



(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 I699200 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：104133254

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/192 (2006.01)**A61P19/10 (2006.01)*

(30)優先權：2014/10/10 美國

62/062,597

(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：加格諾 萊恩 GAGNON, LYNE (CA)；格洛克斯 布萊吉特 GROUX, BRIGITTE (CA)

(74)代理人：惲軼群；劉法正

(56)參考文獻：

TW 201305097A

CELSONO MARTINS QUEIROZ-JUNIOR ET AL, "A Controversial Role for IL-12 in Immune Response and Bone Resorption at Apical Periodontal Sites", CLINICAL & DEVELOPMENTAL IMMUNOLOGY, 2010, Article ID 327417, pages 1-8.

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：9 共 76 頁

(54)名稱

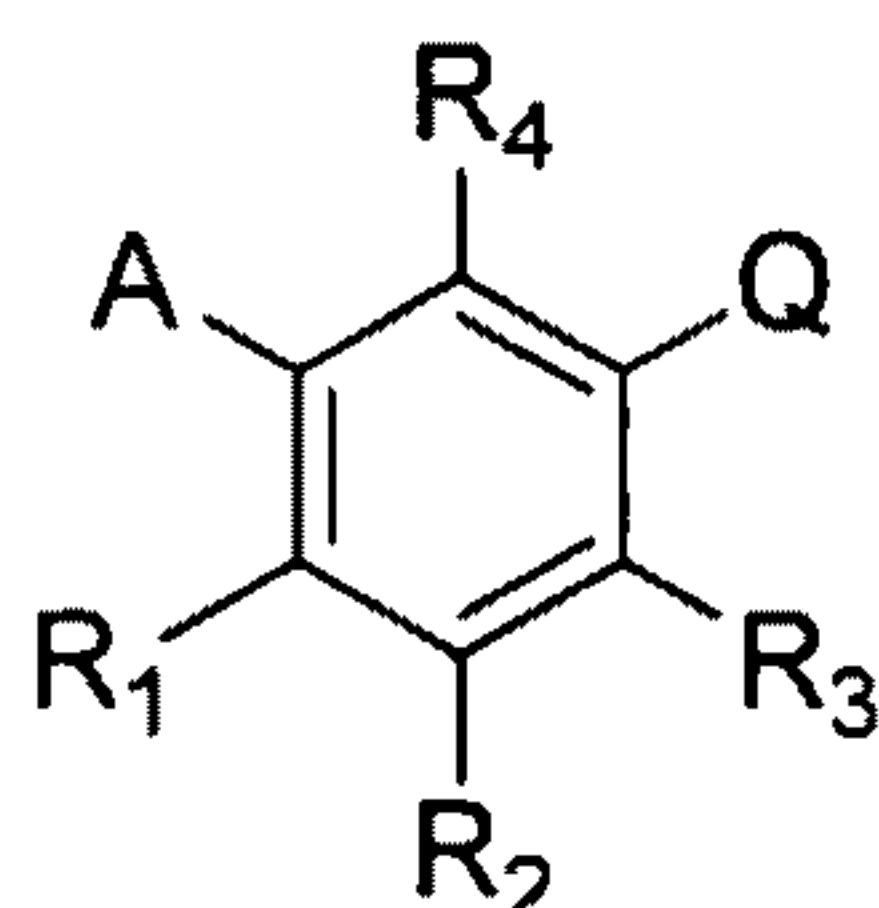
用於預防及治療骨質疏鬆症之經取代之芳族化合物及醫藥組合物

(57)摘要

本發明係關於化合物在個體中的諸多用途：用於預防及/或治療骨質疏鬆症、用於刺激骨形成、用於刺激骨重塑、用於刺激骨母細胞分化及礦化、用於抑制骨再吸收及用於調節脂締素之血清濃度。已發現本申請案中所描述之由式 I 表示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽具有此等新穎用途。

The present invention concerns the use of compounds for preventing and/or treating osteoporosis, for stimulating bone formation, for stimulating bone remodeling, for stimulating the differentiation and mineralization of osteoblasts, for inhibiting bone resorption, and for modulating serum level of adiponectin in a subject. These novel uses have been found for compounds represented by Formula I described in the present application and pharmaceutically acceptable salts thereof.

特徵化學式：



式 I

I699200

發明摘要

※ 申請案號：104133254

※ 申請日：104.10.08

※IPC 分類：**A61K 31/192** (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於預防及治療骨質疏鬆症之經取代之芳族化合物及醫藥組合物

SUBSTITUTED AROMATIC COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF
OSTEOPOROSIS

【中文】

本發明係關於化合物在個體中的諸多用途：用於預防及/或治療骨質疏鬆症、用於刺激骨形成、用於刺激骨重塑、用於刺激骨母細胞分化及礦化、用於抑制骨再吸收及用於調節脂締素之血清濃度。已發現本申請案中所描述之由式 I 表示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽具有此等新穎用途。

【英文】

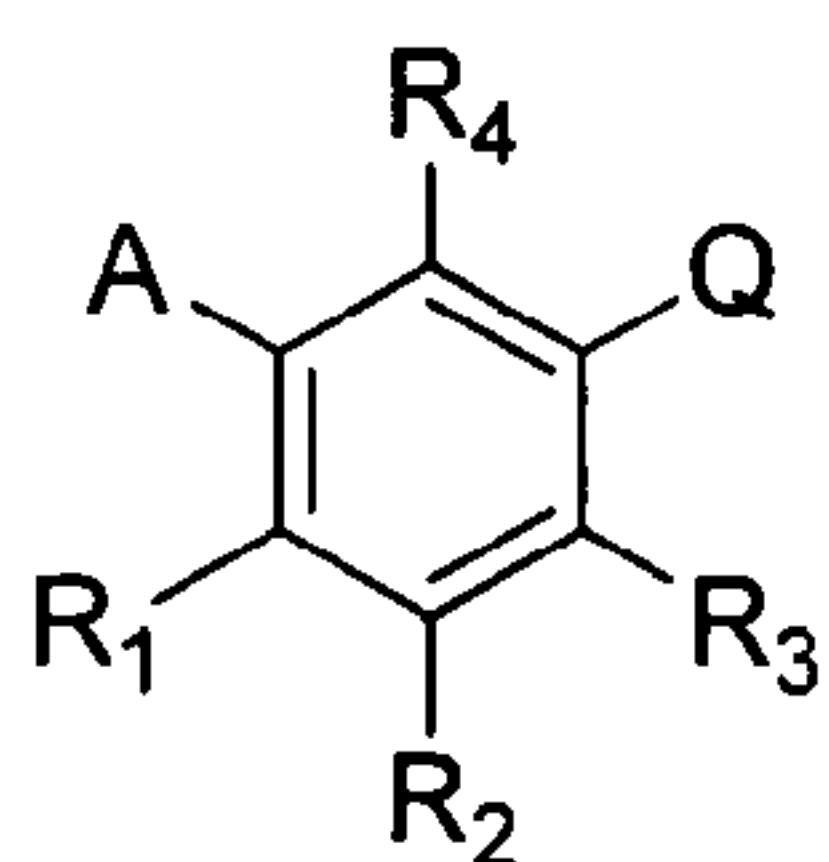
The present invention concerns the use of compounds for preventing and/or treating osteoporosis, for stimulating bone formation, for stimulating bone remodeling, for stimulating the differentiation and mineralization of osteoblasts, for inhibiting bone resorption, and for modulating serum level of adiponectin in a subject. Theses novel uses have been found for compounds represented by Formula I described in the present application and pharmaceutically acceptable salts thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式 I

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)

用於預防及治療骨質疏鬆症之經取代之芳族化合物及醫藥組合物

SUBSTITUTED AROMATIC COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於醫學領域。本發明之特定態樣係關於用於預防或治療骨質疏鬆症之化合物、醫藥組合物及其用途。

【先前技術】

【0002】 骨骼為一種高度動態性組織，其藉由被稱為骨重塑之過程得以不斷地更換及置換。骨重塑能力確保老骨或已損傷組織得以更新且骸骨結構可最有效地適應機械需要。骨重塑起始於在持續若干週之再吸收階段中由蝕骨細胞移除老骨。骨母細胞隨後移行至侵蝕腔且在三或四個月內沈積新骨。在正常骸骨中，骨重塑偶合蝕骨細胞與骨母細胞之活性，使得所鋪設之新骨的量等於所移除之骨，從而維持健康骨質量。然而，若骨再吸收超過骨形成，則存在淨骨損失。所造成之病狀骨質疏鬆症的特徵在於過度骨再吸收及隨後之低骨質量與增加之易骨折性。

【0003】 骨質疏鬆症為用於以每單位體積之骨質量減至充分機械支撐所需水準以下之水準為特徵的具有多樣化病因之骨病的通用術語(Krane, S.M.等人, 「Metabolic Bone Disease」, Harrison's Principles of Internal Medicine, 第 1889 頁, 第 11 版(1987))。骨質疏鬆症之一種形式為老年性骨質疏鬆症，其造成醫療保健經費中有一大部分花費在老年群體上(Resnick, N.M.等人, 「Senile Osteoporosis Reconsidered」, JAMA 261, 1025-1029

(1989))。骨質疏鬆症之另兩種最常見形式為停經前或停經後骨質疏鬆症及皮質類固醇誘導之骨質疏鬆症。患有慢性腎病(CKD)之患者可發展骨病，該等骨病可包括由於礦質代謝變化及隨後之骨結構變化所致之骨質疏鬆症。此等變化最通常隨腎功能之漸進性喪失而惡化。實際上，且如以下段落中所概括，可發生許多病理學病狀，由此增加發展骨質疏鬆症之概率。骨軟化樣骨質疏鬆症具有骨質疏鬆症之許多症狀，諸如鈣損失。骨量減少係指低於正常骨密度但未低達骨質疏鬆症中所觀測之骨密度。其被視為骨質疏鬆症之前兆。骨發生不全為以傾向於骨折之骨脆弱為特徵的先天性骨病。骨硬化病為罕見遺傳性疾病，其中骨骼硬化但比正常骨骼更脆弱。骨壞死為由於對骨骼之血液供應損失而造成骨死亡及萎陷之疾病。柏哲德氏骨病(Paget's disease of bone)係由骨骼過度降解及形成隨後擾亂骨重塑而造成。

【0004】 目前已知，多種疾病及病狀可能造成骨質疏鬆症：自體免疫性疾病，其包括類風濕性關節炎、狼瘡及多發性硬化；腸胃病，其包括乳糜瀉、發炎性腸病、胃切除術及胃腸繞道手術；內分泌/激素病症，其包括糖尿病、副甲狀腺功能亢進、甲狀腺毒症及庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)；血液學病症，其包括白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、鎌狀細胞病貧血(骨髓病症)及地中海貧血；癌症，其包括乳癌及前列腺癌；神經系統病症，其包括抑鬱、帕金森氏病(Parkinson's disease)及脊髓損傷；器官病，其包括肺病(COPD、肺氣腫)、肝病及慢性腎病；關節黏連性脊椎炎；AIDS/HIV；骨折；不良飲食，其包括進食障礙及營養不良；及停經(停經前及停經後)。

【0005】 歷史上，骨母細胞被視為控制蝕骨細胞發育且因此控制骨再吸收之母細胞。現今，免疫系統之細胞與骨細胞之間的相互作用已重新定義關於骨再吸收調節之考量因素。對蝕骨細胞及其在骨破壞方面之作用的

鑒定允許靶向療法來降低其再吸收能力。該等療法包括使用可干擾 NF κ B 配位體受體活性因子(RANKL)之藥劑，該因子為促進蝕骨細胞分化之關鍵細胞因子之一。此可藉由使用 Amgen 正在開發之重組 Fc 骨保護素(Fc-OPG) 或人類化抗 RANKL 抗體(地諾單抗(Denosumab))來達成。兩種產品均在骨損失之臨床前模型中顯示出效力，其中地諾單抗正在進行臨床試驗；Fc-OPG 由於免疫副作用而退出臨床試驗。蝕骨細胞活性之其他抑制劑包括雙磷酸鹽、c-src 抑制劑、組織蛋白酶 K 抑制劑及氯離子通道 CLC7 抑制劑(Gillespie, M.T. (2007) *Arthritis Research & Therapy*, 第 9 卷, 第 2 期, 第 103-105 頁)。

值得注意的是，雙磷酸鹽已成功用於限制關節炎嚙齒動物模型中之骨損失，但應注意，含氮雙磷酸鹽(其包括阿倫磷酸鹽(alendronate)、伊班磷酸鹽(ibandronate)、帕米磷酸鹽(pamidronate)及唑來磷酸鹽(zoledronate))增強 γ/δ T 淋巴細胞之增殖，而非含氮雙磷酸鹽(例如氯屈磷酸鹽(clondronate))則不然 (Gillespie, M.T. (2007) *Arthritis Research & Therapy*, 第 9 卷, 第 2 期, 第 103-105 頁)。

【0006】 大部分當前治療策略試圖減少骨骼鈣損失以延遲骨質疏鬆症發作(Dawson-Hughes, B.等人, 「A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women」 *NEJM* 323, 878-883 (1990))。因而，最常用於治療骨質疏鬆症之化合物屬於雙磷酸鹽藥物類別。其竭力與骨結合且由蝕骨細胞內在化從而抑制骨再吸收。雙磷酸鹽可藉由經口或靜脈內途徑投與。阿倫磷酸鹽(Alendronate)(Fosmax™，經口)為最常用於治療停經後骨質疏鬆症之處方藥。其他 US FDA 批准之雙磷酸鹽為利塞磷酸鹽(Risedronate) (Actonel™，經口)、依替磷酸鹽(Etidronate) (Didronel™，經口)、唑來磷酸鹽(Aclasta™，輸注)及帕米磷酸鹽(Aredial™，輸注)。經口雙磷酸鹽與胃腸副作用相關。與雙磷酸鹽相關之副作用一般包

括股骨(大腿骨)中而非該骨骼之頭部(最常見骨折部位)之罕見骨折。然而，當與跟骨質疏鬆症相關之常見髁部骨折之頻率相比時，與長期使用雙膦酸鹽相關之此等骨折為罕見的。儘管如此，仍存在長期雙膦酸鹽使用可能導致過度抑制骨更換與隨後骨中之微裂縫難以痊愈、此等裂縫蔓延及最終造成非典型骨折的問題。另外，食道癌風險增加與長期使用經口雙膦酸鹽相關。亦已報導雙膦酸鹽使用(特定言之，唑來膦酸鹽及阿倫膦酸鹽)為心房顫動之風險因素。最後，靜脈內投與雙膦酸鹽用於治療癌症與頷部骨壞死相關。

【0007】 副甲狀腺激素(1-84 PTH)在鈣體內平衡方面起重要作用且在間歇性投與後對骨重塑具有合成代謝作用。經 US FDA 批准之特立帕肽(Teriparatide) (Forteo)為 PTH 之一部分(胺基酸 1-34)的重組形式，其係用於治療處在高骨折風險下之男性及停經後女性之骨質疏鬆症。一定程度上其可在標示外用於加速骨折痊愈。特立帕肽增強骨母細胞形成且防止骨母細胞離亡。然而，儘管特立帕肽對骨骼具有合成代謝作用，用於治療骨質疏鬆症之用途已由於在動物模型中之相關高骨肉瘤發病率而有所保留。因此，不推薦特立帕肽用於具有增加之骨腫瘤風險的患者。

【0008】 由於長期激素替代療法具有潜在不利作用(心血管病症、子宮及癌等)，不再推薦其用於預防骨質疏鬆症。因而，藉由引入選擇性雌激素受體調節劑(SERM)類別之藥物(例如他莫西芬(Tamoxifen)及雷洛昔芬(Raloxifene))在一定程度上替代此藥物。US FDA 批准雷洛昔芬鹽酸鹽(Evista)用於在停經後女性中預防骨質疏鬆症。事實上，與每日口服阿倫膦酸鹽(雙膦酸鹽)之直接比較顯示每日口服雷洛昔芬在降低骨折風險方面同樣有效。然而，雷洛昔芬之副作用包括致命性中風及靜脈血栓性栓塞之風險增加。其他不利作用包括腿腫脹、呼吸困難及視力變化。

【0009】 地諾單抗為用於治療骨質疏鬆症、治療誘導之骨損失、骨轉移、多發性骨髓瘤及骨巨細胞瘤之完全人類單株抗體。US FDA 已批准地諾單抗(Prolia)用於在停經後女性中預防骨質疏鬆症及(Xgeva)用於在實性腫瘤骨轉移患者中預防骸骨相關事件。此抗體結合並抑制 RANKL (RANK 配位體)，其為在許多骨損失病狀中充當骨移除之主要信號的蛋白質。蝕骨細胞前驅物(前驅蝕骨細胞)表現 RANK 受體。隨後之 RANKL 結合誘導該受體活化及前驅蝕骨細胞成熟為蝕骨細胞。然而，地諾單抗之副作用包括尿道及呼吸道感染、白內障、便秘、皮疹及關節疼痛。

【0010】 如自上文可見，多種選擇可用於預防及/或治療骨質疏鬆症，但此選擇隱含不存在可用於預防及/或治療骨質疏鬆症之通用藥物。如自上文亦顯而易見，所提及之治療選擇各自伴有多種副作用。實際上，科學文獻中充分記錄以上批准用於人類使用之藥物及副作用。舉例而言，關於骨質疏鬆症個體及當前療法及其副作用之相對近期綜述性論文為「Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment」Das, S. Crockett, J.C. Drug Design, Development and Therapy 7, 435-448 (2013)。因而，需要更通用、更安全(尤其是考慮到增加壽命且因此增加藥物投與之持續時間)之藥物用於預防及/或治療骨質疏鬆症。因此，需要新的治療方法。

【0011】 頒予 AstraZeneca AB 之美國專利第 6,372,728 號(2002)描述一種改良之雙磷酸鹽經口調配物，例如阿倫磷酸鹽。根據此專利，許多雙磷酸鹽之經口生物利用率在膳食之間為 1%至 10%。該改良之調配物採用中鏈甘油酯吸收增強劑。頒予賓夕法尼亞大學之美國專利第 5,070,108 號(1991)主張用諸如依曲替酯(etretinate)之類視黃醇治療骨質疏鬆症。儘管最初由 FDA 批准用於治療牛皮癬，但依曲替酯已由於高出生缺陷風險而撤出北美

市場。奧當卡替(odanacatib)為一種正在臨床開發中用於治療骨質疏鬆症及骨轉移之新穎藥物，其為酶組織蛋白酶 K 之抑制劑。

【0012】 本發明旨在解決受或易受骨質疏鬆症困擾之患者對新治療方法、化合物及醫藥組合物之需要。

【0013】 根據對本文中之論述、圖及發明說明之回顧，本發明之額外特徵將顯而易見。

【發明內容】

【0014】 本發明之一般態樣係關於如本文中所定義之根據式 I 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽的醫藥用途。

【0015】 本發明之特定態樣係關於化合物及組合物用於預防及/或治療骨質疏鬆症之用途。某些態樣係關於如本文中所定義之根據式 I 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其係作為針對個體中各種形式之骨質疏鬆症的預防有效及/或治療有效之藥劑。根據特定實施例，該個體受或易受骨損失、骨折及類似病狀困擾。

【0016】 根據特定實施例，本發明之化合物及組合物適用於刺激骨形成及/或刺激骨重塑及/或刺激骨母細胞分化及礦化及/或抑制骨再吸收。

【0017】 本發明之一特定態樣係關於一種用於預防及/或治療骨質疏鬆症之方法，其包括向有需要的個體投與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。在一些實施例中，骨質疏鬆症係選自由停經後骨質疏鬆症(原發性 1 型)、原發性 2 型骨質疏鬆症、繼發性骨質疏鬆症、異常高蝕骨細胞生成、骨軟化樣骨質疏鬆症、骨量減少、骨發生不全、骨硬化病、骨壞死、柏哲德氏骨病、低磷酸鹽血症及其組合組成之群。在特定實施例中，骨質疏鬆症為停經後骨質疏鬆症(原發性 1 型)、原發性 2 型骨質疏鬆症或繼發性骨質疏鬆症。在更特定實施例中，骨質疏鬆症

為停經後骨質疏鬆症(原發性 1 型)。

【0018】 本發明亦係關於治療方法，其中本發明之化合物在個體中展現以下生物活性中之一或多種：抑制蝕骨細胞生成；由受刺激之蝕骨細胞前驅細胞刺激介白素-12 (IL-12)產生；降低骨細胞中之酸性磷酸酶活性(顯示蝕骨細胞生成減少)；降低骨中之 NF- κ B 配位體受體活化因子(RANKL)/骨保護素(OPG)比率(RANKL/PG 比率)，其指示蝕骨細胞生成減少；增加骨中之膠原蛋白含量；及調節(例如增加)脂締素之血清濃度。

【0019】 根據另一態樣，本發明之態樣係關於一種用於預防及/或減少骨損失之方法，其包括向有需要的個體投與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。在一個實施例中，投與該化合物減少鈣損失。在一個實施例中，該個體受或易受骨質疏鬆症困擾。在一個實施例中，該個體為經絕後女性。

【0020】 根據另一態樣，本發明係關於一種用於抑制蝕骨細胞生成之方法，其包括使蝕骨細胞前驅細胞與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，其中該化合物抑制該前驅細胞分化成蝕骨細胞。

【0021】 根據另一態樣，本發明係關於一種藉由受刺激之蝕骨細胞前驅細胞刺激介白素-12 (IL-12)產生之方法，其包括使該受刺激之蝕骨細胞前驅細胞與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，其中在該化合物存在下可量測到增加之 IL-12 產生。

【0022】 根據另一態樣，本發明係關於一種用於降低骨細胞中之酸性磷酸酶活性的方法，其包括使該等骨細胞與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，其中在該化合物存在下可量測到降低之磷酸酶活性。

【0023】 根據另一態樣，本發明係關於一種用於降低骨細胞中之 NF- κ B 配位體受體活化因子/骨保護素比率(RANKL/OPG 比率)的方法，其包括使該等骨細胞與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0024】 根據另一態樣，本發明係關於一種用於增加骨中之膠原蛋白含量的方法，其包括使該骨與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0025】 根據另一態樣，本發明係關於一種用於刺激骨形成及/或用於刺激骨重塑及/或用於刺激骨母細胞分化及礦化及/或用於抑制骨再吸收之方法，其包括使該骨中之骨母細胞與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0026】 根據另一態樣，本發明係關於一種用於調節個體中之脂締素血清濃度的方法，其包括向有需要的個體投與如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。在一個實施例中，該個體為肥胖及/或糖尿病個體。

【0027】 本發明之其他態樣係關於上文所提及之方法，其進一步包括伴隨投與選自由以下各項組成之群的藥物的步驟：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。

【0028】 本發明之另一相關態樣係關於包含式 I 化合物之醫藥組合物，其係用於製造藥物，例如用於預防及/或治療骨質疏鬆症之藥物。一個特定實例為用於預防或治療骨質疏鬆症之醫藥組合物，其包含如本文中所定義之由式 I 表示之化合物及醫藥學上可接受之載劑。另一特定實例為用於預防或治療骨質疏鬆症之醫藥組合物，其包含如表 1 中所定義之化合物，

且更特定言之，包含化合物 I 及/或化合物 XXXI 之醫藥組合物。相關態樣係關於用於預防及/或治療骨質疏鬆症之方法，其包括向患者投與治療有效量之如本文中所定義之醫藥組合物。

【0029】 根據另一態樣，本發明係關於一種如本文中所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含其之組合物，其係用於預防及/或治療骨質疏鬆症。

【0030】 根據以下發明說明、申請專利範圍及本文中之概括，本發明之其他態樣對於熟習此項技術者將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0031】 圖 1 為根據實例 2 說明化合物 I 在 RAW264.7 細胞中對 LPS 誘導之蝕骨細胞生成之效應的一組圖。

【0032】 圖 2 為根據實例 2 說明化合物 I 在受 LPS 刺激之 RAW264.7 細胞中誘導 IL-12 產生的條形圖。

【0033】 圖 3 為根據實例 3 說明化合物 I 對卵巢切除(OVX)之大鼠之體重的效應的綫形圖。

【0034】 圖 4 為根據實例 4 說明化合物 I 對卵巢切除(OVX)之大鼠之尿液中鈣的效應的一組條形圖。

【0035】 圖 5 為根據實例 4 說明化合物 I 對卵巢切除(OVX)之大鼠之血清中酸性磷酸酶活性的效應的一組條形圖。

【0036】 圖 6 為根據實例 4 說明化合物 I 對卵巢切除(OVX)之大鼠之脛骨中蝕骨細胞標記之 RANKL/OPG mRNA 表現的效應的條形圖。

【0037】 圖 7 為根據實例 4 說明化合物 I 對大鼠股骨幹骺端中之膠原蛋白含量的效應的條形圖。

【0038】 圖 8 為根據實例 4 說明化合物 I 對大鼠股骨幹骺端中之膠原

蛋白含量的效應的一組圖片。

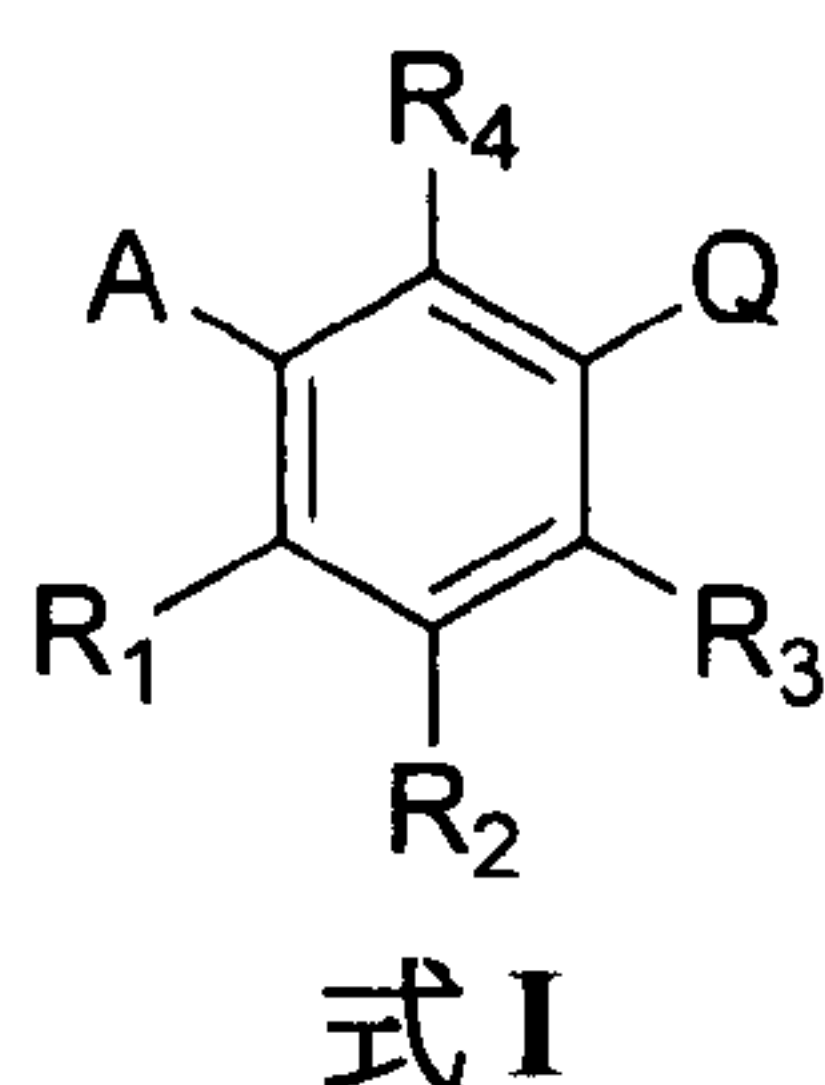
【0039】 圖 9 為根據實例 5 說明化合物 XIV 增加血清脂締素濃度(骨形成及重塑之調節標記)之點圖。

【實施方式】

【0040】 本發明揭示式 I 化合物、其醫藥學上可接受之鹽、包含其之組合物及其用途。本發明之各種實施例包括：

A) 本發明之化合物

根據一個態樣，本發明係關於由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥用途：



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

R₁ 為 H、F 或 OH；或較佳為 H 或 OH；

R₂ 為 H、F、OH、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 H、F、OH、C₅ 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 H、F、OH、 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；或較佳為 H、F、OH、直鏈 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 H、F、OH、直鏈 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 H、OH、F 或 C_5 烷基；或較佳為 H、OH、F 或直鏈 C_5 烷基；

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) $CH(F)-C(O)OH$ ；

3) $CF_2-C(O)OH$ ；或

4) $C(O)-C(O)OH$ 。

【0041】 根據一特定實施例，A 為 C_5 烷基或 C_6 烷基。

【0042】 根據一特定實施例， R_1 為 H 或 OH。

【0043】 根據一特定實施例， R_2 為 H、F、OH、 C_5 烷基或 C_6 烷基。

【0044】 根據一特定實施例， R_3 為 H 或 OH。

【0045】 根據一特定實施例， R_4 為 H 或 OH。

【0046】 根據一特定實施例，Q 為：

1) $(CH_2)_mC(O)OH$ ，其中 m 為 1 或 2；

2) $CH(F)-C(O)OH$ ；或

3) $CF_2-C(O)OH$ 。

【0047】 根據一特定實施例，Q 為：

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

【0048】 根據一特定實施例， Q 爲：

- 1) $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，其中 m 爲 1；
- 2) $\text{CH}(\text{F})-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；或
- 3) $\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

【0049】 根據一特定實施例， Q 爲 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，其中 m 爲 1 或 2。

【0050】 根據另一實施例，該化合物具有式 I，其中 A 爲 C_5 烷基或 C_6 烷基； R_1 爲 H 、 F 或 OH ； R_2 爲 H 、 F 、 OH 、 C_5 烷基或 C_6 烷基； R_3 爲 H 、 OH 或 CH_2Ph ； R_4 爲 H 、 F 或 OH ；且 Q 爲 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，其中 m 爲 1 或 2。

