒入硫代硫酸鈉中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用水(2×30 mL)洗滌合併之有機層且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到粗物質。經由急驟管柱層析使用乙酸乙酯-己烷梯度純化粗產物(以16%乙酸乙酯/己烷溶離所需產物)。將管柱溶離份合併在一起且減壓濃縮, 得到呈灰褐色固體狀之所需產物(10 g, 產率: 86.95%)。LCMS (ES) *m/z* C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>計算值299, 實測值300 (M+H)<sup>+</sup>。

### 步驟2: 製備5-胺基-3-(2-氟苯甲基)喹啉-4(3H)-酮

【0162】向3-(2-氟苯甲基)-5-硝基喹啉-4(3H)-酮(5.00 g, 16.7 mmol)於THF (30.0 mL)及甲醇(20.0 mL)中之攪拌溶液中逐份添加鈀/碳10%w/w (1.78 g, 0.1 eq., 1.67 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍(1 atm)下攪拌反應混合物12小時。藉由TLC及LCMS監測反應進展。完成後, 經由矽藻土墊過濾反應混合物, 用甲醇(80 mL)洗滌且減壓濃縮濾液, 得到呈棕色固體狀之5-胺基-3-(2-氟苯甲基)喹啉-4(3H)-酮(4 g, 80.61%)。LCMS (ES) *m/z* C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O計算值269, 實測值270 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.80 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.23-7.11(m, 3H) 6.77-6.73 (m, 2H)及5.16 (s, 2H)

### 步驟-3: N-{3-[(2-氟苯基)甲基]-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-5-基}-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

【0163】在環境溫度下向5-胺基-3-(2-氟苯甲基)喹啉-4(3H)-酮(150 mg, 0.557 mmol)於乙腈(4.00 mL)中之攪拌溶液中添加5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸(115 mg, 0.557 mmol)及三氯化磷(53.5 mg, 0.390

mmol)，且隨後加熱至130°C持續2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)稀釋，用10% MeOH及二氯甲烷(2×20 mL)萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且減壓蒸發。藉由急驟管柱層析，使用10% MeOH及二氯甲烷純化粗物質，其藉由製備型HPLC(製備型條件：管柱：X-Bridge C-18 (19 mm×250 mm×5 μm)，移動相(A)：0.1% TFA之水溶液，移動相(B)：乙腈，流速：19.0 mL/分鐘)進一步純化，得到呈灰白色固體狀之N-((3-((2-氟苯基)甲基)-4-側氧基-3,4-二氫嘍嗪啉-5-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(32.0 mg, 12%)。LCMS (ES)  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>計算值458.1；實測值459.1 (MeOH)，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.6 (s, 1H), 11.99 (br, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.2 (s, 2H)。260 nm下之HPLC純度：99.94%。

實例5：合成N-(2-((3,3-二甲基丁基)胺甲醯基)嘍吩-3-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



步驟1：合成6-溴-5-甲氧基吡啶甲醯甲酯

[0164] 在環境溫度下向6-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲酸(0.2 g, 0.862 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3.00 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.24 g, 0.24 mmol)及2-(3,3-二甲基丁基)胺(0.15 mL, 0.862 mmol)。將反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)稀釋，用10% MeOH及二氯甲烷(2×20 mL)萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且減壓蒸發。藉由急驟管柱層析，使用10% MeOH及二氯甲烷純化粗物質，其藉由製備型HPLC(製備型條件：管柱：X-Bridge C-18 (19 mm×250 mm×5 μm)，移動相(A)：0.1% TFA之水溶液，移動相(B)：乙腈，流速：19.0 mL/分鐘)進一步純化，得到呈灰白色固體狀之N-((3-((2-氟苯基)甲基)-4-側氧基-3,4-二氫嘍嗪啉-5-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(32.0 mg, 12%)。LCMS (ES)  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>計算值458.1；實測值459.1 (MeOH)，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.6 (s, 1H), 11.99 (br, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.2 (s, 2H)。260 nm下之HPLC純度：99.94%。

g, 1.72 mmol)及碘甲烷(0.1 mL, 1.72 mmol), 且隨後加熱至80°C持續3小時。反應完成後, 將反應混合物倒入水(20 mL)中且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。用水、鹽水溶液洗滌有機相, 經無水硫酸鈉乾燥, 且真空濃縮, 得到6-溴-5-甲氧基吡啶甲酸甲酯(130 mg, 62%)。LCMS (ES)  $m/z$   $C_8H_8BrNO_3$ 計算值246.0; 實測值247 (M+H)。

