



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201216958 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101101480

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 01 月 12 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/275 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01)

A61K31/4164(2006.01)

(30)優先權：2008/01/11 美國
2008/10/28 美國

61/020,624
61/109,114

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

達特茅斯學院基金會(美國) TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE (US)
美國

(72)發明人：史波 麥可 SPORN, MICHAEL (US)；利畢 凱倫 LIBY, KAREN (US)；葛瑞柏
葛登 W GRIBBLE, GORDON W. (US)；本田忠士 HONDA, TADASHI (JP)；卡
爾 羅伯特 M KRAL, ROBERT M. (US)；米爾 柯林 J MEYER, COLIN J. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：15 共 101 頁

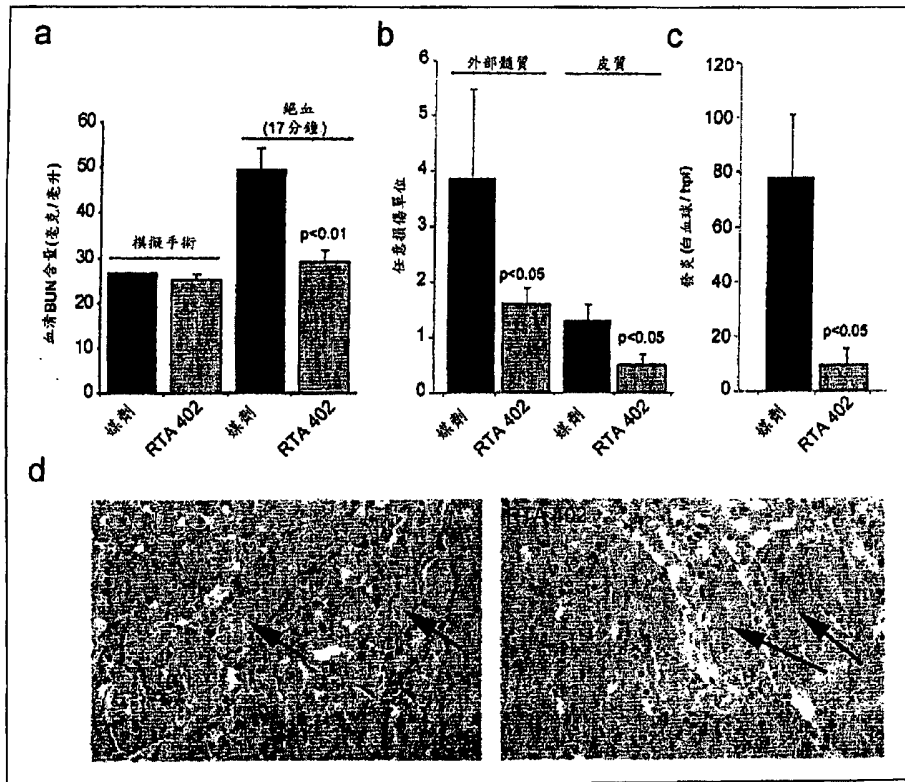
(54)名稱

合成的三萜系化合物及其使用於治療疾病之方法

SYNTHETIC TRITERPENOIDS AND METHODS OF USE IN THE TREATMENT OF DISEASE

(57)摘要

本發明係關於使用合成三萜系化合物，視情況併用第二種治療或預防法，以治療與預防腎(renal)/腎臟(kidney)病、胰島素抗藥性/糖尿病、脂肪肝疾病及/或內皮機能障礙/心血管疾病之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201216958 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101101480

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 01 月 12 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/275 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01)

A61K31/4164(2006.01)

(30)優先權：2008/01/11 美國
2008/10/28 美國

61/020,624
61/109,114

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

達特茅斯學院基金會(美國) TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE (US)
美國

(72)發明人：史波 麥可 SPORN, MICHAEL (US)；利畢 凱倫 LIBY, KAREN (US)；葛瑞柏
葛登 W GRIBBLE, GORDON W. (US)；本田忠士 HONDA, TADASHI (JP)；卡
爾 羅伯特 M KRAL, ROBERT M. (US)；米爾 柯林 J MEYER, COLIN J. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：15 共 101 頁

(54)名稱

合成的三萜系化合物及其使用於治療疾病之方法

SYNTHETIC TRITERPENOIDS AND METHODS OF USE IN THE TREATMENT OF DISEASE

(57)摘要

本發明係關於使用合成三萜系化合物，視情況併用第二種治療或預防法，以治療與預防腎(renal)/腎臟(kidney)病、胰島素抗藥性/糖尿病、脂肪肝疾病及/或內皮機能障礙/心血管疾病之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

一般而言，本發明係關於生物學與醫學之領域。更特定言之，其係關於治療及/或預防腎(renal)/腎臟(kidney)病(RKD)、胰島素抗藥性、糖尿病、內皮機能障礙、脂肪肝疾病及心血管疾病(CVD)之組合物與方法。

本申請案係主張關於2008年1月11日提出申請之美國臨時申請案號61/020,624與2008年10月28日提出申請之61/109,114之優先權益，其每一件之全部內容均併於本文供參考。

【先前技術】

會造成代謝廢棄產物自血液之不充分清除與血液中電解質之異常濃度之腎衰竭，係為遍及全世界之一項重要醫療問題，尤其是在已開發國家中。糖尿病與高血壓係在慢性腎衰竭(亦稱為慢性腎臟病(CKD))之最重要原因之中，但其亦與其他症狀有關聯，譬如狼瘡或系統性心血管疾病。血管內皮之機能障礙常發生在此種症狀中，且咸認係為慢性腎臟病發展中之主要助長因素。急性腎衰竭可源自於曝露至某些藥物(例如乙醯胺吩(acetaminophen))或有毒化學品，或與休克或手術程序(譬如移植)有關聯之絕血-再灌注損傷，且最後可造成CKD。在許多患者中，CKD係進展至末期腎病(ESRD)，其中患者需要腎臟移植或定期滲析，以繼續生活。此兩種程序係為高度地侵入性，且伴隨著顯著副作用及生命品質問題。雖然對於腎衰竭之一些併發症，

譬如副甲狀腺機能亢進與血磷酸鹽過高，有一些有效之治療藥品，但沒有可取得之治療藥品已被証實會停止或逆轉其從屬之腎衰竭進展。因此，可改善受危害腎功能之藥劑將代表腎衰竭治療上之重要進展。

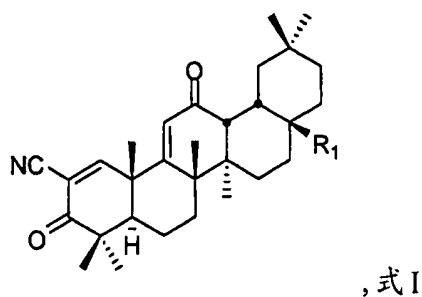
在許多亞洲國家中，於植物中藉由角鯊烯之環化作用所生物合成之三萜系化合物，係被使用於醫藥目的；且已知一些物質，例如熊果酸與齊墩果醇酸，係為消炎與抗致癌 (Huang 等人，1994；Nishino 等人，1988)。但是，此等天然生成分子之生物學活性係相對較弱，因此係進行新穎類似物之合成以增強其功效 (Honda 等人，1997；Honda 等人，1998)。對於改善齊墩果醇酸與熊果酸類似物之消炎與抗增生活性之現行努力係導致發現 2-氟基-3,12-二酮基齊墩果烷-1,9(11)-二烯-28-酸 (CDDO) 及相關化合物 (Honda 等人，1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002；Suh 等人，1998；1999；2003；Place 等人，2003；Liby 等人，2005)。齊墩果醇酸之數種有效衍生物係經確認，包括甲基-2-氟基-3,12-二酮基齊墩果烷-1,9-二烯-28-酸 (CDDO-Me；RTA 402)。RTA 402 會抑制數種重要炎性介體，譬如 iNOS、COX-2、TNF α 及 IFN γ ，在經活化巨噬細胞中之誘發。RTA 402 亦已被報告會活化 Keap1/Nrf2/ARE 發出訊息途徑，而造成數種消炎與抗氧化劑蛋白質 (譬如血紅素氧化酶-1 (HO-1)) 之生產。此等性質已使得 RTA 402 成為關於治療贅瘤與增生疾病 (譬如癌症) 之候選者。此化合物及相關分子治療及 / 或預防腎臟病與心血管疾病之能力仍然未