【0051】 根據另一實施例，該化合物具有式 I，其中 A 爲 C_5 烷基； R_1 爲 H ； R_2 爲 H 或 C_5 烷基； R_3 爲 H ； R_4 爲 H ；且 Q 爲 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，其中 m 爲 1。

【0052】 本發明明確針對對應於 A 、 Q 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 之任何組合或其特定或較佳實施例的式 I 化合物。

【0053】 如本文中所使用，術語「烷基」意欲包括具有呈綫性排列之規定數目碳原子的直鏈飽和脂族烴基。

【0054】 如本文中所使用，術語「烯基」欲意謂其中具有規定數目碳原子且其中至少兩個碳原子藉由雙鍵彼此鍵結且具有 E 或 Z 區位化學性質及其組合的不飽和直鏈烴基。

【0055】 式 I 化合物之實例包括但不限於下文於表 1 中所列出之化合

物 I 至化合物 XXIV。在一較佳實施例中，該化合物係由化合物 I 至化合物 XXIV 中之任一者的酸形式或醫藥學上可接受之鹽表示。

表 1：代表性式 I 化合物

化合物	結構
I	
II	
III	
IV	
V	
VI	
VII	
VIII	
IX	
X	
XI	
XII	
XIII	
XIV	
XV	

化合物	結構
XVI	
XVII	
XVIII	
XIX	
XX	
XXI	
XXII	
XXIII	
XXIV	

【0056】 申請者已在別處描述結構與一些本發明化合物之結構相關的化合物。參考例如國際 PCT 專利公開案第 WO 2010/127448 號、第 WO 2010/127440 號及第 WO 2014/138906 號中所揭示之化合物，該等文獻係以

全文引用的方式併入本文中。因此，在特定實施例中，此等 PCT 申請案中
所揭示之化合物中的任一種或所有均不包括在本發明之範疇內。

鹽

【0057】 如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」欲意謂鹼加
成鹽。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。醫藥學上可接受
之鹽可藉由習知化學方法由含有酸性部分之母體藥劑合成。一般而言，該
等鹽係藉由使此等藥劑之游離酸形式與化學計算量之適當鹼在水中或在有
機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備。鹽可在原地、在最終分離或純
化該藥劑期間或藉由分別使經純化之本發明化合物以其游離酸形式與所要
相應鹼反應且分離因而形成之鹽來製備。

【0058】 式 I 化合物之醫藥學上可接受之鹽可選自由鈉、鉀、鈣、鎂、
鋰、銨、錳、鋅、鐵或銅之鹼加成鹽組成之群。在較佳實施例中，根據本
發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽可為鈉、鉀、鈣、鎂或鋰鹽。更佳地，
該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

【0059】 所描述之化合物的所有酸、鹽及其他離子及非離子形式均作
為本發明化合物包括在內。舉例而言，若化合物顯示為本文中之酸，則亦
包括該化合物之鹽形式。同樣，若化合物顯示為鹽，則亦包括酸形式。

前藥

【0060】 在某些實施例中，如由通式 I 表示之本發明化合物(其中該
等化合物以游離羧酸形式存在)亦可包括所有醫藥學上可接受之鹽、等容等
效物(諸如四唑)及其前藥形式。後者之實例包括在醇或胺(包括胺基酸)與式
I 所定義之游離酸之反應後所獲得的醫藥學上可接受之酯或醯胺。

手性

【0061】 本發明化合物或、其醫藥學上可接受之鹽或前藥可含有一或多個不對稱中心、手性軸及手性面，且因而可能產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構體形式，且可依據絕對立體化學加以定義，諸如(R)-或(S)-。本發明意欲包括所有該等可能之異構體以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-異構體可使用手性合成子或手性試劑來製備，或使用諸如逆相 HPLC 之習知技術來拆分。可製備外消旋混合物且此後分離成個別光學異構體，或可藉由手性合成來製備此等光學異構體。該等對映異構體可藉由熟習此項技術者已知的方法加以拆分，例如藉由形成可藉由結晶、氣-液或液相層析、一種對映異構體與對映異構體特異性試劑之選擇性反應加以分離的非對映異構鹽。熟習此項技術者亦應瞭解，在藉由分離技術將所要對映異構體轉化成另一化學實體之情況下，隨後需要額外步驟來形成所要對映異構形式。或者，可藉由使用光學活性試劑、基質、催化劑或溶劑之不對稱合成，或藉由以不對稱轉化將一種對映異構體轉化成另一種對映異構體來合成特定對映異構體。

【0062】 本發明之某些化合物可以兩性離子形式存在，且本發明包括此等化合物之兩性離子形式及其混合物。

水合物

【0063】 另外，本發明之化合物亦可以水合形式及無水形式存在。本文中所描述之各式中之任一者的水合物均作為本發明化合物包括在內，其可作為單水合物或呈多水合物形式存在。

B) 製備方法

【0064】 一般而言，所有本發明化合物均可藉由任何習知方法，使用容易獲得及/或可按慣例製備之起始物質、試劑及習知合成程序來製備。尤其感興趣的是 Hundertmark, T.; Littke, A.F.; Buchwald, S.L.; Fu, G.C. *Org. Lett.*

12, 1729-1731 (2000)之研究。

【0065】 下文之例示部分提供用於合成化合物 I 至化合物 XXIV 之一般流程及特定但非限制性實例。

C) 醫藥應用

【0066】 如本文中所指示及例示，本發明化合物具有有益醫藥性質，且此等化合物可在個體中具有適用醫藥應用。本發明所涵蓋之醫學及醫藥應用包括但不限於預防及/或治療各種形式之骨質疏鬆症。如本文中所使用，術語「骨質疏鬆症」係指以骨質量及密度下降為特徵之漸進性骨病，其可能導致骨折風險增加。術語「骨質疏鬆症」涵蓋原發性 1 型骨質疏鬆症或停經後骨質疏鬆症(最常見於停經之後的女性中)、原發性 2 型骨質疏鬆症(發生於女性及男性中，一般在 75 歲之後)及繼發性骨質疏鬆症(其可出現在任何年齡，此形式係由慢性素質性醫學問題或疾病或者長期使用諸如糖皮質激素之藥物治療(該疾病則可稱為類固醇或糖皮質激素誘導之骨質疏鬆症)引起)。如本文中所使用，「骨質疏鬆症」亦包括涉及骨質量及/或密度損失之骨病症，諸如異常高蝕骨細胞生成、骨軟化樣骨質疏鬆症、骨量減少、骨發生不全、骨硬化病、骨壞死、柏哲德氏骨病、低磷酸鹽血症及其組合。

【0067】 目前已知，多種疾病及病狀可能造成骨質疏鬆症，且本發明可適用於預防及/或治療與此等病因中之一或多種直接或間接相關之骨質疏鬆症：

- 自體免疫性疾病，其包括類風濕性關節炎、狼瘡及多發性硬化；
- 腸胃病症，其包括乳糜瀉、發炎性腸病、胃切除術及胃腸繞道手術；
- 內分泌/激素病症，其包括糖尿病、副甲狀腺功能亢進、甲狀腺毒症及庫欣氏症候群；
- 血液學病症，其包括白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、鎌狀細胞病

貧血(骨髓病症)及地中海貧血；

- 癌症，其包括乳癌及前列腺癌；
- 神經系統病症，其包括抑鬱、帕金森氏病及脊髓損傷；
- 器官病，其包括肺病(COPD、肺氣腫)、肝病及慢性腎病(CKD)；
- 強直性脊椎炎；
- AIDS/HIV；
- 骨折；
- 不良飲食，其包括進食障礙及營養不良；及
- 停經前及停經後骨質疏鬆症及皮質類固醇誘導之骨質疏鬆症。

【0068】 在一個實施例中，骨質疏鬆症為原發性 1 型骨質疏鬆症或停經後骨質疏鬆症。在另一實施例中，骨質疏鬆症為原發性 2 型骨質疏鬆症。

【0069】 術語「個體」包括可能發生骨質疏鬆症或易感染該疾病之活生物體。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，包括但不限於人類、馬、狗及貓。在一些實施例中，小鼠不包括在哺乳動物之範疇內。個體更佳為人類。個體更佳為需要治療之人類患者。在較佳實施例中，個體為具有以下狀況中之任一種或受其困擾的人士：原發性 1 型骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、停經期(停經前及停經後)、原發性 2 型骨質疏鬆症、75 歲以上、骨折、骨質疏鬆症、慢性素質性醫學問題或疾病、長期使用諸如糖皮質激素之藥物治療、異常高蝕骨細胞生成、骨軟化樣骨質疏鬆症、骨量減少、骨發生不全、骨硬化病、骨壞死、柏哲德氏骨病、低磷酸鹽血症及其組合。在一較佳實施例中，個體為停經後女性。

【0070】 如本文中所使用，「預防(preventing/prevention)」意欲指至少降低罹患疾病或病症之風險(或易感性)之可能性(亦即，使得可能暴露於或傾向於該疾病但尚未經歷或顯示該疾病之症狀的患者中不發展該疾病之至

少一種臨床症狀)。用於鑑別該等患者之生物學及生理學參數提供於本文中且亦為主治醫師所熟知的。在較佳實施例中，「預防(preventing/prevention)」係指預防骨質量及/或骨密度降低，及/或降低骨折風險。

【0071】 術語「治療(treatment/treating)」個體包括在延遲、穩定、治愈、痊愈、緩解、減輕、改變、醫治、減少惡化、改善、改良或影響疾病或病狀、疾病或病狀之症狀或疾病或病狀之風險(或易感性)之目的下向個體應用或投與本發明化合物(或向得自個體之細胞或組織應用或投與本發明化合物)。術語「治療」係指對損傷、病理或病狀之成功治療或改善之任何指示，包括任何客觀或主觀參數，諸如減輕；緩解；減輕惡化速率；減輕疾病嚴重程度；穩定、削弱症狀或使損傷、病理或病狀對個體更可耐受；減緩退化或衰弱速率；使退化終點不太虛弱；或改良個體之身體或精神健康。在一些實施例中，術語「治療」可包括增加需要額外治療之前的個體壽命預期及/或延遲。在較佳實施例中，「治療(treatment/treating)」係指增加骨質量及/或骨密度，及/或加快骨折痊愈。

【0072】 此外，在一些實施例中，該本發明化合物係用於單一療法以便預防及/或治療骨質疏鬆症。在其他實施例中，本發明化合物與已批准之藥物組合使用，包括但不限於用於治療骨質疏鬆症之藥物。可與本發明化合物組合使用之已知骨質疏鬆症相關藥劑之實例包括但不限於雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。

【0073】 因此，根據本發明之治療方法亦可包括共同投與至少一種根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，連同投與另一治療有效藥劑。因此，本發明之另一態樣係關於伴隨治療性治療個體之方法，其包括向有需要的個體投與有效量之第一藥劑及第二藥劑，其中該第一藥劑如式 I

中所定義，且該第二藥劑係用於預防或治療如上文所定義之病症或疾病中之任一種。如本文中所使用，如片語「伴隨治療性治療」或「伴隨一起」中之術語「伴隨(concomitant/concomitantly)」包括在第二藥劑存在下投與第一藥劑。伴隨治療性治療方法包括共同投與第一藥劑、第二藥劑、第三藥劑或額外藥劑之方法。伴隨治療性治療方法亦包括在第二藥劑或額外藥劑存在下投與第一藥劑或額外藥劑的方法，其中該第二藥劑或額外藥劑例如可能在先前投與。伴隨治療性治療方法可由不同的行動者逐步執行。舉例而言，一名行動者可向個體投與第一藥劑，且第二名行動者可向該個體投與第二藥劑且該等投與步驟可同時或幾乎同時或相隔一定時間執行，只要該第一藥劑(及/或額外藥劑)在投與該第二藥劑(及/或額外藥劑)之後投與即可。行動者及個體可為同一實體(例如，人類)。

【0074】 因此，本發明亦係關於一種用於預防、減少或消除上述疾病或病狀中任一種之症狀或併發症的方法。該方法包括向有需要的個體投與包含至少一種本發明化合物之第一醫藥組合物及包含一或多種額外活性成分之第二醫藥組合物，其中所有活性成分均以足以抑制、減少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與。在一個態樣中，該第一醫藥組合物及該第二醫藥組合物之投與短暫間隔至少約兩分鐘。該第一藥劑較佳為如本文中所定義之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，例如鈉鹽。該第二藥劑可選自上文所提供之化合物清單(例如，用於預防及/或治療骨質疏鬆症之藥劑或藥物)。

抑制蝕骨細胞生成

【0075】 蝕骨細胞為一種可再吸收骨組織之骨細胞類型。蝕骨細胞藉由分泌酸及膠原蛋白酶在分子層級上分解骨骼。此過程稱為骨再吸收。蝕骨細胞生成係指蝕骨細胞前驅物分化成蝕骨細胞。在預防及/或治療骨質疏

鬆症時，需要減少蝕骨細胞生成。

【0076】 骨母細胞為一種可合成骨骼之細胞類型。骨母細胞由間質幹細胞產生。在預防及/或治療骨質疏鬆症時，需要刺激骨母細胞分化。

【0077】 如下文於實例中所示，本發明化合物能够抑制及/或減少蝕骨細胞生成。此係由例如以下各項證明：不存在 TRAP 細胞(實例 2；圖 1)；受 LPS 刺激之 RAW264.7 細胞中之 IL-12 產生之強誘導(實例 2 及實例 3)；活體內鈣損失減少(實例 4；圖 4)；活體內酸性磷酸酶活性降低(實例 4；圖 5)；活體內 RANKL/OPG 之 mRNA 表現減少(實例 4；圖 6)；活體內膠原蛋白含量增加(實例 4；圖 7 及圖 8)；及脂締素血清濃度增加(實例 5；圖 9)。

【0078】 此等結果表明本發明化合物能够經由抑制及/或降低蝕骨細胞活性而預防/治療骨質疏鬆症。

【0079】 該等結果亦顯示本發明化合物能够預防及/或減少骨損失，包括但不限於鈣損失。因此，此等結果進一步表明本發明化合物能够經由刺激骨母細胞分化而預防/治療骨質疏鬆症。

刺激介白素-12 (IL-12)產生

【0080】 如下文於實例中所示，本發明化合物在 LPS 存在下誘導 IL-12 產生。此等結果表明，此等化合物由於誘導 IL-12 而能够預防及/或治療骨質疏鬆症。此結果受到諸多科學文獻支持，該等科學文獻教示 IL-12 對蝕骨細胞生成具有直接抑制效應。

【0081】 因此，在一些實施例中，本發明之化合物及組合物適用於刺激介白素-12 (IL-12)產生，包括但不限於由受刺激之蝕骨細胞前驅細胞產生。

降低酸性磷酸酶活性

【0082】 如下文於實例中所示，本發明之化合物降低酶酸性磷酸酶活

性，如在卵巢切除大鼠之血清中所量測。此等結果表明，此等化合物由於降低酶酸性磷酸酶活性而能够預防及/或治療骨質疏鬆症。

【0083】 因此，在一些實施例中，本發明之化合物及組合物適用於降低骨細胞中之酸性磷酸酶活性。

減少 NF- κ B 配位體受體活化因子(RANKL)之表現

【0084】 如下文於實例中所示，本發明之化合物減少 RANKL 之 mRNA 表現，如在卵巢切除大鼠之脛骨中所量測。此等結果表明，此等化合物由於降低 RANKL 表現及/或生物活性而能够預防及/或治療骨質疏鬆症。

【0085】 因此，在一些實施例中，本發明之化合物及組合物適用於降低骨細胞中之 RANKL 表現及/或活性。

增加膠原蛋白含量

【0086】 如下文於實例中所示，本發明之化合物增加骨中之膠原蛋白含量，如在卵巢切除大鼠之股骨幹骺端中所量測。此等結果表明，此等化合物能够預防及/或治療骨質疏鬆症，如骨中之膠原蛋白含量增加所證明。

【0087】 因此，在一些實施例中，本發明之化合物及組合物適用於增加活骨中之膠原蛋白含量。

增加脂締素之濃度

【0088】 如下文於實例中所示，本發明之化合物增加脂締素之濃度，如在肥胖糖尿病小鼠之血清中所量測。此等結果表明，此等化合物能够藉由刺激骨形成、重塑及礦化及/或藉由抑制骨再吸收而預防及/或治療骨質疏鬆症。

【0089】 因此，在一些實施例中，本發明之化合物及組合物適用於刺激骨形成及/或刺激骨重塑及/或刺激骨母細胞分化及礦化及/或抑制骨再吸

收。

D) 醫藥組合物及調配物

【0090】 本發明之一相關態樣係關於包含治療有效量之本文中所描述之一或多種本發明化合物(例如式 I 化合物)的醫藥組合物。如上文所指示，本發明之醫藥組合物可適用於：預防及/或治療骨質疏鬆症；抑制蝕骨細胞生成；刺激受刺激之蝕骨細胞前驅細胞之介白素-12 (IL-12)產生；降低骨細胞中之酸性磷酸酶活性；降低骨細胞中之 NF- κ B 配位體受體活化因子 (RANKL)之表現；增加骨中之膠原蛋白含量；刺激骨形成；刺激骨重塑；刺激骨礦化；及/或抑制骨再吸收。

【0091】 如本文中所使用，術語「治療有效量」意謂當投與個體以治療或預防特定病症、疾病或病狀時足以對該病症、疾病或病狀實現該治療或預防之化合物用量。劑量及治療有效量可例如視多種因素而變化，包括所採用之特定藥劑之活性、個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投與時間、投與途徑、排泄率及任何藥物組合(適當時)、醫學從業者需要化合物對個體具有之效應(例如，如所多種因素，包括骨質量及/或骨密度增加(其減少或降低)、骨折風險降低等所證明之總體或部分反應)、化合物之性質(例如生物利用率、穩定性、效力、毒性等)及個體所患有之特定病症。另外，治療有效量可視個體之血液參數(例如鈣濃度、脂質分布、胰島素濃度、血糖)、疾病狀態之嚴重程度、器官功能或者潛在疾病或併發症而定。該等適當劑量可使用任何可利用之分析法來測定，包括本文中所描述之分析法。當一或多種本發明化合物投與人類時，主治醫師可例如首先開具相對較低劑量之處方，隨後增加劑量直至獲得適當反應。欲投與之劑量最終將由腫瘤學家裁量。然而，一般而言，預見本發明化合物之劑量在人類中可在每天約 1 至約 50 mg/kg 之範圍內。在所選實施例中，該範圍在人類中

可在每天 1 至 30 mg/kg 之間。在所選實施例中，該範圍在人類中可在每天 1 至 20 mg/kg 之間。在所選實施例中，該範圍在人類中可在每天 5 至 18 mg/kg 之間。在所選實施例中，該範圍在人類中可在每天 1 至 18 mg/kg 之間。

【0092】 如本文中所使用，術語「醫藥組合物」係指存在至少一種如本文中所定義之根據式 I 之本發明化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、媒劑或賦形劑。如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之稀釋劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」欲意謂而不限於可接受用於個體(較佳為人類)之任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、風味增強劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶劑、乳化劑或囊封劑，諸如脂質體、環糊精、囊封聚合物遞送系統或聚乙二醇基質。其較佳係指由或可由聯邦政府或州政府之管理機構批准或者美國藥典或其他一般認可之藥典中列出之供用於動物且更特定言之用於人類的化合物或組合物。醫藥學上可接受之媒劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、其適合混合物及植物油之溶劑或分散介質。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、葡萄糖注射液、葡萄糖及氯化鈉注射液以及乳酸鹽化林格氏注射液；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苯甲酯。預防微生物活動可藉由添加抗細菌及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及類似物)來達成。在許多情況下，組合物中包括等滲劑，例如糖、氯化鈉或多元醇，諸如甘露醇及山梨醇。可藉由在組合物中包括延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁或明膠)來延長可注射組合物之吸收。

【0093】 本發明之組合物可包括一或多種如本文中所定義之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之衍生物、鹽、前藥、類似物及異構體或對映異構體。可製備活性化合物之調配物以提供呈適合於經腸、黏膜(包括舌下、肺及直腸)、非經腸(包括肌肉內、皮內、皮下及靜脈內)或局部(包括軟膏、乳膏或洗液)投與之形式的醫藥組合物。調配物在適當時宜以離散劑量單位形式存在且可藉由醫藥調配物領域中熟知的任何方法來製備。所有方法均包括使活性醫藥成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者(視需要而定)放在一起之步驟。適當時，可改適上述調配物以便提供活性醫藥成分之持續釋放。此項技術中所熟知的持續釋放調配物包括使用推注、連續輸注、生物相容性聚合物或脂質體。

E) 套組

【0094】 本發明化合物可包裝為套組之一部分，視情況包括容器(例如包裝、盒、小瓶等)。該套組可根據本文中所描述之方法在商業上使用，且可包括用於本發明方法之說明書。其他套組組分可包括酸、鹼、緩衝劑、無機鹽、溶劑、抗氧化劑、防腐劑或金屬螯合劑。其他套組組分係作為純組合物或作為併入一或多種其他套組組分之水溶液或有機溶液存在。任何或所有套組組分視情況進一步包含緩衝液。

【0095】 本發明化合物可能或可能不同時或藉由相同投與途徑投與患者。因此，本發明之方法涵蓋當由醫學從業者使用時可使向患者投與適量之兩種或更多種活性成分得以簡化的套組。

【0096】 本發明之典型套組包含至少一種如由本文中所定義之式 I 所定義之根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的單位劑型及至少一種額外活性成分之單位劑型。可與本發明化合物聯合使用之額外活性成分之實例包括但不限於上文所指示之可與本發明化合物組合使用之藥物(例

如，用於治療骨質疏鬆症之藥物)中的任一種。

【0097】 本發明之套組可進一步包含可用於投與一或多種活性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分以必須經復原以用於非經腸投與之固體形式提供，則套組可包含密封容器或活性成分可溶解於其中以形成適合於非經腸投與之無顆粒無菌溶液的適合之媒劑。上文提供醫藥學上可接受之媒劑的實例。

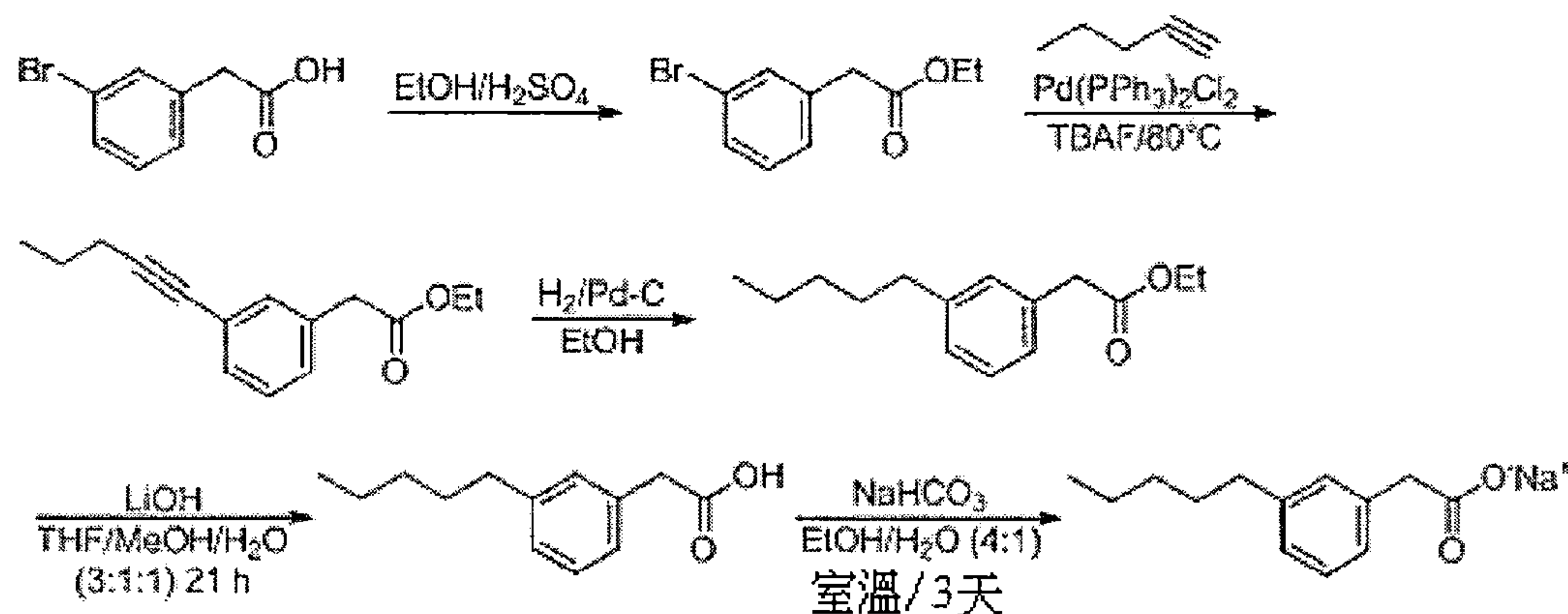
實例

【0098】 以下實例進一步說明本發明之實施，但不欲對其具有限制性。

實例 1：用於製備某些代表性化合物之實驗程序

【0099】 所有 HPLC 層析譜及質譜均在 HP 1100 LC-MS Agilent™儀器上使用分析型 C18 管柱(250×4.6 mm，5 微米)在 5 min 內 15%至 99% CH₃CN-H₂O+ 0.01% TFA(作為溶離劑)之梯度及 2 mL/min 之流速下記錄。

化合物 I：使用經修改之蘭頭偶合反應程序合成(3-戊基苯基)乙酸之鈉鹽



步驟 1

【0100】 在室溫下向 3-溴苯基乙酸(5.02 g，23.33 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液/懸浮液中添加濃硫酸(1 mL)。隨後在 80℃下將無色固體攪拌

隔夜。在減壓下濃縮溶液。用乙酸乙酯(25 mL)、水(25 mL)稀釋殘餘物且分離兩層。用乙酸乙酯(2×25 mL)及鹽水(20 mL)萃取水層。用 NaHCO₃ 飽和溶液(2×25 mL)、鹽水(25 mL)洗滌所合併之有機層且經硫酸鈉脫水。在過濾溶液之後，將其蒸發至乾燥。由此得到淡黃色油(5.4 g, 95%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, *J* = 4.7 Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 及 14.3 Hz, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H)。

步驟 2

【0101】 在密封管中用 PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0.037 mmol; 3 莫耳%) 及 1-戊炔(367 μL, 3.72 mmol)處理(3-溴苯基)乙酸乙酯(0.3 g, 1.24 mmol)與水合四丁基氟化銨(0.97 g, 3.72 mmol)之混合物。在 80°C 下對管進行加熱 2 h。用水處理混合物且用乙醚萃取。使有機萃取物經硫酸鈉脫水，過濾且在真空中蒸發，以得到粗產物。在 Biotage™ 25 M 管柱(矽膠)上純化，用乙酸乙酯/己烷 0:1 至 2:98 溶離，得到呈淺黃色油狀之(3-(戊炔-1-基)苯基)乙酸乙酯(0.23 g, 79%)。

步驟 3

【0102】 在氮氣氛圍下向含[3-(戊炔-1-基)苯基]-乙酸乙酯(0.23 g, 0.98 mmol)之乙醇(5 mL)中添加 Pd/c (10%, 25 mg, 10% w/w)。在室溫下，在氫氣氛圍下將混合物劇烈攪拌隔夜。過濾溶液且用乙醇(20 mL)洗滌鈀/碳。用矽膠濃縮濾液。藉由急驟層析法，使用 10%己烷/乙酸乙酯之混合物純化粗產物。獲得澄清油(0.21 g, 90%)。

步驟 4

【0103】 在 0°C 下向該酯(0.2 g, 0.9 mmol)於四氫呋喃(5 mL)、甲醇(1.5 mL)及水(1.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.09 g, 3.6 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。過濾不溶物且在減壓下濃縮濾液。隨後用 2 M HCl

處理殘餘物且用乙酸乙酯萃取。使有機相經硫酸鈉脫水且在減壓下蒸發。在 40 L Biotage 管柱(矽膠)上使用乙酸乙酯/己烷(0:10 至 4:6)作為溶離劑來純化粗物質。由此得到呈白色膠狀固體狀之純(3-戊基苯基)乙酸(0.19 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.61 (qt, J = 7.6 Hz, 15.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.20 (m, 1H); LRMS (ESI): m/z 207 (MH⁺); HPLC: 4 min。

