



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I689490 B

(45) 公告日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：103108723

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 12 日

(51) Int. Cl. : C07C57/32 (2006.01)

C07C57/58 (2006.01)

C07C59/52 (2006.01)

A61K31/216 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30) 優先權：2013/03/15 美國

61/798,269

(71) 申請人：英商邊緣生物科技有限公司 (英國) LIMINAL BIOSCIENCES LIMITED (GB)
英國

(72) 發明人：薩賈瑞 波洛斯 ZACHARIE, BOULOS (CA)；亞伯特 尚恩 ABBOTT, SHAUN (CA)；加格諾 萊恩 GAGNON, LYNE (CA)；拉瑞琳 皮爾瑞 LAURIN, PIERRE (CA)；格洛克斯 布萊吉特 GROUX, BRIGITTE (CA)

(74) 代理人：惲軼群；劉法正

審查人員：簡正芳

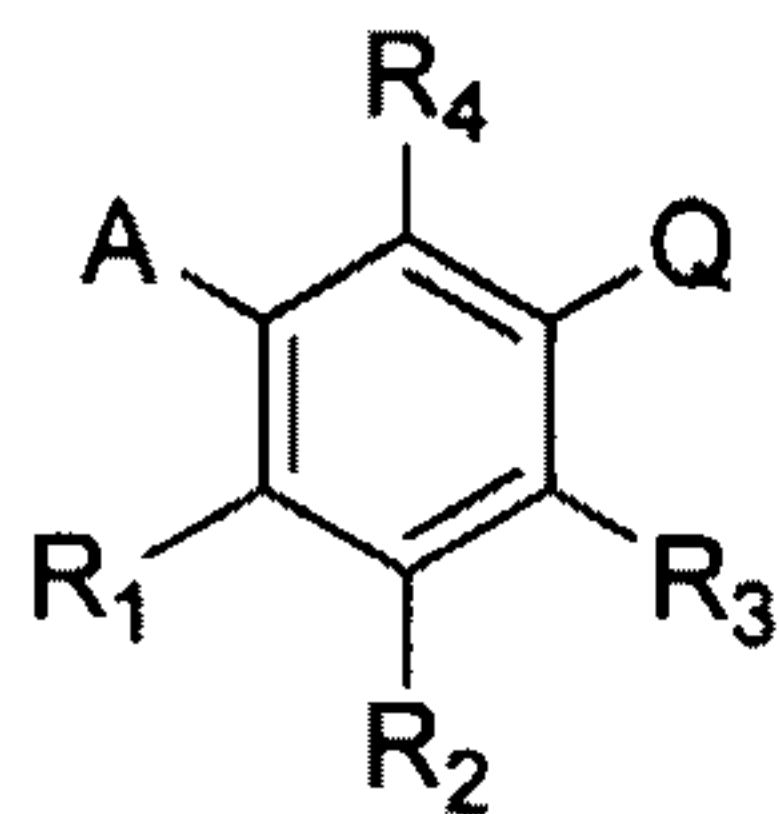
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：1 共 59 頁

(54) 名稱

用於治療纖維化之經取代之芳族化合物及相關方法

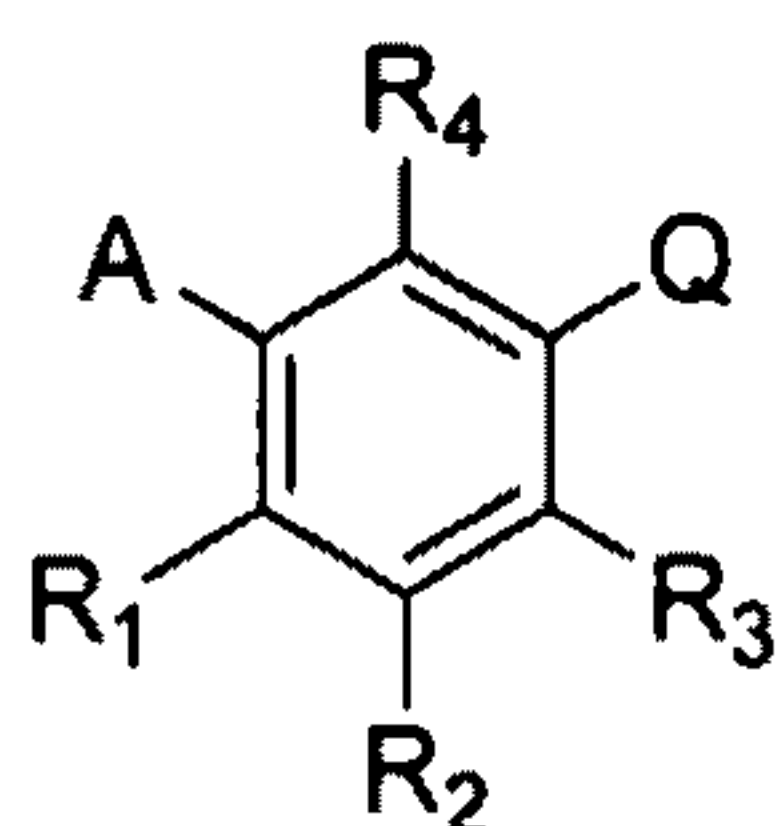
(57) 摘要

本發明係關於如下化合物：



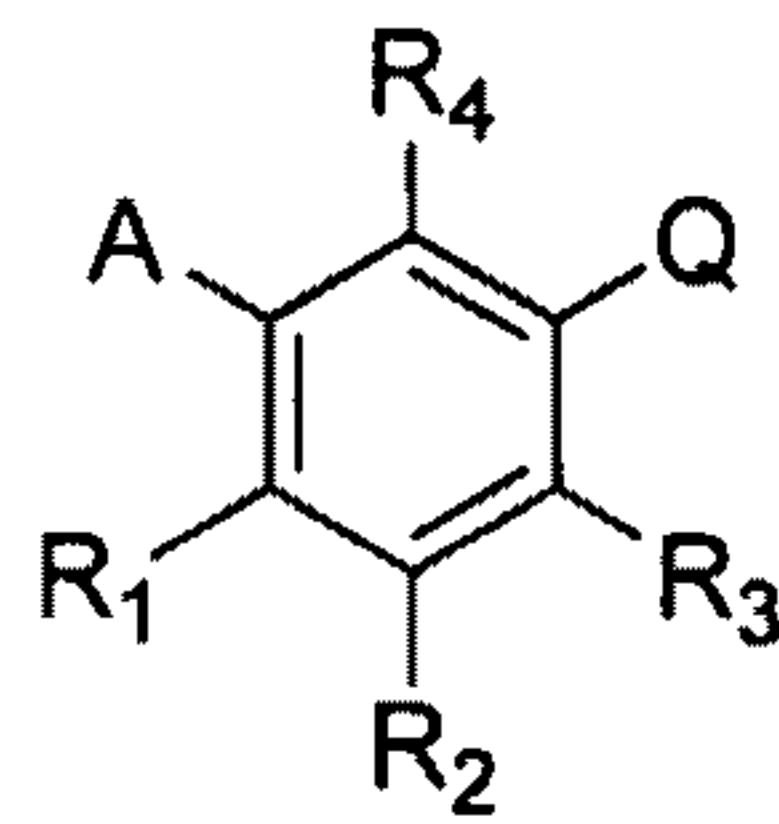
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 為 C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；R₁ 為 H、F 或 OH；R₂ 為 C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；R₃ 為 H、F、OH 或 CH₂Ph；R₄ 為 H、F 或 OH；Q 為 1)(CH₂)_mC(O)OH，其中 m 為 1 或 2，2)CH(CH₃)C(O)OH，3)C(CH₃)₂C(O)OH，4)CH(F)-C(O)OH，5)CF₂-C(O)OH，或 6)C(O)-C(O)OH；和包含其之組成物以及使用其用於預防或治療個體之各種纖維變性疾病及病狀，包括肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性的方法。

The present invention relates to compounds of:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is C₅ alkyl, C₆ alkyl, C₅ alkenyl, C₆ alkenyl, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ or CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ wherein n is 3 or 4; R₁ is H, F or OH; R₂ is C₅ alkyl, C₆ alkyl, C₅ alkenyl, C₆ alkenyl, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ or CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ wherein n is 3 or 4; R₃ is H, F, OH or CH₂Ph; R₄ is H, F or OH; Q is 1) (CH₂)_mC(O)OH wherein m is 1 or 2, 2) CH(CH₃)C(O)OH, 3) C(CH₃)₂C(O)OH, 4) CH(F)-C(O)OH, 5) CF₂-C(O)OH, or 6) C(O)-C(O)OH; and compositions comprising the same and the method using the same for the prevention or treatment of various fibrotic diseases and conditions in subjects, including pulmonary fibrosis, liver fibrosis, skin fibrosis, renal fibrosis, pancreas fibrosis, systemic sclerosis, cardiac fibrosis or macular degeneration.

特徵化學式：



I689490

公告本

發明摘要

※ 申請案號： 103108723

※ 申請日： 103年3月12日

※IPC 分類：

C07C 57/32 (2006.01)

C07C 57/58 (2006.01)

C07C 59/52 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

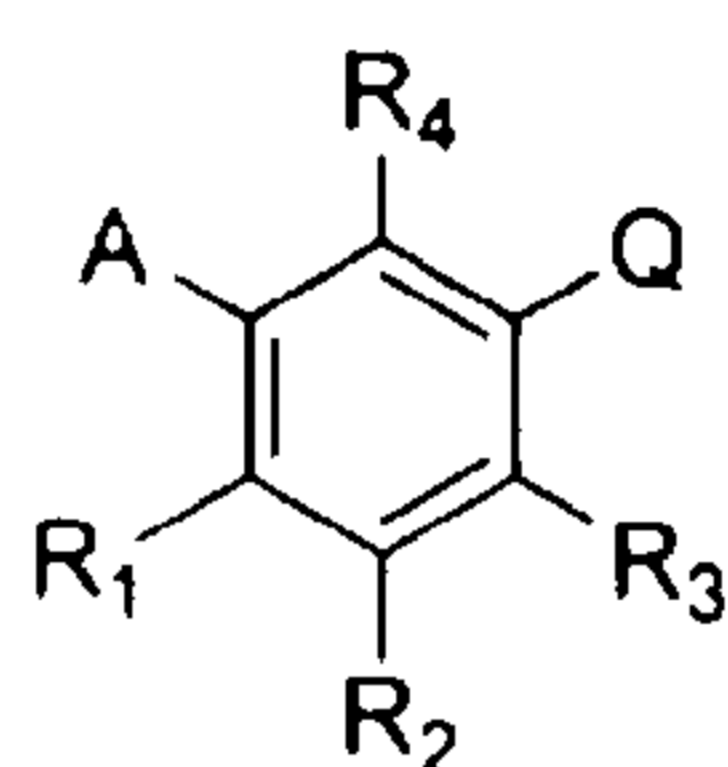
【發明名稱】(中文/英文)

用於治療纖維化之經取代之芳族化合物及相關方法

SUBSTITUTED AROMATIC COMPOUNDS AND RELATED METHOD
FOR THE TREATMENT OF FIBROSIS

【中文】

本發明係關於如下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A 為 C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₁ 為 H、F 或 OH；

R₂ 為 C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₃ 為 H、F、OH 或 CH₂Ph；

R₄ 為 H、F 或 OH；

Q 為

1) (CH₂)_mC(O)OH，其中 m 為 1 或 2，

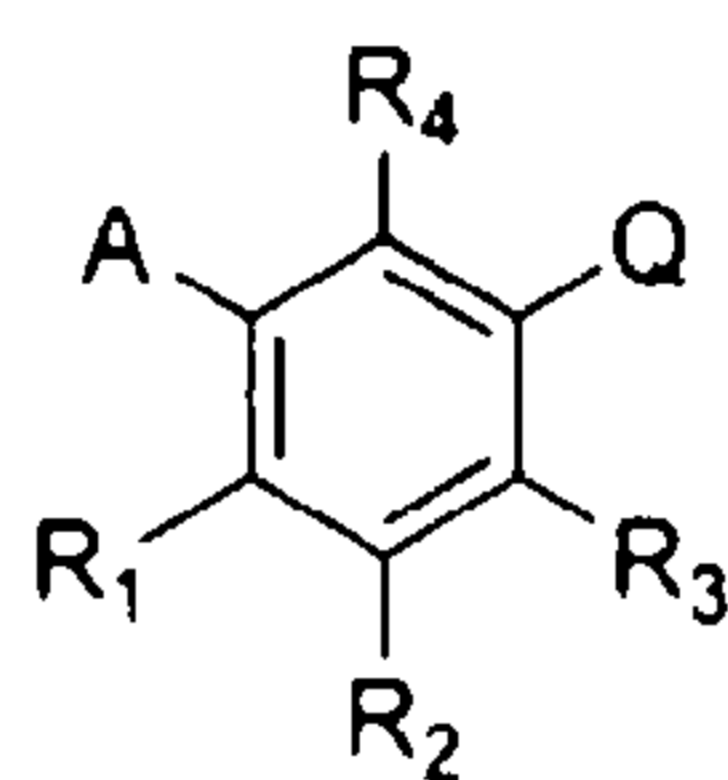
2) CH(CH₃)C(O)OH，

- 3) $C(CH_3)_2C(O)OH$,
- 4) $CH(F)-C(O)OH$,
- 5) $CF_2-C(O)OH$, 或
- 6) $C(O)-C(O)OH$;

和包含其之組成物以及使用其用於預防或治療個體之各種纖維變性疾病及病狀，包括肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性的方法。

【英文】

The present invention relates to compounds of:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is C_5 alkyl, C_6 alkyl, C_5 alkenyl, C_6 alkenyl, $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ or $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ wherein n is 3 or 4;

R_1 is H, F or OH;

R_2 is C_5 alkyl, C_6 alkyl, C_5 alkenyl, C_6 alkenyl, $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ or $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ wherein n is 3 or 4;

R_3 is H, F, OH or CH_2Ph ;

R_4 is H, F or OH;

Q is

- 1) $(CH_2)_mC(O)OH$ wherein m is 1 or 2,
- 2) $CH(CH_3)C(O)OH$,
- 3) $C(CH_3)_2C(O)OH$,
- 4) $CH(F)-C(O)OH$,
- 5) $CF_2-C(O)OH$, or

6) C(O)-C(O)OH;

and compositions comprising the same and the method using the same for the prevention or treatment of various fibrotic diseases and conditions in subjects, including pulmonary fibrosis, liver fibrosis, skin fibrosis, renal fibrosis, pancreas fibrosis, systemic sclerosis, cardiac fibrosis or macular degeneration.

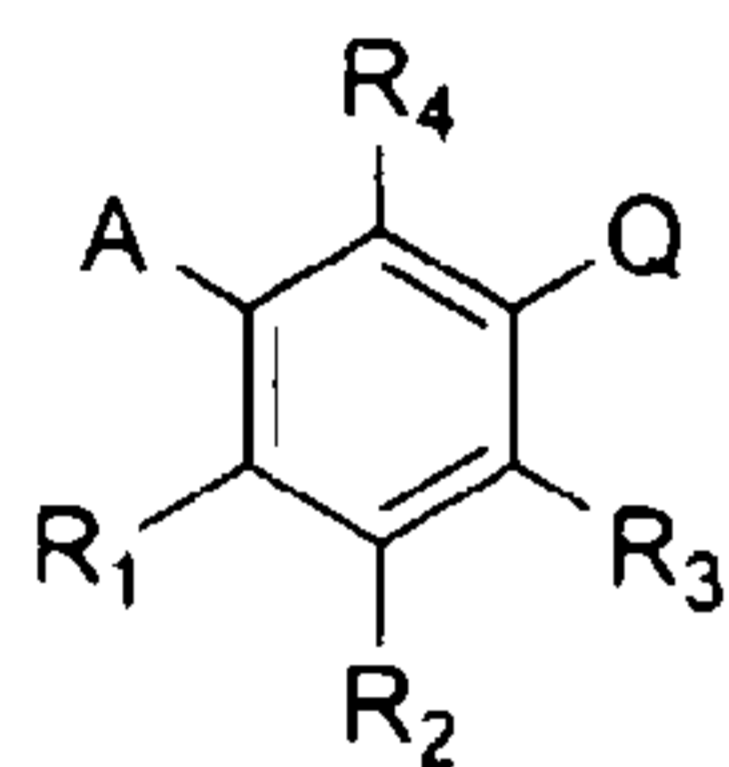
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療纖維化之經取代之芳族化合物及相關方法

SUBSTITUTED AROMATIC COMPOUNDS AND RELATED METHOD
FOR THE TREATMENT OF FIBROSIS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於經取代之芳族化合物、其製備、包含其之組成物以及使用其用於預防或治療個體之各種纖維變性疾病及病狀，包括肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性的方法。

【先前技術】

纖維化

【0002】 纖維化為特徵在於細胞外基質 (ECM) 過度積聚從而導致所涉及組織變硬及/或癍痕形成的慢性及進行性過程。其經由複雜細胞、細胞外基質、細胞介素及生長因子相互作用而發展。涉及到不同的細胞類型，諸如常駐間質細胞 (纖維母細胞及肌纖維母細胞) 及源自上皮及內皮細胞之 ECM 產生細胞 (經由稱為上皮-間質轉化及內皮-間質轉化之過程)、局部或骨髓源幹細胞 (纖維細胞)。肌纖維母細胞長久以來已被視為正常傷口癒合中所涉及之主要細胞類型，且作為纖維生成之關鍵效應細胞。其可高度合成膠原及其他 ECM 組分，且特徵為 α -平滑肌肌動蛋白 (α -SMA) 之重新表現 (評述於 Scotton C.J. 及 Chambers R.C., 2007 中)。纖維化動物模型中之纖維變性病變中肌纖維母細胞的存在與活性纖維化之發展有關，且其持續存在及對於人類疾病中纖維變性位點之定位與疾病進展有關 (Kuhn C. 及 McDonald J.A., 1991; 及 Zhang 等人, 1994)。肌纖維母細胞亦展現增強之遷移表現型 (Suganuma 等人, 1995) 且能夠釋放眾多促纖維變性介體。

纖維變性疾病

【0003】 纖維變性疾病，包括肺纖維化、全身性硬化、肝硬化、心血

管疾病、進行性腎臟疾病及黃斑變性，為發病率及死亡率之首要原因且可影響所有組織及器官系統。纖維變性組織重塑亦可影響癌症轉移且於移植接受者中加速慢性移植排斥反應。具有多種/單一器官表現之原發性（特發性）及繼發性纖維變性病之實例列於表 1 中。然而，儘管其對人類健康影響巨大，但目前尚未批准有直接針對纖維化機制之治療。

表 1：具有多種/單一器官表現之原發性（特發性）及繼發性纖維變性病之實例

	原發性	繼發性
心臟	特發性限制性心肌病	冠狀動脈疾病/心肌梗塞 心臟壓力過負荷（長期頑固性動脈高血壓、瓣膜疾病） 感染性心肌炎 自體免疫疾病 移植排斥反應 家族性肥厚性心肌病 致心律失常性右室心肌病 藥物誘發 輻射後 肉狀瘤病 澱粉樣變性
腎臟	特發性腎病症候群 特發性膜性增生性腎 小球腎炎	糖尿病性腎小球硬化 高血壓性腎硬化 自體免疫腎小球疾病 藥物誘發 輻射後 澱粉樣變性 移植排斥反應
全身性	全身性硬化 肉狀瘤病 澱粉樣變性	移植物抗宿主疾病 藥物誘發之腎源性全身性纖維化 繼發性澱粉樣變性 輻射後 毒性環境暴露 儲積症（血色病、肝糖病、高歌氏病（Gaucher's disease）等）

信	特發性肺纖維化 組織細胞增多病X 隱源性機化肺炎	塵肺病 感染性肺炎 肺結核 過敏性肺炎 遺傳性病變 自體免疫疾病 移植排斥反應 藥物誘發 輻射後 肉狀瘤病 澱粉樣變性
肝	原發性膽汁性肝硬化 原發性硬化性膽管炎	慢性病毒性肝炎 血吸蟲病 酒精性肝病 非酒精性脂肪肝病 藥物誘發 毒性環境暴露 遺傳性代謝性病變 自體免疫肝炎 腸繞道術

改編自 Vettori S, Gay S, Distler O. Role of MicroRNAs in Fibrosis, The Open Rheumatology Journal, 2012, 6, (增刊1: M9) 130-139。

肺纖維化

【0004】 肺纖維化 (lung fibrosis / pulmonary fibrosis) 為一種涉及肺組織癥痕形成之嚴重醫學病狀。當肺泡及肺間質組織發炎且在組織上形成癥痕以試圖自我修復時，出現此病狀。肺纖維化涉及正常肺實質與纖維變性組織 (纖維癥痕) 之逐漸交換。正常之肺經癥痕組織置換造成氧擴散能力不可逆地下降。目前，尚未有可逆轉肺組織之此癥痕形成的治療措施或手段。

【0005】 可以造成肺纖維化之許多病狀包括慢性發炎過程 (肉狀瘤病、韋格納氏肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis))、感染、環境劑 (石棉、二氧化矽、暴露於某些氣體)、曝露於電離輻射 (諸如治療胸部腫瘤之輻射療法)、慢性病狀 (狼瘡)，以及某些藥物治療 (例如胺碘酮 (amiodarone))、

博萊黴素 (bleomycin)、平陽黴素 (pingyangmycin)、白消安 (busulfan)、甲胺喋呤 (methotrexate) 及呋喃妥因 (nitrofurantoin)。

【0006】 在稱為過敏性肺炎之病狀中，針對吸入有機粉塵或職業化學物質之免疫反應提高後可形成肺之纖維化。此病狀最通常起因於吸入受細菌、真菌或動物產品污染之粉塵。

【0007】 在一些個體中，在無可鑒別原因之情況下形成慢性肺部炎症及纖維化。大部分此等個體具有稱為特發性肺纖維化 (IPF) 之病狀。IPF 為一種病因不明之慢性進行性肺纖維化。潑尼松 (prednisone) 為 IPF 之常用治療，但其可用目標在於減少作為肺纖維化前奏之炎症的其他免疫抑制療法來治療。儘管潑尼松對改善肺功能具有適度可量測的作用，但對於其長期功效之證據缺乏以及關於其安全性之擔憂限制了其使用。實際上大部分免疫抑制藥物很少有治療作用並且肺移植可能為必要的。遺憾的是，末期肺病患者中之移植成功率有限且患者之中位存活時間為診斷後四至六年。因而，需要新穎但有效之 IPF 治療。

【0008】 關於特異性處理肺中纖維化之抑制或減緩之候選藥物(諸如干擾素- γ (IFN- γ) 及黴酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil)) 的一些臨床試驗正在進行中。其他實施例包括：吡非尼酮，其作用機制並不明確，但似乎減少 CTGF 且已在臨床階段中顯示一些成果；經取代之聯苯羧酸，其充當溶血磷脂酸受體拮抗劑且在標準肺纖維化小鼠模型 (博萊黴素誘發之肺纖維化) 中顯示顯著的抗纖維變性活性。因而，據報導此化合物正處於 IPF 治療之臨床試驗中。用口服活性候選藥物抑制蛋白激酶或用口服活性抗氧化劑進行治療提供兩種對於肺纖維化之治療方法：多重受體酪胺酸激酶抑制劑 (諸如尼達尼布 (nintedanib)) 及 JNK (激酶) 抑制劑 (諸如坦茲替布 (tanzisertib))。此外，IPF 候選藥物包括抗氧化劑 N-乙醯基半胱胺酸。然而迄今為止，由於毒性及/或功效問題，蛋白激酶抑制劑及抗氧化劑之發展對於治療 IPF 一直是值得商榷的。在正常及病變細胞群體中普通存在蛋白激酶及相關受體，因此特定言之在迅速增殖之細胞群體中抑制作用會導致產生毒性。

【0009】 另外，關於靶向用於治療 IPF 之不同促纖維變性蛋白 (細胞

介素 (CTGF、TGF- β 、MCP-1、IL-4 及 IL-13)、整合素 ($\alpha v\beta 6$) 及酶 (離胺醯氧化酶樣 2) 之單株抗體的臨床試驗正在進行中。然而，用於治療 IPF 之單株抗體 (其應用於其他重組蛋白) 的發展及使用產生許多相關問題，包括毒性 (包括蛋白免疫原性)、製造難度 (批次一致性、擴大規模、費用) 及投予難度 (需要冷藏，而非口服活性)。

【0010】 此外，雖然研究試驗正在進行，但無證據表明任何藥物治療可顯著有助於此病狀。肺移植為嚴重情況下唯一可用之治療選擇。遺憾的是，末期肺病患者中之移植成功率有限。因而，需要新穎但有效之 IPF 治療。因此，需要新穎但方便投予 (口服活性) 之有效的合成 (容易製造) 化合物。

肝纖維化

【0011】 肝纖維化 (liver fibrosis / hepatic fibrosis) 為細胞外基質蛋白 (包括膠原) 之過度積聚以及後續癥痕形成過程，其發生於大多數慢性肝病中。隨著時間推移，晚期肝纖維化導致肝硬化。肝硬化為慢性肝病之最終階段並且一般長期預後不良且不可逆。在晚期階段，唯一選擇為肝移植。肝硬化所伴隨之肝癌風險顯著增加且肝硬化可視為癌前病狀 (肝細胞癌)。實際上，肝硬化及肝癌皆屬於全世界範圍內前十大死亡原因。因而，需要新穎但有效的對肝纖維化及後續肝硬化之治療。遺憾的是，可用治療選擇很少且最通常治療由處理肝硬化之病因及/或症狀組成。尚無治療可治癒肝纖維化後續之癥痕形成及肝硬化。肝移植為晚期纖維化患者唯一可用之治療。因此，需要侵入性較小之替代性方法來治癒肝纖維化、治療肝纖維化、減緩肝纖維化之進展或預防肝纖維化。

【0012】 腹部流體 (腹水) 積聚為與肝硬化相關之常見問題。治療選擇包括低鈉飲食、利尿劑以及藉由插入針於腹腔中 (腹腔穿刺) 來移除流體。肝硬化由酒精濫用、病毒性肝炎 (B、C 及 D)、與肥胖症相關之非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、糖尿病、蛋白質營養不良、冠狀動脈疾病、皮質類固醇、自體免疫肝炎、遺傳性疾病 (囊腫性纖維化、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症等)、原發性膽汁性肝硬化、藥物反應及暴露於毒素引起。

【0013】 關於特異性處理肝纖維化之抑制或減緩之候選藥物的有限數目之臨床試驗正在進行中。然而，此等試驗針對特定肝病，諸如 NASH（非酒精性脂肪肝炎）。NASH 係指脂肪肝（NAFLD）與炎症之組合且發生於飲酒很少或不飲酒之個體中。半胱胺為有效的肝抗氧化劑麩胱甘肽之前驅體且鹹信麩胱甘肽之活體內產生增加提供 NASH 相關肝病之改善。因而，半胱胺正在 NASH 兒童患者中進行臨床試驗評估。其他抗氧化劑諸如維生素 E 及硒正在進行評估，但其用於治療 NASH 之效用未知。此外處於 NASH 治療評估中的是甚至在不具有糖尿病之患者中使用抗糖尿病藥物。此方法處理了大多數 NASH 患者具有胰島素抗性之事實。再次，需要新穎但方便投予（口服活性）之用於治療肝纖維化、後續癥痕形成及肝硬化的有效化合物。