### 步驟-2: 合成5-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯

【0165】 在0°C -5°C下在氮氣氣氛下向6-溴-5-甲氧基吡啶甲酸甲酯(0.5 g, 2.03 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加銅粉(387 mg, 3 eq., 6.10 mmol)及Umemoto試劑(1.64 g, 4.06 mmol)。在相同溫度下攪拌所得反應混合物1小時, 且隨後加熱至80°C持續3小時。反應完成後, 將反應混合物倒入水(20 mL)中且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。用水、鹽水溶液洗滌有機相, 經無水硫酸鈉乾燥, 且真空濃縮。藉由急驟管柱層析使用30%乙酸乙酯及己烷純化粗物質, 得到呈白色固體狀之5-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯(0.4 g, 83%)。LCMS (ES)  $m/z$   $C_9H_8F_3NO_3$ 計算值235.0; 實測值236 (M+H)。

### 步驟-3: 合成5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸

【0166】 向5-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯(0.3 g, 1.28 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)中之攪拌溶液中添加乙硫醇鈉(0.54 g, 6.38 mmol), 且加熱至80°C持續16小時。反應完成後, 將反應混合物倒入水(20 mL)中且用10% MeOH及二氯甲烷(5×20 mL)萃取。用水、鹽水溶液洗滌有機相, 經無水硫酸鈉乾燥, 且真空濃縮, 得到5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸(0.25 g, 94%)。LCMS (ES)  $m/z$   $C_7H_4F_3NO_3$ 計算值207.0; 實測值208 (M+H)。

步驟4：合成N-(2-((3,3-二甲基丁基)胺甲酰基)噁吩-3-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲酰胺

[0167] 在環境溫度下向3-胺基-N-(3,3-二甲基丁基)噁吩-2-甲酰胺(0.1 g, 0.442 mmol)於乙腈(2.00 mL)中之攪拌溶液中添加5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸(0.095 g, 0.442 mmol)及三氯化磷(42.5 mg, 0.309 mmol)，且隨後加熱至130°C持續2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)稀釋，用10% MeOH及二氯甲烷(2×20 mL)萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且減壓蒸發。藉由急驟管柱層析使用10% MeOH及二氯甲烷純化粗物質，其藉由製備型HPLC(製備型條件：管柱：X-Bridge C-18 (19 mm×250 mm×5 μm)，移動相(A)：0.1% TFA之水溶液，移動相(B)：乙腈，流速：19.0 mL/分鐘)進一步純化，得到N-(2-((3,3-二甲基丁基)胺甲酰基)噁吩-3-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(0.038 g, 20%)。LCMS (ESI)  $m/z$  C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S計算值415；實測值416 (M+H)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.72 (s, 1H), 11.97 (br, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。254 nm下之純度：99.5%

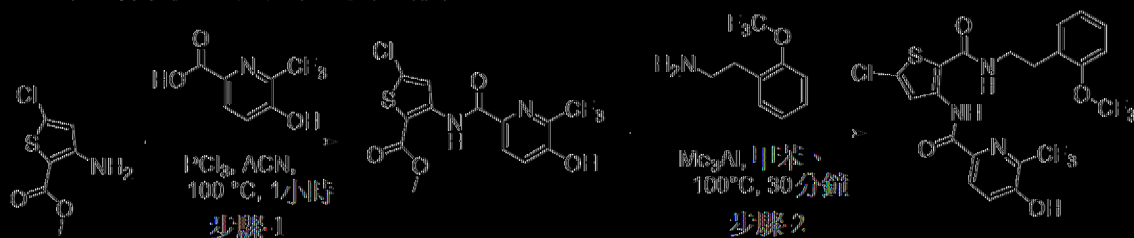
實例6：合成5-羥基-N-(3-(2-甲氧基苯乙基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲酰胺



