



(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 I670060 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：105109904

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K31/40 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

(30)優先權：2015/03/30 美國

62/140,418

2015/06/23 美國

62/183,399

2015/11/06 美國

62/252,400

(71)申請人：美商全球血液治療公司(美國) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：李 喆 LI, ZHE (US)；哈里斯 傑森 R HARRIS, JASON R. (US)；杜夫 柯比那
N DUFU, KOBINA N. (US)；耿 欣 GENG, XIN (US)；辛哈 優瑪 SINHA, UMA
(US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2014/150268A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：12 共 98 頁

(54)名稱

醛化合物及其醫藥組成物及用途

ALDEHYDE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(57)摘要

本揭露涉及某些醛化合物用於在哺乳動物中治療肺纖維化、缺氧、以結締組織和自身免疫性疾病如硬皮病、狼瘡、關節炎以及相關的病症之用途。

This disclosure relates to use of certain aldehyde compounds for treating pulmonary fibrosis, hypoxia, and connective tissue and autoimmune disease such as scleroderma, lupus, arthritis and related conditions in a mammal.

指定代表圖：

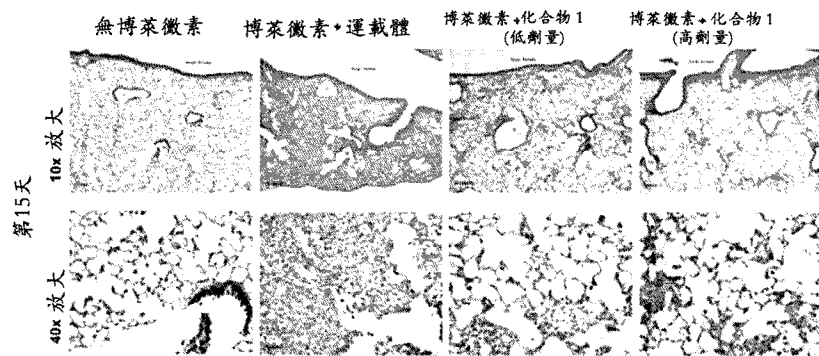
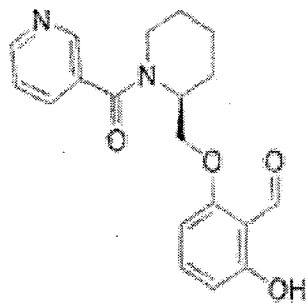


圖 4g

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

醛化合物及其醫藥組成物及用途/ALDEHYDE COMPOUNDS AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

【相關申請的交叉引用】

【0001】 本申請要求以下美國專利申請案號的優先權：於2015年3月30日提交的62/140,418；於2015年6月23日提交的62/183,399以及於2015年11月6日提交的62/252,400，特此將它們的內容藉由引用以其全文結合於本申請中。

【技術領域】

【0002】 在此提供的係醛化合物，該等醛化合物用於在哺乳動物中治療疾病如肺纖維化、缺氧、以及結締組織和自身免疫性疾病如硬皮病、狼瘡、關節炎以及相關的病症。

【先前技術】

【0003】 特發性肺纖維化 (IPF) 係致命的肺部疾病，在肺中引起慢性、漸進和不可逆轉纖維化。它表徵為肺泡損傷和擴大的纖維組織產生，這導致了肺薄壁組織的堵塞以及隨後的肺功能障礙 (參見威爾遜 (Wilson), M. S. 和 T. A. 韋恩 (Wynn) (2009), “肺纖維化：發病機理、病因和管理 (Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation.)” 粘膜免疫學 (*Mucosal Immunol*) 2(2): 103-121)。目前，世界範圍約5百萬人受到IPF影響，其中在美國超過128,000位患者具有從診斷以來約2.5年的存活時間中值 (參見拉

古 (Raghu) , G. D. 韋克 (Weycker) , J. 埃德爾桑伯格 (Edelsberg) , W. Z. 布拉德福德 (Bradford) 和 G. 奧斯特 (Oster) (2006) , “特發性肺纖維化的發生率和流行率 (Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis.) ”美國呼吸與危重病醫學雜誌 (*Am J Respir Crit Care Med*) **174**(7): 810-816) 。儘管兩種抗纖維化的藥物 , 吡非尼酮 (pirfenidone) 和尼達尼布 (nintedanib) , 已經批准用於IPF的治療 , 但是治療選擇針對這種嚴重疾病來說仍然有限 (參見哈拉裡 (Harari) , S. 和 A. 卡米納蒂 (Caminati) (2015) , “特發性肺纖維化 : 從臨床試驗到真實體驗 (Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences.) ”歐洲呼吸評論 (*Eur Respir Rev*) **24**(137): 420-427) 。

【0004】 在患有IPF的患者中出現了低氧血症和缺氧 , 因為身體 (或組織 , 或細胞) 被剝奪了氧。缺氧的臨床表現之一係運動性呼吸困難 , 針對該臨床表現迄今沒有可用的藥物 (參見巴蒂尼馬丁內斯 (Baddini Martinez) , J. A. , T. Y.馬丁內斯 , F. P.洛韋特羅賈也度 (Lovetro Galhardo) 和 C. A.德 卡斯楚 佩雷拉 (de Castro Pereira) (2002) , “呼吸困難量表作為患有特發性肺纖維化的患者中健康相關的生活品質的量度 (Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.) ”醫學科學監測 (*Med Sci Monit*) **8**(6): CR405-410 ; 還參見巴歇爾 (Parshall) , M. B. , R. M.施瓦茲斯坦 (Schwartzstein) , L.亞當斯 (Adams) , R. B.巴奈特 (Banzett) , H. L.曼寧 (Manning) , J.布林博 (Bourbeau) , P. M.卡爾弗利 (Calverley) , A. G.吉夫特 (Gift) , A.哈威 (Harver) , S. C.拉魯 (Lareau) , D. A.馬勒 (Mahler) ,

P. M.米克 (Meek), D. E.奧當尼 (O'Donnell) 和D.美國胸科學會委員會 (American Thoracic Society Committee on) (2012), “官方的美國胸腔協會聲明：對呼吸困難的機制、評估和管理的更新 (An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea.)”美國呼吸與危重監護雜誌 (*Am J Respir Crit Care Med*) **185**(4): 435-452)。

【0005】 由低氧血症和/或缺氧造成的氧剝奪能進而造成嚴重器官損傷以及甚至死亡。因此，針對在治療以上疾病或病症中有用的藥物仍然存在顯著需求。

【發明內容】

【0006】 在許多病症中累及血紅素的氧負載，該等病症包括導致肺中氧擴散減少的肺疾病，如特發性肺纖維化 (IPF)，或增加的海拔 (即，低的肺泡氧的可用性) 下的病症。在此提供的和/或揭露的化合物在缺氧的病症或疾病 (其中肺失去了其轉移氧至血流中的能力) (如IPF和肺損傷) 下增加了血紅素氧親和力並改進了攝氧量並且增加了向細胞和組織的氧的遞送。

【0007】 此外，在已確立的小鼠IPF模型中 (參見德格裡斯 (Degryse), A. L.和W. E.勞森 (Lawson) (2011), “改進特發性肺纖維化動物模型的進展 (Progress toward improving animal models for idiopathic pulmonary fibrosis.)”美國醫學雜誌 (*Am J Med Sci*) **341**(6): 444-449; 莫耳 (Moore), B. B., W. E.勞森, T. D.歐利 (Oury), T. H.西森 (Sisson), K.拉加萬德朗 (Raghavendran) 和C. M.霍根鮑姆 (Hogaboam) (2013), “纖維化肺疾病的動物模型

(Animal models of fibrotic lung disease.)”美國呼吸細胞與分子生物學雜誌 (*Am J Respir Cell Mol Biol*) **49**(2): 167-179)，申請人研究了(S)-2-羥基-6-((1-菸鹼鹽吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛（化合物1）改善與由博萊黴素誘導的肺部纖維化相關的低氧血症的能力，並且出乎意料地發現化合物1不僅顯著改進了低血氧症，還減弱了肺部炎症和肺纖維化。

【0008】 不受任何理論約束，認為化合物1藉由希夫鹼共價並可逆地結合至血紅素（Hb） α 鏈的N末端巰胺酸，並且別構性地調節Hb-氧（Hb-O₂）親和力。不受任何理論約束，還認為化合物1引發了氧平衡曲線中濃度依賴性左移，隨後Hb-O₂親和力和動脈氧負荷增加。因此，除了治療低氧血症之外，增加Hb-O₂親和力的化合物還可以用於治療肺纖維化，包括與其相關的炎症，並且還可以用於治療結締組織和自身免疫性疾病如硬皮病、狼瘡、類風濕性關節炎、多肌炎和皮膚炎。

【0009】 因此，在第一方面，在此提供在有需要的患者中治療肺纖維化之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。在第一方面的一個實施方式中，肺纖維化係肺部纖維化。在其他實施方式中，肺纖維化係肺部纖維化。在又另一個實施方式中，肺部纖維化係纖維化縱隔炎。

【0010】 在第一方面的第二實施方式中，肺纖維化係特發性的，例如，IPF。

【0011】 在第一方面的第三實施方式中，肺纖維化係藉由使用某些藥物引起的，包括，例如，某些化學治療藥（例如，甲胺

喋呤和環磷醯胺)、心臟藥物(例如,胺碘酮(amiodarone)和心得安(propranolol)、以及抗生素(例如,呋喃妥因和柳氮磺胺吡啶)。在第一方面的第四實施方式中,肺纖維化係藉由對環境和職業污染物的吸入暴露引起的,該等環境和職業污染物包括例如石棉、矽石、以及硬質金屬粉塵。在第一方面的第五實施方式中,肺纖維化係由結締組織疾病引起的,該等結締組織疾病包括,例如,全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、和硬皮病。在第一方面的第六實施方式中,肺纖維化係由炎症疾病引起的,該等炎症疾病包括例如肉瘤病。在第一方面的第七實施方式中,肺纖維化係由細菌或病毒感染引起的,該等細菌或病毒感染包括例如結核病、以及肺炎。

【0012】在另一方面,在此提供了在有需要的患者中治療與肺纖維化相關的炎症之方法,該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。在這方面的一個實施方式中,肺纖維化係特發性的,例如IPF。

【0013】在又另一方面,在此提供了在患者中治療缺氧之方法,該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。在這方面的一個實施方式中,患者需要此類治療,並且該患者患有IPF。

【0014】在又另一方面,在此提供了在患有缺氧的患者中的增加動脈血的氧飽和之方法,該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。在這方面的一個實施方式中,患者需要此類治療。

【0015】 在又另一方面，在此提供了改進向患有缺氧的患者的組織或細胞的氧遞送之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。在這方面的一個實施方式中，患者需要此類治療並且患有IPF。在這方面的另一個實施方式中，患者已經或將要暴露於高海拔。在這方面的又另一個實施方式中，患者患有高海拔缺氧。在這方面的又另一個實施方式中，患有缺氧的患者已經或將要進行水下潛水。在這方面的又另一個實施方式中，患者患有深或淺水眩暈。

【0016】 在又另一方面，在此提供了用於增加患者的肺中攝氧量之方法，該患者在累積於肺中的流體中患有酸中毒，該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。在這方面的一個實施方式中，患者需要此類治療。

【0017】 在又另一方面，在此提供了在患有缺氧的患者的組織或細胞中減少乳酸堆積之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。在這方面的一個實施方式中，患者需要此類治療。

【0018】 在又另一方面，在此提供了減少患有缺氧的患者的動脈血的酸中毒之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。在這方面的一個實施方式中，患者需要此類治療。

【0019】 在上述方面的一個實施方式中，該缺氧係急性缺氧。在另一個實施方式中，該缺氧係慢性缺氧。

【0020】 在上述方面的一個實施方式中，該缺氧係由肺中降低的攝氧量引起的。在一個實施方式中，該缺氧係由肺病引起的，如急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、慢性阻塞性肺疾患（COPD）、肺氣腫、支氣管炎、肺水腫、肺的囊腫性纖維化、氣喘、肺炎、類風濕性肺疾、急性肺損傷（例如，由多器官功能障礙綜合症（MODS）、呼吸機相關的肺損傷、煙霧吸入誘導的肺損傷、或肺的化學或熱灼傷引起的）、或IPD。在一個實施方式中，該缺氧係由肺癌引起的。在一個實施方式中，該缺氧係由肺靜脈血栓栓塞、心臟衰竭、肺動脈高壓、或者充血性心臟衰竭引起的。在一個實施方式中，該缺氧係由睡眠障礙性呼吸引起的，例如，阻塞性睡眠呼吸中止和中樞性睡眠呼吸中止。在一個實施方式中，該缺氧係由高空症引起的。在一些實施方式中，該缺氧係由IPF引起的。

【0021】 在一個實施方式中，ARDS至少部分起因於以下中的一種或多種：呼吸嘔吐物進入肺部（誤吸）、吸入化學品、肺移植、肺炎、敗血性休克（例如，從整個身體的感染）、以及創傷。

【0022】 不被理論所束縛，認為用在此所述的化合物和用於增加RBC的組成物或治療方案同時治療正在經歷降低紅血球（RBC）計數的療法的患者導致了症狀例如缺氧的更好的減少。例如，患有癌症的患者可以藉由輻射或化療來治療，這導致肺毒性和/或降低的RBC計數。在一個實施方式中，將用如在此所述的化合物治療患者與用於增加患者中紅血球的組成物或治療方案相組合。在一個實施方式中，癌症治療係誘導肺毒性的化療藥物，該化療藥物的非限制性實例包括依託泊苷（etoposide）、環磷醯