皮膚纖維化

【0014】 皮膚纖維化（skin fibrosis / dermal fibrosis）為皮膚之過度癥痕形成，且為病理性傷口癒合反應之結果。存在廣泛多種纖維變性皮膚疾病：硬皮病、腎源性纖維化皮膚病、混合性結締組織疾病、硬化性黏液水腫、硬腫病及嗜酸性筋膜炎。暴露於化學物質或物理因素（機械創傷、燒傷創面）亦為纖維變性皮膚疾病之潛在原因。皮膚纖維化可由免疫、自體免疫及炎症機制驅動。膠原產生與由纖維母細胞降解的平衡在皮膚中之纖維變性過程之病理生理學中起關鍵作用。某些細胞介素促進傷口癒合及纖維化，諸如轉化生長因子- β （TGF- β ）及介白素-4（IL-4），而其他細胞介素抗纖維變性，諸如干擾素- γ （IFN- γ ）及腫瘤壞死因子- α （TNF- α ）。正常皮膚之纖維母細胞處於靜止狀態。其合成受控量之結締組織蛋白且具有低增殖活性。在皮膚損傷後，此等細胞變得活化，亦即其增殖、表現 α -平滑肌肌動蛋白（ α -SMA）且合成大量結締組織蛋白。該等活化細胞通常稱為肌纖維母細胞。

【0015】 在皮膚纖維化期間，自美容觀點來看，作為傷口癒合過程之一部分且伴隨著纖維化之癥痕形成為特別不合需要的，尤其當癥痕形成於面部及/或身體之其他暴露部分上時。硬皮病（scleroderma）係指皮膚纖維

化；sclera 表示硬且 derma 表示皮膚。然而，皮膚纖維化可能具有重要的健康問題，尤其當其為全身性硬皮病之一部分時。全身性硬皮病係指具有自體免疫病因之結締組織疾病。局限皮膚型硬皮病受限於面部上及足部上之皮膚，而瀰漫皮膚型硬皮病覆蓋更多皮膚且可發展至內臟器官。

【0016】 用於治療皮膚纖維化之最流行的方法為使用免疫抑制療法。基本原理在於，自體免疫病因造成疾病之炎症態樣以及後續組織損傷及纖維化。所研究之藥物包括甲胺喋呤、黴酚酸嗎啉乙酯、環磷醯胺及環孢靈（cyclosporine）。儘管已觀測到免疫抑制療法之一些改進，但關於藥物安全性之擔憂以及確定之臨床資料及可證實之功效的缺乏仍然存在。

【0017】 需要開發用於治療皮膚纖維化、纖維變性皮膚疾病及皮膚之病理性癍痕形成的有效醫藥製劑。

腎纖維化

【0018】 腎為一種結構複雜的器官，其已進化為執行許多重要功能：排泄代謝廢物、調節身體水分及鹽分、維持適當的酸平衡，以及分泌多種激素及內分泌物。腎臟疾病與其結構一樣複雜，但可藉由按照作用將其分成四個基本形態組成部分來促進其研究：腎小球、腎小管、間質及血管。遺憾的是，一些病症會影響一個以上之結構且腎臟結構之解剖學相互依賴性意味著對一個結構之損傷幾乎總是繼發性影響其他結構。因此，無論起源如何，存在所有形式之腎病最後皆破壞腎臟之所有四個組成部分且最終導致慢性腎衰竭之傾向。例如，在諸如糖尿病之自體免疫疾病中，腎臟為遭受組織損傷或病變之首要目標。腎切除或腎移除為有時對腎癌（例如腎細胞癌）患者實施之程序且可能對剩餘腎臟之腎功能產生不利影響。化學療法及免疫抑制療法亦為有害影響腎臟之來源。所有此等腎損傷在大多數情況下皆導致腎纖維化。術語「腎纖維化」意謂細胞過度增殖、組織硬化及癍痕形成。腎纖維化亦可由腎衰竭後之透析及導管置放引起，例如，腹膜及血管通路纖維化。腎纖維化亦可由諸如腎小球疾病（例如腎小球硬化、腎小球腎炎）、慢性腎功能不全、急性腎損傷、末期腎病及腎衰竭之腎病引起。無論病因如何，所有的慢性腎病患者皆顯示腎功能隨時間進行性下降。纖維化（所謂的癍痕形成）為此病理生理學之關鍵原因。纖維化涉及細胞



外基質（主要由膠原組成）過度積聚且當正常組織經瘢痕組織置換時通常導致功能損失。該過程在很大程度上不可逆，不可避免地導致末期腎衰竭，其為需要終身透析或腎移植之病狀。近來之重大進展已導致對腎纖維化（或腎小管間質纖維化）更好的理解，但仍存在許多問題。對於為何一些傷口癒合而其他傷口形成瘢痕知之甚少，以及有多少假定的抗纖維變性劑起作用亦知之甚少。

【0019】 需要開發用於治療腎纖維化之有效醫藥製劑。

心臟纖維化

【0020】 心臟纖維化（心臟疾病之標誌）被認為促進心臟性猝死、心室性心動過速、左心室（LV）功能障礙及心臟衰竭。心臟纖維化之特徵在於心肌細胞死亡後發生之原纖維化膠原的不相稱積聚、炎症、工作負荷增強、肥厚，以及受多種激素、細胞介素及生長因子的刺激。

【0021】 心臟纖維化亦可指心臟瓣膜由於心臟纖維母細胞之不當增殖而引起的異常增厚，但更通常指心肌中纖維母細胞之增殖。纖維細胞通常分泌膠原，且用於對心臟提供結構支撐。當過度活化時，此過程造成瓣膜增厚及纖維化，其中白色組織主要聚集於三尖瓣上，但亦存在於肺動脈瓣上。增厚及柔性損失最終可導致瓣膜功能不全及右側心臟衰竭。

【0022】 用於心臟瓣膜纖維化或其他部位纖維化之最明顯治療由停用刺激性藥物或產生血清素組成。在一些患者中有必要為嚴重狹窄（阻塞血流）進行手術三尖瓣置換。此外，已發現紅葡萄酒中存在之化合物白藜蘆醇(resveratrol)可減緩心臟纖維化之發展。[Olson 等人, (2005) 「Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol」. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology 288 (3): H1131-8；Aubin 等人, (2008) 「Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: Therapeutic potential of resveratrol」. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 325 (3): 961-8。] 正在於動物模型中測試抵抗心臟纖維化之更先進方法如微 RNA 抑制（例如 miR-21）。

【0023】 市面上不存在用於預防或治療心臟纖維化之藥物且需要開

發有效之醫藥製劑。

胰纖維化

【0024】 慢性胰腺炎（CP）為進行性胰腺發炎疾病，其特徵為不可逆之形態變化及腺體之逐漸纖維變性置換。外分泌及內分泌功能損失由實質性纖維化引起。CP 之主要症狀為腹痛及消化不良。胰腺大概有可能增大或萎縮，存在或不存在囊腫或鈣化或腫瘤。導管可能擴張、不規則或狹窄。基本病理特徵包括腺泡組織之不規則及片狀損失、慢性炎症、導管變化及纖維化。此等總體變化為與以下相關之複雜致病機制之最終表現：基因突變（包括但不限於囊腫性纖維化、陽離子胰蛋白酶原基因、特發性急性及慢性胰腺炎中之 CFTR 基因突變、胰腺分泌型胰蛋白酶抑制劑基因、胰凝乳蛋白酶原 C 基因及鈣敏感受體基因、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症）、代謝性（酒精、吸煙、高鈣血症、高脂質血症、慢性腎衰竭）、環境因素（營養因素如微量營養素缺乏（鋅、銅及硒）；以及輻射後暴露）、阻塞性（腫瘤）、缺血性（血管疾病），以及自體免疫，或原發性硬化性膽管炎、休格連氏症候群（Sjögren's syndrome）、原發性膽汁性病變及 1 型糖尿病。由於診斷及治療上之挑戰，需要跨學科管理策略。

黃斑變性

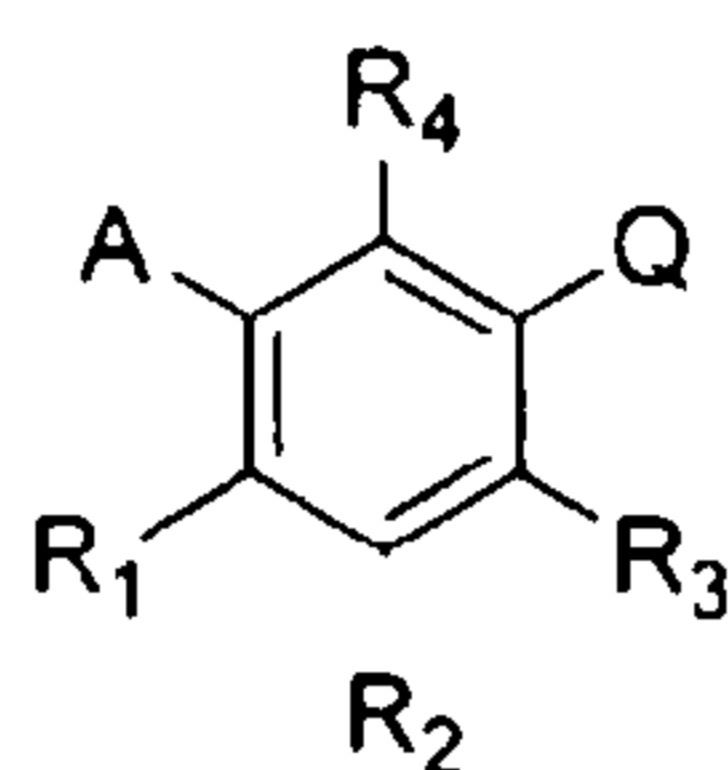
【0025】 造成災難性視力喪失之大多數疾病（例如黃斑變性）由於通常回應於組織缺血或炎症之異常血管生成及傷口癒合而產生此後果。由血管滲漏、出血及伴隨之纖維化而造成的眼睛中高度有序組織結構之破壞可導致視軸機械破壞及/或生物機能不良。CNS 以多種方式高度專一化，包括存在之發炎細胞及傷口癒合細胞之類型。由於視網膜為 CNS 之一部分，所以其對於損傷之反應利用與大腦其餘部分中所觀測非常類似之機制；不僅對於傷口癒合反應，且亦對於在此高度組織化組織之神經元及血管成分之發育過程中有效之遷移信號的利用而言，此皆為事實（Friedlander M.; Fibrosis and diseases of the eye, J. Clin. Invest. 2007）。如下文所述，眼睛前部對於傷口癒合之反應相比於眼睛後部中之此等事件更密切類似於非 CNS 組織之反應。因此，I 係指在前部中之此等傷口癒合事件如纖維化，而視網膜中之類似事件被稱為神經膠樣變性。儘管此種區別在某種程度上為人為

的，但其可用於區分實現傷口癒合及癍痕形成事件之纖維母細胞及神經膠質細胞。對於炎症、傷口癒合及血管生成之理解增加已導致開發出可有效調節此等生物過程且在某些情形下保全視力之藥物。遺憾的是，此等藥理學干預往往過小，過遲，且經常發生視力喪失之進展。

【0026】 需要用安全且有效之藥物來預防或治療各纖維變性疾病。

【發明內容】

【0027】 一種化合物，其由下式表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A 為 C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；R₁ 為 H、F 或 OH；R₂ 為 C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；R₃ 為 H、F、OH 或 CH₂Ph；R₄ 為 H、F 或 OH；Q 為

- 1) (CH₂)_mC(O)OH，其中 m 為 1 或 2，
- 2) CH(CH₃)C(O)OH，
- 3) C(CH₃)₂C(O)OH，
- 4) CH(F)-C(O)OH，
- 5) CF₂-C(O)OH，或
- 6) C(O)-C(O)OH。

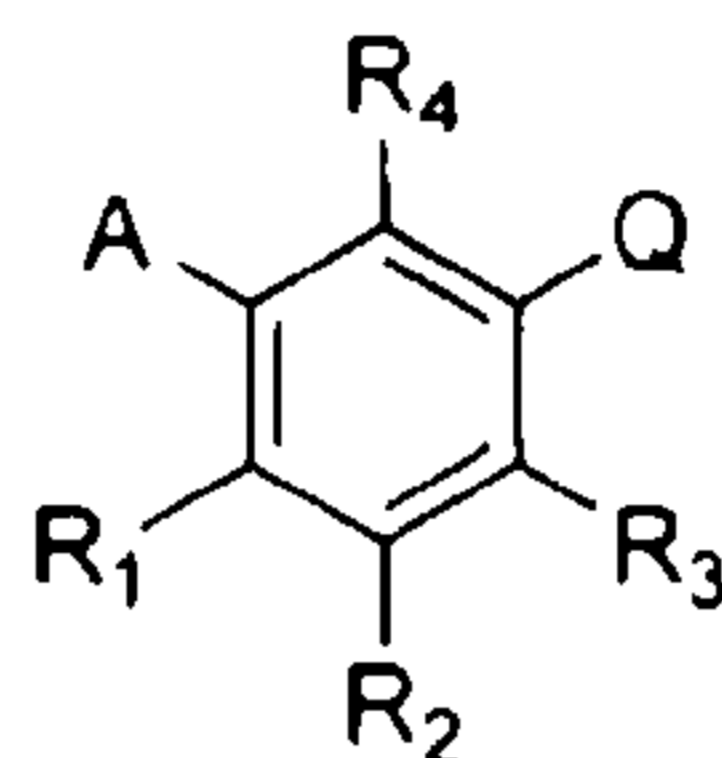
【圖式簡單說明】

【0028】 圖 1 展示 db/db 糖尿病小鼠相比於 C57BL/6 小鼠(對照小鼠)之腎小球濾過率(GFR)功能，以及在 db/db 糖尿病小鼠中在用劑量為 10

mg/kg 及 50 mg/kg 之化合物 1 經口處理後之腎小球濾過率 (GFR) 功能。

【實施方式】

【0029】 更特定言之，本發明關於如下文之式所定義之新穎的經取代之芳族化合物。與已知芳族化合物相比，本發明化合物在位置 R_2 具有較長之鏈；且本發明化合物之此特殊性已表明對活性具有有利且令人驚訝之影響。因此，本發明關於一種由下式定義之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A 為 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 3 或 4；或較佳為 C_5 烷基、 C_5 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 3；或較佳為 C_6 烷基、 C_6 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 4；

R_1 為 H、F 或 OH；或較佳為 H 或 OH；

R_2 為 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 3 或 4；或較佳為 C_5 烷基、 C_5 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 3；或較佳為 C_6 烷基、 C_6 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 4；

R_3 為 H、F、OH 或 CH_2Ph ；或較佳為 H、F 或 OH；或較佳為 H 或 OH；

R_4 為 H、F 或 OH；或較佳為 H 或 OH；

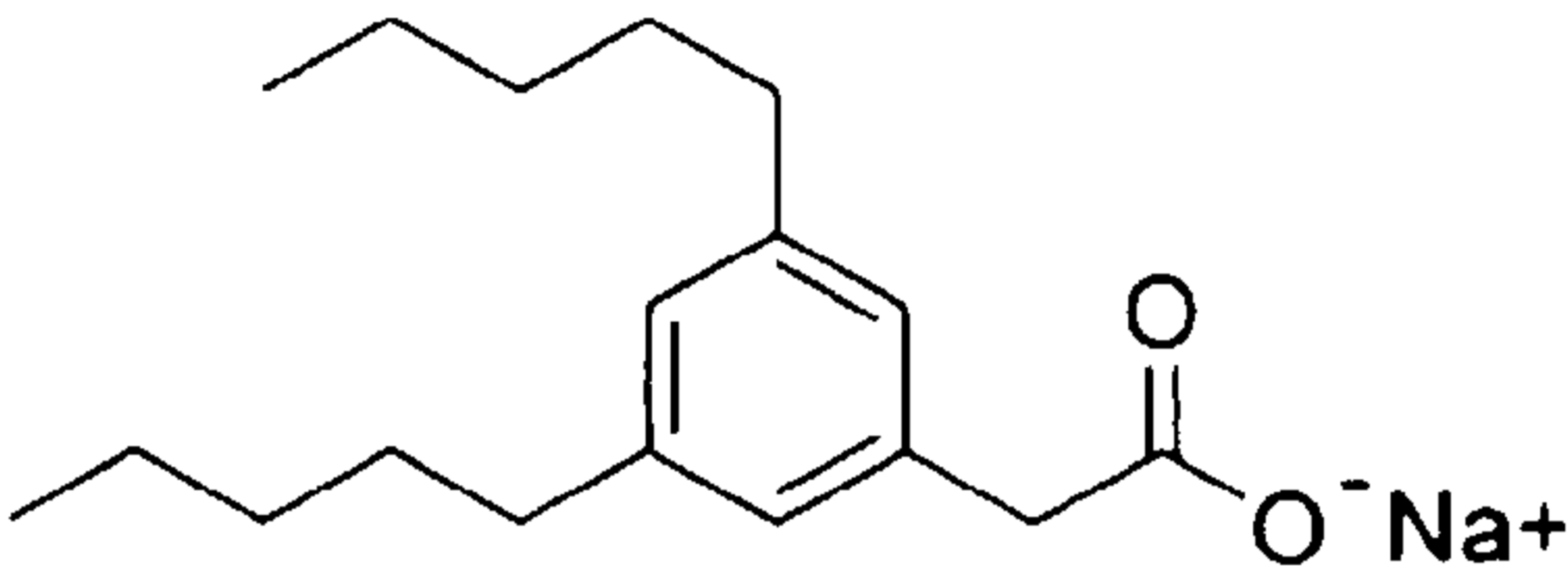
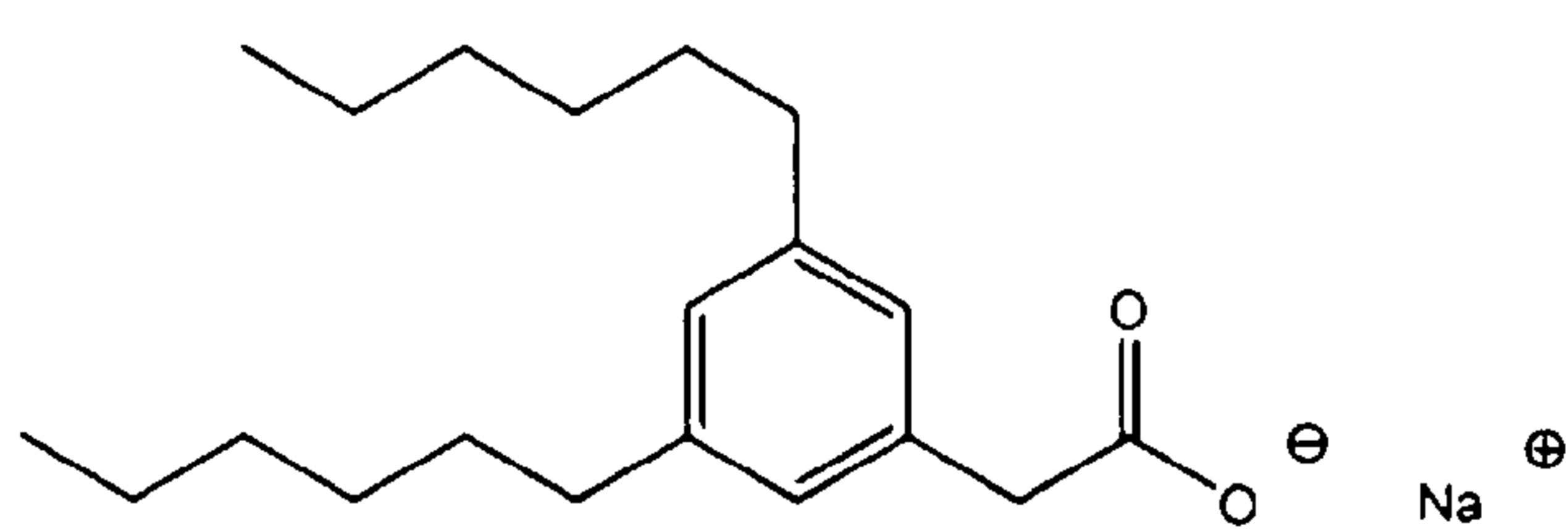
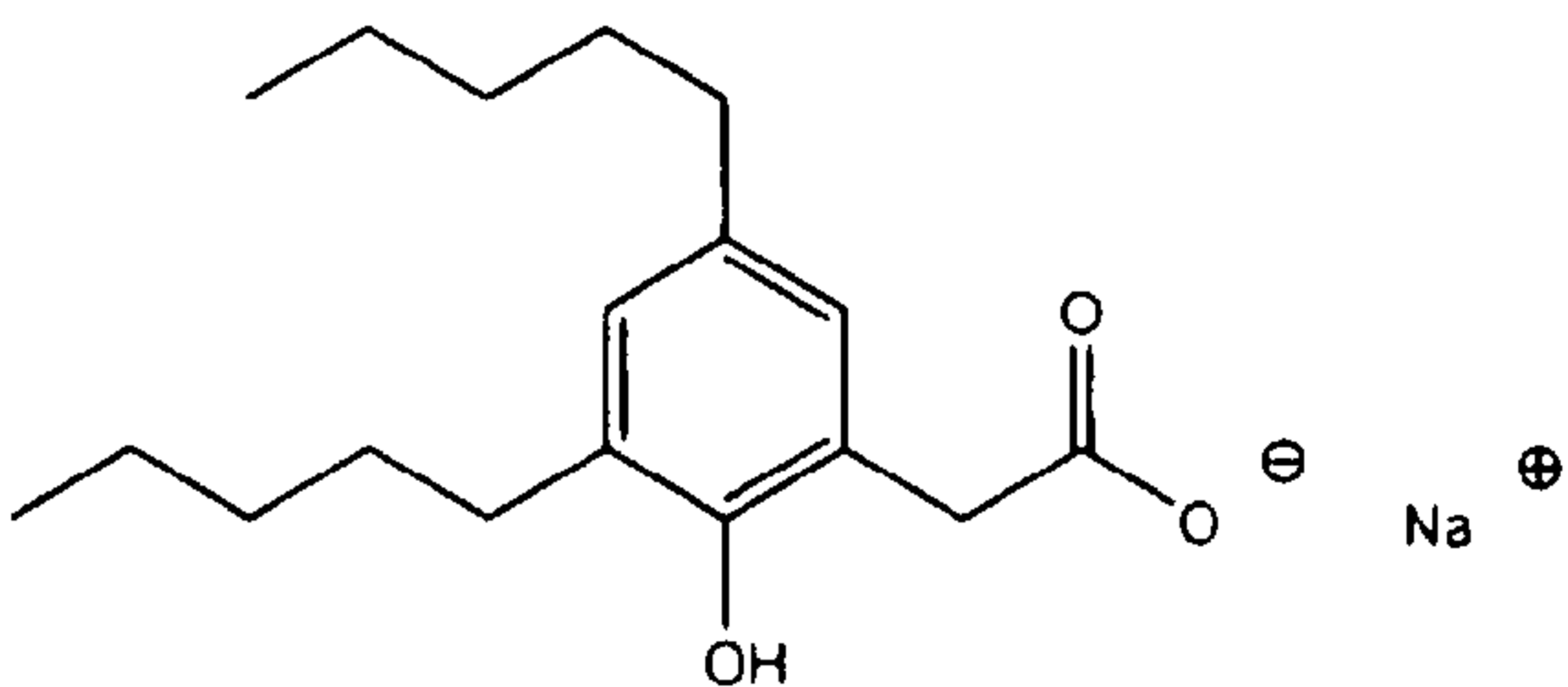
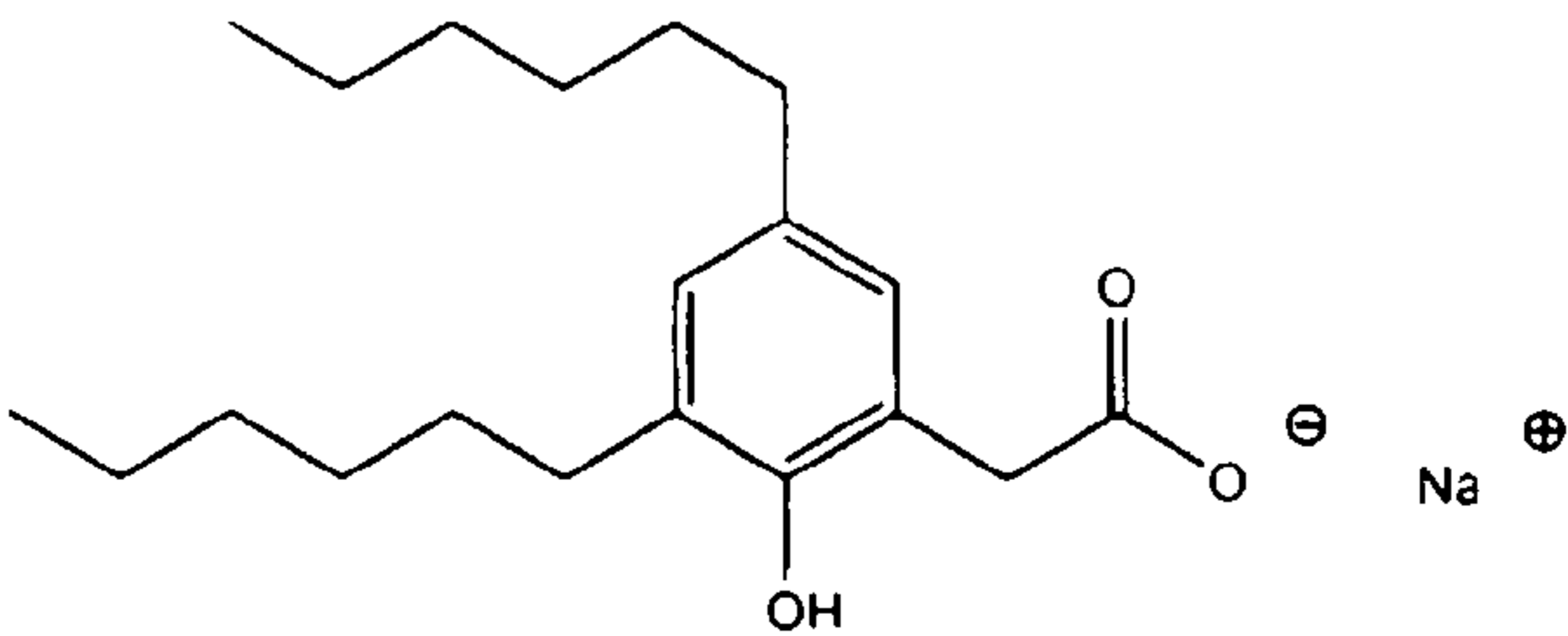
Q 為