[0168] 在環境溫度下向5-胺基-3-(2-甲氧基苯乙基)喹啉-4(3H)-

酮(0.2 g, 0.68 mmol)於乙腈(2.00 mL)中之攪拌溶液中添加5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸(141 mg, 0.68 mmol)及三氯化磷(65.3 mg, 0.47 mmol)，且隨後加熱至130°C持續2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)稀釋，用10% MeOH及二氯甲烷(2×20 mL)萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且減壓蒸發。藉由急驟管柱層析使用10% MeOH及二氯甲烷純化粗物質，其藉由製備型HPLC(製備型條件：管柱：X-Bridge C-18 (19 mm×250 mm×5 μm)，移動相(A)：0.1% TFA之水溶液，移動相(B)：乙腈，流速：19.0 mL/分鐘)進一步純化，得到呈白色固體狀之5-羥基-N-(3-(2-甲氧基苯乙基)-4-側氧基-3,4-二氫噻吩-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺(0.017 g, 5%)。LCMS (ESI)  $m/z$   $C_{24}H_{19}F_3N_4O_4$  計算值484.1；實測值485.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  13.8 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 8.84 (d,  $J$ : 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$ : 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (t,  $J$ : 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$ : 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$ : 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.90 (d,  $J$ : 8.4 Hz, 1H), 6.84 (t,  $J$ : 6.8 Hz, 1H), 4.18 (t,  $J$ : 6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.02 (t,  $J$ : 6.4 Hz, 2H)。254 nm下之純度99.8%。

實例7：合成N-(5-羥基-2-((2-(三氟甲氧基)苯乙基)胺甲醯基)噻吩-3-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



步驟1：合成5-氯-3-(5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)噻吩-2-甲酸甲酯 [0169] 在環境溫度下向3-胺基5-氯噻吩-2-甲酸甲酯(200 mg，

1.04 mmol)於乙腈(5.00 mL)中之溶液中添加5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸(259 mg, 1.25 mmol)及磷醯三氯(0.091 mL, 1.04 mmol), 且隨後加熱至100°C持續1小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)稀釋, 用5% MeOH及二氯甲烷(2×20 mL)萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 且減壓蒸發。藉由急驟管柱層析使用4% MeOH及二氯甲烷梯度純化粗物質, 得到呈灰白色固體狀之5-氯-3-(5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)噻吩-2-甲酸甲酯(0.13 g, 33%)。MS (ES)  $m/z$ : 381.0 (M+H)。

#### 步驟-2: 合成N-(5-氯-2-((2-(三氟甲氧基)苯乙基)胺甲醯基)噻吩-3-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

**【0170】** 向5-氯-3-(5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺基)噻吩-2-甲酸甲酯(50.0 mg, 0.137 mmol)於甲苯中之懸浮液中添加2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙-1-胺(30 mg, 0.144 mmol)及三甲基鋁於甲苯中之2 M溶液(0.19 mL, 0.39 mmol)。將所得反應混合物加熱至100°C持續30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫, 且用水(20 mL)稀釋, 用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 且真空蒸發。藉由製備型HPLC(製備型條件: 管柱: Inertsil C18 (19 mm×250 mm×5 mic), 移動相(A): 0.1% TFA之水溶液, 移動相(B): ACN, 流速: 19 mL/分鐘)純化粗物質, 得到呈白色固體狀之N-(5-氯-2-((2-(三氟甲氧基)苯乙基)胺甲醯基)噻吩-3-基)-5-羥基-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺(5.0 mg, 6%)。LCMS (ES)  $m/z$   $C_{21}H_{14}ClF_6N_3O_4S$ 計算值553.03; 實測值554 (M+H)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12.67 (s, 2H), 8.43 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H),

7.48-7.27 (m, 3H), 3.46 (t,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 2.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H)。  
254 nm下之HPLC純度-99.9%。

### 實例A：用於評估HSD17B13活性及鑑別抑制劑之雌酮偵測分析

**【0171】** 液相層析/質譜(LC/MS)雌酮偵測分析係藉由HSD17B13監測雌二醇轉化為雌酮之轉化率。此分析係以96 wp格式(Eppendorf深孔盤96/500)進行，反應體積為80  $\mu$ l，其在含有pH為7.4的1M磷酸鉀緩衝液及0.5% 媒劑(DMSO)的反應物中含有：4  $\mu$ M雌二醇(E2；Cayman；#10006315)；6 mM NAD<sup>+</sup> (Sigma；#N0623)及30 nM HSD17B13酶(自產；大腸桿菌(*E.coli*)表現經His標記之純化可溶性蛋白質)。在26.5°C下培育反應物2小時，且使用LCMS級試劑，藉由針對E2及E1兩者之基於LC-MS/MS之分析物偵測法，定量雌二醇(E2)形成雌酮(E1)之轉化。

