



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202208360 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：110118047

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)*

*C07F9/38 (2006.01)*

*A61K31/437 (2006.01)*

*A61K31/444 (2006.01)*

*A61K31/4545(2006.01)*

*A61P3/00 (2006.01)*

*A61P1/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/05/19

美國

63/027,231

2020/11/10

美國

63/111,837

2021/01/25

美國

63/141,169

(71)申請人：美商克力歐普股份有限公司 (美國) KALLYOPE, INC. (US)

美國

(72)發明人：沙伯哈特 伊亞蘇 SEBHAT, IYASSU (US)；何恕文 HE, SHUWEN (CN)；韋伯安 WEBER, ANN (US)；索爾貝莉 南西 THORNBERRY, NANCY (US)；庫格麗莎 KRUG, LISA (US)；理查 保羅 RICHARDS, PAUL (GB)；勞林 布萊特 LAURING, BRETT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：64 項 圖式數：0 共 153 頁

(54)名稱

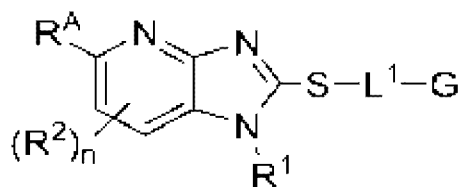
AMPK 活化劑

(57)摘要

本揭示內容至少部分係關於可用於治療與 AMPK 相關之病況或病症的 AMPK 活化劑。在一些實施例中，該病況或病症與腸-腦軸相關。在一些實施例中，病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。在一些實施例中，該等 AMPK 活化劑係腸道限制性化合物。在一些實施例中，該等 AMPK 活化劑係激動劑或部分激動劑。

This disclosure is directed, at least in part, to AMPK activators useful for the treatment of conditions or disorders associated with AMPK. In some embodiments, the condition or disorder is associated with the gut-brain axis. In some embodiments, condition or disorder is associated with systemic infection and inflammation from having a leaky gut barrier. In some embodiments, the AMPK activators are gut-restricted compounds. In some embodiments, the AMPK activators are agonists or partial agonists.

特徵化學式：



式(I)



## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

AMPK活化劑

### 【英文發明名稱】

AMPK ACTIVATORS

### 【中文】

本揭示內容至少部分係關於可用於治療與AMPK相關之病況或病症的AMPK活化劑。在一些實施例中，該病況或病症與腸-腦軸相關。在一些實施例中，病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。在一些實施例中，該等AMPK活化劑係腸道限制性化合物。在一些實施例中，該等AMPK活化劑係激動劑或部分激動劑。

### 【英文】

This disclosure is directed, at least in part, to AMPK activators useful for the treatment of conditions or disorders associated with AMPK. In some embodiments, the condition or disorder is associated with the gut-brain axis. In some embodiments, condition or disorder is associated with systemic infection and inflammation from having a leaky gut barrier. In some embodiments, the AMPK activators are gut-restricted compounds. In some embodiments, the AMPK activators are agonists or partial agonists.

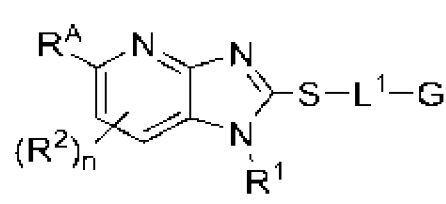
### 【指定代表圖】

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】

AMPK活化劑

## 【英文發明名稱】

AMPK ACTIVATORS

## 【技術領域】

## 【先前技術】

【0001】 5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(AMPK)係絲胺酸/蘇胺酸激酶，且在酵母至哺乳動物中係進化保守的。AMPK用作能量感測器，且當5'-單磷酸腺苷(AMP)對三磷酸腺苷(ATP)之細胞比率由於營養缺乏而升高時，AMPK由上游酶活化。活化之AMPK磷酸化下游受質，以促進分解代謝及阻礙合成代謝，從而導致ATP產生及能量恢復。AMPK活性可由於許多生理因素(例如激素、細胞介素及膳食營養物)以及病理狀況(例如肥胖症、慢性發炎及2型糖尿病)而改變。AMPK活化可導致較低肝葡萄糖產生及血漿葡萄糖含量。因此，AMPK係治療各種代謝疾病之有吸引力之靶標。

【0002】 另外，AMPK對腸道健康具有有益效應，例如增強腸道吸收、改善屏障功能、抑制結腸直腸誘癌作用及減少腸道發炎及代謝相關之疾病，且對維持腸道穩態係重要的。舉例而言，AMPK活化增強細胞旁連接、營養運輸蛋白、自體吞噬及細胞凋亡，且抑制腸中之發炎及誘癌作用。因此，AMPK與結腸上皮中緊密連接之維持相關，並控制結腸炎之進展。

【0003】 在結腸炎之各種小鼠模型中，用直接AMPK活化劑治療已

顯示有效恢復腸道屏障功能(參見，例如，WO 2018/189683；Sun, X.等人 (2017), Cell Death and Differentiation, 24(5), 819-831；Xue, Y.等人 (2016), PLoS ONE, 11(12), 1-18；及Sun, X.等人 (2017), Open Biology, 7(8))。此效應亦用二甲雙胍(metformin)重述，二甲雙胍係具有額外生物活性之間接AMPK活化劑(參見，例如WO 2018/161077；及Di Fusco, D.等人 (2018), Clinical Science, 132(11))。然而，持續之直接AMPK活化、特別是在心臟中存在安全性問題。用全身性直接活化劑之長期治療可在齧齒類動物及非人類靈長類動物中導致心肥大(伴隨心臟肝醣增加)(參見Myers, R. W.等人 (2017), Science, 357(6350), 507-511)。另外，AMPK中之人類遺傳多型性與心臟肝醣沈積、心肥大及沃爾夫-帕金森-懷特症候群(Wolff-Parkinson-White syndrome)(一種以心電圖(ECG)異常為特徵之病況)相關(參見Burwinkel, B.等人 (2005), Am Journal of Human Genetics, 76(6), 1034-1049)。由於心肥大之此危險，用已知之本質上係全身性之AMPK活化劑治療不適合解決用直接AMPK活化劑治療IBD、結腸炎及具有腸道滲漏屏障之其他疾病之問題。

【0004】在本揭示內容之前，從未展現或提議在無全身參與之情況下腸中之直接AMPK活化。已經最佳化且進入臨床研究(例如，來自Pfizer之PF-06409577)或廣泛臨床前評估(例如，來自Merck之MK-3903及MK-8722)之所有報導之直接AMPK活化劑皆係全身性AMPK活化劑且已開發用於全身參與，如與直接AMPK活化劑有關之專利申請案及公開之手稿中存在之投與途徑及生物分析中所反映。已研究延遲釋放調配物，以將更高濃度之間接AMPK活化劑二甲雙胍遞送至結腸用於治療IBD。然而，二甲雙胍不能最佳地活化AMPK，二甲雙胍具有其他活性，且此種方法需要特

定調配物開發。因此，其並非該問題之最佳解決方案。

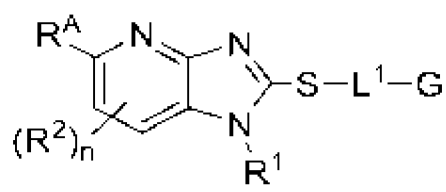
【0005】本文揭示第一種腸道限制性直接AMPK活化劑之發現及開發，該等活化劑不需要複雜之調配物來到達靶組織並避免體循環。

【發明內容】

【0006】在一些實施例中，本文揭示可用於治療與AMPK相關之病況或病症的5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(5' AMP活化之蛋白激酶，AMPK)活化劑。在一些實施例中，病況或病症與腸-腦軸相關。在一些實施例中，病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。在一些實施例中，AMPK活化劑係腸道限制性的或選擇性調節位於腸中之AMPK。在一些實施例中，病況或病症選自由以下組成之群：中樞神經系統(CNS)病症，包括情緒障礙、焦慮症、抑鬱症、情感障礙、精神分裂症、不適、認知障礙、成癮、自閉症、癲癇、神經退化病症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、及帕金森氏病(Parkinson's disease)、路易氏體病相關失智症(Lewy Body dementia)、發作性叢集性頭痛、偏頭痛、疼痛；代謝病況，包括糖尿病及其併發症(例如慢性腎病/糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變)、心血管疾病、代謝症候群、肥胖症、異常血脂症及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)；進食及營養病症，包括攝食過度、惡病質、神經性厭食症、短腸症候群、腸衰竭、腸功能不全及其他飲食障礙；發炎病症及自體免疫疾病，例如發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)、檢查點抑制劑誘導之結腸炎、牛皮癬、乳糜瀉及腸炎，包括化學療法誘導之腸炎或放射誘導之腸炎；壞死性小腸結腸炎；由諸如放射或化學療法等毒性傷害導致之胃腸損傷；胃腸屏障功能障礙之疾病/病症，包括環境性腸功能障礙；自發細菌腹膜炎；過敏，

包括食物過敏、口炎性腹瀉、及兒童期過敏；移植物抗宿主疾病；功能性胃腸道病症，例如刺激性腸症候群、功能性消化不良、功能性腹部脹氣/膨大、功能性腹瀉、功能性便秘及類鴉片誘導之便秘；胃輕癱；噁心及嘔吐；與微生物體生態失調有關之病症及涉及腸-腦軸之其他病況。

【0007】 在一些實施例中，本文揭示式(I)化合物：



式(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$R^1$ 係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

每一 $R^2$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

$n$ 為0-2；

$L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ 、 $C_3$ - $C_6$ 伸環烷基、3至6員伸雜環烷基、伸苯基或單環伸雜芳基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

$m$ 為0-2；

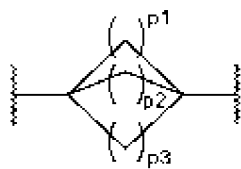
$G$ 係 $-C(O)OR^7$ 、 $-P(O)(R^8)OR^7$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 或 $-S(O)_2OR^7$ ；

每一 $R^7$ 獨立地係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^8$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基或6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；

或 $R^A$ 係 $-L^A-A$ ；



$L^A$ 係-C≡C-或

，其中每一p1、p2及p3獨立地係1或2；

或 $L^A$ 係伸苯基或單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代；

A係 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、3至8員雜環烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；

每一 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)R<sup>13</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OC(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OC(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>、-OC(=O)OR<sup>13</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

每一 $R^{13}$ 獨立地係 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

每一 $R^{14}$ 獨立地係氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

或同一氮原子上之兩個 $R^{14}$ 與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基；

其中 $R^A$ 不為4-嗎啉基苯基。

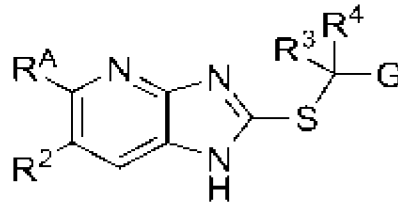
**【0008】** 本文考慮上文或下文針對各個變量所述基團之任一組合。在本說明書通篇中，彼等熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

**【0009】** 在式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體

異構物或前藥之一些實施例中， $R^1$ 係氫或甲基；且每一 $R^2$ 獨立地係-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基或 $-CF_3$ 。在一些實施例中， $R^1$ 係氫； $R^2$ 係-F、-Cl或-CN；且n為1。

【0010】在式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基或 $-CF_3$ ；每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、-F、-CN、甲基或 $-CF_3$ ；每一 $R^7$ 獨立地係氫、甲基或乙基；且 $R^8$ 係甲基。在一些實施例中， $L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫或甲基；m係0；且G係 $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-S(O)_2OH$ 。在一些實施例中， $L^1$ 係 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 或 $-CMe_2-$ ；且G係 $-C(O)OH$ 。

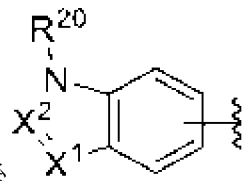
【0011】在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(II)化合物：



式(II)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

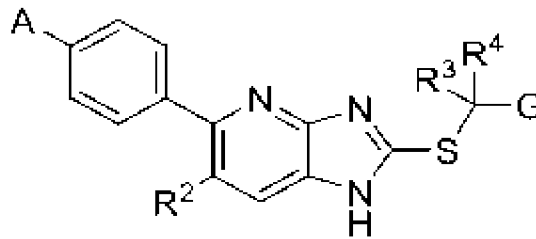
【0012】在式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；且每一 $R^{10}$ 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟

烷基。在一些實施例中， $R^A$ 係 ； $X^1$ 及 $X^2$ 各自獨立地係CH、

C-R<sup>10</sup>或N；且R<sup>20</sup>係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

【0013】在式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，R<sup>A</sup>係-L<sup>A</sup>-A。在一些實施例中，L<sup>A</sup>係伸苯基或單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>11</sup>基團取代；且每一R<sup>11</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。在一些實施例中，L<sup>A</sup>係未經取代之伸苯基。

【0014】在一些實施例中，式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(III)化合物：



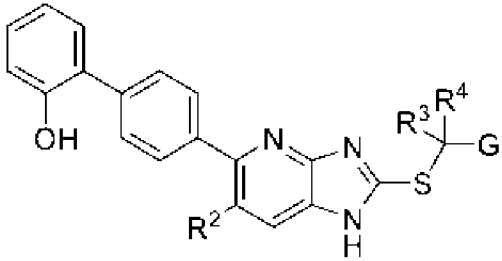
式(III)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【0015】在式(I)、(II)或(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經-OH基團取

代。

【0016】 在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(IV)化合物：



式(IV)，

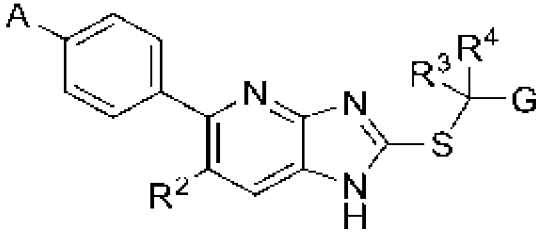
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【0017】 在式(I)、(II)或(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係3至8員雜環烷基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係單環雜芳基或3至6員雜環烷基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。在一些實施例中，A係6員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；或A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係吡啶基，其未經取代或經-OH基團取代；或A係吡咯啶基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。

【0018】 在式(I)、(II)或(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一R<sup>13</sup>獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或3至6員雜環烷基；且每一R<sup>14</sup>獨立地係氫、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或3至6員雜環烷基；或同一氮原子上之兩個R<sup>14</sup>與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基。

【0019】 在一些實施例中，本文亦揭示式(III)化合物：



式(III)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

R<sup>2</sup>獨立地係鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

G係-C(O)OR<sup>7</sup>、-P(O)(R<sup>8</sup>)OR<sup>7</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>；

每一R<sup>7</sup>獨立地係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>8</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、3至8員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5至10員雜芳基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；

每一R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)R<sup>13</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OC(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OC(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>、-OC(=O)OR<sup>13</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

每一R<sup>13</sup>獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

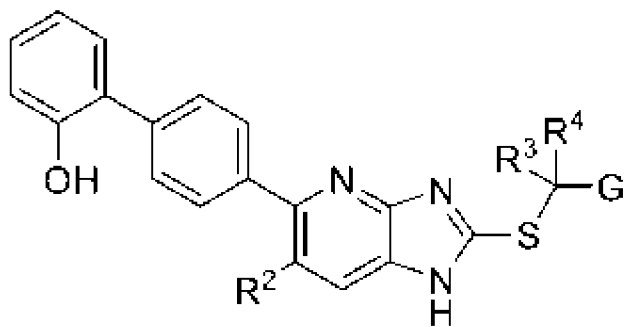
每一 $R^{14}$ 獨立地係氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

或同一氮原子上之兩個 $R^{14}$ 與其連接之氮一起形成3至6員*N*-雜環烷基。

【0020】在式(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $R^2$ 獨立地係-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基或- $CF_3$ ； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基或- $CF_3$ ；每一 $R^7$ 獨立地係氫、甲基或乙基；且 $R^8$ 係甲基。在一些實施例中， $R^2$ 係-F、-Cl或-CN； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫或甲基；且G係-C(O)OH、-P(O)(Me)OH、-P(O)(OEt)(OH)、-P(O)(OH)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OH。在一些實施例中， $L^1$ 係-CH<sub>2</sub>-、-CHMe-或-CMe<sub>2</sub>-；且G係-C(O)OH。

【0021】在式(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代且視情況經選自-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>及三唑基之另一基團取代。

【0022】 在一些實施例中，式(III)化合物係式(IV)化合物



式(IV)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。在一些實施例中，每一 $R^2$ 獨立地係-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基或 $-CF_3$ ； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基或 $-CF_3$ ；每一 $R^7$ 獨立地係氫、甲基或乙基；且 $R^8$ 係甲基。在一些實施例中， $R^2$ 係-F、-Cl或-CN； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫或甲基；且G係 $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-S(O)_2OH$ 。在一些實施例中， $L^1$ 係 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 或 $-CMe_2-$ ；且G係 $-C(O)OH$ 。

【0023】 在式(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係3至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-OSO_2OR^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。在一些實施例中，A係吡咯啉基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及 $-C(=O)OH$ 之基團取代。在一些實施例中， $R^2$ 係-F、-Cl或-CN； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫或甲基；且G係 $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-S(O)_2OH$ 。

【0024】 在一些實施例中，本文揭示醫藥組合物，其包含本文揭示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥及至少

一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0025】在一些實施例中，本文揭示治療有需要之個體之5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(AMPK)相關之病況或病症的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文揭示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。在一些實施例中，病況或病症涉及腸-腦軸。在一些實施例中，病況或病症係營養病症。在一些實施例中，病況或病症係短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。在一些實施例中，病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。在一些實施例中，病況或病症係代謝症候群、肥胖症、2型糖尿病、冠狀動脈疾病、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、硬化、肝性腦病、纖維變性病(包括硬皮症)、發炎性腸病(包括克隆氏病、潰瘍性結腸炎及檢查點抑制劑誘導之結腸炎)、牛皮癬、乳糜瀉、壞死性小腸結腸炎、由諸如放射或化學療法等毒性傷害導致之胃腸損傷、環境性腸功能障礙、過敏(包括食物過敏、口炎性腹瀉及兒童期過敏)、移植物抗宿主疾病、刺激性腸症候群、自發性細菌性腹膜炎、缺血性結腸炎、硬化性膽管炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、癌症(包括結腸直腸癌)、抑鬱症、自閉症或其組合。

【0026】在一些實施例中，本文亦揭示治療由毒性傷害導致之胃腸損傷的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文揭示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。在一些實施例中，毒性傷害係來自放射、化學療法或其組合。在一些實施例中，毒性傷害係放射誘導的。在一些實施例中，毒性傷害係化學療法誘導的。

【0027】在一些實施例中，本文亦揭示本文揭示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥作為醫藥之用途。

【0028】在一些實施例中，本文亦揭示本文揭示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之用途，其用於治療有需要之個體之5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(AMPK)相關之病況或病症。在一些實施例中，病況或病症涉及腸-腦軸。在一些實施例中，病況或病症係營養病症。在一些實施例中，病況或病症係短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。在一些實施例中，病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。在一些實施例中，病況或病症係代謝症候群、肥胖症、2型糖尿病、冠狀動脈疾病、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、硬化、肝性腦病、纖維變性病症(包括硬皮症)、發炎性腸病(包括克隆氏病、潰瘍性結腸炎及檢查點抑制劑誘導之結腸炎)、牛皮癬、乳糜瀉、壞死性小腸結腸炎、由諸如放射或化學療法等毒性傷害導致之胃腸損傷、環境性腸功能障礙、過敏(包括食物過敏、口炎性腹瀉及兒童期過敏)、移植抗宿主疾病、刺激性腸症候群、自發性細菌性腹膜炎、缺血性結腸炎、硬化性膽管炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、癌症(包括結腸直腸癌)、抑鬱症、自閉症或其組合。

【0029】在一些實施例中，本文亦揭示本文揭示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之用途，其用於治療有需要之個體之由毒性傷害導致之胃腸損傷。在一些實施例中，毒性傷害係來自放射、化學療法或其組合。在一些實施例中，毒性傷害係放射誘導的。在一些實施例中，毒性傷害係化學療法誘導的。

【0030】在一些實施例中，本文亦揭示本文揭示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之用途，其用於製備用於治療本文揭示之疾病之藥劑。

**【實施方式】****相關申請案之交叉參考**

**【0031】** 本申請案主張於2020年5月19日提出申請之美國臨時申請案第63/027,231號、於2020年11月10日提出申請之美國臨時申請案第63/111,837號及於2021年1月25日提出申請之美國臨時申請案第63/141,169號的權益，該等申請案各自係全文以引用方式併入本文中。

**【0032】** 本揭示內容至少部分係基於可用於治療涉及腸-腦軸之病況或病症之AMPK活化劑。在一些實施例中，AMPK活化劑係腸道限制性化合物。在一些實施例中，AMPK活化劑係激動劑、超激動劑、完全激動劑或部分激動劑。

**【0033】** 本文揭示之化合物在無全身參與之情況下直接活化腸中之AMPK。與先前已知之AMPK活化劑相比，較佳化合物在較低劑量下更強效、有效，且具有減少之全身暴露。

**定義**

**【0034】** 除非上下文另外明確規定，否則本文及隨附申請專利範圍中所用單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，在提及「一試劑」時包括複數種該試劑，且在提及「細胞」時包括提及熟習此項技術者已知之一或多個細胞(或複數個細胞)及其等效物。在本文中針對物理性質(例如分子量)或化學性質(例如化學式)使用範圍時，意欲包括其中之範圍及具體實施例之所有組合及次組合。

**【0035】** 在提及數量或數值範圍時，術語「約」意指所提及之數量或數值範圍係實驗可變性內(或統計學實驗誤差內)之近似值，且由此在一些情況下，數量或數值範圍可在所述數量或數值範圍之1%與15%之間變

化。

【0036】術語「包含 (comprising)」(及諸如「包含 (comprise 或 comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」等相關術語)並不意欲排除以下情形：在其他實施例中，例如，本文所述之任何物質組成、組合物、方法或製程或諸如此類之實施例「由所述特徵組成」或「基本上由所述特徵組成」。

【0037】除非說明相反之情形，否則說明書及隨附申請專利範圍中所用之以下術語具有下文所指示之含義：

【0038】如本文所用 $C_1-C_x$ 包括 $C_1-C_2$ 、 $C_1-C_3$  . . .  $C_1-C_x$ 。僅舉例而言，命名為「 $C_1-C_4$ 」之基團指示部分中存在1至4個碳原子，亦即，基團含有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子或4個碳原子。因此，僅舉例而言，「 $C_1-C_4$ 烷基」指示烷基中存在1至4個碳原子，亦即烷基選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

【0039】「烷基」係指具有1至約10個碳原子、或更佳1至6個碳原子之視情況經取代之直鏈、或視情況經取代之具支鏈飽和烴單基團，其中烷基基團之 $sp^3$ 雜交之碳藉由單鍵連接至分子之其餘部分。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、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基及己基；及長鏈烷基，例如庚基、辛基、及諸如此類。每當在本文中出現時，數值範圍(例如「 $C_1-C_6$ 烷基」)意指烷基由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，但本發明亦涵蓋未命名數值範圍之術語「烷基」之出現。在一些實施例中，烷基係C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基或C<sub>1</sub>烷基。除非本說明書中另外明確說明，否則烷基視情況如下文所述經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)-OR<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>、-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (其中t為1或2)、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (其中t為1或2)、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (其中t為1或2)及-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (其中t為1或2)，其中每一R<sup>a</sup>獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且每一R<sup>f</sup>獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