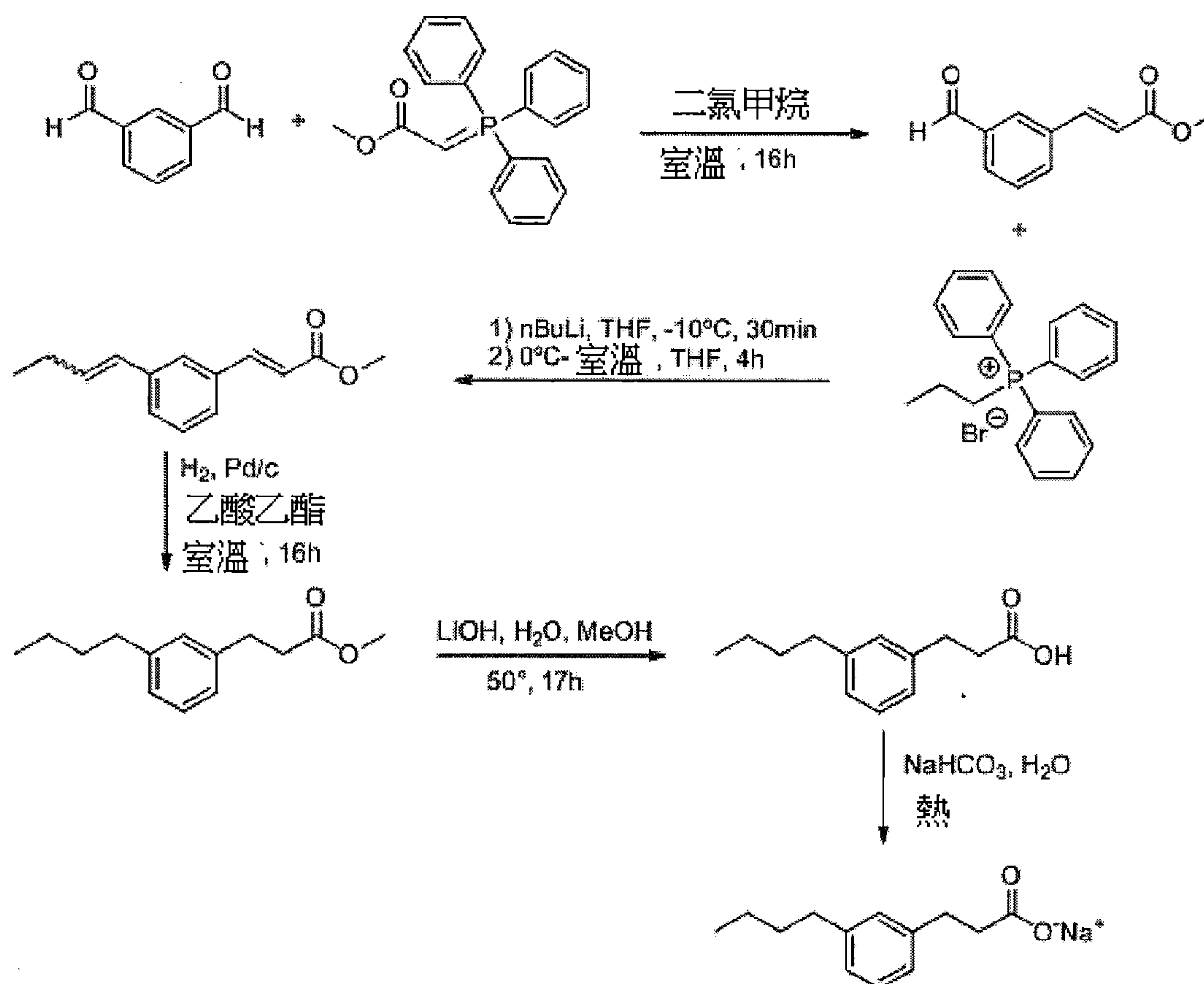
步驟 5

【0104】 向該酸(0.19 g, 0.82 mmol)於乙醇(4 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.07 g, 0.82 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。蒸發溶劑且將白色膠狀固體溶解於水中並且將該溶液凍乾。由此得到呈白色固體狀之純(3-戊基苯基)乙酸鈉鹽(0.17 g, 92%)。熔點 110°C 至 112°C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 4H), 1.60 (qt, J = 7.4 Hz, 15.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.12 (m, 3H); LRMS (ESI): m/z 207 ((MH⁺)); HPLC: 4 min。

化合物 II：3-(3-戊基苯基)丙酸之鈉鹽

【0105】 如同化合物 I，以 3-側氧基-3-溴苯基丙酸乙酯為起始物來製備以上化合物。在氫氣壓力下使用含鈀/碳之乙醇同時還原酮基及雙鍵。白色固體; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.10 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.3, 141.2, 140.8, 126.7, 126.4, 124.0, 123.8, 38.6, 34.2, 31.2, 29.9, 29.8, 20.9, 11.7; LRMS (ESI): m/z 203 (MH⁺-CO-NaOH); HPLC: 4.5 min。

化合物 III：3-(3-丁基苯基)丙酸之鈉鹽



步驟 1

【0106】 在圓底燒瓶(250 mL)中依序稱入異酞醛(1.0 g, 7.5 mmol)及二氯甲烷(100 mL)。在室溫下經由分液漏斗在壓力平衡下添加含(三苯基-亞磷基)乙酸甲酯(2.7 g, 8.2 mmol)之二氯甲烷(25 mL)。在室溫下將反應物攪拌隔夜。經小矽膠墊過濾混合物且用二氯甲烷(150 mL)洗滌。隨後在減壓下蒸發溶劑且粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2

【0107】 在氮氣下將丙基三苯基溴化磷(3.2 g, 8.2 mmol)置放於圓底燒瓶中且添加無水 THF (5 mL)。在冰/丙酮(-10°C)浴中冷卻燒瓶且緩慢添加正丁基鋰(2.5 M 己烷溶液, 3.28 mL, 8.2 mmol)。在攪拌 30 分鐘之情況下, 該混合物變成深色。在氮氣下將含得自先前步驟之粗反應混合物的無水 THF (5 mL)置放在冰/丙酮(-10°C)浴中。在-10°C下將磷溶液緩慢添加至醛溶

液中，且使反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌 4 h。添加飽和氯化銨溶液(10 mL)且用乙酸乙酯(3×)萃取有機層。使有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且添加矽膠以獲得無水料。用 SP1 (乙酸乙酯/己烷)純化化合物。由此得到預期產物(8.8 g, 54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.65 (m, 1H), 7.45-7.24 (m, 4.5H), 6.45-6.28 (m, 2.5H), 5.70-5.67 (m, 0.5H), 3.78 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 3H)。

步驟 3

【0108】 在圓底燒瓶(25 mL)中置放不飽和酯(140 mg, 0.65 mmol)，溶解於乙酸乙酯(10 mL)中。向此溶液中添加 10%鈀/活性炭 Pd/C (10 mg)。用隔膜封蓋燒瓶且將氫氣球置放在頂部。用氫氣將燒瓶吹掃三次且在室溫下將反應物攪拌隔夜。隨後經 Celite™過濾固體。添加矽膠且製備無水料。藉由急驟層析法，使用 0-20%乙酸乙酯/己烷進行純化，得到所要產物(124 mg, 87%)。LRMS (ESI): *m/z* 221 (MH⁺)；HPLC: 5.0 min。

步驟 4

【0109】 在圓底燒瓶中置放該酯(124 mg, 0.56 mmol)，隨後置放甲醇(4 mL)及氫氧化鋰(118 mg, 2.8 mmol)。添加水(1 mL)且在 50°C 下隨攪拌將反應物加熱 17 h。將反應物轉移至分液漏斗中，用 HCl (1 M)酸化至 pH 值低於 4，且用乙酸乙酯(3×)萃取。使有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾並蒸發。藉由 HPLC/Waters 純化粗物質。由此得到白色固體(80 mg, 70%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.16-7.12 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 0.91(t, 3H, *J* = 7.3Hz)；LRMS (ESI): *m/z* 205 (M-H)；HPLC: 4.2 min。

步驟 5

【0110】 在燒瓶(20 mL)中置放該酸(80 mg, 0.39 mmol)，隨後置放

NaHCO₃ (33 mg, 0.39 mmol)及水(8 mL)。向混合物中添加乙腈(3 mL)且對反應物進行超音波處理，加熱並攪拌直至幾乎所有固體均處於溶液中。經耐綸過濾器過濾溶液。藉由將小瓶傾沒在乾冰/丙酮浴中使水固化且凍乾隔夜。由此得到呈白色固體狀之所要產物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.14-7.10 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.93(t, 3H, *J* = 7.3Hz) ; ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 142.7, 142.4, 128.2, 128.0, 125.6, 125.4, 125.3, 40.1, 35.5, 33.9, 32.7, 22.2, 13.1 ; LRMS (ESI): *m/z* 251.0 (m, MNa⁺), 229.0 (w, MH⁺), 189.2 (100%, 醯陽離子[M - Na⁺ + 2H⁺ -H₂O]) ; HPLC: 4.1 min。

化合物 IV : *E*-(3-戊-1-烯基-苯基)乙酸鈉鹽。

【0111】 如同化合物 I，以 *E*-(3-戊-1-烯基-苯基)乙酸甲酯為起始物來製備以上化合物。後者係藉由使 3-溴苯基乙酸甲酯與反式-1-戊烯基硼酸頻哪醇酯在鈴木條件下反應來製備。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.32 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 6.35 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.20-6.27 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ = 179.26, 138.25, 137.92, 130.32, 130.04, 128.06, 127.59, 126.60, 123.52, 45.21, 35.06, 22.52, 12.89 ; LRMS (ESI): *m/z* 205 (MH⁺) ; HPLC: 4.1 min。

化合物 V : 2-(3-(己-1-烯基)苯基)乙酸鈉鹽。

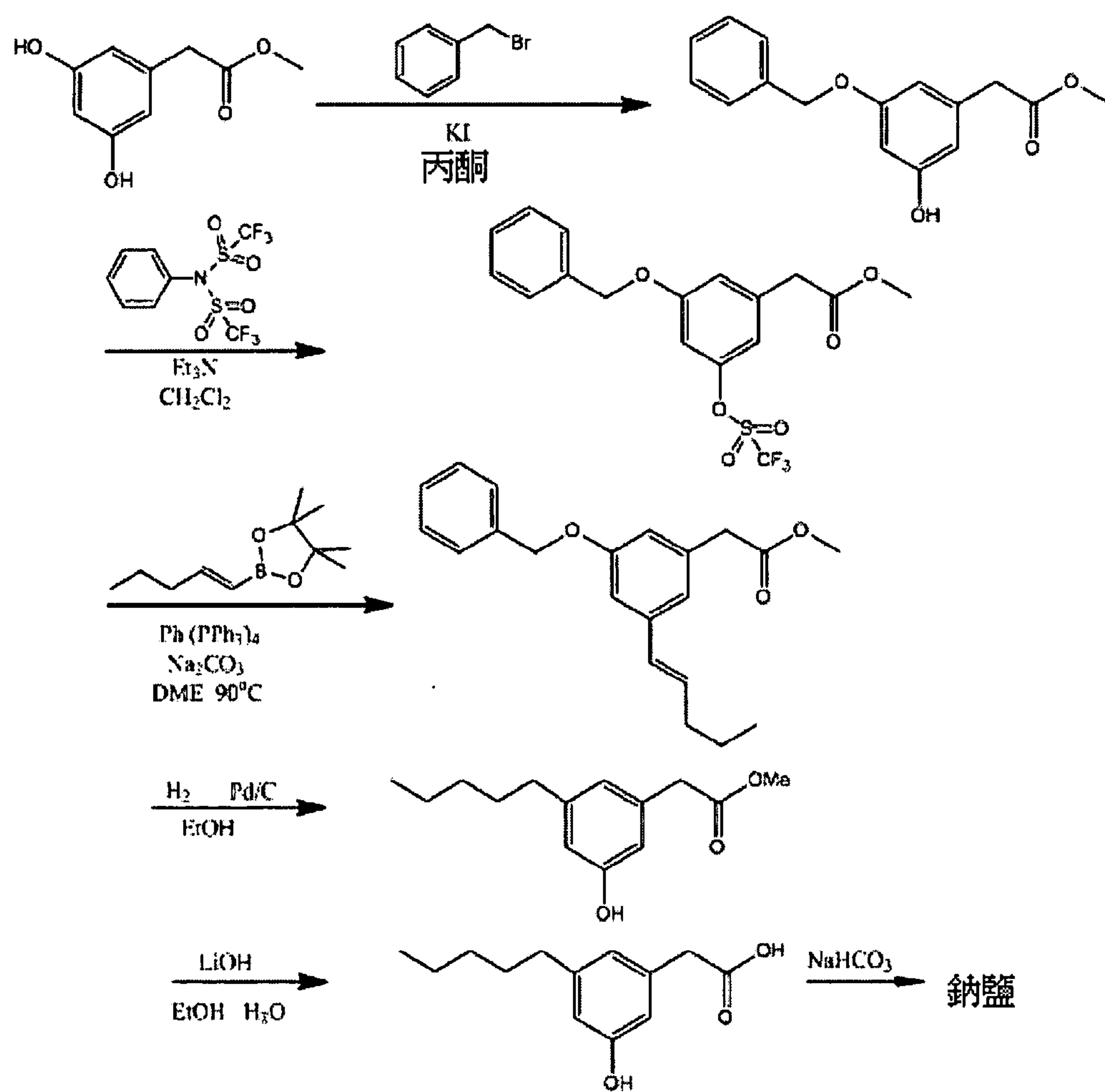
【0112】 以上化合物係藉由如同化合物 VII 使 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯與(*E*)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯發生鈴木偶合，隨後如同化合物 I 進行酯水解及鈉鹽形成來製備。白色固體：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.33 (s, 1H), 7.12-7.19 (m, 3H), 6.35 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.20 (dt, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H),

3.46 (s, 2H), 2.17-2.22 (m, 2H), 1.33-1.49 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 179.35, 138.27, 137.95, 130.27, 130.16, 128.10, 127.61, 126.64, 123.56, 45.24, 32.66, 31.67, 22.16, 13.22 ; LRMS (ESI): m/z 263.1 (100%, $\text{M} + \text{Na}^+$) ; HPLC: 4.4 min .

化合物 VI : 2-(3-己基苯基)乙酸鈉鹽

【0113】 以上化合物係藉由如同化合物 **VII** 使 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯與(*E*)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯發生鈴木偶合，隨後如同化合物 **I** 進行氫化、酯水解及鈉鹽形成來製備。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.14 (dd, $J = 7.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 6H), 0.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ 181.23, 143.98, 137.46, 129.47, 128.73, 126.63, 126.48, 44.58, 35.14, 31.12, 30.94, 28.23, 22.13, 13.53 ; LRMS (ESI): m/z 265 (100%, $\text{M} + \text{Na}^+$) ; HPLC: 4.6 min .

化合物 VII : 3-羥基-5-戊基苯基乙酸鈉鹽



步驟 1

【0114】 將[3,5-二羥基苯基]乙酸甲酯(2.1 g, 11.5 mmol)於丙酮(100 mL)中之溶液用碳酸鉀(2.4 g, 17.4 mmol)、碘化鉀(383 mg, 2.31 mmol)及溴甲苯(1.5 mL, 12.7 mmol)處理，且在室溫下將混合物攪拌隔夜。用水稀釋反應物且用二氯甲烷($\times 3$)萃取。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉脫水且在真空中蒸發。在 Biotage™ 40M 管柱(二氧化矽)上純化粗物質，用 40%乙酸乙酯/己烷溶離，得到[3-苯甲氧基-5-羥基苯基]乙酸甲酯(1.0 g, 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.42 (m, 5H), 6.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.38-6.39 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 2H)。

步驟 2

【0115】 在 0°C 下將該苯甲醚(1.04 g, 3.8 mmol)於二氯甲烷(15 mL)

中之溶液用 *N*-苯基-雙(三氟磺醯基)鹽亞胺(1.40 g, 3.9 mmol)處理，且隨後緩慢添加三乙胺(0.6 mL, 4.1 mmol)。將反應物在 0°C 下攪拌 1 h，且隨後在室溫下攪拌 1 h。用水稀釋反應混合物，且隨後用二乙醚(×2)萃取。用 1 M 氫氧化鈉水溶液、水(×2)及飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機萃取物，隨後經硫酸鈉脫水，過濾並且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ 40M 管柱(二氧化矽)上純化，用 25% 乙酸乙酯/己烷溶離，得到[3-苯甲氧基-5-三氟甲烷磺醯氧基苯基]乙酸甲酯(1.2 g, 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.46 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H)。

步驟 3

【0116】 將 *E*-1-戊烯-1-基硼酸頻哪醇酯(0.8 g, 3.9 mmol)於二甲氧基乙烷(5 mL)中之溶液用該三氟甲烷磺酸酯(1.2 g, 3.0 mmol)於二甲氧基乙烷(5 mL)中之溶液處理。用鈹(0) (0.7 g, 0.6 mmol)及 2M 碳酸鈉水溶液(1.3 mL, 2.6 mmol)處理該溶液。隨後在 90°C 下將混合物加熱 3 天。將反應物冷卻至室溫且經由 Celite™ 過濾。在真空中蒸發濾液，且在 Biotage™ 25M 管柱(二氧化矽)上純化粗物質，用 5% 乙酸乙酯/己烷溶離，得到[3-苯甲氧基-5-[戊-1-烯基]苯基]乙酸甲酯(0.4 g, 40%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.47 (m, 5H), 6.90-6.92 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.20 (td, *J* = 7.4, 6.8 Hz, 2H), 1.51 (dt, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

步驟 4

【0117】 將該烯烴(0.4 g, 1.2 mmol)於乙醇(13 mL)中之溶液用 1% 鈹/碳(40 mg)處理。在室溫下，在 1 大氣壓氫氣下將混合物攪拌隔夜。過濾反

應物，在真空中蒸發，且在 Biotage™ 25S 管柱(二氧化矽)上純化，用 15% 乙酸乙酯/己烷溶離，得到[3-羥基-5-戊基苯基]乙酸甲酯(0.3 g, 93%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64 (s, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

步驟 5

【0118】 將該酯(0.3 g, 1.3 mmol)於乙醇(12 mL)中之溶液用水(3 mL)及氫氧化鋰(155 mg, 6.4 mmol)處理，且在室溫下將該混合物劇烈攪拌隔夜。用水(100 mL)稀釋反應混合物；用二氯甲烷洗滌；隨後用 1M 鹽酸水溶液酸化至 pH 1 且用二氯甲烷($\times 3$)萃取。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉(0.3 g, 95%)脫水。此物質不經進一步純化即使用。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (s, 1H), 6.58-6.59 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H)。

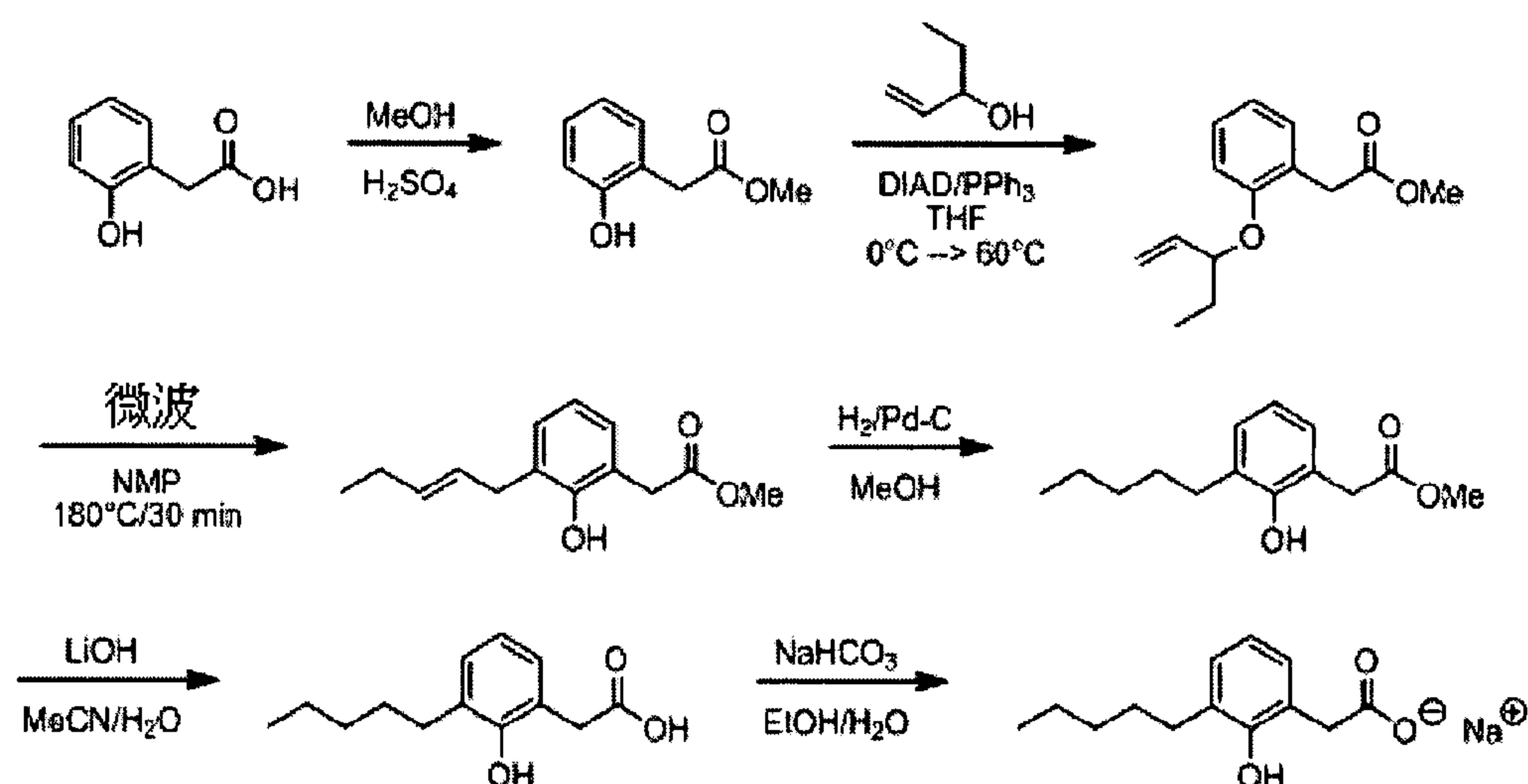
步驟 6

【0119】 將該酸(0.27 g, 1.23 mmol)於乙醇(6 mL)及水(6 mL)中之溶液用碳酸氫鈉(0.1 g, 1.2 mmol)處理，且在室溫下將反應物攪拌數小時。在真空中濃縮溶劑，且用水稀釋溶液，過濾(0.2 μm)，並且凍乾，得到呈白色固體狀之[3-羥基-5-戊基苯基]乙酸鈉(0.3 g, 95%)。熔點 63°C 至 66°C； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)； ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 177.79, 155.31, 142.36, 137.62, 119.08, 111.66, 111.18, 43.70, 34.17, 29.95, 29.56, 20.87, 11.64； LRMS (ESI): m/z 445.2 ($2\text{M} - 2\text{Na}^+ + 3\text{H}^+$), m/z 223 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$)； HPLC: 3.5 min。

化合物 VIII：2-(4-羥基-3-戊基苯基)乙酸鈉鹽

【0120】 以上化合物係藉由如同實例 VII 使 2-(4-(苯甲氧基)-3-溴苯基)乙酸苯甲酯與(*E*)-戊-1-烯基硼酸頻哪醇酯發生鈴木偶合，隨後進行氫化來製備。白色固體；熔點 192°C 至 195°C； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)； ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 180.25, 153.20, 130.54, 128.80, 128.76, 127.10, 114.49, 44.45, 31.84, 30.10, 29.73, 22.52, 13.31；LRMS (ESI): m/z 245.2 (55%, MH^+), 177.4 (100%, $\text{M} - \text{CO}_2\text{Na}$)；HPLC: 1.9 min。

化合物 IX：2-(2-羟基-3-戊基苯基)乙酸鈉鹽



步驟 1

【0121】 將 2-(2-羟基苯基)乙酸(3.00 g, 19.7 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液用硫酸(0.95 mL, 17.8 mmol)處理且在室溫下將反應物攪拌 18 小時。用乙酸乙酯(250 mL)稀釋反應混合物，且用水(2×150 mL)並且用飽和氯化鈉水溶液(150 mL)洗滌該溶液；經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。自熱己烷中再結晶，得到 2-(2-羟基苯基)乙酸甲酯(2.83 g, 87%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (ddd, $J = 7.7, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.75 (s,

3H), 3.69 (s, 2H)。

步驟 2

【0122】 在氮氣下將 2-(2-羥基苯基)乙酸甲酯(1.00 g, 6.0 mmol)、三苯基膦(2.37 g, 9.0 mmol)及戊-1-烯-3-醇(0.78 g, 9.0 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液冷卻至 0°C, 且經 10 分鐘逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.86 mL; 9.0 mL)。隨後將反應物加熱至 60°C 後維持 21.5 小時。在真空中蒸發溶劑且用 5%乙酸乙酯/己烷萃取殘餘物。過濾萃取物且在真空中蒸發, 得到粗產物。在 Biotage™ SP1 系統(120 g 二氧化矽濾筒)上純化, 用 0 至 3%乙酸乙酯/己烷溶離, 得到 2-(2-(戊-1-烯-3-基氧基)苯基)乙酸甲酯(0.39 g, 28%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.21-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.84 (ddd, *J* = 17.4, 10.7, 6.0 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.63 (dt, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.71-1.87 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.58, 156.28, 137.75, 131.19, 128.50, 123.87, 120.52, 116.66, 113.18, 79.76, 52.00, 36.61, 28.71, 9.62。

步驟 3

【0123】 在 Biotage 引發器中在 180°C 下將 2-(2-(戊-1-烯-3-基氧基)苯基)乙酸甲酯(0.24 g, 1.0 mmol)於 *N*-甲基-2-吡咯啉酮(1.0 mL)中之溶液用微波輻射照射 30 分鐘, 隨後照射 15 分鐘。用乙酸乙酯(25 mL)稀釋溶液, 隨後用水(4×25 mL)且用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌; 經硫酸鈉脫水; 過濾且在真空中蒸發, 得到粗產物。在 Biotage™ SP1 系統(40 g 二氧化矽濾筒)上純化, 用 0 至 7%乙酸乙酯/己烷溶離, 得到(*E*)-2-(2-羥基-3-(戊-2-烯基)苯基)乙酸甲酯(0.89 g, 37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.6, 7.4 Hz,

1H), 5.59-5.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 174.31, 153.53, 134.44, 129.86, 129.32, 128.62, 127.13, 121.08, 120.82, 52.79, 37.59, 34.17, 25.77, 13.97。

步驟 4

【0124】 如同化合物 I、步驟 3 但使用甲醇作為溶劑對(*E*)-2-(2-羥基-3-(戊-2-烯基)苯基)乙酸甲酯(0.14 g, 0.6 mmol)進行氫化，得到 2-(2-羥基-3-戊基苯基)乙酸甲酯(0.11 g, 76%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.36-1.43 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 175.01, 153.48, 131.75, 129.98, 128.75, 120.74, 120.60, 53.01, 38.30, 32.10, 30.50, 29.91, 22.87, 14.34。

步驟 5

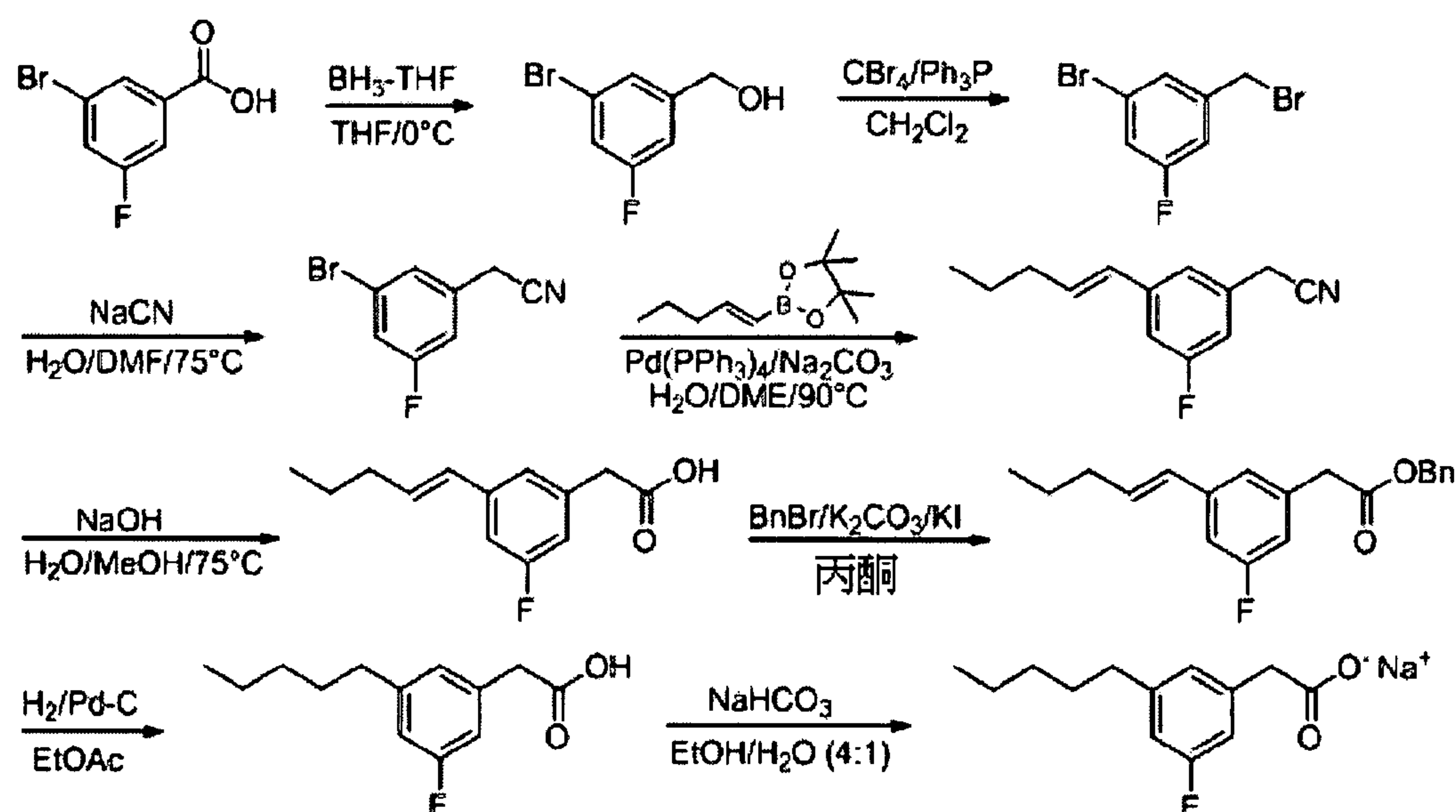
【0125】 如同化合物 I、步驟 4，使用乙腈/水(4:1)作為溶劑對 2-(2-羥基-3-戊基苯基)乙酸甲酯(0.11 g, 0.5 mmol)進行水解，得到 2-(2-羥基-3-戊基苯基)乙酸(0.57 g, 57%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (br s, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.31-1.40 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 179.89, 152.79, 130.92, 130.04, 128.98, 121.08, 120.24, 37.74, 32.02, 30.34, 29.78, 22.80, 14.30。

步驟 6

【0126】 如同化合物 I、步驟 5，將 2-(2-羥基-3-戊基苯基)乙酸(22

mg, 0.098 mmol)轉化成鈉鹽，得到 2-(2-羥基-3-戊基苯基)乙酸鈉(24 mg, 98%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.91 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 180.26, 154.27, 130.75, 128.21, 127.90, 124.24, 119.23, 42.91, 31.83, 30.21, 29.82, 22.51, 13.29; LRMS (ESI 陰離子): *m/z* 220.8 (100%, M - Na⁺); UPLC (系統 A): 5.0 min。UPLC 系統 A: 移動相 A = 10 mM 甲酸銨水溶液; 移動相 B = 乙腈; 固相 = HSS T3 管柱; 梯度 = 5%至 100% B/A, 10 min。