胺、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、白消安、以及博萊黴素。

【0023】 在一個實施方式中，該缺氧表徵為少於80 mm Hg的氧分壓，較佳的是少於60 mm Hg，更較佳的是少於40 mm Hg，並且再更較佳的是少於20 mm Hg。

【0024】 在一個實施方式中，在此提供的方法進一步包括給予以下各項中的一種或多種：抗感染劑（如抗生素）、消炎劑、抗纖維化（如吡非尼酮或尼達尼布）、抗氧化劑、鎮靜劑、以及幫助從肺中去除液體的藥劑（如表面活性劑）。

【0025】 在又另一方面中，在此提供了包括在此所述的化合物的一種藥學上可接受的組成物。在一個實施方式中，該藥學上可接受的組成物包括至少一種藥學上可接受的賦形劑。在一個實施方式中，藥學上可接受的賦形劑中至少一種係載體或稀釋劑。在一個實施方式中，該可注射的組成物進一步包括水和pH調節劑。

【0026】 在一個實施方式中，該藥學上可接受的組成物係腸胃外組成物。在一個實施方式中，該藥學上可接受的組成物係可注射的組成物。

【0027】 在此提供了其他方面和實施方式。

【圖式簡單說明】

【0028】 表1示出化合物1對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0029】 表2示出化合物2對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0030】 表3示出化合物3對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0031】 表4示出化合物4對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0032】 表5示出化合物5對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0033】 表6示出化合物6對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0034】 表7示出化合物7對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0035】 表8示出化合物8對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0036】 表9示出化合物9對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0037】 表10示出化合物10對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0038】 表11示出化合物11對全血中的Hb O₂親和力的作用之總結。

【0039】 表12總結了在小鼠中化合物1的PK。

【0040】 圖1a說明了化合物1對全血中的Hb O₂親和力的作用。

- 【0041】 圖1b說明了全血中化合物1的玻爾效應。
- 【0042】 圖1c說明了化合物2對全血中的Hb O₂親和力的作用。
- 【0043】 圖1d說明了全血中化合物2的玻爾效應。
- 【0044】 圖1e說明了化合物3對全血中的Hb O₂親和力的作用。
- 【0045】 圖1f說明了全血中化合物3的玻爾效應。
- 【0046】 圖1g說明了化合物4對全血中的Hb O₂親和力的作用。
- 【0047】 圖1h說明了全血中化合物4的玻爾效應。
- 【0048】 圖1i說明了化合物5對全血中的Hb O₂親和力的作用。
- 【0049】 圖1j說明了全血中化合物5的玻爾效應。
- 【0050】 圖1k說明了化合物6對全血中的Hb O₂親和力的作用。
- 【0051】 圖1l說明了全血中化合物6的玻爾效應。
- 【0052】 圖1m說明了化合物7對全血中的Hb O₂親和力的作用。
- 【0053】 圖1n說明了全血中化合物7的玻爾效應。
- 【0054】 圖1o說明了化合物8對全血中的Hb O₂親和力的作用。

用。

【0055】 圖1p說明了全血中化合物8的玻爾效應。

【0056】 圖1q說明了化合物8對全血的Hb O₂親和力的作用。

【0057】 圖1r說明了全血中化合物8的玻爾效應。

【0058】 圖1s說明了化合物10對全血中的Hb O₂親和力的作用。

【0059】 圖1t說明了化合物11對全血中的Hb O₂親和力的作用。

【0060】 圖1u說明了全血中化合物11的玻爾效應。

【0061】 圖1v和1w示出了化合物1對活化的嗜中性球中氧化爆發的作用。

【0062】 圖1x、1y和1z示出了化合物1對由巨噬細胞產生TNF- α 和IL-6的作用。

【0063】 圖2a說明了健康小鼠中化合物1對Hb O₂親和力的作用。

【0064】 圖2b和2c分別說明了在缺氧激發過程中化合物1對PaO₂和SaO₂的作用。

【0065】 圖2d和2e分別說明了在缺氧激發過程中化合物1對血液乳酸鹽和酸中毒的作用。

【0066】 圖2f和2g分別說明了在缺氧激發過程中化合物1對

血壓和心率的作用。

【0067】 圖2h和2i分別說明了在缺氧激發過程中化合物1對組織缺氧和存活的作用。

【0068】 圖3a說明了在患有LPS誘導的ALI的小鼠中化合物1對Hb O₂親和力的作用。

【0069】 圖3b、3c、3d和3e說明了化合物1對藉由氣管內給予LPS誘導的炎症的作用。

【0070】 圖3f說明了在患有LPS誘導的ALI的小鼠中化合物1對外周動脈O₂飽和度的作用。

【0071】 圖3g說明了在患有LPS誘導的ALI的小鼠中化合物1對存活的作用。

【0072】 圖4a說明了在患有博萊黴素誘導的纖維化的小鼠中化合物1的PD作用。

【0073】 圖4b和4c說明了在患有博萊黴素誘導的纖維化的小鼠中化合物1對O₂飽和度的作用。

【0074】 圖4d說明了在患有博萊黴素誘導的纖維化的小鼠中化合物1對白血球浸潤的作用。

【0075】 圖4e說明了在患有博萊黴素誘導的纖維化的小鼠中化合物1對膠原沈積的作用。

【0076】 圖4f說明了化合物1對患有博萊黴素誘導的纖維化的小鼠的肺重量的作用。

【0077】 圖4g和4h說明了在治療過博萊黴素誘導的纖維化的小鼠中化合物1對纖維化的作用。

【0078】 圖5示出游離鹼形式II的XRPD圖譜和預期指標化。

【0079】 表1-12包含在圖1a-1z、圖2a-2i、圖3a-3g、圖4a-4h、和圖5中。

【實施方式】

定義：

【0080】 必須注意，除非上下文另外明確指示，否則如在此和所附申請專利範圍中所使用，單數形式“一/一個/一種（a/an）”和“該”包括複數指示物。

【0081】 如在此使用的，術語“缺氧”係指不充足的氧。如在此使用的，缺氧，包括低氧血症（低血氧），連同在細胞或一種或多種組織/器官中的低氧。

【0082】 如在此使用的，術語“包含”（comprising或comprises）旨在意指該等組成物和方法包括列舉的元素，但不排除其他。當用以定義組成物和方法時，“基本上由其組成”應意指排除對於說明目的的組合具有任一重要意義的其他元素。因此，基本上由如在此定義的元素組成的組成物或過程將不排除不會實質上影響在此提供的方面和實施方式的一種或多種基本特徵和新穎特徵的其他材料或步驟。“由……組成”應意指排除多於痕量元素的其他成分和實質性方法步驟。由該等過渡術語各自所界定的實施方式在揭露的範圍內。

【0083】 除非另外指明，本說明書和申請專利範圍書中使用的表達成分的量、反應條件等等的所有數值應被理解為在所有情況中被術語“約”修飾。因此，除非相反地說明，以下說明書和附加的申請專利範圍中設定的數值參數係近似值。每一個數值參數至少應該按照報告的有效數字的數量以及藉由應用普通的舍入技術來解釋。當在一個數值名稱例如溫度、時間、量、以及濃度（包括範圍）之前使用時，術語“約”指示可以按(+)或(-) 10%、5%或1%變化的近似值。

【0084】 “患者”係指一種哺乳動物，較佳的是人類。

【0085】 術語“藥學上可接受的”總體上是指對於體內較佳的是人類給藥，是安全且非毒性的。

【0086】 術語“藥學上可接受的鹽”係指係藥學上可接受的鹽。在此所述的任何化合物可以作為藥學上可接受的鹽來給予。

【0087】 術語“鹽”係指在酸和鹼之間形成的離子化合物。當在此提供的化合物包含酸官能度時，此類鹽包括但不限於鹼金屬、鹼土金屬、以及銨鹽。如在此使用的，銨鹽包括含有質子化的氮鹼和烷基化氮鹼的鹽。適用於藥學上可接受的鹽的示例性和非限制性的陽離子包括Na、K、Rb、Cs、NH₄、Ca、Ba、咪唑鎊、和基於天然發生的胺基酸的銨陽離子。當在此利用的化合物包含鹼官能度時，此類鹽包括但不限於有機酸的鹽，例如羧酸和磺酸、以及礦物酸，例如鹵化氫、硫酸、磷酸等等。適用於藥學上可接受的鹽的示例性和非限制性的陰離子包括草酸鹽，馬來酸鹽，乙酸鹽，丙酸鹽，琥珀酸鹽，酒石酸鹽，氯化物，硫酸鹽，硫酸氫

鹽，單-、二-、和三元磷酸鹽，甲磺酸鹽，甲苯磺酸鹽等等。

【0088】 如在此使用的術語“治療（treat、treating或treatment）”包括緩解、消除或改善疾病或病症或其一個或多個症狀，防止另外的症狀，改善或防止症狀的基礎代謝病因，抑制疾病或病症（例如阻滯或壓制該疾病或病症的發展，減輕該疾病或病症，引起該疾病或病症的退化，減輕由該疾病或病症引起的狀況，或壓制該疾病或病症的症狀，並且旨在包括預防。該等術語還包括減輕該等疾病或病症，例如，引起臨床症狀的退化。該等術語進一步包括實現治療益處和/或預防益處。藉由治療益處係指根除或改善正治療的基礎障礙。而且，治療益處係伴隨與該基礎障礙關聯的生理症狀中的一個或多個的根除或改善而實現的，這樣使得在個體中觀察到改進，儘管該個體仍受該基礎障礙的折磨。對於預防益處，該等組成物被給予具有發展具體的疾病的風險的個體，或給予到報告了疾病的生理學症狀中一個或多個的個體，儘管對這種疾病還未進行診斷。

【0089】 術語“防止（preventing或prevention）”係指獲得疾病或障礙的風險的降低（即，在可能暴露於或易遭受該疾病但尚未經歷或展示該疾病的症狀的受試者體內引起該疾病的臨床症狀中的至少一個不發展）。該等術語進一步包括引起該等臨床症狀不在例如處於遭受此種疾病或障礙的風險的受試者中發展，從而基本上避免該疾病或障礙發作。

【0090】 術語“治療有效量”係指有效於藉由在此所述的化合物或組成物來治療病症或障礙的量。在一些實施方式中，在此所

述的任何化合物、組成物或劑型的有效量係在有需要的患者中用來治療缺氧或缺氧相關病症、或者用來減少其一種或多種負面作用的量。在其他實施方式中，在此所述的任何化合物的有效量係在有需要的患者中用來治療IPF中的纖維化和/或炎症、或者用來減少其一種或多種負面作用的量。

【0091】“缺氧相關的病症”係在患者中促成缺氧或缺氧導致的任何疾病或病症。在此描述了示例性的缺氧相關的病症。

【0092】如在此使用的，“前藥”係化合物，在給予之後，該化合物代謝或以其他方式轉化為相對於至少一個特性的一個活性形式或多個活性形式。為了生產前藥，藥物活性化合物可以被化學修飾以使得它具有更少活性或無活性，但是該化學修飾係使得藉由代謝或其他生物過程產生活性形式的該化合物。相對於該藥物，前藥可以具有改變的代謝穩定性或轉運特徵、更少的副作用或更低的毒性。例如，參見努格雷迪（Nogrady），1985，醫藥化學：生物化學途徑（Medicinal Chemistry A Biochemical Approach），牛津大學出版社，紐約，第388-392頁。前藥還可以使用不是藥物的化合物來製備。

【0093】如在此使用的，“血紅素A”係指發現於正常成人中的成人血紅素、或 $\alpha_2\beta_2$ 、原發性血紅素類型。不被理論所束縛，認為藉由在此所述的方法和化合物治療的血氧過低肺病或高海拔缺氧以及相關疾病，至少部分地藉由增加的血紅素A氧親和力得以治療。

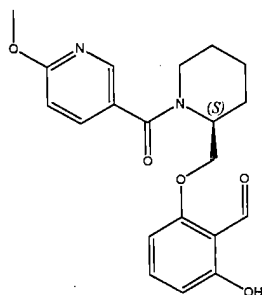
【0094】如在此使用的，“血紅素S”係指在患有鐮形血球貧血

症的患者中發現的最常見的異常血紅素類型。血紅素S除了單個胺基酸取代以外與血紅素A沒什麼不同（即，在血球蛋白 β 鏈的第6位置中纈胺酸被取代為穀胺醯胺）。不被理論所束縛，認為藉由在此所述的方法和化合物對鐮形血球貧血症的治療，至少部分係藉由增加的血紅素S氧親和力所致。