**【0040】**「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有2至約10個碳原子、更佳2至約6個碳原子之視情況經取代之直鏈、或視情況經取代之具支鏈烴單基團，其中烯基殘基之sp<sup>2</sup>雜交之碳或sp<sup>3</sup>雜交之碳藉由單鍵連接至分子之其餘部分。該基團可關於雙鍵呈順式或反式構形，且應理解為包括兩種異構物。實例包括(但不限於)乙烯基(-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-丁二烯基及諸如此類。每當在本文中出現時，數值範圍(例如「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基」)意指烯基由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，但本發明亦涵蓋未命名數值範圍之術語「烯基」之出現。在一些實施例中，烯基係C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-

C<sub>5</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基或C<sub>2</sub>烯基。除非在本說明書中另外明確說明，否則烯基視情況如下文所述經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。除非本說明書中另外明確說明，否則烯基視情況如下文所述經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-OC(O)-R<sup>f</sup>、-OC(O)-OR<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>、-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (其中t為1或2)、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (其中t為1或2)、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (其中t為1或2)及-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (其中t為1或2)，其中每一R<sup>a</sup>獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且每一R<sup>f</sup>獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0041】「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有2至約10個碳原子、更佳2至約6個碳原子之視情況經取代之直鏈、或視情況經取代之具支鏈烴單基團，其中炔基殘基之sp雜交之碳或sp<sup>3</sup>雜交之碳藉由單鍵連接至分子之其餘部分。實例包括(但不限於)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及諸如此類。每當在本文中出現時，數值範圍(例如「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基」)意指炔基由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，但本發明亦涵蓋未命名數值範圍之術語「炔基」之出現。在一些實施例中，炔基係C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基或C<sub>2</sub>炔基。除非本說明書中另外明確說明，否則炔基視情況如下文所述經一或多個以下取代基

取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 $t$ 為1或2)，其中每一 $R^a$ 獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且每一 $R^f$ 獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

**【0042】**「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、不含不飽和度且具有1至12個碳原子之直鏈或具支鏈二價烴鏈，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及諸如此類。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團之連接點為伸烷基鏈中之一個碳或鏈內之任兩個碳。除非本說明書中另外明確說明，否則伸烷基視情況如下文所述經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 $t$ 為1或2)，其中每一 $R^a$ 獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且每一 $R^f$ 獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

**【0043】**「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指將分子之其餘部分連接至

基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至12個碳原子的直鏈或具支鏈二價烴鏈。伸烯基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外明確說明，否則伸烯基視情況如下文所述經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^f$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$  (其中t為1或2)、 $-S(O)_tR^f$  (其中t為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中t為1或2)，其中每一 $R^a$ 獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且每一 $R^f$ 獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

**【0044】**「伸炔基」或「伸炔基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳三鍵且具有2至12個碳原子的直鏈或具支鏈二價烴鏈。伸炔基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外明確說明，否則伸炔基視情況如下文所述經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)-OR^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N^+(R^a)_3$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$  (其中t為1或2)、 $-S(O)_tR^f$  (其中t為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中t為1或2)，其中每一 $R^a$ 獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且每一 $R^f$ 獨立地

係烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0045】「烷氧基(Alkoxy或alkoxy)係指經由式-O-烷基之氧原子鏈結之基團，其中烷基係如上文所定義之烷基鏈。

【0046】「芳基」係指在芳香族單環或多環烴環系統中藉由自環碳原子去除氫原子衍生之基團。芳香族單環或多環烴環系統僅含有氫及來自6至18個碳原子之碳，其中環系統中之至少一個環完全不飽和，亦即，根據休克爾理論(Hückel theory)，其含有環狀、離域 $(4n+2)$   $\pi$ -電子系統。芳基所衍生自之環系統包括(但不限於)諸如苯、萸、二氫萸、萸、四氫萸及萸等基團。在一些實施例中，芳基係 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。在一些實施例中，芳基係苯基。除非本說明書中另外明確說明，否則術語「芳基」或前綴「芳-」(例如在「芳烷基」中)意欲包括視情況如下文所述經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^f$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N^+(R^a)_3$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 $t$ 為1或2)，其中每一 $R^a$ 獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基， $R^f$ 獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜

芳基烷基，每一 $R^b$ 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 $R^c$ 係直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0047】「伸芳基」係指衍生自如上文所述之「芳基」之二價基團，其將分子之其餘部分連接至基團。伸芳基經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。在一些實施例中，伸芳基係伸苯基。除非本說明書中另外明確說明，否則伸芳基視情況如上文針對芳基所述經取代。

【0048】「環烷基」係指穩定、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，環烷基經由非芳香族環原子鍵結)或橋接環系統。代表性環烷基包括(但不限於)具有3至15個碳原子之環烷基( $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基)、3至10個碳原子之環烷基( $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基)、3至8個碳原子之環烷基( $C_3$ - $C_8$ 環烷基)、3至6個碳原子之環烷基( $C_3$ - $C_6$ 環烷基)、3至5個碳原子之環烷基( $C_3$ - $C_5$ 環烷基)或3至4個碳原子之環烷基( $C_3$ - $C_4$ 環烷基)。在一些實施例中，環烷基係3至6員環烷基。在一些實施例中，環烷基係5至6員環烷基。單環環烷基包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基或碳環包括(例如)金剛烷基、降莖基、十氫萘基、二環[1.1.1]戊基、二環[3.3.0]辛烷、二環[4.3.0]壬烷、順式-十氫萘、反式-十氫萘、二環[2.1.1]己烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[3.2.2]壬烷及二環[3.3.2]癸烷、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚烷、及諸如此類。除非本說明書中另外明確說明，否則術語「環烷基」意欲包括環烷基，其視情況如下文所述經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-$ 、 $-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^f$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、-

$R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N^+(R^a)_3$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 $t$ 為1或2)，其中每一 $R^a$ 獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基， $R^f$ 獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一 $R^b$ 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 $R^c$ 係直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0049】「伸環烷基」係指衍生自如上文所述之「環烷基」之二價基團，其將分子之其餘部分連接至基團。伸環烷基經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外明確說明，否則伸環烷基視情況如上文針對環烷基所述經取代。

【0050】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素係氟或氯。在一些實施例中，鹵素係氟。

【0051】「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基基團取代之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、1,2-二溴乙基及諸如此類。

【0052】「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基團取代之如上文所定義之烷基基團，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及諸如此類。

【0053】「鹵烷氧基(Haloalkoxy或haloalkoxyl)」係指經一或多個

如上文所定義之鹵基基團取代之如上文所定義之烷氧基。

【0054】「氟烷氧基(Fluoroalkoxy或fluoroalkoxyl)」係指經一或多個如上文所定義之氟基團取代之如上文所定義之烷氧基基團，例如三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基及諸如此類。

【0055】「雜環烷基」係指穩定之3至24員部分或完全飽和環基團，其包含2至23個碳原子及1至8個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子。除非本說明書中另外明確說明，否則雜環烷基基團可為單環、二環、三環或四環系統，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，雜環烷基經由非芳香族環原子鍵結)或橋接環系統；且雜環烷基基團中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況四級化。在一些實施例中，雜環烷基係3至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係3至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係5至6員雜環烷基。該等雜環烷基之實例包括(但不限於)氮丙啶基、氮雜環丁烷基、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻咻基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻咻基、四氫吡喃基、硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基、1,1-二側氧基-硫嗎啉基、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-4-基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊-4-基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，包括(但不限於)單糖、二糖及寡糖。更佳地，雜環烷基在環中具有2至10個碳。應理解，在提及雜環烷基中之碳原子數目時，雜環烷基中之碳原子數

目並不與構成雜環烷基之原子(包括雜原子)(即，雜環烷基環之骨架原子)之總數相同。除非本說明書中另外明確說明，否則術語「雜環烷基」意欲包括如上文所定義之雜環烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^f$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N^+(R^a)_3$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 $t$ 為1或2)，其中每一 $R^a$ 獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基， $R^f$ 獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一 $R^b$ 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 $R^c$ 係直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

**【0056】**「*N*-雜環烷基」係指含有至少一個氮且雜環烷基與分子其餘部分之連接點為雜環烷基基團中之氮原子之如上文所定義之雜環烷基基團。*N*-雜環烷基基團視情況如上文針對雜環烷基基團所述經取代。

**【0057】**「*C*-雜環烷基」係指如上文所定義且雜環烷基基團與分子之其餘部分之連接點為雜環烷基基團中之碳原子之雜環烷基基團。*C*-雜環烷基基團視情況如上文針對雜環烷基所述經取代。

**【0058】**「伸雜環烷基」係指衍生自如上文所述之「雜環烷基」之

二價基團，其將分子之其餘部分連接至基團。伸雜環烷基經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外明確說明，否則伸雜環烷基視情況如上文針對雜環烷基所述經取代。

【0059】「雜芳基」係指包含1至17個碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之雜原子之衍生自5至18員芳香族環基團之基團。本文所用雜芳基係單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和，即，根據休克爾理論，其含有環狀、離域 $(4n+2)$   $\pi$ -電子系統。在一些實施例中，雜芳基係5至10員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係單環雜芳基或單環5或6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係6,5-稠合二環雜芳基。雜芳基基團中之雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級化。雜芳基經由環之任一原子連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另外明確說明，否則術語「雜芳基」意欲包括如上文所定義之雜芳基基團，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^f$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N^+(R^a)_3$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中 $t$ 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^f$  (其中 $t$ 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 $t$ 為1或2)，其中每一 $R^a$ 獨立地係氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基， $R^f$ 獨立地係烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷

基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一 $R^b$ 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 $R^c$ 係直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

**【0060】**「伸雜芳基」係指衍生自如上文所述之「雜芳基」之二價基團，其將分子之其餘部分連接至基團。伸雜芳基經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。除非本說明書中另外明確說明，否則伸雜芳基視情況如上文針對雜芳基所述經取代。

**【0061】**術語「可選」或「視情況」意指隨後所述之事件或情況可發生或可不發生，且該說明包括其中該事件或情況發生之情形及其不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代之烷基」意指如上文所定義之「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- $CH_2CH_3$ )、完全經取代(例如- $CF_2CF_3$ )、經單取代(例如- $CH_2CH_2F$ )或以完全經取代與經單取代之間之任何程度經取代(例如- $CH_2CHF_2$ 、- $CH_2CF_3$ 、- $CF_2CH_3$ 、- $CFHCHF_2$ 等)。熟習此項技術者應理解，關於含有一或多個取代基之任何基團，該等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，其進而定義為包括視情況經取代之烷基，潛在無窮地)。

**【0062】**術語「調節(modulate或modulating或modulation)」係指特定活性、功能或分子之量、品質或效應增加或減少。藉助闡釋且非限制地，酶活化劑、激動劑、部分激動劑、反向激動劑、拮抗劑、抑制劑及別位調節劑係酶之調節劑。

**【0063】**如本文所用術語「激動作用」係指受體或酶由調節劑或激動劑活化，以產生生物反應。

**【0064】**如本文所用術語「激動劑」或「活化劑」係指結合至受體

或靶酶且活化受體或酶以產生生物反應的調節劑。舉例而言，「AMPK活化劑」可用於指展現如在pAMPK1激酶活化分析中量測之關於AMPK活性之EC<sub>50</sub>不超過約100 μM的化合物。在一些實施例中，術語「激動劑」包括超激動劑、完全激動劑或部分激動劑。

【0065】如本文所用術語「超激動劑」係指能夠產生大於靶受體或酶之內源性激動劑之最大反應且因此具有超過100%之效能的調節劑。

【0066】術語「完全激動劑」係指以內源性激動劑可在受體或酶處引發之最大反應結合至並活化受體或靶酶的調節劑。

【0067】術語「部分激動劑」係指結合至並活化受體或靶酶，但相對於完全激動劑在受體或酶處具有部分效能。亦即小於最大反應的調節劑。

【0068】術語「正向別位調節劑」係指結合至不同於正構結合位點之位點且增強或放大激動劑之效應的調節劑。

【0069】如本文所用術語「拮抗作用」或「抑制」係指藉由調節劑或拮抗劑使受體或靶酶失活。舉例而言，受體之拮抗作用係當分子結合至受體或靶酶且不允許活性發生時。

【0070】如本文所用術語「拮抗劑」或「中性拮抗劑」或「抑制劑」係指結合至受體或靶酶並阻斷生物反應之調節劑。在不存在激動劑或反向激動劑之情況下，拮抗劑無活性，但可阻斷任一者之活性，從而不引起生物反應之變化。

【0071】術語「反向激動劑」係指結合至與激動劑相同之受體或靶酶但誘導與該激動劑相反之藥理學反應、即生物反應降低之調節劑。

【0072】術語「負向別位調節劑」係指結合至不同於正構結合位點

之位點且降低或減弱激動劑之效應的調節劑。

【0073】如本文所用之「EC<sub>50</sub>」欲指50%活化或增強生物過程所需之物質(例如化合物或藥物)之濃度。在一些情況下，EC<sub>50</sub>係指在活體外分析中激發基線與最大反應之間半程反應之激動劑之濃度。在如本文使用之一些實施例中，EC<sub>50</sub>係指50%活化AMPK所需之活化劑(例如AMPK活化劑)之濃度。

【0074】如本文所用之「IC<sub>50</sub>」係指50%抑制生物過程所需之物質(例如化合物或藥物)之濃度。舉例而言，IC<sub>50</sub>係指如在適宜分析中測定之物質之半數最大(50%)抑制濃度(IC)。在一些情況下，在活體外分析系統中測定IC<sub>50</sub>。在如本文使用之一些實施例中，IC<sub>50</sub>係指50%抑制受體或靶酶所需之調節劑(例如拮抗劑或抑制劑)之濃度。

【0075】術語「個體(subject)」、「個體(individual)」及「患者」可互換使用。該等術語涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)任何哺乳動物綱成員：人類；非人靈長類，例如黑猩猩及其他猿及猴物種；農業動物，例如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，例如兔、狗及貓；實驗室動物，包括齧齒動物，例如大鼠、小鼠、天竺鼠及諸如此類。

【0076】如本文所用術語「腸道限制性」係指主要在胃腸系統中有活性之化合物，例如AMPK活化劑。在一些實施例中，腸道限制性化合物(例如腸道限制性AMPK活化劑)之生物活性限於胃腸系統。在一些實施例中，腸道限制性調節劑(例如腸道限制性AMPK活化劑)之胃腸濃度高於腸道限制性調節劑針對其受體或靶酶(例如AMPK)之IC<sub>50</sub>值或EC<sub>50</sub>值，而該腸道限制性調節劑(例如腸道限制性AMPK活化劑)之血漿含量低於該腸道限制性調節劑針對其受體或靶酶(例如AMPK)之IC<sub>50</sub>值或EC<sub>50</sub>值。在一些

實施例中，腸道限制性化合物(例如腸道限制性AMPK活化劑)係非全身性的。在一些實施例中，腸道限制性化合物(例如腸道限制性AMPK活化劑)係不被吸收之化合物。在其他實施例中，腸道限制性化合物(例如腸道限制性AMPK活化劑)被吸收，但迅速代謝為代謝物，該等代謝物對於靶受體或酶之活性明顯低於調節劑本身，即「軟藥」。在其他實施例中，腸道限制性化合物(例如腸道限制性AMPK活化劑)最低限度地被吸收並迅速代謝為代謝物，該等代謝物對於靶受體或酶之活性明顯低於調節劑本身低。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有高流出。在其他實施例中，腸道限制性AMPK活化劑係一或多種腸流出運輸蛋白(例如P-gp(MDR1)、BCRP或MRP2)之受質。

【0077】在一些實施例中，腸道限制性調節劑(例如腸道限制性AMPK活化劑)係非全身性的，而是定位至胃腸系統。舉例而言，調節劑(例如腸道限制性AMPK活化劑)可以高含量存在於腸中，但以低含量存在於血清中。在一些實施例中，腸道限制性調節劑(例如腸道限制性AMPK活化劑)之全身性暴露係例如在血清中小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM或小於5 nM之結合或未結合。在一些實施例中，腸道限制性調節劑(例如腸道限制性AMPK活化劑)之腸暴露係例如大於1000 nM、5000 nM、10000 nM、50000 nM、100000 nM或500000 nM。在一些實施例中，調節劑(例如腸道限制性AMPK活化劑)由於調節劑本身吸收差、或由於在血清中快速代謝導致低體循環之調節劑之吸收、或由於在血清中吸收差及快速代謝兩者，而為腸道限制性的。在一些實施例中，調節劑(例如腸道限制性AMPK活化劑)視情況經由連接體共價鍵結至藥動團，此改變調節劑之藥物動力學特性。

【0078】在其他實施例中，腸道限制性調節劑係軟藥。如本文所用術語「軟藥」係指具有生物活性但快速代謝為代謝物之調節劑，該等代謝物針對靶受體之活性明顯低於調節劑本身。在一些實施例中，腸道限制性調節劑係在血液中快速代謝為活性顯著更小之代謝物之軟藥。在一些實施例中，腸道限制性調節劑係在肝中快速代謝為活性顯著更小之代謝物之軟藥。在一些實施例中，腸道限制性調節劑係在血液及肝中快速代謝為活性顯著更小之代謝物之軟藥。在一些實施例中，腸道限制性調節劑係具有低全身暴露之軟藥。在一些實施例中，代謝物之生物活性比軟藥腸道限制性調節劑之生物活性低10倍、20倍、50倍、100倍、500倍或1000倍。

【0079】如本文所用術語「藥動團」係指視情況經由連接體系至小分子調節劑(例如AMPK活化劑)之結構單元，此使得整個分子更大並增加極性表面積，同時維持小分子調節劑之生物活性。藥動團影響小分子調節劑(例如AMPK活化劑)之藥物動力學性質，例如溶解度、吸收、分佈、消除速率及諸如此類，且對與受體或靶酶之結合或締合具有最小之改變。藥動團之限定特徵並非其與靶(例如酶)之相互作用，而是其對其所連接之調節劑(例如AMPK活化劑)之特定生理化學特徵之效應。在一些情況下，使用藥動團以將調節劑(例如AMPK活化劑)限制於腸道。

【0080】如本文所用術語「連接」係指調節劑(例如AMPK活化劑)與藥動團之間之共價連接。該連接可經由共價鍵或經由「連接體」。如本文所用之「連接體」係指一或多個雙功能分子，其可用於共價鍵結至調節劑(例如AMPK活化劑)及藥動團。在一些實施例中，連接體與調節劑(例如AMPK活化劑)之任何部分連接，只要連接點不干擾調節劑與其受體或靶酶之結合即可。在一些實施例中，連接體係不可裂解的。在一些實施例

中，連接體係可裂解的。在一些實施例中，連接體在腸中可裂解。在一些實施例中，使連接體裂解會在腸中釋放生物活性調節劑，例如AMPK活化劑。

**【0081】** 如本文所用術語「胃腸系統」(GI系統)或「胃腸道」(GI道)係指參與消化過程之器官及系統。胃腸道包括食管、胃、小腸(其包括十二指腸、空腸及回腸)及大腸(其包括盲腸、結腸及直腸)。在本文之一些實施例中，GI系統係指「腸」，意指胃、小腸及大腸，或指小腸及大腸，包括例如十二指腸、空腸及/或結腸。

### 腸-腦軸

**【0082】** 腸-腦軸係指經由周圍神經系統(PNS)及內分泌、免疫及代謝路徑將胃腸道(GI道)與中樞神經系統(CNS)連接之雙向生物化學信號傳導。

**【0083】** 在一些情況下，腸-腦軸包含GI道；PNS包括背根神經節(DRG)及自主神經系統之交感神經及副交感神經臂，該自主神經系統包括腸神經系統及迷走神經；CNS；及神經內分泌及神經免疫系統，包括下丘腦-垂體-腎上腺軸(HPA軸)。腸-腦軸對於維持身體之穩態係重要的，且經由中樞及周圍神經系統以及內分泌、免疫及代謝途徑經調控及在生理上進行調節。

**【0084】** 腸-腦軸調節生理學及行為之若干重要態樣。經由激素及神經迴路生腸-腦軸之調節。腸-腦軸之該等激素及神經迴路之關鍵組分包括釋放激素之高度特化之分泌性腸細胞(腸內分泌細胞或EEC)、自主神經系統(包括迷走神經及腸神經系統)及中樞神經系統。該等系統以高度協調之方式一起工作以調節生理學及行為。

**【0085】**腸-腦軸中之缺陷與許多疾病有關，包括高度未滿足需要之彼等疾病。受腸-腦軸影響之疾病及病況包括中樞神經系統(CNS)病症，包括情緒障礙、焦慮症、抑鬱症、情感障礙、精神分裂症、不適、認知障礙、成癮、自閉症、癲癇、神經退化病症、阿茲海默氏病、及帕金森氏病、路易氏體病相關失智症、發作性叢集性頭痛、偏頭痛、疼痛；代謝病況，包括糖尿病及其併發症(例如慢性腎病/糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變)、心血管疾病、代謝症候群、肥胖症、異常血脂症、及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)；進食及營養病症，包括攝食過度、惡病質、神經性厭食症、短腸症候群、腸衰竭、腸功能不全及其他飲食障礙；發炎病症及自體免疫疾病，例如發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、檢查點抑制劑誘導之結腸炎、牛皮癬、乳糜瀉、及腸炎，包括化學療法誘導之腸炎或放射誘導之腸炎；壞死性小腸結腸炎；由諸如放射或化學療法等毒性傷害導致之胃腸損傷；胃腸屏障功能障礙之疾病/病症，包括環境性腸功能障礙、自發細菌腹膜炎；過敏，包括食物過敏、口炎性腹瀉、及兒童期過敏；移植物抗宿主疾病；功能性胃腸道病症，例如刺激性腸症候群、功能性消化不良、功能性腹部脹氣/膨大、功能性腹瀉、功能性便秘、及類鴉片誘導之便秘；胃輕癱；噁心及嘔吐；與微生物體生態失調有關之病症、及涉及腸-腦軸之其他病況。

### **腸-腦軸中之5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(AMPK)**

**【0086】**5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(AMPK)係絲胺酸/蘇胺酸激酶，且在酵母至哺乳動物中係進化保守的。在一些情況下，AMPK係由一個 $\alpha$  ( $\alpha 1$ 或 $\alpha 2$ )、一個 $\beta$  ( $\beta 1$ 或 $\beta 2$ )及一個 $\gamma$  ( $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 或 $\gamma 3$ )亞基形成之異源三聚蛋白複合物。由於存在其組分之同種型，因此存在12種形式之AMPK

(AMPK1、AMPK2等，至AMPK12)。在一些情況下，AMPK用作能量感測器，且當5'-單磷酸腺苷(AMP)對三磷酸腺苷(ATP)之細胞比率由於營養缺乏而升高時由上游酶活化。在一些情況下，活化之AMPK磷酸化下游受質以促進分解代謝及阻礙合成代謝，從而導致ATP產生及能量恢復。在一些情況下，AMPK活性可由於許多生理因素而改變，例如激素、細胞介素及膳食營養物，以及病理狀況，例如肥胖症、慢性發炎及2型糖尿病。在一些情況下，AMPK活化導致較低之肝葡萄糖產生及血糖含量。因此，在一些情況下，AMPK活化可用作治療劑來治療各種代謝性疾病。

【0087】在一些情況下，AMPK對腸道健康具有有益效應，例如增強腸吸收、改善屏障功能、抑制結腸直腸誘癌作用及減少腸發炎及代謝相關之疾病，且對於維持腸穩態係重要的。在一些情況下，AMPK對於適當腸健康係必需的。在一些情況下，AMPK活化增強旁細胞連接、營養運輸蛋白、自體吞噬及細胞凋亡，並抑制腸內之發炎及誘癌作用。