經測試。

【發明內容】

本發明係提供治療及/或預防腎/腎臟病(RKD)、胰島素抗藥性、糖尿病、內皮機能障礙、脂肪肝疾病、心血管疾病(CVD)及相關病症之新穎方法。藉由下文一般或特定化學式所涵蓋或經明確命名之化合物，在本申請案中，係被稱為"本發明化合物"、"本發明之化合物"或"合成三萜系化合物"。

於本發明之一方面，係提供在病患中治療或預防腎/腎臟病(RKD)、胰島素抗藥性、糖尿病、內皮機能障礙、脂肪肝疾病或心血管疾病(CVD)之方法，其包括對該病患投予藥學上有效量之具有以下結構之化合物：



其中R₁為：-CN或C₁-C₁₅-醯基或C₁-C₁₅-烷基，其中此等基團之任一種係經雜原子取代或未經雜原子取代；或其藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

在一些具體實施例中，係提供治療RKD之方法。於一些變型中，RKD為糖尿病患者之腎病(DN)。於其他變型中，RKD係由於毒性侵入所造成，例如其中毒性侵入係由於成像劑或藥物所造成。例如，藥物可為化學治療劑。於進一步變型中，RKD係由於絕血/再灌注損傷所造成。於又進

一步變型中，RKD係由於糖尿病或高血壓所造成。於又再進一步變型中，RKD係由於自身免疫疾病所造成。於其他變型中，RKD為慢性RKD。於又其他變型中，RKD為急性RKD。

在一些具體實施例中，病患已接受或正接受滲析。在一些具體實施例中，病患已接受或為接受腎臟移植之候選者。在一些具體實施例中，此方法係治療RKD與胰島素抗藥性。於上述具體實施例之一些變型中，此方法係治療RKD、胰島素抗藥性及內皮機能障礙。在一些具體實施例中，此方法係治療RKD與糖尿病。在一些具體實施例中，此方法係治療胰島素抗藥性。

在一些具體實施例中，此方法係治療糖尿病。此化合物之藥學上有效量亦可有效地治療一或多種伴隨著糖尿病之併發症。例如，併發症可選自下列組成之組群：肥胖、高血壓、動脈粥瘤硬化、冠狀心臟疾病、中風、末梢血管疾病、高血壓、腎病、神經病、肌壞死、糖尿病患者之腳部潰瘍及其他糖尿病患者之潰瘍、視網膜病及代謝徵候簇(徵候簇X)。而且，例如，併發症可為代謝徵候簇(徵候簇X)。於一些變型中，糖尿病係由於胰島素抗藥性所造成。

在一些具體實施例中，此方法係治療RKD與內皮機能障礙。在其他具體實施例中，此方法係治療RKD與心血管疾病。在一些具體實施例中，此方法係治療CVD。於一些變型中，CVD係由於內皮機能障礙所造成。

在一些具體實施例中，此方法係治療內皮機能障礙及/

或胰島素抗藥性。在一些具體實施例中，此方法係治療脂肪肝疾病。於一些變型中，脂肪肝疾病為非酒精性脂肪肝疾病。於其他變型中，脂肪肝疾病為酒精性脂肪肝疾病。於一些變型中，此方法係治療脂肪肝疾病及一或多種下列病症：腎/腎臟病(RKD)、胰島素抗藥性、糖尿病、內皮機能障礙及心血管疾病(CVD)。

在一些具體實施例中，此方法進一步包括確認需要任何所列示疾病、機能障礙、抗藥性或病症之治療之病患。在一些具體實施例中，病患係具有任何所列示疾病、機能障礙、抗藥性或病症之家族或患者病史。在一些具體實施例中，病患係具有任何所列示疾病、機能障礙、抗藥性或病症之徵候。

於本發明之另一方面，係提供一種在病患中改善血管球過濾速率或肌酸酐清除率之方法，其包括對該病患投予藥學上有效量之具有式I結構之化合物或其藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

在一些具體實施例中，化合物係以區域方式投藥。在一些具體實施例中，化合物係以系統方式投藥。在一些具體實施例中，化合物係以經口方式、脂肪內方式、動脈內方式、關節內方式、顱內方式、皮內方式、病灶內方式、肌內方式、鼻內方式、眼內方式、心包內方式、腹膜腔內方式、胸膜內方式、前列腺內方式、直腸內方式、鞘內方式、氣管內方式、腫瘤內方式、臍內方式、陰道內方式、靜脈內方式、囊內方式、玻璃狀體內方式、微脂粒方式、

區域方式、黏膜方式、口服方式、非經腸方式、直腸方式、結合膜下方式、皮下方式、舌下方式、局部方式、經面頰方式、經皮方式、陰道方式、以乳脂液、以脂質組合物、經由導管、經由灌洗、經由連續灌注、經由灌注、經由吸入、經由注射、經由局部傳輸、經由局部灌注、直接浸泡標的細胞或其任何組合進行投藥。例如，於一些變型中，化合物係以靜脈內方式、動脈內方式或經口方式投藥。例如，於一些變型中，化合物係以經口方式投藥。

在一些具體實施例中，化合物係被調配成硬或軟膠囊、片劑、糖漿、懸浮液、固態分散體、扁片或酞劑。於一些變型中，軟膠囊為明膠膠囊。於變型中，化合物係被調配成固態分散體。於一些變型中，硬膠囊、軟膠囊、片劑或扁片係進一步包含保護塗層。於一些變型中，經調配之化合物係包含會延遲吸收之作用劑。於一些變型中，經調配之化合物係進一步包含會增強溶解度或分散能力之作用劑。於一些變型中，化合物係被分散在微脂粒、油在水中型乳化液或水在油中型乳化液中。

在一些具體實施例中，藥學上有效量為25毫克至500毫克化合物之日服劑量。在一些具體實施例中，藥學上有效量為每公斤體重0.1-1000毫克化合物之日服劑量。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重0.15-20毫克化合物。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重0.20-10毫克化合物。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重0.40-3毫克化合物。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重0.50-9毫克化合

物。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重0.60-8毫克化合物。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重0.70-7毫克化合物。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重0.80-6毫克化合物。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重0.90-5毫克化合物。於一些變型中，日服劑量為每公斤體重約1毫克至約5毫克化合物。

在一些具體實施例中，藥學上有效量係每天以單一劑量投予。在一些具體實施例中，藥學上有效量係每天以兩份或多份劑量投予。

在一些具體實施例中，治療方法係進一步包括第二種療法。於一些變型中，第二種療法包括對該病患投予藥學上有效量之第二種藥物。在一些具體實施例中，第二種藥物為膽固醇降低藥物、抗血脂肪過多劑、鈣通道阻斷劑、抗高血壓劑或HMG-CoA還原酶抑制劑。第二種藥物之非限制性實例為胺若地平(amlodipine)、阿斯匹靈、也吉提麥伯(ezetimibe)、非若地平(felodipine)、拉西地平(lacidipine)、勒肯尼地平(lercanidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯吡啶(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)及尼蘭地平(nitrendipine)。第二種藥物之進一步非限制性實例為胺醯心安(atenolol)、布辛多羅(bucindolol)、卡威迪羅(carvedilol)、可樂寧(clonidine)、多氧唑辛(doxazosin)、吲哚哌胺、拉貝塔羅(labetalol)、甲基多巴、美多心安(metoprolol)、萘羥心安(nadolol)、烯丙氧心安

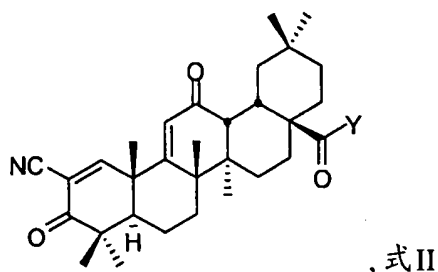
(oxprenolol)、苯氧苄胺、酚妥拉明(phentolamine)、品多羅(pindolol)、哌唑啉(prazosin)、丙嗪羅(propranolol)、特拉唑辛(terazosin)、替莫羅(timolol)及妥拉蘇啉(tolazoline)。於一些變型中，第二種藥物為制菌素。制菌素之非限制性實例為阿托瓦制菌素(atorvastatin)、些利伐制菌素(cerivastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、洛伐制菌素(lovastatin)、美伐制菌素(mevastatin)、皮塔伐制菌素(pitavastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)、洛蘇伐制菌素(rosuvastatin)及辛伐制菌素(simvastatin)。於一些變型中，第二種藥物為二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制劑。DPP-4抑制劑之非限制性實例為西塔葛菌素(sitagliptin)、威達葛菌素(vildagliptin)、SYR-322、BMS 477118及GSK 823093。於一些變型中，第二種藥物為雙縮脲。例如，雙縮脲可為二甲雙脲(metformin)。於一些變型中，第二種藥物為噻唑啉二酮(TZD)。TZD之非限制性實例為皮歐葛塔宗(pioglitazone)、若西葛塔宗(rosiglitazone)及卓葛塔宗(troglitazone)。於一些變型中，第二種藥物為磺醯脲衍生物。磺醯脲衍生物之非限制性實例為甲苯磺丁脲、醋磺環己脲、甲磺氮革脲、氯磺丙脲、葛利皮再得(glipizide)、葛來布賴得(glyburide)、葛利美皮利得(glimepiride)及葛利可拉再(gliclazide)。於一些變型中，第二種藥物為美革里汀奈(meglitinide)。美革里汀奈(meglitinide)之非限制性實例包括瑞巴葛奈(repaglinide)、米提葛奈(mitiglinide)及拿貼葛奈(nateglinide)。於一些變型中，第二種藥物為胰島