化合物：

提供的是：

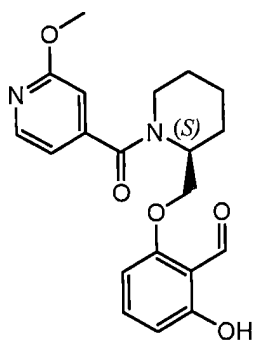
【0095】 一種具有如下式的化合物：



化合物6

或其立體異構物，或其各自藥學上可接受的鹽或以上各自的藥學上可接受的溶劑化物。

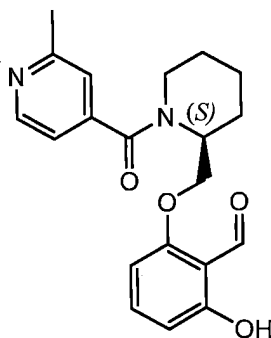
【0096】 一種具有以下式的化合物：



化合物8

或其立體異構物，或其各自藥學上可接受的鹽或以上各自的藥學上可接受的溶劑化物。

【0097】 一種具有以下式的化合物：

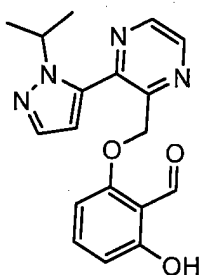


化合物9

或其立體異構物，或其各自藥學上可接受的鹽或以上各自的藥學上可接受的溶劑化物。

【0098】 具有式6和8-9的化合物可以遵循技術人員熟知的程序修飾來製備，例如藉由修飾WO 2014/150268中所述的程序。

【0099】 還提供了具有以下式的化合物：



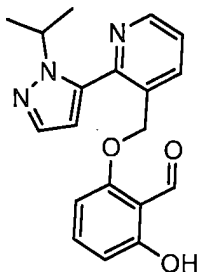
化合物10

或其藥學上可接受的鹽或以上各自的藥學上可接受的溶劑化物。

【0100】 具有式10的化合物可以遵循技術人員熟知的程序修

飾來製備，如藉由修飾US 2013/0190315中所述的程序。

【0101】 還提供了具有以下式的化合物：



化合物5

或其藥學上可接受的鹽或多晶型物。

【0102】 在一些實施方式中，該化合物5的多晶型物包括化合物5的游離鹼的結晶溶劑化物。在一些實施方式中，該化合物5的游離鹼的結晶溶劑化物包括結晶無水形式。

【0103】 在一些實施方式中，化合物5的游離鹼的結晶溶劑化物包括形式II，其表徵為如藉由差示掃描量熱法所測量的在 $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ 處的吸熱峰。在另一個實施方式中，結晶化合物5的游離鹼的結晶形式II被表徵為如藉由差示掃描量熱法測量的在 $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ 處的吸熱峰下方的溫度處的熱事件的基本缺乏。在另一個實施方式中，結晶化合物5的游離鹼的結晶形式II被表徵為在 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 或 23.92° 2θ 的一個或多個處的X射線粉末衍射峰(Cu $K\alpha$ 輻射)。在另一個實施方式中，結晶化合物5的游離鹼的結晶形式II被表徵為基本上類似於圖5的X射線粉末衍射圖譜(Cu $K\alpha$ 輻射)。

【0104】 在另一個實施方式中，結晶化合物5的游離鹼的結晶

形式II被表徵為選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95 和 $23.92^\circ 2\theta$ （各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）的至少一個X射線粉末衍射峰（Cu K α 輻射）。在另一個實施方式中，結晶化合物5的游離鹼的結晶形式II被表徵為選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95 和 $23.92^\circ 2\theta$ （各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）的至少兩個X射線粉末衍射峰（Cu K α 輻射）。在另一個實施方式中，結晶化合物5的游離鹼的結晶形式II被表徵為選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95 和 $23.92^\circ 2\theta$ （各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）的至少三個X射線粉末衍射峰（Cu K α 輻射）。

【0105】 在另一個實施方式中，形式II被表徵為如列表於以下表A中的1個、2個、3個、4個、或更多個峰。

表A.對於形式II的觀察峰，XRPD文件613881。

2θ	d 空間 (Å)	強度 (%)
5.62 ± 0.20	15.735 ± 0.581	24
12.85 ± 0.20	6.888 ± 0.108	22
12.97 ± 0.20	6.826 ± 0.106	21
13.37 ± 0.20	6.622 ± 0.100	100
14.37 ± 0.20	6.162 ± 0.087	56
15.31 ± 0.20	5.788 ± 0.076	21
16.09 ± 0.20	5.507 ± 0.069	23
16.45 ± 0.20	5.390 ± 0.066	69

16.75 ± 0.20	5.294 ± 0.064	32
16.96 ± 0.20	5.227 ± 0.062	53
19.95 ± 0.20	4.450 ± 0.045	39
20.22 ± 0.20	4.391 ± 0.043	20
23.18 ± 0.20	3.837 ± 0.033	38
23.92 ± 0.20	3.721 ± 0.031	41
24.40 ± 0.20	3.648 ± 0.030	44
24.73 ± 0.20	3.600 ± 0.029	22
24.99 ± 0.20	3.564 ± 0.028	50
25.12 ± 0.20	3.545 ± 0.028	28
25.39 ± 0.20	3.509 ± 0.027	51
25.70 ± 0.20	3.466 ± 0.027	21
26.19 ± 0.20	3.403 ± 0.026	27
26.72 ± 0.20	3.336 ± 0.025	30
27.02 ± 0.20	3.300 ± 0.024	25
27.34 ± 0.20	3.262 ± 0.024	23
28.44 ± 0.20	3.138 ± 0.022	20

【0106】 在一些實施方式中，化合物6和8-10可用於在此提供的方法。在此提供的方法中有用的其他化合物係3-氯-2-羥基

-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛、2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛（化合物5）、和包含於所附圖和表中的其他，或其藥學上可接受的鹽。在此揭露了在該等方法中可以使用的另外的化合物。製備另外化合物連同在此提供的化合物的方法描述於美國專利公開案號2014/0275152、2014/0271591、2014/0274961、2015/0057251、2014/0275176、和2014/0275181；PCT公開號WO 2015/031285和WO 2015/031284；以及美國專利號8,952,171（第1-14欄）中，將該等文獻各自藉由引用以其全文結合在此。2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-苯甲醛（化合物5）的多晶型，包括製備此類多晶形的方法，均揭露於美國專利公開案號2015/0225366（參見，例如，實例15、20和21），以及PCT公開號WO 2015/120133（參見，例如，實例15、20和21），將該等文獻各自藉由引用以其全文結合在此。具體而言，化合物5的游離鹼的結晶形式II被表徵為選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^{\circ}2\theta$ （各自 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ）的至少一個X射線粉末衍射峰（Cu $K\alpha$ 輻射），較佳的是被表徵為選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^{\circ}2\theta$ （各自 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ）的至少兩個X射線粉末衍射峰（Cu $K\alpha$ 輻射），更較佳的是被表徵為選自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^{\circ}2\theta$ （各自 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ）的至少三個X射線粉末衍射峰（Cu $K\alpha$ 輻射）。

【0107】 在另一方面，在此提供了用於增加患者血紅素S的氧親和力之方法，該方法包括向有需要的受試者給予治療有效量的在此提供的化合物、或其藥學上可接受的組成物。在一個實施方式中，該化合物係化合物6、8、9或10。

【0108】 在另一方面，在此提供了用於治療患者中與鐮形血球貧血症或急性呼吸窘迫症候群（ARDS）相關的氧氣缺損的方法，該方法包括向有需要的患者給予治療有效量的在此的化合物、或其藥學上可接受的組成物。在一個實施方式中，該化合物係化合物6、8、9或10。

【0109】 在一個實施方式中，還向患者給予至少一種常用於治療ARDS的藥劑。在一個實施方式中，該至少一種藥劑係神經肌肉阻斷劑。在一些實施方式中，該神經肌肉阻斷劑係泮庫溴銨（pancuronium）、維庫溴銨（vecuronium）、羅庫溴銨（rocuronium）、琥珀膽鹼（succinylcholine）、或順式阿曲庫銨（cisatracurium）。

【0110】 在一方面，如在此所述的化合物包括前藥部分。較佳的是，該前藥部分為該活性部分賦予至少2倍、更較佳的是4倍增強的溶解度和/或生物利用率，並且更較佳的是在體內水解。在美國專利公開案號2014/0274961和2015/0057251中描述了示例性前藥部分，將該等文獻各自藉由引用以其全文結合在此。

醫藥組成物：

【0111】 在另外的方面，提供了包括在此所述的任何化合物（較佳的是化合物5、6、8-10）以及至少一種藥學上可接受的賦形劑的醫藥組成物。一般而言，本揭露的該等化合物將以治療有效量、藉由用於類似應用的藥劑的任何接受的給予模式進行給予。本揭露的化合物的治療有效量可以範圍從約100 mg/天、200 mg/天、300 mg/天、400 mg/天、500 mg/天、550 mg/天、600 mg/天、650 mg/天、700 mg/天、750 mg/天、800 mg/天、850 mg/天、

900 mg/天、950 mg/天或1 g/天。較佳的是，從約400 mg/天、500 mg/天、550 mg/天、600 mg/天、650 mg/天、700 mg/天、750 mg/天、800 mg/天、或850 mg/天。本揭露化合物，即活性成分的實際量，將取決於多種因素，例如待治療的疾病的嚴重性、患者的年齡和相對健康狀況、所利用的化合物的效價、給予的途徑和形式，以及其他因素。這樣的組成物可被配製為用於不同的給藥途徑。可以使用的途徑包括靜脈內、動脈內、肌內、腹膜內、皮內、經皮、透皮、口腔、肺、直腸、鼻腔、陰道、舌、顱內、以及皮下途徑。用於給予在此所述的任何化合物的適合的劑型包括片劑、膠囊劑、丸劑、粉劑、氣溶膠、栓劑、不經腸道的劑型、和液體，包括懸浮液、溶液和乳液。在較佳的實施方式中，該等組成物適用於注射，例如且不限於，靜脈內、動脈內、肌內、腹膜內、皮內、顱內、以及皮下途徑。還可以使用持續釋放劑型，例如以經皮貼劑形式。可以使用是本領域中的標準的方法來製備所有劑型（參見，例如，雷明頓製藥科學（Remington's Pharmaceutical Sciences），第16版，A. 奧斯陸（Oslo）編輯，伊斯頓PA. 1980）。

【0112】 藥學上可接受的賦形劑係非毒性的，幫助給予，並且不會不利地影響在此揭露的化合物的治療益處。此類賦形劑可以是任何固體、液體、半固體或在氣溶膠組成物的情況下是熟習該項技術者通常可用的氣體賦形劑。根據在此提供的方面和實施方式的醫藥組成物係藉由常規手段使用本領域中已知的方法製備的。

【0113】 在此揭露的組成物可以與在藥物製劑中常採用的任

何運載體和賦形劑結合使用，例如，滑石、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可油、水性或非水性溶劑、油、石蠟衍生物、乙二醇等。還可以將著色劑以及調味劑添加至製劑，特別是用於口服給藥的那些製劑。溶液、懸浮液、乳液以及類似物可以使用水或生理學上可相容的有機溶劑如乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇、二甲亞砷、脂肪醇、甘油三酯、甘油的偏酯等等製備。

【0114】 固體藥物賦形劑包括澱粉、纖維素、羥丙基纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、水稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、乾燥脫脂牛奶等等。液體和半固體賦形劑可以選自甘油、丙二醇、水、乙醇以及各種油，包括石油、動物、植物或合成來源的那些，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。

【0115】 在一個實施方式中，在此提供了持續釋放配製品，如包括有效量的在此提供的化合物的長效藥物（drug depot）或貼劑。在另一個實施方式中，該貼劑進一步包括在 α -生育酚的存在下單獨地或以組合形式存在的阿拉伯樹膠或羥丙基纖維素。較佳的是，該羥丙基纖維素具有從10,000至100,000的平均MW。在更較佳的實施方式中，該羥丙基纖維素具有從5,000到50,000的平均MW。

【0116】 在此揭露的化合物和醫藥組成物可以單獨使用或與其他化合物組合使用。當伴隨另一種藥劑給予時，可以以如下任何方式進行共給藥，其中兩者的藥理學效應同時在該患者體內表現出來。因此，共給予不要求使用單一醫藥組成物、相同的劑型、

或甚至相同的給予途徑用於給予在此揭露的化合物和其他藥劑兩者，或不要求在正好相同的時間給予該等兩種藥劑。然而，便利地是可以藉由相同的劑型和相同的給予途徑在基本上相同的時間完成共給予。這種給藥最有利地是藉由在根據本揭露的一種或多種醫藥組成物中單獨地或同時地遞送活性成分來進行。

【0117】 在一方面，將在此揭露的化合物或醫藥組成物與增加RBC計數的藥劑共同給予。在一個實施方式中，該藥劑係輸血。在一個較佳的實施方式中，該藥劑係紅血球生成刺激劑。

實用性

【0118】 在一方面，將在此所述的化合物用來治療與缺氧相關的病症。在另一方面，將在此所述的化合物用來治療與病症（缺氧）相關的一種或多種症狀。在另一方面，將在此所述的化合物用於其中針對短期至長期的氧合作用存在需要的健康受試者。在又另一方面，將在此所述的化合物用於治療表現為低氧血症並且需要氧合作用支持的疾病。在又另一方面，將在此所述的化合物用於治療不表現為低氧血症的但是其中增加的對組織的O₂遞送可以是有益的疾病。

【0119】 在一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療急性呼吸窘迫症候群（ARDS）之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的在此所述之化合物。“急性呼吸窘迫症候群”係指危及生命的肺部病症，該肺部病症阻止足夠的氧氣獲取到肺部或進入血液。ARDS還稱為非心源性肺水腫、增加的滲透性肺水腫、僵硬肺、體克肺、或急性肺損傷。ARDS可以由任何對肺的重大傷害引起。

一些常見的原因包括但不限於：呼吸嘔吐物進入肺部（誤吸）、吸入化學品、肺移植、肺炎、敗血性休克（全身感染）、以及創傷。在一個實施方式中，在此提供一種用於在患者中治療與肺癌相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。

【0120】 在另一個實施方式中，在此提供用於在正在治療癌症的患者中治療與減少的RBC計數相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。在一個實施方式中，使用化療治療癌症患者。在一個實施方式中，使用放射療法治療癌症患者。在一個實施方式中，該方法進一步包括用藥劑治療患者來增加RBC計數。用於增加RBC計數的藥劑在本領域中是已知的，該等藥劑包括輸血或紅血球生成刺激劑。在一個實施方式中，該紅血球生成刺激劑係紅血球生成素、阿法依伯汀（epoetin alfa）、倍他依泊汀（epoetin beta）、阿法達貝泊汀（darbepoetin alfa）、或甲氧基聚乙二醇倍他依泊汀。在一個較佳的實施方式中，該紅血球生成刺激劑係阿法依伯汀或阿法達貝泊汀。