化合物 X: 2-(3-氟-5-戊基苯基)乙酸鈉鹽



步驟 1

【0127】 在 0°C 下，在氮氣下將 3-溴-5-氟苯甲酸(2.74 g, 12.5 mmol) 於四氫呋喃(6 mL)中之溶液用甲硼烷-四氫呋喃複合物(1M, 15 mL, 15 mmol) 以小份處理 12 min，且隨後在 0°C 下將反應物攪拌 70 min 且在室溫下攪拌 22 h。藉由添加甲醇(10 mL)淬滅反應物，且在室溫下將該甲醇混合物攪拌 3 h，且隨後在真空中蒸發，自甲醇中且隨後自乙酸乙酯中共蒸發，得到粗產

物。將該物質溶解於乙酸乙酯(200 mL)中，且用 0.5M 氫氧化鈉水溶液(200 mL)並且用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌該溶液；隨後經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到 3-溴-5-氟苯甲醇(1.79 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (s, 1H), 7.15 (ddd, $J_{\text{HF}} = 8.2$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.00-7.02 及 7.02-7.04 (dm, $J_{\text{HF}} = 9.2$ Hz, $J_{\text{HH}} =$ 未拆分, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.04 (br s, 1H) ; ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -111.05 (dd, $J_{\text{HF}} = 9.3, 8.0$ Hz, 1F) ; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.87 (d, $J_{\text{CF}} = 250.6$ Hz), 145.42 (d, $J_{\text{CF}} = 6.9$ Hz), 125.45 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 122.69 (d, $J_{\text{CF}} = 9.2$ Hz), 118.01 (d, $J_{\text{CF}} = 24.6$ Hz), 112.51 (d, $J_{\text{CF}} = 21.5$ Hz), 63.60 (d, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz)。

步驟 2

【0128】 將 3-溴-5-氟苯甲醇(1.79 g, 8.39 mmol)及三苯基膦(3.65 g, 10.10 mmol)於二氯甲烷(45 mL)中之溶液用四溴化碳(3.34 g, 10.10 mmol)以小份處理 10 min，且隨後在室溫下將反應物攪拌隔夜。在真空中蒸發溶劑，且用乙醚(50 mL)處理殘餘物。在室溫下攪拌所得白色漿液，且隨後經由 Celite™ 過濾。用乙醚(2×50 mL)洗滌殘餘物，且在真空中蒸發所合併之濾液及洗滌液，得到粗產物。在二氧化矽墊上純化，用 2% 乙酸乙酯/己烷溶離，得到 3-溴-5-氟苯甲基溴(2.21 g, 98%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (s, 1H), 7.18 (ddd, $J_{\text{HF}} = 8.2$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J_{\text{HF}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H) ; ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -110.19 to -110.14 (m, 1F) ; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.67 (d, $J_{\text{CF}} = 252.1$ Hz), 141.61 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 128.17 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 122.94 (d, $J_{\text{CF}} = 10.0$ Hz), 119.39 (d, $J_{\text{CF}} = 24.6$ Hz), 115.34 (d, $J_{\text{CF}} = 22.3$ Hz), 31.31 (d, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz)。

步驟 3

【0129】 將氰化鈉(0.38 g, 7.73 mmol)於水(0.35 mL)中之懸浮液用 3-

溴-5-氟苯甲基溴(1.38 g, 5.15 mmol)於二甲基甲醯胺(2.6 mL)中之溶液處理，且在密封管中在 75°C 下將反應物加熱 3 h。使反應物冷卻至室溫且分配在乙酸乙酯(50 mL)與 2.5% w/v 碳酸氫鈉水溶液(100 mL)之間。用另一份乙酸乙酯(50 mL)萃取水相；且用水(2×50 mL)並且用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌所合併之萃取物；經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ 40iM 管柱(二氧化矽)上純化，用 10% 乙酸乙酯/己烷溶離，得到 2-[3-溴-5-氟苯基]乙腈(0.64 g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.28 (m, 1H), 7.17-7.19 & 7.19-7.21 (dm, $J_{\text{HF}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{HH}} =$ 未拆分, 1H), 6.98-7.00 & 7.00-7.02 (dm, $J_{\text{HF}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{HH}} =$ 未拆分, 1H), 3.73 (s, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -109.46 (dd, $J_{\text{HF}} = 8.0, 8.0$ Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.90 (d, $J_{\text{CF}} = 252.1$ Hz), 133.95 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 127.24 (d, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 123.53 (d, $J_{\text{CF}} = 10.0$ Hz), 119.22 (d, $J_{\text{CF}} = 23.8$ Hz), 117.00, 114.50 (d, $J_{\text{CF}} = 23.1$ Hz), 23.30 (d, $J_{\text{CF}} = 1.5$ Hz)。

步驟 4

【0130】 將該芳基溴(0.55 g, 2.58 mmol)及(*E*)-1-戊烯-1-基硼酸頻哪醇酯(0.61 g, 3.13 mmol)於二甲氧基乙烷(13 mL)中之溶液用碳酸鈉(0.55 g, 5.17 mmol)於水(3 mL)中之溶液處理。用氮氣對該溶液進行脫氧，且用肆(三苯基膦)鈣(0.15 g, 0.13 mmol; 5 莫耳%)處理。隨後在密封管中在 90°C 下將混合物加熱 17 h。使反應物冷卻至室溫且分配在乙酸乙酯(50 mL)與 1M 鹽酸水溶液(50 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌有機相；經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ 40iM 管柱(二氧化矽)上純化，用(3%)乙酸乙酯/己烷溶離，得到(*E*)-2-[3-氟-5-[戊-1-烯基]苯基]乙腈(0.43 g, 82%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (s, 1H), 6.97 (ddd, $J_{\text{HF}} = 9.8$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H),

6.25 (ddd, $J = 15.8, 5.9, 0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.18 (td, $J = 7.2, 5.4$ Hz, 2H), 1.49 (qt, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -112.93 (dd, $J_{\text{HF}} = 10.6, 9.3$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 163.43 (d, $J_{\text{CF}} = 246.0$ Hz), 141.44 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 133.99, 132.37 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 128.42 (d, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 121.60 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 117.66, 113.40 (d, $J_{\text{CF}} = 23.1$ Hz), 112.21 (d, $J_{\text{CF}} = 22.3$ Hz), 35.22, 23.49 (d, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 22.51, 13.94。

步驟 5

【0131】 將該苯基乙腈衍生物(0.43 g, 2.10 mmol)於甲醇(42 mL)中之溶液用氫氧化鈉水溶液(5M; 21 mL, 105 mmol)處理，且在密封管中在 75 °C 下將混合物加熱 4.5 h。將反應混合物冷卻至室溫，且用 6M 鹽酸水溶液(21 mL)淬滅；在室溫下攪拌 10 min；隨後用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取。用飽和氯化鈉水溶液(75 mL)洗滌有機萃取物；經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ 40iM 管柱(二氧化矽)上純化，用 70% 乙酸乙酯/己烷溶離，得到所有產物之甲酯(0.09 g, 18%)及約 95% 純(*E*)-2-[3-氟-5-戊-1-烯基]苯基]乙酸(0.22 g, 48%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.17 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (ddd, $J_{\text{HF}} = 9.8$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J_{\text{HF}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.25 (dt, $J = 15.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.17-2.22 (m, 2H), 1.51 (qt, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -114.10 (dd, $J_{\text{HF}} = 9.3, 9.3$ Hz, 1F)。

步驟 6

【0132】 將該經部分純化之酸(0.28 g, 1.26 mmol)於丙酮(5 mL)中之溶液用碳酸鉀(0.26 g, 1.90 mmol)、碘化鉀(0.04 g, 0.25 mmol)及溴甲苯(0.18

mL, 1.5 mmol)處理，且在室溫下將反應物攪拌 18 h。使反應混合物分配在乙酸乙酯(25 mL)與 1M 鹽酸水溶液(25 mL)之間。隨後用飽和氯化鈉水溶液(25 mL)洗滌有機相；經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ 40iM 管柱(二氧化矽)上純化，用 5%乙酸乙酯/己烷溶離，得到 (*E*)-2-[3-氟-5-[戊-1-烯基]苯基]乙酸苯甲酯(0.3 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.40 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (ddd, *J*_{HF} = 10.0 Hz, *J*_{HH} = 2.3, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J*_{HF} = 9.0 Hz, *J*_{HH} = 2.0, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.23 (dt, *J* = 15.8, 6.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.17-2.23 (m, 2H), 1.52 (qt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -114.34 (dd, *J*_{HF} = 9.3, 9.3 Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.08, 163.32 (d, *J*_{CF} = 244.4 Hz), 140.65 (d, *J*_{CF} = 7.7 Hz), 136.17 (d, *J*_{CF} = 8.5 Hz), 135.93, 133.05, 128.95 (d, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 128.84, 128.52 (d, *J*_{CF} = 9.2 Hz), 128.48, 123.09 (d, *J*_{CF} = 2.3 Hz), 114.78 (d, *J*_{CF} = 22.3 Hz), 111.46 (d, *J*_{CF} = 22.3 Hz), 67.04, 41.26 (d, *J*_{CF} = 1.5 Hz), 35.27, 22.63, 14.00。

步驟 7

【0133】 將該苯甲酯(0.16 g, 0.50 mmol)於乙酸乙酯(2 mL)中之溶液用鈀/碳(1% w/w Pd; 15 mg)處理。用氫氣對混合物進行脫氣，且在室溫下在 1 大氣壓氫氣下攪拌隔夜。過濾反應物，且在真空中蒸發，得到 2-[3-氟-5-戊基苯基]-乙酸(0.11 g, 97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.47 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -114.34 (dd, *J*_{HF} = 9.3, 9.3 Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 178.15, 163.08 (d, *J*_{CF} = 246.0 Hz), 145.02 (d, *J*_{CF} = 7.7 Hz), 135.04 (d, *J*_{CF} = 8.5 Hz), 125.49 (d, *J*_{CF} = 2.3 Hz), 114.49 (d, *J*_{CF} = 20.8 Hz), 113.83 (d,

$J_{\text{CF}} = 22.3 \text{ Hz}$), 41.01 (d, $J_{\text{CF}} = 1.5 \text{ Hz}$), 35.87 (d, $J_{\text{CF}} = 1.5 \text{ Hz}$), 31.67, 31.03, 22.74, 14.24。

步驟 8

【0134】 將該酸(0.11 g, 0.49 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液用碳酸氫鈉(0.041 g, 0.49 mmol)於水(0.75 mL)中之溶液處理，且在室溫下將反應物攪拌 17 h。在真空中蒸發乙醇，且用水(10 mL)稀釋剩餘水性糖漿，過濾(0.2 μm)並且凍乾，得到呈白色固體狀之 2-[3-氟-5-戊基苯基]乙酸鈉(0.12 g, 99%)。熔點 120°C 至 123°C； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.94 (s, 1H), 6.87 (ddd, $J_{\text{HF}} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{HH}} = 2.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 (ddd, $J_{\text{HF}} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{HH}} = 2.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.56 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)； ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD): δ -117.54 (dd, $J_{\text{HF}} = 10.0, 10.0 \text{ Hz}$, 1F)； ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 178.66, 163.04 (d, $J_{\text{CF}} = 242.9 \text{ Hz}$), 145.07 (d, $J_{\text{CF}} = 7.7 \text{ Hz}$), 140.42 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5 \text{ Hz}$), 125.03 (d, $J_{\text{CF}} = 2.3 \text{ Hz}$), 112.99 (d, $J_{\text{CF}} = 22.3 \text{ Hz}$), 112.30 (d, $J_{\text{CF}} = 20.8 \text{ Hz}$), 44.96, 35.53 (d, $J_{\text{CF}} = 1.5 \text{ Hz}$), 31.46, 31.00, 22.45, 13.30；HPLC: 1.2 min。

化合物 XI：2-(2-氟-3-戊基苯基)乙酸鈉鹽

【0135】 如同化合物 X，以 3-溴-2-氟苯甲酸為起始物來製備以上化合物。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.13 (ddd, $J_{\text{HF}} = 7.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{HH}} = 7.4, 1.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.03 (ddd, $J_{\text{HF}} = 7.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{HH}} = 7.4, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J_{\text{HH}} = 7.4, 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J_{\text{HF}} = 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H)； ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 178.21, 159.70 (d, $J_{\text{CF}} = 242.9 \text{ Hz}$), 129.07 (d, $J_{\text{CF}} = 4.6 \text{ Hz}$), 128.88, 128.43 (d, $J_{\text{CF}} = 5.4 \text{ Hz}$), 125.02 (d, $J_{\text{CF}} = 17.7 \text{ Hz}$), 123.31 (d, $J_{\text{CF}} = 4.6 \text{ Hz}$), 37.89 (d, $J_{\text{CF}} = 3.8 \text{ Hz}$), 31.55, 29.98, 28.91 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1 \text{ Hz}$), 22.41, 13.26； ^{19}F

NMR (377 MHz, CD₃OD): δ -126.09 to -126.05 (m, 1F) ; LRMS (ESI): m/z 220.0 (M – CO₂Na + 乙腈), 179.4 (M – CO₂Na) ; HPLC: 1.2 min。

化合物 XII : 2-(4-氟-3-戊基苯基)乙酸鈉鹽

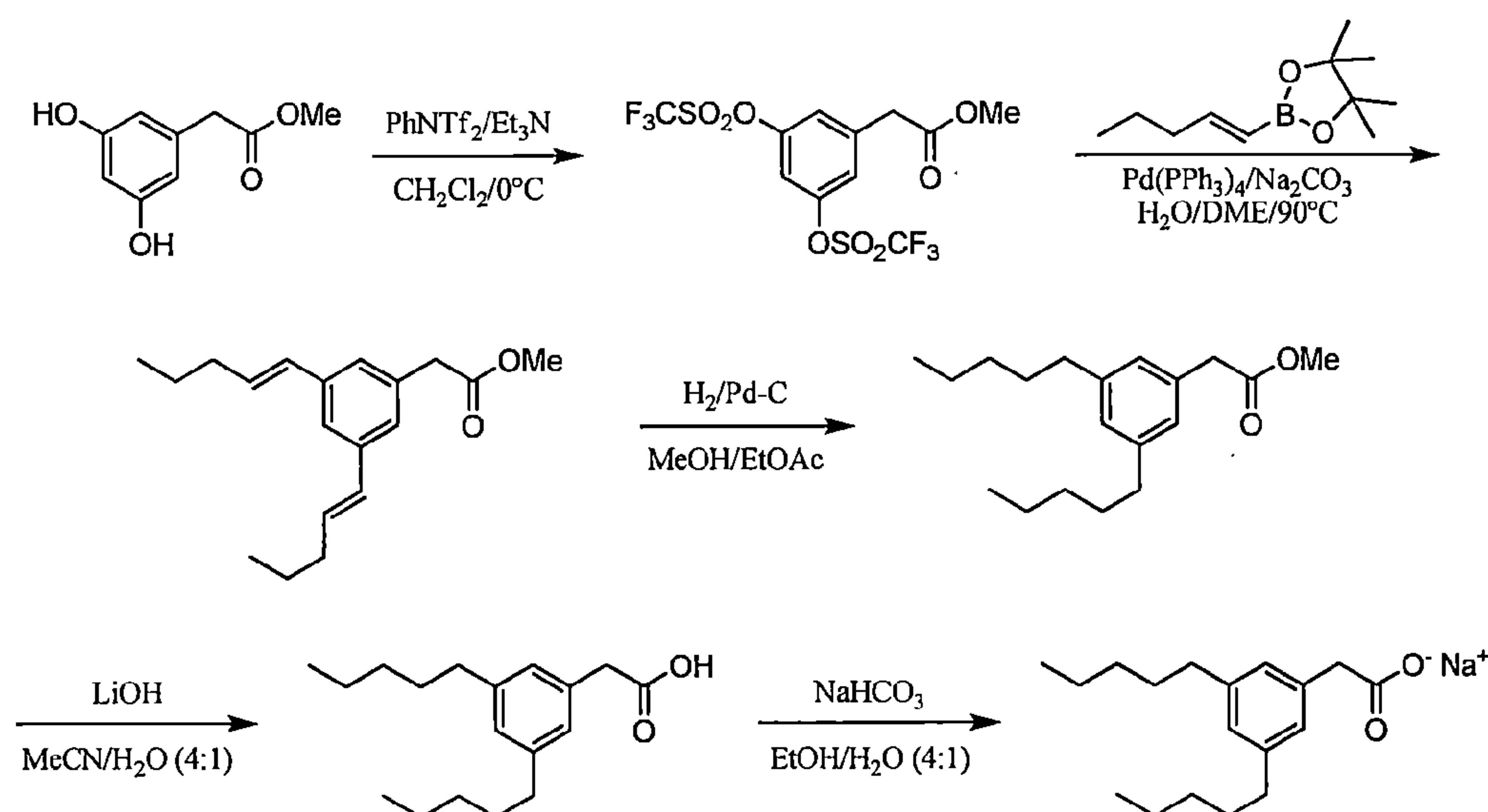
【0136】 如同化合物 VII，藉由鈴木偶合由 2-(3-溴-4-氟苯基)乙酸甲酯製備以上化合物；隨後如同化合物 I 來進行氫化、酯水解及鹽形成。起始酯係藉由 2-(3-溴-4-氟苯基)乙酸與甲醇在硫酸存在下之反應來製備。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.16 (dd, $J_{\text{HF}} = 7.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, 2H), 7.08 (ddd, $J_{\text{HF}} = 5.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J_{\text{HF}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.12, 159.88 (d, $J_{\text{CF}} = 240.6$ Hz), 133.88 (d, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 131.26 (d, $J_{\text{CF}} = 4.6$ Hz), 128.78 (d, $J_{\text{CF}} = 16.1$ Hz), 127.96 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 114.26 (d, $J_{\text{CF}} = 23.1$ Hz), 44.38, 31.51, 30.00, 28.76 (d, $J_{\text{CF}} = 1.5$ Hz), 22.36, 13.18 ; ¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD): δ -126.45 to -126.40 (m, 1F) ; LRMS (ESI): m/z 225.2 (M – Na⁺ + 2H⁺) ; HPLC: 1.9 min。

化合物 XIII : (RS)-2-氟-2-(3-戊基苯基)乙酸鈉鹽

【0137】 如同化合物 I，由 2-氟-2-(3-戊基苯基)乙酸乙酯製備以上化合物。該酯係藉由 2-(3-戊基苯基)乙酸乙酯與二異丙基醯胺鋰及 N-氟苯磺醯胺在-78℃下在四氫呋喃中之反應來製備。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.34 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J_{\text{HF}} = 51.3$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 4H), 0.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 173.73 (d, $J_{\text{CF}} = 23.9$ Hz), 141.34, 136.37 (d, $J_{\text{CF}} = 20.0$ Hz), 126.79 (d, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 126.40, 125.41 (d, $J_{\text{CF}} = 5.4$ Hz), 122.84 (d,

$J_{\text{CF}} = 5.4 \text{ Hz}$), 90.34 (d, $J_{\text{CF}} = 183.4 \text{ Hz}$), 34.13, 29.91, 29.65, 20.85, 11.64 ; ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD): δ -168.83 (d, $J_{\text{HF}} = 51.7 \text{ Hz}$, 1F) ; LRMS (ESI 陰離子): m/z 223.0 (100%, $\text{M} - \text{Na}^+$) ; HPLC: 4.1 min 。

化合物 XIV : 2-[3,5-二戊基苯基]乙酸鈉



步驟 1

【0138】 在 0°C 下，在氮氣下將 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)中之懸浮液用三乙胺(1.68 mL, 12.1 mmol)處理。形成澄清溶液。隨後在 0°C 下在氮氣下將反應物攪拌 2 h 且在室溫下攪拌 21 h。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應物，且用 0.5M 氫氧化鈉水溶液($2 \times 100 \text{ mL}$)並且用飽和氯化鈉水溶液(75 mL)洗滌該溶液；隨後經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ 40iM 管柱(二氧化矽)上純化，用乙酸乙酯/己烷 0:1 至 1:9 溶離，得到呈淺色油狀之 2-[3,5-雙(三氟甲基磺醯氧基)苯基]乙酸甲酯(2.23 g, 91%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.18 (dd, $J = 2.2, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 5H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -73.20 (s, 3F) ; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 170.05, 149.48, 139.01, 122.95, 118.87 (q, $J_{\text{CF}} = 320.5 \text{ Hz}$), 114.42, 52.62, 40.29 。

步驟 2

【0139】 將該芳基雙(三氟甲磺酸酯)(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)中之溶液用碳酸鈉(1.59 g, 15.0 mmol)於水(8 mL)中之溶液處理。用氮氣對該溶液進行脫氧，且隨後用肆(三苯基膦)鈰(0.58 g, 0.50 mmol)處理。在密封管中在 90°C 下將混合物加熱 17 h。使反應物冷卻至室溫且分配在乙酸乙酯(200 mL)與 1M 鹽酸水溶液(150 mL)之間。用 5%碳酸氫鈉水溶液(150 mL)且用飽和氯化鈉水溶液(150 mL)洗滌有機相；隨後經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ 40iL 管柱(二氧化矽)上純化，用乙酸乙酯/己烷 0:1 至 3:97 溶離，得到 2-[3,5-二[(E)-1-戊-1-烯基]苯基]乙酸甲酯與過量(E)-1-戊烯-1-基硼酸頻哪醇酯之不可分離 10:4 混合物(1.12 g, 61%)。¹H NMR (400 MHz, 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 (101 MHz, 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

【0140】 將該不飽和化合物(1.12 g, 78.5% w/w, 3.07 mmol)於乙酸乙酯(1 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液用鈰/碳(10% w/w Pd; 0.12 g)處理。用氮氣對混合物進行脫氣，且在室溫下在 1 大氣壓氮氣下攪拌 22 h。過濾反應物，且在真空中蒸發，得到 2-[3,5-二戊基苯基]乙酸甲酯與戊基硼酸頻哪醇酯(0.86 g, 76%)之不可分離 10:4 混合物。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

【0141】 將該甲酯(0.86 g, 79% w/w, 2.34 mmol)於乙腈(24 mL)中之溶液用氫氧化鋰(0.28 g, 11.7 mmol)於水(6 mL)中之溶液處理，且在室溫下將反應物攪拌 22 h。用 1M 鹽酸水溶液(55 mL)淬滅反應物且隨後用乙酸乙酯(100 mL)萃取。用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌有機萃取物；隨後經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 SiliaSep 二氧化矽管柱上純化，用乙酸乙酯/己烷 0:1 至 1:4 溶離，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), 1.64-1.71 (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

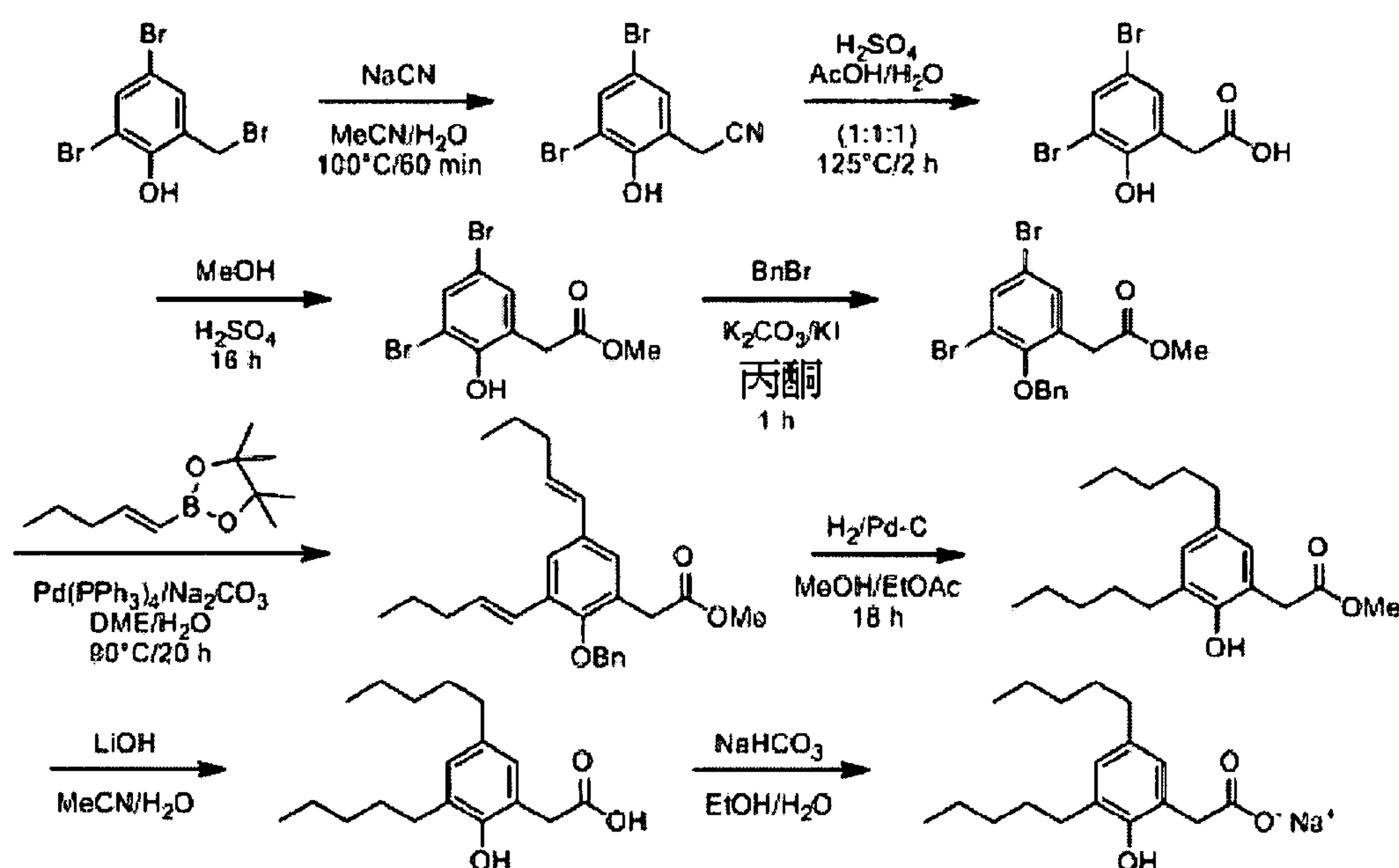
【0142】 將該酸(0.48 g, 1.75 mmol)於乙醇(12 mL)中之溶液用碳酸氫鈉(0.15 g, 1.75 mmol)於水(3 mL)中之溶液處理，且在室溫下將反應物攪拌 3 天。在真空中蒸發乙醇，且用水(50 mL)稀釋剩餘水性糖漿，過濾(PES, 0.2 μm)並且凍乾，得到呈白色固體狀之 2-[3,5-二戊基苯基]乙酸鈉(0.52 g, 定量)。熔點 225°C 至 230°C；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD + D₂O): δ 6.92 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.23-1.33 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)；¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD + D₂O): 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, [M - Na⁺ + 2H⁺]), 231.1 (100%, 由損失羧基而來之環庚三烯正離子)；HPLC: 3.0 min。

化合物 XV：2-(3,5-二己基苯基)乙酸鈉鹽

【0143】 如同化合物 XIV，由(E)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯製備以上化

合物。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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)；¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): 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%, M - Na⁺ + H⁺ + NH₄⁺)及 259.0 (35%, M - CO₂Na)；UPLC (系統 A): 8.9 min。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 = 5%至 100% B/A，10 min。

化合物 XVI：2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸鈉鹽



步驟 1

【0144】 將 2,4-二溴-6-(溴甲基)苯酚(3.5 g, 10.0 mmol)於乙腈(17 mL)中之溶液用氰化鈉(2.5 g, 50.0 mmol)之溶液處理且在 100°C 下在回流下將反應物加熱 1 h。將反應混合物冷卻至室溫且傾入水(100 mL)中。用 1M 鹽酸水溶液將 pH 值自 10 調節至 8，且用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取混合物。用 1M 鹽酸水溶液(250 mL)且用飽和氯化鈉水溶液(250 mL)洗滌所合併之萃取物；隨後經硫酸鈉脫水；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)； ^{13}C 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

【0145】 將 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙腈(2.6 g, 9.0 mmol)用硫酸(2.5 mL)、乙酸(2.5 mL)及水(2.5 mL)之混合物處理，且在 125°C 下在回流下將反應物加熱 2 h。將反應混合物冷卻至室溫且傾入冰(50 mL)與水(50 mL)之混合物中，且隨後攪拌直至冰已熔融。用乙酸乙酯(250 mL)萃取混合物；且隨後用水(100 mL)並且用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌萃取物；經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物 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。

步驟 3

【0146】 將粗產物 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙酸(3.1 g, 9.0 mmol)於甲醇(17 mL)中之溶液用硫酸(0.43 mL, 8.1 mmol)處理且在環境溫度下將反應物攪拌 16 h。在真空中蒸發甲醇，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(270 mL)中。用水(2×200 mL)且用飽和氯化鈉水溶液(130 mL)洗滌該溶液；經硫酸鈉脫水；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ SP1 系統(120 g 二氧化矽濾筒)上純化，用 0 至 20% 乙酸乙酯/己烷溶離，得到 2-(3,5-二溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯(1.4 g, 49%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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)； ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 172.06, 150.60, 133.74, 133.50, 123.94, 112.62, 111.77, 52.78, 36.61。

步驟 4

【0147】 將 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)中之溶液用碳酸鉀(0.26 g, 1.86 mmol)、碘化鉀(0.05 g, 0.32 mmol)及溴甲苯(0.20 mL, 1.7 mmol)處理且在室溫下將反應物攪拌 1 h。在真空中蒸發丙酮，且使殘餘物分配在乙酸乙酯(50 mL)與 1M 鹽酸水溶液(50 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌有機相；經硫酸鈉乾燥；過濾且在真空中蒸發，得到粗產物。在 Biotage™ SP1 系統(40 g 二氧化矽濾筒)上純化，用 0 至 10% 乙酸乙酯/己烷溶離，得到 2-(2-(苯甲氧基)-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

