



(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 I716341 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：103129094

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/56 (2006.01)**C07J67/00 (2006.01)**A61P9/12 (2006.01)*

(30)優先權：2013/08/23 美國

61/869,527

(71)申請人：美商瑞塔醫藥有限責任公司(美國) REATA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：錢 珮珩 CHIN, MELANIE (US) ; 梅爾 柯林 J MEYER, COLIN J. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101965184A

PLoS One. 2013 May 31;8(5):e63798.

Chest. 2012 Jan;141(1):210-221.

Kidney International (2013) 83, 1029-1041; doi:10.1038/ki.

2012.439; published online 16 January 2013

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：40 項 圖式數：20 共 174 頁

(54)名稱

使用齊墩果酸 (BARDOXOLONE METHYL) 或其類似物治療和預防內皮功能障礙之方法

(57)摘要

本發明係關於使用齊墩果酸或其類似物治療和預防內皮功能障礙及相關病症(包括例如肺動脈高血壓)之方法。

The present invention concerns methods for treating and preventing endothelial dysfunction and related disorders, including, for example, pulmonary arterial hypertension, using bardoxolone methyl or analogs thereof.

指定代表圖：

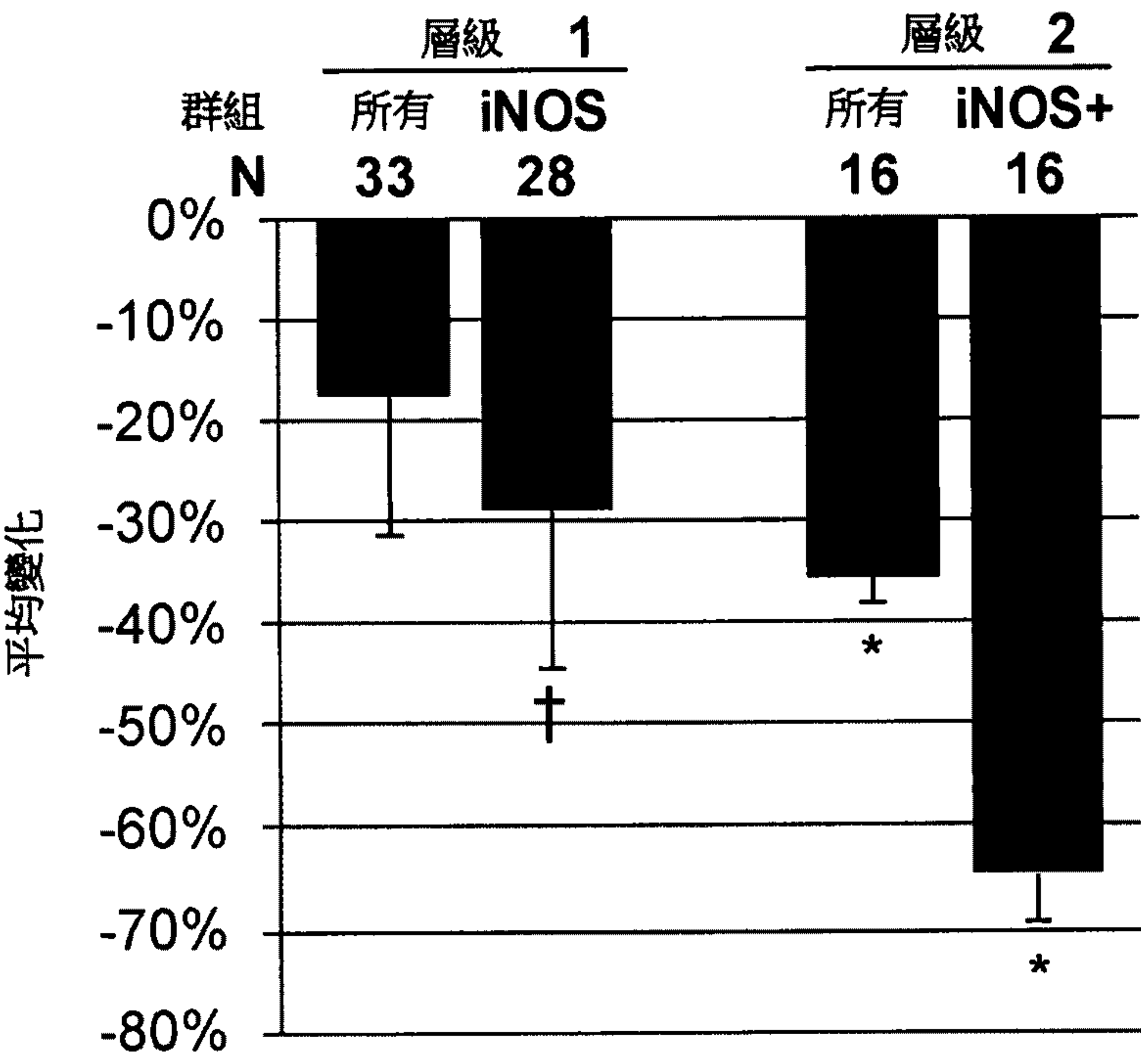
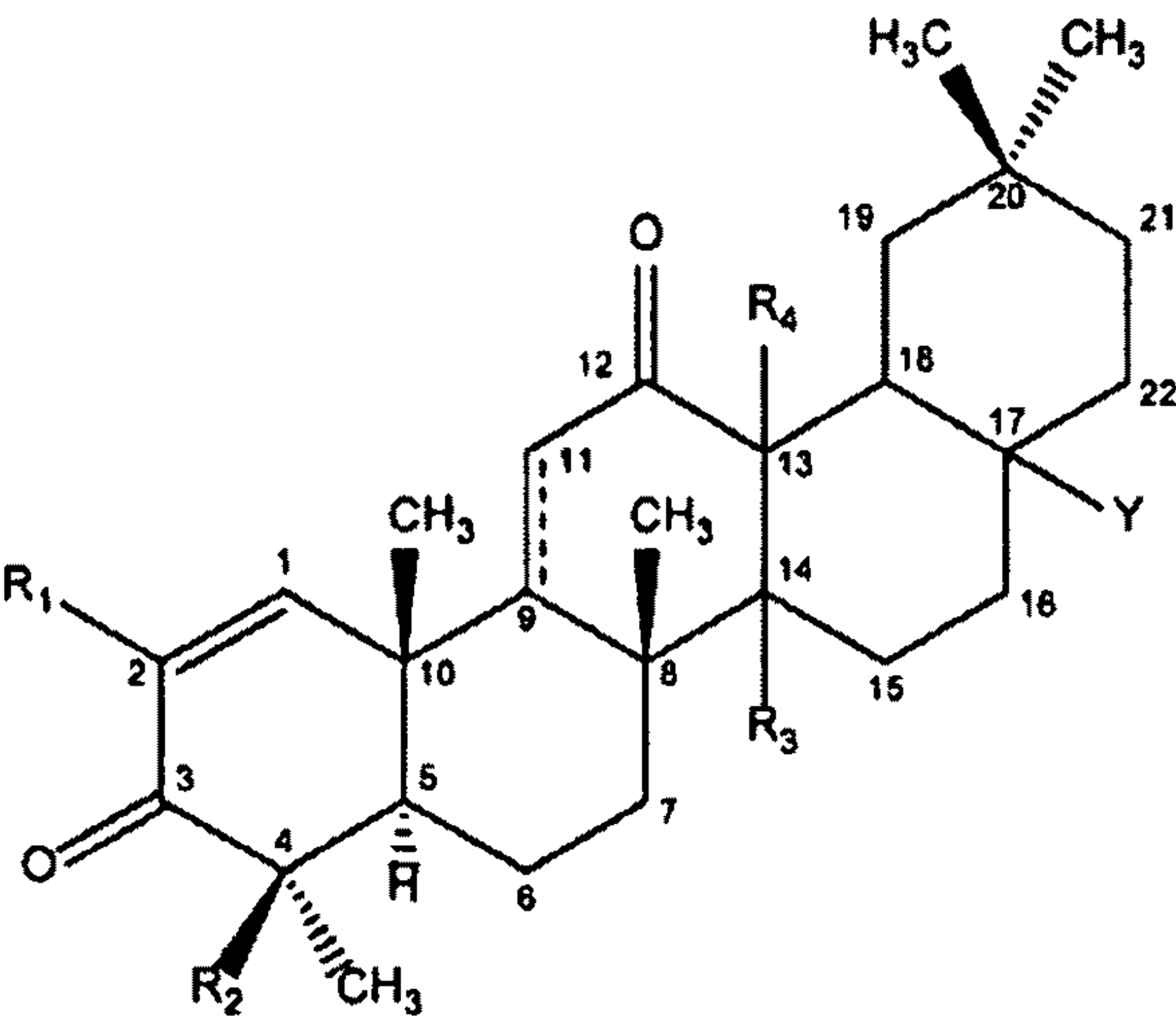


圖 2

特徵化學式：



(I)

I716341

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：C07J; A61K; A61P

【發明名稱】

使用齊墩果酸(BARDOXOLONE METHYL)或其類似物治療和預防內皮功能障礙之方法

METHODS OF TREATING AND PREVENTING ENDOTHELIAL DYSFUNCTION USING BARDOXOLONE METHYL OR ANALOGS THEREOF

【中文】

本發明係關於使用齊墩果酸或其類似物治療和預防內皮功能障礙及相關病症(包括例如肺動脈高血壓)之方法。

【英文】

The present invention concerns methods for treating and preventing endothelial dysfunction and related disorders, including, for example, pulmonary arterial hypertension, using bardoxolone methyl or analogs thereof.

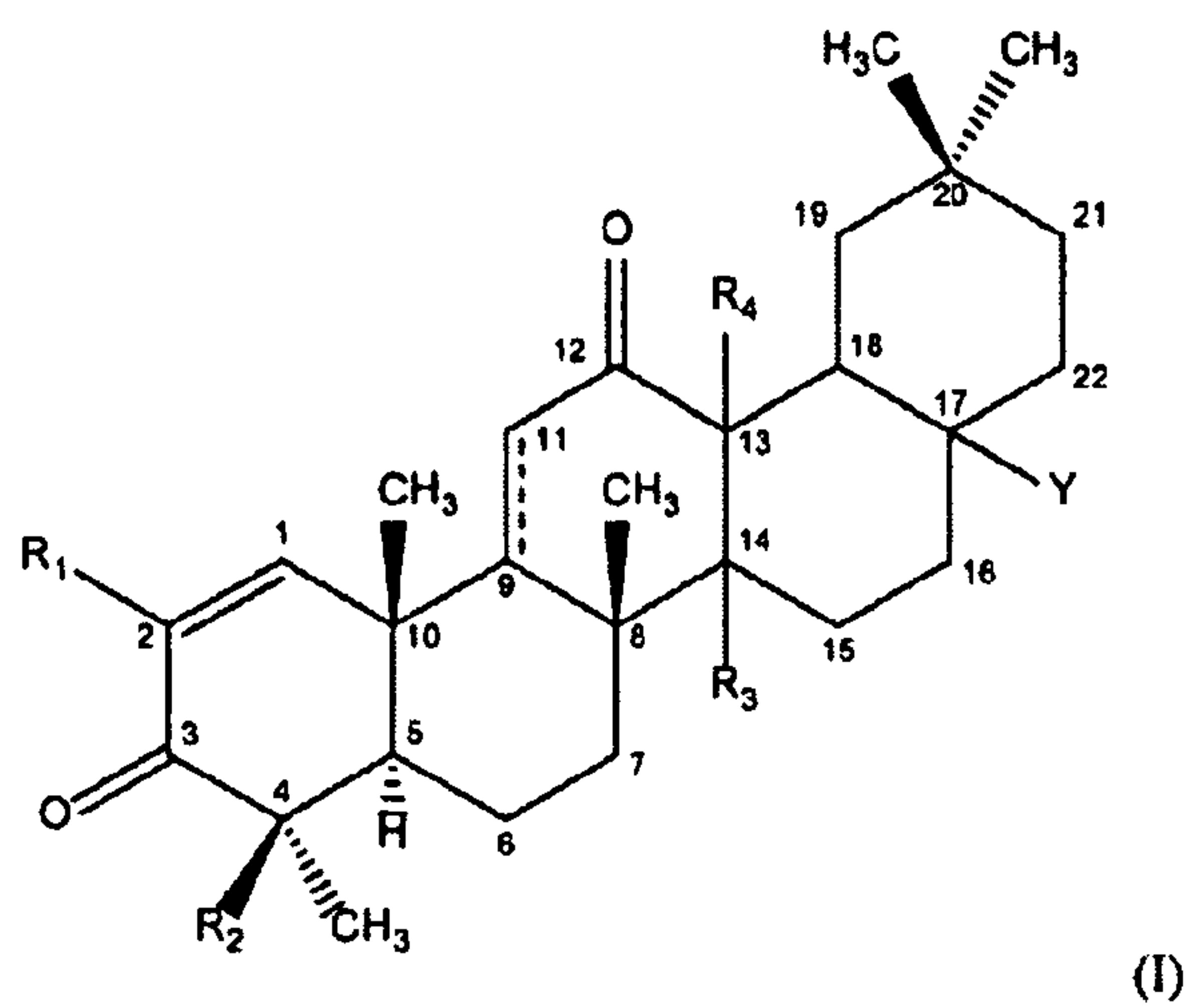
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（2）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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】

使用齊墩果酸(BARDOXOLONE METHYL)或其類似物治療和預防內皮功能障礙之方法

METHODS OF TREATING AND PREVENTING ENDOTHELIAL DYSFUNCTION USING BARDOXOLONE METHYL OR ANALOGS THEREOF

本申請案主張2013年8月23日提出申請之美國臨時申請案第61/869,527號之優先權益，其整體內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明一般而言係關於生物及醫藥領域。更具體而言，其在一些態樣中涉及使用齊墩果酸(bardoxolone methyl)及其類似物治療及/或預防經診斷患有或處於患心血管疾病(包括患者經診斷患有或處於患肺動脈高血壓、肺高血壓之其他形式、動脈粥樣硬化、再狹窄、高脂血症、高膽固醇血症、代謝症候群或肥胖症之風險)及其他疾病或病況之風險的患者的內皮功能障礙的方法。

【先前技術】

心血管系統之疾病經常涉及受影響組織之氧化性應力及發炎。抗氧化蛋白(例如麩胱甘肽、過氧化氫酶及超氧化物歧化酶)之產生不足以處理細胞內或局部含量之反應性氧或氮物質(例如超氧化物、過氧化氫及過氧亞硝基)時，細胞中產生氧化性應力。儘管一氧化氮係重要的信號傳導分子，但其過度產生亦可促進氧化性應力。發炎係提供對傳染性或寄生性有機體之抗性及受損組織之修復的生物過程。發

炎之特徵通常在於局部血管舒張、發紅、腫脹及疼痛、白血球至感染或損傷位點之募集、發炎性細胞因子(例如TNF- α 及IL-1)之產生及反應性氧或氮物質之產生。在發炎之稍後階段，組織重塑、血管生成及瘢痕形成(纖維化)可作為傷口癒合過程之一部分發生。在正常環境下，發炎性反應經調控且係暫時的，且一旦感染或損傷已經適當處理，即以精心安排之方式解決。然而，若調控機制失效，則極性發炎可變得過度並危及生命。或者，發炎可變為慢性的且造成累積組織損壞或全身性併發症。由促發炎性信號傳導途徑活化之特定細胞(例如巨噬細胞)可係反應性氧及氮物質之重要來源，其在周圍組織中產生或保持氧化性應力。發炎性細胞因子(例如TNF α 、IL-6及 γ -干擾素)亦刺激各種細胞中反應性氧/氮物質之產生且由此促進氧化性應力。

內皮功能障礙(血管內皮細胞不能執行其正常功能)係許多心血管疾病及相關病症之共同早期特徵，包括動脈粥樣硬化、高血壓、冠狀動脈疾病、慢性腎臟病、肺高血壓、糖尿病之血管併發症及許多慢性疾病之心血管併發症。參見例如Pepine, 1998。在正常環境下，內皮(基本上內襯於整個血管系統之細胞單層)調控血管收縮與血管舒張之間之平衡。其亦發揮抗凝血及抗血小板性質且提供血液與身體之其餘部分之間之物理障壁，此調控細胞輸送及體液至組織之傳送二者。心血管疾病(包括高脂血症、吸菸及糖尿病)之已知風險因子與內皮功能障礙相關聯。據信內皮之損壞係發展動脈粥樣硬化斑塊之關鍵早期步驟。內皮功能障礙在臨床上可藉由循環內皮細胞(CEC)數量之升高檢測。參見例如Burger (2012)。

內皮功能障礙之標誌係受損之內皮依賴性血管舒張，其係由內皮型一氧化氮合酶(eNOS)(主要表現於內皮細胞中之NOS的組成形式)產生之一氧化氮(NO)介導(例如，Davignon, 2004)。在健康脈管系統中，由內皮產生之NO擴散至血管平滑肌細胞(VSMC)，在其中其活

化鳥苷酸環化酶並刺激環單磷酸鳥苷(cGMP)之產生，由此促進VSMC之釋放且因此血管舒張。內皮之其他功能(例如，抑制血小板聚集、抑制白血球黏附及抑制VSMC增殖)亦係由NO調介。在功能障礙內皮中，NO產生受損。氧化性應力係發展內皮功能障礙之主要潛在因子。許多與心血管疾病(例如，高血壓、腎素/血管收縮素系統之活化、高膽固醇血症、吸菸及糖尿病)相關聯之風險因子可活化內皮細胞、VSMC及血管壁之其他細胞中之NADPH氧化酶(NOX)。NOX之活化增加超氧化物之局部濃度。此過量超氧化物係氧化性應力之直接源且亦可活化產生反應性氧物質之其他酶(例如，黃嘌呤氧化酶；Forstermann, 2006)。過量超氧化物亦可與NO反應以形成過氧亞硝基，其進而可氧化(並耗盡)四氫生物蝶呤(BH4)，一種藉由eNOS產生NO之基本輔因子。當BH4耗盡時，eNOS變得「解偶合」且產生超氧化物而非NO，此增加氧化性應力之總體狀態(例如，Forstermann, 2006)。

內皮功能障礙之臨床意義甚為重要。內皮功能障礙導致動脈壁之損壞，且認為係在可檢測之動脈粥樣硬化斑塊之前出現之動脈粥樣硬化之早期標記(例如，Davignon, 2004)。如上所述，內皮功能障礙導致VSMC收縮，此導致血管收縮及高血壓。更一般地，內皮功能障礙參與涉及VSMC之增殖(包括血管手術後再狹窄及肺動脈高血壓(PAH))的病征。

當動脈之襯裏(內皮)的物理缺陷或損傷觸發內皮功能障礙及涉及血管平滑肌細胞之增殖及白血球至受影響區域之浸潤的發炎性反應時，發生動脈粥樣硬化(導致許多形式之心血管疾病的潛在缺陷)。最終，可形成稱為動脈粥樣硬化斑塊之複合性病變。此斑塊包含上述細胞與具有膽固醇之脂蛋白與其他物質之沈積物的組合。該等斑塊可直接干擾充足的血液循環且可破裂產生血栓(血凝塊)，其促使心臟病發

作、中風或其他缺血性事件(例如，Hansson等人，2006)。

心血管疾病之醫藥治療包括預防性治療(例如使用意欲降低血壓或膽固醇及脂蛋白之循環含量的藥物)以及經設計以降低血小板及其他血液細胞之黏附傾向之治療(由此降低斑塊進展之速率及血栓形成之風險)。最近，已引入藥物(例如鏈激酶及組織纖維蛋白溶酶原活化劑)並用於溶解血栓並恢復血液流動。手術治療包括冠狀動脈旁路移植術以產生替代血液供應、球囊血管成形術以壓縮斑塊組織並增加動脈腔之直徑及頸動脈內膜切除術以移除頸動脈中之斑塊組織。該等治療、尤其球囊血管成形術可藉由使用經設計以支撐受影響區域中之動脈壁及保持血管打開之支架、可膨脹篩管來實現。最近，藥物溶析支架之使用已變得普遍以防止受影響區域中之術後再狹窄(動脈之再狹窄)。再狹窄主要由損傷驅動之發炎性信號傳導觸發之VSMC增殖及內皮功能障礙驅動。該等裝置係經含有抑制細胞增殖之藥物(例如，太平洋紫杉醇(paclitaxel)或雷帕黴素(rapamycin))的生物相容性聚合物基質塗覆的細絲支架。聚合物允許藥物在受影響區域中之緩慢局部釋放，同時最小化非靶標組織之暴露。儘管該等治療提供顯著益處，但心血管疾病之死亡率仍較高且在治療心血管疾病中仍存在顯著未滿足之需求。

肺高血壓(PH)係其中肺動脈中發現血壓升高之病況。肺高血壓(PH)定義為大於25 mmHg之平均靜息肺動脈高壓。若不能成功地治療，其可導致右心室肥大及右側心臟衰竭。內皮功能障礙通常參與PH之發病機制(例如，Gologanu等人，2012；Bolignano等人，2013；Dumitrascu等人，2013；Kosmadakis等人，2013；Guazzi及Galie, 2012)。肺高血壓可涉及各種狀況升高。世界衛生組織(World Health Organization)承認五種類別之PH (Bolignano等人，2013)：(I) 特發性、家族性及相關性肺動脈高血壓或PAH；(II) 與左側心臟病相關聯

之PH；(III) 與肺疾病(例如COPD)及/或缺氧(例如，睡眠呼吸暫停)相關聯之PH；(IV) 源自肺動脈血管堵塞之慢性血栓栓塞性PH；及(V) 具有不瞭解或多因子病因之PH (例如，透析依賴性慢性腎臟病)。

肺動脈高血壓(PAH)(一種尤其嚴重之肺高血壓亞型(PH之WHO類別中之類別1))之起源可係特發性、家族性、繼發於先天性心臟病，繼發於結締組織疾病、繼發於門靜脈高血壓及肺靜脈阻塞疾病或與藥物或毒素暴露有關(例如，Bolignano等人，2013)。PAH係小肺動脈之疾病，其特徵在於過度血管收縮、纖維化、血栓形成、肺血管重塑及右心室肥大(RVH)。內皮功能障礙據信在此疾病之發病機制中起到關鍵作用(例如，Humbert, 2004，其整體以引用的方式併入本文中)。PAH引起肺血管阻力之逐漸增加，其最終導致右心室衰竭及死亡。儘管PAH不會轉移或破壞組織邊界，但其與癌症具有一些共同特徵，包括過度增殖及抵抗某些細胞(例如，VSMC)之凋亡以及該等增殖細胞之糖分解代謝(類似於癌症中之熟知瓦博效應(Warburg effect))。在PAH中已報告參與癌症之轉錄因子(例如，NF- κ B及STAT3)之活化(例如，Paulin等人，2012；Hosokawa, 2013)。

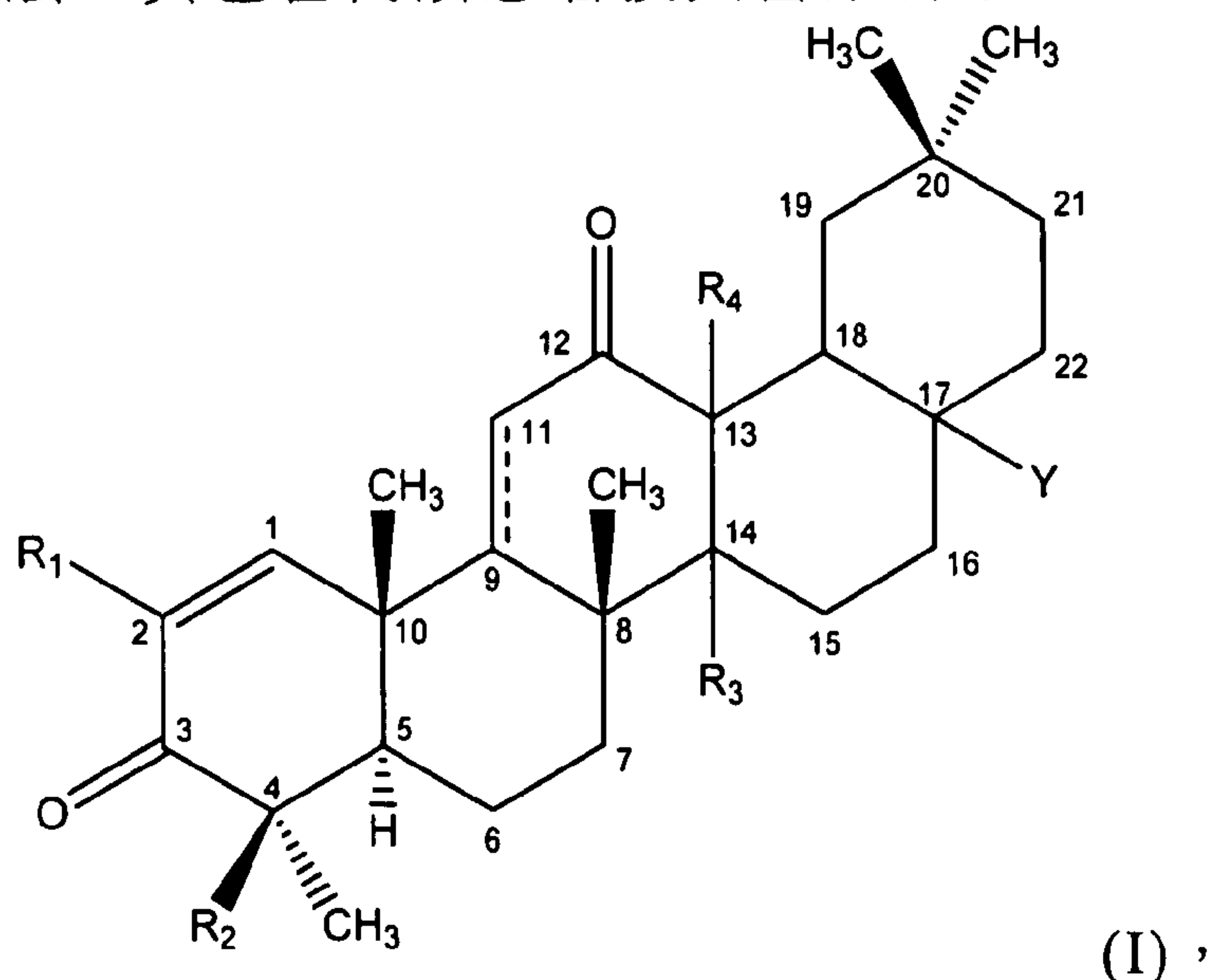
美國有大約15,000-20,000名患有PAH之患者。儘管用現有PAH療法治療，但PAH之1年死亡率為15%且5年存活率僅為22%-38%(Thenappan, 2007)。很明顯，需要經改良之PAH療法。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供使用齊墩果酸及其類似物治療及/或預防經診斷患有或處於患心血管疾病(包括經診斷患有或處於患肺動脈高血壓、肺高血壓之其他形式、動脈粥樣硬化、再狹窄、高脂血症、高膽固醇血症、代謝症候群或肥胖症之風險的患者)及其他疾病或病況之風險的患者的內皮功能障礙的方法。

在一些實施例中，本發明提供治療或預防有需要之患者的內皮

功能障礙的方法，其包含向該患者投與醫藥有效量之下式化合物：



其中：

R_1 係-CN、鹵基、 $-CF_3$ 或 $-C(O)R_a$ ，其中 R_a 係-OH、烷氧基 (C_{1-4}) 、 $-NH_2$ 、烷基胺基 (C_{1-4}) 或 $-NH-S(O)_2$ -烷基 (C_{1-4}) ；

R_2 係氫或甲基；

R_3 及 R_4 各自獨立地係氫、羥基、甲基或當該等基團中之任一者與基團 R_c 一起時如下文所定義；且

Y係：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 或-NCO；

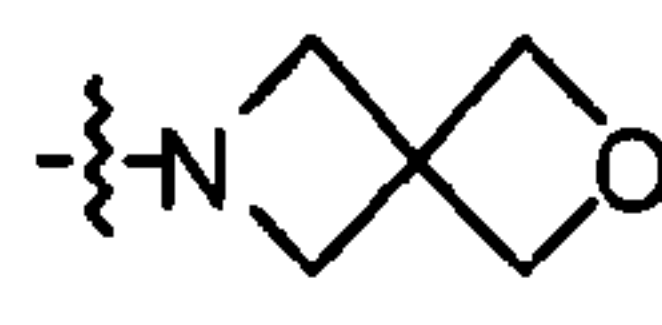
烷基 $(C_{\leq 8})$ 、烯基 $(C_{\leq 8})$ 、炔基 $(C_{\leq 8})$ 、芳基 $(C_{\leq 12})$ 、芳烷基 $(C_{\leq 12})$ 、雜芳基 $(C_{\leq 8})$ 、雜環烷基 $(C_{\leq 12})$ 、烷氧基 $(C_{\leq 8})$ 、芳基氧基 $(C_{\leq 12})$ 、醯氧基 $(C_{\leq 8})$ 、烷基胺基 $(C_{\leq 8})$ 、二烷基胺基 $(C_{\leq 8})$ 、烯基胺基 $(C_{\leq 8})$ 、芳基胺基 $(C_{\leq 8})$ 、芳烷基胺基 $(C_{\leq 8})$ 、烷硫基 $(C_{\leq 8})$ 、醯基硫基 $(C_{\leq 8})$ 、烷基磺醯基胺基 $(C_{\leq 8})$ 或該等基團中之任一者的經取代形式；

-烷二基 $(C_{\leq 8})-R_b$ 、-烯二基 $(C_{\leq 8})-R_b$ 或該等基團中之任一者的經取代形式，其中 R_b 係：

氫、羥基、鹵基、胺基或硫基；或

雜芳基_(C≤8)、烷氧基_(C≤8)、烯基氧基_(C≤8)、芳基氧基_(C≤8)、芳烷基氧基_(C≤8)、雜芳基氧基_(C≤8)、醯氧基_(C≤8)、烷基胺基_(C≤8)、二烷基胺基_(C≤8)、烯基胺基_(C≤8)、芳基胺基_(C≤8)、芳烷基胺基_(C≤8)、雜芳基胺基_(C≤8)、烷基磺醯基胺基_(C≤8)、醯胺基_(C≤8)、-OC(O)NH-烷基_(C≤8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-第三丁基、-OCH₂-烷基硫基_(C≤8)或該等基團中之任一者的經取代形式；

-(CH₂)_mC(O)R_c，其中m係0-6且R_c係：

氫、羥基、鹵基、胺基、-NHOH、或硫基；或

烷基_(C≤8)、烯基_(C≤8)、炔基_(C≤8)、芳基_(C≤8)、芳烷基_(C≤8)、雜芳基_(C≤8)、雜環烷基_(C≤8)、烷氧基_(C≤8)、烯基氧基_(C≤8)、芳基氧基_(C≤8)、芳烷基氧基_(C≤8)、雜芳基氧基_(C≤8)、醯氧基_(C≤8)、烷基胺基_(C≤8)、二烷基胺基_(C≤8)、芳基胺基_(C≤8)、烷基磺醯基胺基_(C≤8)、醯胺基_(C≤8)、-NH-烷氧基_(C≤8)、-NH-雜環烷基_(C≤8)、-NHC(NO₂)-烷基_(C≤8)、-NH-醯胺基_(C≤8)或該等基團中之任一者的經取代形式；

R_c與R₃一起為-O-或-NR_d-，其中R_d係氫或烷基_(C≤4)；或

R_c與R₄一起為-O-或-NR_d-，其中R_d係氫或烷基_(C≤4)；或

-NHC(O)R_e，其中R_e係：

氫、羥基、胺基；或

烷基_(C≤8)、烯基_(C≤8)、炔基_(C≤8)、芳基_(C≤8)、芳烷基_(C≤8)、雜芳基_(C≤8)、雜環烷基_(C≤8)、烷氧基_(C≤8)、芳基氧基_(C≤8)、芳烷基氧基_(C≤8)、雜芳基氧基_(C≤8)、醯氧基_(C≤8)、烷基胺基_(C≤8)、二烷基胺基_(C≤8)、芳基胺基_(C≤8)或該等基團中之任一者的經取代形式；

或其醫藥上可接受之鹽或互變異構物，

其中該患者鑑別為不具有以下特徵中之至少一者：

(a) 左側心肌疾病病史；

- (b) 升高之B型利鈉肽(BNP)含量；
- (c) 升高之白蛋白/肌酸酐比率(ACR)；及
- (d) 慢性腎臟病(CKD)。

在一些實施例中，患者具有肺動脈高血壓或展現肺動脈高血壓之一或多種症狀。在一些實施例中，患者經鑑別為不具有至少兩種特徵。在一些實施例中，患者經鑑別為不具有至少三種特徵。在一些實施例中，患者經鑑別為不具有所有四種特徵。

在一些實施例中，化合物係CDDO-Me。而且在一些該等實施例中，CDDO-Me之至少一部分係作為多晶型呈現，其中該多晶型係具有在約8.8、12.9、13.4、14.2及17.4 °2 θ 處包含顯著繞射峰之X-射線繞射圖案(CuK α)的結晶形式。在非限制性實例中，X-射線繞射圖案(CuK α)實質上如圖1A或圖1B中所示。在其他變化形式中，CDDO-Me之至少一部分係作為多晶型呈現，其中該多晶型係具有在大約13.5 °2 θ 處具有暈峰(halo peak)之X-射線繞射圖案(CuK α) (實質上如圖1C中所示)及T_g之非晶形。在一些變化形式中，化合物係非晶形。在一些變化形式中，化合物係CDDO-Me之玻璃質固體形式，其具有在約13.5 °2 θ 處具有暈峰之X-射線粉末繞射圖案(如圖1C中所所示)及T_g。在一些變化形式中，T_g值在約120°C至約135°C之範圍內。在一些變化形式中，T_g值為約125°C至約130°C。

在一些實施例中，該化合物係局部投與。在一些實施例中，該化合物係全身投與。在一些實施例中，該化合物係以以下方式投與：經口、經脂肪內、經動脈內、經關節內、經顱內、經皮內、經病灶內、經肌內、經鼻內、經眼內、經心包內、經腹腔內、經胸腔內、經前列腺內、經直腸內、經鞘內、經氣管內、經腫瘤內、經臍內、經陰道內、經靜脈內、經囊內、經玻璃體內、經脂質體、經局部、經黏膜、經口、非經腸、經直腸、經結膜下、經皮下、經舌下、經局部、

經頰、經皮、經陰道、於乳霜中、於脂質組合物中、經由導管、經由灌洗、經由連續輸注、經由輸注、經由吸入、經由注射、經由局部遞送、經由局部灌注、直接沖洗靶標細胞或其任一組合。舉例而言，在一些變化形式中，化合物係經靜脈內、經動脈內或經口投與。舉例而言，在一些變化形式中，化合物係經口投與。

在一些實施例中，化合物調配成硬或軟膠囊、錠劑、糖漿、懸浮液、固態分散劑、糯米紙囊劑或酏劑。在一些變化形式中，軟膠囊係明膠膠囊。在各種變化形式中，化合物調配成固態分散劑。在一些變化形式中，硬膠囊、軟膠囊、錠劑或糯米紙囊劑進一步包含保護性塗層。在一些變化形式中，經調配化合物包含延遲吸收之藥劑。在一些變化形式中，經調配化合物進一步包含增強溶解性或分散性之藥劑。在一些變化形式中，該化合物分散於脂質體、水包油乳液或油包水乳液中。

在一些實施例中，醫藥有效量係約0.1 mg至約500 mg化合物之日劑量。在一些變化形式中，日劑量係約1 mg至約300 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約10 mg至約200 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約25 mg化合物。在其他變化形式中，日劑量係約75 mg化合物。在再其他變化形式中，日劑量係約150 mg化合物。在進一步變化形式中，日劑量係約0.1 mg至約30 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約0.5 mg至約20 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約1 mg至約15 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約1 mg至約10 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約1 mg至約5 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約2.5 mg至約30 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約2.5 mg化合物。在其他變化形式中，日劑量係約5 mg化合物。在其他變化形式中，日劑量係約10 mg化合物。在其他變化形式中，日劑量係約20 mg化合物。在再其他變化形

式中，日劑量係約30 mg化合物。

在一些實施例中，醫藥有效量係0.01 - 25 mg化合物/kg體重之日劑量。在一些變化形式中，日劑量係0.05 - 20 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.1 - 10 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.1 - 5 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.1 - 2.5 mg化合物/kg體重。

在一些實施例中，醫藥有效量係每天單一劑量投與。在一些實施例中，醫藥有效量係每天兩個或更多個劑量投與。

在一些實施例中，個體係靈長類動物。在一些實施例中，靈長類動物係人類。在其他變化形式中，個體係母牛、馬、狗、貓、豬、小鼠、大鼠或豚鼠。

在以上方法之一些變化形式中，化合物實質上不含其光學異構體。在以上方法之一些變化形式中，化合物呈醫藥上可接受之鹽形式。在以上方法之其他變化形式中，化合物不為鹽。

在一些實施例中，化合物調配成醫藥組合物，其包含(i)治療有效量之化合物及(ii)選自由以下組成之群之賦形劑：(A)碳水化合物、碳水化合物衍生物或碳水化合物聚合物、(B)合成有機聚合物、(C)有機酸鹽、(D)蛋白質、多肽或肽及(E)高分子量多糖。在一些變化形式中，賦形劑係合成有機聚合物。在一些變化形式中，賦形劑選自由以下組成之群：羥丙基甲基纖維素、聚[1-(2-側氧基-1-吡咯啶基)乙烯或其共聚物及甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。在一些變化形式中，賦形劑係羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯。在一些變化形式中，賦形劑係PVP/VA。在一些變化形式中，賦形劑係甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯可以1:1之比率存在。在一些變化形式中，賦形劑係共聚維酮(copovidone)。

除非特別指出，否則本文根據本發明之一個態樣討論之任一實

施例亦適用於本發明之其他態樣。

本發明之其他態樣及實施例將更詳細地闡述於(例如)申請專利範圍章節中，其以引用的方式併入本文中。

由下列詳細說明將明瞭本發明之其他目標、特徵及優點。然而，應理解，當指示本發明之特定實施例時，詳細說明及特定實例僅以說明方式給出，此乃因彼等熟悉此項技術者由該詳細描述可明瞭本發明精神及範圍內之各種變化及修改。應注意，僅因為將具體化合物歸為一個具體通式並不意味著其不能亦屬另一通式。

【圖式簡單說明】

下列圖式形成本說明書之一部分且包括其以進一步闡釋本發明之某些態樣。可藉由參照該等圖式中之一或多者結合本文所示特定實施例之詳細說明來更好地理解本發明。

圖1A-C - RTA 402之形式A及B的X-射線粉末繞射(XRPD)譜。圖1A顯示未微粒化形式A；圖1B顯示微粒化形式A；圖1C顯示形式B。

圖2 -糖尿病性CKD患者中齊墩果酸對循環內皮細胞之效應。量測用齊墩果酸治療28天(層級1；劑量= 25、75或150 mg/天)或56天(層級2；劑量= 25 mg/天持續28天且75 mg/天持續29-56天)之糖尿病性CKD患者中之循環內皮細胞(CEC)及誘導型一氧化氮合酶(iNOS)。值代表第28天(層級1)或第56天(層級2)與基線相比之平均變化+ SEM。(402-C-0801)。† $p < 0.05$ ；* $p < 0.01$ 對基線。並非任一層級中之所有患者的基線及治療後試樣二者均可用。

圖3A-D -用齊墩果酸(RTA 402)及RTA 403 (CDDO-Im)治療後人類內皮細胞中之反應性氧物質(ROS)及一氧化氮(NO)含量。將融合人類臍靜脈內皮(HUVEC)細胞用指示濃度之齊墩果酸或RTA 403治療48小時。在所測試濃度下未觀察到毒性。ROS含量反映使用mitoSOX試劑之粒線體超氧化物評價。使用DAF2-DA分析量測NO含量。AFU =

任意螢光單位。圖3A顯示用RTA 402治療後之ROS含量。圖3B顯示用RTA 403治療後之ROS含量。圖3C顯示用RTA 402治療後之NO含量。圖3D顯示用RTA 403治療後之NO含量。

圖4 -在壓力介導之慢性腎衰竭(CRF)之大鼠5/6腎切除術模型中齊墩果酸類似物對ET_A及ET_B受體之效應。齊墩果酸類似物RTA dh404在大鼠中壓力介導之慢性腎衰竭(CRF)之5/6腎切除術模型的腎臟中阻抑ET_A且誘導ET_B受體。齊墩果酸類似物恢復正常ET_A含量且部分地恢復ET_B表現，此促進血管舒張。使斯普拉-道來氏大鼠(Sprague-Dawley rat)經受假手術(對照)或5/6腎切除術以誘導慢性腎衰竭(CRF)。CRF大鼠用RTA dh404 (2 mg/kg)或媒劑每天一次治療達12週(N=9/群組)。
 $**p<0.01$, $***p<0.001$ 相對對照； $†p<0.05$, $††p<0.01$ 相對CRF。

圖5A-B- 齊墩果酸對正常健康非人類靈長類動物中之ETA表現之效應。齊墩果酸在正常猴子中下調ETA受體表現(約-65%)；在14天恢復期之後，ETA受體含量返回至媒劑含量。巴多索隆投與後，在猴子腎臟中未觀察到ET_B受體表現之差異。BARD動物係利用30/mg/kg/天BARD於芝麻油中經口投藥達28天。動物之亞群組係利用BARD治療達28天且然後恢復14天，其中無其他治療。 $** p< 0.01$ 相對媒劑對照。圖5A顯示ET_A免疫組織化學。圖5B顯示ET_A表現密度測定法。

圖6 - 在BEACON (安全性群體)中隨時間之平均eGFR。在安慰劑對齊墩果酸患者中經治療週隨時間所觀察到eGFR之平均值。僅包括在患者之最後一個劑量研究藥物時或在此之前所收集之eGFR的評價。訪視係相對於患者之第一劑量研究藥物進行。數據係平均值±SE。

圖7A-B- 在BEACON (安全性群體)中齊墩果酸對安慰劑患者之eGFR下降之百分比。在安慰劑(圖7A)對齊墩果酸(圖7B)患者中經過治

療週，eGFR自基線改變 <-3 、 <-5 或 <-7.5 mL/min/1.73 m²之患者的百分比。僅包括在患者之最後一個劑量研究藥物時或在此之前所收集之eGFR的評價。訪視係相對於患者之第一劑量研究藥物進行。關於在每一訪視時具有可利用eGFR數據之患者的數量計算百分比。

圖8 - 在BEACON (ITT群體)中至複合主要結果事件之時間。結果來自在患有第4階段CKD之T2D患者中之隨機化雙盲、安慰劑對照3期研究(BEACON, RTA402-C-0903)。患者每天一次投與安慰劑或20 mg齊墩果酸。分析僅包括在研究藥物終止日期(2012年10月18日)時或在此之前發生之ESRD或心血管(CV)死亡事件，該等事件係由獨立事件判決委員會(Event Adjudication Committee)明確判定，如BEACON EAC章程中所概述。

圖9 -在BEACON (ITT群體)中至首次因心臟衰竭住院或由於心臟衰竭事件而死亡之時間。分析僅包括在研究藥物終止日期(2012年10月18日)時或在此之前出現之心臟衰竭事件，該等事件係由獨立事件判決委員會明確判定，如BEACON EAC章程中所概述。頂部線係BARD；底部線係安慰劑。

圖10 - 在BEACON中齊墩果酸對安慰劑患者之整體存活。結果來自患有第4階段CKD之T2D患者中之隨機化雙盲、安慰劑對照3期研究(BEACON, RTA402-C-0903)。患者每天一次投與安慰劑或20 mg齊墩果酸。分析包括在數據庫鎖定之前(2013年3月4日)出現之所有死亡。頂部線係BARD；底部線係安慰劑。

圖11 -在BEACON中齊墩果酸對安慰劑患者之平均血清鎂含量。在安慰劑對齊墩果酸患者中經過治療週隨時間之平均所觀察之血清鎂含量。僅包括在患者之最後一個劑量之研究藥物時或在此之前血清鎂之評價。訪視係相對於患者之第一劑量研究藥物進行。數據係平均值 $\pm$ SE。頂部線係安慰劑；底部線係齊墩果酸。

圖12A-B -在BEACON (安全性群體)中齊墩果酸對安慰劑患者之收縮壓(圖12A)及舒張壓(圖12B)隨時間自基線之變化。數據僅包括在患者之最後一個劑量之研究藥物時或在此之前之重要評價。訪視係相對於患者之第一劑量研究藥物進行。

圖13A-B- 24-h動態血壓監測(ABPM)子研究：在齊墩果酸對安慰劑患者中收縮壓(圖13A)及舒張壓(圖13B)自基線至第4週之4週變化。數據僅包括具有基線及WK4 24-h ABPM值之患者。收縮壓之變化係使用在整個24-h時期白天(6 A.M.至10 P.M.)或夜間(10 P.M至次日6 A.M.)期間自患者之動態血壓監測裝置獲得之所有有效量測值的平均值來計算。

圖14A-D- 在投與齊墩果酸之健康志願者中在研究第1天及第6天收縮壓自基線之安慰劑校正變化。結果來自健康志願者中之多劑量、隨機化雙盲、安慰劑對照之完全QT研究(RTA402-C-1006)。患者利用安慰劑、20 mg或80 mg齊墩果酸或400 mg莫西沙星(moxifloxacin) (活性比較劑)每天一次治療達6個連續日。數據係研究第1天及研究第6天投藥後0-24小時自基線之平均變化($\pm$ SD)。圖14A顯示在研究第1天用20 mg BARD投藥。圖14B顯示在研究第6天用20 mg BARD投藥。圖14C顯示在研究第1天用80 mg BARD投藥。圖14D顯示在研究第6天用80 mg BARD投藥。

圖15A-B-在投與齊墩果酸之健康志願者中QTcF自基線之安慰劑校正之變化。結果來自健康志願者之多劑量、隨機化雙盲、安慰劑對照之完全QT研究(RTA402-C-1006)。投與齊墩果酸(20 mg或80 mg -分別為圖15A及圖15B)之個體中QTcF間期變化係相對於接受安慰劑治療達6個連續日之患者來顯示。數據係在研究第6天投藥後0-24小時評價之平均值 $\pm$ 90% CI，其中90% CI之上限等效於單側95%信賴上限。10 ms臨限值參考線與信賴上限相關。

圖16A-B - ASCEND中之體液容積過量事件(圖16A)及BEACON中之心臟衰竭事件(ITT群體；圖16B)的卡普蘭-梅爾圖(Kaplan-Meier Plots)。分析在ASCEND中之體液容積過量事件及BEACON中之心臟衰竭的至首次事件之時間。ASCEND中之體液容積過量事件係自當地研究員之不良事件報告獲得。不良事件表格上指示體液容積過量之個別徵象及症狀包括：心臟衰竭、水腫、體液容積過量、體液滯留、高血容量、呼吸困難、胸腔及心包滲液、腹水、體重增加、肺囉音及肺水腫。分析僅包括在研究藥物終止日期(2012年10月18日)時或在此之前出現之心臟衰竭事件，該等事件係由獨立事件判決委員會明確判定，如BEACON EAC章程中所概述。

圖17A-B- 血漿及尿內皮素與eGFR之間之關係。eGFR與血漿ET-1 (圖17A)及ET-1之尿中排泄分數(圖17B)的散佈圖。收集來自患有CKD (N = 115)及未患有CKD (N = 27)之個體的血液及尿液試樣並評價ET-1。使用Cockcroft及Gault方程式計算估計之GFR。

圖18 -在野百合鹼(Monocrotaline)誘導之肺動脈高血壓的大鼠模型中RTA dh404對肺組織學之效應。由獸醫學會認證之獸醫病理學醫師基於0至5增加之嚴重性量表評估之後的平均肺組織學得分。組織學得分係利用 Sigmaplot v12.5 (Systat, San Jose, CA)使用單向秩ANOVA、隨後Dunn之事後檢測進行非參數分析統計差異，其中顯著性設定為 $p < 0.05$ 。

圖19 - RTA dh404對Nrf2靶標基因在大鼠肺中之mRNA表現的效應。數據正規化為管家基因(housekeeping gene) Rpl19並作為媒劑對照平均倍數 $\pm$ S.E.M呈現。 $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, 及 $***p < 0.001$ 相對媒劑對照。

圖20 - RTA dh404對NF- κ B靶標基因在大鼠肺中之mRNA表現的效應。數據正規化為管家基因Ppib及Hprt之平均值且作為媒劑對照平

均倍數 $\pm$ S.E.M來呈現。 $*p < 0.05$ 及 $**p < 0.01$ 相對媒劑對照。加星號線下之所有值均具有顯著性。

【實施方式】

在一個態樣中，本發明提供使用齊墩果酸及其類似物用於治療及/或預防經診斷患有或處於患心血管疾病之風險(包括經診斷患有或處於患肺動脈高血壓、肺高血壓之其他形式、動脈粥樣硬化、再狹窄、高脂血症、高膽固醇血症、代謝症候群或肥胖症之風險的患者)及其他疾病或病況之患者的內皮功能障礙及/或肺動脈高血壓的新方法。下文更詳細地闡述本發明之該等及其他態樣。

I. 將自利用齊墩果酸治療排除之患者的特徵

若干臨床研究已顯示，利用齊墩果酸治療改良腎功能(包括估計腎小球濾過率或eGFR)、胰島素抗性及內皮功能障礙之標記(Pergola等人，2011)。該等觀察結果導致在患者患有第4階段CKD及2型糖尿病之患者中開始齊墩果酸之大的3期試驗(BEACON)。BEACON試驗中之主要終點係進展至晚期腎病(ESRD)及全原因死亡率之複合。此試驗由於在利用齊墩果酸之患者中過度嚴重不良事件及死亡而終止。

如下文所討論，來自BEACON試驗之數據的後續分析顯示大多數嚴重不良事件及死亡涉及心臟衰竭且與一或多個包括以下之風險因素之存在高度相關聯：(a)升高之基線含量之B型利鈉肽(BNP；例如， >200 pg/mL)；(b)基線eGFR <20 ；(c)左側心臟病之病史；(d)高基線白蛋白-對-肌酸酐比率(ACR；例如， >300 mg/g，如藉由3+之試紙尿蛋白所定義)；及(e)老年(例如， >75 歲)。分析指示，心臟衰竭事件很可能與在BARD治療之前三週至前四週中之嚴重體液容積過量之發展相關且此潛在地係由於腎臟中內皮素-1信號傳導之抑制。在第4階段CKD患者中內皮素受體拮抗劑之先前試驗由於不良事件及死亡率之模

式極類似於BEACON試驗中所發現者而終止。後續非臨床研究證實，BARD在生理意義濃度(physiologically relevant concentration)下抑制內皮素-1在腎臟近端小管上皮細胞中之表現且抑制內皮素受體在人類腎小球環間膜及內皮細胞中之表現。因此，處於抑制內皮素信號傳導之不良事件風險之患者將自BARD之未來臨床使用排除。

本發明係關於治療包括內皮功能障礙作為重要促成因子之病症的新方法。本發明亦係關於製備醫藥組合物用於治療該等病症。在本發明中，用於治療之患者係基於若干準則進行選擇：(1) 涉及內皮功能障礙作為重要促成因子之病症的診斷；(2) 不存在升高含量之B型利鈉肽(BNP；例如，BNP滴度必須 <200 pg/mL)；(3) 沒有慢性腎臟病(例如，eGFR >60)或沒有晚期慢性腎臟病(例如，eGFR >45)；(4) 沒有左側心肌疾病病史；且(5) 不存在高ACR (例如，ACR必須 <300 mg/g)。在本發明之一些實施例中，排除診斷出2型糖尿病之患者。在本發明之一些實施例中，排除診斷出癌症之患者。在一些實施例中，排除老年患者(例如， >75 歲)。在一些實施例中，密切監測患者表明體液容積過量之迅速增重。舉例而言，患者可經指導以在治療之前四週每天自己稱重且若觀察到大於5磅之增加，則聯繫處方醫師。

非透析依賴性CKD相關之肺高血壓屬WHO類別II且透析依賴性CKD相關之肺高血壓屬WHO類別V (Bolignano等人，2013)。僅一小部分第4-5階段CKD患者呈現WHO類別I肺高血壓(即肺動脈高血壓)且應注意，該等患者根據以上準則將排除。

A. BEACON研究

1. 研究設計

標題為「齊墩果酸在患有慢性腎臟病及2型糖尿病之患者中的評估：腎臟疾病事件之發生(Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients

with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: The Occurrence of Renal Events)」 (BEACON)之研究402-C-0903係3期隨機化雙盲、安慰劑對照、平行組、多國、多中心研究，其經設計以在第4階段慢性腎臟病及2型糖尿病之患者中比較齊墩果酸(BARD)與安慰劑(PBO)之效能及安全性。將總共2,185名患者1:1隨機化至每天一次投與齊墩果酸(20 mg)或安慰劑。研究之主要效能終點係定義為晚期腎臟病(ESRD；需要長期透析、腎臟移植或腎臟死亡)或心血管(CV)死亡之複合終點中至首次事件之時間。研究具有三個次要效能終點：(1)估計腎小球濾過率(eGFR)之變化；(2)至因心臟衰竭首次住院之時間或由於心臟衰竭而死亡；及(3)至複合終點的首次事件之時間，該複合終點由非致命性心肌梗塞、非致命性中風、因心臟衰竭住院或心血管死亡組成。

BEACON患者子組同意包括動態血壓監測(ABPM)及24小時尿液收集之額外24小時評價。研究治療指配不知情之獨立事件判決委員會(EAC)來評估腎臟疾病事件、心血管事件及神經性事件是否符合主要及次要終點之預先規定定義。由外部的臨床專家組成的IDMC係由獨立的統計小組支援，審查整個研究之非盲安全性數據並作出適當建議。

2. 群體之人口統計學及基線特性

表1呈現在BEACON中所招募患者之所選人口統計學及基線特性之匯總統計。人口統計學特性在兩個治療群組之間相當。在組合之所有治療群組中，平均年齡為68.5歲且57%之患者為男性。齊墩果酸臂在年齡子組 ≥ 75 歲中之患者稍微比安慰劑臂中多(齊墩果酸臂中27%對安慰劑臂中之24%)。兩個治療群組之平均重量及BMI分別為95.2 kg及33.8 kg/m²。基線腎臟功能在在兩個治療群組中大體相似；平均基線eGFR (如藉由4-變量腎臟病飲食調節(MDRD)方程式所量測)為22.5

mL/min/1.73 m²且組合治療群組之幾何平均白蛋白/肌酸酐比率(ACR)為215.5 mg/g。

表1. 在BEACON (ITT群體)中齊墩果酸(BARD)對安慰劑(PBO)患者之所選人口統計學及基線特性

	BARD N = 1088	PBO N = 1097	總計 N = 2185
性別，n (%)			
男性	626 (58)	625 (57)	1251 (57)
女性	462 (42)	472 (43)	934 (43)
知情同意書之年齡(歲)			
n	1088	1097	2185
平均值(SD)	68.9 (9.7)	68.2 (9.4)	68.5 (9.6)
範圍(min, max)	32, 92	29, 93	29, 93
年齡子組, n (%)			
<75	786 (72)	829 (76)	1615 (74)
≥75	302 (27)	268 (24)	570 (26)
體重(kg)			
n	1087	1097	2184
平均值(SD)	95.1 (22.0)	95.3 (21.1)	95.2 (21.5)
範圍(min, max)	46, 194	45, 186	45, 194
BMI (kg/m ²)			
n	1087	1097	2184
平均值(SD)	33.7 (7.1)	33.9 (7.2)	33.8 (7.1)
範圍(min, max)	19, 93	19, 64	19, 93
eGFR (mL/min/1.73 m ²)平均值(SD)			
n	1088	1097	2185
平均值(SD)	22.4 (4.3)	22.5 (4.6)	22.5 (4.5)
範圍(min, max)	13, 34	13, 58	13, 58
eGFR MDRD子組, n (%)			
15 - <20	325 (30)	347 (32)	672 (31)

	BARD N = 1088	PBO N = 1097	總計 N = 2185
20 - <25	399 (37)	366 (33)	765 (35)
25 - <30	311 (29)	318 (29)	629 (29)
ACR (mg/g)幾何平均值			
n	1088	1097	2185
幾何平均值	210.4	220.7	215.5
(95% CI)	(188, 236)	(196, 249)	(198, 234)
範圍(min, max)	<1, 4581	<1, 79466	<1, 79466
ACR子組, n (%)			
<30	200 (18)	211 (19)	411 (19)
30-300	348 (32)	308 (28)	656 (30)
>300	540 (50)	578 (53)	1118 (51)

患者每天一次投與安慰劑或20 mg齊墩果酸。

B. BEACON結果

1. 齊墩果酸對eGFR之效應

齊墩果酸治療及安慰劑治療之患者的平均eGFR值顯示於圖6中。平均而言，齊墩果酸患者經歷在治療之第4週出現之eGFR增加且直至第48週保持高於基線。與此相比，安慰劑治療患者平均無改變或自基線稍微降低。eGFR下降之患者比例在齊墩果酸患者中對安慰劑治療患者中顯著降低(圖7)。在BEACON中治療一年後所觀察到之eGFR軌跡及下降者之比例與模型化預期值及來自BEAM研究(RTA402-C-0804)之結果一致。如表2中所示，齊墩果酸群組中經歷腎臟及泌尿病症嚴重不良事件(SAE)之患者數量低於安慰劑群組(分別為52對71)。另外，且如以下章節中所討論，在齊墩果酸群組中觀察到稍微比安慰劑群組少之ESRD事件。總體而言，該等數據表明齊墩果酸治療不會使腎臟狀況急劇或隨時間惡化。

表2. 每一主要系統器官類別內之BEACON (安全性群體)中之治療時突發性嚴重不良事件之發生率

MedDRA系統器官類別	安慰劑 N = 1093 n (%)	齊墩果酸 N = 1092 n (%)
具有任一嚴重不良事件之患者	295 (27)	363 (33)
嚴重不良事件之數量	557	717
心臟病症	84 (8)	124 (11)
感染及寄生蟲感染	63 (6)	79 (7)
腎臟及泌尿病症	71 (6)	52 (5)
代謝及營養病症	42 (4)	51 (5)
胃腸病症	39 (4)	46 (4)
呼吸道、胸部及縱膈病症	32 (3)	43 (4)
神經系統病症	35 (3)	37 (3)
全身性病症及投與位點狀況	20 (2)	29 (3)
血管病症	18 (2)	20 (2)
損傷、中毒及因醫療處置造成之併發症	17 (2)	19 (2)
肌肉骨骼及結締組織病症	13 (1)	21 (2)
血液及淋巴系統病症	11 (1)	20 (2)
良性、惡性及未明示性質之腫瘤(包括囊腫及息肉)	10 (1)	11 (1)
肝膽系統病症	8 (1)	4 (<1)
精神病症	3 (<1)	3 (<1)
眼病症	2 (<1)	3 (<1)
調查研究	2 (<1)	3 (<1)
生殖系統及乳房病症	3 (<1)	2 (<1)
皮膚及皮下組織病症	1 (<1)	4 (<1)
耳朵及內耳病症	1 (<1)	3 (<1)
內分泌病症	1 (<1)	1 (<1)
免疫系統病症	0	2 (<1)
手術及醫療程序	0	2 (<1)

表僅包括患者之最後一個劑量之研究藥物之後超過30天發作之嚴重不良事件。行表頭計數及分母係安全性群體中患者之數量。每一患者在每一系統器官類別及較佳術語中最多計數一次。

2. BEACON中之主要複合結果

表3提供在研究終止當天或在此之前(2012年10月18日)出現之經判定主要終點的匯總。儘管在齊墩果酸對安慰劑治療群組中ESRD事件之數量稍微降低，但在兩個治療群組中由於心血管死亡事件之稍微增加而使複合主要終點之數量相等(HR = 0.98)，如在至首次複合主要終點之時間分析圖中所繪示(圖8)。

表3. 在BEACON (ITT群體)中齊墩果酸(BARD)對安慰劑(PBO)患者中之經判定主要終點

	PBO N = 1097 n (%)	BARD N = 1088 n (%)	危害比 (95% CI)^a	p-值^b
複合主要效能結果	69 (6)	69 (6)	0.98 (0.70, 1.37)	0.92
患者之第一事件				
晚期腎臟病(ESRD)	51 (5)	43 (4)		
慢性透析	47 (4)	40 (4)		
腎臟移植	3 (<1)	1 (<1)		
腎臟死亡	1 (<1)	2 (<1)		
CV死亡	18 (2)	26 (2)		

^a 危害比(齊墩果酸/安慰劑)及95%信賴區間(CI)係使用具有治療群組、連續基線eGFR及連續基線log ACR作為協變量之Cox比例危害模型來估計。在事件時間中使用Breslow處理關係之方法。

^b 治療群組比較係使用SAS之3型卡方檢驗(chi-square test)及在Cox比例危害模型中與治療群組變量相關聯之雙側p-值。

C. 齊墩果酸對心臟衰竭及血壓之效應

1. BEACON中之經判定心臟衰竭

表4中之數據呈現人口統計學之事後檢測分析及由治療群組進行分層且存在經判定心臟衰竭事件之BEACON患者的所選實驗室參數。患有心臟衰竭之患者的數量包括直至最後一次聯繫日期之所有事件 (ITT群體)。

具有經判定心臟衰竭事件之患者的基線特性的比較揭露，患有心臟衰竭之齊墩果酸治療及安慰劑治療之患者很可能具有心血管疾病及心臟衰竭之先前病史且具有B型利鈉肽 (BNP)及Fredericia校正之QTc間期 (QTcF)之較高基線值。儘管齊墩果酸治療患者中之心臟衰竭之風險較高，但該等數據表明心臟衰竭在兩個群組中之發展似乎與心臟衰竭之傳統風險因子相關聯。在具有心臟衰竭事件之齊墩果酸治療患者中之基線ACR顯著高於彼等不具有心臟衰竭事件者。亦應注意，在兩個治療群組中經歷心臟衰竭之患者的BNP平均基線含量明顯升高，且表明該等患者在隨機化之前可能滯留體液且處於亞臨床心臟衰竭。

表4. 由心臟衰竭狀態進行分層之齊墩果酸對安慰劑患者的所選人口統計學及基線特性

患者	具有心臟衰竭		不具有心臟衰竭		總計	
	BARD (N = 103)	PBO (N = 57)	BARD (N = 985)	PBO (N = 1040)	BARD (N = 1088)	PBO (N = 1097)
年齡(歲), 平均值 ± SD	70.3 ± 9	69.2 ± 8.2	68.7 ± 9.8	68.1 ± 9.5	68.9 ± 9.7	68.2 ± 9.4
CVD病史, N (%)	80 (78) ^a	47 (82) ^b	529 (54)	572 (55)	609 (56)	619 (56)
HF病史, N (%)	36 (35) ^a	21 (37) ^b	130 (13)	133 (13)	166 (15)	154 (14)
MI病史, N (%)	33 (32) ^a	22 (39) ^b	185 (19)	188 (18)	218 (20)	210 (19)
A-FIB病史, N (%)	4 (4)	3 (5)	46 (5)	40 (4)	50 (5)	43 (4)

患者	具有心臟衰竭		不具有心臟衰竭		總計	
合併用藥使用, N (%)						
ACEi/ARB	35 (34) ^a	16 (28) ^b	659 (67)	701 (67)	694 (64)	717 (65)
利尿劑	39 (38) ^a	15 (26) ^b	528 (54)	586 (56)	567 (52)	601 (55)
β-阻斷劑	38 (37) ^a	23 (40)	482 (49)	506 (49)	520 (48)	529 (48)
他汀類	57 (55)	26 (46) ^b	640 (65)	721 (69)	697 (64)	747 (68)
鈣通道阻斷劑	25 (24) ^a	17 (30) ^b	406 (41)	467 (45)	431 (40)	484 (44)
eGFR (ml/min/1.73 m ²), 平均值± SD	21.7 ± 4.6	22.2 ± 4.7	22.5 ± 4.2	22.5 ± 4.6	22.4 ± 4.3	22.5 ± 4.6
ACR (mg/g), 幾 何平均	353.9 ^a	302.0	199.3	216.9	210.4	220.7
SBP (mmHg), 平 均值± SD	139.5 ± 13.3	142.3 ± 11.2	139.5 ± 11.6	139.6 ± 11.8	139.5 ± 11.7	139.8 ± 11.8
DBP (mmHg), 平 均值± SD	66.4 ± 9.1 ^a	69.1 ± 8.8	70.4 ± 8.7	70.8 ± 8.6	70.1 ± 8.8	70.7 ± 8.7
BNP (pg/mL)						
平均值± SD	526.0 ± 549.4 ^a	429.8 ± 434.3 ^b	223.1 ± 257.5	232.3 ± 347.1	251.2 ± 309.1	242.7 ± 354.7
>100, N (%)	78 (76) ^a	43 (75) ^b	547 (56)	544 (52)	625 (57)	587 (54)
QTcF (ms)						
平均值± SD	447.9 ± 31.2 ^{a,c}	432.5 ± 27.6 ^b	425.3 ± 27.8	424.7 ± 27.9	427.4 ± 28.9	425.1 ± 28
>450, N (%)	40 (39) ^a	14 (25)	170 (17)	167 (16)	210 (19)	181 (16)

a 對於患有HF之BARD患者對未患有HF之BARD患者， $p < 0.05$

b 對於患有HF之PBO患者對未患有HF之PBO患者， $p < 0.05$

c 對於BARD對患有HF之PBO患者， $p < 0.05$

2. 與BNP增加相關聯之臨床參數的評價

作為體液滯留之替代，針對在基線及第24週之BNP數據可用之患

者子組實施事後檢測分析。齊墩果酸臂中之患者比安慰劑臂中之患者經歷顯著高之BNP增加(平均值± SD: 225 ± 598對34 ± 209 pg/mL, $p<0.01$)。亦注意到，齊墩果酸相對安慰劑治療患者在第24週BNP增加之比例較高(表5)。

BNP在第24週之增加似乎與基線BNP、基線eGFR、eGFR變化或ACR變化並不相關。然而，僅在齊墩果酸治療患者中，基線ACR顯著與BNP之第24週自基線變化相關，此表明體液滯留之傾向可與腎臟功能障礙之基線嚴重性相關聯(如由白蛋白尿狀態所界定)，且不與腎臟功能之總體改變相關聯(如由eGFR所評價)(表6)。

此外，該等數據表明腎小球起源之eGFR的增加在解剖學上係明顯的，此乃因在腎小管中發生鈉及水調控。

表5. 由在第24週BNP自基線之變化進行分層之齊墩果酸對安慰劑患者的BNP及eGFR值分析

WK24 BNP變化	治療	N	中值BL BNP	平均BL eGFR	平均WK24 ΔeGFR
<25% 增加	PBO	131	119.0	23.5	-0.6
	BARD	84	187.0	22.3	6.1
25%至100% 增加	PBO	48	102.5	22.0	0.4
	BARD	45	119.0	22.7	5.5
≥100% 增加	PBO	37	143.5	23.1	0.1
	BARD	82	155.0	21.9	7.6

第24週BEACON中BNP變化之事後檢測分析。

表6. 在BEACON中齊墩果酸對安慰劑患者之第24週BNP自基線變化與基線ACR之間之關係

治療	N	相關係數	P-值
PBO	216	0.05	0.5
BARD	211	0.20	<0.01

第24週BEACON中BNP變化之事後檢測分析。分析中僅包括具有基線及第24週BNP值之患者。

3. 血清電解質

進行24小時尿液收集之患者子組未注意到血清鉀或血清鈉之臨床上有意義之改變(表7)。齊墩果酸治療患者中血清鎂含量之變化與先前研究中所觀察之變化一致(圖11)。

表7. 齊墩果酸對安慰劑24小時ABPM子研究患者之血清電解質之第4週自基線變化

		血清鉀(mmol/L)			血清鈉(mmol/L)			血清鎂(mEq/L)		
		BL	WK4	WK4 Δ	BL	WK4	WK4 Δ	BL	WK4	WK4 Δ
PBO	n	88	87	87	88	87	87	88	87	87
	平均值±SE	4.8 ± 0.1	4.7 ± 0.1	-0.10 ± 0.04*	140.2 ± 0.2	139.7 ± 0.3	-0.3 ± 0.2	1.72 ± 0.03	1.69 ± 0.03	-0.03 ± 0.02
BARD	n	83	77	77	83	77	77	83	77	77
	平均值±SE	4.7 ± 0.1	4.8 ± 0.1	0.10 ± 0.05*†	140.1 ± 0.3	140.3 ± 0.3	0.2 ± 0.3	1.74 ± 0.02	1.53 ± 0.03	-0.21 ± 0.02*†

數據僅包括在24小時ABPM子研究中所招募之BEACON患者。僅計算具有基線及第4週數據之患者的血清電解質值變化。* $p < 0.05$ ，每一治療群組內第4週對基線值；† $p < 0.05$ ，BARD相對PBO患者中之第4週變化。

4. 24小時尿液收集

患者子組同意在選定訪視時進行動態血壓監測(ABPM)及24小時

尿液收集之額外24小時評價(子研究)。BEACON子研究患者之尿液鈉排泄數據揭露，在齊墩果酸治療患者中第4週之尿量及鈉排泄相對於基線臨床上有意義的降低(表8)。該等降低顯著不同於在安慰劑治療患者中所觀察到尿量及尿液鈉之第4週變化。亦應注意，血清鎂之降低與鎂之腎臟損失不相關。

另外，在患有2型糖尿病及第3b/4階段CKD且投與齊墩果酸達8週之患者中的藥物動力學研究中(402-C-1102，患有第4階段CKD之患者之尿液鈉降低比第3b階段CKD患者顯著更高(表9)。

表8. 齊墩果酸對安慰劑24小時ABPM子研究患者中24小時尿量、尿液鈉及尿液鉀之第4週自基線之變化

		尿量 (mL)			尿液鈉 (mmol/24 h)			尿液鉀 (mmol/24 h)			尿液鎂(mmol/24 h)		
		BL	WK4	WK4 Δ	BL	WK4	WK4 Δ	BL	WK4	WK4 Δ	BL	WK4	WK4 Δ
PBO	n	87	72	71	81	68	62	81	68	62	59	53	46
	Mean	2053	1928	-110	160	145	-11	55	52	-3	7.5	6.0	-0.6
	± SE	± 82	± 89	± 71	± 8	± 8	± 9	± 3	± 3	± 3	± 0.5	± 0.5	± 0.4
BARD	n	82	64	63	77	61	57	77	61	57	56	43	40
	Mean	2024	1792	-247	164	140	-27	60	52	-7	7.0	6.0	-0.9
	± SE	± 83	± 84	± 71*	± 9	± 9	± 9*	± 3	± 2	± 3*	± 0.4	± 0.4	± 0.5

數據僅包括在24小時ABPM子研究中所招募之BEACON患者。僅計算具有基線及第4週數據之患者的第4週變化。* $p < 0.05$ ，每一治療群組內之第4週相對基線值；† $p < 0.05$ ，BARD相對PBO患者中之第4週變化。

表9. 藉由CKD嚴重性分組之齊墩果酸治療患者之24-h 尿量及24-h尿液鈉的第8週自基線變化(來自患者藥代動力學研究)

CKD階段	N	尿量 (mL)		尿液鈉(mmol/24 h)	
		WK8 Δ	p-值	WK8 Δ	p-值
第3b階段	9	355	0.04	-12	0.02
第4階段	6	-610		-89	

患者利用20 mg齊墩果酸每天一次治療達56個連續日；在研究第84天進行治療後隨訪。數據係平均值。數據包括具有基線及第8週數據之患者。

5. 來自EAC判定包之醫院記錄

BEACON中之首次排定之基線後評價在第4週進行。由於許多心臟衰竭事件在第4週之前發生，因此臨床數據庫提供有限之資訊以表徵該等患者。實施關於在第4週之前發生之心臟衰竭病例之EAC病例包的事後檢測審查以評價在首次心臟衰竭事件時所收集之臨床、生命、實驗室及成像數據(表10及11)。

該等記錄之檢查揭露隨機化後立即迅速增重、呼吸困難及端坐呼吸、外周性水腫、成像上之中樞性/肺水腫、升高之血壓及心跳速率及保留射血分數的通用報告。數據表明，心臟衰竭係由與保留射血分數及升高之血壓同時發生之迅速體液滯留引起。保留射血分數與由舒張功能障礙引起之心臟衰竭的臨床特徵一致，舒張功能障礙係源於心室硬化及受損之舒張鬆弛。此徵象與症狀之集合不同於具有降低之射血分數的心臟衰竭的臨床特徵，該心臟衰竭係由於減弱之心臟泵送功能或收縮受損而發生(Vasan等人，1999)。因此，具有堵塞之心室及最小腎儲備容積之患者的迅速體液累積可能導致增加之體液回流至肺及所提及臨床表現。

將來自臨床數據庫之基線中心實驗室值與EAC包中所包括之入院

時獲得之關於心臟衰竭的當地實驗室值相比較。隨機化之後的前4週內出現心臟衰竭事件之齊墩果酸治療患者中血清肌酸酐、鈉及鉀濃度無變化(表11)表明心臟衰竭與急性腎臟功能衰退或急性腎臟損傷不相關。總之，臨床數據表明心臟衰竭之病因並非由直接腎臟或心臟中毒效應所引起，而很可能係由於鈉及體液滯留。

表10.在治療之前4週內發生心臟衰竭事件之齊墩果酸對安慰劑患者的心血管參數的事後檢測分析

		LVEF	SBP (mmHg)			DBP (mmHg)			心跳速率(bpm)		
		HF	BL	HF	Δ	BL	HF	Δ	BL	HF	Δ
PBO	n	4	8	6	6	8	6	6	8	5	5
	平均值±SE	49% ± 6%	141 ± 5	148 ± 11	4.7 ± 7.2	65 ± 3	65 ± 5	1.2 ± 3.6	70 ± 3	65 ± 3	-3.6 ± 2.9
BARD	n	23	42	33	33	42	34	34	42	32	32
	平均值±SE	52% ± 2%	142 ± 2	154 ± 4	10.5 ± 3.1	67 ± 2	75 ± 2	7.9 ± 2.1	67 ± 1	81 ± 3	14.5 ± 2.7

BEACON中之心臟衰竭病例的事後檢測分析。基線處之生命徵象係根據三次標準氣囊量測之平均值計算。HF住院治療的生命徵象係自EAC判定包中所包括之入院紀錄收集且代表使用不同BP監測設備之單一評價。僅評價HF住院治療期間之LVEF。HF入院之定時係根據事件開始日期及治療開始日期來計算且每一患者在第0週至第4週之間變化。

表11.在治療之前4週內發生心臟衰竭事件之齊墩果酸對安慰劑患者的血清電解質事後檢測分析

		血清肌酸酐 (mg/dL)			血清鈉(mmol/L)			血清鉀(mmol/L)		
		BL	HF	Δ	BL	HF	Δ	BL	HF	Δ
PBO	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均值± SE	3.4 ± 0.2	3.3 ± 0.2	-0.1 ± 0.2	140.0 ± 1.0	137.0 ± 1.0	-2.5 ± 0.6	4.5 ± 0.2	4.4 ± 0.1	-0.1 ± 0.2
BARD	n	42	38	38	42	30	30	42	34	34
	平均值± SE	2.8 ± 0.1	2.7 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	140.0 ± 0.0	139.0 ± 1.0	-1.0 ± 0.5	4.7 ± 0.1	4.8 ± 0.1	0.1 ± 0.1

BEACON中之心臟衰竭病例的事後檢測分析。基線臨床化學係在中心實驗室評價。HF住院治療之臨床化學係自EAC判定包中所包括之入院紀錄收集且代表在不同當地實驗室進行之評價。

6. BEACON中之血壓

基於在每次訪視時收集之一式三次標準化血壓氣囊量測之平均值，齊墩果酸治療及安慰劑治療患者之收縮壓及舒張壓自基線之平均變化顯示於圖12中。齊墩果酸群組相對於安慰劑群組血壓增加，其中注意到在齊墩果酸中經過第4週(首次隨機化後評價)收縮壓平均值增加1.9 mmHg且舒張壓增加1.4 mmHg。收縮壓(SBP)之增加在第32週顯示減小，而舒張壓(DBP)增加持續。

齊墩果酸治療患者中相對於安慰劑治療患者第4週SBP及DBP增加在ABPM量測中更明顯(圖13)。此數量級差異可能係由於所用之不同技術或由於ABPM子研究患者之基線特性差異。ABPM子研究中之患者具有比整個群體高之基線ACR。無論如何，數據證實齊墩果酸使

BEACON患者群體之血壓增加。

7. 先前CKD研究中之血壓變化

在具有第3b-4階段CKD之2型糖尿病患者中之開放標籤、劑量範圍研究(402-C-0902)中，以2.5 mg至30 mg齊墩果酸範圍內之劑量(非晶形分散劑調配物，如BEACON中所用)在85個連續治療日之後注意到血壓變化之劑量相關趨勢或任一個別劑量下之變化。由CKD階段進行分層之血壓數據事後檢測分析表面，齊墩果酸治療之具有第4階段CKD之患者傾向於使血壓相對基線含量增加，其中在三個最高劑量群組中效應最顯著，而齊墩果酸治療之具有第3b階段CKD之患者無明顯變化(表12)。儘管在由CKD階段進行分層之劑量群組的試樣大小較小，但該等數據表明齊墩果酸治療對血壓之效應可與CKD階段有關。

來自利用齊墩果酸之2b期研究(BEAM, 402-C-0804)(其使用早期藥物之結晶調配物且採用滴定設計)之血壓值係高度可變的且儘管在一些齊墩果酸治療群組中注意到增加，但未觀察到血壓之明顯劑量相關趨勢。

表12. 由基線CKD階段進行分層且利用齊墩果酸投藥之具有2型糖尿病及第3b-4階段CKD之患者的收縮壓及舒張壓的自基線變化

劑量(mg)	CKD階段	N	ΔSBP	ΔDBP
2.5	3b/4	14	0.1 ± 4.2	0.2 ± 1.8
	3b	10	0 ± 4.4	1 ± 2
	4	4	0.3 ± 11	-1.5 ± 3.9
5	3b/4	24	-1.5 ± 2.3	-1.4 ± 1.5
	3b	19	-2.1 ± 2	-1.3 ± 1.4
	4	5	0.5 ± 9.1	-1.4 ± 5.6
10	3b/4	24	-2.4 ± 3.1	0.3 ± 1.3
	3b	20	-4.2 ± 3.4	-0.3 ± 1.3
	4	4	6.1 ± 6.7	3.6 ± 4.5

劑量(mg)	CKD階段	N	Δ SBP	Δ DBP
15	3b/4	48	1.1 ± 2.3	-1 ± 1.2
	3b	26	-2.2 ± 3.3	-1.3 ± 1.5
	4	22	5 ± 2.8	-0.6 ± 1.9
30	3b/4	12	7.2 ± 6.2	3.2 ± 2.2
	3b	3	-0.4 ± 13.8	-1.8 ± 3.9
	4	9	9.7 ± 7.3	4.7 ± 2.5

患者每天一次投與2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或30 mg劑量之齊墩果酸達85天。

8. 健康志願者中之血壓及QTcF

在健康志願者中實施之單獨的完全QT研究中採用密集血壓監測。在兩個齊墩果酸治療群組中，一個群組給與在BEACON中亦研究之治療劑量20 mg，且一個群組給與超治療劑量80 mg，在每天一次投與6天之後，血壓變化與在安慰劑治療患者中所觀察到者(圖14)並無差別。齊墩果酸並不使QTcF增加，如在以20 mg或80 mg治療6天之後藉由安慰劑校正之QTcF變化($\Delta\Delta$ QTcF)所評價(圖15)。

亦已在無CKD疾病之設置中測試齊墩果酸。在齊墩果酸於腫瘤患者之早期臨床研究(RTA 402-C-0501, RTA 402-C-0702)中，在以5 mg/天至1300 mg/天範圍內之劑量(結晶調配物)之21個連續治療日之後，在所有治療群組中均未觀察到血壓之平均變化。同樣地，在患有肝功能障礙之患者中之隨機化安慰劑對照研究(RTA 402-C-0701)中，以5 mg/天及25 mg/天之劑量(結晶調配物)之14個連續齊墩果酸治療日使得收縮壓及舒張壓平均降低(表13)。

總體而言，該等數據表明在不具有基線心血管發病率或第4階段CKD之患者中，齊墩果酸並未延長QT間期且不會使血壓增加。

表13. 患有肝功能障礙且用齊墩果酸治療之患者中血壓自基線之變化

劑量	N	平均 Δ SBP $\pm$ SE (mmHg)		平均 Δ DBP $\pm$ SE (mmHg)	
		D7	D14	D7	D14
PBO	4	-10 $\pm$ 8.5	-1.3 $\pm$ 5.5	-4.0 $\pm$ 2.0	0.0 $\pm$ 3.1
5 mg	6	-12.8 $\pm$ 5.2	-8.8 $\pm$ 5.1	-2.0 $\pm$ 2.3	-1.7 $\pm$ 3.2
25 mg	6	-11.5 $\pm$ 5.2	-1.2 $\pm$ 3.6	-4.0 $\pm$ 2.8	-1.5 $\pm$ 4.1

9. 心臟衰竭之概述及分析

具有心臟衰竭事件之患者的基線特性的比較揭露，儘管在齊墩果酸治療患者中心臟衰竭之風險較高，但患有心臟衰竭之齊墩果酸治療及安慰劑治療患者二者中很可能具有心血管疾病及心臟衰竭之先前病史且平均具有較高基線ACR、BNP及QTcF。因此，該等患者中心臟衰竭之發展可能與心臟衰竭之傳統風險因子相關聯。另外，許多具有心臟衰竭之患者在隨機化之前處於亞臨床心臟衰竭中，如由其高基線BNP含量所指示。

作為隨機化後體液滯留之替代，針對BNP數據可用之患者子組實施事後檢測分析，且在第24週齊墩果酸治療患者相對安慰劑治療患者增加顯著較高，其中齊墩果酸治療患者之BNP增加直接與基線ACR相關。來自BEACON ABPM子研究患者之尿液鈉排泄數據揭露，僅在齊墩果酸治療患者中在第4週尿量及鈉排泄相對於基線臨床上有意義之降低。在另一研究中，尿液鈉含量及水排泄在第4階段CKD患者中降低，而在第3b階段CKD患者中未降低。總之，該等數據表明齊墩果酸差別地影響鈉及水處置，其中該等之滯留在具有第4階段CKD之患者更為明顯。

與此體液滯留之表現型相一致，入院紀錄中所提供關於心臟衰竭事件之描述說明連同來自之研究者之軼事性報告的事後檢測審查指

示，齊墩果酸治療患者中之心臟衰竭事件通常之前係迅速體液增重且與腎臟或心臟之急性代償失調不相關。

在齊墩果酸中相對於安慰劑群組指示總體容量狀態之血壓變化亦增加，如藉由在BEACON中標準化血壓氣囊監測所量測。健康志願者研究中之預先規定血壓分析證實收縮壓或舒張壓中無變化。儘管利用齊墩果酸實施之2期CKD研究的意向治療(ITT)分析顯示血壓無明顯增加，但該等研究之事後檢測分析表明收縮壓及舒張壓二者之增加均取決於CKD階段。總體而言，該等數據表明齊墩果酸治療對血壓之效應可與CKD疾病嚴重性相關聯。

因此，尿液電解質、BNP及血壓數據共同地支援齊墩果酸治療可差別地影響容量狀態，在健康志願者或早期CKD患者中無臨床可檢測效應，而在於基線處具有更進展性腎臟功能障礙及具有與心臟衰竭相關聯之傳統風險因子之患者中可能促進體液滯留。eGFR之增加可能係由於腎小球效應，而對鈉及水調控之效應係源於腎小管。由於eGFR變化與心臟衰竭不相關，因此數據表明對eGFR及鈉與水調控之效應係解剖學上及藥理學上明顯的。

在先前研究中未觀察到關於利用齊墩果酸治療之心臟衰竭及相關不良事件之增加的風險(表14)。然而，由於齊墩果酸之先前研究招募了十分之一的患者，因此增加之風險(若存在)可能無法檢測。此外，BEACON招募限於具有第4階段CKD之患者，相對於具有第3b階段CKD之患者已知處於較高心血管事件風險之群體。因此，BEACON群體之腎臟病之晚期性質及顯著心血管風險負擔(除其他標記外，由低基線eGFR、高基線ACR及高基線BNP含量證明)係心血管事件中所觀察到模式之可能重要的因子。

為進一步檢查BEACON中之關鍵終點與體液容積過量之傳統風險因子的臨床上有意義之臨限值之間之關係，實施額外的事後檢測分

析。應用與該等風險因子有關之各種合適準則以排除處於最大風險之患者並探討來自BEACON之所得結果。所選準則之組合(包括排除eGFR為20 mL/min/1.73 m²或以下、顯著升高之蛋白尿含量及年齡超過75歲或BNP大於200 pg/mL之患者)消除所觀察到之不平衡(表15)。將該等相同準則應用於SAE亦顯著改良或消除所注意到之不平衡(表16)。總體而言，該等發現表明該等及其他腎臟及心血管風險標記在未來選擇齊墩果酸臨床研究之準則中之功用。

表14.在先前慢性腎臟病研究中利用齊墩果酸所觀察到按照主要系統器官類別(SOC)之與心臟衰竭¹有關之治療時突發性不良事件之頻率

研究			0804 (BEAM)				0902				
			BARD (結晶)				BARD (SDD)				
	SOC	較佳術語	PBO (N = 57)	25 mg (N = 57)	75 mg (N = 57)	150 mg (N = 56)	2.5 mg (N = 14)	5 mg (N = 25)	10 mg (N = 28)	15 mg (N = 50)	30 mg (N = 14)
AE	Metab	外周性水腫	3 (5)	3 (5)	1 (2)	3 (5)	0	0	0	0	1 (7)
		體液容積過量	0	3 (5)	2 (4)	0	-	-	-	-	-
	Genrl	外周性水腫	11 (19)	11 (19)	10 (18)	11 (20)	0	3 (12)	5 (18)	3 (6)	3 (21)
		全身性水腫	0	2 (4)	0	0	-	-	-	-	-
	Resp	呼吸	5 (9)	2 (4)	6	4 (7)	0	0	0	0	1 (7)

	研究		0804 (BEAM)				0902				
			BARD (結晶)				BARD (SDD)				
	SOC	較佳術語	PBO (N = 57)	25 mg (N = 57)	75 mg (N = 57)	150 mg (N = 56)	2.5 mg (N = 14)	5 mg (N = 25)	10 mg (N = 28)	15 mg (N = 50)	30 mg (N = 14)
		困難			(11)						
		運動性呼吸困難	0	1 (2)	0	3 (5)	1 (7)	0	0	0	0
		端坐呼吸	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		肺水腫	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Inv	射血分數降低	0	1 (2)	0	0	-	-	-	-	-
	Card	外周性水腫	1 (2)	4 (7)	3 (5)	4 (7)	0	0	1 (4)	1 (2)	0
		充血性心臟衰竭	3 (5)	2 (4)	3 (5)	3 (5)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
		陣發性間歇性呼吸困難	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-

	研究		0804 (BEAM)				0902				
			BARD (結晶)				BARD (SDD)				
	SOC	較佳術語	PBO (N = 57)	25 mg (N = 57)	75 mg (N = 57)	150 mg (N = 56)	2.5 mg (N = 14)	5 mg (N = 25)	10 mg (N = 28)	15 mg (N = 50)	30 mg (N = 14)
SAE	Card	充血性心臟衰竭	3 (5)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
	Genrl	外周性水腫	0	0	0	1 (2)	-	-	-	-	-
	Metab	體液容積過量	0	1 (2)	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Resp	呼吸困難	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		肺水腫	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-

在402-C-0804中，患者每天一次投與25 mg、75 mg、150 mg齊墩果酸(結晶調配物)或安慰劑達52週。在RTA402-C-0903中，患者每天一次投與2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或30 mg劑量之齊墩果酸(SDD調配物)達85天。

1 較佳術語之不良事件與BEACON EAC章程(提交序列133，日期2012年2月2日)中所列舉關於心臟衰竭之標準化MedDRA查詢(Standardized MedDRA Queries)。

表15.排除具有所選基線特性之患者對BEACON中主要終點、心臟衰竭及全原因死亡率之效應

事件	所觀察到的		合格準則(N)						
		N	BL BNP ≤ 200	No h/o HF	BL ACR ≤ 1000	BL eGFR > 20	年 齡 ≤ 75	BL ACR ≤ 1000, eGFR > 20, 年齡 ≤ 75	BL ACR ≤ 300, eGFR > 20, BNP ≤ 200
心臟衰竭	BARD	103	22	67	63	56	75	19	5
	PBO	57	16	36	40	37	45	20	3
全原因 死亡	BARD	44	14	35	32	27	20	11	5
	PBO	31	8	24	21	18	23	11	4
ESRD	BARD	47	12	35	21	18	38	9	1
	PBO	55	22	44	27	14	46	6	1
隨機化 患者	BARD	1088	559	922	798	735	786	368	209
	PBO	1097	593	943	792	718	829	400	217

在BEACON中結果之事後檢測分析。觀察具有心臟衰竭、全原因及心血管死亡之患者的總數，且ESRD包括直至最後一次聯繫日期之所有事件(ITT群體)。

表16.BEACON (ITT群體)中藉由主要SOC排除具有所選基線特性之患者對治療時突發性嚴重不良事件之效應

主要SOC	所有患者		BL ACR≤ 1000, eGFR > 20, 年齡 ≤ 75		BL ACR ≤ 300, eGFR > 20, BNP ≤ 200	
治療	PBO (N = 1097)	BARD (N = 1088)	PBO (N = 400)	BARD (N = 368)	PBO (N = 217)	BARD (N = 209)
血液及淋巴系統病症	11 (1)	20 (2)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0
心臟病症	84 (8)	124 (11)	32 (3)	35 (3)	10 (1)	16 (1)

主要SOC	所有患者		BL ACR≤ 1000, eGFR > 20, 年齡 ≤ 75		BL ACR ≤ 300, eGFR > 20, BNP ≤ 200	
治療	PBO (N = 1097)	BARD (N = 1088)	PBO (N = 400)	BARD (N = 368)	PBO (N = 217)	BARD (N = 209)
耳朵及內耳病症	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
內分泌病症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
眼病症	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胃腸病症s	39 (4)	46 (4)	13 (1)	10 (1)	8 (1)	7 (1)
全身性病症及投與位 點狀況	20 (2)	29 (3)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
肝膽系統病症	8 (1)	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
免疫系統病症	0	2 (<1)	0	0	0	0
感染及寄生蟲感染	63 (6)	79 (7)	20 (2)	20 (2)	12 (1)	9 (1)
損傷、中毒及因醫療 處置造成之併發症	17 (2)	19 (2)	3 (<1)	4 (<1)	0	2 (<1)
調查研究	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
代謝及營養病症	42 (4)	51 (5)	11 (1)	14 (1)	9 (1)	5 (<1)
肌肉骨骼及結締組織 病症	13 (1)	21 (2)	6 (1)	9 (1)	3 (<1)	6 (1)
良性、惡性及未明示 性質之腫瘤	10 (1)	11 (1)	6 (1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
神經系統病症	35 (3)	37 (3)	13 (1)	6 (1)	9 (1)	4 (<1)
精神病症	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
腎臟及泌尿病症	71 (6)	52 (5)	14 (1)	9 (1)	2 (<1)	4 (<1)
生殖系統及乳房病症	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
呼吸道、胸部及縱膈 病症	32 (3)	43 (4)	11 (1)	15 (1)	7 (1)	6 (1)
皮膚及皮下組織病症	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
手術及醫療程序	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)

主要SOC	所有患者		BL ACR≤ 1000, eGFR > 20, 年齡 ≤ 75		BL ACR ≤ 300, eGFR > 20, BNP ≤ 200	
治療	PBO (N = 1097)	BARD (N = 1088)	PBO (N = 400)	BARD (N = 368)	PBO (N = 217)	BARD (N = 209)
血管病症	18 (2)	20 (2)	5 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)

在BEACON中治療時突發性嚴重不良事件之事後檢測分析。事件總數僅包括在患者之最後一個劑量的研究藥物之後至多30天發作之SAE。

D. BEACON中體液容積過量之潛在機制

先前章節中所呈現之數據表明，齊墩果酸促進獨立於藥物投與處於發展心臟衰竭之最大風險之患者子組中的體液滯留。數據表明，該等效應與急性或慢性腎臟或心臟毒性不相關。因此，探討影響容量狀態之已充分確立腎機制的綜合列表(表17)以確定任一病因是否與利用齊墩果酸所觀察到之臨床表現型相匹配。

初始研究著重於腎素-血管收縮素-醛固醇系統之可能活化。此途徑之活化由於增加增加腎排泄而降低血清鉀。然而，齊墩果酸並不影響血清鉀且在BEACON子研究中使尿液鉀稍微降低(表7)。

所研究之另一潛在機制係腎小管離子梯度改變是否可導致鈉且因此水在吸收，此乃因齊墩果酸影響血清鎂及其他電解質。然而，此機制亦涉及鉀調控，且基線血清鎂看來並不與體液滯留或心臟衰竭住院治療相關聯。

在由於表16中所列之原因排除其他病因之後，內皮素信號傳導之阻抑係容量調控之主要剩餘潛在機制，其與BEACON中齊墩果酸治療效應一致。因此，實施內皮素途徑之調節作為BEACON研究中所觀察到之體液滯留的可能解釋的深入研究。

表17. 影響容量狀態之已確立腎機制

機制	Na ⁺ 滯留	K ⁺ 滯留	對 GFR 之效應	注釋
齊墩果酸	↑	無	↑	-在第4階段CKD患者中，↑ Na ⁺ 滯留不依賴於K ⁺ ，↑ GFR
內皮素	↓	無	↓	-內皮素之阻抑符合BARD模式
內皮型一氧化氮(NO)	↓	無	↑	-NO ↓ Na ⁺ 再吸收且↑ GFR -BARD ↑ Na ⁺ 與GFR二者 -BARD已在活體外及活體內顯示增加生物可利用內皮型NO，但Na ⁺ 效應可能不依賴於NO及GFR改變
抗利尿激素(ADH)	↑	↑	在 ↑ 之ADH 含量下↓	-ADH ↑Na ⁺ 及K ⁺ ，同時↓GFR -BARD不影響K ⁺ 且↑ GFR
腎小管離子梯度	↑，同時↑ GFR	↑	無直接效應	-離子梯度對Na ⁺ 及K ⁺ 具有雙重作用； 通常由於HCO ₃ ⁻ 吸收而生成之Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻ 梯度依賴於Na ⁺ 吸收 -BARD不影響K ⁺ 或HCO ₃ ⁻
腎素-血管緊縮素-醛固酮(RAAS)	↑	↓	↑	-RAAS信號傳導 ↑ K尿液排泄且↓ 血清含量 -BARD 不影響K ⁺ 含量且已在CKD患者中顯示↓AII含量且在活體外及活體內阻抑AII信號傳導
壓力排鈉	↓	↓	稍微↑	-容積膨脹導致↑ 髓質血漿流動及↓ 高滲透壓；↓亨氏環中之水吸收，其中↓ Na ⁺ 及K ⁺ -BARD-介導之容積膨脹量值可能不足以促進此效應；

機制	Na ⁺ 滯留	K ⁺ 滯留	對 GFR 之效應	注釋
				BARD ↑ Na ⁺ 且不影響K ⁺
前列腺素 (PGE ₂ , PGI ₂)	↓	稍微↓	↑	-PGs ↑GFR且↑Na ⁺ 尿液排泄 -BARD ↑ Na ⁺ 滯留，無排泄
利鈉肽	↓	稍微↓	↑	-利鈉肽對Na ⁺ 及GFR之效應不同，且對K ⁺ 稍微具有效應 -BNP及其他利鈉肽 ↑ Na ⁺ 尿液排泄 -BARD ↑ Na ⁺ 滯留，無排泄 -BARD不干擾利鈉肽，因為GFR將可能↓
腎小管周邊 因子	↑，同時↑ GFR	↑，同時↑ GFR	無	-Na ⁺ 及K ⁺ 隨GFR移動 -BARD不影響K ⁺

體液滯留之機制及特性。

1. 內皮素系統之調節

用於比較已知內皮素途徑調節劑對BEACON研究之效應的最直接之類似臨床數據係彼等利用內皮素受體拮抗劑(ERA)阿伏生坦(avosentan)者。阿伏生坦係在ASCEND研究中在具有糖尿病性腎臟病變之第3-4階段CKD患者中研究，進行大量的結果研究以評價至血清肌酸酐首次加倍、ESRD或死亡之時間(Mann等人，2010)。儘管此研究中之基線eGFR稍微高於BEACON中之平均基線eGFR，但ASCEND研究中之患者的平均ACR係BEACON的大約7倍(表18)。因此，兩個研究之間之總體心血管風險曲線很可能相似。

如同在BEACON中一樣，ASCEND研究由於心臟衰竭住院治療與體液容積過量事件之早期不平衡而提前中止。重要的是，阿伏生坦誘導之體液容積過量相關不良事件(包括嚴重及不嚴重者)僅在治療之第

一個月內增加(圖16)。

ASCEND研究中關鍵終點之檢查揭露充血性心臟衰竭(CHF)之風險大約3倍增加以及死亡之適度非顯著增加。另外，亦觀察到ESRD事件之小的數值減小。BEACON研究證實類似發現，儘管具有較低之心臟衰竭事件之發生率。無論如何，該兩個研究在臨床表現及心臟衰竭之時間以及對其他關鍵終點之影響方面顯示驚人的相似性(表19)。

表18.ASCEND*及BEACON中之患者(ITT群體)的所選人口統計學及基線特性

BL特性	ASCEND			BEACON	
	PBO (N = 459)	阿伏生坦 25 mg (N = 455)	阿伏生坦 50 mg (N = 478)	PBO (N = 1097)	BARD 20 mg (N = 1088)
年齡	61 ± 9	61 ± 9	61 ± 9	68 ± 9	69 ± 10
CHF病史(患者%)	13.5%	14.5%	14.4%	15%	14%
收縮壓(mmHg)	135 ± 15	137 ± 14	137 ± 14	140 ± 12	140 ± 12
BMI (kg/m ²)	30 ± 6	30 ± 6	30 ± 7	34 ± 7	34 ± 7
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	33 ± 11	34 ± 11	33 ± 11	22 ± 5	22 ± 4
中值ACR (mg/g)	1540	1416	1474	221	210
ACEi / ARB (患者%)	100%	100%	100%	84%	85%
利尿劑(患者%)	65%	64%	65%	64%	64%

*結果來自1392名具有2型糖尿病及明顯腎臟病變之患者的隨機化雙盲、安慰劑對照試驗，該等患者除連續血管收縮素轉化酶抑制及/或血管收縮素受體阻斷(ASCEND)以外接受阿伏生坦(25 mg或50 mg)或安慰劑。