【0121】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與COPD相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。“COPD”係指漸進性肺疾病，該漸進性肺疾病危害肺功能並減少進入肺和進入血液中氧的數量。COPD包括肺氣腫和慢性支氣管炎。COPD的最常見的原因包括吸煙和污染。

【0122】 在一個實施方式中，向患者共同給予至少一種常用

於治療COPD的藥劑。在一個實施方式中，至少一種藥劑係全身給予的皮質類固醇，局部給予的皮質類固醇、艾克斯賴爾（xolair）、 β 腎上腺素支氣管擴張劑、抗組胺、或抗肥大細胞脫顆粒劑。

【0123】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與肺水腫相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述之化合物。

【0124】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與肺的囊腫性纖維化相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。

【0125】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與氣喘相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。

【0126】 在一個實施方式中，向患者共同給予至少一種常用於治療氣喘的藥劑。在一個實施方式中，至少一種藥劑係全身給予的皮質類固醇，局部給予的皮質類固醇、艾克斯賴爾（xolair）、 β 腎上腺素支氣管擴張劑、抗組胺、或抗肥大細胞脫顆粒劑。

【0127】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與肺炎相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述之化合物。

【0128】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與類風濕性肺疾相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述之化合物。

【0129】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與急性肺損傷相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述之化合物。

【0130】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與特發性肺纖維化（IPF）相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。除低氧血症之外，IPF的疾病的病理涉及由白血球產生的活性氧簇（ROS）引起的炎症和肺損傷，以及纖維化。在一個實施方式中，共同給予消炎化合物。在一個實施方式中，向患者共同給予抗纖維化藥劑。在一個實施方式中，該抗纖維化藥劑選自下組，該組由以下各項組成：吡非尼酮、尼達尼布、卵磷脂化的超氧化物歧化酶、以及全身皮質類固醇。

【0131】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與睡眠呼吸中止相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。

【0132】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與高空症相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。

【0133】 在又另一個實施方式中，在此提供用於在患者中治療與深或淺水眩暈相關的缺氧之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。

【0134】 在又另一個實施方式中，在此提供用於治療與缺氧

相關的症狀或病症之方法。在一個實施方式中，在此提供在患有缺氧的患者中增加動脈血飽和之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。在另一個實施方式中，在此提供改進至患有缺氧的患者的組織的氧遞送之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。在另一個實施方式中，在此提供在患有缺氧的患者的組織中減少乳酸鹽堆積之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述之化合物。在另一個實施方式中，在此提供減少患有缺氧的患者的動脈血的酸中毒之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。在一個實施方式中，該缺氧係急性的。在一個實施方式中，該缺氧係慢性的。

【0135】 在某些方面，考慮將在此提供的組成物和方法用來治療各種血管炎性病症。該等方法包括給予炎症抑制有效量的在此提供或使用的化合物或組成物。在一些實施方式中，該炎性病症與冠狀動脈疾病、腦缺血和外周動脈疾病相關。在一些實施方式中，所治療的炎性病症與自身免疫性疾病相關，例如但不限於，紅斑狼瘡、多發性硬化症、類風濕關節炎、眼部炎症和克羅恩病。在其他實施方式中，該病症係一種急性或慢性炎性病症，如與過敏、氣喘、腸道易激綜合症、潰瘍性結腸炎、和牛皮癬相關的病症。在其他實施方式中，該病症係身體的全身性炎症，如敗血症、革蘭氏（gram）陽性或革蘭氏陰性休克。在其他實施方式中，該病症係惡性腫瘤，如急性白血病/淋巴瘤，該病症顯示出炎性或過敏表現。在其他實施方式中，該病症係與IPF相關的炎性病症。

【0136】 在又另一方面，將在此提供的組成物用於在患者中治療肺纖維化，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。在一些實施方式中，肺纖維化係藉由使用某些藥物引起的，包括，例如，某些化學治療藥（例如，甲胺喋呤和環磷醯胺）、心臟藥物（例如，胺碘酮和心得安）、以及抗生素（例如，呋喃妥因和柳氮磺胺吡啶）。在一些實施方式中，肺纖維化係藉由對環境和職業污染物的吸入暴露引起的，該等環境和職業污染物包括，例如，石棉、矽石、以及硬質金屬粉塵。在一些實施方式中，肺纖維化係由結締組織疾病引起的，該等結締組織疾病包括，例如，全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、和硬皮病。在一些實施方式中，肺纖維化係由炎症疾病引起的，該等炎症疾病包括，例如，肉瘤病。在一些實施方式中，肺纖維化係由細菌或病毒感染引起的，該等細菌或病毒感染包括，例如，結核病、以及肺炎。在一個實施方式中，該化合物係化合物5。

【0137】 在又另一方面，將在此提供的組成物用於在患者中治療肺纖維化，特別是與IPF相關的纖維化，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述之化合物。在一個實施方式中，該化合物係化合物5。

【0138】 在又另一方面，在此提供用於在患者中治療特發性肺纖維化（IPF）之方法，該方法包括向患者給予治療有效量的如在此所述的化合物。在一個實施方式中，該化合物係化合物5。

【0139】 在一些方面中，可以將在此提供的化合物和組成物預防地給予，例如但不限於，用於預防肺氣腫。

【0140】 在一些方面中，可以將在此提供的化合物和組成物預防地給予，例如但不限於，用於預防高海拔缺氧、或深或淺水眩暈。

【0141】 在一些方面中，在此提供用於在有需要的患者中降低C-反應蛋白（CRP）之方法，該等患者如由於具有指示炎症的高CRP水平。該等方法包括給予有效量的在此提供或使用的化合物或組成物。

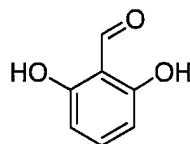
【實例】

縮略語：

Hb	血紅素
OEC	氧平衡曲線
PO ₂	氧分壓
Hb O ₂	與氧配合的血紅素
LPS	脂多糖
FiO ₂	吸入O ₂ 的部分
PK	藥物動力學
PD	藥效學
BALF	支氣管肺泡灌洗液
ALI	急性肺損傷
ARDS	急性呼吸窘迫症候群

合成實例

製備2,6-二羥基苯甲醛 (INT-1)。

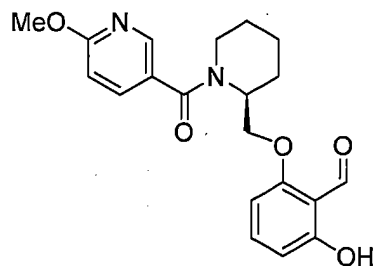


【0142】 向3000-mL三頸圓底燒瓶中放置 AlCl_3 (240 g, 1.80 mol, 3.00當量) 在二氯甲烷 (1200 mL) 中的溶液。在 0°C ，將2,6-二甲氧基苯甲醛 (100 g, 601.78 mmol, 1.00當量) 在二氯甲烷 (800 mL) 中的溶液逐滴添加到該反應混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌過夜，並且然後將其用200 mL的稀釋 HCl (2 M) 淬滅。將所得溶液用2 x 200 mL的二氯甲烷萃取。將合併的有機層在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠柱 (以乙酸乙酯/石油醚 (1 : 200-1 : 50) 作為洗脫液) 以供應呈黃色固體的40 g (48%) 的2,6-二羥基苯甲醛。

【0143】 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25(s, 2H), 10.25(s, 1H), 7.36(m, 1H), 6.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$ 2H); MS (ESI) m/z 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例1 (化合物6)

合成(S)-2-羥基-6-((1-(6-甲氧基菸鹼鹽)哌啶-2-基)甲氧基)苯
 甲醛



步驟1：

【0144】 向50-mL圓底燒瓶中放置6-甲氧基吡啶-3-羧酸 (613 mg, 4.0 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷 (20 mL)、(2S)-哌啶-2-基甲醇 (461 mg, 4.0 mmol, 1.00當量)、DIEA (1.03 g, 8.0 mmol, 2.00當量) 和HATU (1.67 g, 4.39 mmol, 1.10當量) 的溶液。將所得溶液在室溫下攪拌2 h。在濃縮後，將該殘餘物用100 mL的EA進行萃取，並用3 x 30 mL的鹽水洗滌。將有機相用無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將該殘餘物藉由矽膠柱 (用乙酸乙酯/石油醚 (1:2) 進行洗脫) 進行純化。這得到呈白色固體的550 mg (55%) 的[(2S)-1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)羰基]哌啶-2-基]甲醇。

步驟2：

【0145】 向用氮的惰性氣氛吹掃並維持的25-mL圓底燒瓶中，放置[(2S)-1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)羰基]哌啶-2-基]甲醇 (420 mg, 1.68 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃 (10 mL) 和2,6-二羥基-苯甲醛 (278 mg, 2.02 mmol, 1.20當量) 的溶液，伴隨在0°C下攪拌，向其中順序添加PPh₃ (529 mg, 2.02 mmol, 1.20當量) 和DTAD (465 mg, 2.02 mmol, 1.20當量)。將所得溶液在室溫下攪拌16 h。在濃縮後，將殘餘物藉由矽膠柱 (用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 進行洗脫) 純化至粗產物 (130 mg)，將該粗產物進一步藉由用DCM/EA (2:1) 洗脫的製備型TLC進行純化。這得到呈黃色固體的86.1 mg (14%) 的2-羥基-6-[[[(2S)-1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)羰基]哌啶-2-基]甲氧基]苯甲醛。

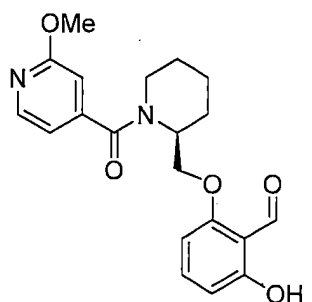
【0146】 LC-MS (ESI) m/z : 針對C₂₀H₂₂N₂O₅計算值: 370.15; 發現值: 371[M+H]⁺。Rt: 1.88 min。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ

11.98 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 4H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.00-1.57 (m, 6H)。

實例2 (化合物8)

合成(S)-2-羥基-6-((1-(2-甲氧基異菸鹼醯)哌啶-2-基)甲氧基)

苯甲醛



步驟1：

【0147】 向50-mL圓底燒瓶中放置2-甲氧基異煙酸 (1.00 g, 6.5 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷 (15 mL)、(2S)-哌啶-2-基甲醇 (827 mg, 7.2 mmol, 1.1當量)、DIEA (1.7 g, 13.0 mmol, 2.00當量) 和HATU (3.70 g, 9.75 mmol, 1.50當量) 的溶液。將所得溶液在室溫下攪拌2 h。在濃縮後，將殘餘物用100 mL的EA溶解，用3 X 30 mL的鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將該殘餘物藉由矽膠柱 (用二氯甲烷/甲醇 (15 : 1) 進行洗脫) 進行純化。這得到呈黃色固體的800 mg (50%) 的(S)-(2-(羥基甲基)哌啶-1-基)(2-甲氧基吡啶-4-基)甲酮。

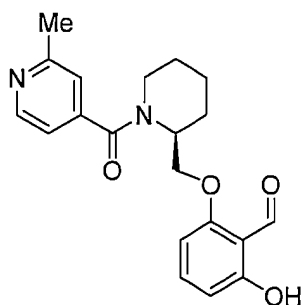
步驟2：

【0148】 向用氮的惰性氣氛吹掃並維持的25-mL圓底燒瓶中，放置(S)-(2-(羥基甲基)哌啶-1-基)(2-甲氧基吡啶-4-基)甲酮（300 mg，1.2 mmol，1.00當量）和2,6-二羥基苯甲醛（497 mg，3.6 mmol，3.0當量）在甲苯（10 mL）中的溶液，伴隨在0°C下攪拌。向以上溶液中添加PPh₃（943.2 mg，3.6 mmol，3.0當量），隨後添加DTAD（828 mg，3.6 mmol，3.0當量）。將所得溶液在室溫下攪拌16 h。在濃縮後，將殘餘物用以下條件藉由製備型-HPLC純化。

【0149】 柱：沃特斯XBridge C18 19*150 mm，5 μm；流動相：H₂O（它係10 mM NH₄HCO₃ + 0.05%氨的緩衝液）和CH₃CN，伴隨著在5 min內15%至45%乙腈的梯度，然後在5 min內45%至75%乙腈的梯度；流速：15 mL/min；檢測器UV波長：254 nm。這得到呈黃色固體的129 mg（29%）的(S)-2-羥基-6-((1-(2-甲氧基異菸鹼鹽)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛。LC-MS（ESI）*m/z*：針對C₂₀H₂₂N₂O₅計算值：370.15；發現值：371[M+H]⁺。Rt: 1.82 min。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.00 (s, 1H), 10.34 (br. s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 6.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (br. s, 1H), 5.31 (br. s, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (br. s, 1H), 3.12 (br. s, 1H), 1.94-1.57 (m, 6H)。