【0088】在一些實施例中，本發明提供可廣泛用於與AMPK相關之多種病況及病症之AMPK活化劑。在一些實施例中，病況或病症與腸-腦軸相關。在一些實施例中，病況或病症係中樞神經系統(CNS)病症，包括情緒障礙、焦慮症、抑鬱症、情感障礙、精神分裂症、不適、認知障礙、成癮、自閉症、癲癇、神經退化病症、阿茲海默氏病、及帕金森氏病、路易氏體病相關失智症、發作性叢集性頭痛、偏頭痛、疼痛；代謝病況，包括糖尿病及其併發症(例如慢性腎病/糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變)、心血管疾病、代謝症候群、肥胖症、異常血脂症及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)；進食及營養病症，包括攝食過度、惡病質、神經性厭食症、短腸症候群、腸衰竭、腸功能不全及其他飲食障礙；發炎

病症及自體免疫疾病，例如發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、檢查點抑制劑誘導之結腸炎、牛皮癬、乳糜瀉及腸炎，包括化學療法誘導之腸炎或放射誘導之腸炎；壞死性小腸結腸炎；由諸如放射或化學療法等毒性傷害引起之胃腸損傷；胃腸屏障功能障礙之疾病/病症，包括環境性腸功能障礙；自發細菌腹膜炎；過敏，包括食物過敏、口炎性腹瀉、及兒童期過敏；移植物抗宿主疾病；功能性胃腸道病症，例如刺激性腸症候群、功能性消化不良、功能性腹部脹氣/膨大、功能性腹瀉、功能性便秘及類鴉片誘導之便秘；胃輕癱；噁心及嘔吐；與微生物體生態失調有關之病症及涉及腸-腦軸之其他病況。在一些實施例中，病況或病症係代謝病症。在一些實施例中，病況或病症係2型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖症、高膽固醇血症、非酒精性脂肪性肝炎或高血壓。在一些實施例中，病況或病症係營養病症。在一些實施例中，病況或病症係短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。在一些實施例中，病況或病症係發炎性腸病，包括潰瘍性結腸炎、克隆氏病及檢查點抑制劑誘導之結腸炎。在一些實施例中，病況或病症係乳糜瀉、腸炎，包括化學療法誘導之腸炎或放射誘導之腸炎、壞死性小腸結腸炎；或由諸如放射或化學療法等毒性傷害導致之胃腸損傷。在一些實施例中，病況或病症係胃腸屏障功能障礙之疾病/病症，包括環境性腸功能障礙、自發細菌腹膜炎；過敏，包括食物過敏、口炎性腹瀉及兒童期過敏；移植物抗宿主疾病；功能性胃腸道病症，例如刺激性腸症候群、功能性消化不良、功能性腹部脹氣/膨大、功能性腹瀉、功能性便秘、類鴉片誘導之便秘；胃輕癱；或噁心及嘔吐。在一些實施例中，病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。在一些實施例中，病況或病症係代謝症候群、肥胖症、2型糖尿病、冠狀動脈疾

病、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、硬化、肝性腦病、纖維變性病(包括硬皮症)、發炎性腸病(包括克隆氏病及潰瘍性結腸炎)、過敏(包括食物過敏、口炎性腹瀉及兒童期過敏)、移植物抗宿主疾病、刺激性腸症候群、自發性細菌性腹膜炎、缺血性結腸炎、硬化性膽管炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、癌症(包括結腸直腸癌)、抑鬱症、自閉症或其組合。

### **5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(AMPK)及腸道屏障**

**【0089】** 在一些情況下，腸黏膜藉由充當屏障在生理環境下維持免疫穩態，該屏障限制腸腔中之微生物、多種微生物產物、食物抗原及毒素進入身體之其餘部分。在一些情況下，腸道屏障由單層上皮細胞及覆蓋上皮之黏蛋白層構成，該單層上皮細胞由細胞-細胞連接結合。在一些情況下，由外源或內源壓力源誘導之連接鬆動損害腸道屏障，並允許微生物及抗原滲漏並遇到宿主免疫系統，藉此產生發炎及全身性內毒血症。在一些情況下，受損之腸道屏障(例如，滲漏腸道)係各種慢性疾病(包括但不限於代謝性內毒血症、2型糖尿病、脂肪肝、肥胖症、動脈粥樣硬化、發炎性腸病及癌症)之起始及/或進展之主要促成因素。在一些情況下，與結腸上皮中緊密連接之維持相關之AMPK之活化控制結腸炎之進展。在一些情況下，緊密連接之表現及裝配取決於AMPK活性。

**【0090】** 在一些實施例中，本發明提供有效加強/保護腸道屏障並減少及/或預防慢性疾病進展之方法。腸道屏障係將腸腔中之微生物及抗原與身體之其餘部分分開之關鍵邊界；受損之「滲漏」腸道屏障通常與全身性感染及發炎相關，其係許多慢性過敏性、感染性、代謝性及自身免疫性疾病(例如肥胖症、糖尿病、發炎性腸病、食物過敏及代謝性內毒血症)之關鍵促成因素。

【0091】在一些實施例中，本發明提供可廣泛用於與AMPK相關之多種病況及病症之AMPK活化劑。在一些實施例中，病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。在一些實施例中，腸道滲漏屏障可刺激多種慢性疾病之進展，該等慢性疾病包括(但不限於)：代謝症候群、肥胖症、2型糖尿病、冠狀動脈疾病、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、硬化、肝性腦病、纖維變性病(包括硬皮症)、發炎性腸病(包括克隆氏病、潰瘍性結腸炎、檢查點抑制劑誘導之結腸炎)、過敏(包括食物過敏、口炎性腹瀉及兒童期過敏)、移植物抗宿主疾病、刺激性腸症候群、自發性細菌性腹膜炎、缺血性結腸炎、硬化性膽管炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、癌症(包括結腸直腸癌)、抑鬱症、自閉症或其組合。

【0092】在一些情況下，腸黏膜損傷通常係放射療法及化學療法之劑量限制性併發症。限制放射及化學療法期間對腸之損害之方法在很大程度上係無效的。在本文所述之一些實施例中，AMPK活化劑可用於治療胃腸損傷。在一些實施例中，AMPK活化劑可用於治療由毒性傷害引起之胃腸損傷。在一些實施例中，毒性傷害係來自放射、化學療法或其組合。在一些實施例中，毒性傷害係放射誘導的。在一些實施例中，毒性傷害係化學療法誘導的。

### 腸道限制性調節劑

【0093】在一些情況下，存在與全身性AMPK活化(例如心臟中之AMPK活化)相關之問題。舉例而言，在一些情況下，AMPK  $\gamma$ 2亞單位中之活化突變導致PRKAG2心肌病。在其他情況下，全身性AMPK活化導致心肥大及增加之心臟肝醣。在一些情況下，鑒於不良效應與全身性AMPK

活化之潛在相關性，組織選擇性AMPK活化係開發AMPK活化劑以治療疾病之有吸引力之方法。

【0094】在一些實施例中，AMPK活化劑係腸道限制性的。在一些實施例中，AMPK活化劑經設計以在血流中實質上不可滲透或實質上非生物可利用。在一些實施例中，AMPK活化劑經設計以活化腸道中之AMPK活性且實質上係非全身性的。在一些實施例中，AMPK活化劑具有低的全身暴露。

【0095】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有低的口服生物利用度。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有< 40%口服生物利用度、< 30%口服生物利用度、< 20%口服生物利用度、< 10%口服生物利用度、< 8%口服生物利用度、< 5%口服生物利用度、< 3%口服生物利用度或< 2%口服生物利用度。

【0096】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之未結合血漿含量低於AMPK活化劑針對AMPK之EC<sub>50</sub>值。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之未結合血漿含量顯著低於腸道限制性AMPK活化劑針對AMPK之EC<sub>50</sub>值。在一些實施例中，AMPK活化劑之未結合血漿含量比腸道限制性AMPK活化劑針對AMPK之EC<sub>50</sub>值低2倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或100倍。

【0097】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有低的全身性暴露。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之全身性暴露在血清中係例如小於500 nM、小於200 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM或小於5 nM，結合或未結合。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之全身性暴露在血清中係例如小於500 ng/mL、小於

200 ng/mL、小於100 ng/mL、小於50 ng/mL、小於20 ng/mL、小於10 ng/mL或小於5 ng/mL，結合或未結合。

【0098】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有高的腸暴露。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之腸暴露係例如大於1  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、50  $\mu\text{M}$ 、100  $\mu\text{M}$ 、250  $\mu\text{M}$ 或500  $\mu\text{M}$ 。

【0099】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑在結腸中具有高的暴露。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之結腸暴露為例如大於1  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、50  $\mu\text{M}$ 、100  $\mu\text{M}$ 、250  $\mu\text{M}$ 或500  $\mu\text{M}$ 。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之結腸暴露係例如大於100  $\mu\text{M}$ 。

【0100】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有低滲透性。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有低腸滲透性。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之滲透性為例如小於 $5.0 \times 10^{-6}$  cm/s、小於 $2.0 \times 10^{-6}$  cm/s、小於 $1.5 \times 10^{-6}$  cm/s、小於 $1.0 \times 10^{-6}$  cm/s、小於 $0.75 \times 10^{-6}$  cm/s、小於 $0.50 \times 10^{-6}$  cm/s、小於 $0.25 \times 10^{-6}$  cm/s、小於 $0.10 \times 10^{-6}$  cm/s或小於 $0.05 \times 10^{-6}$  cm/s。

【0101】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有低吸收。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之吸收少於40%、少於30%、少於20%、少於10%、少於5%或少於1%。

【0102】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有高的血漿清除率。在一些實施例中，在少於8小時、少於6小時、少於4小時、少於3小時、少於120 min、少於90 min、少於60 min、少於45 min、少於30 min或少於15 min內在血漿中檢測不到腸道限制性AMPK活化劑。

【0103】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑在投與時快速

代謝。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有短半衰期。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之半衰期少於8小時、少於6小時、少於4小時、少於3小時、少於120 min、少於90 min、少於60 min、少於45 min、少於30 min、或少於15 min。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之代謝物具有快速清除率。在一些實施例中，在少於8小時、少於6小時、少於4小時、少於3小時、少於120 min、少於90 min、少於60 min、少於45 min、少於30 min或少於15 min內檢測不到腸道限制性AMPK活化劑之代謝物。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之代謝物具有低生物活性。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之代謝物之EC<sub>50</sub>值比腸道限制性AMPK活化劑針對AMPK之EC<sub>50</sub>值高10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、100倍、500倍或1000倍。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑之代謝物具有快速清除率及低生物活性。

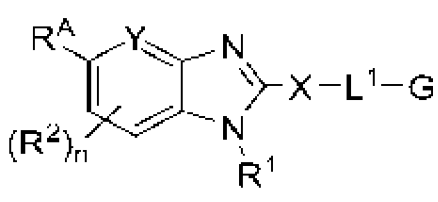
【0104】在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑具有高流出。在一些實施例中，腸道限制性AMPK活化劑係一或多種腸流出運輸蛋白(例如P-gp (MDR1)、BCRP或MRP2)之受質。在一些實施例中，在有或沒有一或多種流出運輸蛋白過表現之細胞系(例如Caco-2或MDCK)中，如藉由B-A/A-B比量測之腸道限制性AMPK活化劑之流出例如大於2、大於5、大於10、大於25或大於50。

【0105】在本文所述方法之一些實施例中，AMPK活化劑係腸道限制性的。在一些實施例中，AMPK活化劑係腸道限制性AMPK激動劑。在一些實施例中，AMPK活化劑係腸道限制性AMPK超激動劑。在一些實施例中，AMPK活化劑係腸道限制性AMPK完全激動劑。在一些實施例中，AMPK活化劑係腸道限制性AMPK部分激動劑。在一些實施例中，AMPK

活化劑共價鍵結至藥動團。在一些實施例中，AMPK活化劑經由連接體共價鍵結至藥動團。

化合物

【0106】 在一些實施例中，本文揭示係式(A)之化合物：



式(A)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

Y係N、CH、或CR<sup>2</sup>；

X係-O-、-S-、或-NR<sup>1</sup>-；

每一R<sup>1</sup>獨立地係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

每一R<sup>2</sup>獨立地係鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

n為0-2；

L<sup>1</sup>係-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-、伸環烷基、伸雜環烷基、伸芳基或伸雜芳基；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

每一R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>獨立地係氫、鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

m為0-2；

G係-OR<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-P(O)(R<sup>8</sup>)OR<sup>7</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>；

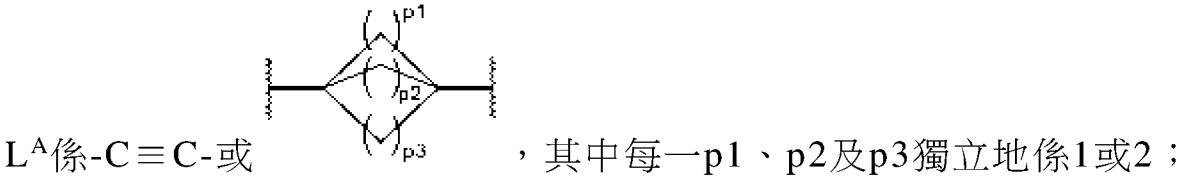
每一R<sup>7</sup>獨立地係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>8</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>A</sup>係6,5-稠合二環雜芳基或6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經

1、2或3個R<sup>10</sup>基團取代；

或R<sup>A</sup>係-L<sup>A</sup>-A；



或L<sup>A</sup>係伸苯基或單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>11</sup>基團取代；

A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、3至8員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；

每一R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)R<sup>13</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OC(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OC(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>、-OC(=O)OR<sup>13</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

每一R<sup>13</sup>獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

每一R<sup>14</sup>獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

或同一氮原子上之兩個R<sup>14</sup>與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基。

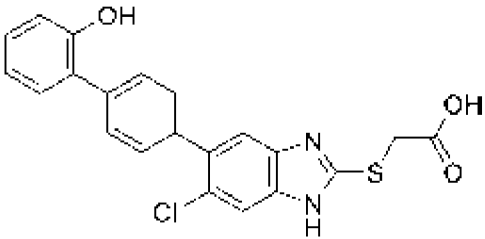
【0107】本文考慮上文或下文針對各個變量所述基團之任一組合。在本說明書通篇中，彼等熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

【0108】在式(A)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，Y係N、CH、或CR<sup>2</sup>。在一些實施例中，Y係CH。在一些實施例中，Y係CR<sup>2</sup>。在一些實施例中，Y係N。

【0109】在式(A)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，X係-O-、-S-或-NR<sup>1</sup>-。在一些實施例中，X係-O-。在一些實施例中，X係-S-。在一些實施例中，X係-NR<sup>1</sup>-。在一些實施例中，X係-NR<sup>1</sup>-；且R<sup>1</sup>係氫或未經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在一些實施例中，X係-NR<sup>1</sup>-；且R<sup>1</sup>係氫或甲基。在一些實施例中，X係-NH-。

【0110】在式(A)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，Y係CH；且X係-S-。

【0111】在式(A)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，該化合物具有化合物A1之結構：

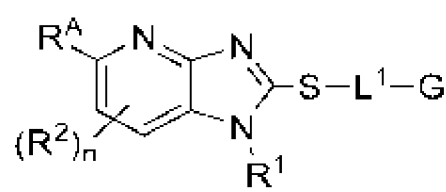


化合物A1

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【0112】在式(A)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，Y係N；且X係-S-。

【0113】在一些實施例中，式(A)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(I)化合物：



式(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$R^1$ 係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

每一 $R^2$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

$n$ 為0-2；

$L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ 、 $C_3$ - $C_6$ 伸環烷基、3至6員伸雜環烷基、伸苯基或單環伸雜芳基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

$m$ 為0-2；

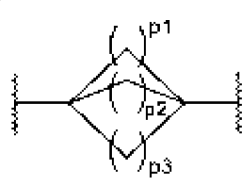
$G$ 係 $-C(O)OR^7$ 、 $-P(O)(R^8)OR^7$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 或 $-S(O)_2OR^7$ ；

每一 $R^7$ 獨立地係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^8$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基或6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；

或 $R^A$ 係 $-L^A-A$ ；



$L^A$ 係 $-C\equiv C-$ 或，其中每一 $p1$ 、 $p2$ 及 $p3$ 獨立地係1或2；

或 $L^A$ 係伸苯基或單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代；

A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、3至8員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；

每一R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)R<sup>13</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OC(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OC(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>、-OC(=O)OR<sup>13</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

每一R<sup>13</sup>獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

每一R<sup>14</sup>獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

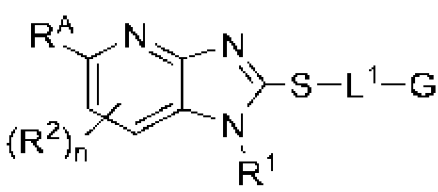
或同一氮原子上之兩個R<sup>14</sup>與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基。

**【0114】** 本文考慮上文或下文針對各個變量所述基團之任一組合。在本說明書通篇中，彼等熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

**【0115】** 在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，當L<sup>A</sup>係伸苯基時，A不為3至8員雜環烷基。在一些實施例中，當L<sup>A</sup>係未經取代之伸苯基時，A不為3至8員雜環烷基。在一些實施例中，當L<sup>A</sup>係未經取代之伸苯基時，A不為6員雜環烷基。在一些實施例中，當L<sup>A</sup>係未經取代之伸苯基時，A不為未經取代之6員雜環烷基。在一些實施例中，當L<sup>A</sup>係未經取代之伸苯基時，A不為未經

取代之嗎啉基。在一些實施例中， $R^A$ 不為4-嗎啉基苯基。

【0116】 在一些實施例中，本文揭示式(I)化合物：



式(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$R^1$ 係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

每一 $R^2$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

$n$ 為0-2；

$L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ 、 $C_3$ - $C_6$ 伸環烷基、3至6員伸雜環烷基、伸苯基或單環伸雜芳基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

$m$ 為0-2；

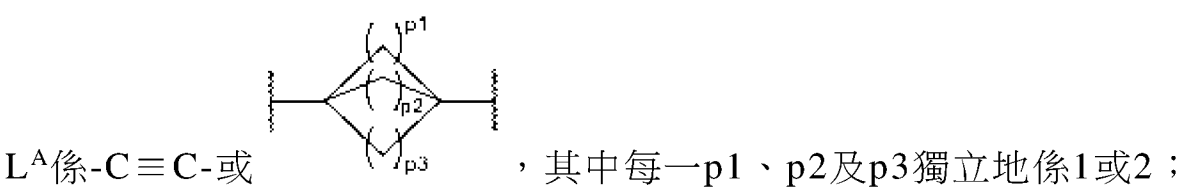
$G$ 係 $-C(O)OR^7$ 、 $-P(O)(R^8)OR^7$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 或 $-S(O)_2OR^7$ ；

每一 $R^7$ 獨立地係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^8$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

$R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基或6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；

或 $R^A$ 係 $-L^A-A$ ；



或 $L^A$ 係伸苯基或單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代；

A係 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、3至8員雜環烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；

每一 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-OC(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-OSO_2OR^{14}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

每一 $R^{13}$ 獨立地係 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

每一 $R^{14}$ 獨立地係氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

或同一氮原子上之兩個 $R^{14}$ 與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基；

其中 $R^A$ 不為4-嗎啉基苯基。

【0117】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $R^1$ 獨立地係氫或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些實施例中，每一 $R^1$ 係氫或甲基。在一些實施例中，每一 $R^1$ 係氫。

【0118】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $R^2$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、未經取

代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $R^2$ 獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、甲基、乙基、異丙基、正丙基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正丁基或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $R^2$ 獨立地係-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基或- $CF_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^2$ 獨立地係 $R^2$ 係-F、-Cl或-CN。

【0119】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $n$ 係0。在一些實施例中， $n$ 係1。在一些實施例中， $n$ 係2。在一些實施例中， $n$ 係0或1。在一些實施例中， $n$ 係1或2。在一些實施例中， $n$ 係0、1或2。

【0120】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^1$ 係氫或甲基；且每一 $R^2$ 獨立地係-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基或- $CF_3$ 。在一些實施例中， $R^1$ 係氫； $R^2$ 係-F、-Cl或-CN；且 $n$ 係1。

【0121】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $L^1$ 係 $C_3$ - $C_6$ 伸環烷基、3至6員伸雜環烷基、伸苯基或單環伸雜芳基。在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $L^1$ 係 $C_3$ - $C_6$ 伸環烷基、3至6員伸雜環烷基、伸苯基或單環伸雜芳基，其中伸環烷基、伸雜環烷基、伸苯基或伸雜芳基未經取代或經取代。在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $L^1$ 係 $C_3$ - $C_6$ 伸環烷基、3至6員伸雜環烷基、伸苯基或單環伸雜芳基，其中伸環烷基、伸雜環烷基、伸苯基或伸雜芳基未經取代。在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，

L<sup>1</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>伸環烷基、3至6員伸雜環烷基、伸苯基或單環伸雜芳基，其中伸環烷基、伸雜環烷基、伸苯基或伸雜芳基經取代。

【0122】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，L<sup>1</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>伸環烷基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>伸環烷基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>伸環烷基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係伸環丙基、伸環丁基、伸環戊基或伸環己基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係伸環丁基。

【0123】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，L<sup>1</sup>係3至6員伸雜環烷基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係經取代之3至6員伸雜環烷基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係未經取代之3至6員伸雜環烷基。

【0124】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，L<sup>1</sup>係伸苯基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係經取代之伸苯基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係未經取代之伸苯基。

【0125】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，L<sup>1</sup>係單環伸雜芳基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係經取代之單環伸雜芳基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係未經取代之單環伸雜芳基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係5或6員單環伸雜芳基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係5員單環伸雜芳基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係6員單環伸雜芳基。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係經取代或未經取代之伸呋喃基、伸噻吩基、伸吡咯基、伸咪唑基、伸吡唑基、伸三唑基、伸噁唑基、伸異噁唑基、伸噻唑基、伸異噻唑基、伸噁二唑基、伸噻二唑基、伸吡啶基、伸嘧啶基、伸噻吩基、伸吡嗪基或伸三嗪基。

【0126】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ， $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；且 $m$ 係0-2。

【0127】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，當 $L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ 時， $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基。在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基、乙基、異丙基、正丙基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正丁基或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基。在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基、乙基、異丙基或 $-CF_3$ 。在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基或 $-CF_3$ 。在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫或甲基。在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 各自係氫。

【0128】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，當 $L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ 時，每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、異丙基、正丙基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正丁基或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、異丙基或 $-CF_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、 $-F$ 、甲基或 $-CF_3$ 。在一些實施例中，每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫或甲基。在一些實施例中，每一 $R^5$ 及 $R^6$ 係氫。

【0129】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、

立體異構物或前藥之一些實施例中，當 $L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ 時， $m$ 係0。在一些實施例中， $m$ 係1。在一些實施例中， $m$ 係2。在一些實施例中， $m$ 係0或1。在一些實施例中， $m$ 係1或2。在一些實施例中， $m$ 係0、1或2。

【0130】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基或 $-CF_3$ ；且每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、 $-F$ 、 $-CN$ 、甲基或 $-CF_3$ 。在一些實施例中， $L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫或甲基；且 $m$ 係0。在一些實施例中， $L^1$ 係 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 或 $-CMe_2-$ 。在一些實施例中， $L^1$ 係 $-CH_2-$ 。

【0131】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $R^7$ 獨立地係氫或未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些實施例中，每一 $R^7$ 獨立地係氫、甲基、乙基、異丙基、正丙基、第三丁基、異丁基、第二丁基或正丁基。在一些實施例中，每一 $R^7$ 獨立地係氫、甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在一些實施例中，每一 $R^7$ 獨立地係氫、甲基或乙基。在一些實施例中，每一 $R^7$ 係氫。

【0132】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^8$ 係未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些實施例中， $R^8$ 係甲基、乙基、異丙基、正丙基、第三丁基、異丁基、第二丁基或正丁基。在一些實施例中， $R^8$ 係甲基或乙基。在一些實施例中， $R^8$ 係甲基。