素。於一些變型中，第二種藥物為 α -葡萄糖苷酶抑制劑。 α -葡萄糖苷酶抑制劑之非限制性實例為阿卡糖(acarbose)、米葛利妥(miglitol)及沃葛利糖(voglibose)。於一些變型中，第二種藥物為似胰高血糖素肽-1類似物。似胰高血糖素肽-1類似物之非限制性實例為約辛那太得(exenatide)與利拉葡肽(liraglutide)。於一些變型中，第二種藥物為胃抑制肽類似物。於一些變型中，第二種藥物為GPR40催動劑。於一些變型中，第二種藥物為GPR119催動劑。於一些變型中，第二種藥物為GPR30催動劑。於一些變型中，第二種藥物為葡萄糖激酶活化劑。於一些變型中，第二種藥物為胰高血糖素受體拮抗劑。於一些變型中，第二種藥物為糊精類似物。糊精類似物之非限制性實例為普拉林太(pramlintide)。於一些變型中，第二種藥物為IL-1 β 受體拮抗劑。IL-1 β 受體拮抗劑之非限制性實例為安那金拉(anakinra)。於一些變型中，第二種藥物為內類大麻苷受體拮抗劑或逆催動劑。內類大麻苷受體拮抗劑或逆催動劑之非限制性實例為利夢那班(rimonabant)。於一些變型中，第二種藥物為奧麗斯特(Orlistat)。於一些變型中，第二種藥物為希布拉胺(Sibutramine)。於一些變型中，第二種藥物為生長因子。生長因子之非限制性實例為TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 1.2、VEGF、似胰島素生長因子I或II、BMP2、BMP4、BMP7、GLP-1類似物、GIP類似物、DPP-IV抑制劑、GPR119催動劑、GPR40催動劑、胃泌素、EGF、 β 細胞素、KGF、NGF、胰島素、生長激素、HGF、

FGF、FGF同系物、PDGF、勒帕茄鹼、催乳激素、胎盤催乳激素、PTHrP、活性素、抑制素及INGAP。生長因子之進一步非限制性實例為甲狀旁腺激素、降血鈣素、間白血球活素-6及間白血球活素-11。

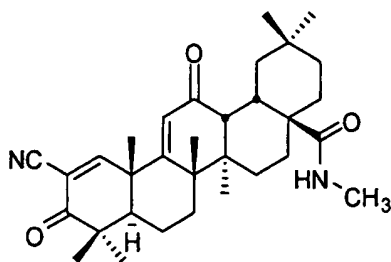
在一些具體實施例中，病患為靈長類動物。於一些變型中，靈長類動物為人類。於其他變型中，病患為乳牛、馬、狗、貓、豬、老鼠、大白鼠或天竺鼠。

在一些具體實施例中，化合物係被定義為：

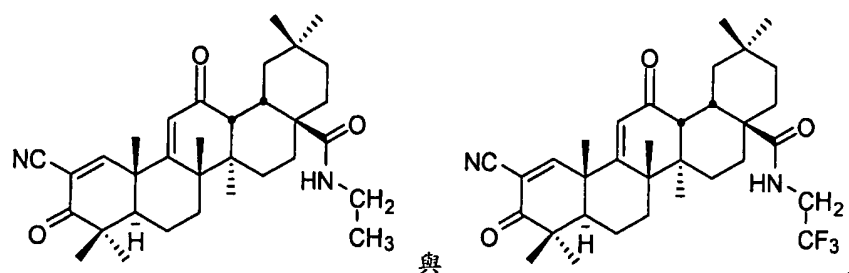


其中Y為：-H、羥基、胺基、鹵基或C₁-C₁₄-烷氧基、C₂-C₁₄-烯氧基、C₂-C₁₄-炔氧基、C₁-C₁₄-芳氧基、C₂-C₁₄-芳烷氧基、C₁-C₁₄-烷胺基、C₂-C₁₄-烯基胺基、C₂-C₁₄-炔基胺基、C₁-C₁₄-芳胺基、C₃-C₁₀-芳基或C₂-C₁₄-芳烷胺基，其中任何此等基團係經雜原子取代或未經雜原子取代；或其藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

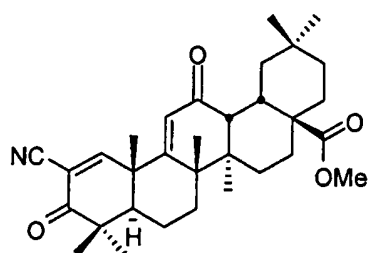
在一些具體實施例中，Y為未經雜原子取代之C₁-C₄-烷胺基，以致本發明化合物為例如：



在一些具體實施例中，Y為經雜原子取代或未經雜原子取代之C₂-C₄-烷胺基，以致本發明化合物為例如：



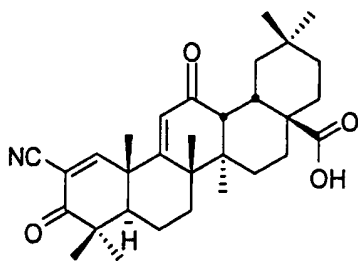
在一些具體實施例中，Y為經雜原子取代或未經雜原子取代之C₁-C₄-烷氧基，譬如未經雜原子取代之C₁-C₂-烷氧基。例如，此種化合物之一項非限制性實例為：



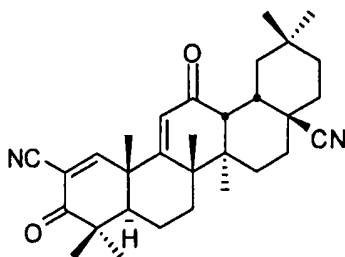
(CDDO-Me, RTA-402)。

於一些變型中，化合物為非晶質形式。於一些變型中，化合物為CDDO-Me之玻璃態固體形式，具有x-射線粉末繞射圖樣，具有鹵基吸收峰在大約13.5°2θ下，如圖12C中所示，與T_g。於一些變型中，T_g值係落在約120°C至約135°C之範圍內。於一些變型中，T_g值為約125°C至約130°C。

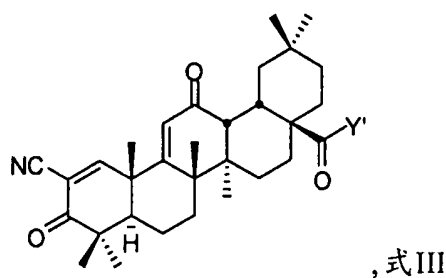
在一些具體實施例中，Y為羥基，以致本發明化合物為例如：



在一些具體實施例中，化合物為：

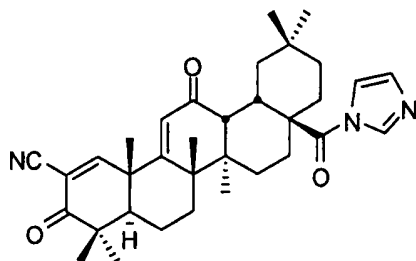


在一些具體實施例中，化合物係被定義為：



其中 Y' 為經雜原子取代或未經雜原子取代之 C₁-C₁₄-芳基；或其藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

在一些具體實施例中，化合物為：



於上述方法之一些變型中，化合物係實質上不含其光學異構物。於上述方法之一些變型中，化合物係呈藥學上可接受鹽之形式。於上述方法之其他變型中，化合物不為鹽。

在一些具體實施例中，化合物係被調配成一種醫藥組合物，其包含 (i) 治療上有效量之化合物，與 (ii) 賦形劑，其係選自下列組成之組群：(A) 碳水化合物、碳水化合物衍