實例3（化合物9）

合成(S)-2-羥基-6-((1-(2-甲基異菸鹼鹽)哌啶-2-基)甲氧基)苯
甲醛



步驟1：

【0150】 向50-mL圓底燒瓶中放置2-甲基吡啶-4-羧酸（548 mg，4.00 mmol，1.00當量）、(2S)-哌啶-2-基甲醇（460 mg，3.99 mmol，1.00當量）、DIEA（1.29 g，9.98 mmol，2.50當量）和HATU（1.67 g，4.39 mmol，1.10當量）在二氯甲烷（20 mL）中的溶液。將所得溶液在室溫下攪拌30 min。在濃縮後，將殘餘物用200 mL的EA進行溶解。然後將它用3 x 20 mL的鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以給出殘餘物。將該粗殘餘物藉由矽膠柱（用二氯甲烷/甲醇（10：1）進行洗脫）進行純化。這得到呈黃色油狀的426 mg（46%，97% ee）的[(2S)-1-[(2-甲基吡啶-4-基)羰基]-哌啶-2-基]甲醇。

步驟2：

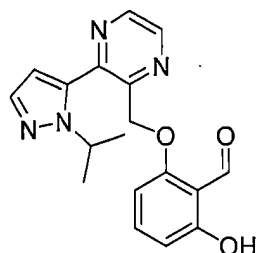
【0151】 向用氮的惰性氣氛吹掃並維持的100-mL圓底燒瓶中，放置[(2S)-1-[(2-甲基吡啶-4-基)羰基]哌啶-2-基]甲醇（426 mg，1.82 mmol，1.00當量）和2,6-二羥基苯甲醛（753 mg，5.45 mmol，3.00當量）在甲苯（30 mL）中的溶液，伴隨著在0°C下攪拌。在0°C下，向以上溶液中添加PPh₃（1.43 g，5.45 mmol，3.00當量），隨後添加DTAD（1.25 g，5.43 mmol，3.00當量）。將所得溶液在室溫下攪拌16 h。在濃縮後，將殘餘物藉由矽膠柱（用二氯

甲烷/乙酸乙酯 ((1:1) 進行洗脫) 進行純化，以給出粗產物，將該粗產物在以下條件下進一步藉由製備型-HPLC進行純化。

【0152】 柱：沃特斯XBridge C18 19*150 mm, 5 μ m; 流動相： H_2O (它係10 mM NH_4HCO_3 + 0.05%氨的緩衝液) 和 CH_3CN ，伴隨著在8 min內42%至46%乙腈的梯度；流速：20 mL/min；檢測器UV波長：254 nm。這得到呈淺黃色固體的90.6 mg (14%) 的2-羥基-6-[[[(2S)-1-[(2-甲基吡啶-4-基)羰基]哌啶-2-基]甲氧基]苯甲醛。LC-MS (ESI) m/z ：針對 $C_{20}H_{22}N_2O_4$ 計算值：354；發現值：355 $[M+H]^+$ 。Rt: 1.00 min。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.99 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.58 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.48 (br., 1H), 5.34 (br., 1H), 4.38-4.05 (m, 2H), 3.55 (br., 1H), 3.10 (br., 1H), 2.61 (s, 3H), 1.96-1.64 (m, 6H)。

實例4 (化合物10)

合成2-羥基-6-((3-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛



步驟1：

【0153】 將3-氯吡啶-2-羧酸 (2.97 g, 18.73 mmol, 1當量) 溶解於四氫呋喃 (75 mL) 中。將該溶液在冰浴中進行攪拌，並且

添加三乙胺 (5.2 mL, 37.5 mmol, 2當量) 隨後逐滴添加氯甲酸甲酯 (1.74 mL, 22.5 mmol, 1.2當量)。在30分鐘後, 將反應物過濾並用更多的四氫呋喃 (10 mL) 漂洗固體。將四氫呋喃溶液在冰浴中攪拌, 並且添加硼氫化鈉 (1.4 g, 37.5 mmol, 2當量) 在水 (3 mL) 中的懸浮液。在1 h後, 向反應中添加飽和的氯化銨水溶液 (100 mL) 並且將該混合物用乙酸乙酯 (2 x 100 mL) 進行萃取。將合併的有機相用飽和氯化鈉水溶液 (25 mL) 洗滌並且經硫酸鈉乾燥。在過濾和蒸發後, 將殘餘物藉由矽膠層析 (5%-70%乙酸乙酯/己烷) 進行純化, 以給出呈淡色油狀的(3-氯吡啶-2-基)甲醇 (0.84 g, 31%)。

步驟2:

【0154】 將(3-氯吡啶-2-基)甲醇 (0.6 g, 4.15 mmol, 1當量) 溶解於1,4-二噁啉 (16 mL) 和水 (5 mL) 中。將溶液和反應器用 N_2 氣流進行吹掃。添加1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶 (1.08 g, 4.57 mmol, 1.1當量), [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II) (0.3 g, 0.41 mmol, 0.1當量) 和碳酸鉀 (0.57 g, 4.15 mmol, 1當量), 並且將該反應在100°C下在加熱塊中進行攪拌。在1 h後, 藉由TLC (35%乙酸乙酯/己烷) 判斷該反應完成。將反應混合物冷卻至25°C, 並且吸收在乙酸乙酯 (100 mL) 和飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 mL) 的混合物中。分離各相, 並且用乙酸乙酯 (50 mL) 再一次萃取水相。將合併的有機相用飽和氯化鈉水溶液 (50 mL) 洗滌並且經硫酸鈉乾燥。在過濾和蒸發後, 將殘餘物藉由矽膠層析 (5%-70%乙酸乙酯/己烷) 進行純化, 以給出呈

淺黃色油狀的(3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲醇 (0.53 g, 59%)。

步驟3：

【0155】 將(3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲醇 (0.308 g, 1.41 mmol, 1當量) 溶解於二氯甲烷 (4 mL) 中並在冰浴中攪拌。緩慢添加亞硫醯氯 (2.05 mL, 28.2 mmol, 20當量)，並且經2小時將反應混合物攪拌至20°C。然後將反應物蒸發至殘餘物，在甲苯 (20 mL) 中重新溶解並且蒸乾。另外重複進行兩次蒸發、溶解和蒸發的這種循環。在下一步驟中直接使用5-(3-(氯甲基)吡啶-2-基)-1-異丙基-1H-吡唑-1-鎢氯化物的所得殘餘物。

步驟4：

【0156】 將2-羥基-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛 (0.15 g, 0.823 mmol, 1當量) 溶解於N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中。添加5-(3-(氯甲基)吡啶-2-基)-1-異丙基-1H-吡唑-1-鎢氯化物 (0.247 g, 0.905 mmol, 1.1當量) 和碳酸鉀 (0.45 g, 3.3 mmol, 4當量)，並且將該反應在60°C下在加熱塊中攪拌2 h。將該反應冷卻，並倒入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (50 mL) 的混合物中。將各相分離，並且將水相用乙酸乙酯 (2 x 50 mL) 進行萃取。將合併的有機相用水 (25 mL)、飽和氯化鈉水溶液 (25 mL) 洗滌並且經硫酸鈉乾燥。在濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析 (5%-80%乙酸乙酯/己烷) 進行純化，以給出呈灰白色固體的2-((3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲氧基)-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛 (0.22 g, 70%)。

步驟5：

【0157】 將2-((3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲氧基)-6-(甲氧基甲氧基)-苯甲醛 (0.22 g, 0.575 mmol, 1當量) 溶解於乾THF (3 mL) 中。然後向該反應緩慢添加濃HCl (0.19 mL, 2.3 mmol, 4當量)。在3 h後，如藉由TLC (矽膠, 50%乙酸乙酯/己烷) 所確定的該反應完成，並且將它倒入乙酸乙酯 (50 mL) 和碳酸氫鈉水溶液 (25 mL)。將各相分離，並且將水相進一步用乙酸乙酯 (2 x 30 mL) 進行萃取。將合併的有機相用飽和氯化鈉水溶液 (20 mL) 洗滌並且經硫酸鈉乾燥。在過濾和蒸發後，將粗產物藉由矽膠層析 (5%-70%乙酸乙酯/己烷) 進行純化，以給出在從水/乙腈中凍乾後呈灰白色固體的2-羥基-6-((3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛 (0.127 g, 65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.94 (s, 1H), 10.23 (dd, J = 0.59, 1.33 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 0.41, 1.90 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.56 (dt, J = 0.64, 8.50 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.91 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 0.69, 8.30 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.68 (hept, J = 6.67 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.61 Hz, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.01, 163.71, 160.87, 149.32, 144.06, 143.43, 138.46, 138.25, 110.85, 107.81, 102.18, 69.25, 51.14, 22.83。MS (ESI) m/z 339 [M+H]⁺。

生物學實例

實例1

化合物表徵

【0158】 使用血紅素氧定量法 (hemoximetry) 測試在此揭露的代表性化合物的增加血紅素氧親和力的能力。將血液 (20%或40% Hct) 與各種濃度的化合物一起培養，隨後進行血紅素氧定量法。在Hemox緩衝液中，在37°C下，使用Hemox分析儀，藉由對O₂-平衡的樣品進行去氧來獲得用化合物處理的血液的氧平衡曲線。將該血液樣品轉移至血紅素氧定量樣品室，其中首先用壓縮空氣使它們飽和，並且然後用純氮進行去氧。將在與等吸光點 (570 nm) 和去氧Hb (560 nm) 對應的波長處的吸光度記錄為樣品O₂張力 (pO₂) 的函數。在去氧過程中，收集pO₂和O₂飽和度值百分比，來獲得OEC和p50值 (用O₂使Hb的50%飽和的O₂分壓)。使用非線性回歸分析計算p50值。在此描述的化合物劑量依賴性地增加血紅素氧親和力，如在圖1a、1c、1e、1g、1i、1k、1m、1o、1q、1s和1t中所見。

【0159】 玻爾效應：藉由經血液pH的變化 (玻爾效應) 降低血紅素-O₂親和力、以及藉由增加紅血球中2,3-二磷酸甘油酸濃度來調節氧氣到組織的遞送。針對由病理狀況如ARDS或急性肺損傷引起的缺氧，呼吸性酸中毒可導致血液的pH降低從而降低血紅素-O₂親和力，並且導致減少的攝氧量。在此所述的化合物在酸性 (低pH) 條件下增加了氧親和力，如在圖1b、1d、1f、1h、1j、1l、1n、1p、1r和1u中所見。

【0160】 從活化的白血球中釋放的活性氧簇 (ROS) 在患有IPF的患者中引起了肺損傷連同纖維化變化。出人意料地，在此揭露的化合物1在包含嗜中性球和巨噬細胞的體外實驗系統中展現

出抗氧化（圖1v和1w）和消炎活性（圖1x、1y、和1z）。之前描述的醛化合物，5-羥甲基-2-糖醛（5-HMF）並沒有展現這種活性（圖1v和1w）。因此，在此所述的化合物還提供了在患者中抑制炎症不良反應的方法。減少全身促炎細胞介素（腫瘤壞死 α 和介白素-6）也具有發揮出廣泛的消炎作用的潛力，該消炎作用將藉由提高血紅素- O_2 親和力補充緩解低氧血症的有益作用。

實例2

缺氧小鼠模型的耐受性

【0161】 進行本研究來評估在缺氧過程中，在健康小鼠的肺中增加的Hb O_2 親和力對 O_2 運輸的作用。在此方面，在經受過極度缺氧的健康小鼠（沒有肺損傷）中研究增加Hb O_2 親和力的化合物1的作用。在該動物模型中，藉由將小鼠暴露於缺氧，可用於肺部攝取的 O_2 的量減少，提供了與肺病相關的肺低氧血症的臨床前模型，其中 O_2 分壓（ pO_2 ）減少在正常以下。這種動物模型還類比了暴露於減少 O_2 張力（例如在高海拔處的 O_2 張力）的環境的條件。

研究：

【0162】 雄性C57BL小鼠配備有背皮褶窗室用於直接目測完整的微血管床（亞爾欽（Yalcin）和卡夫拉萊斯（Cabrales）2012）。在窗室被植入後，讓動物恢復至少2天，之後經歷第二次外科手術動脈（頸動脈）導管植入（PE50管道）。在恢復兩天後，小鼠口服化合物1（70或140 mg/kg）或僅運載體，並且藉由血紅素氧定量法確定Hb O_2 親和力。給藥後兩小時，將清醒小鼠置於具有縱向狹縫

的限制管中，從該縱向狹縫突出的窗室提供了顯微鏡載物台用於觀察。在該步驟中，棉花過濾屏障使進入管的氣體流動速率（0.2 L/min）分散。在抑制小鼠的一小時內完成正常氧（21% O₂）的基線測量。然後藉由減少O₂濃度至15%、10%和5%，將動物暴露於逐步缺氧。將動物保持在每個缺氧水平持續30 min。在進行測量之前，允許小鼠在每個新缺氧水平適應15 min。在缺氧過程中，評估全身和微血管血液動力、血氣、血乳酸鹽、組織O₂分壓（PO₂）、組織缺氧和缺氧耐受性的變化。在每個時間點，將具有足夠的收縮壓（BP）的小鼠計數為存活的，並且將具有嚴重低血壓（BP ≤ 60 mmHg）的小鼠計數為非存活的並且使其安樂死。

全身參數測量：

【0163】 從頸動脈導管連續記錄MAP（平均動脈壓）和心率（HR）。從在肝素化的毛細管中取得的離心的動脈血樣品測量Hct。在肝素化的玻璃毛細管（50 μL）中收集動脈血，並且立即針對PO₂、PCO₂、鹼過剩、以及pH進行分析。使用CO-Oximeter測量動脈Hb飽和度。

血氧平衡曲線：

【0164】 在37°C下，在Hemox緩衝液中，使用Hemox分析器（TCS科學公司（TCS Scientific Corporation），新希望鎮（New Hope），賓夕法尼亞州）藉由對O₂-平衡樣品進行去氧來獲得小鼠血液的氧平衡曲線。將該血液樣品轉移至血紅素氧定量樣品室，其中首先用壓縮空氣使它們飽和，並且然後用純氮進行去氧。將在與等吸光點（570 nm）和去氧Hb（560 nm）對應的波長處的吸