表19.ASCEND及BEACON (ITT群體)中死亡、末期腎臟病或心臟衰竭之發生

	ASCEND			BEACON	
事件	PBO (N = 459)	阿伏生坦 25 mg (N = 455)	阿伏生坦 50 mg (N = 478)	PBO (N = 1097)	BARD 20 mg (N = 1088)
CHF	2.2%	5.9%*	6.1%*	5.0%	8.8%*
死亡	2.6%	3.6%	4.6%	2.8%	4.0%
ESRD	6.5%	4.4%	5.0%	4.6%	4.0%

ASCEND及BEACON中經判定CHF、死亡、及ESRD事件之發生。在ASCEND中，對於欲證明為CHF之事件而言，患者必須具有心臟衰竭之典型徵象及/或症狀且接受CHF之新療法並應住院達至少24小時；ESRD定義為需要透析或腎臟移植或eGFR < 15 mL/min/1.73 m²。BEACON之百分數包括直至最後一次聯繫日期之所有CHF及ESRD事件及在數據庫鎖定時(2013年3月21日)之死亡總數。BEACON中之ESRD定義為需要長期透析、腎臟移植或腎臟死亡；關於心臟衰竭之額外細節及定義列示於BEACON EAC章程中 **p*<0.05對安慰劑。

2. 內皮素受體拮抗劑誘導之體液容積過量之機制

內皮素在體液容積過量中之作用已經廣泛研究。藉助使用小鼠之敲除模型，研究者已證明內皮素途徑之嚴重破壞、隨後鹽挑戰促進體液容積過量。內皮素-1 (ET-1)、內皮素受體A型(ETA)、內皮素受體B型(ETB)或ETA與ETB之組合的特定敲除所有均顯示在動物中促進體液容積過量，其中臨床表現型與患者中之ERA介導之體液容積過量一致。該等效應係由上皮鈉通道(ENaC)之嚴重破壞引起，該上皮鈉通道表現於腎臟之集尿管中且於其中再吸收鈉且促進體液滯留(Vachier及Davenport, 2009)。

3. 人類中血漿與尿液內皮素-1之間之關係

先前已報告，eGFR值在第5階段CKD至超正常值範圍內(8-131 mL/min/1.73 m²)之人類中內皮素-1 (ET-1)之血漿及尿液含量的評價(Dhaun等人，2009)。血漿中的含量與eGFR具有顯著地相關性且是負相關性，但由於曲線之適度斜率，具有意義的ET-1差異性在所評價之大eGFR範圍內並非顯而易見。產生大部分ET-1的器官是腎臟，要作為腎臟產生ET-1之替代物，可藉由評估ET-1在血漿及尿液中的含量來計算出ET-1之排泄分數。自eGFR >100至大約30 mL/min/1.73 m²，尿液中的含量相對無變化(圖17)。然而，在患有第4及5階段CKD之患者中ET-1含量顯示會隨eGFR降低而指數性地增加。該等數據表明在具有進展型的(第4及5階段) CKD之患者中腎臟ET-1會基本性失調。基於該等公開之數據，研究者假設，若由於內皮素調節作用，藉由齊墩果酸處置對體液之差異效應可能係由於腎臟中ET-1的差別內源性產生，此在第4及5階段CKD患者中會呈現有意義性地增加。

4. 齊墩果酸調節內皮素信號傳導

如上所述，齊墩果酸會降低人類細胞系中ET-1表現，包括在腎臟中所發現之腎小球環間膜細胞以及內皮細胞。此外，活體外及活體內數據表明，齊墩果酸及類似物可藉由阻抑血管收縮ET_A受體及恢復血管舒張ET_B受體之正常含量來調控內皮素途徑，以促進血管舒張表現型。因此，利用齊墩果酸的Nrf2相關基因之有效活化與病理性內皮素信號傳導之阻抑具有相關聯性，且可藉由調節ET受體之表現促使血管舒張。

E. BEACON終止之基本原理

1. 經判定心臟衰竭

因心臟衰竭而住院或由於心臟衰竭而死亡係屬EAC判定之心血管疾病事件。主要發現經判定心臟衰竭與相關疾病事件中的不平衡係歸

因於BEACON提前終止。另外，心臟衰竭相關AE（例如水腫）歸因於比預期高之停藥率。至首次經判定心臟衰竭之時間的總體不平衡似乎係在治療開始後之前3至4週內發生之事件大的貢獻的結果。卡普蘭-梅爾分析顯示在此初始時期之後，治療臂之間之事件率顯示會維持平行軌跡。圖9中反映之模式是表明導致心臟衰竭住院治療之急性生理效應相對累積毒性效應。

2. 死亡率

在研究結束時，在齊墩果酸群組中發生比安慰劑群組多之死亡，且死亡率與心臟衰竭之間之關係尚不清楚。在臨床數據庫鎖定(2013年3月4日)之前出現之大多數致命後果(75例死亡中的49例)證實在本質上為心血管(29名齊墩果酸患者對20名安慰劑患者)。基於BEACON EAC章程中所列舉之預先規定定義，大多數心血管死亡歸為「心臟死亡-未另外規定」。在最後分析時，關於整體存活之卡普蘭-梅爾分析顯示直至大約第24週均無明顯分離(圖10)。存在三例致命心臟衰竭事件，所有均在齊墩果酸治療患者中。另外，如表16中所反映，超過75歲之患者中死亡發生之百分數在齊墩果酸治療患者中高於安慰劑治療患者。應注意，若排除超過75歲之患者，齊墩果酸臂中與安慰劑臂中相比致命事件之數量分別為20及23。

3. 來自BEACON之其他安全性數據之匯總

除齊墩果酸治療對eGFR及腎臟SAE之效應以外，肝膽SAE之數量在齊墩果酸群組中相對於安慰劑群組降低(分別為4對8；表2)，且未觀察到Hy定律病例。腫瘤相關SAE之數量在兩個群組之間亦平衡。最後，齊墩果酸治療與QTc延長不相關，如由第24週ECG評價所評價(表20)。

表20. 在BEACON (安全性群體)中齊墩果酸對安慰劑患者第24週QTcF自基線之變化

	所觀察到的		自基線之變化	
時間點/ QTcF間期(msec)	安慰劑 N = 1093	齊墩果酸 N = 1092	安慰劑 N = 1093	齊墩果酸 N = 1092
n	719	639	719	637
平均值(SD)	428.8 (29.2)	425.8 (26.5)	3.6 (16.4)	-0.9 (19.2)
範圍(min, max)	362, 559	355, 518	-59, 82	-88, 69
四分位數(25th, 中值, 75th)	408, 426, 445	407, 425, 443	-7, 3, 13	-13, -1, 10

數據僅包括在患者之最後一個劑量之研究藥物時或在此之前之ECG評價。訪視係相對於患者之第一劑量研究藥物進行。

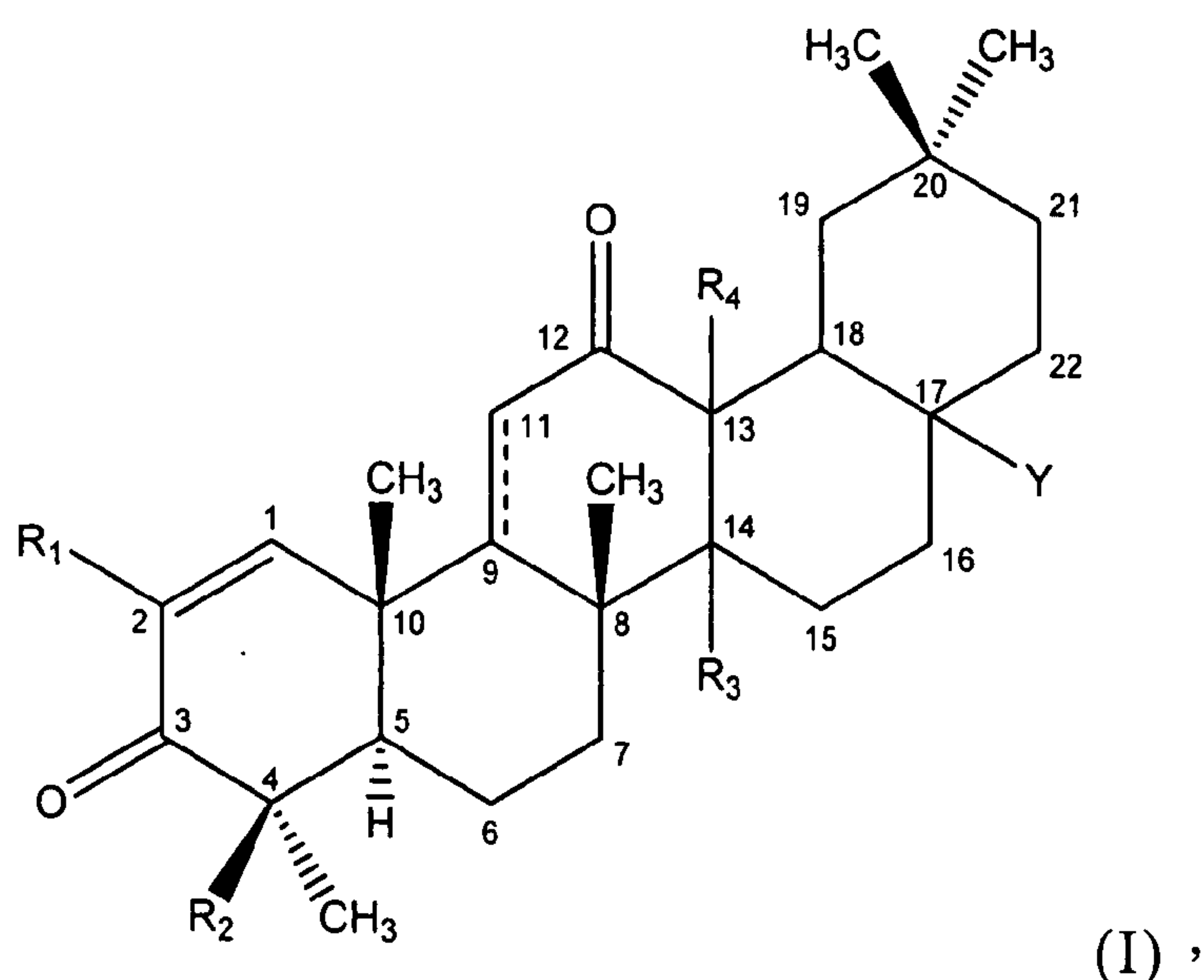
F. BEACON結論

總之，來自利用齊墩果酸所實施研究之數據的詢問揭露藥物可差別地調控體液滯留，其中在健康志願者或早期階段CKD患者中無臨床可檢測效應，而在具有晚期腎臟功能障礙之患者中可能藥理學上促進體液滯留。由於在齊墩果酸與安慰劑治療患者二者中心臟衰竭之發展均與心臟衰竭之傳統風險因子相關聯，因此在具有基線心臟功能障礙之患者中之此藥理學效應可解釋在BEACON中利用齊墩果酸治療之增加的心臟衰竭風險。該等數據表明在未來臨床研究中藉由選擇具有較低心臟衰竭基線風險之患者群體降低心臟衰竭之總體風險將避免與齊墩果酸治療相關聯之心臟衰竭增加。重要地，可用數據顯示中BEACON之體液容積過量並非由直接腎臟或心臟毒性引起。體液容積過量之臨床表現型類似於在晚期CKD患者中利用ERA所觀察到者，且臨床前數據證明齊墩果酸調節內皮素途徑。由於已知晚期CKD患者中內皮素途徑之嚴重破壞活化可促進急性鈉及容積滯留之特定鈉通道

(ENaC) (Schneider, 2007)，該等機械數據連同具有心臟衰竭之齊墩果酸患者的臨床表現提供BEACON中體液滯留機制之合理假設。由於受損之腎臟功能可為致使患者無法補償短期體液容積過量之重要因子，且由於至今已治療具有早期階段之CKD的患者之數量相對有限，因此自利用BARD及其他AIM治療排除具有CKD之患者(例如，具有eGFR < 60之患者)可係明智的且係本發明之要素。

II. 治療或預防內皮功能障礙、肺動脈高血壓、心血管疾病及相關病症之化合物。

在本發明之一個態樣中，提供降低有需要之患者的肺動脈壓之方法，其包含以足以降低該患者之肺動脈壓之量向該患者投與齊墩果酸或其類似物。齊墩果酸類似物包括下式之化合物：



其中：

R_1 係-CN、鹵基、 $-CF_3$ 或 $-C(O)R_a$ ，其中 R_a 係-OH、烷氧基 $_{(C1-4)}$ 、 $-NH_2$ 、烷基胺基 $_{(C1-4)}$ 或 $-NH-S(O)_2$ -烷基 $_{(C1-4)}$ ；

R_2 係氫或甲基；

R_3 及 R_4 各自獨立地係氫、羥基、甲基或當該等基團中之任一者與

基團 R_c 一起時如下文所定義；且

Y係：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂或-NCO；

烷基_(C≤8)、烯基_(C≤8)、炔基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、雜芳基_(C≤8)、雜環烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、芳基氧基_(C≤12)、鹼氧基_(C≤8)、烷基胺基_(C≤8)、二烷基胺基_(C≤8)、烯基胺基_(C≤8)、芳基胺基_(C≤8)、芳烷基胺基_(C≤8)、烷硫基_(C≤8)、鹼基硫基_(C≤8)、烷基磺鹼基胺基_(C≤8)或該等基團中之任一者的經取代形式；

-烷二基_(C≤8)-R_b、-烯二基_(C≤8)-R_b或該等基團中之任一者的經取代形式，其中R_b係：

氫、羥基、鹵基、胺基或硫基；或

雜芳基_(C≤8)、烷氧基_(C≤8)、烯基氧基_(C≤8)、芳基氧基_(C≤8)、芳烷基氧基_(C≤8)、雜芳基氧基_(C≤8)、鹼氧基_(C≤8)、烷基胺基_(C≤8)、二烷基胺基_(C≤8)、烯基胺基_(C≤8)、芳基胺基_(C≤8)、芳烷基胺基_(C≤8)、雜芳基胺基_(C≤8)、烷基磺鹼基胺基_(C≤8)、鹼胺基_(C≤8)、-OC(O)NH-烷基_(C≤8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-第三丁基、-OCH₂-烷基硫基_(C≤8)或該等基團中之任一者的經取代形式；

-(CH₂)_mC(O)R_c，其中m係0-6且R_c係：

氫、羥基、鹵基、胺基、-NHOH、或硫基；或

烷基_(C≤8)、烯基_(C≤8)、炔基_(C≤8)、芳基_(C≤8)、芳烷基_(C≤8)、雜芳基_(C≤8)、雜環烷基_(C≤8)、烷氧基_(C≤8)、烯基氧基_(C≤8)、芳基氧基_(C≤8)、芳烷基氧基_(C≤8)、雜芳基氧基_(C≤8)、鹼氧基_(C≤8)、烷基胺基_(C≤8)、二烷基胺基_(C≤8)、芳基胺基_(C≤8)、烷基磺鹼基胺基_(C≤8)、鹼胺基_(C≤8)、-NH-烷氧基_(C≤8)、-NH-雜環烷基_(C≤8)、-NHC(NOH)-烷基_(C≤8)、-NH-鹼胺基_(C≤8)或該等基團中之任一者的經取代形式；

R_c 與 R_3 一起為-O-或-NR_d-, 其中R_d係氫或烷基(C_{≤4}); 或

R_c 與 R_4 一起為-O-或-NR_d-, 其中R_d係氫或烷基(C_{≤4}); 或

-NHC(O)R_e, 其中R_e係:

氫、羥基、胺基; 或

烷基(C_{≤8})、烯基(C_{≤8})、炔基(C_{≤8})、芳基(C_{≤8})、芳烷基(C_{≤8})、雜芳基(C_{≤8})、雜環烷基(C_{≤8})、烷氧基(C_{≤8})、芳基氧基(C_{≤8})、芳烷基氧基(C_{≤8})、雜芳基氧基(C_{≤8})、醯氧基(C_{≤8})、烷基胺基(C_{≤8})、二烷基胺基(C_{≤8})、芳基胺基(C_{≤8})或該等基團中之任一者的經取代形式;

或其醫藥上可接受之鹽或互變異構物。

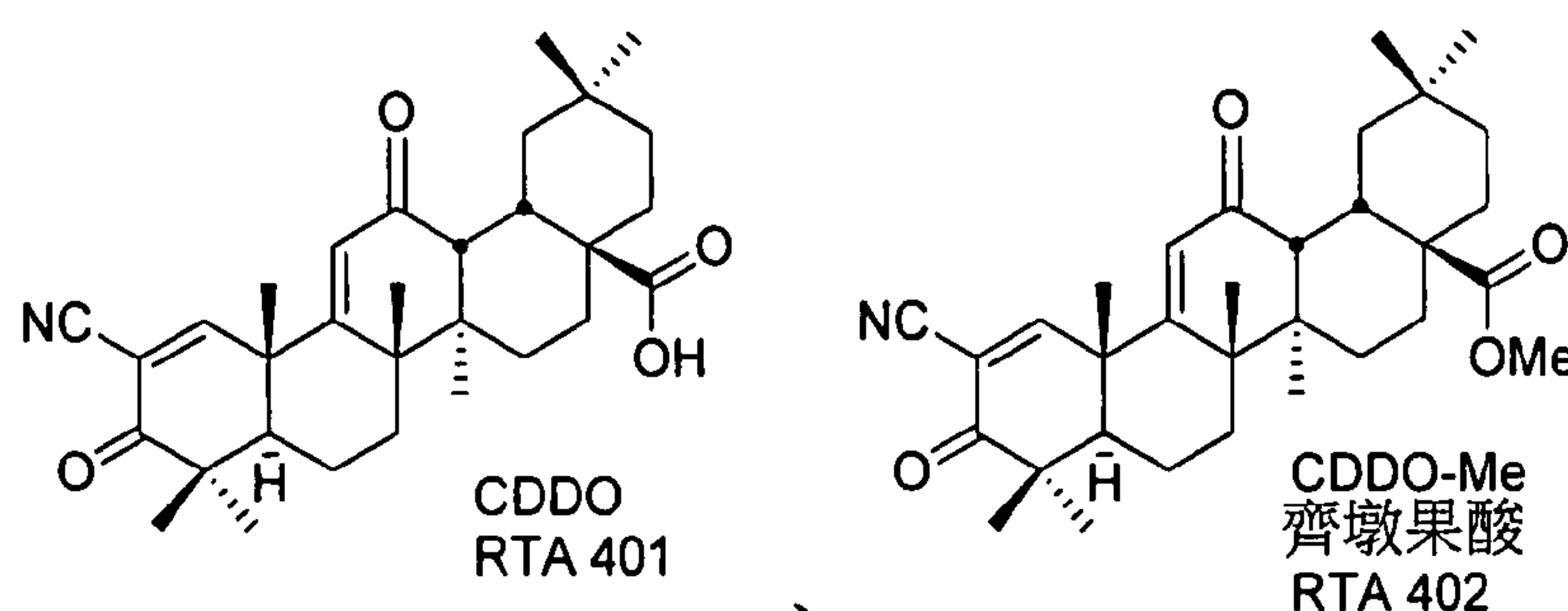
該等化合物稱為抗氧化發炎調節劑。該等化合物已顯示激活Nrf2之能力, 如藉由一或多個Nrf2靶標基因之升高表現所量測(例如, NQO1或HO-1; Dinkova-Kostova等人, 2005)。此外, 該等化合物能夠就間接及直接抑制促發炎性轉錄因子, 包括NF- κ B及STAT3 (Ahmad等人, 2006; Ahmad等人, 2008)。在一些態樣中, 提供預防有需要之個體之肺動脈高血壓的方法, 其包含向該個體投與足以預防該患者之肺動脈高血壓之量的齊墩果酸或其類似物。在一些態樣中, 提供預防有需要之個體之肺動脈高血壓進展的方法, 其包含向該個體投與足以預防該患者之肺動脈高血壓進展之量的齊墩果酸或其類似物。

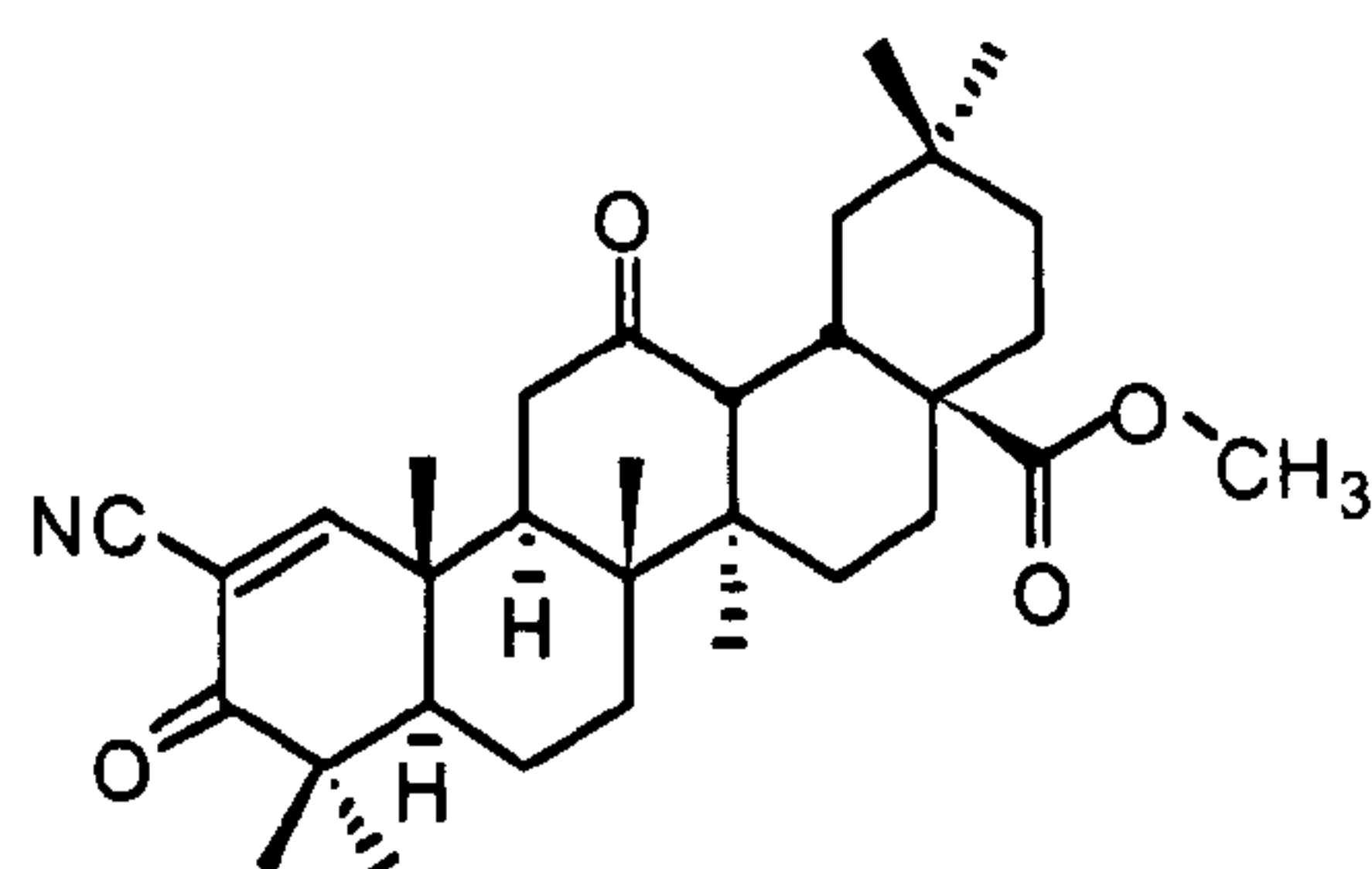
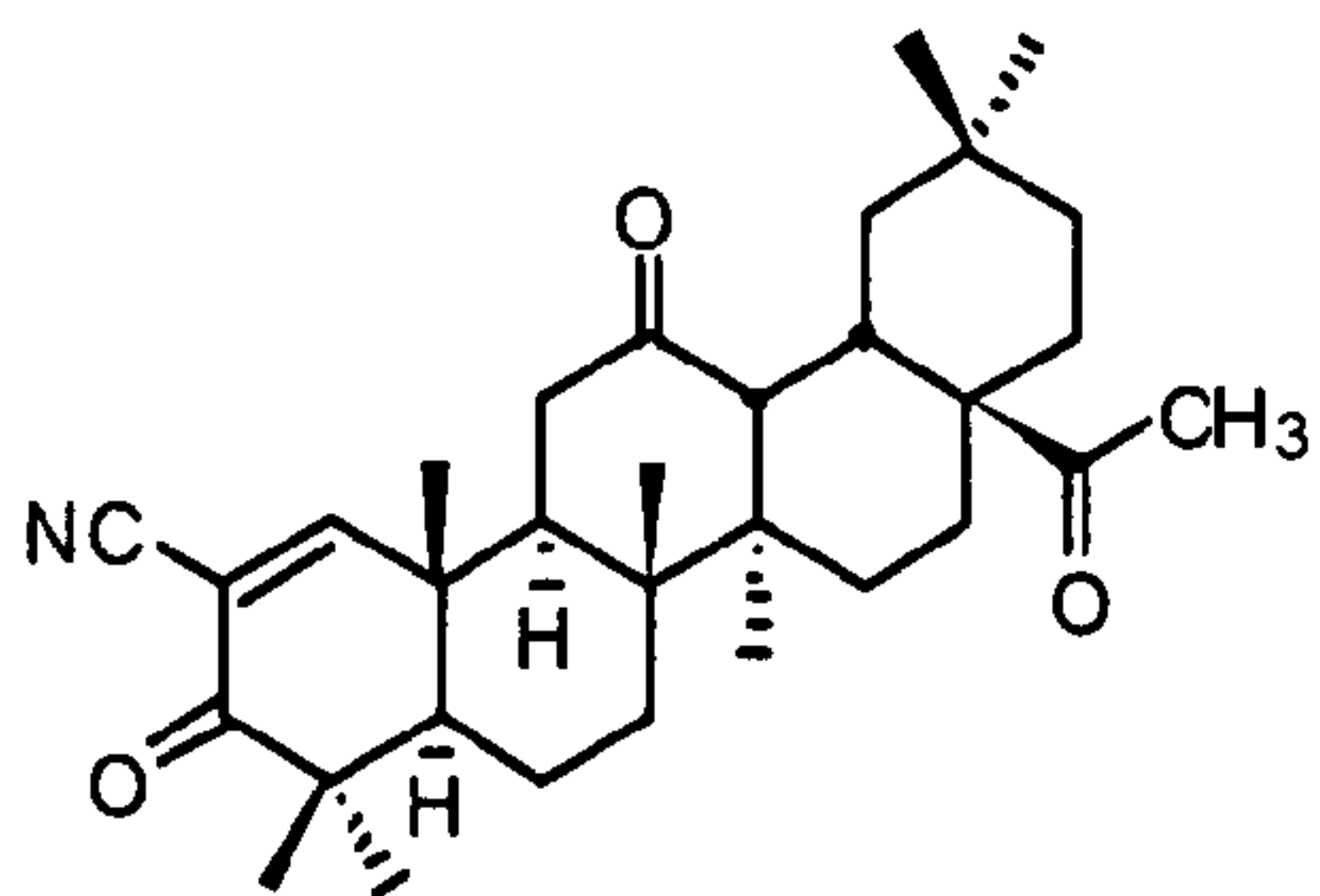
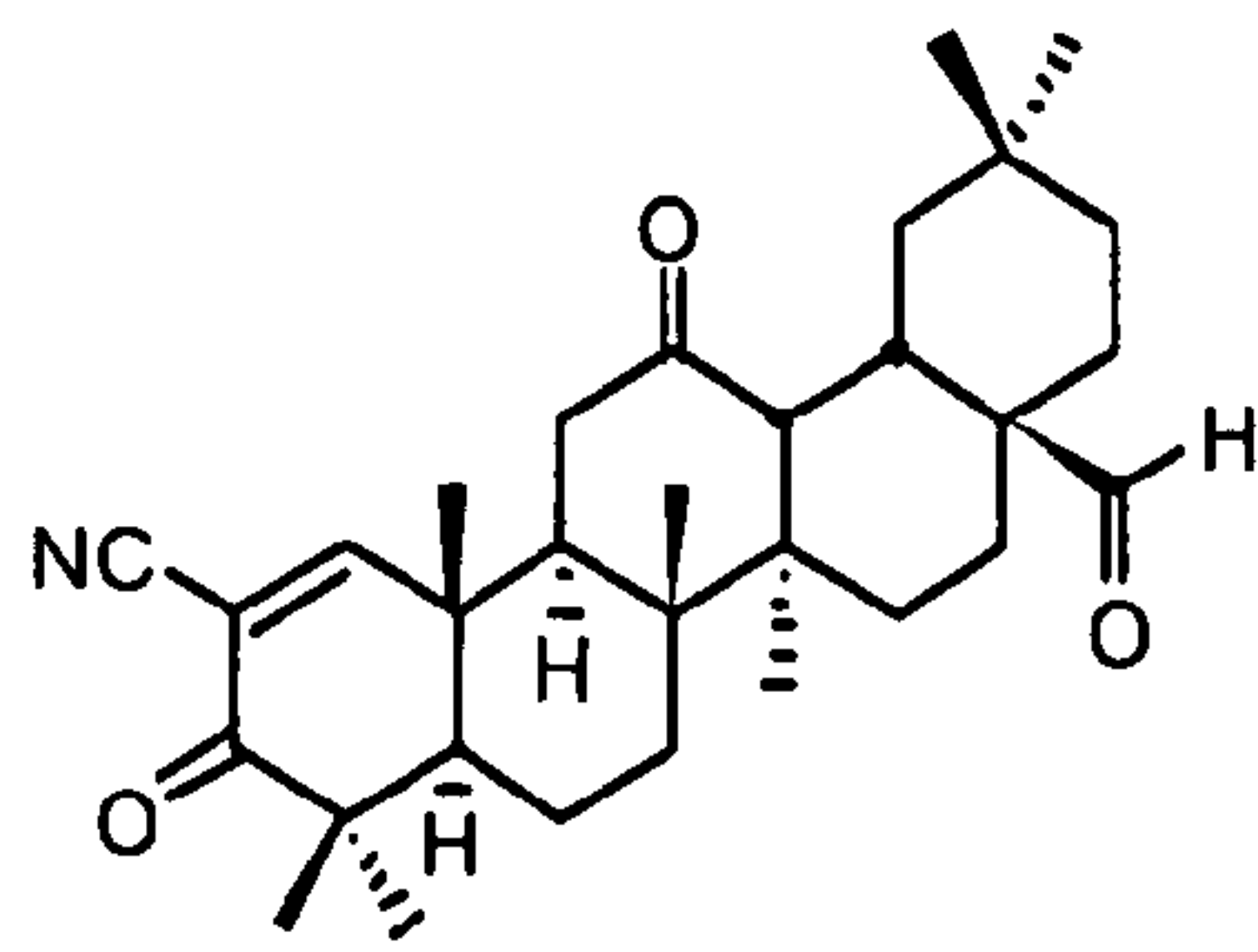
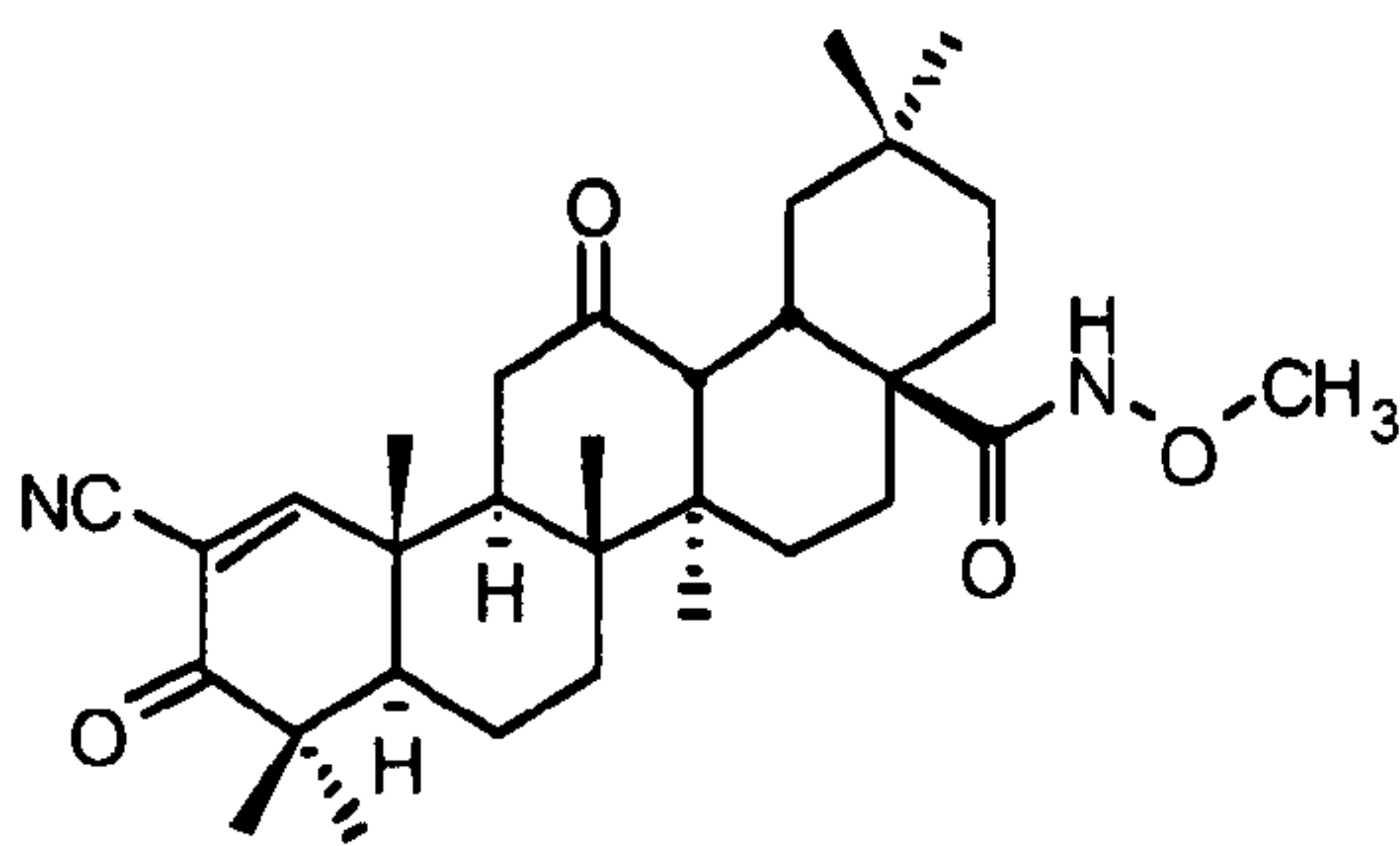
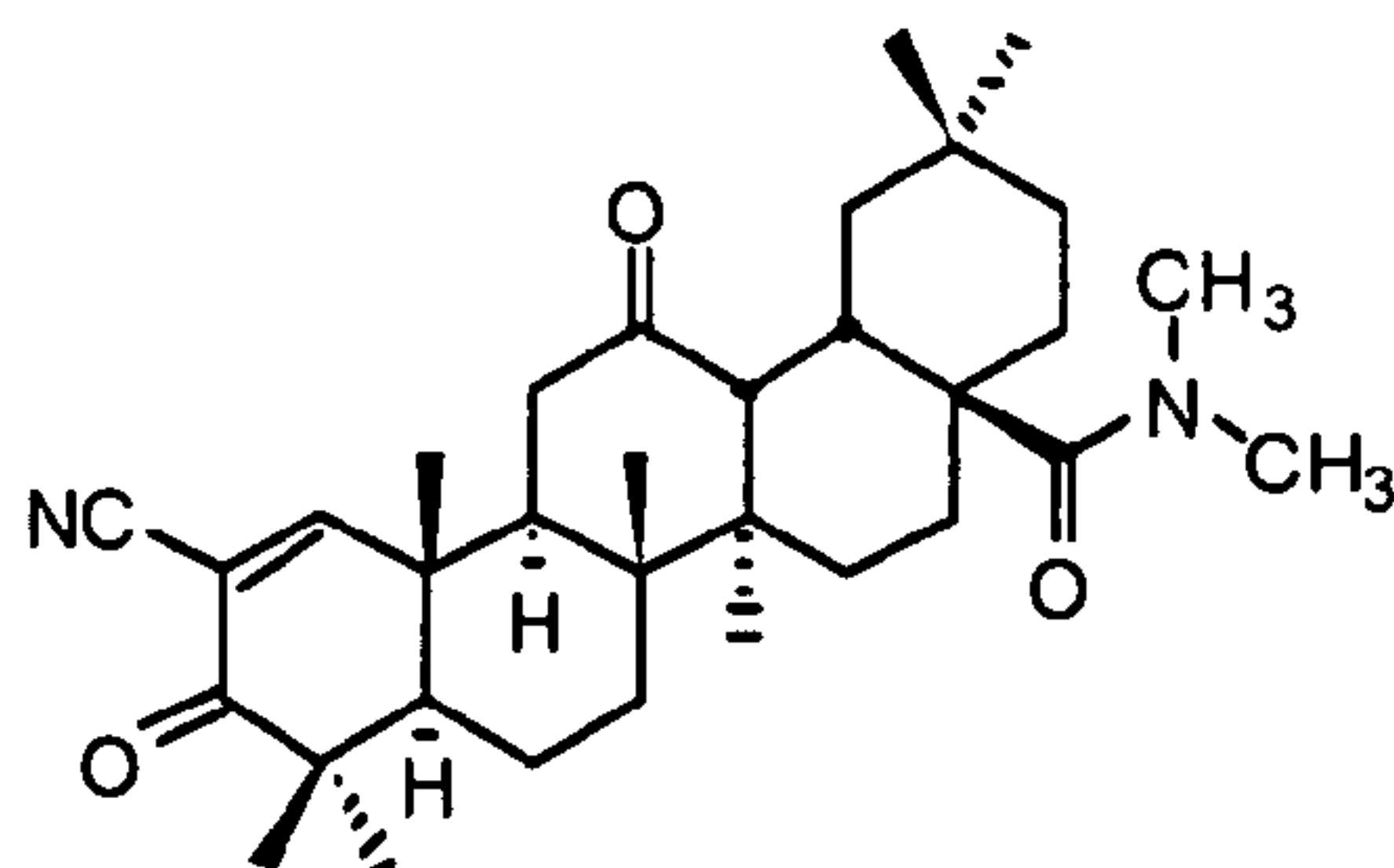
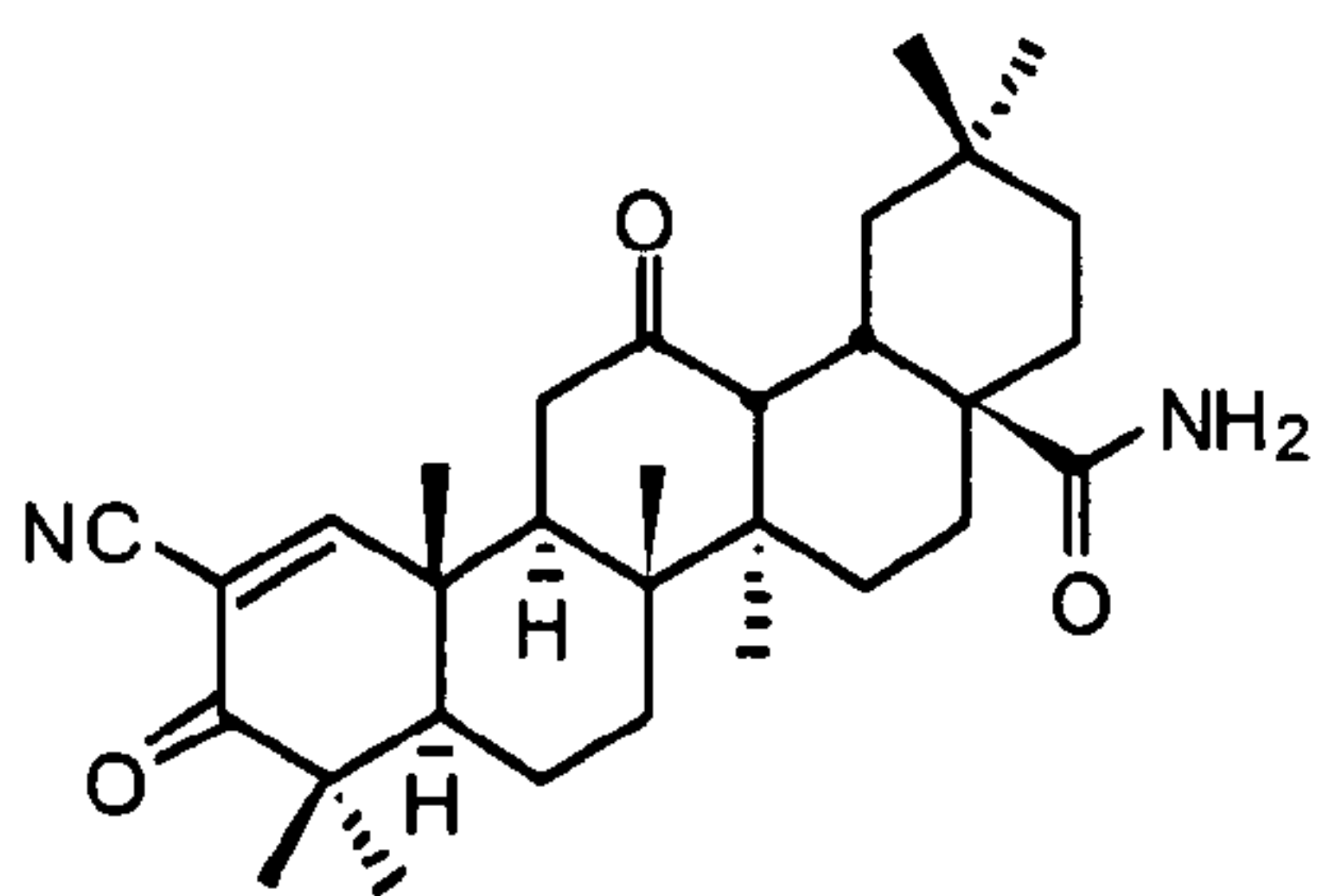
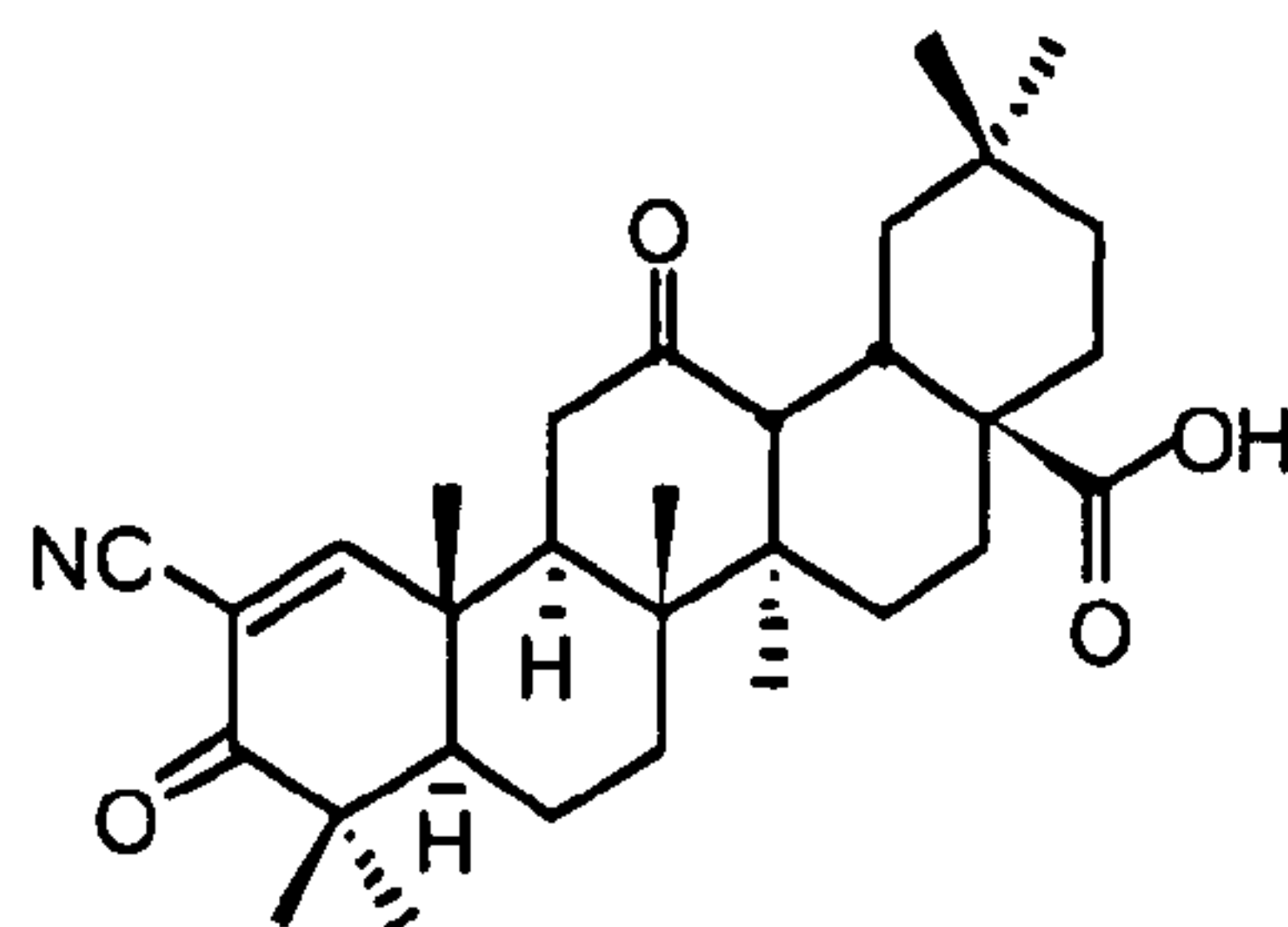
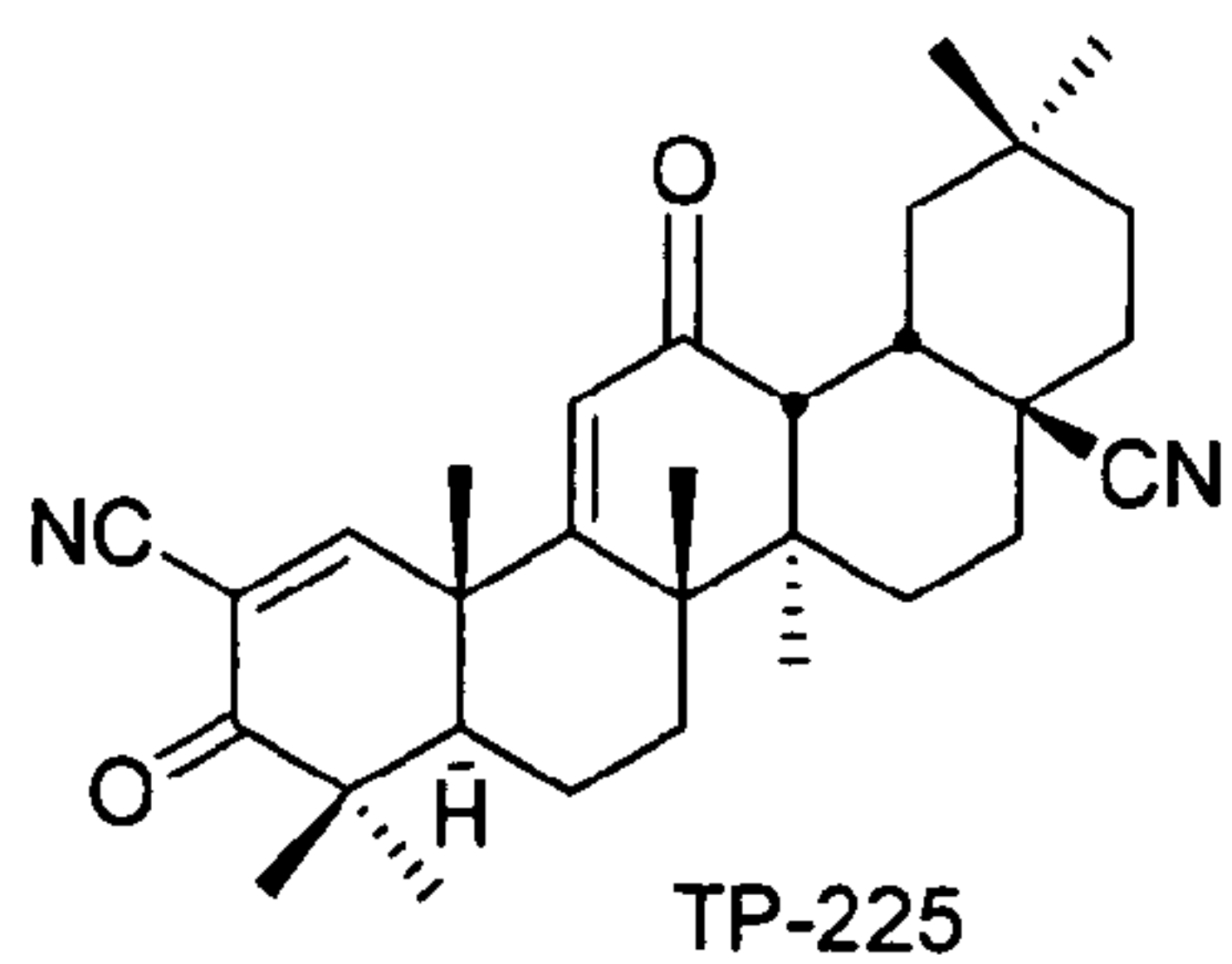
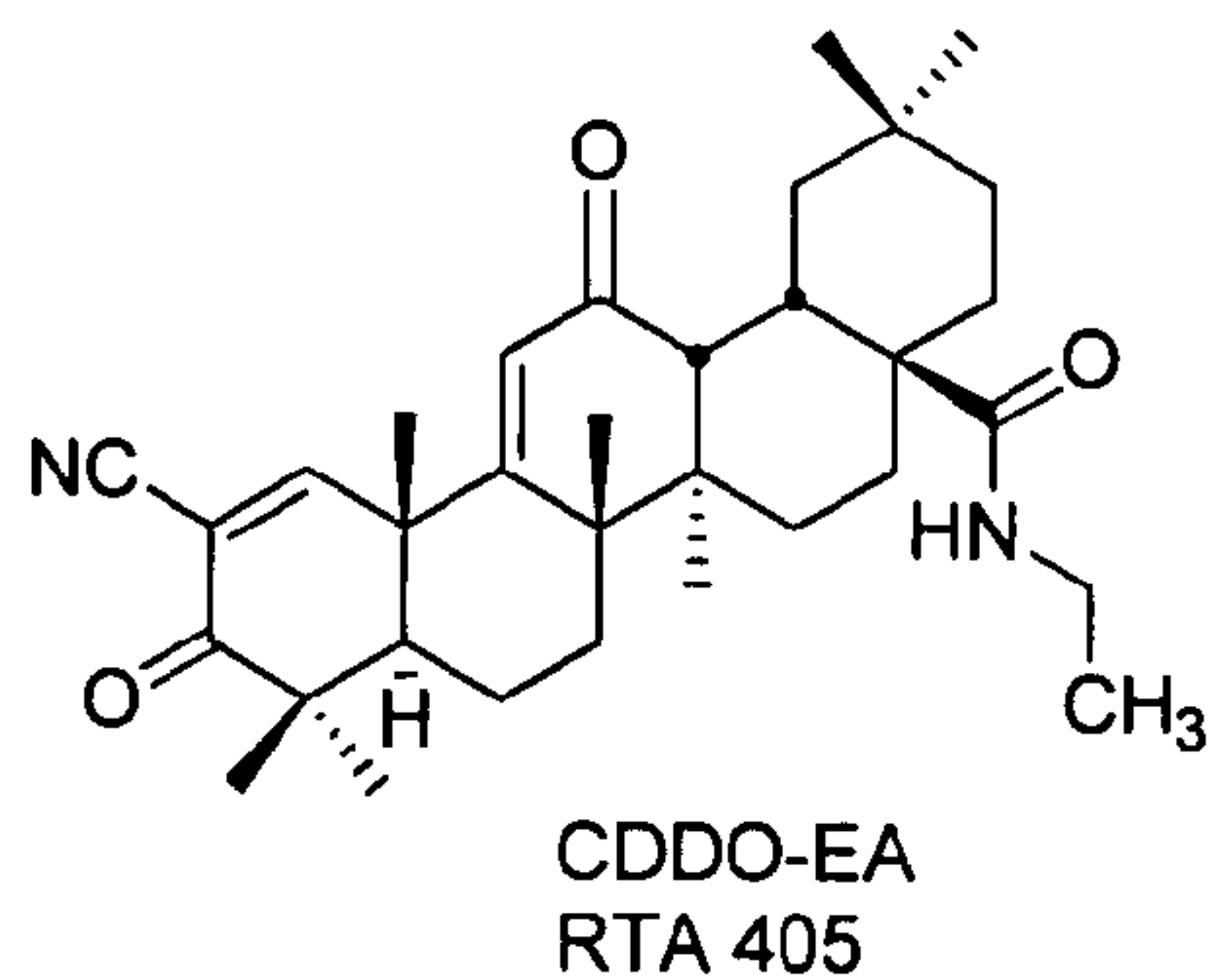
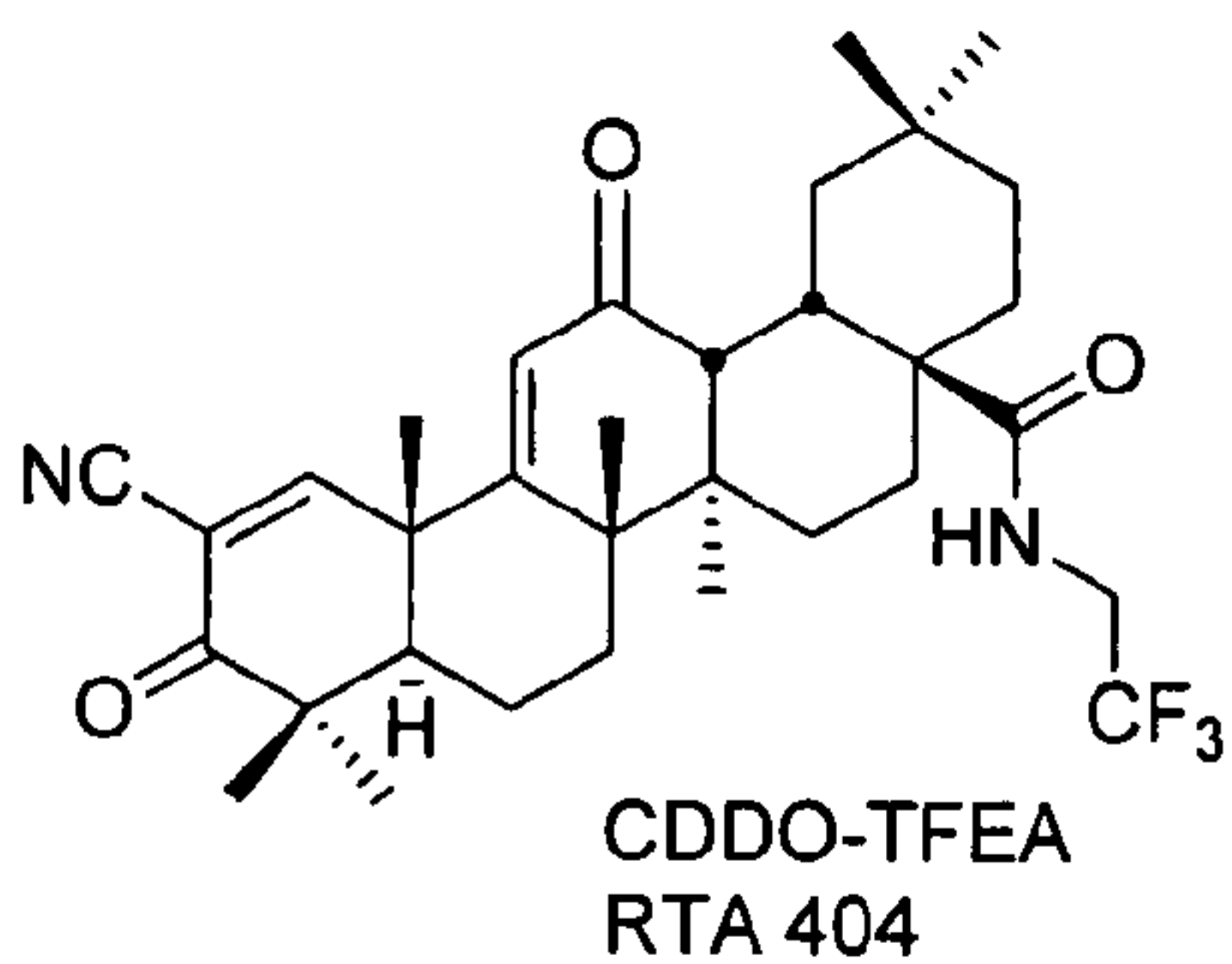
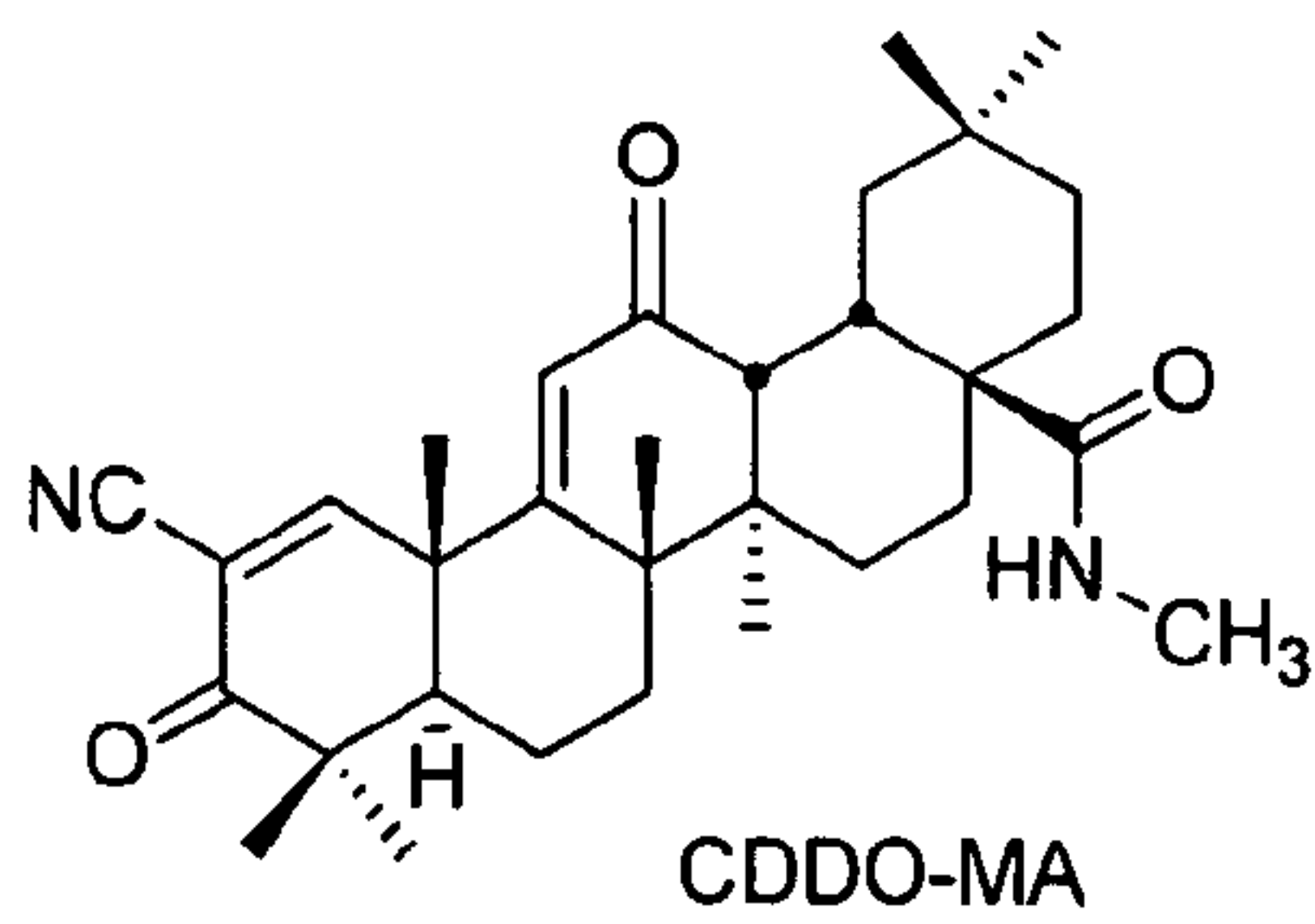
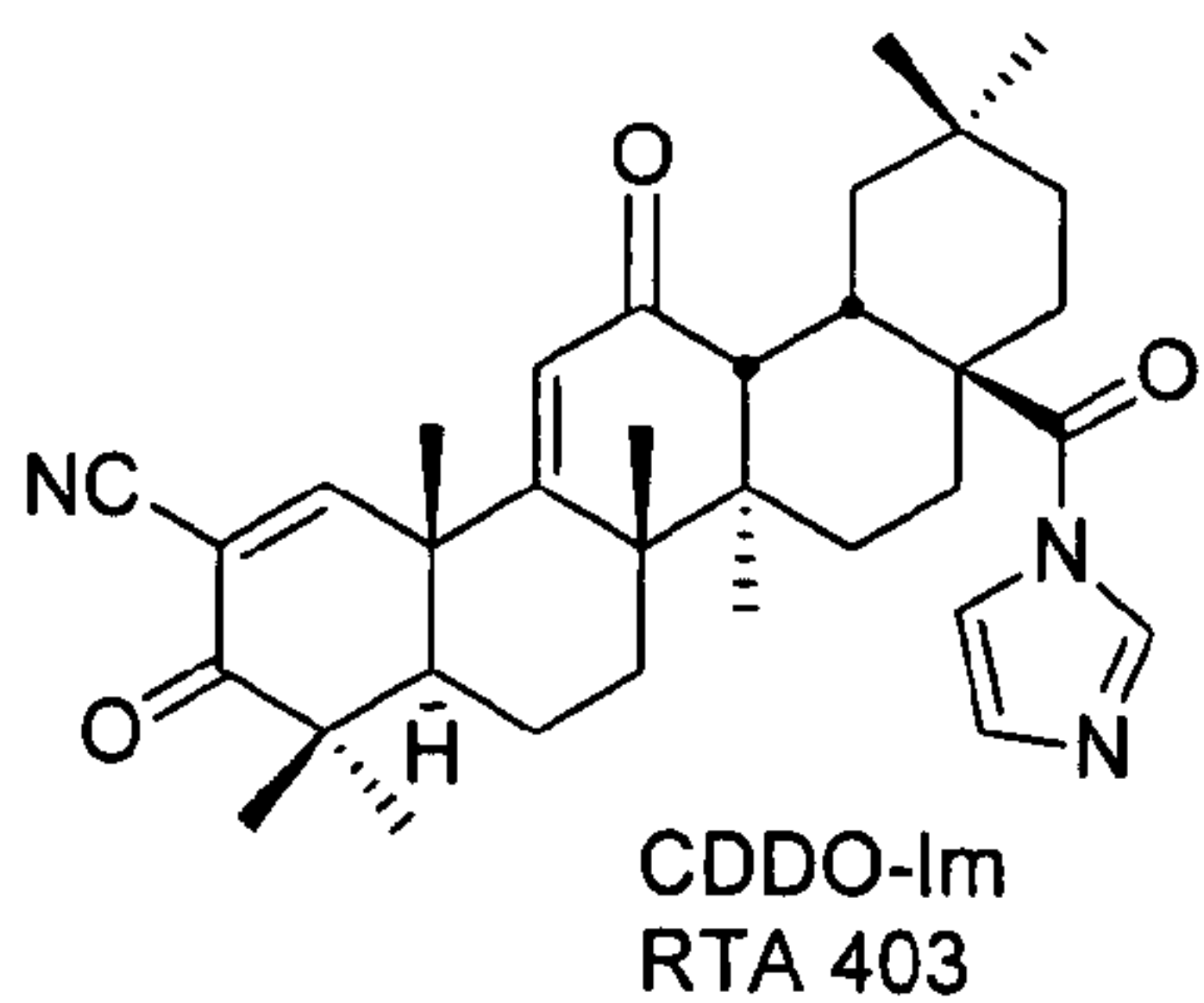
在植物中藉由角鯊烯之環化生物合成之三萜類在許多亞洲國家中用於醫療目的; 且一些(例如)熊果酸(ursolic acid)及石竹素(oleanolic acid)已知具有抗發炎性及抗致癌性(Huang等人, 1994; Nishino等人, 1988)。然而, 該等天然存在之分子的生物活性相對較弱, 且因此開始進行合成新的類似物以增強其效能(Honda等人, 1997; Honda等人, 1998)。改良石竹素及熊果酸類似物之抗發炎性及抗增殖活性的持續努力使得發現了2-氰基-3,12-二側氧基齊墩果-

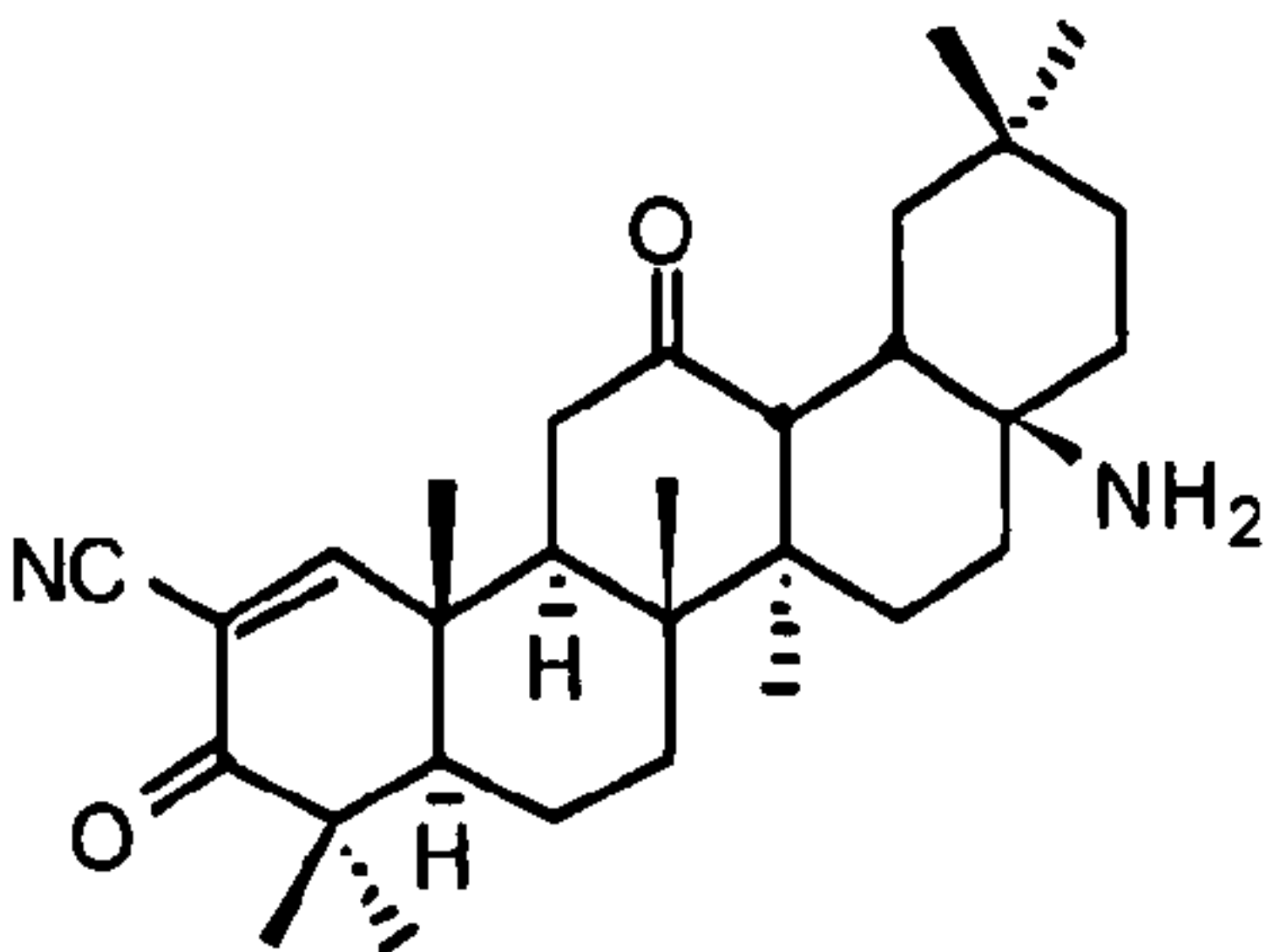
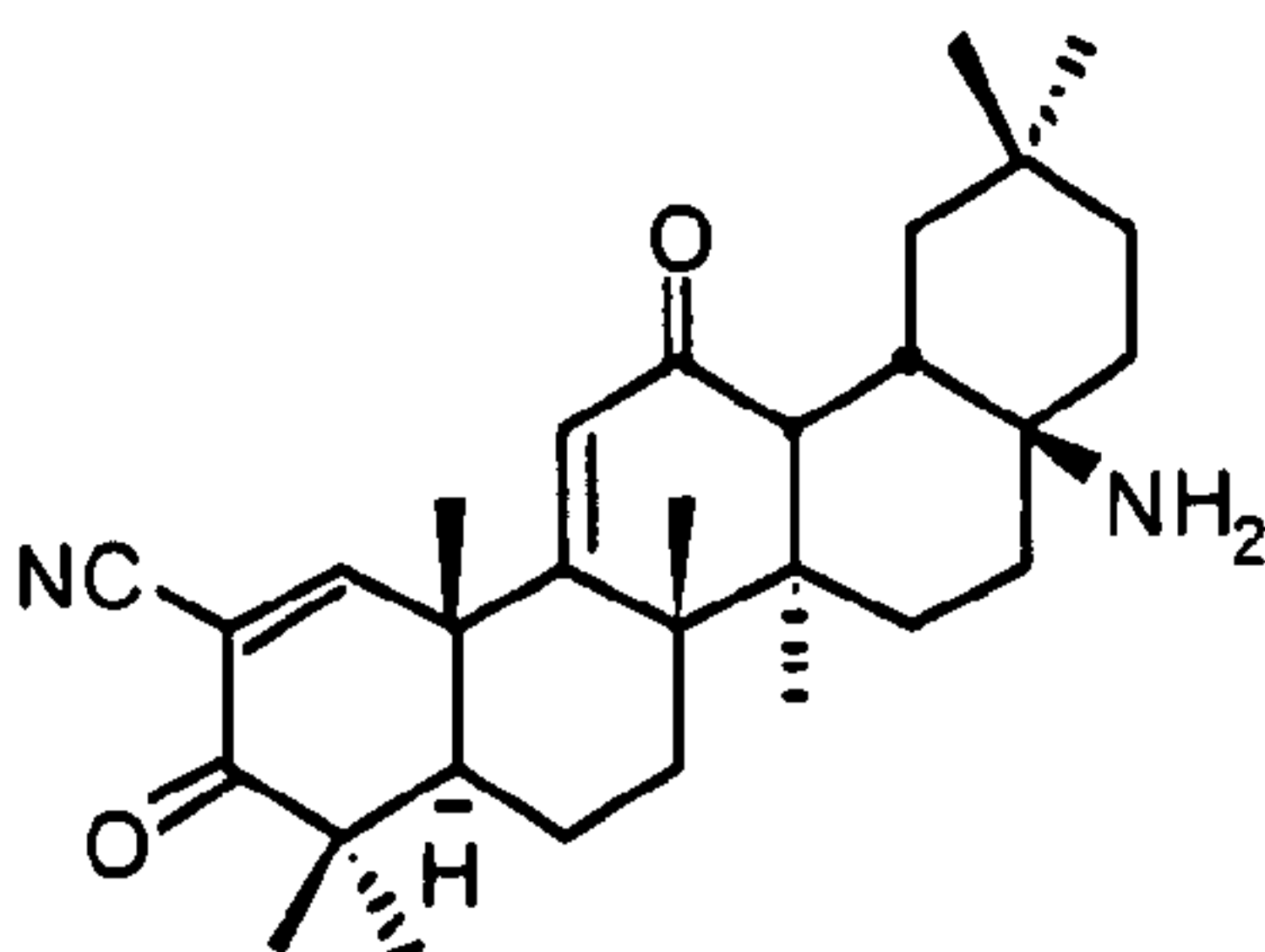
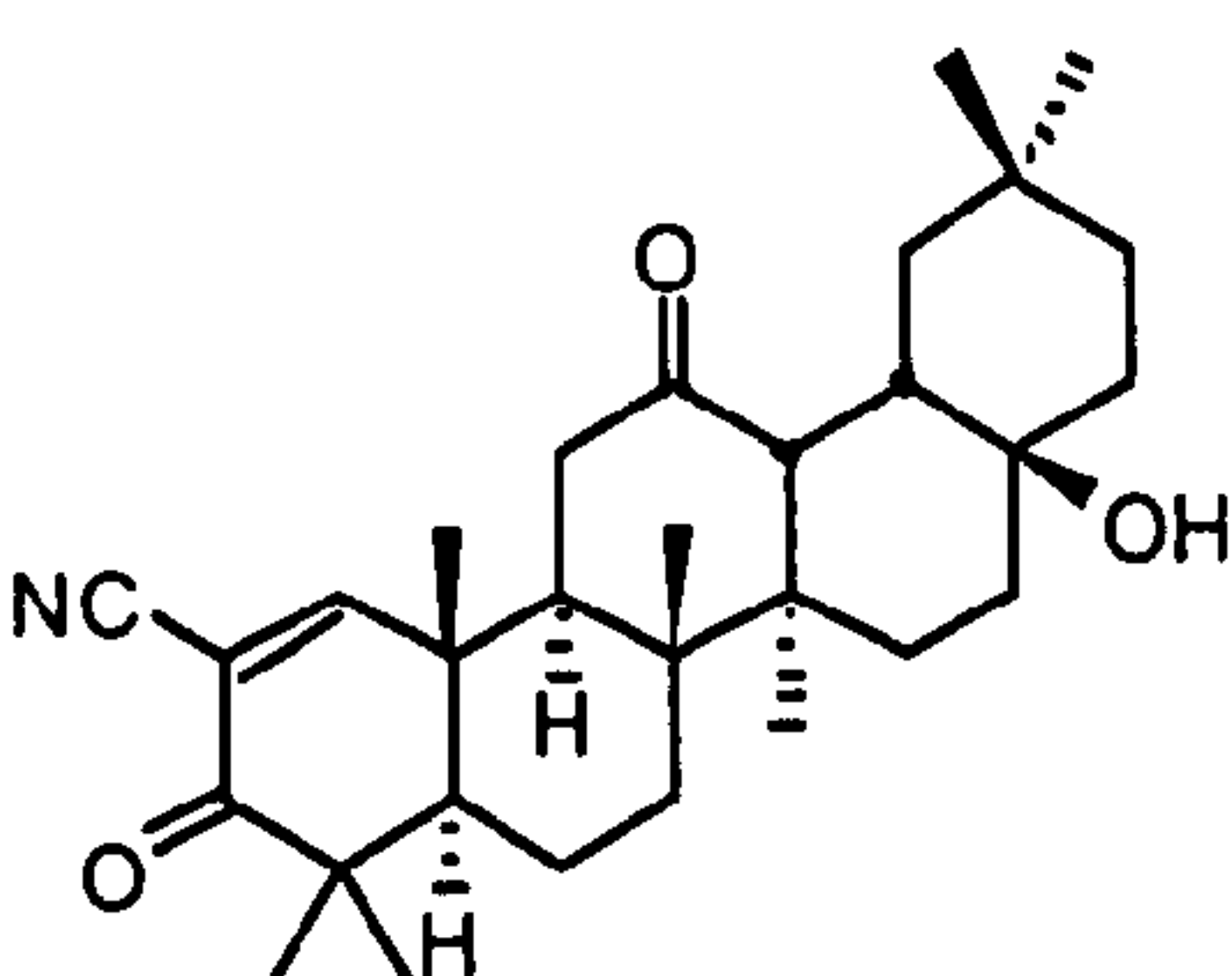
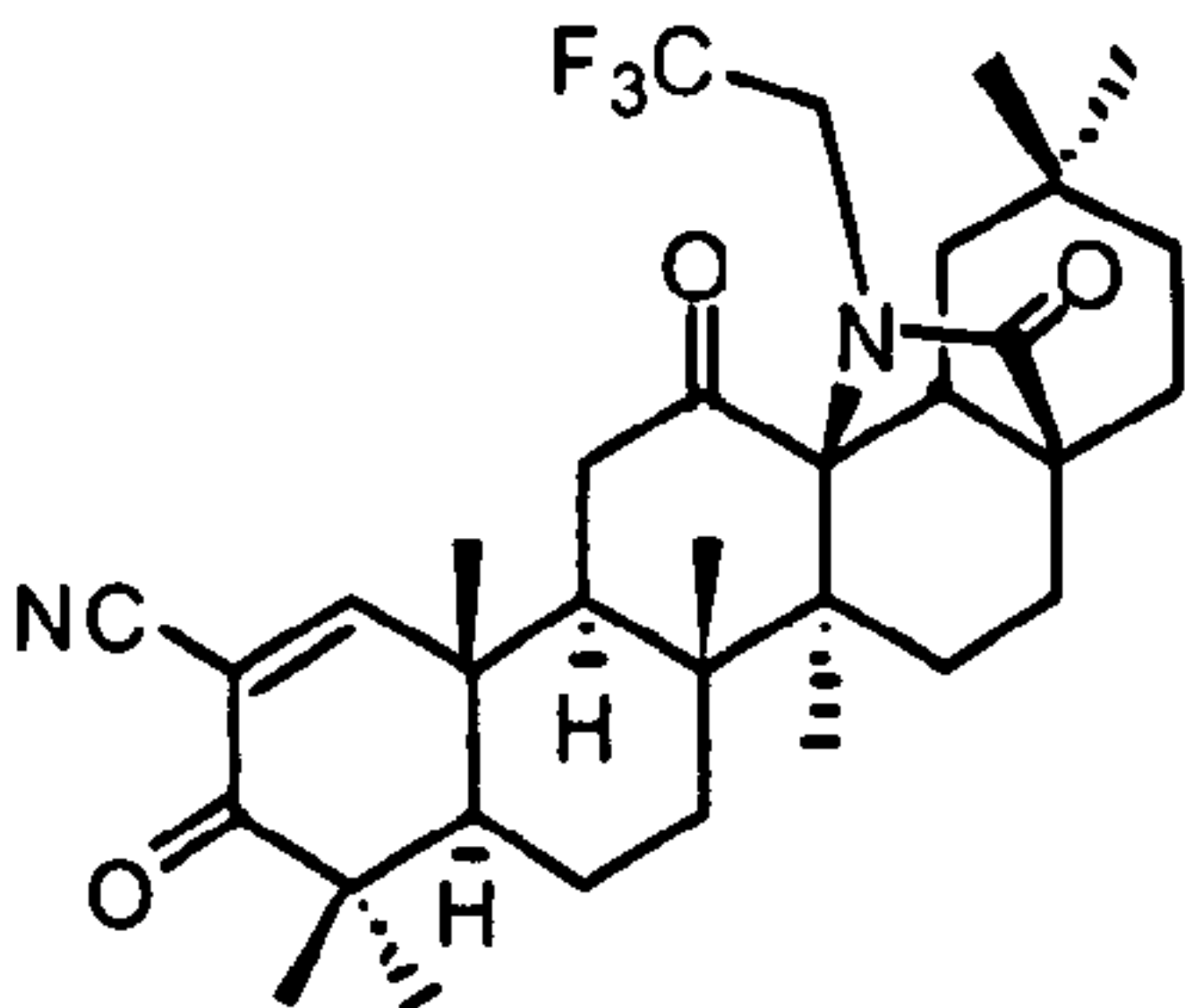
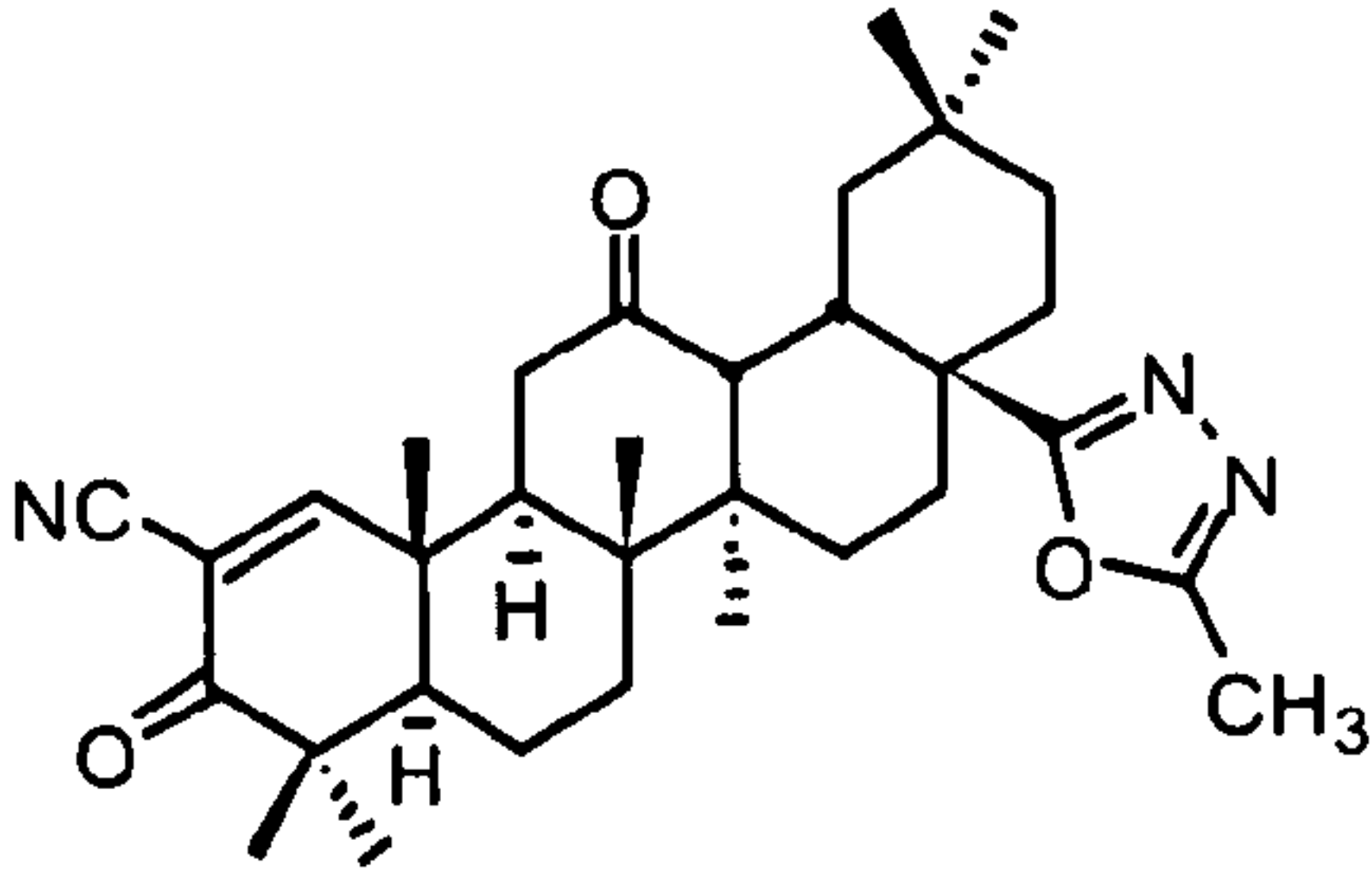
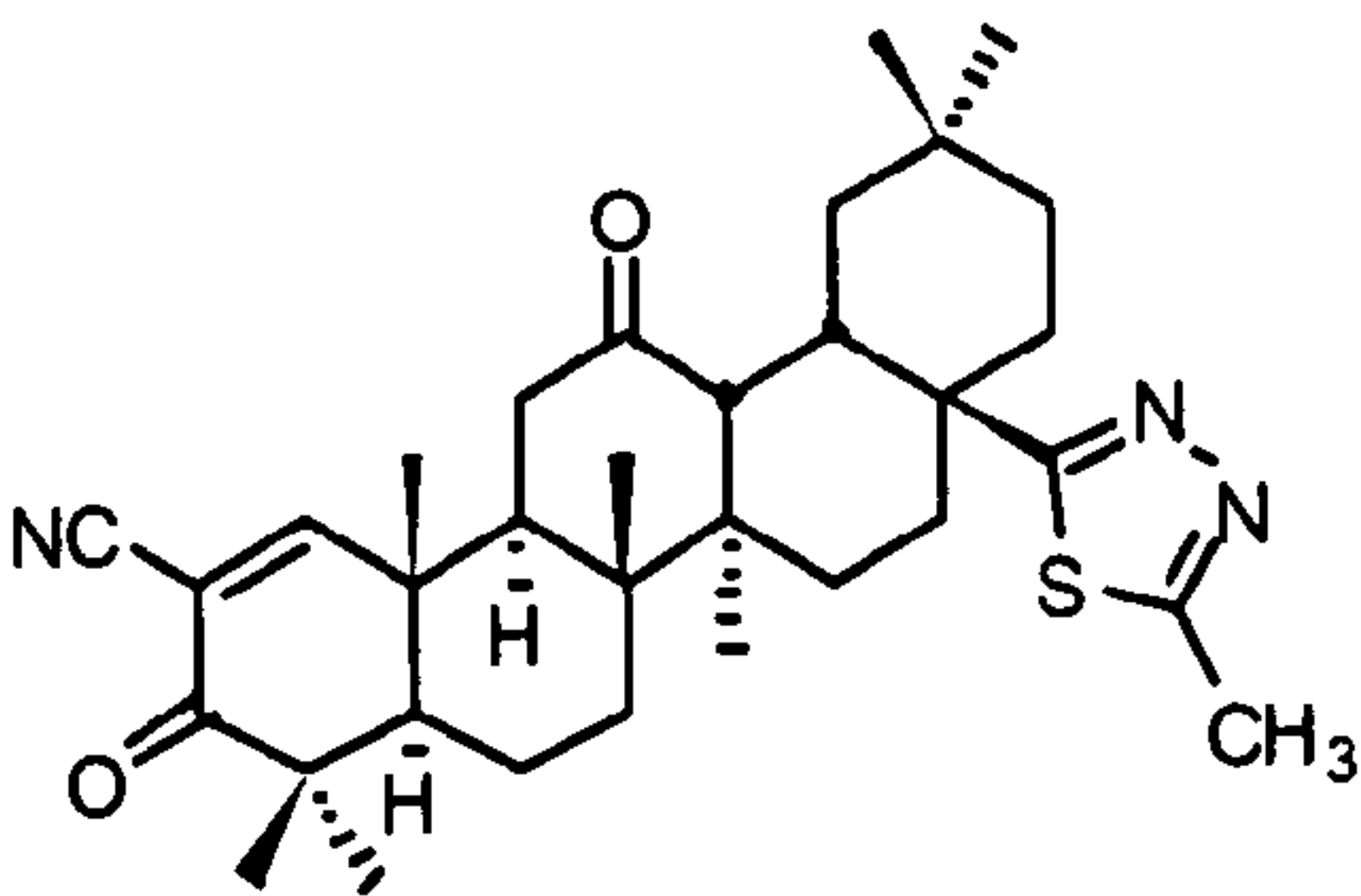
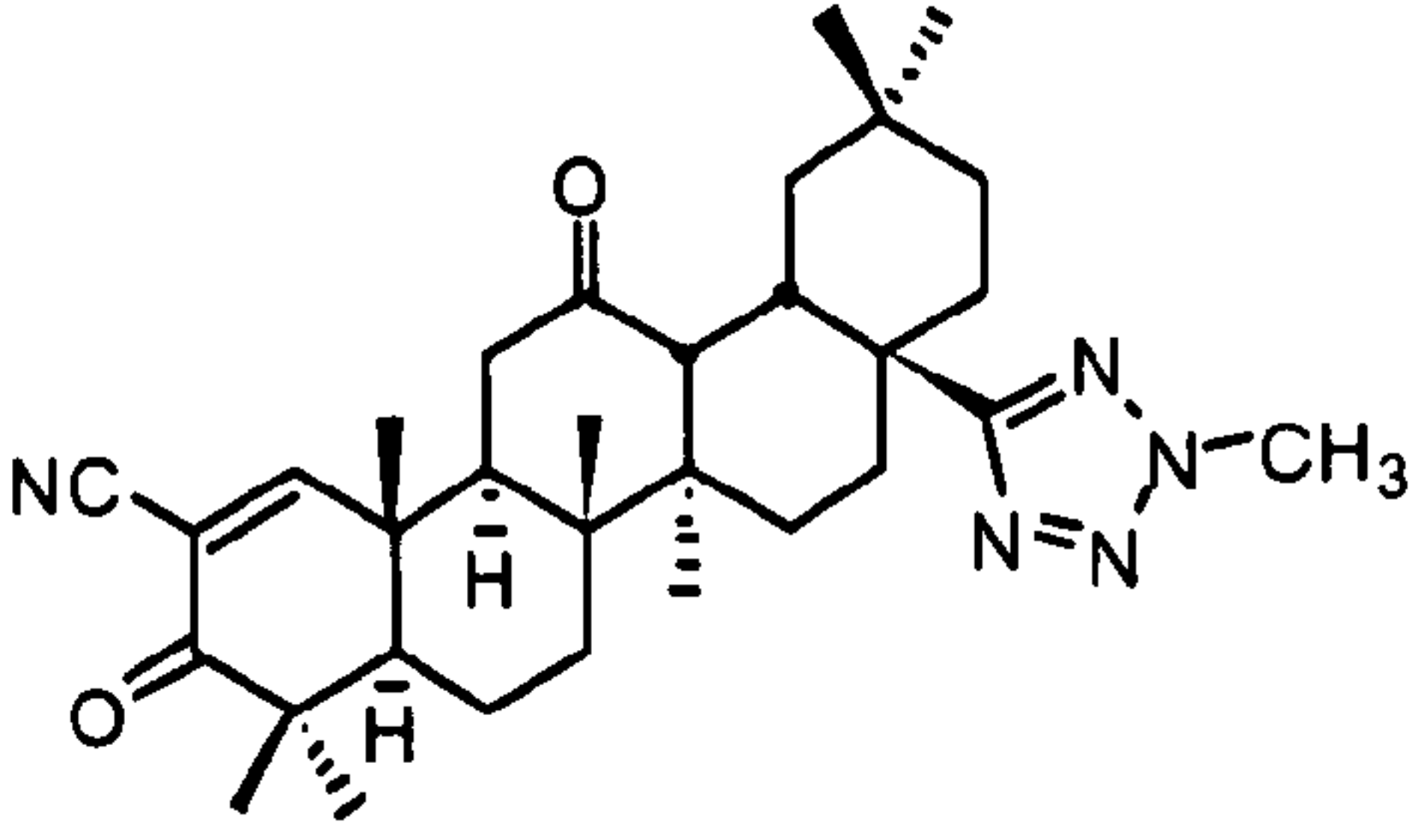
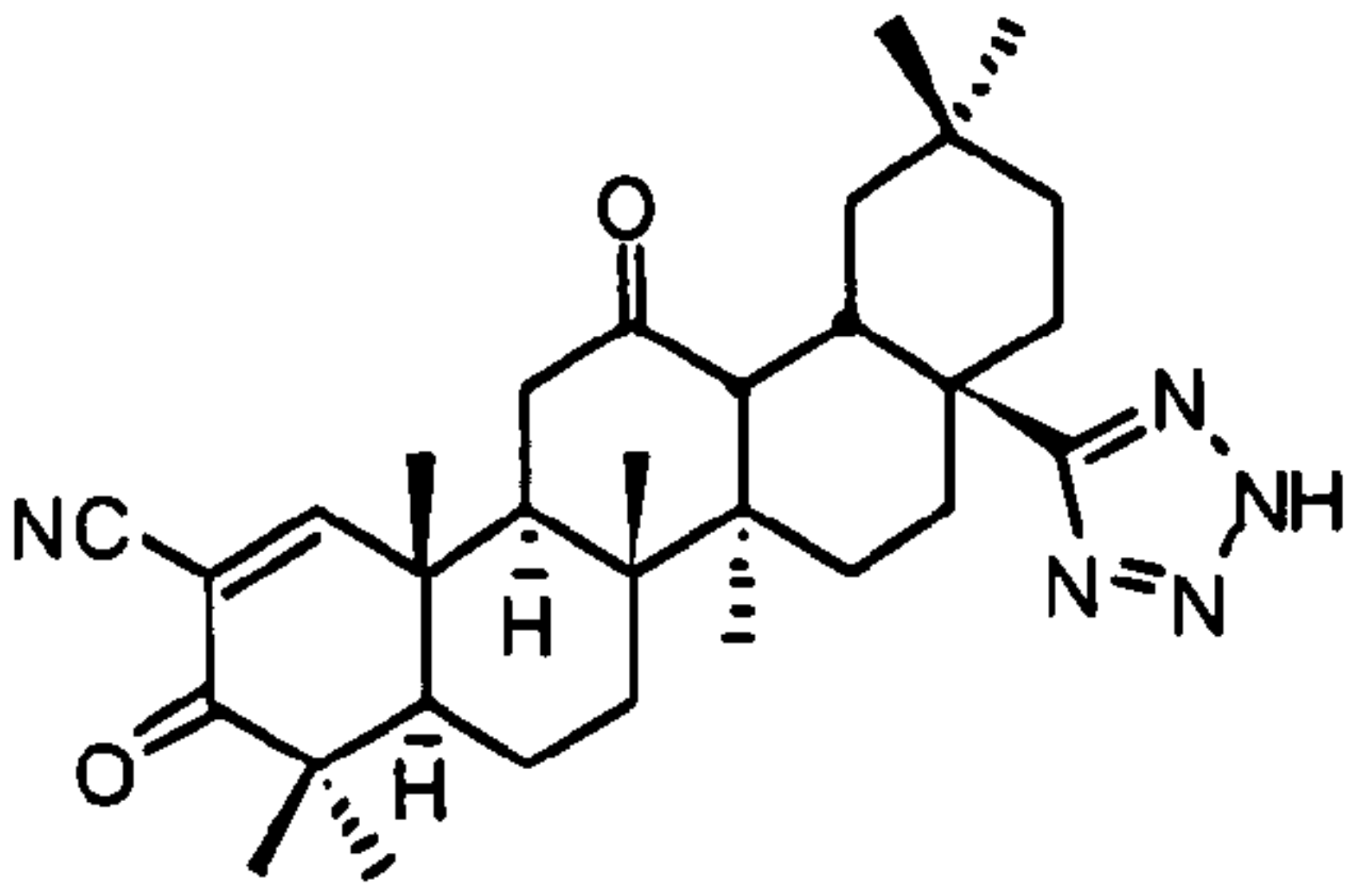
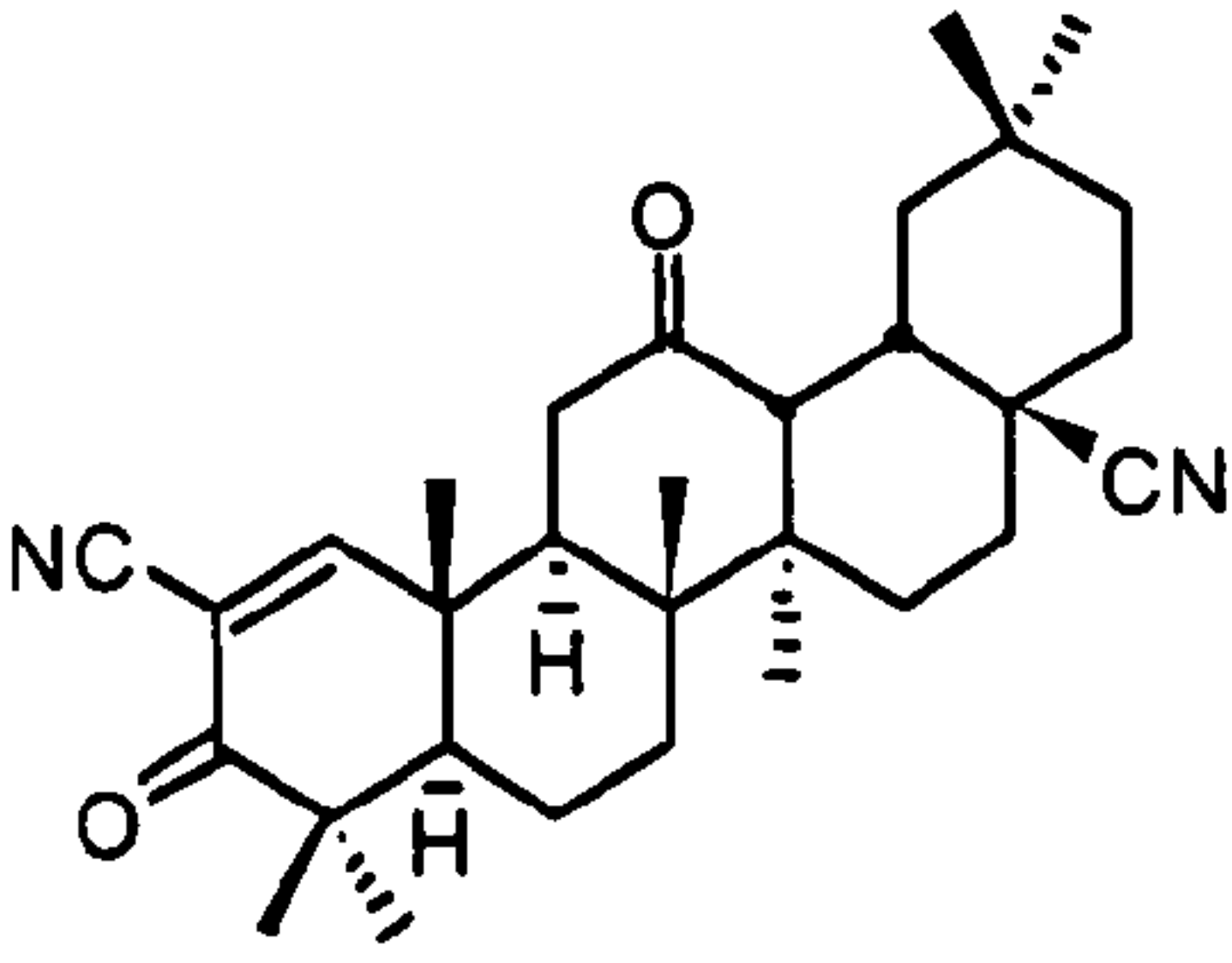
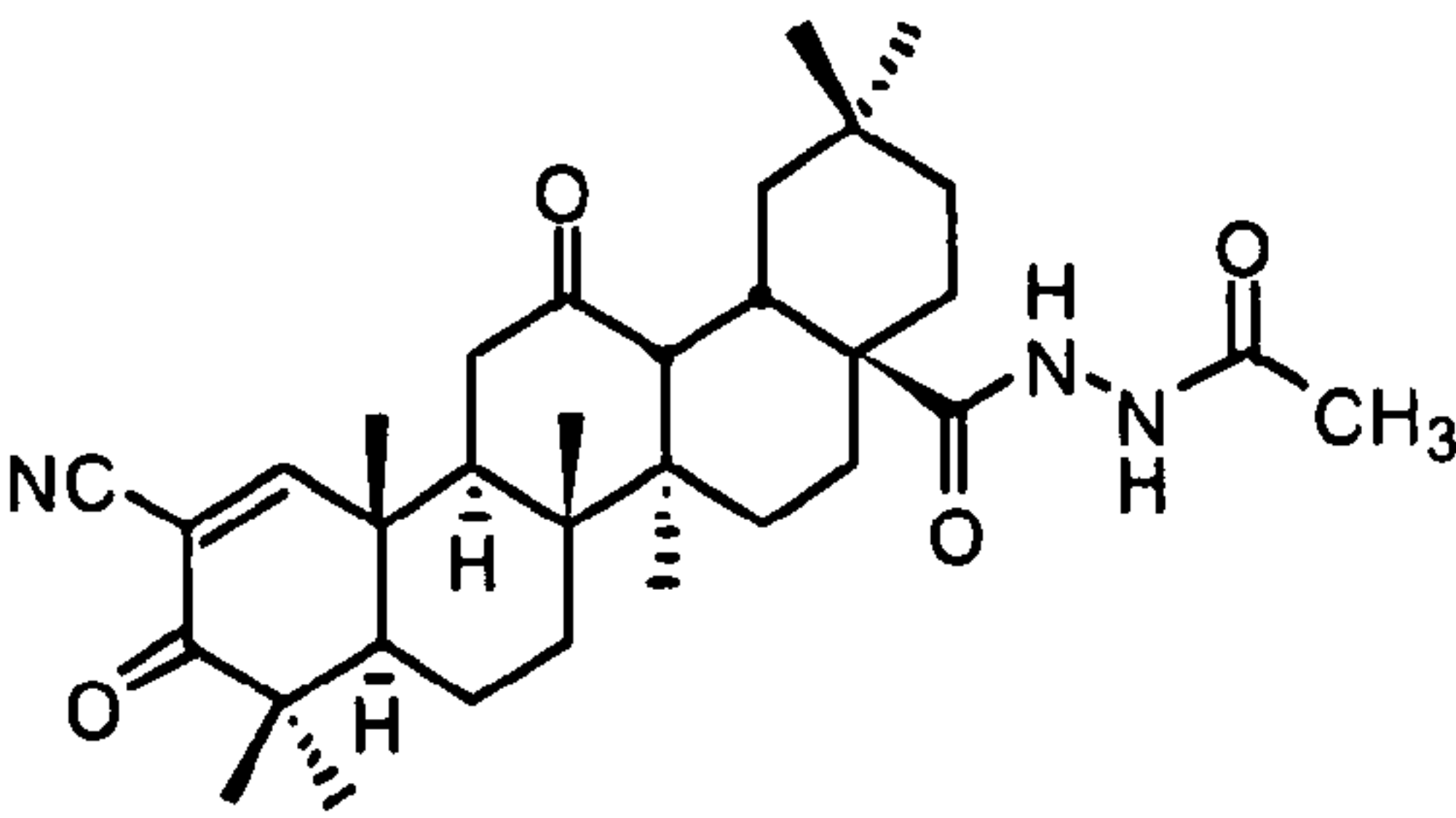
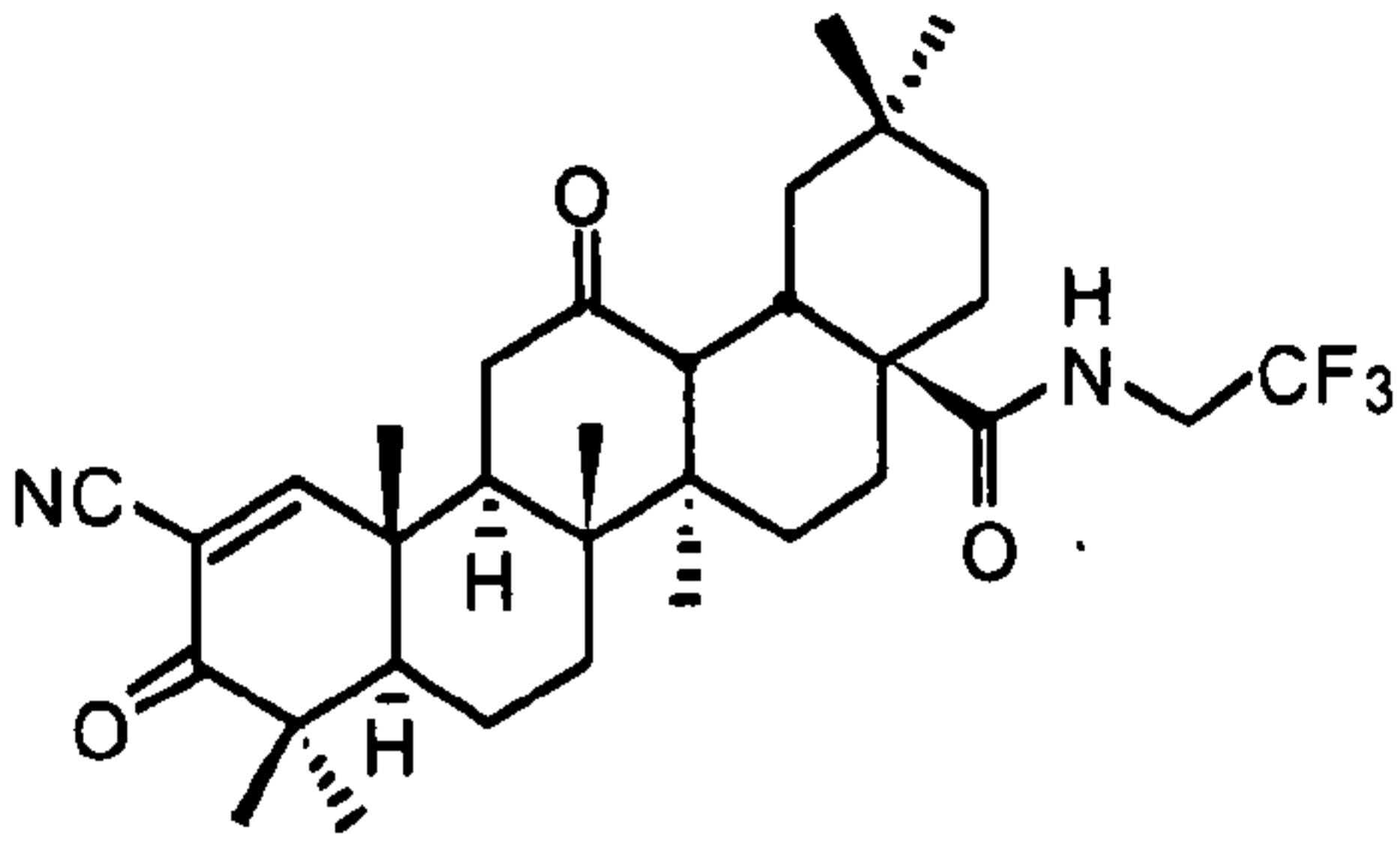
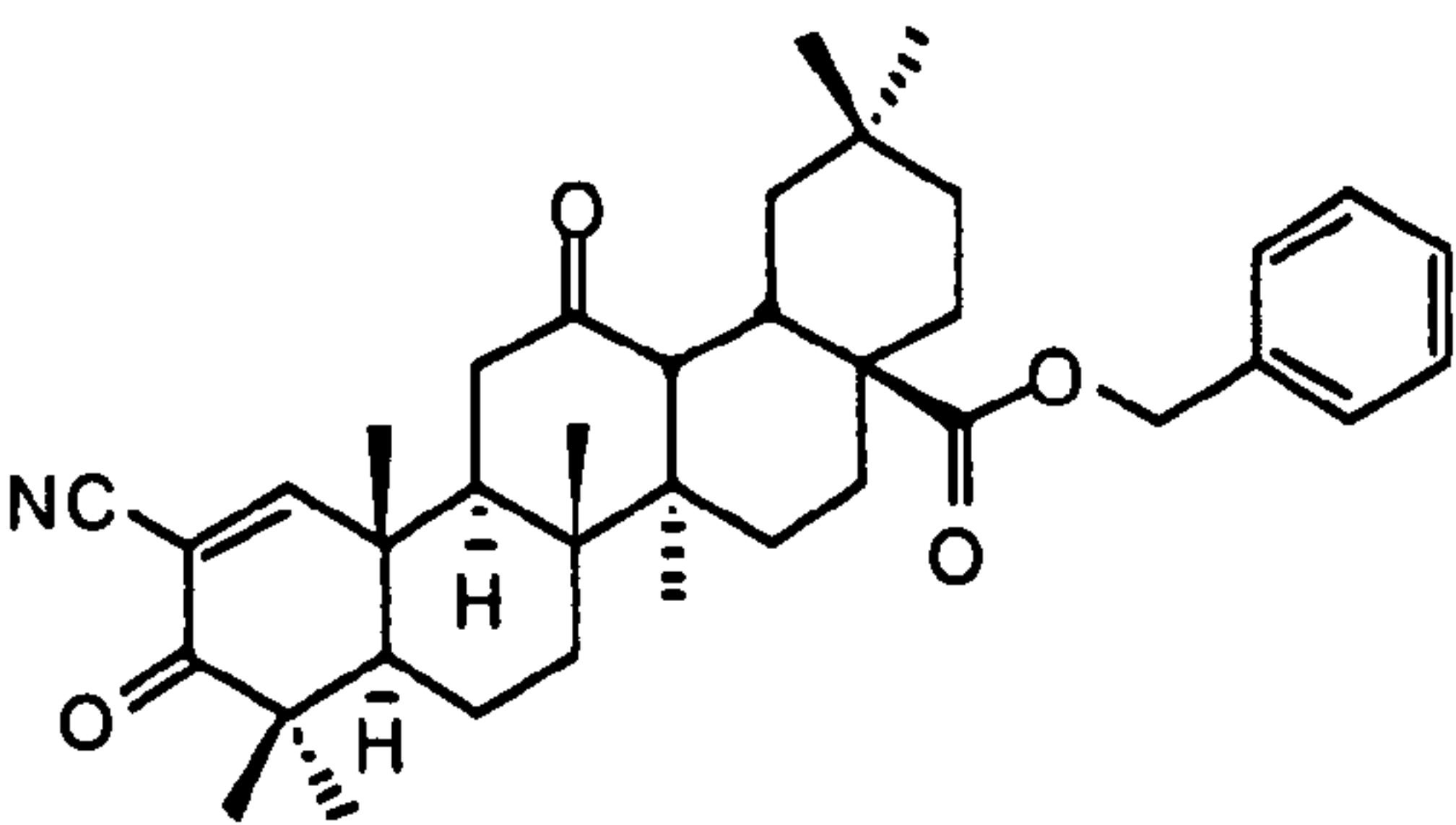
1,9(11)-二烯-28-酸(CDDO)及相關化合物(Honda等人, 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002; Suh等人, 1998; 1999; 2003; Place等人, 2003; Liby等人, 2005)。已鑑別出石竹素之若干有效衍生物, 其包括甲基-2-氰基-3,12-二側氧基齊墩果-1,9-二烯-28-酸(CDDO-Me; RTA 402; 齊墩果酸)。RTA 402 (抗氧化發炎調節劑(AIM))阻抑經活化巨噬細胞中若干重要發炎性介體(例如iNOS、COX-2、TNF α 及IFN γ)之誘導, 由此恢復發炎組織中之氧化還原穩態。RTA 402亦已報告活化Keap1/Nrf2/ARE信號傳導途徑, 此導致若干抗發炎性及抗氧化蛋白(例如血紅素加氧酶-1 (HO-1))之產生。其誘導細胞保護性轉錄因子Nrf2且阻抑促氧化劑及促發炎性轉錄因子NF- κ B及STAT3之活化。在活體內, RTA 402已在若干發炎動物模型(例如在順鉑模型中之腎臟損害及缺血再灌注模型中之急性腎臟損傷)中證實重要單一藥劑抗發炎活性。另外, 在利用RTA 402治療之患者中觀察到血清肌酸酐之顯著降低。

