



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115154467 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 23

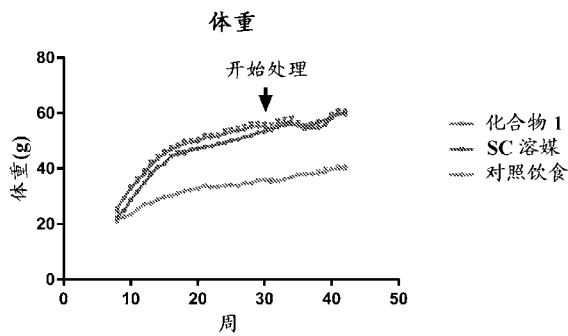
(21) 申请号 202210819034.8	(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
(22) 申请日 2017.06.02	专利代理师 梅黎
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 115154467 A	(51) Int.Cl. A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
(43) 申请公布日 2022.10.11	(56) 对比文件 CN 104013627 A, 2014.09.03 CN 104427985 A, 2015.03.18
(30) 优先权数据 62/345086 2016.06.03 US	审查员 王忠鹏
(62) 分案原申请数据 201780048523.5 2017.06.02	
(73) 专利权人 坎莫森特利克斯公司 地址 美国加利福尼亚州	
(72) 发明人 Z. 苗 I. 查罗	

权利要求书3页 说明书18页 附图3页

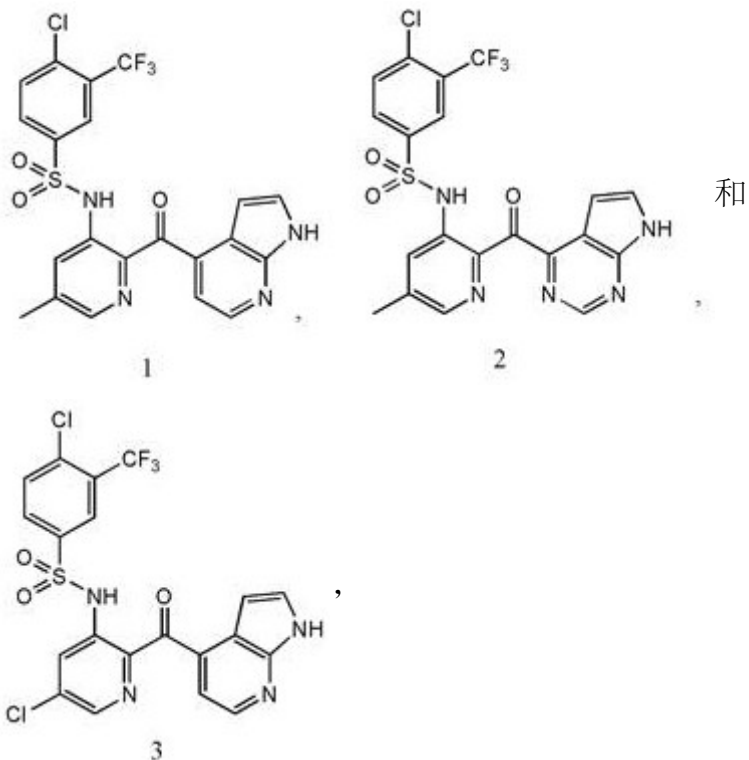
(54) 发明名称
治疗肝纤维化的方法

(57) 摘要
本发明涉及治疗肝纤维化的方法。提供用CCR2拮抗剂治疗肝纤维化的方法。肝纤维化可能与非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、新发性肝硬化、非肝硬化性肝纤维化、2型糖尿病 (T2DM) 或代谢综合征 (MS) 相关。

在 HFD/果糖诱导的 NASH 模型中体重的变化

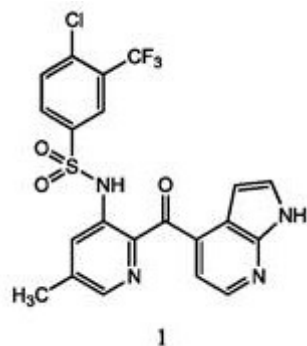


1. 化合物在制造用于治疗患者的肝纤维化的药物中的用途,其中所述化合物选自:



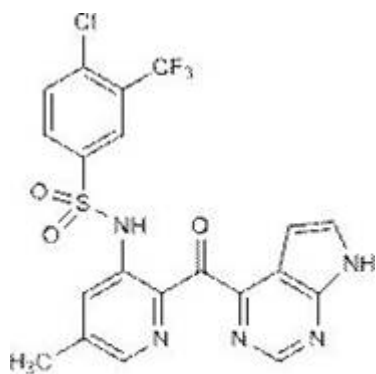
其中,所述肝纤维化与非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 或非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 相关。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

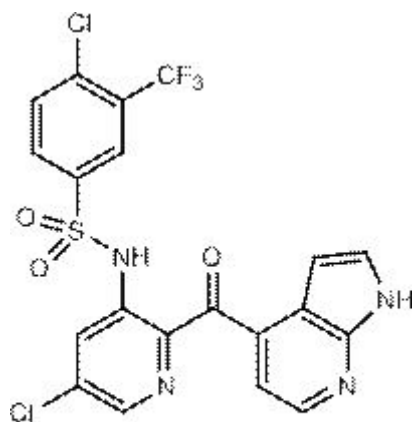
3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物是



2

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述化合物是



3

或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述肝纤维化是非肝硬化性肝纤维化。

6. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述NASH与2型糖尿病 (T2DM) 相关。

7. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述NASH与代谢综合征 (MS) 相关。

8. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物改善胰岛素敏感性。

9. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物改善葡萄糖耐受性。

10. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物降低肝脏甘油三酯累积。

11. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物降低丙氨酸转氨酶 (ALT) 浓度。

12. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物降低天冬氨酸转氨酶 (AST) 浓度。

13. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物降低肝脏胶原含量。

14. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物降低肝脏巨噬细胞含量。

15. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物降低脂肪组织巨噬细胞含量。

16. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述化合物降低网膜脂肪组织含量。

17. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述化合物降低肝脏胆固醇水平。
18. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述化合物降低胆红素水平。
19. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述化合物减少肝纤维化。

治疗肝纤维化的方法

[0001] 本申请是国际申请日为2017年6月2日的发明名称为“治疗肝纤维化的方法”、国家申请号为201780048523.5的发明专利申请的分案申请。

[0002] 领域

[0003] 本申请按照35 U.S.C. § 119(e) 要求于2016年6月3日提交的题为“治疗肝纤维化的方法”的美国临时专利申请第62/345,086号的权益,该申请全部内容通过引用并入本文。

[0004] 本公开描述了用CCR2拮抗剂治疗肝纤维化的方法。所述肝纤维化可能与非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、新发性肝硬化、非肝硬化性肝纤维化、2型糖尿病 (T2DM) 或代谢综合征 (MS) 相关。

[0005] 背景

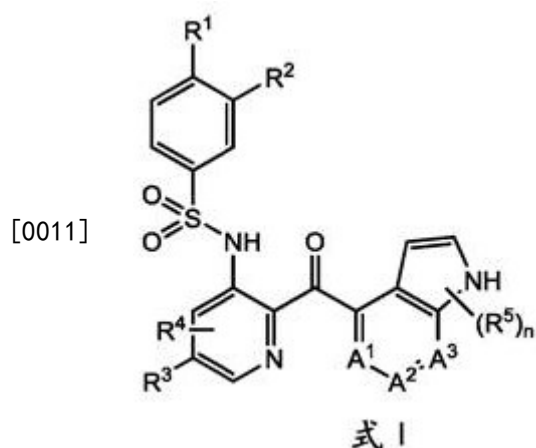
[0006] 肝纤维化起因于在大多数类型的慢性肝病中发生的细胞外基质蛋白 (包括胶原) 的过度累积。非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种医学病症,其特征在于肝脏中脂肪的累积 (称为脂肪浸润)。高达85%的NAFLD患者患有糖尿病或葡萄糖耐受性受损。非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是NAFLD的最严重形式,其中存在脂肪浸润以及肝脏炎症 (脂肪性肝炎)。NASH影响2%到5%的美国人。

[0007] NASH和NAFLD都变得更加普遍,可能是因为肥胖率增加。肥胖还会导致糖尿病和高血液胆固醇,这可能进一步使NASH患者的健康状况复杂化。目前需要对可能与非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、新发性肝硬化、非肝硬化性肝纤维化、2型糖尿病 (T2DM) 或代谢综合征 (MS) 相关的肝纤维化的更好治疗。