光度記錄為樣品 O_2 張力 (pO_2) 的函數。在去氧過程中，收集 pO_2 和 O_2 飽和度值百分比，來獲得OEC和 $p50$ 值（用 O_2 使Hb的50%飽和的 O_2 分壓）。使用非線性回歸分析計算 $p50$ 值。

微血管組織 PO_2 ：

【0165】 使用磷光淬滅顯微術 (PQM) 來進行高分辨非侵入性微血管 PO_2 測量。在功能性毛細血管之間的區域中測量組織 PO_2 （亞爾欽 (Yalcin) 和卡夫拉萊斯 (Cabrales) 2012)。使用所測量的 O_2 平衡曲線來計算微循環中的Hb O_2 飽和度。

組織缺氧面積：

【0166】 藉由免疫組織化學染色，針對與重要組織中缺氧區域結合的哌莫硝唑 (pimonidazole) 研究組織缺氧。小鼠接受了彈丸式腹腔注射 (IP)，注射了稀釋於PBS中的缺氧標誌物低氧探針-1 (哌莫硝唑 40 mg/kg) 和 5 mg/kg 赫斯特 (Hoechst) 33342 (總體積，100 μ L)。在研究結束時，使小鼠安樂死並且針對組織學提取組織。將切片用針對哌莫硝唑的單克隆抗體進行染色。記錄哌莫硝唑抗體染色的面積以及赫斯特的圖。結果報告為哌莫硝唑染色面積與藉由哌莫硝唑和赫斯特共定位的總細胞面積的比例。

分析和結果：

PK/PD分析：

【0167】 來自小鼠（給予該小鼠 70 mg/kg 或 140 mg/kg 的化合物1）的血液的藥物動力學分析分別揭示出約30%和60%的計算的化合物1 Hb佔用率。 $\%Hb$ 佔用率 = $100 \times$ [在血液中化合物1濃度

(mM)]/[(Hct/100) x 5 mM]。在來自給藥的小鼠的全血中，使用血紅素氧定量法來確定化合物1的PD作用。圖2a中示出了從小鼠中獲得的全血的代表性氧平衡曲線 (OEC)，該小鼠被給予化合物1 (藍線和紅線) 或僅運載體 (黑線)。相對於對照 (僅運載體)，OEC的左移指示化合物1劑量依賴性地增加了Hb O₂親和力。

動脈血O₂飽和度變化：

【0168】 圖2c描繪了在缺氧過程中回應於的PaO₂變化 (圖2b) 的SaO₂變化。動脈血O₂分壓 (PaO₂) 隨增加的缺氧水平而降低。由於將所有動物暴露於相同的缺氧水平，在化合物1處理過的以及對照小鼠中PaO₂係相同的 (圖2b)。動脈血O₂分壓 (SaO₂) 隨增加的缺氧而降低。然而，相對於對照，在缺氧過程中，化合物1劑量依賴性地增加了SaO₂，指示出化合物1在缺氧過程中增加了O₂攝取量 (圖2c)。

在缺氧過程中血液乳酸鹽和pH的變化：

【0169】 圖2d和2e示出在缺氧過程中，血液的乳酸鹽和pH的變化。如在圖2d中所示，在10%和5% O₂缺氧過程中，在對照小鼠中，動脈血pH值大幅下降，指示酸中毒。相比之下，在缺氧過程中，在給予化合物1的小鼠中，動脈血pH係正常的，指示化合物1降低了酸中毒。支持這一觀點的是，在極度缺氧 (5% O₂) 過程中，相對於對照，化合物1降低了乳酸鹽水平 (圖2e)。因此，相對於對照，藉由增加Hb O₂親和力，在缺氧過程中，化合物1改進了O₂到組織的遞送，如藉由減少的血乳酸鹽水平所證明的。

在暴露於缺氧過程中平均動脈壓（MAP）和心率（HR）的變化：

【0170】 圖 2f 和 2g 示出在暴露於缺氧過程中平均動脈壓（MAP）和心率（HR）的變化。在缺氧過程中，在對照小鼠中MAP和心率（HR）降低，然而給予化合物1的小鼠以劑量依賴性方式持續較高的平均BP（圖 2f）和HR（圖 2g）。因此，在缺氧過程中，增加的Hb O₂親和力導致增加的O₂到組織的遞送，使得調節缺氧必需的血壓和HR的全身變化最小化。

組織缺氧和存活：

【0171】 圖 2h 和 2i 分別示出在缺氧過程中小鼠的組織缺氧和存活的程度。如在圖 1.5 小圖 A 中所示，相對於對照，在極度缺氧過程中，化合物1減少了由派莫硝唑陽性染色的缺氧組織。此外，在極度缺氧過程中，將具有足夠的收縮BP的小鼠計數為存活的，並且將具有嚴重低血壓（BP ≤ 60 mmHg）的小鼠計數為非存活的並且使其安樂死。如圖 2i 中所示，在暴露於5% O₂缺氧1小時後沒有對照小鼠存活，然而16%的給予70 mg/kg化合物1的小鼠和83%的給予140 mg/kg化合物1的小鼠在暴露於5% O₂缺氧1.5小時後仍存活。數據示出，在極度缺氧過程中，化合物1改進了小鼠的氧合作用和存活。

【0172】 本研究證實了在缺氧過程中，增加血紅素的O₂親和力的化合物增加了動脈O₂飽和度並且改進了氧氣到組織的遞送。在組織水平，局部環境允許有效的O₂提取，導致改進的氧合作用，如藉由減少的乳酸性酸中毒、改進的心血管功能以及最終的存活

來測量的。

實例3

急性肺損傷（ALI）小鼠模型

【0173】 進行本研究以評估增加的Hb O₂親和力對急性缺氧病症的作用。在此方面，在脂多糖-誘導的急性肺損傷的小鼠模型（其還經受過極度缺氧）中研究增加Hb O₂親和力的化合物1的作用。這種動物模型係可再現的並且捕獲人類ALI/ARDS的嗜中性炎症反應（馬圖特-貝羅（Matute-bello），G.,弗雷弗特（Frevet），C. W.和馬丁（Martin），T. R., 2008，急性肺損傷的動物模型（Animal models of acute lung injury））。與缺氧激發結合，在動物中LPS誘導的ALI提供了用於調查潛在藥物的作用的臨床前模型，該等潛在藥物可以減少與ALI相關的低氧血症（馬圖特-貝羅等人，Id）（武伊查德（Vuichard），D.等人，2005，缺氧加重脂多糖誘導的肺損傷（Hypoxia aggravates lipopolysaccharide-induced lung injury），臨床和實驗免疫學（*Clinical and Experimental Immunology*），141(2)，第248-260頁）。

研究：

【0174】 成年、8-10週齡雄性C57BL/6J小鼠（傑克遜實驗室（Jackson Laboratory），巴爾港，緬因州）用異氟烷進行麻醉，藉由直接氣管內注入來注射在100 μL PBS中的100 μg LPS（西格馬（Sigma），聖路易斯，密蘇里州）。在24小時後，在置於缺氧室之前2小時，藉由口服飼喂法給予小鼠化合物1（在以1：5：4比例的

二甲基乙醯胺、聚乙二醇400 (PEG400) 和40% cavitron中分別配製的70或140 mg/kg) 或僅運載體 (5 μ L/g)。將小鼠暴露於10%或5% O₂持續4小時。在缺氧暴露過程中，用脈搏血氧計 (斯塔爾生命科學公司 (STARR Life Sciences)，奧克蒙特，賓夕法尼亞州) 在基線處以及每小時測量氧飽和度 (SaO₂)。在缺氧暴露過程中，連續監測小鼠並且每15分鐘完成垂死檢查。藉由垂死狀態時間評估死亡時間。當小鼠被置於仰臥位時，如果它們不能自行糾正，那麼確定該等小鼠係垂死的。

【0175】 在缺氧室中藉由心臟穿刺收集血液。在缺氧環境內，使用i-STAT可攜式分析儀測量血氣 (愛貝斯 (Abaxis)，聯合市，加州)。剩餘的血液樣品用於血紅素氧定量法和藥物動力學分析。針對樣品收集，用超劑量戊巴比妥使小鼠安樂死。用900 μ L 鹽水進行支氣管肺泡灌洗 (BAL)。藉由眼後穿孔收集血液，並且然後旋轉以收集血漿。移除肺並快速冷凍。將所有的樣品儲存在-80°C下直至進一步研究。在用DiffQuik染色Cytospin後，手動確定BAL炎症細胞計數和差異。使用皮爾斯BCA蛋白質測定試劑盒 (賽默科技 (Thermo Scientific)，沃爾瑟姆，麻塞諸塞州) 測量BAL蛋白。

分析和結果

PK/PD分析：

【0176】 來自小鼠 (該小鼠被給予70 mg/kg或140 mg/kg的化合物1) 的血液的PK分析分別揭示出約19%和27%的化合物1 Hb佔用率。 %Hb 佔用率 = 100 x [在血液中化合物1濃度

(mM)]/[(Hct/100) x 5 mM]。在來自給藥的如上所述的小鼠的全血中，使用血紅素氧定量法來確定化合物1的PD作用。圖3a中示出了從小鼠中獲得的全血的代表性氧平衡曲線 (OEC)，該小鼠被給予化合物1 (藍線和紅線) 或僅運載體 (黑線)。相對於對照 (僅運載體)，OEC的左移指示化合物1劑量依賴性地增加了Hb O₂親和力。

LPS誘導的肺損傷：

【0177】 相對於無LPS對照組，用100 µg LPS的處理誘導炎症，如藉由在BALF中增加的總細胞計數所證明的 (圖3b)。此外，來自LPS處理的動物的BALF包含嗜中性球 (圖3c) 和巨噬細胞 (圖3d)，該等係典型的與LPS誘導的肺損傷一致的炎症標誌物。然而，在LPS處理的與 (無LPS) 對照組中的BALF中，沒有觀察到總蛋白中大的差異 (圖3e)，確認了在急性肺損傷的這種模型中不存在顯著的肺泡毛細血管損傷。化合物1對炎症或肺損傷無顯著作用。

外周動脈O₂飽和度變化：

【0178】 使用MouseOx，在缺氧過程中測量外周動脈O₂飽和度 (SpO₂)。在缺氧過程中，每小時對每組測量SpO₂。在圖3f中示出了每組暴露於缺氧的4小時過程中的平均SpO₂。總的來說，在缺氧過程中所有組的SpO₂均下降。然而，在10%和5% O₂缺氧過程中，與對照 (或運載體) 小鼠相比，在給予化合物1的小鼠中SpO₂較高。例如，在5% O₂缺氧過程中，70 mg/kg或140 mg/kg的化合物1分別以對照值的22%或31%增加了SpO₂。因此，在缺氧過程中，相對於對照，化合物1增加了SpO₂，指示出在急性肺損傷的存在

下，在缺氧過程中，化合物1增加了 O_2 攝取量。

存活：

【0179】 在暴露缺氧過程中，連續監測小鼠並且每15分鐘完成垂死檢查。藉由垂死狀態時間評估死亡時間。當小鼠被置於仰臥位時，如果它們不能自行糾正，那麼確定該等小鼠係垂死的。如圖3g中所示，在暴露於5% O_2 缺氧4小時後，45%的對照小鼠存活，然而60%的給予70 mg/kg化合物1的小鼠和86%的給予140 mg/kg化合物1的小鼠存活。因此，在暴露於極度缺氧的過程中，化合物1劑量依賴性地改進了患有急性肺損傷小鼠的存活。

【0180】 本研究證實，在缺氧過程中，在肺損傷存在下，增加血紅素的 O_2 親和力的化合物改進了 O_2 攝取量和到組織的 O_2 遞送，並且從而提供了改進 O_2 遞送和最小化過多 O_2 （這通常進一步加重肺損傷）需要的新治療策略。

實例4

低氧血症和肺纖維化的博萊黴素誘導的小鼠模型

【0181】 進行本研究以評估增加的Hb O_2 親和力能否改善與IPF相關的缺氧。在博萊黴素誘導的低氧血症以及纖維化的小鼠模型中評估化合物1。在動物中博萊黴素誘導的肺纖維化提供了用於調查潛在藥物作用的臨床前模型，該等潛在藥物可以減少與IPF相關的低氧血症。在本研究中，藉由監測動脈血氧飽和度（ S_aO_2 ）確定低氧血症，而藉由組織病理學評估以及確定膠原和白血球在支氣管-肺泡灌洗液(BALF)中的水平來評估肺纖維化的嚴重程度。

研究：

【0182】 四十八隻C57B/L6雄性7-8週的小鼠獲得自西蒙森實驗室 (Simonsen Laboratory)，吉爾羅伊，加州。在研究開始前，對小鼠進行耳標並稱重。將動物分配到四個組中，每組十二隻動物。

【0183】 在研究過程中，每天記錄所有小鼠的體重。將在組2、3和4中的動物藉由口咽途徑給予3 U/kg硫酸博萊黴素USP (梯瓦製藥 (Teva Pharmaceuticals)) 持續7天 (參見沃爾特斯 (Walters)，D. M.和S. R.柯利柏格 (Kleeberger) (2008)，“博萊黴素誘導的肺纖維化的小鼠模型 (Mouse models of bleomycin-induced pulmonary fibrosis.)”“藥理學現行方案 (Curr Protoc Pharmacol)”第5章：第5單元46)。將在組1中的動物藉由口咽途徑給予生理鹽水。