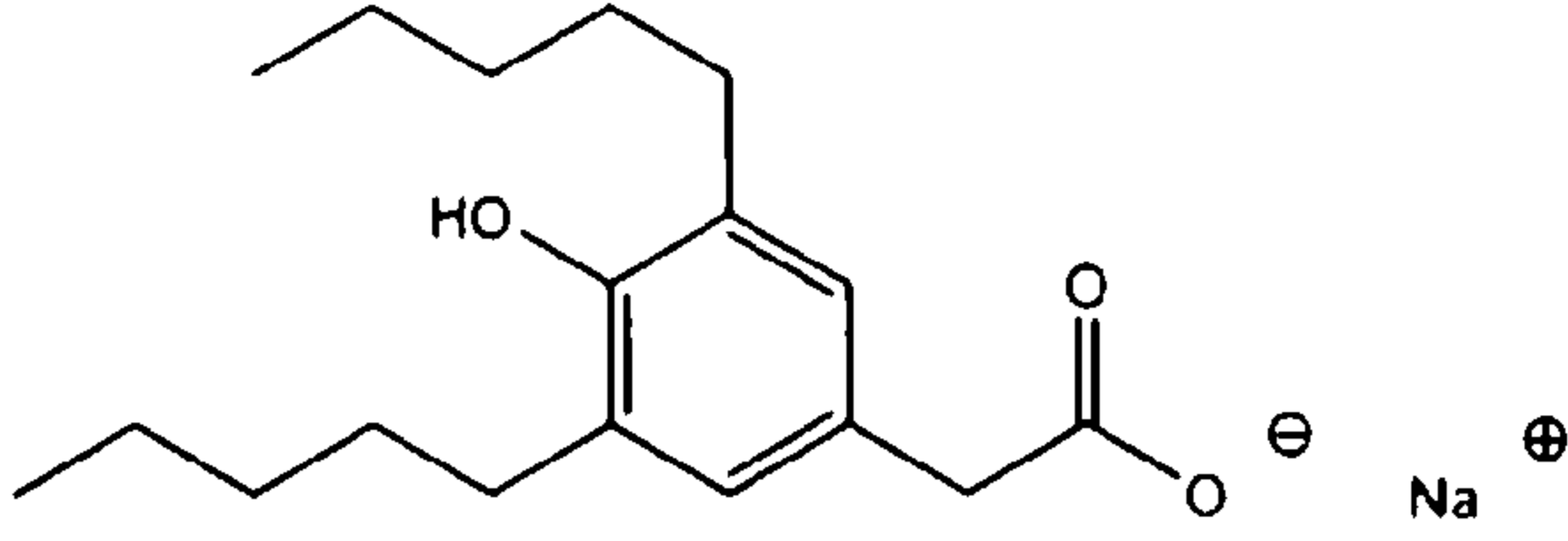
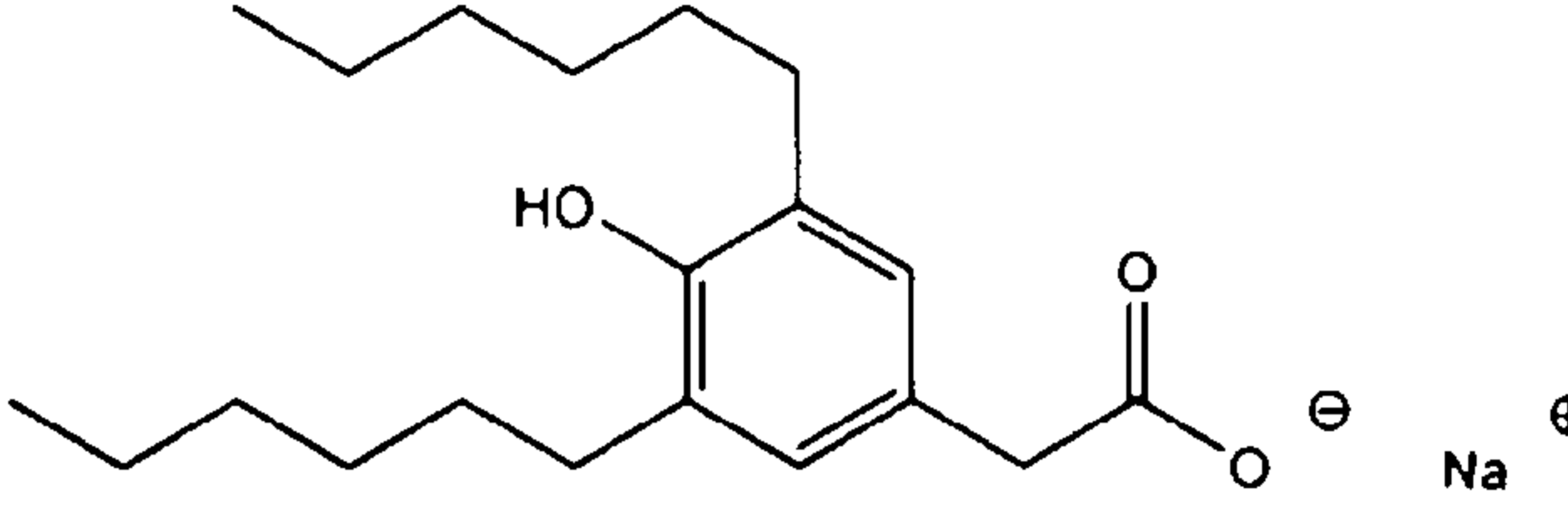
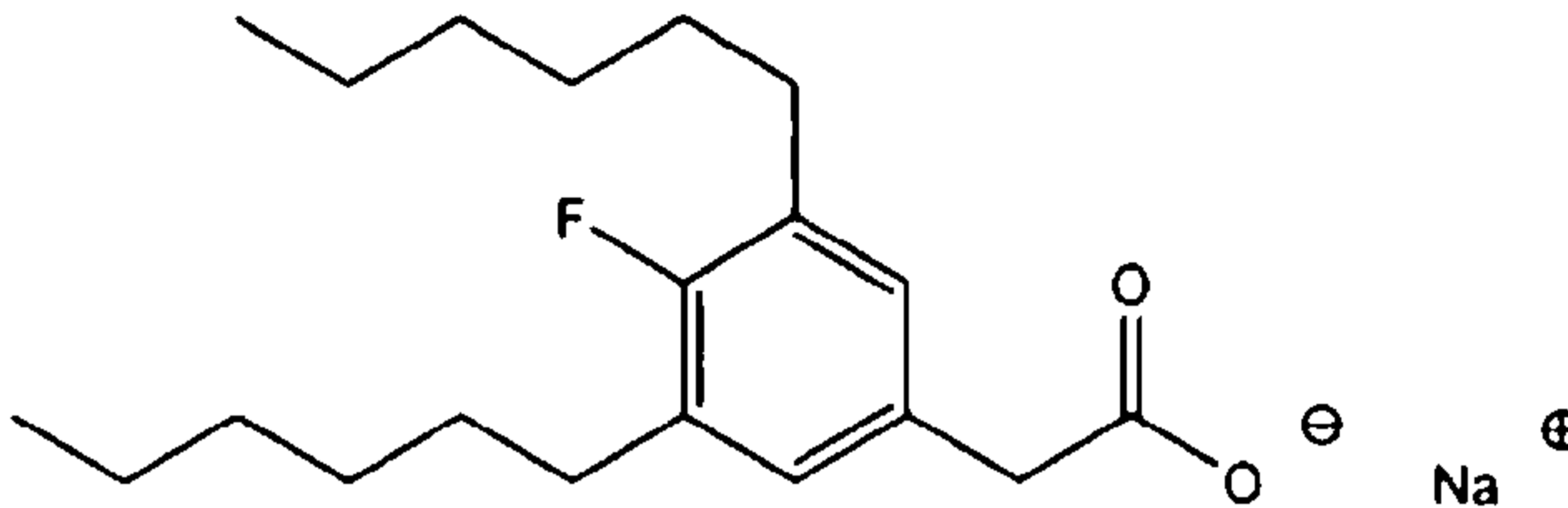
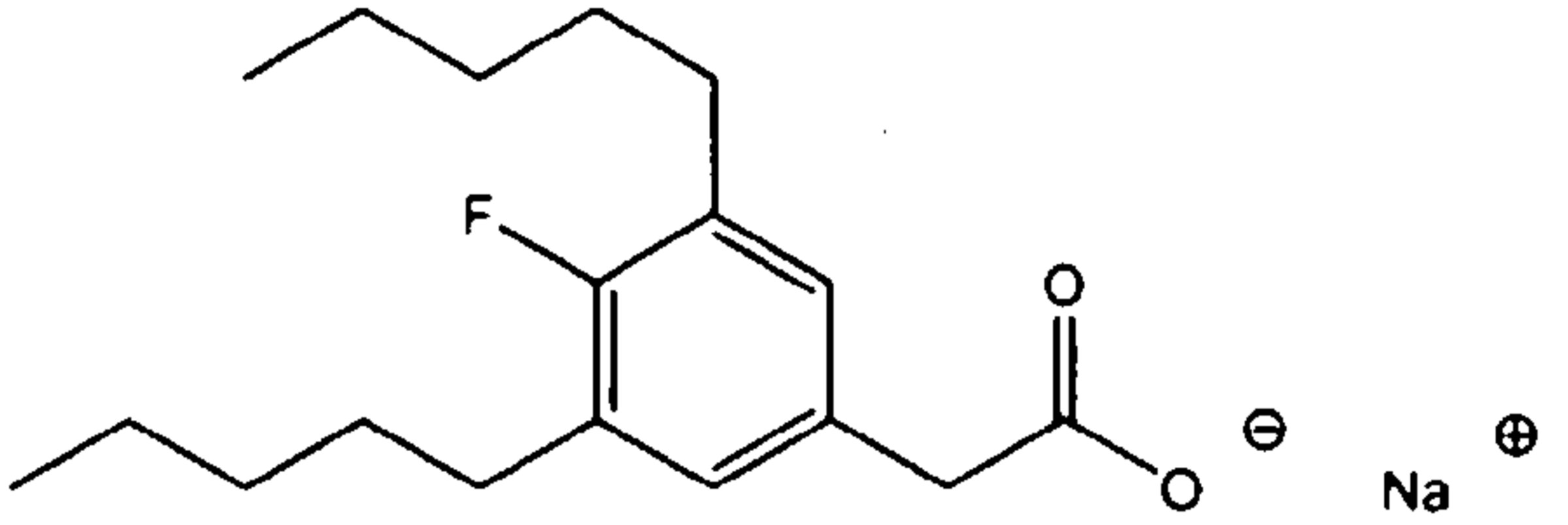
1) $(CH_2)_mC(O)OH$ ，其中 m 為 1 或 2，

- 2) $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- 3) $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- 4) $\text{CH}(\text{F})\text{-C}(\text{O})\text{OH}$,
- 5) $\text{CF}_2\text{-C}(\text{O})\text{OH}$, 或
- 6) $\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{O})\text{OH}$ 。

【0030】 在一較佳實施方案中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、錳鹽、鋅鹽、鐵鹽或銅鹽。較佳的化合物之醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

【0031】 根據本發明之較佳化合物為下列化合物之一：

化合物1	
化合物2	
化合物3	
化合物4	

化合物5	
化合物6	
化合物7	
化合物8	

【0032】 本發明亦關於一種用於減少細胞中之膠原產生之方法，其包括使該等細胞與治療有效量之本發明化合物接觸。該膠原較佳為膠原 1。該膠原產生較佳為膠原 mRNA 表現及膠原蛋白產生。根據一較佳實施方案，細胞處於培養中，為器官之一部分或為完全為活動物之一部分之器官之一部分，其中該動物包括但不限於小鼠、大鼠或人類。在細胞為完全為活動物之一部分之器官之一部分的情況下，使細胞與治療有效量之本發明化合物接觸的步驟等效于向動物投予化合物。在細胞為完全為活動物之一部分之器官之一部分且活動物為人類的情況下，化合物之治療有效量對應於較佳約 0.01% 至約 10% (w/w)、或約 0.1% 至 10% (w/w)、或約 1.0% 至約 10% (w/w)、約 0.1% 至約 5% (w/w)、或約 1.0% 至約 5% (w/w) 之局部投予

量，或對應於較佳約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg、或約 1 mg/kg 至 25 mg/kg、或約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 25 mg/kg、或約 10 mg/kg 至約 20 mg/kg 之經口投予量。在培養細胞之情況下，化合物之治療有效量對應於 0.01 mM 至 0.5 mM，且較佳為約 0.2 mM。

【0033】 本發明進一步關於一種用於在有需要之個體中預防纖維變性疾病及/或減緩纖維變性疾病之進展及/或治療纖維變性疾病的方法，其包括投予治療有效量之本發明化合物。在本發明之一較佳實施方案中，該纖維變性疾病為肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性。

【0034】 該化合物較佳經口投予。該個體較佳為人類。當化合物經口投予且個體為人類時，治療有效量較佳為約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg、或約 1 mg/kg 至約 25 mg/kg、或約 5 mg/kg 至約 25 mg/kg、或約 1 mg/kg 至約 20 mg/kg、或約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、或約 10 mg/kg 至約 20 mg/kg。

【0035】 根據本發明之一較佳實施方案，纖維變性疾病為肺纖維化。肺纖維化較佳為特發性肺纖維化、肉狀瘤病、囊腫性纖維化、家族性肺纖維化、矽肺病、石棉沈著病、煤礦工人塵肺病、碳塵肺病、過敏性肺炎、由吸入無機粉塵引起之肺纖維化、由感染物引起之肺纖維化、由吸入有毒氣體、氣溶膠、化學粉塵、煙霧或蒸氣引起之肺纖維化、藥物誘發之間質性肺病或肺性高血壓。

【0036】 在一實施方案中，纖維變性疾病為肝纖維化。根據本發明之一較佳實施方案，肝纖維化由慢性肝病、B 型肝炎病毒感染、C 型肝炎病毒感染、D 型肝炎病毒感染、血吸蟲病、酒精性肝病或非酒精性脂肪肝炎、肥胖症、糖尿病、蛋白質營養不良、冠狀動脈疾病、自體免疫肝炎、囊腫性纖維化、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症、原發性膽汁性肝硬化、藥物反應及暴露於毒素引起。

【0037】 在一實施方案中，纖維變性疾病為皮膚纖維化。根據本發明之一較佳實施方案，皮膚纖維化為癍痕形成、增生性癍痕形成、癍痕瘤、皮膚纖維變性病、傷口癒合、傷口延遲癒合、牛皮癬或硬皮病。該癍痕形成可能源自燒傷、創傷、手術損傷、輻射或潰瘍。該潰瘍可為糖尿病性

足潰瘍、靜脈性腿潰瘍或壓力性潰瘍。

【0038】 當纖維變性疾病為皮膚纖維化時，該化合物較佳經局部或經口投予。當該化合物經局部投予且該個體為人類時，本發明化合物之治療有效量較佳為約 0.01%至約 10% (w/w)、或約 0.1%至 10% (w/w)、或約 1.0%至約 10%(w/w)、或約 0.1%至約 5%(w/w)、或約 1.0%至約 5%(w/w)。當經口投予時，本發明化合物之治療有效量較佳為約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg、或約 1 mg/kg 至 25 mg/kg、或約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 25 mg/kg、或約 10 mg/kg 至約 20 mg/kg，且個體為人類。

【0039】 在一實施方案中，纖維變性疾病為腎纖維化。根據本發明之一較佳實施方案，腎纖維化由腎衰竭後之透析、導管置放、腎病、腎小球硬化、腎小球腎炎、慢性腎功能不全、急性腎損傷、末期腎病或腎衰竭引起。

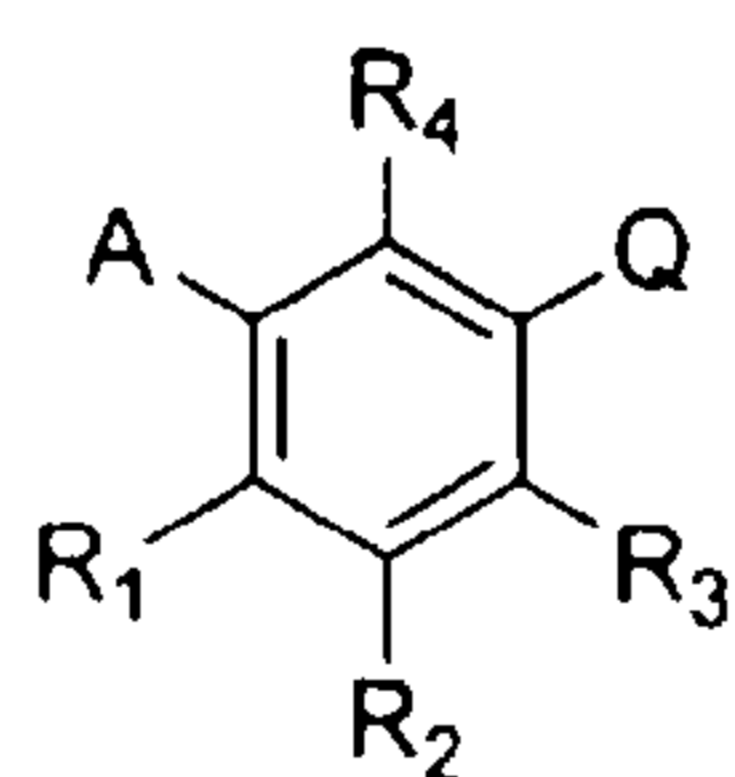
【0040】 根據一較佳實施方案，本發明亦關於一種用於拮抗哺乳動物之器官（諸如肺、肝臟、皮膚或心臟）中之膠原分泌或膠原沈積的方法，其包括向有需要之該哺乳動物投予治療有效量之本發明化合物，其中該器官為腎臟、肺、肝臟、皮膚或心臟。有需要之哺乳動物為在諸如腎臟、肺、肝臟、皮膚或心臟之器官中經受過多膠原分泌或膠原沈積的哺乳動物。通常，器官中之過多膠原分泌或膠原沈積由損傷或傷害引起。該等損傷及傷害具器官特異性且于本文詳細描述於先前技術部分及整個說明書中。上文詳細描述之治療有效量亦適用於拮抗器官中之膠原分泌或膠原沈積之本方法。本文所述之投予途徑亦適用於本方法。該化合物較佳經足夠時段投予以完全或部分拮抗器官中之膠原沈積水准。本文所用之術語「拮抗」欲意謂「降低」或「減少」。足夠時段可為在一周內、或 1 周至 1 個月、或 1 至 2 個月、或 2 個月以上。對於慢性病狀，本發明化合物宜終生投予。

【0041】 在一實施方案中，纖維變性疾病為心臟纖維化。在此實施方案中，治療有效量較佳為約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg，且較佳為或約 1 mg/kg 至 25 mg/kg、或約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 25 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 20 mg/kg、或約 10 mg/kg 至約 20 mg/kg。該化合物較佳經口投予。該個體較佳為人類。

【0042】 在另一較佳實施方案中，本發明化合物可與治療有效量之第二化合物組合投予，其中該第二化合物較佳為已知可有效預防或治療或潛在預防或治療纖維變性疾病的治療劑。根據本發明之一實施方案，該化合物可與治療有效量的第二化合物組合投予，該第二化合物為免疫抑制藥物、消炎藥物、細胞介素、單株抗體、多重受體酪胺酸激酶抑制劑、抗氧化劑、酶抑制劑、整合素抑制劑、高血壓抑制劑、脂質受體調節劑或噻唑啉二酮。

【0043】 除先前劑量實施方案之外，對於所有上述纖維變性疾病，當本發明化合物經口投予人類時，化合物之治療有效量較佳對應於約 0.01% 至約 10% (w/w)、或約 0.1% 至 10% (w/w)、或約 1.0% 至約 10% (w/w)、約 0.1% 至約 5% (w/w)、或約 1.0% 至約 5% (w/w)。在所有上述纖維變性疾病中，當本發明化合物經口投予人類時，化合物之治療有效量較佳對應於約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg、或約 1 mg/kg 至 25 mg/kg、或約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 25 mg/kg、或約 10 mg/kg 至約 20 mg/kg。

【0044】 本發明亦關於一種用於在有需要的個體中預防纖維變性疾 病及/或減緩纖維變性疾病之進展及/或治療纖維變性疾病的套組。該套組包含由下式表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A 為 C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；或較佳為 C₅ 烷基、C₅ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3；或較佳為 C₆ 烷基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 4；

R₁ 為 H、F 或 OH；或較佳為 H 或 OH；

R_2 為 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 3 或 4；或較佳為 C_5 烷基、 C_5 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 3；或較佳為 C_6 烷基、 C_6 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 4；

R_3 為 H、F、OH 或 CH_2Ph ；或較佳為 H、F 或 OH；或較佳為 H 或 OH；

R_4 為 H、F 或 OH；或較佳為 H 或 OH；

Q 為

- 1) $(CH_2)_mC(O)OH$ ，其中 m 為 1 或 2，
- 2) $CH(CH_3)C(O)OH$ ，
- 3) $C(CH_3)_2C(O)OH$ ，
- 4) $CH(F)-C(O)OH$ ，
- 5) $CF_2-C(O)OH$ ，或
- 6) $C(O)-C(O)OH$ ；

以及關於向罹患該纖維變性疾病之個體投予治療有效量之該化合物的說明書。在本發明之一較佳實施方案中，該纖維變性疾病為肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性。該套組亦可包含關於投予任何上文揭示之治療有效量之經口投予化合物的說明書。

【0045】 對於所有纖維變性疾病，該套組較佳進一步包含關於向人類個體每天經口投予約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg 化合物的說明書。

【0046】 當纖維變性疾病為皮膚纖維化時，該套組較佳進一步包含表明向人類個體每天經局部投予約 0.01% 至約 10% (w/w) 之化合物的說明書；或表明向人類個體每天經口投予約 1 mg/kg 至約 50 mg/kg 化合物的說明書。

【0047】 如本文所用，術語「烷基」意欲包括具有五個或六個碳原子

之支鏈及直鏈飽和脂族烴基。上文定義之烷基的實例包括但不限於正戊基、正己基、異戊基、異己基、第三戊基及第三己基。類似地，如本文所用，術語「烯基」意欲包括具有五個或六個碳原子且其中至少兩個碳原子由雙鍵彼此鍵結且具有 E 或 Z 區域化學及其組合的不飽和直鏈或支鏈烴基。上文定義之烯基的實例包括但不限於 1-戊烯基、2-戊烯基、1-己烯基及 2-己烯基。

【0048】 本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心、手性軸及手性平面，且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，隨後可根據絕對立體化學諸如(R)-或(S)-進行定義。因此本發明意欲包括所有此等可能的異構體，以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)；異構體可使用手性合成子或手性試劑製備或使用習知技術諸如逆相 HPLC 離析。外消旋混合物可經製備且隨後分離為個別光學異構體或此等光學異構體可藉由手性合成來製備。對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法離析，例如，藉由形成非對映異構鹽，其隨後可藉由結晶、氣相-液相或液相層析分離，或使一種對映異構體與對映異構體特異性試劑選擇性反應。

【0049】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」欲意謂保持自由酸之生物效能及特性且在生物學上或在其他方面非不合需要之彼等鹽。此等鹽衍生自無機鹼或有機鹼與有機酸之加成。由無機鹼製備之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、錳鹽、鋅鹽、鐵鹽、銅鹽及其類似物。由有機鹼製備之鹽包括但不限於以下各物之鹽：一級、二級及三級胺、經取代之胺（包括天然存在之經取代之胺）、環胺及鹼性胺基酸（離胺酸、精胺酸及組胺酸）。醫藥學上可接受之鹽的實例亦描述於例如 Berge 等人，「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)中。本發明化合物之較佳鹽為鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽；且更佳為鈉鹽。醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有酸部分之母體化合物合成。一般而言，此等鹽係藉由使此等化合物之自由酸形式與化學計算量之適當鹼于水中或於有機溶劑中或於水性/有機溶劑混合物中反應來製備。鹽可在化合物之最終分離或純化期間就地製備或藉由分別使自由酸形式之經純化

本發明化合物與所需相應鹼反應且分離產物鹽來製備。

【0050】 如上文所指示及下文所例示，本發明化合物具有有益之醫藥特性並且可具有用於預防及/或治療個體之各種纖維變性疾病及相關病狀的醫藥應用。本發明人所預期之藥學及醫藥應用包括但不限於處理肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性之彼等應用。

【0051】 術語「個體」包括可能發生纖維變性疾病或易於患上此病狀之活有機體。術語「個體」包括動物，諸如哺乳動物或鳥類。個體較佳為哺乳動物。個體更佳為人類。個體甚至更佳為需要治療之人類患者。

【0052】 如本文所用，「預防」欲指至少降低獲得疾病或病症之風險（或易感性）的可能性（亦即，在可能患上或易患上疾病但尚未經歷或顯示該疾病之症狀的患者中造成該疾病之至少一種臨床症狀未出現）。用於鑒別此等患者之生物及生理參數提供于本文中且亦為醫師所熟知。

【0053】 術語個體之「治療」包括向個體施用或投予本發明化合物（或向來自個體之細胞或組織施用或投予本發明化合物），目的在於延遲、減緩、穩定化、治療、治癒、緩解、減輕、改變、醫治、減少惡化、改善、改進或影響疾病或病狀、疾病或病狀之症狀、或疾病或病狀之風險（或易感性）。術語「治療」係指損傷、病變或病狀之治療或改善成功的任何指示，包括任何客觀或主觀參數，諸如消除；緩解；惡化速率減小；疾病嚴重程度減小；穩定化、減輕症狀或使個體更耐受損傷、病變或病狀；減緩惡化或衰退之速率；使惡化終點之衰弱程度較小；或改善個體之身體或精神健康狀況。

【0054】 本發明係關於用於預防及/或治療纖維變性疾病之方法、化合物、組成物及套組。

【0055】 術語「纖維變性疾病」意謂特徵為細胞外基質（主要由膠原組成）過度積聚且當正常組織經瘢痕組織置換時導致功能損失的任何纖維化或疾病。纖維變性疾病包括但不限於肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化及黃斑變性。

【0056】 術語「肺纖維化」意謂肺中形成或產生過多纖維結締組織（纖

維化)，從而導致產生癥痕化（纖維變性）組織。更確切地說，肺纖維化為造成肺泡及肺間質組織腫脹及癥痕形成之慢性疾病。癥痕組織置換健康組織且造成炎症。此慢性炎症又為纖維化之前奏。此種對肺組織之損傷造成肺變硬，隨後使呼吸愈來愈困難。

【0057】 肺纖維化為可由許多不同原因引起之複雜疾病，該等原因包括因吸入小粒子（石棉、磨細石料、金屬粉塵、香煙煙霧中存在之粒子、二氧化矽粉塵等）誘發之肺部微觀損傷。或者，肺纖維化可作為其他疾病（自體免疫疾病、病毒性或細菌性感染等）之副作用而出現。某些藥物，諸如細胞毒性劑（例如博萊黴素、白消安及甲胺喋呤）、抗生素（例如呋喃妥因、柳氮磺胺吡啶）、抗心律失常藥（例如胺碘達隆（amiodarone）、妥卡胺（tocainide））、消炎藥物（例如金、青黴胺）、違禁藥物（例如快克可卡因、海洛因），亦可造成肺纖維化。然而，當在無已知原因下出現肺纖維化時，將其稱為「特發性」或特發性肺纖維化（IPF）。