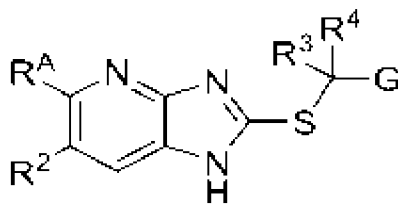
【0133】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $G$ 係 $-C(O)OR^7$ 。在一些實施例中， $G$

係  $-P(O)(R^8)OR^7$ 。在一些實施例中，G 係  $-P(O)(OR^7)_2$ 。在一些實施例中，G 係  $-S(O)_2OR^7$ 。在一些實施例中，G 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)_2$  或  $-S(O)_2OH$ 。在一些實施例中，G 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OH)_2$  或  $-S(O)_2OH$ 。在一些實施例中，G 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$  或  $-P(O)(OH)_2$ 。在一些實施例中，G 係  $-C(O)OH$ 。在一些實施例中，G 係  $-P(O)(Me)OH$ 。在一些實施例中，G 係  $-P(O)(OEt)(OH)$ 。在一些實施例中，G 係  $-P(O)(OH)_2$ 。在一些實施例中，G 係  $-S(O)_2OH$ 。

【0134】在式(A)、(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $L^1$  係  $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地係氫、甲基或  $-CF_3$ ；每一  $R^5$  及  $R^6$  獨立地係氫、 $-F$ 、 $-CN$ 、甲基或  $-CF_3$ ；每一  $R^7$  獨立地係氫、甲基或乙基；且  $R^8$  係甲基。在一些實施例中， $L^1$  係  $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地係氫或甲基；m 係 0；且 G 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)_2$  或  $-S(O)_2OH$ 。在一些實施例中， $L^1$  係  $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地係氫或甲基；m 係 0；且 G 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$  或  $-P(O)(OH)_2$ 。在一些實施例中， $L^1$  係  $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ； $R^3$  及  $R^4$  各自獨立地係氫或甲基；m 係 0；且 G 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OH)_2$  或  $-S(O)_2OH$ 。在一些實施例中， $L^1$  係  $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$  或  $-CMe_2-$ ；且 G 係  $-C(O)OH$ 。在一些實施例中， $L^1$  係  $-CH_2-$ ；且 G 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)_2$  或  $-S(O)_2OH$ 。在一些實施例中， $L^1$  係  $-CH_2-$ ；且 G 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$  或  $-P(O)(OH)_2$ 。在一些實施例中， $L^1$  係

CH<sub>2</sub>-；且G係-C(O)OH、-P(O)(Me)OH、-P(O)(OH)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OH。在一些實施例中，L<sup>1</sup>係-CH<sub>2</sub>-；且G係-C(O)OH。

【0135】 在一些實施例中，式(A)、(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(II)化合物：



式(II)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

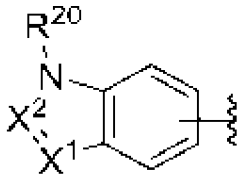
【0136】 在式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，R<sup>A</sup>係6,5-稠合二環雜芳基或6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>10</sup>基團取代。在一些實施例中，R<sup>A</sup>係6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>10</sup>基團取代。在一些實施例中，R<sup>A</sup>係6,5-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>10</sup>基團取代。在一些實施例中，R<sup>A</sup>係喹啉基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啉基或吡啉基；其未經取代或經1、2或3個R<sup>10</sup>基團取代。在一些實施例中，R<sup>A</sup>係吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、氮雜吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基或苯并異噻唑基；其未經取代或經1、2或3個R<sup>10</sup>基團取代。在一些實施例中，R<sup>A</sup>係吲唑基；其未經取代或經1、2或3個R<sup>10</sup>基團取代。

【0137】 在式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一R<sup>10</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)R<sup>13</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OC(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)R<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷

基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $R^{10}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基或 $C_3-C_6$ 環烷基。在一些實施例中，每一 $R^{10}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $R^{10}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $R^{10}$ 獨立地係 $C_1-C_6$ 烷基。

【0138】在式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；每一 $R^{10}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中， $R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；且每一 $R^{10}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。在一些實施例中， $R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；且每一 $R^{10}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。在一些實施例中， $R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；且每一 $R^{10}$ 獨立地係 $C_1-C_6$ 烷基。

【0139】在式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^A$ 係

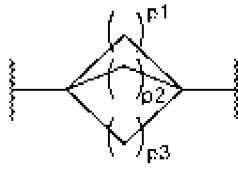


；其中 $X^1$

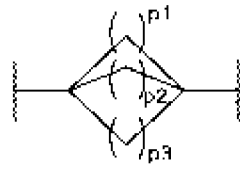


合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^A$ 係- $L^A$ -A。

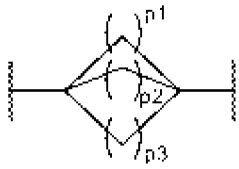
【0141】在式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑  
合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^A$ 係- $L^A$ -A；且 $L^A$ 係-C $\equiv$ C-或



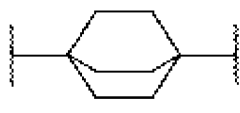
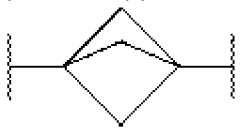
，其中每一p1、p2及p3獨立地係1或2。在一些實施例



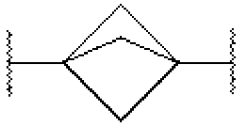
中， $L^A$ 係-C $\equiv$ C-。在一些實施例中， $L^A$ 係



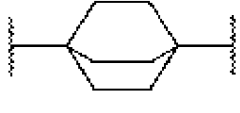
相同。在一些實施例中， $L^A$ 係



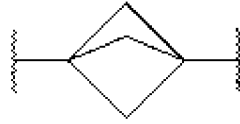
一些實施例中， $L^A$ 係



$L^A$ 係



。在一些實施例中， $L^A$ 係



例中， $L^A$ 係-C $\equiv$ C-、

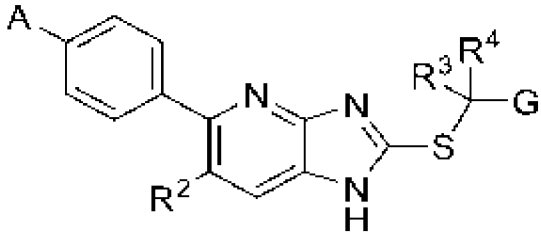
【0142】在式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑  
合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^A$ 係- $L^A$ -A；且 $L^A$ 係伸苯基或  
單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代。在一些實施例  
中， $L^A$ 係伸苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代。在一些實施  
例中， $L^A$ 係未經取代之伸苯基。在一些實施例中， $L^A$ 係單環伸雜芳基，  
其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代。在一些實施例中， $L^A$ 係未經取  
代之單環伸雜芳基。在一些實施例中， $L^A$ 係5或6員單環伸雜芳基，其未  
經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代。在一些實施例中， $L^A$ 係5員單環伸雜

芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代。在一些實施例中， $L^A$ 係6員單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代。在一些實施例中， $L^A$ 係伸吡咯基、伸吡啶基、伸咪唑基、伸三唑基、伸呋喃基、伸硫苯基、伸噁唑基、伸異噁唑基、伸噻唑基、伸異噻唑基、伸噁二唑基、伸噻二唑基、伸吡啶基、伸嗒嗒基、伸嘧啶基、伸吡嗪基或伸三嗪基；其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代。

【0143】在式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，當 $R^A$ 係 $-L^A-A$ 且 $L^A$ 係伸苯基或單環伸雜芳基(其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代)時，每一 $R^{11}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $R^{11}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $R^{11}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。

【0144】在式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，當 $R^A$ 係 $-L^A-A$ 時， $L^A$ 係伸苯基或單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代；且每一 $R^{11}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。在一些實施例中， $L^A$ 係伸苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{11}$ 基團取代；且每一 $R^{11}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 氟烷基。

【0145】 在一些實施例中，式(A)、(I)、(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(III)化合物：



式(III)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【0146】 在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、3至8員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5至10員雜芳基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。

【0147】 在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基。在一些實施例中，A係未經取代之或經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基。在一些實施例中，A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>環烷基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。

【0148】 在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係3至8員雜環烷基。在一些實施例中，A係未經取代或經取代之3至8員雜環烷基。在一些實施例中，A係3至8員雜環烷基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取

代。在一些實施例中，A係3至6員雜環烷基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係3至8員N-雜環烷基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係3至6員N-雜環烷基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係5至6員N-雜環烷基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫吡嗪基或硫嗎啉基；其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係吡咯啶基或六氫吡啶基；其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。

【0149】在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係 $C_6-C_{10}$ 芳基。在一些實施例中，A係未經取代或經取代之 $C_6-C_{10}$ 芳基。在一些實施例中，A係 $C_6-C_{10}$ 芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係未經取代或經取代之苯基。在一些實施例中，A係萘基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係未經取代或經取代之萘基。

【0150】在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係5至10員雜芳基。在一些實施例中，A係未經取代或經取代之5至10員雜芳基。在一些實施例中，A係5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係單環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係未經取代之單環雜芳基。在一些實施例

中，A係5或6員單環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係5員單環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係6員單環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基或三嗒基；其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基或三嗒基；其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係吡啶基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。

**【0151】** 在一些實施例中，A係二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係未經取代之二環雜芳基。在一些實施例中，A係9或10員二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係6,5-稠合二環雜芳基或6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係6,5-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係喹啉基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啉基或吡啉基；其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、氮雜吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基或苯并異噻唑基；其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。

**【0152】** 在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係鹵

素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、甲基或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、甲基或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、

$\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、甲基或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、甲基或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 係 $-\text{OH}$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 係 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 係 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 。

【0153】在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、5員單環雜芳基或6員單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 或5員單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、吡咯基、咪唑基、

吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。在一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、甲基、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係-OH、-OSO<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>或三唑基。在一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係-OH、-OSO<sub>2</sub>OH或三唑基。在一些實施例中，至少1個 $R^{12}$ 係-OH。

【0154】在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或單環雜芳基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、5員單環雜芳基或6員單環雜芳基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、

2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 或5員單環雜芳基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、甲基、 $-CF_3$ 、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OSO_2OH$ 、甲基或 $-CF_3$ 。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係 $-F$ 、 $-Cl$ 、

Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、甲基、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-OH、-OSO<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>或三唑基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-OH、-OSO<sub>2</sub>OH或三唑基。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經-OH或-OSO<sub>2</sub>OH基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其未經取代或經-OH基團取代。在一些實施例中，A係經-OH基團取代之苯基。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代且視情況經選自-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>及三唑基之另一基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代且視情況經三唑基取代。在一些實施例中，A係經-OSO<sub>2</sub>OH基團取代之苯基。

【0155】在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係3至8員雜環烷基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係單環雜芳基或3至6員雜環烷基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。在一些實施例中，A係3至8員雜環烷基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係單環雜芳基或3至6員雜

環烷基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。在一些實施例中，A係6員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；或A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係6員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；或A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係6員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係6員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係吡啶基，其未經取代或經-OH或-OSO<sub>2</sub>OH基團取代；或A係吡咯啶基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。在一些實施例中，A係吡啶基，其未經取代或經-OH基團取代；或A係吡咯啶基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。在一些實施例中，A係吡啶基，其未經取代或經-OH基團取代。在一

些實施例中，A係未經取代之吡啶基。在一些實施例中，A係吡啶基，其經-OH基團取代。在一些實施例中，A係吡啶基，其經-OSO<sub>2</sub>OH基團取代。在一些實施例中，A係吡咯啶基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。在一些實施例中，A係吡咯啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。在一些實施例中，A係吡咯啶基，其經-OH基團取代。在一些實施例中，A係六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。

【0156】在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、3至8員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5至10員雜芳基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、3至8員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5至10員雜芳基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)R<sup>13</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OC(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OC(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>、-OC(=O)OR<sup>13</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。

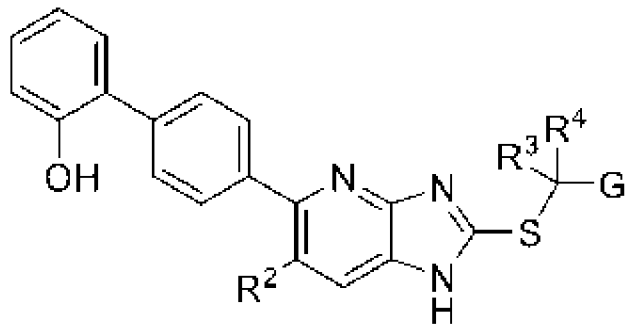
【0157】在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或單環雜芳基。

在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、5員單環雜芳基或6員單環雜芳基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>或5員單環雜芳基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、甲基、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-OH、-OSO<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>或三唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-OH、-OSO<sub>2</sub>OH或三唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH或-OSO<sub>2</sub>OH基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代且視情況經選自-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>及三唑基之另一基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代且視情況經三唑基取代。在一些實施例中，A係經-OSO<sub>2</sub>OH基團取代之苯基。

【0158】在式(A)、(I)、(II)、(III)化合物、或其醫藥上可接受之

鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係3至8員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係3至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係3至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。在一些實施例中，A係3至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。在一些實施例中，A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係吡咯啉基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。在一些實施例中，A係吡咯啉基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。在一些實施例中，A係吡咯啉基，其經-OH基團取代。在一些實施例中，A係六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。

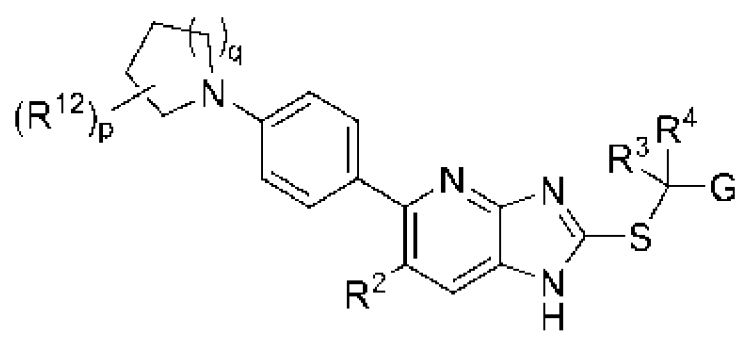
【0159】 在一些實施例中，式(A)、(I)、(II)、(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(IV)化合物：



式(IV)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

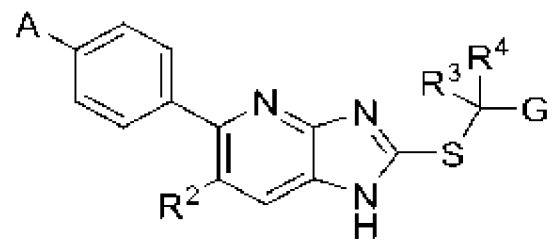
【0160】 在一些實施例中，式(A)、(I)、(II)、(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(V)化合物：



式(V)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥；其中：  
q係0、1或2；且p係0、1、2或3。

【0161】 在一些實施例中，本文揭示式(III)化合物：



式(III)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

R<sup>2</sup>獨立地係鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

G係-C(O)OR<sup>7</sup>、-P(O)(R<sup>8</sup>)OR<sup>7</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>；

每一R<sup>7</sup>獨立地係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>8</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、3至8員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5至10員雜芳基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；

每一R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-

$C(=O)R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-OC(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-OSO_2OR^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

每一 $R^{13}$ 獨立地係 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

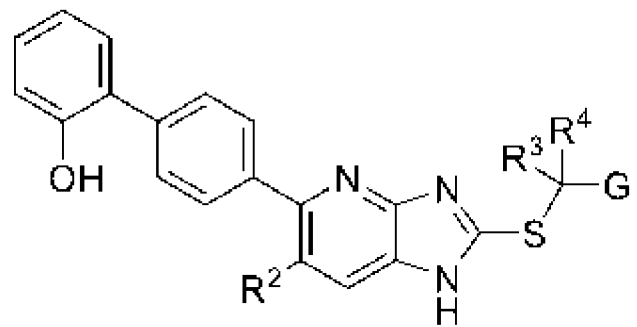
每一 $R^{14}$ 獨立地係氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

或同一氮原子上之兩個 $R^{14}$ 與其連接之氮一起形成3至6員 $N$ -雜環烷基。

【0162】在式(A)、(I)、(II)或(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係 $C_6-C_{10}$ 芳基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-OSO_2OR^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基或單環雜芳基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-OSO_2OR^{14}$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、5員單環雜芳基或6員單環雜芳基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且每一 $R^{12}$ 獨立地係 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 或5員單環雜芳基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基

團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、甲基、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-OH、-OSO<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>或三唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-OH、-OSO<sub>2</sub>OH或三唑基。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH或-OSO<sub>2</sub>OH基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代且視情況經選自-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>及三唑基之另一基團取代。在一些實施例中，A係苯基，其經-OH基團取代且視情況經三唑基取代。在一些實施例中，A係經-OSO<sub>2</sub>OH基團取代之苯基。

【0163】 在一些實施例中，式(A)、(I)、(II)或(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(IV)化合物：



式(IV)，

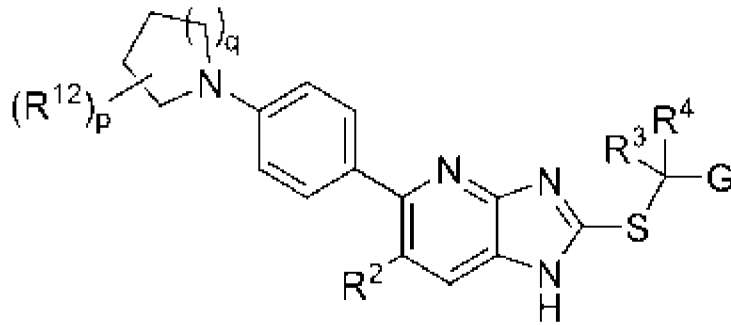
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【0164】在式(IV)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^2$ 獨立地係鹵素、-CN、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；G係-C(O)OR<sup>7</sup>、-P(O)(R<sup>8</sup>)OR<sup>7</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>；每一R<sup>7</sup>獨立地係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；且R<sup>8</sup>係 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

【0165】在式(A)、(I)、(II)或(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，A係3至8員雜環烷基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係3至6員雜環烷基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。在一些實施例中，A係3至6員雜環烷基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基。在一些實施例中，A係3至6員雜環烷基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基。在一些實施例中，A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些實施例中，A係吡咯啶基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。在一些實施例中，A係吡咯啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。在一些實施例中，A係吡咯啶基，其經-OH基團取代。在一些實施例中，A係六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。

【0166】在一些實施例中，式(A)、(I)、(II)或(III)化合物、或其醫

藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係式(V)化合物：



式(V)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥；其中：  
q係0、1或2；且p係0、1、2或3。

【0167】在式(V)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中， $R^2$ 獨立地係鹵素、-CN、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基； $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；G係- $C(O)OR^7$ 、- $P(O)(R^8)OR^7$ 、- $P(O)(OR^7)_2$ 或- $S(O)_2OR^7$ ；每一 $R^7$ 獨立地係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基； $R^8$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基；每一 $R^{12}$ 獨立地係鹵素、-CN、-OH、- $OR^{13}$ 、- $NR^{14}R^{14}$ 、- $C(=O)R^{13}$ 、- $C(=O)OR^{14}$ 、- $OC(=O)R^{14}$ 、- $C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、- $NR^{14}C(=O)R^{14}$ 、- $NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$ 、- $OC(=O)NR^{14}R^{14}$ 、- $NR^{14}C(=O)OR^{13}$ 、- $OC(=O)OR^{13}$ 、- $OSO_2OR^{14}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；每一 $R^{13}$ 獨立地係 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且每一 $R^{14}$ 獨立地係氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且或同一氮原子上之兩個 $R^{14}$ 與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基。在一些實施例中，每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、- $OR^{13}$ 、- $NR^{14}R^{14}$ 、- $C(=O)OR^{14}$ 、

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 獨立地係 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、甲基或 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{12}$ 係 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

【0168】在式(A)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $\text{R}^2$ 獨立地係 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、甲基、乙基、異丙基或 $-\text{CF}_3$ ； $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^4$ 各自獨立地係氫、甲基或 $-\text{CF}_3$ ；每一 $\text{R}^7$ 獨立地係氫、甲基或乙基；且 $\text{R}^8$ 係甲基。在一些實施例中， $\text{R}^2$ 係 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{CN}$ ； $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^4$ 各自獨立地係氫或甲基；且G係 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{Me})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})(\text{OH})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， $\text{L}^1$ 係 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 或 $-\text{CMe}_2-$ ；且G係 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

【0169】在式(A)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $\text{R}^{13}$ 獨立地係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{13}$ 獨立地係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3至10員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{13}$ 獨立地係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或3至6員雜環烷基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{13}$ 獨立地係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0170】在式(A)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一 $\text{R}^{14}$ 獨立地係氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一 $\text{R}^{14}$

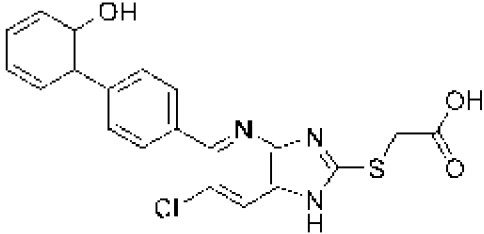
獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至10員雜環烷基、苯基或單環雜芳基。在一些實施例中，每一R<sup>14</sup>獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或3至6員雜環烷基。在一些實施例中，每一R<sup>14</sup>獨立地係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些實施例中，每一R<sup>14</sup>係氫。在一些實施例中，每一R<sup>14</sup>獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

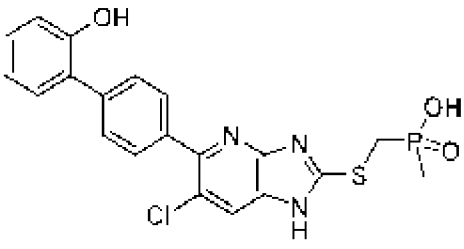
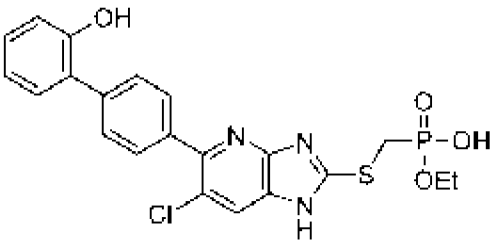
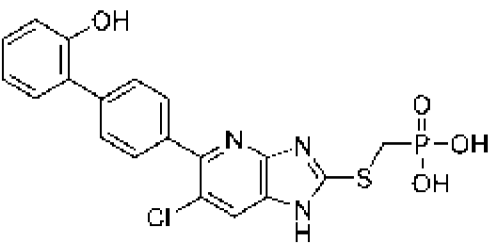
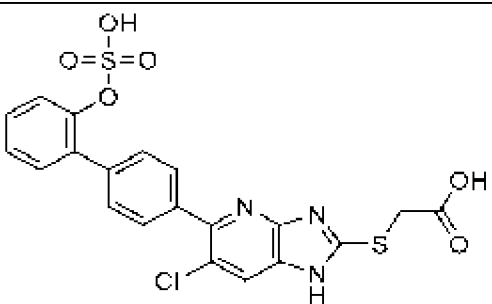
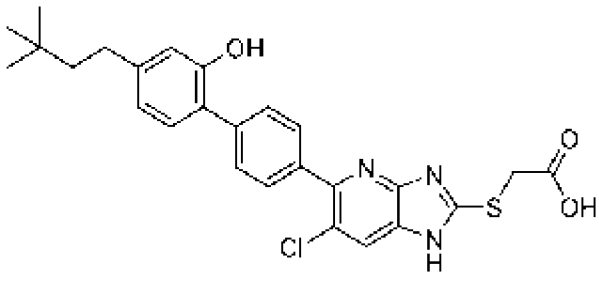
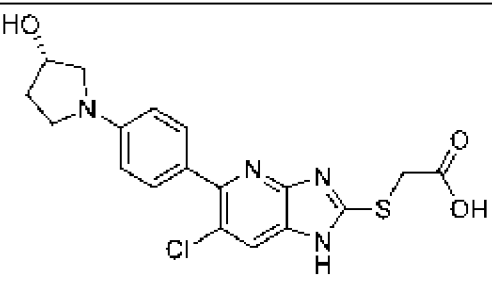
【0171】在式(A)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，同一氮原子上之兩個R<sup>14</sup>與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基。在一些實施例中，同一氮原子上之兩個R<sup>14</sup>與其連接之氮一起形成5至6員N-雜環烷基。