生物或碳水化合物聚合體，(B)合成有機聚合體，(C)有機酸鹽，(D)蛋白質、多肽或肽，及(E)高分子量多醣。於一些變型中，賦形劑為合成有機聚合體。於一些變型中，賦形劑係選自下列組成之組群：羥丙基甲基纖維素、聚[1-(2-酮基-1-四氫吡咯基)乙烯或其共聚物及甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。於一些變型中，賦形劑為羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯。於一些變型中，賦形劑為PVP/VA。於一些變型中，賦形劑為甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)。於一些變型中，賦形劑為共波威酮(copovidone)。

針對本發明之一方面，本文中所述之任何具體實施例亦適用於本發明之其他方面，除非明確地指出。

本發明之其他目的、特徵及優點，將自下文詳細說明與任何附圖而變得明瞭。但應明瞭的是，該詳細說明與所提供之任何特定實例或附圖，雖然指出本發明之特殊具體實施例，但僅以說明方式給予，因為在本發明之精神與範圍內之各種改變與修正，將為熟諳此藝者自此詳細說明而變得明瞭。

說明性具體實施例之描述

I. 本發明

本發明係關於涉及利用三萜系化合物以治療與預防腎病及相關病症之新穎方法，包括糖尿病與心血管疾病。

II. 定義

於本文中使用的"胺基"一詞係意謂-NH₂；"硝基"一詞係

意謂 $-\text{NO}_2$ ；"鹵基"一詞係指 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ ；"巰基"一詞係意謂 $-\text{SH}$ ；"氰基"一詞係意謂 $-\text{CN}$ ；"矽烷基"一詞係意謂 $-\text{SiH}_3$ ，及"羥基"一詞係意謂 $-\text{OH}$ 。

"經雜原子取代"一詞，當用以改變一種有機基團(例如烷基、芳基、醯基等)時，係意謂該基團之一個或超過一個氫原子已被雜原子或含有雜原子之基團置換。雜原子與含有雜原子之基團之實例包括：羥基、氰基、烷氧基、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、胺基或 $-\text{SH}$ 。特定經雜原子取代之有機基團係更完整地定義於下文。

"未經雜原子取代"一詞，當用以改變一種有機基團(例如烷基、芳基、醯基等)時，係意謂該基團之氫原子均未被雜原子或含有雜原子之基團置換。氫原子被碳原子或僅包含碳與氫原子之基團之取代係不足以使得基團成為經雜原子取代。例如，基團 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$ 為未經雜原子取代之芳基之實例，然而 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ 為經雜原子取代之芳基之實例。特定未經雜原子取代之有機基團係更完整地定義於下文。

"烷基"一詞包括直鏈烷基、分枝鏈烷基、環烷基(脂環族)基團、烷基經雜原子取代之環烷基及環烷基經雜原子取代之烷基。"未經雜原子取代之 C_n -烷基"一詞係指一種基團，具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步未具有碳-碳雙或參鍵，進一步具有總共 n 個碳原子，其全部係為非芳族，3 或更多個氫原子，而無雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_1 - C_{10} -烷基具有 1 至 10 個碳原子。基團 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$

(環丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、環丁基、環戊基及環己基均為未經雜原子取代之烷基實例。"經雜原子取代之 C_n -烷基"一詞係指一種基團，具有單一飽和碳原子作為連接點，無碳-碳雙或參鍵，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有總共 n 個碳原子，其全部係為非芳族，0、1或一個以上氫原子，至少一個雜原子，其中各雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，經雜原子取代之 C_1 - C_{10} -烷基具有1至10個碳原子。下列基團均為經雜原子取代之烷基實例：三氟甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

"未經雜原子取代之 C_n -烯基"一詞係指一種基團，具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有至少一個

非芳族碳-碳雙鍵，但無碳-碳參鍵，總共n個碳原子，三個或更多個氫原子，而無雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_2-C_{10} -烯基具有2至10個碳原子。未經雜原子取代之烯基包括： $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH=CHCH(CH_3)_2$ 、 $-CH=CHCH(CH_2)_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CHCH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH=CHCH(CH_2)_2$ 及 $-CH=CH-C_6H_5$ 。"經雜原子取代之 C_n -烯基"一詞係指一種基團，具有單一非芳族碳原子作為連接點，及至少一個非芳族碳-碳雙鍵，但無碳-碳參鍵，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有總共n個碳原子，0、1或一個以上氫原子，及至少一個雜原子，其中各雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，經雜原子取代之 C_2-C_{10} -烯基具有2至10個碳原子。基團 $-CH=CHF$ 、 $-CH=CHCl$ 及 $-CH=CHBr$ 係為經雜原子取代之烯基實例。

"未經雜原子取代之 C_n -炔基"一詞係指一種基團，具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有至少一個碳-碳參鍵，總共n個碳原子，至少一個氫原子，而無雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_2-C_{10} -炔基具有2至10個碳原子。基團 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 及 $-C\equiv CC_6H_5$ 係為未經雜原子取代之炔基實例。"經雜原子取代之 C_n -炔基"一詞係指一種基團，具有單一非芳族碳原子作為連接點，及至少一個碳-碳參鍵，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結

構，且具有總共n個碳原子，0、1或一個以上氫原子，及至少一個雜原子，其中各雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，經雜原子取代之C₂-C₁₀-炔基具有2至10個碳原子。基團-C≡CSi(CH₃)₃係為經雜原子取代之炔基實例。

"未經雜原子取代之C_n-芳基"一詞係指一種基團，具有單一碳原子作為連接點，其中碳原子為僅含有碳原子之芳族環結構之一部份，進一步具有總共n個碳原子，5或更多個氫原子，而無雜原子。例如，未經雜原子取代之C₆-C₁₀-芳基具有6至10個碳原子。未經雜原子取代之芳基之實例包括苯基、甲基苯基、(二甲基)苯基、-C₆H₄CH₂CH₃、-C₆H₄CH₂CH₂CH₃、-C₆H₄CH(CH₃)₂、-C₆H₄CH(CH₂)₂、-C₆H₃(CH₃)CH₂CH₃、-C₆H₄CH=CH₂、-C₆H₄CH=CHCH₃、-C₆H₄C≡CH、-C₆H₄C≡CCH₃、萘基及衍生自聯苯基之基團。"未經雜原子取代之芳基"一詞包括碳環族芳基、聯芳基及衍生自多環狀稠合烴類(PAH)之基團。"經雜原子取代之C_n-芳基"一詞係指一種基團，具有單一芳族碳原子或單一芳族雜原子作為連接點，進一步具有總共n個碳原子，至少一個氫原子，及至少一個雜原子，再者，其中各雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，未經雜原子取代之C₁-C₁₀-雜芳基具有1至10個碳原子。"經雜原子取代之芳基"一詞包括雜芳基。其亦包括衍生自以下化合物之基團：吡咯、咪喃、噻吩、咪唑、嘔唑、異嘔唑、噻唑、異噻唑、三唑、吡唑、吡

啖、吡咩、嗒咩、嘍啖等。經雜原子取代之芳基之其他實例包括基團： $-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COH}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{COC}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、咪喃基、噻吩基、吡啖基、吡咯基、嘍啖基、吡咩基、咪唑基、噻啞基及吡啞基。

"未經雜原子取代之 C_n -芳烷基"一詞係指一種基團，具有單一飽和碳原子作為連接點，進一步具有總共 n 個碳原子，其中至少6個碳原子係形成僅含有碳原子之芳族環結構，7或更多個氫原子，而無雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_7 - C_{10} -芳烷基具有7至10個碳原子。未經雜原子取代之芳烷基之實例包括苯基甲基(苄基)與苯基乙基。"經雜原子取代之 C_n -芳烷基"一詞係指一種基團，具有單一飽和碳原子作為連接點，進一步具有總共 n 個碳原子，0、1或一個以上氫原子，及至少一個雜原子，其中至少一個碳原子係被併入芳族環結構中，再者，其中各雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例