【0058】 肺纖維變性病被認為是起始於肺實質之急性損傷，其導致慢性間質性炎症，隨後纖維母細胞活化及增殖，且最終發展為肺纖維化及組織破壞之常見終點。當前研究表明，炎症在 IPF 中不甚重要，IPF 似乎主要為回應一些未知觸發之纖維母細胞活化及增殖病症。廣義而言，纖維變性肺部疾病之表現可以歸納如下：其可為慢性、隱伏性及緩慢進行性的；其可為亞急性的，具有消散性、緩解性、復發性或進行性過程；以及其可為急性的，具有爆發性、進行性、緩解性或消散性過程。具有慢性、隱伏性及緩慢進行性過程之病症為臨床上類似於 IPF 且通常有共同病理學者（亦即 UIP）。許多結締組織疾病（例如類風濕性關節炎；CREST 症候群（皮膚鈣沈著症、雷諾氏症候群（Raynaud's syndrome）、食管運動障礙、指硬皮病及毛細管擴張症）；症候群/進行性全身性硬皮病；全身性紅斑狼瘡；混合性結締組織疾病；塵肺病（例如石綿沈著病、矽肺病）；慢性過敏性肺炎；及藥物相關之肺纖維化（例如由於博萊黴素））一般屬於此類別。與職業暴露相關之臨床上明顯之肺部疾病（例如塵肺病）的發展一般在暴露後很多年才出現。輻射性纖維化通常在輻射曝露後數月至數年才出現。在使用肺毒性藥物與產生纖維變性疾病之間可能出現數月或數年之滯後時間。該作用

可為劑量依賴性（例如博萊黴素），但在其他情況下，關係不甚明顯。結締組織疾病之肺部表現可能在關節疾病發作之前、同時或很多年後才出現。肺部肉狀瘤病儘管有時急性或亞急性發作，但在一些情況下可能隨時間隱伏存在。具有可變過程之亞急性表現以隱源性機化肺炎（COP）為代表。COP 通常在流感樣疾病發作後數周或數月才出現。該過程為可變的且可自發緩解或進展。該病症被認為對類固醇療法極具反應性，但當類固醇類撤除或逐漸減少時其可再次出現。在一些情況下，COP 可進展為末期纖維變性肺部疾病。具有急性發作之病症以急性間質性肺炎（AIP）為代表，其為重度肺損傷之特發形式。組織病理學為具有彌漫性肺泡損傷之成人呼吸窘迫症候群之組織病理學。患者不具有早先肺病史或存在潛在間質性疾病之加速期的一部分。大多數患者迅速進展為呼吸衰竭。一些患者可用類固醇類或其他免疫抑制療法進行改善。

【0059】 術語「肝纖維化」意謂肝臟中形成或產生過多纖維結締組織（纖維化），從而導致產生癍痕化（纖維變性）組織。癍痕化組織藉由纖維化過程置換健康組織且導致後續肝硬化及肝細胞癌。

【0060】 術語「皮膚纖維化」意謂上皮細胞或纖維結締組織之過度增殖（纖維化），從而導致產生癍痕化（纖維變性）組織。癍痕化組織藉由纖維化過程置換健康組織且可為全身性硬皮病之前奏。皮膚纖維化意欲涵蓋任何皮膚組織及上皮細胞之纖維化，包括但不限於血管及靜脈、器官或腺體之內腔諸如下頷下、膽囊、甲狀腺毛囊、汗腺管、卵巢、腎臟之導管；齒齦、舌、齶、鼻、喉、食道、胃、腸、直腸、肛門及陰道之上皮細胞；真皮、癍痕、皮膚及頭皮。本發明化合物可有效促進傷口癒合且具有一或多種下列活性：

- 改善膠原組織化及/或減少該傷口中之傷口多孔性；
- 減少該傷口中由纖維母細胞及上皮細胞產生之膠原過度產生；
- 減少該傷口中之上皮間質轉化；
- 減少該傷口中之纖維母細胞遷移及活化；

- 減少及/或抑制該傷口中之皮膚增厚；
- 減少及/或抑制炎性細胞向該傷口之募集。

【0061】 一般而言，預防性及治療性用途包括向有需要之個體、較佳人類患者投予如本文所述之化合物。根據本發明之化合物可與治療有效量之第二化合物組合投予，該第二化合物可包括於相同的醫藥組成物中或第二醫藥組成物中。該第二化合物宜為免疫抑制藥物，包括但不限於環孢靈、硫唑嘌呤、環磷醯胺或黴酚酸嗎啉乙酯；消炎藥物，包括但不限於皮質類固醇（例如潑尼松）；細胞介素，包括但不限於干擾素- α 、干擾素- γ 、介白素 12；單株抗體，包括但不限於 CTGF、TGF- β 、MCP-1、IL-4 及 IL-13；多重受體酪胺酸激酶抑制劑，包括但不限於尼達尼布及 JNK（激酶）抑制劑坦茲替布（CC-930）；抗氧化劑，諸如但不限於 N-乙醯基半胱胺酸、吡非尼酮（pirfenidone）、維生素 E、S-腺苷甲硫胺酸或青黴胺；酶抑制劑，包括但不限於離胺醯氧化酶樣 2（LOXL2 酶）；整合素抑制劑，例如但不限於 $\alpha_v\beta_6$ ；脂質受體調節劑，包括但不限於溶血磷脂酸受體拮抗劑；吡非尼酮或噻唑啉二酮。

【0062】 本發明之一相關態樣關於包含一或多種本文所述之本發明化合物的醫藥組成物及套組。如上文所指示，本發明化合物可用於預防及/或治療纖維變性疾病。

【0063】 本發明之一相關態樣關於與纖維變性疾病有關之化合物的預防性及治療性用途。

【0064】 肺纖維化可導致若干嚴重併發症。因為纖維變性之肺部的氧攝入能力受損，所以可能產生低血氧含量（*低血氧症*）。氧缺乏可能影響整個身體。肺纖維化之另一併發症為*肺性高血壓*（肺動脈高血壓）。肺部瘢痕組織可使得血液更難以流過。壓力增加使得心臟負荷更大且導致心臟衰弱並擴張，使其泵送效率降低並產生心臟衰竭。當人們產生腹部流體積聚、腿部腫脹或頸靜脈脈動顯著時，疑似此病症。

【0065】 肝纖維化可導致嚴重的肝臟機能不良且可導致肝臟完全失去功能。

【0066】 在因手術或事故造成之皮膚損傷後，皮膚纖維化可導致雜亂印記、永久傷痕及癍痕，造成嚴重的美觀問題及皮膚變硬。

【0067】 如本文所用，術語「治療有效量」意謂當投予個體用於治療或預防特定病症、疾病或病狀時，足以實現該病症、疾病或病狀之此種治療或預防的化合物量。劑量及治療有效量可例如根據多種因素而改變，該等因素包括所用特定藥劑之活性、個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速率、及任何藥物組合（若適用）、專業人員希望化合物對個體之作用及化合物之特性（例如，生物可用性、穩定性、效能、毒性等），以及個體所罹患之特定病症。另外，經靜脈內投予之治療有效量可取決於個體之血液參數，例如脂質概況、胰島素含量、血糖或肝臟代謝。治療有效量亦將根據疾病狀態之嚴重程度、器官功能或潛在之疾病或併發症而改變。可使用任何可用之檢定（包括本文所述之檢定）來確定此等適當劑量。當一或多種本發明化合物欲投予人類時，醫師可例如首先規定相對低之劑量，隨後增大劑量直至獲得適當的反應。在人類中，根據本發明之化合物在人類中之經口投予劑量為 1 mg/kg 至 50 mg/kg、較佳 5 mg/kg 至 20 mg/kg、更佳 5 mg/kg 至 15 mg/kg、此外更佳約 1 mg/kg 至 10 mg/kg。本發明化合物在人類中之局部投予劑量為 0.01%至 10% (w/w)、較佳 0.1%至 5% (w/w) 且更佳 1%至 5%。小鼠代謝比人類代謝更快地消除任何化合物，因此對於化合物於小鼠中之測試，劑量可倍增 10 倍至 20 倍。

【0068】 如本文所用，術語「醫藥組成物」係指存在至少一種根據本發明之化合物及醫藥學上可接受之媒劑。

【0069】 「醫藥學上可接受之媒劑」係指與化合物一起投予之稀釋劑、佐劑、賦形劑或載劑。術語「醫藥學上可接受」係指適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、不相容性、不穩定性、刺激性、過敏反應及其類似特性且與合理的效益/風險比相稱的藥物、藥劑、惰性成分等。其較佳係指已由或可由聯邦或州政府之管理機構批准或列於美國藥典或其他公認藥典中用於動物且更特定言之用於人類的化合物或組成物。醫藥學上可接受之媒劑可為溶劑或分散介質，其包含例如水、乙醇、多元醇（例

如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、其合適混合物以及植物油。醫藥學上可接受之媒劑的其他實例包括但不限於：注射用水 USP；水性媒劑，諸如但不限於氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖/氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶性媒劑，諸如但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如但不限於玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。可藉由添加抗細菌劑及抗真菌劑（例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物）來達成微生物作用之預防。在許多情況下，組成物中包括等滲劑，例如糖、氯化鈉或多元醇諸如甘露糖醇及山梨糖醇。可藉由在組成物中包括延遲吸收劑（例如單硬脂酸鋁或明膠）來產生可注射組成物之延長吸收。

【0070】 在一些實施方案中，本發明組成物包含有效量之具有上文式之化合物。尤其較佳為 2-[3,5-二戊基苯基]乙酸鈉鹽。

【0071】 在一些實施方案中，本發明關於用於預防及/或治療肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性的醫藥組成物。

【0072】 本發明化合物可在投予之前使用可用技術及程序調配成醫藥組成物。例如，可以適於藉由局部、經口、靜脈內（iv）、肌肉內（im）、儲槽式肌肉內（depo-im）、皮下（sc）、儲槽式皮下（depo-sc）、舌下、鼻內、鞘內局部或直腸途徑投予的方式調配醫藥組成物。

【0073】 較佳地，本發明化合物可經口投予或局部投予。調配物宜以單位劑型呈現且可藉由製藥技術中熟知之任何方法製備。製備此等調配物或組成物之方法包括使本發明化合物與醫藥學上可接受之媒劑（例如，惰性稀釋劑或可同化之食用載劑）及視情況一或多種輔助成分締合的步驟。一般而言，藉由使本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地締合以及隨後必要時成形產品來製備調配物。此等治療上有用之組成物中之治療劑的量使得可獲得合適劑量。

【0074】 適於經口投予之本發明調配物可呈以下形式：膠囊（例如硬殼或軟殼明膠膠囊）、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠、散劑、顆粒劑、錠片、

糖衣丸（例如有包衣（例如腸溶包衣）或無包衣），或於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液，或水包油或油包水乳液，或酏劑或糖漿，或片劑或漱口劑以及其類似形式，其各含有預定量之本發明化合物作為活性成分。本發明化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投予，或直接併入個體之飲食中。此外，在某些實施方案中，此等錠片可經調配以（a）提供暫態或快速藥物釋放（亦即其上面無塗層）；（b）經包覆例如以隨時間提供持續藥物釋放；或（c）包覆腸溶包衣以提供更好胃腸耐受性。可藉由習知方法達成包衣包覆，典型地為 pH 或時間依賴性包衣，以使得本發明化合物於所需位置附近釋放，或在多個時間釋放以延長所需作用。此等劑型典型地包括但不限於鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、蠟及蟲膠中之一或多者。

【0075】 在用於經口投予之固體劑型中，本發明化合物可與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或下列中之任一者：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇或矽酸；黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；溶解阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；濕潤劑，例如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；以及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組成物亦可包含緩衝劑。相似類型之固體組成物亦可用作使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充明膠膠囊及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

【0076】 經口組成物典型地包括液體溶液、乳液、懸浮液及其類似物。適於製備此等組成物之醫藥學上可接受之媒劑為本領域中所熟知。用於糖漿、酏劑、乳液及懸浮液之典型載劑組分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨糖醇及水。對於懸浮液而言，典型的懸浮劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、黃蓍膠及海藻酸鈉；典型的濕潤劑包括卵磷脂及聚山梨醇酯 80；且典型的防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸

鈉。經口液體組成物亦可含有一或多種組分，諸如上文揭示之甜味劑、調味劑及著色劑。

【0077】 適於注射用途之醫藥製劑可包括無菌水溶液（具水溶性時）或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在所有情況下，組成物必須無菌且必須為流體以便存在易注射性。其在製造及儲存條件下必須穩定且必須抵抗諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。可藉由將所需量之治療劑與所需要之上文所列成分中之一者或組合併入適當溶劑中，接著過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將治療劑併入含有基本分散介質及來自上文所列成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其得到活性成分（亦即治療劑）加來自其先前無菌過濾溶液之任何額外所需成分的粉末。

【0078】 亦提供適於以氣霧劑形式藉由吸入投予之醫藥調配物。此等調配物包含具有任何本文式之所需化合物或此（等）化合物之複數個固體粒子的溶液或懸浮液。例如，預期本發明化合物之金屬鹽具有可用於製備用於藉由吸入投予之活性醫藥成分（API）之精細粒子而非此等化合物之自由酸形式的物理化學特性。所需調配物可置於小腔中且噴霧。可藉由壓縮空氣或藉由超音能量來實現噴霧以形成複數個包含藥劑或鹽之液滴或固體粒子。該等液滴或固體粒子應具有約 0.5 至約 5 微米範圍內之粒徑。可藉由以本領域中已知之任何適當方式、諸如藉由微米尺寸化加工具有任何本文所述式之固體劑或其鹽來獲得固體粒子。固體粒子或液滴之尺寸應為例如約 1 至約 2 微米。在此方面，商業噴霧器可用于達成此目的。適於以氣霧劑形式投予之醫藥調配物可為液體形式，該調配物應于包含水之載劑中包含具有任何本文所述式之水溶性劑或其鹽。可存在介面活性劑，當進行噴霧時，該介面活性劑充分降低調配物之表面張力以導致形成在所需尺寸範圍內之液滴。

【0079】 本發明組成物亦可經局部投予個體，例如，藉由將組成物直接放置於個體之表皮或上皮組織上或使組成物在個體之表皮或上皮組織上擴散，或經由「貼片」經皮投予。此等組成物包括例如洗劑、乳膏、溶液、

凝膠、乳液及固體。此等局部組成物可包含有效量、通常約 0.01% 至約 10% (w/w)、或約 0.1% 至約 5% (w/w)、或約 1% 至約 5% (w/w) 的本發明化合物。適於局部投予之載劑典型地以連續膜形式原位保留於皮膚上，且抵抗因排汗或浸于水中而移除。一般而言，載劑為有機性質且能夠於其中分散或溶解治療劑。該載劑可包括醫藥學上可接受之潤膚劑、乳化劑、增稠劑、溶劑及其類似物。載劑可包括胎脂。局部調配物包括一或多種賦形劑，諸如但不限於保護劑、吸附劑、緩和劑、潤膚劑、防腐劑、抗氧化劑、保濕劑、緩衝劑、增溶劑、皮膚滲透劑及介面活性劑。合適的保護劑及吸附劑包括但不限於粉塵劑、硬脂酸鋅、火棉膠、二甲聚矽氧烷、聚矽氧、碳酸鋅、蘆薈凝膠及其他蘆薈產品、維生素 E 油、尿囊素 (allatoin)、甘油、礦脂及氧化鋅。合適的緩和劑包括但不限於安息香、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯醇。合適的潤膚劑包括但不限於動物及植物脂肪及油、肉豆蔻醇、明礬及乙酸鋁。合適的防腐劑包括但不限於四級銨化合物，諸如氯化苯甲煙銨、苄索氯銨、西曲溴銨 (cetrimide)、地喹氯銨 (dequalinium chloride) 及氯化十六烷基吡錠；汞劑，諸如硝酸苯汞、乙酸苯汞及硫柳汞；醇劑，例如氯丁醇、苯乙醇及苄醇；抗細菌酯，例如對羥基苯甲酸酯；及其他抗微生物劑，諸如氯己定 (chlorhexidine)、氯甲酚、苯甲酸及多黏菌素。合適的抗氧化劑包括但不限於抗壞血酸及其酯、亞硫酸氫鈉、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基苯甲醚、生育酚，及螯合劑如 EDTA 及檸檬酸。合適的保濕劑包括但不限於甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、尿素及丙二醇。適於本發明使用之緩衝劑包括但不限於乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、乳酸緩衝劑及硼酸鹽緩衝劑。合適的增溶劑包括但不限於四級銨氯化物、環糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂及聚山梨醇酯。合適的皮膚滲透劑包括但不限於乙醇、異丙醇、辛基苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇 400、丙二醇、N-癸基甲基亞砒、脂肪酸酯 (例如，肉豆蔻酸異丙酯、月桂酸甲酯、單油酸甘油酯及丙二醇單油酸酯)；及 N-甲基吡咯啉酮。

【0080】 可用于獲得藥劑於個體中之全身性傳遞的其他組成物可包括舌下、經頰及經鼻劑型。此等組成物典型地包含一或多種可溶性填充劑物質，諸如蔗糖、山梨糖醇及甘露糖醇；及黏合劑，諸如阿拉伯膠、微晶

纖維素、羧甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素。亦可包括上文揭示之助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑及調味劑。

【0081】 根據本發明之化合物亦可非經腸、經腹膜內、經脊柱內或經腦內投予。對於此等組成物，本發明化合物可於甘油、液體聚乙二醇及其混合物中以及於油中製備。在普通儲存及使用條件下，此製劑可含有防腐劑以防止微生物之生長。

【0082】 對於預防纖維變性疾病/減緩纖維變性疾病之進展/治療纖維變性疾病之方法，本發明之方法亦可包括共同投予至少一種根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及投予另一治療有效劑用於預防纖維變性疾病及/或減緩纖維變性疾病之進展及/或治療纖維變性疾病。因此，本發明亦關於一種用於預防、減少或消除上述疾病或病狀中之任一者之症狀或併發症的方法。該方法包括向有需要之個體投予包含至少一種本發明化合物之第一醫藥化合物及包含一或多種其他活性成分之第二醫藥組成物，其中所有活性成分以足以抑制、降低或消除欲治療之疾病或病狀之一或多種症狀或併發症的量投予。在一個態樣中，第一醫藥組成物與第二醫藥組成物之投予短暫間隔至少約兩分鐘。第一藥劑較佳為式 I 化合物。第二藥劑可選自上文給出化合物之清單。

【0083】 本發明不欲局限于本文所示之實施方案，但符合與本文公開之原理及新穎特徵一致的最廣泛範疇。

【0084】 除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一」及「該」包括相應的複數個提及物。

【0085】 除非另外指示，否則本說明書及申請專利範圍中所用之所有表示分量、反應條件、濃度、性質等之數目應理解為在所有情形下皆由術語「約」修飾。最起碼，每個數值參數應當至少按照所報導之有效數字的數目且藉由應用普通捨入技術理解。因此，除非相反指示，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所述之數值參數為近似值，其可能根據欲獲得之特性而改變。儘管闡述實施方案之寬泛範疇之數值範圍及參數為近似值，但特定實施例中闡述之數值盡可能精確地報導。然而，任何數值皆固有地含有由實驗、測試量測、統計分析及此類之變化而產生的某些誤差。

【0086】 熟習此項技術者應僅使用常規實驗可認識到或能夠確定本文所述之具體程序、實施方案、申請專利範圍及實施例的眾多等效物。此等等效物視為在本發明之範疇內且由其隨附申請專利範圍所涵蓋。本發明由下列實施例進一步說明，該等實施例不應理解為進一步限制本發明。

實施例

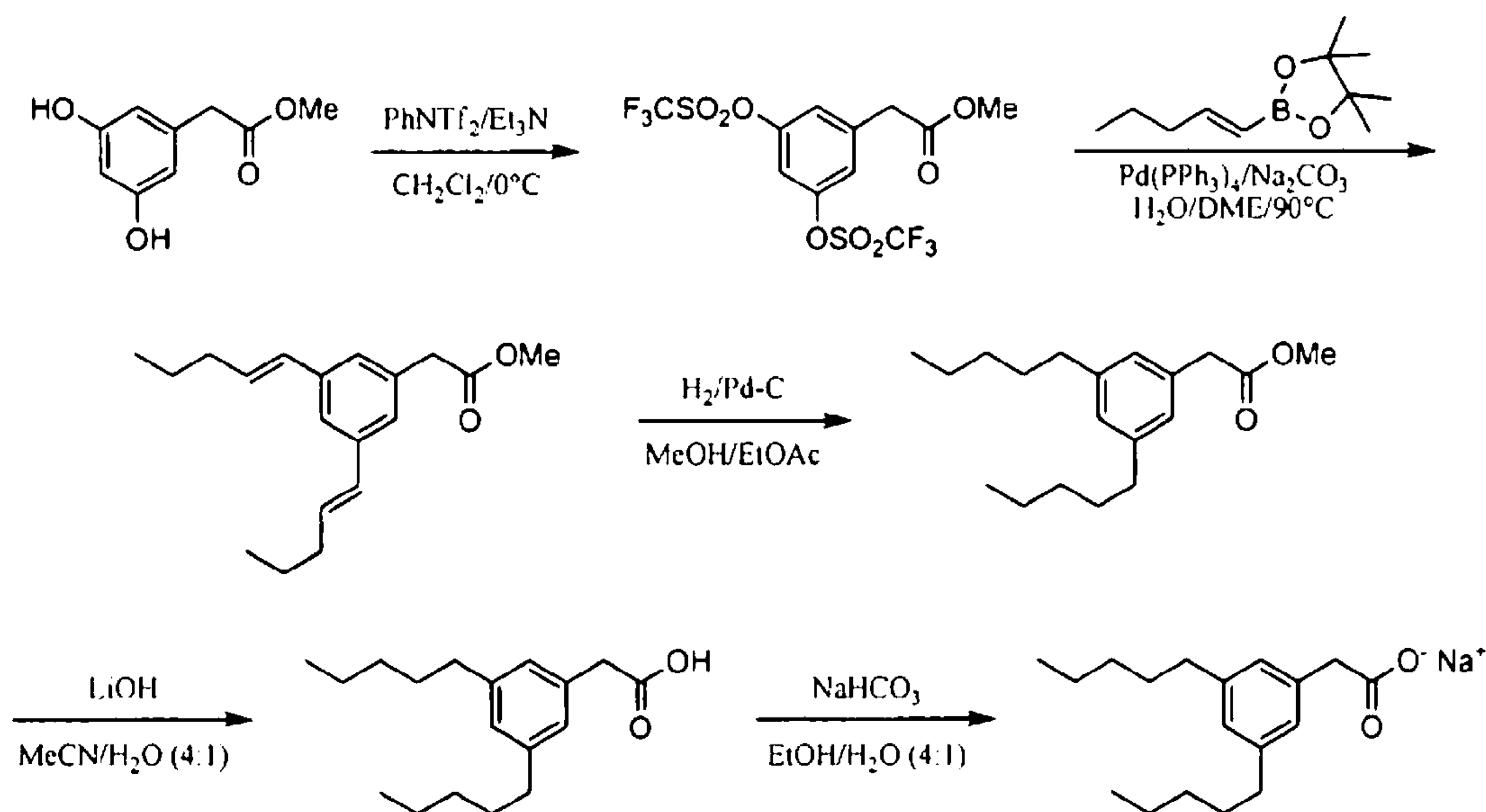
【0087】 下文闡述之實施例提供由式 I 涵蓋之某些代表性化合物之例示性製備方法。一些實施例提供某些代表性本發明化合物之例示性用途。亦提供用於檢定本發明化合物之功效的例示性方法。

【0088】 下文闡述之實施例提供由通式 I 涵蓋之某些代表性化合物之例示性製備方法。一些實施例提供某些代表性本發明化合物之例示性用途。亦提供用於檢定本發明化合物之試管內及活體內功效的例示性方法。

儀器：

【0089】 所有 HPLC 層析圖及質譜記錄於 HP 1100 LC-MS Agilent 儀器上，其中使用分析型 C18 管柱(250×4.6 mm, 5 微米)，以 3 分鐘內含 0.01% TFA 之 50-99% CH₃CN-H₂O 之梯度作為洗提劑，接著 3 分鐘內等度洗提且流速為 2 mL/min。

實施例 1：用於製備 2-[3,5-二戊基苯基]乙酸鈉（化合物 1）之實驗程序



步驟 1：

【0090】 在 0°C 下在氮氣下用三乙胺(1.68 ml, 12.1 mmol)處理 2-[3,5-



二羥基苯基]乙酸甲酯 (1.00 g, 5.49 mmol) 及 N-苯基-雙(三氟甲基磺醯基) 醯亞胺 (4.31 g, 12.1 mmol) 於二氯甲烷 (20 ml) 中之懸浮液。形成澄清溶液。反應物隨後在 0°C 下在氮氣下攪拌 2 小時，且在室溫下攪拌 21 小時。用乙酸乙酯 (100 ml) 稀釋反應物，且溶液用 0.5 M 氫氧化鈉水溶液 (2×100 ml) 及飽和氯化鈉水溶液 (75 ml) 洗滌；隨後經硫酸鈉脫水；過濾且於真空中蒸發，得到粗產物。利用以乙酸乙酯/己烷 0:1 至 1:9 洗提之 Biotage™ 40iM 管柱 (二氧化矽) 純化，得到呈灰白色油狀之 2-[3,5-雙(三氟甲基磺醯氧基)苯基]乙酸甲酯 (2.23 g, 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 2.2, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 5H); ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃): δ -73.20 (s, 3F); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ 170.05, 149.48, 139.01, 122.95, 118.87 (q, JCF = 320.5 Hz), 114.42, 52.62, 40.29。

步驟 2：

【0091】 用碳酸鈉 (1.59 g, 15.0 mmol) 于水 (8 ml) 中之溶液處理雙(三氟甲磺酸)芳基酯 (2.23 g, 4.99 mmol) 及(E)-1-戊烯-1-基硼酸頻哪醇酯 (2.45 g, 12.5 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (25 ml) 中之溶液。用氮氣使溶液去氧，且隨後用肆(三苯基磷)鈣 (0.58 g, 0.50 mmol) 處理。混合物于密封管中在 90°C 下加熱 17 小時。將反應物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯 (200 ml) 與 1 M 鹽酸水溶液 (150 ml) 之間。有機相以 5% 碳酸氫鈉水溶液 (150 ml) 及飽和氯化鈉水溶液 (150 ml) 洗滌；隨後經硫酸鈉脫水；過濾且於真空中蒸發，得到粗產物。利用以乙酸乙酯/己烷 0:1 至 3:97 洗提之 Biotage™ 40iL 管柱 (二氧化矽) 純化，得到與過量(E)-1-戊烯-1-基硼酸酸頻哪醇酯呈不可分離之 10:4 混合物形式的 2-[3,5-二[(E)-1-戊-1-烯基]苯基] 乙酸甲酯 (1.12 g, 61%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 15.8, 6.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.18 (tdd, J = 6.8, 6.8, 1.0 Hz, 2H), 1.49 (qt, J = 7.4, 7.2 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ 172.04, 138.59, 134.47, 131.34, 129.97, 125.57, 122.75, 52.07, 41.32, 35.39, 22.77, 13.97。