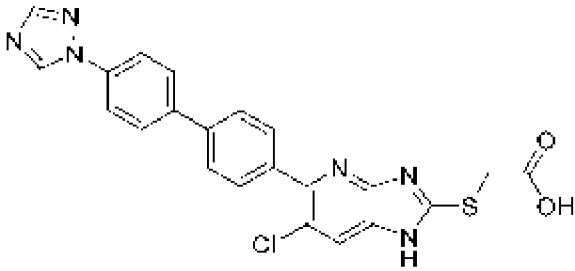
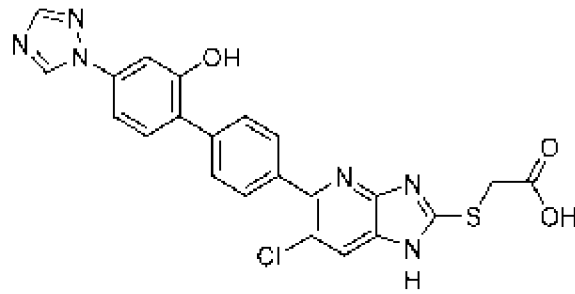
【0172】在式(A)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之一些實施例中，每一R<sup>13</sup>獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或3至6員雜環烷基；且每一R<sup>14</sup>獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或3至6員雜環烷基；或同一氮原子上之兩個R<sup>14</sup>與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基。

【0173】在一些實施例中，本文揭示之化合物係下表中之化合物。

表A.

| 化合物編號 | 結構                                                                                  | 名稱                                                         |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 1     |  | 2-(((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸 |

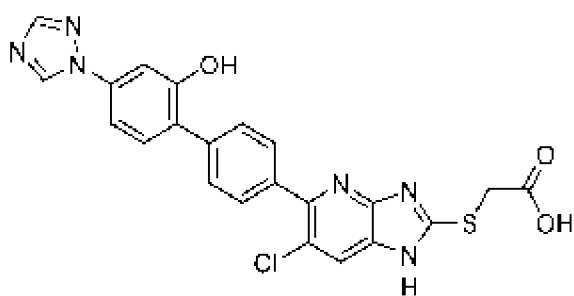
| 化合物<br>編號 | 結構                                                                                  | 名稱                                                                        |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 2         |    | ((((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)甲基)(甲基)亞磷酸         |
| 3         |    | 氫(((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)甲基)膦酸乙基酯           |
| 4         |   | ((((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)甲基)膦酸              |
| 5         |  | 2-(((6-氯-5-(2'-(磺氧基(sulfooxy))-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸   |
| 6         |  | 2-(((6-氯-5-(4'-(3,3-二甲基丁基)-2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸 |
| 7         |  | (S)-2-(((6-氯-5-(4-(3-羥基吡咯啉-1-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸              |

| 化合物編號 | 結構                                                                                | 名稱                                                                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 8     |  | 2-((5-(4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸       |
| 9     |  | 2-((6-氯-5-(2'-羥基-4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸 |

【0174】 在一些實施例中，本文揭示之化合物係表A中所述之化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。在一些實施例中，本文揭示之化合物係表A中所述之化合物之醫藥上可接受之鹽。

【0175】 在式(A)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物之一些實施例中選自：





及

、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、立體異構物或前藥。

【0176】在某些實施例中，本文揭示之AMPK活化劑可用於治療本文所述之病況。在其他實施例中，任何AMPK活化劑可用於本文所述之方法。舉例而言，已知AMPK活化劑包括MK-3903、MK-8722、PF-06409577、PXL-770、O-304X、O-304、ENERGI-F701、C-455、NMIC-9、NT-1195、CNX-012、TSL-1516、SU-018、NEX-001及以下中所述之彼等：US 200360471064、WO-2006071095、WO-2007002461、WO-2007005785、WO-2007019914、WO-2008006432、WO-2008016278、WO-2008083124、WO-2008136642、WO-2009076631、WO-2009124636、WO-2009124636、WO-2009132136、WO-2009152909、WO-2009135580、WO-2010036613、WO-2010047982、WO-2010051176、WO-2010051206、WO-2010066901、WO-2011029855、WO-2011032320、WO-2011033099、WO-2011069298、WO-2011080277、WO-2011106273、WO-2011128251、WO-2011138307、WO-2012001020、WO-2012016217、WO-2012033149、WO-2012101068、WO-2012116145、WO-2012119978、WO-2012119979、WO-2013011932、WO-2013153479、WO-2014001554、WO-2014031441、WO-2014031445、WO-2014031465、WO-2014031468、WO-2014031515、WO-2014031517、WO-

2014069426、WO-2014128549、WO-2014133008、WO-2014140704、WO-2014175330、WO-2014202528、WO-2014202580、WO-2015007669、WO-2015063011、WO-2015091937、WO-2016001224、WO-2016023789、WO-2016031842、WO-2016068099、WO-2016092413、WO-2016113299、WO-2016113300、WO-2017146186、WO-2017188288、WO-2017200068、WO-2018035128、WO-2018189679、WO-2018189683及WO-2020229375。在一些實施例中，已知AMPK活化劑可用於治療涉及腸-腦軸之病況或病症。在一些實施例中，病況或病症係營養病症。在一些實施例中，病況或病症係短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。在一些實施例中，病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。在一些實施例中，病況或病症係代謝症候群、肥胖症、2型糖尿病、冠狀動脈疾病、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、硬化、肝性腦病、纖維變性病(包括硬皮症)、發炎性腸病(包括克隆氏病、潰瘍性結腸炎及檢查點抑制劑誘導之結腸炎)、牛皮癬、乳糜瀉、壞死性小腸結腸炎、由諸如放射或化學療法等毒性傷害導致之胃腸損傷、環境性腸功能障礙、過敏(包括食物過敏、口炎性腹瀉及兒童期過敏)、移植物抗宿主疾病、刺激性腸症候群、自發性細菌性腹膜炎、缺血性結腸炎、硬化性膽管炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、癌症(包括結腸直腸癌)、抑鬱症、自閉症或其組合。

【0177】在本文揭示之一些實施例中，已知AMPK活化劑可用於治療有需要之個體中由毒性傷害引起之胃腸損傷。在一些實施例中，毒性傷害係來自放射、化學療法或其組合。在一些實施例中，毒性傷害係放射誘導的。在一些實施例中，毒性傷害係化學療法誘導的。



構物及/或非鏡像異構物混合物可用於本文所述應用。在一些實施例中，藉由外消旋混合物之手性層析拆分將本文所述化合物製備為光學純之鏡像異構物。在一些實施例中，藉由使本文所述化合物之外消旋混合物與光學活性拆分試劑反應以形成一對非鏡像異構物化合物、分離該等非鏡像異構物並回收光學純鏡像異構物將該化合物製備為其個別立體異構物。在一些實施例中，易解離之複合物較佳(例如，結晶非鏡像異構物鹽)。在一些實施例中，非鏡像異構物具有不同物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)且係藉由採用該等不同性來分離。在一些實施例中，非鏡像異構物係藉由手性層析、或較佳藉由基於溶解性差異之分離/拆分技術來分離。在一些實施例中，隨後藉由將不引起外消旋之任何實踐方式與拆分試劑一起回收光學純鏡像異構物。

**【0181】**術語「位置異構物」係指圍繞中心環之結構異構物，例如圍繞苯環之鄰-、間-及對-異構物。

**【0182】**本文所述之方法及調配物包括使用本文所述式化合物之結晶形式(亦稱為多晶型物)或醫藥上可接受之鹽以及具有相同類型活性之該等化合物的活性代謝物。

**【0183】**「醫藥上可接受之鹽」包括酸加成鹽與鹼加成鹽二者。本文所述化合物中之任一者之醫藥上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥上適宜之鹽形式。本文所述化合物之較佳醫藥上可接受之鹽係醫藥上可接受之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。

**【0184】**「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及性質之彼等鹽，其不會在生物學上或其他方面不合意，且其係利用諸如以下等無機酸形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟

酸、亞磷酸及諸如此類。亦包括與諸如脂肪族單羧酸及二羧酸、苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳香族酸、脂肪族及芳香族磺酸等有機酸形成之鹽，且包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及諸如此類。因此，實例性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及諸如此類。亦考慮胺基酸之鹽(例如精胺酸鹽)、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(例如，參見 Berge S.M. 等人「Pharmaceutical Salts,」 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足夠量之期望酸接觸以產生鹽來製備。

**【0185】**「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及性質之彼等鹽，其不會在生物學上或其他方面不合意。該等鹽係自將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。在一些實施例中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係利用金屬或胺(例如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、錳鹽、鋁鹽及諸如此類。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於下列之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代胺(包括天然經取代胺)、環狀胺

及鹼性離子交換樹脂，例如，異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、N,N-二苄基乙二胺、氯普羅卡因(chloroprocaine)、哈胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡嗪、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂及諸如此類。參見Berge等人，見上文。

【0186】在一些實施例中，「前藥」意欲指示在生理條件下或藉由溶劑分解轉化成本文所述活性化合物之化合物。因此，術語前藥係指醫藥上可接受之活性化合物之前體。當向個體投與時，前藥通常為非活性的，但例如藉由水解在活體內轉化成活性化合物。前藥化合物經常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優點(例如，參見Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985)，第 7-9 頁，21-24 (Elsevier, Amsterdam)。

【0187】關於前藥之論述提供於以下文獻中：Higuchi, T.等人，「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 A.C.S. Symposium Series，第14卷及Bioreversible Carriers in Drug Design，編輯Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

【0188】術語「前藥」亦意欲包括任何共價鍵結之載劑，當向哺乳動物個體投與此前藥時，其在活體內釋放活性化合物。如本文所述活性化合物之前藥係藉由以下列方式對存在於活性化合物中之官能基進行修飾來製備：在常規操作中或在活體內將修飾物解離至母體活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基、羧基或巯基鍵結至任何基團，當向哺乳動物個體投與

活性化合物之前藥時，該基團解離而分別形成游離羥基、游離胺基、游離羧基或游離巯基之化合物。前藥之實例包括但不限於活性化合物中之醇或胺官能基之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物及諸如此類。

**【0189】**「醫藥上可接受之溶劑合物」係指為溶劑加成形式之物質之組合物。在一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且係在使用醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)之製備過程期間形成。當溶劑為水時形成「水合物」，或當溶劑係醇時形成「醇合物」。本文所述化合物之溶劑合物係在本文所述過程期間便捷地製備或形成。本文提供之化合物視情況以非溶劑化以及溶劑化形式存在。

**【0190】**在一些實施例中，本文揭示之化合物以不同富集同位素形式使用，例如，富含 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及/或 $^{14}\text{C}$ 之含量。在一些實施例中，化合物在至少一個位置經氘化。該等氘化形式可藉由美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所述之程序製得。如美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所述，氘化可改良代謝穩定性及或效能，因此增加藥物作用之持續時間。

**【0191】**除非另有說明，否則本文所繪示結構意欲包括不同之處僅在於存在一或多個同位素富集原子之化合物。舉例而言，具有本發明結構之化合物(氫由氘或氚置換、或碳由 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ 富集碳置換者除外)均屬本發明範圍內。

**【0192】**本發明化合物視情況在構成該等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經同位素(例如氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碘-125 ( $^{125}\text{I}$ )或碳14 ( $^{14}\text{C}$ ))標記。用 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{C}$ 、 $^{12}\text{N}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{16}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{14}\text{F}$ 、 $^{15}\text{F}$ 、 $^{16}\text{F}$ 、 $^{17}\text{F}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、

$^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 、 $^{81}\text{Br}$ 、 $^{125}\text{I}$ 之同位素取代皆考慮在內。本發明化合物之所有同位素變化形式(無論具有放射性抑或不具放射性)皆意欲涵蓋在本發明之範圍內。

**【0193】** 在一些實施例中，本文揭示之化合物之一些或全部 $^1\text{H}$ 原子經 $^2\text{H}$ 原子置換。含氘化合物之合成方法為業內已知。在一些實施例中，使用例如以下中所述之各種方法來合成氘取代之化合物：Dean, Dennis C.；編輯 Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000；6(10)] **2000**，第110頁；George W.；Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, **1989**, 45(21), 6601-21；及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., **1981**, 64(1-2), 9-32。

**【0194】** 在一些實施例中，本文所述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。

**【0195】** 在一些實施例中，本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥係實質上純的，此乃因其含有少於約5%或少於約1%或少於約0.1%之其他有機小分子，例如(例如)在合成方法之一或多個步驟產生之污染性中間體或副產物。

### 化合物之製備

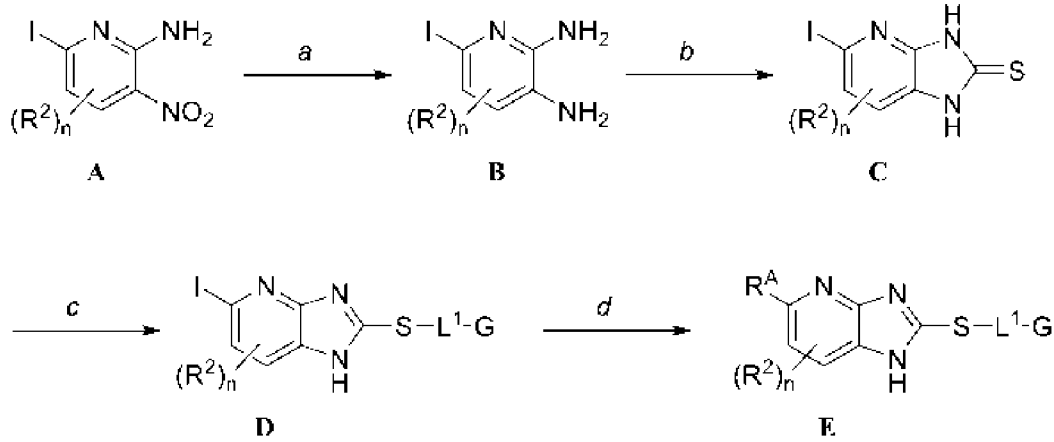
**【0196】** 本文所述化合物係使用標準合成技術或使用業內已知之方法與本文所述方法之組合來合成。

**【0197】** 除非另有指示，否則採用質譜、NMR、HPLC、蛋白質化

學、生物化學、重組DNA技術及藥理學等習用方法。

【0198】化合物係使用標準有機化學技術來製備，例如以下中所述之彼等技術：例如，March's Advanced Organic Chemistry, 第6版, John Wiley and Sons, Inc。可採用本文所述合成轉變之替代反應條件，例如溶劑、反應溫度、反應時間、以及不同化學試劑及其他反應條件之變化。

【0199】在一些實施例中，本文所述化合物如下文方案中概述製備。



a.  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ; b.  $\text{C}(\text{S})\text{Cl}_2$  ; c.  $\text{Br-L}^1\text{-G}$  ; d.  $\text{R}^A\text{-B}(\text{OR})_2$

【0200】簡言之，將硝基吡啶化合物A還原成雙-胺基-吡啶化合物B。用硫光氣處理化合物B以得到化合物C。化合物C經歷用適當烷基溴化合物之取代反應，以得到化合物D。最後，在交叉偶合條件、例如鈴木交叉偶合條件下處理芳基碘D，以獲得最終化合物E。

【0201】在一些實施例中，本文所述化合物如實例中概述製備。

### 醫藥組合物

【0202】在一些實施例中，本文揭示醫藥組合物，其包含本文所述之AMPK活化劑、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合AMPK活化劑與基於所選投與途徑(例如經口投與)及標準醫藥實踐選擇之醫藥上適宜

(或可接受之)載劑(在本文中亦稱為醫藥上適宜(或可接受之)賦形劑、生理上適宜(或可接受之)賦形劑、或生理上適宜(或可接受之)載劑)。

【0203】用於醫藥組合物中之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)及環糊精。舉例而言，藉由使用諸如卵磷脂等包覆材料、藉由維持所需粒徑(在分散液之情形下)及藉由使用表面活性劑維持適當流動性。

### 組合療法

【0204】在一些實施例中，適當的是組合投與至少一種本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或前藥與一或多種其他治療劑。

【0205】在一些實施例中，組合投與本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或前藥與一或多種抗發炎劑。欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或前藥組合使用之抗發炎劑之實例包括(但不限於)：胺基柳酸鹽，例如巴柳氮(balsalazide)、美沙拉明(mesalamine)、奧沙拉秦(olsalazine)及柳氮磺胺吡啶(sulfalazine)；皮質類固醇，例如布地奈德(budesonide)、普賴松(prednisone)、普賴蘇濃(prednisolone)、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)及倍他米松(betamethasone)；抗TNF  $\alpha$ 劑，例如英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、戈利木單抗(golimumab)及PRX-106；抗IL-12及/或23劑，例如優特克單抗(ustekinumab)、古塞庫單抗(guselkumab)、布拉齊單抗(brazikumab)、米

立單抗(mirikizumab)、利散吉珠單抗(risankizumab)及PTG-200；抗整聯蛋白劑，例如那他珠單抗(natalizumab)、維多珠單抗(vedolizumab)、依託珠單抗(etrolizumab)、SHP 647 (PF-00547659)、阿利科侖(alicaforsen)、埃特羅珠單抗(abrilumab)、AJM300及PTG-100；JAK抑制劑，例如托法替尼(tofacitinib)、非戈替尼(filgotinib)、培菲尼替尼(peficitinib)、伊他替尼(itacitinib)、ABT-494及TD-1473；S1P1R調節劑，例如奧紮莫德(ozanimod)、阿米西莫德(amiselimod)、埃曲西莫德(etrasimod)及CBP-307；柳酸鹽，例如阿斯匹林(aspirin)、柳酸、龍膽酸、膽鹼柳酸鎂、膽鹼柳酸鹽、柳酸鎂、柳酸鈉及二氟尼柳(diflunisal)；COX抑制劑，例如卡洛芬(carprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、非諾洛芬鈣、氟比洛芬(flurobiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁酮(nabutone)、酮咯酸(ketolorac)、酮咯酸胺丁三醇(ketorolac tromethamine)、萘普生(naproxen)、奧沙普秦(oxaprozin)、雙氯芬酸(diclofenac)、依託度酸(etodolac)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、妥美汀(tolmetin)、美克芬那梅(meclofenamate)、美克芬那梅鈉、甲芬那酸(mefenamic acid)、吡羅昔康(piroxicam)及美洛西卡(meloxicam)；COX-2特異性抑制劑，例如但不限於塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、依託昔布(etoricoxib)、羅美昔布(lumiracoxib)、CS-502、JTE-522、L-745 337及NS398；且IL-22劑，例如RG-7880。在一些實施例中，組合投與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥與胺基柳酸鹽、皮質類固醇、抗TNF  $\alpha$ 劑、抗IL-12及/或23劑、抗整聯蛋白劑、JAK抑制劑、S1P1R調節劑、柳酸鹽、COX抑制

劑、COX-2特異性抑制劑、介白素-22 (IL-22)劑或其組合。

【0206】在一些實施例中，組合投與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥與一或多種改良胃腸屏障功能之藥劑。欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之改良胃腸屏障功能之藥劑的實例包括(但不限於)：HIF-PH抑制劑，例如DS-1093、TRC-160334及GB-004；MC1R激動劑，例如PL-8177；EZH2抑制劑，例如IMU-856；及DPP-4抑制劑，例如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利拉利汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、特力利汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奧格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)、戈塞列汀(gosogliptin)及度格列汀(dutogliptin)。在一些實施例中，組合投與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥與低氧可誘導因子-脯胺醯羧化酶(HIF-PH)抑制劑、黑皮質素-1受體(MC1R)激動劑、ζ同系物2(EZH2)抑制劑之增強劑或其組合。

【0207】在一些實施例中，組合投與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥與類升糖素肽(GLP)-1激動劑、GLP-2激動劑、GLP-1/2共激動劑、過氧化體增殖劑-活化劑受體(PPAR)激動劑、Farnesoid X受體(FXR)激動劑、TGR5激動劑、GPR40激動劑、GPR119激動劑、SSTR5拮抗劑、SSTR5反向激動劑、乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制劑、硬脂醯基-CoA去飽和酶1(SCD-1)抑制劑、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制劑或其組合。在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種抗糖尿病劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種抗肥胖

症劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種用以治療營養病症之藥劑。

【0208】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之GLP-1激動劑之實例包括：艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、他司魯肽(taspoglutide)、利西拉肽(lixisenatide)、阿必魯肽(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、索馬魯肽(semaglutide)、OWL833及ORMD 0901。

【0209】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之GLP-2激動劑之實例包括：替度魯肽(tedaglutide)、格列帕肽(glepaglutide) (ZP1848)、艾爾西格肽(elsiglutide) (ZP1846)、阿普魯肽(apraglutide) (FE 203799)、HM-15912、NB-1002、GX-G8、PE-0503及SAN-134、及以下中所述之彼等：WO-2011050174、WO-2012028602、WO-2013164484、WO-2019040399、WO-2018142363、WO-2019090209、WO-2006117565、WO-2019086559、WO-2017002786、WO-2010042145、WO-2008056155、WO-2007067828、WO-2018229252、WO-2013040093、WO-2002066511、WO-2005067368、WO-2009739031、WO-2009632414及WO2008028117。

【0210】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之GLP-1/2共激動劑之實例包括ZP-GG-72及以下中所述之彼等：WO-2018104561、WO-2018104558、WO-2018103868、WO-2018104560、WO-2018104559、WO-2018009778、WO-2016066818及WO-2014096440。

【0211】與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之PPAR激動劑之實例包括：依拉菲拉諾(elafibranor) (GFT505)、拉尼蘭諾(lanifibranor)、吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、沙羅格列紫(saroglitazar)、塞拉德帕(seladelpar)及GW501516。

【0212】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之FXR激動劑之實例包括：奧貝膽酸(obeticholic acid)、NGM-282、EYP001、GS-9674、曲匹法索(tropifexor) (LJN452)及LMB-763。

【0213】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之TGR5激動劑之實例包括：INT-777、XL-475、SRX-1374、RDX-8940、RDX-98940、SB-756050、及以下中揭示之彼等：WO-2008091540、WO-2010059853、WO-2011071565、WO-2018005801、WO-2010014739、WO-2018005794、WO-2016054208、WO-2015160772、WO-2013096771、WO-2008067222、WO-2008067219、WO-2009026241、WO-2010016846、WO-2012082947、WO-2012149236、WO-2008097976、WO-2016205475、WO-2015183794、WO-2013054338、WO-2010059859、WO-2010014836、WO-2016086115、WO-2017147159、WO-2017147174、WO-2017106818、WO-2016161003、WO-2014100025、WO-2014100021、WO-2016073767、WO-2016130809、WO-2018226724、WO-2018237350、WO-2010093845、WO-2017147137、WO-2015181275、WO-2017027396、WO-2018222701、WO-2018064441、