如，經雜原子取代之 C_2-C_{10} -雜芳烷基具有2至10個碳原子。

"未經雜原子取代之 C_n -醯基"一詞係指一種基團，具有羰基之單一碳原子作為連接點，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有總共 n 個碳原子，1或更多個氫原子，總共一個氧原子，而無其他雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_1-C_{10} -醯基具有1至10個碳原子。基團 $-COH$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ 、 $-COCH(CH_3)_2$ 、 $-COCH(CH_2)_2$ 、 $-COC_6H_5$ 、 $-COC_6H_4CH_3$ 、 $-COC_6H_4CH_2CH_3$ 、 $-COC_6H_4CH_2CH_2CH_3$ 、 $-COC_6H_4CH(CH_3)_2$ 、 $-COC_6H_4CH(CH_2)_2$ 及 $-COC_6H_3(CH_3)_2$ 係為未經雜原子取代之醯基實例。"經雜原子取代之 C_n -醯基"一詞係指一種基團，具有單一碳原子作為連接點，碳原子為羰基之一部份，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有總共 n 個碳原子，0、1或一個以上氫原子，除了該羰基之氧以外，至少一個其他雜原子，其中各其他雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，經雜原子取代之 C_1-C_{10} -醯基具有1至10個碳原子。經雜原子取代之醯基一詞包括胺甲醯基、硫代羧酸酯及硫代羧酸基團。基團 $-COCH_2CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH(CH_2)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONH-CH_2CH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CONHCH(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH(CH_2)_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CON(CH_2CH_3)CH_3$ 、 $-CON(CH_2CH_3)_2$ 及

-CONHCH₂CF₃係為經雜原子取代之醯基實例。

"未經雜原子取代之C_n-烷氧基"一詞係指具有結構-OR之基團，其中R為未經雜原子取代之C_n-烷基，該術語係如上文定義。未經雜原子取代之烷氧基包括：-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂及-OCH(CH₂)₂。

"經雜原子取代之C_n-烷氧基"一詞係指具有結構-OR之基團，其中R為經雜原子取代之C_n-烷基，該術語係如上文定義。例如，-OCH₂CF₃為經雜原子取代之烷氧基。

"未經雜原子取代之C_n-烯氧基"一詞係指具有結構-OR之基團，其中R為未經雜原子取代之C_n-烯基，該術語係如上文定義。"經雜原子取代之C_n-烯氧基"一詞係指具有結構-OR之基團，其中R為經雜原子取代之C_n-烯基，該術語係如上文定義。

"未經雜原子取代之C_n-炔氧基"一詞係指具有結構-OR之基團，其中R為未經雜原子取代之C_n-炔基，該術語係如上文定義。"經雜原子取代之C_n-炔氧基"一詞係指具有結構-OR之基團，其中R為經雜原子取代之C_n-炔基，該術語係如上文定義。

"未經雜原子取代之C_n-芳氧基"一詞係指具有結構-OAr之基團，其中Ar為未經雜原子取代之C_n-芳基，該術語係如上文定義。未經雜原子取代之芳氧基之實例為-OC₆H₅。"經雜原子取代之C_n-芳氧基"一詞係指具有結構-OAr之基團，其中Ar為經雜原子取代之C_n-芳基，該術語係如上文定義。

"未經雜原子取代之 C_n -芳烷氧基"一詞係指具有結構 $-OR_{Ar}$ 之基團，其中 R_{Ar} 為未經雜原子取代之 C_n -芳烷基，該術語係如上文定義。"經雜原子取代之 C_n -芳烷氧基"一詞係指具有結構 $-OR_{Ar}$ 之基團，其中 R_{Ar} 為經雜原子取代之 C_n -芳烷基，該術語係如上文定義。

"未經雜原子取代之 C_n -醯氧基"一詞係指具有結構 $-OAc$ 之基團，其中 Ac 為未經雜原子取代之 C_n -醯基，該術語係如上文定義。未經雜原子取代之醯氧基包括烷羰基氧基與芳基羰基氧基。例如， $-OCOCH_3$ 為未經雜原子取代之醯氧基實例。"經雜原子取代之 C_n -醯氧基"一詞係指具有結構 $-OAc$ 之基團，其中 Ac 為經雜原子取代之 C_n -醯基，該術語係如上文定義。經雜原子取代之醯氧基包括烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、烷氧羰基、胺基羰基及烷基硫代羰基。

"未經雜原子取代之 C_n -烷胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有一或兩個經連接至氮原子之飽和碳原子，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，含有總共 n 個碳原子，其全部係為非芳族，4或更多個氫原子，總共1個氮原子，而無其他雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_1 - C_{10} -烷胺基具有1至10個碳原子。"未經雜原子取代之 C_n -烷胺基"一詞包括具有結構 $-NHR$ 之基團，其中 R 為未經雜原子取代之 C_n -烷基，該術語係如上文定義。未經雜原子取代之烷胺基係包括 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、

-NHCH(CH₂)₂、-NHCH₂CH₂-CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH(CH₃)₂、-NHC(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、N-四氫吡咯基及N-六氫吡啶基。"經雜原子取代之C_n-烷胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有一或兩個經連接至氮原子之飽和碳原子，無碳-碳雙或參鍵，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有總共n個碳原子，其全部係為非芳族，0、1或一個以上氫原子，及至少一個其他雜原子，意即除了在連接點上之氮原子以外，其中各其他雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，經雜原子取代之C₁-C₁₀-烷胺基具有1至10個碳原子。"經雜原子取代之C_n-烷胺基"一詞包括具有結構-NHR之基團，其中R為經雜原子取代之C_n-烷基，該術語係如上文定義。

"未經雜原子取代之C_n-烯基胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有一或兩個經連接至氮原子之碳原子，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，含有至少一個非芳族碳-碳雙鍵，總共n個碳原子，4或更多個氫原子，總共一個氮原子，而無其他雜原子。例如，未經雜原子取代之C₂-C₁₀-烯基胺基具有2至10個碳原子。"未經雜原子取代之C_n-烯基胺基"一詞包括具有結構-NHR之基團，其中R為未經雜原子取代之C_n-烯基，該術語係如上文定義。未經雜原子取代之C_n-烯基胺基之實例亦包括二烯基胺基與烷基(烯基)胺基。"經雜原子取代

之 C_n -烯基胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，及至少一個非芳族碳-碳雙鍵，但無碳-碳參鍵，進一步具有一或兩個經連接至氮原子之碳原子，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有總共 n 個碳原子，0、1或一個以上氫原子，及至少一個其他雜原子，意即除了在連接點上之氮原子以外，其中各其他雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，經雜原子取代之 C_2 - C_{10} -烯基胺基具有2至10個碳原子。"經雜原子取代之 C_n -烯基胺基"一詞包括具有結構-NHR之基團，其中R為經雜原子取代之 C_n -烯基，該術語係如上文定義。

"未經雜原子取代之 C_n -炔基胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有一或兩個經連接至氮原子之碳原子，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，含有至少一個碳-碳參鍵，總共 n 個碳原子，至少一個氫原子，總共一個氮原子，而無其他雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_2 - C_{10} -炔基胺基具有2至10個碳原子。"未經雜原子取代之 C_n -炔基胺基"一詞包括具有結構-NHR之基團，其中R為未經雜原子取代之 C_n -炔基，該術語係如上文定義。炔基胺基包括二炔基胺基與烷基(炔基)胺基。"經雜原子取代之 C_n -炔基胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有一或兩個經連接至氮原子之碳原子，進一步具有至少一個非芳族碳-碳參鍵，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，及進

一步具有總共 n 個碳原子，0、1 或一個以上氮原子，及至少一個其他雜原子，意即除了在連接點上之氮原子以外，其中各其他雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 及 S。例如，經雜原子取代之 C_2-C_{10} -炔基胺基具有 2 至 10 個碳原子。"經雜原子取代之 C_n -炔基胺基"一詞包括具有結構 -NHR 之基團，其中 R 為經雜原子取代之 C_n -炔基，該術語係如上文定義。

"未經雜原子取代之 C_n -芳胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有至少一個經連接至氮原子之芳族環結構，其中芳族環結構僅含有碳原子，進一步具有總共 n 個碳原子，6 或更多個氮原子，總共一個氮原子，而無其他雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_6-C_{10} -芳胺基具有 6 至 10 個碳原子。"未經雜原子取代之 C_n -芳胺基"一詞包括具有結構 -NHR 之基團，其中 R 為未經雜原子取代之 C_n -芳基，該術語係如上文定義。未經雜原子取代之芳胺基包括二芳基胺基與烷基(芳基)胺基。"經雜原子取代之 C_n -芳胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有總共 n 個碳原子，至少一個氮原子，至少一個其他雜原子，意即除了在連接點上之氮原子以外，其中至少一個碳原子係被併入一或多個芳族環結構中，再者，其中各其他雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 及 S。例如，經雜原子取代之 C_6-C_{10} -芳胺基具有 6 至 10 個碳原子。"經雜原子取代之 C_n -芳胺基"一詞包括具有結構 -NHR 之基團，其中 R 為經雜