[0008] CCR2拮抗剂已在美国专利第8,519,135、7,622,583、7,884,110和8,093,247号以及美国专利公开2006/0173019中描述。

[0009] 简要概述

[0010] 本公开涉及一种治疗患者的肝纤维化的方法,包括给予有此需要的患者有效量的式I化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐,其中

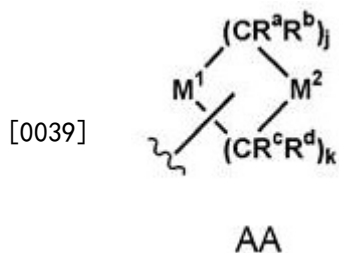
[0013] R^1 是卤素或 C_{1-6} 烷基;

[0014] R^2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 -CN;

- [0015] R^3 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；
- [0016] R^4 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；
- [0017] 每个 R^5 独立地是 C_{1-6} 烷基、-OH或-NH₂；
- [0018] n是0、1、2或3；和
- [0019] A^1 、 A^2 和 A^3 中的每一个是-CH-或-N-，其中 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一个是-N-。
- [0020] 附图
- [0021] 图1示出HFD/果糖诱导的NASH模型中体重的变化。
- [0022] 图2示出HFD/果糖诱导的NASH模型中血清ALT和AST水平。
- [0023] 图3示出在FHD/果糖诱导的NASH模型中用溶媒或化合物1处理的动物的天狼星红染色的肝切片的代表性图像。
- [0024] 图4示出在HFD/果糖诱导的NASH模型中用化合物1或溶媒处理的动物中天狼星红染色的百分比。
- [0025] 图5示出在MCD诱导的NASH模型中血清ALT和AST水平。
- [0026] 图6示出在MCD诱导的NASH模型中用化合物1、CVC或溶媒处理的动物中天狼星红阳性区域的百分比。
- [0027] 详细说明
- [0028] 缩写与定义
- [0029] 在描述本公开的化合物、组合物、方法和过程时，下列术语具有以下含义，除非另有说明。
- [0030] “烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指可以是具有指定碳原子数目（即 C_{1-8} 意指1-8个碳原子）的直链、环状或支链或其组合的烃基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、环戊基、（环己基）甲基、环丙基甲基、二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷等。烷基可以是未取代的，除非另有说明。取代的烷基的实例包括卤代烷基、硫代烷基、氨基烷基等。
- [0031] “烷氧基”是指-O-烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基等。
- [0032] “烯基”是指可以是直链、环状或支链或其组合的不饱和烃基。优选具有2-8个碳原子的烯基，虽然烯基可具有多于8个碳原子。烯基可含有1、2或3个碳-碳双键。烯基的实例包括乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁-2-烯基、正己-3-烯基、环己烯基、环戊烯基等。烯基是未取代的，除非另有说明。
- [0033] “炔基”是指可以是直链、环状或支链或其组合的不饱和烃基。优选具有2-8个碳原子的炔基。炔基可含有1、2或3个碳-碳三键。炔基的实例包括乙炔基、正丙炔基、正丁-2-炔基、正己-3-炔基等。炔基是未取代的，除非另有说明。
- [0034] “芳基”是指具有单环（一环）或可稠合在一起或共价连接的多环（二环）的多不饱和的芳族烃基。优选具有6-10个碳原子的芳基，其中这个碳原子数目可通过例如 C_{6-10} 指明。芳基的实例包括苯基和萘-1-基、萘-2-基、联苯基等。芳基是未取代的，除非另有说明。
- [0035] “卤代”或“卤素”，本身或作为取代基的一部分是指氯、溴、碘或氟原子。
- [0036] “卤代烷基”，作为取代的烷基，是指一卤代烷基或多卤代烷基，最通常被1-3个卤素原子取代。实例包括1-氯乙基、3-溴丙基、三氟甲基等。
- [0037] “杂环基”是指含有至少一个选自氮、氧或硫的杂原子（通常1-5个杂原子）的饱和

或不饱和的非芳族环。杂环基团可以是单环或二环。优选这些基团含有0-5个氮原子、0-2个硫原子和0-2个氧原子。更优选地,这些基团含有0-3个氮原子、0-1个硫原子和0-1个氧原子。杂环基团的实例包括吡咯烷、哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧杂环戊烷、邻苯二甲酰亚胺、哌嗪、1,4-二氧杂环己烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-二氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环等。优选的杂环基团为单环,尽管它们可与芳基或杂芳基环系统稠合或共价连接。

[0038] 在一个优选的实施方案中,所述杂环基团可用下式(AA)表示:



[0040] 其中式(AA)通过自由价与 M^1 或 M^2 连接; M^1 表示O、 NR^e 或 $S(O)_1$; M^2 表示 $CR^f R^g$ 、O、 $S(O)_1$ 或 NR^e ; l 为0、1或2; j 为1、2或3; k 为1、2或3,前提条件是 $j + k$ 为3、4或5;且 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 独立地选自氢、卤素、未取代的或取代的 C_{1-8} 烷基、未取代的或取代的 C_{2-8} 烯基、未取代的或取代的 C_{2-8} 炔基、 $-COR^h$ 、 $-CO_2R^h$ 、 $-CONR^h R^i$ 、 $-NR^h COR^i$ 、 $-SO_2R^h$ 、 $-SO_2NR^h R^i$ 、 $-NSO_2R^h R^i$ 、 $-NR^h R^i$ 、 $-OR^h$ 、 $-Q^1COR^h$ 、 $-Q^1CO_2R^h$ 、 $-Q^1CONR^h R^i$ 、 $-Q^1NR^h COR^i$ 、 $-Q^1SO_2R^{28}$ 、 $-Q^1SO_2NR^h R^i$ 、 $-Q^1NSO_2R^h R^i$ 、 $-Q^1NR^h R^i$ 、 $-Q^1OR^h$,其中 Q^1 是选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基的成员,且 R^h 和 R^i 独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基,且其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 和 R^i 取代基各自的脂族部分被选自以下的1-3个成员任选取代:卤素、 $-OH$ 、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)NHR^n$ 、 $-OC(O)NR^n R^o$ 、 $-SH$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^n$ 、 $-S(O)_2NR^n R^o$ 、 $-NHS(O)_2R^n$ 、 $-NR^n S(O)_2R^o$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^n$ 、 $-C(O)NR^n R^o$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-NHC(O)R^o$ 、 $-NR^n C(O)R^o$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^n C(O)NH_2$ 、 $-NR^n C(O)NHR^o$ 、 $-NHC(O)NHR^n$ 、 $-NR^n C(O)NR^o R^p$ 、 $-NHC(O)NR^n R^o$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NHCO_2R^n$ 、 $-NR^n CO_2R^o$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^n R^o$ 、 $-NR^n S(O)NH_2$ 和 $-NR^n S(O)_2NHR^o$,其中 R^n 、 R^o 和 R^p 独立地为未取代的 C_{1-8} 烷基。另外, R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 的任2个可以结合形成桥接环系统或螺环环系统。

[0041] 在一个优选的实施方案中,不是氢的 $R^a + R^b + R^c + R^d$ 基团的数目为0、1或2。在一个更优选的实施方案中, R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 独立地选自氢、卤素、未取代的或取代的 C_{1-8} 烷基、 $-COR^h$ 、 $-CO_2R^h$ 、 $-CONR^h R^i$ 、 $-NR^h COR^i$ 、 $-SO_2R^h$ 、 $-SO_2NR^h R^i$ 、 $-NSO_2R^h R^i$ 、 $-NR^h R^i$ 和 $-OR^h$,其中 R^h 和 R^i 独立地选自氢和未取代的 C_{1-8} 烷基,且其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 取代基各自的脂族部分被选自以下的1-3个成员任选取代:卤素、 $-OH$ 、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)NHR^n$ 、 $-OC(O)NR^n R^o$ 、 $-SH$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^o$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^n$ 、 $-S(O)_2NR^n R^o$ 、 $-NHS(O)_2R^n$ 、 $-NR^n S(O)_2R^o$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^n$ 、 $-C(O)NR^n R^o$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-NHC(O)R^n$ 、 $-NR^n C(O)R^o$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^n C(O)NH_2$ 、 $-NR^n C(O)NHR^o$ 、 $-NHC(O)NHR^n$ 、 $-NR^n C(O)NR^o R^p$ 、 $-NHC(O)NR^n R^o$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NHCO_2R^n$ 、 $-NR^n CO_2R^o$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^n R^o$ 、 $-NR^n S(O)NH_2$ 和 $-NR^n S(O)_2NHR^o$,其中 R^n 、 R^o 和 R^p 独立地为未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0042] 在一个更优选的实施方案中, R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。在另一个优选的实施方案中, R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 的至少3个为氢。