**【0172】** 藉由添加兩體積之含有氘化(D4)-E1用作內標物(Clear Synth；#CS-T-54273；500 ng/mL最終濃度)的乙腈(MeCN；LCMS級；CAS#75/05/8)來終止反應。將樣品施加至預先製備之Bond Elut-C18萃取筒柱(3 mL；Agilent；#12102028)上，在MeCN中洗滌且溶離。溶出液在氮氣下乾燥，且在進行分析前再懸浮於60%甲醇(LCMS級甲醇；CAS#67/56/1)中。包括E2及E1之水溶液直線圖以用於定量。

**【0173】** 樣品分析係在XBridge BEH C18管柱(Waters；#186003033)上進行，使用於MeCN中之0.1%二乙胺(移動相A；DEA CAS# 109-89-7)及於milli-Q水中之0.1%二乙胺(移動相B)，梯度為3分鐘至25%B。使用MRM分析，在陰離子模式中偵測分析物，其中E2具有1.85分鐘之RT且E1具有2分鐘之RT。在不存在NAD<sup>+</sup>之情況下，使用酶活性來評估轉化之特異性。在測試樣品存在下之酶活性係以相對於不受抑制

之酶活性之百分比表示，且相對於抑制劑濃度作圖。使用四參數邏輯模型及GraphPad Prism軟體(GraphPad Software，La Jolla，CA)進行非線性回歸。所有評估均進行二重複評估，且在萃取過程期間彙集，且隨後以二重複注入LC-MS/MS分析。

【0174】 資料示於下表2中：

表2：

Ex.	雌二醇之IC <sub>50</sub> (μM)
1	A
2	B
3	A
4	A
5	A
6	A
7	B

#### 雌二醇之IC<sub>50</sub>

A小於或等於0.1 μM；

B大於0.1 μM且小於或等於0.5 μM；

C大於0.5 μM且小於或等於1.0 μM；

D大於1.0 μM且小於或等於10 μM；

E大於10 μM；

NT：未測得

## (發明申請專利範圍)

## [請求項1]

一種式(1)之化合物或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或其立體異構體：



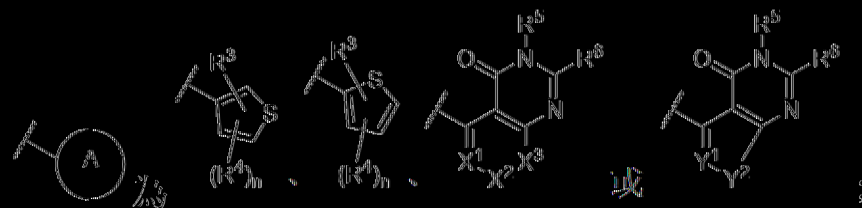
式(1)。

其中：

各  $R^1$  獨立地為氫、氫、鹵素、CN、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氫烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$m$  為 1-3；

$R^2$  為氫、 $-C(=O)R^a$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氫烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；



$R^3$  為氫、氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=O)R^{10}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、

$S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{3a}$ 取代；

各 $R^{3a}$ 獨立地為氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=O)R^{10}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；

或同一原子上之兩個 $R^{3a}$ 形成側氧基；

各 $R^4$ 獨立地為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或兩個 $R^4$ 一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基或 $C_1-C_6$ 胺基烷基；

$n$ 為1或2；

$R^5$  為 氬、鹵、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{5a}$ 取代；

各 $R^{5a}$ 獨立地為氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=O)R^{10}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $-S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ 烷基)環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)芳基或 $(C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧

基、氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

或同一原子上之兩個 $\text{R}^{5a}$ 形成側氧基；

$\text{R}^6$ 為氫、鹵、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 $\text{R}^{10}$ 獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{10a}$ 取代；

各 $\text{R}^{11}$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $\text{R}^{11a}$ 取代；

各 $\text{R}^{12}$ 及 $\text{R}^{13}$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>12a</sup>取代；