WO-2017053826 、 WO-2014066819 、 WO-2017079062 、 WO-2014200349 、 WO-2017180577 、 WO-2014085474 。

【0214】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之GPR40激動劑之實例包括：法西格芬(fasiglifam)、MR-1704、SCO-267、SHR-0534、HXP-0057-SS、LY-2922470、P-11187、JTT-851、ASP-4178、AMG-837、ID-11014A、HD-C715、CNX-011-67、JNJ-076、TU-5113、HD-6277、MK-8666、LY-2881835、CPL-207-280、ZYDG-2、及以下中所述之彼等：US-07750048、WO-2005051890、WO-2005095338、WO-2006011615、WO-2006083612、WO-2006083781、WO-2007088857、WO-2007123225、WO-2007136572、WO-2008054674、WO-2008054675、WO-2008063768、WO-2009039942、WO-2009039943、WO-2009054390、WO-2009054423、WO-2009054468、WO-2009054479、WO-2009058237、WO-2010085522、WO-2010085525、WO-2010085528、WO-2010091176、WO-2010123016、WO-2010123017、WO-2010143733、WO-2011046851、WO-2011052756、WO-2011066183、WO-2011078371、WO-2011161030、WO-2012004269、WO-2012004270、WO-2012010413、WO-2012011125、WO-2012046869、WO-2012072691、WO-2012111849、WO-2012147518、WO-2013025424、WO-2013057743、WO-2013104257、WO-2013122028、WO-2013122029、WO-2013128378、WO-2013144097、WO-2013154163、WO-2013164292、WO-2013178575、WO-2014019186、WO-2014073904、WO-2014082918、WO-2014086712、

WO-2014122067 、 WO-2014130608 、 WO-2014146604 、 WO-2014169817 、 WO-2014170842 、 WO-2014187343 、 WO-2015000412 、 WO-2015010655 、 WO-2015020184 、 WO-2015024448 、 WO-2015024526 、 WO-2015028960 、 WO-2015032328 、 WO-2015044073 、 WO-2015051496 、 WO-2015062486 、 WO-2015073342 、 WO-2015078802 、 WO-2015084692 、 WO-2015088868 、 WO-2015089809 、 WO-2015097713 、 WO-2015105779 、 WO-2015105786 、 WO-2015119899 、 WO-2015176267 、 WO-201600771 、 WO-2016019587 、 WO-2016022446 、 WO-2016022448 、 WO-2016022742 、 WO-2016032120 、 WO-2016057731 、 WO-2017025368 、 WO-2017027309 、 WO-2017027310 、 WO-2017027312 、 WO-2017042121 、 WO-2017172505 、 WO-2017180571 、 WO-2018077699 、 WO-2018081047 、 WO-2018095877 、 WO-2018106518 、 WO-2018111012 、 WO-2018118670 、 WO-2018138026 、 WO-2018138027 、 WO-2018138028 、 WO-2018138029 、 WO-2018138030 、 WO-2018146008 、 WO-2018172727 、 WO-2018181847 、 WO-2018182050 、 WO-2018219204 、 WO-2019099315及WO-2019134984。

【0215】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之GPR119激動劑之實例包括：DS-8500a、HD-2355、LC34AD3、PSN-491、HM-47000、PSN-821、MBX-2982、GSK-1292263、APD597、DA-1241、及以下中所述之彼等：WO-2009141238、WO-2010008739、WO-2011008663、WO-2010013849、WO-2012046792、WO-2012117996、WO-2010128414、

WO-2011025006 、 WO-2012046249 、 WO-2009106565 、 WO-2011147951 、 WO-2011127106 、 WO-2012025811 、 WO-2011138427 、 WO-2011140161 、 WO-2011061679 、 WO-2017175066 、 WO-2017175068 、 WO-2015080446 、 WO-2013173198 、 US-20120053180 、 WO-2011044001 、 WO-2010009183 、 WO-2012037393 、 WO-2009105715 、 WO-2013074388 、 WO-2013066869 、 WO-2009117421 、 WO-201008851 、 WO-2012077655 、 WO-2009106561 、 WO-2008109702 、 WO-2011140160 、 WO-2009126535 、 WO-2009105717 、 WO-2013122821 、 WO-2010006191 、 WO-2009012275 、 WO-2010048149 、 WO-2009105722 、 WO-2012103806 、 WO-2008025798 、 WO-2008097428 、 WO-2011146335 、 WO-2012080476 、 WO-2017106112 、 WO-2012145361 、 WO-2012098217 、 WO-2008137435 、 WO-2008137436 、 WO-2009143049 、 WO-2014074668 、 WO-2014052619 、 WO-2013055910 、 WO-2012170702 、 WO-2012145604 、 WO-2012145603 、 WO-2011030139 、 WO-2018153849 、 WO-2017222713 、 WO-2015150565 、 WO-2015150563 、 WO-2015150564 、 WO-2014056938 、 WO-2007120689 、 WO-2016068453 、 WO-2007120702 、 WO-2013167514 、 WO-2011113947 、 WO-2007003962 、 WO-2011153435 、 WO-2018026890 、 WO-2011163090 、 WO-2011041154 、 WO-2008083238 、 WO-2008070692 、 WO-2011150067 及 WO-2009123992 。

【0216】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之SSTR5拮抗劑或反向激動劑之實例包括

以下中所述之彼等：WO-03104816、WO-2009050309、WO-2015052910、WO-2011146324、WO-2006128803、WO-2010056717、WO-2012024183及WO-2016205032。

【0217】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之ACC抑制劑之實例包括：非司他司(firsocostat)、GS-834356及PF-05221304。

【0218】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之SCD-1抑制劑之實例包括阿拉姆醇(aramchol)。

【0219】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之DPP-4抑制劑之實例包括：西他列汀、維格列汀、沙格列汀、利拉利汀、吉格列汀、特力利汀、阿格列汀、曲格列汀、奧格列汀、依格列汀、戈塞列汀及度格列汀。

【0220】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之抗糖尿病劑之實例包括：GLP-1受體激動劑，例如艾塞那肽、利拉魯肽、他司魯肽、利西拉肽、阿必魯肽、度拉糖肽、索馬魯肽、OWL833及ORMD 0901；SGLT2抑制劑，例如達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、恩格列淨(empagliflozin)、埃格列淨(ertugliflozin)、伊格列淨(ipragliflozin)、魯格列淨(luseogliflozin)、瑞格列淨(remogliflozin)、舍格列淨(sergliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)及托格列淨(tofogliflozin)；雙胍，例如二甲雙胍；胰島素及胰島素類似物。

【0221】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、立體異構物或前藥組合使用之抗肥胖症劑之實例包括：GLP-1受體激動劑，例如利拉魯肽、索馬魯肽；SGLT1/2抑制劑，例如LIK066、普蘭林肽(pramlintide)及其他澱粉素類似物，例如AM-833、AC2307及BI 473494；PYY類似物，例如NN-9747、NN-9748、AC-162352、AC-163954、GT-001、GT-002、GT-003及RHS-08；GIP受體激動劑，例如APD-668及APD-597；GLP-1/GIP共激動劑，例如替爾泊肽(tirzepatide) (LY329176)、BHM-089、LBT-6030、CT-868、SCO-094、NNC-0090-2746、RG-7685、NN-9709及SAR-438335；GLP-1/升糖素共激動劑，例如卡他度肽(cotadutide) (MEDI0382)、BI 456906、TT-401、G-49、H&D-001A、ZP-2929及HM-12525A；GLP-1/GIP/升糖素三重激動劑，例如SAR-441255、HM-15211及NN-9423；GLP-1/胰泌素共激動劑，例如GUB06-046；瘦素類似物，例如美曲普汀(metreleptin)；GDF15調節劑，例如以下中所述之彼等：WO2012138919、WO2015017710、WO2015198199、WO-2017147742及WO-2018071493；FGF21受體調節劑，例如NN9499、NGM386、NGM313、BFKB8488A (RG7992)、AKR-001、LLF-580、CVX-343、LY-2405319、BIO89-100及BMS-986036；MC4激動劑，例如塞美拉諾肽(setmelanotide)；MetAP2抑制劑，例如ZGN-1061；葛瑞林(ghrelin)受體調節劑，例如HM04及AZP-531；且催產素類似，例如卡貝縮宮素(carbetocin)。

【0222】欲與本文所述化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥組合使用之用於營養病症之藥劑之實例包括：GLP-2受體激動劑，例如替度魯肽、格列帕肽(ZP1848)、艾爾西格肽(ZP1846)、阿普魯肽(FE 203799)、HM-15912、NB-1002、GX-G8、PE-

0503、SAN-134、及以下中所述之彼等：WO-2011050174、WO-2012028602、WO-2013164484、WO-2019040399、WO-2018142363、WO-2019090209、WO-2006117565、WO-2019086559、WO-2017002786、WO-2010042145、WO-2008056155、WO-2007067828、WO-2018229252、WO-2013040093、WO-2002066511、WO-2005067368、WO-2009739031、WO-2009632414及WO2008028117；及GLP-1/GLP-2受體共激動劑，例如ZP-GG-72及以下中所述之彼等：WO-2018104561、WO-2018104558、WO-2018103868、WO-2018104560、WO-2018104559、WO-2018009778、WO-2016066818及WO-2014096440。

【0223】在一個實施例中，本文所述化合物之一之治療效應藉由投與佐劑而增強(即，佐劑本身具有最小治療益處，但與另一種治療劑組合，對患者之總體治療益處增強)。或者，在一些實施例中，患者所經歷之益處藉由將本文所述之化合物之一與亦具有治療益處之另一藥劑(其亦包括治療方案)一起投與而增加。

【0224】在一個具體實施例中，本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或前藥與一或多種額外治療劑共投與，其中本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或前藥及額外治療劑調節所治療之疾病、病症或病況之不同態樣，藉此提供比單獨投與任一種治療劑更大之總體益處。在一些實施例中，額外治療劑係類升糖素肽(GLP)-1激動劑、GLP-2激動劑、GLP-1/2共激動劑、過氧化體增殖劑-活化劑受體(PPAR)激動劑、Farnesoid X受體(FXR)激動劑、硬脂醯基-CoA去飽和酶1 (SCD-1)抑制劑、二肽基肽酶4 (DPP-4)抑制劑或其

組合。在一些實施例中，第二治療劑係抗發炎劑。在一些實施例中，額外治療劑係胺基柳酸鹽、皮質類固醇、抗TNF劑、抗IL-12及/或23劑、抗整聯蛋白劑、JAK抑制劑、S1P1R調節劑、柳酸鹽、COX抑制劑、COX-2特異性抑制劑、IL-22劑或其組合。在一些實施例中，第二治療劑係改良胃腸屏障功能之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係HIF-PH抑制劑、MC1R激動劑、EZH2抑制劑或其組合。

**【0225】** 在一些實施例中，患者所經歷之總體益處係兩種(或更多種)治療劑之相加。在其他實施例中，患者經歷兩種(或更多種)治療劑之協同益處。

**【0226】** 在組合療法中，多種治療劑(其中之一為本文所述化合物之一)以任何順序或甚至同時投與。若投與係同時的，則僅舉例而言，以單一統一形式或以多種形式(例如，作為單一丸劑或作為兩個單獨丸劑)提供多種治療劑。

**【0227】** 本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥以及組合療法係在疾病或病況發生之前、期間或之後投與，且投與含有化合物之組合物之時間可變。因此，在一個實施例中，本文所述化合物用作預防性的，且連續投與給具有發展病況或疾病之傾向之個體，以便預防疾病或病況之發生。在另一實施例中，化合物及組合物係在症狀發作期間或之後儘可能快地投與給個體。在具體實施例中，在檢測到或懷疑疾病或病況發作後，只要可行，即投與本文所述之化合物，且持續治療疾病所需之時間長度。

**【0228】** 在一些實施例中，本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗發炎劑、抗癌劑、免疫抑制劑、類固醇、非類固醇抗發炎劑、抗組織

胺、止痛劑、激素阻斷療法、放射療法、單株抗體或其組合投與投與。

實例

縮寫清單

【0229】除非另有說明，否則如上文及在本發明說明書通篇所用之  
以下縮寫應理解為具有以下含義：

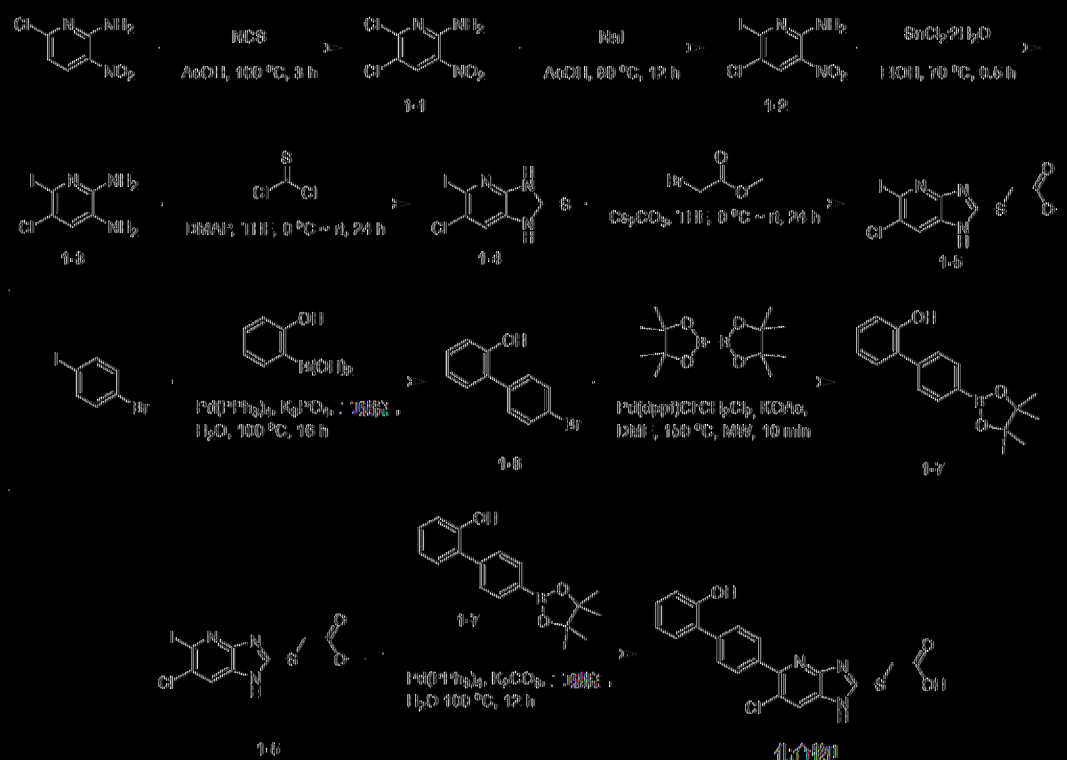
|          |           |
|----------|-----------|
| ACN或MeCN | 乙腈        |
| AcOH     | 乙酸        |
| aq       | 水性        |
| BDP      | 雙(頻哪醇)二硼  |
| DCM      | 二氯甲烷      |
| DMAP     | 4-二甲基胺基吡啶 |
| DME      | 二甲氧基乙烷    |
| DMF      | 二甲基甲醯胺    |
| eq       | 當量        |
| Et       | 乙基        |
| EtOH     | 乙醇        |
| EtOAc或EA | 乙酸乙酯      |
| FA       | 甲酸        |
| h, hr    | 小時        |
| HPLC     | 高效液相層析    |
| KOAc     | 乙酸鉀       |
| LCMS     | 液相層析-質譜   |
| Me       | 甲基        |

|                                    |                 |
|------------------------------------|-----------------|
| MeOH                               | 甲醇              |
| min                                | 分鐘              |
| MOMCl                              | 甲氧基甲基氯          |
| MS                                 | 質譜              |
| MW                                 | 微波輻照            |
| NBS                                | N-溴琥珀醯亞胺        |
| NCS                                | N-氯琥珀醯亞胺        |
| NMR                                | 核磁共振            |
| PCy <sub>3</sub>                   | 三環己基膦           |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | 參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)  |
| rt或RT                              | 室溫              |
| SEM-Cl                             | 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 |
| TEA                                | 三乙胺             |
| TFA                                | 三氟乙酸            |
| THF                                | 四氫呋喃            |
| TLC                                | 薄層層析            |
| TMS-Br                             | 三甲基矽基溴          |
| t <sub>R</sub>                     | 滯留時間            |

I.化學合成

【0230】除非另外陳述，否則試劑及溶劑按自商業供應商接收時之狀態使用。使用無水溶劑及爐乾燥玻璃器皿進行對水分及/或氧敏感之合成轉化。產率未經最佳化。反應時間係近似的且未經最佳化。除非另有說明，否則在矽膠上實施管柱層析及薄層層析(TLC)。

實例1：2-((6-氯-5-(2-噁基-[1,1'-聯苯]-4-基))-10H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸(化合物1)之製備



[0231] 步驟1：5,6-二氯-3-硝基吡嗪-2-胺(1.1)：向6-氯-3-硝基吡嗪-2-胺(50 g, 0.29 mol, 1 eq)於AcOH (250 mL)中之溶液中添加NCS (46 g, 0.35 mmol, 1.2 eq)。將混合物於100℃下攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫，然後過濾。將濾液殘餘物用乙醇(100 mL)洗滌，然後在真空中乾燥，以產生黃色固體狀1.1 (48 g, 粗製物)。LCMS: (ESI<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup>: 207.9。

[0232] 步驟2：5-氯-6-碘-3-硝基吡嗪-2-胺(1.2)：向1.1 (48 g, 0.23 mol, 1 eq)於AcOH (250 mL)中之溶液中添加NaI (73 g, 0.48 mol, 2.1 eq)。將混合物於90℃下攪拌12小時。將混合物傾倒至水(500 mL)中，然後過濾。將濾液殘餘物用水(200 mL)洗滌，然後在真空中乾燥，以產生黃色固體狀1.2 (60 g, 粗製物)。LCMS: (ESI<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup>: 299.8。

[0233] 步驟3：5-氯-6-碘吡嗪-2,3-二胺(1.3)：向1.2 (60 g, 0.20

mol, 1 eq)於EtOH (300 mL)中之溶液中添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.18 kg, 0.80 mol, 4 eq)。將混合物於70°C下攪拌0.5小時。向混合物中添加水(450 mL)及KF (0.18 kg)。將混合物攪拌0.5 h，然後用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  2)萃取。用飽和鹽水(50 mL  $\times$  2)洗滌有機相，然後在真空中濃縮，以產生粗產物。藉由管柱層析( $\text{SiO}_2$ , 石油醚：乙酸乙酯；2:1至0:1梯度)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀**1-3** (41 g, 73%產率, 96%純度)。LCMS: ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 269.9。

**【0234】步驟4： 6-氯-5-碘-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2(3*H*)-硫酮(1-4)：**於0°C下在 $\text{N}_2$ 下向**1-3** (20 g, 74 mmol, 1 eq)及DMAP (26 g, 0.22 mol, 2.9 eq)於THF (400 mL)中之溶液中逐滴添加硫代羰基二氯化物(12 g, 0.10 mol, 8.0 mL, 1.4 eq)。將混合物於室溫下攪拌24小時。向反應混合物中添加乙酸乙酯(2000 mL)及2 N HCl (200 mL)。用飽和鹽水(300 mL  $\times$  2)洗滌有機層，然後在真空中濃縮，以產生黃色固體狀**1-4** (17 g, 粗製物)。LCMS: ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 311.8。

**【0235】步驟5： 2-((6-氯-5-碘-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)乙酸甲酯(1-5)：**於0°C下向**1-4** (2.0 g, 6.4 mmol, 1 eq)於THF (40 mL)中之溶液中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.2 g, 13 mmol, 2 eq)及2-溴乙酸甲酯(0.49 g, 3.2 mmol, 0.5 eq)。將反應混合物於室溫下攪拌24小時。藉由水(100 mL)淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(80 mL  $\times$  3)萃取。用飽和鹽水(50 mL)洗滌有機相且經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析( $\text{SiO}_2$ , 石油醚：乙酸乙酯；1:0至2:1梯度)純化殘餘物，以產生黃色固體狀**1-5** (0.80 g, 80%純度, 26%產率)。LCMS: ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 383.8。

【0236】步驟6：4'-溴-[1,1'-聯苯]-2-醇(1-6)：在N<sub>2</sub>下向1-溴-4-碘苯(10 g, 35 mmol, 1 eq)及(2-羥基苯基)硼酸(5.4 g, 39 mmol, 1.1 eq)於H<sub>2</sub>O (50 mL)及二噁烷(150 mL)中之溶液中添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (11 g, 53 mmol, 1.5 eq)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.0 g, 0.88 mmol, 0.025 eq)。將反應混合物於100°C下攪拌16小時。過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液，以產生殘餘物。用水(200 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(400 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚：乙酸乙酯；50:1至5:1梯度)純化殘餘物，以產生無色油狀**1-6** (7.2 g, 82%產率)。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 249.9。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.66-7.60 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.19 (s, 1H)。

【0237】步驟7：4'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-2-醇(1-7)：在N<sub>2</sub>下向**1-6** (3.5 g, 14 mmol, 1 eq)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (3.9 g, 15 mmol, 1.1 eq)於DME (35 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.29 g, 0.35 mmol, 0.025 eq)及KOAc (4.1 g, 42 mmol, 3 eq)。將反應物於150°C下在微波輻照下加熱10 min。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，以產生殘餘物。用水(20 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(40 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚：乙酸乙酯 = 20:1至5:1)純化殘餘物，以產生白色固體狀**1-7** (2.8 g, 86%純度, 58%產率)，LCMS: (ES<sup>-</sup>) m/z (M-H)<sup>-</sup> = 295.0。



【0239】步驟1：(((6-氯-5-碘-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)甲基)(甲基)亞膦酸乙基酯(**2-1**)：向**1-4** (0.50 g, 1.6 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 3.2 mmol)及(氯甲基)(甲基)亞膦酸乙基酯(0.20 g, 1.3 mmol)。將混合物於25℃下攪拌12小時。將混合物倒入水(40 mL)中，用1 *N* HCl水溶液將pH調整至約6，且然後用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌且在真空中濃縮，以產生黑褐色油狀**2-1** (0.80 g, 粗製物)，其不經進一步純化即使用。LCMS: (ES<sup>+</sup>) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 431.7。

【0240】步驟2：(((6-氯-5-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)甲基)(甲基)亞膦酸乙基酯(**2-2**)：向**2-1** (0.80 g, 1.9 mmol)於THF (16 mL)中之溶液中添加TEA (0.38 g, 3.7 mmol, 0.52 mL)，然後於0℃下添加SEM-Cl (0.37 g, 2.2 mmol, 0.39 mL)。將混合物於25℃下攪拌0.5小時。將反應混合物用H<sub>2</sub>O (100 mL)淬滅驟冷並用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(40 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生粗產物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚：乙酸乙酯 = 100:1至0:1)純化殘餘物，以產生黃色油狀**2-2** (0.28 g, 0.43 mmol, 23 %產率, 86 %純度)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.89 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.32 (m, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

【0241】步驟3：(((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)甲基)(甲基)亞膦酸乙基酯(**2-3**)：向**2-2** (0.10 g, 0.15 mmol)及**1-7** (68 mg, 0.23 mmol)於二

噁烷(2.0 mL)及H<sub>2</sub>O (1 mL)中之溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8.8 mg, 7.6 μmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63 mg, 0.46 mmol)。將混合物於100°C下在N<sub>2</sub>下攪拌12小時。用1 N HCl (aq)將混合物調整至pH ~5並用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生黃色油狀**2-3** (0.18 g, 粗製物)。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 576.0。