【0184】 從第8至15天每天一次藉由口服飼喂法向博萊黴素處理的小鼠以低劑量 (第一天50 mg/kg隨後每天40 mg/kg) 或高劑量 (第一天150 mg/kg隨後每天85 mg/kg) 給予化合物1 (在1:5:4比例的二甲基乙醯胺：聚乙二醇400 (PEG400)：40% cavitron中配製)。將在組1中的動物藉由口服飼喂法給予運載體。給藥體積係200 μ L。在第15天，將研究動物在最終劑量後4小時處死。

【0185】 在給藥方案的最後劑量後4小時取血紅素氧定量法和藥物動力學 (PK) 的樣品。藉由用1 ml Hanks平衡鹽介質 (HBSS) 灌洗肺從動物的肺中收集BAL液體。從每個動物中獲得肺並且稱重。然後藉由約0.5 mL的10% NBF使它們膨脹，並且固定於福馬

林容器用於隨後的組織學分析。

分析和結果：

PK/PD：

PK：

【0186】 在最後給藥後4小時，藉由LC-MS，確定化合物1血液和血漿濃度。將標準品和QC血液樣品在37°C下預培養1小時。在培養後，將所有的標準品和QC樣品用2倍體積的水稀釋至與樣品的條件相匹配。在沒有預培養的情況下，繼續進行血漿標準品和QC。針對所有的樣品，在2-mL 96孔板中，將10 µL的血液或血漿樣品與240 µL的檸檬酸鈉緩衝液（pH 3）進行混合。將混合物渦漩10分鐘。將內標即500 µL的在乙腈中的200 ng/mL 2-羥基-6-((2-(1-(丙烷-2-基-d₇)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛)添加至所有樣品中，並且將該混合物渦漩20分鐘。將樣品板在4000 rpm下離心10分鐘。將10 µL上清液轉移至注射板並且用190 µL的在水中的50%乙腈進行稀釋，之後注射至LCMS。將化合物1和2-羥基-6-((2-(1-(丙烷-2-基-d₇)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛在Thermo Aquasil C18柱（2.1 x 20，5 µm）上分離。將流動相梯度程序設計為從0.0-0.5 min，85%的流動相A（0.1%甲酸在水中）和15%流動相B（0.1%甲酸在100%乙腈中），變為從0.5-1.5分鐘，95%流動相B，從1.5-1.8 min保持95%流動相B。在1.9 min處，流動相回到15%流動相B並且從1.9-2.5 min保持在那。在正離子模式中，將m/z 341 -> 203產物離子（化合物1）的峰面積對照m/z 345 -> 159產物離子2-羥基-6-((2-(1-(丙烷-2-基-d₇)-1H-吡啶-5-基)吡啶

-3-基)甲氧基)苯甲醛進行衡量。血液樣品的分析範圍係50至100000 ng/mL並且血漿樣品的分析範圍係50至5000 ng/mL。用化合物1的低和高劑量方案的博萊黴素處理的小鼠分別獲得了18.0%和36.7%的計算的Hb佔有率。平均血液/血漿濃度比為22 : 1，該濃度比相當於102 : 1的RBC/血漿比。化合物1的高RBC/血漿比指示出化合物1較佳的是分配到紅血球（表12）中。

血紅素佔有率：

【0187】 藉由將在RBC中化合物1的濃度除以RBC（5 mM）中的Hb濃度來計算化合物1的血紅素佔有率。使用以下等式，由全血和血漿濃度數據計算RBC：

$$RBC = \frac{C_b - [(1 - Hct) * C_p]}{Hct}$$

在此 C_b = 以 $\mu\text{g/mL}$ 計的化合物1的血液濃度

C_p = 以 $\mu\text{g/mL}$ 計的化合物1的血漿濃度

Hct = 紅血球比容（0.21）血紅素氧定量法

PD

【0188】 在Hemox分析儀（TCS科學公司，新希望鎮，賓夕法尼亞州）中進行血紅素氧定量法測量（PD分析）。將該樣品轉移至血紅素氧定量樣品室，其中首先用壓縮空氣使它們飽和，並且然後用純氮進行去氧。將在與等吸光點（570 nm）和去氧Hb（560 nm）對應的波長處的吸光度記錄為樣品 O_2 張力（ pO_2 ）的函數。在去氧過程中，收集 pO_2 和 O_2 飽和度值百分比，來獲得OEC和p50值（ O_2 使Hb的50%飽和的 O_2 分壓）。使用非線性回歸分析計算p50值。在

圖4a中所示，用化合物1治療的小鼠以劑量應答方式證實在OEC中的顯著左移，指示出較高的Hb-氧結合親和力。

動脈血氣和氧飽和度：

【0189】 缺氧係IPF的特徵，並且通常在臨床上使用氧飽和度測量來評估缺氧的存在和嚴重程度。首先藉由測量動脈血氧飽和度 (S_aO_2) 評估在用化合物1治療的小鼠中對缺氧的應答。在博萊黴素或鹽水滴注後的第7和14天時，使用全血GEM OPLco-oximeter (儀器實驗室公司 (Instrumentation Laboratory)，麻塞諸塞州)，使用來自尾動脈的50 μ L動脈血測量動脈血氧飽和度 (S_aO_2)。從尾動脈收集100 μ L血液的另一等分試樣，並且使用i-STAT手持血液分析儀 (ABBOTT) 用CG4+墨水匣來測量動脈血氣。針對每隻小鼠，測量 S_aO_2 和動脈氧張力 (pO_2)。如圖4b中所示，化合物1治療的組顯示出在第7天化合物1治療前的 S_aO_2 下降，並且隨後在連續七天用化合物1治療後回到對照值 (低劑量：第8天50 mg/kg；第9-15天每天40 mg/kg；高劑量：第8天150 mg/kg；第9-15天每天85 mg/kg)。相比之下，在整個研究中運載體處理的小鼠的動脈氧合水平進一步下降 (圖4b)。還在第7天和第14天分析動脈血氣 (ABG) (圖4b)。數據表達為平均值 $\pm$ SEM。在第7天，在博萊黴素處理的小鼠中，動脈氧張力 (pO_2) 顯著下降，指示出肺氣體交換的損害。在運載體處理的博萊黴素小鼠中，在第14天， pO_2 達到進一步下降。化合物1治療顯示出增加 pO_2 或預防 pO_2 進一步下降的趨勢，表明對疾病進展的有益作用 (圖4c)。總的來說，該等發現證實化合物1治療顯著改進了低氧血症，導致小鼠的生理學改

進。

BAL液體白血球分析：

【0190】 在該博萊黴素模型中，小鼠形成了廣泛肺纖維化連同肺部炎症；因此，檢驗化合物1治療對肺炎症細胞的表型的作用。將BAL液體在1,000 rpm下在4°C下離心5分鐘。將BAL細胞沈澱懸浮於2 ml的1 x Pharmalyse緩衝液（BD生物科學（BD Bioscience）），來裂解RBC。添加PBS + 2% FBS以停止溶解反應並且再次離心細胞。使用血細胞計數器和台盼藍拒染（exclusion）法對在細胞沈澱中的白血球計數。

【0191】 用化合物1的治療與減少的炎症相關，如由在第15天BAL液體中回收的總炎症細胞的顯著下降證明的（*， $P < 0.05$ ；低劑量：第8天50 mg/kg；第9-15天每天40 mg/kg；高劑量：第8天150 mg/kg；第9-15天每天85 mg/kg）（圖4d）。這一發現證實了化合物1治療減弱了模型中的肺部炎症。

BAL液體膠原分析：

【0192】 除抗低氧血症和消炎作用之外，化合物1治療還顯示出纖維化損害的改進。藉由給予小鼠單次劑量的博萊黴素誘導肺纖維化。根據製造商說明書，使用Sircol膠原染料結合測定法（Biocolor有限公司，卡裡克弗格斯福爾斯（Carrick Fergus），英國），藉由量化在BALF上清液中的總可溶性膠原來確定膠原含量。化合物1治療導致肺中膠原蛋白的顯著減少（*， $P < 0.05$ ；低劑量：第8天50 mg/kg；第9-15天每天40 mg/kg；高劑量：第8天150

mg/kg；第9-15天每天85 mg/kg) (圖4e)。該等結果指示出化合物1在博萊黴素鼠類模型中減弱了肺纖維化。

測量肺重量：

【0193】 在第15天，從每個動物中獲得肺並且稱重。給予運載體對照的博萊黴素小鼠的肺明顯比來自化合物1治療的小鼠更重 (**, $P < 0.01$)，表明在治療的動物中降低的纖維化疾病 (圖4f)。該等結果確認了化合物1在博萊黴素鼠類模型中減弱了肺纖維化。

組織學分析：

【0194】 在密蘇里州契斯特菲爾德的第七波實驗室 (Seventh Wave Laboratories, Chesterfield, MO) 進行該組織學分析。對肺樣品進行處理並且包埋，其中來自每隻小鼠的所有肺葉均包埋在一個石蠟塊中。將貫穿四大肺葉的冠狀切面用馬松三色 (Masson's Trichrome) 進行染色。針對每個動物，使用20 X 物鏡和10 X 或40 X 目鏡 (200 X 或800 X)，以光柵模式檢驗連續的肺視野。針對每個肺視野記錄修改的阿士克羅夫特 (Ashcroft) 分數 (哈布納 (Hubner) 等人，2008)。纖維化指數計算為修改的阿士克羅夫特視野分數的總和除以檢驗的視野數量。

【0195】 將來自第15天小鼠的肺切片用馬松三色進行染色，來使膠原沈積視覺化 (藍色)。運載體處理的博萊黴素肺係纖維化的並且具有大量的膠原沈積、增厚的肺泡隔和由膠原閉塞的肺泡空域 (圖4g)。相比之下，化合物1治療的肺 (低劑量：第8天50

mg/kg；第9-15天每天40 mg/kg；高劑量：第8天150 mg/kg；第9-15天每天85 mg/kg）顯示出減少的膠原沈積；在沒有博萊黴素暴露的情況下，許多肺泡並沒有展現出隔膜纖維化並且類似於肺中薄壁組織（圖4g）。進行阿士克羅夫特評分以量化形態學纖維化，並且化合物1治療改進了總體評分約50%（**， $P < 0.01$ ；圖4h）。該等結果表明化合物1在這種博萊黴素小鼠模型中抑制了肺纖維化。

【0196】 應當理解，可以如以上所描述的對如在此描述的其他化合物進行類似的評估。

【0197】 已經在此寬泛且概括地對本揭露進行了說明。落在總揭露內容之內的更窄的種類和亞屬的分類中的每個也形成了本發明中的一部分。此外，當本發明的特徵或方面以馬庫什組（Markush group）描述時，熟習該項技術者應意識到本發明還由此描述馬庫什組的任何單個個體或亞組個體。



I670060

發明摘要

公告本

※ 申請案號: 105109904

※ 申請日: 105年3月29日

※IPC 分類:

A61K 31/40, 31/4545;

A61K 31/5067 31/5386

【發明名稱】(中文/英文)

醛化合物及其醫藥組成物及用途 /ALDEHYDE COMPOUNDS AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

【中文】

本揭露涉及某些醛化合物用於在哺乳動物中治療肺纖維化、缺氧、以及結締組織和自身免疫性疾病如硬皮病、狼瘡、關節炎以及相關的病症之用途。

【英文】

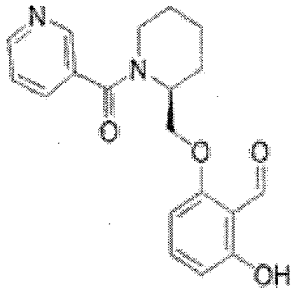
This disclosure relates to use of certain aldehyde compounds for treating pulmonary fibrosis, hypoxia, and connective tissue and autoimmune disease such as scleroderma, lupus, arthritis and related conditions in a mammal.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（4g）圖。

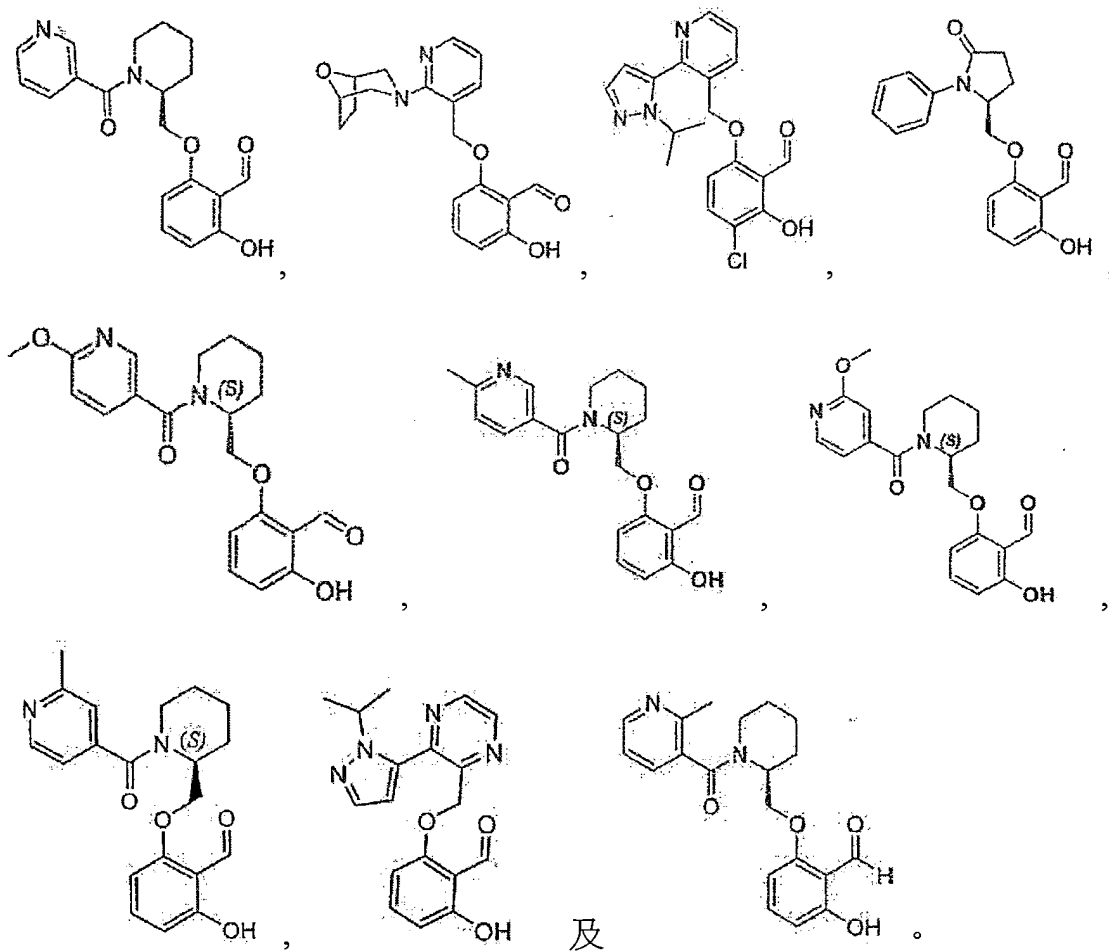
【本代表圖之符號簡單說明】：（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