或R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R<sup>12b</sup>取代之雜環烷基；

各R<sup>10a</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>12a</sup>或R<sup>12b</sup>獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氫、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或同一原子上之兩個R<sup>10a</sup>、或兩個R<sup>11a</sup>、或兩個R<sup>12a</sup>、或兩個R<sup>12b</sup>一起形成側氧基；

X<sup>1</sup>為N或CR<sup>X1</sup>；

R<sup>X1</sup>為氫、氫、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-

$C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$X^2$ 為N或 $CR^{X2}$ ；

$R^{X2}$ 為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$X^3$ 為N或 $CR^{X3}$ ；

$R^{X3}$ 為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$Y^1$ 為N或 $CR^{Y1}$ ；

$R^{Y1}$ 為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$Y^2$ 為S、O或 $NR^{Y2}$ ；

$R^{Y2}$ 為氫、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 $R^a$ 獨立地為 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷

基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

各R<sup>b</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；及

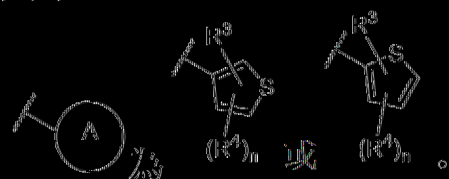
各R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜環烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-

$\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

或 $\text{R}^c$ 及 $\text{R}^d$ 與其所附接之原子一起形成視情況經一或多個以下取代之雜環烷基：側氧基、鹵素、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氫烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基。

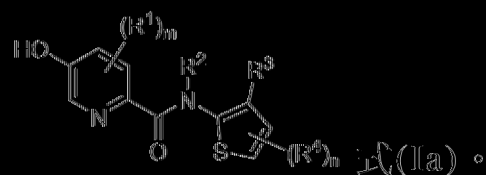
〔請求項2〕

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：



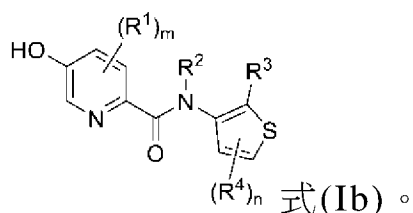
〔請求項3〕

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中該化合物具有式(Ia)：



〔請求項4〕

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中該化合物具有式(Ib)：



### 【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^4$ 獨立地為氫、氖、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氖烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；或兩個 $R^4$ 一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個以下取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氖烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基或 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基。

### 【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^4$ 獨立地為氫、氖、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基或 $C_1$ - $C_6$ 氖烷基。

### 【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^4$ 獨立地為氫、氖、鹵素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

n為1。

**【請求項9】**

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

n為2。

**【請求項10】**

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^3$ 為 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

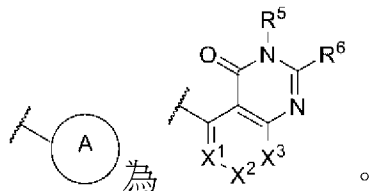
**【請求項11】**

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^3$ 為 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

**【請求項12】**

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

**【請求項13】**

如請求項1或12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體

異構體，其中：

$X^1$  為 N。

**【請求項14】**

如請求項1或12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$X^1$  為  $CR^{X1}$ 。

**【請求項15】**

如請求項1或12或14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{X1}$  為氫、氘、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氘烷基。

**【請求項16】**

如請求項1或12或14或15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{X1}$  為氫。

**【請求項17】**

如請求項1或12至16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$X^2$  為 N。

**【請求項18】**

如請求項1或12至16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$X^2$  為  $CR^{X2}$ 。

**【請求項19】**

如請求項1或12至16或18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{X2}$ 為氫、氖、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氖烷基。

**【請求項20】**

如請求項1或12至16或18或19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{X2}$ 為氫。

**【請求項21】**

如請求項1或12至20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$X^3$ 為N。

**【請求項22】**

如請求項1或12至20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$X^3$ 為 $CR^{X3}$ 。

**【請求項23】**

如請求項1或12至20或22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{X3}$ 為氫、氖、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基或 $C_1-C_6$ 氖烷基。