步驟 3：

【0092】 用鈀/碳 (10% w/w Pd; 0.12 g) 處理不飽和化合物 (1.12 g, 78.5% w/w, 3.07 mmol) 於乙酸乙酯 (1 ml) 及甲醇 (1 ml) 中之溶液。用氫氣使混合物脫氣，且在室溫下在 1 atm 氫氣下攪拌 22 小時。將反應物過濾且於真空中蒸發，得到與戊基硼酸頻哪醇酯呈不可分離之 10:4 混合物形式的 2-[3,5-二戊基苯基]乙酸甲酯 (0.86 g, 76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.58 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 4：

【0093】 用氫氧化鋰 (0.28 g, 11.7 mmol) 于水 (6 ml) 中之溶液處理甲酯 (0.86 g, 79% w/w, 2.34 mmol) 於乙腈 (24 ml) 中之溶液，且在室溫下攪拌反應物 22 小時。用 1 M 鹽酸水溶液 (55 ml) 中止反應，隨後用乙酸乙酯 (100 ml) 萃取。有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液 (50 ml) 洗滌；隨後經硫酸鈉脫水；過濾且於真空中蒸發，得到粗產物。利用以乙酸乙酯/己烷 0:1 至 1:4 洗提之 SiliaSep 二氧化矽管柱純化，得到呈無色油狀之 2-[3,5-二戊基]苯基]乙酸 (0.55 g, 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.63 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.64-71 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 4H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)；¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 178.96, 143.55, 133.21, 127.93, 127.06, 41.47, 36.13, 31.94, 31.47, 22.86, 14.34。

步驟 5：

【0094】 用碳酸氫鈉 (0.15 g, 1.75 mmol) 于水 (3 ml) 中之溶液處理酸 (0.48 g, 1.75 mmol) 於乙醇 (12 ml) 中之溶液，且反應物在室溫下攪拌 3 天。在真空中蒸發乙醇，且殘餘水性糖漿狀物用水 (50 ml) 稀釋，

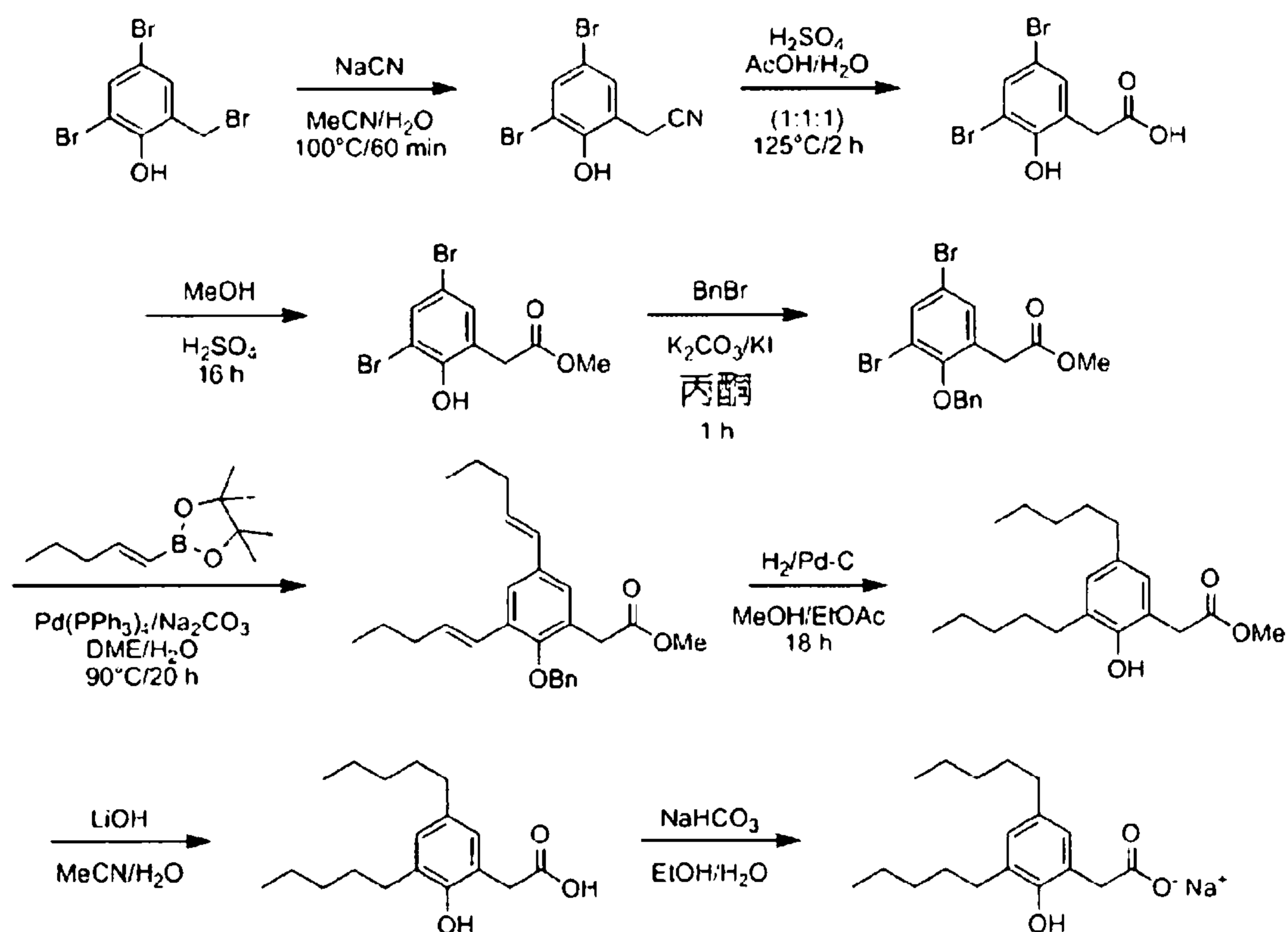


過濾 (PES, 0.2 μm), 且凍幹, 得到呈白色固體狀之 2-[3,5-二戊基苯基]乙酸鈉 (0.52 g, 定量)。熔點 225-230°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$): δ 6.92 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.23-1.33 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$): δ 179.99, 142.66, 137.63, 126.66, 126.16, 45.11, 35.61, 31.36, 31.19, 22.41, 13.47; LRMS (ESI): m/z 277.5 (w, $[\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^-]$), 231.1 (100%, 來自羧基損失之草銻離子); HPLC: 3.0 分鐘。

化合物 2 : 2-(3,5-二己基苯基)乙酸之鈉鹽

【0095】 如關於化合物 1 所述自(*E*)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯製備上述化合物。白色固體; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.96 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 1.55-1.63 (m, 4H), 1.28-1.36 (m, 12H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 179.68, 142.38, 137.82, 126.55, 126.07, 45.30, 35.87, 31.83, 31.67, 29.02, 22.61, 13.42; LRMS (ESI): m/z 322.0 (100%, $\text{M} - \text{Na}^+ + \text{H}^+ + \text{NH}_4^+$)及 259.0 (35%, $\text{M} - \text{CO}_2\text{Na}$); UPLC (系統 A): 8.9 分鐘。UPLC 系統 A : 移動相 A = 10 mM 碳酸氫銨水溶液; 移動相 B = 乙腈; 固相 = HSS T3 管柱; 梯度 = 含 5-100% B 之 A, 經 10 分鐘。

化合物 3 : 2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸之鈉鹽



步驟 1

【0096】 用氫化鈉 (2.5 g, 50.0 mmol) 之溶液處理 2,4-二溴-6-(溴甲基)苯酚 (3.5 g, 10.0 mmol) 於乙腈 (17 ml) 中之溶液並且反應物在 100°C 下回流加熱 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾倒入水 (100 ml) 中。用 1 M 鹽酸水溶液將 pH 自 10 調節至 8, 且用乙酸乙酯 (3×250 ml) 萃取混合物。經合併之萃取物用 1 M 鹽酸水溶液 (250 ml) 及飽和氫化鈉水溶液 (250 ml) 洗滌; 經硫酸鈉脫水; 過濾且在真空中蒸發, 得到粗產物。用丙酮萃取; 過濾; 且在真空中蒸發, 得到 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙腈 (2.6 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, *d*₆-丙酮): δ 8.75 (br s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H); ¹³C NMR (101MHz, *d*₆-丙酮): δ 151.31, 134.51, 131.92, 122.80, 117.43, 111.89, 111.53, 18.70。

步驟 2

【0097】 用硫酸 (2.5 ml)、乙酸 (2.5 ml) 及水 (2.5 ml) 之混合物處理 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙腈 (2.6 g, 9.0 mmol), 且反應物在 125°C 下回流加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾倒入冰 (50 ml) 與水 (50 ml) 之混合物中, 隨後攪拌直至冰融化。用乙酸乙酯 (250 ml) 萃取混合物; 且隨後萃取物用水 (100 ml) 及飽和氯化鈉水溶液 (100 ml) 洗滌; 經硫酸鈉脫水; 過濾且在真空中蒸發, 得到粗製 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙酸 (3.1 g)。此物質不經進一步純化或表徵即直接用於下一步驟中。

步驟 3

【0098】 用硫酸 (0.43 ml, 8.1 mmol) 處理粗製 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙酸 (3.1 g, 9.0 mmol) 於甲醇 (17 ml) 中之溶液且在環境溫度下攪拌反應物 16 小時。在真空中蒸發甲醇, 且將殘餘物溶解於乙酸乙酯 (270 ml) 中。溶液用水 (2×200 ml) 及飽和氯化鈉水溶液 (130 ml) 洗滌; 經硫酸鈉脫水; 過濾且在真空中蒸發, 得到粗產物。利用以含 0-20% 乙酸乙酯之己烷洗提的 Biotage™ SP1 系統 (120 g 二氧化矽濾筒) 純化, 得到 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯 (1.4 g, 49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.06, 150.60, 133.74, 133.50, 123.94, 112.62, 111.77, 52.78, 36.61。

步驟 4

【0099】 用碳酸鉀 (0.26 g, 1.86 mmol)、碘化鉀 (0.05 g, 0.32 mmol) 及苄基溴 (0.20 ml, 1.7 mmol) 處理 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯 (0.5 g, 1.54 mmol) 於丙酮 (5 ml) 中之溶液, 且在室溫下攪拌反應物 1 小時。

在真空中蒸發丙酮，且殘餘物分配於乙酸乙酯（50 ml）與 1 M 鹽酸水溶液（50 ml）之間。有機相用飽和氯化鈉水溶液（50 ml）洗滌；經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。利用以含 0-10% 乙酸乙酯之己烷洗提之 Biotage™ SP1 系統（40 g 二氧化矽濾筒）純化，得到 2-(2-(苄氧基)-3,5-二溴苯基)乙酸甲酯（0.6 g，95%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.60 (s, 2H)；¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.26, 153.79, 136.56, 135.38, 133.57, 132.04, 128.82, 128.64, 128.52, 118.69, 117.56, 75.53, 52.50, 35.86。

步驟 5

【0100】 如化合物 I 步驟 2 所述使 2-(2-(苄氧基)-3,5-二溴苯基)乙酸甲酯（0.3 g，0.73 mmol）與 (*E*)-戊-1-烯基硼酸頻哪醇酯（0.4 g，1.79 mmol）偶合，得到 2-(2-(苄氧基)-3,5-二((*E*)-戊-1-烯基)苯基)乙酸甲酯（0.21 mg，72%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.32 (dt, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 6.22 (dt, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.20-2.29 (m, 4H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)；¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.49, 153.59, 137.58, 134.35, 132.91, 131.91, 130.84, 129.53, 128.78, 128.32, 128.30, 128.24, 127.26, 125.21, 123.89, 75.89, 52.21, 35.94, 35.74, 35.42, 22.87, 22.77, 14.07, 14.06。

步驟 6

【0101】 如化合物 I 步驟 3 所述使 2-(2-(苄氧基)-3,5-二((*E*)-戊-1-烯基)

苯基)乙酸甲酯 (0.2 g, 0.53 mmol) 氫化，得到 2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸甲酯 (0.12 g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.31-1.41 (m, 8H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.01, 151.27, 135.14, 131.48, 129.92, 128.52, 120.30, 52.95, 38.35, 35.34, 32.15, 31.86, 31.74, 30.61, 30.03, 22.87, 22.83, 14.34, 14.31。

步驟 7

【0102】 如化合物 I 步驟 4 所述使 2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸甲酯 (0.2 g, 0.53 mmol) 水解，得到與丙酮化物質混合之粗產物。利用以含 0-100%乙酸乙酯之己烷洗提之 Biotage™ SP1 系統 (120 g 二氧化矽濾筒) 純化一小份，得到 2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸 (13.5 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.5 (br s, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.52-1.63 (m, 4H), 1.26-1.37 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 8

【0103】 如化合物 I 步驟 5 所述使 2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸 (13.5 mg, 0.046 mmol) 轉化為鈉鹽，得到 2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸鈉 (11 mg, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.50-1.61 (m, 4H), 1.25-1.37 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 180.33, 151.94, 133.47, 130.37, 128.21, 127.81, 123.99, 42.90, 34.97, 31.81, 31.60, 31.40, 30.25, 29.88, 22.51,

22.45, 13.29, 13.24; LRMS (ESI 負模式): m/z 291.2 (100%, M - Na⁺); UPLC (系統 B): 7.7 分鐘。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1% 甲酸水溶液; 移動相 B = 含 0.1% 甲酸之乙腈; 固相 = HSS T3 管柱; 梯度 = 含 5-100% B 之 A, 經 10 分鐘。

化合物 4: 2-(3,5-二己基-2-羥基苯基)乙酸之鈉鹽

【0104】 如關於化合物 3 所述使用 (*E*)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯製備上述化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.27-1.37 (m, 12H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.80 Hz, 3H); LRMS (ESI 負模式): m/z 319 (100%, M - Na⁻); UPLC (系統 B): 8.7 分鐘。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1% 甲酸水溶液; 移動相 B = 含 0.1% 甲酸之乙腈; 固相 = HSS T3 管柱; 梯度 = 含 5-100% B 之 A, 經 10 分鐘。

化合物 5: 2-(4-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸之鈉鹽

【0105】 如關於化合物 3 所述自 2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)乙酸製備上述化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.87 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.55 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 1.53-1.61 (m, 4H), 1.31-1.37 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 6H); LRMS (ESI 負模式): m/z 291.1 (100%, M - Na⁺); UPLC (系統 B): 6.8 分鐘。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1% 甲酸水溶液; 移動相 B = 含 0.1% 甲酸之乙腈; 固相 = HSS T3 管柱; 梯度 = 含 5-100% B 之 A, 經 10 分鐘。

化合物 6: 2-(3,5-二己基-4-羥基苯基)乙酸之鈉鹽

【0106】 如關於化合物 3 所述自 2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)乙酸及 (*E*)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯製備上述化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ

6.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.27-1.37 (m, 12H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); LRMS (ESI 負模式): m/z 319.1 (100%, $M - Na^+$); UPLC (系統 B): 7.6 分鐘。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1%甲酸水溶液; 移動相 B = 含 0.1%甲酸之乙腈; 固相= HSS T3 管柱; 梯度=含 5-100% B 之 A, 經 10 分鐘。

化合物 7: 2-(4-氟-3,5-二己基苯基)乙酸之鈉鹽

【0107】 如關於化合物 3 所述以 3,5-二溴-4-氟苄基溴及(*E*)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯為起始物質來製備上述化合物。藉由在 80°C 下于乙腈中用 *N*-溴代丁二醯亞胺及偶氮雙異丁腈使 3,5-二溴-4-氟甲苄基溴來製備 3,5-二溴-4-氟苄基溴。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.98 (d, $J_{\text{HF}} = 7.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 1.54-1.61 (m, 4H), 1.28-1.37 (m, 12H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD): δ -132.17 (d, $J_{\text{HF}} = 6.6$ Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.44, 158.11 (d, $J_{\text{CF}} = 239.8$ Hz), 133.26 (d, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 128.73 (d, $J_{\text{CF}} = 5.4$ Hz), 128.56 (d, $J_{\text{CF}} = 16.9$ Hz), 44.52, 31.69, 30.35 (d, $J_{\text{CF}} = 1.5$ Hz), 28.98, 28.97 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 22.51, 13.29; LRMS (ESI 負模式): m/z 321.0 (100%, $M - Na^+$); UPLC (系統 B): 9.2 分鐘。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1%甲酸水溶液; 移動相 B = 含 0.1%甲酸之乙腈; 固相= HSS T3 管柱; 梯度=含 5-100% B 之 A, 經 10 分鐘。

化合物 8: 2-(4-氟-3,5-二戊基苯基)乙酸之鈉鹽

【0108】 如關於化合物 3 所述以 3,5-二溴-4-氟苄基溴為起始物質來製備上述化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.98 (d, $J_{\text{HF}} = 6.8$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.54-1.62 (m, 4H), 1.28-1.37 (m, 8H), 0.90

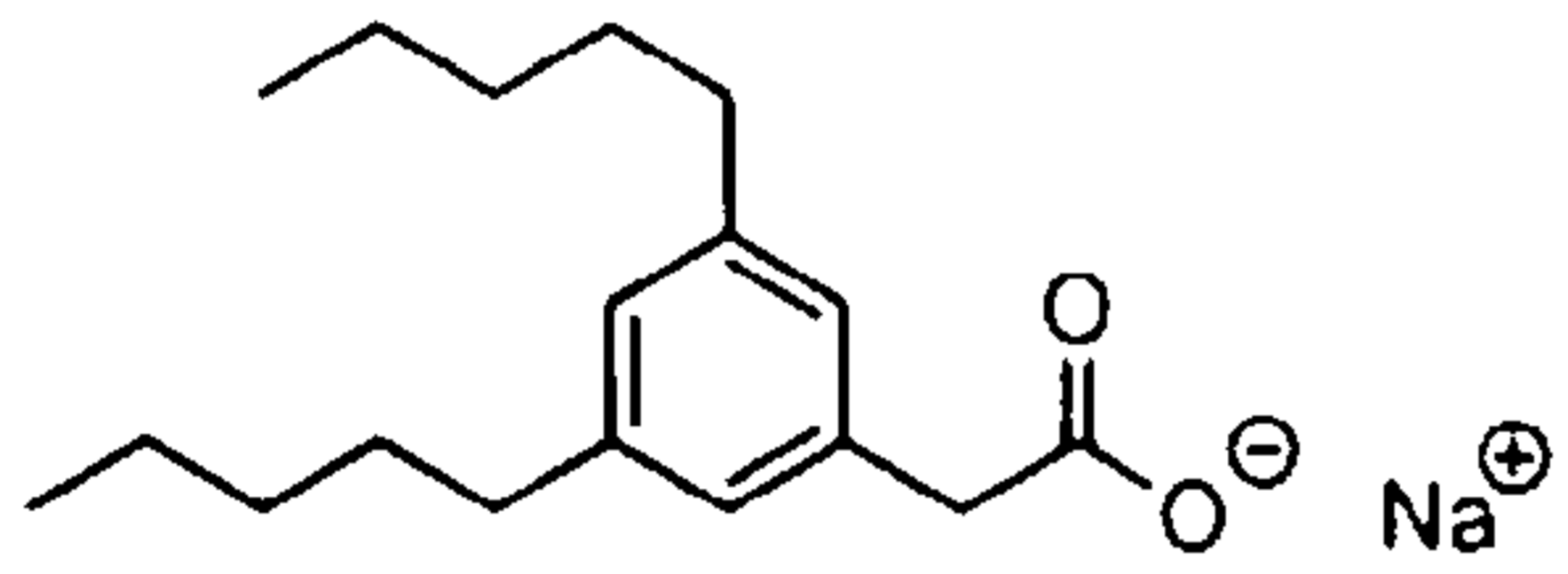
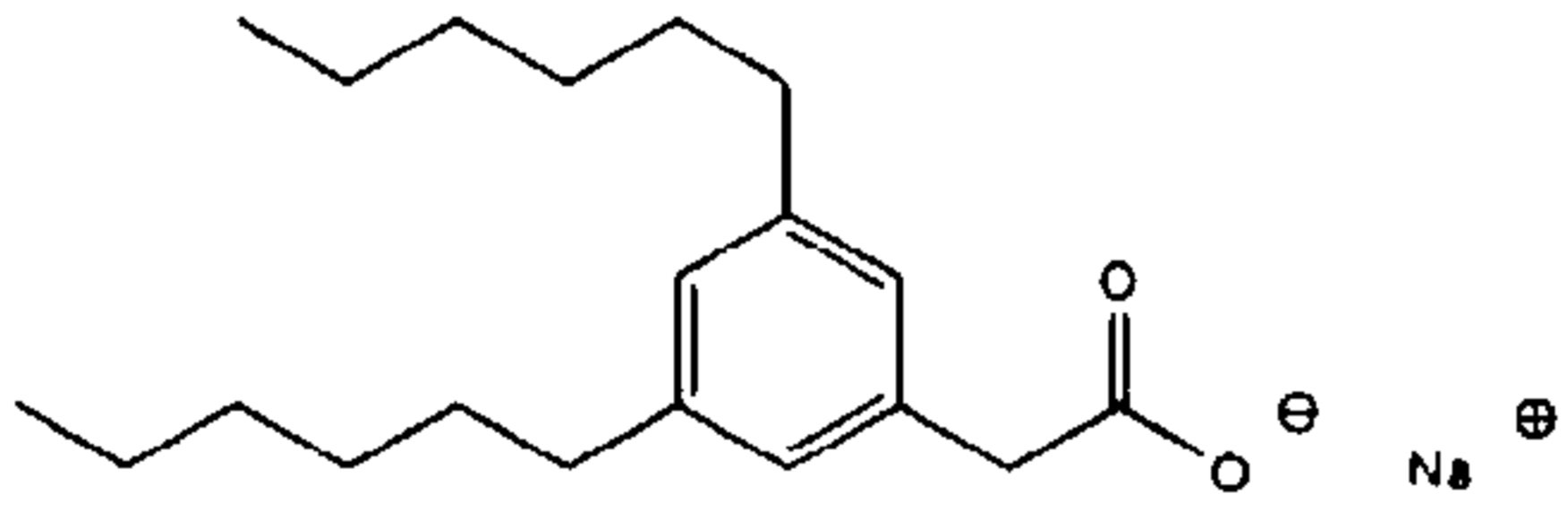
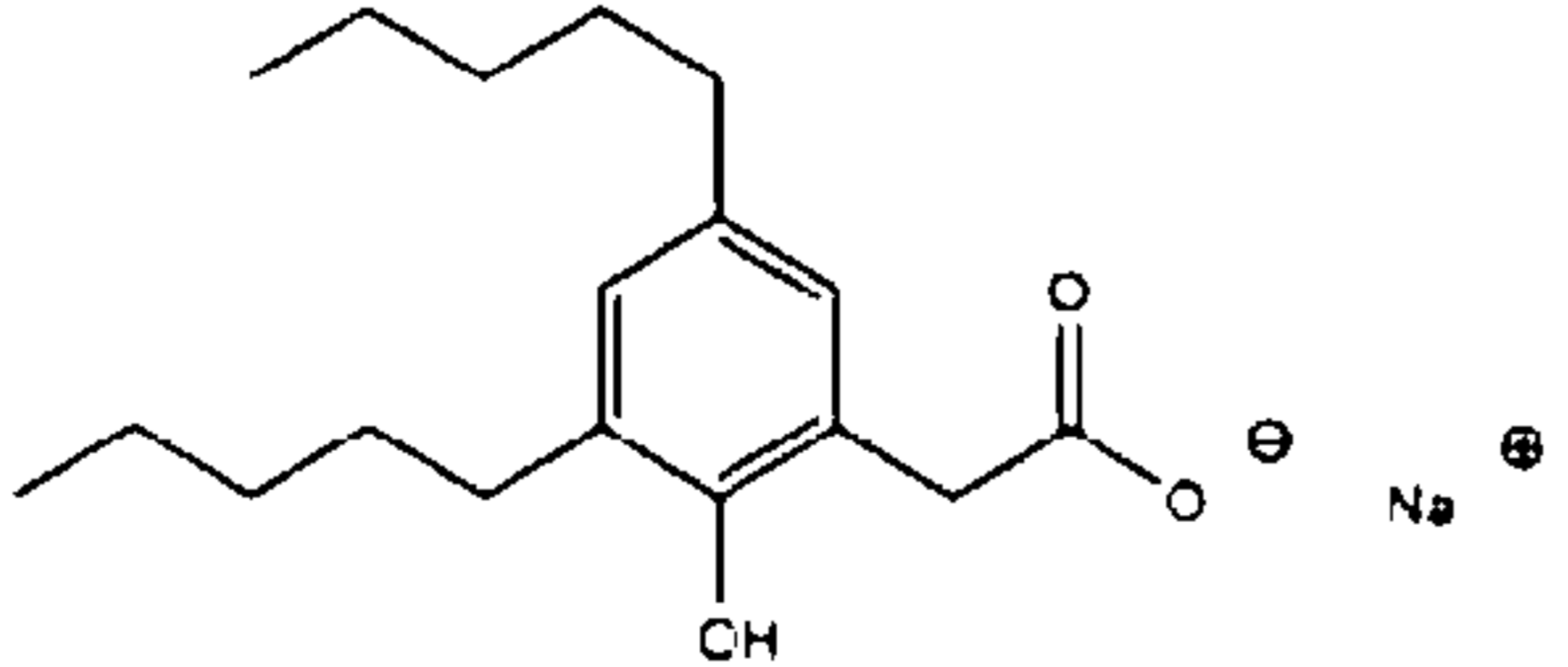
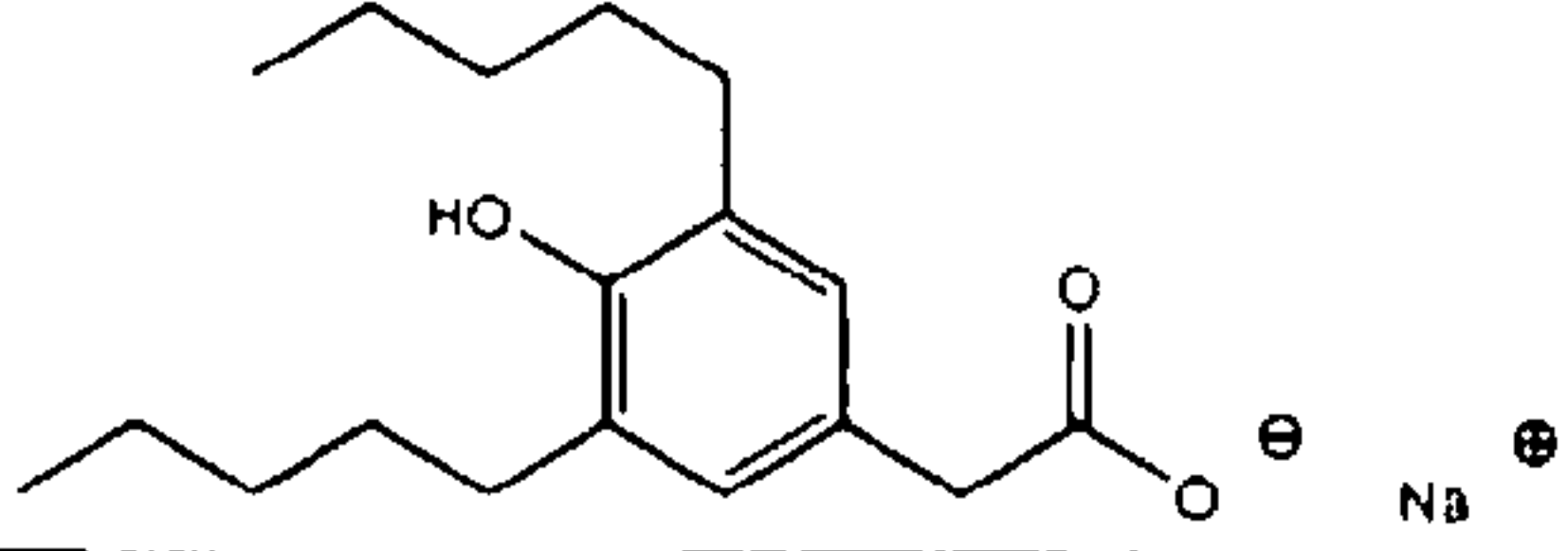
(t, $J = 7.0$ Hz, 6H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD): δ -132.34 (d, $J_{\text{HF}} = 6.6$ Hz, 1F) ; ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 179.41, 158.10 (d, $J_{\text{CF}} = 239.8$ Hz), 133.26 (d, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 128.72 (d, $J_{\text{CF}} = 4.6$ Hz), 128.56 (d, $J_{\text{CF}} = 16.9$ Hz), 44.51, 31.54, 30.07, 28.92 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 22.38, 13.22 ; LRMS (ESI 負模式): m/z 293.0 (100%, $\text{M} - \text{Na}^+$) ; UPLC (系統 B): 8.4 分鐘。UPLC 系統 B : 移動相 A = 0.1%甲酸水溶液 ; 移動相 B = 含 0.1%甲酸之乙腈 ; 固相 = HSS T3 管柱 ; 梯度 = 含 5-100% B 之 A , 經 10 分鐘。