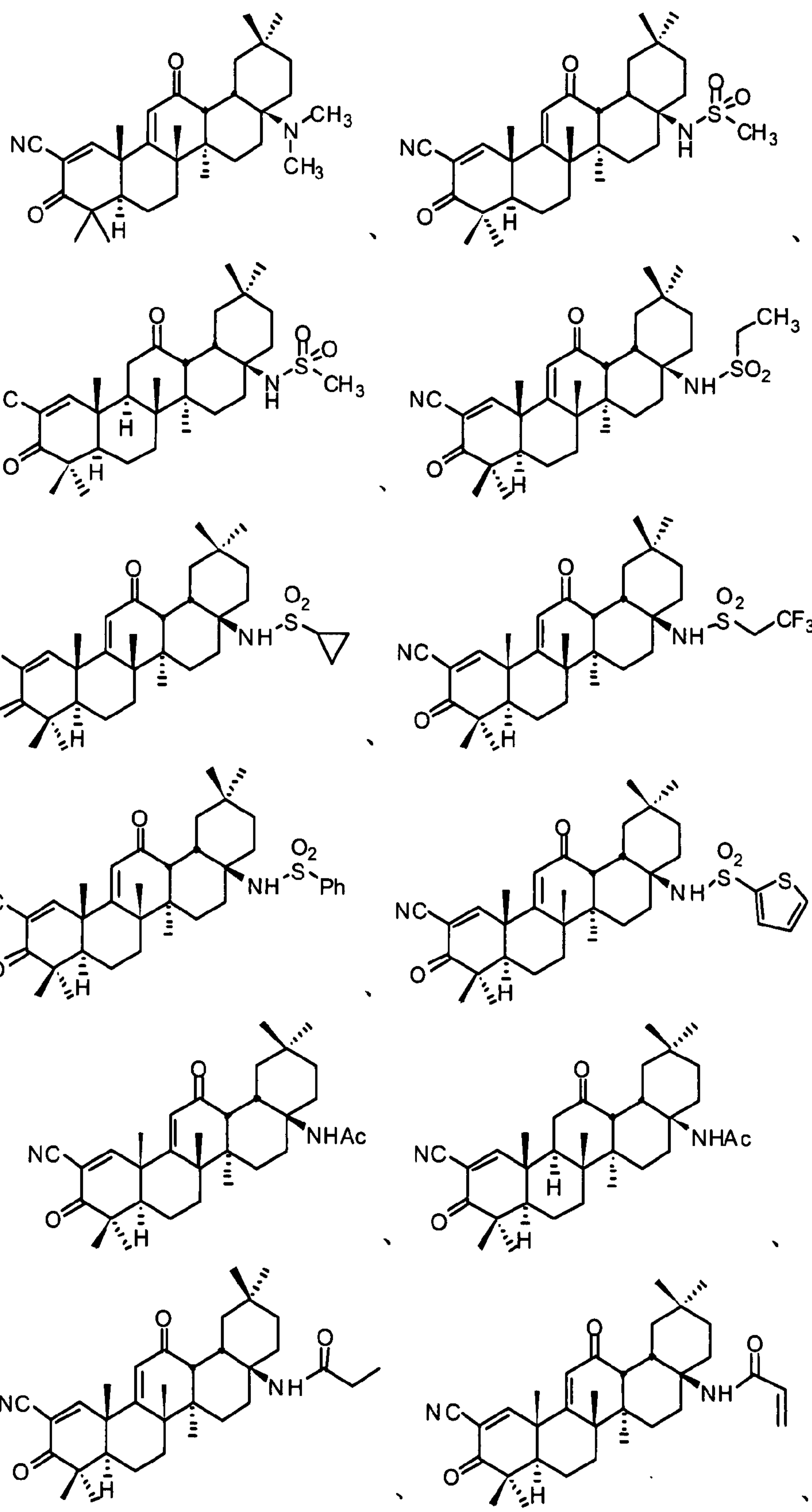
因此, 在僅涉及氧化性應力或由發炎加劇之氧化性應力的病理學中, 治療可包含向個體投與治療有效量之本發明化合物, 例如彼等上文或整個說明書中所闡述者。治療可在氧化性應力之可預測狀態之前(例如, 器官移植或向癌症患者投與療法)預防性地投與, 或可在涉及已確立氧化性應力及發炎之設置中治療性地投與。

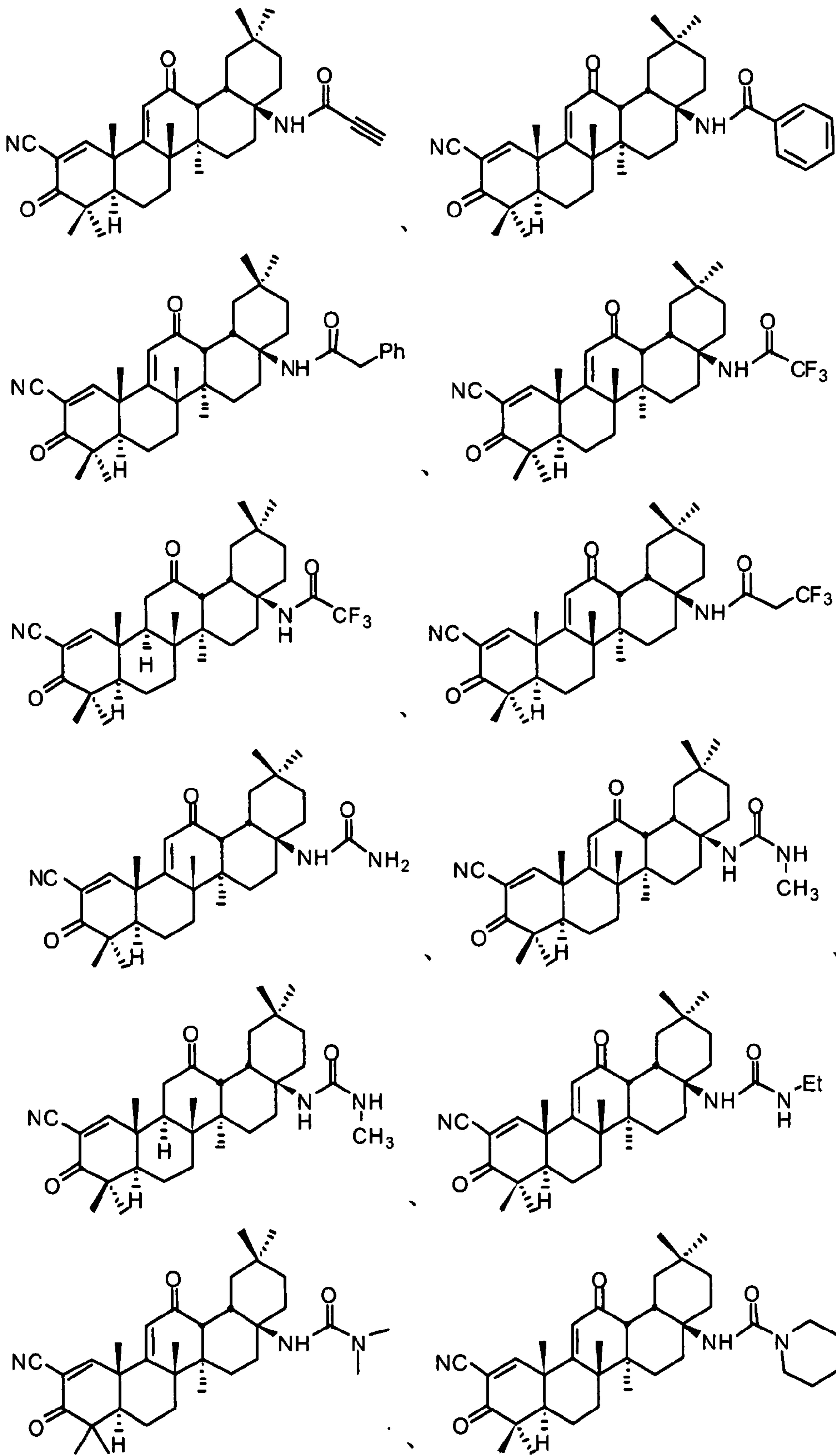
本發明方法可使用之三萜類之非限制性實例顯示於此處。

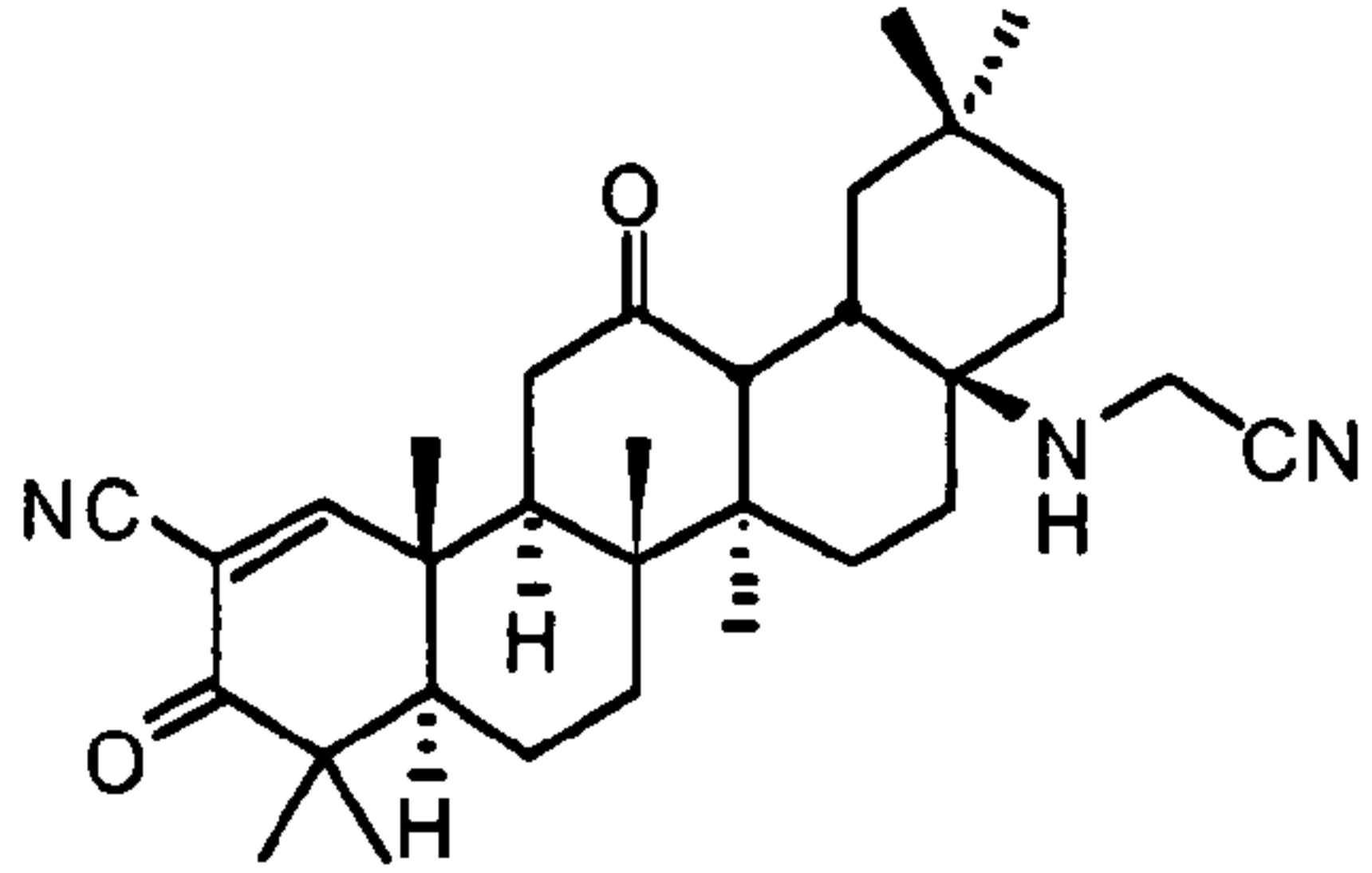
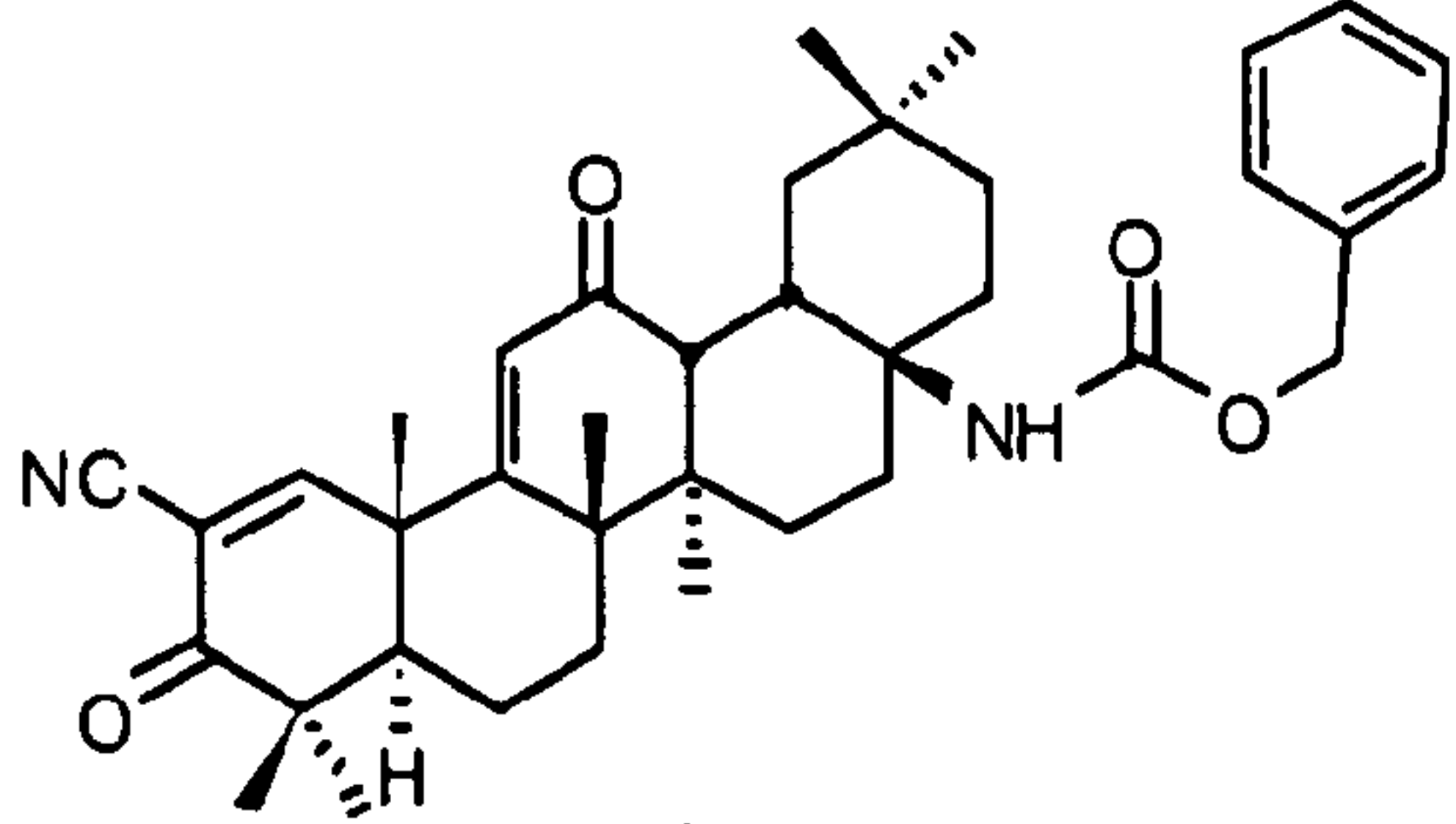
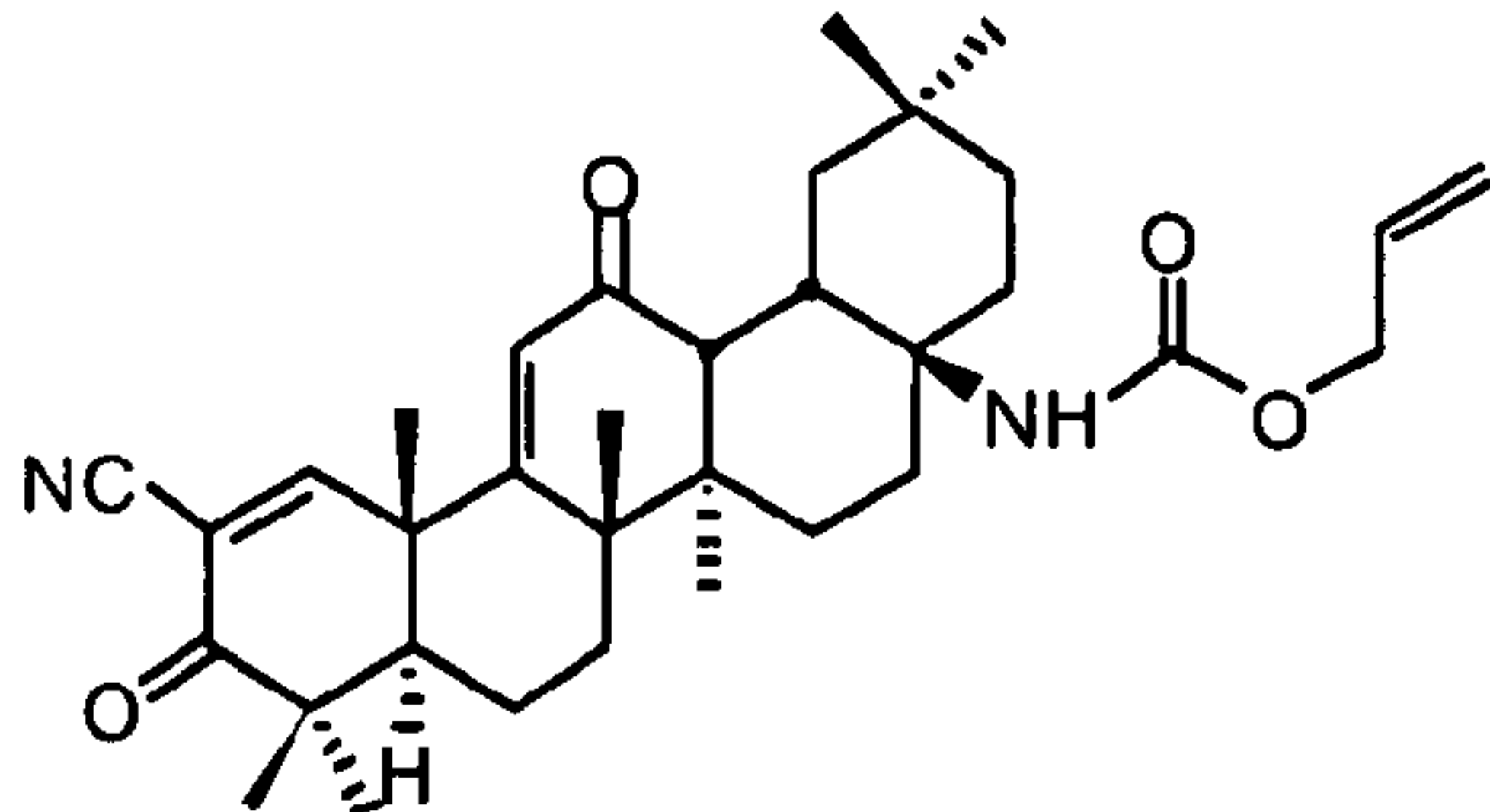
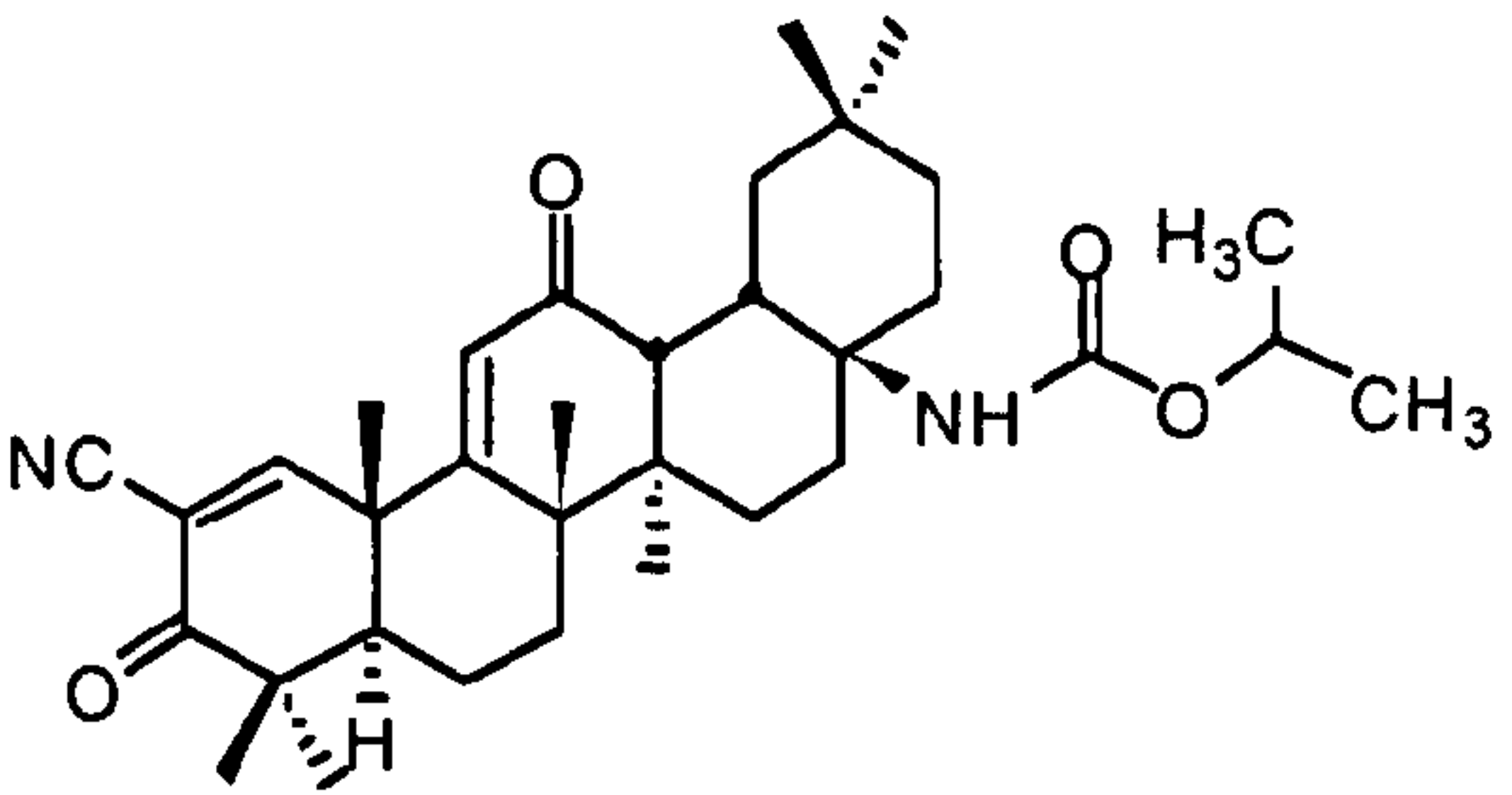
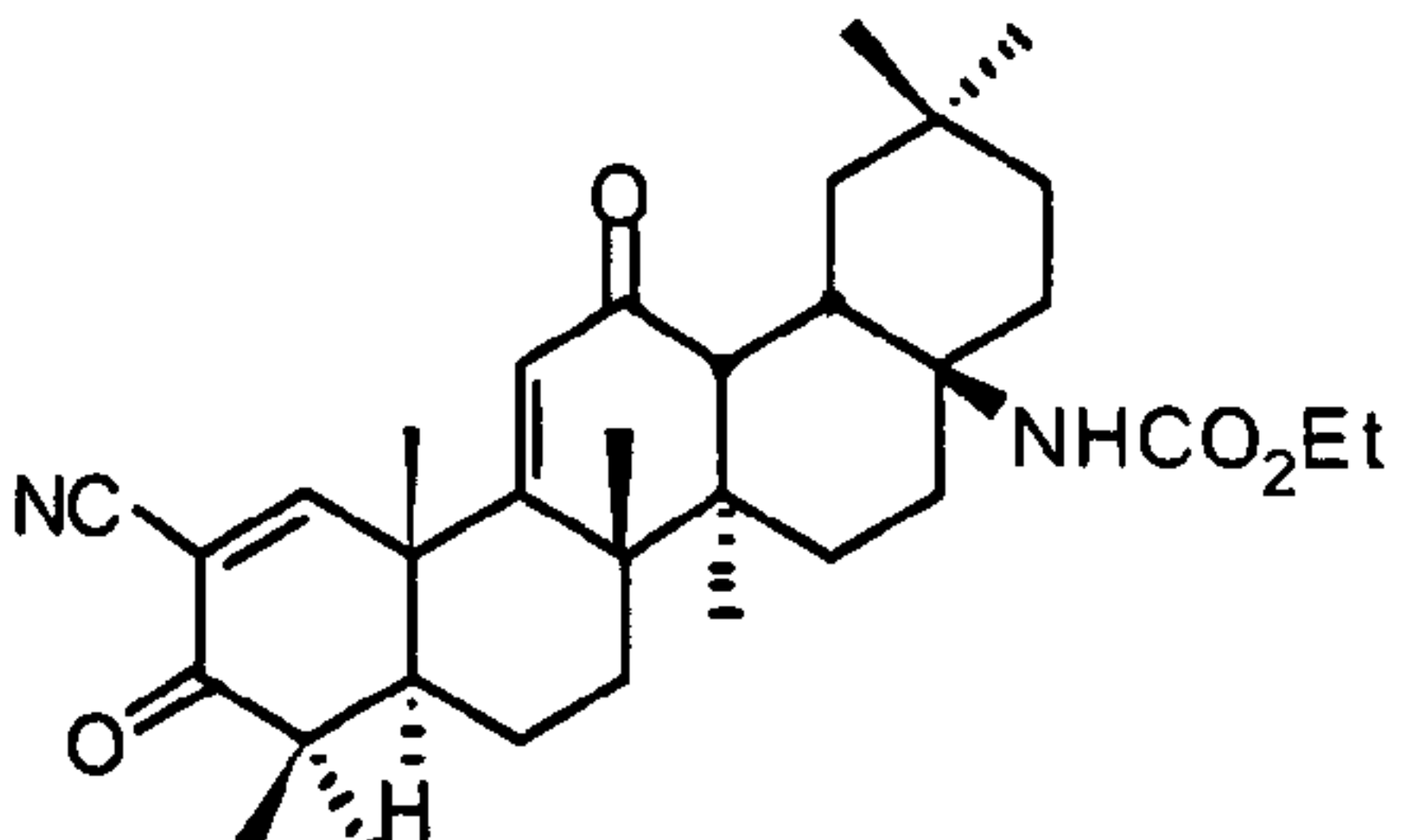
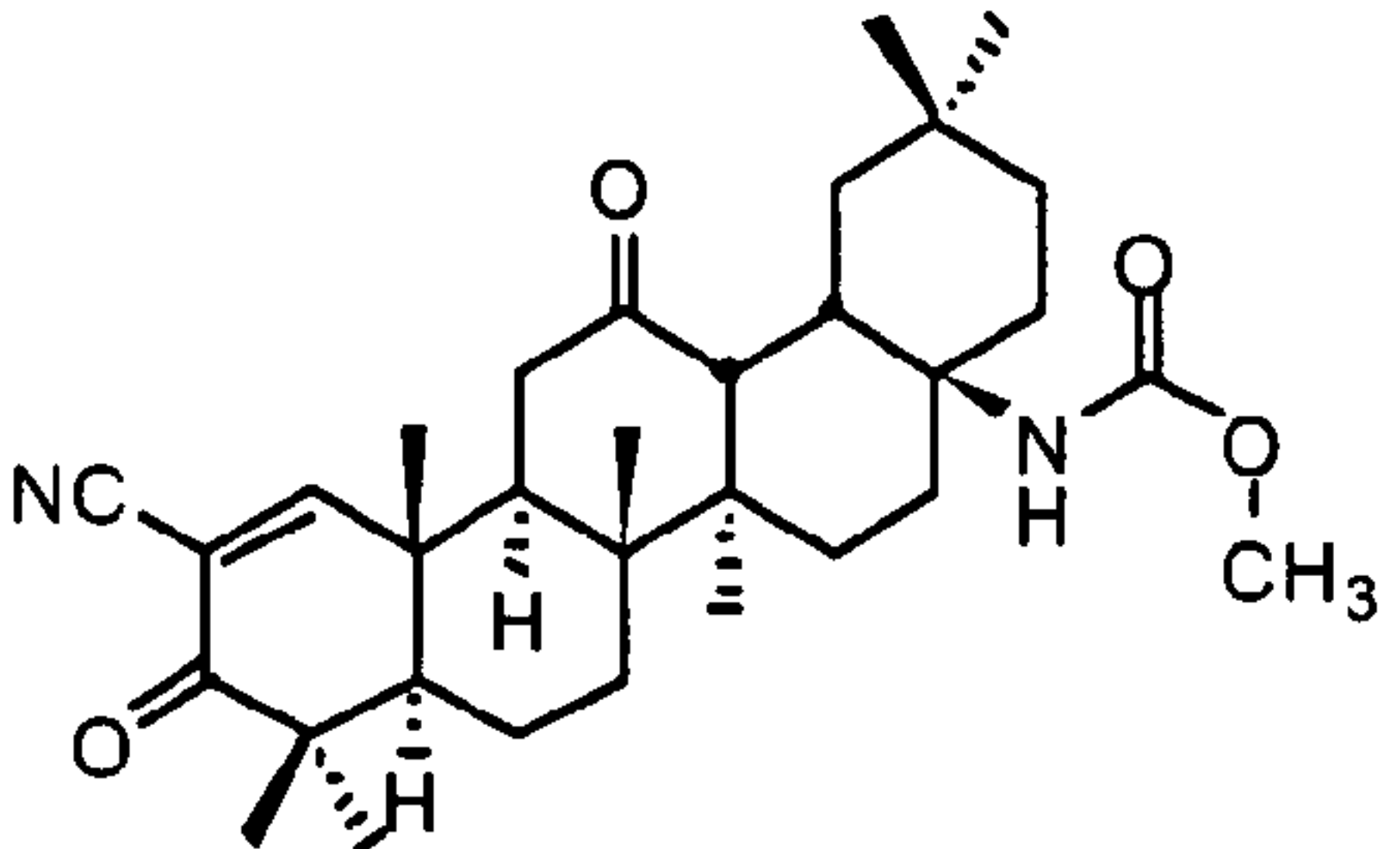
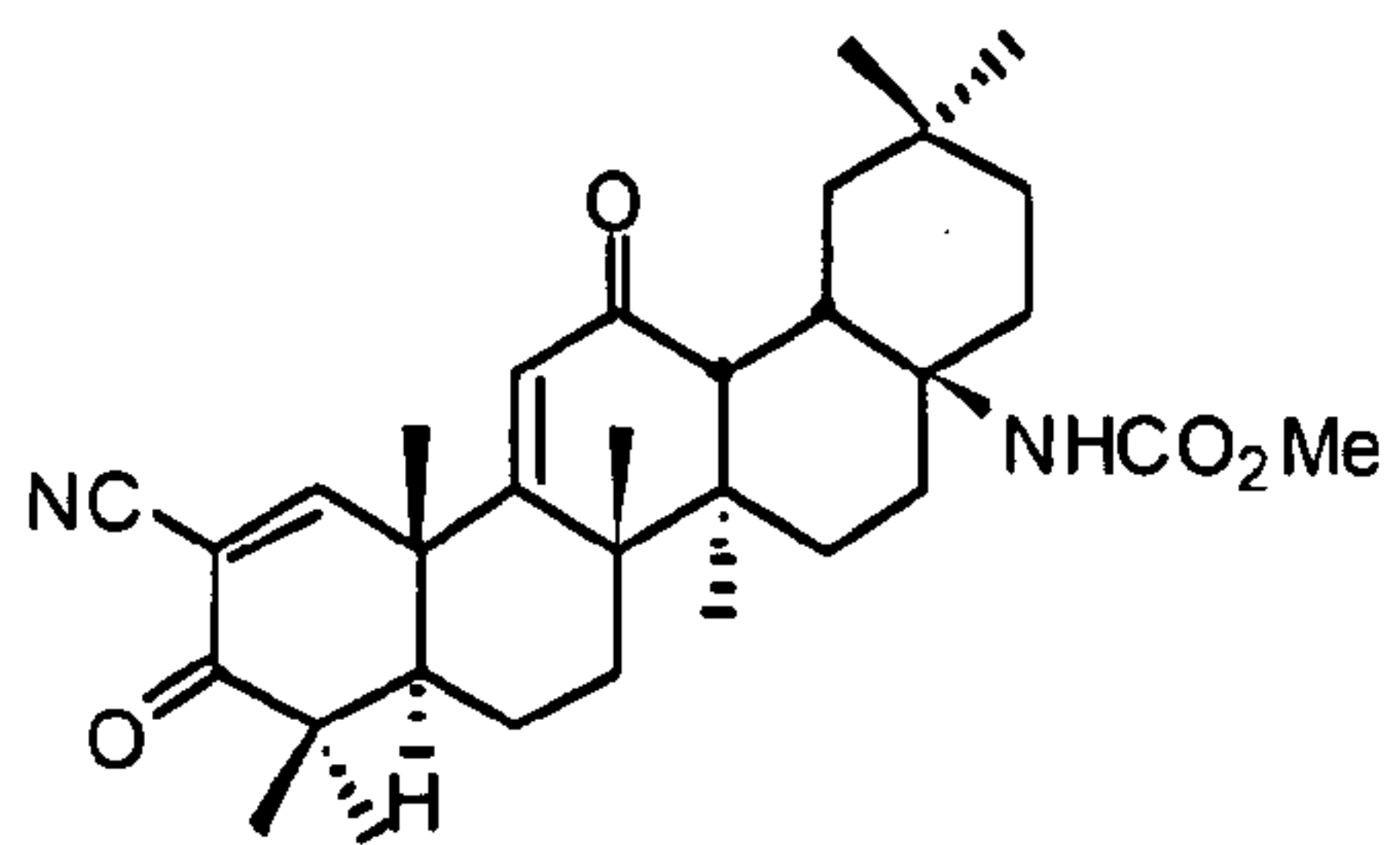
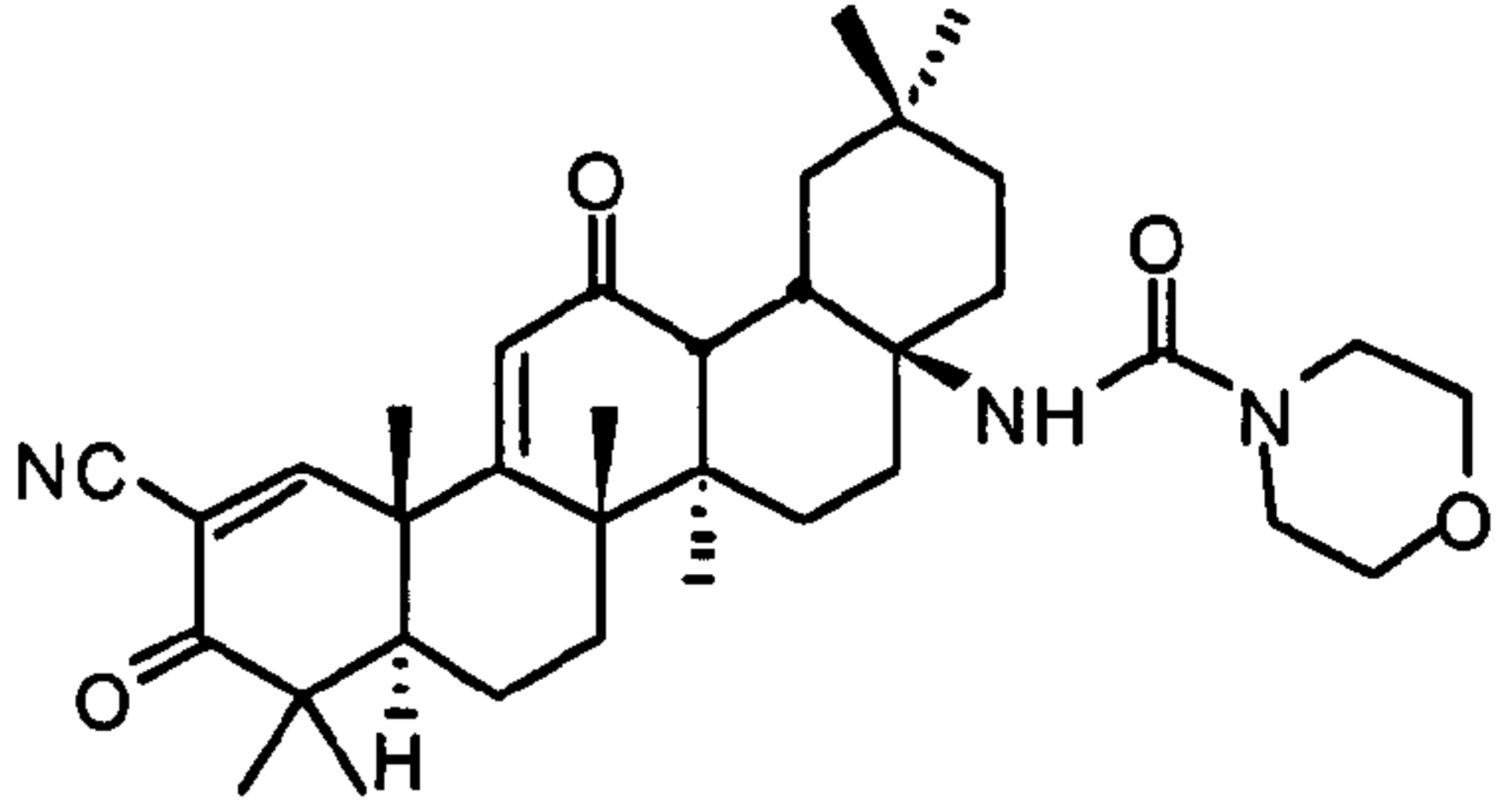
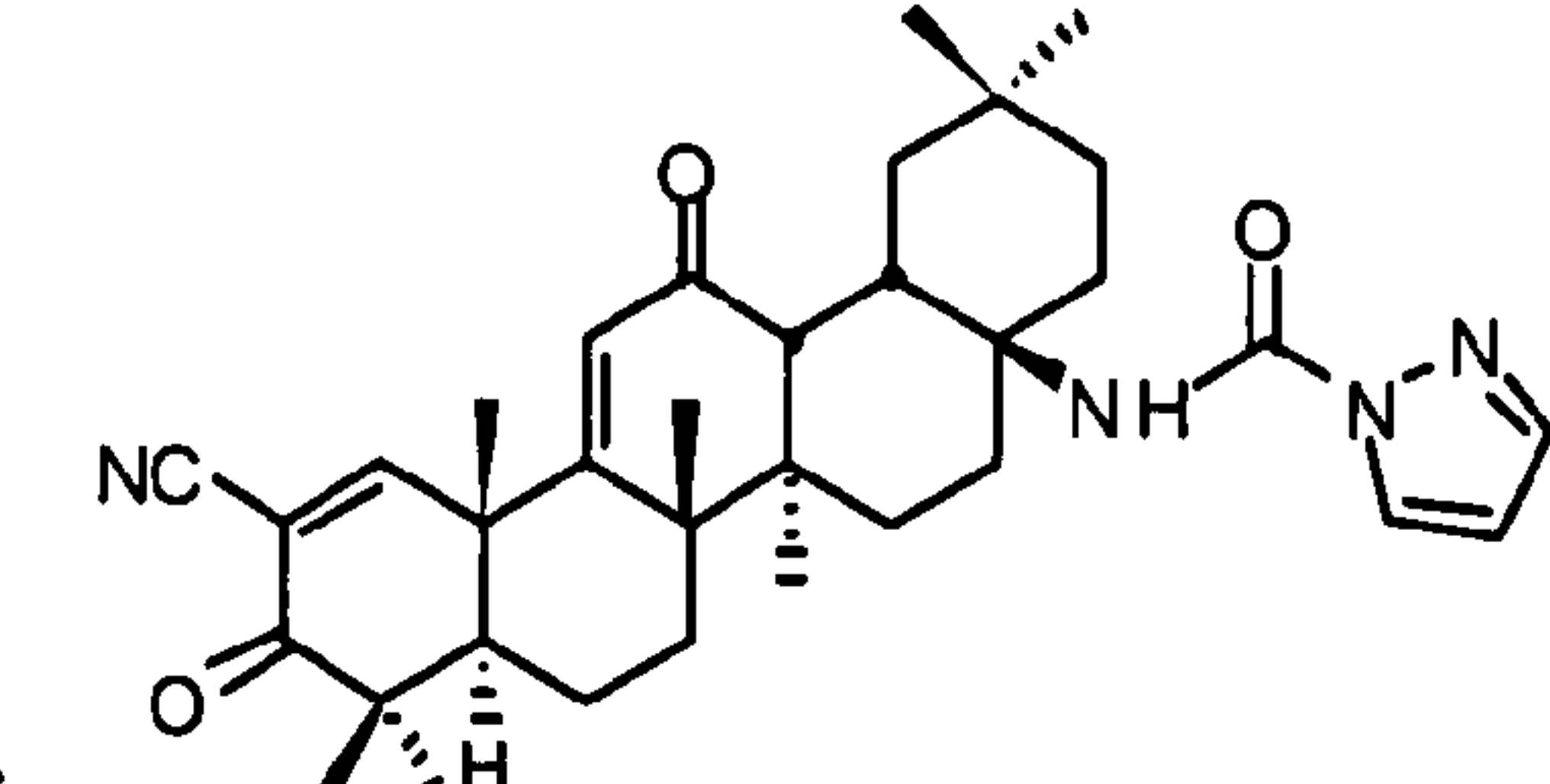
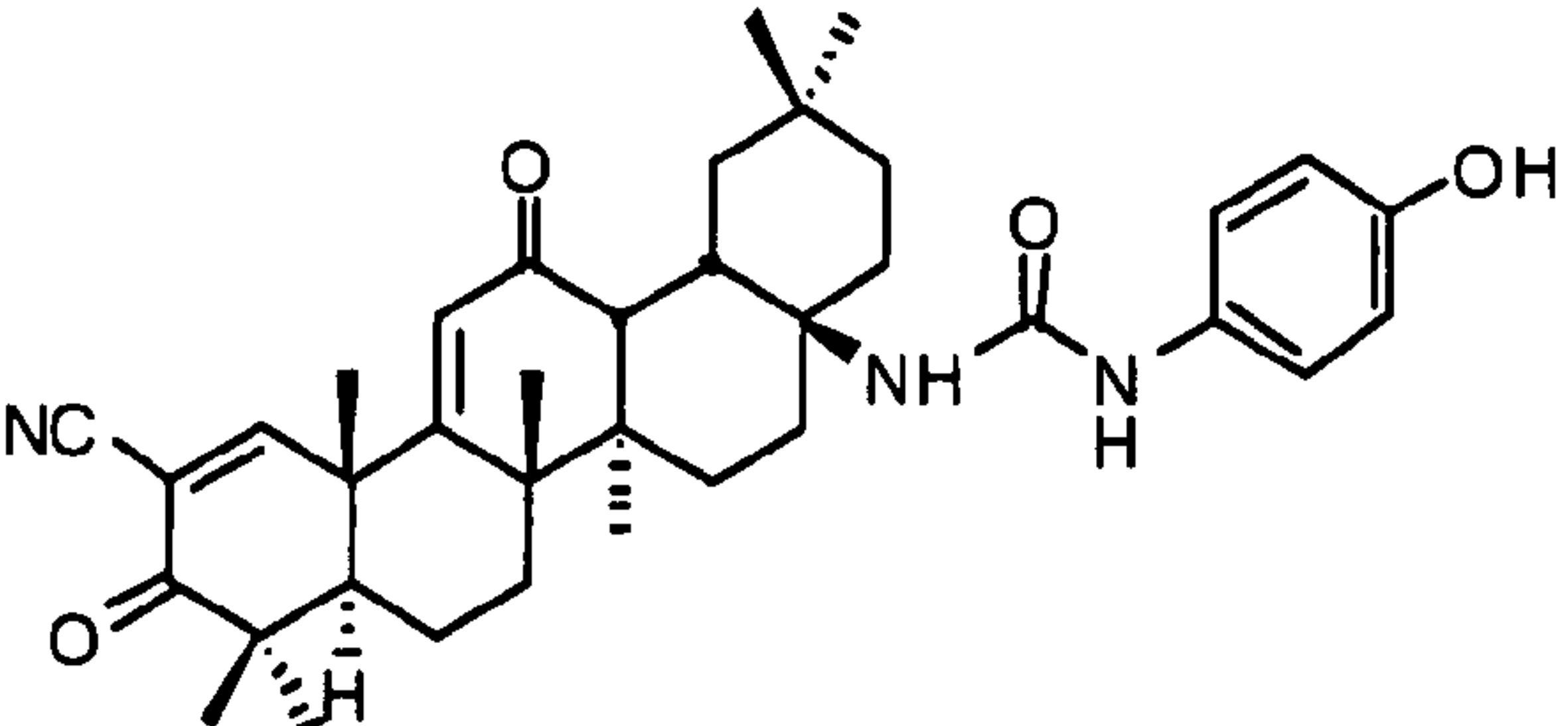
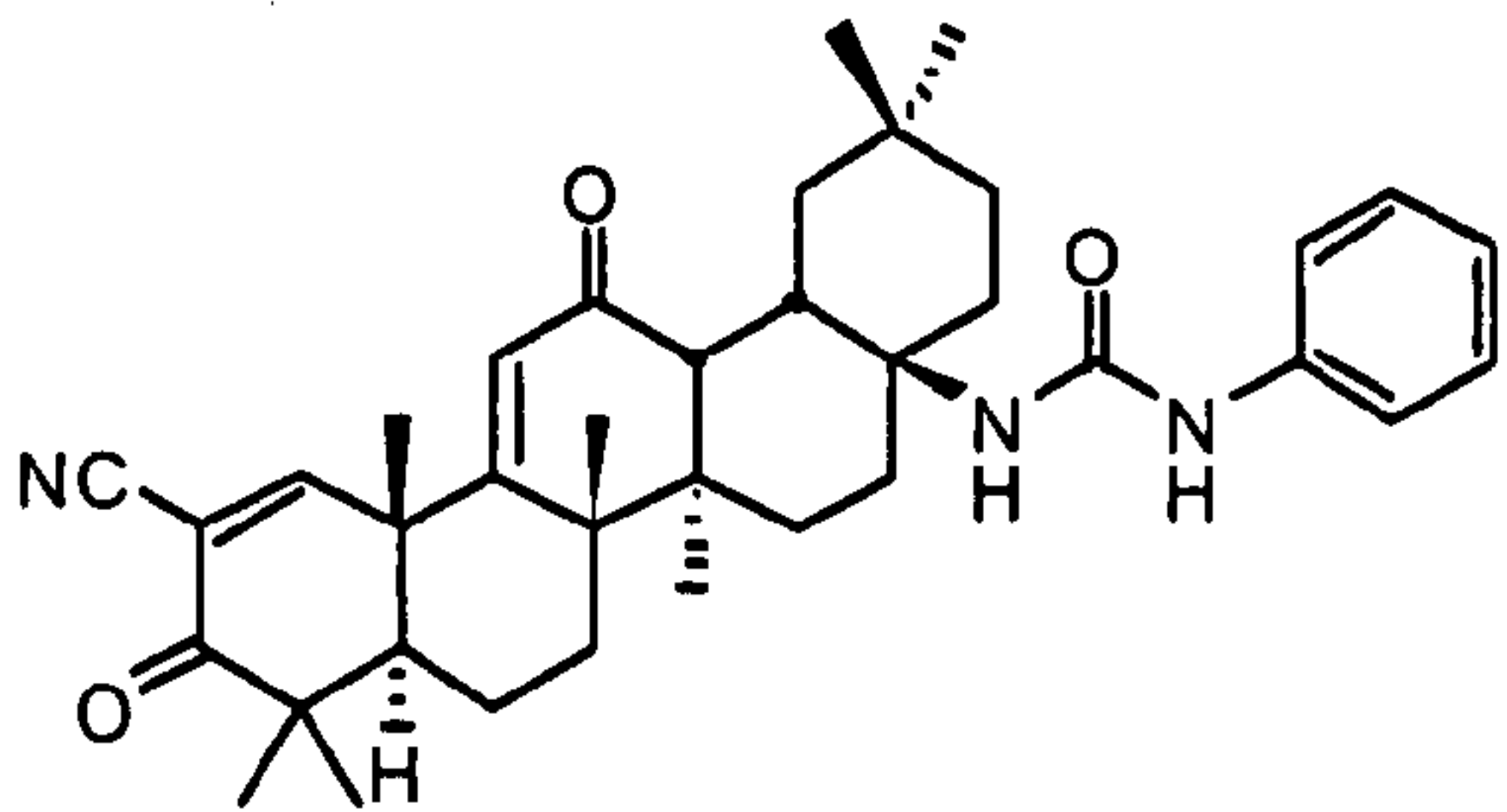
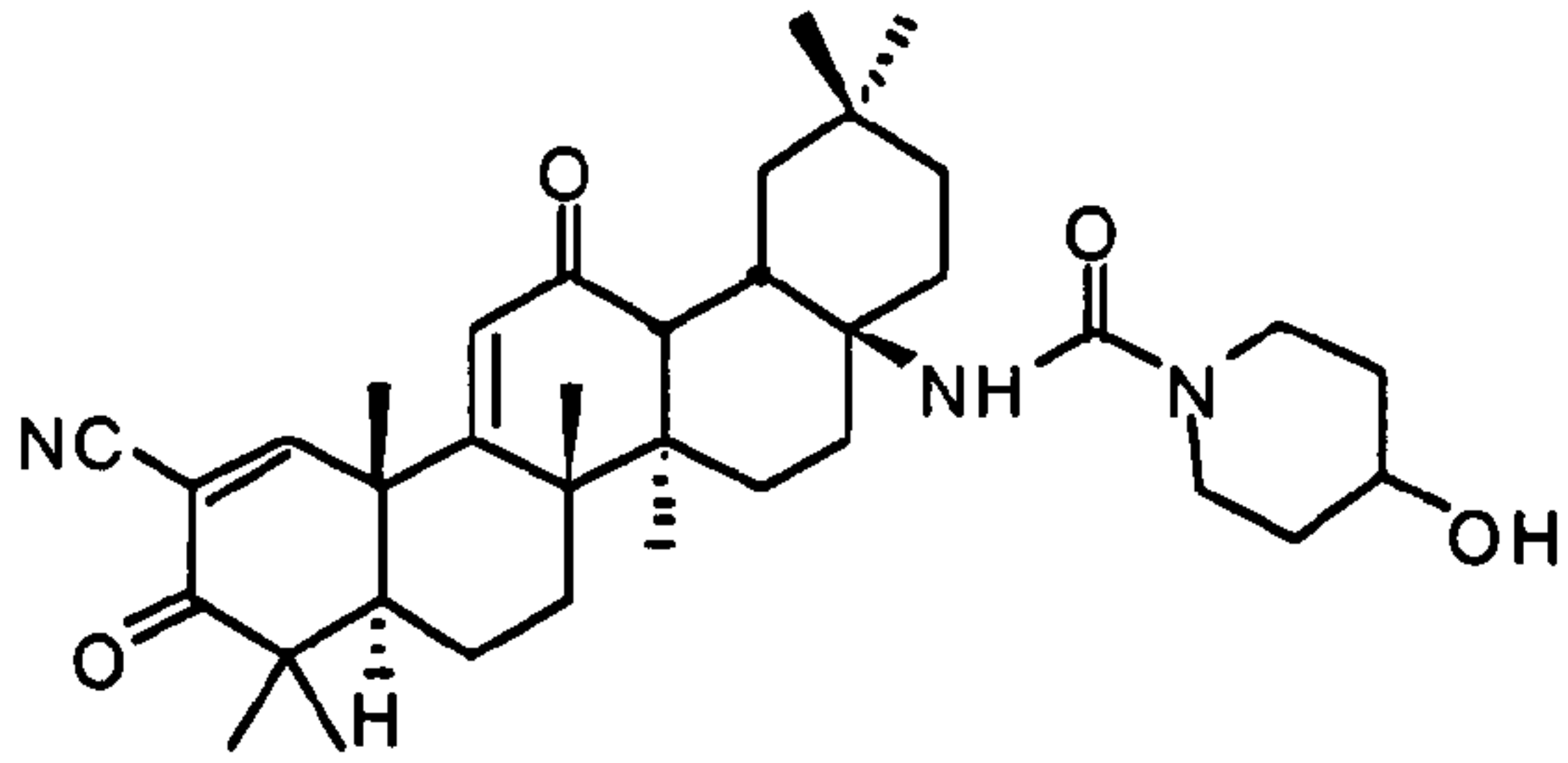


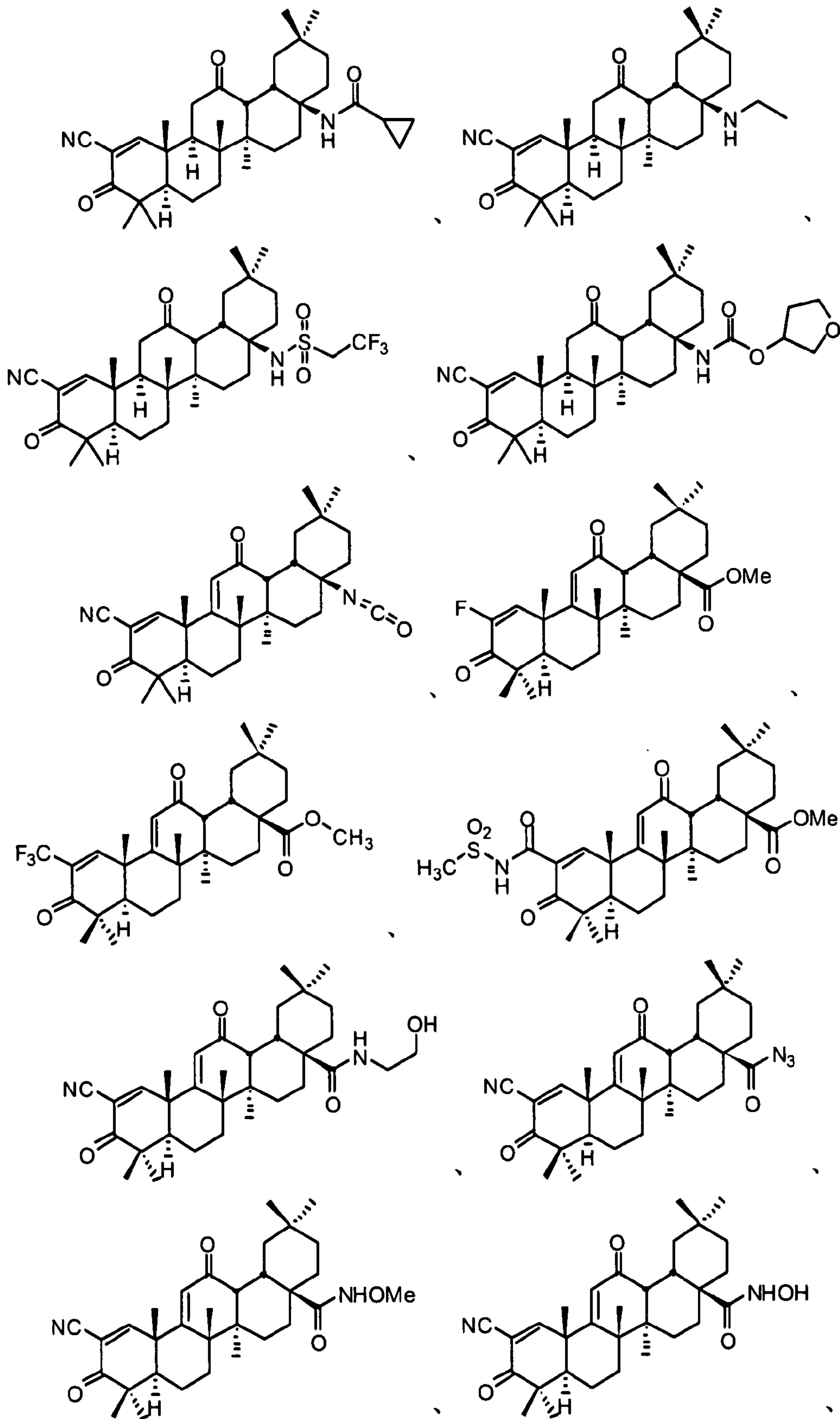






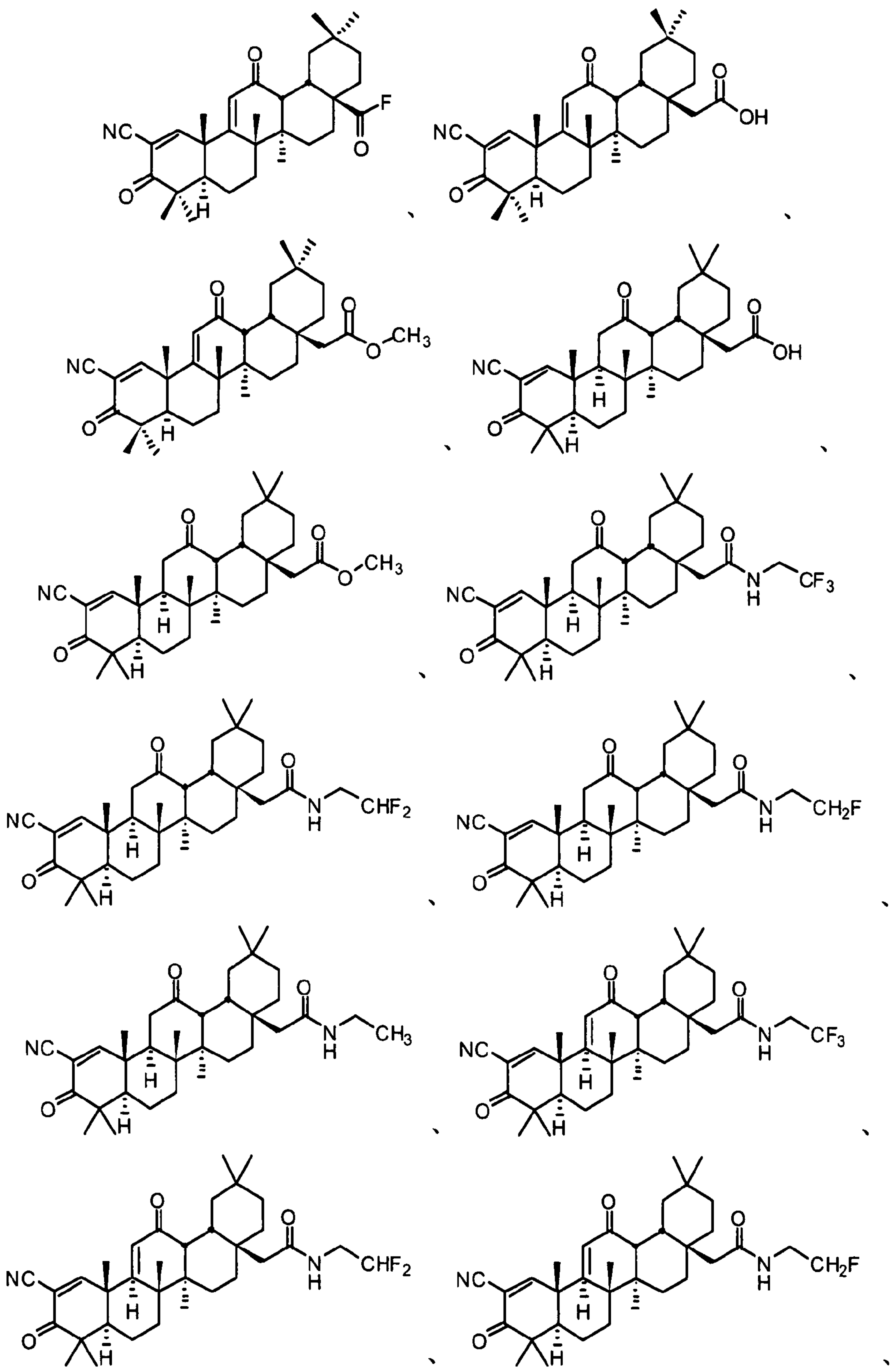


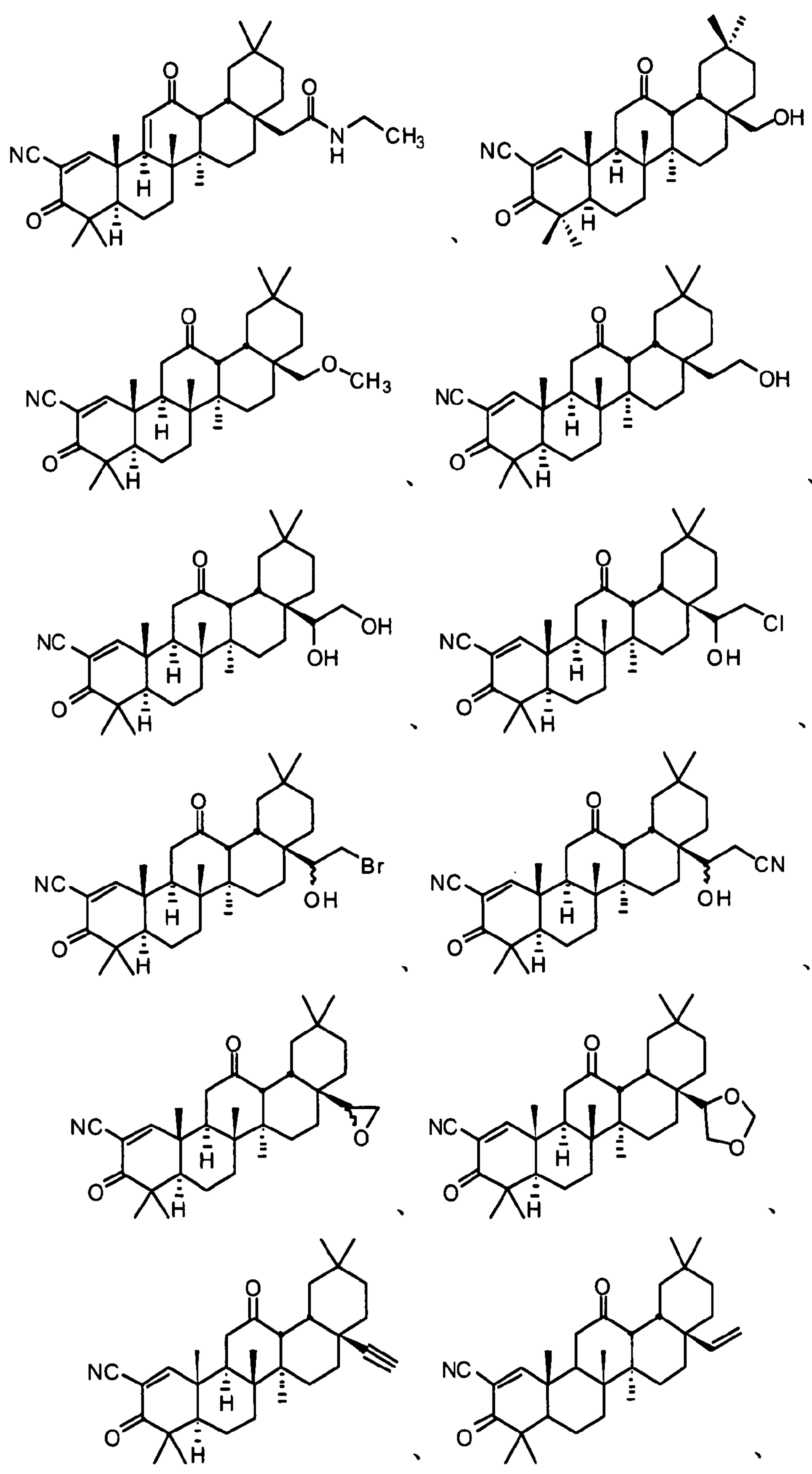




⋮
⋮
⋮
⋮

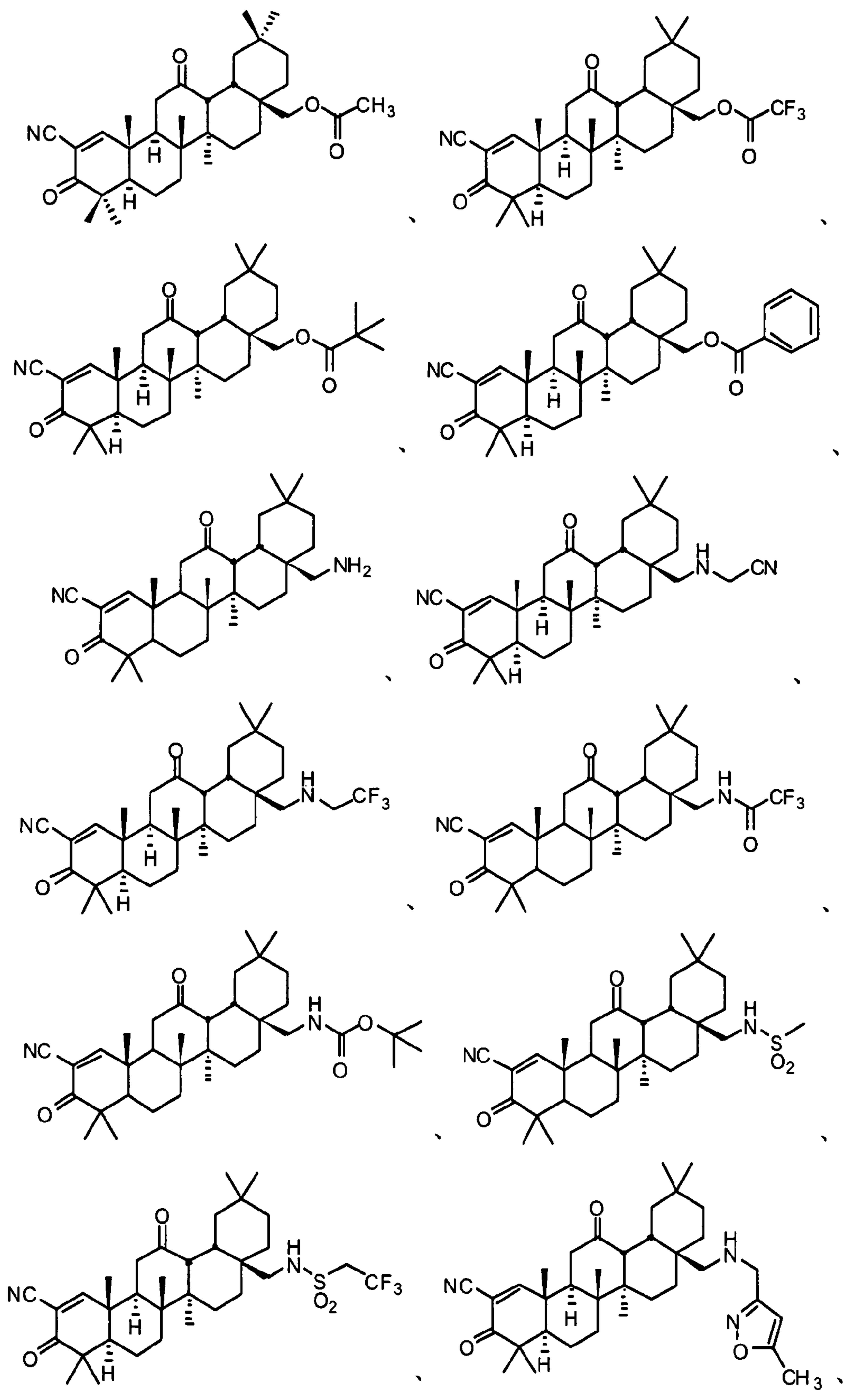
⋮
⋮
⋮
⋮

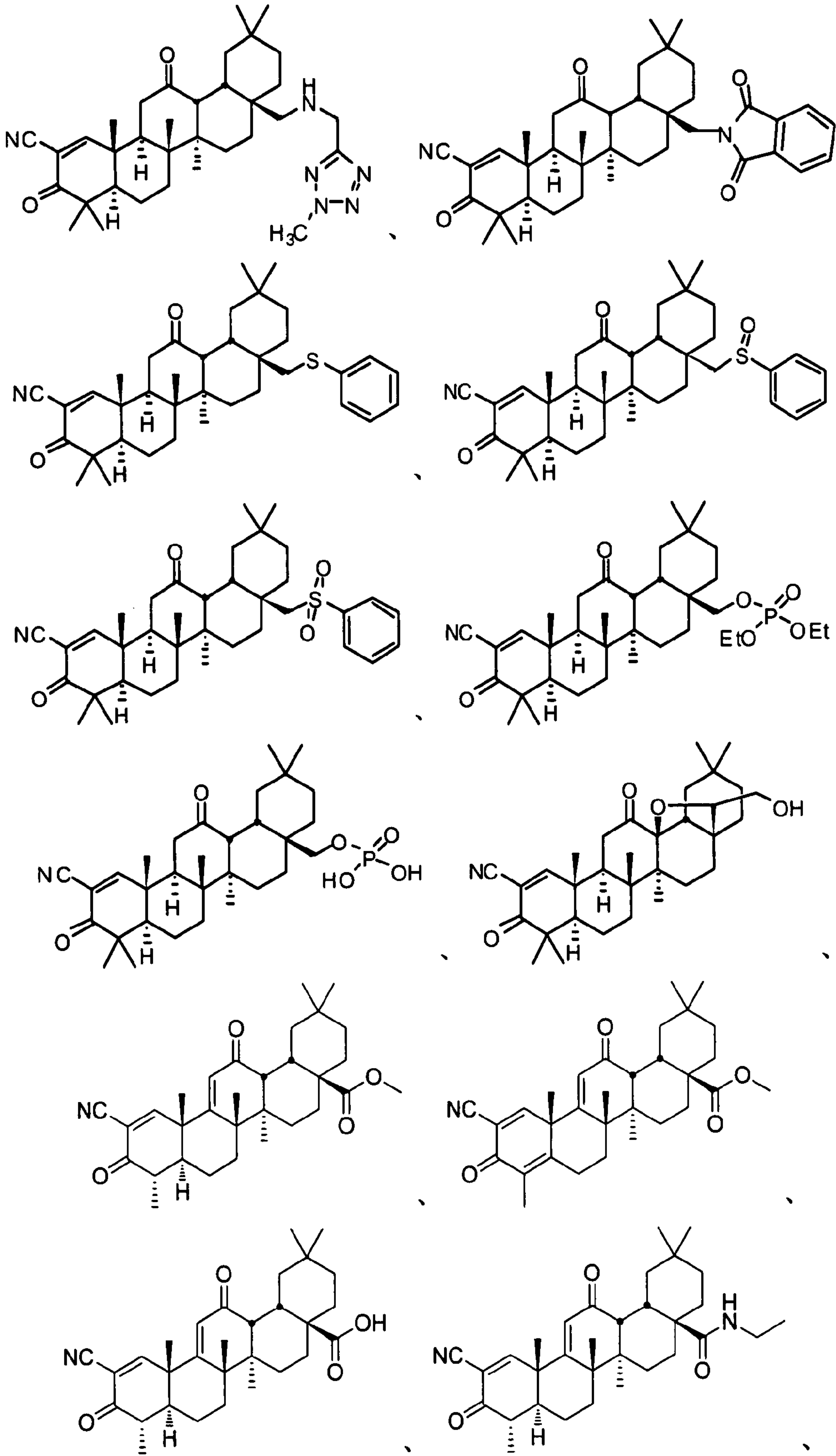




...