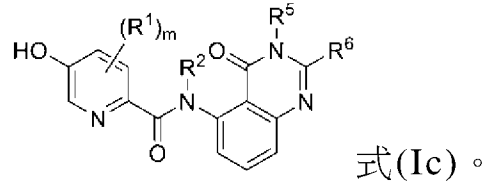
**【請求項24】**

如請求項1或12至20或22或23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{X3}$ 為氫。

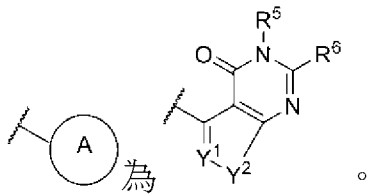
## 【請求項25】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中該化合物具有式(Ic)：



## 【請求項26】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：



## 【請求項27】

如請求項1或26之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$Y^1$  為N。

## 【請求項28】

如請求項1或26之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$Y^1$  為 $CR^{Y1}$ 。

## 【請求項29】

如請求項1或26或28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{Y1}$  為氫、氘、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基或 $C_1$ - $C_6$ 氘烷基。

## 【請求項30】

如請求項1或26或28或29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{Y1}$ 為氫。

**【請求項31】**

如請求項1或26至30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$Y^2$ 為S。

**【請求項32】**

如請求項1或26至30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$Y^2$ 為O。

**【請求項33】**

如請求項1或26至30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$Y^2$ 為 $NR^{Y2}$ 。

**【請求項34】**

如請求項1或26至30或33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^{Y2}$ 為氫或者 $C_1-C_6$ 烷基。

**【請求項35】**

如請求項1或12至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^6$ 為氫或者 $C_1-C_6$ 烷基。

**【請求項36】**

如請求項1或12至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^5$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氬烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)雜環烷基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)芳基或( $C_1$ - $C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{5a}$ 取代。

**【請求項37】**

如請求項1或12至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^5$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)雜環烷基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)芳基或( $C_1$ - $C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{5a}$ 取代。

**【請求項38】**

如請求項1或12至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^5$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、環烷基或( $C_1$ - $C_6$ 烷基)芳基；其中該烷基、環烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{5a}$ 取代。

**【請求項39】**

如請求項1或12至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^{5a}$ 獨立地為氬、鹵素、-OH、-OR<sup>10</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。

**【請求項40】**

如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^{10}$ 獨立地為 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 經烷基或 $C_1-C_6$ 胺基烷基；其中該烷基視情況且獨立地經一或多個 $R^{10a}$ 取代。

**【請求項41】**

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^{10}$ 獨立地為 $C_1-C_6$ 烷基。

**【請求項42】**

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^{11}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 經烷基或 $C_1-C_6$ 胺基烷基；其中該烷基視情況且獨立地經一或多個 $R^{11a}$ 取代。

**【請求項43】**

如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^{11}$ 獨立地為氫或 $C_1-C_6$ 烷基。

**【請求項44】**

如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氘烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>12a</sup>取代。

**【請求項45】**

如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基；其中該烷基、環烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>12a</sup>取代。

**【請求項46】**

如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各R<sup>12a</sup>獨立地為氫、鹵素、-OH、-OR<sup>a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。

**【請求項47】**

如請求項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

R<sup>2</sup>為氫。

**【請求項48】**

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各R<sup>1</sup>獨立地為氫、氫、鹵素、CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基。

## 【請求項49】

如請求項1至48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^1$ 獨立地為氫、鹵素或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。

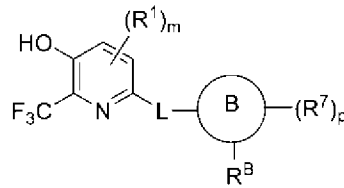
## 【請求項50】

如請求項1至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$m$ 為1或2。

## 【請求項51】

一種式(II)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(II)，

其中：

各 $R^1$ 獨立地為氫、氘、鹵素、CN、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氘烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 胺基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 雜烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$m$ 為1或2；

L為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基、-O-、-S-、-NR<sup>2</sup>-、-C(=O)NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-S(=O)NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>-；

R<sup>2</sup>為氫、-C(=O)R<sup>a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

環B為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R<sup>B</sup>為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>10</sup>、-OC(=O)R<sup>10</sup>、-OC(=O)OR<sup>11</sup>、-OC(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(=O)R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>10</sup>、-NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(=O)R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>Ba</sup>取代；

各R<sup>Ba</sup>獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>10</sup>、-OC(=O)R<sup>10</sup>、-OC(=O)OR<sup>11</sup>、-OC(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(=O)R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>10</sup>、-NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>11</sup>、-NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-C(=O)R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或同一原子上之兩個R<sup>Ba</sup>形成側氧基；