實施例 2 : 在 TGF- β 誘導之纖維母細胞及上皮細胞中本發明化合物對纖維變性標誌物 α -SMA 及膠原 1 的抗纖維變性作用

【0109】 纖維化為特徵在於細胞外基質 (ECM) 過度積聚從而導致所涉及組織變硬及/或癍痕形成的慢性及進行性過程。其經由複雜細胞、細胞外基質、細胞介素及生長因子相互作用而發展。涉及到不同的細胞類型，諸如常駐間質細胞 (纖維母細胞及肌纖維母細胞) 及源自上皮及內皮細胞之 ECM 產生細胞 (經由稱為上皮-間質轉化及內皮-間質轉化之過程)、局部或骨髓源幹細胞 (纖維細胞)。肌纖維母細胞長久以來已被視為正常傷口癒合中所涉及之主要細胞類型，且作為纖維生成之關鍵效應細胞。其可高度合成膠原及其他 ECM 組分，且特徵為 α -平滑肌肌動蛋白 (α -SMA) 之重新表現 (評述於 Scotton C.J. 及 Chambers R.C., 2007 中)。纖維化動物模型中之纖維變性病變中肌纖維母細胞的存在與活性纖維化之發展有關，且其持續存在及對於人類疾病中纖維變性位點之定位與疾病進展有關 (Kuhn C. 及 McDonald J.A., 1991 ; 及 Zhang 等人, 1994)。肌纖維母細胞亦展現增強之遷移表現型 (Suganuma 等人, 1995) 且能夠釋放眾多促纖維變性介體。

【0110】 在纖維母細胞中，已進行分析來測定較佳之本發明化合物對正常大鼠腎纖維母細胞（NRK-49F）上 TGF- β 誘導之 α -SMA（纖維化標誌物）mRNA 表現的影響。NRK-49F 以濃度為 10 ng/ml 之 TGF- β 處理且變得活化（肌纖維母細胞）並表現 α -SMA。藉由定量即時 PCR 測定促纖維變性標誌物 α -SMA 之表現。如表 2 中所示，本發明化合物在 TGF- β 誘導之 NRK-49F 細胞中抑制 α -SMA 的表現。

表 2：在 TGF- β 誘導之 NRK-49F 細胞中化合物對 α -SMA mRNA 表現之抑制

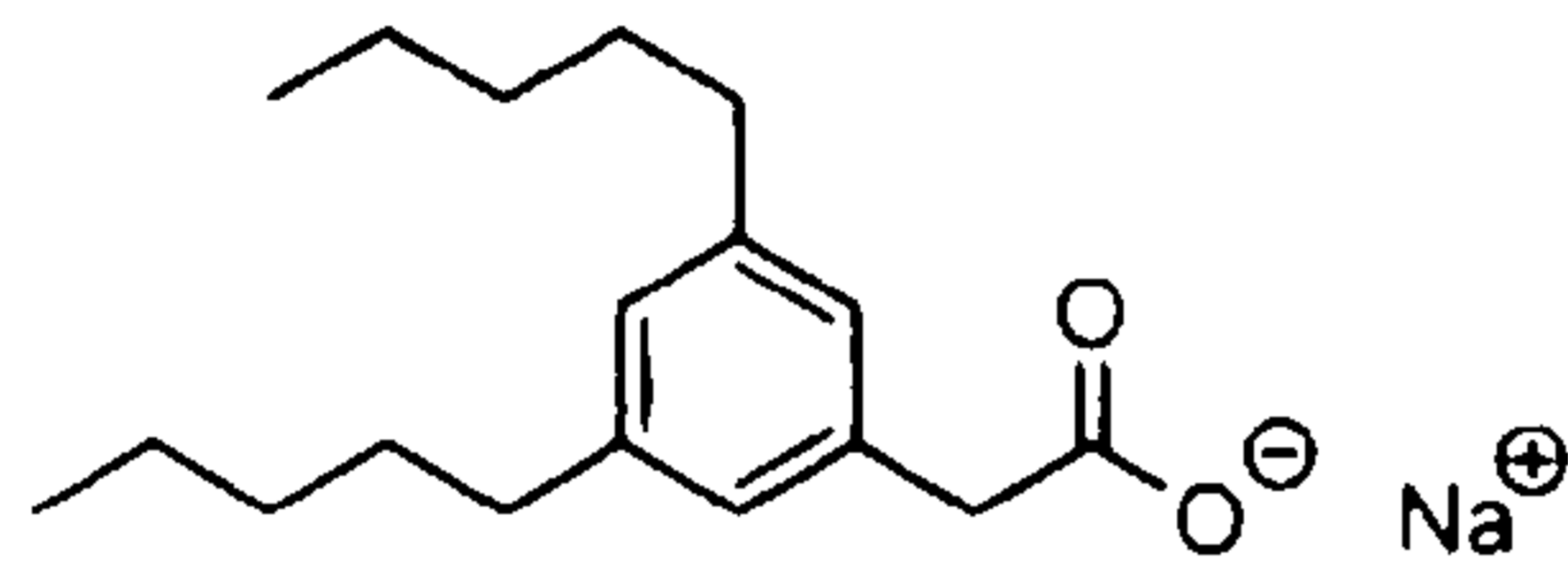
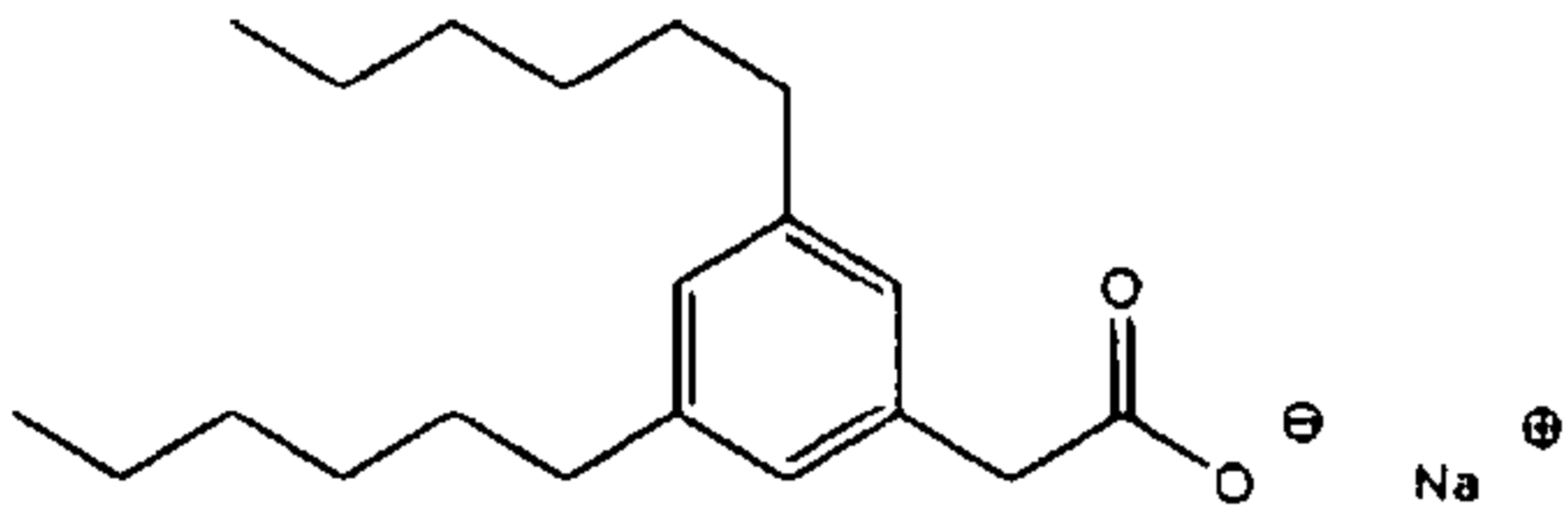
化合物	結構	NRK-49F中之 α -SMA表現 抑制% [mM]
1		94% [0.01]
2		89% [0.006]
3		100% [0.0125]
5		41% [0.025]

【0111】 在組織損傷期間導致器官纖維化（膠原、彈性蛋白、細胞黏合素（tenacin）及其他基質分子之沈積）之 EMT 作用變得日益清晰。關於與進行性腎臟疾病、肺、皮膚、心臟以及肝臟相關之 EMT 存在大量此種證據。舉例而言，在腎臟中，新興證據表明，腎小管上皮細胞可在病理條件下經歷上皮-間質轉化（EMT）而變為產生基質之纖維母細胞（Strutz F., Müller G.A., 2000；及 Yang J., Liu Y., 2001）。此表現型轉化不僅說明成熟的分化腎上皮細胞之顯著塑性，且亦在根本上牽涉於廣泛多種慢性腎病之發病機制中（Iwano M.等人, 2002；Yang J.等人, 2002；Zeisberg M.等人, 2001；及 Yang J., Liu Y., 2002）。近來之研究提供令人信服之證據表明，纖維變性之腎臟中很大比例之間質纖維母細胞經由 EMT 源自腎小管上皮細胞（Iwano M.等人, 2002）。同樣，腎小管 EMT 之選擇性阻斷由於在 tPA^{-/-}小鼠中保持了腎小管基底膜完整性而保護腎臟免於在阻塞性損傷後產生纖維變性病變（Yang J.等人, 2002）。此等觀測結果強調腎小管 EMT 在慢性腎纖維化（其最終導致末期腎衰竭）之發作及進展中的關鍵重要性。在不同的試管內及活體內模型中，已表明若干因子為 EMT 之潛在起始劑（Yang J., Liu Y., 2001；Kalluri R., Neilson E.G., 2003；Okada H.等人, 1997；Fan J.M.等人, 2001；Strutz F.等人, 2002；Ha H., Lee H.B., 2003；Lan H.Y., 2003；Lee J.M.等人, 2006；及 Zavadil J., Böttinger E.P., 2005）。除 CTGF 之外，此等介體各自需要誘導 TGF- β 以完成 EMT 過程（Yang J., Liu Y., 2001；Liu Y., 2004；及 Lan H.Y., 2003）。

【0112】 在上皮細胞中，進行分析以測定本發明化合物對人類近端腎

小管上皮細胞 (HK-2) 上 TGF- β 誘導之膠原 1 (纖維化標誌物) 的影響。HK-2 細胞為來自人類腎臟之永生化近端腎小管上皮細胞，用濃度為 10 ng/mL 之 TGF- β 處理，藉由定量即時 PCR 測定促纖維變性標誌物膠原 1 之表現。如表 3 中所示，化合物 1 及 2 抑制 TGF- β 誘導之 HK-2 細胞中膠原之表現。

表3：在TGF- β 誘導之HK-2上皮細胞中膠原mRNA表現之抑制

化合物	結構	HK-2細胞中之膠原表現 抑制% [mM]
1		100% [0.02]
2		100% [0.008]

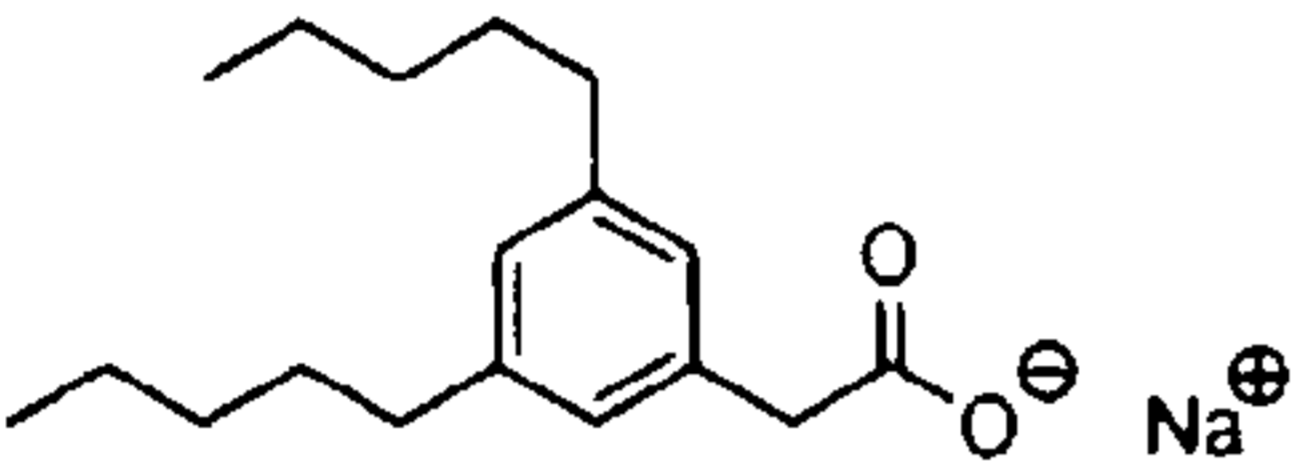
實施例 3. 本發明化合物對皮膚纖維化之抗纖維變性作用

【0113】 亦使用正常人類皮膚纖維母細胞 (NHDF) 研究本發明化合物 1 對皮膚纖維化之作用。

【0114】 進行試管內分析以測定化合物 1 對正常人類皮膚纖維母細胞 (NHDF) 上 TGF- β 誘導之 CTGF 及 α -SMA (纖維化標誌物) 的影響。藉由定量即時 PCR 測定促纖維變性標誌物 (CTGF) 及纖維變性標誌物

(α -SMA) 之表現。如表 4 中所示，化合物 1 對 α -SMA 及 CTGF 之 mRNA 之表現的抑制率分別為 99% 及 85%。

表 4：在 TGF- β 誘導之 NHDF 細胞中 α -SMA 及 CTGF mRNA 表現之抑制

化合物	結構	NHDF細胞中之 α -SMA表現 抑制% [mM]	NHDF細胞中之 CTGF表現 抑制% [mM]
1		99% [0.02]	85% [0.02]

實施例4：腎纖維化模型中化合物1之抗纖維變性活性

【0115】 小鼠或大鼠中之典型的腎纖維化實驗模型包括 db/db 腎病小鼠（糖尿病性腎病模型）且反映在人類中觀測到之腎病。在 db/db 小鼠模型中評估化合物 1 對糖尿病性腎病之作用。簡言之，在第 0 天進行右腎完全切除術，自第 1 天起用媒劑或化合物 1（10 mg/kg 及 50 mg/kg，每天一次經口）處理 db/db 小鼠（6 周齡）且在第 119 天量測腎小球濾過率（GFR）作為腎功能之直接量度。圖 1 展示 db/db 糖尿病小鼠相比於 C57BL/6 小鼠（對照小鼠）之 GFR 降低，明確顯示與糖尿病相關之腎病。用 10 mg/kg 及 50 mg/kg 經口處理使腎臟 GFR 功能增加至正常（C57BL/6）小鼠水準，如圖 1 中所示。此結果明確指示，用化合物 1 處理減少糖尿病 db/db 小鼠之腎臟的腎病及纖維化。



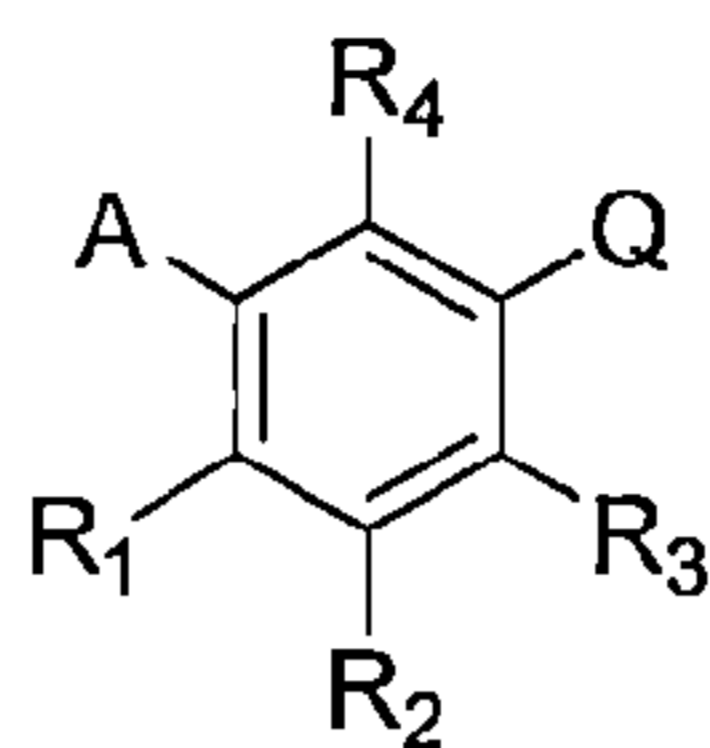
【0116】 本文提及或引用之所有專利、專利申請案、臨時申請案及公開案皆以全文引用之方式併入，包括所有圖式及表格，引用程度使得其與本說明書之明確教示不一致。

【0117】 應理解，本文所述之實施例及實施方案僅為說明性目的且根據其之各種修改或變化應為熟習此項技術者所想到且包括於本申請案之精神及範圍內。

申請專利範圍

公告本

1. 一種由下式表示之化合物的醫藥學上可接受之鹽：



其中

A 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₁ 為 H、F 或 OH；

R₂ 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₃ 為 H、F、OH 或 CH₂Ph；

R₄ 為 H、F 或 OH；

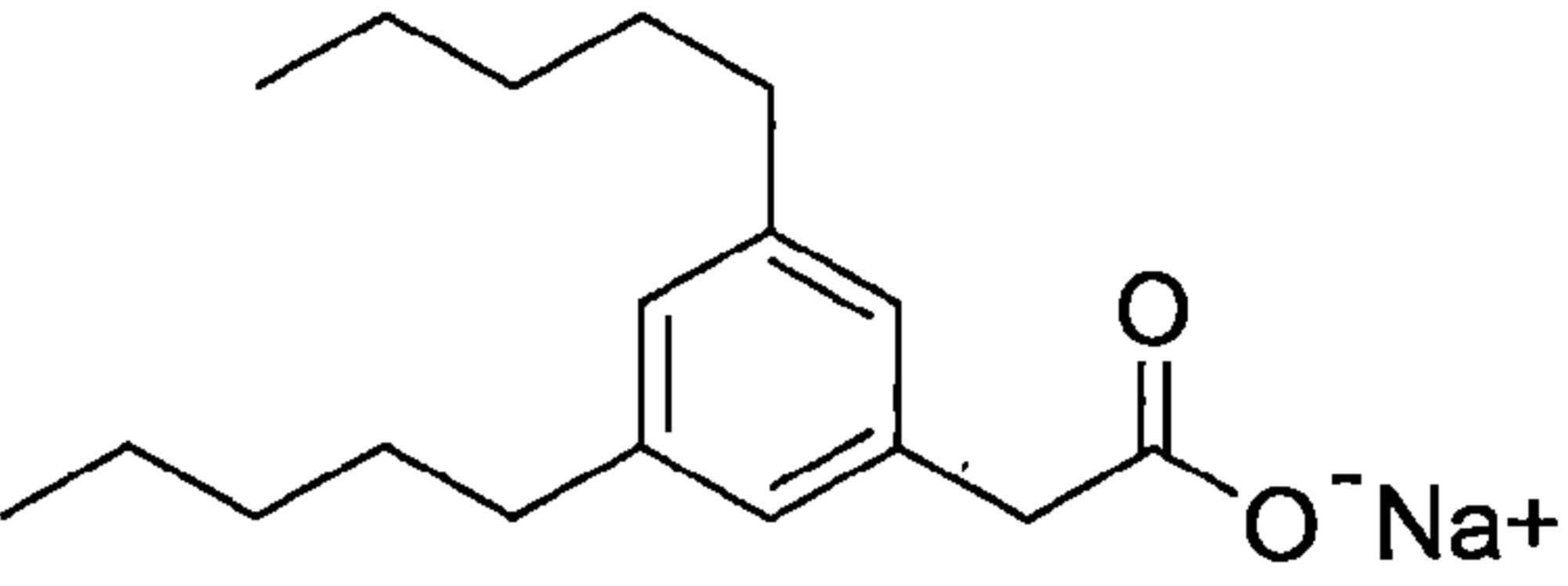
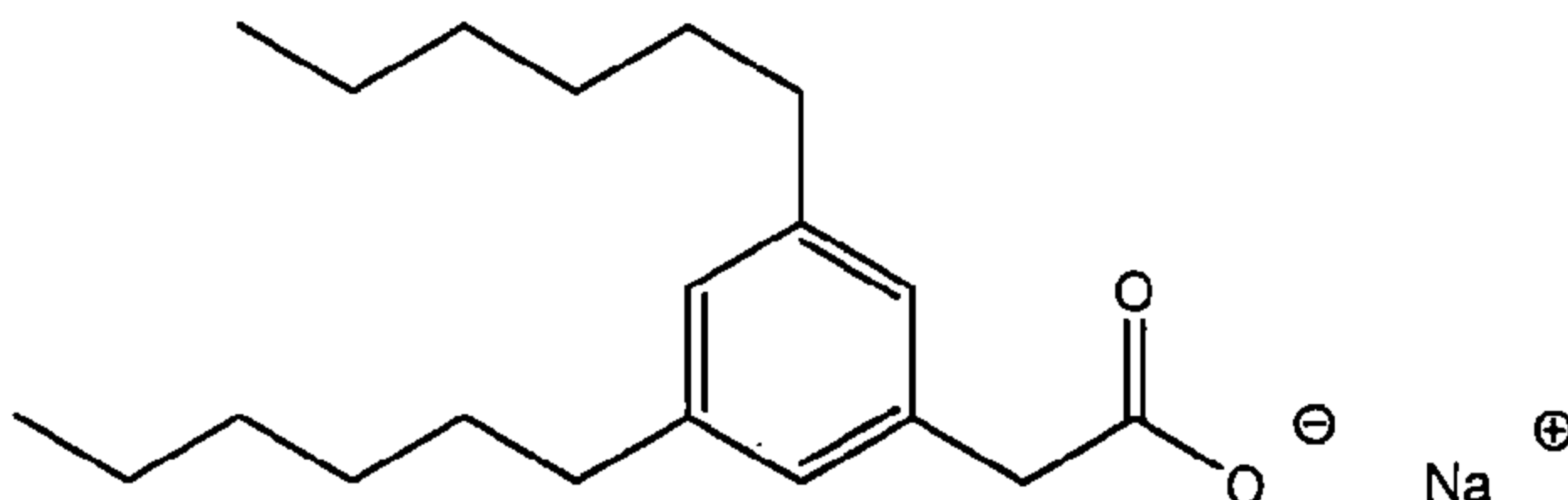
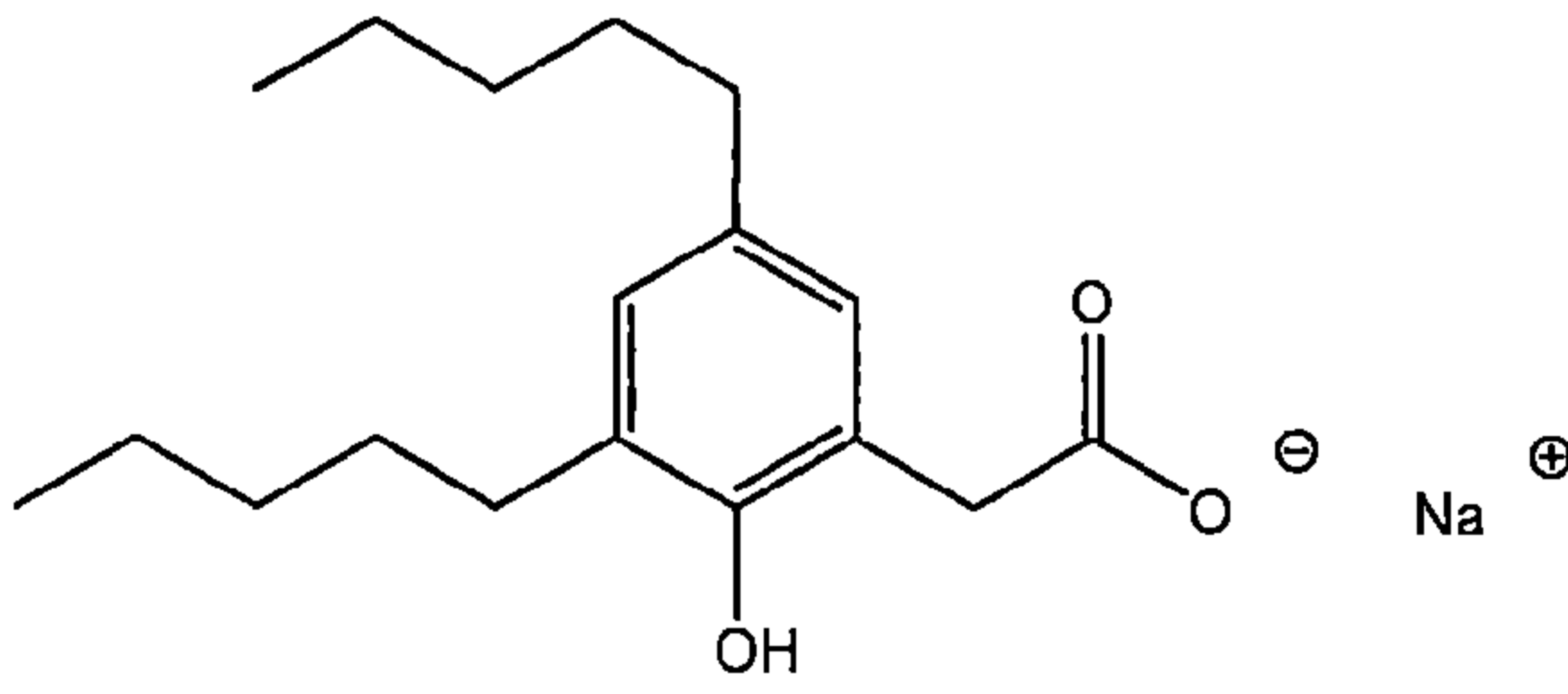
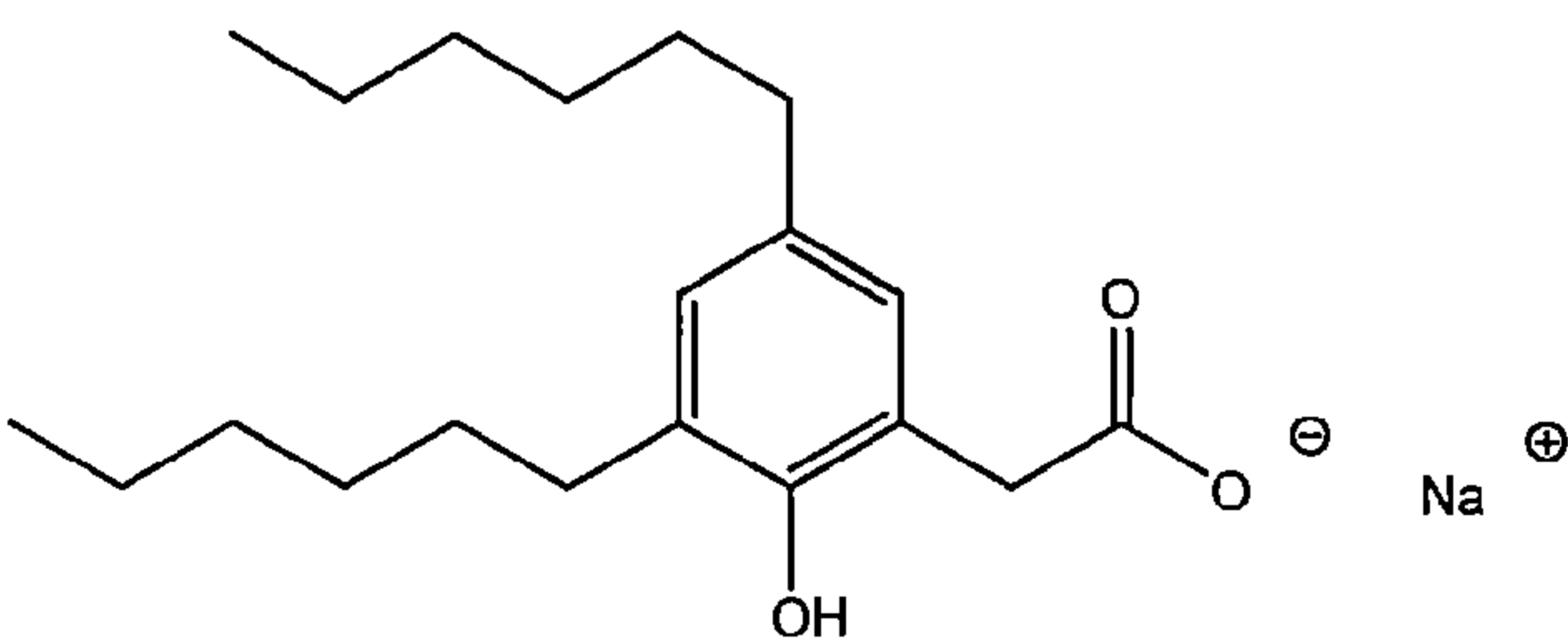
Q 為