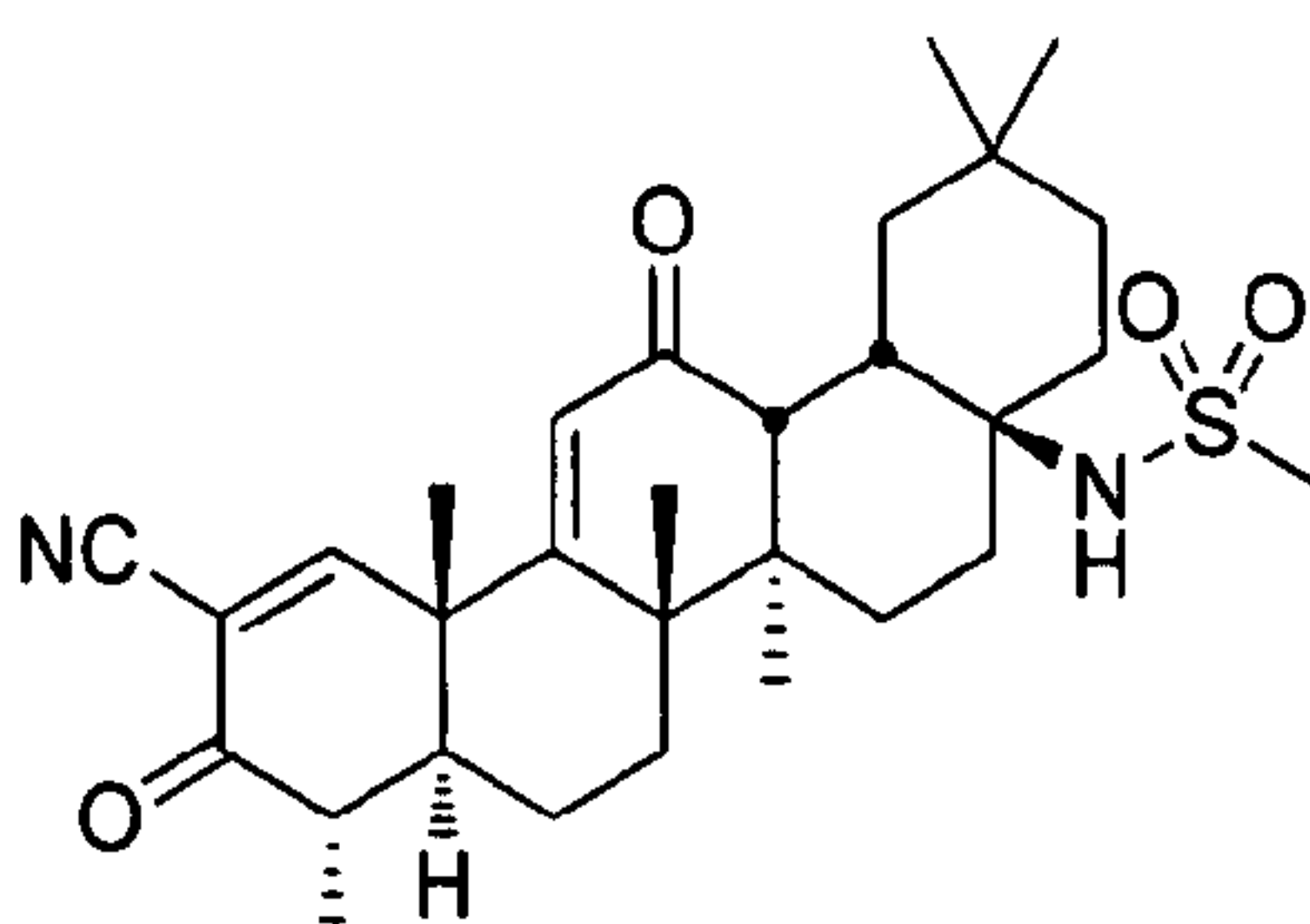
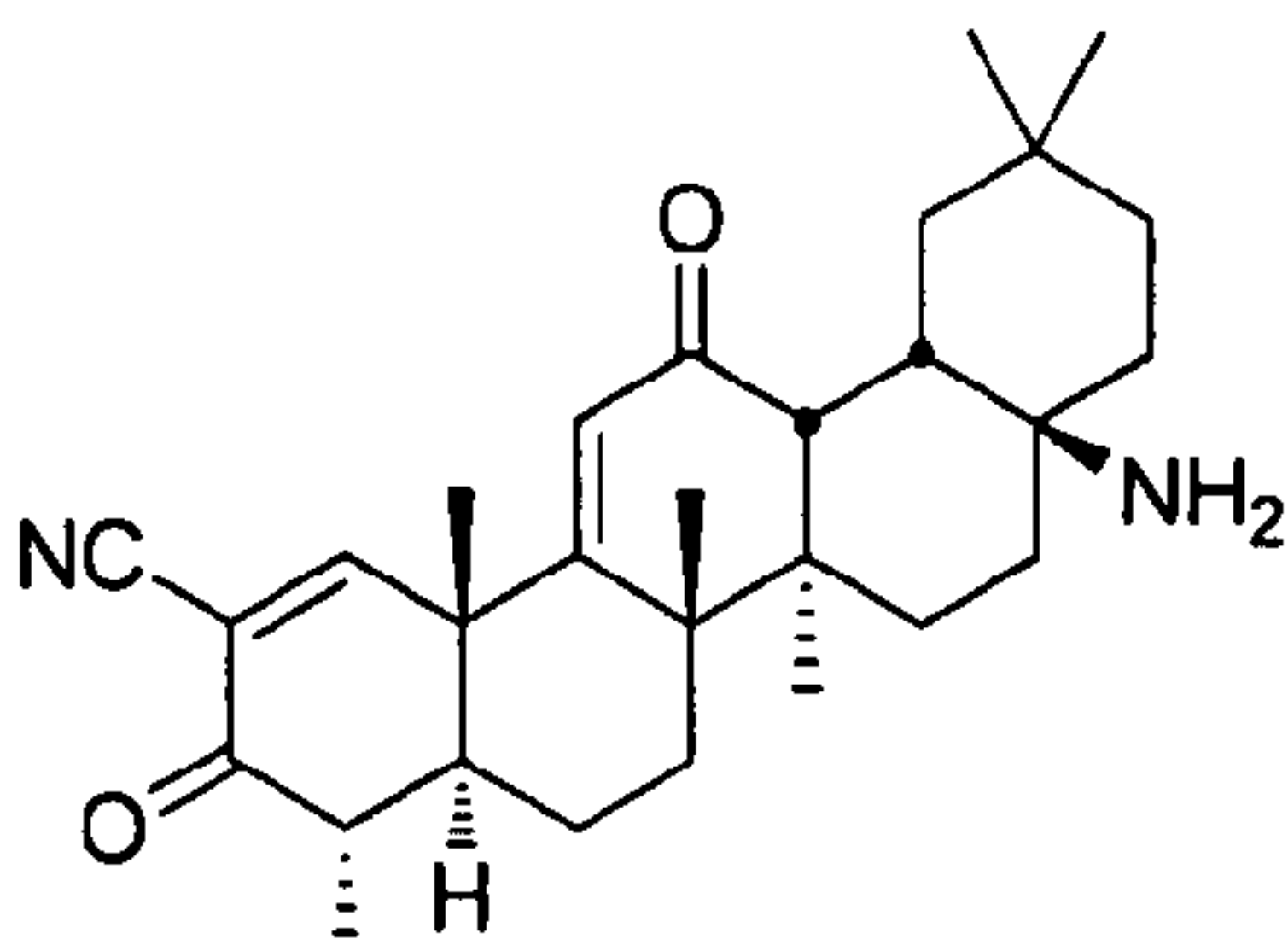
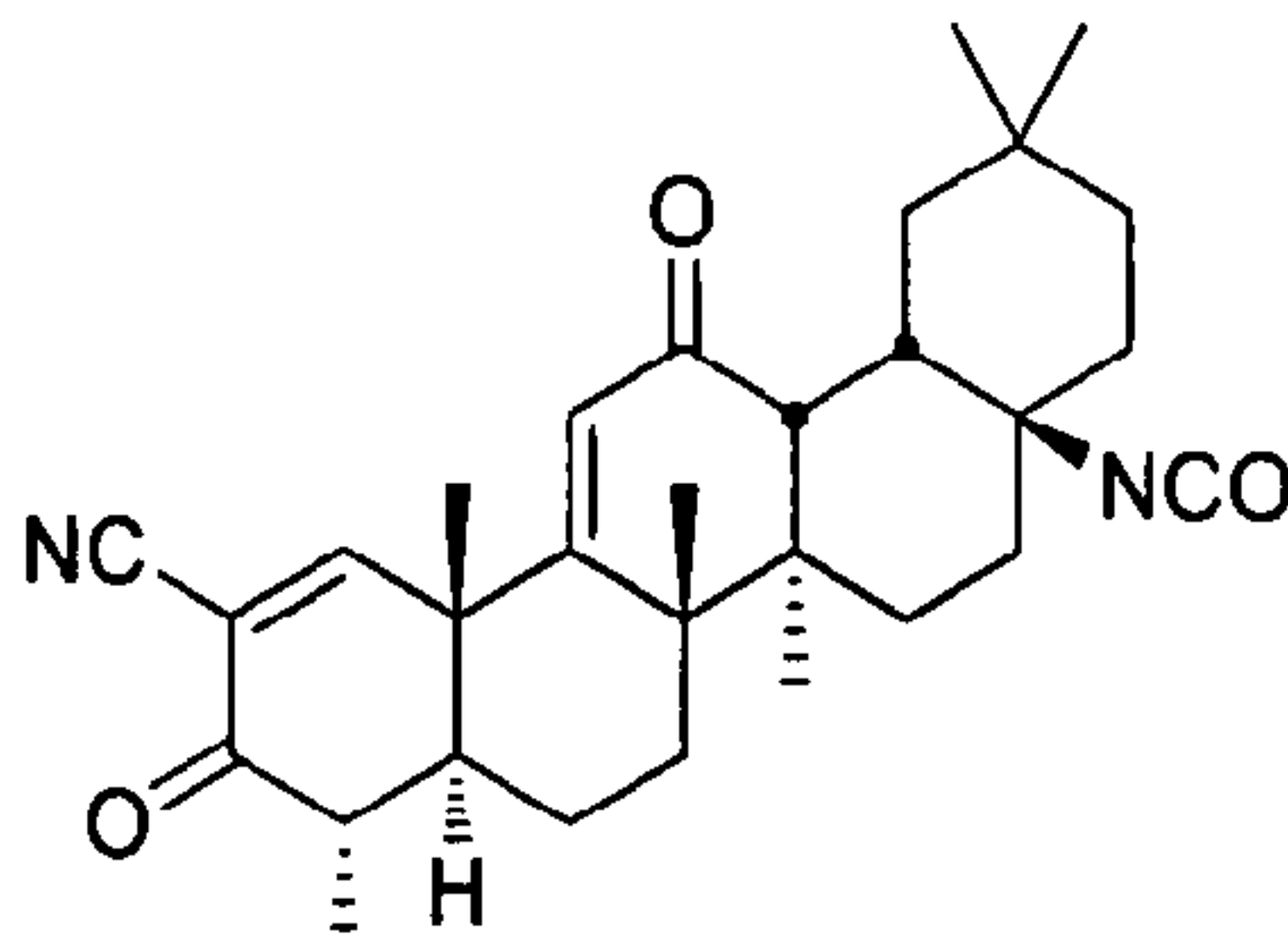
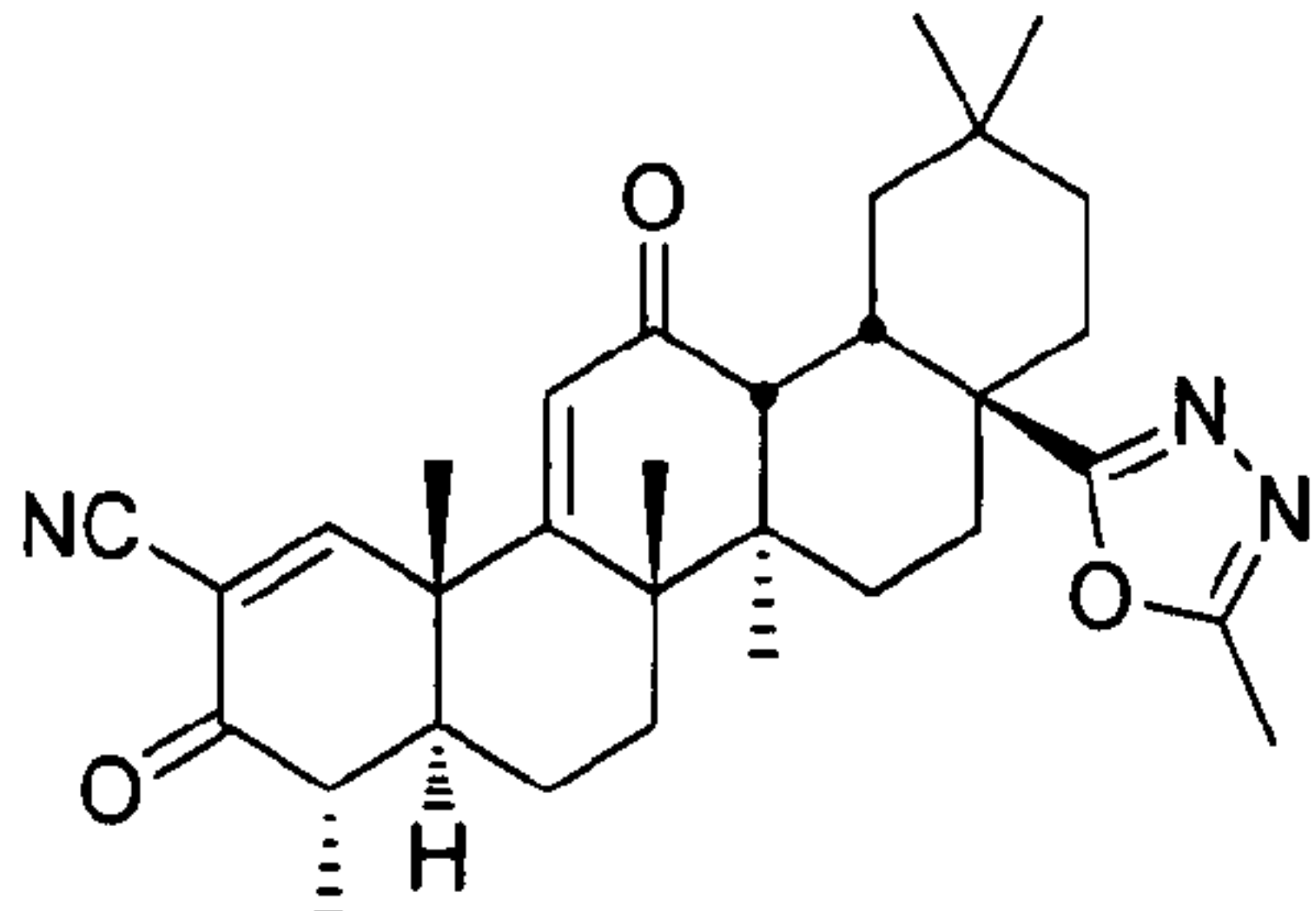
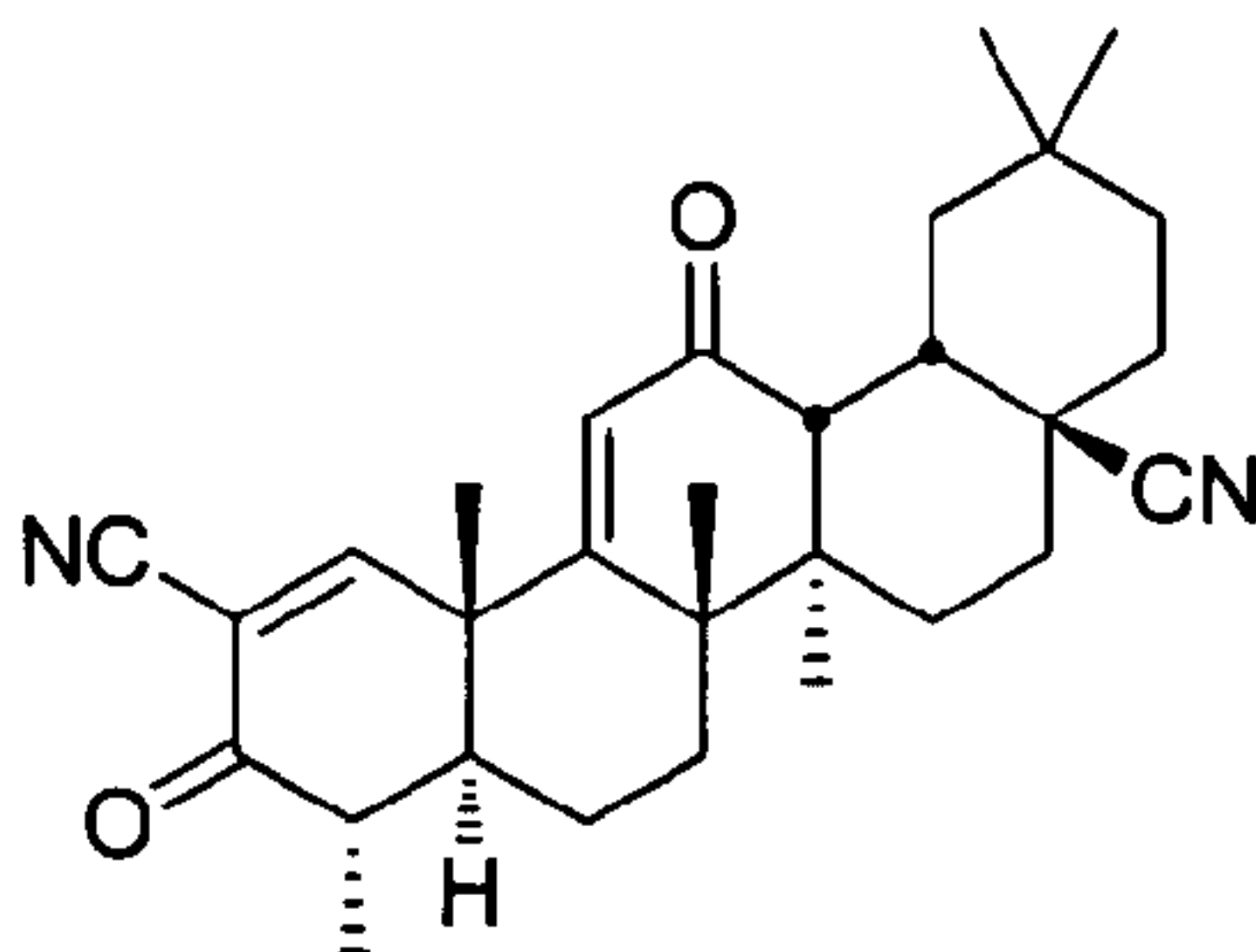
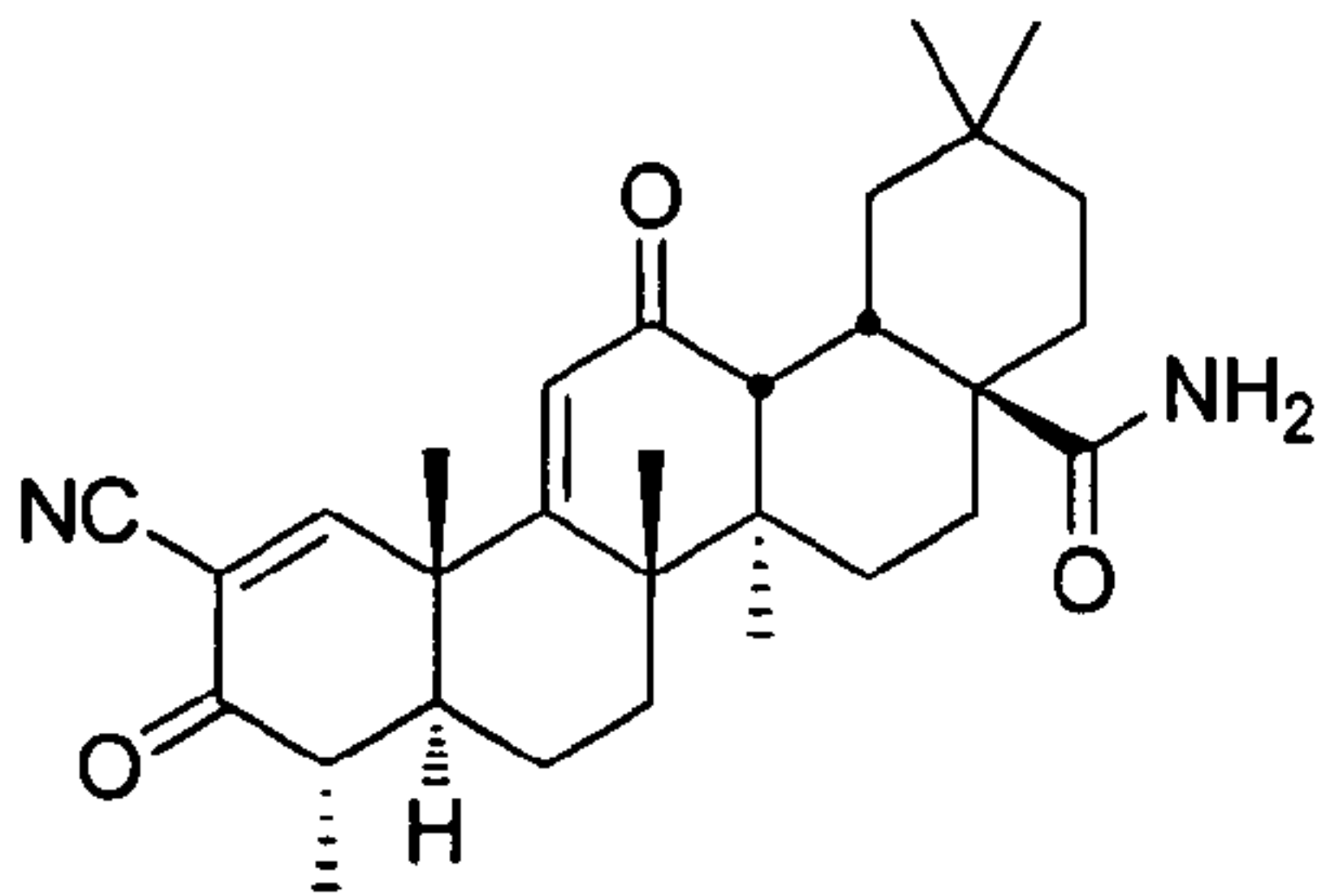
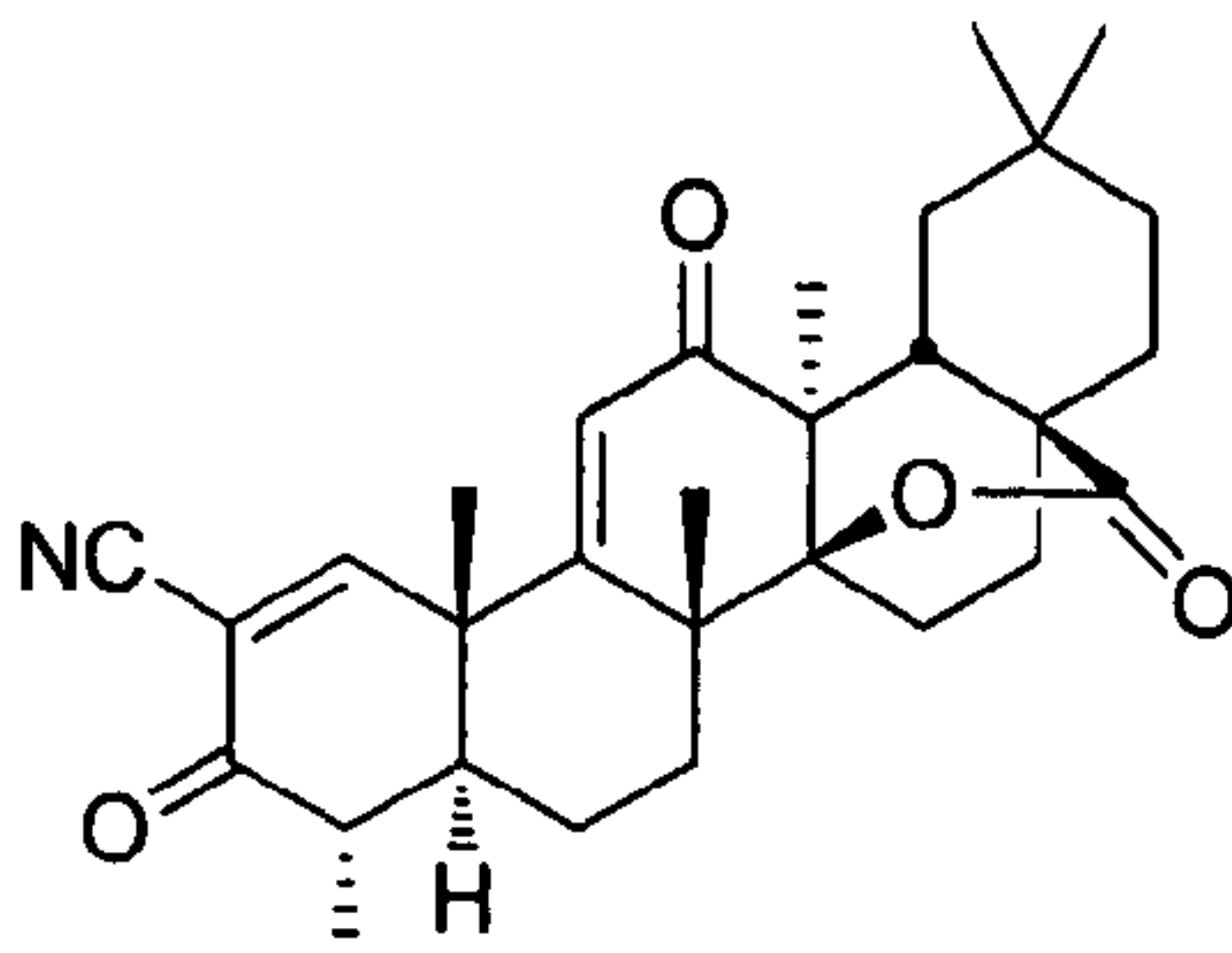
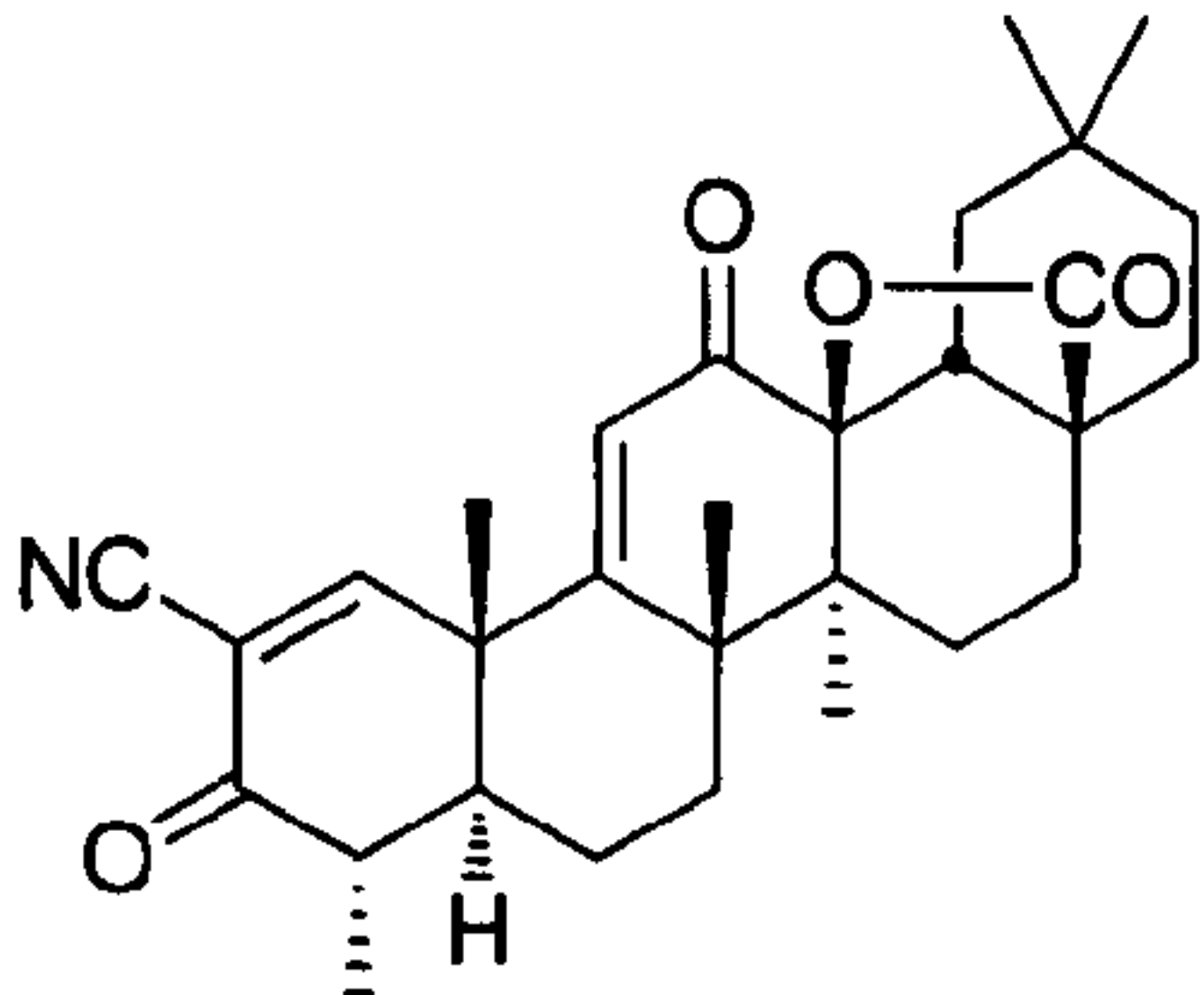
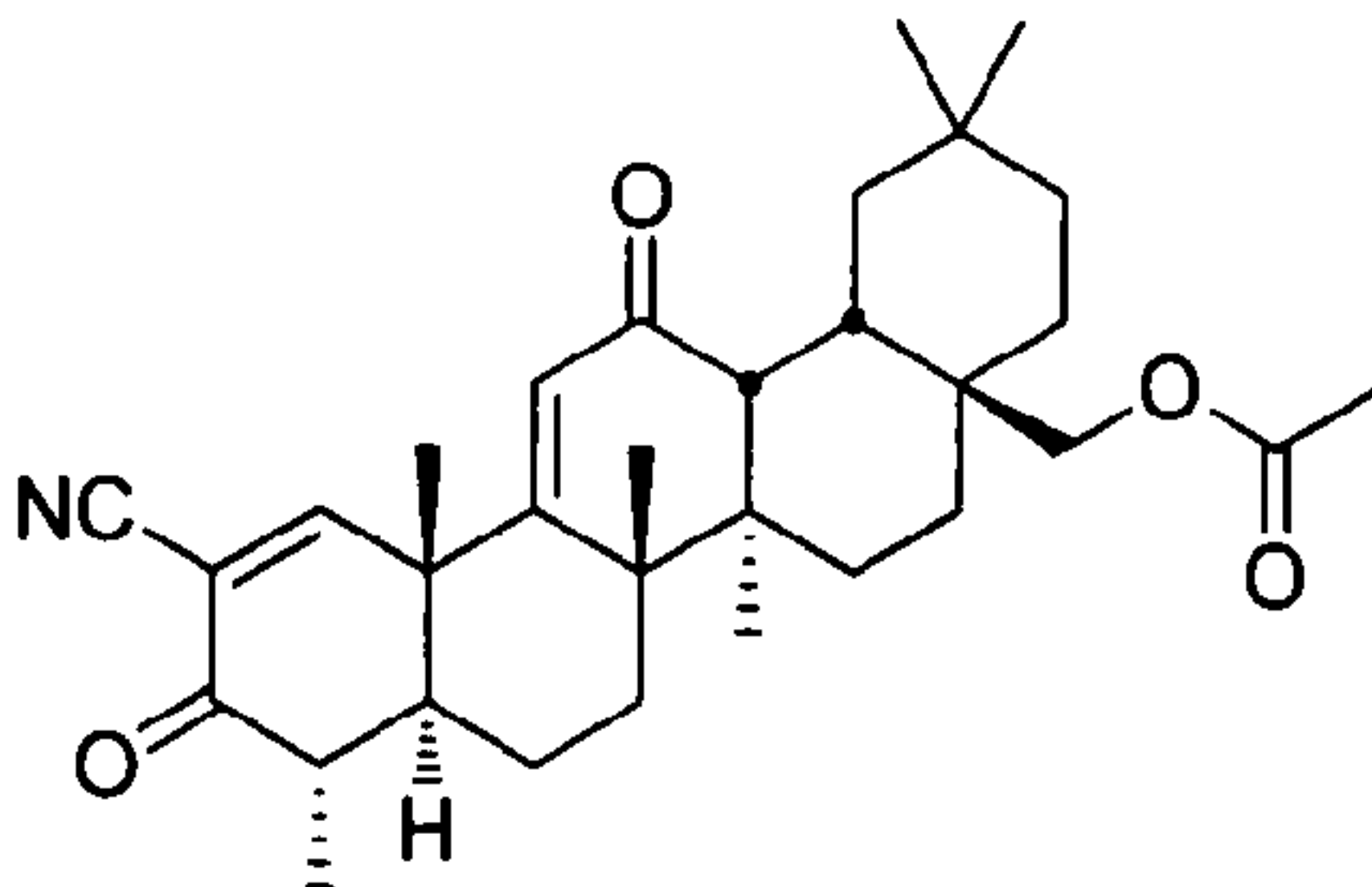
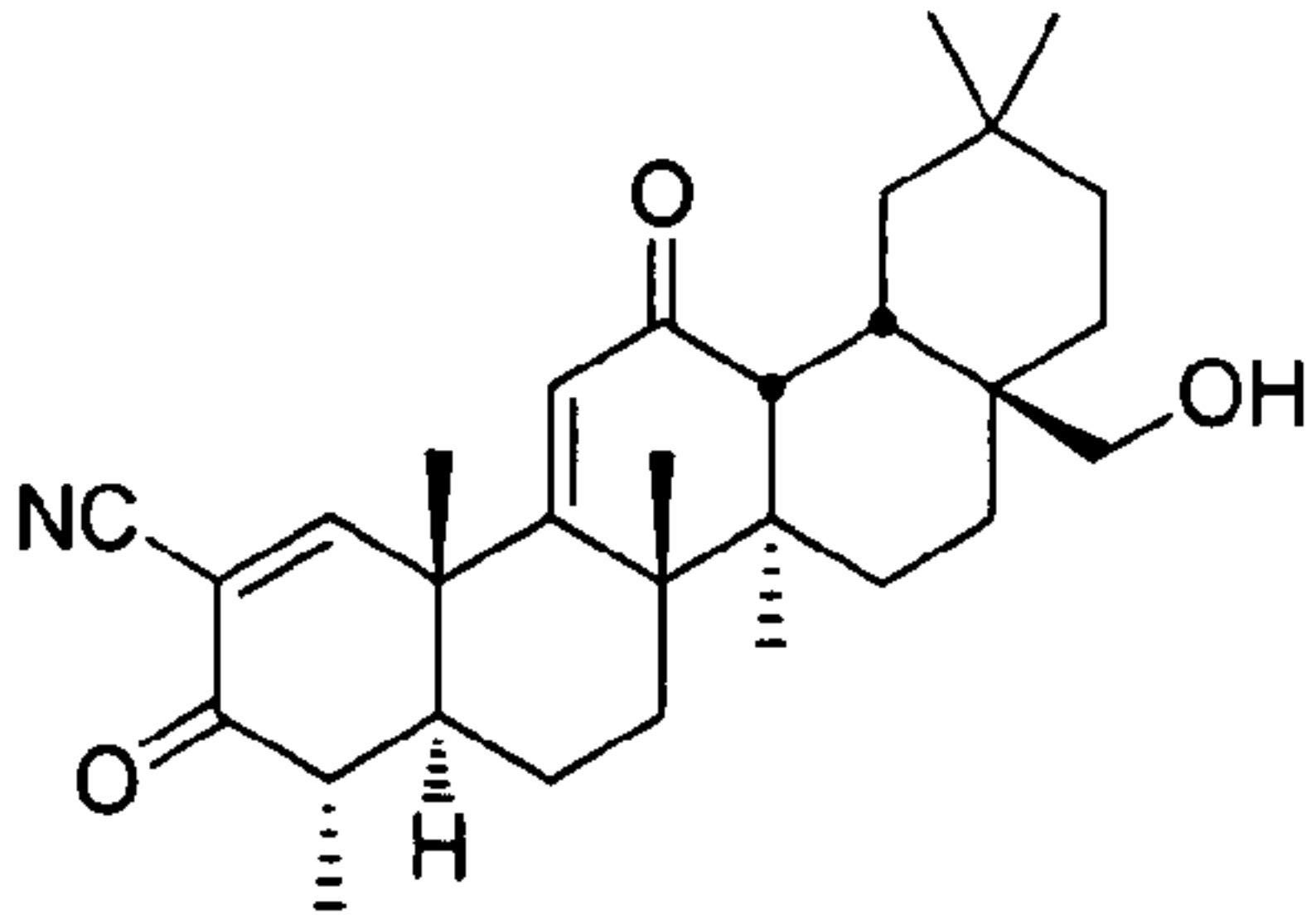
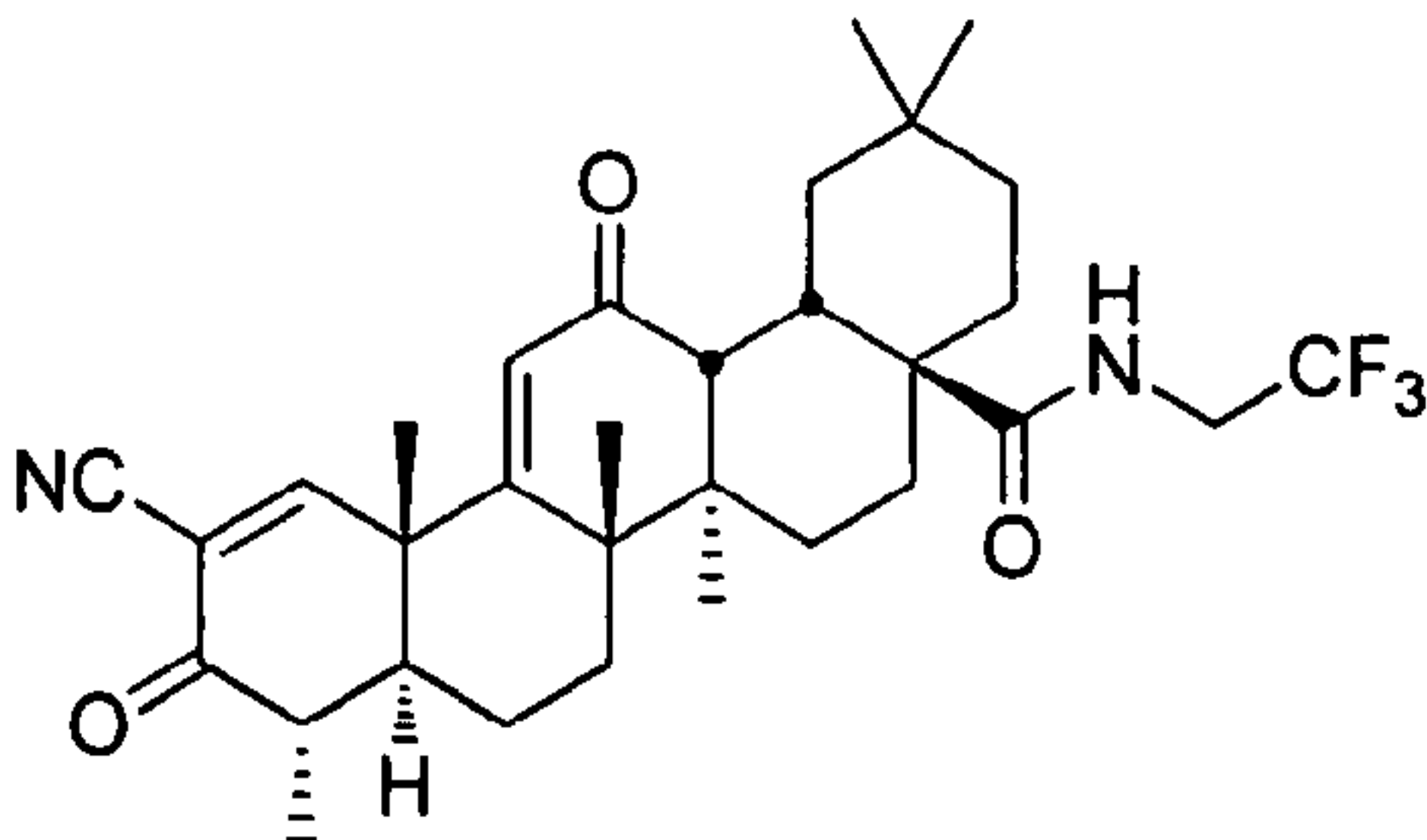
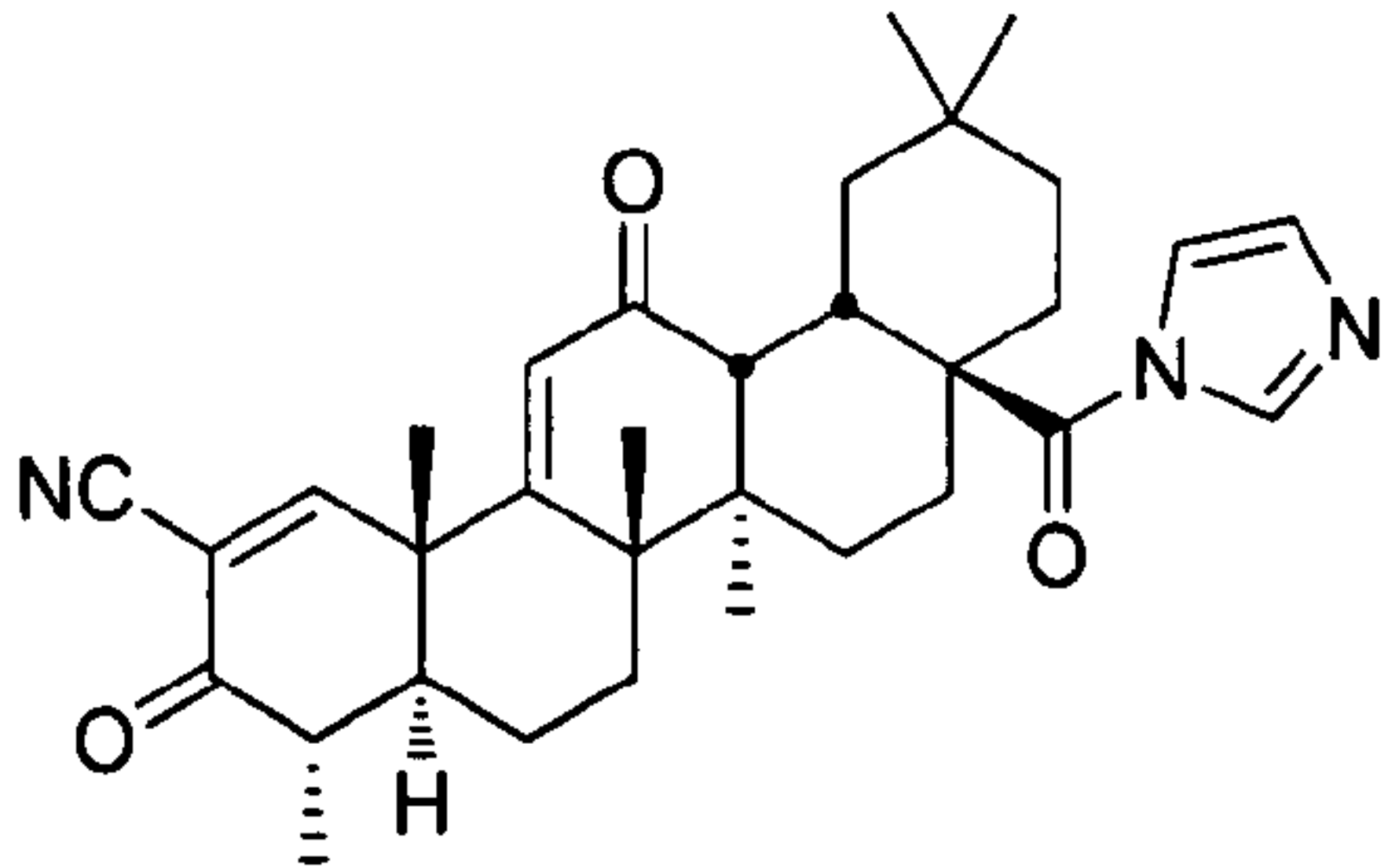
...

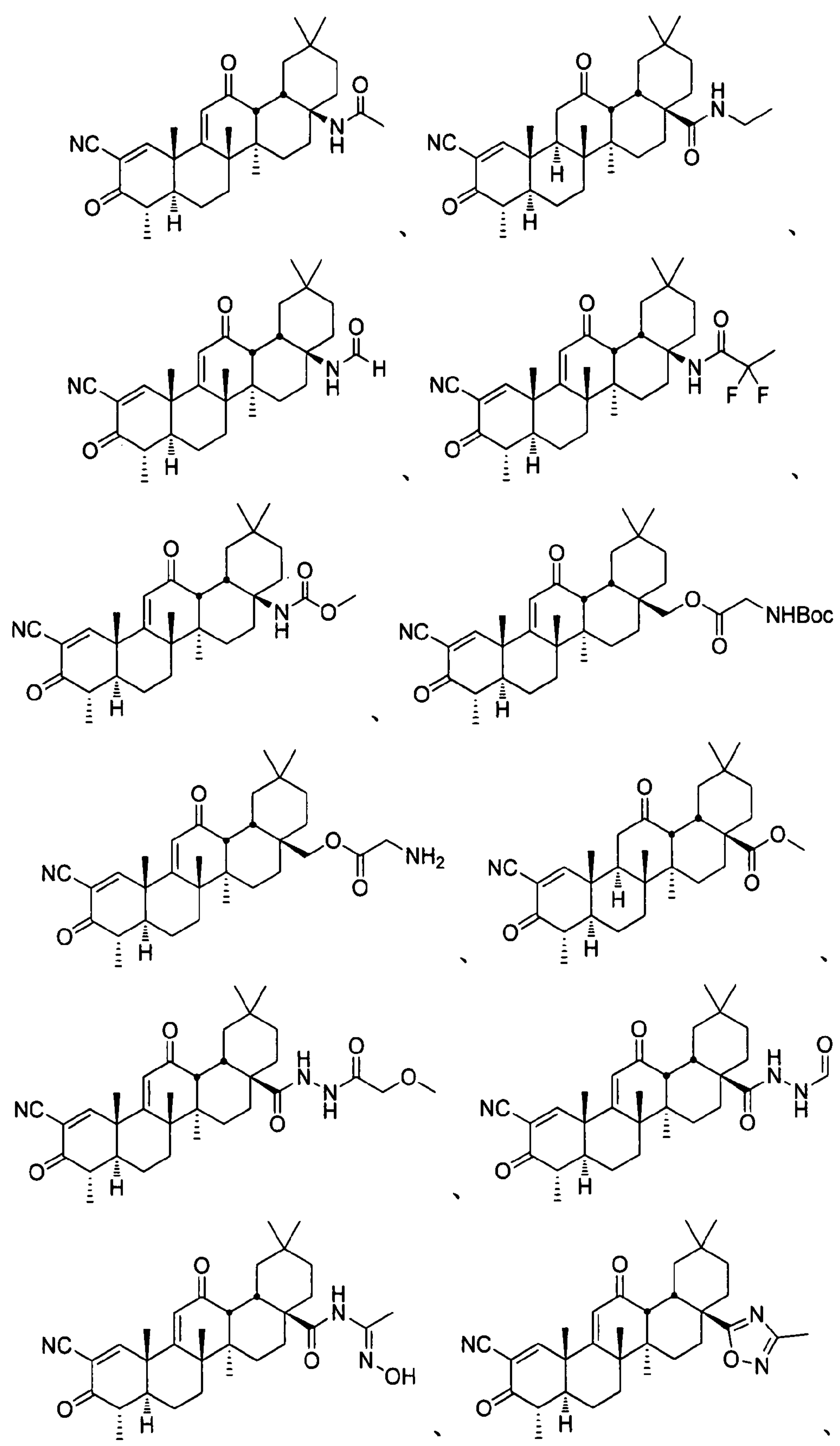


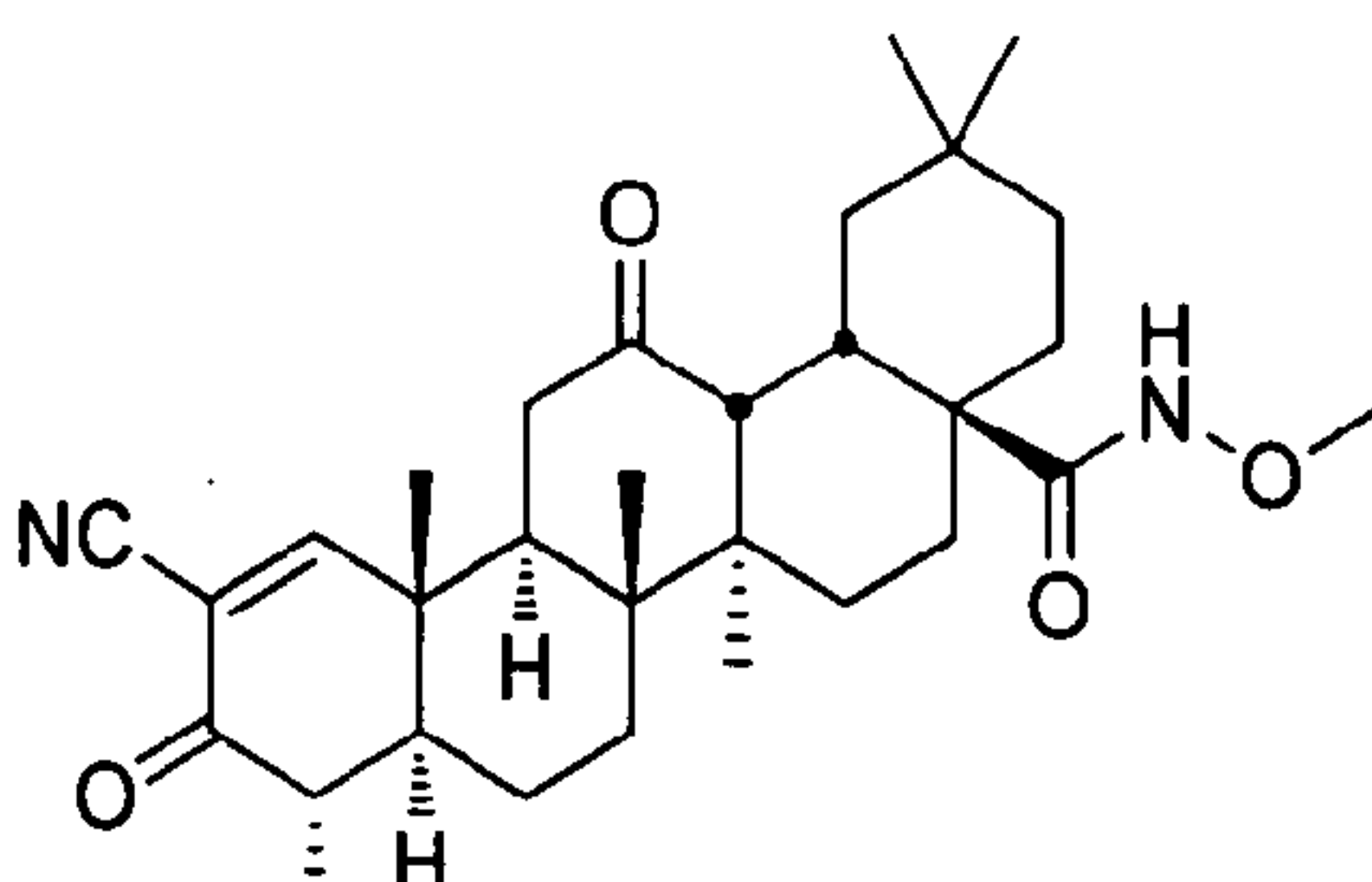
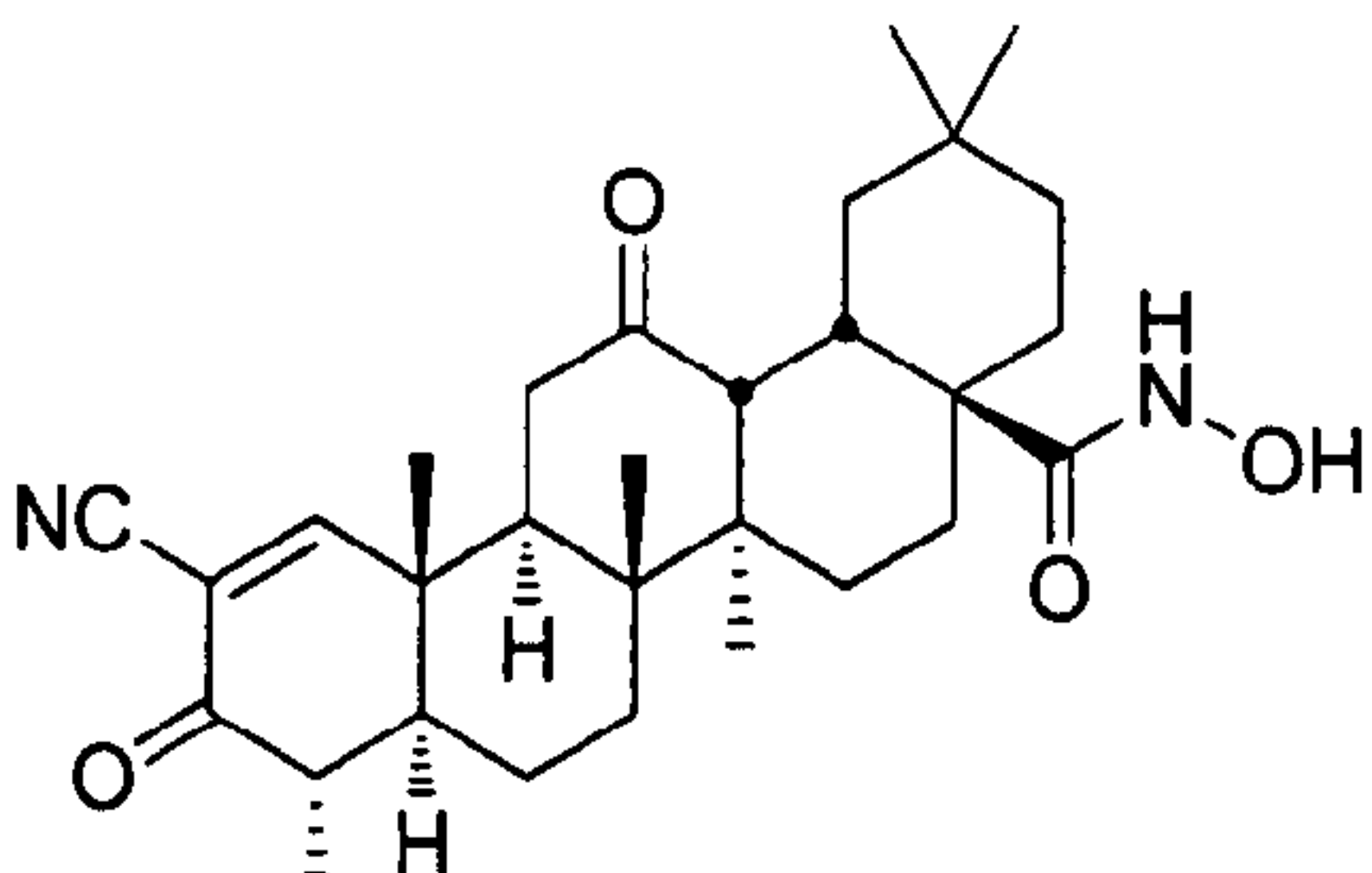
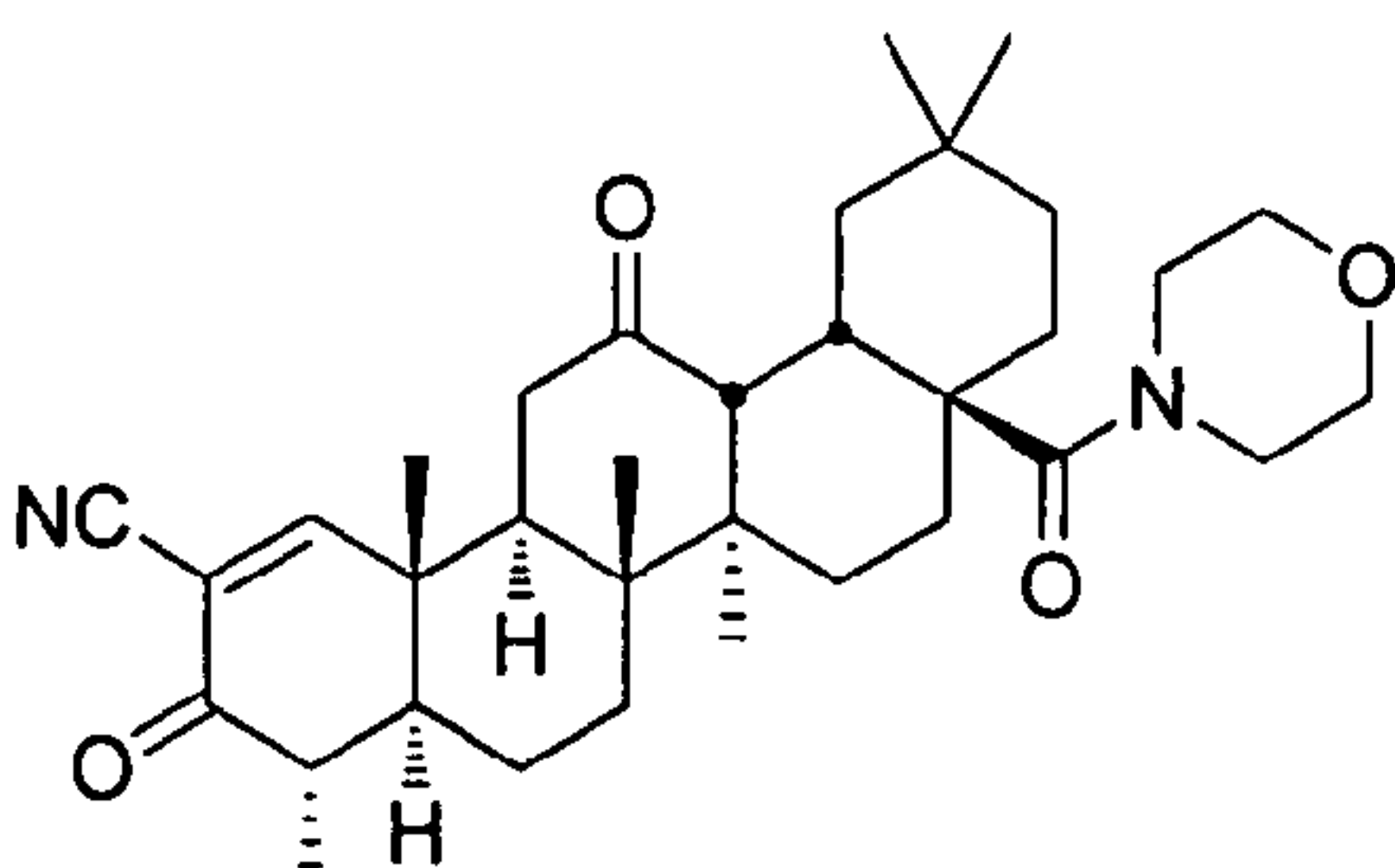
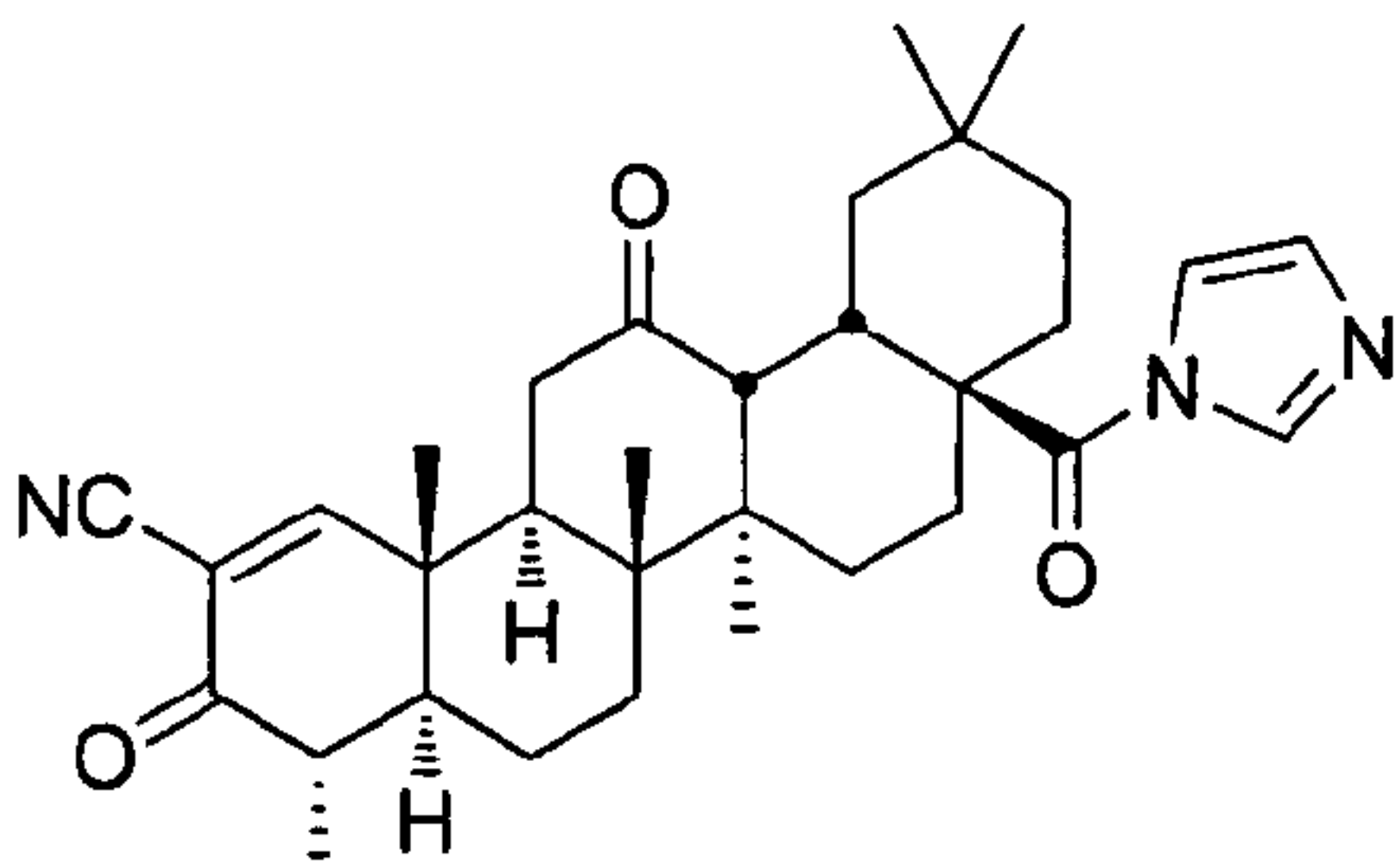
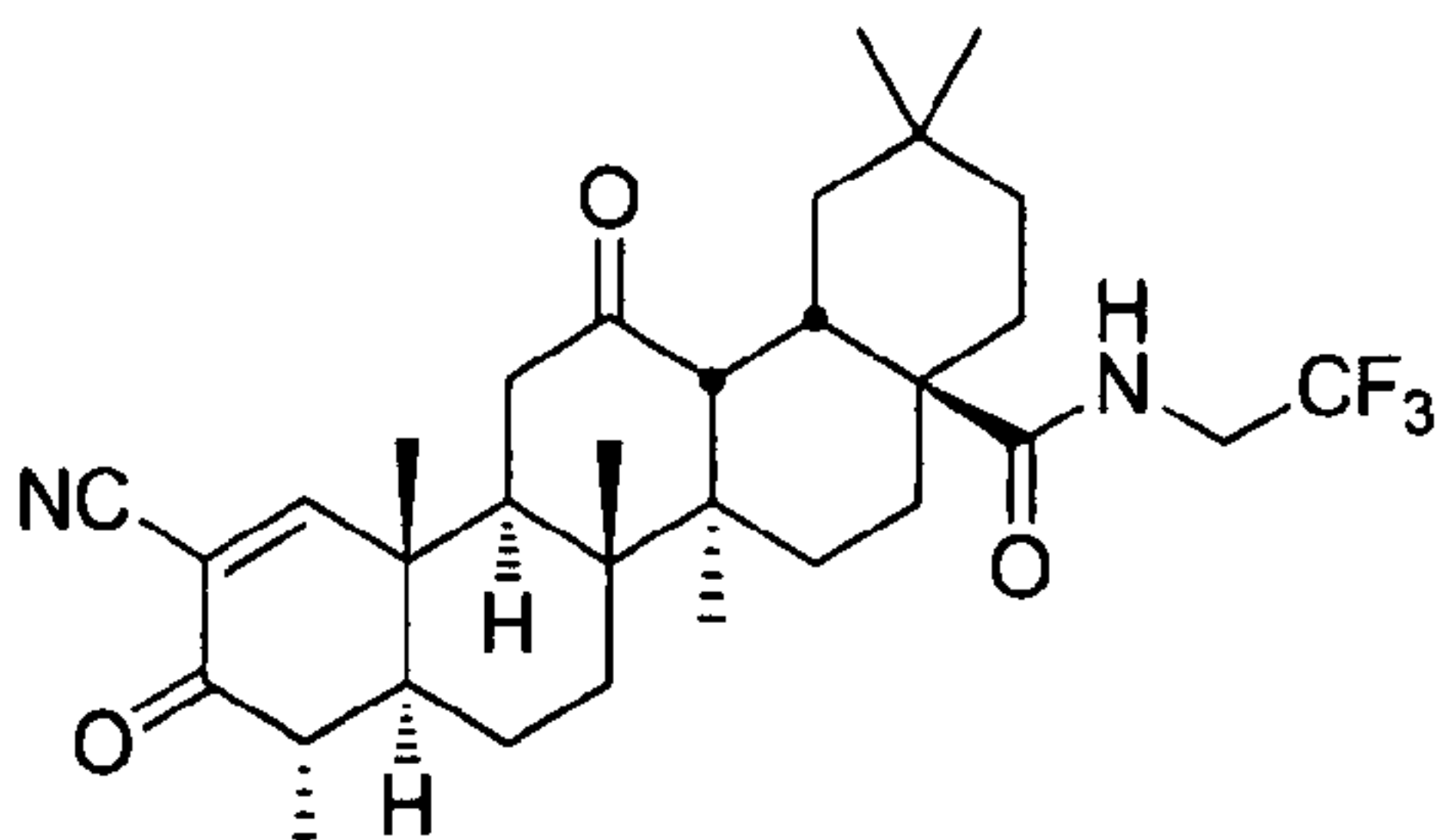
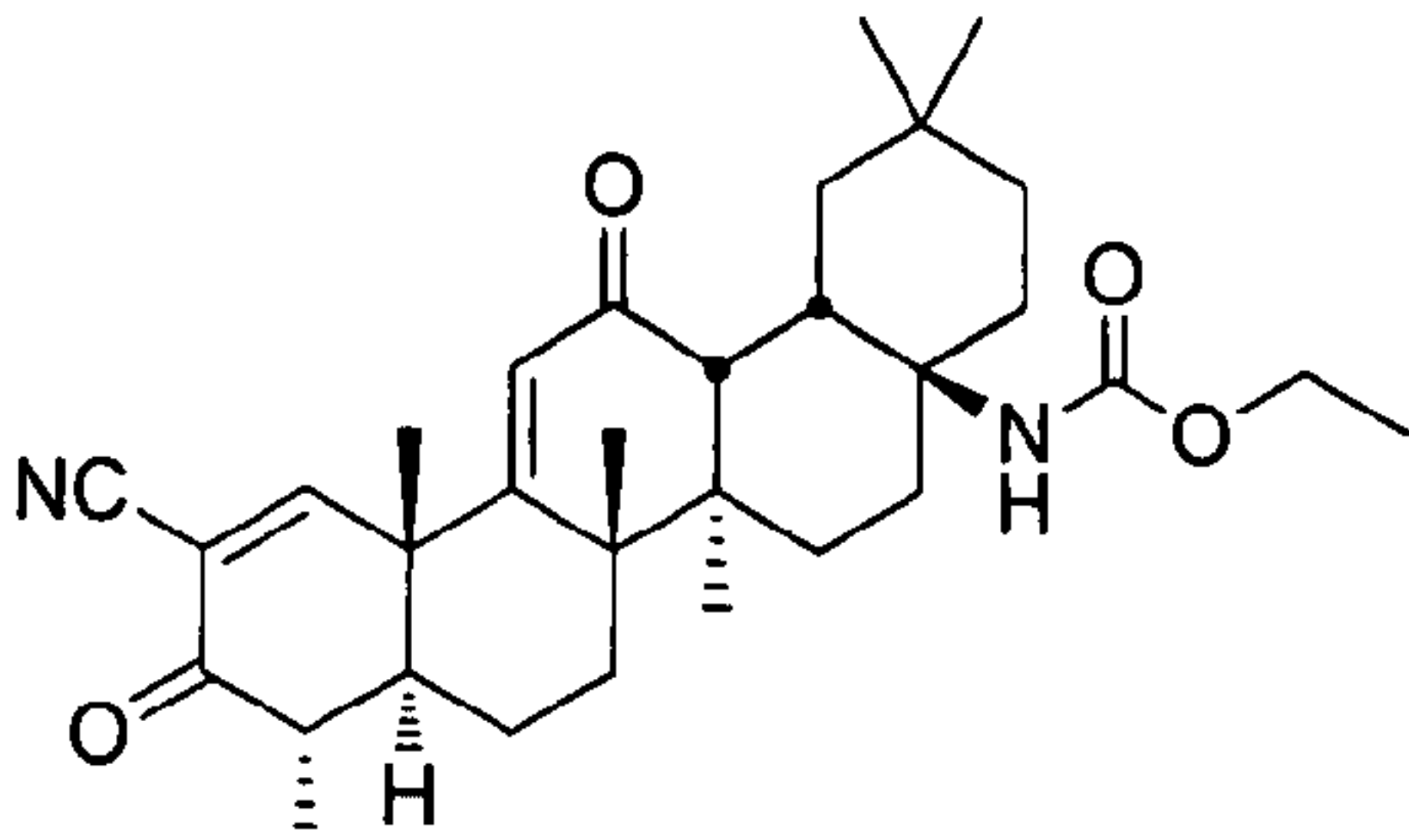
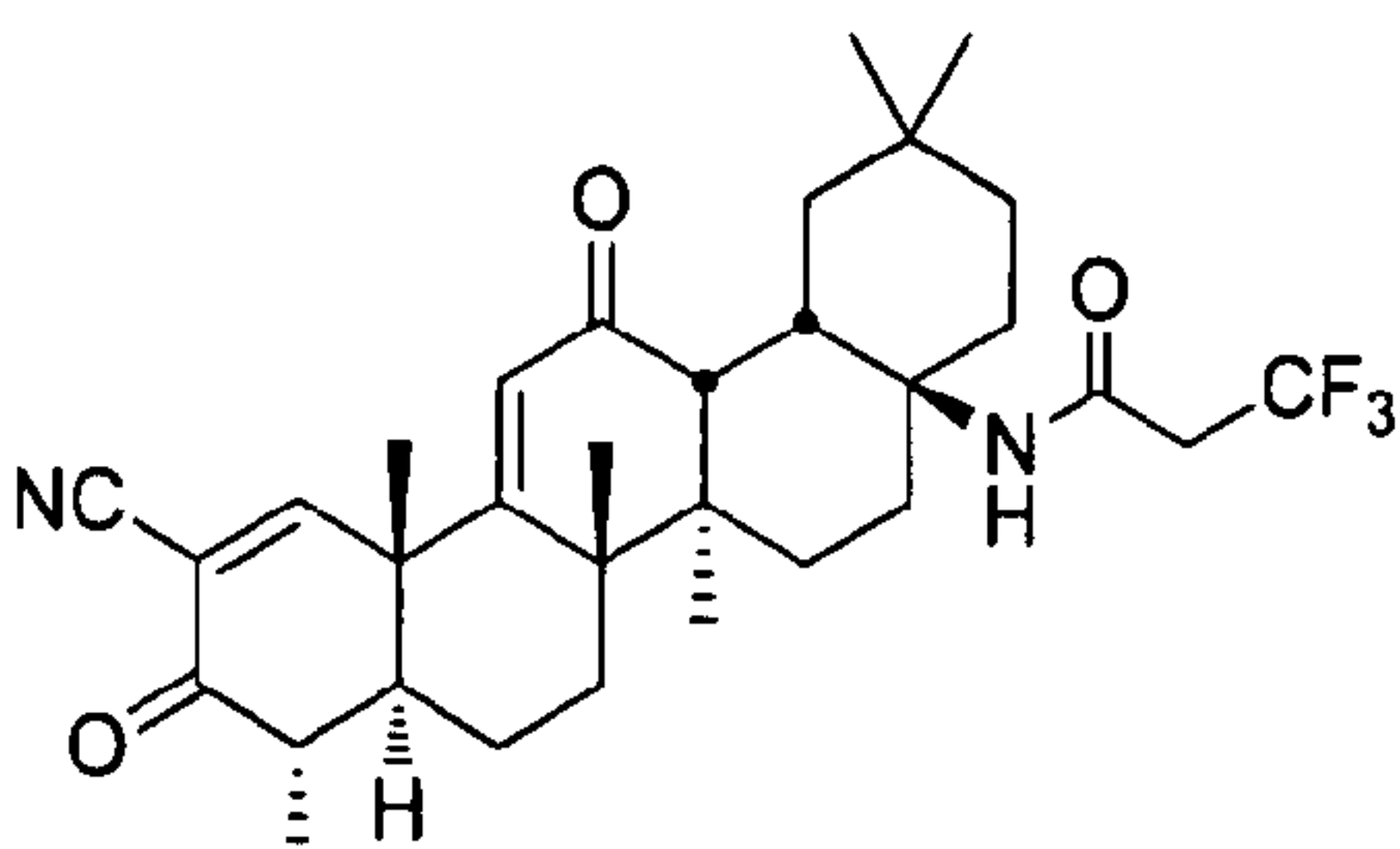
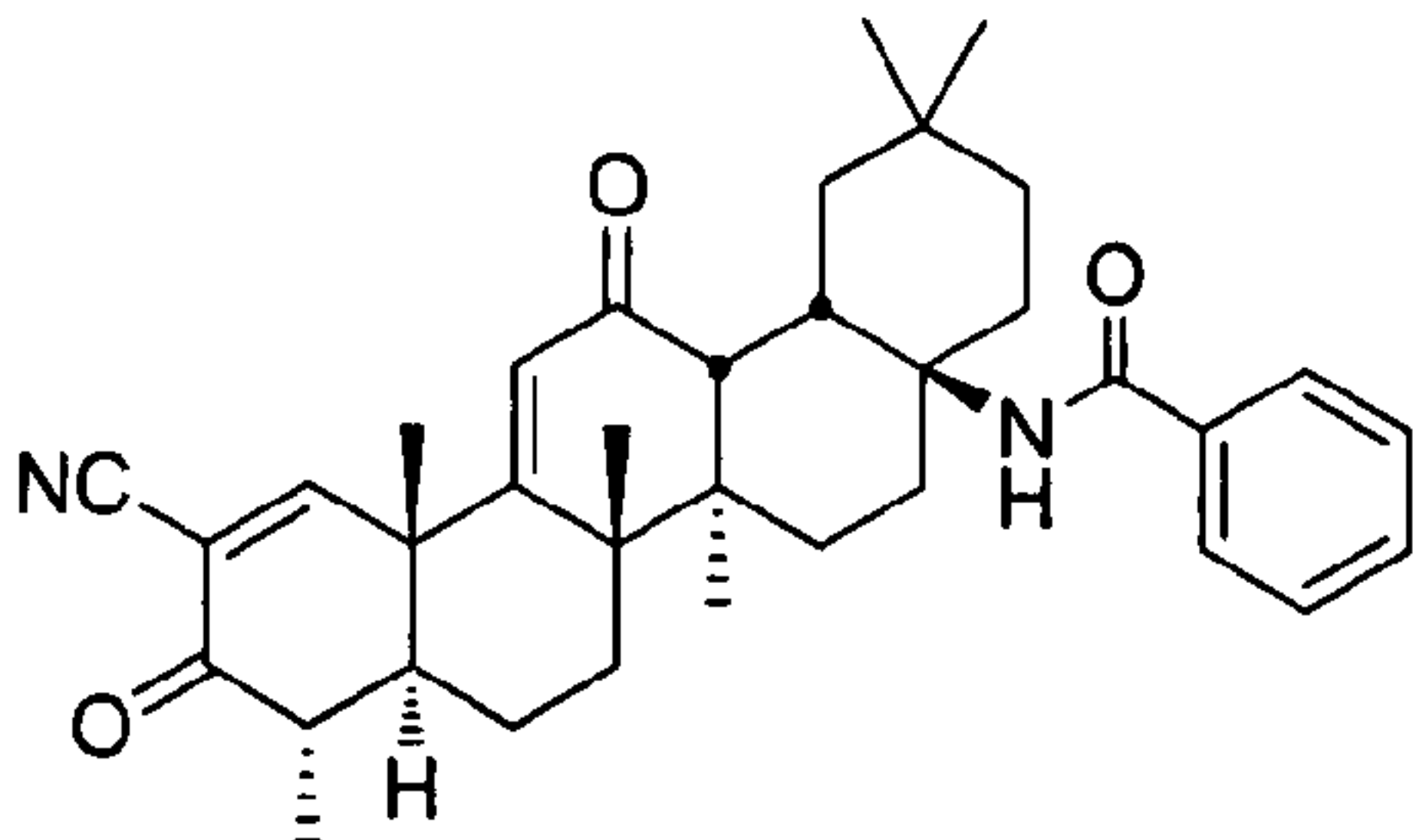
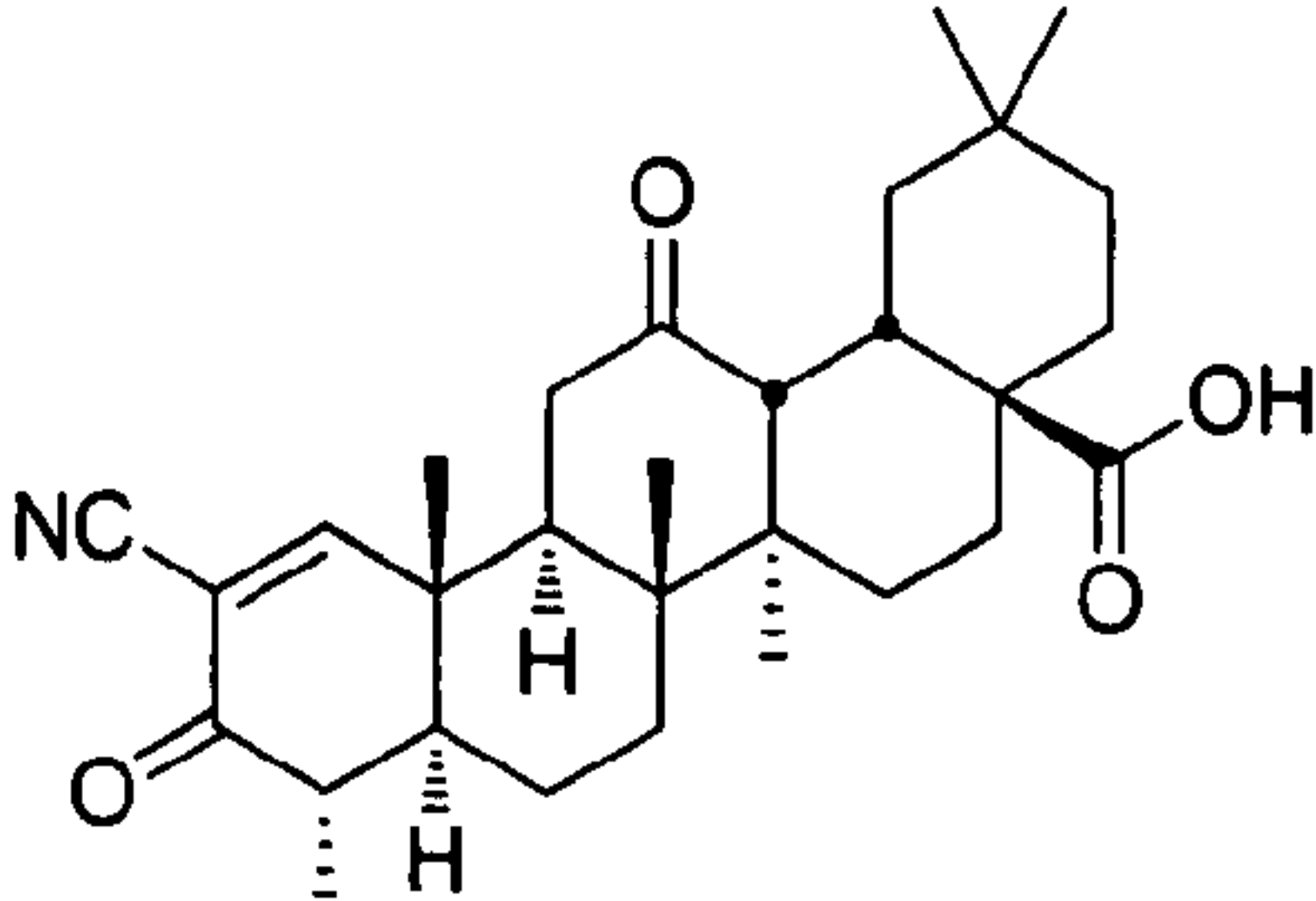
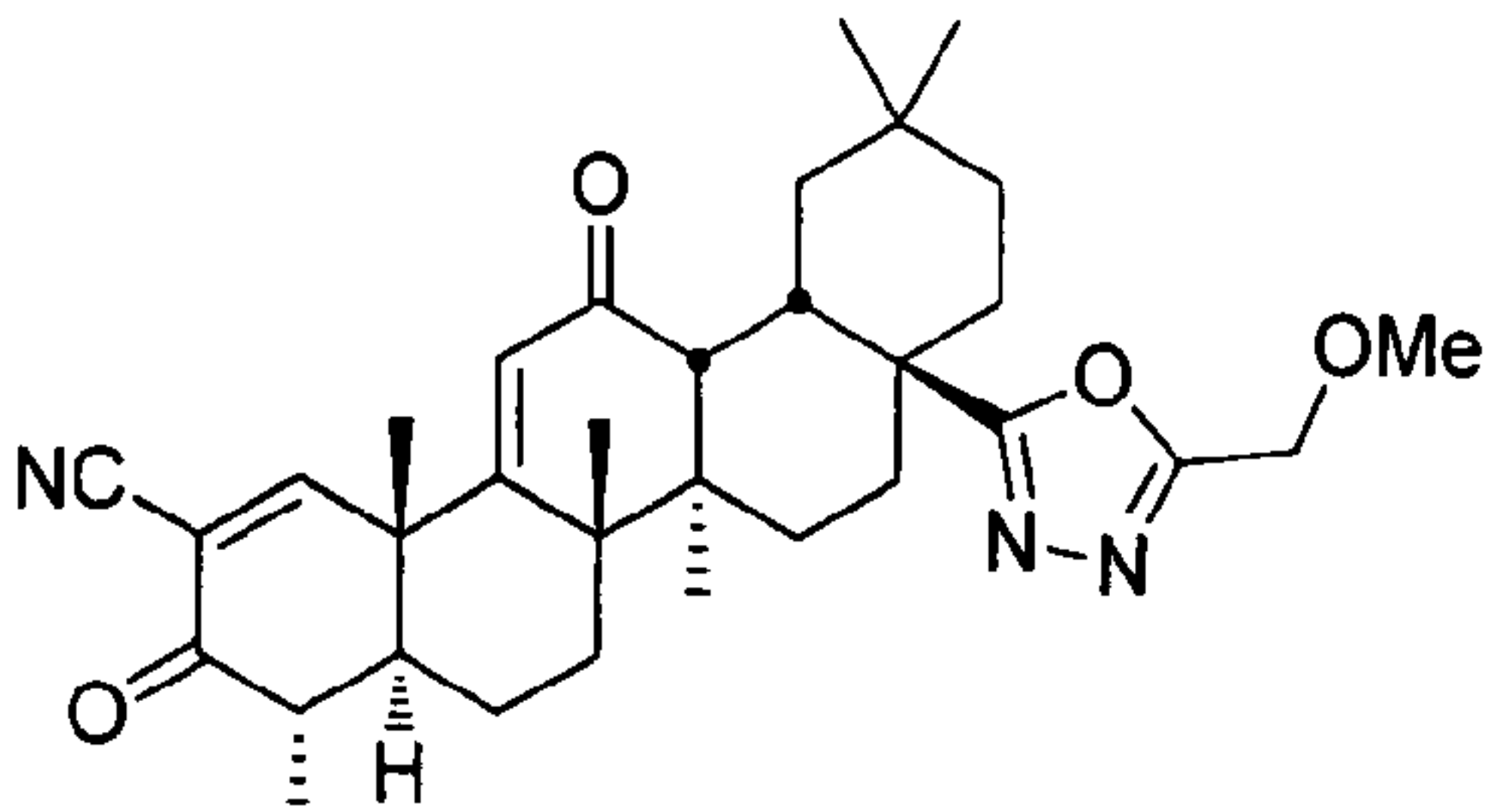
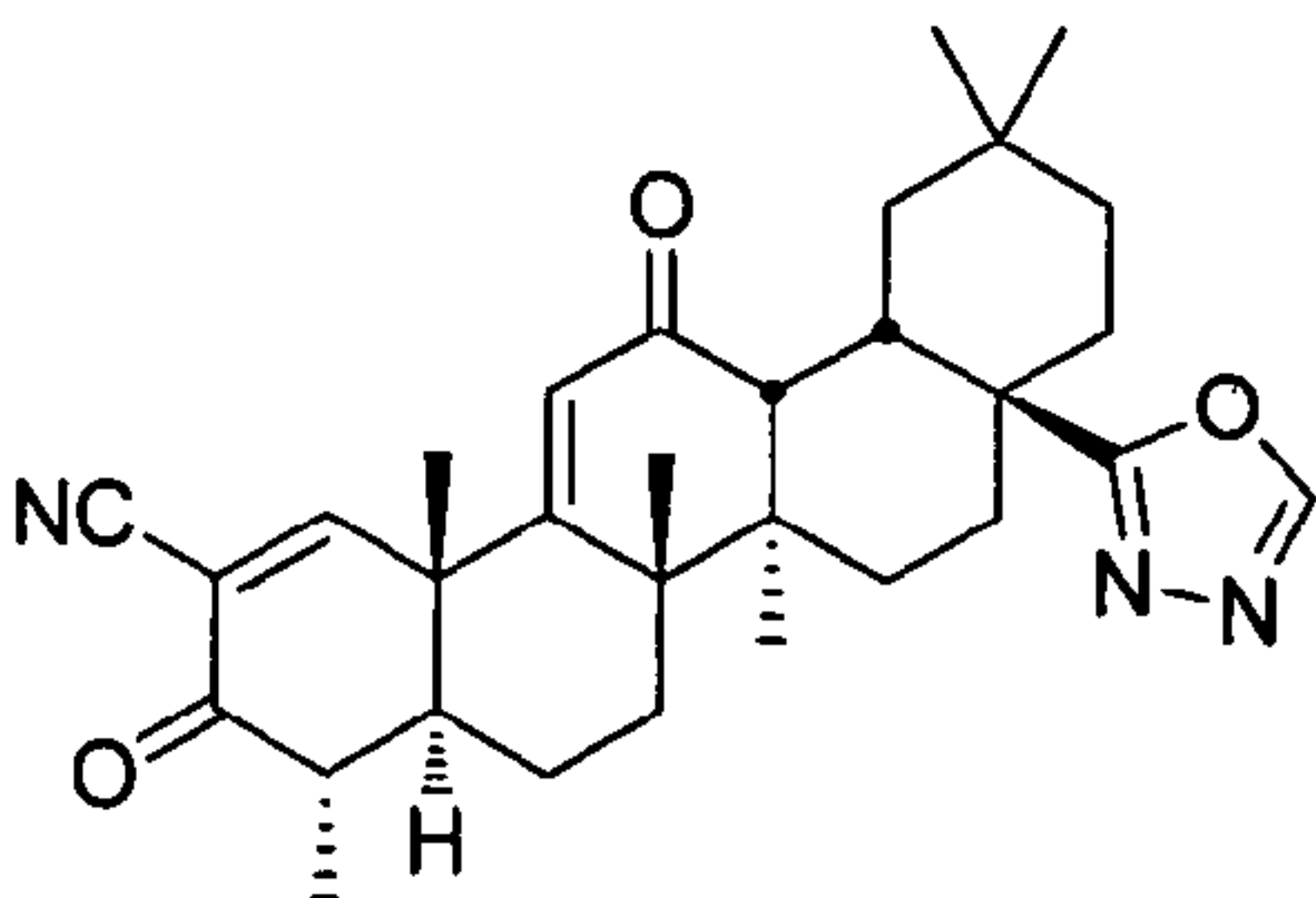
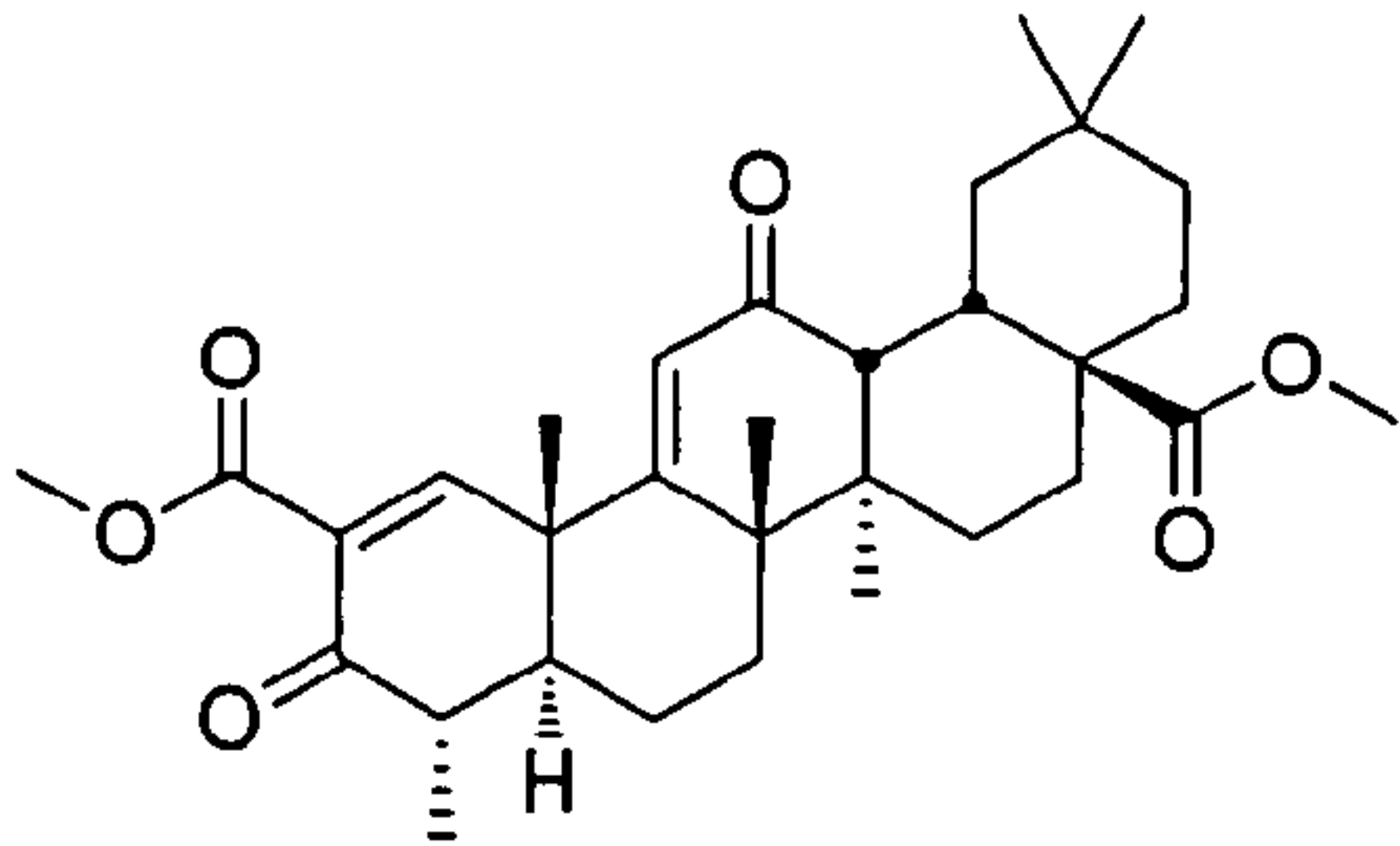


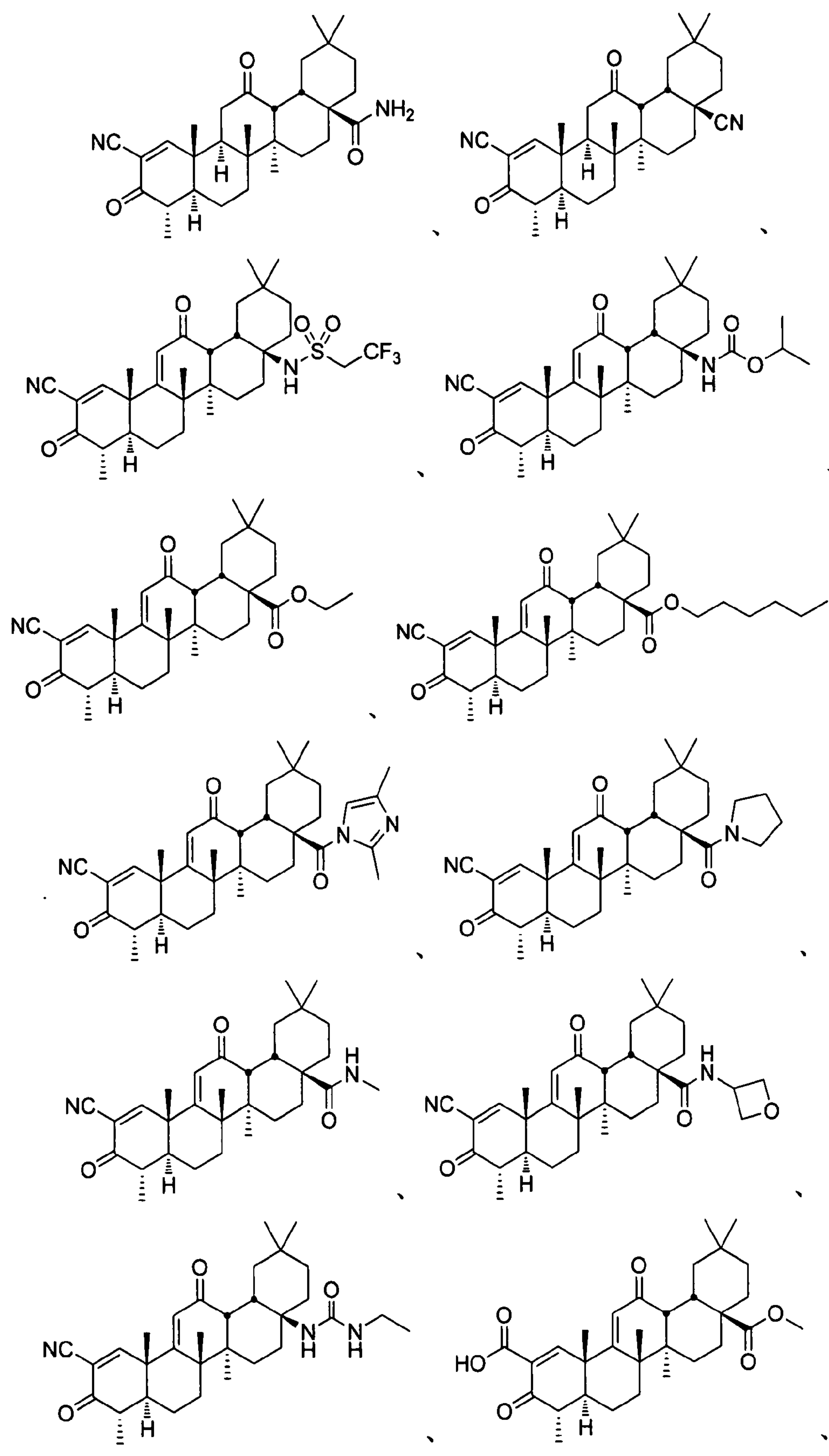
...