各R<sup>7</sup>獨立地為氬、氬、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或兩個R<sup>7</sup>一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基；

或兩個R<sup>7</sup>一起形成側氧基；

p為1-4；

各R<sup>10</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氬烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷

基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>10a</sup>取代；

各R<sup>11</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>11a</sup>取代；

各R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R<sup>12a</sup>取代；

或R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R<sup>12b</sup>取代之雜環烷基；

各R<sup>10a</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>12a</sup>或R<sup>12b</sup>獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、

環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

或同一原子上之兩個 $\text{R}^{10a}$ 、或兩個 $\text{R}^{11a}$ 、或兩個 $\text{R}^{12a}$ 、或兩個 $\text{R}^{12b}$ 一起形成側氧基；

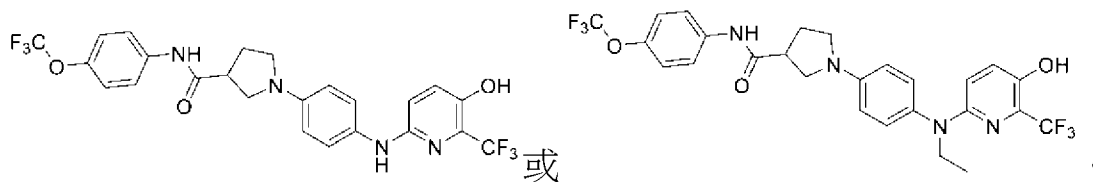
各 $\text{R}^a$ 獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：氬、側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

各 $\text{R}^b$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氬烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：氬、側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{Me}$ 、-

$S(=O)_2Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；及

各 $R^c$ 及 $R^d$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷基(環烷基)、 $C_1-C_6$ 烷基(雜環烷基)、 $C_1-C_6$ 烷基(芳基)或 $C_1-C_6$ 烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個以下取代：側氧基、氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(=O)Me$ 、 $-S(=O)_2Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；

或 $R^c$ 及 $R^d$ 與其所附接之原子一起形成視情況經一個、兩個或三個以下取代之雜環烷基：側氧基、氬、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(=O)Me$ 、 $-S(=O)_2Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氬烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基或 $C_1-C_6$ 雜烷基；其限制條件為該化合物不為