**【0242】步驟4：**(((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)甲基)(甲基)亞膦酸(化合物**2** FA鹽)：將**2-3** (0.16 g, 0.26 mmol)於TFA (0.8 mL)中之溶液於25°C下攪拌1小時。於25°C下在減壓下濃縮反應混合物，以產生殘餘物。藉由prep-HPLC (管柱：UniSil 3-100 C18 Ultra (150×25mm×3μm)；移動相：[A：0.225%水中之FA，B：ACN]；B%：在10min內33%-63%梯度)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**2** FA鹽(17 mg, 32 μmol, 11%產率, 92 %純度, FA鹽)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 7.33 (dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.55 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 14.4 Hz, 3H)。

**實例3：**氫(((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)甲基)膦酸乙基酯(化合物**3** FA鹽)之製備



物，以產生黃色油狀**3-2** (1.0 g, 經兩個步驟44%產率)。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 592.1。

**【0245】步驟3：**(((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)甲基)膦酸二乙基酯(**3-3**)：在N<sub>2</sub>下向**3-2** (0.29 g, 0.49 mmol)及**1-7** (0.22 g, 0.73 mmol)於二噁烷(6 mL)及H<sub>2</sub>O (3 mL)中之溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 mg, 25 μmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.20 g, 1.5 mmol)。將混合物於100℃下攪拌12小時。將反應混合物用水(30 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚：乙酸乙酯；20:1至1:1梯度)純化殘餘物，以產生黃色油狀**3-3** (0.20 g, 65%產率)。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 634.3。

**【0246】步驟4：**(((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)甲基)膦酸二乙基酯(**3-4**)：將**3-3** (0.20 g, 0.32 mmol)於TFA (1 mL)及DCM (5 mL)中之溶液於25℃下攪拌1小時。將反應混合物用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬滅且用1 N HCl水溶液將pH調整至約2。將混合物用水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(20 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由prep-HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm；移動相：[A：0.225%水中之FA；B：ACN]；B%：在10 min內40%-70%梯度)純化殘餘物，以產生白色固體狀**3-4** (30 mg, 55 μmol, FA鹽)。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 504.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05~7.85 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 2H),





稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(200 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚：乙酸乙酯；10:1至3:1梯度)純化殘餘物，以產生黃色固體狀**5-1** (3.2 g, 30% 產率)。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 426.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

**【0250】步驟2： 2-((6-氯-5-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(5-2)：**向**5-1** (3.2 g, 6.8 mmol, 1 eq)於THF (40 mL)中之溶液中添加TEA (1.4 g, 14 mmol, 2 eq)。然後於0℃下添加SEM-Cl (1.4 g, 8.1 mmol, 1.2 eq)。將混合物於25℃下攪拌0.5小時。將反應混合物導入冰水(100 mL)中且攪拌10 min。然後用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取混合物，且將合併之有機層用飽和鹽水(100 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚：乙酸乙酯；100:1至20:1梯度)純化殘餘物，以產生黃色油狀**5-2** (3.0 g, 79%產率)。LCMS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 556.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.97 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), -0.03 - 0.05 (m, 9H)。

**【0251】步驟3： 2-((6-氯-5-(2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(5-3)：**向**5-2** (0.30 g, 0.53 mmol, 1 eq)於二噁烷(5 mL)及H<sub>2</sub>O (1 mL)中之溶液中添加**1-7** (0.16 g, 0.53 mmol, 1 eq)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74 mg, 0.53 mmol, 1 eq)。然後在N<sub>2</sub>下添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (62 mg, 53 μmol, 0.1 eq)。將混

合物於100℃下攪拌12小時。用1 N HCl水溶液將反應混合物調整至pH 6~7，然後用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(40 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚：乙酸乙酯；100:1至10:1梯度)純化殘餘物，以產生黃色油狀**5-3** (0.20 g, 41%產率)。

**【0252】步驟4：2-((6-氯-5-(2'-(磺氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(5-4)：**向**5-3** (0.3 g, 0.50 mmol, 1 eq)於DCM (4 mL)及吡啶(6 mL)中之溶液中添加SO<sub>3</sub>·吡啶(0.24 g, 1.5 mmol, 3 eq)。將混合物於50℃下攪拌24小時。將混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(40 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由prep-HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm；移動相：[A：水(0.05%氨氫氧化物v/v)；B：-ACN]；B%：在11.5 min內35%-65%梯度)純化殘餘物，以產生黃色固體狀**5-4** (0.14 mg, 0.20 μmol, 40%產率)。LCMS: (ES<sup>-</sup>) m/z (M-H)<sup>-</sup> = 676.2。

**【0253】步驟5：2-((6-氯-5-(2'-(磺氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)硫基)乙酸(化合物5)：**將**5-4** (0.12 g, 0.18 mmol, 1 eq)於TFA (0.1 mL)及DCM (1 mL)中之溶液於25℃下攪拌9小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液將混合物調整至pH 6且然後在真空中濃縮，以產生殘餘物。藉由prep-HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm；移動相：[A：水(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)，B：ACN]；B%：在8 min內5%-35%梯度)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**5** (20 mg, 22%產率)。LCMS: (ES<sup>-</sup>) m/z (M-H)<sup>-</sup> = 490.0。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =



eq)、Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (0.21 g, 0.30 mmol, 0.1 eq)及TEA (0.46 g, 4.6 mmol, 1.5 eq)於THF (7 mL)中之溶液中添加THF (2 mL)中之3,3-二甲基丁-1-炔 (0.25 g, 3.0 mmol, 1 eq)。將混合物於25℃下攪拌2 hr。在減壓下濃縮反應混合物，以產生殘餘物。藉由急速矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash® Silica驟沸塔，溶析液為0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物，以得到無色油狀**6-2** (0.65 g, 98%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

**【0256】步驟3：1-(3,3-二甲基丁基)-3-(甲氧基甲氧基)苯(6-3)：**在N<sub>2</sub>下向**6-2** (0.65 g, 3.0 mmol, 1 eq)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液在真空下脫氣並用H<sub>2</sub>吹掃若干次。將混合物於20℃下在H<sub>2</sub> (15 psi)下攪拌12小時。過濾反應混合物，且在真空下濃縮濾液，以得到黃色油狀**6-3** (0.66 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ = 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)。

**【0257】步驟4：1-溴-4-(3,3-二甲基丁基)-2-(甲氧基甲氧基)苯(6-4)：**於-10℃下向**6-3** (0.66 g, 3.0 mmol, 1 eq)於MeCN (10 mL)中之溶液中添加NBS (0.53 g, 3.0 mmol, 1 eq)。將混合物於0℃下攪拌2 hr。在真空下濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash® Silica驟沸塔，溶析液為0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物，以得到黃色油狀**6-4** (0.85 g, 95%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.80, 3.20 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H),

0.99 (s, 9H)。

【0258】步驟5：2-(4'-(3,3-二甲基丁基)-2'-(甲氧基甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(6-5)：在N<sub>2</sub>下將DMF (3 mL)及H<sub>2</sub>O (0.3 mL)中之化合物6-4 (0.26 g, 0.86 mmol, 1 eq)、1,4-雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯(0.31 g, 0.95 mmol, 1.1 eq)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (95 mg, 0.13 mmol, 0.15 eq)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.36 g, 2.6 mmol, 3 eq)加熱至110℃並保持2小時。將反應混合物用水(10 mL)稀釋並用EA (15 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到褐色油狀6-5 (0.40 g，粗製物)，其直接用於下一步驟。

【0259】步驟6：2-((6-氯-5-(4'-(3,3-二甲基丁基)-2'-(甲氧基甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(6-6)：在N<sub>2</sub>下將DMF (5 mL)及H<sub>2</sub>O (0.5 mL)中之化合物6-5 (0.40 g, 0.94 mmol, 1 eq)、2-((6-氯-5-碘-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(0.40 g, 0.94 mmol, 1 eq)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.12 g, 0.14 mmol, 0.15 eq)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.39 mg, 2.8 mmol, 3 eq)加熱至80℃並保持2小時。將反應混合物用水(30 mL)稀釋並用EA (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由急速矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash® Silica驟沸塔，溶析液為0~60%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物，以得到黃色油狀6-6 (0.12 g, 13%產率, 62%純度)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 596.2。

【0260】步驟7：2-((6-氯-5-(4'-(3,3-二甲基丁基)-2'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸(化合物6)：將6-6 (0.16



二硼(3.6 g, 15 mmol, 1.2 eq)及KOAc (12 g, 0.12 mol, 10 eq)於二噁烷(45 mL)中之混合物脫氣且用N<sub>2</sub>吹掃3次。然後向混合物中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (0.43 g, 0.62 mmol, 0.05 eq)。將混合物於80°C下在N<sub>2</sub>氣氛下攪拌12 hr。將殘餘物用水(30 mL)稀釋並用EA (100 mL × 4)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至0/1)純化殘餘物，以產生白色固體狀**7-2** (2.2 g, 62%產率)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 290.3。

**【0263】步驟3：(S)-2-((6-氯-5-(4-(3-羥基吡咯啶-1-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸(化合物7)：**將**7-2** (0.20 g, 0.69 mmol, 1.5 eq)、2-((6-氯-5-碘-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(0.20 mg, 0.46 mmol, 1 eq)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (57 mg, 69 μmol, 0.15 eq)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.24 g, 1.7 mmol, 3.7 eq)於H<sub>2</sub>O (1.3 mL)及二噁烷(6.0 mL)中之混合物脫氣且用N<sub>2</sub>吹掃3次。將混合物於120°C下在N<sub>2</sub>氣氛下在微波下攪拌2小時。將殘餘物用水(10 mL)稀釋且用EA (30 mL × 4)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由prep-HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm；移動相：[A：水(0.05% HCl)；B：ACN]；B%：27%-57%)純化殘餘物，以產生橙色固體狀**化合物7** (15 mg, 8%產率)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 405.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.47 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 6.82 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 4.60 (dt, J=4.4, 2.0 Hz, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 4.31 - 4.26 (m, 1 H) 3.66 - 3.55 (m, 2 H) 3.51 (td, J=9.2, 3.2 Hz, 1 H) 3.36 (br d, J=10.8 Hz, 1 H) 2.29 - 2.16 (m, 1 H)



mmol, 1.1 eq)於H<sub>2</sub>O (0.5 mL)及DMF (5 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.24 g, 0.33 mmol, 0.15 eq)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.93 g, 6.7 mmol, 3 eq)。將混合物於110℃下在N<sub>2</sub>氣氛下攪拌2 hr。將反應混合物用水(10 mL)稀釋並用EA (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至3/1)純化殘餘物，以產生褐色固體狀**8-2** (0.51 g, 65%產率)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 348.3。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 9.15 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 12H)。

**【0266】步驟3： 2-((6-氯-5-碘-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(8-3)：**向6-氯-5-碘-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫酮(2.0 g, 6.4 mmol, 1 eq)及2-溴乙酸第三丁基酯(1.3 g, 6.4 mmol, 1 eq)於DMF (20 mL)中之溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 7.7 mmol, 1.2 eq)。將混合物於25℃下攪拌1 hr。將反應混合物用水(20 mL)稀釋並用EA (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，以產生黃色固體狀**8-3** (2.5 g)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 426.0。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13.42 (br dd, J = 11.8, 14.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.39 (s, 12H)。

**【0267】步驟4： 2-((6-氯-5-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(8-4)：**於0℃下向**8-3** (2.5 g, 5.8 mmol, 1 eq)於THF (20 mL)中之溶液中添加SEM-Cl (1.5 g, 8.8 mmol, 1.6 mL, 1.5 eq)及TEA (0.89 g, 8.8 mmol, 1.2 mL, 1.5 eq)。將混合物於25℃下攪拌12 hr。將反應混合物用水(20 mL)稀釋並用EA (50

mL × 3)萃取。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯= 100/1至5/1)純化殘餘物，以產生黃色固體狀**8-4** (1.2 g, 37%產率)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> =556.0。

**【0268】步驟5：** 2-((5-(4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(**8-5**)：向**8-2** (0.10 g, 0.29 mmol, 1 eq)及**8-4** (0.16 mg, 0.29 mmol, 1 eq)於H<sub>2</sub>O (0.5 mL)及二噁烷(3 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mg, 43 μmol, 0.15 eq)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.15 g, 1.1 mmol, 3.7 eq)。將混合物於120℃下在微波下攪拌2 hr。將反應混合物用水(10 mL)稀釋並用EA (15 mL × 3)萃取。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯= 100/1至10/1)純化殘餘物，以產生黃色油狀**8-5** (61 mg, 33%產率)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> =649.5。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.39 (s, 1H), 8.27 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.04 - 7.93 (m, 4H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), -0.10 (s, 8H)。

**【0269】步驟6：** 2-((5-(4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸(化合物**8**)：向**8-5** (80 mg, 0.12 μmol, 1 eq)於DCM (0.8 mL)中之溶液中添加TFA (0.8 mL)。將混合物於25℃下攪拌2 hr。在真空中濃縮混合物，以產生殘餘物。藉由prep-HPLC (管柱：Welch Ultimate XB-SiOH 250 × 50 × 10 μm；移動相：



【0271】步驟2：2-溴-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯酚(9-2)：向9-1 (0.85 g, 2.5 mmol, 1 eq)及1H-1,2,4-三唑(0.21 g, 3.0 mmol, 1.2 eq)於DMSO (0.85 mL)中之溶液中添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.1 g, 5.0 mmol, 2 eq)、N,N'-雙(2-呋喃基甲基)草醯胺(12 mg, 50 μmol, 0.02 eq)及Cu<sub>2</sub>O (7.1 mg, 50 μmol, 0.02 eq)。將混合物於120℃下攪拌12 hr。將反應混合物用H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋並用EA (10 mL × 3)萃取。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 1/1)純化殘餘物，以產生黃色固體狀9-2 (0.4 g, 67% 產率)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 240.0。

【0272】步驟3：1-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑(9-3)：向9-2 (0.30 g, 1.3 mmol, 1 eq)於DMF (3 mL)中之溶液中添加氯(甲氧基)甲烷(0.11 g, 1.4 mmol, 1.1 eq)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.35 g, 2.5 mmol, 2 eq)。將混合物於25℃下攪拌2 hr。於0℃下將反應溶液用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)淬滅且用EA (10 mL × 2)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層，以產生黃色油狀9-3 (0.30 g)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 284.0。

【0273】步驟4：1-(2-(甲氧基甲氧基)-4'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-1,2,4-三唑(9-4)：向9-3 (0.25 g, 0.88 mmol, 1 eq)及4,4,5,5-四甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.52 g, 1.6 mmol, 1.8 eq)於二噁烷(4.5 mL)及H<sub>2</sub>O (1.5 mL)中之溶液中添加PCy<sub>3</sub> (9.9 mg, 35 μmol, 0.04 eq)、2,6-二-第三丁基-4-甲酚(0.19 g, 0.88 mmol, 1 eq)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.36 g, 2.6 mmol, 3 eq)。將混合物脫氣且用N<sub>2</sub>吹掃3次，然後添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16 mg, 18 μmol, 0.02 eq)。將混合物於110℃下攪拌2 hr。

將反應混合物用H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋且用EA (10 mL × 3)萃取。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1至0/1)純化殘餘物，以產生黃色油狀**9-4** (0.30 g, 71%產率, 85%純度)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> =408.2。

**【0274】步驟5：** 2-((6-氯-5-(2'-(甲氧基甲氧基)-4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸第三丁基酯(**9-5**)：向**9-4** (0.15 g, 0.37 mmol, 1 eq)及2-[6-氯-5-碘-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]硫基乙酸第三丁基酯(0.27 g, 0.48 mmol, 1.3 eq)於二噁烷(1.2 mL)及H<sub>2</sub>O (0.2 mL)中之溶液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.12 g, 1.1 mmol, 3 eq)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27 mg, 37 μmol, 0.1 eq)。將混合物脫氣且用N<sub>2</sub>吹掃3次，然後於100°C下攪拌12 hr。將反應混合物用H<sub>2</sub>O (5mL)稀釋且用EA (5 mL × 3)萃取。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1至0/1)純化殘餘物，以產生黃色油狀**9-5** (80 mg, 30%產率)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> =709.1。

**【0275】步驟6：** 2-((6-氯-5-(2'-羥基-4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫基)乙酸(化合物**9**)：將**9-5** (60 mg, 84 μmol, 1 eq)於4 M HCl/二噁烷(0.6 mL)中之溶液於25°C下攪拌2 hr。在減壓下濃縮反應混合物，以產生殘餘物。藉由prep-HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm；移動相：[A：水(0.225% FA)，B：ACN]；B%：28%-58%)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**9** (16 mg, 37%產率)。LCMS: (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> =478.9。 <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 9.07 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.73 (s, 4H) 7.52 (d, J=8.40 Hz, 1H) 7.35 - 7.43 (m, 2H) 4.22 (s, 2H) 。

II.生物學評估

實例A-1：活體外pAMPK1激酶活化分析

【0276】以12點濃度曲線以無細胞形式測定化合物對AMPK酶活化之效應。ADP-Glo檢測系統用於測定SAMS肽受質之磷酸化。藉由用CAMKK2磷酸化預活化重組AMPK  $\alpha 1/\beta 1/\gamma 1$ ，之後在SAMS磷酸化反應之前與化合物一起培育15分鐘。藉由內插至ATP:ADP標準曲線擬合活性曲線及EC<sub>50</sub>值，如由ADP-Glo製造商使用Prism軟體所指示。相對於參考化合物MK-8722報告10  $\mu$ M下之活性(*Science* **2017**, 357(6350):507-511)。

【0277】該分析揭示，化合物1及A1在10  $\mu$ M下各自展示比AMP展示之活化更大之活化。然而，化合物1之效力係化合物A1之>100倍，此意味著活體內效能所需之劑量顯著降低。

【0278】實例性化合物之結果示於表1中。

表1.

| 化合物 | EC <sub>50</sub> (nM) | 10 $\mu$ M下之活性(%) |
|-----|-----------------------|-------------------|
| A1  | 200                   | 48                |
| 1   | 1.4                   | 35                |
| 2   | 0.97                  | 47                |
| 3   | 2.38                  | 49                |
| 4   | 0.55                  | 28                |
| 6   | 1123                  | 18                |
| 7   | 43                    | 42                |
| 8   | 20                    | 39                |
| 9   | 1.1                   | 51                |

實例A-2：藥物動力學分析

口服生物利用度

【0279】測試化合物在C57BL/6小鼠中之藥物動力學。化合物**2**、**4**及**A1**以1 mg/kg作為於5% DMSO + 30% PEG400+ 65%水中之0.5 mg/mL之調配物IV給藥及以30 mg/kg作為於0.25% MC + 5% Tween 80 + 0.02% SDS中之6 mg/mL之調配物PO給藥。化合物**1**以1 mg/kg作為於5% DMSO + 30% PEG400 + 65%水中之0.50 mg/mL之調配物IV給藥及以30 mg/kg作為於0.5% MC + 0.5% Tween 80中之6 mg/mL之調配物PO給藥。

【0280】化合物**1**、**2**、**4**及**A1**顯示具有小於1%之口服生物利用度。

【0281】IV投與後，化合物**1**之分佈體積(0.7 L/kg)與化合物**A1** (2.4 L/kg)相比顯著降低，以及半衰期較短(**1**為1.9h，**A1**為4.8h)。此指示，與化合物**A1**相比，分別化合物**1**之吸收劑量之較小部分進入組織，且任何吸收劑量之消除更快。與化合物**A1**相比，化合物**1**引起全身性AMPK活化之風險大大降低。

口服給藥後結腸中之濃度

【0282】在單次濃注口服(PO)管飼30 mg/kg **A1**後，測定小鼠中結腸暴露於化合物**A1**之時程。在給藥後2、4、6及8小時收集自盲腸至直腸之完整結腸並快速冷凍。將組織勻漿化並量測**A1**之濃度。

【0283】如表2所示，在該時間範圍內觀察到122 - 255 µM範圍內之暴露曲線。

表2.

| 給藥後時間 | <b>A1</b> (PO；劑量：30 mg/kg) |
|-------|----------------------------|
| 2 h   | 254 µM                     |
| 4 h   | 122 µM                     |
| 6 h   | 128 µM                     |
| 8 h   | 205 µM                     |

實例A-3：Caco-2細胞單層中之BCRP受質評價

【0284】將購自ATCC之Caco-2細胞以1 × 10<sup>5</sup>個細胞/ cm<sup>2</sup>接種至96孔BD插板中之聚乙烯膜(PET)上，且每4-5天更新培養基直至第21至28天形成匯合細胞單層。本研究中之轉運緩衝液係具有10 mM HEPES之HBSS，pH 7.40 ± 0.05。在存在或不存在30 μM新生黴素(novobiocin)下，以2 μM雙向雙份測試化合物。在存在或不存在30 μM新生黴素下，以5 μM雙向雙份測試E3S，而在不存在新生黴素下，以2 μM以A至B之方向雙份測試納多洛爾(nadolol)及美托洛爾(metoprolol)。將最終DMSO濃度調整至小於1%。將板在CO<sub>2</sub>培育器中在37±1 °C下、在5% CO<sub>2</sub>下在飽和濕度下在不振盪情況下培育2小時。將所有樣品與含有內標準品之乙腈混合，並以4000 rpm離心10分鐘。隨後，用100μL蒸餾水稀釋100 μL上清液溶液用於LC/MS/MS分析。藉由LC/MS/MS，使用分析物/內標準品之峰面積比，定量起始溶液、供體溶液及受體溶液中之測試及對照化合物之濃度。

【0285】實例性化合物之結果示於表3中。

表3.

| 化合物               | 抑制劑  | 平均P <sub>app</sub> (10 <sup>-6</sup> cm/s) |       | 流出比      | 平均回收率(%) |       |
|-------------------|------|--------------------------------------------|-------|----------|----------|-------|
|                   |      | A至B                                        | B至A   |          | A至B      | B至A   |
| 納多洛爾<br>(對照：低滲透性) | -    | 0.11                                       | ND    | -        | 99.73    | ND    |
| 美托洛爾<br>(對照：高滲透性) | -    | 14.72                                      | ND    | -        | 95.40    | ND    |
| E3S<br>BCRP受質對照   | -    | 0.42                                       | 15.55 | 36.79    | 76.60    | 98.34 |
|                   | 新生黴素 | 1.21                                       | 4.16  | 3.43     | 77.15    | 98.52 |
| 化合物A1             | -    | <0.01                                      | 17.08 | >2299.14 | <65.56   | 77.39 |
|                   | 新生黴素 | 0.16                                       | 9.16  | 55.54    | 61.16    | 78.94 |
| 化合物1              | -    | <0.05                                      | 12.74 | >258.28  | <68.76   | 79.53 |
|                   | 新生黴素 | 0.16                                       | 6.98  | 44.89    | 69.40    | 82.75 |

【0286】在不存在新生黴素下，化合物**1**及**A1**二者皆顯示具有大的BA/AB流出比(> 100)。在存在新生黴素下，**1**及**A1**二者之BA/AB流出比皆降低。該等資料指示，化合物可能係腸流出運輸蛋白之受質。

#### 實例A-4：活體外MDCK上皮滲透性分析

【0287】為了在活體外定量量測運輸蛋白受質AMPK活化劑對上皮滲透性之效應，來自文獻之標準鈣轉換方案經修改以用於生長在Corning Transwell插入物上之Madin-Darby犬腎(MDCK)細胞，以與平均分子量為4 kDa之異硫氰酸螢光黃-聚葡萄糖(FITC-聚葡萄糖)一起使用。FITC-聚葡萄糖係大的代謝惰性糖分子，其不容易在活體外或活體內轉移穿過健康上皮屏障。該化合物已用螢光團標記以容易地追蹤其運動。