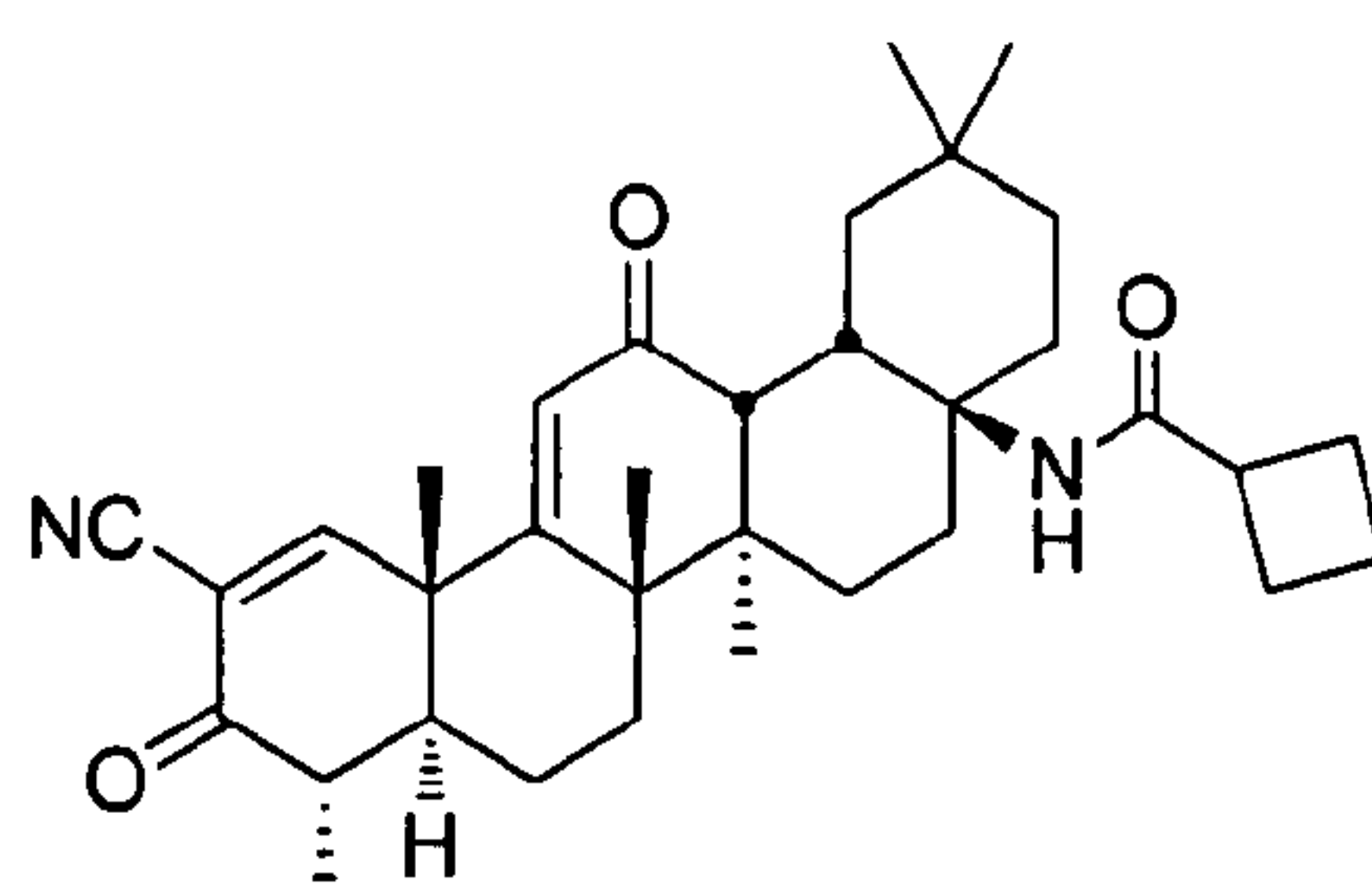
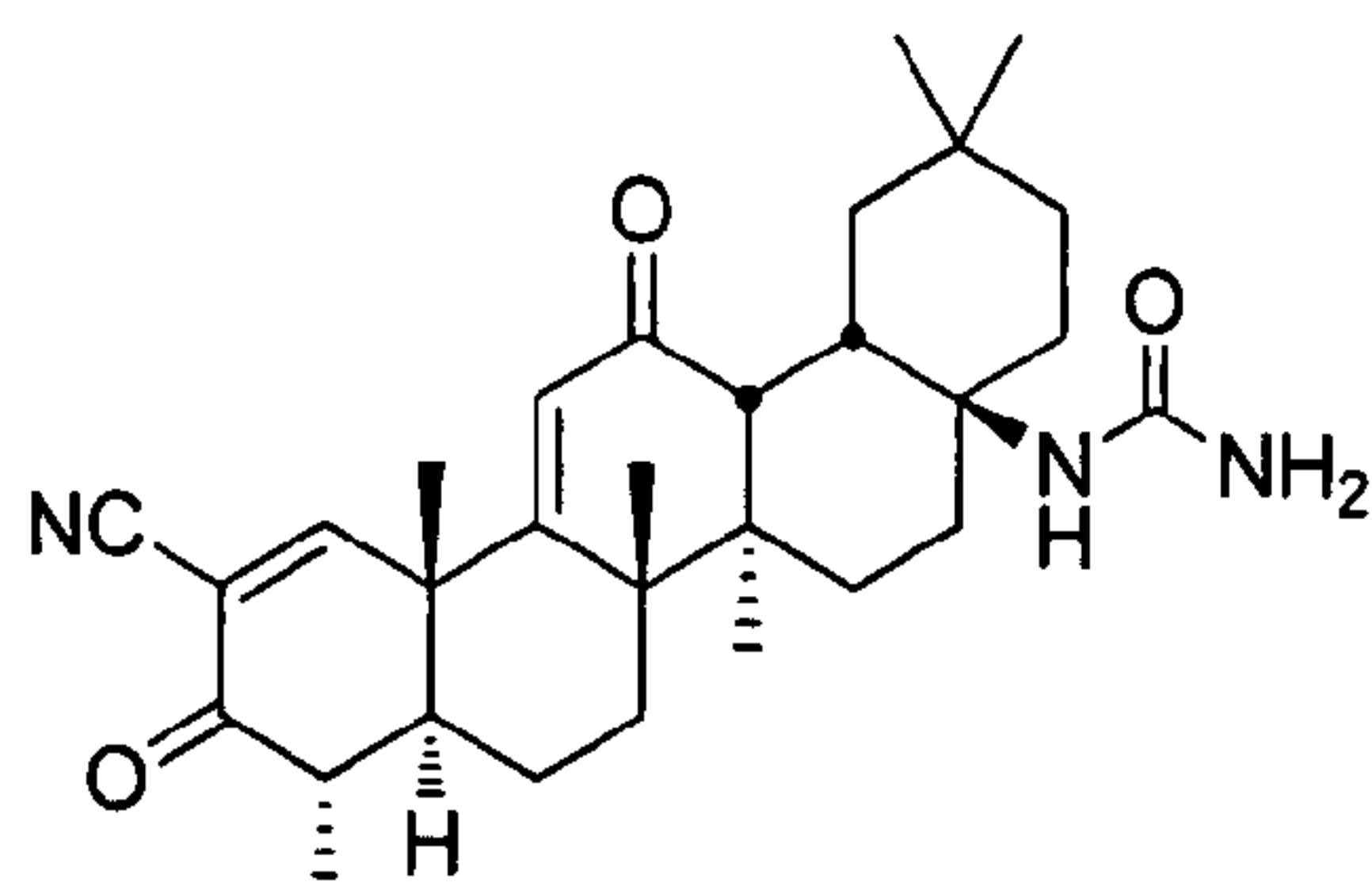
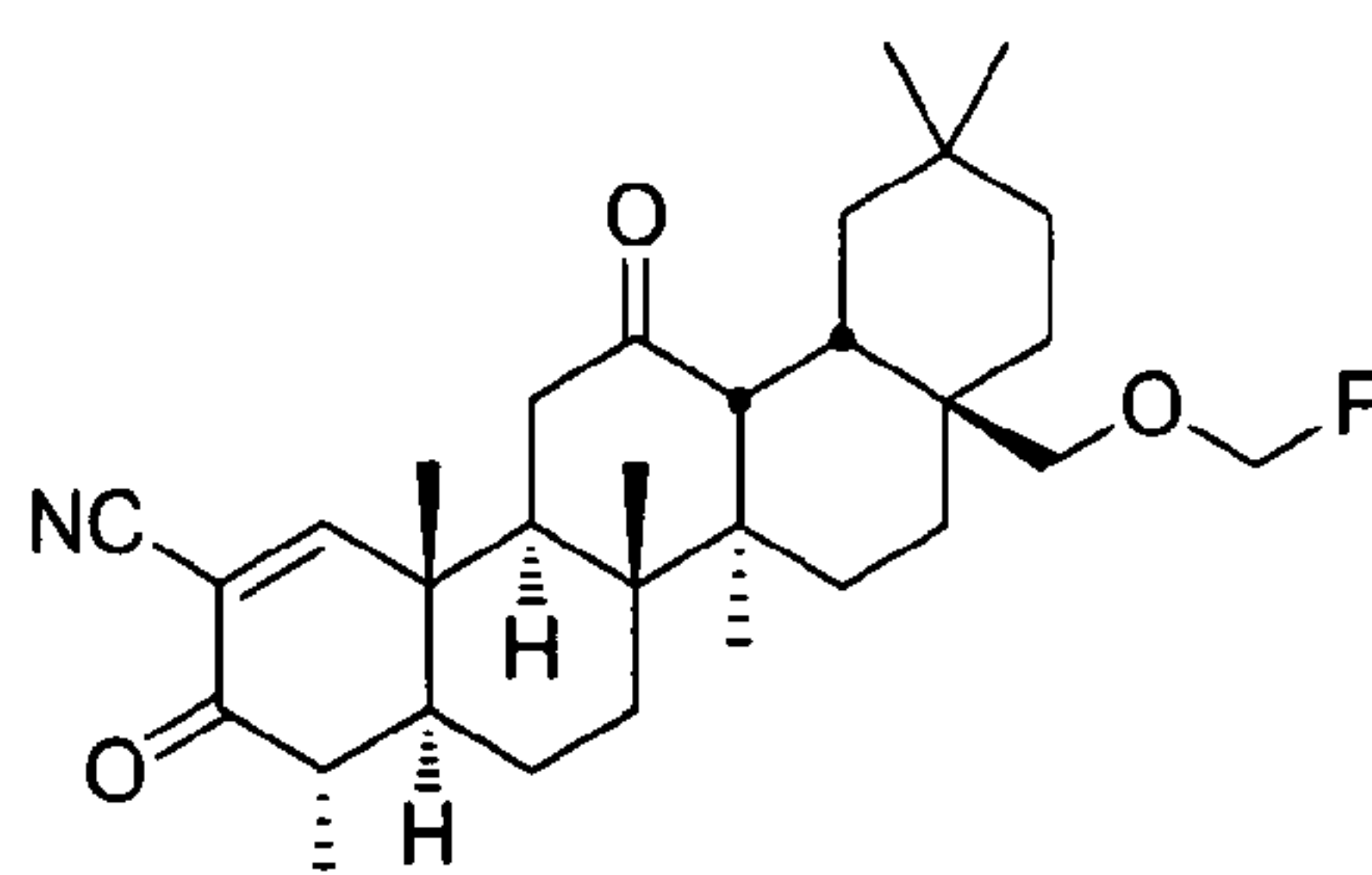
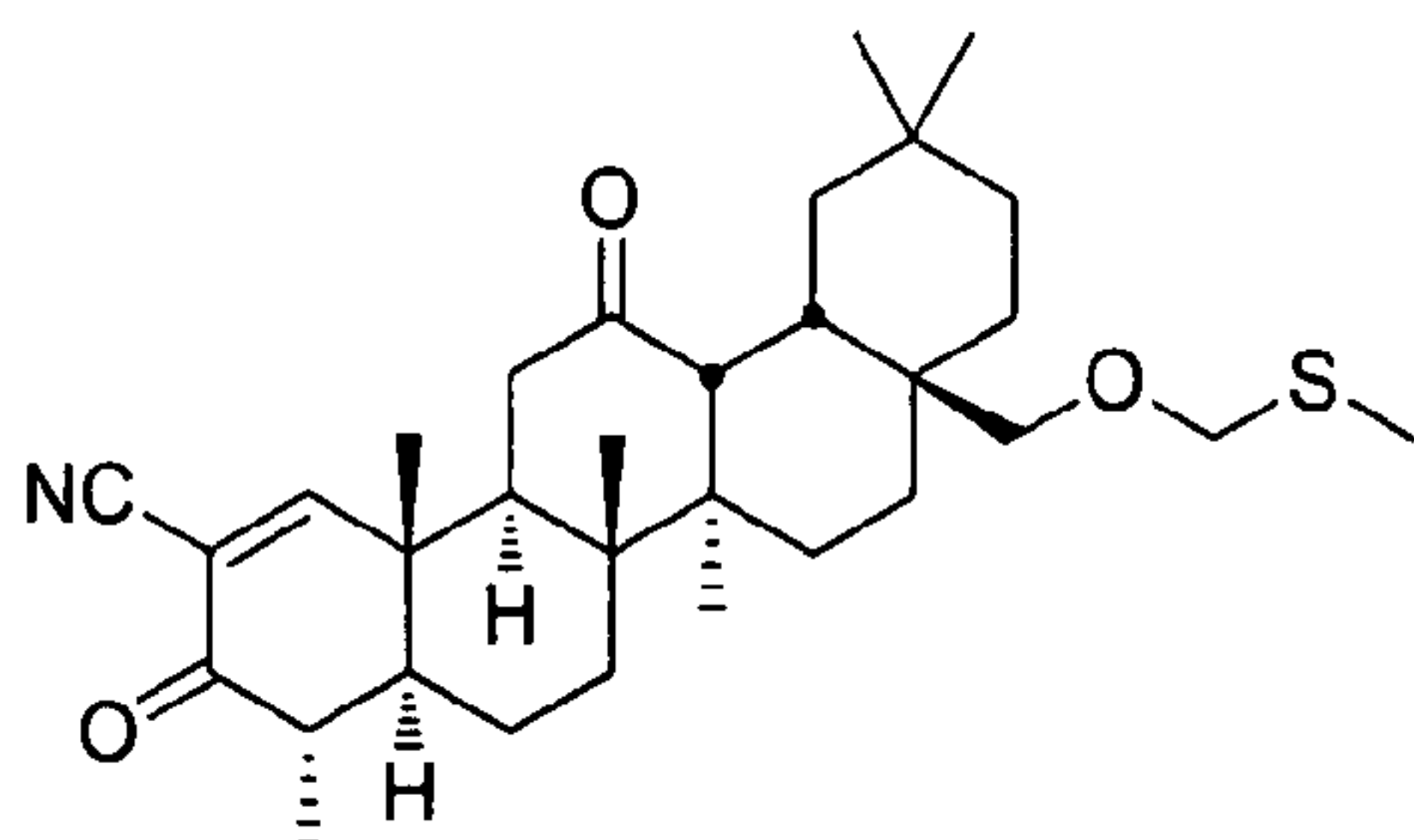
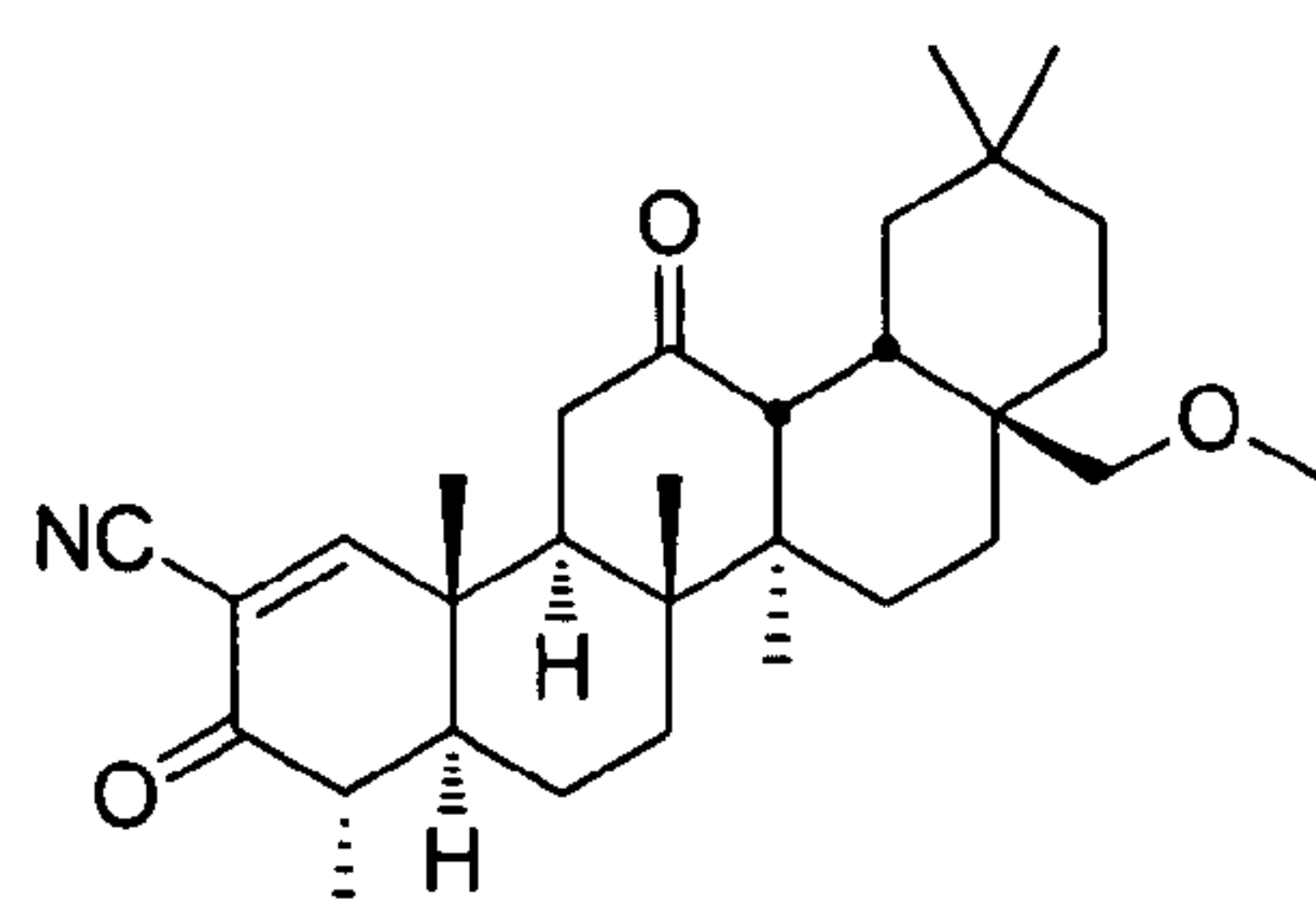
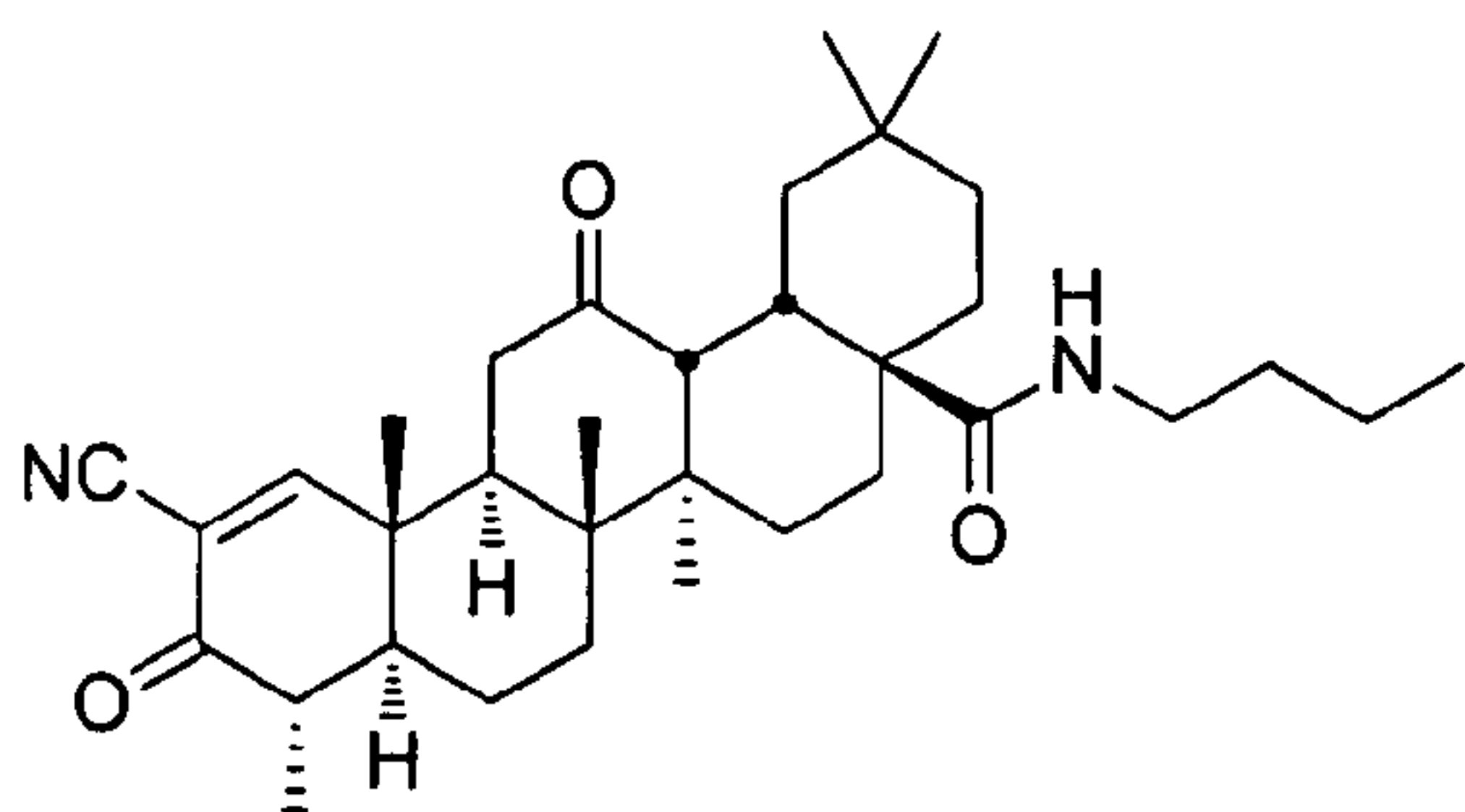
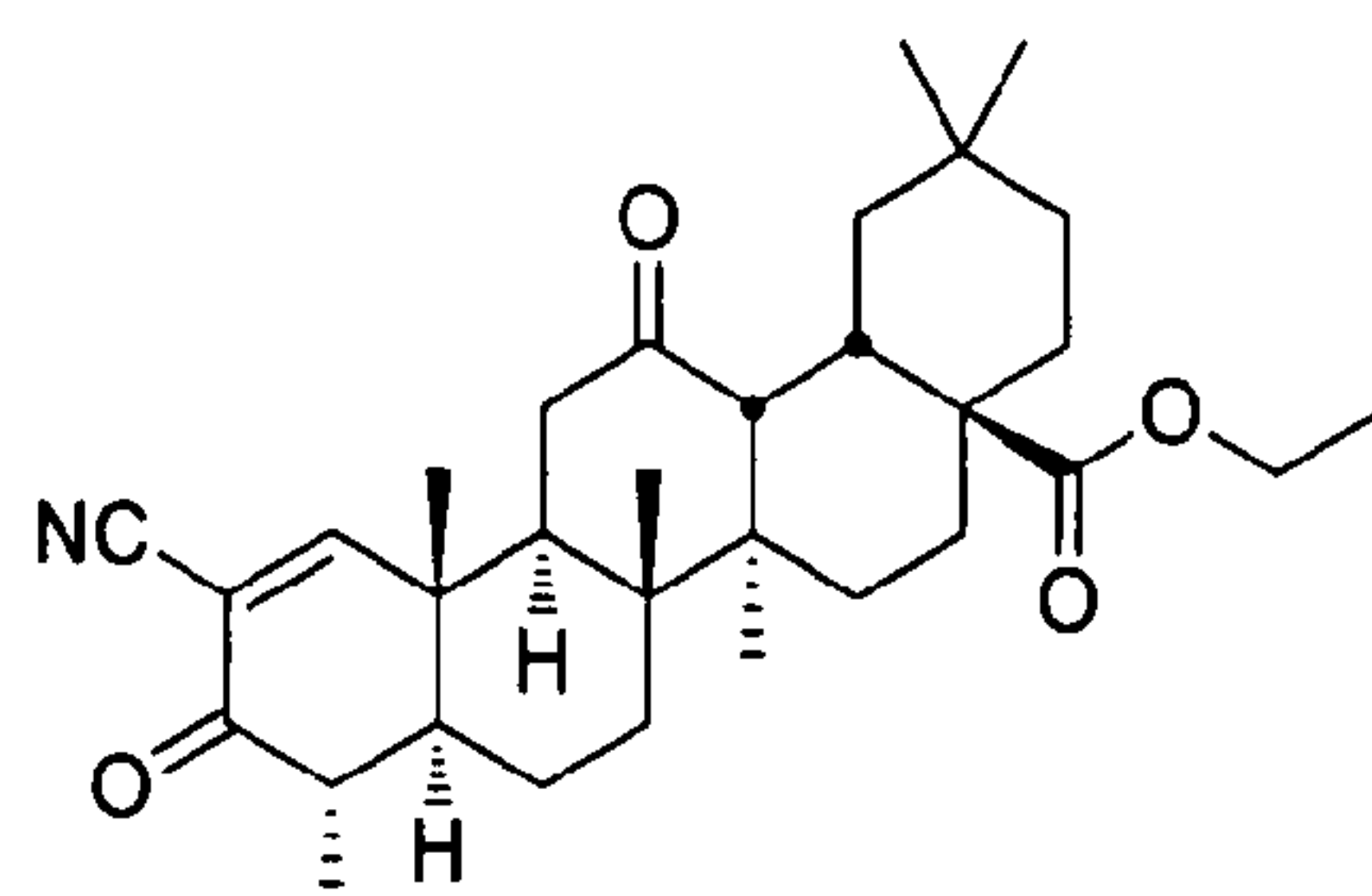
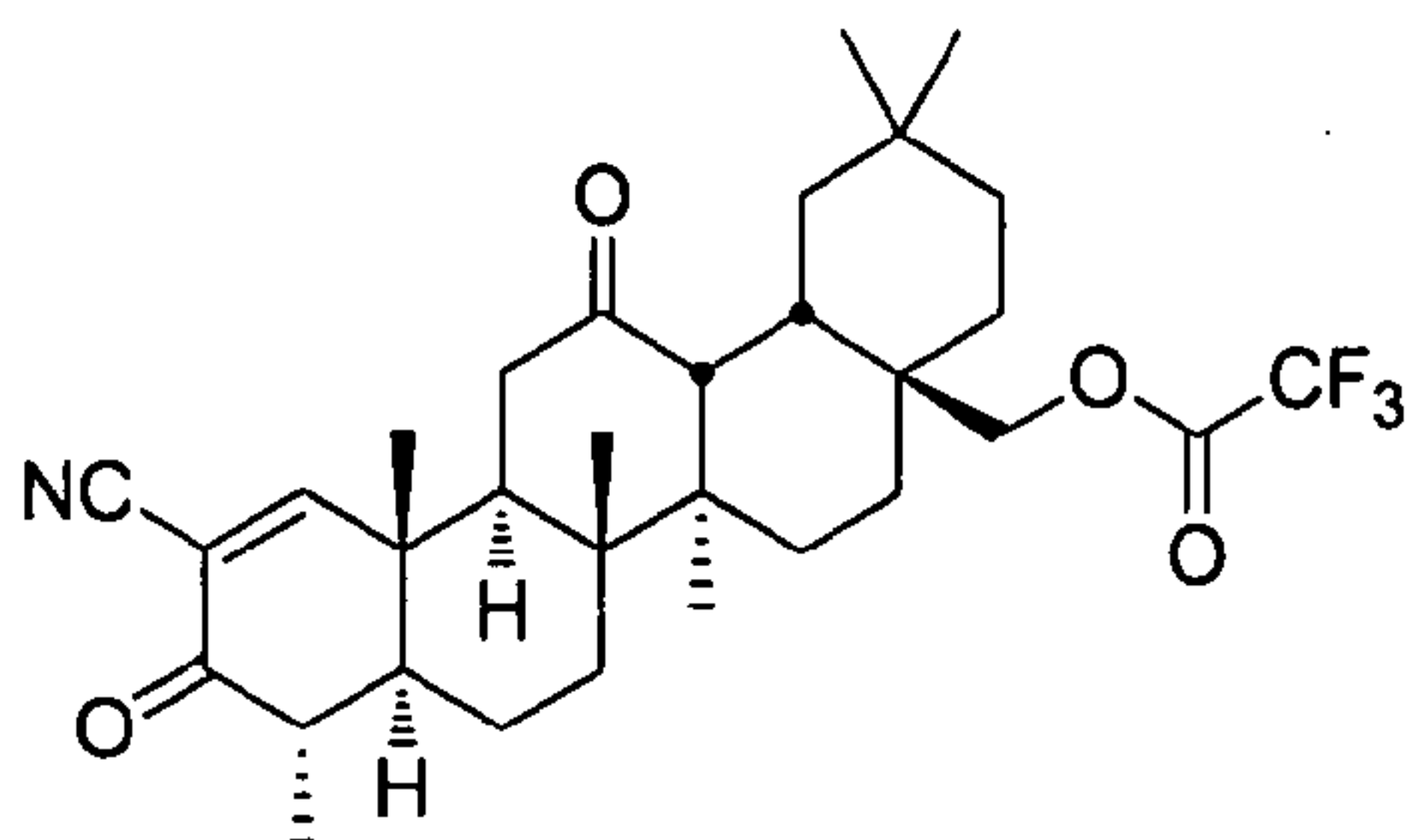
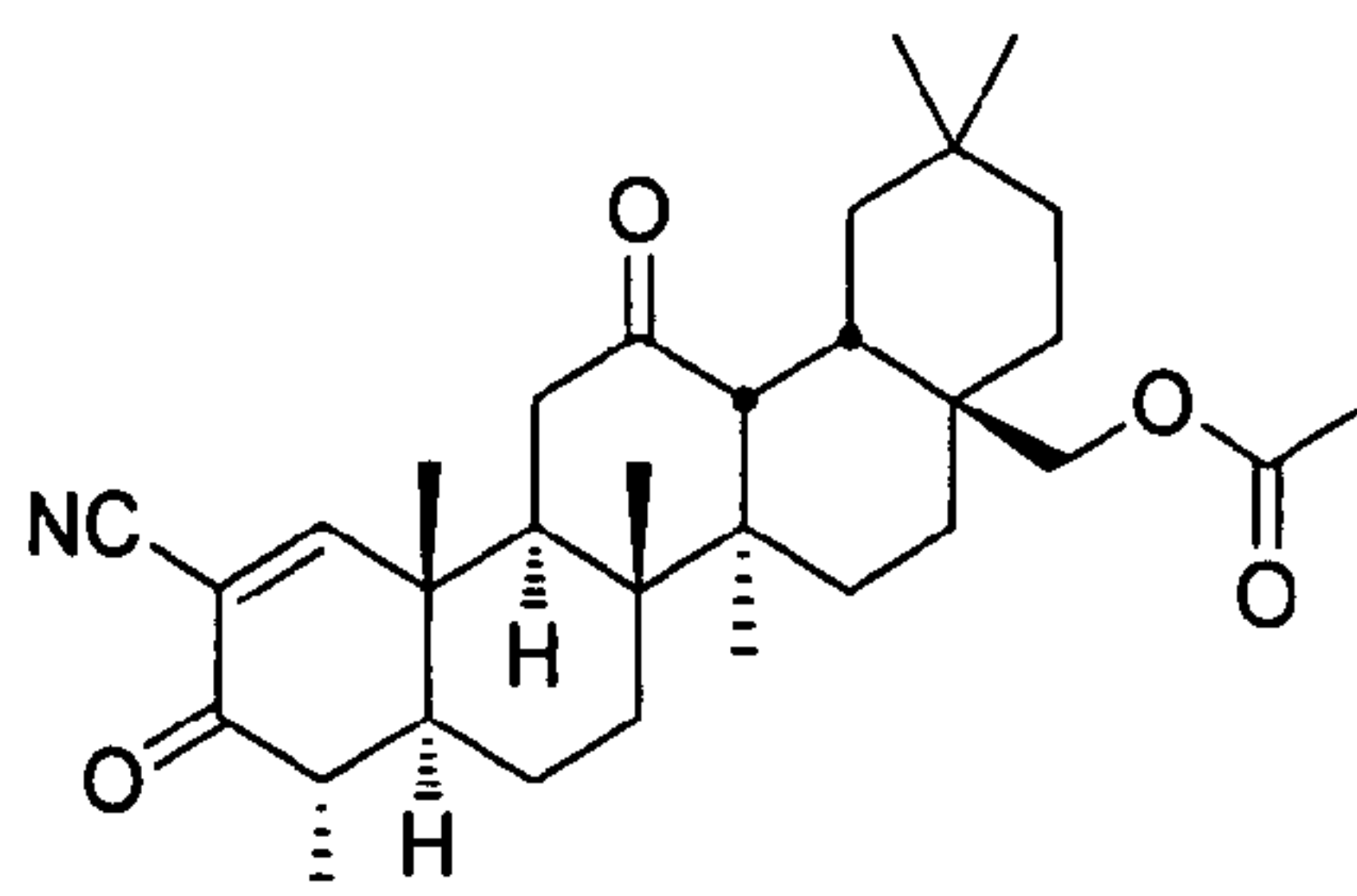
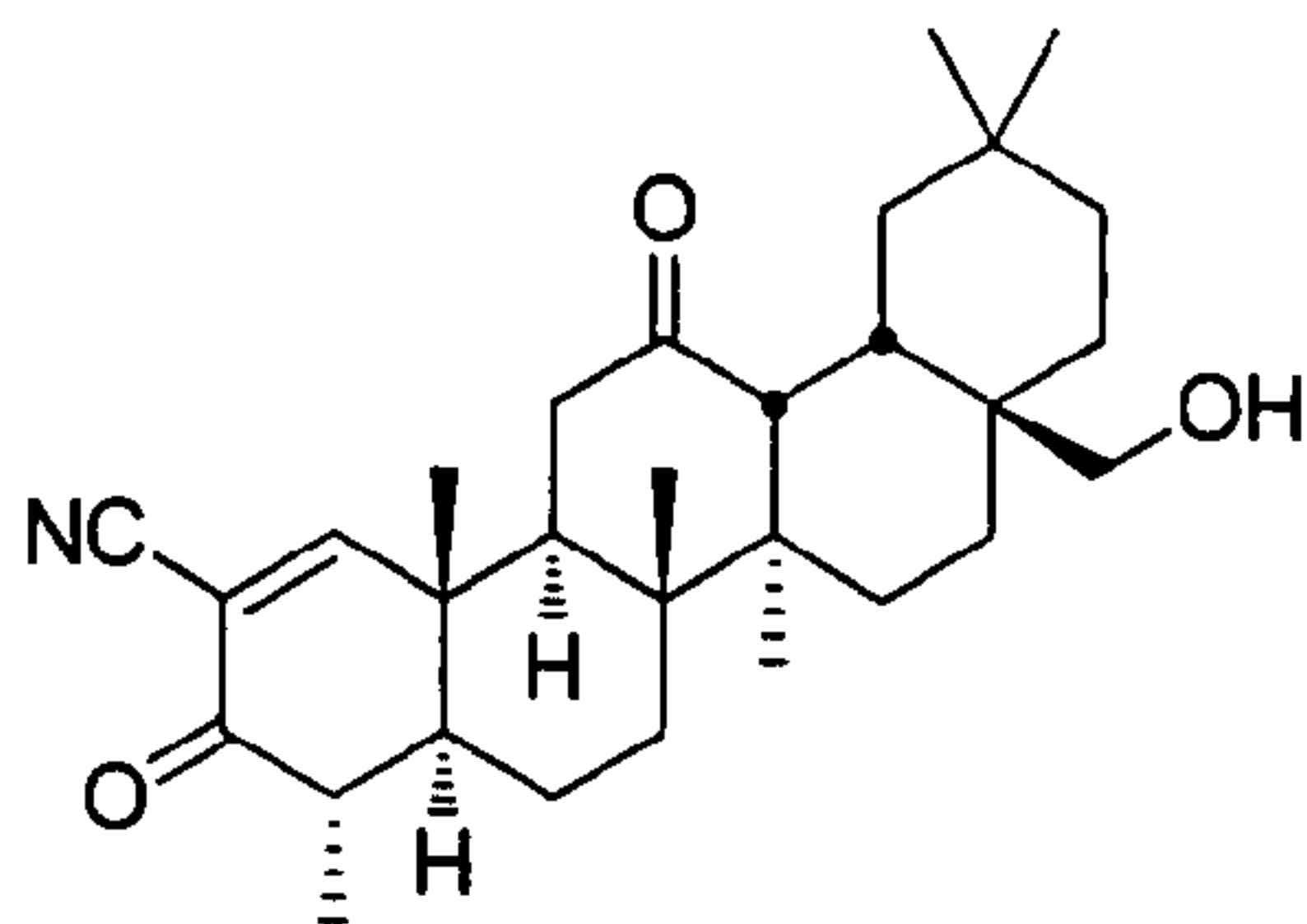
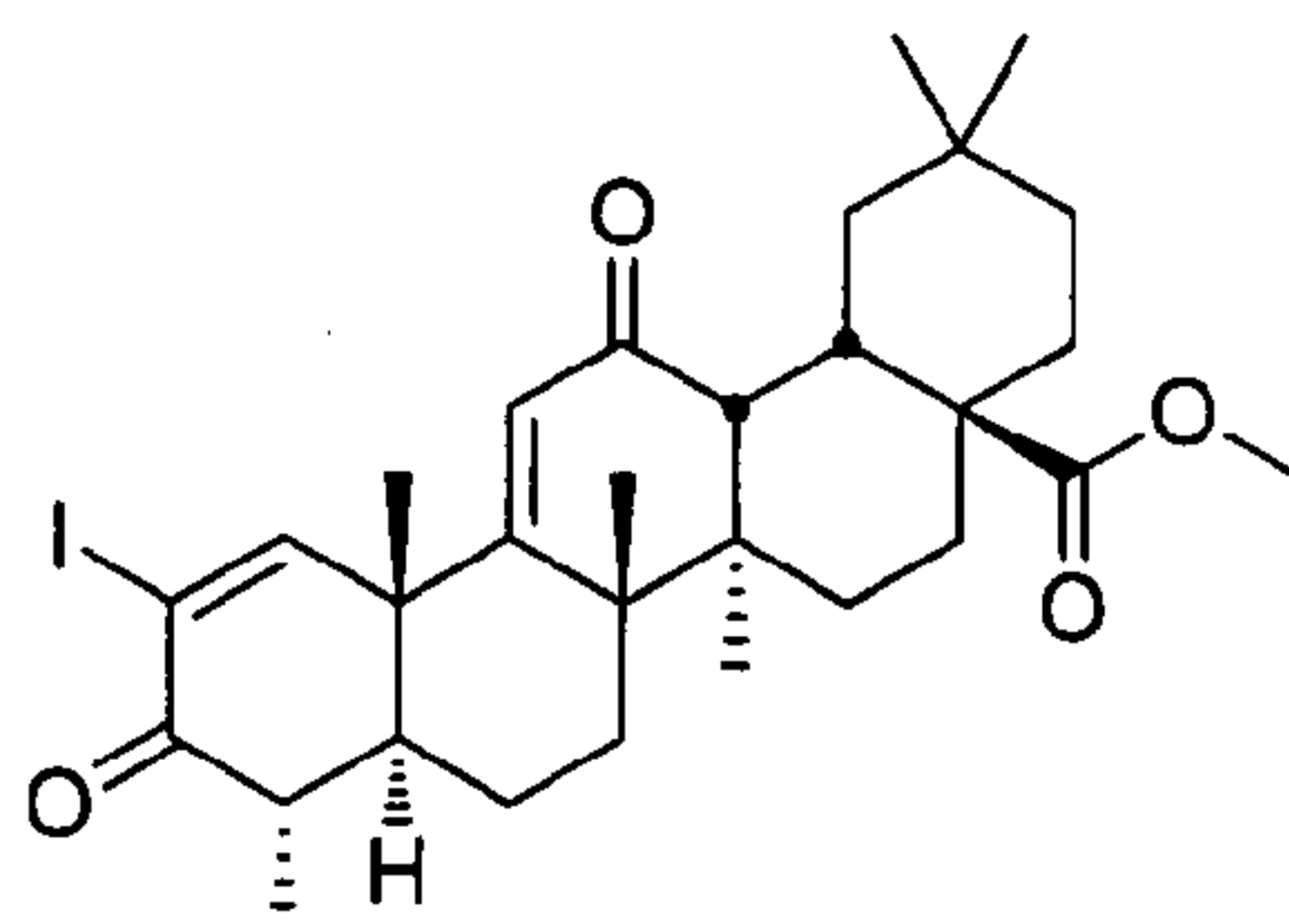
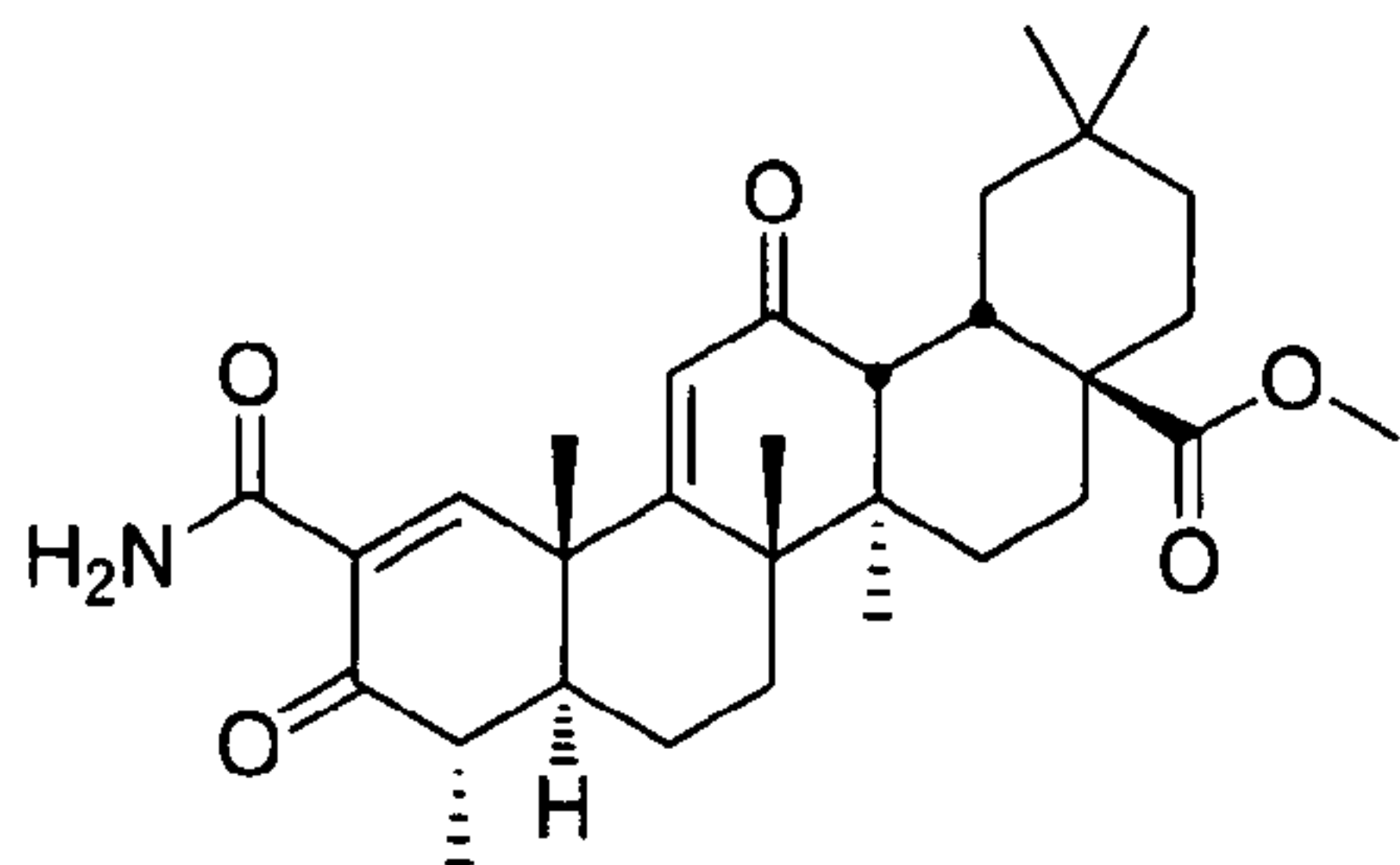
...

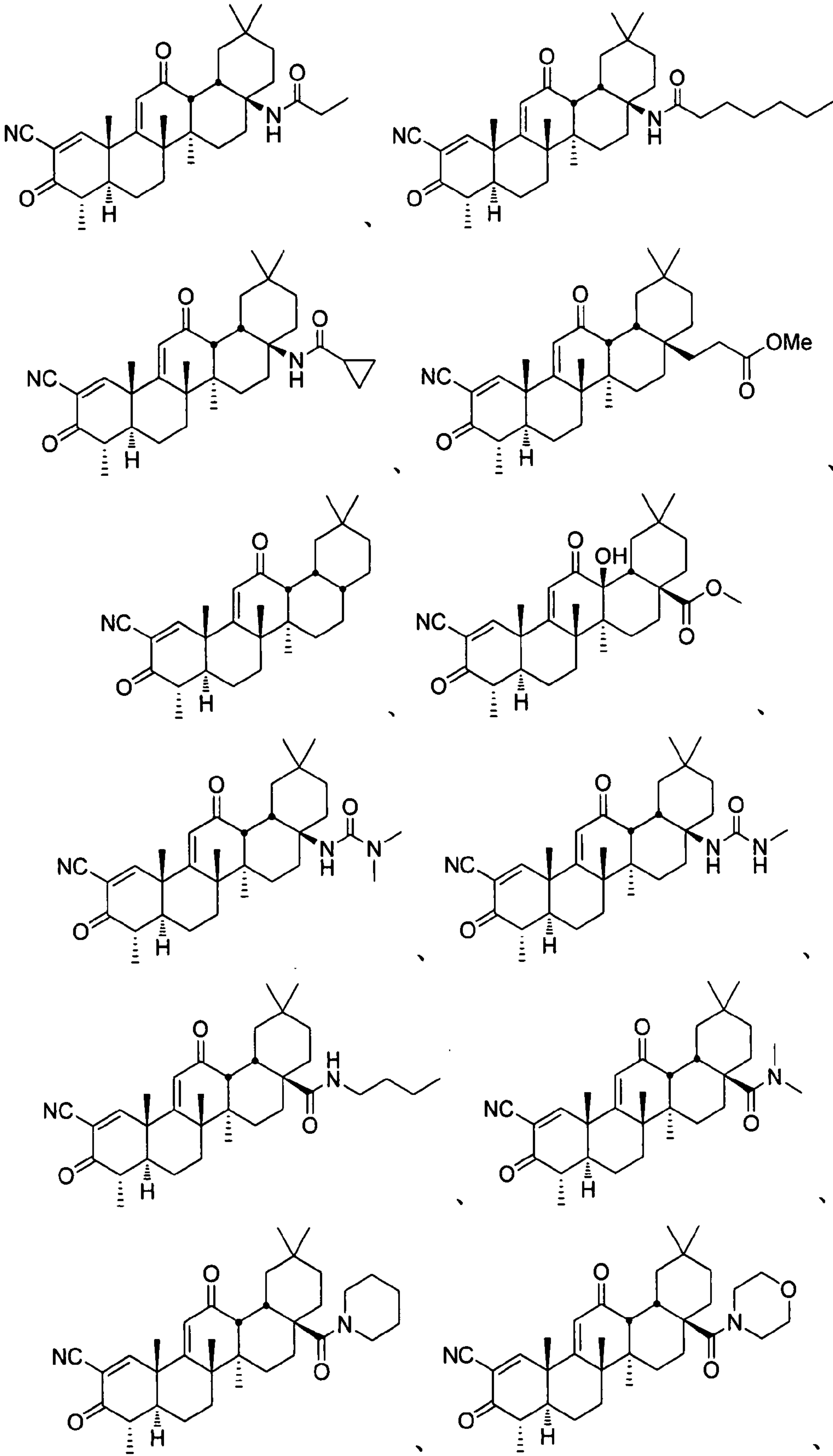


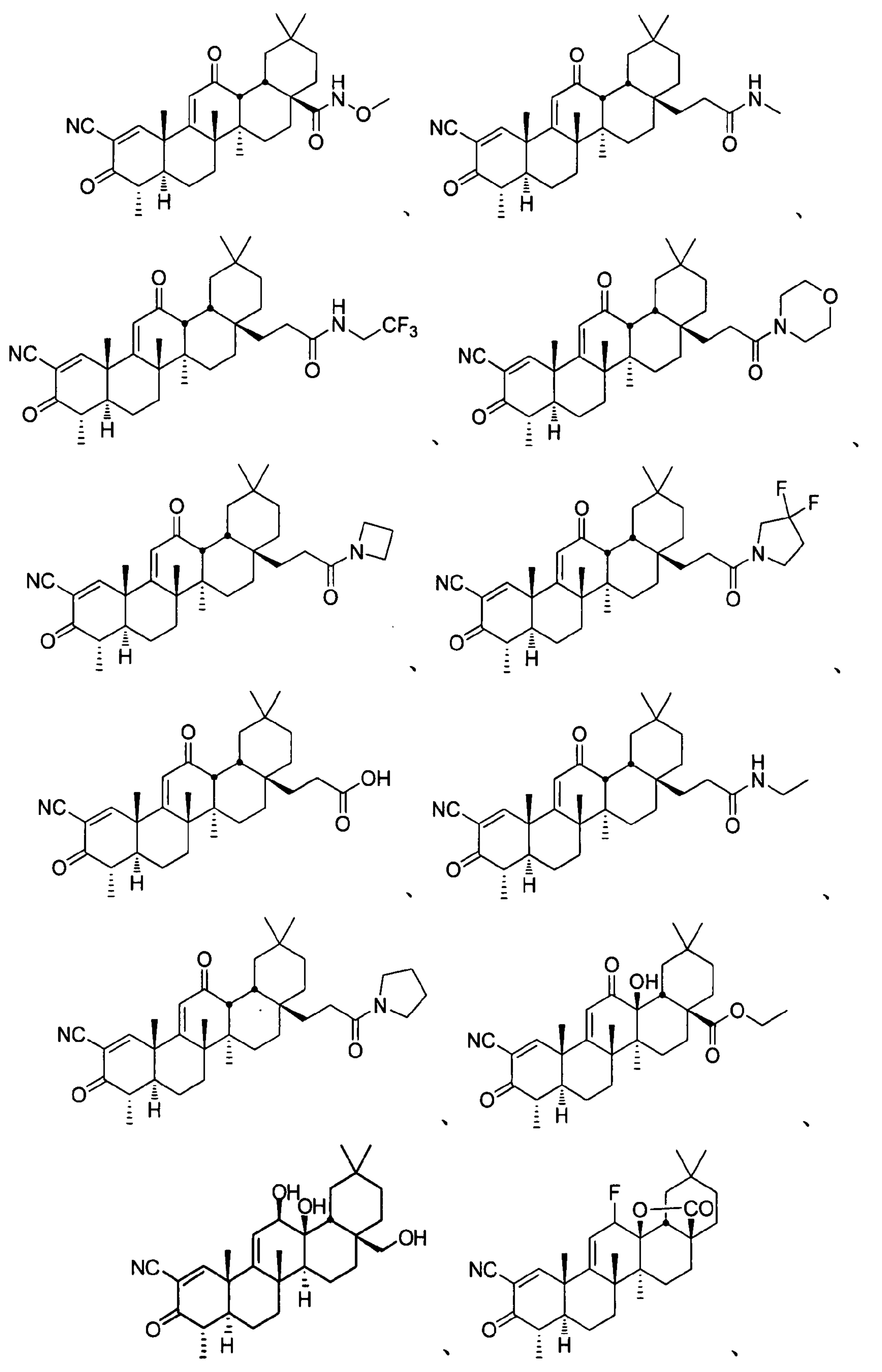


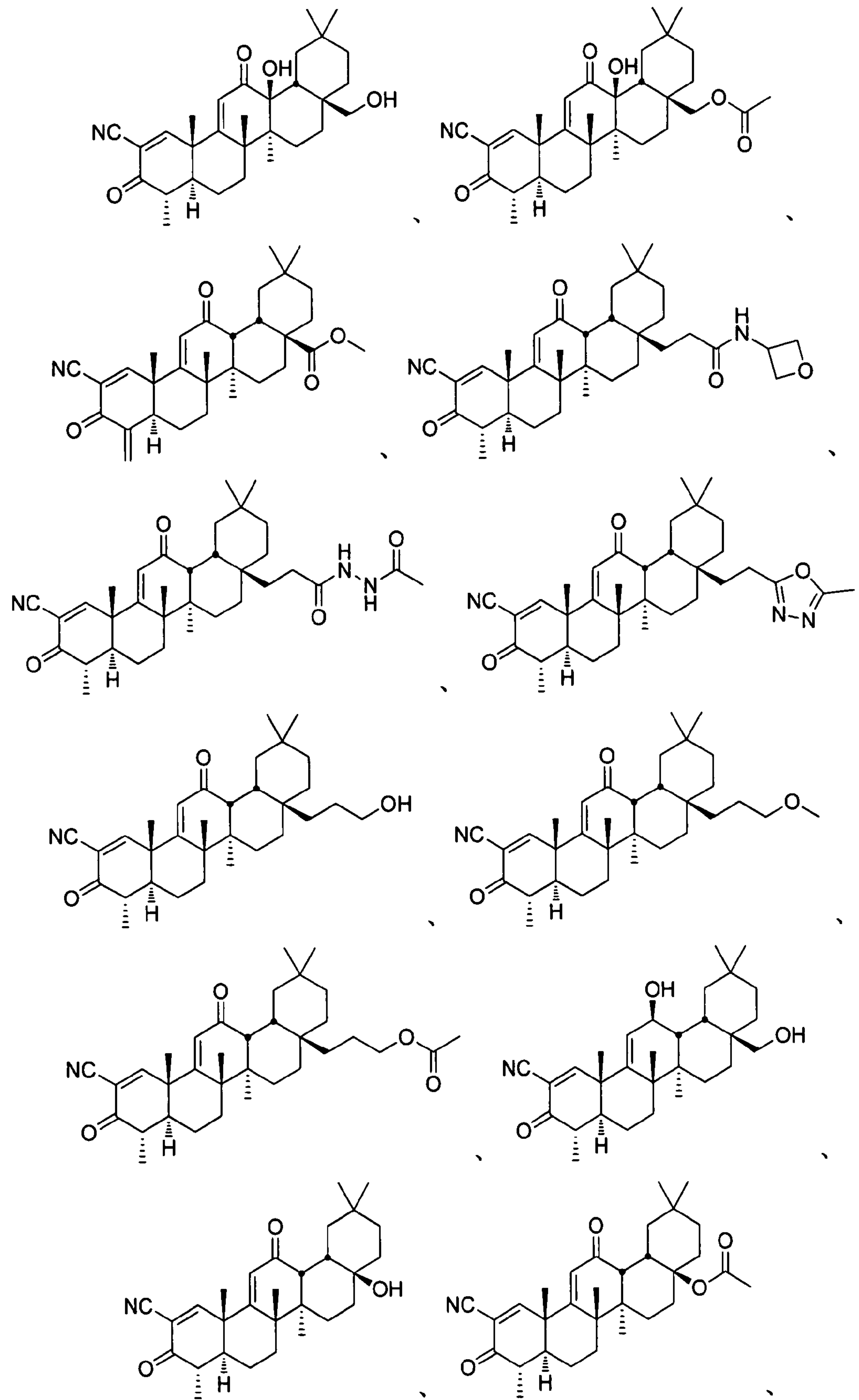






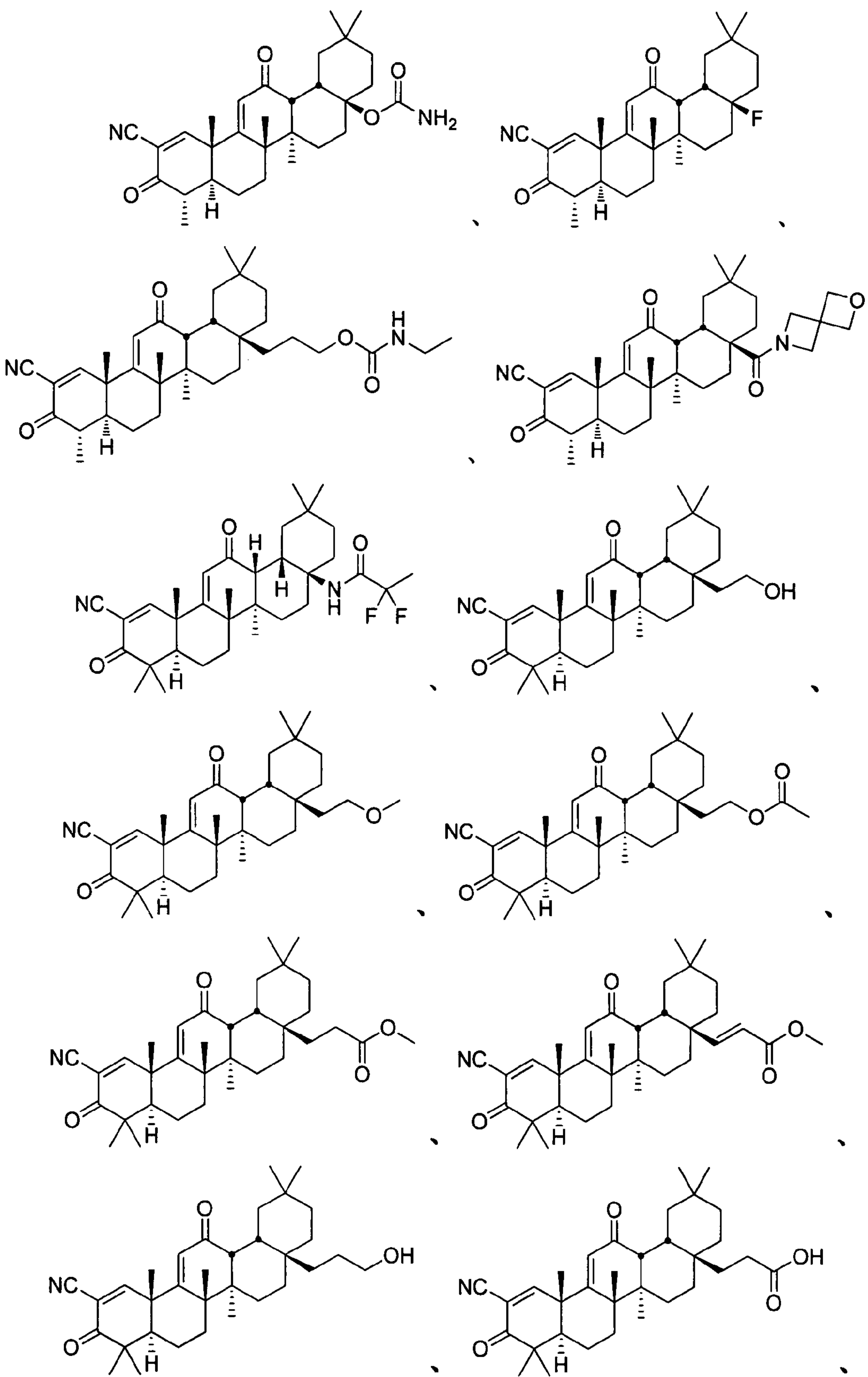


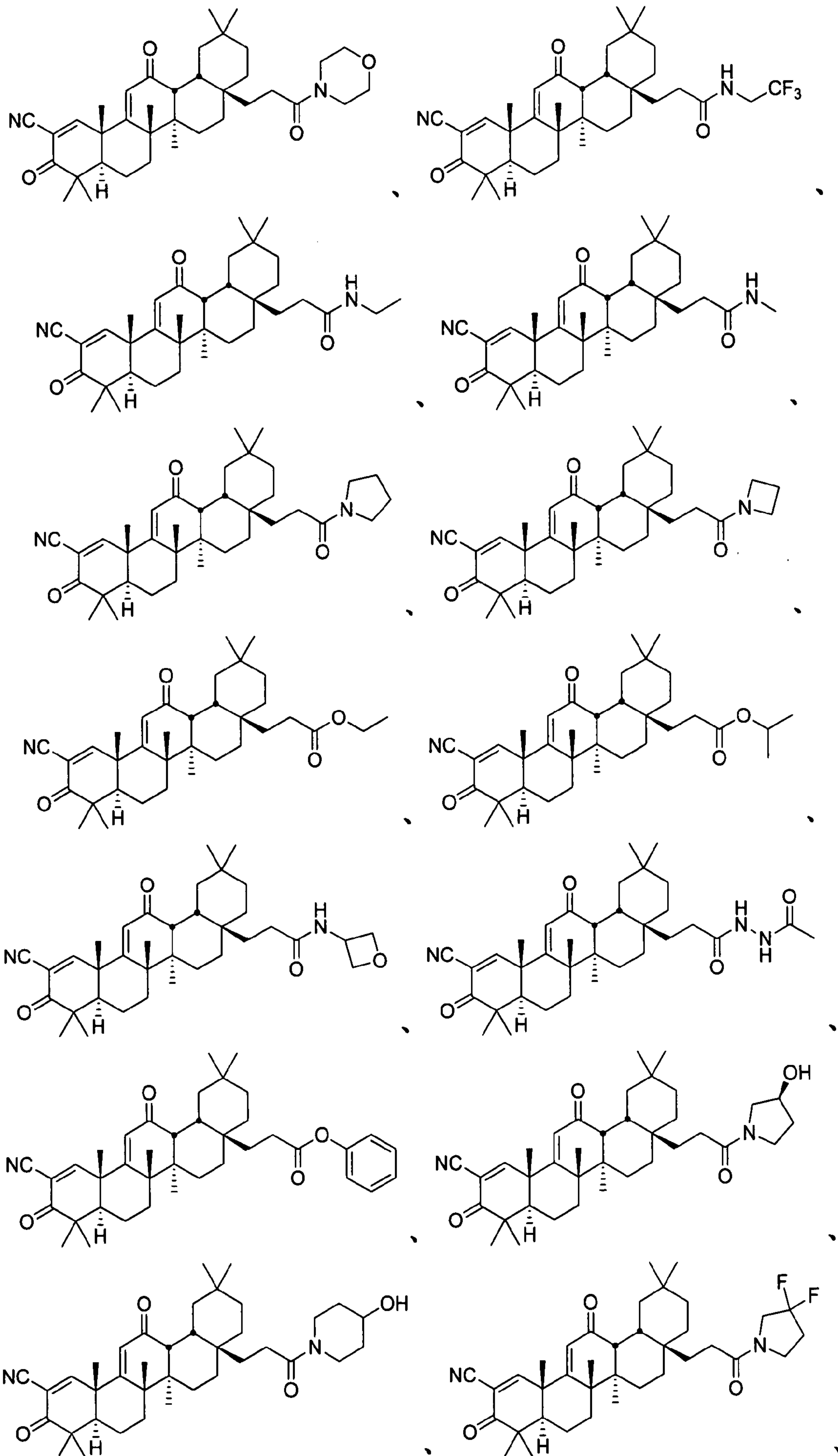




...

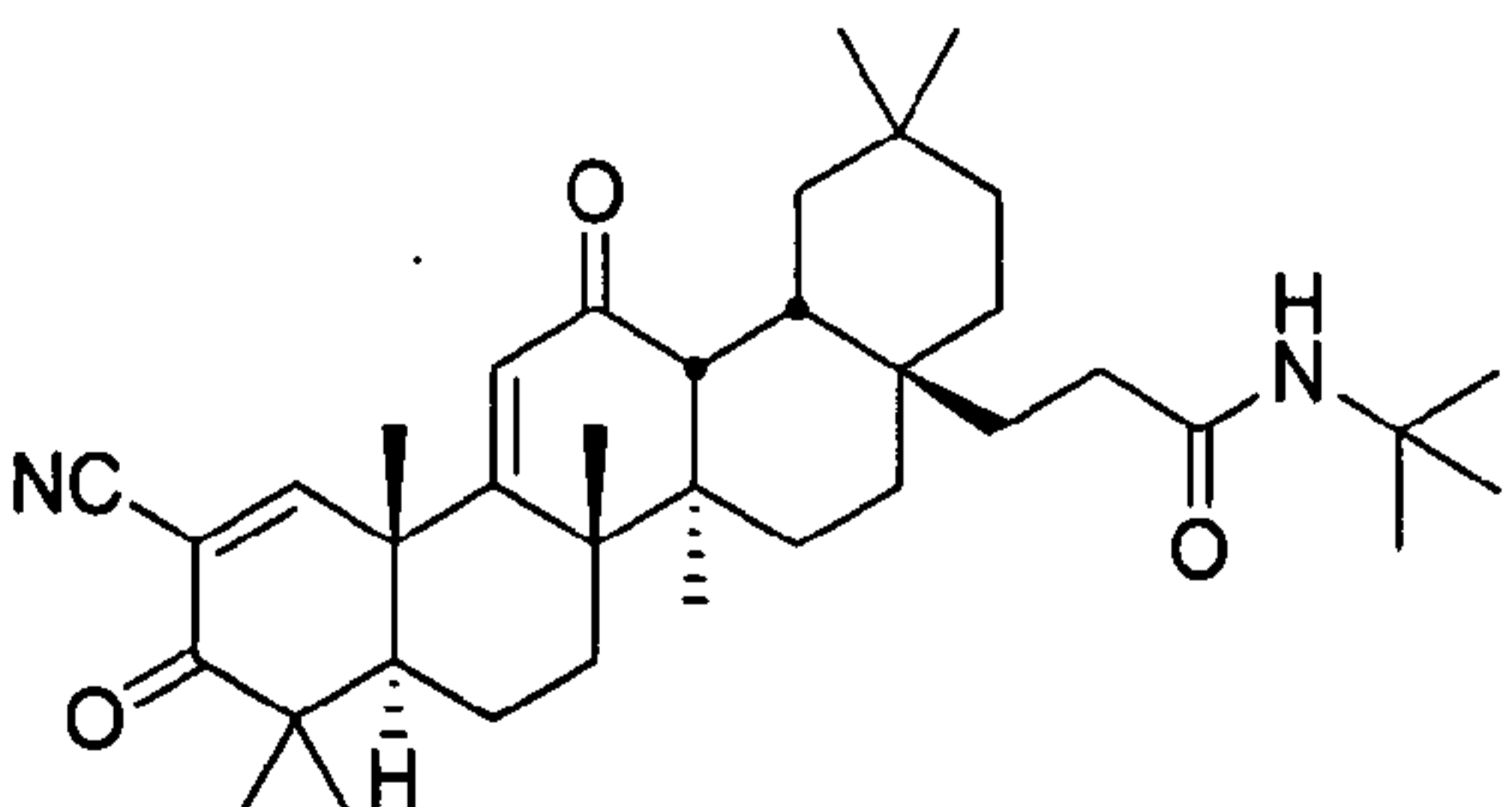
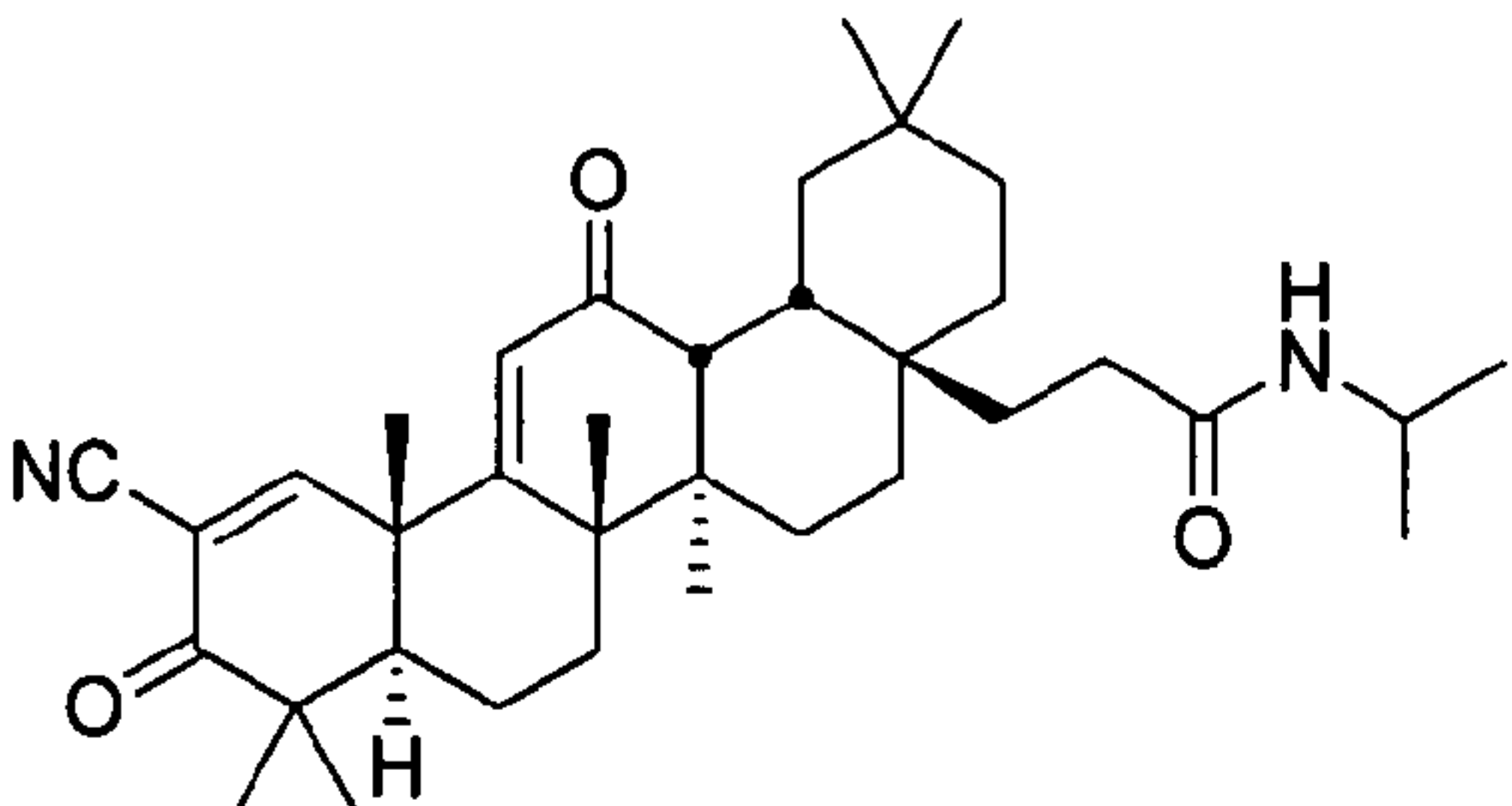
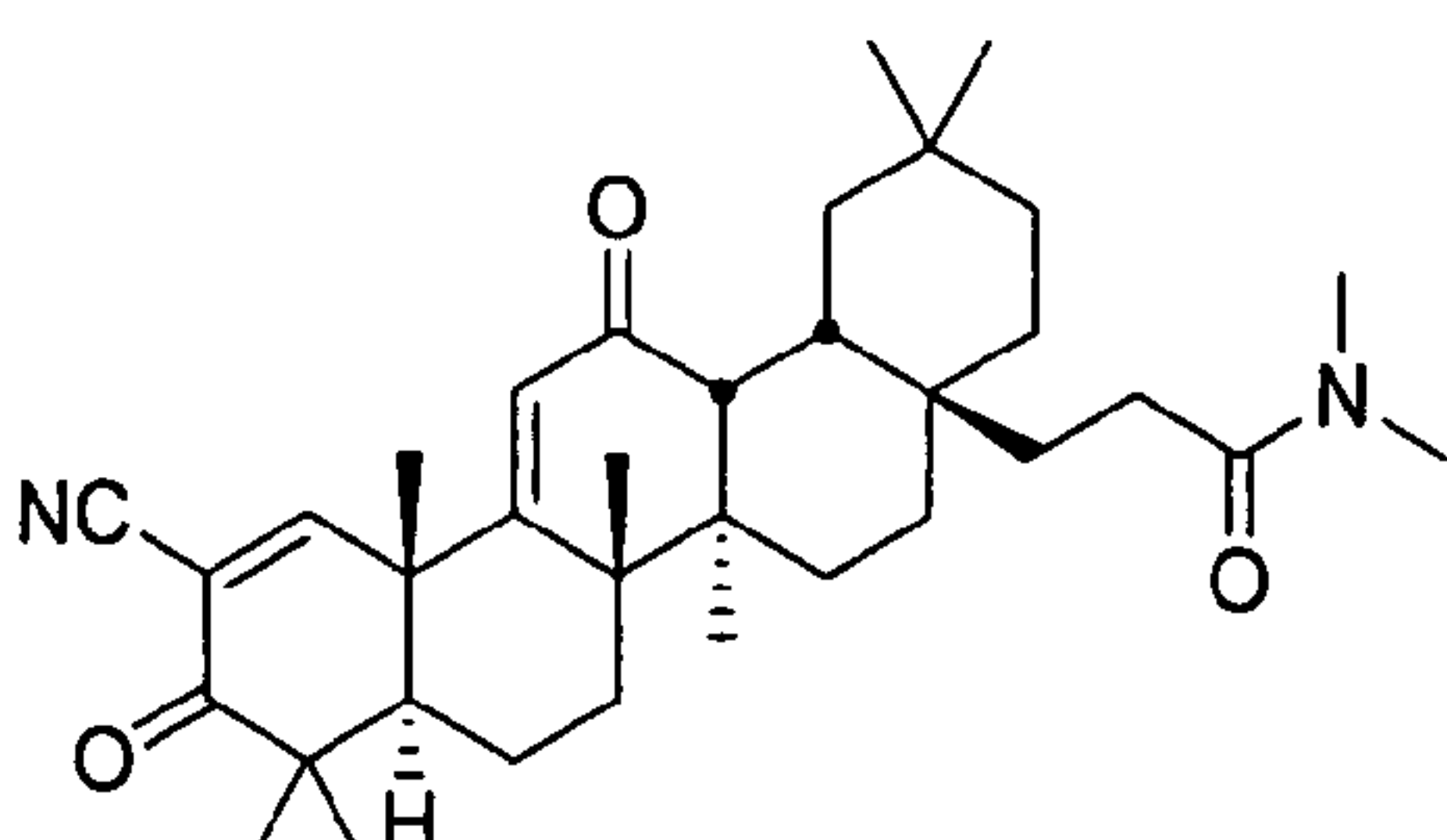
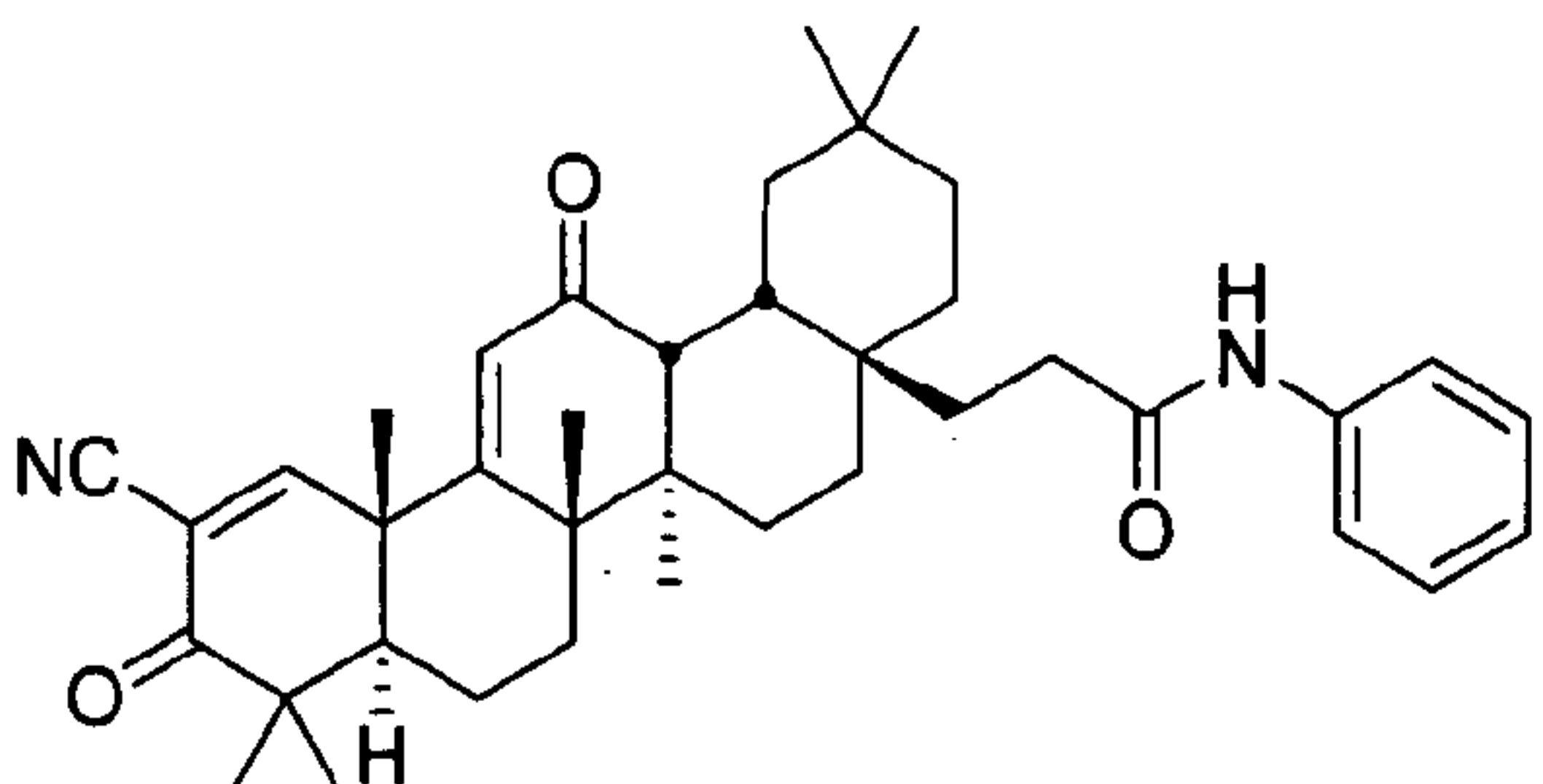
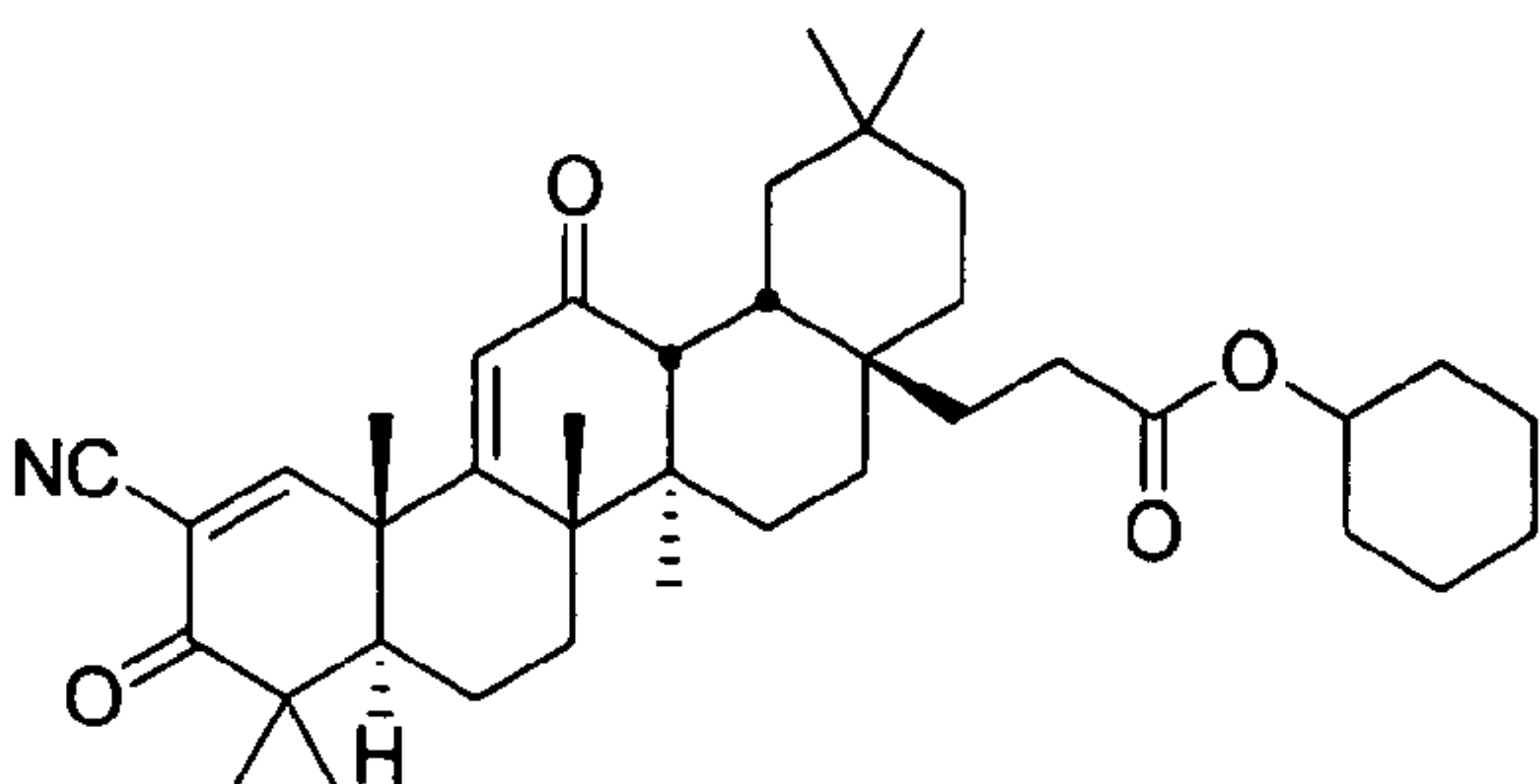
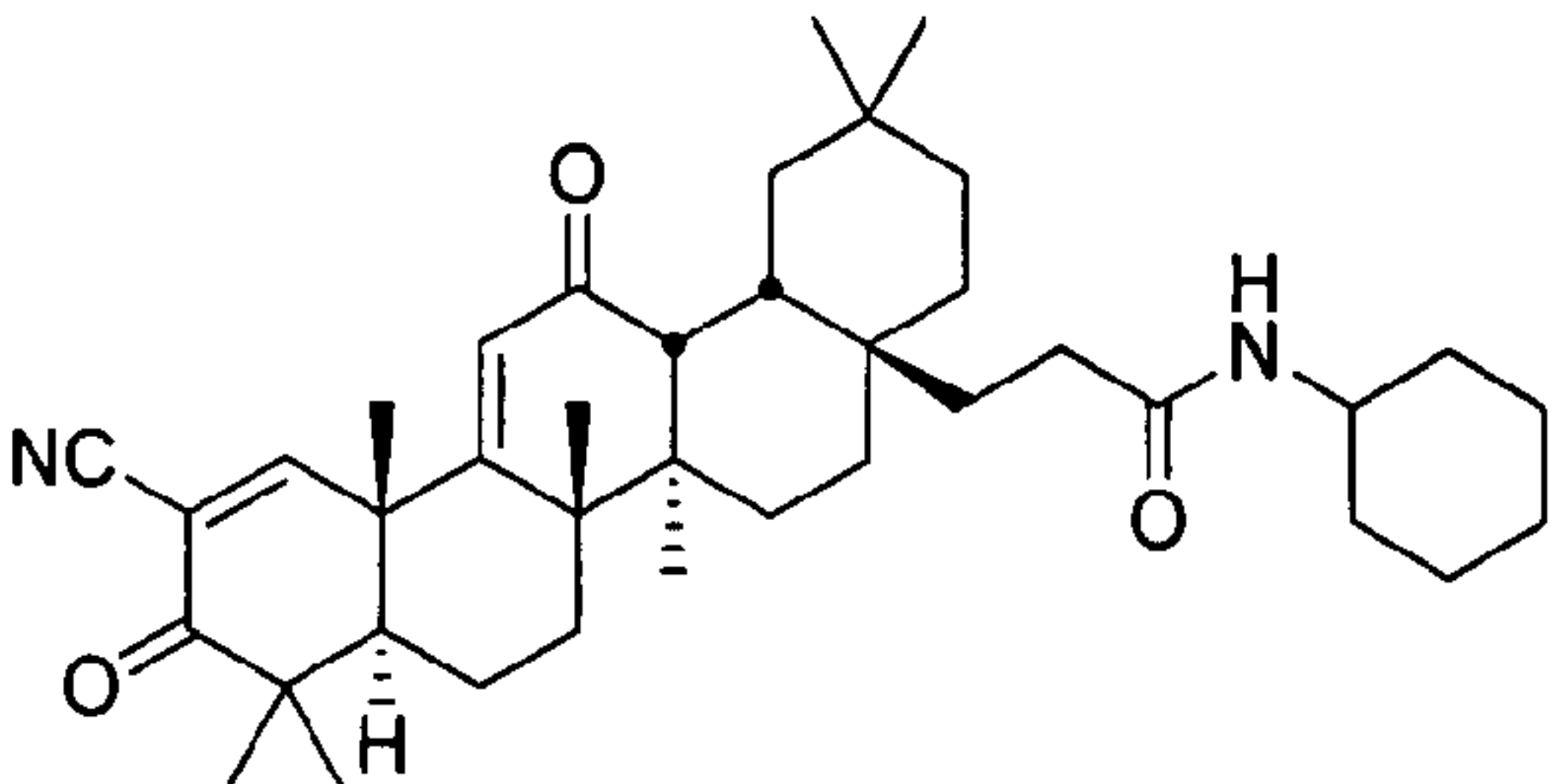
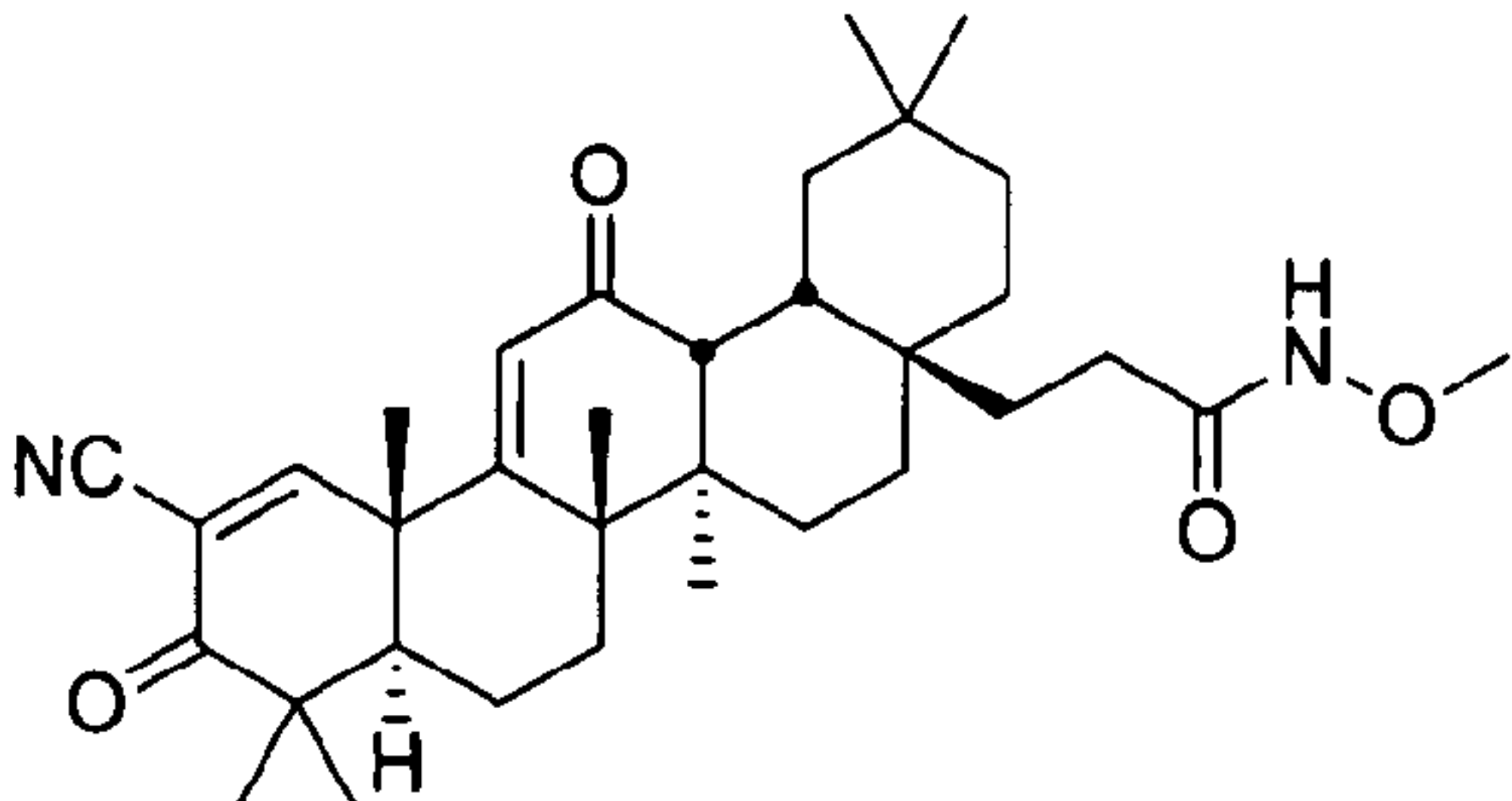
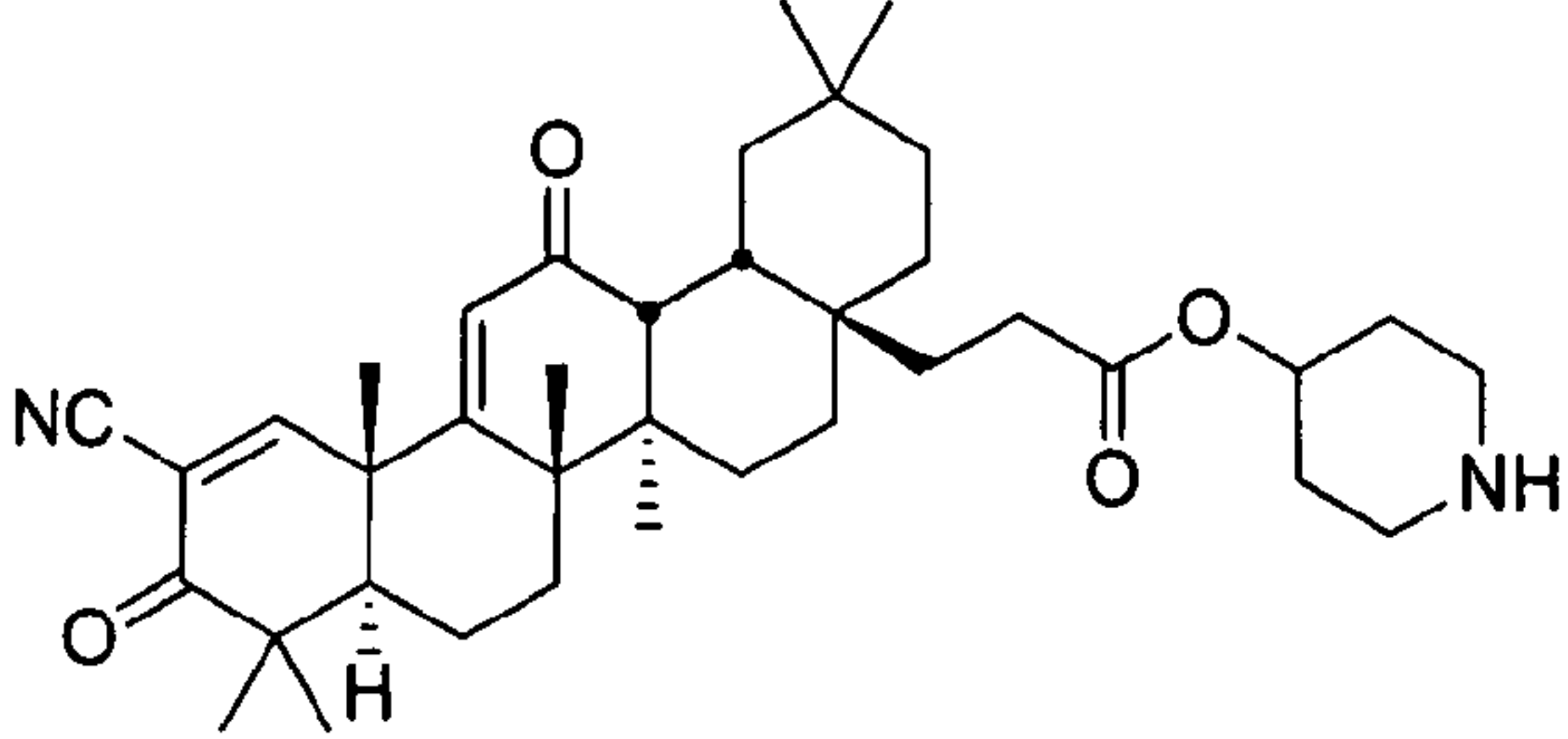
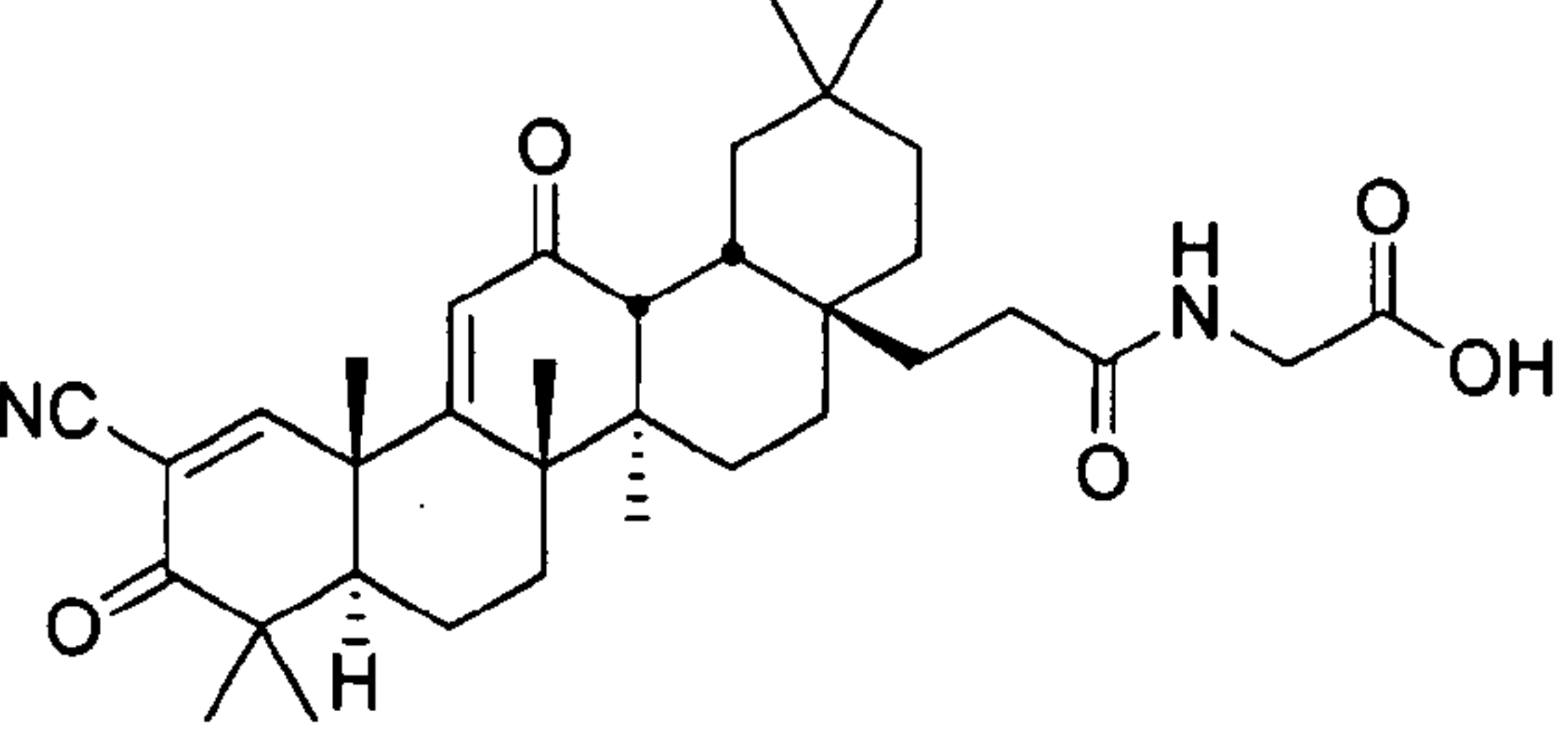
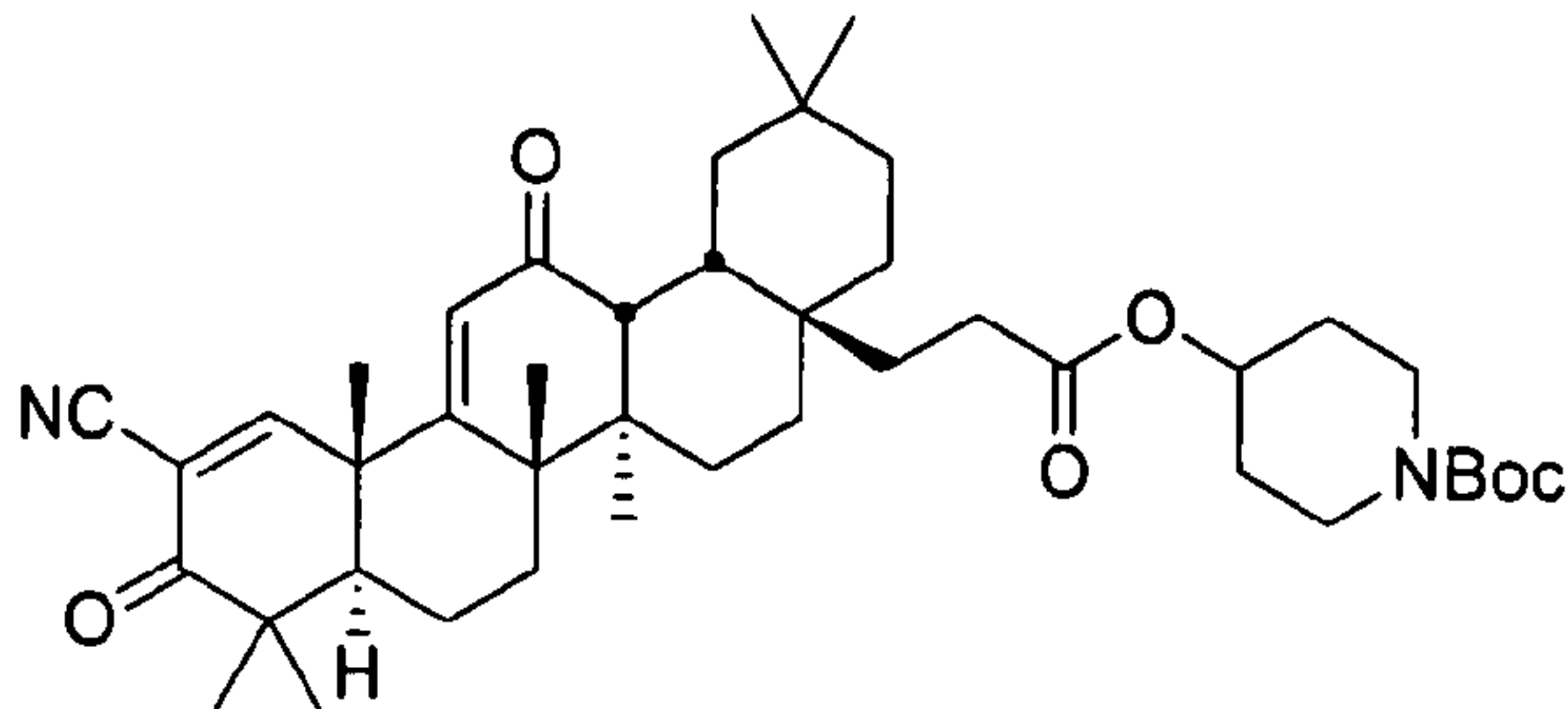
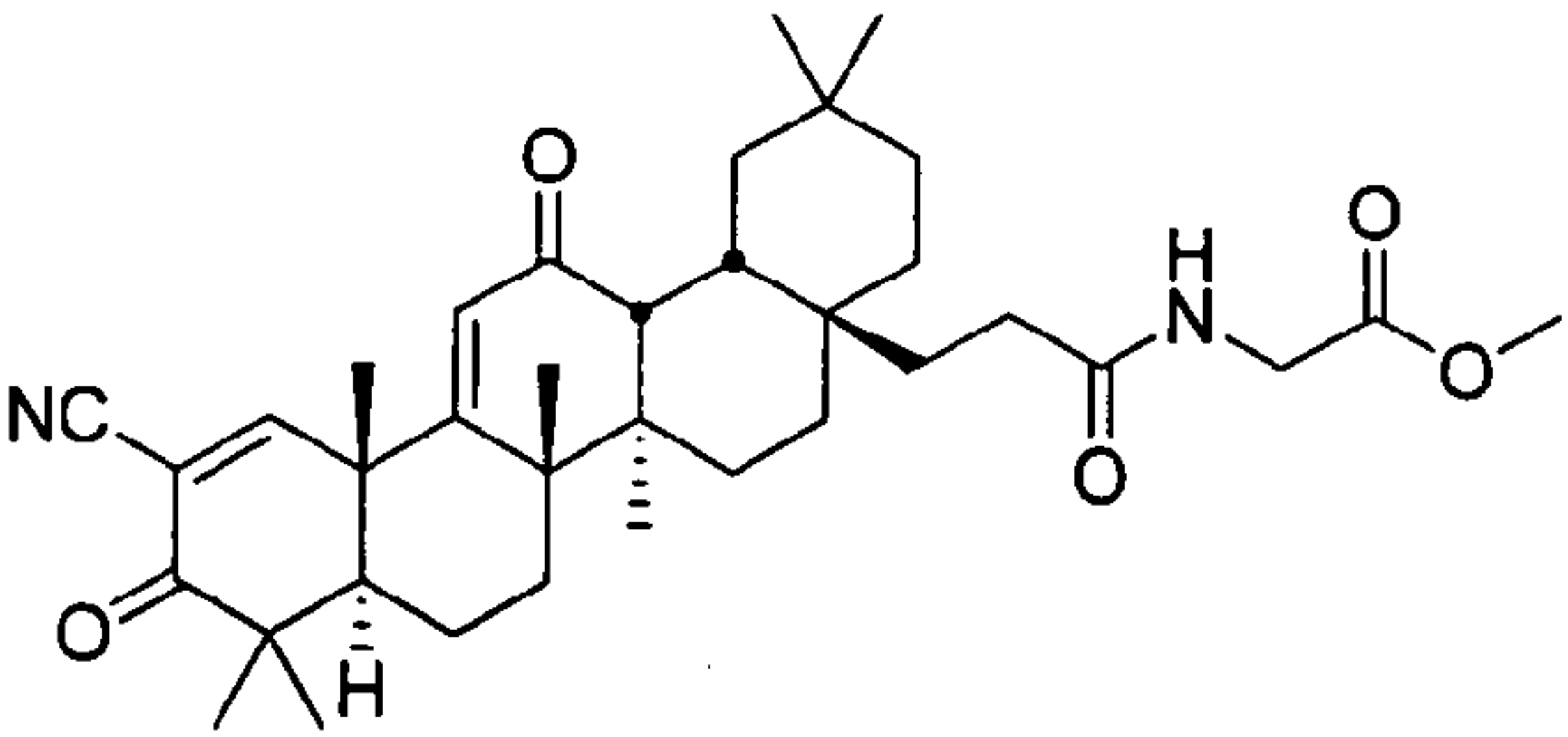
...