【0148】 如同化合物 I、步驟 2，使 2-(2-(苯甲氧基)-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-(苯甲氧基)-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

【0149】 如同化合物 I、步驟 3 將 2-(2-(苯甲氧基)-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

【0150】 如同化合物 I、步驟 4，使 2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸甲酯(0.2 g, 0.53 mmol)水解，得到粗產物與已內酯化之物質的混合物。在 Biotage™ SP1 系統(120 g 二氧化矽濾筒)上純化一小份，用 0 至 100% 乙酸乙酯/己烷溶離，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

【0151】 如同化合物 I、步驟 5，將 2-(2-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸(13.5 mg, 0.046 mmol)轉化成鈉鹽，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); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): 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 陰離子): m/z 291.2 (100%, $\text{M} - \text{Na}^+$); UPLC (系統 B): 7.7 min。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1%甲酸水溶液; 移動相 B = 0.1%甲酸/乙腈; 固相= HSS T3 管柱; 梯度= 5%至 100% B/A, 10 min。

化合物 XVII: 2-(3,5-二己基-2-羥基苯基)乙酸鈉鹽

【0152】 如同化合物 XVI, 使用(E)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯來製備以上化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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 陰離子): m/z 319 (100%, $\text{M} - \text{Na}^+$); UPLC (系統 B): 8.7 min。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1%甲酸水溶液; 移動相 B = 0.1%甲酸/乙腈; 固相= HSS T3 管柱; 梯度= 5%至 100% B/A, 10 min。

化合物 XVIII: 2-(4-羥基-3,5-二戊基苯基)乙酸鈉鹽

【0153】 如同化合物 XVI, 由 2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)乙酸製備以上化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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 陰離子): m/z 291.1 (100%, $\text{M} - \text{Na}^+$); UPLC (系統 B): 6.8 min。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1%甲酸水溶液; 移動相 B = 0.1%甲酸/乙腈; 固相= HSS T3 管柱; 梯度= 5%至 100% B/A, 10 min。

化合物 XIX: 2-(3,5-二己基-4-羥基苯基)乙酸鈉鹽

【0154】 如同化合物 XVI, 由 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以上化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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 陰離子): m/z 319.1 (100%, $M - Na^+$) ; UPLC (系統 B): 7.6 min。UPLC 系統 B : 移動相 A = 0.1%甲酸水溶液 ; 移動相 B = 0.1%甲酸/乙腈 ; 固相= HSS T3 管柱 ; 梯度= 5%至 100% B/A , 10 min。

化合物 XX : 2-(4-氟-3,5-二己基苯基)乙酸鈉鹽

【0155】 如同化合物 **XVI** , 以 3,5-二溴-4-氟苯甲基溴及(E)-己-1-烯基硼酸頻哪醇酯製備以上化合物。3,5-二溴-4-氟苯甲基溴係藉由用 N-溴琥珀醯亞胺及偶氮二異丁腈在乙腈中在 80℃下對 3,5-二溴-4-氟甲苯進行溴化來製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.98 (d, JHF = 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, JHF = 6.6 Hz, 1F) ; ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.44, 158.11 (d, JCF = 239.8 Hz), 133.26 (d, JCF = 3.8 Hz), 128.73 (d, JCF = 5.4 Hz), 128.56 (d, JCF = 16.9 Hz), 44.52, 31.69, 30.35 (d, JCF = 1.5 Hz), 28.98, 28.97 (d, JCF = 3.1 Hz), 22.51, 13.29 ; LRMS (ESI 陰離子): m/z 321.0 (100%, $M - Na^+$) ; UPLC (系統 B): 9.2 min。UPLC 系統 B : 移動相 A = 0.1%甲酸水溶液 ; 移動相 B = 0.1%甲酸/乙腈 ; 固相= HSS T3 管柱 ; 梯度= 5%至 100% B/A , 10 min。

化合物 XXI : 2-(4-氟-3,5-二戊基苯基)乙酸鈉鹽

【0156】 如同化合物 **XVI** , 以 3,5-二溴-4-氟苯甲基溴為起始物來製備以上化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.98 (d, JHF = 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) ; ¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD): δ -132.34 (d, JHF = 6.6 Hz, 1F) ; ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.41, 158.10 (d, JCF = 239.8 Hz),

133.26 (d, JCF = 3.8 Hz), 128.72 (d, JCF = 4.6 Hz), 128.56 (d, JCF = 16.9 Hz), 44.51, 31.54, 30.07, 28.92 (d, JCF = 3.1 Hz), 22.38, 13.22; LRMS (ESI 陰離子): m/z 293.0 (100%, $M - Na^+$); UPLC (系統 B): 8.4 min。UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1% 甲酸水溶液; 移動相 B = 0.1% 甲酸/乙腈; 固相 = HSS T3 管柱; 梯度 = 5% 至 100% B/A, 10 min。

化合物 XXII: 2-(2-苯甲基-3,5-二戊基苯基)乙酸鈉鹽

【0157】 如同化合物 XIV, 由 2-(2-苯甲基-3,5-二((*E*)-戊-1-烯基)苯基)乙酸甲酯製備標題化合物。後者係自化合物 XIV 之放大規模分離為副產物 (1.1% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.17 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.31-1.45 (m, 6H), 1.21-1.26 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.48, 141.46, 141.24, 140.47, 137.46, 133.70, 128.36, 128.05, 127.86, 127.75, 125.42, 43.25, 35.54, 33.90, 33.61, 31.86, 31.65, 31.25, 30.96, 22.49, 22.40, 13.31, 13.23; LRMS (ESI 陰離子): m/z 365.0 (20%, $M - Na^+$), 321.1 (100%, $M - CO_2Na$); UPLC (系統 B): 9 min。(UPLC 系統 B: 移動相 A = 0.1% 甲酸水溶液; 移動相 B = 0.1% 甲酸/乙腈; 固相 = HSS T3; 梯度 = 5% 至 100% B/A, 10 min。)

化合物 XXIII: 2-[3,5-二((*E*)-戊-1-烯基)苯基]乙酸鈉

【0158】 使用與化合物 XIV 相同但省略氫化步驟之程序來製備標題化合物。熔點 226-30°C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H), 2.23 (dt, $J = 15.9, 6.7$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.14-2.19 (m, 4H), 1.49 (tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 4H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.41, 138.34, 138.06, 130.30,

130.16, 125.26, 121.60, 45.24, 35.10, 22.55 & 12.98 ; LRMS (陰離子模式): m/z 271 (w, $[M - Na^+]$), 227.2 (100%, $[M - Na^+ - CO_2]$) ; UPLC: 8 min 。 (UPLC ; 條件 : 溶劑 A = 0.1%甲酸/水 ; 溶劑 B = 0.1%甲酸/乙腈 ; 梯度 : 5%至 100% B/A , 10 min , 0.7 mL/min 。)

化合物 XXIV : 3-[3,5-二戊基苯基]丙酸鈉

【0159】 使用與化合物 XIV 相同之程序，以 3-[3,5-二溴苯基]丙酸為起始物來製備標題化合物。熔點 211 °C 至 217 °C ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.73 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 2.73-2.77 (m, 2H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 1.43-1.51 (m, 4H), 1.19-1.28 (m, 8H), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 182.55, 142.93, 141.85, 125.96, 125.77, 39.80, 36.13, 32.77, 31.99, 31.47, 22.79 & 14.27 ; LRMS (陰離子模式): m/z 289.4 (100%, $[M - Na^+]$) ; UPLC: 9 min 。 (UPLC ; 條件 : 溶劑 A = 0.1%甲酸/水 ; 溶劑 B = 0.1%甲酸/乙腈 ; 梯度 : 5%至 100% B/A , 10 min , 0.7 mL/min 。)

實例 2: 化合物對受 LPS 刺激之 RAW264.7 細胞(蝕骨細胞祖先)之效應

【0160】 細菌來源之細胞壁產物 LPS 已長期被認為骨損失發展中之關鍵因素。LPS 在骨再吸收中起重要作用，該過程包括募集炎性細胞、合成細胞因子(諸如介白素-6 (IL-6)、IL-12 及腫瘤壞死因子- α (TNF- α))及活化蝕骨細胞形成及分化。

【0161】 RAW264.7 細胞為蝕骨細胞前驅物且可由若干因子分化，包括 NF- κ B 配位體受體活化因子(RANKL)或脂多糖(LPS)。蝕骨細胞之特徵在於高表現或酒石酸鹽抗性酸性磷酸酶(TRACP)及基質金屬蛋白酶-9 (MMP-9)，其可用作蝕骨細胞標記物。已顯示在癸酸存在下培育之 RAW264.7 細胞中 IL-12 產生增加且磷酸酶(TRAP)陽性細胞減少(TRAP 表現，一種蝕骨細胞分化標記) (Wang 等人, J. Biol. Chem. (2006), 第 281 卷, 第

45 期, 第 34457-64 頁)。此外, LPS 強烈上調可誘導氧化氮合成酶(iNOS) mRNA 濃度及氧化氮(NO)產生, 而癸酸則對其進行抑制。另外, 癸酸亦抑制單核細胞趨化因子蛋白-1 (MCP-1) mRNA 表現。

【0162】 所選化合物對 TRAP (蝕骨細胞標記物)及 IL-12 之效應係在鼠類蝕骨細胞前驅細胞系 RAW264.7 細胞中進行, 與作為用於減少蝕骨細胞生成之正對照的癸酸相比較(Park 等人, (2011) PLOS One 第 6 卷, 第 11 期, 8 頁)。藉由在存在或不存在癸酸或化合物 I 之情況下與 LPS (1 µg/ml)一起培育使 RAW264.7 細胞分化。在第 3 天至第 5 天, 使用酒石酸鹽抗性酸性磷酸酶(TRAP)染色來評估蝕骨細胞形成。

【0163】 圖 1 表示 LPS 在 RAW264.7 細胞中之蝕骨細胞生成效應, 如高 TRAP 表現(深色染色)所顯示。與癸酸及化合物 I 一起培育指示不同的表現型, 其中可觀測到對照細胞及 LPS 誘導之細胞且無 TRAP 細胞, 表明該等細胞在蝕骨細胞中未分化。

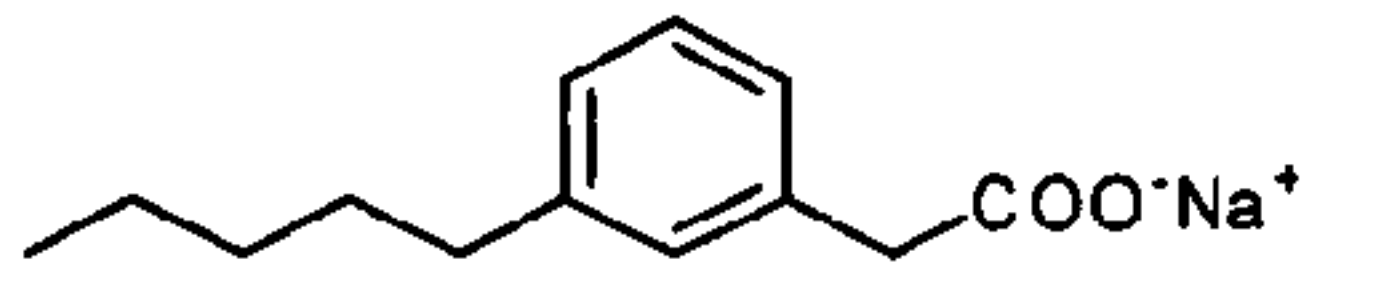
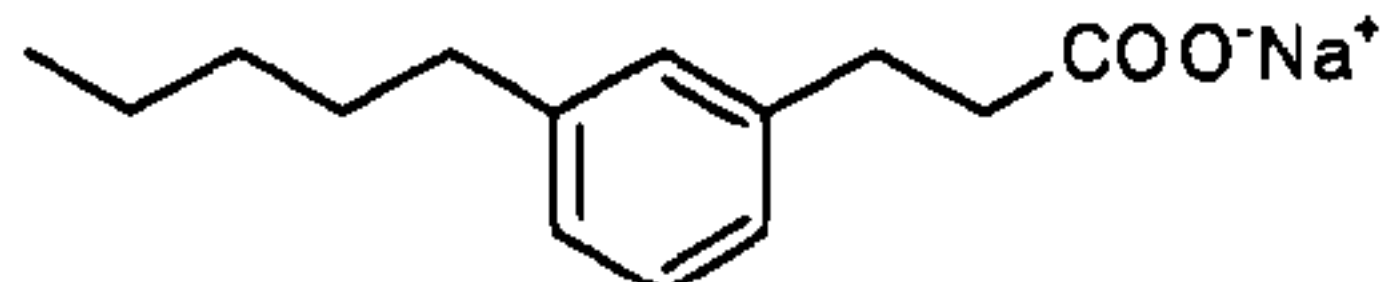
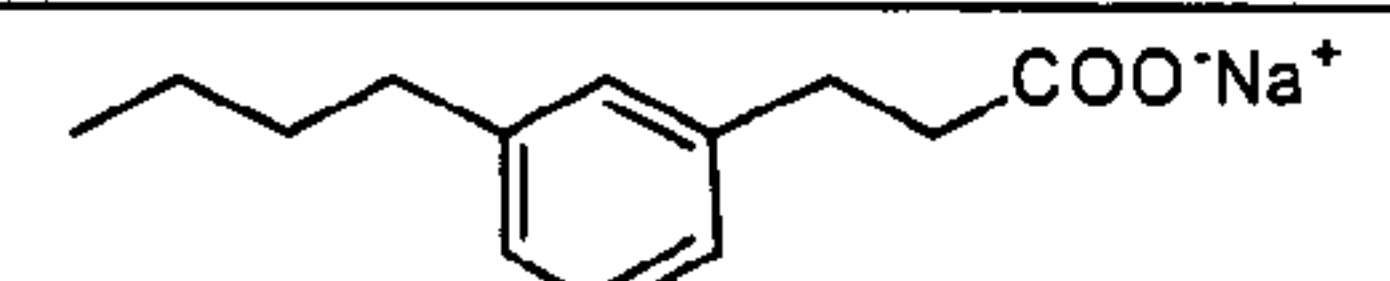
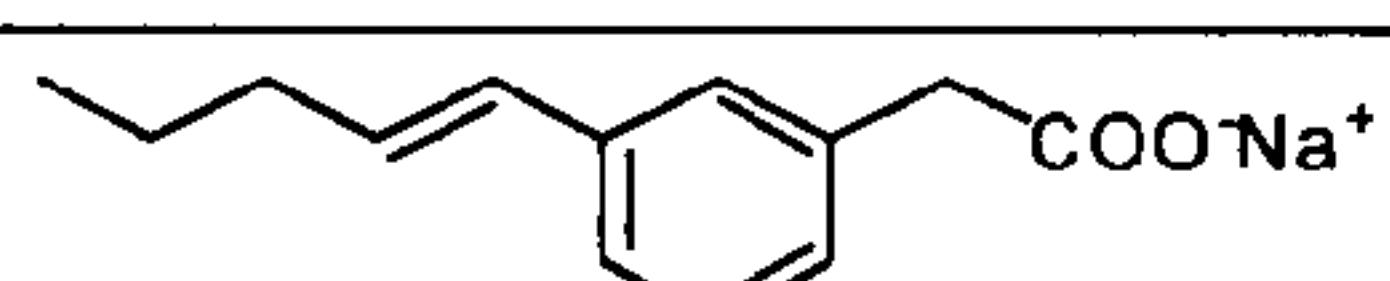
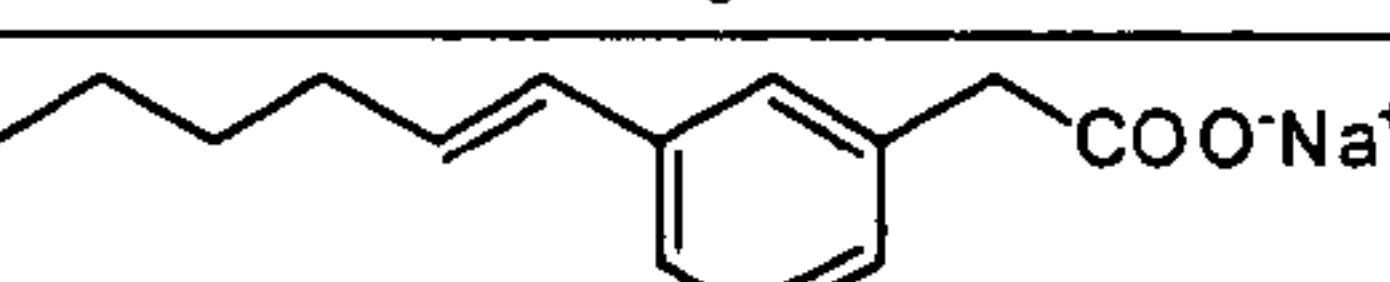
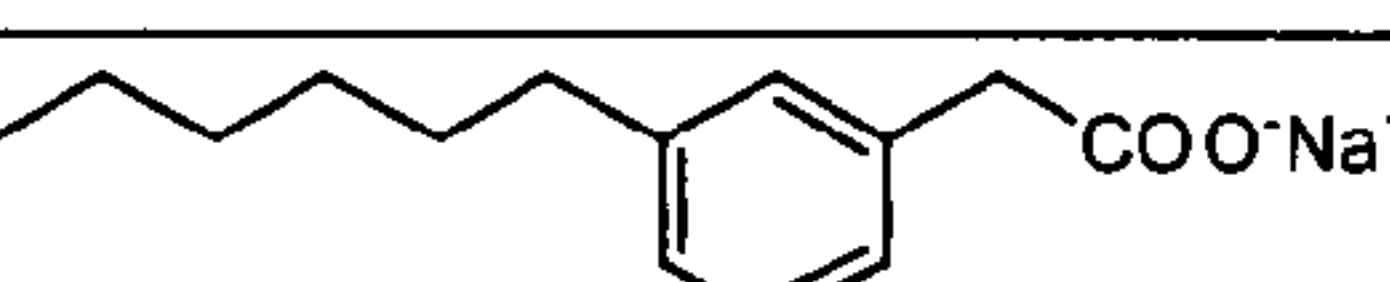
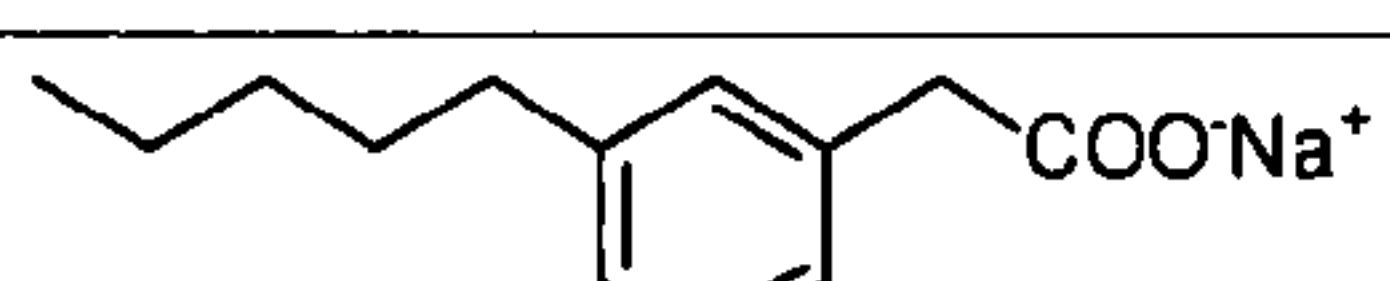
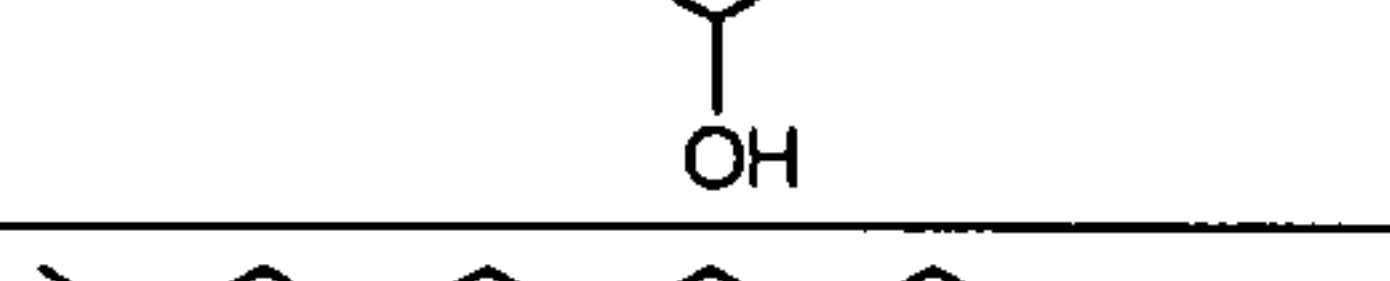
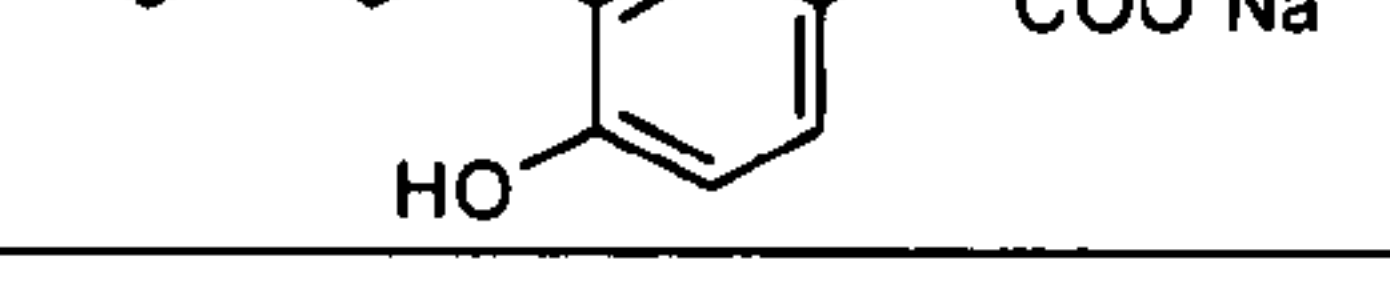
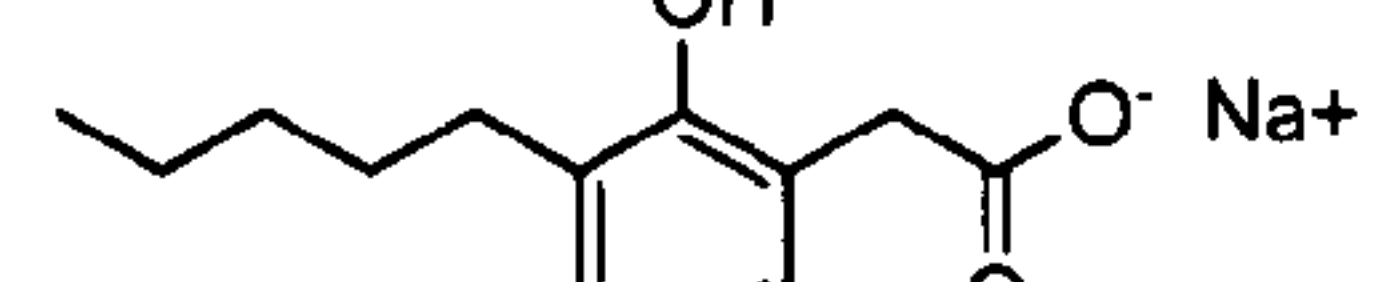
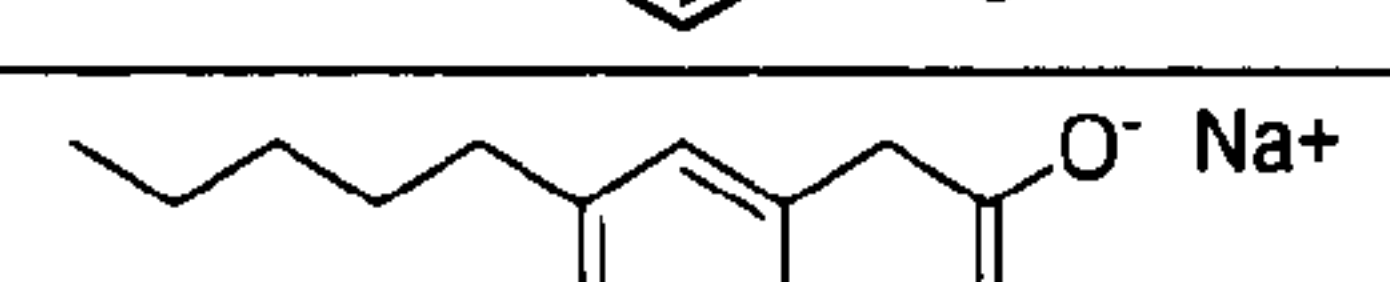
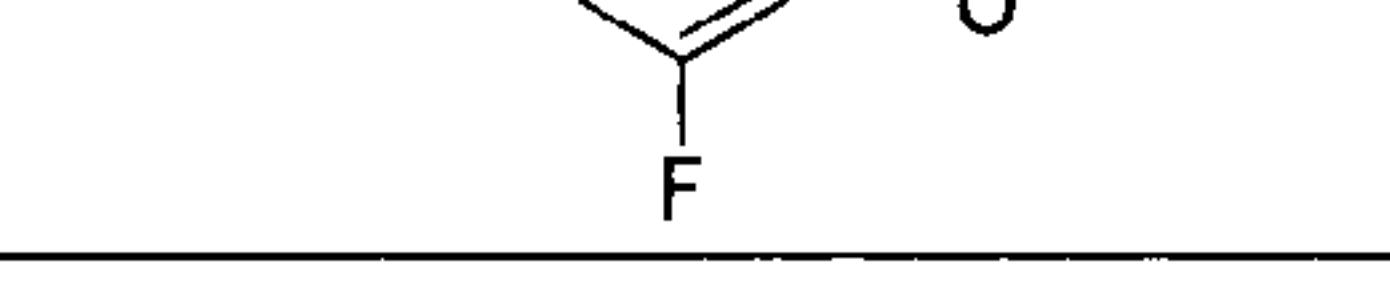
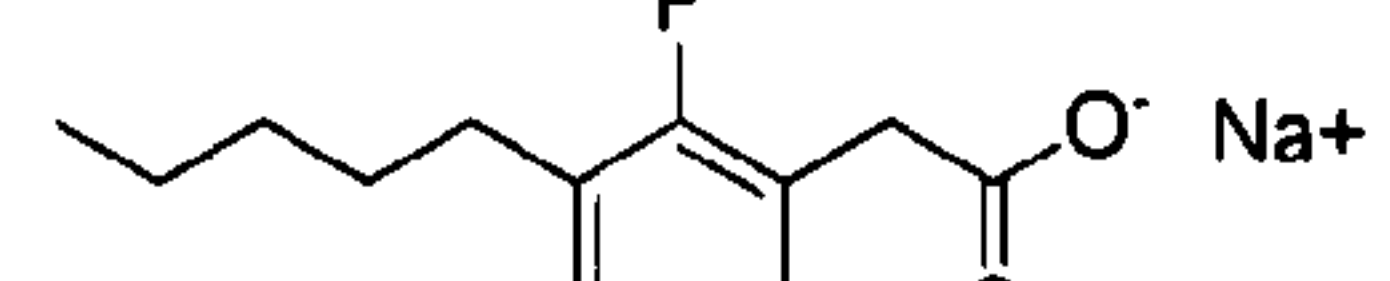
【0164】 亦已報導癸酸在受 LPS 刺激之 RAW264.7 中增加 IL-12 之產生(Wang 等人, J. Biol. Chem. (2006), 第 281 卷, 第 45 期, 第 34457-64 頁)。由於癸酸亦為已知蝕骨細胞生成抑制劑, 故進行實驗以確定化合物 I 是否能夠促進 IL-12 產生增加。在存在或不存在化合物之情況下, 在 37°C 下在具有 95%空氣- 5%二氧化碳之濕潤氛圍中將 RAW264.7 細胞與 100 ng/mL LPS 一起培養 21 小時。使用 IL-12 ELISA, 根據製造商(BD Biosciences)推薦方案來量測培養基中之 IL-12 濃度。圖 2 說明在存在各種濃度之化合物 I 的情況下在受 LPS 刺激之 RAW264.7 細胞中對 IL-12 產生之強誘導。