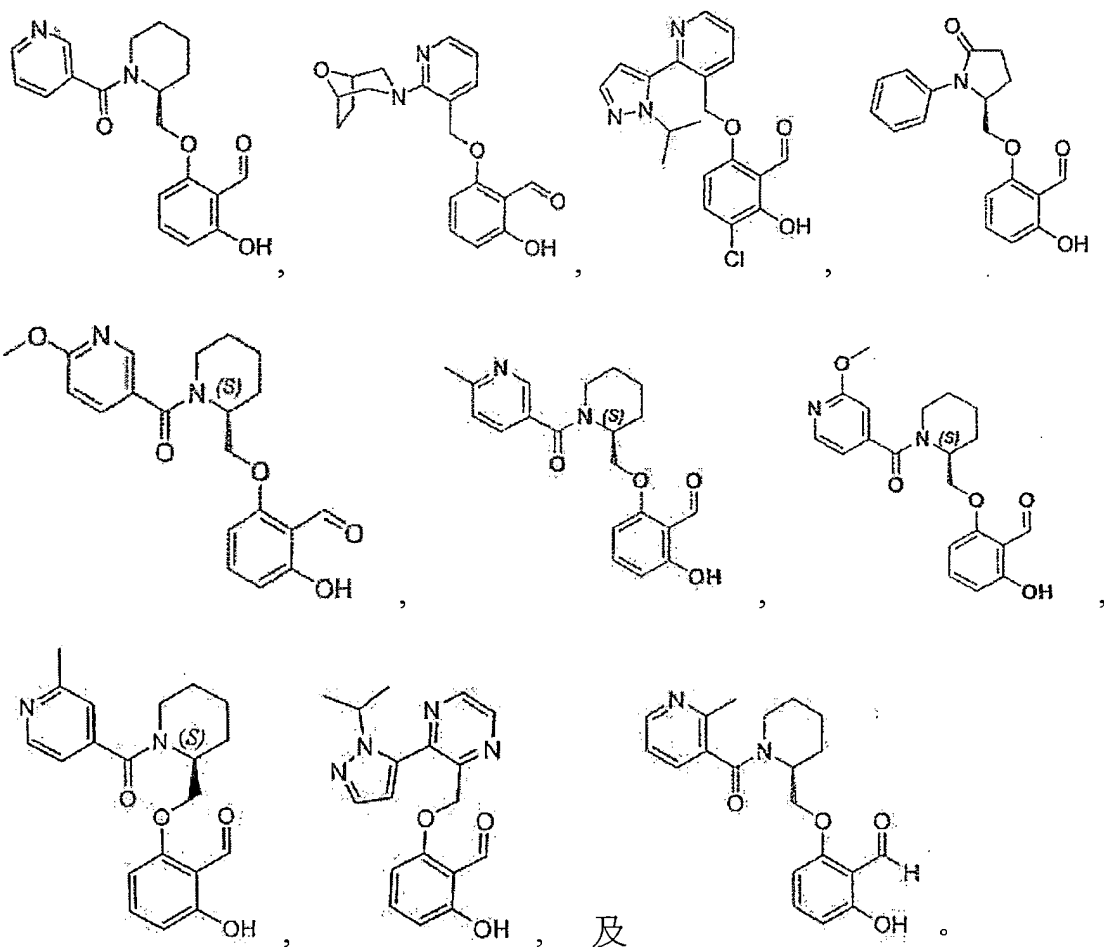


申請專利範圍

1. 一種化合物或其藥學上可接受的鹽之用途，其係用於製備在有需要的人類患者治療鐮形血球貧血症之藥物，其中該化合物之量為每日100 mg至1000 mg，且其係選自以下：

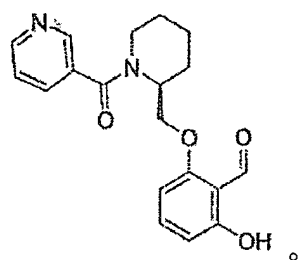


2. 一種化合物或其藥學上可接受的鹽之用途，其係用於製備於有需要的人類患者增加血紅素氧親和力之藥物，其中該化合物之量為每日100 mg至1000 mg，且其係選自以下：

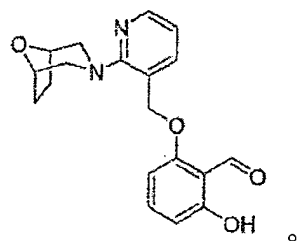


3. 如請求項2之用途，其中該血紅素為血紅素S。

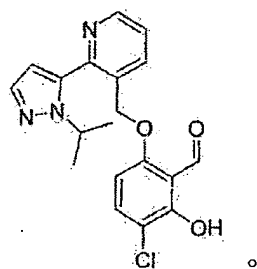
4. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



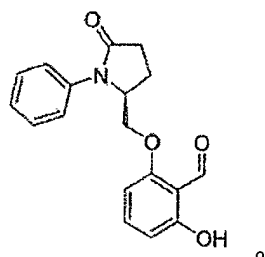
5. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



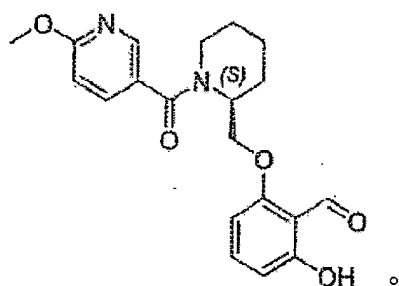
6. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



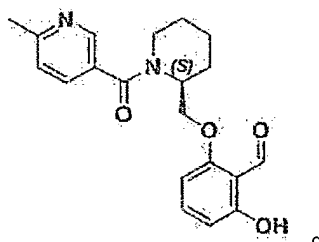
7. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



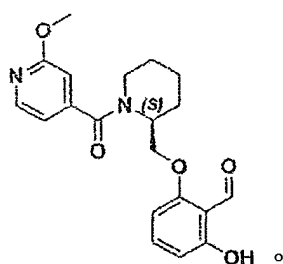
8. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



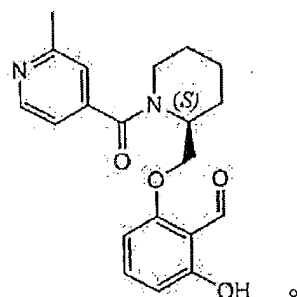
9. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



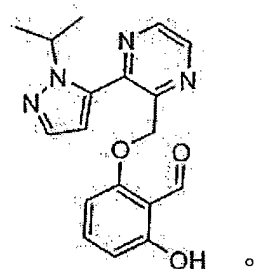
10. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



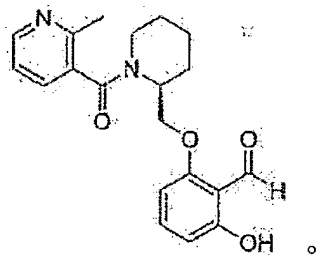
11. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



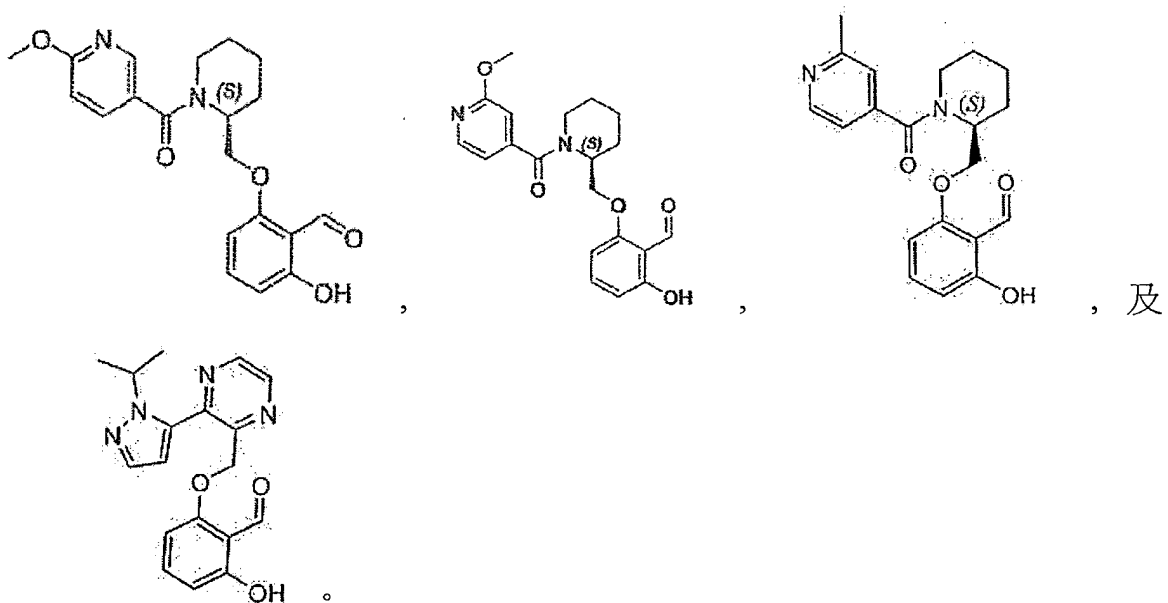
12. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



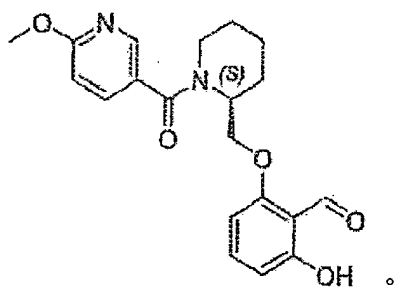
13. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該化合物為：



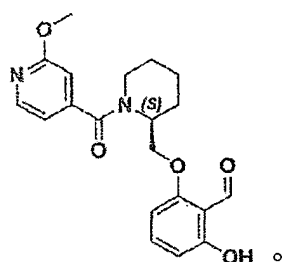
14. 一種醫藥組成物，其包含100 mg至1000 mg之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係選自以下：



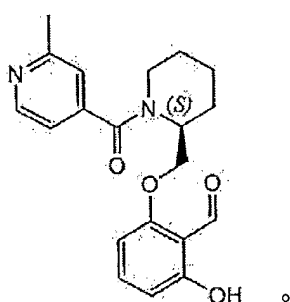
15. 如請求項14之醫藥組成物，其中該化合物為：



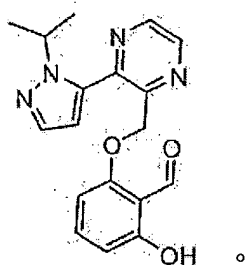
16. 如請求項14之醫藥組成物，其中該化合物為：



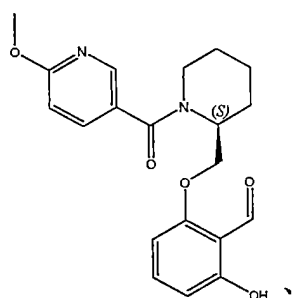
17. 如請求項14之醫藥組成物，其中該化合物為：

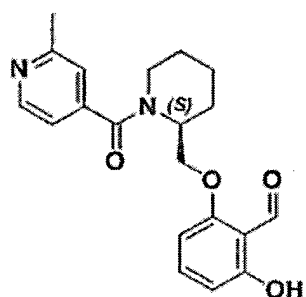
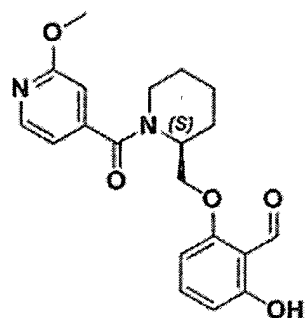


18. 如請求項14之醫藥組成物，其中該化合物為：

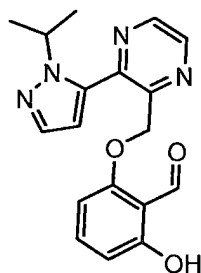


19. 一種化合物，其係選自以下：





及



或其各自藥學上可接受的鹽。

20. 一種醫藥組成物，其包括如請求項19所載之任一化合物或其藥學上可接受的鹽以及至少一種藥學上可接受的賦形劑。