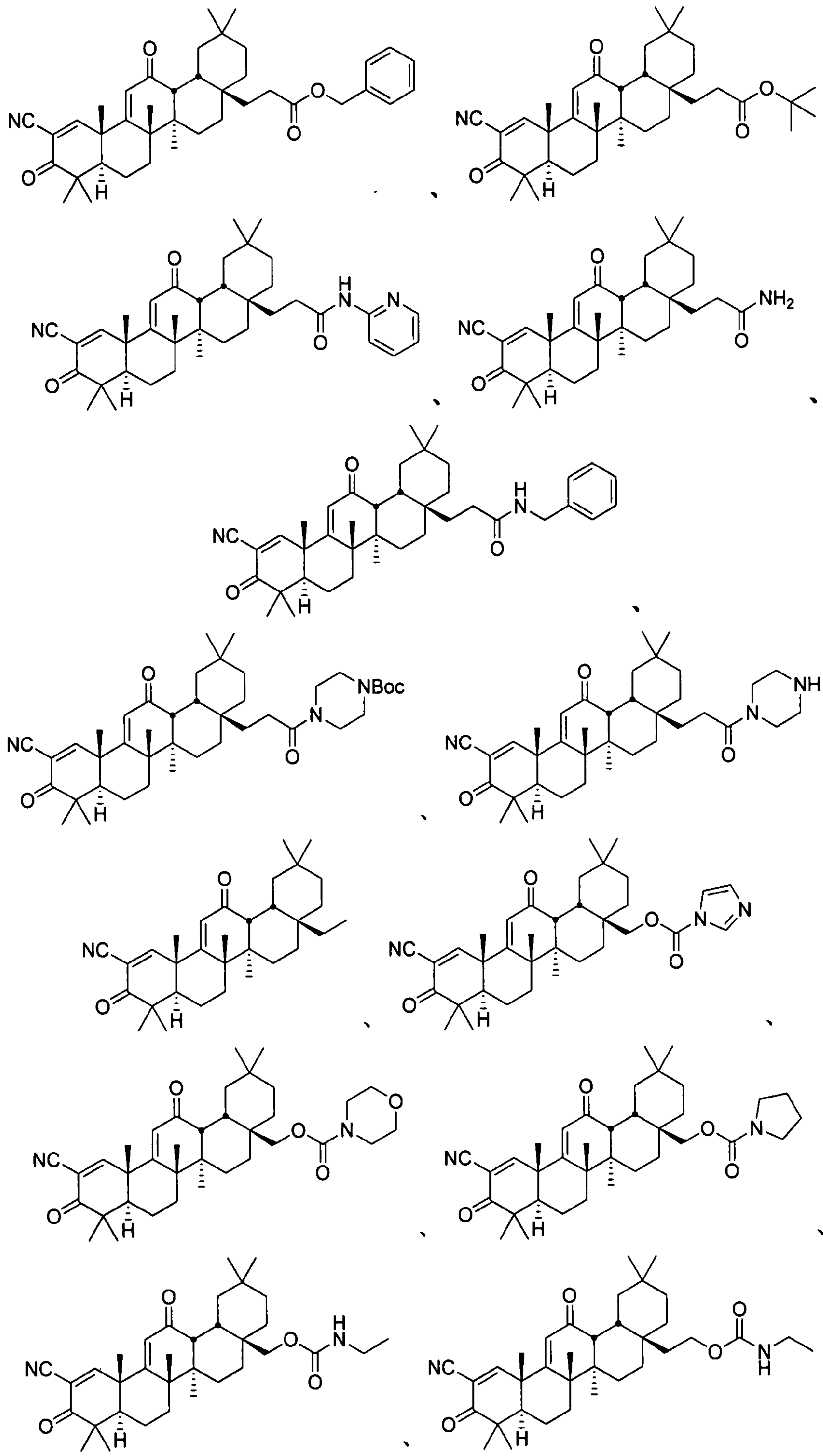


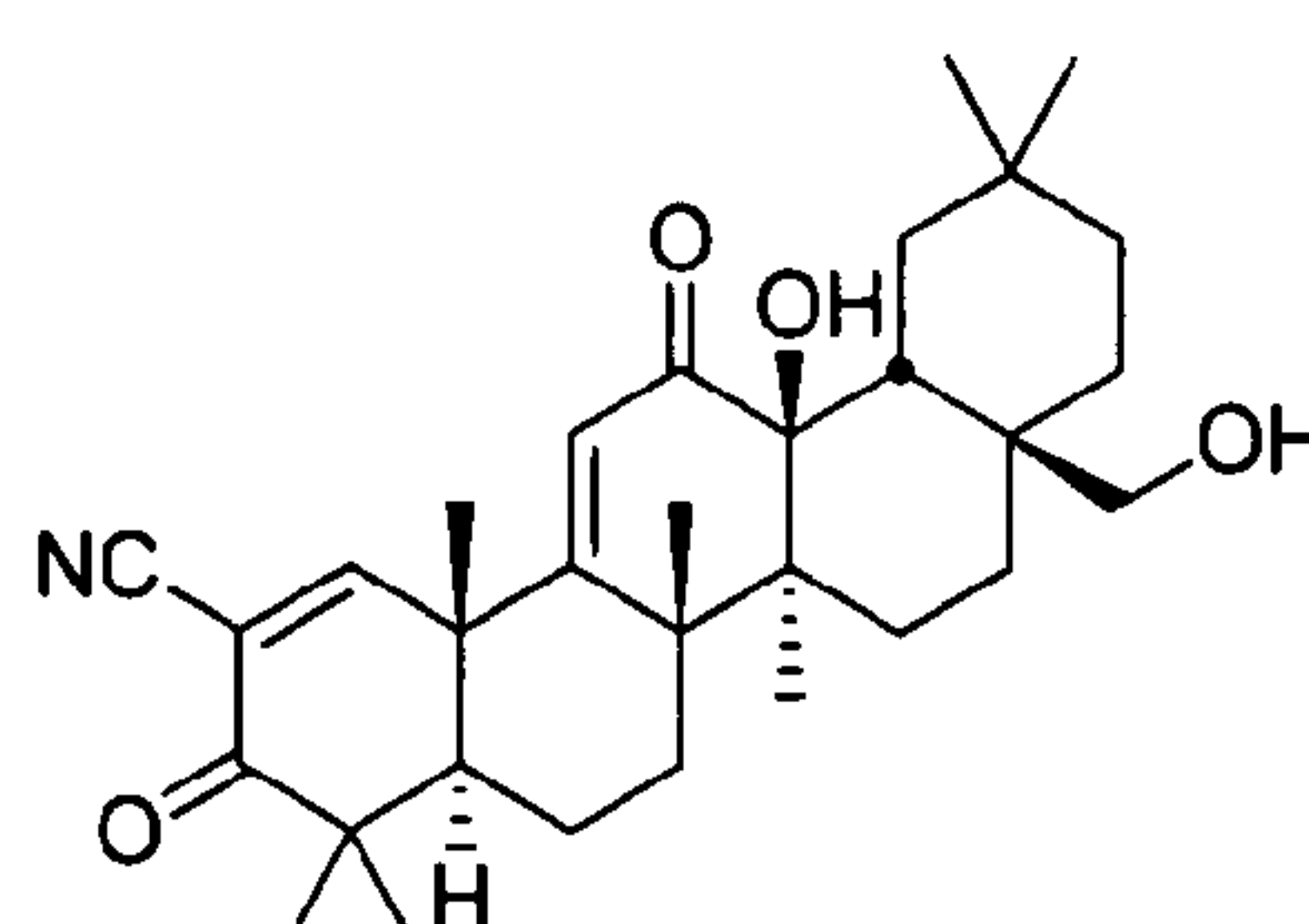
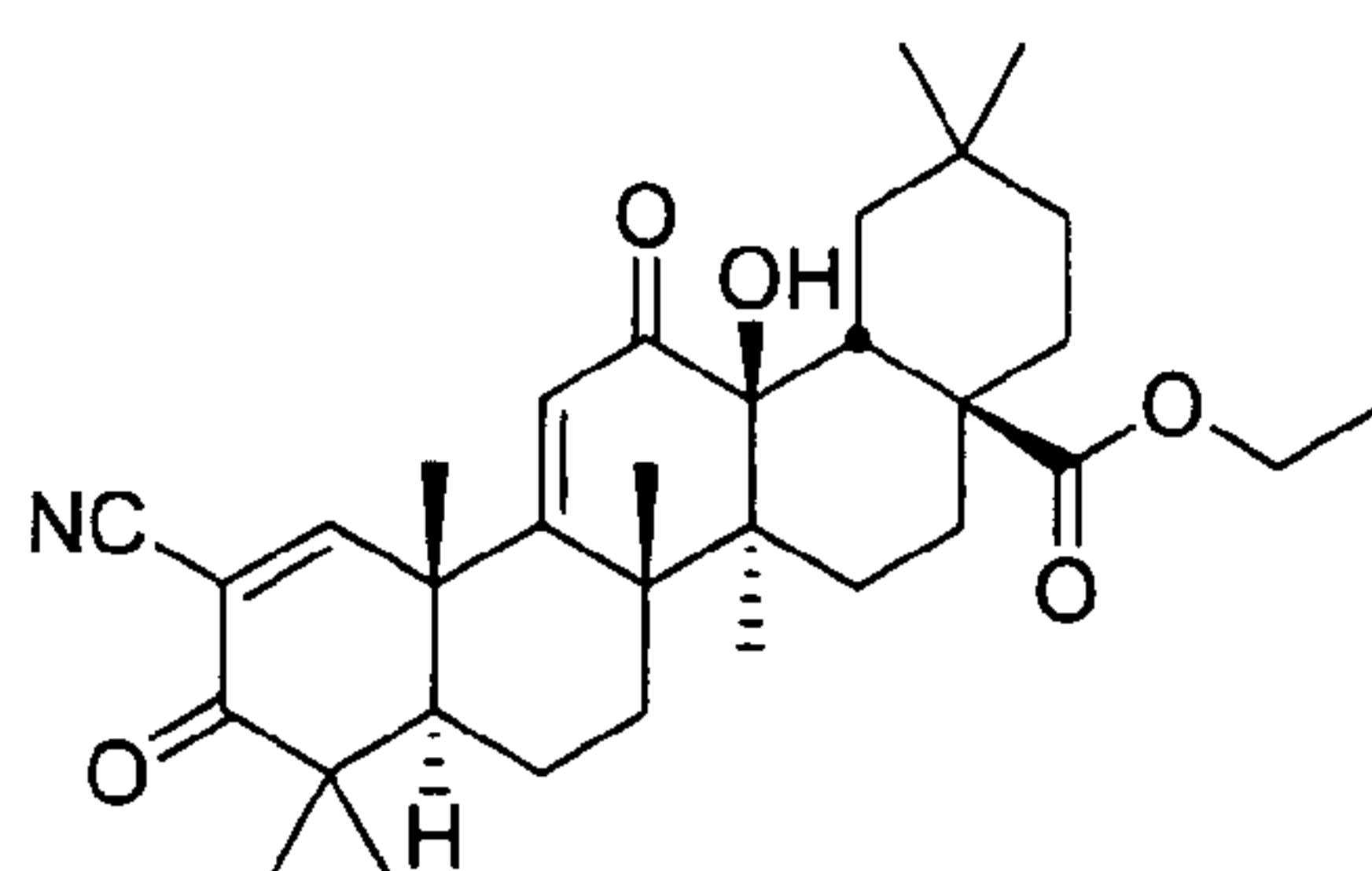
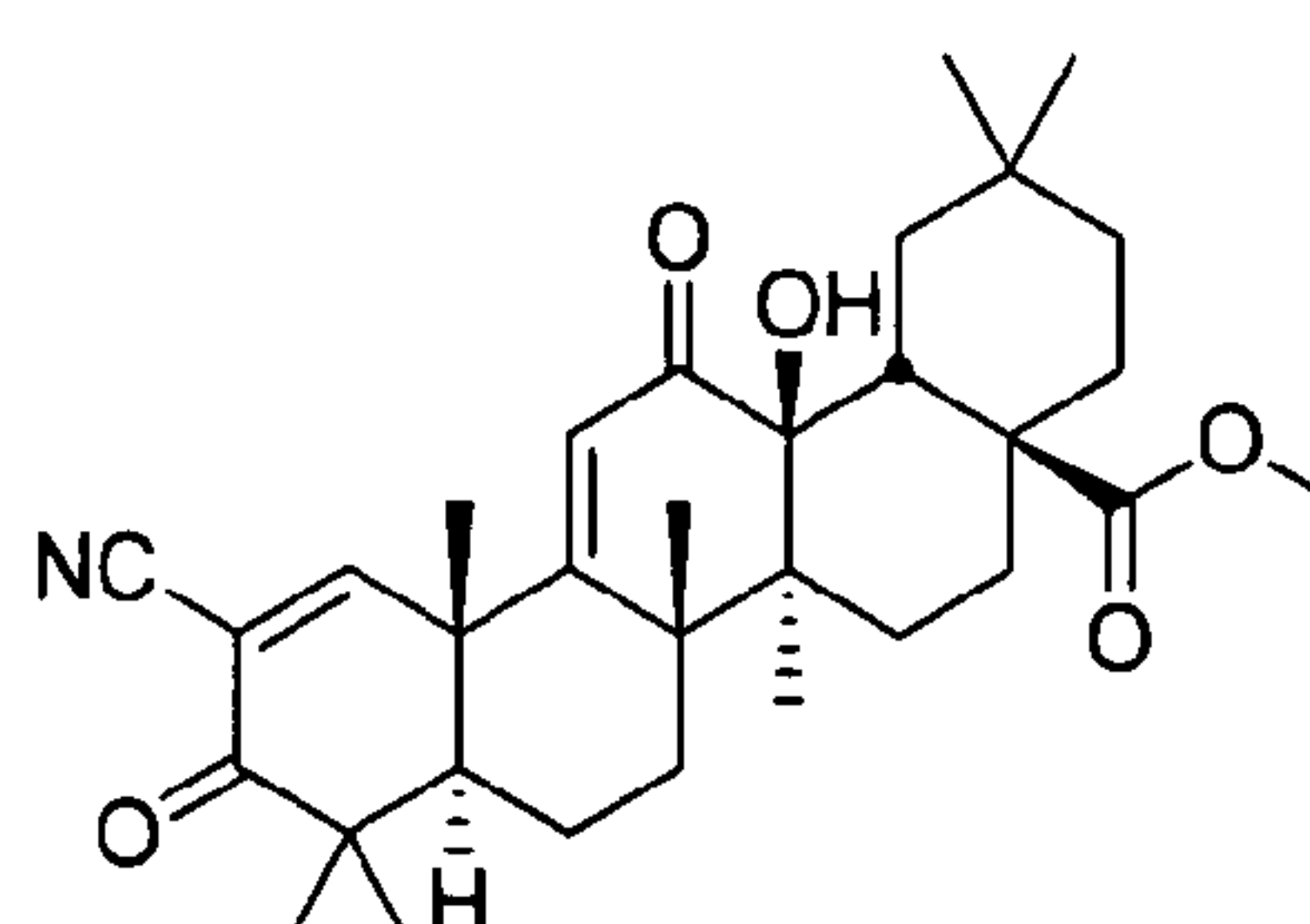
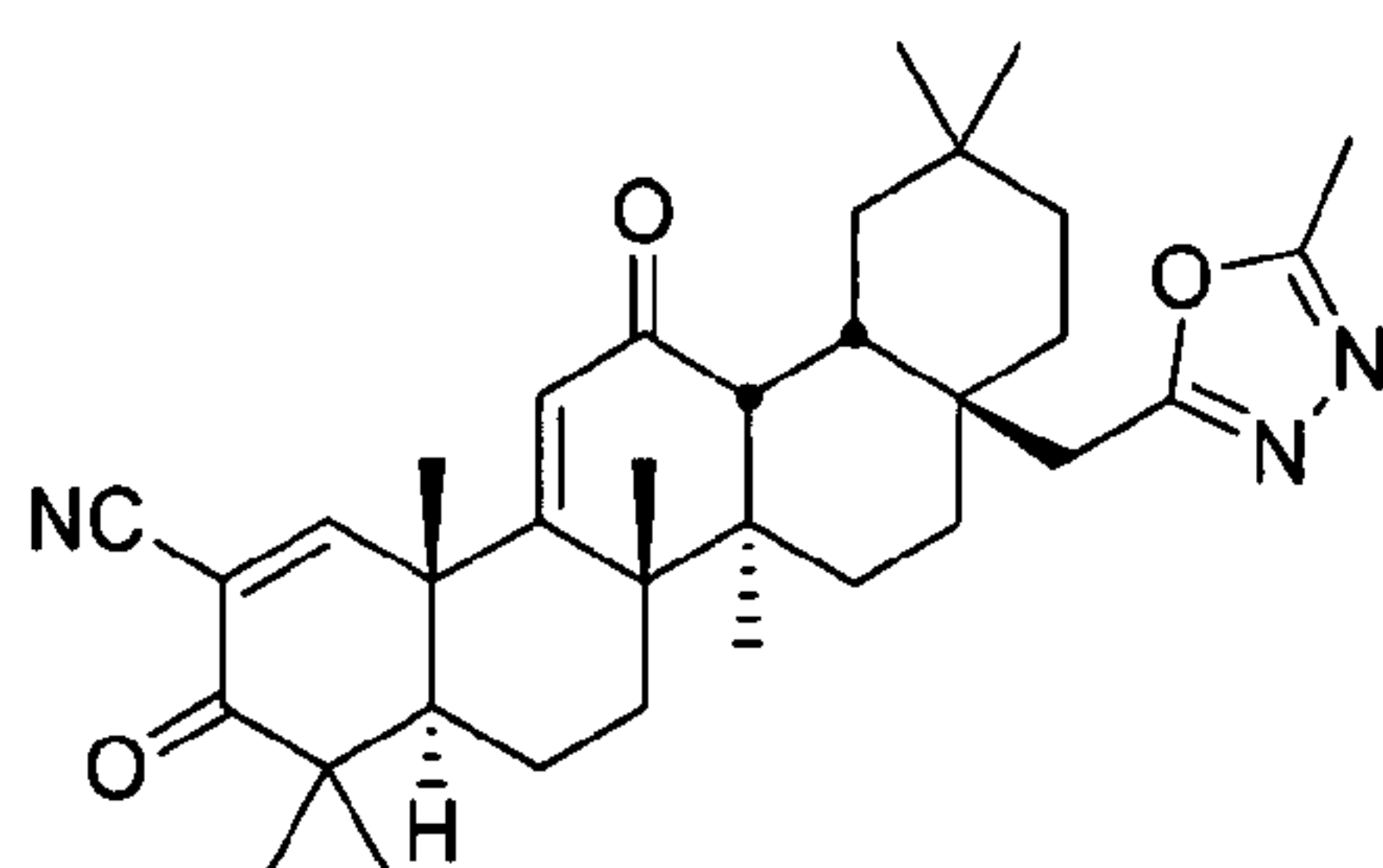
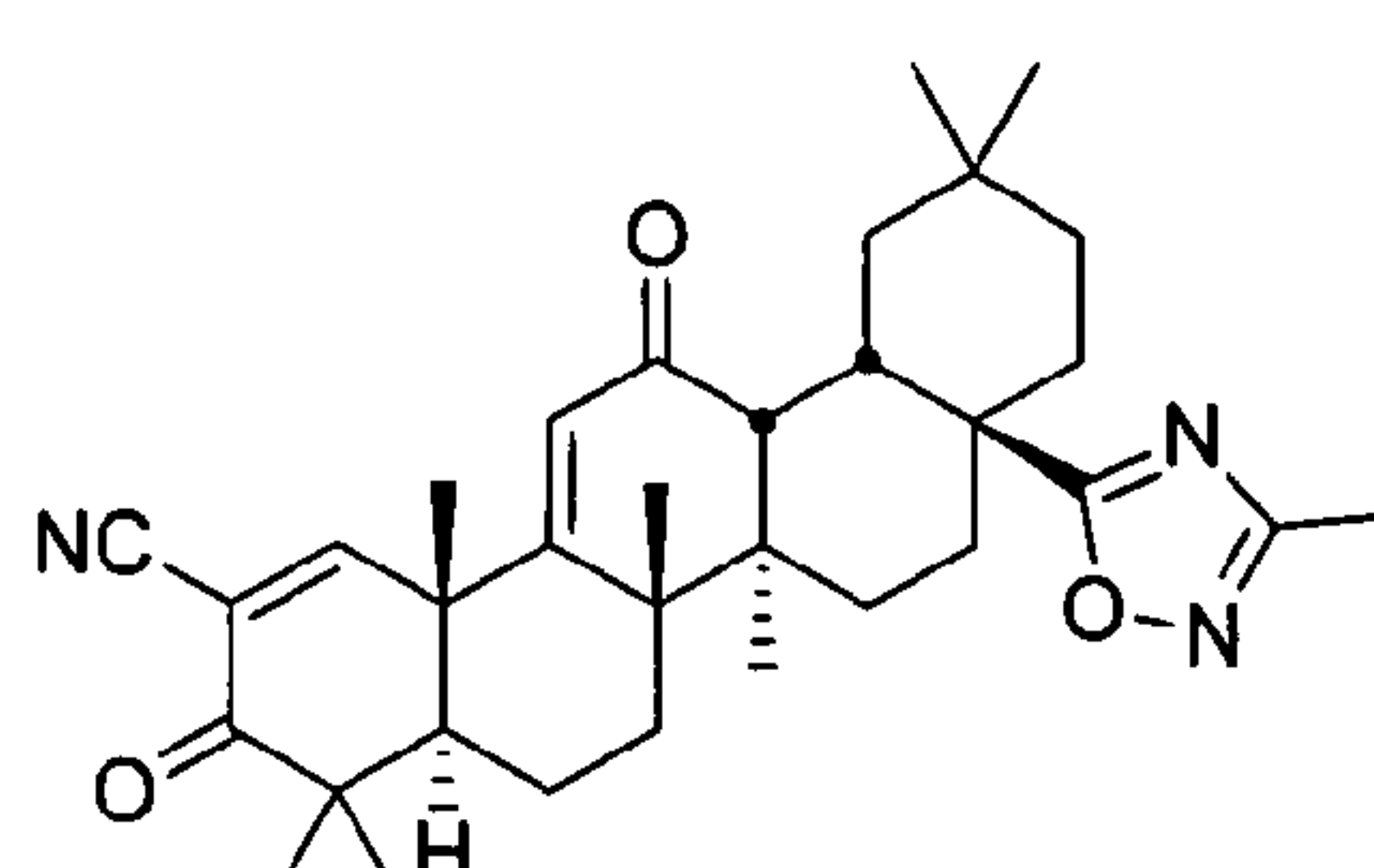
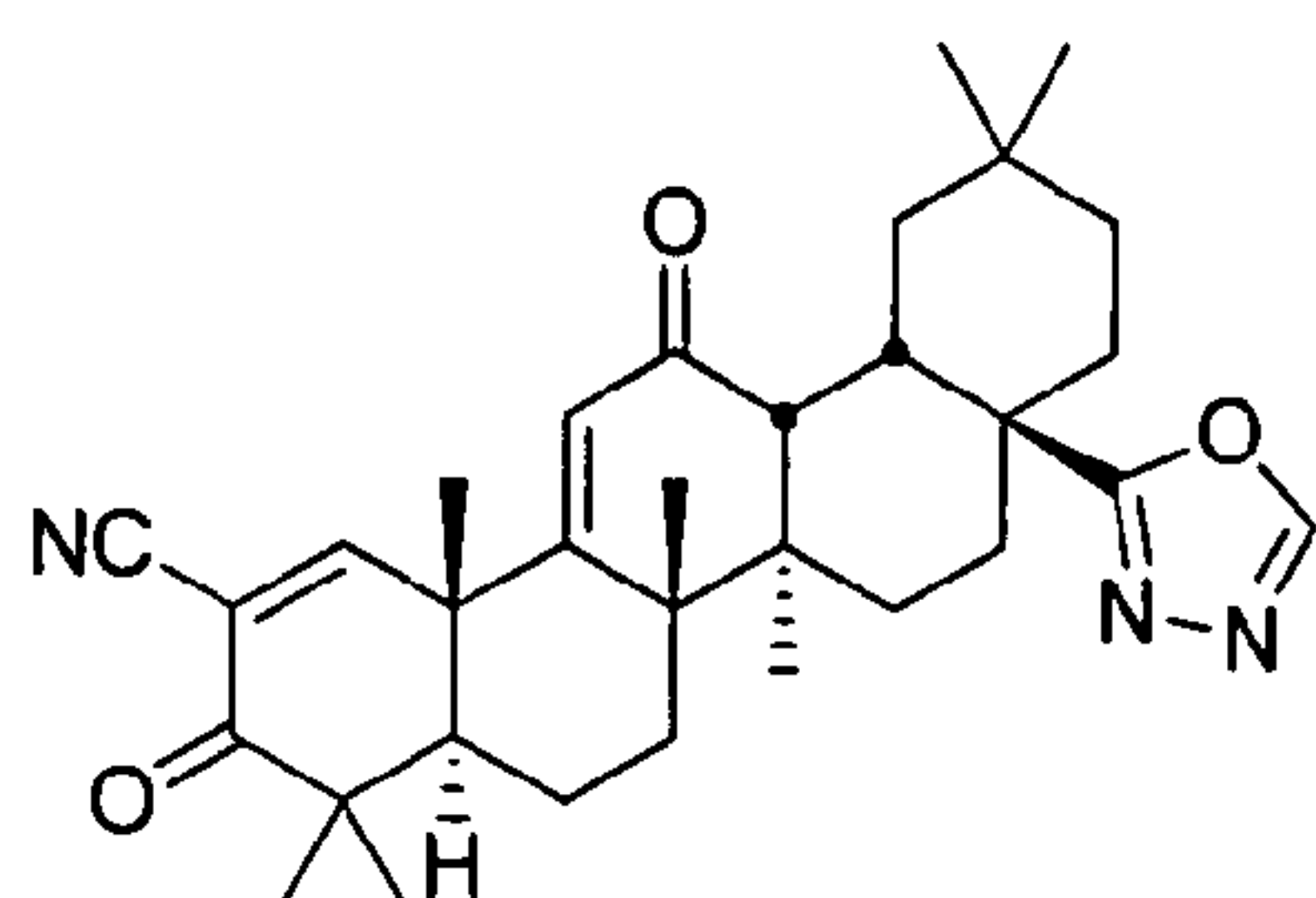
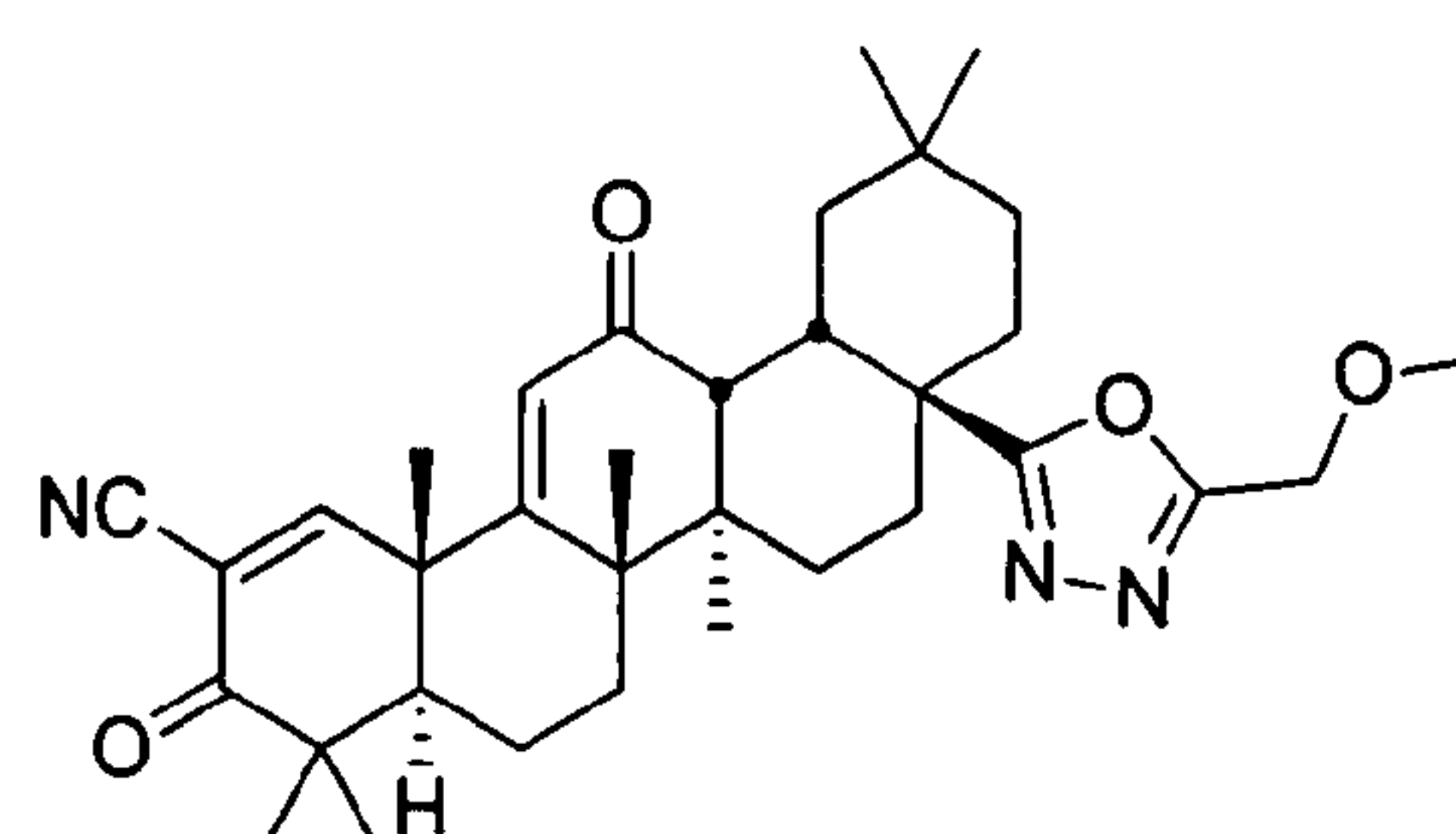
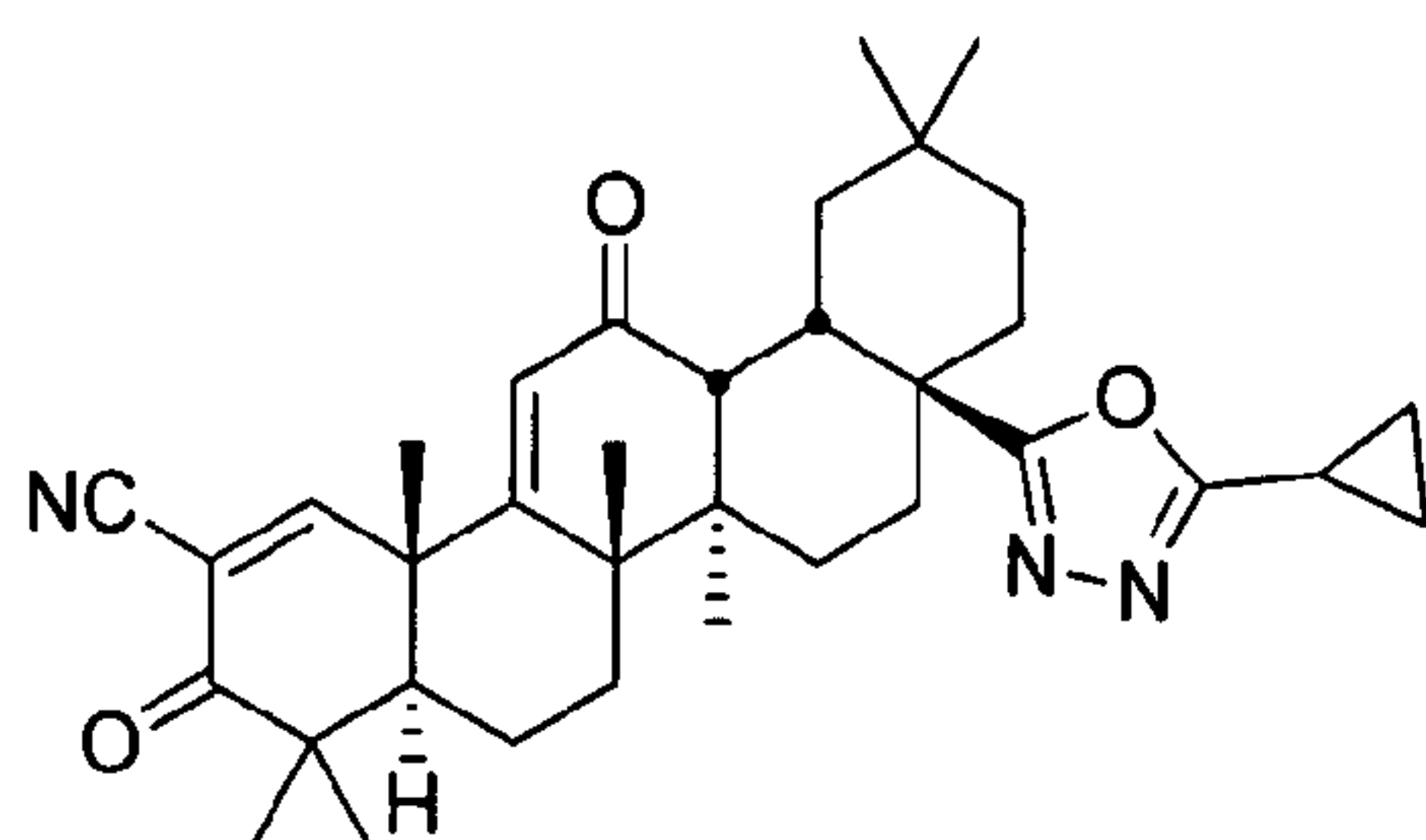
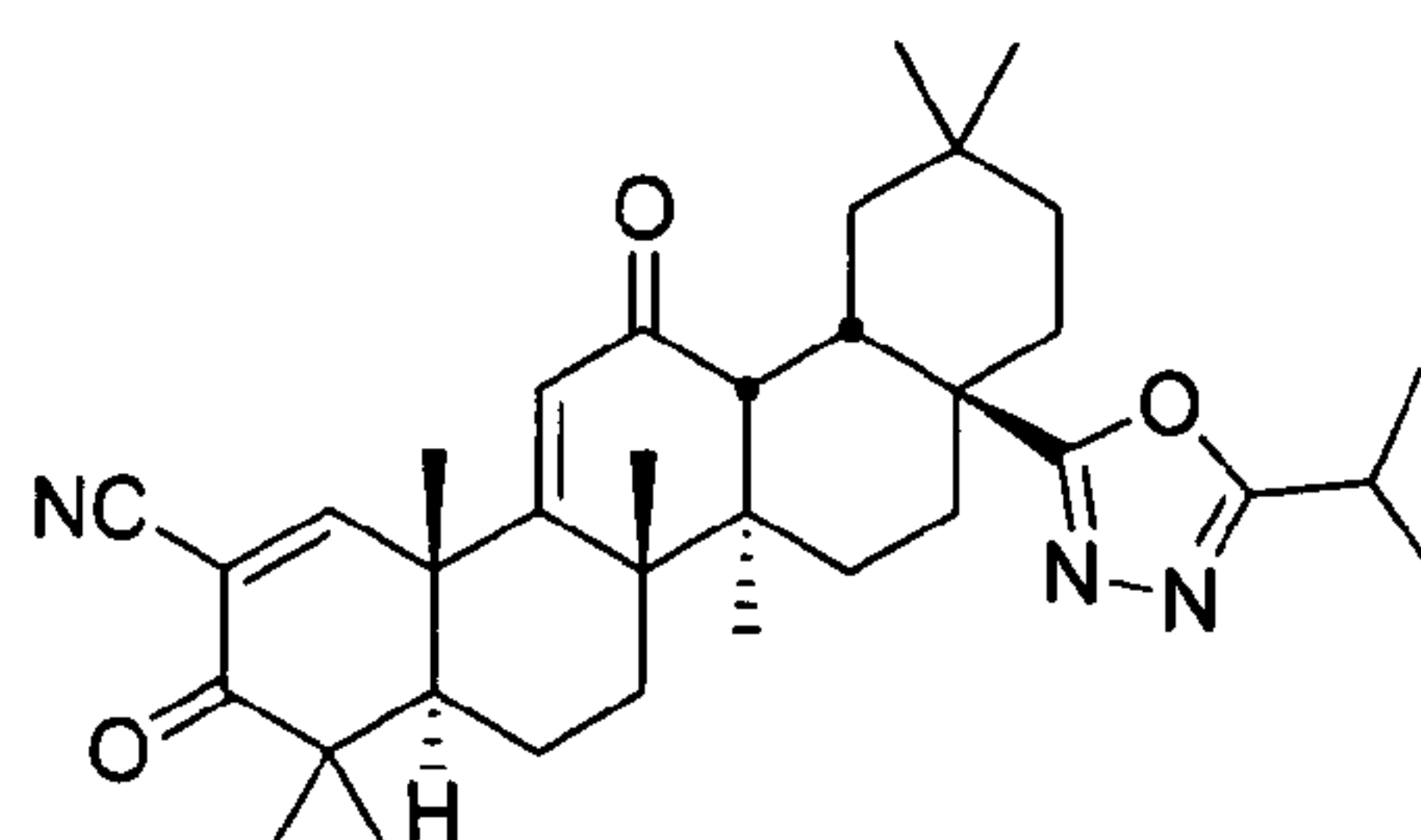
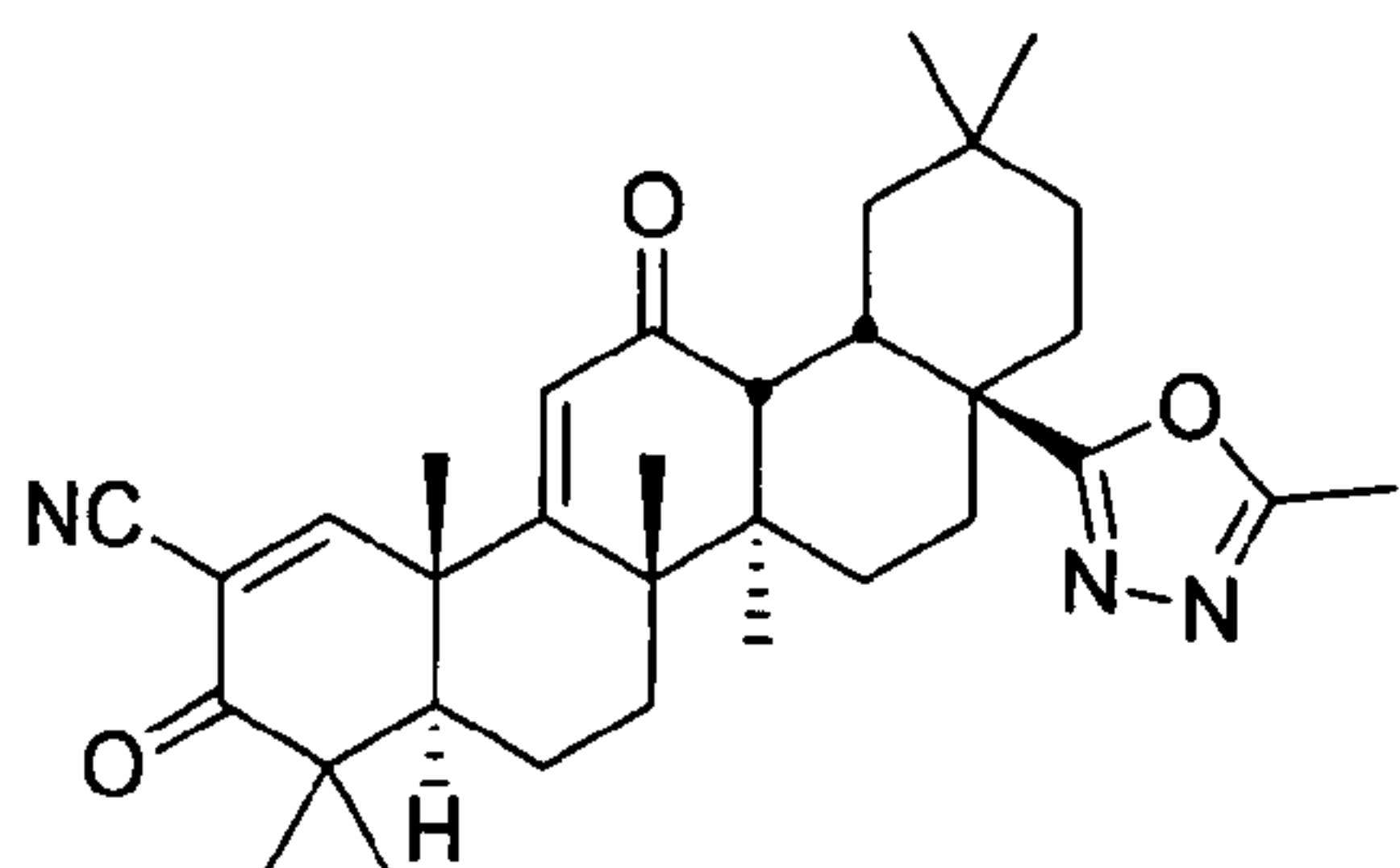
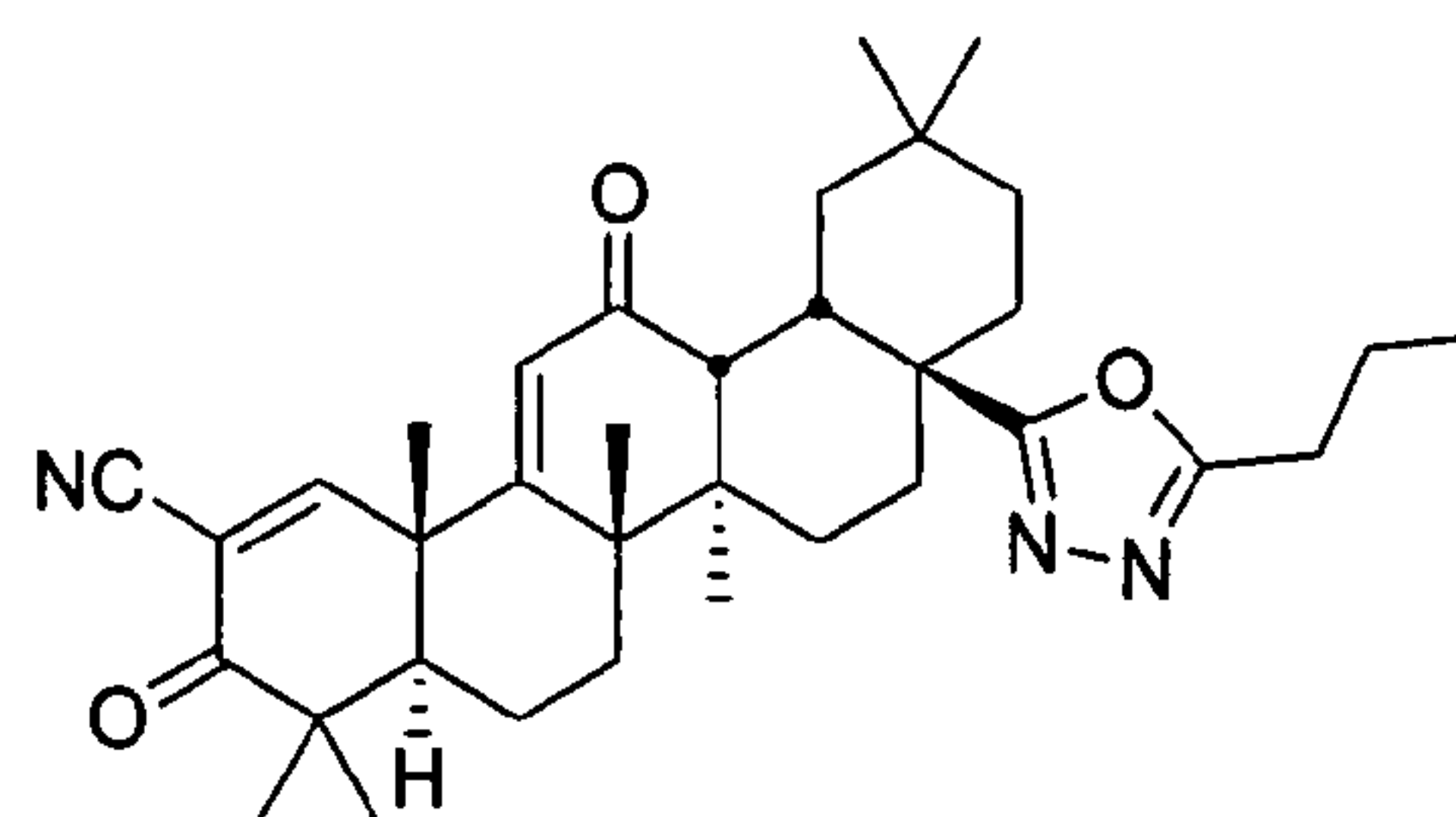
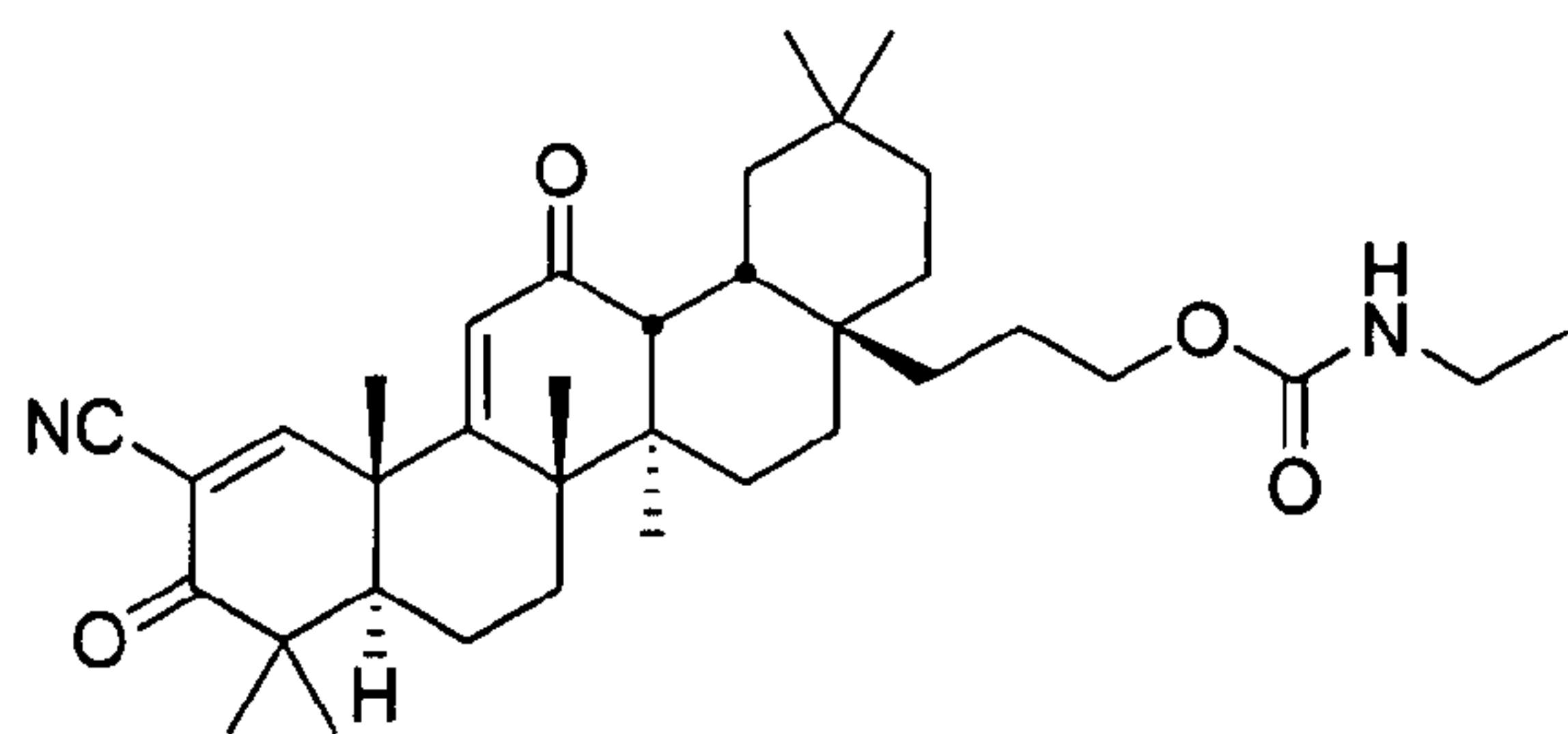


...

...







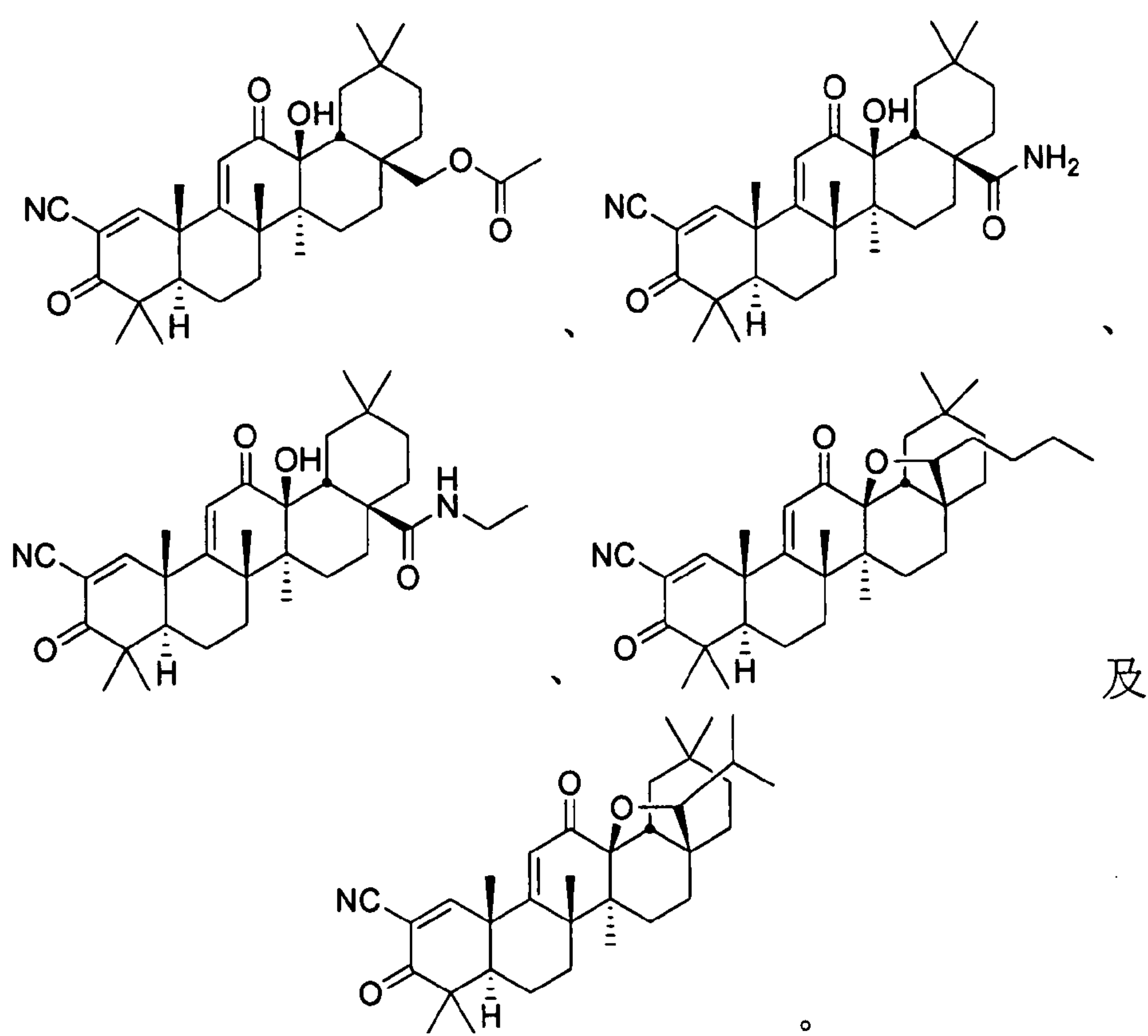


表21匯總若干該等化合物之活體外結果，其中RAW264.7巨噬細胞利用DMSO或藥物以各種濃度(nM)預處理2小時，且然後用20 ng/mL IFN γ 處理24小時。媒劑中之NO濃度係使用革利士試劑系統(Griess reagent system)測定；細胞活力係使用WST-1試劑測定。NQO1 CD代表誘導NQO1 (Nrf2調控之抗氧化酶)在Hep1c1c7鼠類肝癌細胞中之表現2倍增加所需之濃度(Dinkova-Kostova等人，2005)。所有該等結果比(例如)母體石竹素分子之活性大若干數量級。部分地由於Nrf2活化造成之抗氧化途徑之誘導提供對抗氧化性應力及發炎之重要保護效應，因此RTA 402之類似物亦可用於治療及/或預防諸如肺動脈高血壓等疾病。

表21. 阻抑IFN γ 誘導之NO產生

工作ID	RAW264.7 (20 ng/ml IFN)		Hep1c1c7細胞
	NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀	NQO1 CD
RTA 401	~10 nM	> 200 nM	2.3 nM
RTA 402	2.2 nM	80 nM	1.0 nM

工作ID	RAW264.7 (20 ng/ml IFN)		Hepa1c1c7細胞
	NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀	NQO1 CD
RTA 403	~0.6 nM	100 nM	3.3 nM
RTA 404	5.8 nM	100 nM	n/a
RTA 405	6 nM	~200 nM	n/a
TP-225	~0.4 nM	75 nM	0.28 nM

不受限於理論，本發明化合物(例如，RTA402)之效能大部分係源於 α,β -不飽和羰基之加成。在活體外分析中，化合物之大部分活性可因引入二硫蘇糖醇(DTT)、N-乙醯基半胱胺酸(NAC)或麩胱甘肽(GSH)而消除；含硫醇部分與 α,β -不飽和羰基相互作用(Wang等人，2000；Ikeda等人，2003；2004；Shishodia等人，2006)。生物化學分析已確立RTA 402直接與IKK β 上之關鍵半胱胺酸殘基(C179)相互作用(參見下文)並抑制其活性(Shishodia等人，2006；Ahmad等人，2006)。IKK β 藉助「經典」途徑控制NF- κ B之活化，該途徑涉及磷酸化誘導之I κ B降解，此導致NF- κ B二聚體釋放至細胞核。在巨噬細胞中，此途徑負責響應於TNF α 及其他促發炎刺激許多促發炎分子之產生。

RTA 402亦在不同層面抑制JAK/STAT信號傳導途徑。JAK蛋白質當藉由配體(例如干擾素及介白素)活化時募集至跨膜受體(例如，IL-6R)。JAK然後磷酸化受體之細胞內部分，此導致STAT轉錄因子募集。STAT然後由JAK磷酸化，形成二聚體，並易位至核，在其中其活化若干涉及發炎之基因的轉錄。RTA 402抑制組成型及IL-6誘導之STAT3磷酸化及二聚體形成並直接結合至STAT3 (C259)及JAK1之激酶結構域(C1077)中之半胱胺酸殘基。生物化學分析亦已確立，三萜類直接與Keap1上之關鍵半胱胺酸殘基相互作用(Dinkova-Kostova等人，2005)。Keap1係肌動蛋白連結蛋白質，其在正常條件下保持轉錄因子Nrf2掩蔽於細胞質中(Kobayashi及Yamamoto, 2005)。氧化性應力導致Keap1上之調控性半胱胺酸殘基氧化且造成Nrf2之釋放。Nrf2然

後易位至核並結合至抗氧化反應元件(ARE)，導致許多抗氧化及抗發炎性基因之轉錄活化。Keap1/Nrf2/ARE途徑之另一靶標係血紅素加氧酶1 (HO-1)。HO-1使血紅素分解為膽紅素及一氧化碳且扮演許多抗氧化及抗發炎性作用(Maines及Gibbs, 2005)。HO-1最近已顯示有力地由三萜類誘導(Liby等人，2005)，包括RTA 402。RTA 402及許多結構類似物亦已顯示係其他2期蛋白質之表現的有效誘導物(Yates等人，2007)。RTA 402係NF- κ B活化之有效抑制劑。此外，RTA 402活化Keap1/Nrf2/ARE途徑且誘導HO-1之表現。

所採用之化合物可使用以下所闡述之方法製造：Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)；Honda等人(2002)；及美國專利申請公開案第2009/0326063號、第2010/0056777號、第2010/0048892號、第2010/0048911號、第2010/0041904號、第2003/0232786號、第2008/0261985號及第2010/0048887號，所有該等均以引用的方式併入本文中。該等方法可使用熟悉此項技術者應用之有機化學的原理及技術進一步修改及最佳化。該等原理及技術教示於(例如) *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007)中，其亦以引用的方式併入本文中。

本發明方法中所採用之化合物可含有一或多個不對稱取代之碳或氮原子，且可以光學活性或外消旋形式分離。因此，除非明確指出特定立體化學或異構體形式，否則意欲涵蓋結構之所有對掌性、非鏡像異構、外消旋、差向異構及幾何異構形式。化合物可作為外消旋物及外消旋混合物、單一鏡像異構物、非鏡像異構混合物及個別非鏡像異構物存在。在一些實施例中，獲得單一非鏡像異構物。本發明化合物之對掌性中心可具有S或R組態。

根據本發明方法可使用本發明化合物之多晶型(例如，CDDO-Me之形式A及B)。形式B展現令人驚訝地比形式A好之生物利用度。特定

地，當猴子於明膠膠囊中經口接受等效劑量之兩種形式時，在猴子中形式B之生物利用度高於形式A CDDO-Me之生物利用度。參見美國專利申請公開案第2009/0048204號，其整體內容以引用的方式併入本文中。

CDDO-Me (RTA 402)之「形式A」未經溶劑化(無水)且可藉由獨特晶體結構來表徵，其具有 $P4_3 2_1 2$ (編號96)單位晶胞尺寸為 $a=14.2$ Å、 $b=14.2$ Å及 $c=81.6$ Å之空間群，且由堆積結構來表徵，由此三個分子沿結晶 b 軸以螺旋形式堆積。在一些實施例中，形式A亦可藉由在約 8.8 、 12.9 、 13.4 、 14.2 及 $17.4^\circ 2\theta$ 處包含顯著繞射峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案($\text{CuK}\alpha$)來表徵。在一些變化形式中，形式A之X-射線粉末繞射實質上如圖1A或圖1B中所示。

不像形式A，CDDO-Me之「形式B」係單相，但缺乏此一界定晶體結構。形式B之試樣展示沒有長程分子相關性，即，高於大約 20 Å。此外，形式B試樣之熱分析揭示玻璃轉化溫度(T_g)在約 120°C 至約 130°C 之範圍內。與此相比，有序之奈米結晶材料不會展現 T_g ，而是僅展現熔融溫度(T_m)，高於此溫度結晶結構變為液體。形式B之特點為不同於形式A (圖1A或圖1B)之XRPD譜(圖1C)。由於其不具有界定晶體結構，因此形式B同樣缺乏清楚的XRPD峰(例如彼等作為形式A之典型者)，且相反特徵在於一般「暈」XRPD圖案。具體而言，非結晶形式B屬「X-射線非晶形」固體之類別，此乃因其XRPD圖案展現三個或更少之主要繞射暈。在此類別內，形式B係「玻璃質」材料。

CDDO-Me之形式A及形式B易於自化合物之各種溶液製備。舉例而言，形式B可藉由在MTBE、THF、甲苯或乙酸乙酯中快速蒸發或緩慢蒸發製備。形式A可以若干途徑製備，包括經由CDDO-Me於乙醇或甲醇中之溶液的快速蒸發、緩慢蒸發或緩慢冷卻。CDDO-Me於丙酮中之製備可使用快速蒸發產生形式A或使用緩慢蒸發產生形式B。

各種表徵手段可一起使用以將形式A及形式B CDDO-Me彼此及CDDO-Me之其他形式區分開。適用於此目的之例示性技術係固態核磁共振(NMR)、X-射線粉末繞射(比較圖1A及B與圖1C)、X-射線結晶學、差示掃描熱分析(DSC)、動態蒸氣吸附/解吸(DVS)、卡爾·費歇爾分析(Karl Fischer analysis, KF)、高溫顯微術、調幅式差示掃描熱分析、FT-IR及拉曼光譜學(Raman spectroscopy)。具體而言，XRPD及DSC數據之分析可區分CDDO-Me之形式A、形式B及半苯甲酸鹽形式。參見美國專利申請公開案第2009/0048204號，其整體內容以引用的方式併入本文中。

關於CDDO-Me之多晶型的額外細節闡述於美國專利申請公開案第2009/0048204號、PCT公開案WO 2009/023232及PCT公開案WO 2010/093944，該等之整體內容均以引用的方式併入本文中。

本文所揭示化合物之非限制性特定調配物包括CDDO-Me聚合物分散劑。參見例如PCT公開案WO 2010/093944，其整體內容以引用方式併入本文中。本文所報告之一些調配物展現比微粒化形式A或奈米結晶形式A調配物高之生物利用度。另外，基於聚合物分散劑之調配物證實相對於微粒化形式B調配物進一步驚奇的改良經口生物利用度。舉例而言，甲基丙烯酸共聚物C型及HPMC-P調配物在個體猴子中顯示最高生物利用度。

本發明方法中所用之化合物亦可以前藥形式存在。由於前藥增強若干期望之醫藥性質，例如，溶解性、生物利用度、製造等，因此在本發明之一些方法中所採用之化合物可(若期望)以前藥形式遞送。因此，本發明涵蓋本發明化合物之前藥以及遞送前藥之方法。本發明中所採用化合物之前藥可藉由以修飾將在常規操作或活體內裂解為母體化合物之方式修飾化合物中存在之官能基來製備。因此，前藥包括(例如)本文所述之化合物，其中羥基、胺基或羧基鍵結至任一基團以

當前藥投與給個體時，裂解以分別形成羥基、胺基或羧基。

應認識到，形成本發明任一鹽之一部分的具體陰離子或陽離子並不嚴格，只要該鹽作為整體係藥理學上可接受的即可。醫藥上可接受之鹽的實例及其製備方法以及用途呈現於 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002)中，其以引用的方式併入本文中。

本發明方法中所用之化合物亦可具有優於此項技術中已知用於本文所述適應症之化合物的以下優點：可更有效，毒性更小，作用時間更長，更強效，產生更少之副作用，更易於吸收，具有更好之藥物動力學曲線(例如，更高之經口生物利用度及/或更低之清除率)及/或具有其他有用之藥理學、物理或化學性質。

PAH係實質上不同於全身性高血壓之疾病。PAH之特徵在於由於增加之肺血管阻力而致之高肺動脈及右心室壓力；全身性高血壓之特徵在於升高之全身性循環壓力。通常，患有PAH之患者不會患有全身性高血壓。

PAH之症狀已熟知。此外，該等病況之動物模型已用於最佳化劑量(參見，Bauer等人，2007，其整體以引用的方式併入本文中)。熟悉此項技術者應能夠無需過度試驗即確定最佳劑量。

由於藥物作為全身性高血壓之治療可能係有效的並不意味著其用於治療PAH亦將有效。舉例而言，有效用於治療全身性高血壓之血管舒張藥物(例如ACE-抑制劑卡托普利(Captopril))在患有PAH之患者中可惡化肺動脈高血壓及RV衰竭。用於治療全身性高血壓之藥物對PAH之潛在有害效應之證據由Packer (1985)給出，其以引用的方式併入。此限制之一種已知例外係大約15%-20%患有特發性PAH之患者響應於鈣通道阻斷劑，該等藥劑亦可用於治療全身性高血壓。為測定患者是否患有所謂的「反應性」PAH且可響應於利用鈣通道阻斷劑之療

法，PAH之診斷性評估包括肺動脈導管插入及用腺苷、前列腺環素或吸入一氧化氮之急性挑戰。若利用該等藥劑中之一者患者之平均肺動脈壓具有大於10 mm Hg降低且平均肺動脈壓降至小於或等於40 mm Hg，則可實施以確定患者是否將響應於鈣通道阻斷劑之測試(Rich等人，1992；Badesch等人，2004)。若平均肺動脈壓響應於腺苷、前列腺環素或吸入一氧化氮存在20%或更多之降低，則一些臨床醫師認為PAH有反應性。在利用鈣通道阻斷劑測試之前實施利用前列腺環素、腺苷或吸入一氧化氮之急性血管反應性測試之原因在於一些先前未顯示具有急性血管反應性給予鈣通道阻斷劑之患者死亡(Badesch等人，2004)。此複雜評估及治療演算法著重於用於治療全身性高血壓之藥物未必適於患有PAH之患者。

III. 肺動脈高血壓

肺動脈高血壓係一種危及生命之疾病，其特徵在於肺動脈壓之顯著及持續升高及肺血管阻力之增加，此導致右心室(RV)衰竭及死亡。目前用於治療慢性肺動脈高血壓之治療途徑主要提供症狀緩解以及預後之一些改良。儘管假設為所有治療，但缺少大多數途徑之直接抗增殖效應的證據。另外，大多數目前所應用藥劑之使用受困於不期望副作用或不方便之藥物投與途徑。高血壓肺動脈之病理學改變包括內皮損傷、增殖及血管平滑肌細胞(SMC)之過度收縮。

無明顯病因之PAH稱為原發性肺高血壓(「PPH」)。最近，已表徵各種與此病症相關聯之病理生理學變化，其包括血管收縮、血管重塑(即肺阻力血管之中膜及內膜二者增殖)及原位血栓形成(例如，D'Alonzo 等人，1991；Palevsky 等人，1989；Rubin, 1997；Wagenvoort 及 Wagenvoort, 1970；Wood, 1958)。血管及內皮穩態之受損係自降低之前列腺環素(PGI₂)合成、增加之凝血脂素產生、降低之一氧化氮形成及增加之內皮素-1合成證明(Giaid及Saleh, 1995；Xue

及Johns, 1995)。已報告PPH中肺動脈血管平滑肌細胞之細胞內游離鈣濃度升高。

肺動脈高血壓(PAH)定義為影響肺小動脈導致肺動脈壓及肺血管阻力升高但具有正常或僅輕度升高之左側填充壓力之肺血管疾病(McLaughlin及Rich, 2004)。PAH係由影響肺脈管系統之疾病集群造成。PAH可由以下引起或與其相關聯：膠原血管病症(例如全身性硬化症(硬皮症))、未修正之先天性心臟病、肝疾病、門靜脈高血壓、HIV感染、C型肝炎、某些毒素、脾切除術、遺傳性出血性毛細管擴張症及原發性基因異常。具體而言，骨形態發生蛋白2型受體(TGF- β 受體)中之突變已鑑別為家族原發性肺高血壓(PPH)之病因(Lane等人, 2000；Deng等人, 2000)。據估計6%之PPH病例係家族性的，且剩餘病例係「偶發性的」。PPH之發生率據估計為每1百萬人口大約1例。PAH之第二病因具有高得多之發病率。PAH之病理特徵係肺之叢狀病灶，其係由小前毛細管肺小動脈中之阻塞性內皮細胞增殖及血管平滑肌細胞肥大組成。PAH係與高死亡率相關聯之進行性疾病。患有PAH之患者可發展右心室(RV)衰竭，其程度預測後果(McLaughlin等人, 2002)。

PAH之評估及診斷由McLaughlin及Rich (2004)及McGoon等人(2004)評論。臨床病史(例如呼吸短促之症狀)、PAH之家族病史、風險因子之存在及身體檢查、胸部X-射線及心電圖上之發現可導致懷疑PAH。評估中之下一步驟通常將包括超音波心電圖。超音波心電圖可用於自三尖瓣回流噴射之都蔔勒分析(Doppler analysis)估計肺動脈壓。超音波心電圖亦可用於評估右心室及左心室之功能及瓣膜性心臟病(例如二尖瓣狹窄及主動脈瓣狹窄)之存在。超音波心電圖亦可用於診斷先天性心臟病，例如未修正之心房中膈缺陷或開放性動脈導管。超音波心電圖上與PAH之診斷一致之發現將包括：1) 都卜勒升高之

肺動脈壓之證據；2) 右心房擴大；3) 右心室擴大及/或肥大；4) 不存在二尖瓣狹窄、肺狹窄及主動脈瓣狹窄；5) 正常大小或小的左心室；6) 相對保留或正常之左心室功能。為確認PAH之診斷，心臟導管插入以直接量測心臟右側及肺脈管系統中之壓力係強制性的。亦需要肺毛細血管楔壓(PCWP)之精確量測，其給出左心房及左心室舒張末期壓力之精確估計。若不能獲得精確PCWP，則建議藉由左心導管插入直接量測LV舒張末期壓力。根據定義，患有PAH之患者應具有低或正常PCWP。然而，在PAH之晚期，PCWP可變得稍微升高，儘管通常不大於16 mm Hg (McLaughlin及Rich, 2004；McGoon等人，2004)。成人中平均肺動脈壓之正常上限係19 mm Hg。平均肺動脈壓之常用定義係肺動脈收縮壓值的三分之一加肺動脈舒張壓之三分之二。嚴重PAH可定義為平均肺動脈壓大於或等於25 mm Hg，其中PCWP小於或等於15-16 mm Hg，且肺血管阻力(PVR)大於或等於240 dyne sec/cm⁵。肺血管阻力係定義為平均肺動脈壓減去PCWP，除以心輸出量。將此比率乘以80以dyne sec/cm⁵表達結果。PVR亦可以毫米Hg/公升/分鐘來表達，其稱為伍德單位(Wood Unit)。正常成年人之PVR係67±23 dyne sec/cm⁵或1伍德單位 (McLaughlin及Rich, 2004；McGoon等人，2004；Galie等人，2005)。在測試用於PAH之藥物效能的臨床試驗中，通常排除患有左側心肌疾病或瓣膜性心臟病之患者 (Galie等人，2005)。

可根據世界衛生組織(WHO)分類法(修改後之紐約協會功能分類)評價患者之肺動脈高血壓狀態，如下文詳細說明：

I類-患者具有肺高血壓，但不限制體能活動。普通的體能活動不會造成過度呼吸困難或疲乏、胸部疼痛或接近暈厥。

II類-患者具有肺高血壓，導致稍微限制體能活動。他們在休息時感到舒適。普通的體能活動會造成過度呼吸困難或疲乏、胸部疼痛

或接近暈厥。

III類-患者具有肺高血壓，導致明顯限制體能活動。他們在休息時感到舒適。比更輕度之普通活動會造成過度呼吸困難或疲乏、胸部疼痛或接近暈厥。

IV類-患者具有肺高血壓，且不能在無症狀的情況下進行任何體能活動。該等患者顯示右心臟衰竭之徵象。甚至在休息時可存在呼吸困難及/或疲乏。任何體能活動均使不適增加。

曾經，與連同抗凝血劑療法結合之PAH之唯一有效之長期療法係連續靜脈內投與前列腺環素(亦稱為依前列醇(PGI₂)) (Barst等人，1996；McLaughlin等人，1998)。後來，非選擇性內皮素受體拮抗劑波生坦顯示用於治療PAH之效能(Rubin等人，2002)。作為在治療PAH中具有效能之第一經口生物可利用藥劑，波生坦代表顯著進步。然而，當前PAH之主要治療類別係利用選擇性內皮素A型受體拮抗劑治療(Galie等人，2005；Langleben等人，2004)。磷酸二酯酶V型(PDE-V)之抑制劑(包括西地那非及他達拉非)已批准用於PAH之治療(Lee等人，2005；Kataoka等人，2005)。PDE-V抑制使得環GMP增加，此導致肺脈管系統之血管舒張。曲前列環素(PGI₂之類似物)可經皮下投與給適當選擇之患有PAH之患者(Oudiz等人，2004；Vachieri及Naeije, 2004)。另外，伊洛前列素(另一前列腺環素類似物)可以噴霧形式藉由直接吸入投與(Galie等人，2002)。利奧西哌(可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之刺激劑)亦已批准用於治療PAH。該等藥劑後用於治療多種病因之PAH，包括與家族性PAH相關聯或由其引發之PAH(原發性肺高血壓或PPH)、特發性PAH、硬皮症、混合性結締組織疾病、全身性紅斑狼瘡、HIV感染、毒素(例如苯丁胺(phentermine)/氟苯丙胺(fenfluramine))、先天性心臟病、C型肝炎、肝硬化、慢性血栓栓塞性肺動脈高血壓(遠端或不能手術的)、遺傳性出血性毛細管擴張症及脾

切除術。所有批准用於PAH之藥劑基本上在效果上使血管舒張。因此，其僅解決PAH總體病理學之一部分。不受限於理論，與此相比，本發明化合物除其對血管緊張性之效應以外具有有記錄之抗發炎性及抗增殖效應，潛在地以更全面的方式解決PAH病理學。另外，據信Nrf2之活化對粒線體功能具有積極效應，其潛在地解決PAH之代謝及能量態樣(Sutendra, 2014； Hayes及Dinkova-Kostova, 2014)。

IV. 心血管疾病

本發明化合物及方法可用於治療患有心血管疾病之患者。參見美國專利申請案第12/352,473號，其整體以引用的方式併入本文中。心血管(CV)疾病係全世界死亡率之尤其最重要原因，且在許多發達國家係死亡之根本原因。CV疾病之病因複雜，但大多數原因涉及血液至關鍵器官或組織之供應不足或完全破壞。頻繁地此一狀態係由一或多個動脈粥樣硬化斑塊之破裂而引起，此導致形成血栓，堵塞關鍵器官中之血流。該血栓形成係心臟病發作之基本原因，其中一或多個冠狀動脈阻塞且至自身心臟之血流中斷。所產生之缺血高度因缺血性事件期間之氧缺乏及血流恢復之後自由基之過度形成二者(稱為缺血性再灌注損傷之現象)而損害心臟組織。當大腦動脈或其他主要血管被血栓形成阻塞時，在血栓性中風期間在大腦中發生類似損害。與此相比，出血性中風涉及血管破裂且滲出至周圍腦組織。此由於存在大量游離血紅素及其他反應性物質在出血之最接近區域中產生氧化性應力且由於受損之血流造成大腦之其他部分中缺血。蛛網膜下出血(其經常伴隨腦血管痙攣)亦造成大腦中之缺血/再灌注損傷。

或者，動脈粥樣硬化在關鍵血管中亦如此廣泛以致發展狹窄(動脈變窄)且至關鍵器官(包括心臟)之血流長期不足。該長期缺血可導致許多類型之終端器官損傷，包括與充血性心臟衰竭相關聯之心臟肥大。

當動脈之襯裡(內皮)的身體缺陷或損傷觸發血管平滑肌細胞之增殖及白血球至受影響區域之浸潤的發炎性反應時，發生動脈粥樣硬化(導致許多形式之心血管疾病的潛在缺陷)。最終，可形成稱為動脈粥樣硬化斑塊(包含上述細胞與膽固醇攜載脂蛋白及其他物質之沈積物的組合)之複合性病變(例如，Hansson等人，2006)。

一個研究發現RTA dh404減輕糖尿病相關動脈粥樣硬化。在此研究中，使用動物模型連同作為RTA 402之替代的RTA dh404。特定而言，發現利用RTA dh404以相反劑量依賴方式治療減少弓部、胸部及腹部主動脈之斑塊以及減弱主動脈竇內之病灶沈積(Tam等人，2014，其整體以引用的方式併入本文中)。

心血管疾病之醫藥治療包括預防性治療(例如使用意欲降低血壓或膽固醇及脂蛋白之循環含量的藥物)以及經設計以降低血小板及其他血液細胞之黏附傾向之治療(由此降低斑塊進展之速率及血栓形成之風險)。最近，已引入藥物(例如鏈激酶及組織纖維蛋白溶酶原活化劑)並用於溶解血栓並恢復血液流動。手術治療包括冠狀動脈旁路移植術以產生替代血液供應、球囊血管成形術以壓縮斑塊組織並增加動脈腔之直徑及頸動脈內膜切除術以移除頸動脈中之斑塊組織。該等治療、尤其球囊血管成形術可藉由使用經設計以支撐受影響區域中之動脈壁及保持血管打開之支架、可膨脹篩管來實現。最近，藥物溶析支架之使用已變得普遍以防止受影響區域中之術後再狹窄(動脈之再狹窄)。該等裝置係經含有抑制細胞增殖之藥物(例如，太平洋紫杉醇或雷帕黴素)的生物相容性聚合物基質塗覆的細絲支架。聚合物允許藥物在受影響區域中之緩慢局部釋放，同時最小化非靶標組織之暴露。儘管該等治療提供顯著益處，但心血管疾病之死亡率仍較高且在治療心血管疾病中仍存在顯著未滿足之需求。

如上所述，HO-1之誘導已在許多心血管疾病模型中顯示係有益

的，且HO-1表現之低含量臨床上已與升高之CV疾病相關。因此，本發明化合物可用於治療或預防各種心血管病症，其包括(但不限於)動脈粥樣硬化、高血壓、心肌梗塞、慢性心臟衰竭、中風、蛛網膜下出血及再狹窄。

V. 醫藥調配物及投與途徑

將本發明化合物投與給患者應慮及藥物之毒性(若有)遵循醫藥投與之一般方案。預計將視需要重複治療週期。

本發明化合物可藉由各種方法投與，例如，經口或藉由注射(例如皮下、靜脈內、腹膜內等)。取決於投與途徑，活性化合物可由材料塗覆以保護化合物免於酸及可使化合物失活之其他自然條件之作用。該等亦可藉由疾病或傷口位點之連續灌注/輸注來投與。顯示經改良經口生物利用度之調配物(包括基於聚合物之CDDO-Me分散劑)之特定實例提供於美國申請案第12/191,176號中，其整體以引用的方式併入本文中。熟悉此項技術這應認識到，可使用其他製造方法以產生本發明具有等效性質及效用之分散劑(參見Repka等人，2002及本文引用之參考文獻)。該等替代方法包括(但不限於)溶劑蒸發、擠壓(例如熱熔融擠出)及其他技術。

為藉由除非經腸投與以外之途徑投與治療化合物，可需要用材料塗覆該化合物或與該化合物共投與以防止其失活。舉例而言，治療化合物可於適當載劑(例如脂質體)或稀釋劑中投與患者。醫藥上可接受之稀釋劑包括生理鹽水及水性緩衝溶液。脂質體包括水包油包水型CGF乳液以及習用脂質體(Strejan等人，1984)。

治療化合物亦可非經腸、經腹腔內、經脊柱內或經腦內投與。分散劑亦可在(例如)甘油、液體聚乙二醇及其混合物中及在油中製備。在一般儲存及使用條件下，該等製劑可含有防腐劑以防止微生物生長。

適用於注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(在水可溶之情況下)或分散劑及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散劑之無菌粉末。在所有情形中，組合物必須無菌且必須在存在易注射性(syringability)之意義上係流體。其在製造及儲存條件下必須穩定且必須針對諸如細菌及真菌等微生物之污染作用進行防腐。載劑可為溶劑或分散劑介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及諸如此類)、其適宜混合物及植物油。可(例如)藉由使用塗層(例如卵磷脂)、在分散劑情形中藉由維持所需粒徑且藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。可藉由各種抗細菌及抗真菌試劑來達成微生物作用之預防，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞(thimerosal)及諸如此類。在許多情形中，較佳應在組合物中包括等滲劑，例如糖、氯化鈉或多元醇，例如甘露醇及山梨醇。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收之藥劑(例如，單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

無菌可注射溶液可藉由以下步驟來製備：將所需量治療化合物納入具有上文所列舉成份中之一者或其組合(若需要)的適宜溶劑中，隨後進行過濾滅菌。通常，分散劑可藉由將治療化合物納入含有基本分散介質及來自彼等上文所列舉者之所需其他成份的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，其可自預先經無菌過濾之溶液產生活性成份(即，治療化合物)與任一額外期望成份之粉末。

治療化合物可(例如)與惰性稀釋劑或可吸收之可食用載劑一起經口投與。亦可將治療化合物及其他成份包封於硬殼或軟殼明膠膠囊中、壓縮成錠劑或直接納入個體之飲食中。就口服治療投與而言，治療化合物可與賦形劑一起納入並以可吸收錠劑、口含錠、喉錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及諸如此類等形式利用。治療

化合物在組合物及製劑中之百分數當然係可變的。治療化合物在該等治療有用組合物中之量應能獲得適宜劑量。

尤其有利係將非經腸組合物調配成劑量單位形式以便於投與及劑量均勻性。本文所用劑量單位形式係指適於作為單位劑量供欲治療之個體使用的物理分散單元；各單元含有預定量之治療化合物，此預定量經計算與所需醫藥載劑一起產生期望治療效應。本發明劑量單位形式之規格取決於且直接依賴於(例如)以下因素：(a)治療化合物之獨特特性及欲達成之具體治療效應，及(b)業內調配此一治療化合物以治療患者之所選病況之固有限制條件。

治療化合物亦可局部投與至皮膚、眼睛或黏膜。或者，若期望局部遞送至肺，則治療化合物可藉由吸入乾粉劑或氣溶膠調配物來投與。

治療化合物可調配於生物相容性基質中用於藥物溶析支架。

投與個體之本發明化合物或包含本發明化合物之組合物之實際劑量可藉由諸如以下等體格及生理因素確定：年齡、性別、體重、病況之嚴重程度、所治療疾病之類型、預先或同時治療性干預、個體之特發病及投與途徑。該等因素可由熟悉此項技術者確定。負責投與之從業醫師通常將確定組合物中活性成份之濃度及用於個別個體之適當劑量。倘若發生任一併發症，劑量可由個別醫師進行調整。

在一些實施例中，醫藥有效量係約0.1 mg至約500 mg化合物之日劑量。在一些變化形式中，日劑量係約1 mg至約300 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約10 mg至約200 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約25 mg化合物。在其他變化形式中，日劑量係約75 mg化合物。在再其他變化形式中，日劑量係約150 mg化合物。在進一步變化形式中，日劑量係約0.1 mg至約30 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約0.5 mg至約20 mg化合物。在一些變化形式中，

日劑量係約1 mg至約15 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約1 mg至約10 mg化合物。在一些變化形式中，日劑量係約1 mg至約5 mg化合物。

在一些實施例中，醫藥有效量係0.01 - 25 mg化合物/kg體重之日劑量。在一些變化形式中，日劑量係0.05 - 20 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.1 - 10 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.1 - 5 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.1 - 2.5 mg化合物/kg體重。

在一些實施例中，醫藥有效量係0.1 - 1000 mg化合物/kg體重之日劑量。在一些變化形式中，日劑量係0.15 - 20 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.20 - 10 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.40 - 3 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.50 - 9 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.60 - 8 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.70 - 7 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.80 - 6 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係0.90 - 5 mg化合物/kg體重。在一些變化形式中，日劑量係約1 mg至約5 mg化合物/kg體重。

有效量通常將自約0.001 mg/kg至約1,000 mg/kg、約0.01 mg/kg至約750 mg/kg、約0.1 mg/kg至約500 mg/kg、約0.2 mg/kg至約250 mg/kg、約0.3 mg/kg至約150 mg/kg、約0.3 mg/kg至約100 mg/kg、約0.4 mg/kg至約75 mg/kg、約0.5 mg/kg至約50 mg/kg、約0.6 mg/kg至約30 mg/kg、約0.7 mg/kg至約25 mg/kg、約0.8 mg/kg至約15 mg/kg、約0.9 mg/kg至約10 mg/kg、約1 mg/kg至約5 mg/kg、約100 mg/kg至約500 mg/kg、約1.0 mg/kg至約250 mg/kg或約10.0 mg/kg至約150 mg/kg變化，其每天一或多個劑量投與達一天或若干天(當然此取決於投與模式及以上所討論之因素)。其他適宜劑量範圍包括1 mg至10,000 mg/

天、100 mg至10,000 mg/天、500 mg至10,000 mg/天及500 mg至1,000 mg/天。在一些具體實施例中，該量小於10,000 mg/天，其中範圍為(例如) 750 mg至9,000 mg/天。

有效量可小於1 mg/kg/天、小於500 mg/kg/天、小於250 mg/kg/天、小於100 mg/kg/天、小於50 mg/kg/天、小於25 mg/kg/天、小於10 mg/kg/天或小於5 mg/kg/天。另一選擇為，可在1 mg/kg/天至200 mg/kg/天之範圍內。舉例而言，對於糖尿病患者之治療，單位劑量可為與未治療個體相比血糖降低至少40%之量。在另一實施例中，單位劑量係使血糖降至非糖尿病患者之血糖含量的 $\pm 10\%$ 內之含量的量。

在其他非限制性實例中，劑量亦可包含每次投與約1微克/kg/體重、約5微克/kg/體重、約10微克/kg/體重、約50微克/kg/體重、約100微克/kg/體重、約200微克/kg/體重、約350微克/kg/體重、約500微克/kg/體重、約1毫克/kg/體重、約5毫克/kg/體重、約10毫克/kg/體重、約50毫克/kg/體重、約100毫克/kg/體重、約200毫克/kg/體重、約350毫克/kg/體重、約500毫克/kg/體重、至約1000 mg/kg/體重或更高及其中衍生之任一範圍。在來自本文所列示數值之衍生範圍之非限制性實例中，基於上述數值，可投與約1 mg/kg/體重至約5 mg/kg/體重之範圍、約5 mg/kg/體重至約100 mg/kg/體重之範圍、約5微克/kg/體重至約500毫克/kg/體重等。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可包含(例如)至少約0.1%本發明化合物。在其他實施例中，本發明化合物可構成介於約2%至約75重量%之間之單元或例如介於約25%至約60%及本文可衍生之任一範圍。

涵蓋藥劑之單一及多個劑量。遞送多個劑量之期望時間間隔可由熟悉此項技術者僅僅採用常規實驗即可確定。作為實例，個體可以大約12小時間隔每天投與兩個劑量。在一些實施例中，藥劑係一天一

次投與。

該(等)藥劑可以常規時程表投與。如本文所用，常規時程表係指預定之指定時期。常規時程表可涵蓋長度相同或不同之時期，只要預定時程表即可。舉例而言，常規時程表可涉及一天兩次、每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週一次基礎、每月一次或數天或數週其間之任一設定數值來投與。或者，預定常規時程表可涉及以每天兩次為基礎投與第一週，隨後以每天為基礎持續數月等。在其他實施例中，本發明提供可經口服用之藥劑且其定時依賴或不依賴於食物攝取。因此，舉例而言，藥物可每天早晨及/或每天晚上服用，無論個體是否已經進食或將進食。

非限制性特定調配物包括CDDO-Me聚合物分散劑(參見2008年8月13日申請之美國申請案第12/191,176號，其以引用的方式併入本文中)。本文所報告之一些調配物展現比微粒化形式A或奈米結晶形式A調配物高之生物利用度。另外，基於聚合物分散劑之調配物證實相對於微粒化形式B調配物進一步驚奇的改良經口生物利用度。舉例而言，甲基丙烯酸共聚物C型及HPMC-P調配物在個體猴子中顯示最高生物利用度。

VI. 組合療法

除用作單一療法以外，亦發現本發明化合物可用於組合療法中。有效組合療法可利用包括兩種藥劑之單一組合物或藥理學調配物或利用兩種不同的組合物或調配物同時投與來達成，其中一種組合物包括本發明化合物，且另一者包括第二藥劑。或者，療法可在另一藥劑治療之前或之後以數分鐘至數月範圍內之時間間隔進行。

可採用各種組合，例如當本發明之化合物係「A」且「B」代表第二藥劑，其非限制性實例闡述於以下：

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

預期其他抗發炎性藥劑可與本發明之治療聯合使用。舉例而言，可使用其他COX抑制劑，包括芳基羧酸(水楊酸、乙醯基水楊酸、二氟尼柳(diflunisal)、三柳膽鎂(choline magnesium trisalicylate)、水楊酸鹽、貝諾酯(benorylate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)及三氟甲磺酸(triflumic acid))、芳基鏈烷酸(雙氯芬酸(diclofenac)、氯芬酸(fenclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、芬替酸(fentiazac)、布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮基布洛芬(ketoprofen)、萘普生(naproxen)、非諾洛芬(fenoprofen)、苯布芬(fenbufen)、舒洛芬(suprofen)、吲哚布洛芬(indoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、苯惡洛芬(benoxaprofen)、吡咯布洛芬(pirprofen)、托美汀(tolmetin)、佐美酸(zomepirac)、氯酚酸(clofenac)、吲哚美辛(indomethacin)及舒林酸(sulindac))及烯醇酸(保泰松(phenylbutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、阿紫丙宗(azapropazone)、非普拉宗(feprazone)、吡羅昔康(piroxicam)及伊索昔康(isoxicam))。亦參見美國專利第6,025,395號，其以引用的方式併入本文中。

肺高血壓之FDA批准治療包括前列腺環素(依前列醇、伊洛前列素及曲前列環素)、內皮素受體拮抗劑(波生坦、安貝生坦及馬西替坦)、磷酸二酯酶-5抑制劑(西地那非及他達拉非)及sGC刺激劑(利奧西哌)。預期該等藥劑中之任一者與本發明之治療組合使用。當與本發明化合物組合時，該等藥劑可以標準建議劑量或標準建議劑量範圍投與，或可以低於標準劑量之劑量投與。此外，涵蓋以下組合藥劑之使用：rho-激酶抑制劑，例如Y-27632、法舒地爾(fasudil)及H-1152P；依前列醇衍生物，例如前列腺環素、曲前列環素、貝前列素及伊洛前

列素；血清素阻斷劑，例如沙格雷酯；內皮素受體拮抗劑，例如波生坦、西他生坦、安貝生坦及TBC3711；PDE抑制劑，例如西地那非、他達拉非、烏地那非及伐地那非；鈣通道阻斷劑，例如胺氯地平、苧普地爾 (bepridil)、克侖硫卓 (clentiazem)、地爾硫卓、芬地林 (fendiline)、戈洛帕米 (gallopamil)、米貝地爾 (mibefradil)、普尼拉明 (prenylamine)、司莫地爾 (semotiadil)、特羅地林 (terodiline)、維拉帕米、阿雷地平 (aranidipine)、巴尼地平 (bamidipine)、貝尼地平 (benidipine)、西尼地平 (cilnidipine)、依福地平 (efonidipine)、依高地平 (elgodipine)、非洛地平 (felodipine)、依拉地平、拉西地平 (lacidipine)、樂卡地平 (lercanidipine)、馬尼地平 (manidipine)、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平 (nilvadipine)、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、桂利嗪 (cinnarizine)、氟桂利嗪 (flunarizine)、利多氟嗪 (lidoflazine)、洛美利嗪 (lomerizine)、苧環烷 (bencyclane)、依他苯酮 (etafenone) 及哌克昔林 (perhexiline)；酪胺酸激酶抑制劑，例如伊馬替尼；吸入一氧化氮及一氧化氮供體型藥劑，例如吸入亞硝酸鹽；I κ B 抑制劑，例如IMD 1041；前列腺環素受體激動劑，例如selexipag；造血刺激劑，例如TXA 127 (血管收縮素(1-7))、達貝泊汀 α (darbepoetin alfa)、促血紅細胞生長素及阿法依泊汀 (epoetin alfa)；抗凝血劑及血小板抑制劑；及利尿劑。

用於治療或預防帕金森氏病 (Parkinson's)、阿茲海默氏病 (Alzheimer's)、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症、類風濕性關節炎、發炎性腸病及據信發病機制涉及一氧化氮(NO)或前列腺素之所有其他疾病具有所報告益處之飲食及營養補充劑(例如乙醯基-L-肉毒鹼、二十八烷醇、月見草油、維生素B6、酪胺酸、苯丙胺酸、維生素C、L-多巴或若干種抗氧化劑之組合)可與本發明化合物組合使用。

其他具體第二療法包括免疫抑制劑(用於移植及自體免疫相關之

RKD)、抗高血壓藥物(用於高血壓相關之RKD，例如，血管收縮素轉化酶抑制劑及血管收縮素受體阻斷劑)、胰島素(用於糖尿病性RKD)、脂質/膽固醇降低劑(例如，HMG-CoA還原酶抑制劑，例如阿托伐他汀(atorvastatin)或辛伐他汀(simvastatin))、與CKD相關聯之高磷酸鹽血症或副甲狀腺機能亢進的治療(例如，乙酸司維拉姆(sevelamer acetate)、西那卡塞(cinacalcet))、透析及飲食限制(例如，蛋白質、鹽、流體、鉀、磷)。

VII. 診斷測試

A. B型利尿鈉肽(BNP)含量之量測

B型利鈉肽(BNP)係32個-胺基酸神經激素，其係在心室肌中合成並響應於心室擴張及壓力過負荷釋放至循環中。BNP之功能包括尿鈉排泄、血管舒張、腎素-血管收縮素-醛固酮軸之抑制及交感神經活性之抑制。BNP之血漿濃度在患有充血性心臟衰竭(CHF)之患者中升高，且左心室功能障礙程度之比例及CHF症狀之嚴重性增加。

熟悉此項技術者熟知許多用於量測患者試樣(包括血清及血漿)中之BNP含量的方法及裝置。就多肽(例如BNP)而言，通常使用免疫分析裝置及方法。參見例如，美國專利 6,143,576；6,113,855；6,019,944；5,985,579；5,947,124；5,939,272；5,922,615；5,885,527；5,851,776；5,824,799；5,679,526；5,525,524；及5,480,792。該等裝置及方法可在各種夾層、競爭或非競爭分析格式中利用經標記分子，以生成與所關注分析物之存在或量有關之信號。另外，可採用某些方法及裝置(例如生物感測器及光學免疫分析)來測定分析物之存在或量，而不需要經標記分子。參見例如美國專利 5,631,170及5,955,377。在特定實例中，B型利鈉肽(BNP)含量可藉由以下方法測定：蛋白質免疫分析，如美國專利公開案第2011/0201130號中所闡述，其整體以引用的方式併入本文中。此外，存在若干商業

上可用之方法(例如，Rawlins等人，2005，其整體以引用的方式併入本文中)。

B. 白蛋白/肌酸酐比率(ACR)之量測

按照慣例，蛋白尿係藉由簡單的試紙測試。傳統上，試紙蛋白質測試係藉由在24小時尿液收集測試中量測總蛋白質質量來定量。

另一選擇為，尿液中之蛋白質濃度可與單次尿液試樣中之肌酸酐含量相比較。此稱為蛋白質/肌酸酐比率(PCR)。UK慢性腎臟病指南(UK Chronic Kidney Disease Guidelines) (2005；其整體以引用的方式併入本文中)闡釋PCR優於24小時尿液蛋白質質量測。蛋白尿係定義為蛋白質/肌酸酐比率大於45 mg/mmol (其等效於白蛋白/肌酸酐比率大於30 mg/mmol或大約300 mg/g，如由3+之試紙尿蛋白所定義)，其中高含量之蛋白尿係PCR大於100 mg/mmol。

蛋白質試紙量測不應與針對微白蛋白尿之測試所檢測之蛋白質質量測混淆，其表示尿液蛋白質之值(以mg/天表示)對表示蛋白質之值的尿液蛋白質試紙值(以mg/dL表示)。換言之，存在可低於視為非病理性之30 mg/天之蛋白尿之基礎含量。介於30-300 mg/天之間之值稱為微白蛋白尿，其視為病理性的。微白蛋白>30 mg/天之尿蛋白實驗室值對應於在尿液試紙蛋白質分析之「痕量」至「1+」範圍內之檢測含量。因此，由於已經超過微白蛋白尿之上限，尿液試紙分析所檢測任一蛋白質之陽性指示排除對實施尿液微白蛋白測試之任何需要。

C. 估計腎小球濾過率(eGFR)之量測

以血清肌酸酐含量為基礎，已設計若干公式來估計GFR值。用於估計肌酸酐清除率(eC_{Cr})之常用替代標記係Cockcroft-Gault (CG)公式，其進而估計GFR (以mL/min表示)。其採用血清肌酸酐量測值及患者之重量預測肌酸酐清除率。初始公開之公式係：

$$eCCr = \frac{(140 - \text{年齡}) \times \text{質量(kg)}}{72 \times \text{血清肌酸酐} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right)}$$

此公式預期重量以公斤量測，而肌酸酐以mg/dL量測，如同USA中之標準一樣。若患者為女性，則所得值乘以常數0.85。由於計算簡單且通常可無需借助計算器即可實施，因此此公式係有用的。

當血清肌酸酐以 $\mu\text{mol/L}$ 量測時，則：

$$eCCr = \frac{(140 - \text{年齡}) \times \text{質量(kg)} \times \text{常數}}{\text{血清肌酸酐} \left(\frac{\mu\text{mol}}{\text{L}} \right)}$$

其中對於男性而言常數為1.23，而對於女性而言為1.04。

Cockcroft及Gault方程式之一種感興趣特徵在於，其顯示 C_{Cr} 之估計對基於年齡之依賴性。年齡項為 $(140 - \text{年齡})$ 。此意味著對於相同之血清肌酸酐含量，20歲的人 $(140 - 20 = 120)$ 之肌酸酐清除率將為80歲的人 $(140 - 80 = 60)$ 的兩倍。CG方程式假定在相同血清肌酸酐含量下女性之肌酸酐清除率比男性低15%。

或者，eGFR值可使用腎臟疾病飲食調整研究(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD)方程式來計算。4變量公式係如下：

$$eGFR = 175 \times \text{標準化血清肌酸酐}^{-1.154} \times \text{年齡}^{-0.203} \times C$$

其中若患者為黑人男性，則C為1.212，若患者為黑人女性則為0.899，且若患者為非黑人女性則為0.742。血清肌酸酐值係基於IDMS-可追蹤肌酸酐測定(參見下文)。

慢性腎臟病定義為GFR小於 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 達三個月或以上。

D. 肺動脈壓之量測

存在兩種用於量測肺動脈(PA)壓力之主要方法：經胸前心臟超音波心電圖(TTE)及右心臟導管插入。

超音波心電圖係心臟之超音波；經胸前心臟意指超音波探針置於胸部(或「胸廓」)外側。未將任何物體插入體內，因此將此測試稱

為「非侵入性的」且可基於門診病人實施。在TTE上可看到右心室及肺動脈之開始處二者。當右心室將血液泵送至肺動脈中時，查看右心室處之TTE。來自右心室之一些血液並未向前進入肺動脈中，而是經由三尖瓣自然地洩漏返回至右心房中。當PA壓力高於其應有值時，右心室難以泵送血液向前且因此更多的血液將藉助三尖瓣洩漏返回。TTE可量測洩漏(或回流)之量並用於估計PA壓力。在一些患者中，僅在運動時才看到PAH。在該等情形中，可在運動測試(例如在跑步機上行走)之後實施TTE以量測PA壓力。

右心臟導管插入係較具侵入性測試，其需要將壓力監測器直接置於肺動脈中。此技術允許直接量測PA收縮壓及舒張壓力，且因此通常獲得較精確之量測。

E. 血清肌酸酐含量之量測

血清肌酸酐測試量測血液中之肌酸酐含量且提供估計腎小球濾過率。BEACON及BEAM試驗中之血清肌酸酐值係基於同位素稀釋質譜(IDMS)-可追蹤肌酸酐測定。其他常用肌酸酐分析方法包括(1) 鹼性苦味酸鹽方法(例如，Jaffe方法[典型]及經補償[經修改] Jaffe方法)、(2) 酶方法、(3) 高效液體層析、(4) 氣體層析及(5) 液體層析。IDMS方法被廣泛地視為最精確分析(Peake及Whiting, 2006，其整體以引用的方式併入本文中)。

F. 胱蛋白C含量之量測

胱蛋白C可於隨機血清試樣中使用免疫分析(例如濁度測定法或粒子增強之比濁法)來量測。參考值在許多群體中且伴隨性別及年齡而不同。在不同研究中，平均參考間隔(如由第5百分位及第95百分位所定義)係介於0.52 mg/L與0.98 mg/L之間。對於女性而言，平均參考間隔為0.52 mg/L至0.90 mg/L，其中平均值為0.71 mg/L。對於男性而言，平均參考間隔為0.56 mg/L至0.98 mg/L，其中平均值為0.77

mg/L。正常值降低直至生命的第一年，在其再次增加之前保持相對穩定，尤其超過50歲。肌酸酐含量增加直至青春期末止且根據性別自那時起而不同，此使得其能夠解釋小兒患者之問題。

在來自美國全國健康及營養調查報告(United States National Health and Nutrition Examination Survey)之大型研究(Kottgen等人，2008)中，參考間隔(如由第1百分位與第99百分位所定義)係介於0.57 mg/L與1.12 mg/L之間。此間隔對於女性而言係0.55 - 1.18且對於男性而言係0.60 - 1.11。非西班牙裔黑人(Non-Hispanic black)及墨西哥裔美國人(Mexican Americans)具有較低之正常胱蛋白C含量。其他研究已發現，在具有受損腎臟功能之患者中，對於相同GFR而言女性具有較低胱蛋白C含量且黑人具有較高胱蛋白C含量。舉例而言，患慢性腎臟病之60歲白人女性的胱蛋白C的截止值將為1.12 mg/L且在黑人男性中為1.27 mg/L (13%增加)。對於利用MDRD方程式調整之血清肌酸酐值，該等值將為0.95 mg/dL至1.46 mg/dL (54%增加)。

G. 尿酸含量之量測

尿酸之血清含量通常藉由臨床化學方法測定，例如，基於尿酸與特定試劑反應以形成有色反應產物進行分光光度法量測。由於尿酸測定係標準臨床化學測試，因此市場上可購得若干種產品用於此目的。

在人類血漿中，對於男性而言尿酸之參考範圍通常為3.4-7.2 mg/dL (200-430 $\mu\text{mol/L}$) (1 mg/dL=59.48 $\mu\text{mol/L}$)，且對於女性而言為2.4-6.1 mg/dL (140-360 $\mu\text{mol/L}$)。然而，血液測試結果應始終使用由實施測試之實驗室提供之範圍來解釋。血漿中高於及低於正常範圍之尿酸濃度分別稱為高尿酸血症及低尿酸血症。同樣地，尿液中高於及低於正常範圍之尿酸濃度稱為高尿酸尿症及低尿酸尿症。

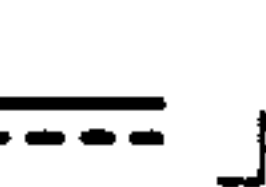
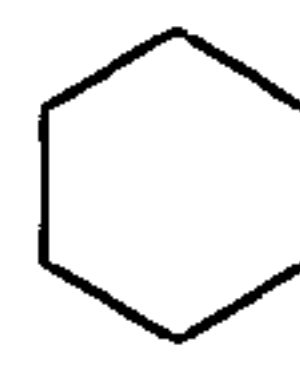
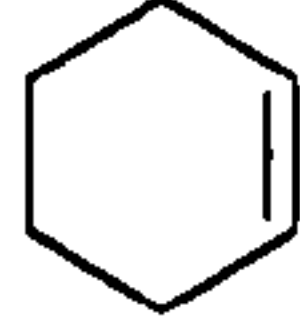
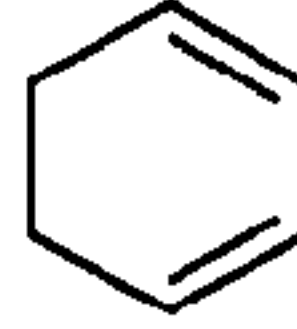
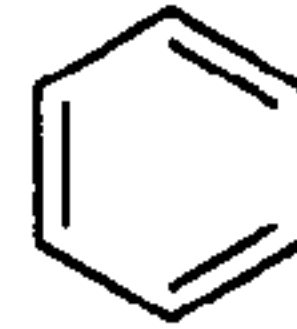
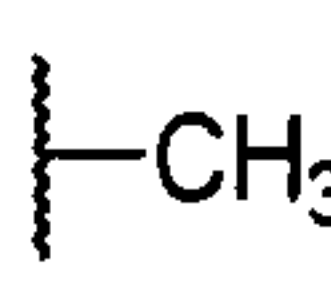
H. 循環內皮細胞(CEC)之量測

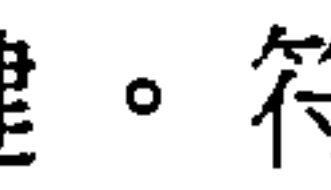
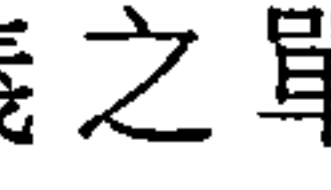
CEC係藉由使用CD 146 Ab (針對在內皮細胞及白血球上表現之CD 146抗原的抗體)自全血分離。CEC分離之後，使用偶聯至CD105 Ab (內皮細胞之特異性抗體)之FITC (螢光異硫氰酸鹽)來使用CellSearch™系統鑑別CEC。添加CD45 Ab之螢光偶聯物以使白血球著色，且然後將該等門控輸出。關於此方法之總體概述，參見Blann等人 (2005)，其整體以引用的方式併入本文中。CEC試樣亦藉由免疫染色分析iNOS之存在。

VIII. 定義

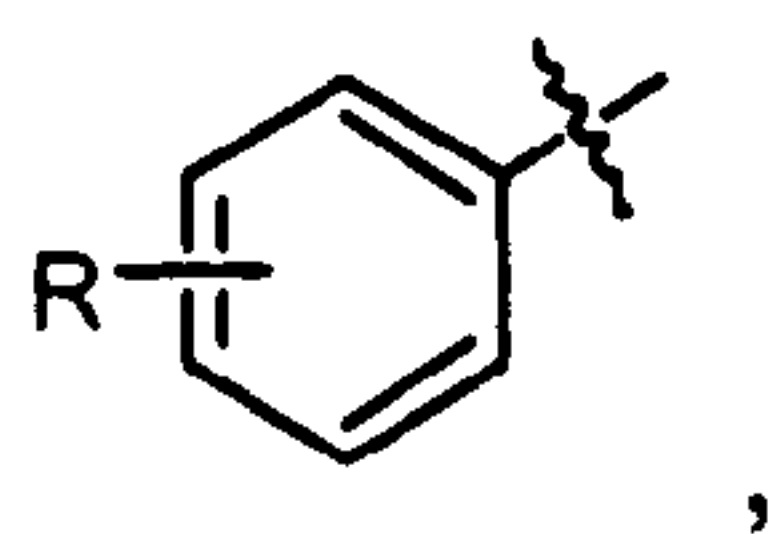
當在化學基團之上下文中使用時：「氫」意指-H；「羥基」意指-OH；「側氧基」意指=O；「羰基」意指-C(=O)-；「羧基」意指-C(=O)OH (亦寫為-COOH或-CO₂H)；「鹵基」獨立地意指-F、-Cl、-Br或-I；「胺基」意指-NH₂；「羥基胺基」意指-NHOH；「硝基」意指-NO₂；亞胺基意指=NH；「氰基」意指-CN；「異氰酸酯」意指-N=C=O；「疊氮基」意指-N₃；在單價環境中「磷酸酯基」意指-OP(O)(OH)₂或其去質子化形式；在二價環境中「磷酸酯基」意指-OP(O)(OH)O-或其去質子化形式；「巯基」意指-SH；且「硫基」意指=S；「磺醯基」意指-S(O)₂-；且「亞磺醯基」意指-S(O)-。