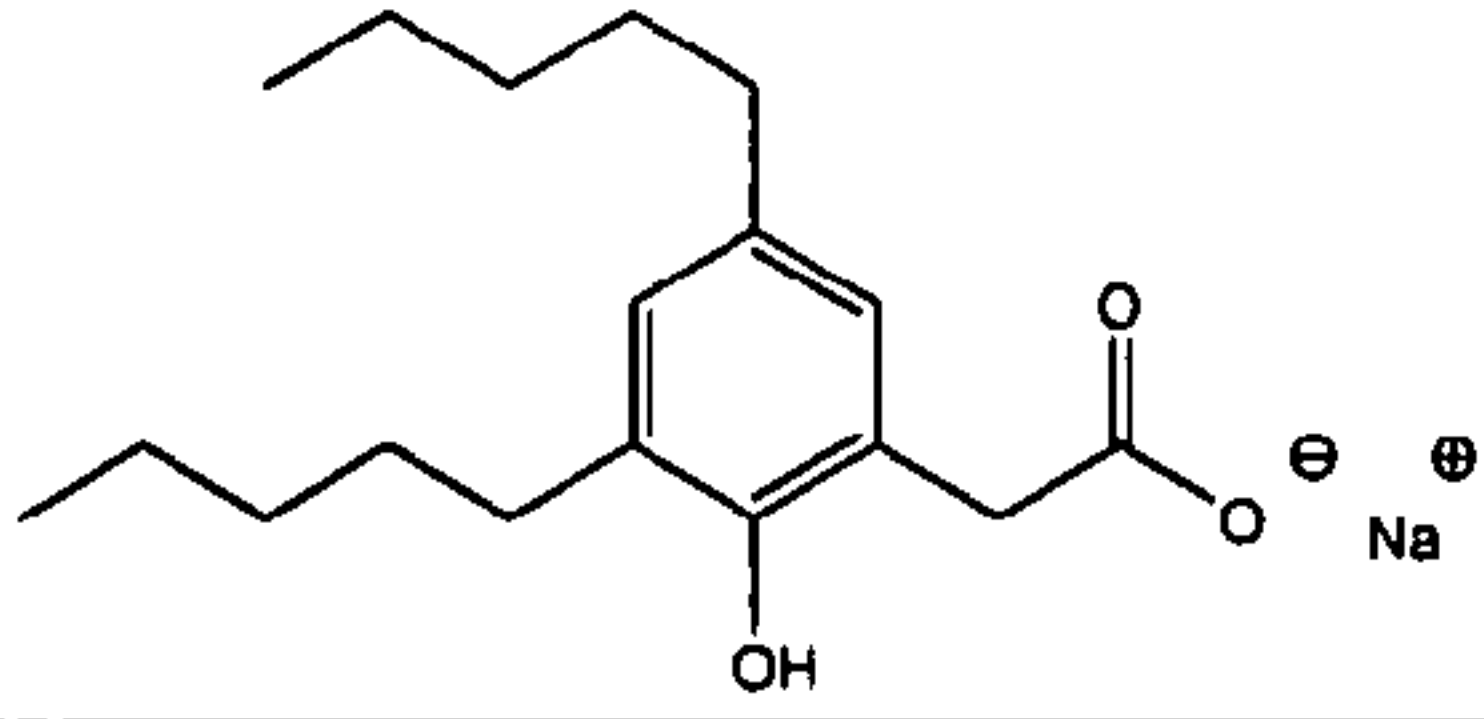
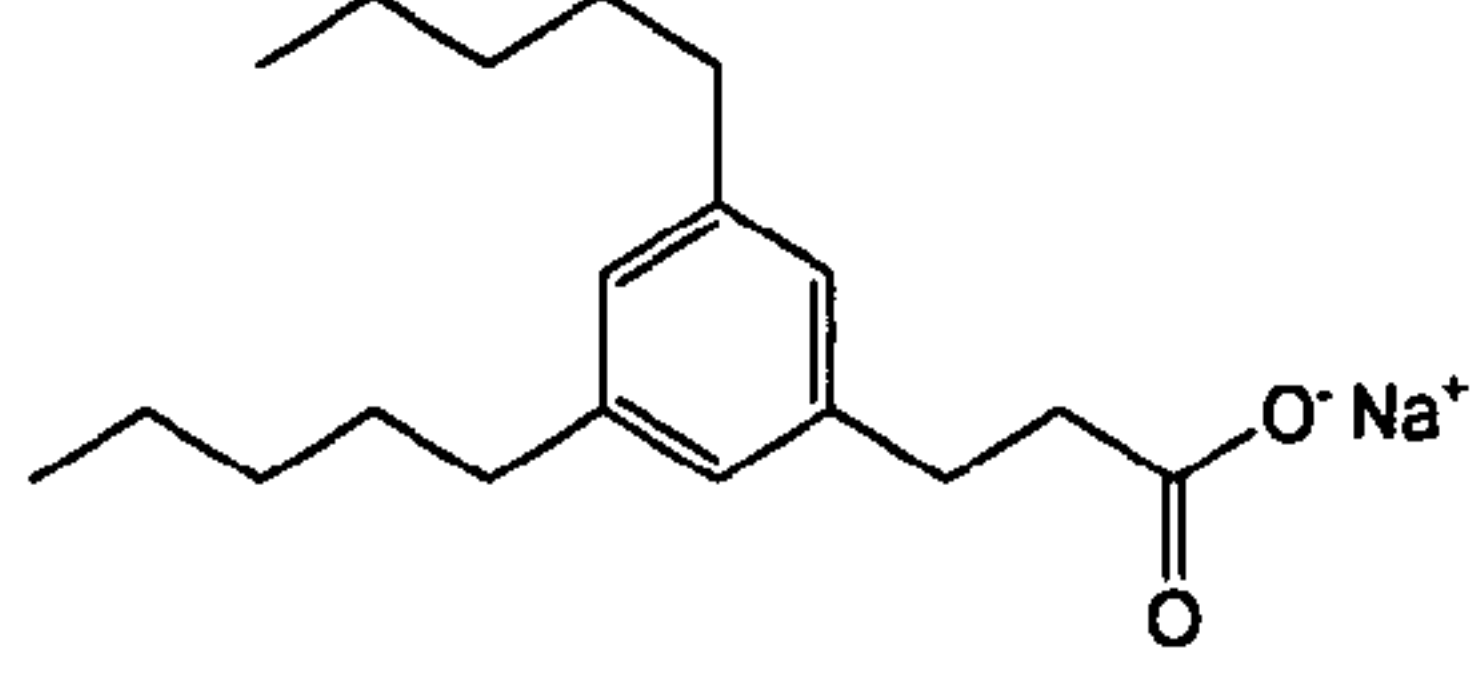
實例 3：式 I 化合物在受 LPS 刺激之蝕骨細胞祖先 RAW264.7 細胞中對 IL-12 產生之效應

【0165】 亦報導 IL-12 抑制蝕骨細胞形成(Horwood 等人 (2001) J. of

Immunology, 第 166 卷, 第 8 期, 第 4915-4921 頁)。如實例 1 中所顯示，在化合物 I 存在下加以培育之受 LPS 刺激之 RAW264.7 增加 IL-12 且減少蝕骨細胞生成(TRAP)。使用活體外 IL-12 產生分析法來篩選潛在蝕骨細胞生成抑制劑。表 2 表示代表性式 I 化合物對 IL-12 產生之效應。所有此等化合物均誘導 IL-12 產生顯著增加。

【0166】 表 2：代表性式 I 化合物對 IL-12 產生之效應

化合物	結構	IL12 pg/ml	化合物濃度
I		54.34	0.50 mM
II		350.65	0.50 mM
III		62.28	0.50 mM
IV		19.31	0.50 mM
V		52.5	0.50 mM
VI		58.87	0.25 mM
VII		16.6	0.50 mM
VIII		20	0.50 mM
IX		12.57	0.1 mM
X		80	0.50 mM
XI		15	0.25 mM
XII		419.6	0.50 mM
XIII		17.6	0.25 mM

XVI		15	0.005 mM
XXIV		79.9	0.0025mM

【0167】 此等結果顯示測試化合物在 LPS 存在下誘導 IL-12 產生。能够刺激 IL-12 產生意謂式 I 化合物由於誘導 IL-12 而可能適用於預防及/或治療骨質疏鬆症。此受到實例 1 及實例 2 中之上述參考文獻支持，該等參考文獻教示 IL-12 對蝕骨細胞生成具有直接抑制效應。

實例 4：化合物 I 在卵巢切除大鼠模型中對骨質疏鬆症減輕之效應

【0168】 儘管與人類相比，大鼠之骨骼質量在其壽命跨度期間仍穩定較長時期，但可對大鼠進行卵巢切除以使其性激素缺乏，且刺激停經後女性中發生之加速骨損失。卵巢切除術在大鼠中誘導骨損失且停經後骨損失具有許多類似的特徵。此等特徵包括：骨更換率增加伴隨再吸收超過形成；初始快速骨損失階段隨後為慢得多的階段；海綿骨損失大於皮質骨；鈣腸吸收減少；一定程度上防止由於肥胖所致之骨損失；及對利用雌激素、他莫西芬、雙膦酸鹽、副甲狀腺激素、降血鈣素及鍛煉之療法的類似骨骼反應。此等廣泛類似性為卵巢切除大鼠骨損失模型適用於研究與停經後骨損失相關之問題的強有力證據。

【0169】 在第 0 天對 SD 大鼠(250 g)進行卵巢切除(OVX)。自第 14 天至第 68 天，藉由經口管飼法用化合物 I (200 mg/kg)治療大鼠。在第 68 天對不同的參數(體重、鈣損失、蝕骨細胞標記(RANKL 及 TRAP mRNA 表現)、膠原蛋白含量及組織學)進行評估。

【0170】 圖 3 說明卵巢切除大鼠之體重增加(類似於「停經後肥胖」)。

化合物 I 減輕卵巢切除誘導之肥胖。

【0171】 圖 4 表示化合物 I 對卵巢切除大鼠中之鈣損失的效應。自第 28 天至第 56 天在得自卵巢切除大鼠之尿液中偵測到鈣損失。化合物 I 顯著減輕卵巢切除大鼠中之鈣損失。

【0172】 此外，已知血清中之酸性磷酸酶活性為蝕骨細胞生成之指示 (Park 等人, (2011) PLOS One 第 6 卷, 第 11 期, 第 1-8 頁)。量測血清酸性磷酸酶活性且此活性在卵巢切除大鼠中自第 28 天至第 56 天顯著增加(圖 5)。然而，化合物 I 降低卵巢切除大鼠之血清中之酸性磷酸酶活性(圖 5)，該降低指示成功減少蝕骨細胞生成。

【0173】 圖 6 表示化合物 I 在第 68 天在大鼠脛骨中對 RANKL/OPG mRNA 表現比率之效應。如所示，RANKL/OPG mRNA 表現在罹患骨質疏鬆症之大鼠中有所增加，而其在用化合物 I 治療之情況下降低，該降低指示成功減少蝕骨細胞生成。

【0174】 作為骨損失之結果，膠原蛋白含量降低。在卵巢切除大鼠中觀測到此結果。化合物 I 增加卵巢切除大鼠股骨幹骺端中之膠原蛋白含量，表明骨損失減少(圖 7)。

【0175】 圖 8 顯示股骨幹骺端之組織骨切片的代表性圖片。化合物 I 減少股骨幹骺端部分中之骨損失。

實例 5: 式 I 在糖尿病肥胖(db/db)小鼠模型中對血清脂締素濃度之效應

【0176】 已記錄脂締素刺激骨形成及重塑以及抑制骨再吸收，表明脂締素可為骨質量之負調節劑(Lubkowska 等人, (2014) Disease Markers, 第 2014 卷, 論文 ID975178, 14 頁)。此外，大部分活體外研究已顯示脂締素刺激骨母細胞分化及礦化，以及充當調節葡萄糖代謝及脂肪質量之激素的骨鈣素的表現(Lubkowska 等人(2014))。脂締素對骨母細胞及蝕骨細胞且因此

對骨重塑之潛在影響可能與內分泌系統與脂肪代謝之間的相互關係相關 (Lubkowska 等人(2014))。

【0177】 爲了確定所選本發明化合物是否可影響血清脂締素濃度，使用 II 型糖尿病/肥胖模型。簡而言之，對 db/db 小鼠(6 週齡)進行單側腎切除且用化合物 XIV (結構示於上文之表 1 中)治療 113 天。用小鼠脂締素酶聯免疫吸附分析套組(R & D Systems)測定血清脂締素濃度。

【0178】 圖 9 說明如在肥胖 db/db 糖尿病小鼠中所量測之血清脂締素濃度。血清脂締素濃度在未經治療之 db/db 小鼠中降低，而用化合物 XIV 治療使脂締素濃度增加至假手術組動物之水準，表明此化合物可預防或減輕骨質疏鬆症。化合物 XIV 之變化形式，尤其具有類似化學結構之化合物，亦可增加脂締素濃度且預防及/或減輕骨質疏鬆症。化合物 XIV 之化學變化形式之非排他性清單包括但不限於以上表 1 中所示之化合物 XV 至化合物 XXIV (及其任何醫藥學上可接受之鹽)。

* * *

【0179】 本文中包括標題以供參考及輔助定位某些部分。此等標題不欲限制其中所描述之原理的範疇，且此等原理可在整個說明書中之其他部分中具有適用性。因而，本發明不欲受限於本文中所示之實施例，而是應符合與本文中所揭示之原理及新穎特徵一致的最寬範疇。

【0180】 除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括相應複數參考物。

【0181】 除非另外指示，否則本說明書及申請專利範圍中用於表述成分用量、反應條件、濃度、性質等等的所有數字均應理解爲在所有情況下由術語「約」加以修飾。至少，各數值參數至少應按照所報導之有效數位之數值且藉由應用一般舍入技術來理解。因此，除非有相反指示，否則本

說明書及所附申請專利範圍中所闡述之數值參數為可視設法獲得之性質而變化之近似值。儘管闡述該等實施例之廣泛範疇的數值範圍及參數為近似值，但盡可能精確地報導特定實例中所闡述之數值。然而，任何數值均固有地含有由實驗、測試量測、統計分析等方面之變化而產生的某些誤差。

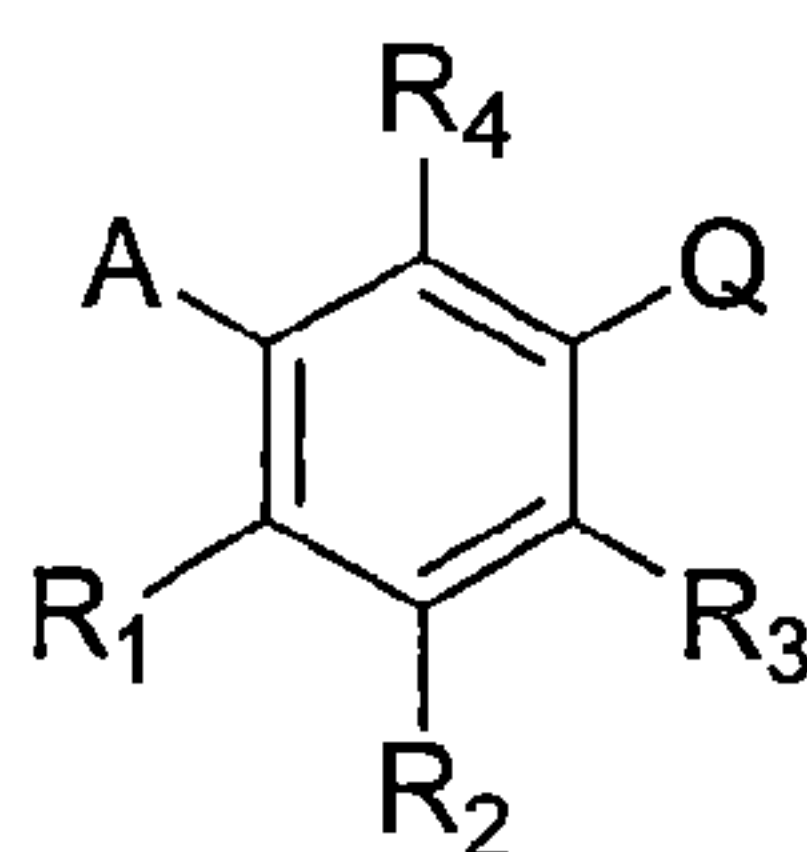
【0182】 應理解，本文中所描述之實例及實施例僅出於說明目的且根據其進行之各種修改或變化將建議給熟習此項技術者並且包括在本發明及所附申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物上的用途，該藥物用於在需要其之個體中預防及/或治療骨質疏鬆症，其中式 I 為：



式 I

其中

A 為 C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基或 C₆ 烯基；

R₁ 為 H、F 或 OH；

R₂ 為 H、F、OH、C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₅ 烯基或 C₆ 烯基；

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(F)-C(O)OH，或

3) CF₂-C(O)OH。

2. 如請求項 1 之用途，其中：

A 為 C₅ 烷基或 C₆ 烷基；

R₂ 為 H、F、OH、C₅ 烷基或 C₆ 烷基；

R₃ 為 H、OH 或 CH₂Ph；且

Q 為 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，其中 m 為 1 或 2。

3. 如請求項 1 之用途，其中：

A 為 C_5 烷基；

R_1 為 H；

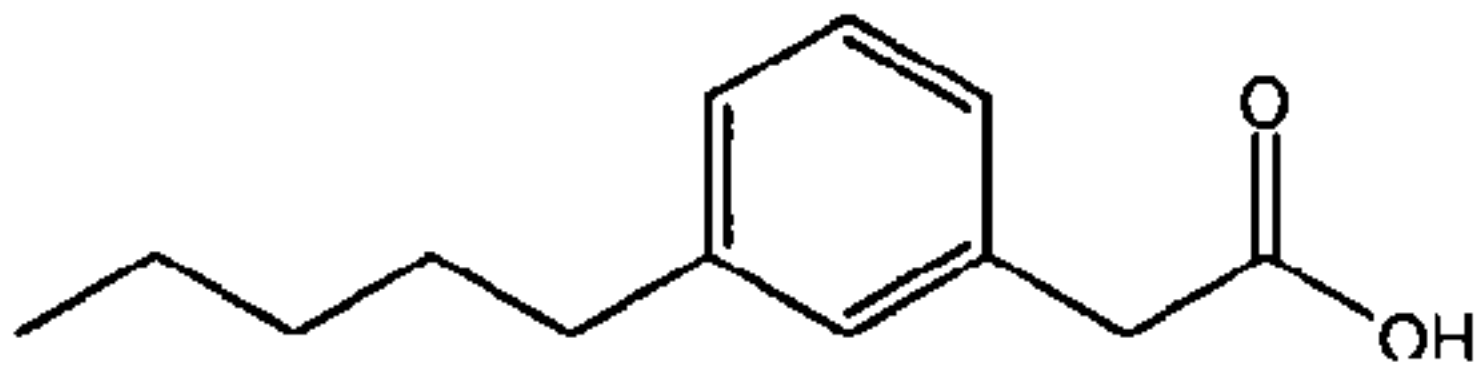
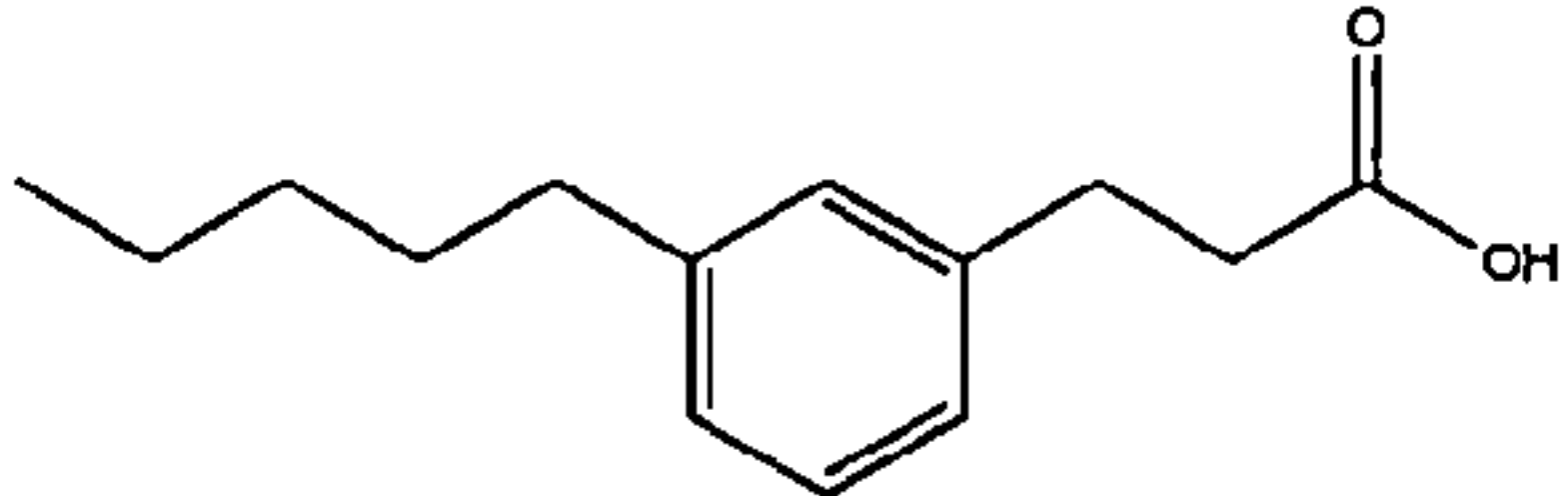
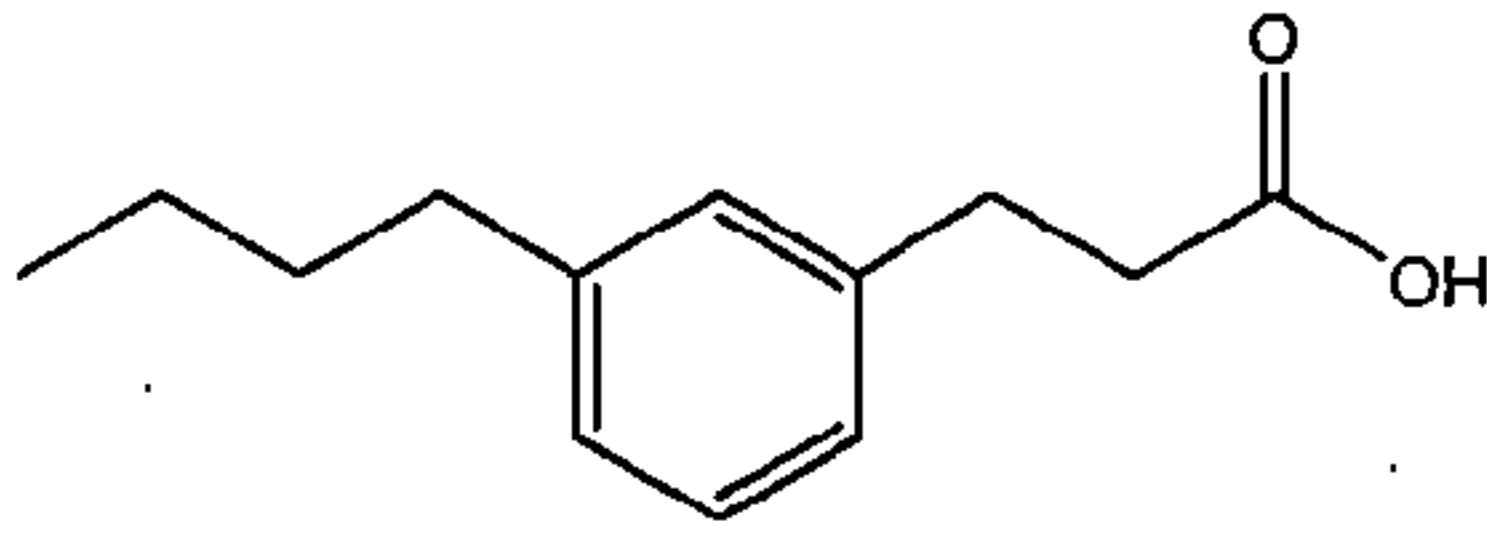
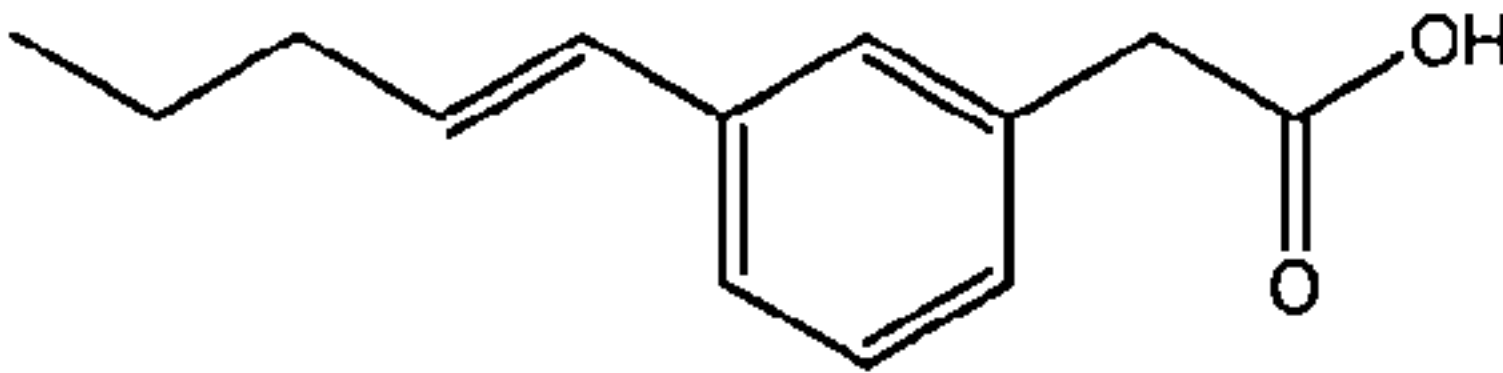
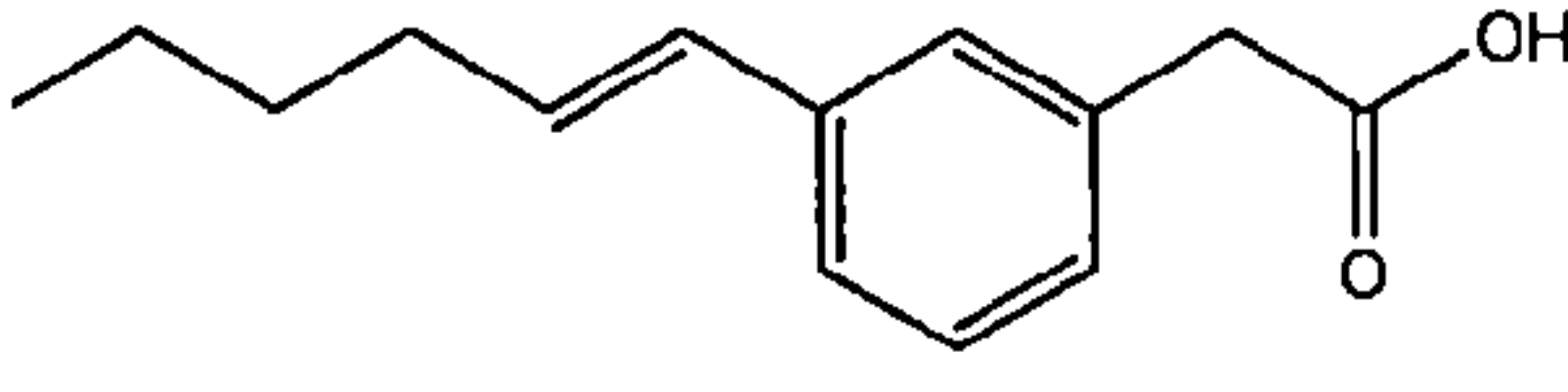
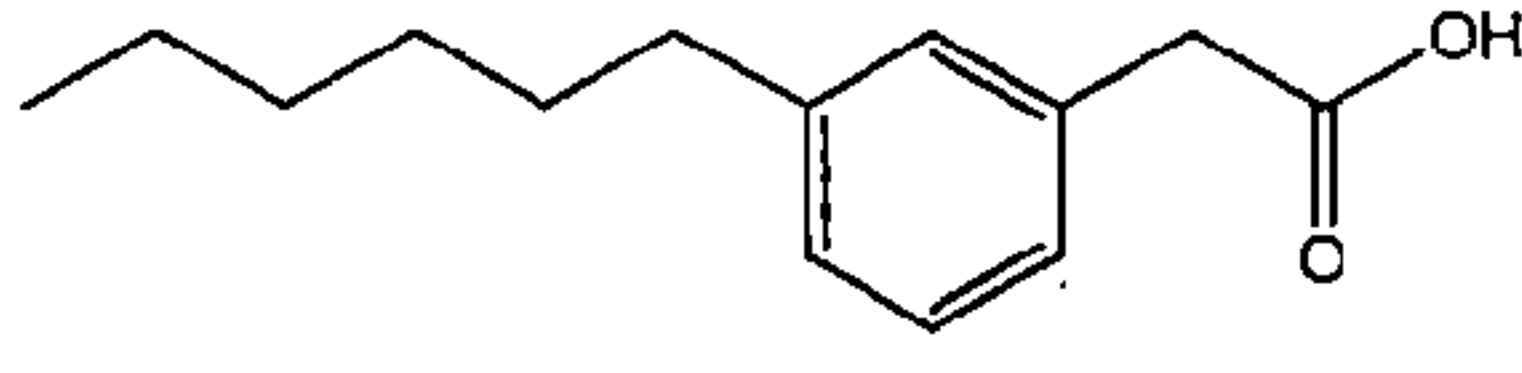
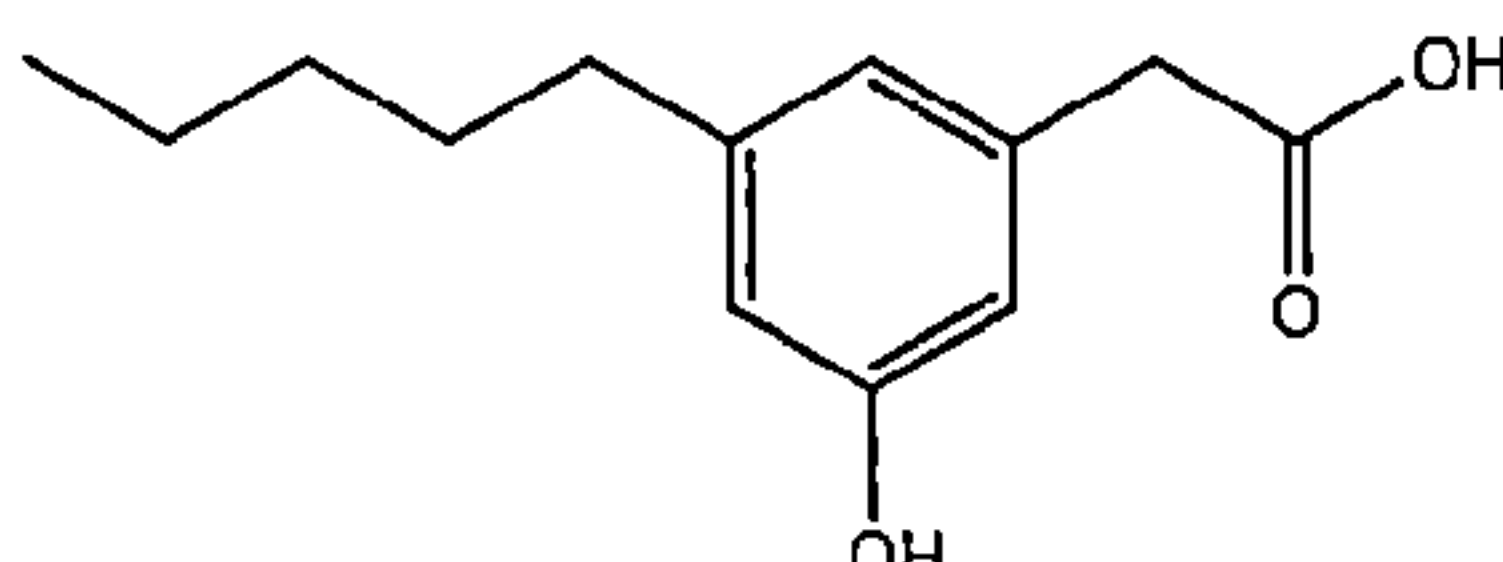
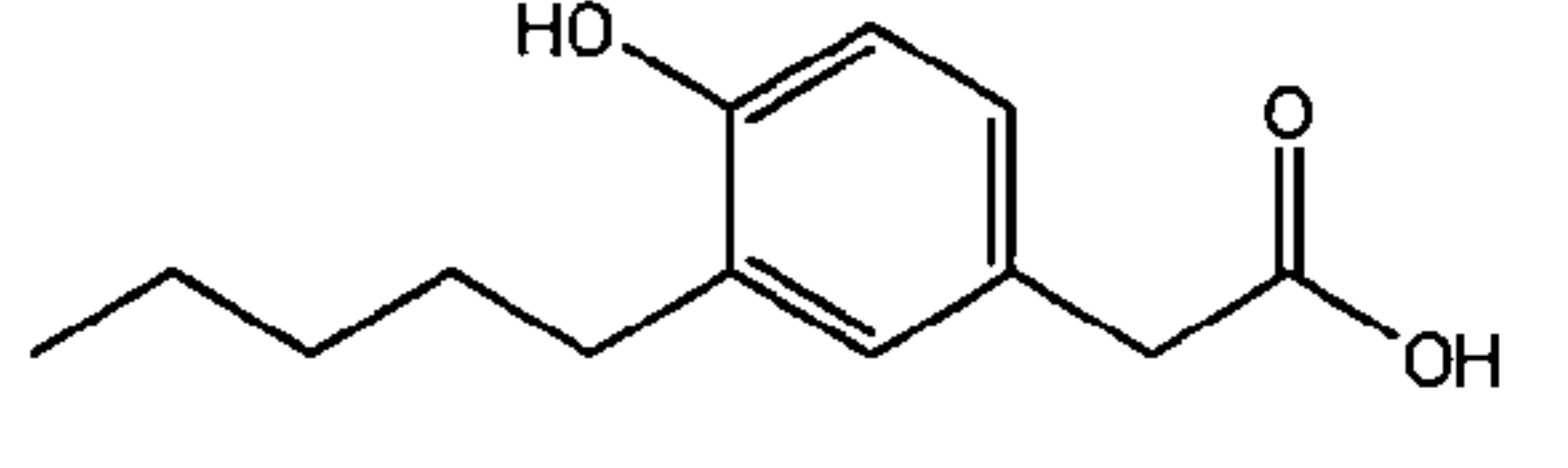
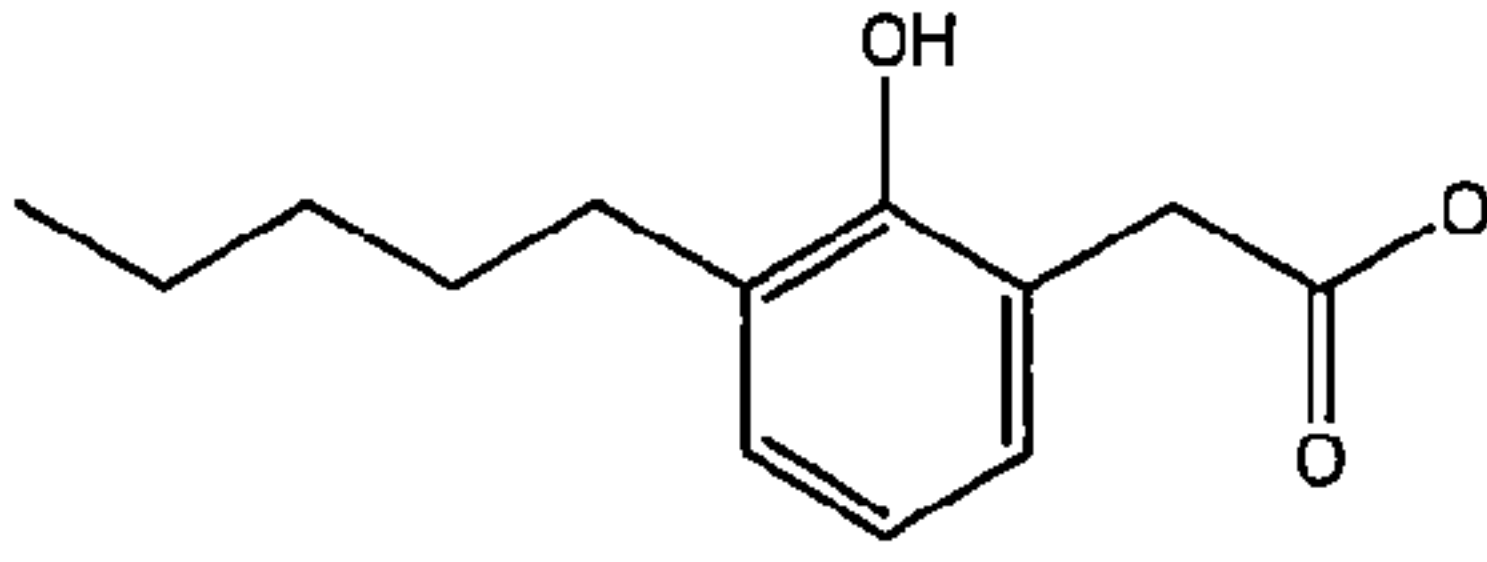
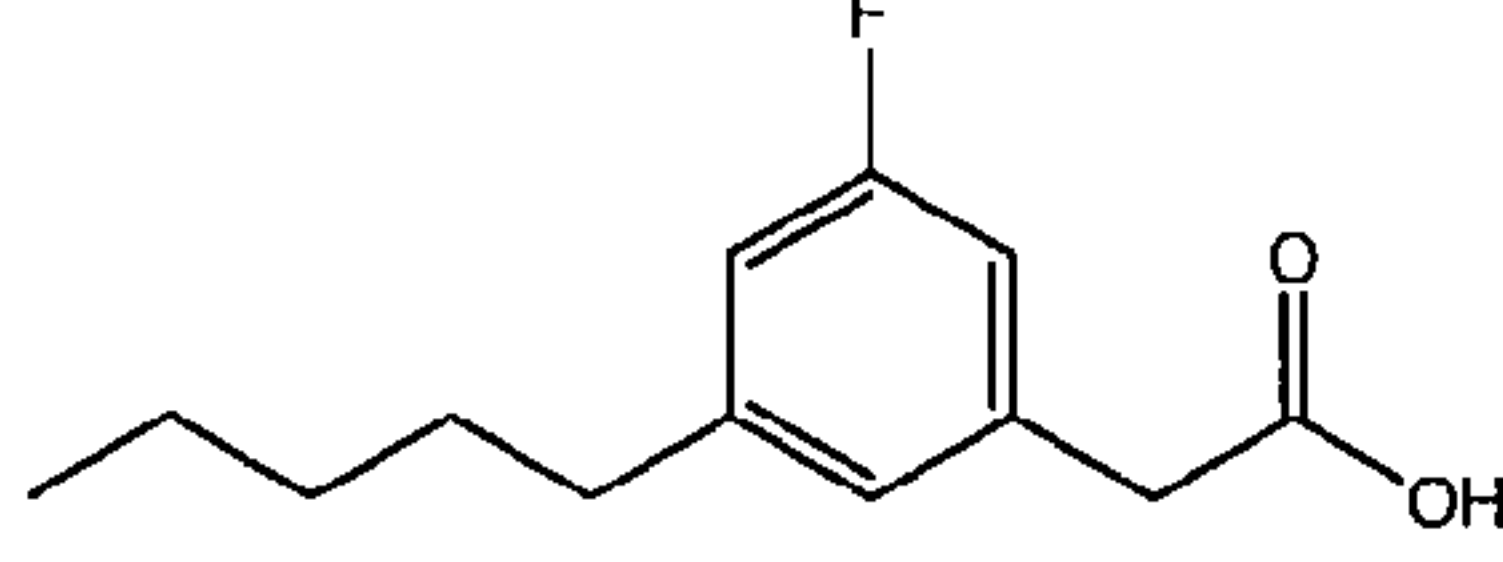
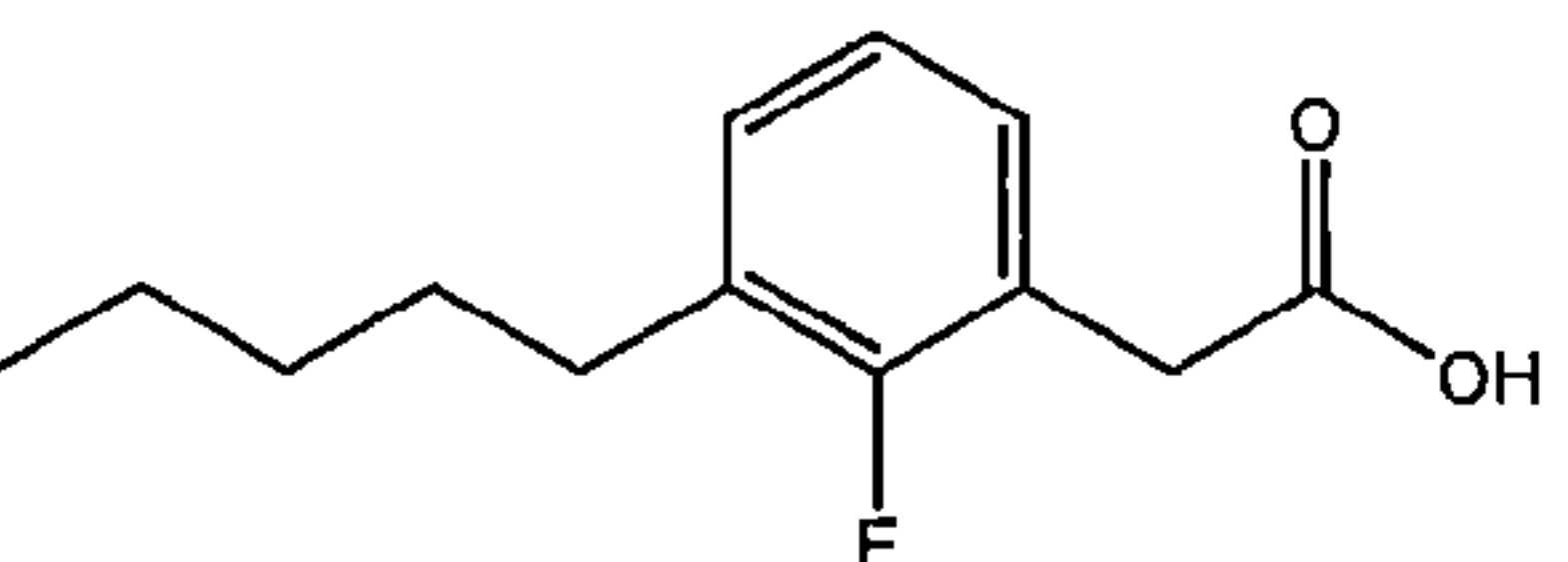
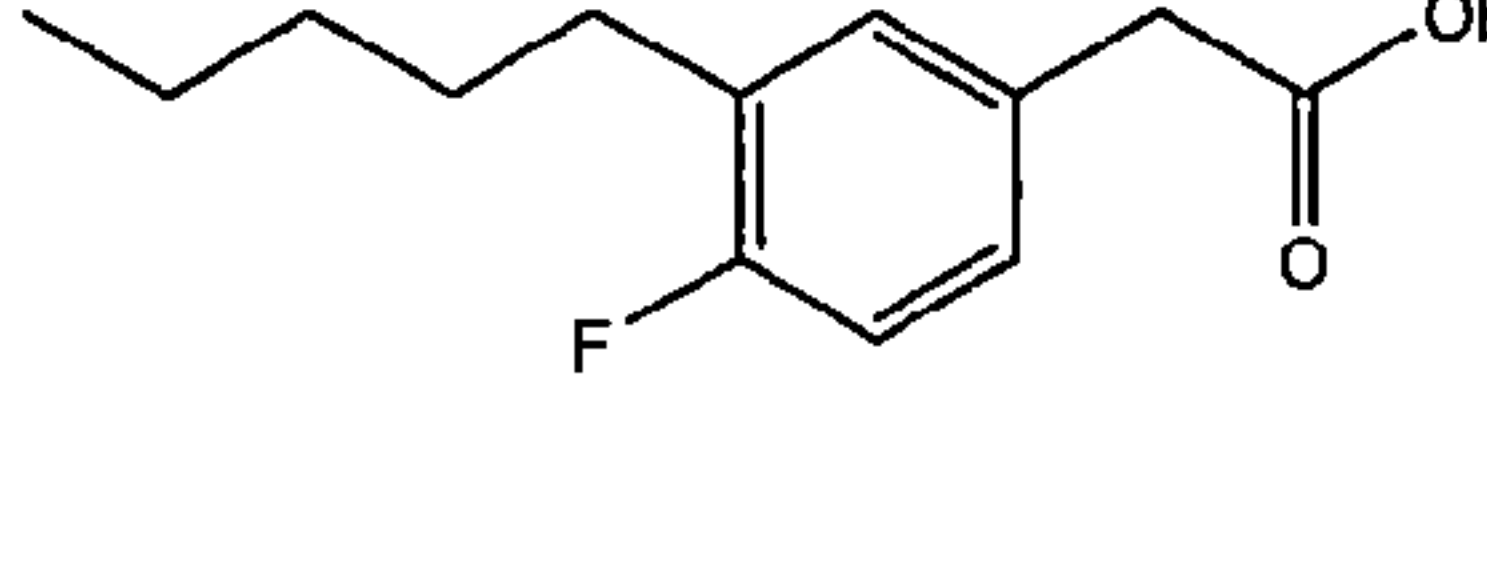
R_2 為 H 或 C_5 烷基；