[0043] “杂芳基”是指含有至少一个杂原子的芳族基团,其中杂芳基可为单环或二环。实例包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、氮杂吲哚基、氮杂吲唑基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基或噻吩基。优选的杂芳基是具有至少一个芳基环氮原子的杂芳基,例如喹啉基、喹喔啉基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻唑基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基等。优选的6-环杂芳基系统包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基等。优选的5-环杂芳基系统包括异噻唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基等。

[0044] 杂环基和杂芳基可在任何可用的环碳原子或杂原子上连接。每个杂环基和杂芳基可具有一个或多个环。当多环存在时,它们可稠合在一起或共价连接。每个杂环基和杂芳基必须含有至少一个选自氮、氧或硫的杂原子(通常1-5个杂原子)。优选这些基团含有0-5个氮原子、0-2个硫原子和0-2个氧原子。更优选这些基团含有0-3个氮原子、0-1个硫原子和0-1个氧原子。杂环基和杂芳基是未取代的,除非另有说明。对于取代的基团,取代基可在碳或杂原子上。例如,当取代基为氧代(=O或-O⁻)时,所得基团可具有羰基(-C(O)-)或N-氧化物(-N⁺-O⁻)。

[0045] 取代的烷基、取代的烯基和取代的炔基的合适取代基包括卤素、-CN、-CO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR'R''、氧代(=O或-O⁻)、-OR'、-OC(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NO₂、-NR'C(O)R'、-NR''C(O)NR'R''、-NR'R''、-NR'CO₂R'、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)₂R''、-NR''S(O)NR'R''、-NR''S(O)₂NR'R''、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'-C(NHR'')=NR''、-SiR'R''R'''、-N₃、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的3-10元杂环基。可能的取代基数目的范围为0至(2m'+1),其中m'为该基团中碳原子的总数。

[0046] 取代的芳基、取代的杂芳基和取代的杂环基的合适取代基包括卤素、-CN、-CO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR'R''、氧代(=O或-O⁻)、-OR'、-OC(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NO₂、-NR'C(O)R'、-NR''C(O)NR'R''、-NR'R''、-NR'CO₂R'、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)₂R''、-NR''S(O)NR'R''、-NR''S(O)₂NR'R''、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'-C(NHR'')=NR''、-SiR'R''R'''、-N₃、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的C₂₋₈烯基、取代或未取代的C₂₋₈炔基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的3-10元杂环基。可能的取代基数目的范围为零至芳族环系统中打开的化合价的总数。

[0047] 如上所用,R'、R''和R'''各自独立地是指多种基团包括氢、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的C₂₋₈烯基、取代或未取代的C₂₋₈炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基。当R'和R''与同一氮原子连接时,它们可与氮原子结合形成3-、4-、5-、6-或7-元环(例如-NR'R''包括1-吡咯烷基和4-吗啉基)。此外,R'和R''、R'和R'''或R'和R'''可与它们所连接的原子一起形成取代或未取代的5-、6-或7-元环。

[0048] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可被式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-的取代基

任选置换,其中T和U独立地为-NR' '''、-O-、-CH₂-或单键,q为0-2的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可被式-A'-(CH₂)_r-B'的取代基任选置换,其中A'和B'独立地为-CH₂-、-O-、-NR' '''、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR' '''或单键且r为1-3的整数。如此形成的新环的单键之一可被双键任选置换。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可被式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-的取代基任选置换,其中s和t独立地为0-3的整数,且X为-O-、-NR' '''、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR' '-。R' '''选自氢或未取代的C₁₋₈烷基。

[0049] “杂原子”意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0050] “高于天然同位素丰度”是指如天然测得的化学元素的同位素的丰度。

[0051] “药学上可接受的”载体、稀释剂或赋形剂是与制剂的其他成分相容并对其接受者无害的载体、稀释剂或赋形剂。

[0052] “药学上可接受的盐”是指对于给予患者(诸如哺乳动物)是可接受的盐(例如对于指定剂量方案具有可接受的哺乳动物安全性的盐)。这类盐可衍生自药学上可接受的无机或有机碱和药学上可接受的无机或有机酸,这取决于本文所述化合物上存在的具体取代基。当本公开的化合物含有相对酸性的官能团时,通过以纯净形式或在合适的惰性溶剂中使中性形式的所述化合物与足量的所需碱接触,可获得碱加成盐。衍生自药学上可接受的无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、三价铁、二价铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺、叔胺和季铵的盐,包括取代的胺、环状胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本公开的化合物含有相对碱性的官能团时,可通过以纯净形式或在合适的惰性溶剂中,使中性形式的所述化合物与足量的所需酸接触,来获得酸加成盐。衍生自药学上可接受的酸的盐包括乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、烟酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0053] 还包括氨基酸的盐(例如精氨酸盐等)和有机酸像葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如Berge, S.M.等,“Pharmaceutical Salts”, J. *Pharmaceutical Science*, 1977, 66:1-19)。本公开的某些具体化合物含有允许化合物转化成碱或酸加成盐的碱性和酸性官能团二者。

[0054] 可通过使盐与碱或酸接触,并以常规方式分离母体化合物,来使中性形式的化合物再生。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,诸如极性溶剂中的溶解度,然而在别的方面,对于本公开的目的,盐等同于化合物的母体形式。

[0055] 除盐形式以外,本公开还提供呈前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下容易进行化学变化以提供本公开化合物的化合物。另外,前药可在离体环境中通过化学或生物化学方法转化成本公开的化合物。例如,当置于具有合适的酶或化学试剂的经皮贴剂储库中时,前药可慢慢转化成本公开的化合物。

[0056] “治疗有效量”是指当给予需要治疗的患者时足以使治疗生效的量。

[0057] 本文所用“治疗”或“医治”是指治疗或医治患者诸如哺乳动物(特别是人或陪伴动

物)的疾病或医学病况,其包括改善疾病或医学病况,即消除患者的疾病或医学病况或引起患者的疾病或医学病况消退;抑制疾病或医学病况,例如减慢或阻止患者的疾病或医学病况的发展;或减轻患者的疾病或医学病况的症状;或预防疾病发展。

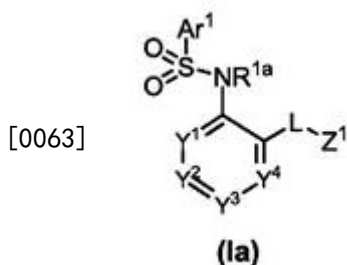
[0058] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。一般来说,溶剂化形式和非溶剂化形式两者均意欲包括在本公开的范围內。

[0059] 对本领域技术人员将是显然的是,本公开的某些化合物可以互变异构形式存在,化合物的所有这类互变异构形式都在本公开的范围內。本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映体、几何异构体和各个异构体(例如单独的对映体)均欲包括在本公开的范围內。

[0060] 可以制备所述化合物,使得任何数目的氢原子被氘(^2H)同位素置换。本公开的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。非天然比例的同位素可以定义为从自然界中发现的量到由100%的所讨论原子组成的量。例如,化合物可以掺入放射性同位素,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C),或非放射性同位素,例如氘(^2H)或碳-13(^{13}C)。这种同位素变体可以为本申请中其他地方描述的那些提供额外的实用性。本公开的化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都旨在包括在本公开的范围內。例如,本公开化合物的同位素变体可以发现另外的实用性,包括但不限于,作为诊断和/或成像试剂,或作为细胞毒性/放射毒性治疗剂。另外,本公开化合物的同位素变体可具有改变的药代动力学和药效学特征,其可有助于在治疗期间增强的安全性、耐受性或功效。

[0061] 治疗肝纤维化的方法

[0062] 本公开提供治疗患者的肝纤维化的方法,包括给予有此需要的患者有效量的式Ia化合物:



[0064] 或其药学上可接受的盐,其中

[0065] Ar^1 选自取代或未取代的 C_{6-10} 芳基和取代或未取代的5-至10-元杂芳基;

[0066] R^{1a} 选自氢、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基和取代或未取代的3-至10-元杂环基;

[0067] Y^1 选自 $-\text{CR}^{2a}-$ 、 $-\text{N}-$ 和 $-\text{N}^+(\text{O})^-$;

[0068] Y^2 选自 $-\text{CR}^{2b}-$ 、 $-\text{N}-$ 和 $-\text{N}^+(\text{O})^-$;

[0069] Y^3 选自 $-\text{CR}^{2c}-$ 、 $-\text{N}-$ 和 $-\text{N}^+(\text{O})^-$;

[0070] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{OR}^{3a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{SR}^{3a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}\text{R}^{5a}$ 、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的3-至10-元杂环基、取代的或未未

取代的 C_{6-10} 芳基和取代或未取代的5-至10-元杂芳基；

[0071] R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的5-至10-元杂芳基和取代或未取代的3-至10-元杂环基；

[0072] R^{3a} 和 R^{4a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 或 R^{3a} 和 R^{5a} 可以与它们所连接的原子一起形成取代或未取代的5-、6-或7-元环；

[0073] L选自键、-O-、-S-、-S(O)-、 $S(O)_2$ -、 $-CR^6R^7$ -、 $-NR^8$ -、-C(O)-和 $-NR^8C(O)-$ ；

[0074] R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的3-至10-元杂环基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、-CN、-OR⁹、 $-NR^{10}R^{11}$ 、-S(O) R^9 和-S(O) $_2R^9$ ；

[0075] R^6 和 R^7 可以与它们所连接的碳原子一起形成取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的3-至10-元杂环；

[0076] R^9 选自氢、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的5-10-元杂芳基和取代或未取代的3-至10-元杂环基；

[0077] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的3-至10-元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的5-至10-元杂芳基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基和取代或未取代的 C_{2-8} 炔基；

[0078] $-NR^{10}R^{11}$ 的 R^{10} 和 R^{11} 可以与氮一起形成取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的3-至10-元杂环基；

[0079] R^8 选自氢、C(O) R^{12} 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的3-至10-元杂环基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基和取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0080] R^{12} 选自取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的3-至10-元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基和取代或未取代的5-至10-元杂芳基；

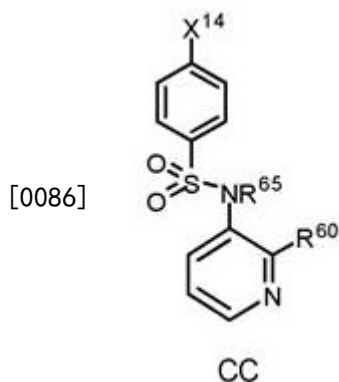
[0081] Z^1 选自取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的5-至10-元杂芳基、取代或未取代的3-至10-元杂环基和 $-NR^{13}R^{14}$ ；

[0082] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的3-至10-元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的5-至10-元杂芳基、取代或未取代的(C_{1-4} 烷基)-(C_{6-10} 芳基)和取代或未取代的(C_{1-4} 烷基)-(5-至10-元杂芳基)；

[0083] R^{13} 和 R^{14} 可以与氮一起形成取代或未取代的4-、5-、6-或7-元杂环基；

[0084] Y^4 选自-N-和 $-N^+(O)^-$ 。

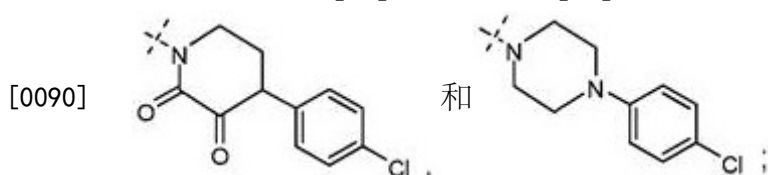
[0085] 在一些实施方案中，式CC化合物被排除在式(Ia)之外：



[0087] 其中 X^{14} 选自 $-Cl$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 和 $-CH_2CH_2-$ (苯基)；

[0088] R^{65} 选自氢、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基和取代或未取代的 $-SO_2$ (苯基)；和

[0089] R^{60} 选自 $-NR^{61}CH_2CH_2OR^{62}$ 、 $-NR^{61}CH_2CH_2NR^{63}R^{64}$ 、 $-NR^{61}CH_2CH_2SR^{62}$ 、



[0091] 其中 R^{61} 选自氢和取代或未取代的苯基；

[0092] R^{62} 选自取代或未取代的苯基和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基；和

[0093] R^{63} 和 R^{64} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的 $-SO_2$ (苯基)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)C(O)OH$ 和 $-C(O)_2C(CH_3)_3$ 。

[0094] 在一些实施方案中, Z^1 是取代或未取代的5-至10-元杂芳基。

[0095] 在一些实施方案中, L 是 $-C(O)-$ 。

[0096] 在一些实施方案中, Y^1 是 $-CR^{2a}-$ ； Y^2 是 $-CR^{2b}-$ ； Y^3 是 $-CR^{2c}-$ ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基。

[0097] 在一些实施方案中, R^{1a} 选自氢或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基。

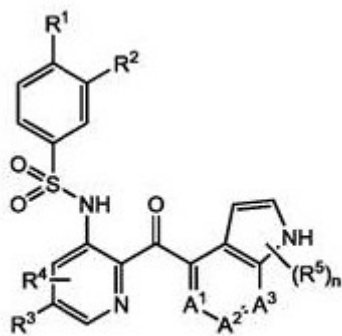
[0098] 在一些实施方案中, Ar^1 是取代或未取代的 C_{6-10} 芳基。

[0099] 在一些实施方案中, Y^4 是 $-N-$ 。

[0100] 在一些实施方案中, Z^1 是取代或未取代的5-至10-元杂芳基； L 是 $-C(O)-$ ； Y^1 是 $-CR^{2a}-$ ； Y^2 是 $-CR^{2b}-$ ； Y^3 是 $-CR^{2c}-$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基； R^{1a} 选自氢或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基； Ar^1 是取代或未取代的 C_{6-10} 芳基；且 Y^4 是 $-N-$ 。

[0101] 本公开提供治疗患者的肝纤维化的方法,包括给予有此需要的患者有效量的式I化合物:

[0102]



式 1

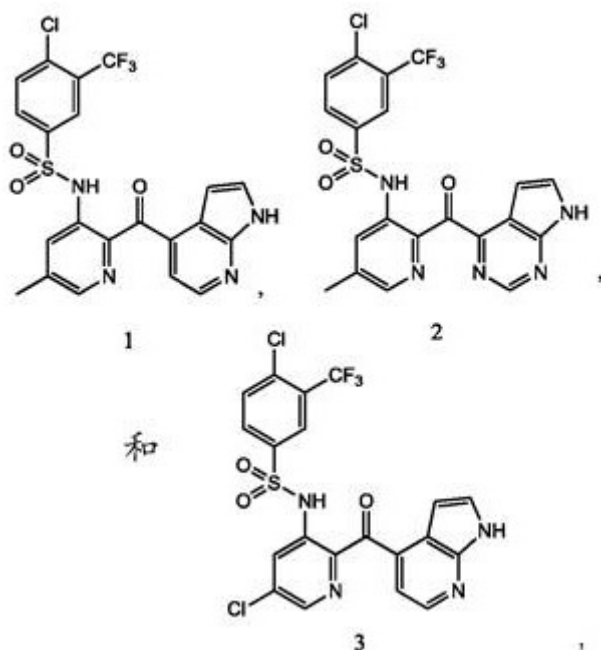
[0103] 或其药学上可接受的盐,其中

[0104] R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基;[0105] R^2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或-CN;[0106] R^3 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;[0107] R^4 为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;[0108] 每个 R^5 独立地为 C_{1-6} 烷基、-OH或-NH₂;

[0109] n为0、1、2或3;和

[0110] A^1 、 A^2 和 A^3 中的每一个是-CH-或-N-,其中 A^1 、 A^2 或 A^3 中的至少一个是-N-。[0111] 在一些实施方案中, R^1 是卤素或甲基; R^2 是卤素或 C_{1-6} 卤代烷基; R^3 是卤素或 C_{1-6} 烷基; R^4 是氢;n是0; A^2 是-CH-;且 A^3 是-N-。