### 【請求項52】

如請求項51之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

L為 $-C(=O)NR^2-$ 或 $-NR^2C(=O)-$ 。

**【請求項53】**

如請求項51或52之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^2$ 為氫。

**【請求項54】**

如請求項51至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

環B為芳基或雜芳基。

**【請求項55】**

如請求項51至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

環B為苯基。

**【請求項56】**

如請求項51至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

環B為5員雜芳基。

**【請求項57】**

如請求項51至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

環B為6員雜芳基。

**【請求項58】**

如請求項51至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

環B為雙環雜芳基。

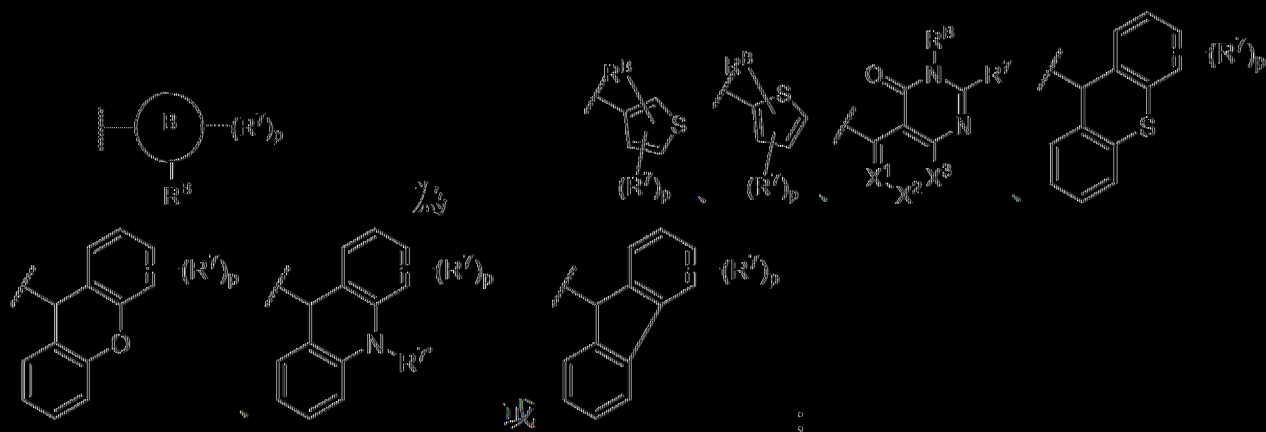
〔請求項59〕

如請求項51至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑  
化合物或立體異構體，其中：

環B為三環雜芳基。

〔請求項60〕

如請求項51至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑  
化合物或立體異構體，其中：



其中

$X^1$ 為N或 $CR^{X1}$ ；

$R^{X1}$ 為氫、氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氫烷基、 $C_1-C_6$ 羧烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、  
環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$X^2$ 為N或 $CR^{X2}$ ；

$R^{X2}$ 為氫、氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氫烷基、 $C_1-C_6$ 羧烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、 $C_1-C_6$ 雜烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、

環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

$X^3$  為 N 或  $CR^{X^3}$ ；

$R^{X^3}$  為氫、氘、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氘烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_1-C_6$  胺基烷基、 $C_1-C_6$  雜烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；及

$R^{7'}$  為氫或  $C_1-C_6$  烷基。

### 【請求項61】

如請求項51至60中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^B$  為  $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  氘烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$  烷基)環烷基、( $C_1-C_6$  烷基)雜環烷基、( $C_1-C_6$  烷基)芳基或( $C_1-C_6$  烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個  $R^{Ba}$  取代。

### 【請求項62】

如請求項51至61中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

$R^B$  為  $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$  烷基、環烷基或( $C_1-C_6$  烷基)芳基；其中該烷基、環烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個  $R^{Ba}$  取代。

### 【請求項63】

如請求項51至62中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

各 $R^{Ba}$ 獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 氫烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基或 $C_1-C_6$ 胺基烷基。

**【請求項64】**

如請求項51至63中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氫烷基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 胺基烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$ 烷基)環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)雜環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)芳基或( $C_1-C_6$ 烷基)雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{12a}$ 取代。

**【請求項65】**

如請求項51至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 環烷基、環烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)環烷基或( $C_1-C_6$ 烷基)芳基；其中該烷基、環烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個 $R^{12a}$ 取代。

**【請求項66】**

如請求項51至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

各 $R^{12a}$ 獨立地為氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 鹵烷基。

**【請求項67】**

如請求項51至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

各 $R^1$ 獨立地為氫、氖、鹵素、CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氖烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基烷基。

**【請求項68】**

如請求項51至67中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

各 $R^1$ 獨立地為氫、鹵素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基。

**【請求項69】**

如請求項51至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

m為1。

**【請求項70】**

如請求項51至69中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

各 $R^7$ 獨立地為氫、氖、鹵素、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氖烷基；或兩個 $R^7$ 一起形成側氧基。

**【請求項71】**

如請求項51至70中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

各 $R^7$ 獨立地為氫、氖、鹵素、-OH或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；或兩個 $R^7$ 一起形成側氧基。

**【請求項72】**

如請求項51至71中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

p為1。

**【請求項73】**

如請求項51至71中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，其中：

p為2。

**【請求項74】**

一種化合物，其選自表1中所示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體。

**【請求項75】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，及醫藥學上可接受之載劑。

**【請求項76】**

一種治療有需要之個體之疾病的方法，該方法包含投與醫藥學上有效量之如請求項74中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物或立體異構體，或如請求項75之醫藥組合物。

**【請求項77】**

如請求項76之方法，其中該疾病為肝病、代謝疾病或心血管疾病。

**【請求項78】**

如請求項76或77之方法，其中該疾病為NAFLD。

**【請求項79】**

如請求項76或77之方法，其中該疾病為NASH。

**【請求項80】**

如請求項76或77之方法，其中該疾病為藥物誘發之肝損傷(DILI)。

**【請求項81】**

如請求項76或77之方法，其中該疾病與HSD17B13相關。

**【請求項82】**

如請求項76或77之方法，其中該疾病為酒精性肝病。

**【請求項83】**

如請求項76或77之方法，其中該疾病為肝硬化。

**【請求項84】**

如請求項76或77之方法，其中該疾病為失代償性門靜脈高血壓。