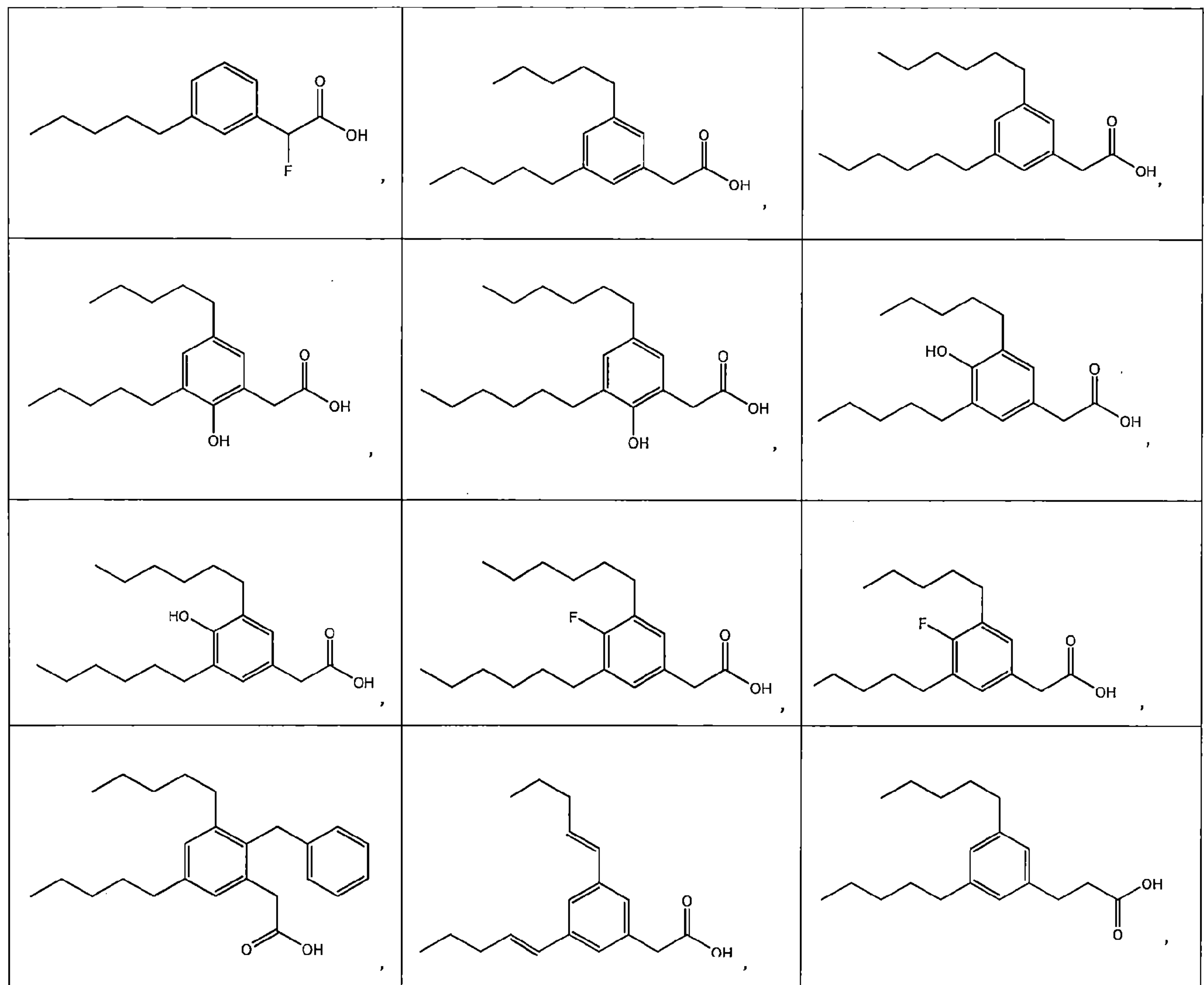
R_3 為 H；且

Q 為 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，其中 m 為 1。

4. 如請求項 1 之用途，其中該化合物係選自由以下結構表示之化合物組

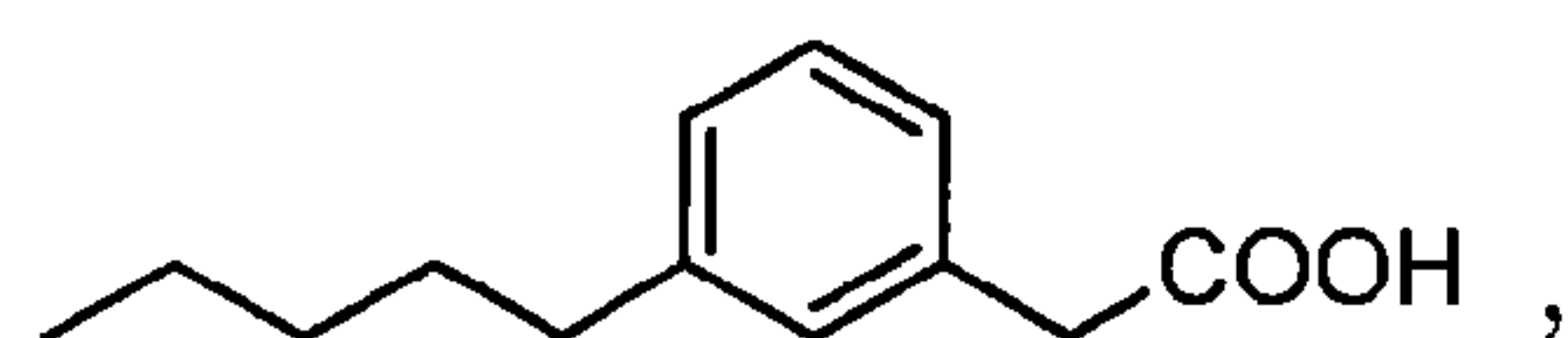
成之群：



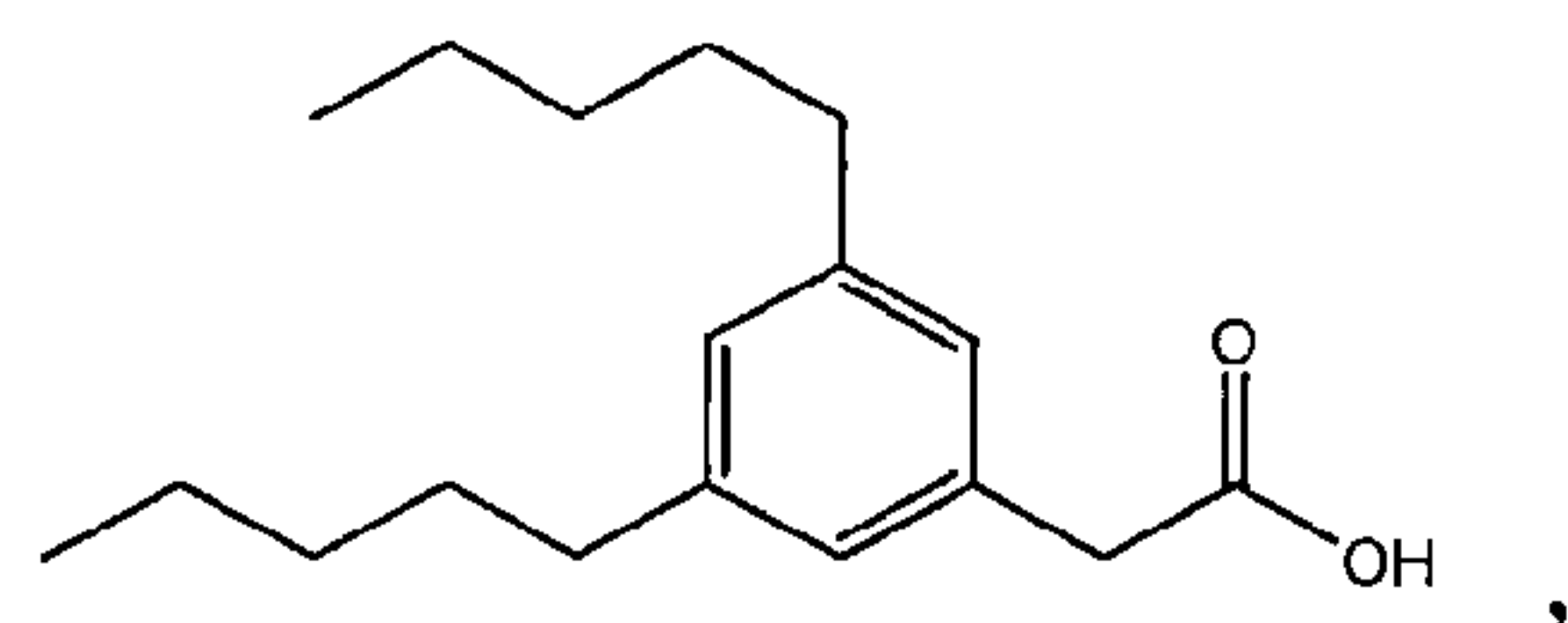
及其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項 4 之用途，其中該化合物係由以下結構表示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項 4 之用途，其中該化合物係由以下結構表示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項 1 至 6 中任一項之用途，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。
8. 如請求項 1 至 6 中任一項之用途，其中該骨質疏鬆症係選自由停經後骨質疏鬆症(原發性 1 型)、原發性 2 型骨質疏鬆症、繼發性骨質疏鬆症、異常高蝕骨細胞生成、骨軟化樣骨質疏鬆症、骨量減少、骨發生不全、骨硬化病、骨壞死、柏哲德氏骨病(Paget's disease of bone)、低磷酸鹽血症及其組合組成之群。
9. 如請求項 7 之用途，其中該骨質疏鬆症係選自由停經後骨質疏鬆症(原發性 1 型)、原發性 2 型骨質疏鬆症、繼發性骨質疏鬆症、異常高蝕骨細胞生成、骨軟化樣骨質疏鬆症、骨量減少、骨發生不全、骨硬化病、骨壞死、柏哲德氏骨病、低磷酸鹽血症及其組合組成之群。
10. 如請求項 8 之用途，其中骨質疏鬆症為停經後骨質疏鬆症(原發性 1 型)、原發性 2 型骨質疏鬆症或繼發性骨質疏鬆症。
11. 如請求項 9 之用途，其中骨質疏鬆症為停經後骨質疏鬆症(原發性 1 型)、原發性 2 型骨質疏鬆症或繼發性骨質疏鬆症。
12. 一種如請求項 1 至 7 中任一項所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物上的用途，該藥物用於在需要其之個體中預防及/或減少骨損失。
13. 如請求項 10 之用途，其中該個體為停經後女性。
14. 如請求項 11 之用途，其中該個體為停經後女性。
15. 如請求項 12 之用途，其中該個體為停經後女性。
16. 一種如請求項 1 至 7 中任一項所定義之由式 I 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備藥物上的用途，該藥物用於在需要其之個體中刺

激骨形成及/或用於刺激骨重塑及/或用於刺激骨母細胞分化及礦化及/或用於抑制骨再吸收。

17. 如請求項 1 至 6 中任一項之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替(Odanacatib)、阿倫膦酸鹽(Alendronate)、利塞膦酸鹽(Risedronate)、依替膦酸鹽(Etidronate)、唑來膦酸鹽(Zoledronate)、帕米膦酸鹽(Pamidronate)、特立帕肽(Teriparatide)、他莫西芬(Tamoxifen)、雷洛昔芬(Raloxifene)及地諾單抗(Denosumab)。
18. 如請求項 7 之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。
19. 如請求項 8 之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。
20. 如請求項 9 之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。
21. 如請求項 10 之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替

磷酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。

22. 如請求項 11 之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。

23. 如請求項 12、15 及 16 中任一項之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。

24. 如請求項 13 之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。

25. 如請求項 14 之用途，其中該化合物是與選自由以下各項組成之群的藥物組合使用：雙膦酸鹽、奧當卡替、阿倫膦酸鹽、利塞膦酸鹽、依替膦酸鹽、唑來膦酸鹽、帕米膦酸鹽、特立帕肽、他莫西芬、雷洛昔芬及地諾單抗。