[0112] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

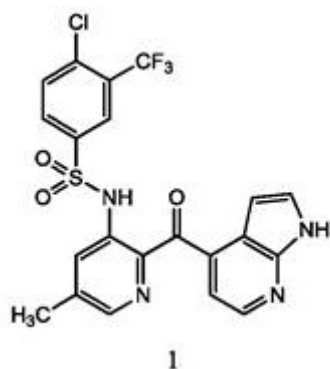


[0113]

[0114] 或其药学上可接受的盐。

[0115] 在一些实施方案中,所述化合物是

[0116]



- [0117] 或其药学上可接受的盐。
- [0118] 在一些实施方案中,所述肝纤维化与非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 相关。
- [0119] 在一些实施方案中,所述NASH与2型糖尿病 (T2DM) 相关。
- [0120] 在一些实施方案中,所述NASH与代谢综合征 (MS) 相关。
- [0121] 在一些实施方案中,所述肝纤维化与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 相关。
- [0122] 在一些实施方案中,所述NAFLD与2型糖尿病 (T2DM) 相关。
- [0123] 在一些实施方案中,所述NAFLD与代谢综合征 (MS) 相关。
- [0124] 在一些实施方案中,所述肝纤维化与新发性肝硬化相关。在一些实施方案中,所述肝硬化与酒精损伤相关。
- [0125] 在一些实施方案中,所述肝纤维化包括非肝硬化性肝纤维化。
- [0126] 在一些实施方案中,所述肝纤维化与肝炎感染相关,包括但不限于乙型肝炎、丙型肝炎和丁型肝炎。
- [0127] 在一些实施方案中,所述肝纤维化与新发性肝硬化、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、胆道闭锁、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、酒精性肝病、高胆固醇血症和高脂血症中的一种或多种相关。
- [0128] 在一些实施方案中,所述肝纤维化与原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、胆道闭锁或原发性硬化性胆管炎相关。
- [0129] 在一些实施方案中,所述肝纤维化与原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎或胆道闭锁相关。
- [0130] 在一些实施方案中,所治疗的患者感染有病毒。在一些实施方案中,所述病毒是肝炎病毒,包括但不限于HCV (丙型肝炎病毒)、HBV和HDV。在一些实施方案中,受试者患有糖尿病。在一些实施方案中,受试者患有2型糖尿病。在一些实施方案中,受试者患有1型糖尿病。在一些实施方案中,受试者患有代谢综合征 (MS)。在一些实施方案中,受试者患有这些疾病或病症中的一种或多种。在一些实施方案中,受试者有发展这些疾病中的一种或多种的风险。在一些实施方案中,受试者具有胰岛素抗性。在一些实施方案中,受试者具有增加的血糖浓度、高血压、升高的胆固醇水平、升高的甘油三酯水平或肥胖。在一些实施方案中,受试者患有多囊卵巢综合征。
- [0131] 在一些实施方案中,所治疗的患者处于发展肝纤维化或肝硬化的风险中。
- [0132] 在一些实施方案中,所述纤维化包括非肝硬化性肝纤维化。
- [0133] 在一些实施方案中,所述肝纤维化是进展的。
- [0134] 在一些实施方案中,所述化合物或其药学上可接受的盐口服给予。

[0135] 在一些实施方案中,所述化合物或其药学上可接受的盐每天给予一次或每天给予两次。

[0136] 在一些实施方案中,所述化合物或其药学上可接受的盐每天给予一次。

[0137] 在一些实施方案中,所述方法还包括给予患者一种或多种另外的治疗化合物。

[0138] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗化合物选自以下中的一种或多种:钠-葡萄糖转运蛋白-2抑制剂、胰高血糖素样肽1激动剂、半乳糖凝集素-3抑制剂、转氨酶刺激物、IL-10激动剂、胰岛素增敏剂、PPAR γ 激动剂、甲状腺激素受体 β 激动剂、半胱天冬酶抑制剂、二肽基肽酶IV抑制剂、PPAR α 激动剂;PPAR δ 激动剂、PPAR激动剂、法呢醇X受体激动剂、赖氨酰氧化酶同系物2抑制剂、MEKK-5蛋白激酶抑制剂、甲基化CpG结合蛋白2调节剂、转谷氨酰胺酶抑制剂、髓磷脂碱性蛋白刺激物、氯通道刺激物、CCR3趋化因子拮抗剂、CCR5趋化因子拮抗剂、血管紧张素II AT-1受体拮抗剂、SREBP转录因子1抑制剂、PDGF受体 β 调节剂、FGF-21配体、IL-17拮抗剂、rho相关蛋白激酶2抑制剂、回肠钠胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、硬脂酰CoA去饱和酶-1抑制剂、FGF1受体激动剂、klotho β 刺激物、结缔组织生长因子配体抑制剂、脂蛋白脂肪酶抑制剂;SREBP转录因子抑制剂、FGF-19配体、CD3拮抗剂、小窝蛋白1(caveolin 1)抑制剂、胰淀素受体激动剂;降钙素激动剂、NAD依赖性脱乙酰酶sirtuin刺激物、PDE 5抑制剂、NADPH氧化酶1抑制剂、NADPH氧化酶4抑制剂、NADPH氧化酶抑制剂、肝细胞生长因子激动剂、整合素 α -V/ β -6拮抗剂、TGF β 拮抗剂、NAD依赖性脱乙酰酶sirtuin刺激剂、烟酸受体1激动剂、苯丙氨酸羟化酶刺激物、膜铜胺氧化酶抑制剂、核糖体蛋白S6激酶-1抑制剂、高迁移率族蛋白B1抑制剂、TLR-4拮抗剂、组织蛋白酶B抑制剂、肝细胞生长因子配体、干扰素 γ 配体、ACE抑制剂、HMG CoA还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0139] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗化合物选自以下中的一种或多种:法呢醇X受体(FXR)激动剂、双重TGR5 /FXR激动剂、PPAR α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR- δ 激动剂或其药学上可接受的盐。

[0140] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗化合物选自以下中的一种或多种:达格列净丙二醇(dapagliflozin propanediol)、达格列净(dapagliflozin)、利拉鲁肽(liraglutide)、GR-MD-02、索马鲁肽(semaglutide)、cenicriviroc、F-351、peg-ilodecakin、伊普拉列净(ipragliflozin)、熊去氧胆酸、考来维仑(colesevelam)、吡格列酮(pioglitazone)、VK-2809、恩利卡生(emricasan)、利格列汀(linagliptin)、elafibranor、DS-102、Px-102、Px-103、GS-4997、simtuzumab、DUR-928、巯乙胺(mercaptamine)、奥利索西(olesoxime)、cobiprostone、柏替木单抗(bertilimumab)、MDV-4463、厄贝沙坦(irbesartan)、GS-9674、BOT-191、MGL-3196、BMS-986171、PEG-FGF21、LJN-452、CF-102、KD-025、volixibat、volixibat乙醇钾水合物、aramchol、tipelukast、NGM-313、FG-3019、CAT-2003、NGM-282、TRX-318、IONIS-DGAT2Rx、IMM-124-E、RG-125、去甲熊去氧胆酸、KBP-042、亮氨酸、二甲双胍(metformin)、西地那非(sildenafil)、A-4250、GKT-831、BB-3、saroglitazar、BG-00011、阿利泼金(alipogene tiparvovec)、MB-12066、无水甜菜碱、ARI-3037M0、HepaStem、PXS-4728A、CIGB-500、奥替普拉(oltipraz)、 Ω -3羧酸、达格列净(dapagliflozin)、瑞格列净依碳酸盐(remogliflozin etabonate)、瑞格列净(remogliflozin)、LC-280126、JKB-121、DWP-10292、VBY-376、VBY-825、二十碳五烯酸乙酯(icosapent 乙酯)、扶正化瘀胶囊、干扰素 γ 、乙酰水杨酸、氢氯噻嗪

(hydrochlorothiazide)、依那普利(enalapril)、阿托伐他汀(atorvastatin)、NC-101、TCM-606F、奥贝胆酸(obeticholic acid)、INT-767、GNF-5120、cryptochinone-D、fexaramine、辛酸甘油三酯、evogliptin、GM-CT-01、高剂量维生素E(> 400 iU/d)或其药学上可接受的盐。