【0288】簡言之，將MDCK細胞接種至Transwell插入物上，並根據製造商之說明書生長直至匯合。在實驗當天，在標準生長培養基中進行基線讀數，其中將FITC-聚葡萄糖摻入頂端室中，並量測FITC-聚葡萄糖自頂端至基底外側室之滲透百分比。然後將插入物在含有媒劑或化合物之低鈣介質(LCM)中洗滌，以去除殘餘FITC-聚葡萄糖及鈣，並再次將FITC-聚葡萄糖摻入頂端室中，並量測LCM中之滲透百分比。藉由在標準讀板儀上讀取螢光強度來測定值，並藉由分別擬合回生長培養基或LCM +載劑中之12點標準曲線來計算。然後計算當每一孔自基線生長培養基轉移至LCM時FITC-聚葡萄糖至基底外側室之滲透之誘導倍數。

【0289】相對於基線，化合物**1**及**A1**皆劑量依賴性地減少在LCM條件下自頂端室至基底外側室滲透之FITC-聚葡萄糖之量；且相對於媒劑處理之上皮細胞單層，在1  $\mu$ M下分別顯示62%及61%之減少，且在0.1  $\mu$ M下分別顯示48%及40%之減少。此效應係可逆的，此乃因在常規生長培養

基中過夜清洗後，化合物誘導之LCM中FITC-聚葡萄糖之基底外側滲透之減少喪失。

#### **實例A-5：AMPK活化劑對緊密連接(TJ)架構之效應**

【0290】使MDCK細胞在標準生長培養基中之Transwell插入物上生長至匯合。然後洗滌插入物，並在低鈣介質(LCM)中與載劑或化合物(10  $\mu$ M)一起培育，並用多聚甲醛固定。使用市售抗體對固定細胞之緊密連接(TJ)組分蛋白染色，並在共聚焦顯微鏡(型號DM6，Leica Microsystems)上可視化。如閉鎖小帶-1 (ZO-1)染色所示，標準生長培養基中匯合之上皮細胞單層展示組織良好之TJ，其允許細胞與其鄰近細胞形成緊密封，而LCM誘導TJ蛋白自主內化至細胞質中，並因此損害上皮單層之屏障功能。化合物1及A1二者皆防止在LCM存在下TJ架構之損失，如藉由閉鎖小帶-1 (ZO-1)染色所可視化。

#### **實例A-6：小鼠活體內急性硫酸葡聚糖鈉(DSS)結腸炎模型中AMPK活化劑對腸屏障功能之效應**

【0291】藉由經口胃管灌食將載劑或化合物A1或化合物1之劑量每天一次投與給C57B1/6小鼠。給藥前3天後，同時在飲用水中以2.5-3%投與硫酸葡聚糖鈉(DSS)，並包括適當之僅水對照。

【0292】DSS投與6天後，將用化合物A1處理之動物切換回其常規水源，並提供DSS及化合物二者之24小時洗出。動物在服用之早晨禁食，並投與單次口服濃注劑量之FITC-聚葡萄糖。投與後4小時藉由心臟穿刺處死動物，並收集血漿。藉由在標準讀板儀上量測螢光強度並將值擬合回標準曲線來測定血漿中存在之FITC-聚葡萄糖之濃度。

【0293】DSS投與7天後，將用化合物1處理之動物切換回其常規水

源，且在驗屍前四小時向動物投與單次口服濃注劑量之FITC-聚葡萄糖(FD)。藉由心臟穿刺處死動物並收集血清。藉由在標準讀板儀上量測螢光強度並將值擬合回標準曲線來測定血清中存在之FITC-聚葡萄糖之濃度。

【0294】如表4中所示，投與化合物A1及化合物1在給予DSS之動物中產生與媒劑治療相比血漿或血清螢光強度之降低；然而，與較高劑量之化合物A1相比，10 mg/kg劑量之化合物1顯示優異之效能。此指示相對於化合物A1處理之動物及媒劑處理之對照，用化合物1處理之動物中腸屏障功能改善。

表4.

| 化合物(劑量)       | 相對於媒劑之螢光強度變化 |
|---------------|--------------|
| A1 (30 mg/kg) | -60%         |
| 1 (3 mg/kg)   | -35%         |
| 1 (10 mg/kg)  | -69%         |
| 1 (30 mg/kg)  | -80%         |
| 1 (100 mg/kg) | -96%         |

實例A-7：小鼠活體內化學療法誘導之腸損傷模型中AMPK活化劑對腹瀉之效應

【0295】將化合物調配於媒劑(0.25% 甲基纖維素、5% Tween 80、0.02% 十二烷基硫酸鈉(SDS)，於具有Ca<sup>2+</sup>及Mg<sup>2+</sup>之漢克氏(Hanks')緩衝鹽溶液中)中。在第1天，藉由腹膜內注射將鹽水或400 mg/kg劑量之鹽水中之5-氟尿嘧啶(5FU)投與給BALB/c小鼠。在第2天開始，藉由經口胃管灌食每天一次或兩次投與媒劑或化合物。在一些情況下，亦自第-3天至第-1天(5FU前)藉由經口胃管灌食每天一次或兩次投與化合物。自5FU後第5至6天，每天一次對動物之腹瀉嚴重程度進行評分。腹瀉評分為0-3，如下：0-正常稠度(黑色及固體)，1-柔軟(黑色及一點淺/黃色)，2-鬆散形狀之糞便(微黃及有些水樣)，3-極端腹瀉(非常水樣)。在投與某些化合物後

第5天及第6天之腹瀉評分低於媒劑對照小鼠。化合物A1在30 mg/kg QD之劑量下在第6天僅顯示腹瀉評分之適度改善，且在第5天腹瀉評分惡化，而化合物1在相同劑量在第5天及第6天均顯著改善腹瀉評分。另外，化合物1在低至3 mg/kg BID (6 mg/kg總日劑量)之劑量下亦係有效的。此指示化合物1在低得多之劑量下具有比化合物A1更大之效能，此意味著在臨床中效能之劑量顯著更低。

【0296】實例性化合物之結果示於表5中。

表5.

| 化合物(劑量)           | 腹瀉評分(相對於媒劑之變化%) |             |
|-------------------|-----------------|-------------|
|                   | 第5天             | 第6天         |
| A1 (30 mg/kg QD)  | 1.38 (+38%)     | 1.25 (-29%) |
| 1 (30 mg/kg QD)   | 0.63 (-30%)     | 0.75 (-58%) |
| 1 (3 mg/kg BID)   | 0.50 (-17%)     | 0.75 (-56%) |
| 1 (10 mg/kg BID)  | 0.43 (-28%)     | 0.50 (-71%) |
| 1 (30 mg/kg BID)  | 0 (-100%)       | 0.57 (-66%) |
| 1 (100 mg/kg BID) | 0.38 (-63%)     | 0.38 (-79%) |
| 4 (30 mg/kg BID)  | 0.37 (-58%)     | 0.63 (-65%) |

實例A-8：AMPK活化劑對小鼠肌肉中乙醯CoA羧化酶(ACC)磷酸化程度之效應

【0297】可藉由量測灌注良好之組織(例如肌肉)中直接AMPK受質乙醯輔酶A羧化酶(ACC)之位點特異性磷酸化來評價活體內全身性AMPK靶結合。

【0298】將化合物調配於媒劑(0.25% 甲基纖維素、5% Tween 80、0.02% 十二烷基硫酸鈉(SDS)，於具有Ca<sup>2+</sup>及Mg<sup>2+</sup>之漢克氏緩衝鹽溶液中)中。向雄性C57BL/6J小鼠每天一次給予媒劑或化合物，持續5天。在最後一天給藥(第1天進行急性評價，第5天進行亞慢性評價)，在給藥後五小時藉由頸椎脫臼法使小鼠安樂死，且取出骨骼肌(腓腸肌)樣品並在液氮中快

速冷凍。

【0299】將冷凍之肌肉組織均質化。分析勻漿之蛋白質濃度，並使用Meso Scale Discovery之多陣列分析套組分析等量之蛋白質之總的及磷酸化ACC (p-ACC)含量。測定每一樣品之p-ACC /總ACC之比率。

【0300】實例性化合物之結果示於表5中。對於全身活性化合物(例如MK-8722)，在投與30 mg/kg後pACC/總ACC之比率明顯高於媒劑對照小鼠。在投與30 mg/kg化合物1後pACC/總ACC之比率自媒劑對照小鼠無顯著變化。此指示與MK-8722不同，化合物1係腸靶向的，且在高於效能所需劑量之劑量下不與外周中之AMPK結合。使用單因子ANOVA相對於媒劑組(Dunnett氏後測試)實施統計。ns =不顯著；\*\*\*\* p < 0.0001。

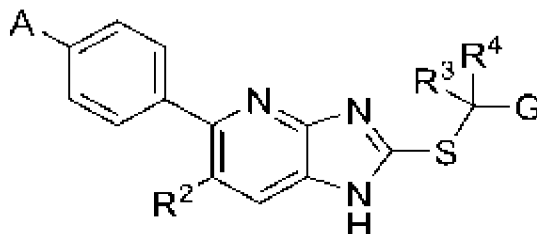
表6.

| 化合物<br>(劑量)           | 相對於媒劑之% p-ACC/ACC比率變化 |      |         |      |
|-----------------------|-----------------------|------|---------|------|
|                       | 急性(5 hr)              |      | 亞慢性(5天) |      |
| MK-8722<br>(30 mg/kg) | 275.7                 | **** | 259.0   | **** |
| 化合物1<br>(30 mg/kg)    | 6.6                   | ns   | 29.6    | ns   |

# 【發明申請專利範圍】

## 【請求項1】

一種式(III)化合物，



式(III)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$R^2$ 獨立地係鹵素、-CN、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_4$ 氟烷基；

G係-C(O)OR<sup>7</sup>、-P(O)(R<sup>8</sup>)OR<sup>7</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>；

每一R<sup>7</sup>獨立地係氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

R<sup>8</sup>係 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

A係 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、3至8員雜環烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5至10員雜芳基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；

每一R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)R<sup>13</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OC(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OC(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>、-OC(=O)OR<sup>13</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

每一R<sup>13</sup>獨立地係 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

每一 $R^{14}$ 獨立地係氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

或同一氮原子上之兩個 $R^{14}$ 與其連接之氮一起形成3至6員 $N$ -雜環烷基。

#### 【請求項2】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

每一 $R^2$ 獨立地係-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基或- $CF_3$ ；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基或- $CF_3$ ；

每一 $R^7$ 獨立地係氫、甲基或乙基；且

$R^8$ 係甲基。

#### 【請求項3】

如請求項1或2之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$R^2$ 係-F、-Cl或-CN；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫或甲基；且

G係-C(O)OH、-P(O)(Me)OH、-P(O)(OEt)(OH)、-P(O)(OH)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OH。

#### 【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$L^1$ 係- $CH_2$ -、-CHMe-或-CMe<sub>2</sub>-；且

G係-C(O)OH。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。

【請求項6】

如請求項5之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代之苯基。

【請求項7】

如請求項5或6之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或單環雜芳基。

【請求項8】

如請求項5至7中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

每一R<sup>12</sup>獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基或四唑基。

【請求項9】

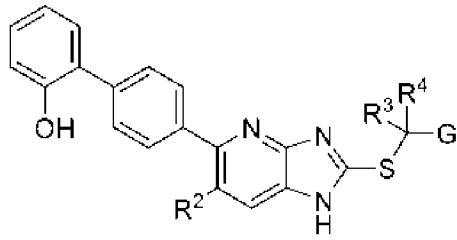
如請求項5至8中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物、立體異構物或前藥，其中：

A係苯基，其經-OH基團取代且視情況經選自-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>及三唑基之另一基團取代。

**【請求項10】**

如請求項1至9中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其具有式(IV)之結構：



式(IV)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

**【請求項11】**

如請求項10之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

每一R<sup>2</sup>獨立地係-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基或-CF<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自獨立地係氫、甲基或-CF<sub>3</sub>；

每一R<sup>7</sup>獨立地係氫、甲基或乙基；且

R<sup>8</sup>係甲基。

**【請求項12】**

如請求項10或11之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

R<sup>2</sup>係-F、-Cl或-CN；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自獨立地係氫或甲基；且

G係-C(O)OH、-P(O)(Me)OH、-P(O)(OEt)(OH)、-P(O)(OH)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OH。

【請求項13】

如請求項10至12中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

L<sup>1</sup>係-CH<sub>2</sub>-、-CHMe-或-CMe<sub>2</sub>-；且

G係-C(O)OH。

【請求項14】

如請求項1至4中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係3至6員雜環烷基，其經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。

【請求項15】

如請求項14之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

每一R<sup>12</sup>獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。

【請求項16】

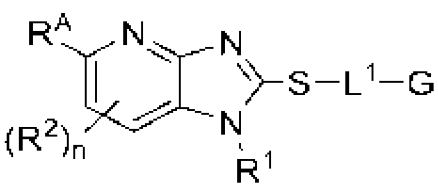
如請求項14或15之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係吡咯啉基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。

【請求項17】

如請求項14至16中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑





式(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

R<sup>1</sup>係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

每一R<sup>2</sup>獨立地係鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

n為0-2；

L<sup>1</sup>係-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>伸環烷基、3至6員伸雜環烷基、伸苯基或單環伸雜芳基；

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

每一R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>獨立地係氫、鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基；

m為0-2；

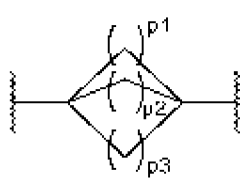
G係-C(O)OR<sup>7</sup>、-P(O)(R<sup>8</sup>)OR<sup>7</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>；

每一R<sup>7</sup>獨立地係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>8</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>A</sup>係6,5-稠合二環雜芳基或6,6-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>10</sup>基團取代；

或R<sup>A</sup>係-L<sup>A</sup>-A；



L<sup>A</sup>係-C≡C-或，其中每一p<sub>1</sub>、p<sub>2</sub>及p<sub>3</sub>獨立地係1或2；

或L<sup>A</sup>係伸苯基或單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>11</sup>基團取代；

A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、3至8員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；

每一R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)R<sup>13</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-OC(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OC(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>14</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>、-OC(=O)OR<sup>13</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；

每一R<sup>13</sup>獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

每一R<sup>14</sup>獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、3至6員雜環烷基、苯基或單環雜芳基；且

或同一氮原子上之兩個R<sup>14</sup>與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基；

其中R<sup>A</sup>不為4-嗎啉基苯基。

#### 【請求項20】

如請求項19之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

R<sup>1</sup>係氫或甲基；且

每一R<sup>2</sup>獨立地係-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基或-CF<sub>3</sub>。

#### 【請求項21】

如請求項19或20之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$R^1$ 係氫；

$R^2$ 係-F、-Cl或-CN；且

$n$ 為1。

【請求項22】

如請求項19至21中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫、甲基或 $-CF_3$ ；

每一 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立地係氫、-F、-CN、甲基或 $-CF_3$ ；

每一 $R^7$ 獨立地係氫、甲基或乙基；且

$R^8$ 係甲基。

【請求項23】

如請求項19至22中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$L^1$ 係 $-(CR^3R^4)-(CR^5R^6)_m-$ ；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地係氫或甲基；

$m$ 為0；且

$G$ 係  $-C(O)OH$ 、 $-P(O)(Me)OH$ 、 $-P(O)(OEt)(OH)$ 、 $-P(O)(OH)_2$  或  $-S(O)_2OH$ 。

【請求項24】

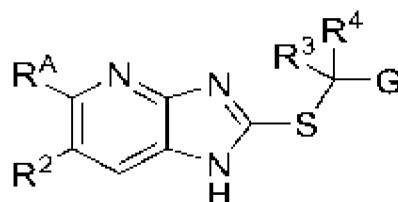
如請求項19至23中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$L^1$ 係 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 或 $-CMe_2-$ ；且

G係-C(O)OH。

【請求項25】

如請求項19至24中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其具有式(II)之結構：



式(II)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【請求項26】

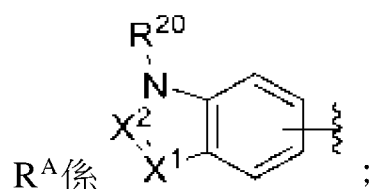
如請求項19至25中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$R^A$ 係6,5-稠合二環雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{10}$ 基團取代；且

每一 $R^{10}$ 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。

【請求項27】

如請求項26之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：



$X^1$ 及 $X^2$ 各自獨立地係CH、C- $R^{10}$ 或N；且

$R^{20}$ 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

【請求項28】

如請求項19至25中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

$R^A$ 係-L<sup>A</sup>-A。

【請求項29】

如請求項28之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

L<sup>A</sup>係伸苯基或單環伸雜芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>11</sup>基團取代；且

每一R<sup>11</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。

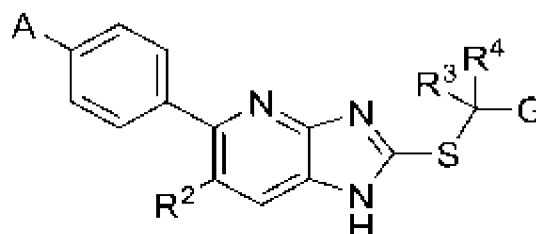
【請求項30】

如請求項28或29之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

L<sup>A</sup>係未經取代之伸苯基。

【請求項31】

如請求項28至30中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其具有式(III)之結構：



式(III)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【請求項32】

如請求項28至31中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代。

【請求項33】

如請求項28至32中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係苯基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且

每一R<sup>12</sup>獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。

【請求項34】

如請求項28至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係苯基，其未經取代或經1、2或3個R<sup>12</sup>基團取代；且

每一R<sup>12</sup>獨立地係-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。

【請求項35】

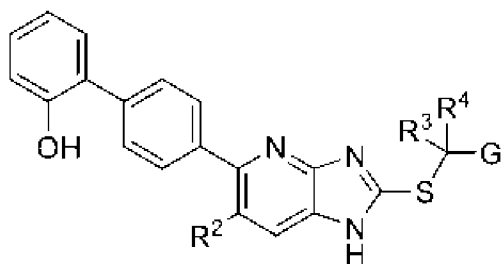
如請求項28至34中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係苯基，其未經取代或經-OH基團取代。

【請求項36】

如請求項28至35中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、立體異構物或前藥，其具有式(IV)之結構：



式(IV)，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【請求項37】

如請求項28至31中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係3至8員雜環烷基或5至10員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代。

【請求項38】

如請求項37之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係單環雜芳基或3至6員雜環烷基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且

每一 $R^{12}$ 獨立地係-CN、-OH、-OR<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>14</sup>、-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。

【請求項39】

如請求項37或38之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係6員雜芳基，其未經取代或經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；或

A係5至6員雜環烷基，其經1、2或3個 $R^{12}$ 基團取代；且

每一  $R^{12}$  獨立地係 -CN、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-OSO<sub>2</sub>OH、甲基或-CF<sub>3</sub>。

【請求項40】

如請求項39之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

A係吡啶基，其未經取代或經-OH基團取代；或

A係吡咯啶基或六氫吡啶基，其經1或2個選自-OH及-C(=O)OH之基團取代。

【請求項41】

如請求項19至40中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥，其中：

每一  $R^{13}$  獨立地係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或3至6員雜環烷基；且

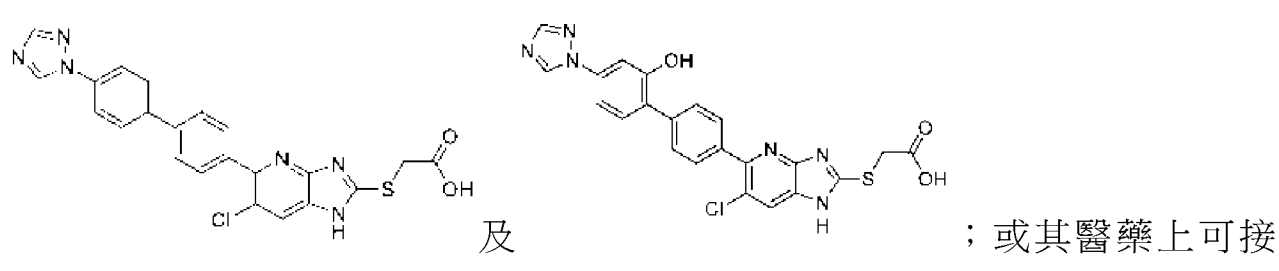
每一  $R^{14}$  獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或3至6員雜環烷基；

或同一氮原子上之兩個  $R^{14}$  與其連接之氮一起形成3至6員N-雜環烷基。

【請求項42】

如請求項19之化合物，其係選自：





受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【請求項43】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至42中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項44】

一種治療有需要之個體之5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(AMPK)相關之病況或病症的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至42中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該病況或病症涉及腸-腦軸。

【請求項46】

如請求項44或45之方法，其中該病況或病症係營養病症。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該病況或病症係短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。

【請求項48】

如請求項44或45之方法，其中該病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。

**【請求項49】**

如請求項44或45之方法，其中該病況或病症係代謝症候群、肥胖症、2型糖尿病、冠狀動脈疾病、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、硬化、肝性腦病；纖維變性病，包括硬皮症；發炎性腸病，包括克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎及檢查點抑制劑誘導之結腸炎；牛皮癬、乳糜瀉、壞死性小腸結腸炎、由諸如放射或化學療法等毒性傷害導致之胃腸損傷、環境性腸功能障礙；過敏，包括食物過敏、口炎性腹瀉及兒童期過敏；移植物抗宿主疾病、刺激性腸症候群、自發性細菌性腹膜炎、缺血性結腸炎、硬化性膽管炎、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)；癌症包括結腸直腸癌；抑鬱症、自閉症或其組合。

**【請求項50】**

一種治療由毒性傷害引起之胃腸損傷之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之如請求項1至42中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥。

**【請求項51】**

如請求項50之方法，其中該毒性傷害係來自放射、化學療法或其組合。

**【請求項52】**

如請求項50或51之方法，其中該毒性傷害係放射誘導的。

**【請求項53】**

如請求項50或51之方法，其中該毒性傷害係化學療法誘導的。

**【請求項54】**

一種如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之用途，其用作醫藥。

**【請求項55】**

一種如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之用途，其用於治療有需要之個體之5'-單磷酸腺苷活化之蛋白激酶(AMPK)相關之病況或病症。

**【請求項56】**

如請求項55之用途，其中該病況或病症涉及腸-腦軸。

**【請求項57】**

如請求項55或56之用途，其中該病況或病症係營養病症。

**【請求項58】**

如請求項57之用途，其中該病況或病症係短腸症候群、腸衰竭或腸功能不全。

**【請求項59】**

如請求項55或56之用途，其中該病況或病症與因具有腸道滲漏屏障而導致之全身性感染及發炎相關。

**【請求項60】**

如請求項55或56之用途，其中該病況或病症係代謝症候群、肥胖症、2型糖尿病、冠狀動脈疾病、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、硬化、肝性腦病；纖維變性病，包括硬皮症；發炎性腸病，包括克隆氏病、潰瘍性結腸炎及檢查點抑制劑誘導之結腸炎；牛皮癬、乳糜瀉、壞死性小腸結腸炎、由諸如放射或化學療法等毒性傷害導致之胃腸損傷、環境性腸功能障礙；過敏，包括食物過敏、口炎性腹瀉及兒童期過敏；移植物

抗宿主疾病、刺激性腸症候群、自發性細菌性腹膜炎、缺血性結腸炎、硬化性膽管炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病；癌症，包括結腸直腸癌；抑鬱症、自閉症或其組合。

**【請求項61】**

一種如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物或前藥之用途，其用於製備用於治療有需要之個體之因毒性傷害產生之胃腸損傷的藥劑。

**【請求項62】**

如請求項61之用途，其中該毒性傷害係來自放射、化學療法或其組合。

**【請求項63】**

如請求項61或62之用途，其中該毒性傷害係放射誘導的。

**【請求項64】**

如請求項61或62之用途，其中該毒性傷害係化學療法誘導的。