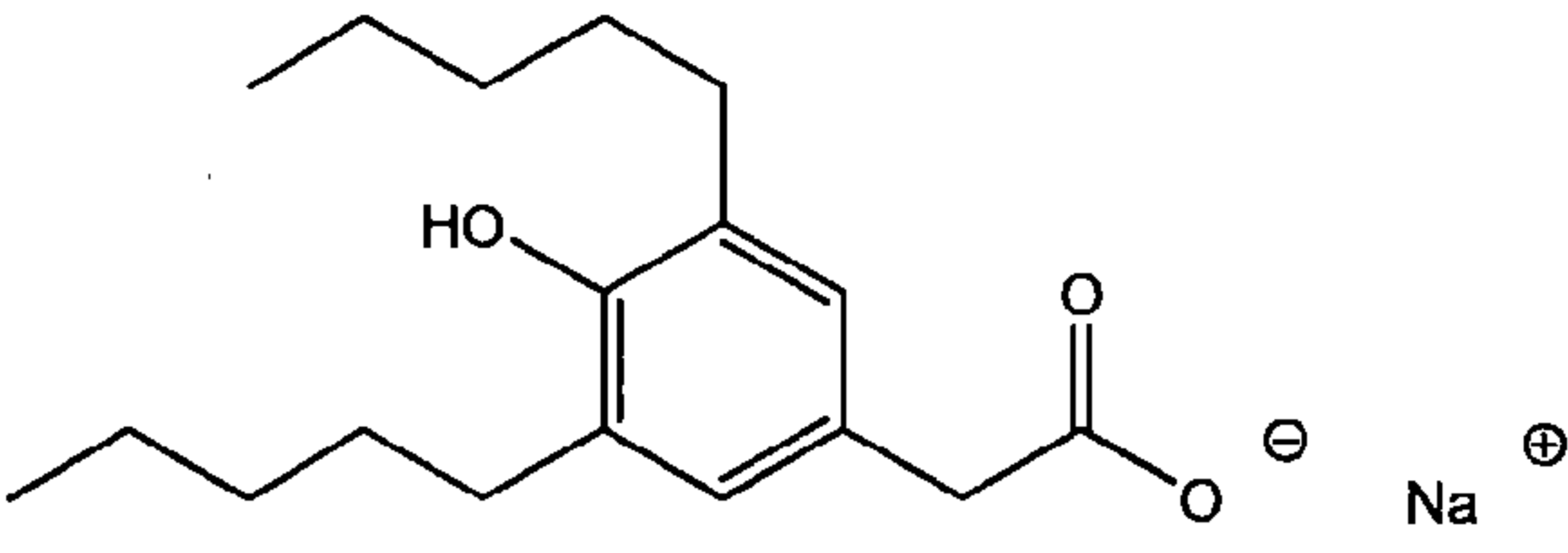
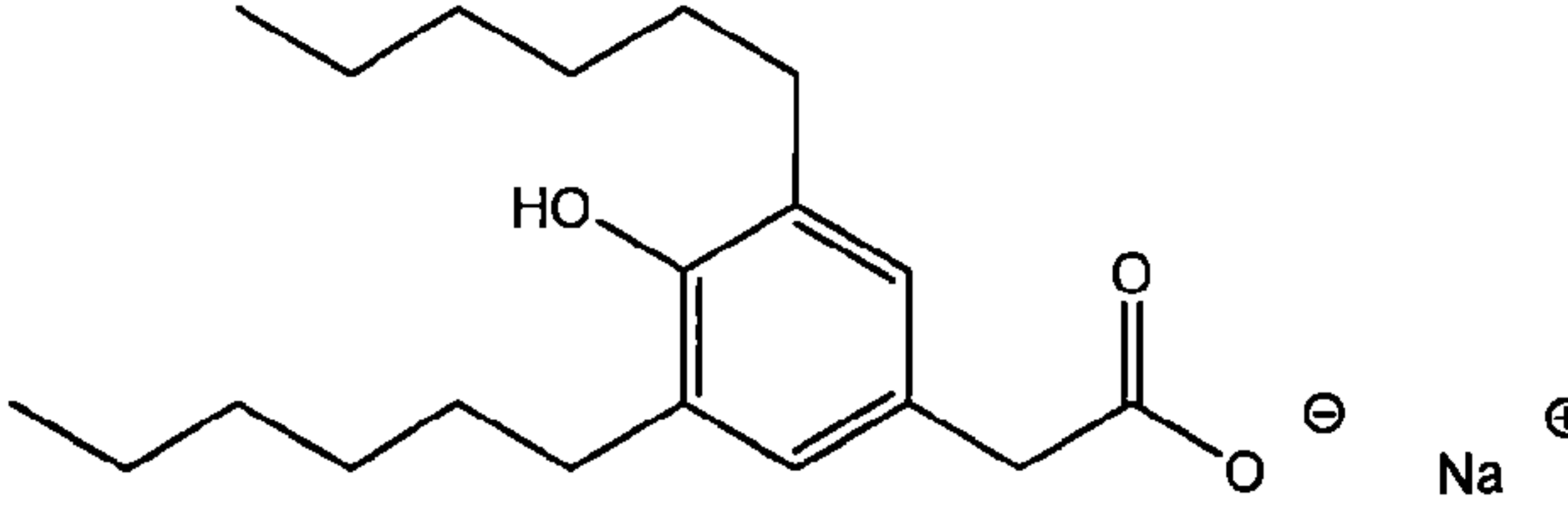
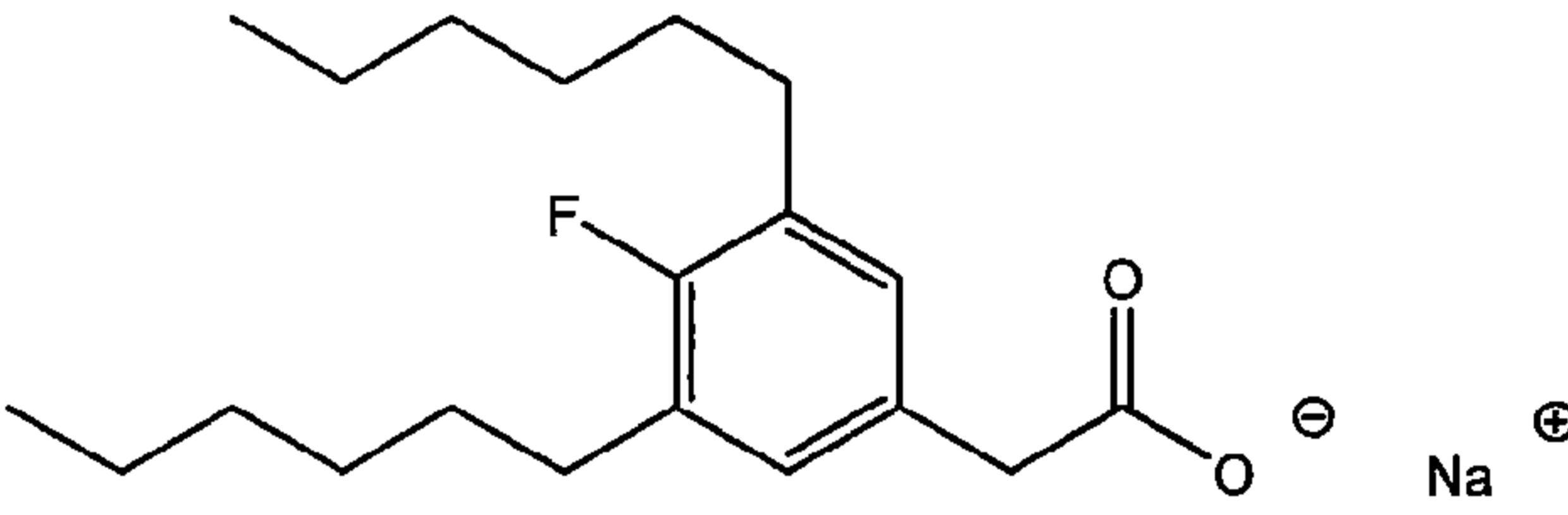
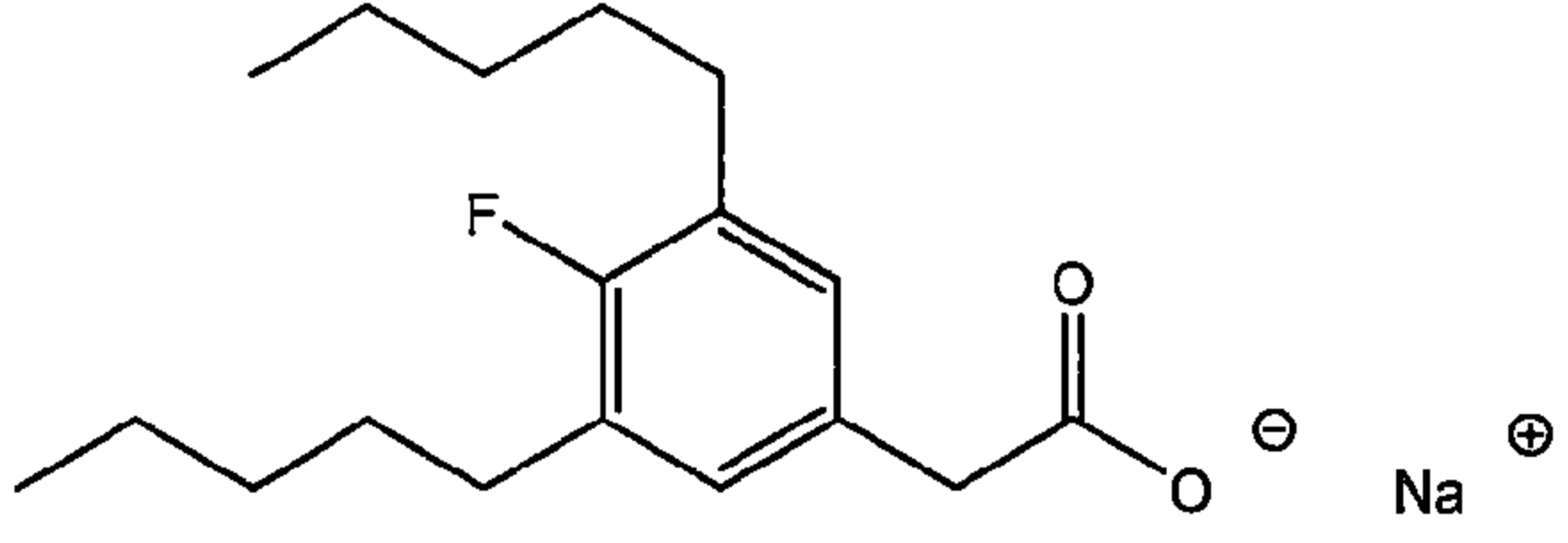
- 1) (CH₂)_mC(O)OH，其中 m 為 1 或 2，
- 2) CH(CH₃)C(O)OH，
- 3) C(CH₃)₂C(O)OH，
- 4) CH(F)-C(O)OH，
- 5) CF₂-C(O)OH，或
- 6) C(O)-C(O)OH。

2. 如申請專利範圍第 1 項之鹽，其中該化合物之醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、錳鹽、鋅鹽、鐵鹽或銅鹽。

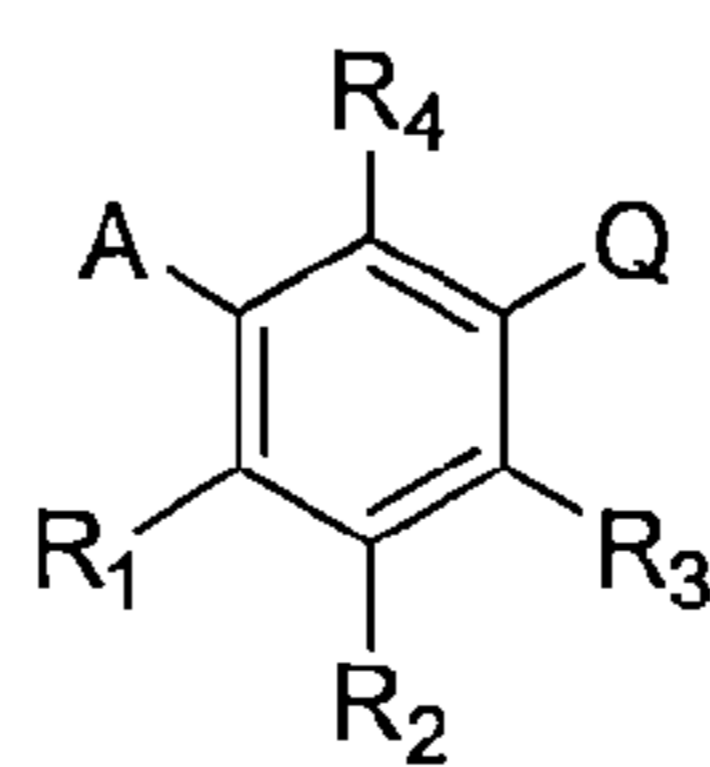
3. 如申請專利範圍第 2 項之鹽，其中該化合物之醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

4. 一種化合物，其為下列化合物之一，或其自由酸形式，或其醫藥學上可接受之鹽：

化合物 1	 <chem>CCCCCCCCc1ccc(cc1CCCCCCCC)CC(=O)[O-].[Na+]</chem>
化合物 2	 <chem>CCCCCCCCc1ccc(cc1CCCCCCCC)CC(=O)[O-].[Na+]</chem>
化合物 3	 <chem>CCCCCCCCc1ccc(O)c(c1CCCCCCCC)CC(=O)[O-].[Na+]</chem>
化合物 4	 <chem>CCCCCCCCc1ccc(O)c(c1CCCCCCCC)CC(=O)[O-].[Na+]</chem>

化合物 5	
化合物 6	
化合物 7	
化合物 8	

- 。
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中該化合物為化合物 1 至 8 之一者。
 6. 一種治療有效量之由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造藥物上的用途，該藥物是用於減少細胞中之膠原產生：



其中

A 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₁ 為 H、F 或 OH；

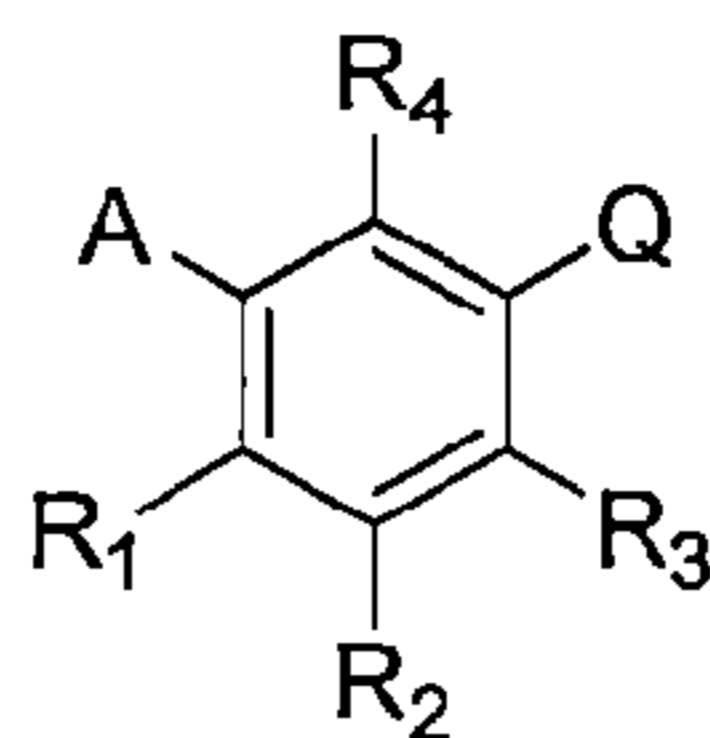
R₂ 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₃ 為 H、F、OH 或 CH₂Ph；

R₄ 為 H、F 或 OH；

Q 為

- 1) (CH₂)_mC(O)OH，其中 m 為 1 或 2，
 - 2) CH(CH₃)C(O)OH，
 - 3) C(CH₃)₂C(O)OH，
 - 4) CH(F)-C(O)OH，
 - 5) CF₂-C(O)OH，或
 - 6) C(O)-C(O)OH。
7. 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中係使用該化合物之醫藥學上可接受之鹽。
8. 一種治療有效量之由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造藥物上的用途，該藥物是用於在有需要之個體中預防纖維化及/或減緩纖維化之進展及/或治療纖維化：



其中

A 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₁ 為 H、F 或 OH；

R₂ 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₃ 為 H、F、OH 或 CH₂Ph；

R₄ 為 H、F 或 OH；

Q 為

- 1) (CH₂)_mC(O)OH，其中 m 為 1 或 2，
- 2) CH(CH₃)C(O)OH，
- 3) C(CH₃)₂C(O)OH，
- 4) CH(F)-C(O)OH，
- 5) CF₂-C(O)OH，或
- 6) C(O)-C(O)OH。

9. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中係使用該化合物之醫藥學上可接受之鹽。

10. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該纖維變性疾病為肺纖維化、肝纖

維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性。

11. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該治療有效量為 1 至 50 mg/kg 之間，該化合物係經口投予，且該個體為人類。

12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該治療有效量為 1 至 20 mg/kg 之間。

13. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中該肺纖維化為特發性肺纖維化、肉狀瘤病、囊腫性纖維化、家族性肺纖維化、矽肺病、石綿沈著病、煤礦工人塵肺病、碳塵肺病、過敏性肺炎、由吸入無機粉塵引起之肺纖維化、由感染物引起之肺纖維化、由吸入有毒氣體、氣溶膠、化學粉塵、煙霧或蒸氣引起之肺纖維化、藥物誘發之間質性肺病、肺性高血壓或慢性阻塞性肺病。

14. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中該肝纖維化由慢性肝病、B 型肝炎病毒感染、C 型肝炎病毒感染、D 型肝炎病毒感染、血吸蟲病、酒精性肝病或非酒精性脂肪肝炎、肥胖症、糖尿病、蛋白質營養不良、冠狀動脈疾病、自體免疫肝炎、囊腫性纖維化、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症、原發性膽汁性肝硬化、藥物反應及暴露於毒素引起。

15. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中該皮膚纖維化為癍痕形成、增生性癍痕形成、癍痕瘤、皮膚纖維變性病、傷口癒合、傷口延遲癒合、牛皮癬或硬皮病。

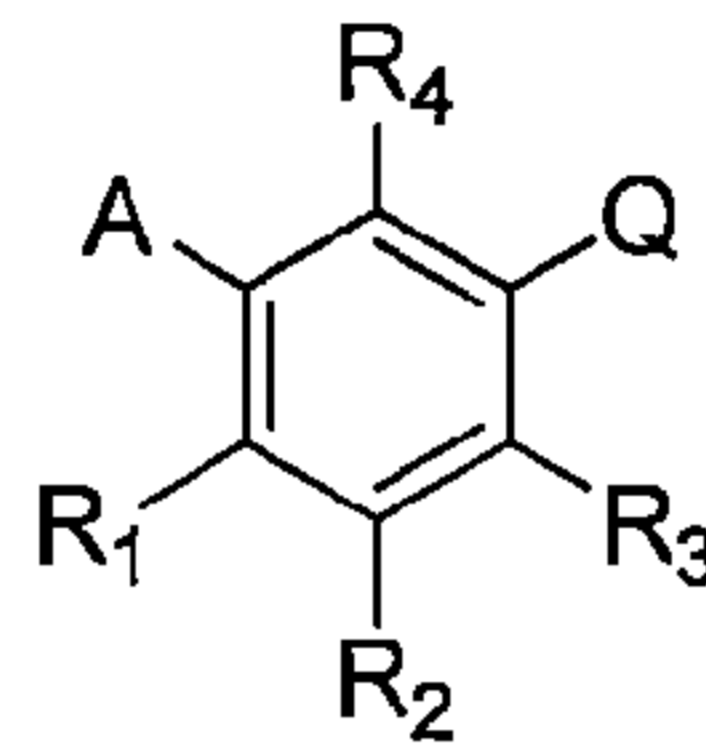
16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該癍痕形成源自燒傷、創傷、手

術損傷、輻射或潰瘍。

17. 如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該潰瘍為糖尿病性足潰瘍、靜脈性腿潰瘍或壓力性潰瘍。

18. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中該腎纖維化由腎衰竭後之透析、導管置放、腎病、腎小球硬化、腎小球腎炎、慢性腎功能不全、急性腎損傷、慢性腎病、末期腎病或腎衰竭引起。

19. 一種治療有效量之由下式表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造藥物上的用途，該藥物是用於在有需要之哺乳動物之器官中拮抗膠原分泌或膠原沈積，其中該器官為肺、肝臟、腎臟、胰臟、皮膚或心臟：



其中

A 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₁ 為 H、F 或 OH；

R₂ 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃ 或 CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中 n 為 3 或 4；

R₃ 為 H、F、OH 或 CH₂Ph；

R₄ 為 H、F 或 OH；

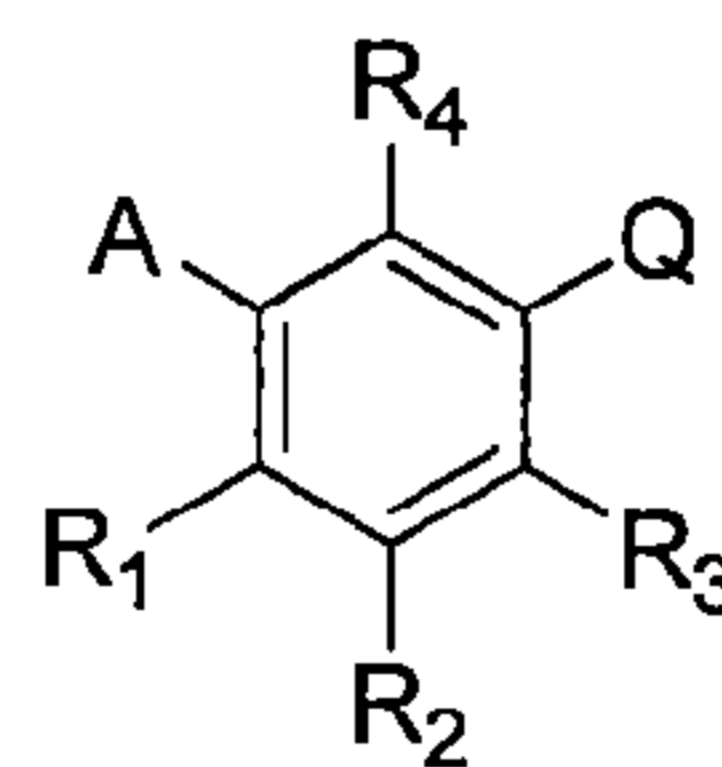
Q 為

- 1) $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，其中 m 為 1 或 2，
- 2) $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，
- 3) $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，
- 4) $\text{CH}(\text{F})-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，
- 5) $\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，或
- 6) $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

20. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中係使用該化合物之醫藥學上可接受之鹽。

21. 如申請專利範圍第 6 項至第 20 項中任一項之用途，其中該化合物與治療有效量之第二化合物組合投予，該第二化合物為免疫抑制藥物、消炎藥物、細胞介素、單株抗體、多重受體酪胺酸激酶抑制劑、抗氧化劑、酶抑制劑、整合素抑制劑、高血壓抑制劑、脂質受體調節劑或抗糖尿病藥物。

22. 一種用於在有需要之個體中預防纖維變性疾病及/或減緩纖維變性疾病之進展及/或治療纖維變性疾病的套組，其包含由下式表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A 為直鏈 C₅ 烷基、直鏈 C₆ 烷基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、 $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ 或 $\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ ，其中 n 為 3 或 4；

R₁ 為 H、F 或 OH；

R_2 為直鏈 C_5 烷基、直鏈 C_6 烷基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 或 $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ ，其中 n 為 3 或 4；

R_3 為 H、F、OH 或 CH_2Ph ；

R_4 為 H、F 或 OH；

Q 為

- 1) $(CH_2)_mC(O)OH$ ，其中 m 為 1 或 2，
- 2) $CH(CH_3)C(O)OH$ ，
- 3) $C(CH_3)_2C(O)OH$ ，
- 4) $CH(F)-C(O)OH$ ，
- 5) $CF_2-C(O)OH$ ，或
- 6) $C(O)-C(O)OH$ ；