[0141] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗化合物可以与式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐同时给予,或者分开给予,包括在不同的时间和采用不同的频率。所述一种或多种另外的治疗化合物可以通过任何已知的途径给药,诸如口服、静脉内、肌肉内、鼻、皮下、阴道内、直肠内等;且式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐也可以通过任何常规途径给药。在一些实施方案中,口服给予所述一种或多种另外的治疗化合物和式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐。

[0142] 当组合使用两种或更多种药物时,每种药物的剂量通常与在独立使用时的药物剂量相同,但是当一种药物影响其他药物的代谢时,每种药物的剂量被适当地调整。每种药物可同时或以例如小于12小时、24小时、36小时的时间间隔分开给予。本文所述的剂型,诸如胶囊,可以适当的间隔给药。例如,每天一次,每天两次,每天三次等。特别地,剂型例如每天给予一次或两次。甚至更特别地,剂型每天给予一次。

[0143] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐改善胰岛素敏感性。

[0144] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐改善葡萄糖耐受性。

[0145] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低肝脏甘油三酯累积。

[0146] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低丙氨酸转氨酶(ALT)浓度。

[0147] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低天冬氨酸转氨酶(AST)浓度。

[0148] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低肝脏胶原含量。

[0149] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低肝脏巨噬细胞含量。

[0150] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低脂肪组织巨噬细胞含量。

[0151] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低网膜脂肪组织含量。

[0152] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低肝脏胆固醇水平。

[0153] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐降低胆红素水平。

[0154] 在一些实施方案中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接

受的盐减少肝纤维化。

[0155] 调节CCR2活性的化合物

[0156] 本公开提供调节CCR2的活性的化合物。趋化因子受体是整合膜蛋白,其与胞外配体(例如趋化因子)相互作用并介导对配体的细胞响应,例如趋化性、胞内钙离子浓度提高等。因此,调节趋化因子受体功能,例如干扰趋化因子受体配体相互作用,将调节趋化因子受体介导的反应,并治疗或预防趋化因子受体介导的病况或疾病。调节趋化因子受体功能包括功能的诱导和抑制两者。所实现的调节的类型将取决于化合物的性质,即拮抗剂或完全激动剂、部分激动剂或逆激动剂。

[0157] 不希望受任何特定理论的束缚,但还是认为本文提供的化合物影响趋化因子受体与一种或多种同源配体之间的相互作用。特别地,认为所述化合物影响CCR2和CCR2配体(诸如MCP-1)之间的相互作用。本公开考虑的化合物包括但不限于本文提供的示例性化合物及其盐。

[0158] 认为本公开的化合物通过特异性调节或抑制趋化因子受体功能来影响不恰当的T细胞贩运(T-cell trafficking)。本公开考虑的化合物包括但不限于本文提供的示例性化合物及其药学上可接受的盐和US 8,519,135、US 2006/0173019、US 7,622,583、US 7,884,110和US 8,093,247中提供的化合物,这些文献通过引用并入本文。

[0159] 在一些实施方案中,本公开的化合物不抑制CCR5。

[0160] 在一些实施方案中,本公开的化合物相对于CCR5是CCR2的选择性抑制剂。

[0161] 在一些实施方案中,本公开的化合物对CCR2抑制的选择性超过对CCR5抑制的选择性的10倍。

[0162] 在一些实施方案中,本发明的化合物对CCR2抑制的选择性超过对CCR5抑制的选择性的100倍。

[0163] 在一些实施方案中,本公开的化合物是CCR2的选择性抑制剂。

[0164] 组合物

[0165] 药学上可接受的组合物可以口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊、口腔或鼻腔喷雾等给予人和其他动物。

[0166] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂(例如水或其他溶剂)、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0167] 可以使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂根据已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂有水、林格氏溶液(U.S.P)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的非挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的非挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可以掺入可注射产品中。可注射制剂可以灭菌,例如,过滤通过截留细菌的过滤器,或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,灭菌剂可以在使用前

溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0168] 为了延长本公开化合物的效果,通常需要减缓从皮下或肌肉注射的化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又可取决于晶体大小和晶形。或者,通过将化合物溶解或悬浮在油性溶媒中来实现胃肠外给药的化合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备可注射的储库形式。取决于化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物释放的速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库型可注射制剂。

[0169] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂,其可通过将本公开的化合物与适合的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合来制备,它们在环境温度下为固体但在体温下为液体并因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0170] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,将所述活性化合物与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体混合,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或(a)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)保湿剂,如甘油,(d)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂,如石蜡,(f)吸收促进剂如季铵化合物,(g)湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯,(h)吸收剂如高岭土和膨润土,和(i)润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0171] 类似类型的固体组合物也可使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂作为软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备成带有包衣和外壳,如肠溶包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以任选地包含遮光剂并且还可以是仅在或优选在肠道的某一部分任选地以延迟的方式释放所述活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物也可使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂作为软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0172] 可以使用纳米技术配制本公开的化合物或其药学上可接受的盐。基于它们的独特特征,诸如它们的表面与质量的比率大于其他颗粒的比率、它们的量子性质以及它们吸附和携带其他化合物的能力,纳米颗粒对于医学目的是有吸引力的。纳米颗粒可具有低于0.1 μm 或100nm的尺寸。或者,药物组合物可包含相对大(尺寸> 100nm)的纳米颗粒,如将足够量的药物加载到颗粒上所需要。另外,对于药物递送,不仅可以使工程颗粒作为载体,而且药物本身可以纳米级配制,然后用作其自身的载体。工程纳米颗粒的组成可以变化。源材料可以是生物来源的,如磷脂、脂质、乳酸、葡聚糖、壳聚糖或具有更多化学特性,如各种聚合物、碳、二氧化硅和金属。特别是在聚合物来源的工程纳米颗粒领域,化学组成具有广泛的可能性。参见,例如, Martins等人, Nanoparticle Drug Delivery Systems: Recent Patents and Applications in Nanomedicine, Recent Patents on Nanomedicine, 2013, 3(2), pp. 1 - 14。

[0173] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐还可以是具有一种或多种上述赋形剂的

微胶囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备成带有包衣和外壳,诸如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这种固体剂型中,所述活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。正常情况下,这样的剂型还可包含非惰性稀释剂的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂并且还可以是仅在或优选在肠道的某一部分任选地以延迟的方式释放所述活性成分的组合物。可用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0174] 用于局部或透皮给予本公开化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将所述活性成分与药学上可接受的载体和任何所需的防腐剂或缓冲剂(根据需要)混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也在本公开范围的考虑内。另外,本公开考虑使用透皮贴剂,其具有提供化合物至身体的受控递送的附加优点。这样的剂型通过将所述化合物溶解或分配在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物透过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0175] 本公开的化合物和组合物可以通过口服、肠胃外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻、阴道、直肠、舌下或者局部给药途径来给予,并且可以单独或一起配制在合适剂量的单位制剂中,该单位制剂包含适合于每种给药途径的常规无毒药学上可接受的载体、佐剂和溶媒。本公开还考虑以储库制剂给予本公开的化合物和组合物。

[0176] 在治疗或预防需要趋化因子受体调节的病症中,式(I)化合物、式(Ia)化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐的适当剂量水平通常为每天约0.001至约100 mg/kg患者体重,可以单剂量或多剂量给药。优选地,剂量水平为每天约0.01至约25 mg/kg;更优选每天约0.05至约10 mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01至25 mg/kg,每天约0.05至10 mg/kg,或每天约0.1至5 mg/kg。在该范围内,剂量可以是每天0.005至0.05、0.05至0.5、0.5至5.0或5.0至50 mg/kg。对于口服给药,所述组合物优选以包含1.0至1000毫克活性成分的片剂形式提供,特别是1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、80.0、90.0、100.0、110.0、120.0、130.0、140.0、150.0、160.0、170.0、180.0、190.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0和1000.0毫克活性成分,用于对待治疗患者根据症状进行剂量调整。所述化合物可以每天1至4次、优选每天一次或两次的方案给药。

[0177] 然而,应当理解,任何特定患者的特定剂量水平和剂量频率可以变化,并且取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、代谢稳定性和该化合物的作用长度、年龄、体重、遗传特征、一般健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄率、联用药物、特定病症的严重性以及接受治疗的宿主。