原子取代之 C_n -芳基，該術語係如上文定義。經雜原子取代之芳胺基包括雜芳基胺基。

"未經雜原子取代之 C_n -芳烷胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有一或兩個經連接至氮原子之飽和碳原子，進一步具有總共 n 個碳原子，其中至少6個碳原子係形成僅含有碳原子之芳族環結構，8或更多個氫原子，總共一個氮原子，而無其他雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_7 - C_{10} -芳烷胺基具有7至10個碳原子。"未經雜原子取代之 C_n -芳烷胺基"一詞包括具有結構-NHR之基團，其中R為未經雜原子取代之 C_n -芳烷基，該術語係如上文定義。芳烷胺基包括二芳烷基胺基。"經雜原子取代之 C_n -芳烷胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有至少一個或兩個經連接至氮原子之飽和碳原子，進一步具有總共 n 個碳原子，0、1或一個以上氫原子，至少一個其他雜原子，意即除了在連接點上之氮原子以外，其中至少一個碳原子被併入芳族環中，再者，其中各雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，經雜原子取代之 C_7 - C_{10} -芳烷胺基具有7至10個碳原子。"經雜原子取代之 C_n -芳烷胺基"一詞包括具有結構-NHR之基團，其中R為經雜原子取代之 C_n -芳烷基，該術語係如上文定義。"經雜原子取代之芳烷胺基"一詞包括"雜芳烷基胺基"一詞。

醯胺基一詞包括N-烷基-醯胺基、N-芳基-醯胺基、N-芳烷基-醯胺基、醯基胺基、烷羰基胺基、芳基羰基胺基及

脲基。基團 -NHCOCH_3 為未經雜原子取代之醯胺基實例。

"未經雜原子取代之 C_n -醯胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有經由其碳原子連接至氮原子之羰基，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有總共 n 個碳原子，1 或更多個氮原子，總共一個氧原子，總共一個氮原子，而無其他雜原子。例如，未經雜原子取代之 C_1 - C_{10} -醯胺基具有 1 至 10 個碳原子。"未經雜原子取代之 C_n -醯胺基"一詞包括具有結構 -NHR 之基團，其中 R 為未經雜原子取代之 C_n -醯基，該術語係如上文定義。"經雜原子取代之 C_n -醯胺基"一詞係指一種基團，具有單一氮原子作為連接點，進一步具有經由其碳原子連接至氮原子之羰基，進一步具有線性或分枝狀、環狀或非環狀結構，進一步具有總共 n 個芳族或非芳族碳原子，0、1 或一個以上氮原子，至少一個除了羰基之氧及在連接點上之氮原子以外之其他雜原子，其中各其他雜原子係獨立選自下列組成之組群：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 及 S。例如，經雜原子取代之 C_1 - C_{10} -醯胺基具有 1 至 10 個碳原子。"經雜原子取代之 C_n -醯胺基"一詞包括具有結構 -NHR 之基團，其中 R 為未經雜原子取代之 C_n -醯基，該術語係如上文定義。基團 $\text{-NHCO}_2\text{CH}_3$ 為經雜原子取代之醯胺基實例。

此外，構成本發明化合物之原子係意欲包括此種原子之所有同位素形式。於本文中使用的同位素包括具有相同原子序，但不同質量數之原子。作為一般實例而非限制，氫之同位素包括氕與氘，而碳之同位素包括 ^{13}C 與 ^{14}C 。同樣

地，意欲涵蓋的是，本發明化合物之一或多個碳原子可被矽原子置換。同樣地，意欲涵蓋的是，本發明化合物之一或多個氧原子可被硫或硒原子置換。

在本申請案中所示結構原子上之任何未定義價鍵係隱含地表示經結合至該原子之氫原子。

於本文中使用之"對掌性輔助劑"係指能夠影響反應之立體選擇性之可移除對掌性基團。熟諳此藝者係熟悉此種化合物，且許多係為市購可得。

字詞"一個"或"一種"之使用，當在請求項及/或本專利說明書中搭配"包含"術語使用時，可意謂"一種"，但其亦與"一或多個"、"至少一個"及"一個或超過一個"之意義一致。

在整個本申請案中，"約"一詞係用以表示一數值包括對於裝置、被採用以測定該數值之方法之誤差之固有偏差，或存在於研究對象中之偏差。

"包含(comprise)"、"具有(have)"及"包括(include)"術語係為開放式連結動詞。一或多種此等動詞之任何形式或時態，譬如"包含(comprises)"、"包含(comprising)"、"具有(has)"、"具有(having)"、"包括(includes)"及"包括(including)"，亦為開放式。例如，"包含"、"具有"或"包括"一或多個步驟之任何方法，並不限於僅具有此等一或多個步驟，而是亦涵蓋其他未列示之步驟。

"有效"一詞，當該術語係被使用於本專利說明書及/或請求項中時，係意謂足以達成所想要、預期或意欲之結果。

"水合物"一詞，當作為對化合物之修飾用語使用時，係意謂此化合物具有小於一個(例如半水合物)、一個(例如單水合物)或超過一個(例如脫水物)水分子與各化合物分子結合，譬如在化合物之固體形式中。

於本文中使用之" IC_{50} "一詞係指所獲得最高回應之50%之抑制劑量。

第一種化合物之"異構物"係為個別化合物，其中各分子含有與第一種化合物相同組成之原子，但其中該原子在三次元上之組態係不同。

於本文中使用之"患者"或"病患"術語係指有生命之哺乳動物生物體，譬如人類、猴子、乳牛、綿羊、山羊、狗、貓、老鼠、大白鼠、天竺鼠或其轉基因物種。在某些具體實施例中，患者或病患為靈長類動物。人類病患之非限制性實例為成人、少年、嬰兒及胎兒。

"藥學上可接受"係意謂可用於製備醫藥組合物者，其係大致上為安全、無毒性，且既非於生物學上亦非在其他方面是不期望的，且包括對於獸醫用途以及人類醫藥用途為可接受者。

"藥學上可接受之鹽"係意謂本發明化合物之鹽，其係如上文定義為藥學上可接受，且其具有所要之藥理學活性。此種鹽包括與無機酸類所形成之酸加成鹽，該無機酸類譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或與有機酸類所形成者，該有機酸類譬如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-

羧酸)、4-甲基雙環并[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、醋酸、脂族單-與二羧酸類、脂族硫酸類、芳族硫酸類、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、桂皮酸、檸檬酸、環戊烷丙酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、庚酸、己酸、萘酚甲酸、乳酸、月桂基硫酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、黏康酸、鄰-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、草酸、對-氯苯磺酸、苯基取代之烷酸類、丙酸、對-甲苯磺酸、丙酮酸、柳酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、第三丁基醋酸、三甲基醋酸等。藥學上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，其可於所存在之酸性質子能夠與無機或有機鹼反應時形成。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、丁三醇胺、N-甲基葡萄糖胺等。應明瞭的是，形成本發明任何鹽之一部份之特定陰離子或陽離子並不重要，只要該鹽整體為藥理學上可接受即可。藥學上可接受之鹽及其製備與使用方法之其他實例係於醫藥鹽手冊：性質與用途(P. H. Stahl與C. G. Wermuth編著，Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)中提出。

於本文中使用之"主要為一種對掌異構物"係意謂化合物含有至少約85%之一種對掌異構物，或更佳為至少約90%之一種對掌異構物，或又更佳為至少約95%之一種對掌異構物，或最佳為至少約99%之一種對掌異構物。同樣地，"實質上不含其他光學異構物"措辭係意謂組合物含有至多

約15%之另一種對掌異構物或非對映異構物，更佳為至多約10%之另一種對掌異構物或非對映異構物，又更佳為至多約5%之另一種對掌異構物或非對映異構物，而最佳為至多約1%之另一種對掌異構物或非對映異構物。

"預防"或"防止"係包括：(1)在可能處於疾病危險下及/或易罹患此疾病，但尚未經歷或顯示該疾病之任何或所有病理學或徵候學之病患或患者中抑制該疾病之展開，及/或(2)在可能處於疾病危險下及/或易罹患此疾病，但尚未經歷或顯示該疾病之任何或所有病理學或徵候學之病患或患者中減緩該疾病之病理學或徵候學之展開。

"飽和"一詞，當指稱原子時，係意謂該原子僅利用單鍵連接至其他原子。

"立體異構物"或"光學異構物"係為特定化合物之異構物，其中相同原子係結合至相同之其他原子，但其中該原子在三次元中之組態係不同。"對掌異構物"係為特定化合物之立體異構物，其係為彼此之鏡像，就像左右手一樣。"非對映異構物"係為特定化合物之立體異構物，其不為對掌異構物。