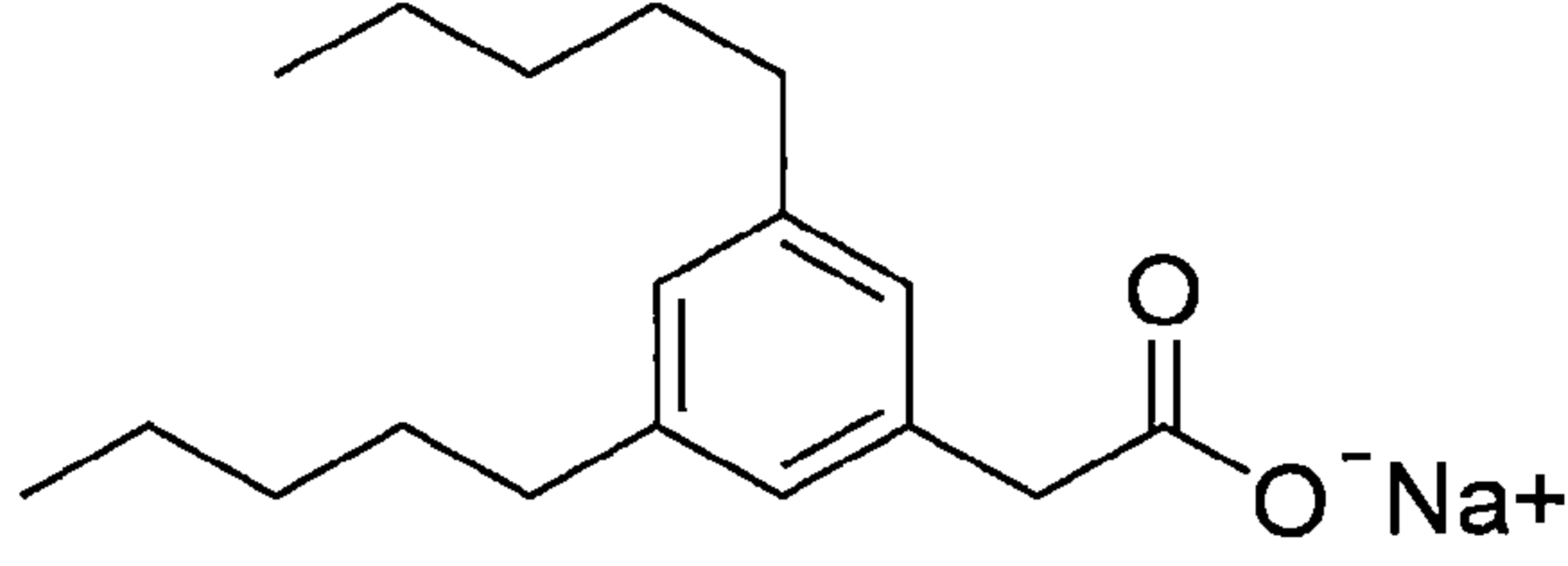
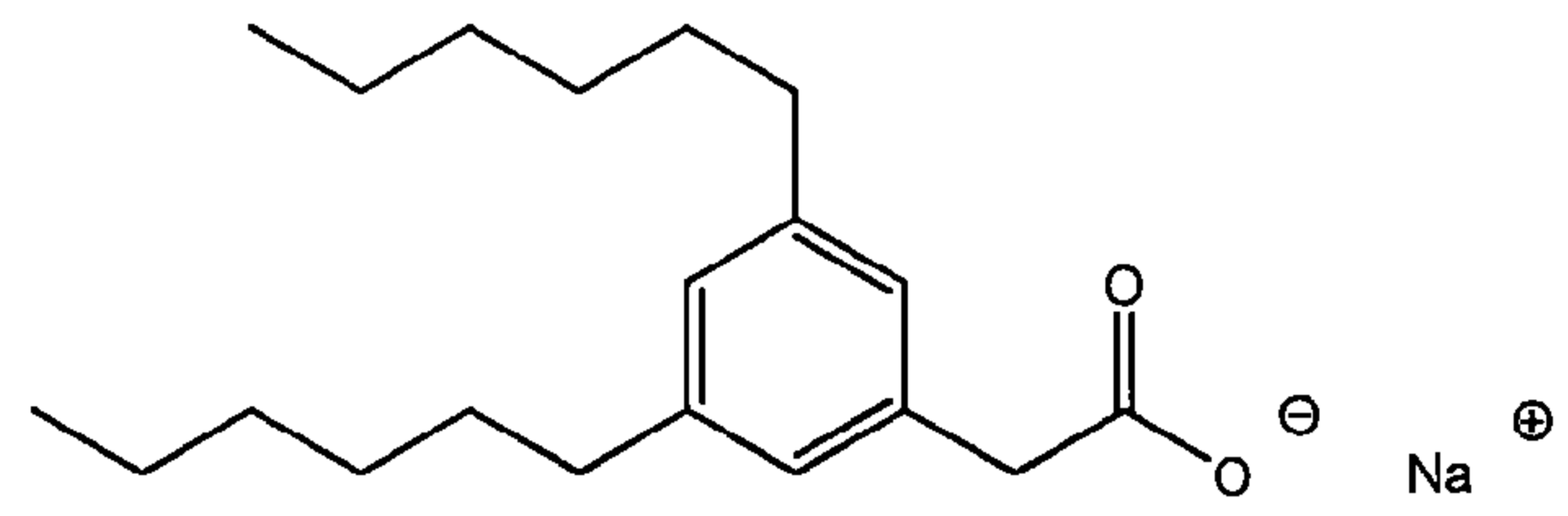
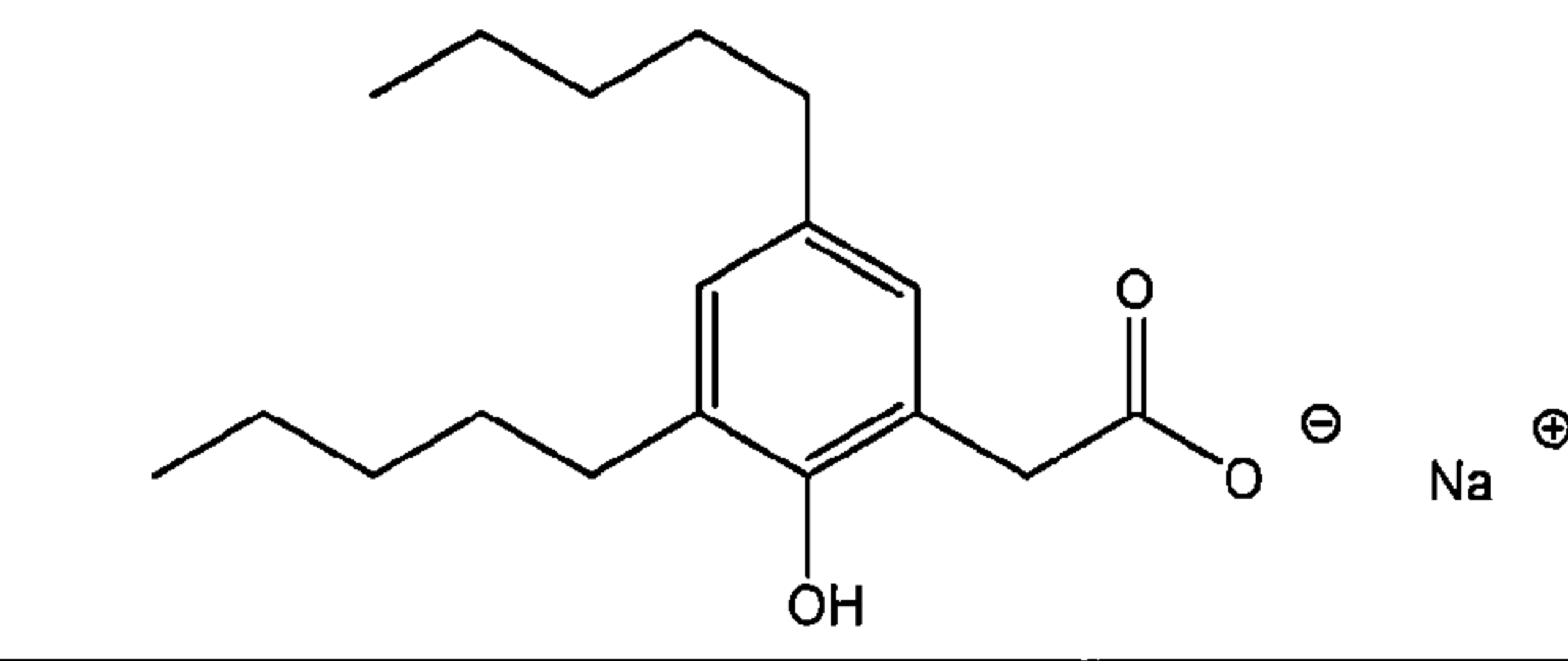
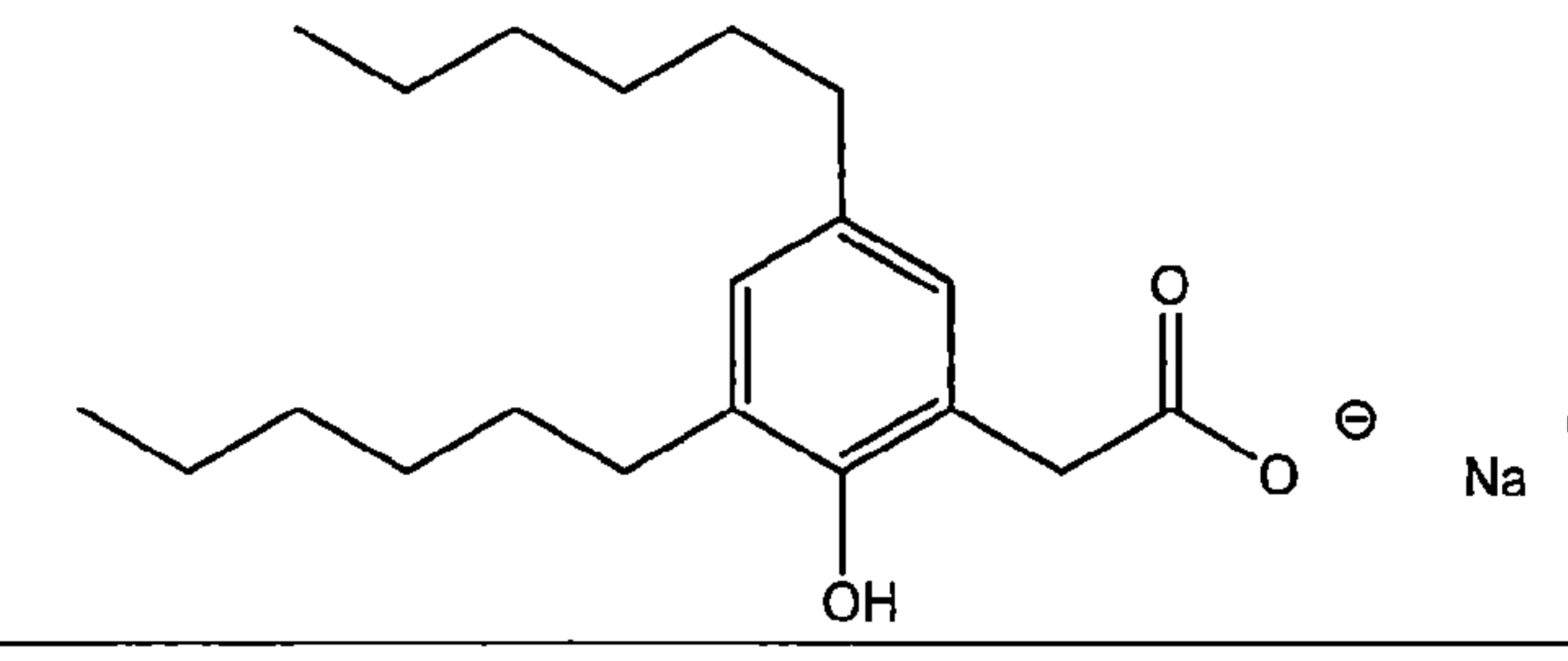
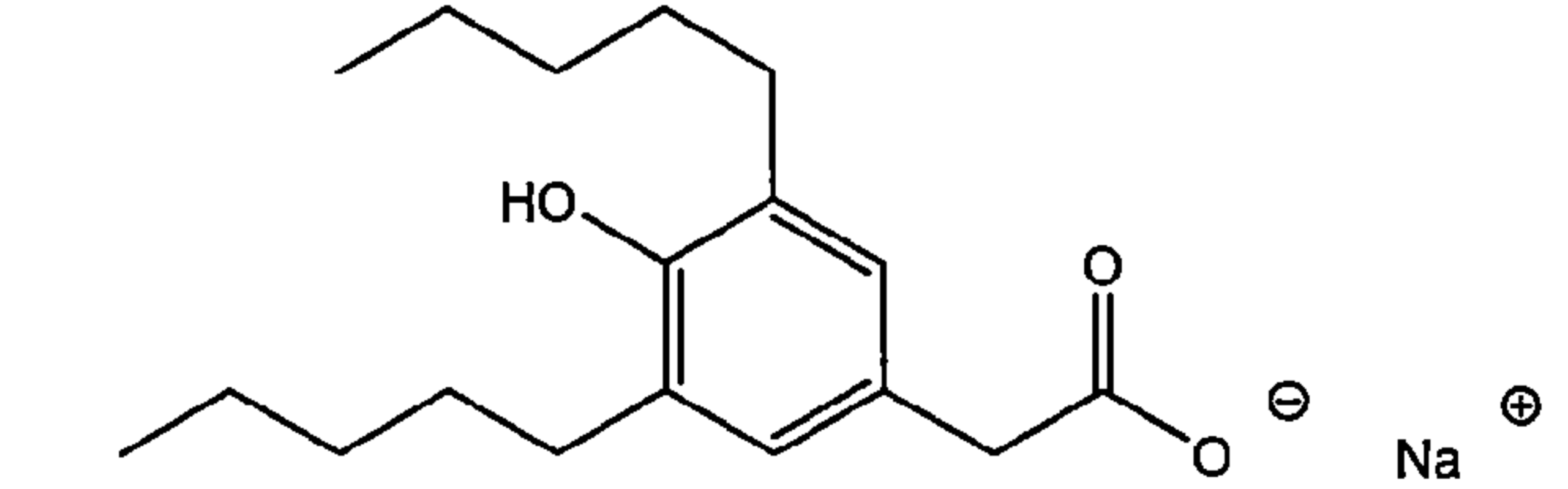
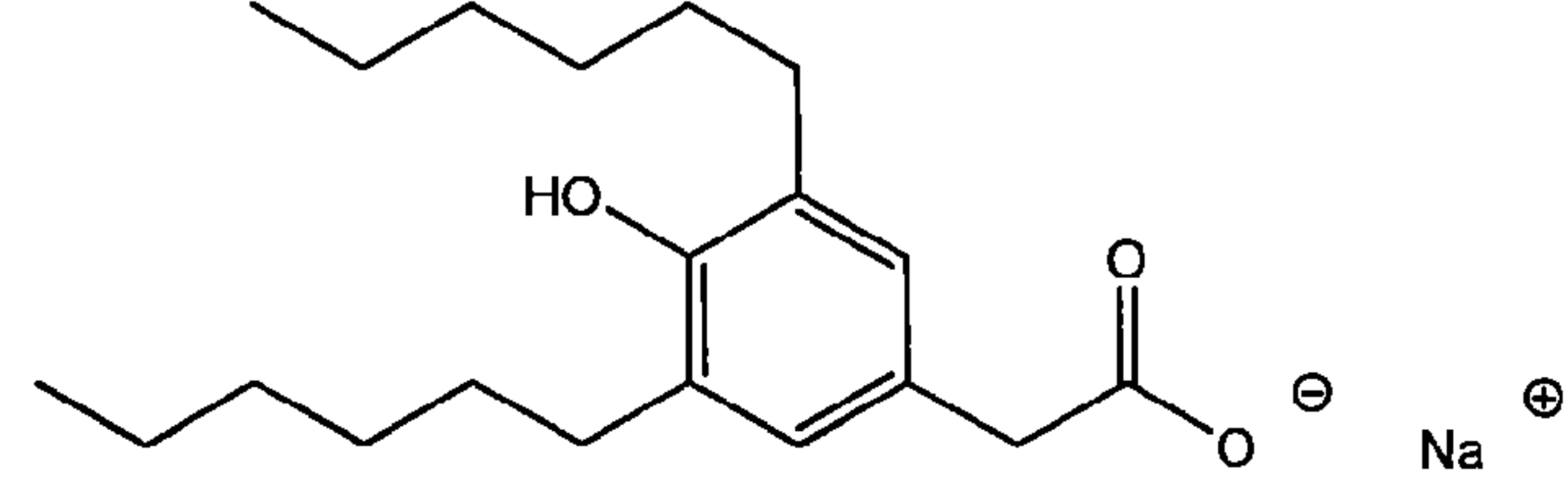
以及關於向罹患該纖維變性疾病之該個體投予治療有效量之該化合物的說明書。

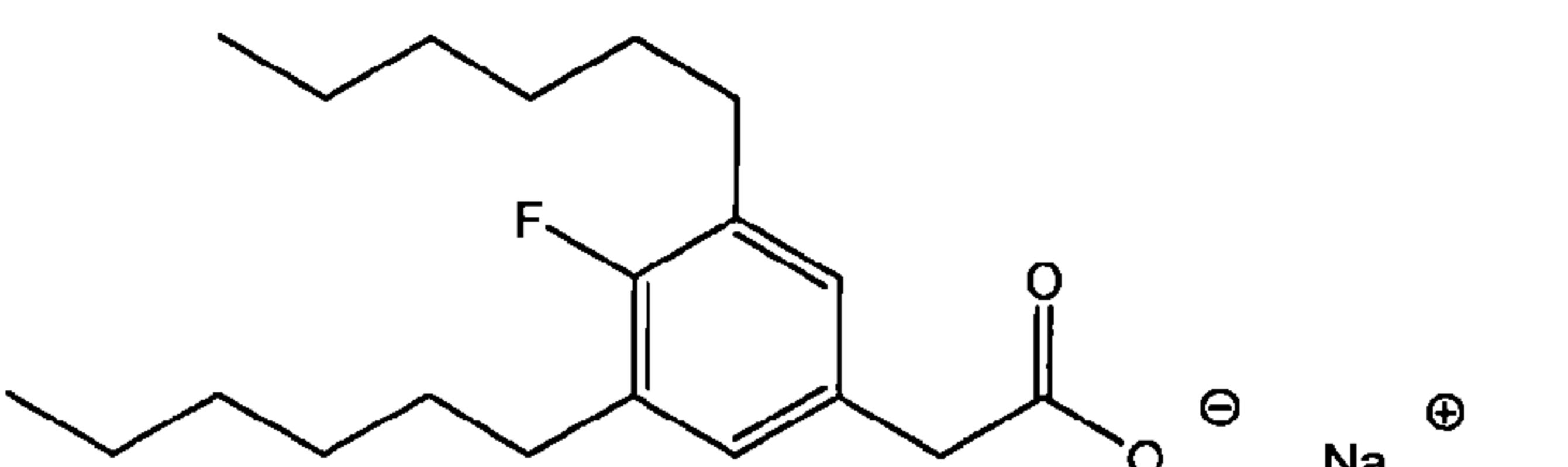
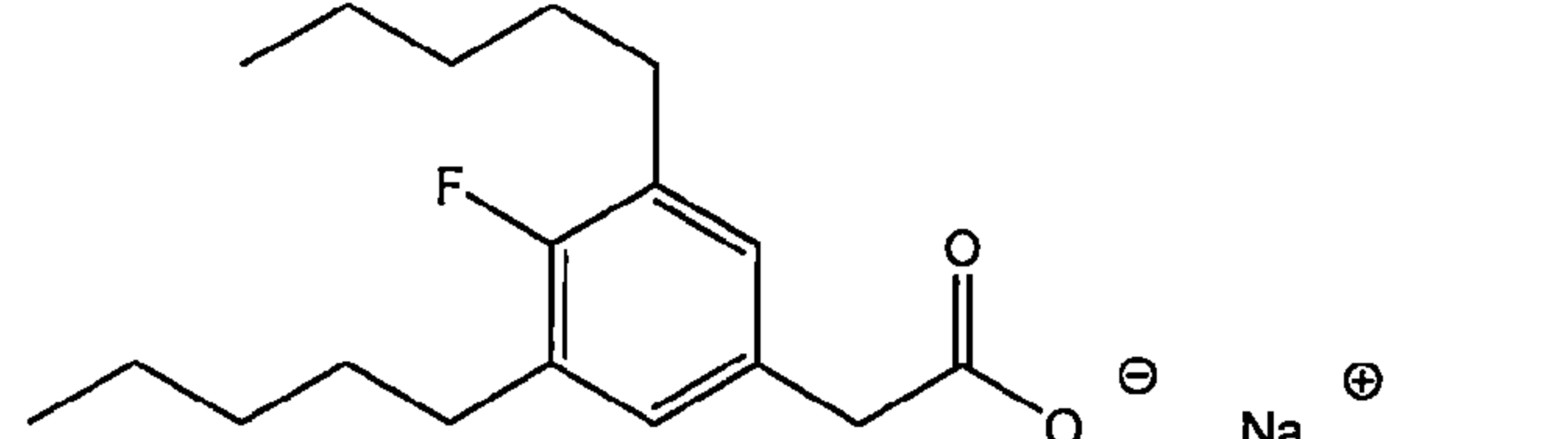
23. 如申請專利範圍第 22 項之套組，其中該纖維變性疾病為肺纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化、胰纖維化、全身性硬化、心臟纖維化或黃斑變性。

24. 如申請專利範圍第 22 項之套組，其進一步包含關於向人類個體每天經口投予約 1 至約 50 mg/kg 之間之該化合物的說明書。

25. 如申請專利範圍第 23 項之套組，其進一步包含關於向人類個體每天經局部投予約 0.01% 至約 10% (w/w) 之該化合物的說明書，且其中該纖維變性疾病為皮膚纖維化。

26. 如申請專利範圍第 22 項至第 25 項中任一項之套組，其中該化合物為下列化合物之一，或其酸形式，或其醫藥學上可接受之鹽：

化合物1	 <chem>CCCCCCCc1ccc(cc1)CCC(=O)[O-].[Na+]</chem>
化合物2	 <chem>CCCCCCCc1ccc(cc1)CCC(=O)[O-].[Na+]</chem>
化合物3	 <chem>CCCCCCCc1ccc(O)cc1CCC(=O)[O-].[Na+]</chem>
化合物4	 <chem>CCCCCCCc1ccc(O)cc1CCC(=O)[O-].[Na+]</chem>
化合物5	 <chem>CCCCCCCc1ccc(O)cc1CCC(=O)[O-].[Na+]</chem>
化合物6	 <chem>CCCCCCCc1ccc(O)cc1CCC(=O)[O-].[Na+]</chem>

化合物7	 <chem>CCCCCCCCc1cc(F)c(CCC(=O)[O-])cc1.[Na+]</chem>
化合物8	 <chem>CCCCCCCCc1cc(F)c(CCC(=O)[O-])cc1.[Na+]</chem>

圖式

公告本

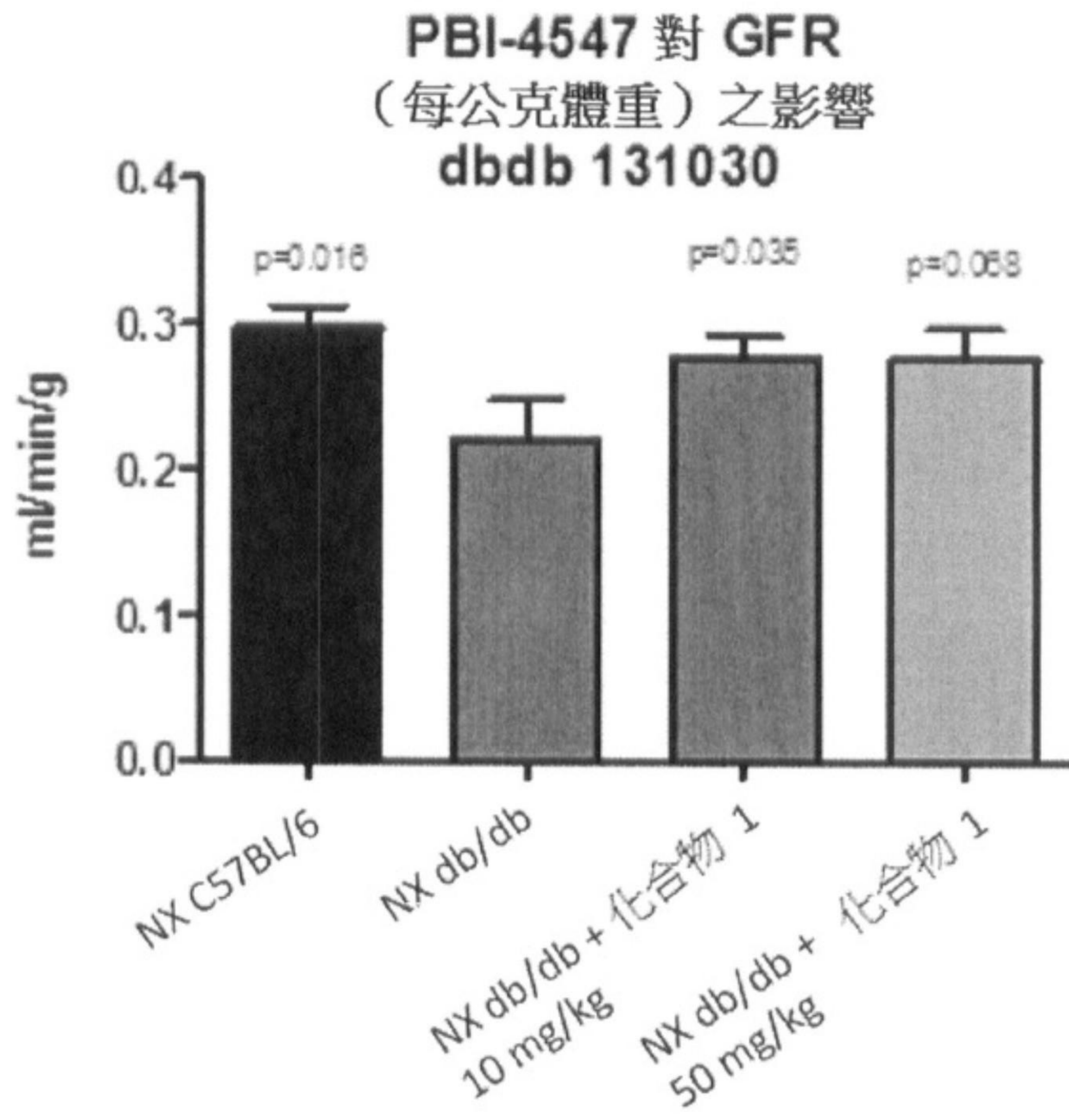


圖 1