在化學式之上下文中，符號「-」意指單鍵，「=」意指雙鍵，且「≡」意指三鍵。符號「----」代表可選鍵，其若存在係單鍵或雙鍵。

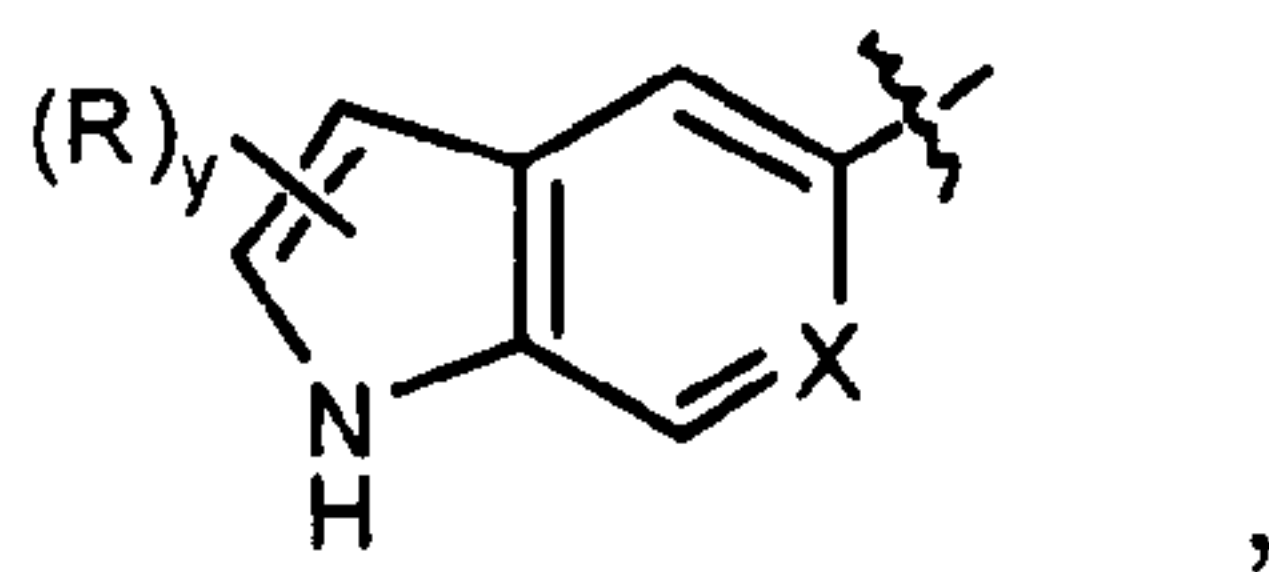
符號「」代表單鍵或雙鍵。因此，舉例而言，式  包括 、、 及 。且應理解，沒有一個此種環原子形成一個以上雙鍵之一部分。此外，應注意，共價鍵符號「-」當連接一個或兩個立體性原子時，並不指示任何較佳立體化學。相反，其涵蓋所有立體異構物以及其混合物。符號「」當經繪製垂直地穿過鍵(例如，對於甲基 )時指示基團之附接點。應注意，通常僅以此方式

鑑別較大基團之附接點以幫助讀者明確地鑑別附接點。符號「」意指其中附接至楔形粗端之基團「在頁面外部」之單鍵。符號「」意指其中附接至楔形粗端之基團「在頁面內部」之單鍵。符號「」意指其中關於雙鍵之幾何結構(例如，*E*或*Z*)未定義之單鍵。因此，預期兩種選擇以及其組合。當藉由鍵連接之原子中之任一者係金屬原子(M)時，則上述鍵級並無限制。在該等情形中，應瞭解實際鍵結可包含顯著多個鍵結及/或離子特性。因此，除非另外指明，否則式M-C、M=C、M---C及M≡C每一者係指金屬原子與碳原子之間之任一鍵及類型及順序。此應用中所示結構之原子上的未定義化合價暗含地代表鍵結至彼原子之氫原子。碳原子上之圓點指示附接至碳之氫經定向在紙平面外部。

當基團「R」繪示為環系統上之「漂浮基團」時，例如在下式中：



則R可替代附接至環原子之任一氫原子(包括經繪示、暗示或明確定義之氫)，只要形成穩定結構即可。當基團「R」繪示為稠合環系統之「漂浮基團」時，如(例如)在下式中：



除非另有說明，否則R可替代附接至任一稠合環之環原子中任一者之任一氫。可替代氫包括所繪示氫(例如，在上式中附接至氮之氫)、暗示氫(例如，在上式中未顯示但理解應存在之氫)、明確定義之氫及其存在取決於環原子之身份的可選氫(例如，附接至基團X之氫，當X等於-CH-時)，只要形成穩定結構即可。在所繪示實例中，R可定

位於稠合環系統之5員或6員環上。在上式中，緊跟著基團「R」且括於括號中之下標字母「y」代表數值變量。除非另有說明，此變量可為0、1、2或大於2之任何整數，唯一受限於環或環系統中可替代氫原子之最大數量。

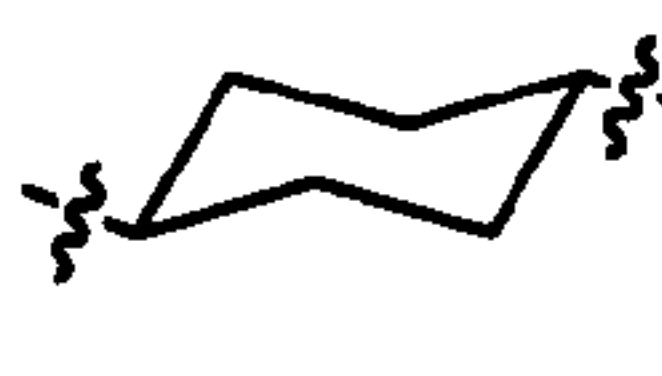
對於下文之基團及類別，以下括號中之下標進一步定義基團/類別如下：「(C_n)」定義基團/類別中之精確數值(n)的碳原子。

「(C_{≤n})」定義基團/類別中可存在之最大數量(n)之碳原子，其中所討論基團之最小數量應儘可能小，例如，應瞭解基團「烯基(C_{≤8})」或類別「烯烴(C_{≤8})」中之最小數量之碳原子為2。舉例而言，「烷氧基(C_{≤10})」命名彼等具有1至10個碳原子之烷氧基。(C_{n-n'})定義基團中碳原子的最小(n)及最大數量(n')。同樣地，「烷基(C₂₋₁₀)」命名彼等具有2至10個碳原子之烷基。

如本文所用，術語「飽和」意指如此修飾之化合物或基團不具有碳-碳雙鍵且沒有碳-碳三鍵，唯下文所提及者例外。在飽和基團之經取代型式中，可存在一或多個碳氧雙鍵或碳氮雙鍵。且當此一鍵存在時，則不排除可作為酮-烯醇互變異構現象或亞胺/烯胺互變異構現象之一部分存在之碳-碳雙鍵。

術語「脂肪族」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時，表示如此修飾之化合物/基團係非環或環狀、但非芳香族烴化合物或基團。在脂肪族化合物/基團中，碳原子可一起接合成直鏈、具支鏈或非芳香族環(脂環族)。脂肪族化合物/基團可為飽和的(即由單鍵接合)(烷烴/烷基)或不飽和的，其具有一或多個雙鍵(烯烴/烯基)或具有一或多個三鍵(炔烴/炔基)。

術語「烷基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指單價飽和脂肪族基團，其具有碳原子作為附接點、為直鏈或具支鏈、環、環狀或非環結構且不存在除碳及氫以外之原子。因此，如本文所

用，環烷基係烷基之子組，其中形成附接點之碳原子亦係一或多個非芳香族環結構之成員，其中環烷基不由除碳及氫以外之原子組成。如本文所用，術語並不排除存在一或多個附接至環或環系統之烷基(碳數限制允許)。基團-CH₃ (Me)、-CH₂CH₃ (Et)、-CH₂CH₂CH₃ (*n*-Pr或丙基)、-CH(CH₃)₂ (*i*-Pr、ⁱPr或異丙基)、-CH(CH₂)₂ (環丙基)、-CH₂CH₂CH₂CH₃ (*n*-Bu)、-CH(CH₃)CH₂CH₃ (第二丁基)、-CH₂CH(CH₃)₂ (異丁基)、-C(CH₃)₃ (第三丁基、第三丁基、*t*-Bu或^tBu)、-CH₂C(CH₃)₃ (新戊基)、環丁基、環戊基、環己基及環己基甲基係烷基之非限制性實例。術語「烷二基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指二價飽和脂肪族基團，其具有一或兩個飽和碳原子作為附接點，為直鏈或具支鏈、環、環狀或非環結構，無碳-碳雙鍵或三鍵且不存在除碳及氫以外之原子。基團-CH₂-(亞甲基)、-CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-及  係烷二基之非限制性實例。術語「亞烷基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指二價基團=CRR'，其中R及R'獨立地為氫、烷基，或R與R'一起代表具有至少兩個碳原子之烷二基。亞烷基之非限制性實例包括：=CH₂、=CH(CH₂CH₃)及=C(CH₃)₂。「烷烴」係指化合物H-R，其中R係烷基，此術語正如上文所定義。當該等術語中之任一者與「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂。以下實例係經取代烷基之非限制性實例：-CH₂OH、-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CN、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂及-CH₂CH₂Cl。

術語「鹵代烷基」係經取代烷基之子組，其中一或多個氫原子已經鹵基取代且除碳、氫及鹵素以外不存在其他原子。基團-CH₂Cl係鹵代烷基之非限制性實例。術語「氟烷基」係之子組經取代烷基，其中一或多個氫已經氟基團取代且除碳、氫及氟以外不存在其他原子。基團-CH₂F、-CF₃及-CH₂CF₃係氟烷基之非限制性實例。

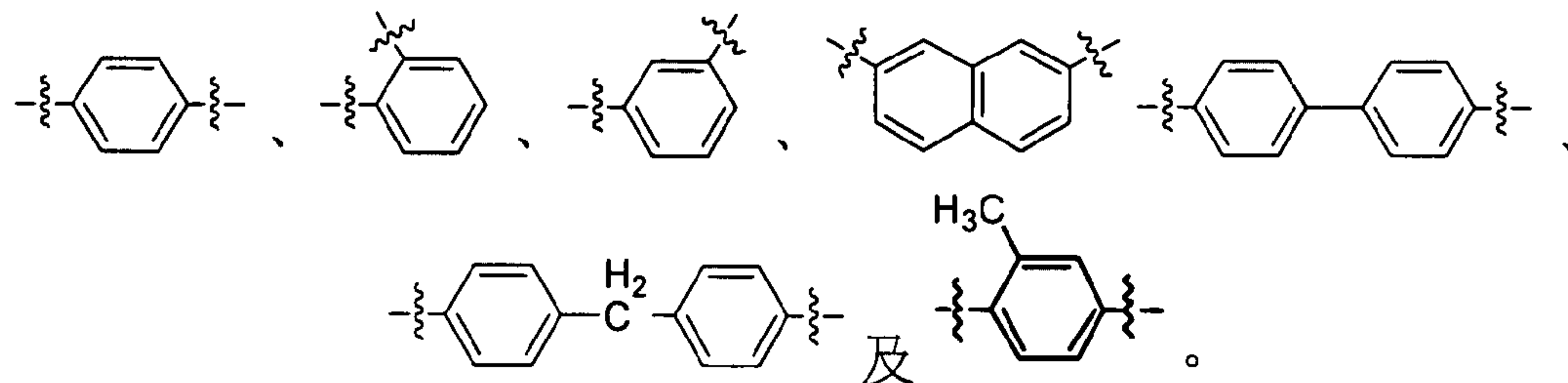
術語「烯基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指單價不飽和脂肪族基團，其具有碳原子作為附接點，為直鏈或具支鏈、環、環狀或非環結構，具有至少一個非芳香族碳-碳雙鍵、無碳-碳三鍵且不存在除碳及氫以外之原子。烯基之非限制性實例包括：-CH=CH₂ (乙烯基)、-CH=CHCH₃、-CH=CHCH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂ (烯丙基)、-CH₂CH=CHCH₃、-CH=CHCH=CH₂及-CH=CH-C₆H₅。術語「烯二基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指二價不飽和脂肪族基團，其具有兩個碳原子作為附接點，為直鏈或具支鏈、環、環狀或非環結構，具有至少一個非芳香族碳-碳雙鍵、無碳-碳三鍵且不存在除碳及氫以外之原子。基團-CH=CH-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH₂-及  係烯二基之非限制性實例。應注意，儘管烯二基係脂肪族，但一旦在兩個末端連接，則不排除此基團形成芳香族結構。術語「烯烴(alkene或olefin)」係同義詞且係指具有式H-R之化合物，其中R係烯基，此術語正如上文所定義。「末端烯烴」係指僅具有一個碳-碳雙鍵之烯烴，其中彼鍵在分子之一端形成乙烯基。當該等術語中之任一者與「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂。基團-CH=CHF、-CH=CHCl及-CH=CHBr係經取代烯基之

非限制性實例。

術語「炔基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指單價不飽和脂肪族基團，其中碳原子作為附接點，為直鏈或具支鏈、環、環狀或非環結構，具有至少一個碳-碳三鍵且不存在除碳及氫以外之原子。如本文所用，術語炔基並不排除一或多個非芳香族碳-碳雙鍵之存在。基團 $\text{-C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{CCH}_3$ 及 $\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 係炔基之非限制性實例。「炔烴」係指化合物 H-R ，其中 R 係炔基。當該等術語中之任一者與「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代： -OH 、 -F 、 -Cl 、 -Br 、 -I 、 -NH_2 、 -NO_2 、 $\text{-CO}_2\text{H}$ 、 $\text{-CO}_2\text{CH}_3$ 、 -CN 、 -SH 、 -OCH_3 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -C(O)CH_3 、 -NHCH_3 、 $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-N(CH}_3)_2$ 、 -C(O)NH_2 、 -OC(O)CH_3 或 $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$ 。

術語「芳基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指具有芳香族碳原子作為附接點之單價不飽和芳香族基團，該碳原子形成一或多個6員芳香族環結構之一部分，其中環原子所有均為碳，且其中該基團不由除碳及氫以外之原子組成。若存在一個以上環，則該等環可經稠合或未稠合。如本文所用，術語並不排除存在一或多個附接至第一芳香族環或存在之任一其他芳香族環之烷基或芳烷基(碳數限制允許)。例 芳基之非限制性實包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、 $\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (乙基苯基)、萘基以及衍生自聯苯之單價基團。術語「芳烴二基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指具有兩個芳香族碳原子作為附接點之二價芳香族基團，該碳原子形成一或多個6員芳香族環結構之一部分，其中環原子所有均為碳，且其中該單價基團不由除碳及氫以外之原子組成。如本文所用，術語並不排除存在一或多個附接至第一芳香族環或存在之任一其他芳香族環之烷基、芳基或芳烷基(碳數限制允許)。若存在一個以上環，則該等環可經稠合或未稠合。未稠合環可經由以下中之一或多者連接：共價鍵、

烷二基或烯二基(碳數限制允許)。芳烴二基之非限制性實例包括：

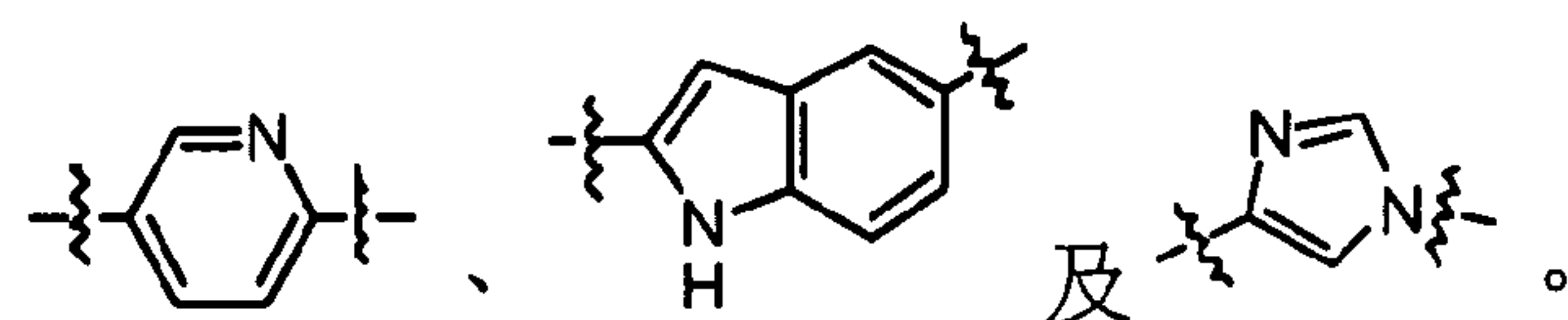


「芳烴」係指化合物H-R，其中R係芳基，該術語正如上文所定義。苯及甲苯係芳烴之非限制性實例。當該等術語中之任一者與「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂。

術語「芳烷基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指單價基團-烷二基-芳基，其中術語烷二基及芳基各自以與上文所提供之定義一致之方式使用。芳烷基之非限制性實例係：苯基甲基(苄基、Bn)及2-苯基-乙基。當術語芳烷基與「經取代」修飾詞一起使用時，來自烷二基及/或芳基之一或多個氫原子經以下替代：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂。經取代芳烷基之非限制性實例係：(3-氯苯基)-甲基及2-氯-2-苯基-乙-1-基。

術語「雜芳基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指具有芳香族碳原子或氮原子作為附接點之單價芳香族基團，該碳原子或氮原子形成一或多個芳香族環結構之一部分，其中至少一個環原子係氮、氧或硫，且其中雜芳基不由除碳、氮、芳香族氮、芳香族氧及芳香族硫以外之原子組成。若存在一個以上環，則環可經稠合或未經稠合。如本文所用，術語並不排除存在一或多個附接至芳香族環或芳

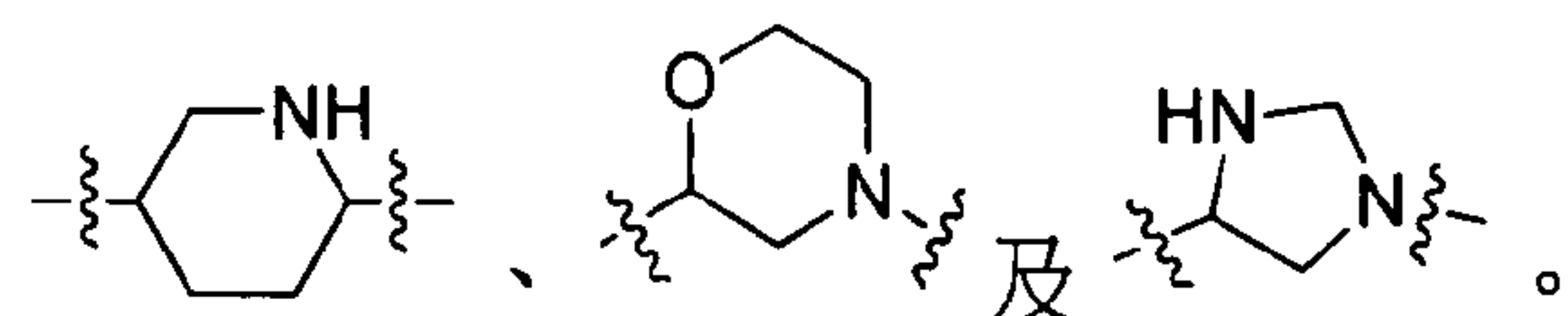
香族環系統之烷基、芳基及/或芳烷基(碳數限制允許)。雜芳基之非限制性實例包括呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡啶基(Im)、異噁唑基、甲基吡啶基、噁唑基、苯基吡啶基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、三吡基、四唑基、噻唑基、噻吩基及三唑基。術語「*N*-雜芳基」係指具有氮原子作為附接點之雜芳基。術語「雜芳烴二基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指具有兩個芳香族碳原子、兩個芳香族氮原子或一個芳香族碳原子及一個芳香族氮原子作為兩個附接點之二價芳香族基團，該等原子形成一或多個芳香族環結構之一部分，其中至少一個環原子係氮、氧或硫，且其中二價基團不由除碳、氮、芳香族氮、芳香族氧及芳香族硫以外之原子組成。若存在一個以上環，則環可經稠合或未經稠合。未稠合環可經由以下中之一或多者連接：共價鍵、烷二基或烯二基(碳數限制允許)。如本文所用，術語並不排除存在一或多個附接至芳香族環或芳香族環系統之烷基、芳基及/或芳烷基(碳數限制允許)。雜芳烴二基之非限制性實例包括：



「雜芳烴」係指化合物H-R，其中R係雜芳基。吡啶及喹啉係雜芳烴之非限制性實例。當該等術語與「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂。

術語「雜環烷基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指具有碳原子或氮原子作為附接點之單價非芳香族基團，該碳原子或氮原子形成一或多個非芳香族環結構之一部分，其中至少一個環原子

係氮、氧或硫，且其中雜環烷基不由除碳、氫、氮、氧及硫以外之原子組成。若存在一個以上環，則環可經稠合或未經稠合。如本文所用，術語並不排除存在一或多個附接至環或環系統之烷基(碳數限制允許)。同樣，術語並不排除在環或環系統中存在一或多個雙鍵，前提係所得基團保持非芳香性。雜環烷基之非限制性實例包括氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、六氮吡啶基、六氮吡嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氮呋喃基、四氮硫呋喃基、四氮吡喃基、吡喃基、環氧乙烷基及氧雜環丁基。術語「*N*-雜環烷基」係指具有氮原子作為附接點之雜環烷基。術語「雜環烷二基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指具有兩個碳原子、兩個氮原子或一個碳原子與一個氮原子作為兩個附接點之二價環狀基團，該等原子形成一或多個環結構之一部分，其中至少一個環原子係氮、氧或硫，且其中二價基團不由除碳、氫、氮、氧及硫以外之原子組成。若存在一個以上環，則環可經稠合或未經稠合。未稠合環可經由以下中之一或多者連接：共價鍵、烷二基或烯二基(碳數限制允許)。如本文所用，術語並不排除存在一或多個附接至環或環系統之烷基(碳數限制允許)。同樣，術語並不排除在環或環系統中存在一或多個雙鍵，前提係所得基團保持非芳香性。雜環烷二基之非限制性實例包括：



當該等術語與「經取代」修飾詞使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (第三丁基氧基羰基，BOC)。

術語「醯基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指基

團-C(O)R，其中R係氫、烷基、芳基、芳烷基或雜芳基，彼等術語正
 如上文所定義。基團-CHO、-C(O)CH₃（乙醯基，Ac）、-
 C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、
 -C(O)C₆H₅、-C(O)C₆H₄CH₃、-C(O)CH₂C₆H₅、-C(O)(咪唑基)係醯基之
 非限制性實例。「硫醯基」係以類似方式定義，唯基團-C(O)R之氧原
 子已經硫原子替代-C(S)R。術語「醛」對應於以上所定義之烷烴，其
 中至少一個氫原子已經-CHO基團替代。當該等術語中之任一者與
 「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子(包括直接附接羰基
 或硫基羰基(若有)之氫原子)經以下替代：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-
 NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-
 C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃
 或-S(O)₂NH₂。基團-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H（羧基）、-CO₂CH₃（甲基羧
 基）、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂（胺甲醯基）及-CON(CH₃)₂係經取代醯
 基之非限制性實例。

術語「烷氧基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指
 基團-OR，其中R係烷基，該術語正如上文所定義。烷氧基之非限制
 性實例包括：-OCH₃（甲氧基）、-OCH₂CH₃（乙氧基）、-
 OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂（異丙氧基）、-O(CH₃)₃（第三丁氧基）、-
 OCH(CH₂)₂、-O-環戊基及-O-環己基。術語「烯基氧基」、「炔基氧
 基」、「芳基氧基」、「芳烷基氧基」、「雜芳基氧基」、「雜環烷
 氧基」及「醯氧基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指如
 -OR所定義之基團，其中R分別係烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳
 基、雜環烷基及醯基。術語「烷氧基二基」係指二價基團-O-烷二基-
 、-O-烷二基-O-或-烷二基-O-烷二基-。術語「烷基硫基」及「醯基硫
 基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指基團-SR，其中R
 分別係烷基及醯基。術語「醇」對應於如上文所定義之烷烴，其中至

少一個氫原子已經經基替代。術語「醚」對應於如上文所定義之烷
 烴，其中至少一個氫原子已經烷氧基替代。當該等術語中之任一者與
 「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替
 代：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-
 CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-
 N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃或-S(O)₂NH₂。

術語「烷基胺基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係
 指基團-NHR，其中R係烷基，該術語正如上文所定義。烷基胺基之非
 限制性實例包括：-NHCH₃及-NHCH₂CH₃。術語「二烷基胺基」當在
 無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指基團-NRR'，其中R及R'可
 為相同或不同的烷基，或R及R'可一起代表烷二基。二烷基胺基之非
 限制性實例包括：-N(CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)及*N*-吡咯啶基。術語
 「烷氧基胺基」、「烯基胺基」、「炔基胺基」、「芳基胺基」、
 「芳烷基胺基」、「雜芳基胺基」、「雜環烷基胺基」及「烷基磺醯
 基胺基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指定義為-NHR
 之基團，其中R分別係烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳
 基、雜環烷基及烷基磺醯基。芳基胺基之非限制性實例係-NHC₆H₅。
 術語「醯胺基」(醯基胺基)當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時
 係指基團-NHR，其中R係醯基，該術語正如上文所定義。醯胺基之非
 限制性實例係-NHC(O)CH₃。術語「烷基亞胺基」當在無「經取代」
 修飾詞之情況下使用時係指二價基團=NR，其中R係烷基，該術語正
 如上文所定義。術語「烷基胺基二基」係指二價基團-NH-烷二基-、-
 NH-烷二基-NH-或-烷二基-NH-烷二基-。當該等術語中之任一者與
 「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替
 代：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-
 CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-

$\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。基團 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 係之非限制性實例經取代醯胺基。

術語「烷基磺醯基」及「烷基亞磺醯基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時分別係指基團 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 及 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ，其中R係烷基，該術語正如上文所定義。術語「烯基磺醯基」、「炔基磺醯基」、「芳基磺醯基」、「芳烷基磺醯基」、「雜芳基磺醯基」及「雜環烷基磺醯基」係以類似方式定義。當該等術語中之任一者與「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。

術語「烷基磷酸酯基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指基團 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR})$ ，其中R係烷基，該術語正如上文所定義。烷基磷酸酯基之非限制性實例包括： $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OMe})$ 及 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OEt})$ 。術語「二烷基磷酸酯基」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指基團 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR}')$ ，其中R及R'可為相同或不同的烷基，或R及R'可一起代表烷二基。二烷基磷酸酯基之非限制性實例包括： $-\text{OP}(\text{O})(\text{OMe})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})(\text{OMe})$ 及 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 。當該等術語中之任一者與「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。

術語「膦」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指式 PR_3 化合物，其中每一R獨立地為氫、烷基、烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳基氧基及芳烷基氧基，彼等術語正如上文所定義。膦之非限制

性實例包括 PMe_3 、 PPh_3 及 P(OMe)_3 (亞磷酸三甲酯)。術語「烷基膦」係膦之子組，其中每一R係烷基。同樣地，術語「芳基膦」係膦之子組，其中每一R係芳基。術語「二膦」當在無「經取代」修飾詞之情況下使用時係指式 $\text{R}_2\text{-P-L-P-R}_2$ 化合物，其中每一R獨立地係氫、烷基、烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳基氧基及芳烷基氧基，彼等術語正如上文所定義，且其中L係烷二基、烯二基、炔烴二基、芳烴二基、雜芳烴二基、雜環烷二基或烷氧基二基。當該等術語中之任一者與「經取代」修飾詞一起使用時，一或多個氫原子已獨立地經以下替代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N(CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{OC(O)CH}_3$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 。

在申請專利範圍及/或說明書中，詞語「一(a或an)」在與術語「包含」連用時可能意指「一個」，但亦與「一或多個」、「至少一個」及「一個或一個以上」之含義一致。

在整個本申請案中，術語「約」用於指示值包括用於測定該值之裝置、方法之固有誤差差異或各研究個體之間存在之差異。

如本文所用，平均分子量係指重量平均分子量(Mw)，如由靜態光散射所測定。

如本文所用，「對掌性輔助」係指能夠影響反應之立體選擇性的可移除對掌性基團。熟悉此項技術者熟悉該等化合物，且許多係市場可購得。

術語「包含」、「具有」及「包括」係開放式連系動詞。該等動詞中之一或多者之任一形式或時態(例如「包含(comprises, comprising)」、「具有(has, having)」、「包括(includes及including)」)亦係開放式的。舉例而言，「包含」、「具有」或「包括」一或多個步驟之任一方法不限於僅具有該等一或多個步驟且亦涵

蓋其他未列舉之步驟。

當術語「有效的」用於說明書及/或申請專利範圍中時，該術語意指充分完成期望、預計或預期結果。「有效量」、「治療有效量」或「醫藥有效量」當在利用化合物治療患者或個體之上下文中使用時，意指化合物之量當投與給個體或患者用於治療疾病時充分實現疾病之該治療。在人類之PAH的情形中，對治療有效量之醫療反應可包括以下中之任一或多者：1) 在6分鐘步行測試中與開始療法之前之基線研究相比改良5-10米、10-20米、20-30米或更多；2) 世界衛生組織功能類別自類別IV改良至類別III、類別IV至類別II、類別IV至類別I、類別III至類別II、類別III至類別I或類別II至類別I，其中前者類別係在開始療法之前之WHO類別；3) 平均肺動脈壓與開始療法之前實施之基線研究相比降低2-4 mm Hg、4-6 mm Hg、6-10 mm Hg或更多；4) 心臟指數與在開始療法之前實施之基線研究相比增加0.05-0.1 公升/min/m²、0.1-0.2 公升/min/m²、0.2-0.4 公升/min/m²或更多；5) PVR自在開始療法之前獲得之基線值改良(即，降低) 25-100 dyne sec/cm⁵、100-200 dyne sec/cm⁵、200-300 dyne sec/cm⁵或更多；6) 右心房壓與開始療法之前實施之基線研究相比降低0.1-0.2 mm Hg、0.2-0.4 mm Hg、0.4-1 mm Hg、1-5 mm Hg或更多；7) 存活率與未給予療法之患者群組相比得到改良。開始療法之前之基線研究與效能評估時間之間之時間可有所變化，但通常將在4-12週、12-24週或24-52週之範圍內。治療效能終點之實例在以下參考文獻中給出：McLaughlin等人(2002)，Galie等人(2005)，Barst等人(1996)，McLaughlin等人(1998)，Rubin等人(2002)，Langleben等人(2004)及Badesch等人(2000)。

術語「水合物」當作為修飾詞用於化合物時意指化合物具有與每一化合物分子(例如呈固體形式之化合物)締合之少於一個(例如，半水合物)、一個(例如，單水合物)或一個以上(例如，二水合物)水分

子。

如本文所用，術語「 IC_{50} 」係指所獲得最大反應之50%的抑制劑量。此定量量度指示需要多少具體藥物或其他物質(抑制劑)來使給定生物、生物化學或化學過程(或過程之組份，即，酶、細胞、細胞受體或微生物)受到一半抑制。

第一化合物之「異構物」係其中每一分子含有與第一化合物相同之組成原子但該等原子之組態在三個維度中不同之單獨化合物。

如本文所用，術語「患者」或「個體」係指活的哺乳動物生物體，例如人類、猴子、母牛、綿羊、山羊、狗、貓、小鼠、大鼠、豚鼠或其轉基因物種。在某些實施例中，患者或個體係靈長類動物。人類個體之非限制性實例係成年人、青少年、嬰兒及胎兒。

如本文普遍所用，術語「醫藥上可接受」係指彼等在合理地醫學診斷範圍內適用於與人類及動物之組織、器官及/或體液接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症、與合理的效益/風險比相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。

「醫藥上可接受之鹽」意指本發明化合物之鹽係如上文所定義醫藥上可接受的且具有期望的藥理學活性。該等鹽包括與無機酸形成之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；或與有機酸形成之酸加成鹽，1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、乙酸、脂肪族單及二羧酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環戊烷丙酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羥基萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、黏康酸、鄰-(4-羥基苯甲酰基)苯甲酸、草酸、對-氯苯磺酸、苯基取代之鏈烷酸、丙酸、對甲苯磺酸、

丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、第三丁基乙酸、三甲基乙酸及諸如此類。醫藥上可接受之鹽亦包括當存在之酸性質子能夠與無機或有機鹼反應時可形成之鹼加成鹽。可接受之無機鹼包括氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇(tromethamine)、*N*-甲基葡糖胺及諸如此類。應認識到，形成本發明任一鹽之一部分的具體陰離子或陽離子並不嚴格，只要該鹽作為整體係藥理學上可接受的即可。醫藥上可接受之鹽的額外實例及其製備方法以及用途呈現於 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl及 C. G. Wermuth編輯，Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)中。

如本文所用，術語「醫藥上可接受之載體」意指涉及化學試劑之攜載或輸送之醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。

「預防(Prevention或preventing)」包括：(1) 抑制可能處於疾病之風險下及/或易患該疾病但尚未經歷或展現該疾病之任一或所有病理學或症候學之個體或患者中疾病之發作，及/或(2) 減緩可能處於疾病之風險下及/或易患該疾病但尚未經歷或展現該疾病之任一或所有病理學或症候學之個體或患者中疾病的病理學或症候學之發作。

「前藥」意指可在活體內以代謝方式轉化成本發明抑制劑之化合物。前藥自身關於給定靶標蛋白質可具有或亦可不具有活性。舉例而言，包含羥基之化合物可作為在活體內藉由水解轉化成羥基化合物之酯投與。可在活體內轉化成羥基化合物之適宜酯包括乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水楊酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富馬酸酯、馬來酸酯、亞甲基-雙- -羥基萘甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙基磺酸酯、二-對-甲苯醯基酒石酸酯、甲烷磺酸

酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基胺基磺酸酯、奎尼酸酯、胺基酸之酯及諸如此類。同樣地，包含胺基團之化合物可作為在活體內藉由水解轉化成胺化合物之鹽胺投與。

「重複單元」係某些材料(例如框架及/或聚合物)之最簡單結構實體，無論係有機、無機還是金屬-有機物。在聚合物鏈之情形中，重複單元沿鏈相繼鏈接在一起，如同項鍊之珠粒一樣。舉例而言，在聚乙烯 $[-CH_2CH_2-]_n$ 中，重複單元係 $-CH_2CH_2-$ 。下標「n」表示聚合度，亦即鏈接在一起之重複單元的數量。當「n」之值未定義或在「n」不存在時，其簡單地在括號內指定式之重複以及材料之聚合性質。重複單元之概念同樣地應用於其中重複單元之間之連接性三維延伸之情況，例如在金屬有機框架、經修飾聚合物、熱固性聚合物等。

「立體異構物」或「光學異構物」係其中相同原子鍵結至相同的其他原子但該等原子之組態在三個維度中不同之給定化合物之異構物。「鏡像異構物」係給定化合物彼此為鏡像之立體異構物，如同左手與右手一揚。「非鏡像異構物」係給定化合物不為鏡像異構物之立體異構物。對掌性分子含有對掌性中心，亦稱為立體中心或立體性中心，其係分子承載基團中使得任兩個基團之交換產生立體異構物之任一點、未必係一個原子。在有機化合物中，對掌性中心通常係碳、磷或硫原子，但在有機及無機化合物中其他原子亦可能為立體中心。分子可具有多個立體中心，此使其產生許多立體異構物。在立體異構現象係由於四面體立體性中心(例如，四面體碳)之化合物中，假設可能之立體異構物總數將不超過 2^n ，其中 n 係四面體立體中心之數量。具有對稱性之分子經常具有少於最大可能數量之立體異構物。鏡像異構物之 50:50 混合物稱為外消旋混合物。或者，鏡像異構物之混合物可係鏡像異構富集的，以使得一種鏡像異構物以大於 50% 之量存在。通

常，鏡像異構物及/或非鏡像異構物可使用此項技術中已知之技術拆分或分離。其涵蓋對於任一立體中心或立體化學還未定義之對掌性軸，立體中心或對掌性軸可以其*R*形式、*S*形式或*R*與*S*形式之混合物存在，包括外消旋及非外消旋混合物。如本文所用，片語「實質上不含其他立體異構物」意指組合物含有 $\leq 15\%$ 、更佳 $\leq 10\%$ 、甚至更佳 $\leq 5\%$ 或最佳 $\leq 1\%$ 之另一立體異構物。

「在活體內可轉化成氫之取代基」意指可藉由酶或化學手段(包括(但不限於)水解及氫解)轉化成氫原子之任一基團。實例包括可水解基團，例如醯基、具有氧基羰基之基團、胺基酸殘基、肽殘基、鄰-硝基苯基氧硫基、三甲基矽基、四氫吡喃基、二苯基氧磷基及諸如此類。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基及諸如此類。具有氧基羰基之基團的實例包括乙氧基羰基、第三丁氧基羰基(-C(O)OC(CH₃)₃)、苄氧基羰基、對-甲氧基苄氧基羰基、乙烯基氧基羰基、 β -(對甲苯磺醯基)乙氧基羰基及諸如此類。適宜胺基酸殘基包括(但不限於)以下之殘基：Gly (甘胺酸)、Ala (丙胺酸)、Arg (精胺酸)、Asn (天冬醯胺)、Asp (天冬胺酸)、Cys (半胱胺酸)、Glu (麩胺酸)、His (組胺酸)、Ile (異白胺酸)、Leu (白胺酸)、Lys (離胺酸)、Met (甲硫胺酸)、Phe (苯丙胺酸)、Pro (脯胺酸)、Ser (絲胺酸)、Thr (蘇胺酸)、Trp (色胺酸)、Tyr (酪胺酸)、Val (纈胺酸)、Nva (正纈胺酸)、Hse (高絲胺酸)、4-Hyp (4-羥基脯胺酸)、5-Hyl (5-羥基脯胺酸)、Orn (鳥胺酸)及 β -Ala。適宜胺基酸殘基之實例亦包括經保護基團保護之胺基酸殘基。適宜保護基團之實例包括彼等通常用於肽合成中者，包括醯基(例如甲醯基及乙醯基)、芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基及對-硝基苄氧基羰基)、第三丁氧基羰基(-C(O)OC(CH₃)₃)及諸如此類。適宜肽殘基包括包含兩個至五個胺基酸殘基之肽殘基。該等胺基酸或肽之殘基可以D-形式、L-形式或其混合物之立體化學組態存

在。另外，胺基酸或肽殘可具有不對稱碳原子。具有不對稱碳原子之適宜胺基酸殘基的實例包括Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr及Tyr之殘基。具有不對稱碳原子之肽殘基包括具有一或多個具有不對稱碳原子之組成型胺基酸殘基之肽殘基。適宜胺基酸保護基團之實例包括彼等通常用於肽合成中者，包括醯基(例如甲醯基及乙醯基)、芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基及對-硝基苄氧基羰基)、第三丁氧基羰基(-C(O)OC(CH₃)₃)及諸如此類。「在活體內可轉化成氫」之取代基之其他實例包括可還原消除之可氫解基團。適宜可還原消除之可氫解基團之實例包括(但不限於)芳基磺醯基(例如鄰-甲苯磺醯基)；經苯基或苄氧基取代之甲基(例如苄基、三苯甲基及苄氧基甲基)；芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基及鄰-甲氧基-苄氧基羰基)；及鹵基乙氧基羰基(例如β,β,β-三氯乙氧基羰基及β-碘乙氧基羰基)。

「治療(Treatment或treating)」包括(1) 抑制經歷或展現疾病之病理學或症候學之個體或患者的疾病(例如，阻止病理學及/或症候學之進一步發展)、(2) 改善經歷或展現疾病之病理學或症候學之個體或患者的疾病(例如，逆轉該病理學及/或症候學)、及/或(3) 影響經歷或展現疾病之病理學或症候學之個體或患者的疾病中之任一可量測降低。

以上定義取代以引用方式併入本文中之任一參考文獻中之任一衝突定義。事實上某些術語經定義，然而不應視為指示未定義之任一術語係不確定的。相反，據信所用所有術語用於明確地闡述本發明使得熟悉此項技術者可瞭解本發明之範圍及實踐。

IX. 實例

本發明包括下列實例以證明本發明之較佳實施例。熟悉此項技術者應瞭解，下列實例中揭示之技術代表本發明者發現在實踐本發明

中運行良好之技術，且因此可認為構成其實踐之較佳方式。然而，彼等熟悉此項技術者借助於本揭示內容應瞭解，可對所揭示特定實施例作出多種改變且仍獲得相同或相似結果，此並不背離本發明之精神及範圍。

實例1 - 齊墩果酸緩解內皮功能障礙

在患有第3b或4階段慢性腎臟病及2型糖尿病之患者的齊墩果酸(BARD)臨床試驗中，注意到循環內皮細胞之含量顯著改良(圖2)。亦注意到所測試對誘導型一氧化氮合酶(iNOS)(促發炎酶)呈陽性之CEC數量得到改良。非臨床研究已顯示BARD及其他AIM可降低內皮細胞中之ROS含量且NO生物利用度增加(圖3)。

非臨床研究亦已顯示BARD可降低內皮素-1 (ET-1)於腎小球環間膜細胞(發現於腎臟中)及內皮細胞中之表現(表22)。在此研究中，BARD亦降低血管收縮ET_A受體之表現，同時增加血管舒張ET_B受體之表現(表22)。ET-1 (天然肽)係最有效之內源性血管收縮劑且已涉及若干心血管疾病之發病機制。ET-1亦可作為促分裂原及促發炎性信號傳導分子。ET-1之過度活性係內皮功能障礙之源，此部分地係由於NO信號傳導之抑制(Sud及Black, 2009)且部分地由於促發炎性效應(Pernow, 2012)。因此，過度ET-1信號傳導之抑制被認為係某些心血管疾病之潛在有吸引力之治療策略。內皮素受體拮抗劑已在許多該等疾病中進行研究，且兩者已批准用於治療肺動脈高血壓。然而，如上文所討論，ET-1信號傳導之阻抑在某些患者群體中可具有不利後果且該等群組中之患者應自利用抵消ET-1信號傳導之藥劑進行之治療排除。

表22. 齊墩果酸對在人類腎小球環間膜及內皮細胞中表現之Nrf2靶標及內皮素基因之效應

	腎小球環間膜細胞		內皮細胞	
	BARD (50 nM)	BARD (250 nM)	BARD (50 nM)	BARD (250 nM)
NQO1	+2.83	+2.83	NC	NC
SRXN1	+3.25	+4.29	+1.15	+1.87
GCLC	+2.64	+4.92	NC	+1.62
GCLM	+2.14	+4.59	+2.14	+3.03
ET-1	-1.74	-4.59	-1.32	-3.73
ET受體A	NC	-1.62	NC	NC
ET受體B	NC	NC	+2.00	+4.92

利用齊墩果酸(50或250 nM)或媒劑治療人類腎小球環間膜及內皮細胞。Nrf2靶標基因(NQO1、SRXN1、GCLC及GCLM)以及內皮素-1及內皮素受體A及B之mRNA含量經量化。值表示相對媒劑對照之倍數變化；NC =無變化。

在活體內利用AIM治療亦改變內皮素受體之表現含量。在大鼠之慢性腎衰竭的5/6腎切除術模型(超過濾及壓力過負荷誘導之腎臟損傷及衰竭的廣泛接受之模型)中測試齊墩果酸類似物RTA dh404。在5/6腎切除術模型中由增加之NF-κB及降低之Nrf2活性引起之增加之氧化性應力及發炎導致收縮壓及舒張壓大約30%增加(Kim, 2010)。此外，5/6腎切除術模型與腎內及腎外高血壓及內皮功能障礙相關聯。

在5/6腎切除術模型中，除提供組織學保護及阻抑促發炎性及促纖維化介體之表現以外，齊墩果酸類似物RTA dh404促進血管舒張內皮素受體表現型，藉此ET_A受體之誘導完全受到阻抑，且ET_B受體之降低之表現部分地逆轉(圖4)。該等數據進一步提供齊墩果酸及類似物調節內皮素途徑以逆轉內皮功能障礙且促進血管舒張之證據。

實例2 - 在野百合鹼誘導之肺動脈高血壓的大鼠模型中RTA dh404對肺組織學之效應

在野百合鹼(MCT)誘導之肺動脈高血壓(PAH)之大鼠模型中評估經口投與齊墩果酸類似物RTA dh404之效應。MCT係巨紅血球性吡咯裡西啶(pyrrolizidine)生物鹼且在肝中藉由經細胞色素P450酶活化為毒性代謝物(即，脫氫野百合鹼)，其然後誘導以PAH、肺單核細胞血管炎及右心室肥大為特徵之症候群(Gomez-Arroyo等人，2012)。

為評估RTA dh404，使雄性斯普拉-道來氏大鼠在第1天接受MCT單次注射且然後接受媒劑(芝麻油)、RTA dh404 (2、10或30 mg/kg/天)或陽性對照西地那非(60 mg/kg/天)達21天。然後藉由動脈肥大、細胞浸潤及肺水腫之組織病理學分析肺組織。由於在處理期間部分地由於因損傷及水腫喪失依從性而導致差的膨脹，媒劑肺人為地顯得更嚴重。RTA dh404在所有劑量下抑制肺中MCT誘導之微觀變化(即，小動脈肥大、肺水腫及細胞及纖維蛋白浸潤)，其中10 mg/kg RTA dh404劑量與陽性對照西地那非一樣有效。利用10 mg/kg/天RTA dh404治療及利用60 mg/kg/天西地那非使肺水腫完全消失(圖18)。

藉由注射RTA dh404抑制MCT誘導之PAH亦與抗氧化Nrf2靶標基因之mRNA表現的劑量依賴性及顯著誘導及促發炎性NF- κ B靶標基因之表現的降低相關聯(圖19及20)。

總之，該等數據表明RTA dh404投與係與MCT誘導之PAH的大鼠模型中之肺組織病理學改良相關聯，該改良與抗氧化Nrf2靶標基因之誘導及促發炎性NF- κ B靶標基因之阻抑相關聯。

實例3 -在患有肺動脈高血壓之患者中齊墩果酸之效能及安全性之劑量範圍研究

此兩部分2期試驗將在WHO群組1 PAH之患者中研究齊墩果酸之安全性、耐受性及效能。部分1將係雙盲、隨機化、劑量範圍、安慰劑對照治療期且部分2將係延伸期。合格患者必須接受由內皮素-受體拮抗劑(ERA)及/或磷酸二酯酶5型抑制劑(PDE5i)組成之經口、疾病特

異性PAH療法。先前療法之劑量在第1天之前必須已穩定達至少90天。

部分1：研究之部分1將包括劑量遞增及擴展兩個小組。劑量遞增小組將每次招募一個小組。每一小組將包括接下來8名合格患者，其以3:1指配比隨機化以接受齊墩果酸或匹配安慰劑，每天一次投與達16週。齊墩果酸之起始劑量將為2.5 mg，且隨後劑量為5 mg、10 mg、20 mg及30 mg。

對於每一劑量遞增小組，所有8名患者完成第4週訪視之後，協議安全性審查委員會(Protocol Safety Review Committee, PSRC)將使用來自此研究之所有可用數據評價齊墩果酸之安全性及耐受性以確定下一劑量遞增小組之適當劑量。PSRC將選擇隨機化下一更高劑量、更低劑量或在當前劑量下的另一劑量遞增小組。將招募高達8個劑量遞增小組以初始評估齊墩果酸之安全性及耐受性。

在每一劑量遞增評估中，PSRC亦將評價關於藥效活性及效能徵象之數據且可建議增加擴展小組以進一步在高達兩個齊墩果酸劑量下表徵安全性及效能。擴展小組將一次招募一個小組且每一者將包括最少24名患者，其以3:1指配比隨機化以接受齊墩果酸或匹配安慰劑。兩個擴展小組將在PSRC所選之劑量下隨機化。擴展小組將僅在試驗委託者(Sponsor)所選位點之子組處招募用於心肺運動功能測試(CPET)評價，且招募於擴展小組中之所有患者將要求進行CPET評價。額外近紅外光譜(NIRS)肌肉測試以及肌肉生檢對於合格位點處之劑量擴展小組而言係可選的。擴展小組將與劑量遞增小組平行招募，然而，該等小組之隨機化將獨立進行。擴展小組之大小可在兩個小組中增加高達總共10名患者以確保每一小組中至少24名患者在基線處具有完全可評價CPET評價用於與第16週評價相比較。因此，組合之兩個擴展小組將不超過總共58名患者。

研究之部分1中之所有患者(即，劑量遞增及擴展兩個小組)將遵循相同的訪視時程表。隨機化之後，患者將在治療期間在第1週、第2週、第4週、第8週、第12週及第16週親自且在第3天、第10天及第21天藉由電話聯繫進行評價。由於在部分1期間停止服用研究藥物或已按計劃完成16週治療期但選擇不再繼續研究之部分2而未能進入研究之部分2 (即延伸期)的患者將完成治療結束訪視以及在投與最後一個劑量之研究藥物後4週之隨訪。

部分2 (延伸期)：在研究部分1中過早地停止治療之患者沒有資格繼續進入研究部分2。來自部分1之按計劃完成16週治療期之所有患者將有資格直接繼續進入延伸期以評估齊墩果酸之中等及長期安全性及效能。延伸期之第1天將與治療期第16週訪視係同一天，且因此繼續延伸期之患者將繼續以相同劑量服用研究藥物。在研究之部分1中隨機化至安慰劑之患者在延伸期將經指配以其小組特定劑量接受齊墩果酸。在延伸期的前四週，所有患者將使用與部分1中相同之前4週訪視時程表進行評價且此後將每12週進行探視達延伸期之持續時間，只要患者繼續服用研究藥物即可。一旦在研究之部分2期間停止研究藥物投與，患者將在投與最後一個劑量之研究藥物後4週發生的最後隨訪時親自進行評價。延伸期計劃在最後一名患者進入研究之延伸部分之後持續至少12週。

A. 患者群體

在研究之部分1中將招募高達122名患者(64名於劑量遞增小組中且58名於擴展小組中)。來自部分1之所有合格患者將包括於部分2中，且不將新患者隨機化至研究之部分2。

納入之主要準則將係：

1. 在研究同意時， ≥ 18 至 ≤ 75 歲之成年男性及女性患者；
2. $BMI > 18.5 \text{ kg/m}^2$ ；

3. 症狀性肺動脈高血壓WHO/NYHA FC類別II及III；
4. WHO群組1 PAH之以下子型中之一者：
 - a. 特發性或遺傳性PAH；
 - b. 與結締組織疾病相關聯之PAH；
 - c. 分流修復後至少1年與簡單、先天性全身至肺部血液分流相關聯之PAH；
 - d. 與anorexigen相關聯之PAH；
 - e. 與人類免疫缺陷病毒(HIV)相關聯之PAH；
5. 已實施確診右心臟導管插入且根據所有以下準則在篩選之前36個月內有記錄證實PAH之診斷：
 - a. 平均肺動脈壓 ≥ 25 mm Hg (休息時)；
 - b. 肺毛細血管楔壓(PCWP) ≤ 15 mm Hg；
 - c. 肺血管阻力 > 240 dyn.sec/cm⁵或 > 3 mm Hg/公升(L)/分鐘；
6. BNP含量 ≤ 200 pg/mL；
7. 平均6分鐘步行距離(6MWD) ≥ 150 且在篩選期間在不同天實施的兩個連續測試 ≤ 450 米，其中兩次測試之量測彼此在15%之內。
8. 已經接受由內皮素受體拮抗劑(ERA)及/或磷酸二酯酶5型抑制劑(PDE5i)組成之經口、疾病特異性PAH療法。PAH療法必須在第1天之前處於穩定劑量達至少90天；(修改為包括「至少一種、但不超過兩種(2) 疾病特異性PAH療法，包括內皮素-受體拮抗劑(ERA)、利奧西哌、磷酸二酯酶5型抑制劑(PDE5i)或前列腺環素(皮下、經口或吸入)。」
9. 若接受以下可影響PAH之療法中之任一者，則在第1天之前已維持穩定劑量達30天：血管舒張劑(包括鈣通道阻斷劑)、地高辛(digoxin)、L-精胺酸補充劑或氧補充；
10. 若接受強的松(prednisone)，則在第1天之前維持 ≤ 20 mg/天

之穩定劑量(或若其他皮質類固醇，則等效劑量)達至少30天。若接受利用任何其他藥物用於結締組織疾病(CTD)之治療，則劑量經保持穩定達研究之持續時間；

11. 在第1天之前90天內進行肺功能測試(PFT)，根據以下準則沒有明顯肺實質疾病之跡象：

a. 一秒鐘用力呼氣量(FEV1) $\geq 65\%$ (預計)；

b. FEV1/用力肺活量(forced vital capacity)比率(FEV1/FVC) $\geq 65\%$ ；或

c. 總肺容量 $\geq 65\%$ (預計)，必須在患有結締組織疾病之患者中量測；

12. 在篩選之前進行通氣-灌注(V/Q)肺掃描、螺旋式(spiral/helical/)電子束電腦斷層攝影(CT)或肺血管攝影顯示無血栓栓塞性疾病之跡象(即應注意正常或低概率之肺栓塞)。若V/Q掃描異常(即正常或低概率以外之結果)，則經證實CT或選擇性肺血管攝影術必須排除慢性血栓栓塞性疾病；

13. 具有使用腎臟疾病飲食調整研究(MDRD) 4變量方程式定義為估計腎小球濾過率(eGFR) $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 之足夠的腎功能(注意：此隨後降低至 $\geq 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)；

14. 願意且能夠遵守排程訪視、治療計劃、實驗室測試及其他研究程序；

15. 個人簽名及注明日期之知情同意書之證據表明患者(或法定代理人)已在開始任何患者強制性程序之前通知研究之所有相關態樣。

排除之主要準則將為：

1. 參與涉及正進行測試或以不同於批准形式之方式使用或在第1天之前的30天內用於未經批准之適應症時之醫藥產品的其他調查型臨

床研究；

2. 在篩選之前90天參與肺部復健之強化運動訓練程序；

3. 在第1天之前60天內接受利用前列腺環素/前列腺環素類似物之長期治療。在右心臟導管插入期間使用前列腺環素用於急性血管舒張劑測試係允許的；

4. 在第1天之前30天內需要接受靜脈內正性肌力藥物(inotrope)；

5. 具有不受控之全身性高血壓，如由在篩選期間經一段時間休息之後坐姿收縮壓(BP) > 160 mm Hg或坐姿舒張壓> 100 mm Hg；

6. 在篩選期間經一段時間休息之後收縮BP < 90 mm Hg；

7. 具有臨床上顯著之左側心臟病及/或臨床上顯著之心臟病病史，包括(但不限於)以下中之任一者：

a. 先天性或獲得性心瓣病，若除由於肺高血壓造成之三尖瓣瓣膜閉鎖不全之外臨床上顯著；

b. 心包狹窄(Pericardial constriction)；

c. 限制性或充血性心肌病；

d. 篩選時超音波心電圖(ECHO)，左心室射血分數< 40%；

e. 任一症狀性冠心病之當前或先前病史(先前心肌梗塞、經皮冠狀動脈介入、冠狀動脈旁路移植手術或心絞痛的胸部疼痛)；

8. 在第1天之前30天內急性失代償性心臟衰竭，根據研究者評價；

9. 具有以下關於左心室舒張功能障礙之臨床風險因子中之兩者以上：

a. 年齡> 65歲；

b. BMI ≥ 30 kg/m²；

c. 全身性高血壓病史；

d. 2型糖尿病病史；

e. 心房震顫病史；

10. 在第1天之前180天內有心房中膈造口術病史；

11. 未經治療之阻塞性睡眠呼吸暫停病史；

12. 對於患有HIV相關PAH之患者，以下中之任一者：

a. 在篩選之前180天內伴隨活躍的機會性感染；

b. 在篩選之前90天內可檢測之病毒負載；

c. 在篩選之前90天內分化叢集(CD+) T-細胞計數 $< 200 \text{ mm}^3$ ；

d. 在篩選之前90天內改變抗逆轉錄病毒方案；

e. 使用吸入噴他脒(pentamidine)；

13. 具有門靜脈高血壓或慢性肝病病史，包括B型肝炎及/或C型肝炎(具有最近感染及/或活躍的病毒複製之證據)，其定義為中度至嚴重肝損傷(Child-Pugh類別A-C)；

14. 在篩選時血清胺基轉移酶(ALT或AST)含量 $>$ 正常上限(ULN)；

15. 在篩選時血紅素(Hgb)濃度 $< 8.5 \text{ g/dL}$ ；

16. 診斷出唐氏症候群(Down syndrome)；

17. 在篩選之前5年內有惡性腫瘤病史，除局部皮膚或子宮頸癌以外；

18. 與研究不相容之活躍細菌、真菌或病毒感染；

19. 已知或懷疑活性藥物或酒精濫用；

20. 在篩選之前30天內做了大手術或計劃在研究時期期間進行；

21. 在篩選期間、在服用研究藥物的同時且在攝取最後一個劑量之研究藥物之後至少30天，不願意實施避孕方法(具有具生育能力之伴侶的男性及具生育能力之女性二者)；

22. 懷孕或母乳餵養之婦女；

23. 將禁止實施6MWT之任何失能或損傷；

24. 據研究者之意見將使試驗招募患者處於風險之任何異常實驗室含量；

25. 據研究者之意見患者不能遵守研究方案之要求或出於任何原因不適於研究；

26. 已知對研究藥物之任一組份高度敏感；

27. 由於語言問題、差的心智發展或受損腦功能而不能與研究者溝通或合作。

B. 程序

在研究之部分1期間，齊墩果酸(2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg或30 mg)或安慰劑將經口每天一次在早晨投與達16週。在研究之部分2期間，齊墩果酸(2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg或30 mg)將經口每天一次在早晨投與延伸期之持續時間。

將試樣大小為8之患者以3:1 (齊墩果酸:安慰劑)指配比隨機化，在每一劑量遞增小組包括6名用齊墩果酸治療之患者用於鑑別整體安全性信號。預期每一劑量下有小部分的患者不能充分表徵安全性，因此僅在利用齊墩果酸治療之6名患者中之一者(16%)中鑑別所關心問題可暗示在遞增劑量之前如由PSRC所確定需要藉由添加處於當前劑量或較低劑量下之另一小組收集額外資訊。在選擇用於擴展之兩個劑量下，3:1指配比之組合小組大小之32名患者(劑量遞增小組N=8；擴展小組N=24)提供最少24名用齊墩果酸治療之患者以表徵安全性、耐受性及效能。

C. 結果

本研究之目標將係確定推薦劑量範圍用於齊墩果酸之進一步研究，評價在彼等用齊墩果酸治療之患者對給予安慰劑達16週之患者中6分鐘步行距離(6MWD)之自基線變化，及評價用齊墩果酸治療16週

對投與安慰劑16週之安全性及耐受性。

將評估以下準則：

效能：在第16週6分鐘步行距離(6MWD)之自基線變化；N-末端 pro-B型利鈉肽(NT-Pro BNP)；Borg呼吸困難指數；WHO/NYHA肺動脈高血壓(PAH)功能類別(FC)；都蔔勒心臟超音波(ECHO)、心肺運動功能測試(CPET)、可選心臟核磁共振成像(MRI)、可選近紅外光譜(NIRS)肌肉測試及可選肌肉生檢期間所收集之參數；及臨床惡化。

安全性：不良事件及嚴重不良事件之頻率、強度及與研究藥物之關係、合併用藥及以下評價中之自基線變化：身體檢查、生命徵象量測、24小時動態血壓監測(ABPM)、12導聯心電圖(ECG)、臨床實驗室量測及體重。

藥代動力學：齊墩果酸血漿濃度-時間數據、代謝物濃度-時間數據及每一分析物之估計藥物動力學參數。

* * *

根據本發明無需過多實驗即可獲得並執行本文所揭示及主張之所有方法。儘管本發明之組合物及方法已根據較佳實施例闡述，但熟悉此項技術者應明瞭，可對該等方法及本文所述方法之步驟或步驟順序作出改變，此並不背離本發明之概念、精神及範圍。更特定而言，應明瞭，某些在化學及生理上皆相關之試劑可代替本文所述試劑且同時可達成相同或相似結果。對彼等熟悉此項技術者顯而易見之所有該等類似替代物及修改皆視為在由隨附申請專利範圍所界定之本發明的精神、範圍及概念內。

X. 參考文獻

下列參考文獻以提供例示性程序或其他補充本文所闡述者之細節的程度明確地以引用方式併入本文中。

美國專利第5,480,792號

美國專利第5,525,524號
 美國專利第5,631,170號
 美國專利第5,679,526號
 美國專利第5,824,799號
 . 美國專利第5,851,776號
 . 美國專利第5,885,527號
 . 美國專利第5,922,615號
 . 美國專利第5,939,272號
 美國專利第5,947,124號
 美國專利第5,955,377號
 美國專利第5,985,579號
 美國專利第6,019,944號
 美國專利第6,025,395號
 美國專利第6,113,855號
 美國專利第6,143,576號
 美國專利申請案第12/352,473號
 美國專利公開案第2003/0232786號
 美國專利公開案第2008/0261985號
 美國專利公開案第 2009/0048204號
 : 美國專利公開案第2009/0326063號
 : 美國專利公開案第2010/0041904號
 : 美國專利公開案第2010/0048887號
 美國專利公開案第2010/0048892號
 美國專利公開案第2010/0048911號
 美國專利公開案第2010/0056777號
 美國專利公開案第 2011/0201130號

PCT Pub. WO 2009/023232

PCT Pub. WO 2010/093944

Badesch等人，Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 132:425-434, 2000。

Badesch 等人，Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 126:35S-62S, 2004。

Barst等人，A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 334:296-301, 1996。

Blann等人，*Thromb. Haemost.*, 93:228-235, 2005。

Bolignano等人，Pulmonary Hypertension in CKD, *Am. J. Kidney Dis.*, 61:612-622, 2013。

Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. London: Royal College of Physicians, 2006。

Deng等人，Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 67:737-44, 2000。

Dhaun等人，Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 296:F1477-F1483, 2009。

Dumitrascu等人，*Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013:234631, 2013。

Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521-1533, 2006。

Galie 等人，Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 46:529-535, 2005。

Gologanu等人，*Rom J Intern Med.*, 50:259-68, 2012。

Gomez-Arroyo 等人，The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 302:L363-L369, 2012。

Guazzi及Galie, *Eur. Respir. Rev.*, 21:338-346, 2012。

Hansson等人，*Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297-329, 2006。

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl及Wermuth編輯), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002。

Hayes及Dinkova-Kostova, The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends in Biochem Sci.*, 39:199-218,2014。

Honda等人，*J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a。

Honda等人，*J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b。

Honda等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002。

Hosokawa, *Cardiovascular Res.*, 99:35-43, 2013。

Humbert, *New Engl. J. Med.*, 351:1425-1436, 2004。

Jones等人，Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol. Pharm.*, 48:890-89, 1995。

Kataoka 等人，Oral sildenafil improves primary pulmonary hypertension refractory to epoprostenol. *Circ. J.*, 69:461-465, 2005。

Kim及Vaziri, Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to

oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 298:F662-F671, 2010。

Kosmadakis等人，*Ren. Fail.*, 35:514-20, 2013。

Kottgen等人，Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Am. J. Kidney Dis.*, 51:385-394, 2008。

Langleben等人，STRIDE 1: Effects of the Selective ETA Receptor Antagonist, Sitaxsentan Sodium, in a Patient Population with Pulmonary Arterial Hypertension that meets Traditional Inclusion Criteria of Previous Pulmonary Arterial Hypertension Trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 44:S80-S84.9, 2004。

Lee 等 人 ， Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann. Pharmacother.*, 39:869-884, 2005。

Mann等人，Avosentan for overt diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21,:527-535, 2010。

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007。

McGoon 等 人 ， Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 126:14S-34S, 2004。

McLaughlin等人，Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 338:273-277, 1998。

McLaughlin等人，Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 106:1477-1482, 2002。

McLaughlin and Rich, Pulmonary hypertension. *Curr. Probl.*

Cardiol., 29:575-634, 2004。

Oudiz等人，Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*, 126:420-427, 2004。

Packer, Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitations and hazards. *Ann. Intern. Med.*, 103:258-270, 1985。

Paulin等人，STAT3 signaling in pulmonary arterial hypertension, *JAK-STAT*, 1:223-233, 2012。

Peake及Whiting, *Clin. Biochem. Rev.*, 27:173-184, 2006。

Pergola等人，Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes., *New Engl. J. Med.*, 365, 327-336, 2011。

Rawlins等人，*Am. J. Clin. Pathol.*, 123:439-445, 2005。

Rich等人，The effects of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 327:76-81, 1992。

Rubin等人，Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 346:896-903, 2002。

Schneider等人，Contrasting actions of endothelin ETA and ETB receptors in cardiovascular disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47:731-759, 2007。

Sussan 等人，Targeting Nrf2 with the triterpenoid CDDO-imidazolide attenuate cigarette smoke-induced emphysema and cardiac dysfunction in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106:250-255, 2009。

Sutendra及Michelakis, The metabolic basis of pulmonary arterial hypertension. *Cell Metabolism*, 19:558-573, 2014。

Tam等人，A derivative of Bardoxolone methyl, dh404, in an

inverse dose-dependent manner, lessens diabetes-associated atherosclerosis and improves diabetic kidney disease.*Diabetes*, doi:10.2337/db13-1743, 2014。

The International PPH Consortium, Lane 等人，Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nature Genetics*, 26:81-84, 2000。

Thenappan 等人，A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *European Respiratory Journal*, 30:1103-1110, 2007。

Vachiéry 及 Davenport, The endothelin system in pulmonary and renal vasculopathy: les liaisons dangereuses. *European Respiratory Review*, 18:260-271, 2009。

Vachieri 及 Naeije, Treprostinil for pulmonary hypertension. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2:183-191, 2004。

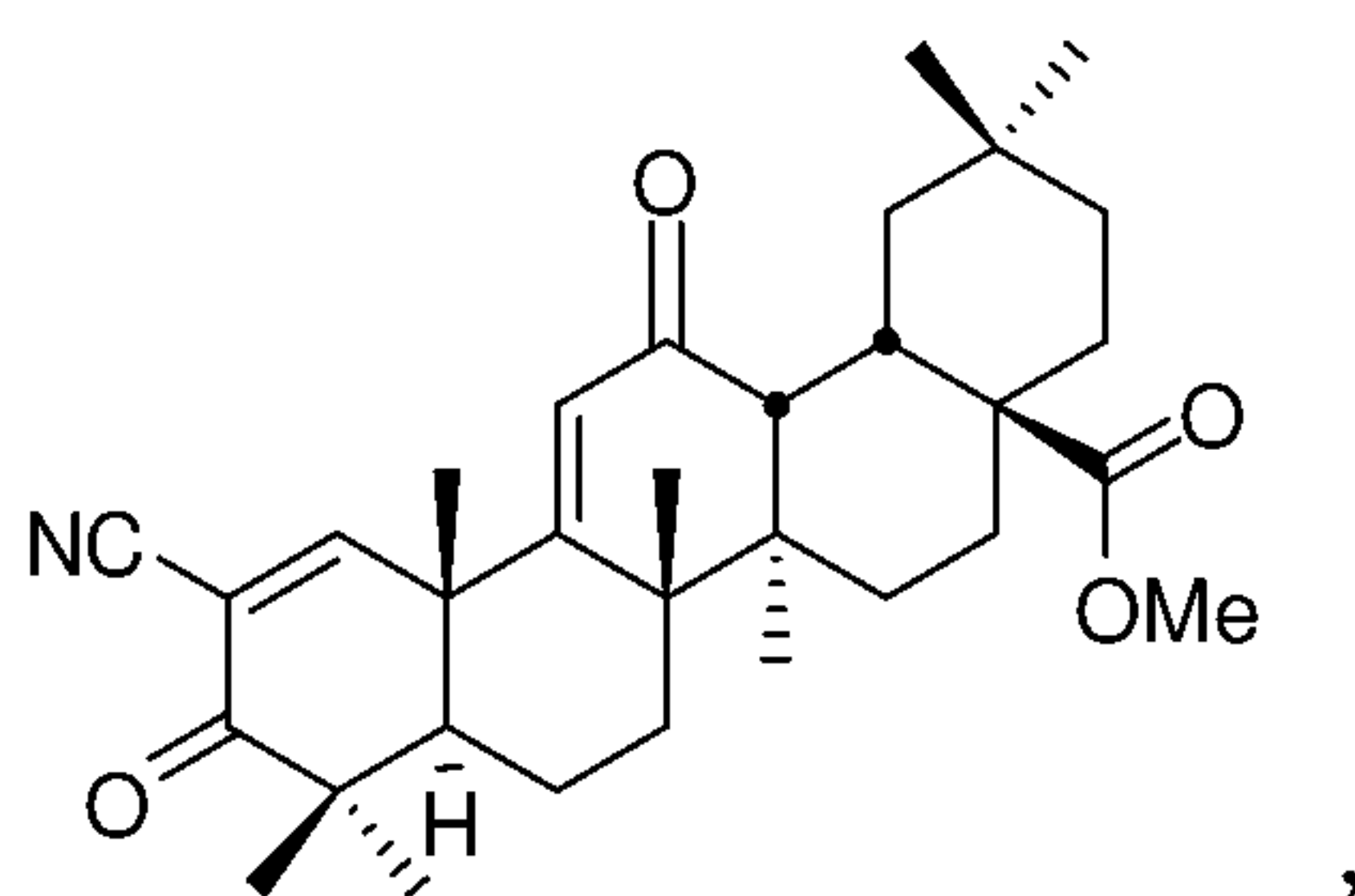
Vasan 等人，Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology*, 33:1948-1955, 1999。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種下式化合物或其醫藥上可接受之鹽或互變異構物用於製造治療病患肺高血壓藥劑之用途，



其中該患者之估計腎小球濾過率(eGFR)大於或等於45 mL/min/1.73 m²，
且該患者不具有以下特徵中之至少一者：

- (a) 左側心肌疾病(left-sided myocardial disease)之病史；
 - (b) 升高之B型利鈉肽(BNP)含量；及
 - (c) 升高之白蛋白/肌酸酐比率(ACR)。
2. 如請求項1之用途，其中肺高血壓為肺動脈高血壓。
 3. 如請求項1之用途，其中該患者不具有至少2個該等特徵。
 4. 如請求項1之用途，其中該患者不具有：
 - (a) 左側心肌疾病(left-sided myocardial disease)之病史；
 - (b) 升高之B型利鈉肽(BNP)含量；及
 - (c) 升高之白蛋白/肌酸酐比率(ACR)。
 5. 如請求項1之用途，其中該患者沒有左側心肌疾病之病史。
 6. 如請求項1之用途，其中該患者不具有升高之BNP含量。
 7. 如請求項6之用途，其中該患者之BNP含量不大於200 pg/mL。
 8. 如請求項1之用途，其中該患者不具有升高之ACR。
 9. 如請求項7之用途，其中該患者之ACR不大於300 mg/g。
 10. 如請求項1之用途，其中該患者之估計腎小球濾過率(eGFR)大於

或等於60 mL/min/1.73 m²。

11. 如請求項1之用途，其中該患者小於75歲。
12. 如請求項11之用途，其中該患者小於70歲。
13. 如請求項12之用途，其中該患者小於65歲。
14. 如請求項13之用途，其中該患者小於60歲。
15. 如請求項14之用途，其中該患者小於55歲。
16. 如請求項1之用途，其中該患者患有慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease；COPD)。
17. 如請求項1之用途，其中該患者未患有COPD。
18. 如請求項1之用途，其中該患者未患有CKD。
19. 如請求項1之用途，其中該患者未患有癌症。
20. 如請求項1之用途，其中該患者未患有2型糖尿病。
21. 如請求項1之用途，其中該患者係人類。
22. 如請求項1之用途，其中該化合物之至少一部分係以在約8.8、12.9、13.4、14.2及17.4 °2θ處具有包含顯著繞射峰之X-射線繞射圖案(CuKα)的結晶形式呈現。
23. 如請求項22之用途，其中該X-射線繞射圖案(CuKα)實質上如圖1A或圖1B中所示。
24. 如請求項1之用途，其中該化合物之至少一部分係以實質上如圖1C中所示在大約13.5 °2θ處具有暈峰之X-射線繞射圖案(CuKα)及玻璃轉化溫度(T_g)之非晶形呈現。
25. 如請求項24之用途，其中該T_g值係在約120°C至約135°C範圍。
26. 如請求項25之用途，其中該T_g值係在約125°C至約130°C範圍。
27. 如請求項1之用途，其中該藥劑中該化合物之量係0.1 mg至300 mg。
28. 如請求項27之用途，其中該量係0.5 mg至200 mg。

29. 如請求項28之用途，其中該量係2.5 mg至30 mg。
30. 如請求項1之用途，其中該藥劑係硬膠囊或軟膠囊或錠劑。
31. 如請求項1之用途，其中該化合物係調配成固態分散劑，該固態分散劑包含(i)該化合物及(ii)賦形劑。
32. 如請求項31之用途，其中該賦形劑係甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。
33. 如請求項32之用途，其中該共聚物包含1:1比率之甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯。
34. 如請求項1之用途，其中該患者經包含第二藥物之第二療法治療，其中該第二藥物係依前列醇(epoprostenol)、伊洛前列素(iloprost)、曲前列環素(treprostinil)、波生坦(bosentan)、西他生坦(sitaxsentan)、安貝生坦(ambrisentan)、TBC3711、西地那非(sildenafil)、他達拉非(tadalafil)、伐地那非(vardenafil)、鈣通道阻斷劑或一氧化氮。
35. 如請求項1之用途，其中肺高血壓與左側心臟病相關聯。
36. 如請求項1之用途，其中肺高血壓與肺疾病相關聯。
37. 如請求項1之用途，其中肺高血壓為慢性血栓栓塞性肺動脈高血壓。
38. 如請求項1之用途，其中肺高血壓為多因子病因之肺動脈高血壓。
39. 如請求項2之用途，其中肺動脈高血壓與結締組織疾病相關聯。
40. 如請求項2之用途，其中肺動脈高血壓係特發性。