圖式

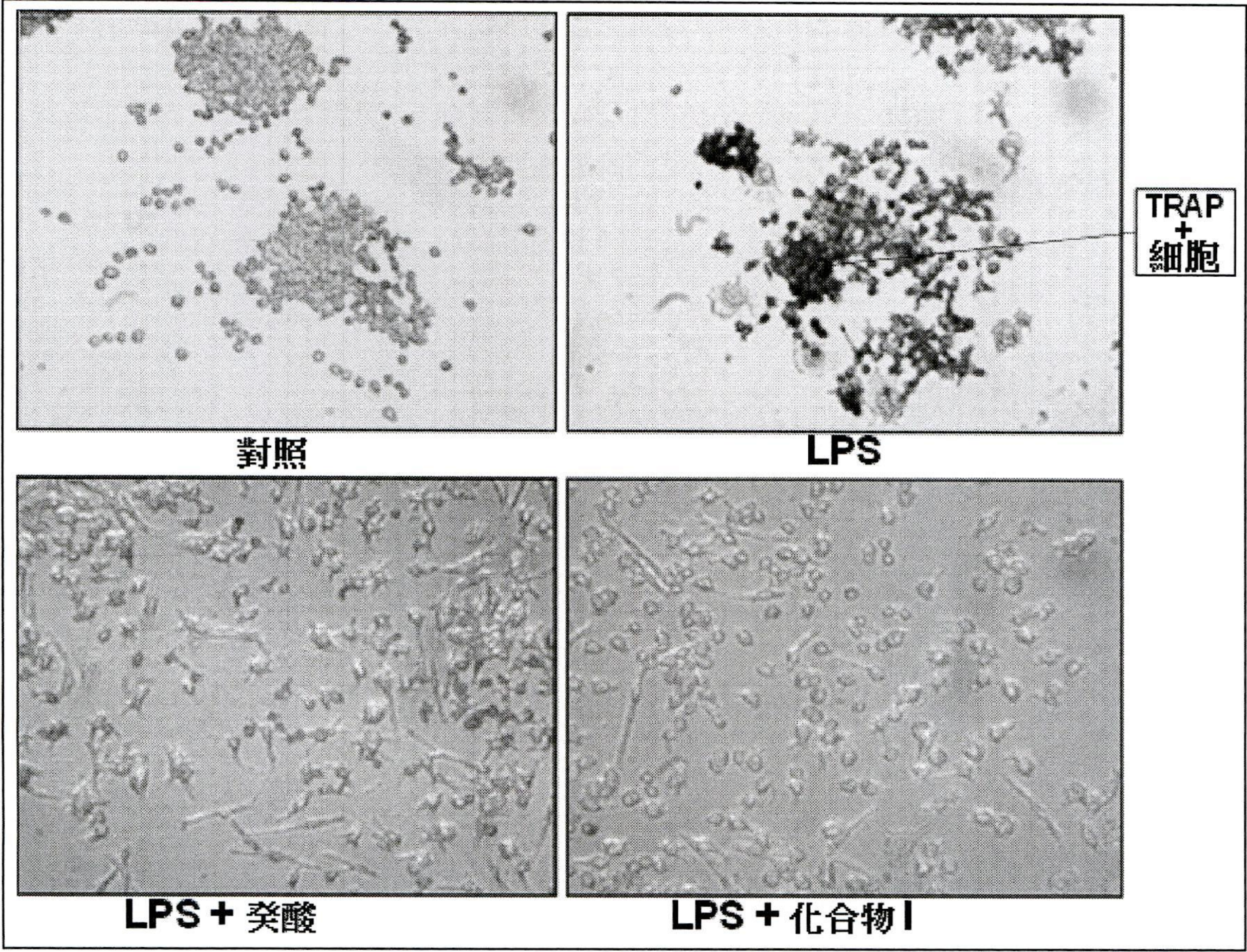


圖 1

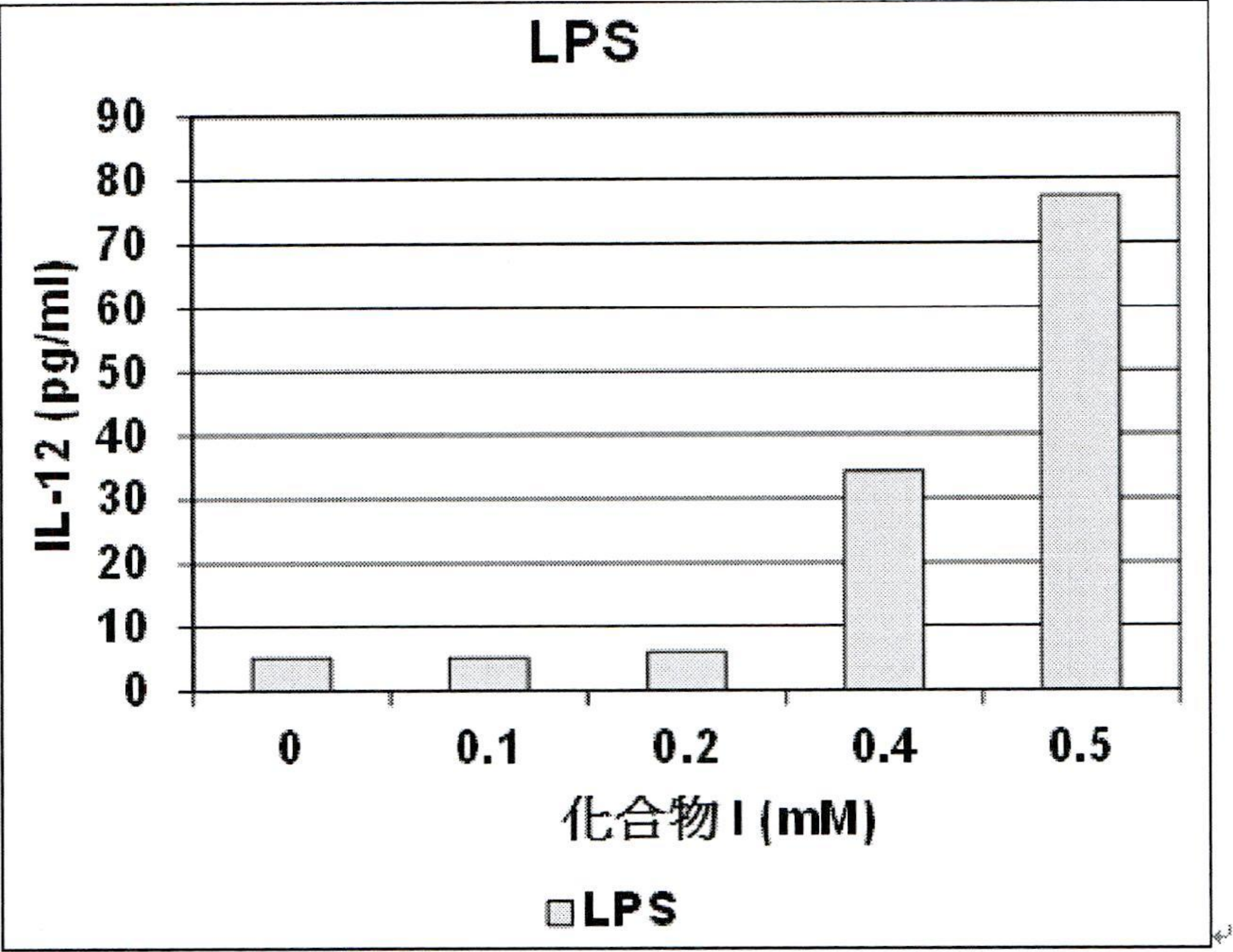


圖 2

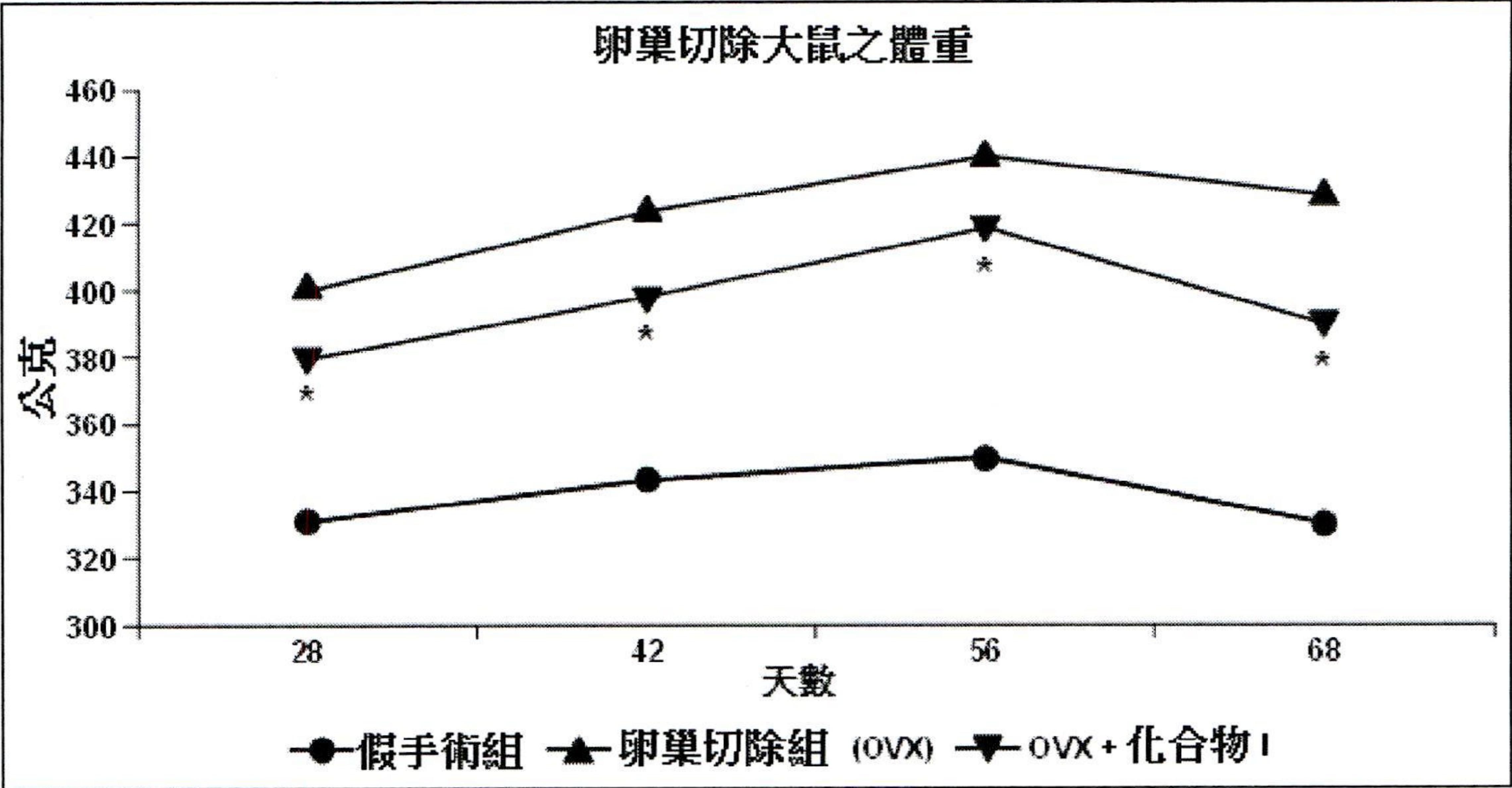


圖 3

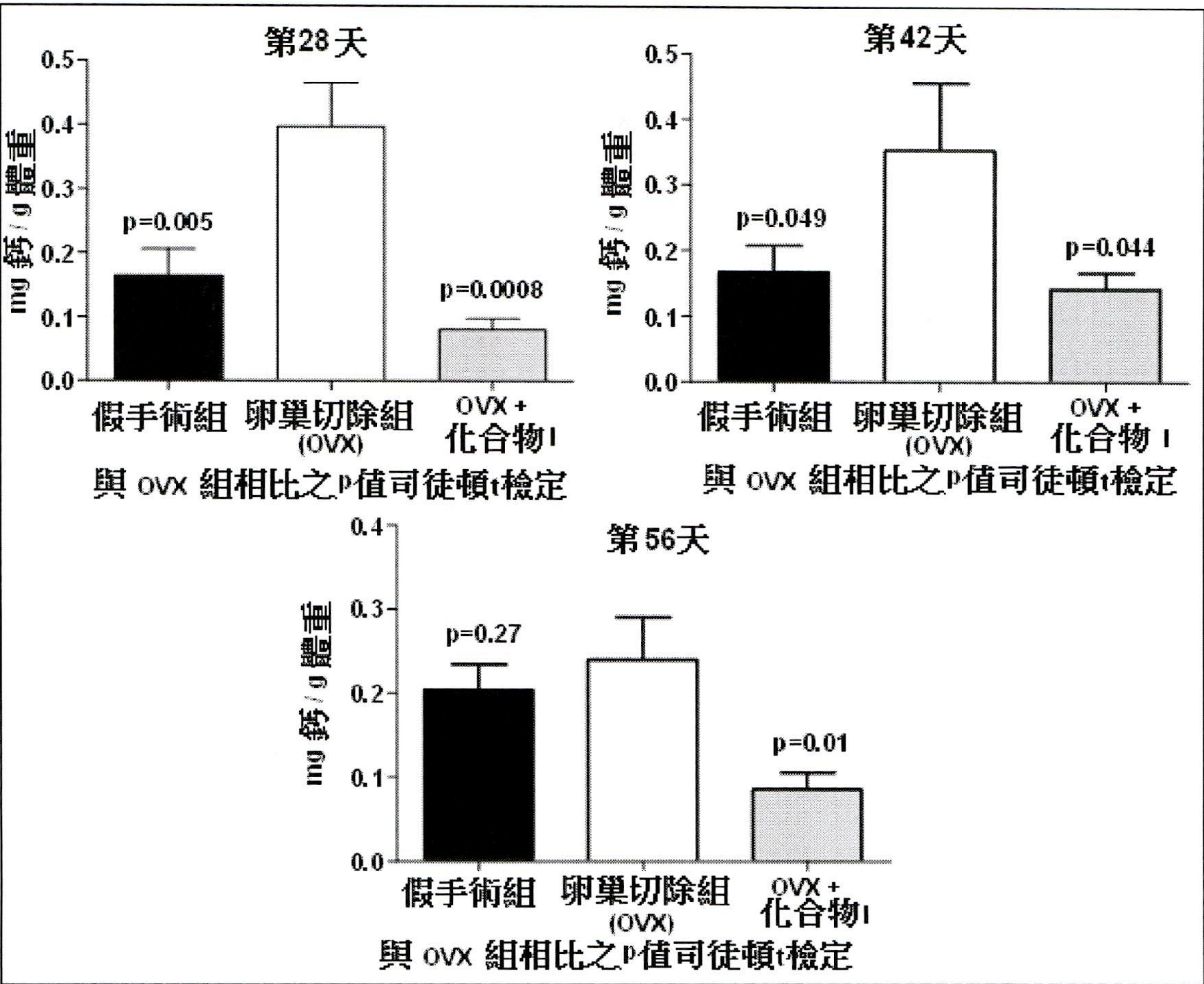


圖 4

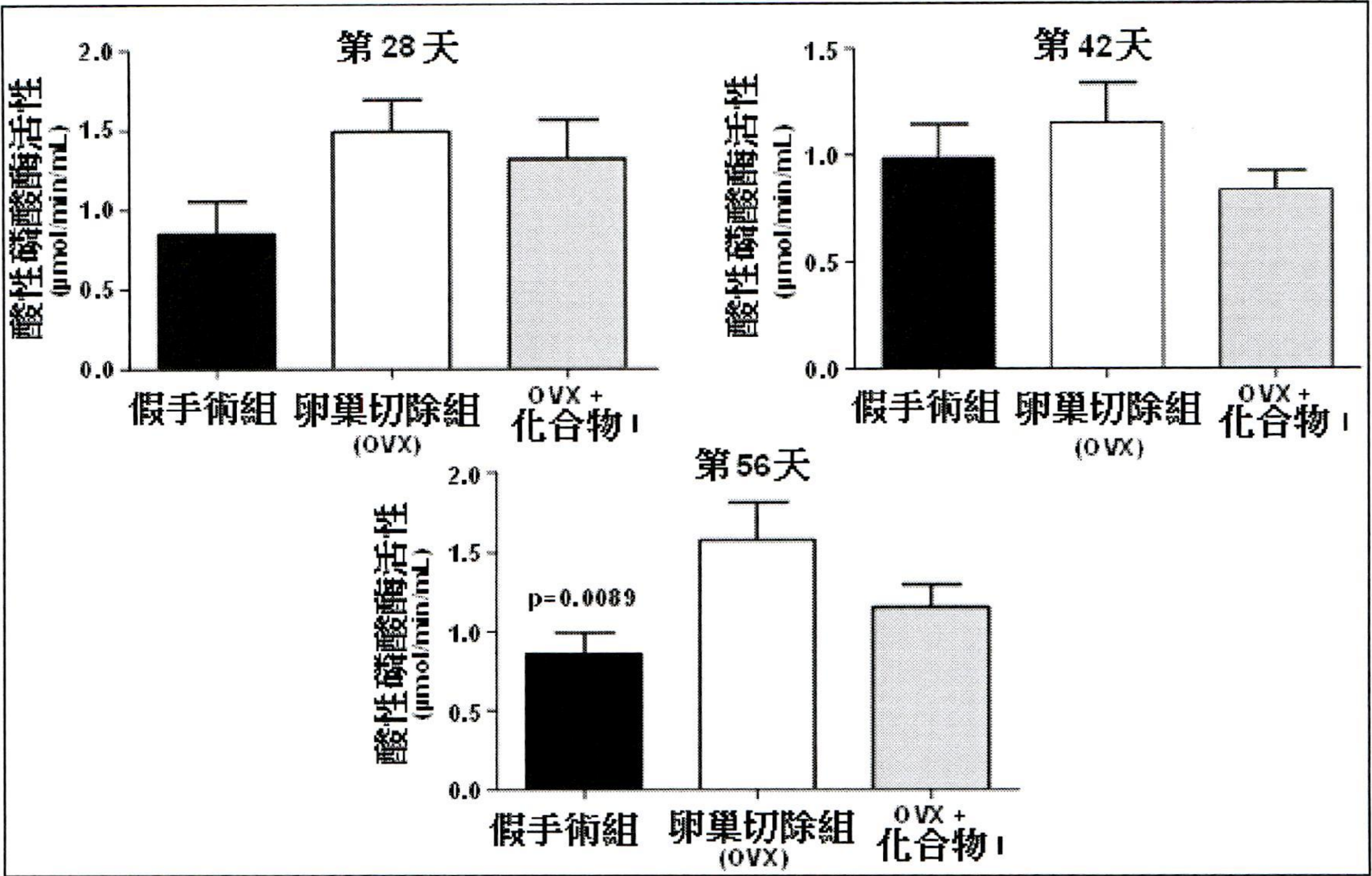


圖 5

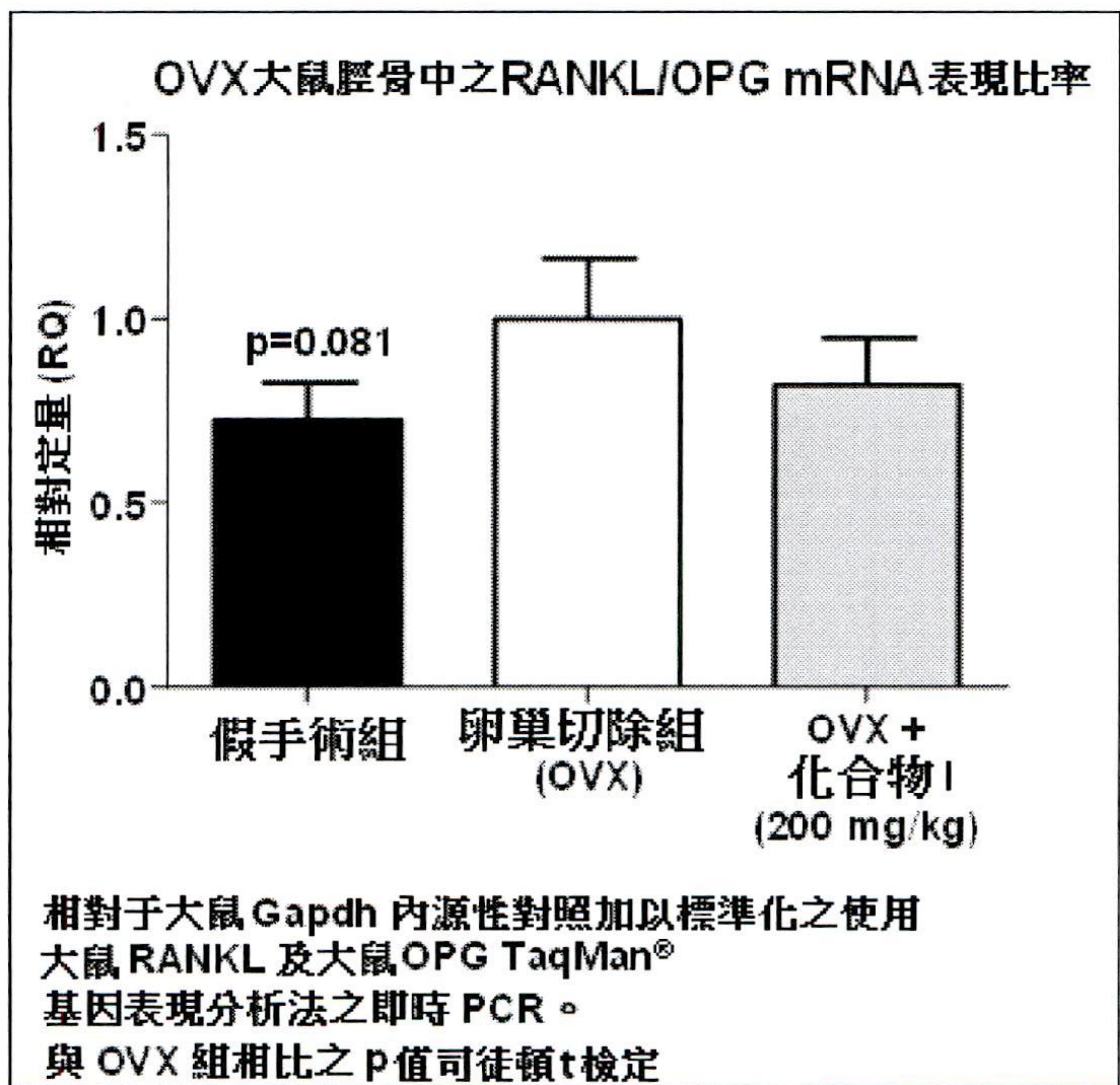


圖 6

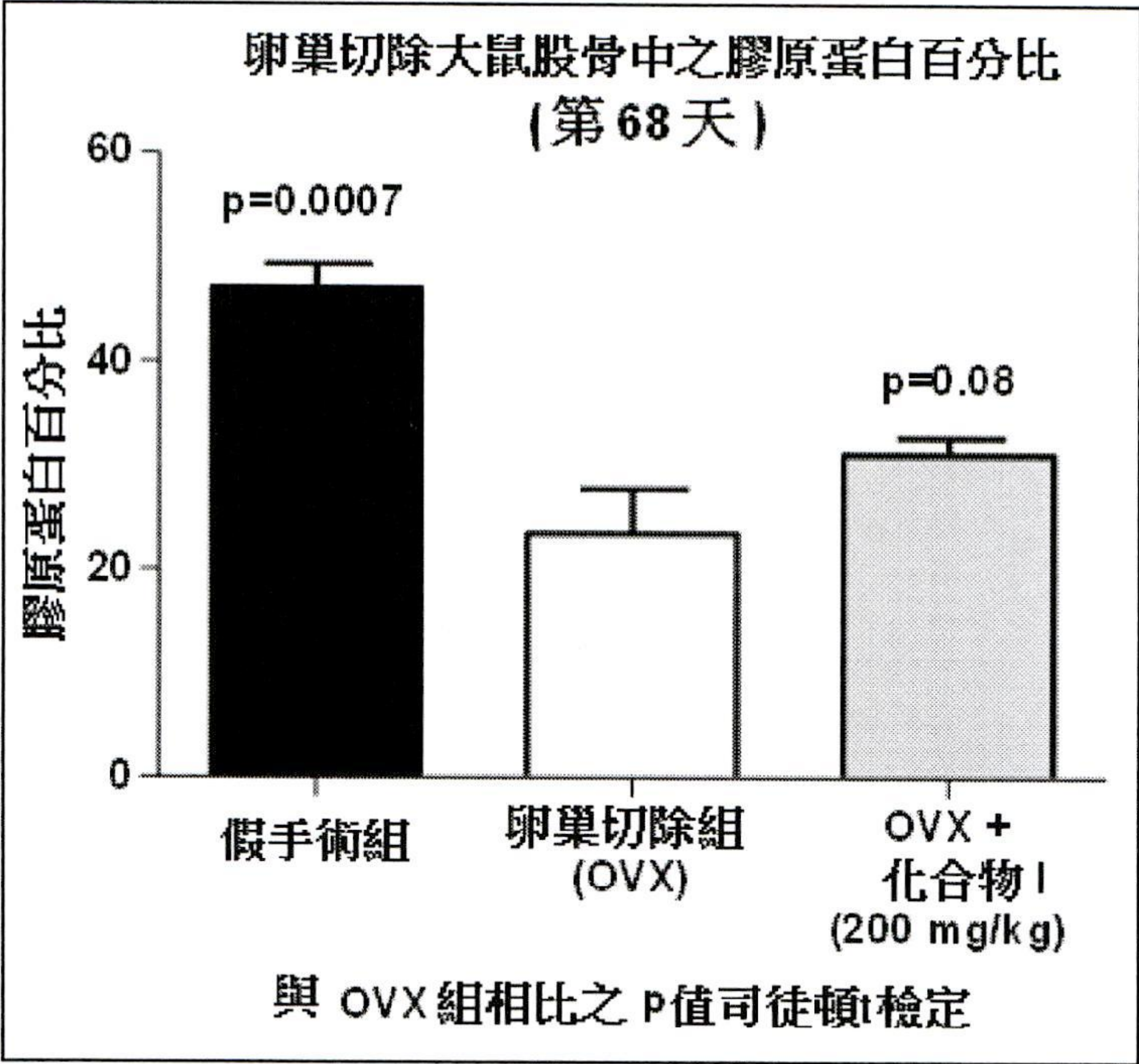


圖 7

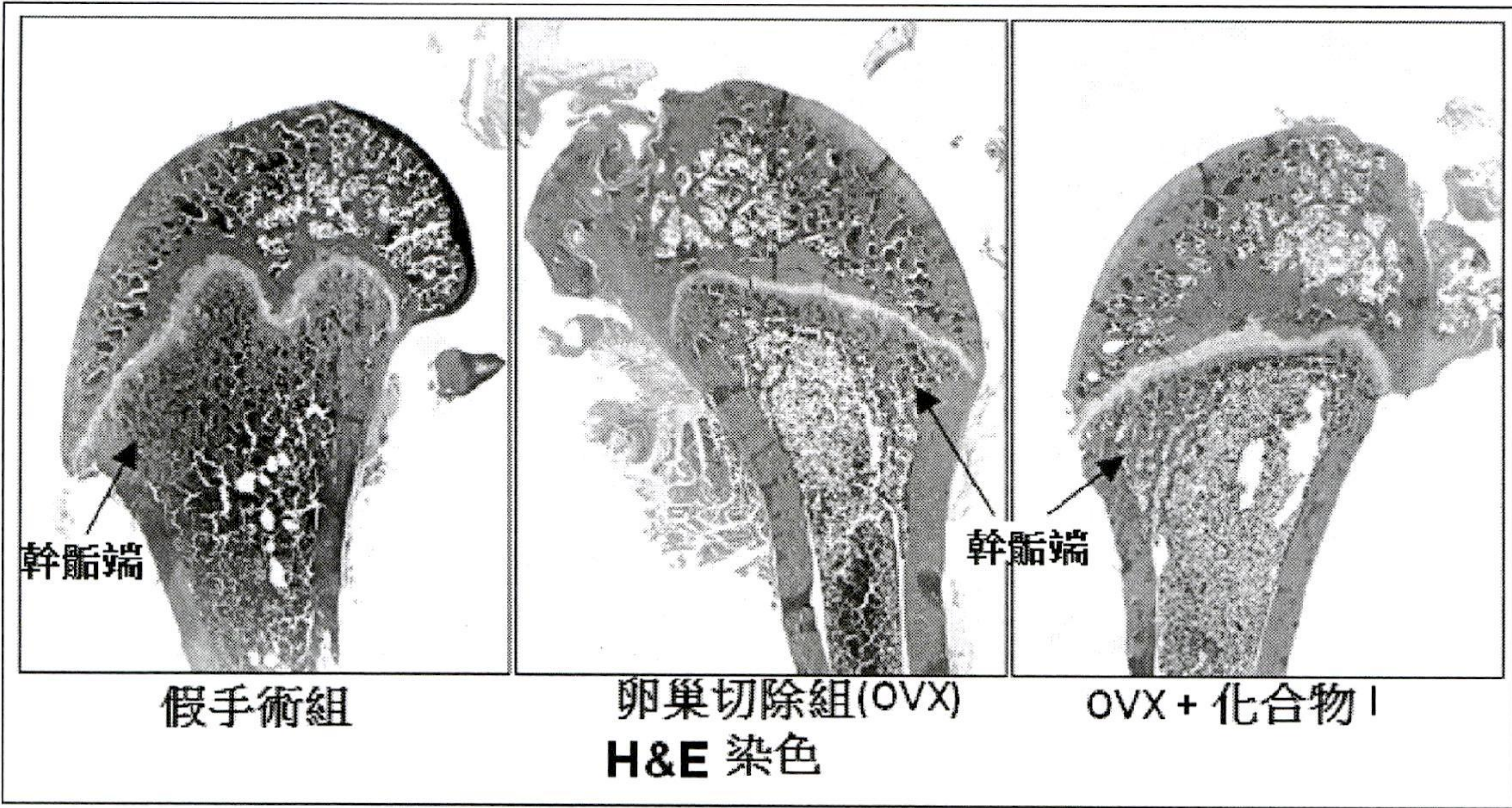


圖 8

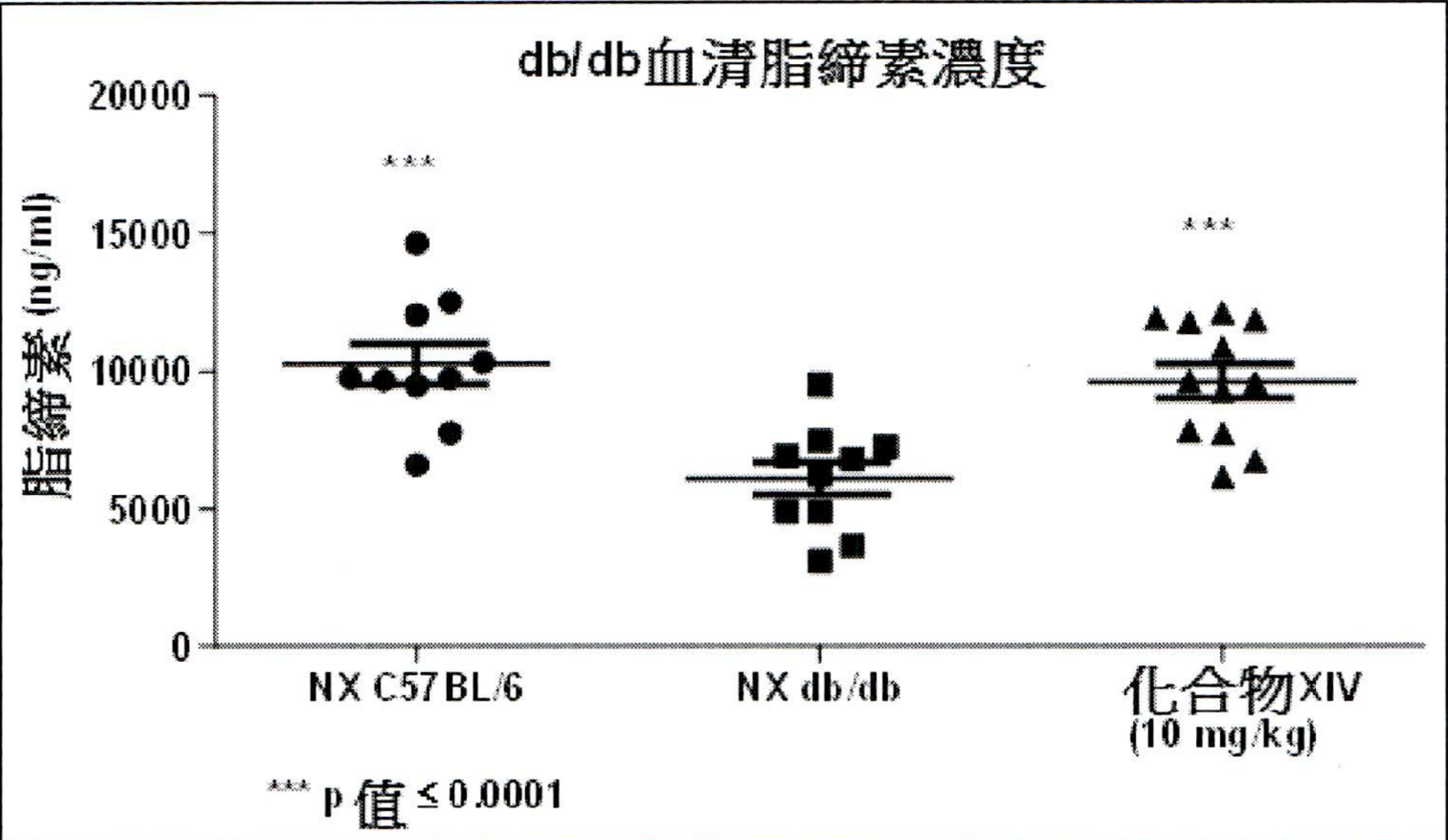


圖 9