[0178] 本公开的化合物和组合物可以与具有相关实用性的其他化合物和组合物联用以预防和治疗肝纤维化、NASH、NAFLD、新发性肝硬化和/或非肝硬化性肝纤维化。用于联合治疗的合适药物的选择可以由本领域普通技术人员选择。治疗剂的组合可以协同地起作用以实现所述各种病症的治疗或预防。使用这种方法,可以用较低剂量的每种药物实现治疗功效,从而减少不良副作用的可能性。

[0179] 本公开的化合物与另一种活性成分的重量比可以变化,并且取决于每种成分的有

效剂量。通常,将使用每种的有效剂量。因此,例如,当本公开的化合物与第二治疗化合物联用时,本公开的化合物与第二治疗化合物的重量比通常为约1000:1至约1:1000,优选约200:1至约1:200。

[0180] 在另一个方面,本公开提供通过给予患有肝纤维化、NASH、NAFLD、新发性肝硬化和/或非肝硬化性肝纤维化的受试者施用治疗有效量的本公开的任何化合物来治疗或预防这样的病症或疾病的方法。用于本发明方法的化合物包括根据式(I)、式(Ia)的那些化合物、化合物1、2或3或其药学上可接受的盐,作为实施方案提供的那些,具有本文特定结构的那些和US 8,519,135、US 2006/0173019、US 7,622,583、US 7,884,110和US 8,093,247中提供的化合物,这些专利通过引用并入本文。所述化合物可用于治疗需要治疗的受试者。“受试者”在本文中定义为包括动物,诸如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在优选的实施方案中,受试者是人。

[0181] 如本文所用,短语“治疗有效量”是指将引起研究者、兽医、医生或其他治疗提供者正在寻求的细胞、组织、系统或动物(诸如人)的生物或医学应答的主题化合物的量。

[0182] 在一个实施方案中,本公开提供治疗或预防肝纤维化、NASH、NAFLD、新发性肝硬化和/或非肝硬化性肝纤维化的方法,包括给予受试者有效量的本公开的化合物或组合物,其中给药是口服、肠胃外、直肠、透皮、舌下、鼻或局部给药。

[0183] CCR2调节剂

[0184] 提供以下实施例以说明而非限制本公开。

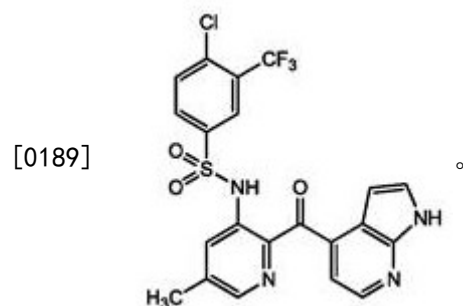
[0185] 本专利中公开的某些分子可以不同的对映体和非对映体形式存在,并且这些化合物的所有这些变体都在本公开的范围內。

[0186] 所观察到的具体药理学反应可根据并取决于所选择的特定活性化合物或是否存在药物载体以及所采用的制剂类型和给药方式而变化,并且根据本公开的实践考虑了这样的预期变化或结果差异。

[0187] 尽管本文详细说明和描述了本公开的具体实施方案,但是本公开不限于此。提供以上详细描述作为本公开的示例并且不应该解释为构成对本公开的任何限制。对于本领域技术人员来说,修改是显而易见的,并且不脱离本公开的精神的所有修改旨在包括在所附权利要求的范围內。

实施例

[0188] 化合物1是:



[0190] CVC是cenicriviroc。

[0191] 实施例1:高脂肪饮食(HFD)诱导的NASH模型

[0192] 从Jackson Laboratory获得雄性野生型 (WT) 小鼠C57B1/6,并且在6-8周龄时喂食高脂饮食 (D12492, 60 Cal%脂肪, Research Diets, New Brunswick, NJ) 和30%果糖/饮用水或者瘦身对照饮食 (D12450B, 10 Cal%脂肪, Research Diets) 并在研究期间保持该相应的饮食 (16-32周)。将化合物1配制在1%羟丙基甲基纤维素 (Sigma-Aldrich, St.Louis, USA) 中的溶液。用30 mg/kg化合物1或溶媒给小鼠皮下给药每天一次,持续8周。如图1所示,与溶媒相比,用化合物1处理并未改变体重。如图2所示,化合物1降低血清ALT和AST水平。天狼星红染色用于评估肝纤维化的严重性。图3显示用化合物1或溶媒处理的动物的天狼星红染色肝切片的代表性图像。图4显示,与溶媒相比,用化合物1处理降低了天狼星染色的百分比并因此降低了肝纤维化。

[0193] 实施例2:甲硫氨酸-胆碱缺乏 (MCD) 诱导的NASH模型

[0194] 从Jackson Laboratory获得雄性野生型 (WT) 小鼠C57B1/6并在8周龄时喂食MCD饮食 (MP Biomedicals, # 960439) 或瘦身对照饮食历时8周。将化合物1配制在1%羟丙基甲基纤维素 (Sigma-Aldrich, St.Louis, USA) 中的溶液。用30 mg/kg化合物1或溶媒给小鼠皮下给药每天一次,持续8周。皮下给予化合物1以维持高的全身水平。将CVC化合物 (cenicriviroc) 配制在1%羟丙基甲基纤维素中的溶液,并以30mg/kg口服测试。对于化合物1和CVC二者,谷药物水平均超过 IC_{50} 。图5显示化合物1显著降低血清ALT水平,而CVC则不然。图6显示化合物1减少天狼星红阳性染色并因此减少肝纤维化,而CVC则不然。

[0195] 实施例3:组织病理学分析

[0196] 将福尔马林固定的、石蜡包埋的肝切片分别用苏木精&曙红 (H&E) 和天狼星红 Picrosirius红 (# 365548, Sigma) 染色并评估肝纤维化的严重性。所有病理评估均由病理学家基于随机和盲法进行。使用Image J (NIH) 定量测定胶原表面密度。在不同深度每只动物取两个天狼星红染色切片,每个切片随机取18个图像,每只动物共36张图像用于胶原定量。

[0197] 实施例4:血清和组织分析

[0198] 通过Antech GLP (Morrisville, NC) 测定肝酶。用Ultrasensitive. Mouse Insulin ELISA试剂盒 (Crystal Chem Inc: #90080) 测定胰岛素;在禁食过夜 (14-16小时) 后测定血糖和胰岛素水平。胰岛素敏感性通过胰岛素抵抗的稳态模型评估 (HOMA-IR) 确定。用Triglyceride Colorimetric Assay试剂盒 (Cayman Chemical Company: #10010303)、Free Fatty Acid Quantification试剂盒 (Abcam, ab65341) 和Cholesterol Quantification试剂盒 (Abcam, ab65359) 测定血清和肝脏中的脂质。

[0199] 实施例5:CCR5迁移测定

[0200] 使用常规迁移测定来确定潜在的受体拮抗剂在阻断通过MIP1b介导的迁移方面的功效。该测定常规使用具有5- μ m孔径的聚碳酸酯膜的ChemoTX^(R) (Neuroprobe) 微室系统进行。通过在GS-6R Beckman离心机上以1000 RPM离心细胞悬浮液来收获表达CCR5的细胞 (IL-2淋巴细胞或L1.2CCR5细胞)。将细胞沉淀以 5×10^6 细胞/mL重悬于趋化性缓冲液 (包含0.1% BSA的HBSS) 中。通过在趋化性缓冲液中系列稀释,从10mM储备溶液制备所需浓度的测试化合物。将等体积的细胞和化合物混合并在室温下温育15分钟。然后,将20 μ l混合物转移到迁移微室的多孔膜上,将29 μ l MIP1b配体 (0.1 nM MIP1b 蛋白) 置于下室。在37摄氏度下温育后 (90分钟), 通过从过滤器顶部除去细胞液滴终止测定。为了量化跨膜迁移的细胞,

将5μl 7X CyQUANT^(R) (ThermoFisher)溶液加入下室中的每个孔中,并在Spectrafluor Plus荧光读数板 (TECAN, Durham, NC) 上测量荧光信号。通过比较用化合物处理和未处理细胞之间的迁移信号来确定抑制程度。使用Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA) 通过非线性平方回归分析进一步进行IC₅₀计算。

[0201] 如表1中所示,化合物1、2和3不抑制CCR5,而CVC是有效的CCR5抑制剂。

[0202] 表1. CCR5 IC₅₀

	CCR5 IC ₅₀
化合物 1	>5μM
化合物 2	>20μM
化合物 3	>20μM
CVC (cenicriviroc)	1nM

[0203]