圖式

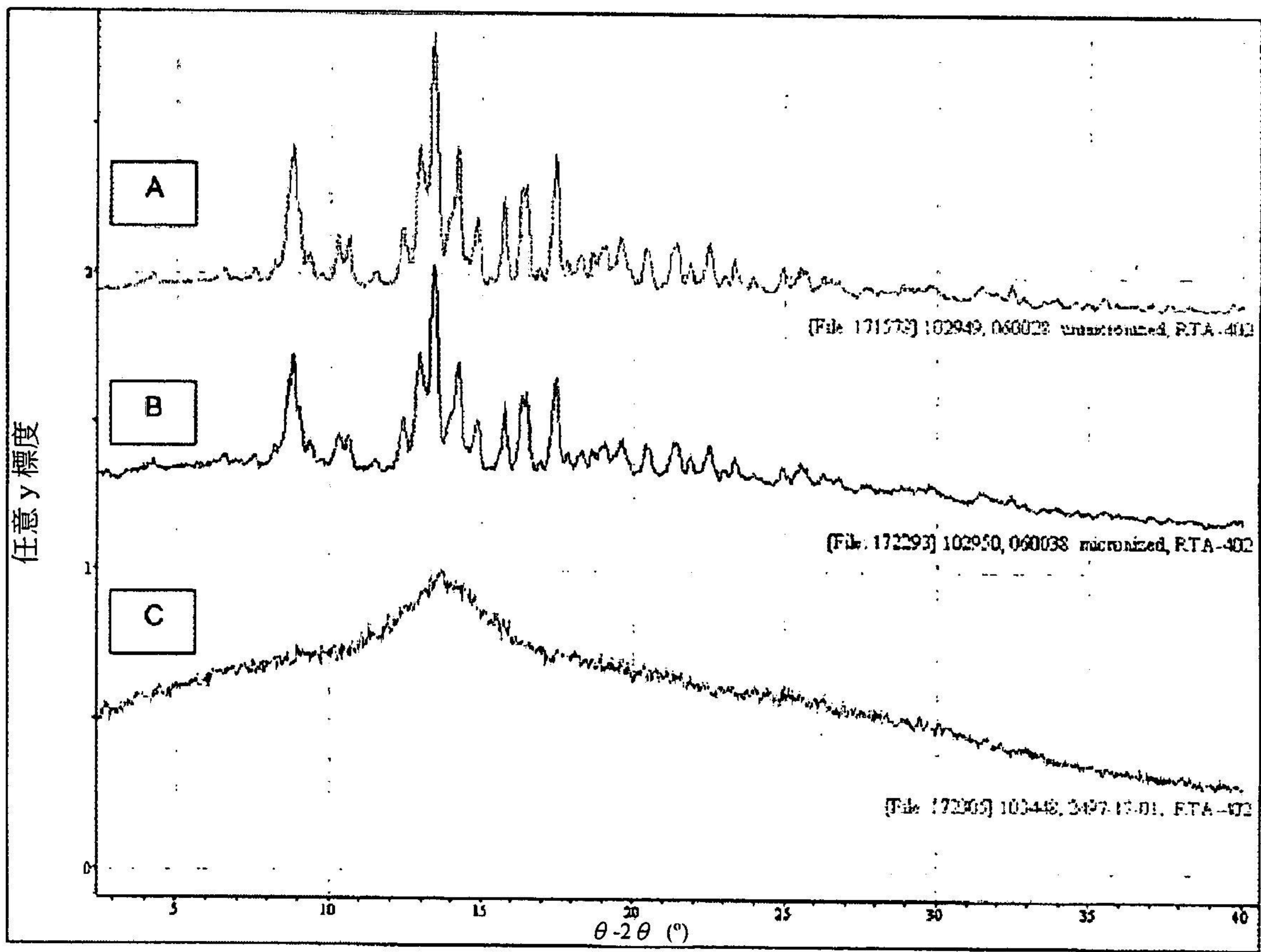


圖 1A-C

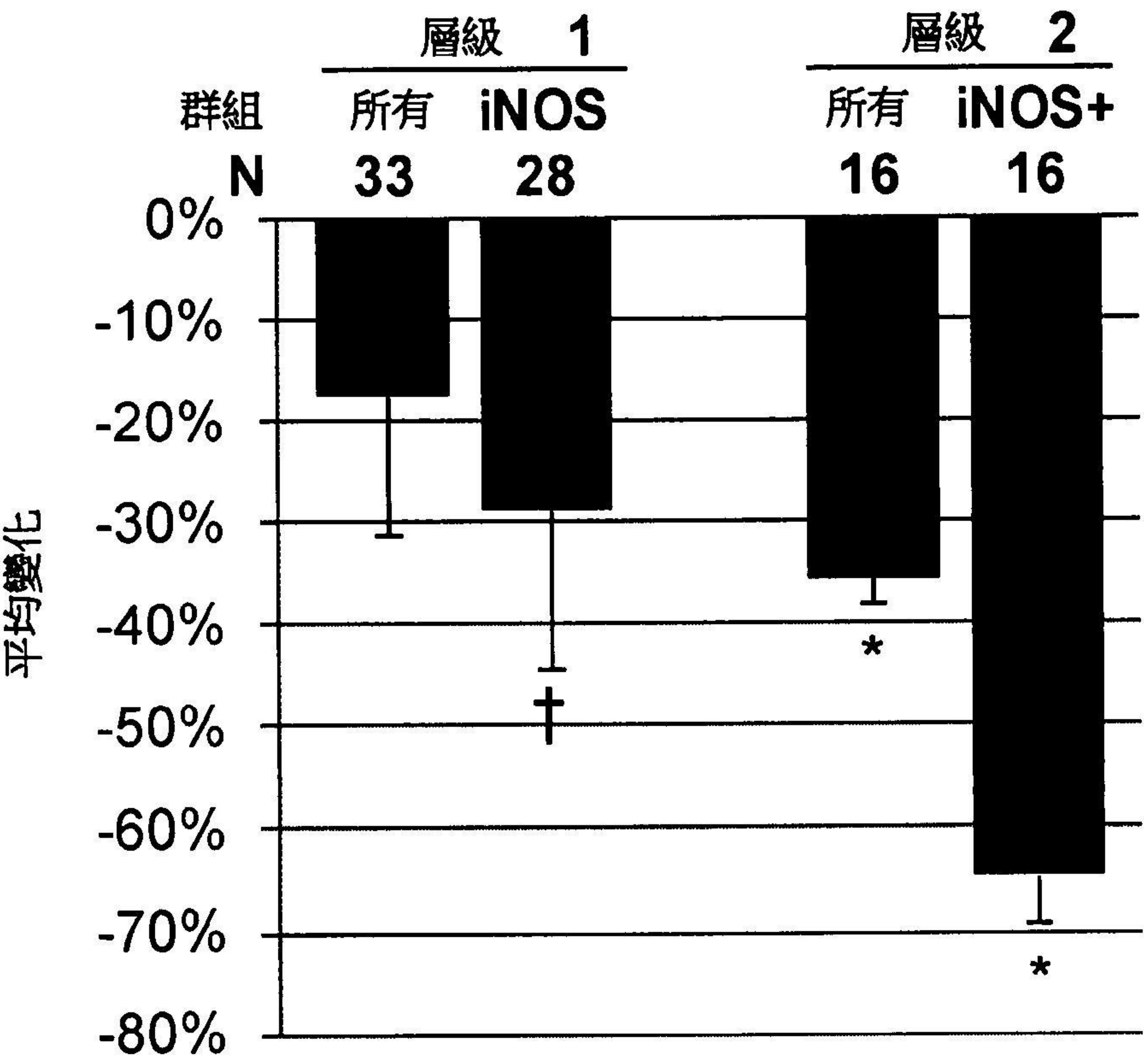


圖 2

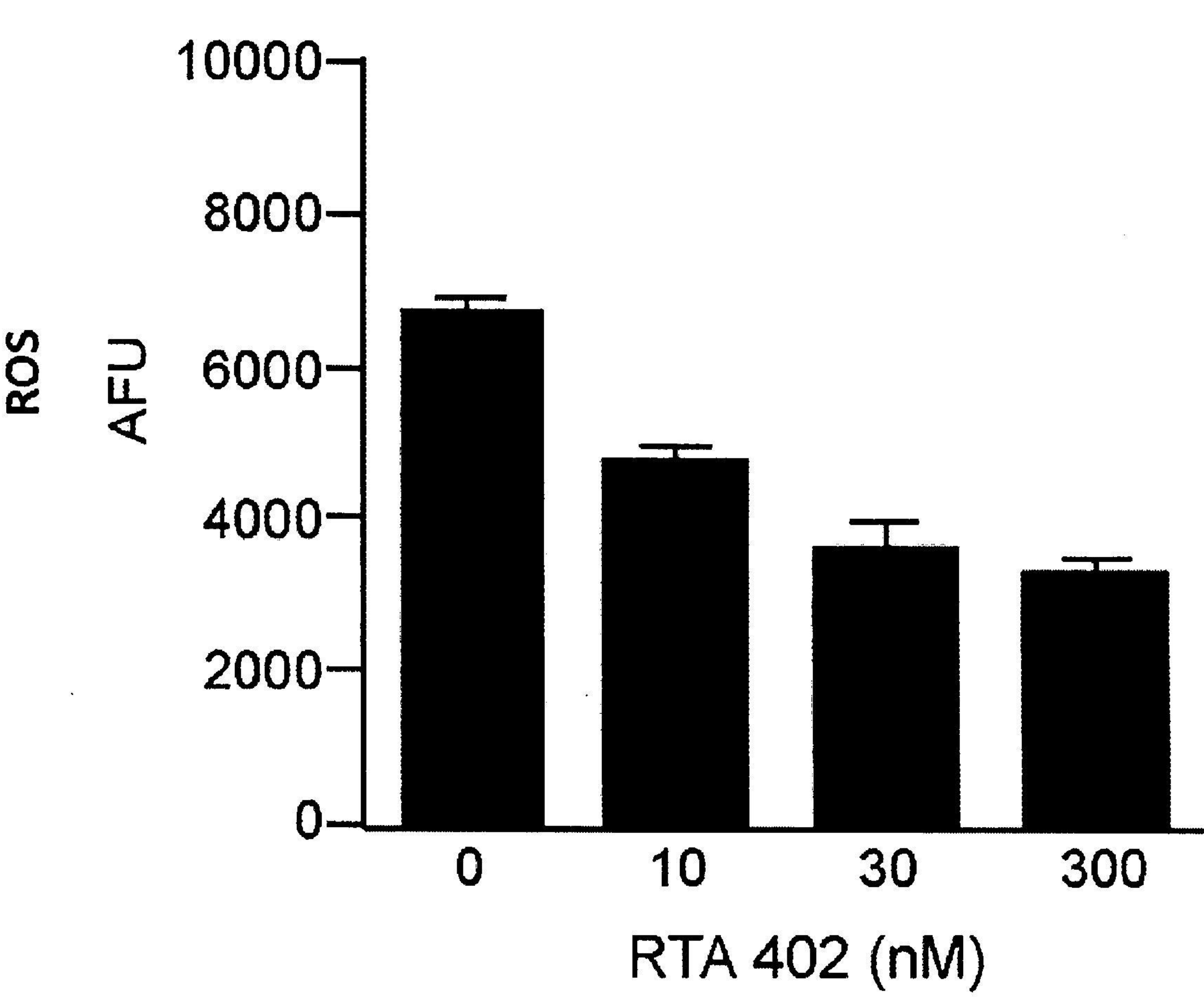


圖 3A

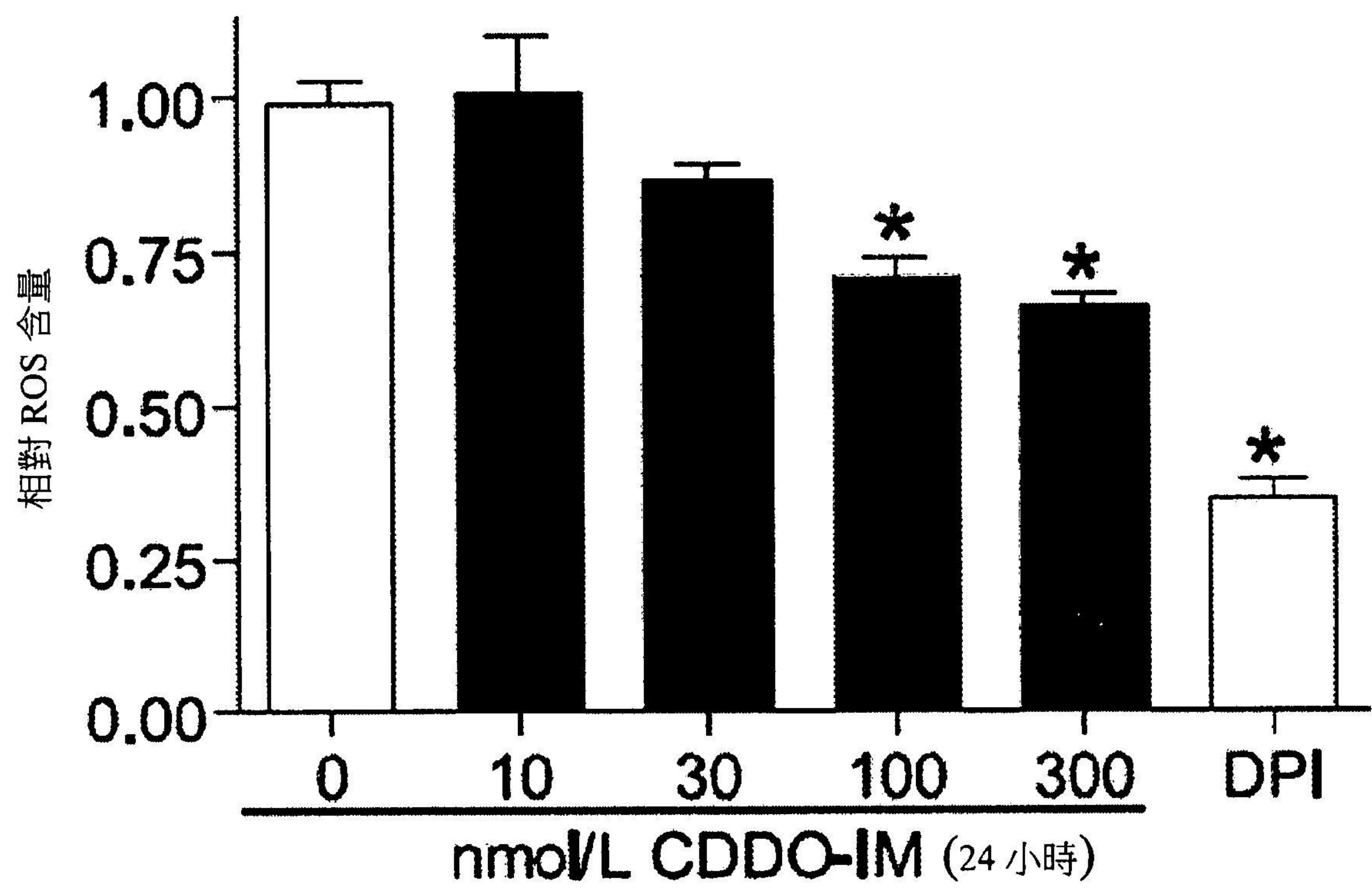


圖 3B

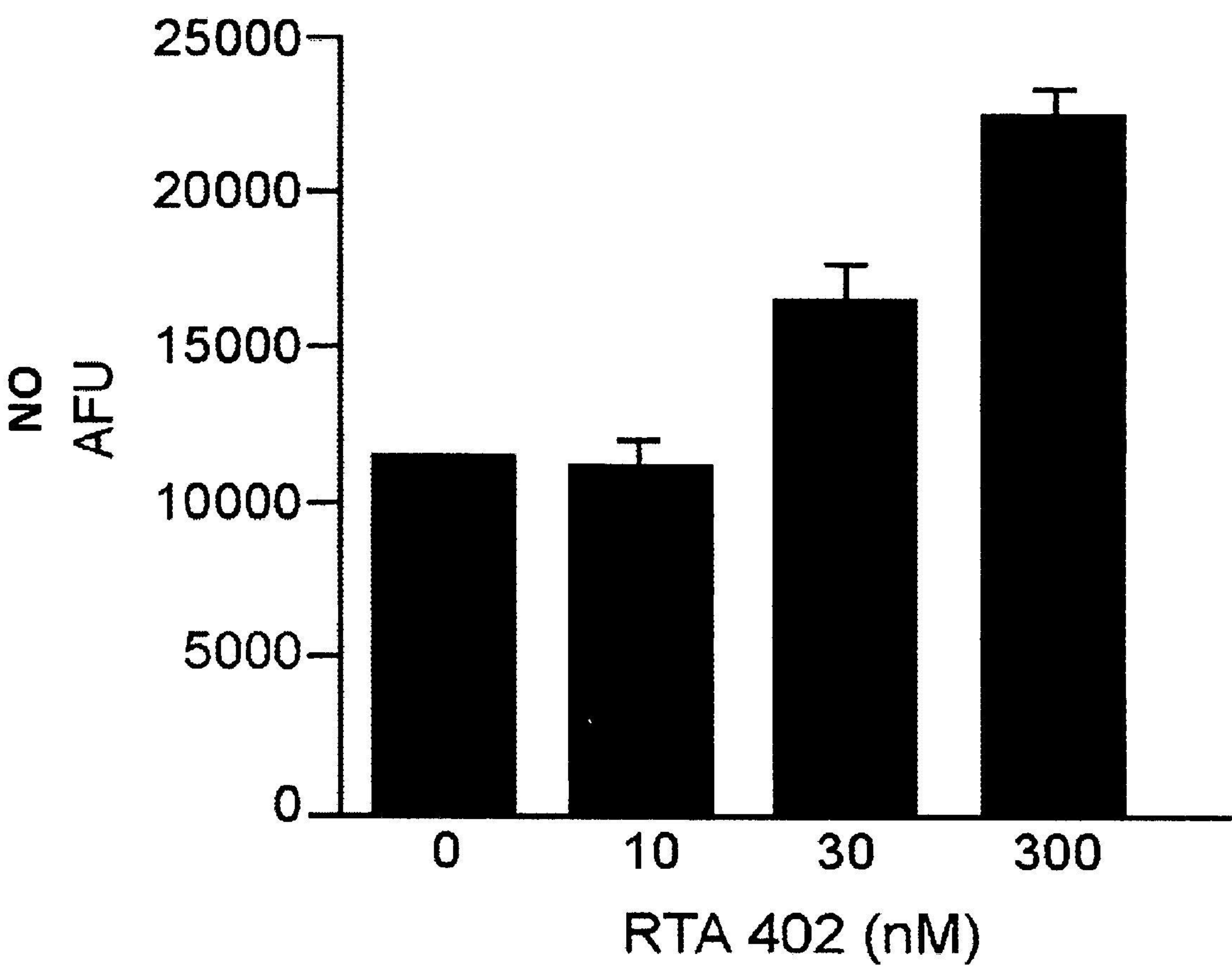


圖 3C

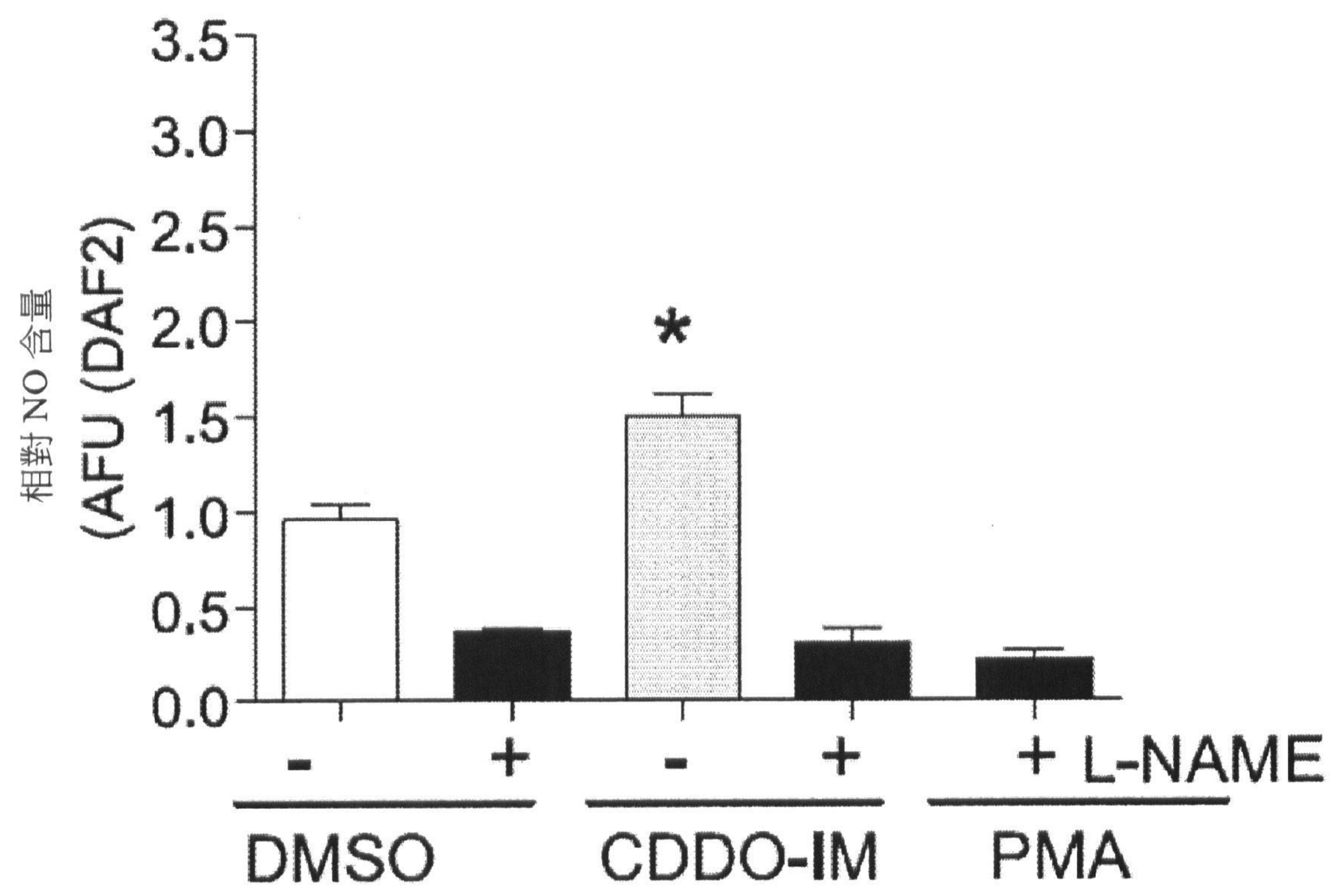


圖 3D

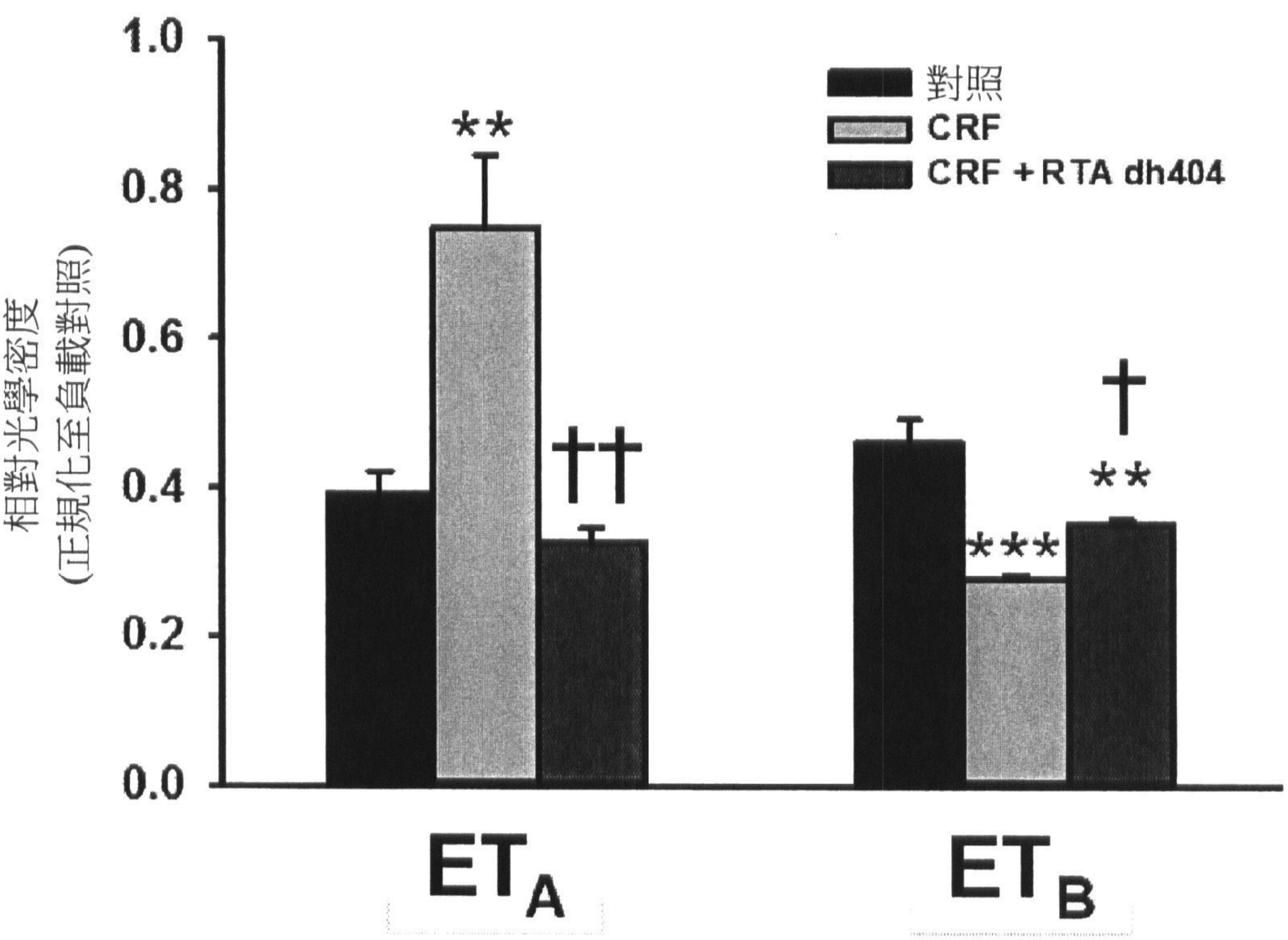


圖 4

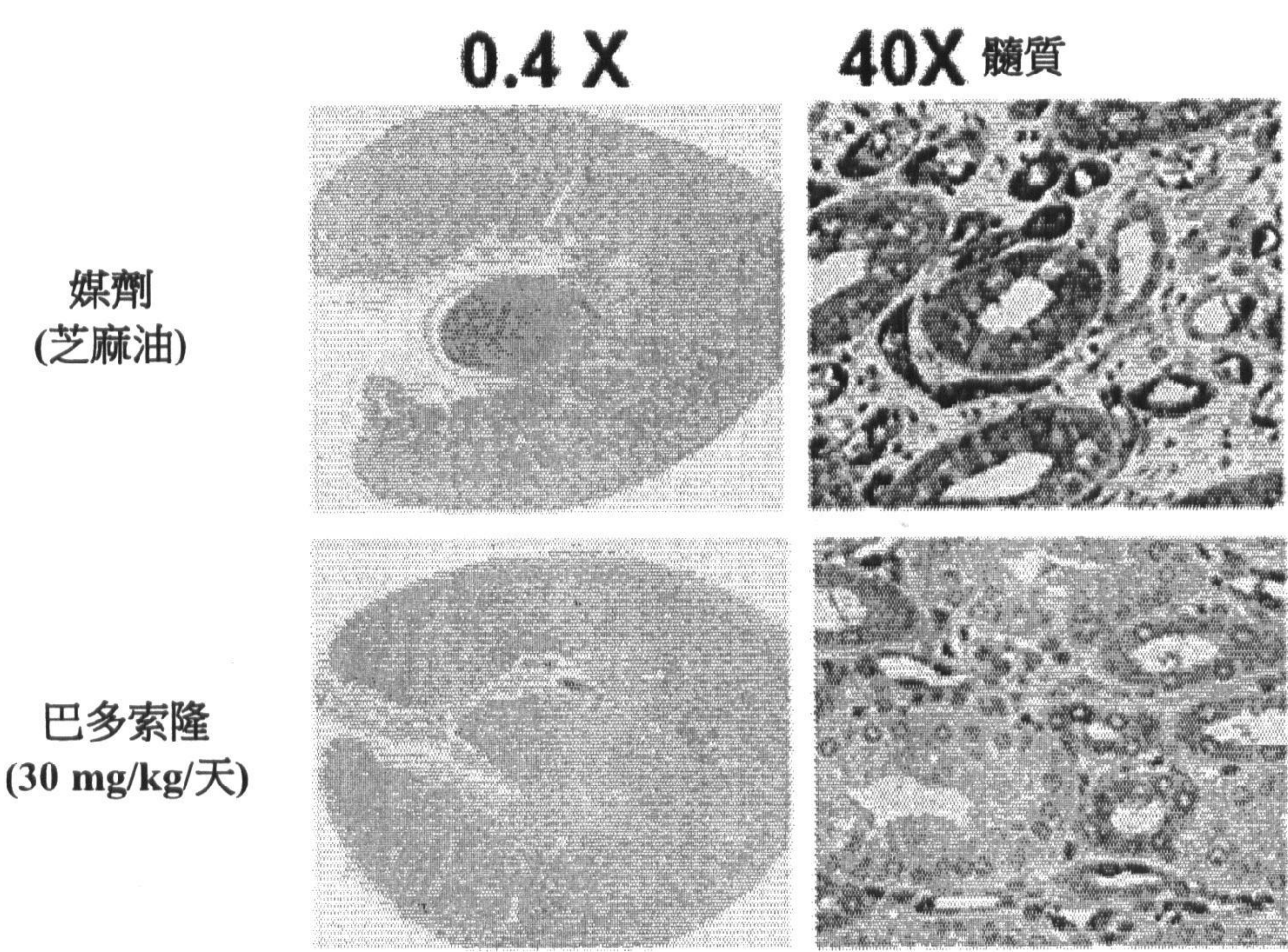


圖 5A

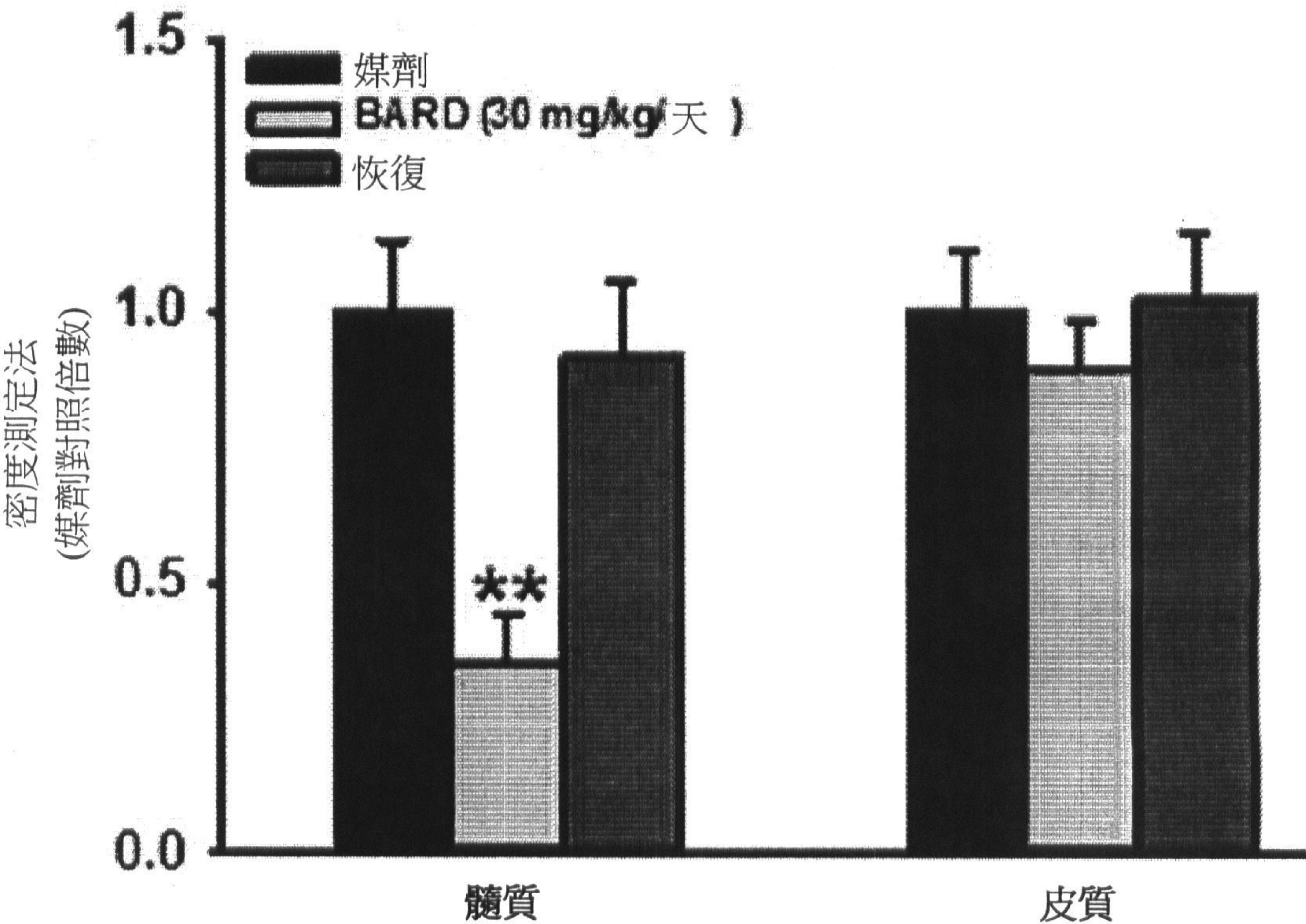


圖 5B

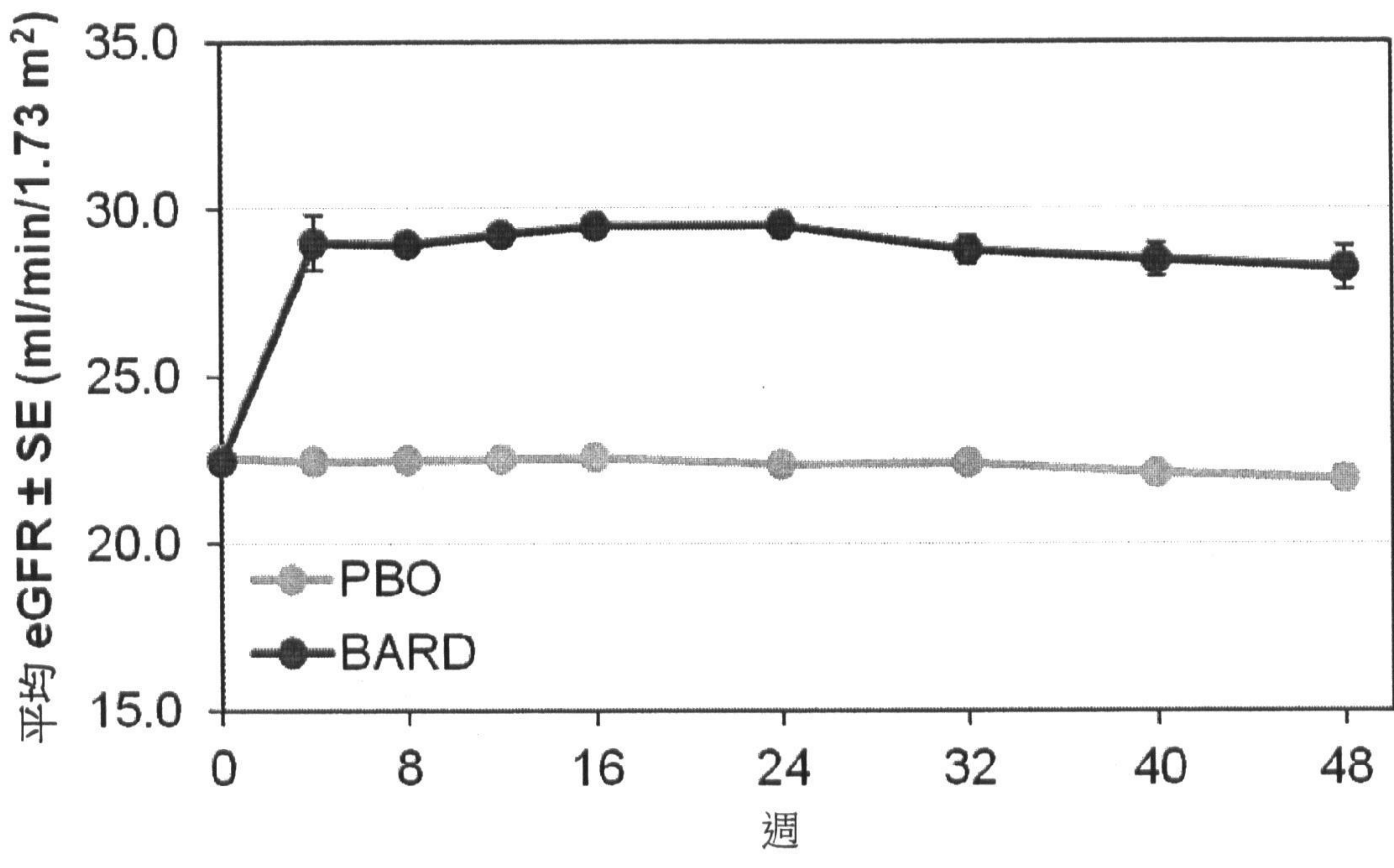


圖 6

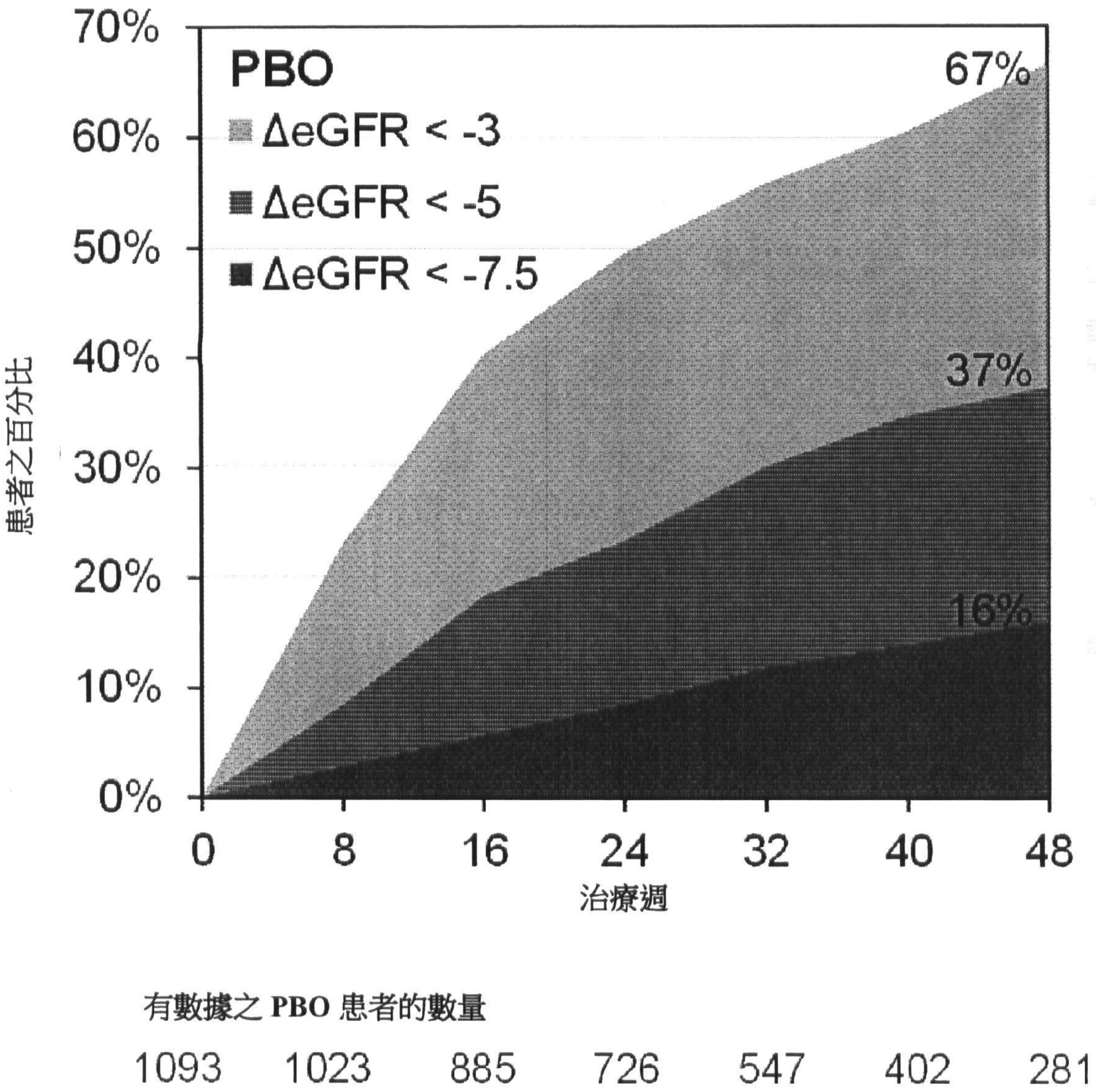
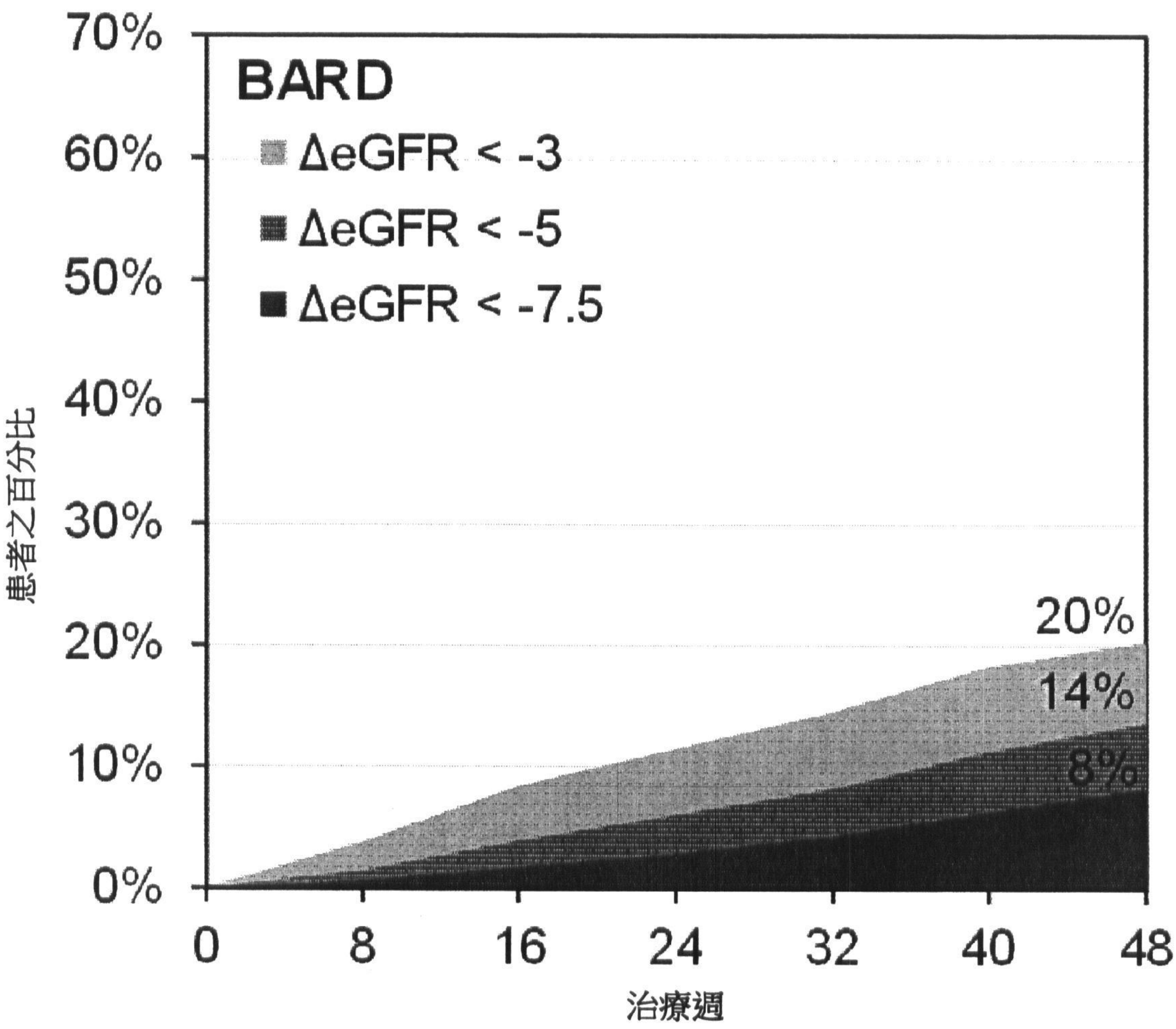


圖 7A



有數據之 BARD 患者的數量

治療週	有數據之 BARD 患者的數量
0	1092
8	958
16	795
24	628
32	461
40	345
48	241

圖 7B

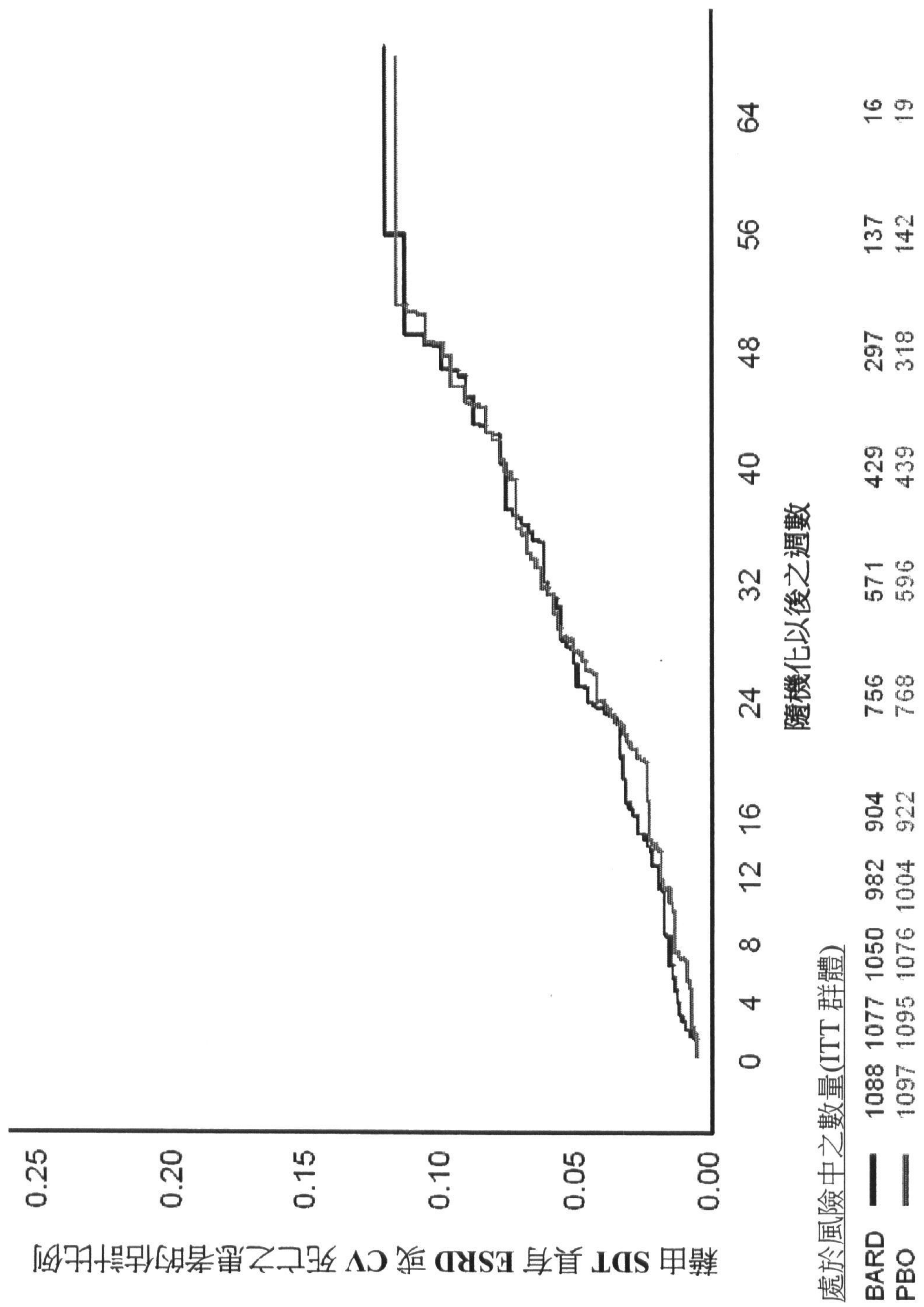


圖 8

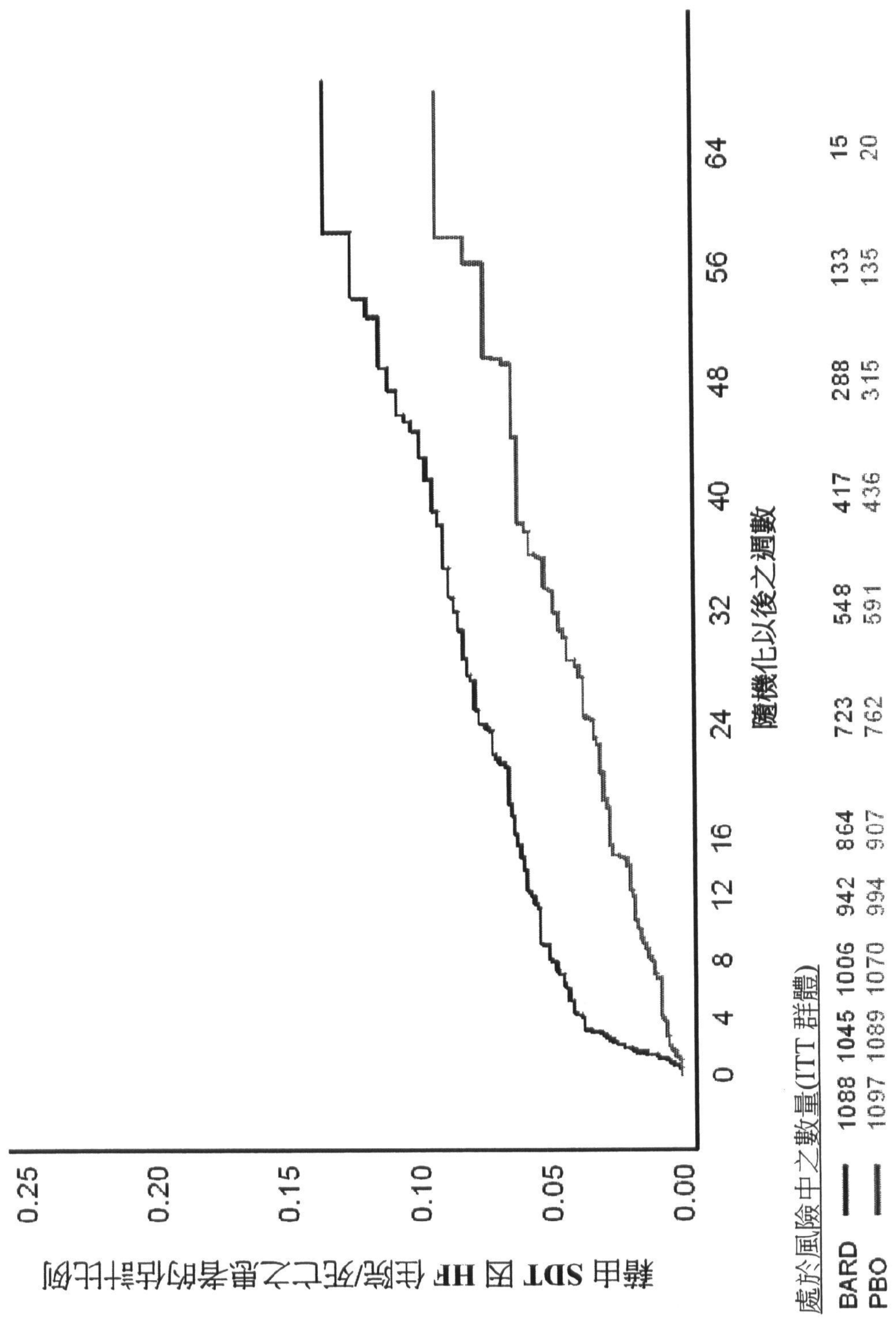


圖 9

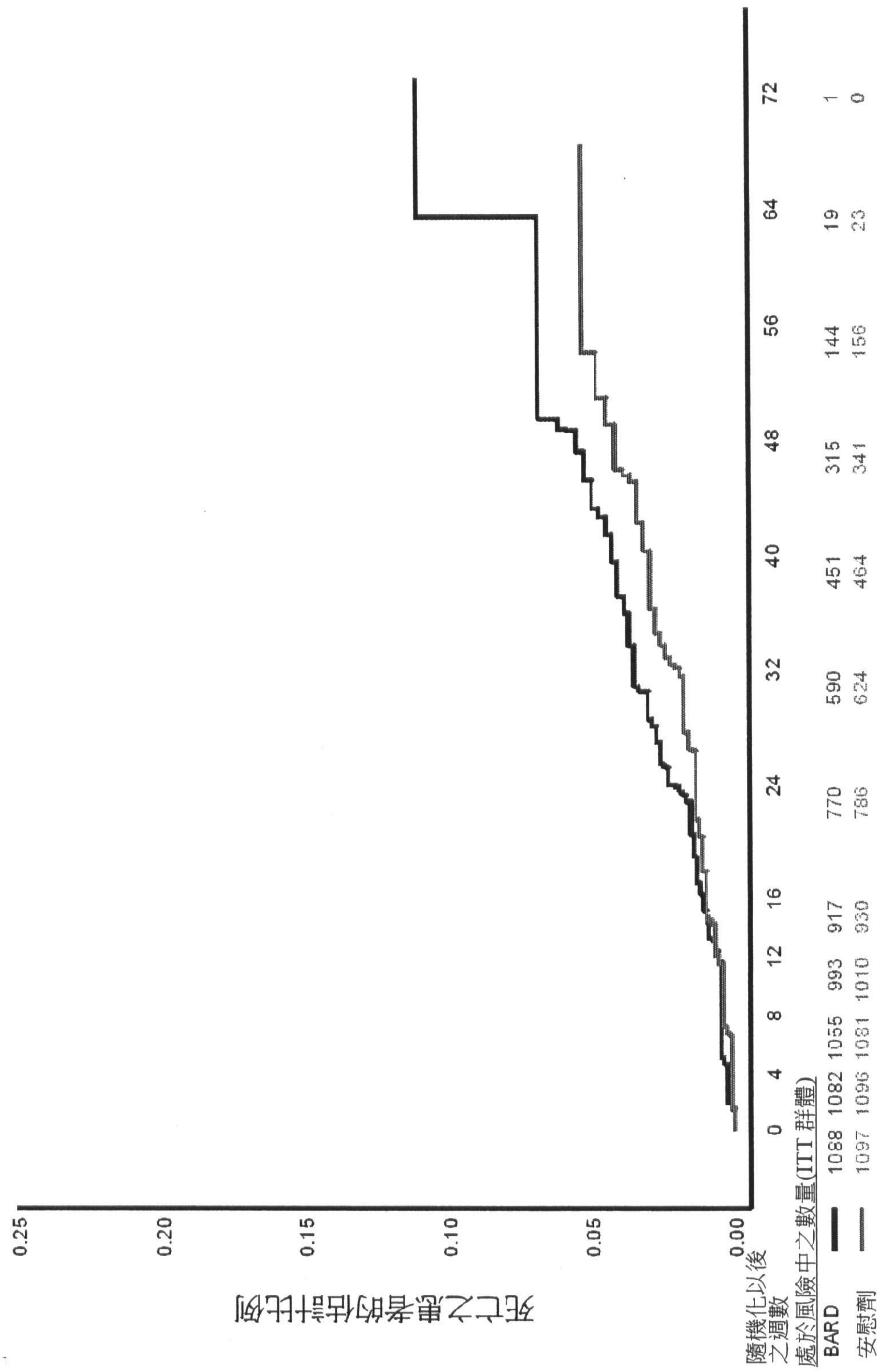


圖 10

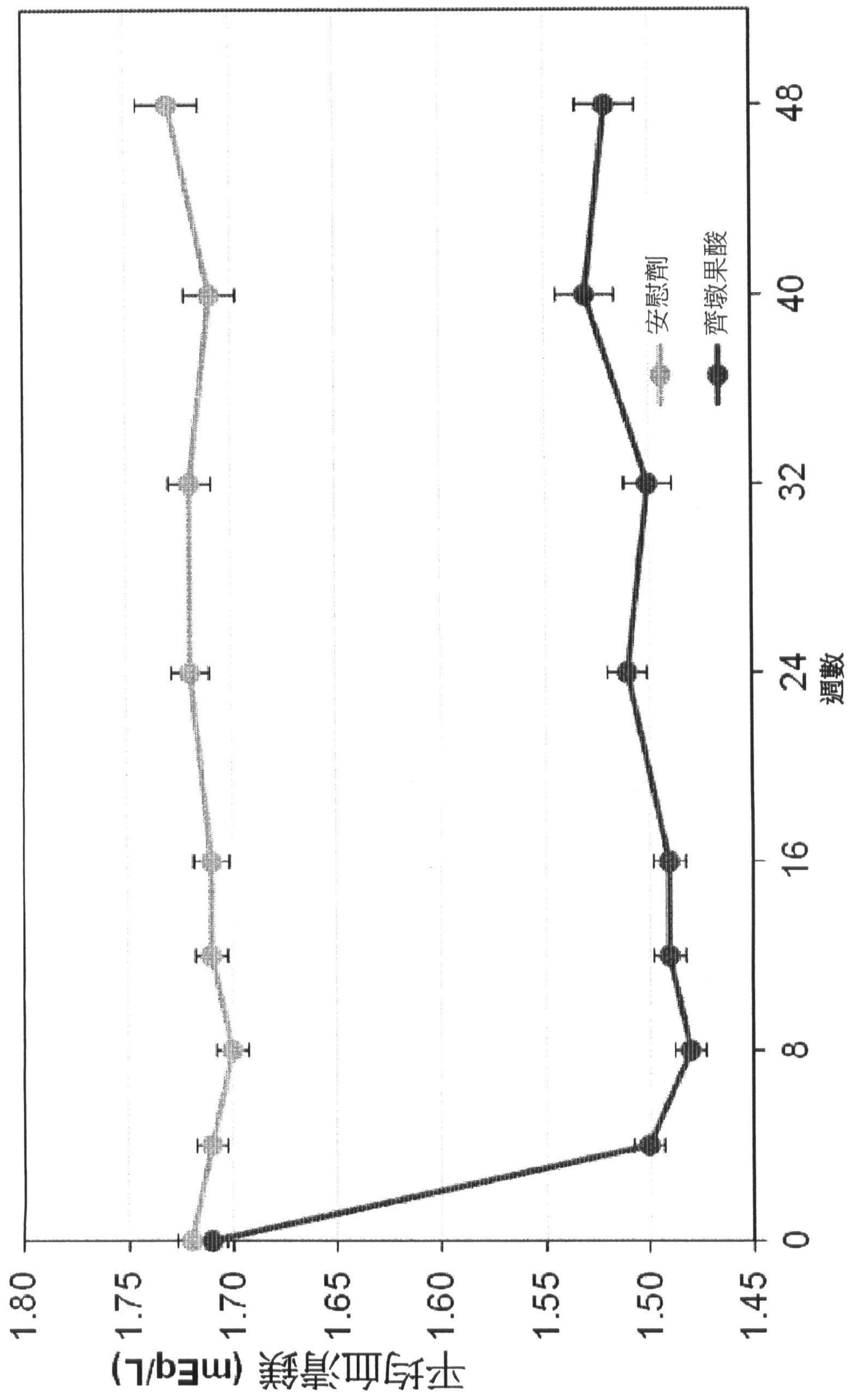


圖 11

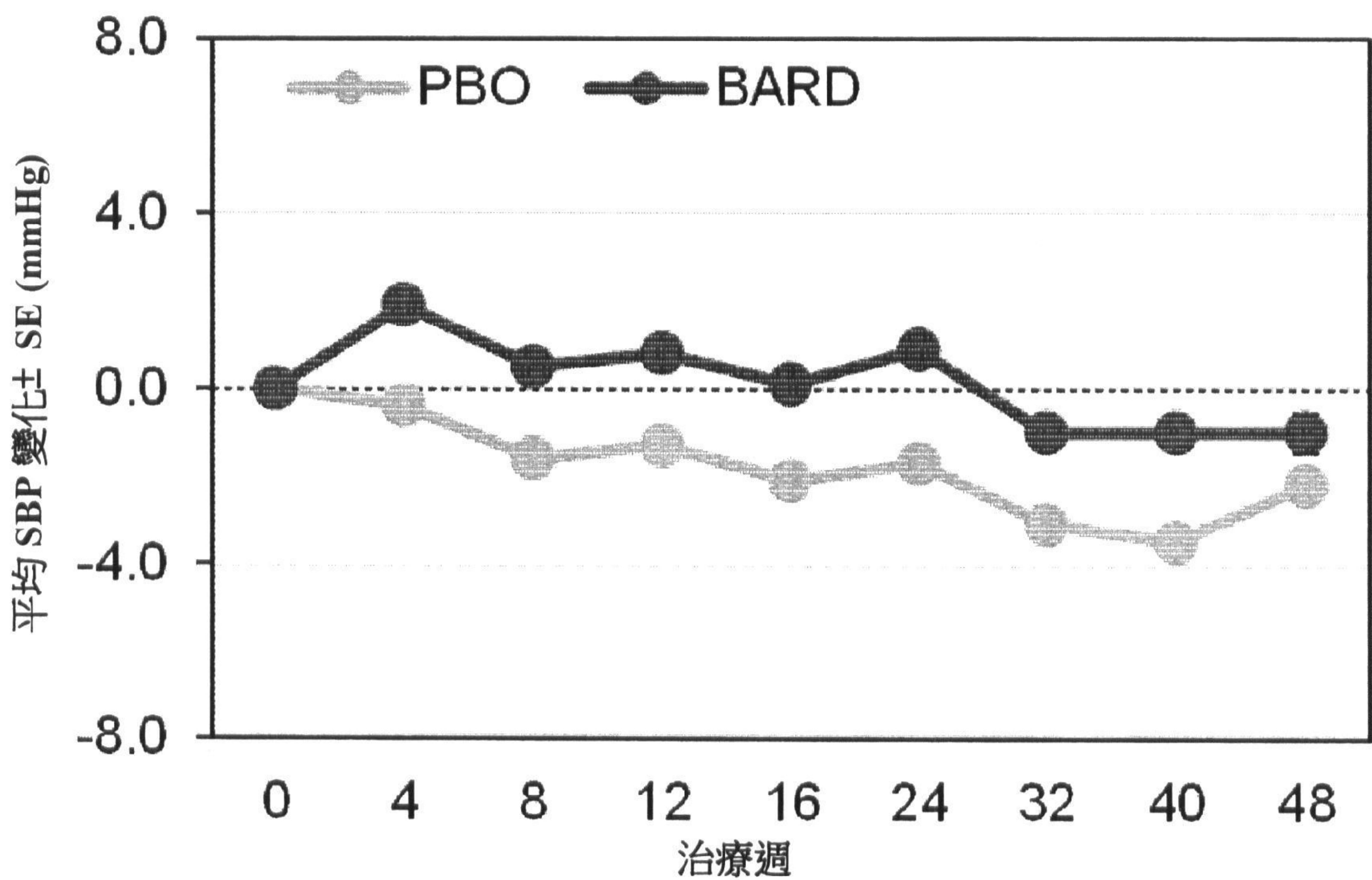


圖 12A

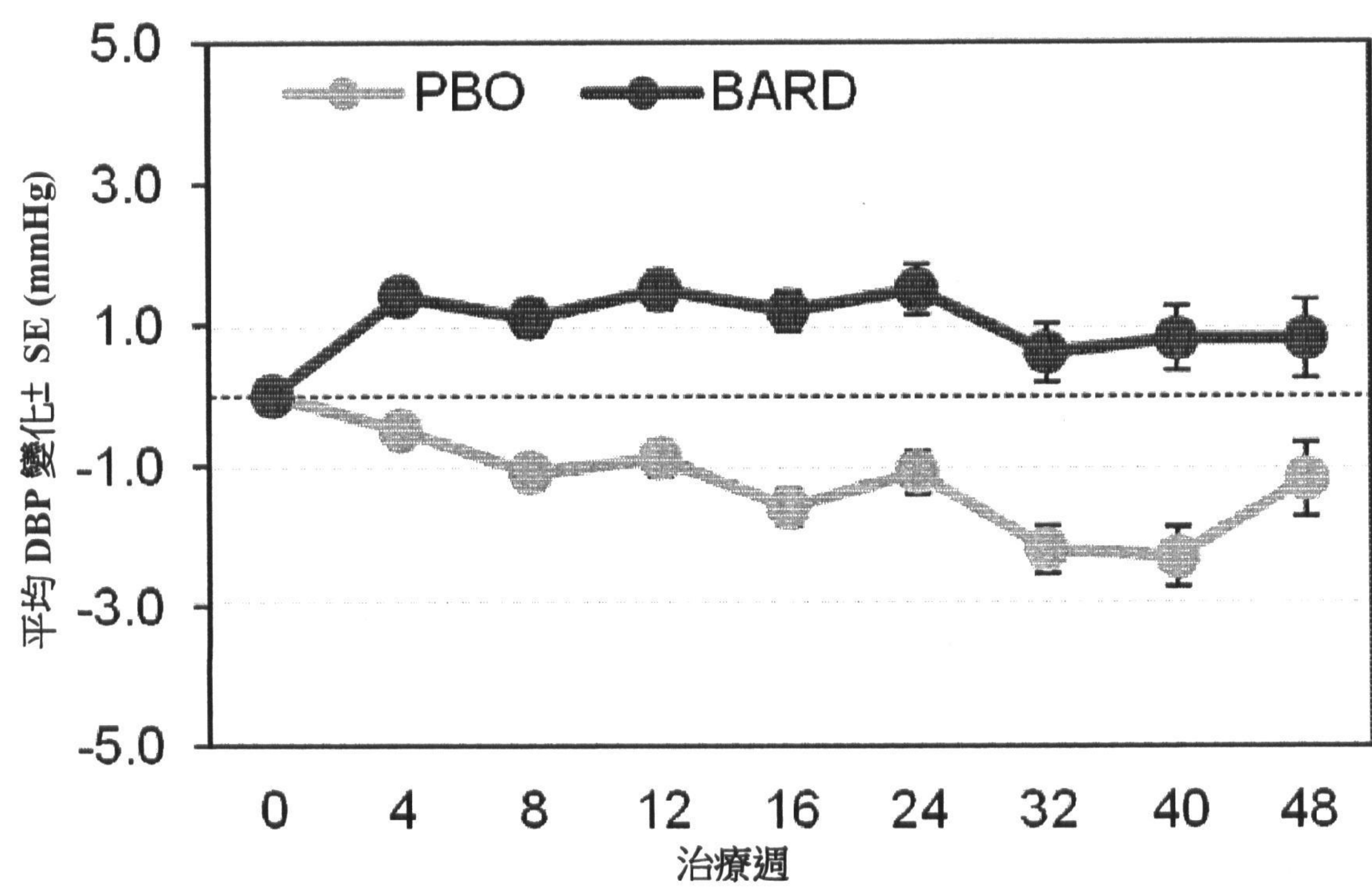


圖 12B

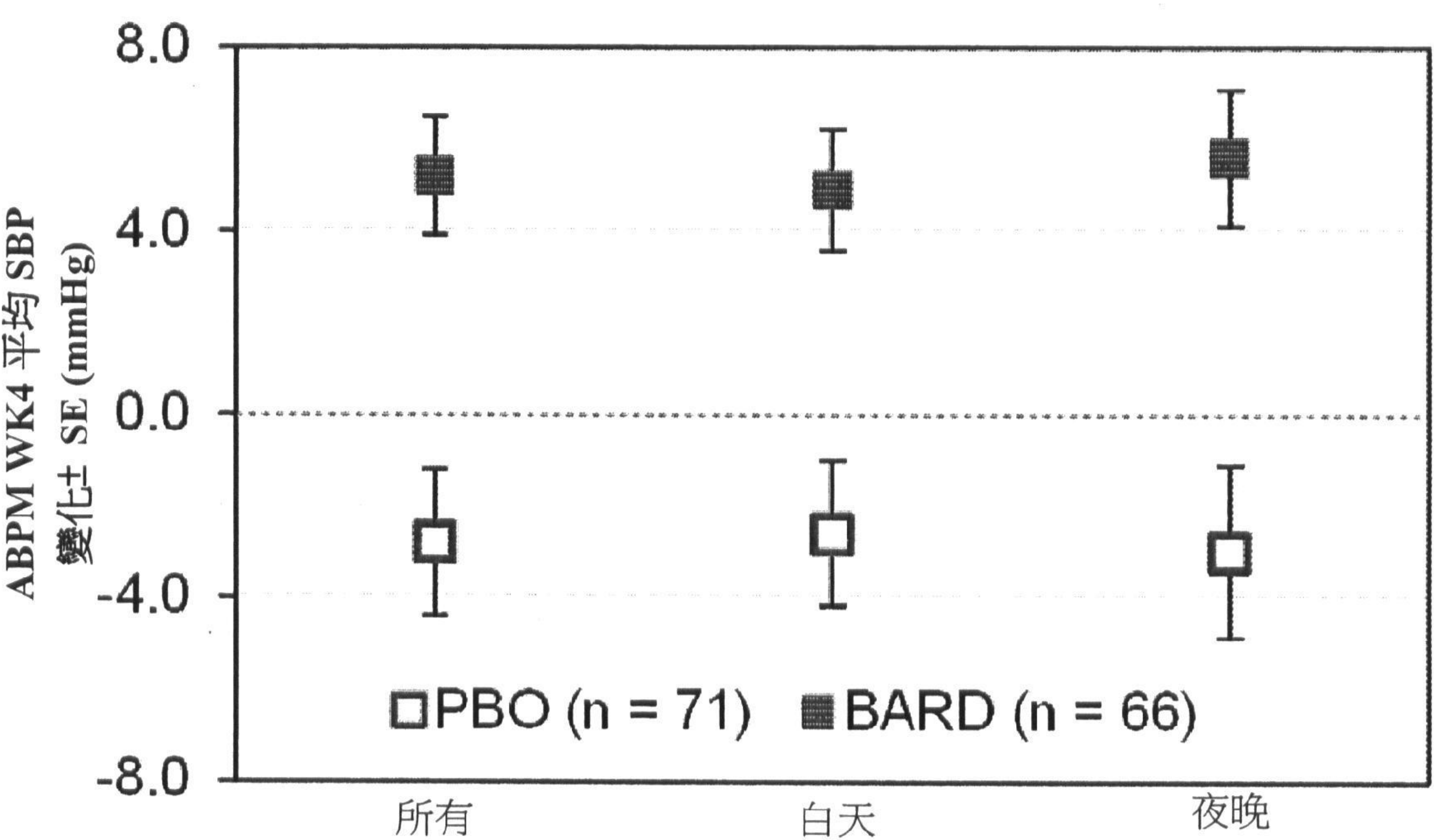


圖 13A

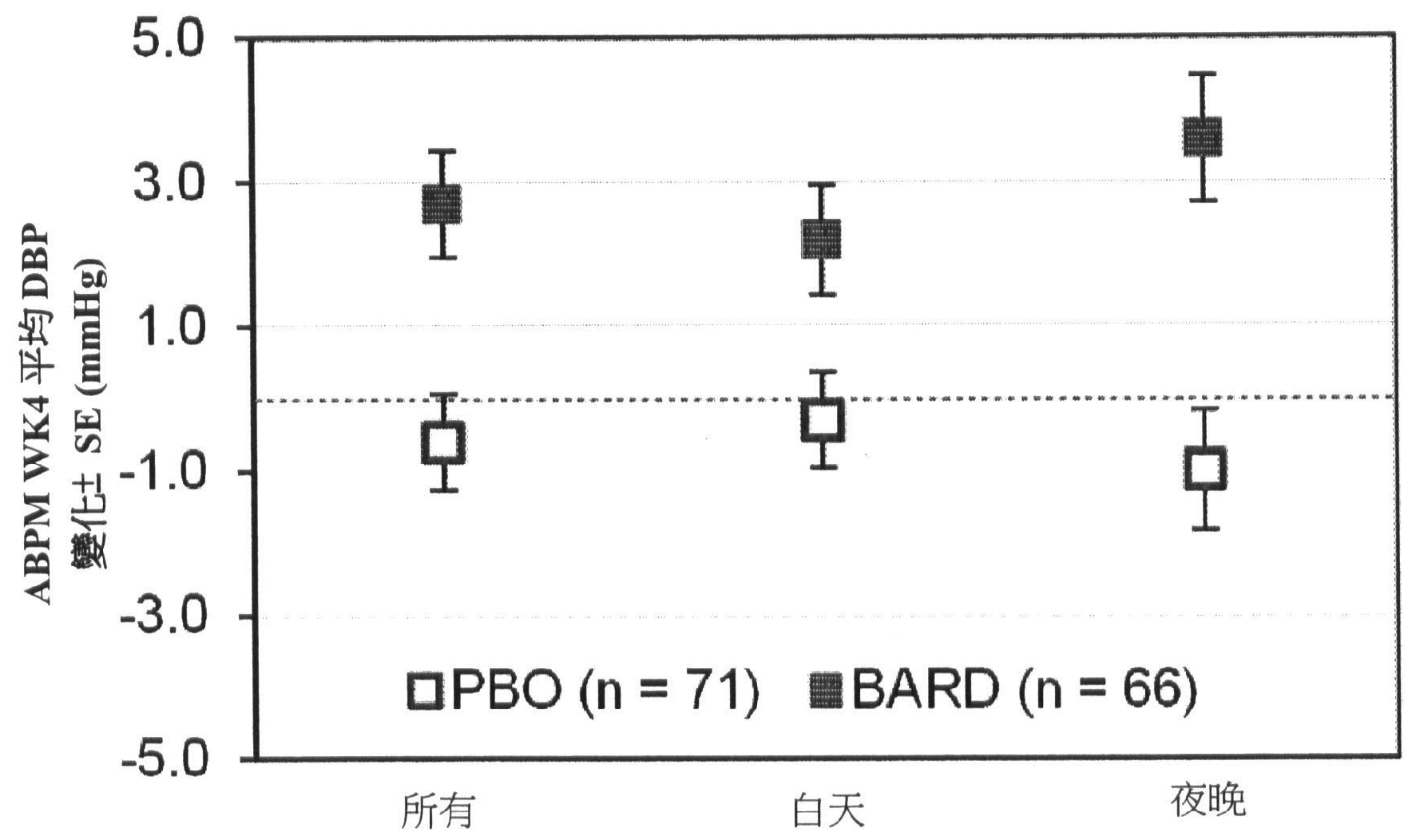


圖 13B

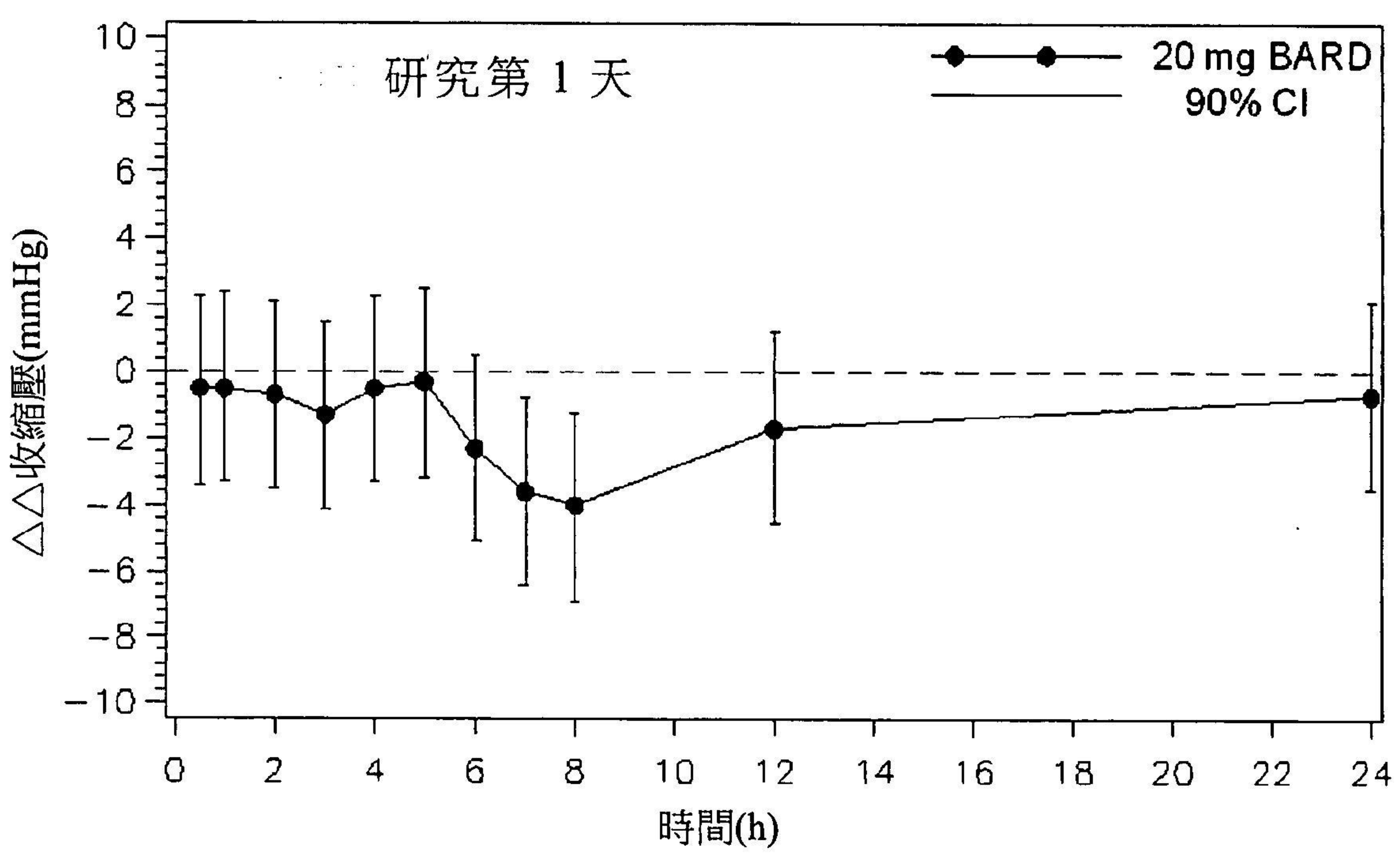


圖 14A

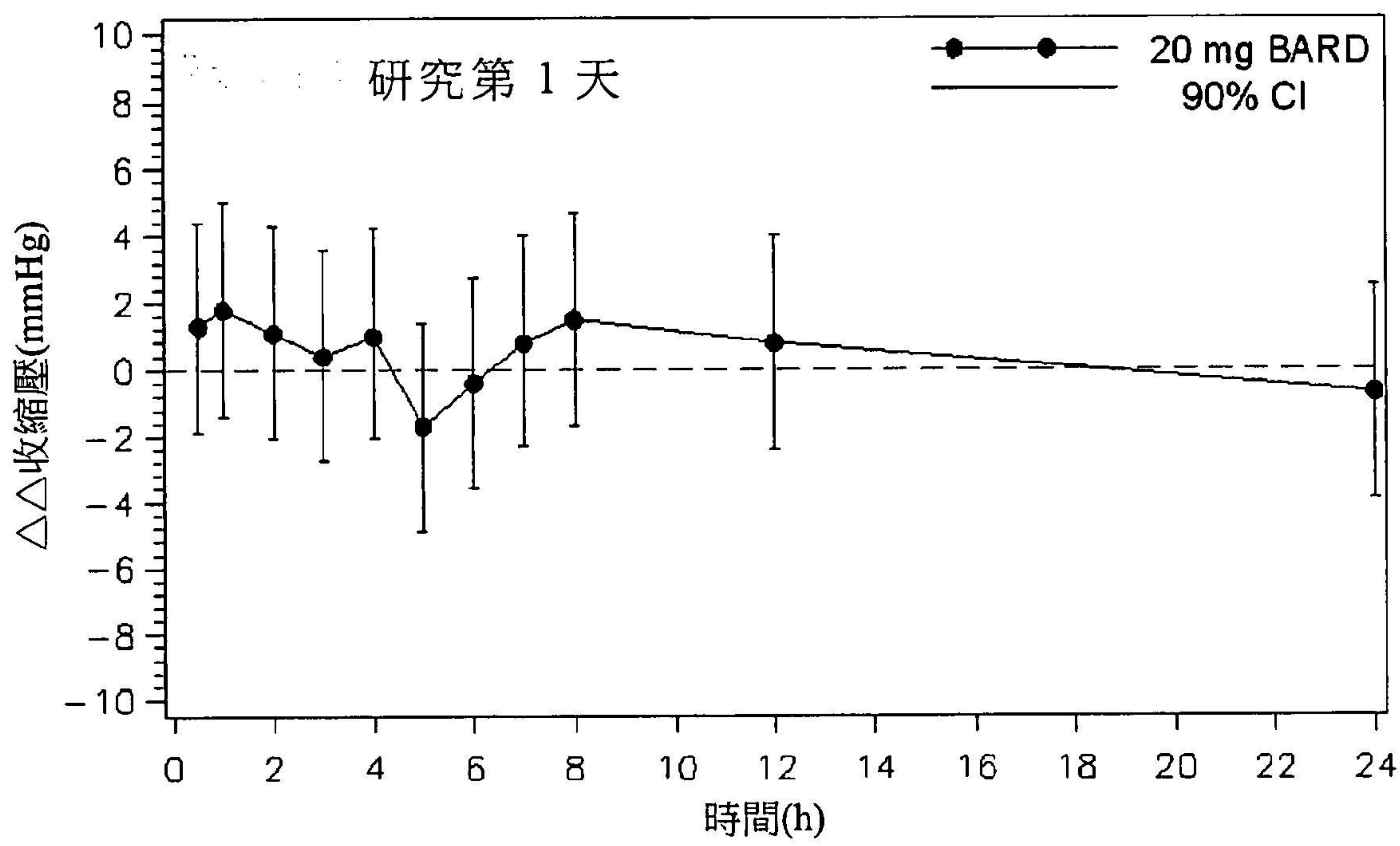


圖 14B

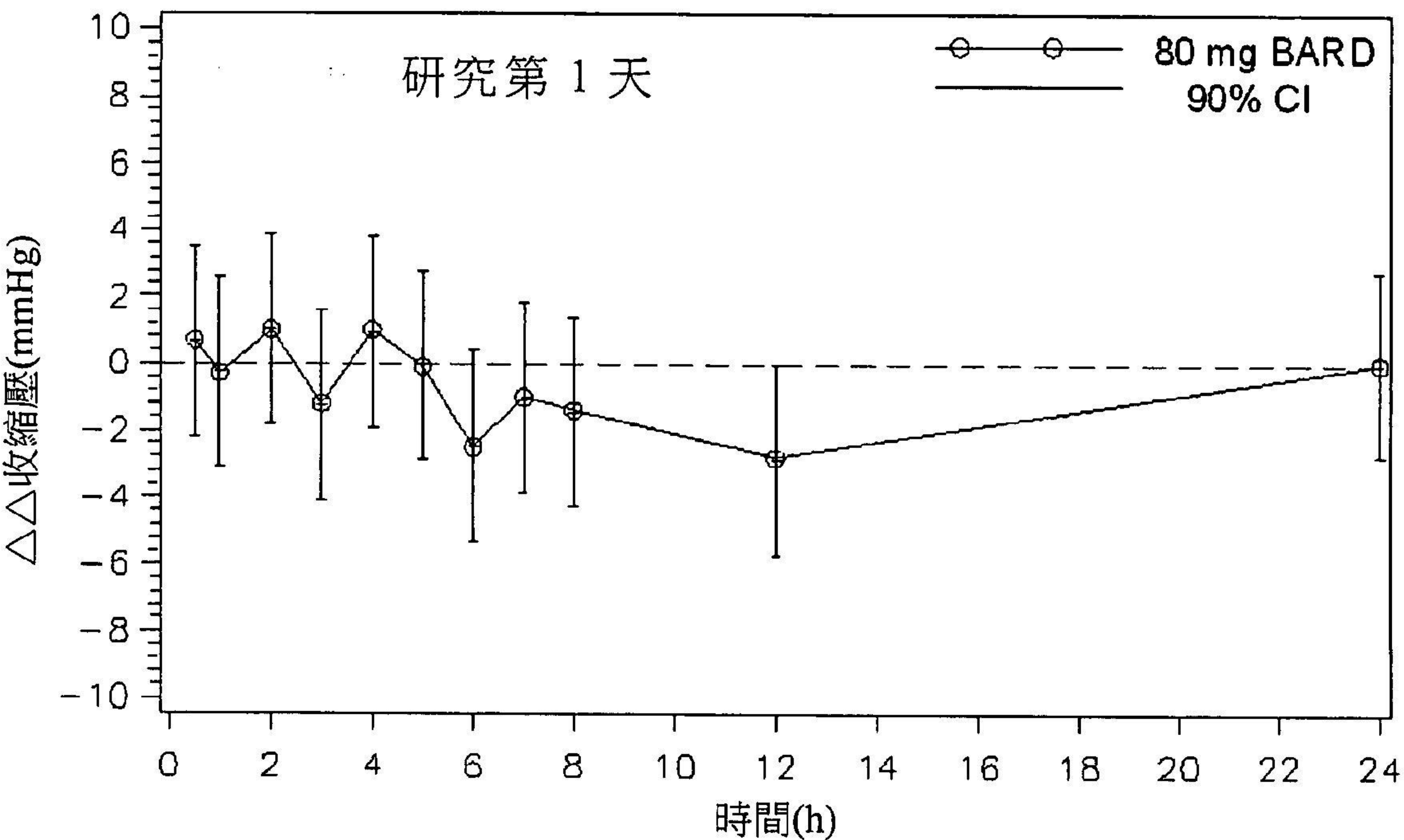


圖 14C

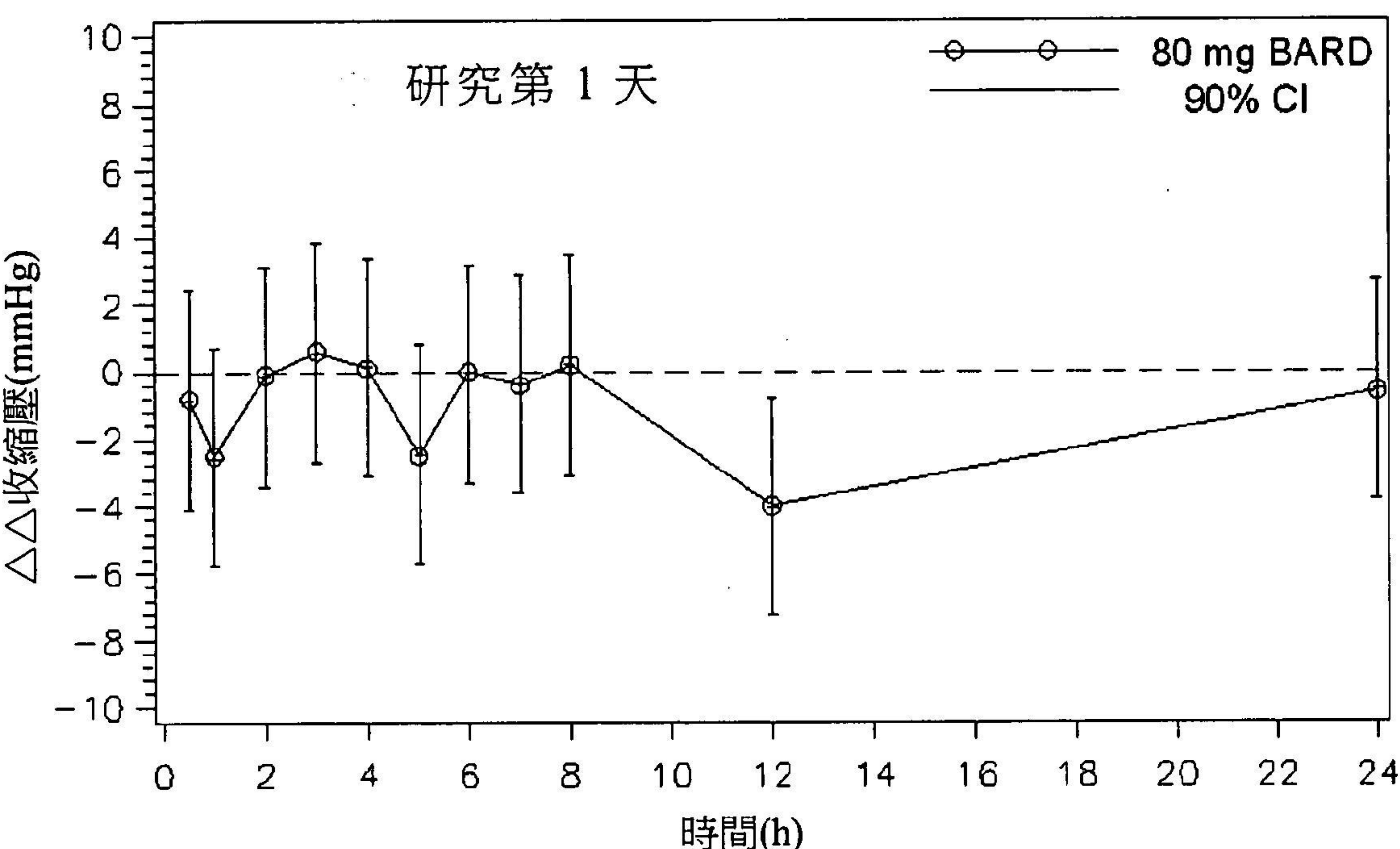


圖 14D

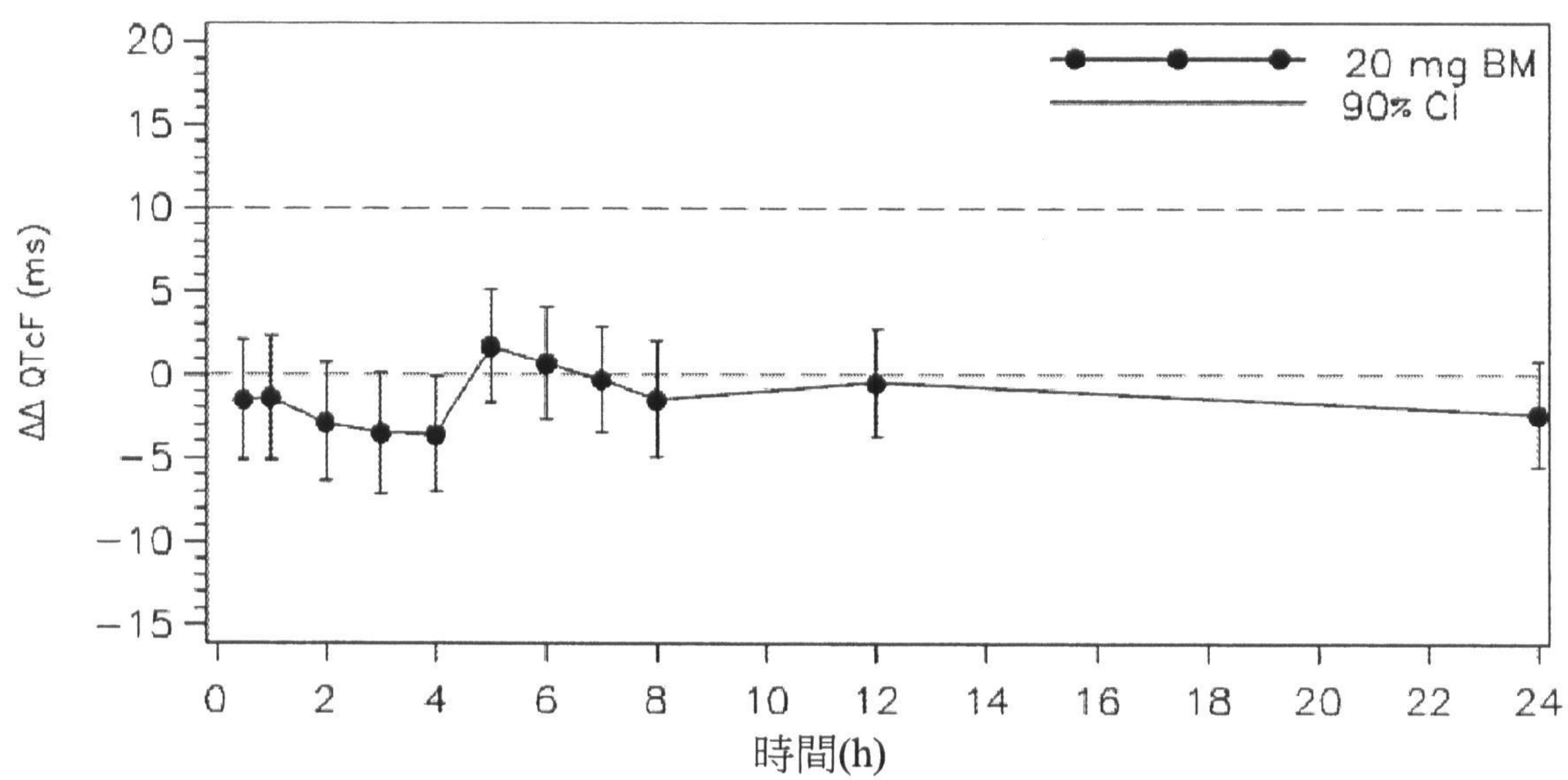


圖 15A

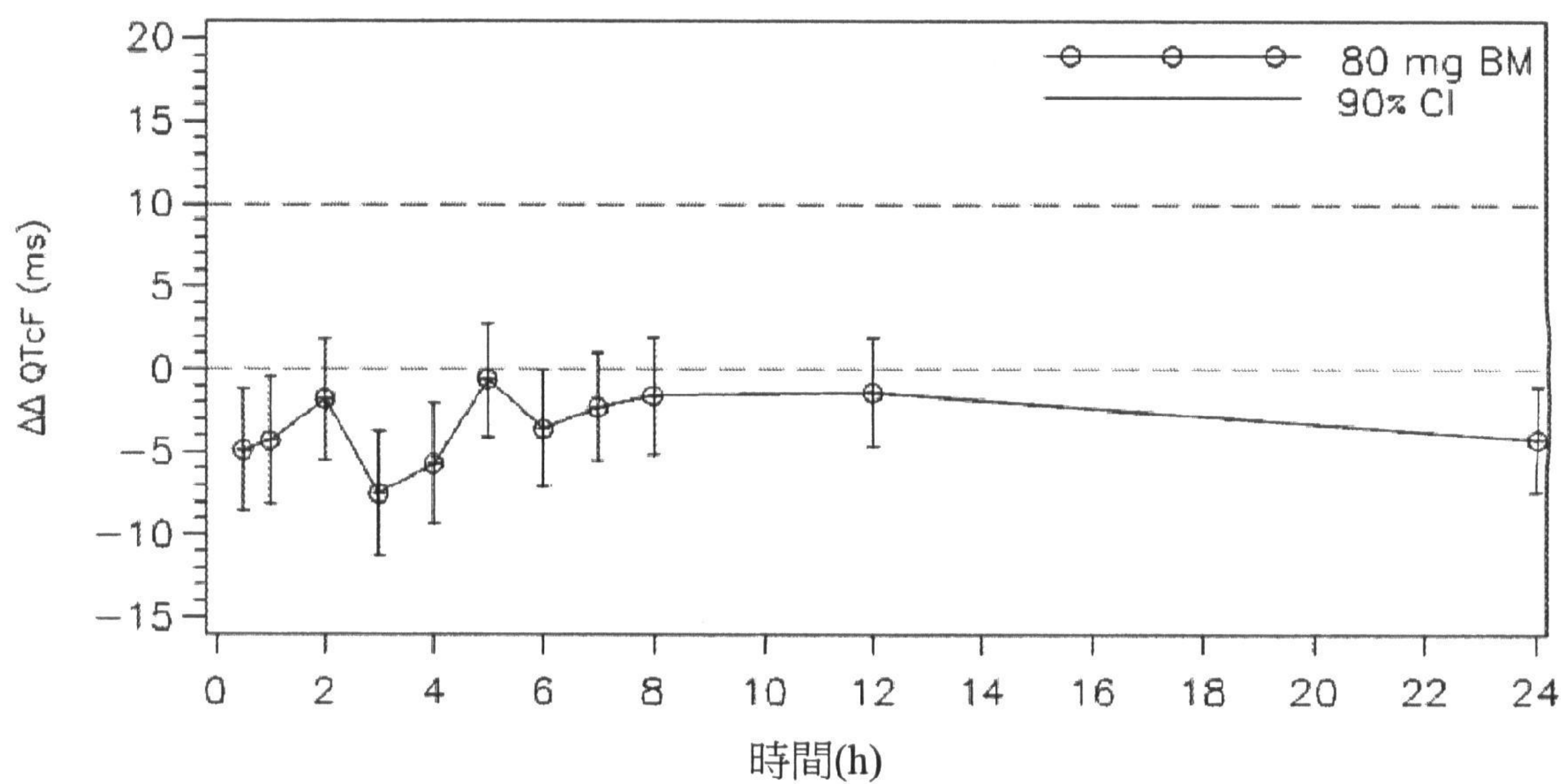


圖 15B

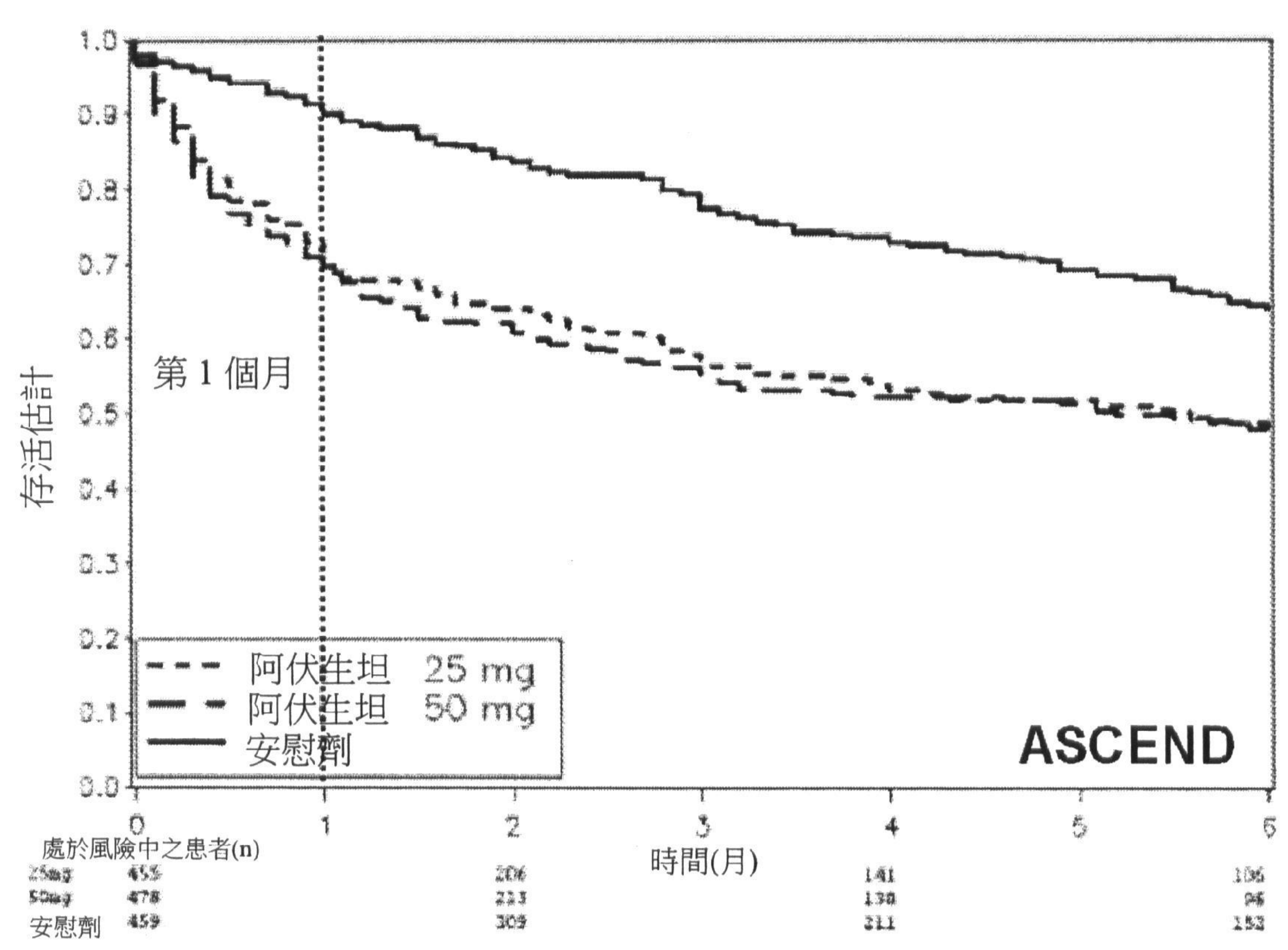


圖 16A

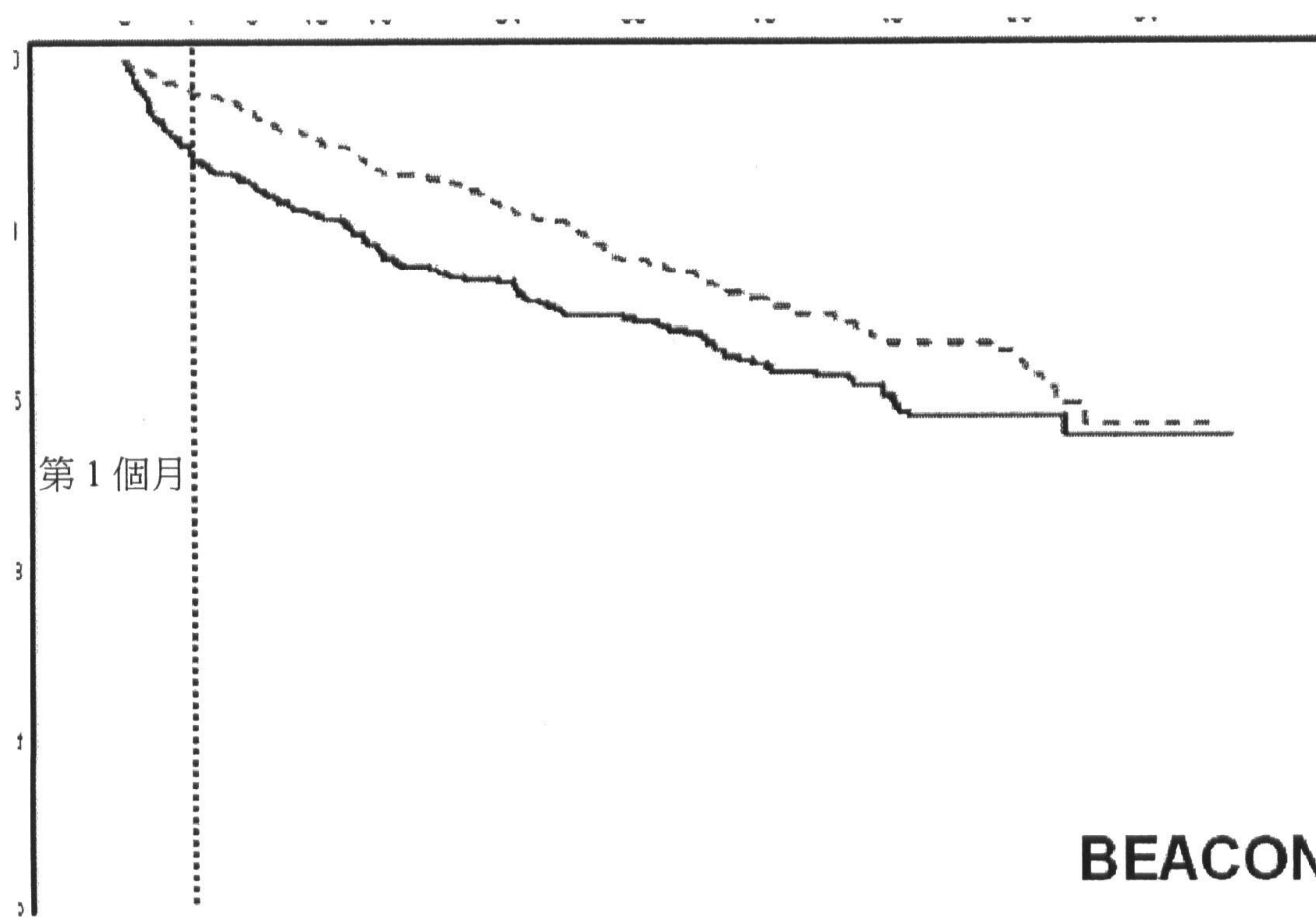


圖 16B

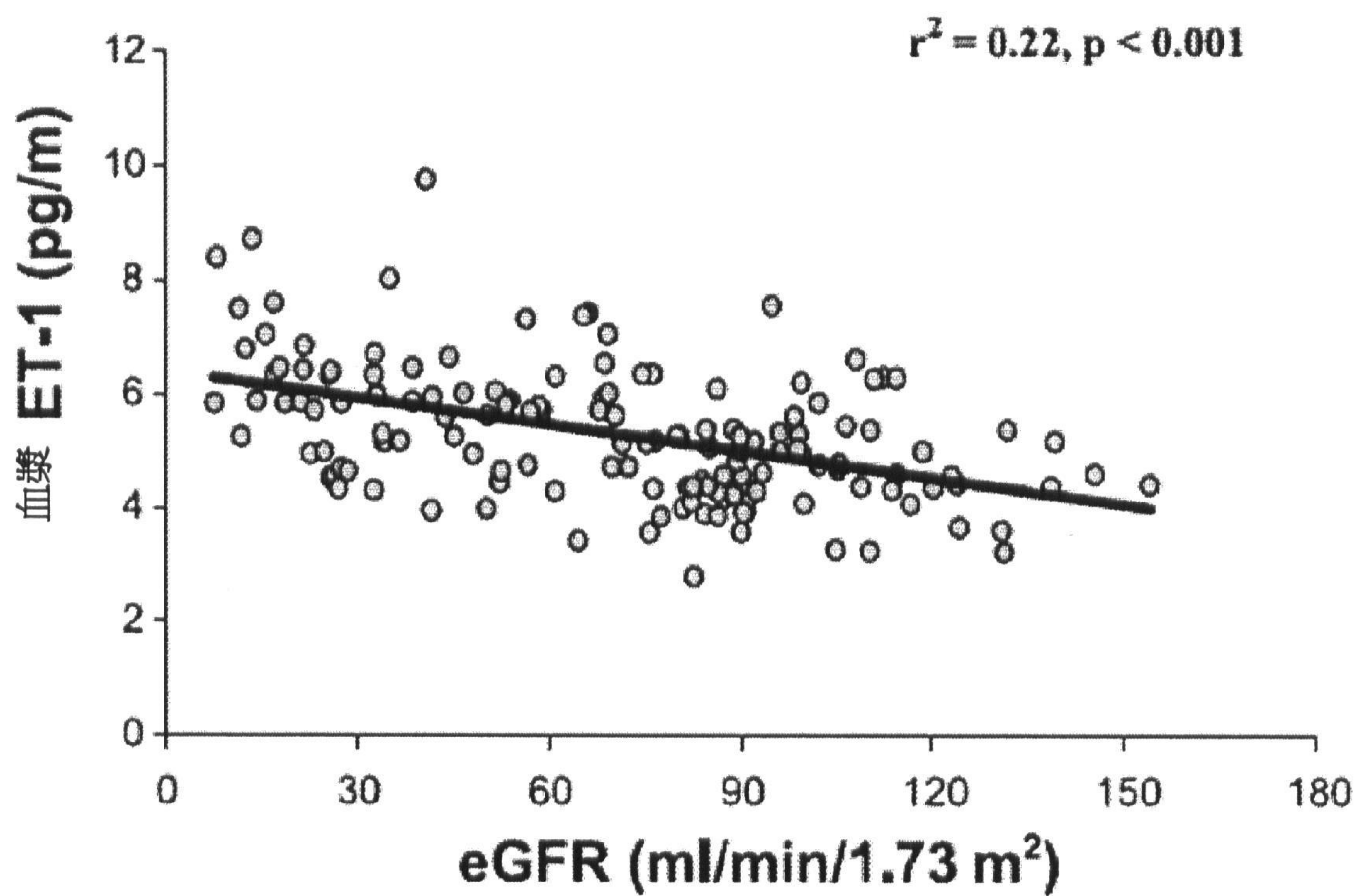


圖 17A

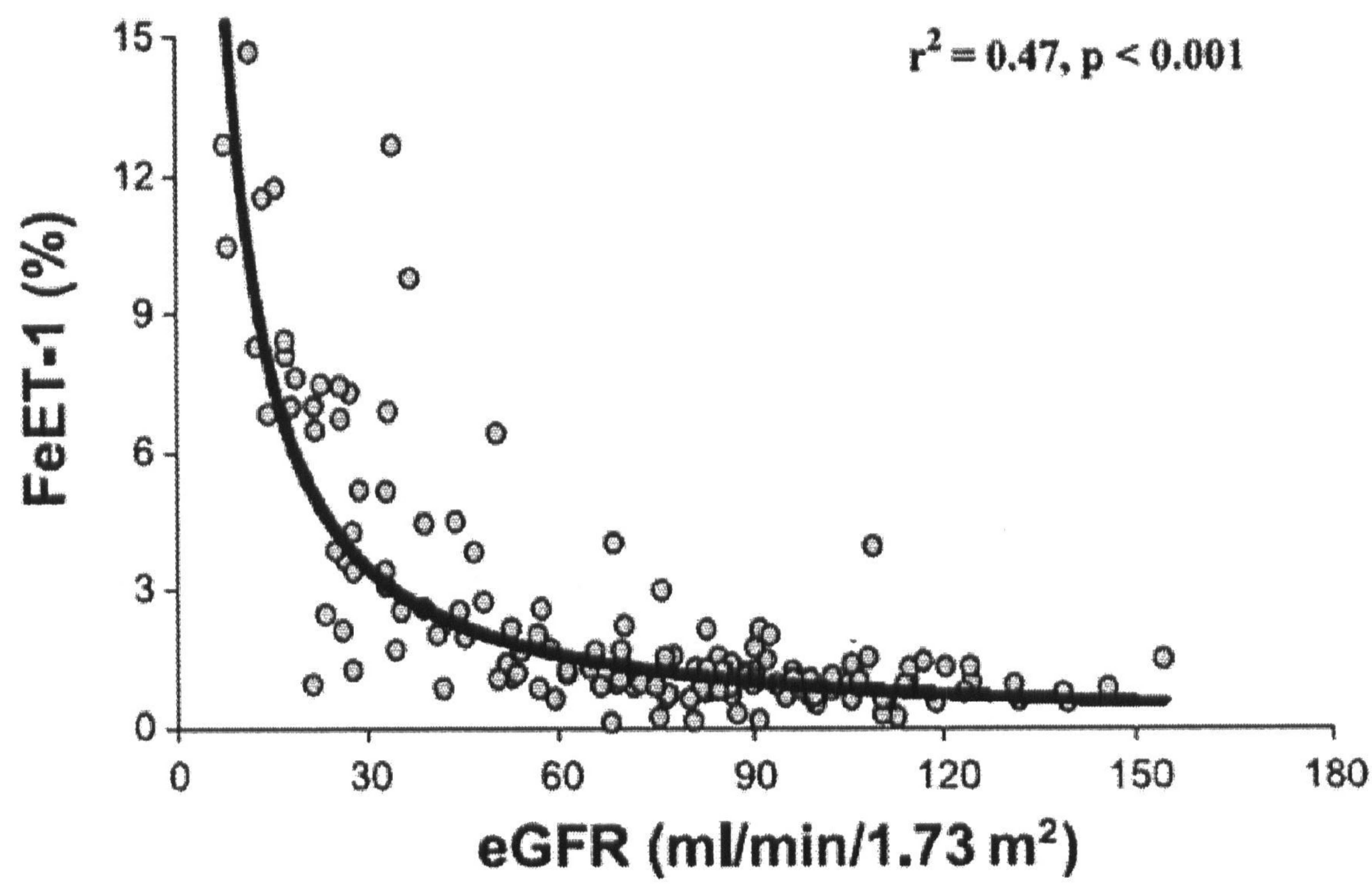


圖 17B

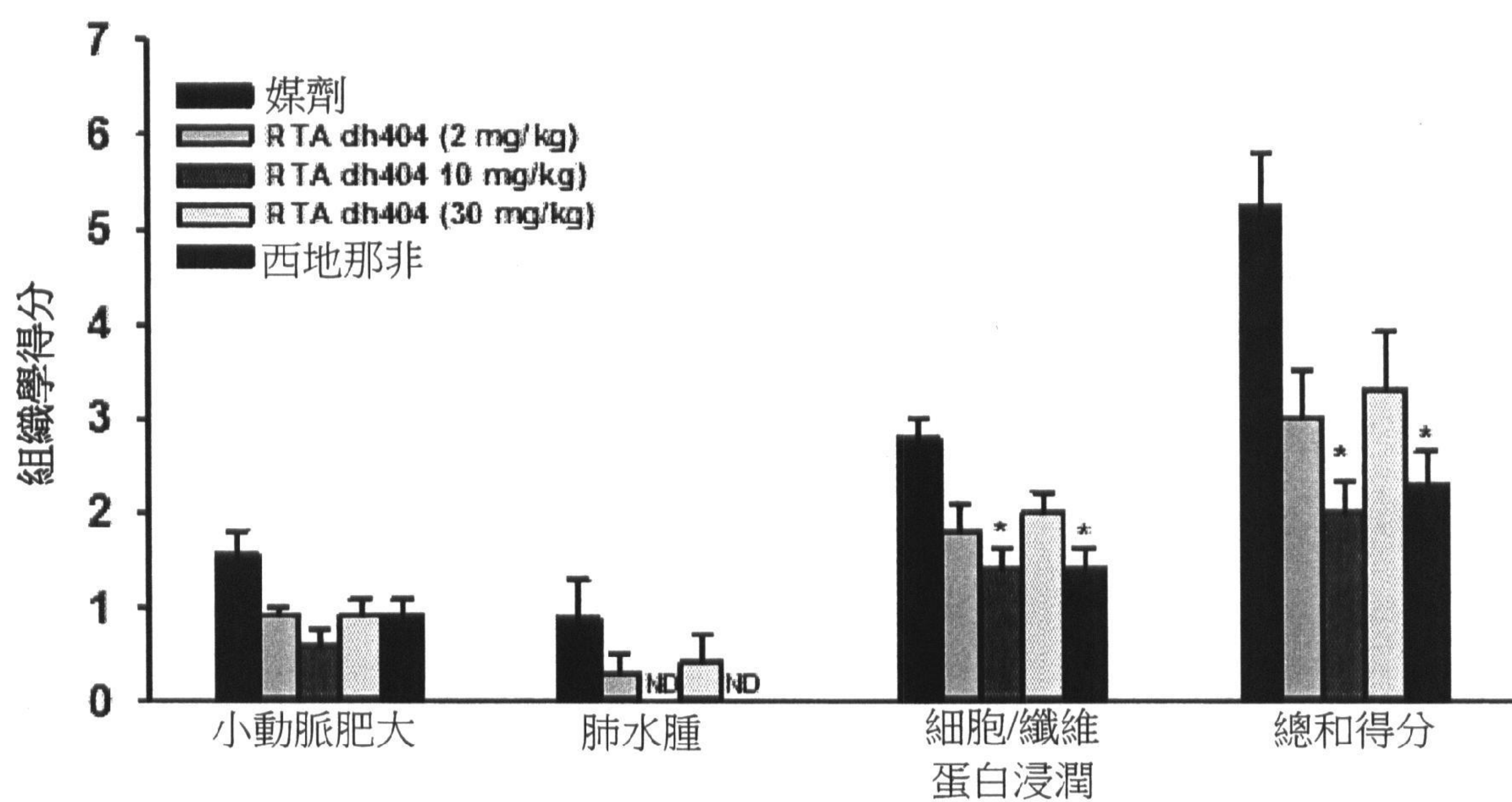


圖 18

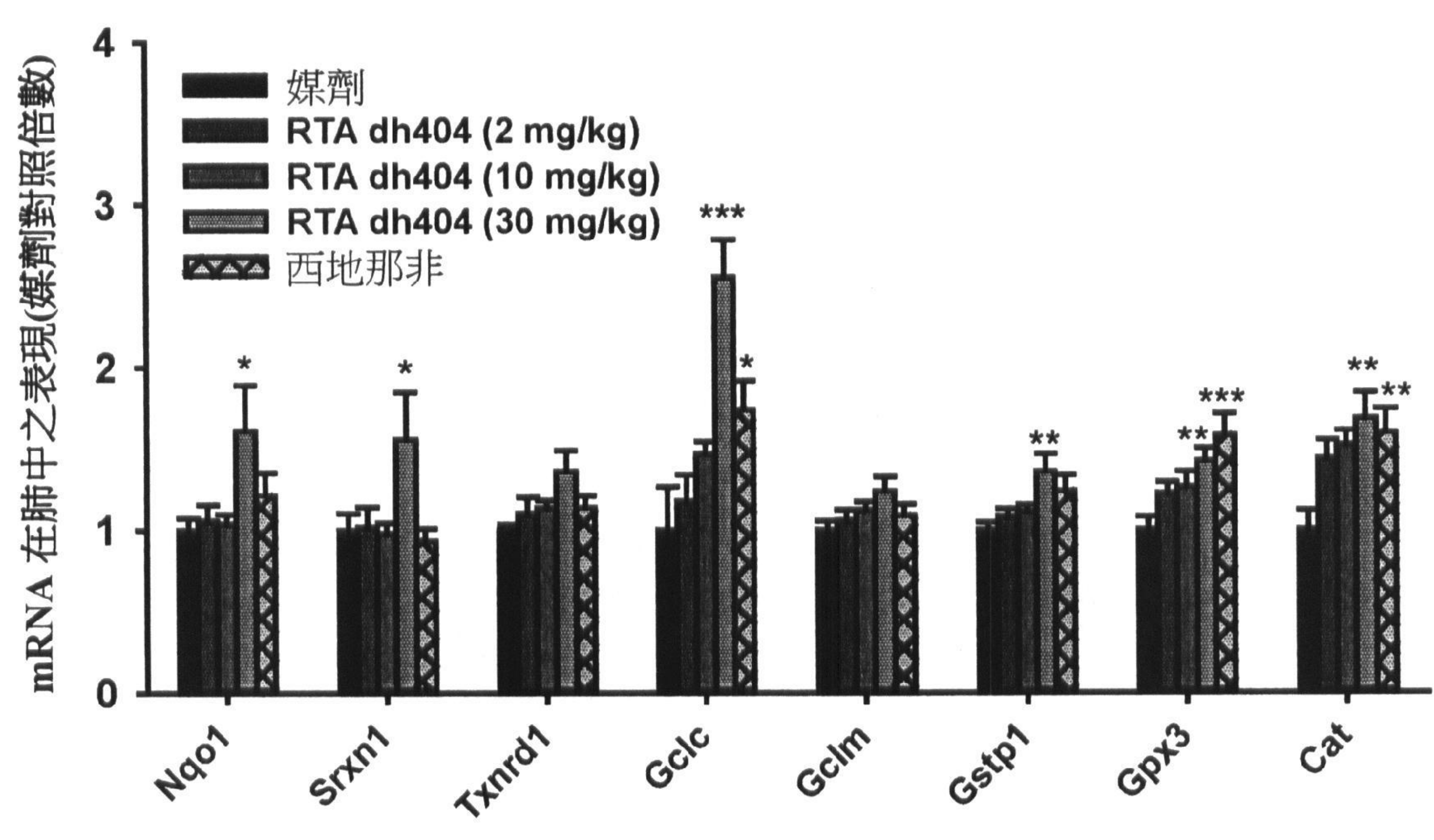


圖 19

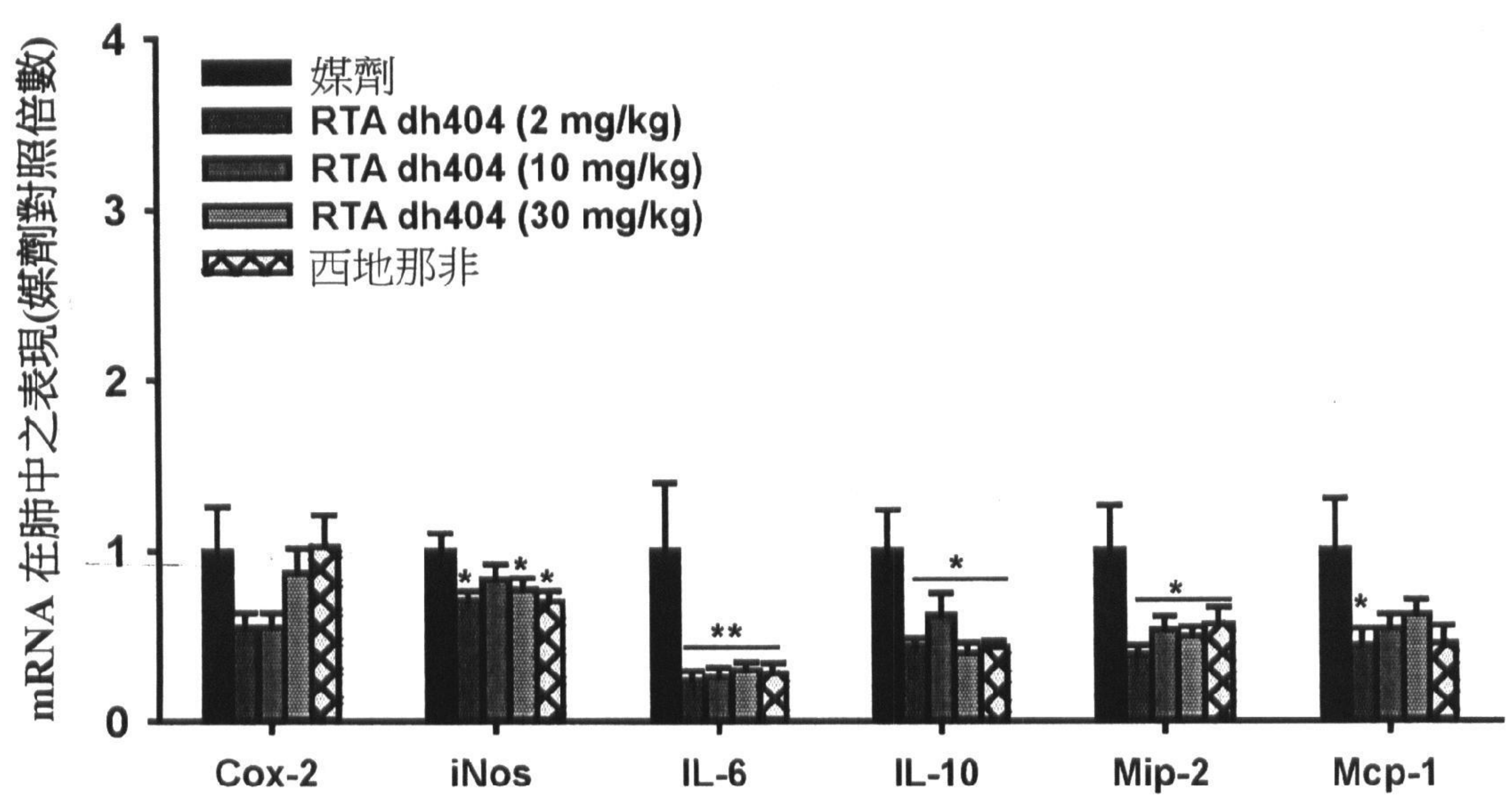


圖 20