"治療上有效量"或"藥學上有效量"係意謂當被投予病患或患者以治療疾病時，其足以達成對該疾病之此種治療之量。

"治療作業"或"進行治療"係包括(1)在經歷或顯示疾病之病理學或徵候學之病患或患者中抑制該疾病(例如遏制病理學及/或徵候學之進一步發展)，(2)在正經歷或顯示疾病

之病理學或徵候學之病患或患者中改善該疾病(例如逆轉病理學及/或徵候學), 及/或(3)在正經歷或顯示疾病之病理學或徵候學之病患或患者中達成該疾病之任何可度量降低。

於本文中使用之"水溶性"一詞係意謂化合物會溶解於水中, 至少達0.010莫耳/升之程度, 或根據文獻先例, 被分類為可溶性。

於本文中使用之其他縮寫如下: DMSO, 二甲亞砜; NO, 一氧化氮; iNOS, 可引致氧化氮合成酶; COX-2, 環氧化酶-2; NGF, 神經生長因子; IBMX, 異丁基甲基黃嘌呤; FBS, 牛胎兒血清; GPDH, 甘油3-磷酸脫氫酶; RXR, 類視色素X受體; TGF- β , 轉變生長因子- β ; IFN γ 或IFN- γ , 干擾素- γ ; LPS, 細菌內毒素脂多糖; TNF α 或TNF- α , 腫瘤壞死因子- α ; IL-1 β , 間白血球活素-1 β ; GAPDH, 甘油醛-3-磷酸脫氫酶; MTBE, 甲基-第三-丁基醚; MTT, 溴化3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四鎧; TCA, 三氯醋酸; HO-1, 可引致血紅素氧化酶。

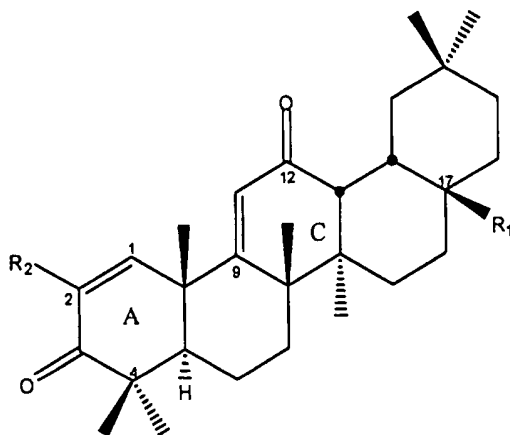
上文定義係代替被併於本文供參考之任何參考資料中之任何衝突定義。

III. 合成之三萜系化合物

在許多亞洲國家中, 於植物中藉由角鯊烯之環化作用所生物合成之三萜系化合物係用於醫藥目的; 且已知一些物質, 例如熊果酸與齊埠果醇酸, 係為消炎與抗-致癌(Huang等人, 1994; Nishino等人, 1988)。

在許多亞洲國家中，於植物中藉由角鯊烯之環化作用所生物合成之三萜系化合物，係被使用於醫藥目的；且已知一些物質，例如熊果酸與齊墩果醇酸，係為消炎與抗致癌(Huang等人，1994；Nishino等人，1988)。但是，此等天然生成分子之生物學活性係相對較弱，因此係進行新穎類似物之合成以增強其功效(Honda等人，1997；Honda等人，1998)。後續研究已確認多種合成化合物，當與天然生成之三萜系化合物比較時，其具有經改良之活性。

對於改善齊墩果醇酸與熊果酸類似物之消炎與抗增生活性之現行努力係導致發現2-氰基-3,12-二酮基齊墩果烷-1,9(11)-二烯-28-酸(CDDO、RTA-402)及相關化合物(例如CDDO-Me、TP-225、CDDO-Im)(Honda等人，1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002；Suh等人，1998；1999；2003；Place等人，2003；Liby等人，2005)。在經過Keap1-Nrf2-抗氧化劑回應元素(ARE)發出訊息而引致細胞保護基因之情況中，15種三萜系化合物之最近結構活性評估指出在A與C環兩者上之Michael受體基團之重要性，在A環之C-2上之腈基，及在C-17上之取代基會影響活體內藥效作用(Yates等人，2007)。



一般而言，CDDO係為已被証實可使用於多種環境之藥劑族群中之大數目化合物之原型。例如，據報告CDDO-Me與CDDO-Im在數種類型之細胞中具有調制轉變生長因子- β (TGF- β)/Smad發出訊息之能力(Suh等人，2003；Minns等人，2004；Mix等人，2004)。已知兩者均為血紅素氧化酶-1與Nrf2/ARE發出訊息之有效誘發物(Liby等人，2005)，且齊埠果醇酸之一系列合成三萜系化合物(TP)類似物亦已被証實為第2期回應之有效誘發物，該回應係為NAD(P)H-醌氧化還原酶與血紅素氧化酶1 (HO-1)之升高，其係為細胞抵抗氧化與親電子基團壓力之主要保護劑(Dinkova-Kostova等人，2005)。就像先前確認之第2期誘發物一樣，TP類似物經証實係利用抗氧化劑回應元素-Nrf2-Keap1發出訊息途徑。

RTA 402 (巴得索酮(bardoxolone)甲基)，與本發明方法一起使用之化合物之一，係為發炎與癌症相關適應徵之臨床發展中之抗氧化發炎調劑(AIM)，其係藉由恢復發炎組織中之氧化還原作用等穩性而抑制免疫所媒介之發炎。其會引致細胞保護轉錄因子Nrf2，且壓抑預氧化與預發炎轉錄因子NF- κ B與STAT3之活性。於活體內，RTA 402已在發炎之數種動物模式中展現顯著單一藥劑消炎活性，譬如順氣胺鉑模式中之腎傷害及在絕血-再灌注模式中之急性腎損傷。此外，在血清肌酸酐上之顯著降低已被發現於以RTA 402治療之患者中。

於本發明之一方面，本發明化合物可用於治療具有因一

或多種組織中提高之氧化性壓力程度所造成腎病或症狀之病患。氧化性壓力可伴隨著急性或慢性發炎。氧化性壓力可因急性曝露至外部藥劑譬如電離輻射或細胞毒性化學治療劑(例如多克索紅菌素)，因外傷或其他急性組織傷害，因絕血/再灌注損傷，因不良循環或貧血，因局部或系統缺氧或氧過多，或因其他異常生理狀態譬如高血糖或低血糖所造成。

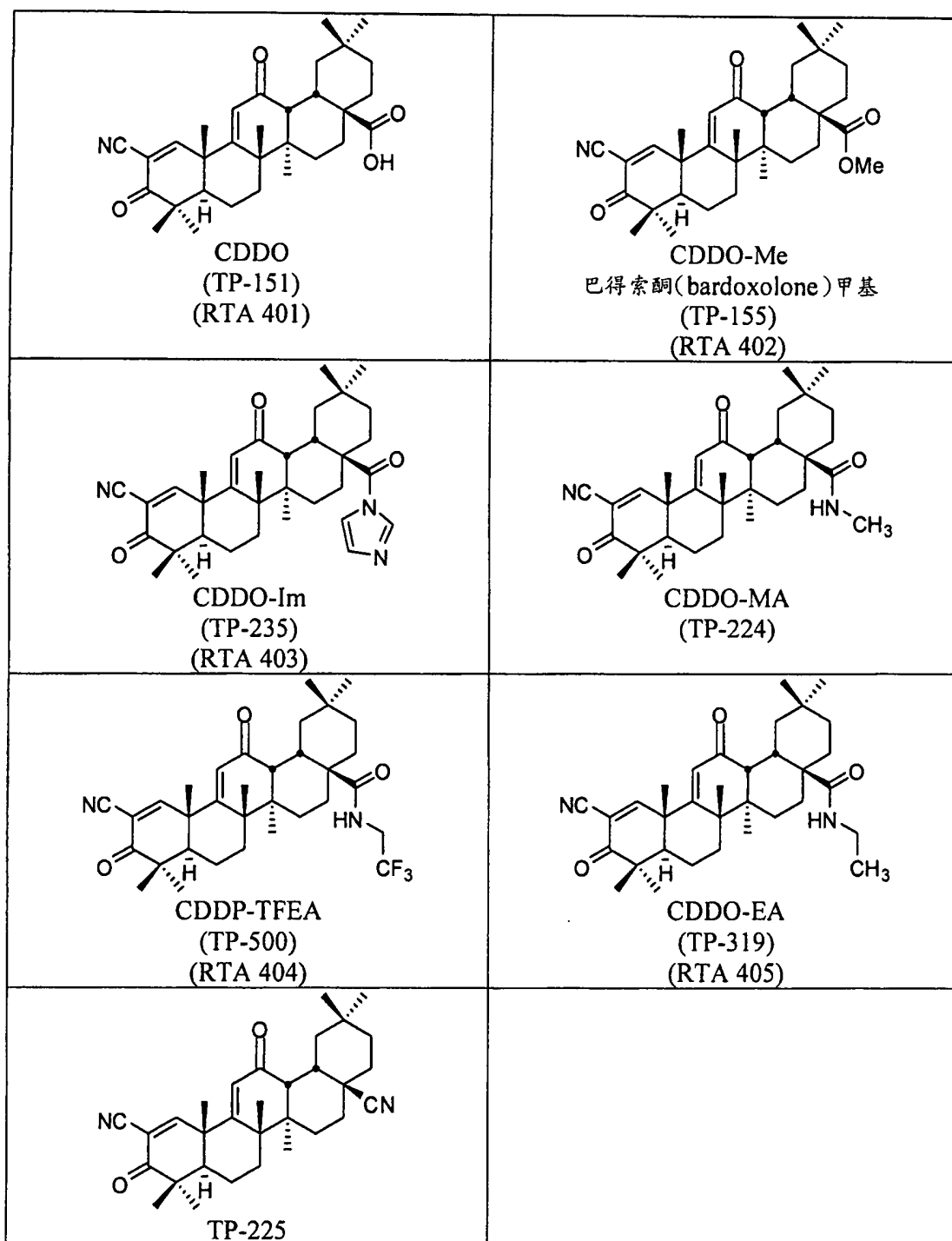
因此，在涉及單獨氧化性壓力或因發炎所加重之氧化性壓力之病理學疾病中，治療可包括對病患投予治療上有效量之本發明化合物，譬如上文或整個本專利說明書中所述者。治療可在氧化性壓力之可預期狀態之前以預防方式投予(例如器官移植或對癌症患者投予療法)，或其可在涉及已建立氧化性壓力與發炎之環境中以治療方式投予。