在 HFD/果糖诱导的 NASH 模型中体重的变化

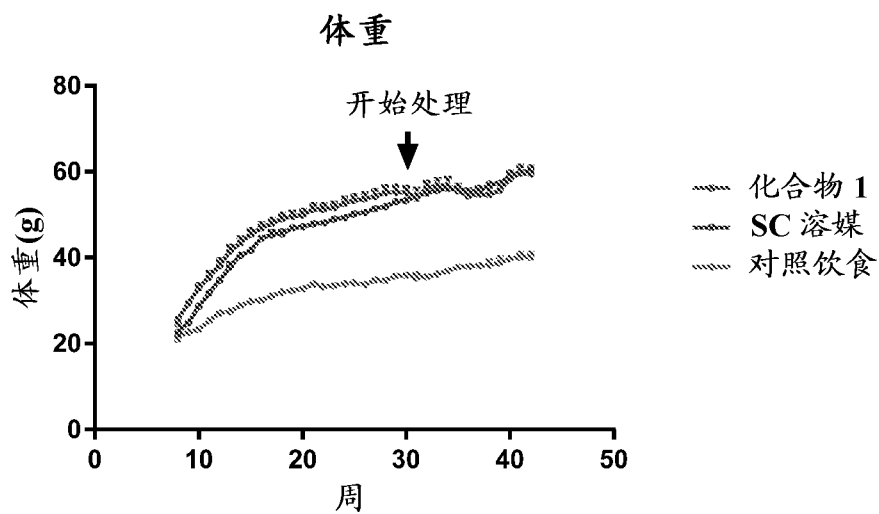


图 1

在 HFD/果糖诱导的 NASH 模型中血清 ALT 和 AST 水平

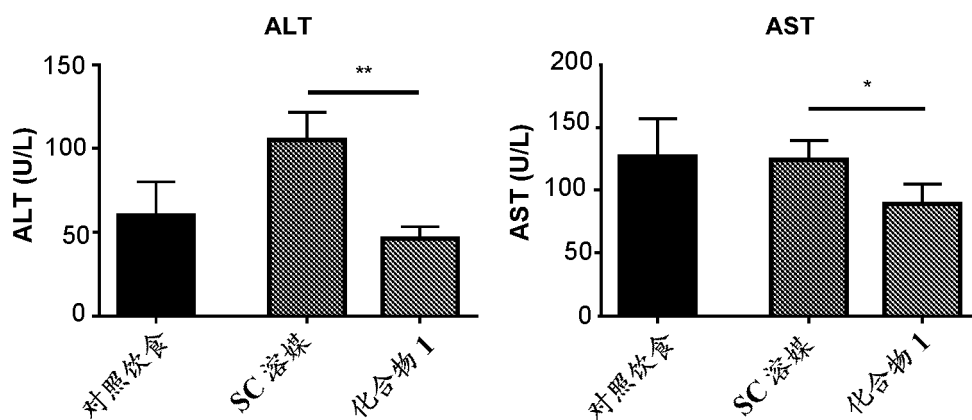


图 2

在 FHD/果糖诱导的 NASH 模型中用溶媒或化合物 1 处理的动物的天狼星红染色的肝切片的代表性图像

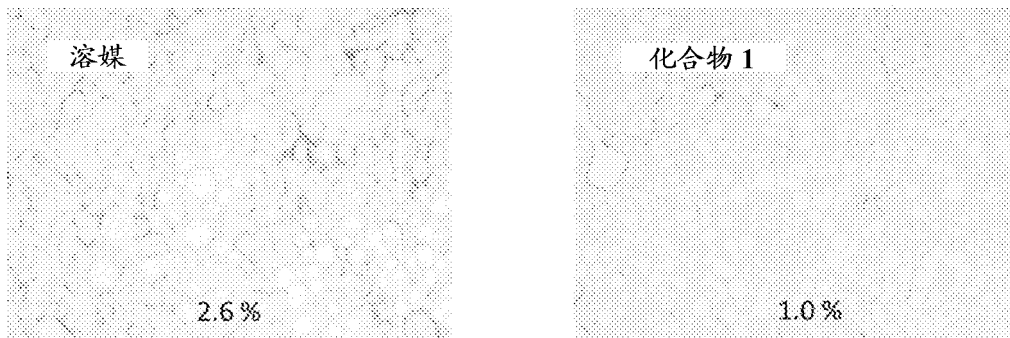


图 3

在 HFD/果糖诱导的 NASH 模型中用化合物 1 或溶媒处理的动物中天狼星红染色的百分比

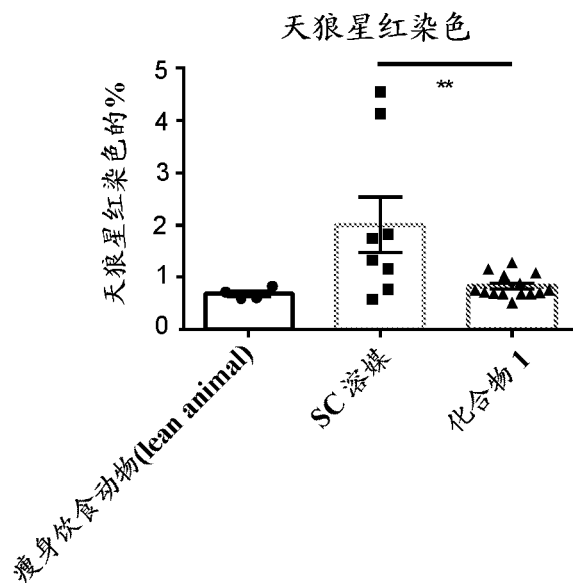


图 4

在 MCD 诱导的 NASH 模型中血清 ALT 和 AST 水平

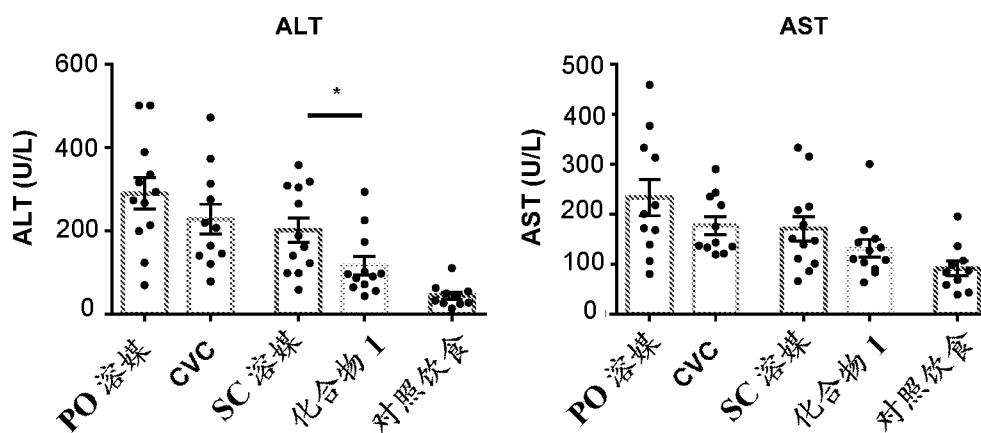


图 5

在 MCD 诱导的 NASH 模型中用化合物 1、CVC 或溶剂处理的动物中天狼星红阳性区域的百分比

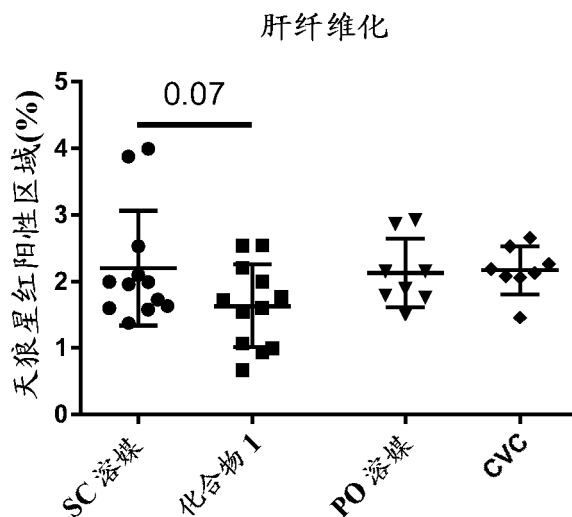


图 6