目前亦已發現CDDO之較新醯胺衍生物係為有希望之藥劑，例如關於其穿透血液腦部障壁之能力。除了CDDO之甲基醯胺(CDDO-MA) (如在(Honda等人，2002)中所報告者)以外，本發明係提供使用其他CDDO醯胺衍生物，譬如乙基醯胺(CDDO-EA)，以及CDDO之氟化醯胺衍生物，譬如CDDO之2,2,2-三氟乙基醯胺衍生物(CDDO-TFEA)。

本發明化合物可根據由Honda 等人(1998)、Honda等人(2000b)、Honda等人(2002)、Yates等人(2007)，及美國專利6,326,507與6,974,801所陳述之方法製成，其全部均併於本文供參考。

可根據本發明方法使用之三萜系化合物之非限制性實例

係示於此處。



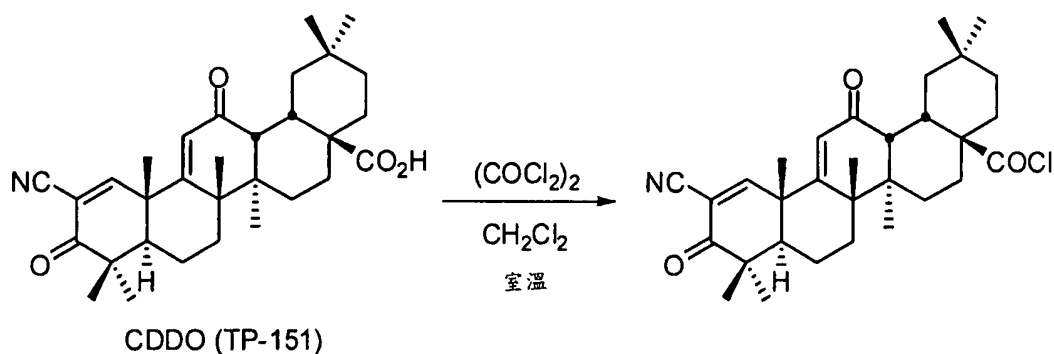
與本發明一起使用之化合物，譬如上表中者，係於結構上類似RTA-402，且在許多情況中係顯示類似生物學性質，如已於上文所指出者。作為另一項實例，表1係摘述關於數種此等化合物之活體外結果，其中RAW264.7巨噬

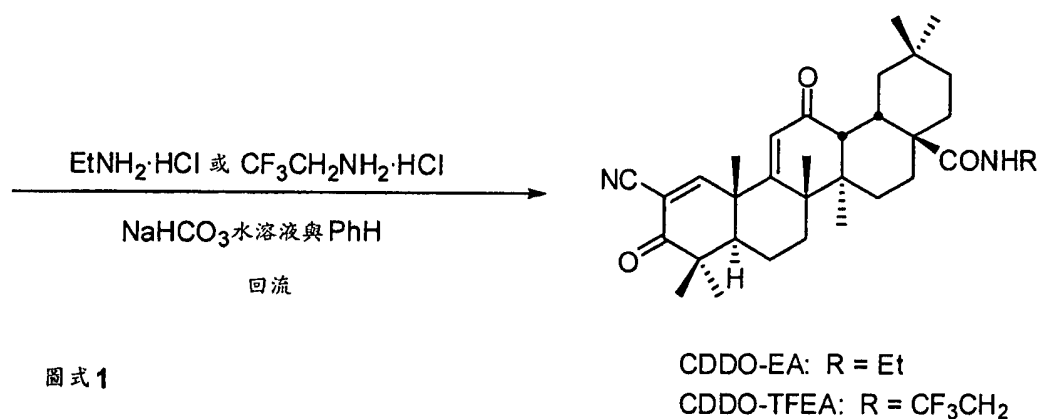
細胞係以 DMSO 或藥物在不同濃度 (nM) 下預處理 2 小時，然後以 20 毫微克/毫升 IFN γ 處理 24 小時。在媒質中之 NO 濃度係使用 Griess 試劑系統測定；細胞存活力係使用 WST-1 試劑測得。所有此等結果係比起例如原始齊埠果醇酸分子較具活性數個數量級。

表 1. IFN γ -所引致 NO 生產之抑制

工作ID	RAW264.7 (20毫微克/毫升IFN γ)	
	NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀
RTA-401	~10 nM	>200 nM
RTA-402	2.2 nM	80 nM
RTA-403	~0.6 nM	100 nM
RTA-404	5.8 nM	100 nM
RTA-405	6 nM	~200 nM
TP-225	~0.4 nM	75 nM

CDDO-MA 之合成係討論於 Honda 等人 (2002) 中，其係併於本文供參考。CDDO-EA 與 CDDO-TFEA 之合成係於 Yates 等人 (2007) 中提出，其係併於本文供參考，且示於下文圖式 1 中。





圖式 1

IV. CDDO-Me之多晶形式

本發明化合物之多晶形式，例如 CDDO-Me 之形式 A 與 B，可根據本發明之方法使用。形式 B 係顯示令人驚訝地優於形式 A 之生物利用率(圖 15)。明確言之，當猴子以明膠膠囊，以經口方式接受相當劑量之兩種形式時，形式 B 之生物利用率在猴子中係高於形式 A CDDO-Me (2008 年 8 月 13 日提出申請之美國專利申請案號 12/191,176)。

CDDO-Me 之 "形式 A" (RTA-402) 係未經溶劑化合 (非含水)，且其特徵為獨特晶體結構，具有空間群為 $P4_32_12$ (編號 96)，單位晶胞尺寸為 $a=14.2\text{\AA}$ ， $b=14.2\text{\AA}$ ，及 $c=81.6\text{\AA}$ ，及填充結構，而其中三個分子係以螺旋方式填充，順著結晶學 b 軸而下。

不像形式 A，CDDO-Me 之 "形式 B" 係呈單相，但缺少此種經界定之晶體結構。形式 B 之試樣顯示無長程分子關聯性，

意即高於約略 20\AA 。再者，形式 B 試樣之熱分析係顯示玻璃轉移溫度 (T_g) 在約 120°C 至約 130°C 之範圍內(圖 14)。對照上而言，不規則毫微結晶性物質不會顯示 T_g ，但替代地只

有熔解溫度(T_m)，高於此溫度晶體結構會變成液體。形式B係由與形式A不同之x-射線粉末繞射(XRPD)光譜(圖12c)為代表。由於形式B未具有經界定之晶體結構，故其同樣地缺少獨特XRPD吸收峰，譬如代表形式A者，反而其特徵為一般"光暈" XRPD圖樣。特定言之，非結晶性形式B係落至"x-射線非晶質"固體之種類中，因其XRPD圖樣顯示三個或較少之主要繞射光暈。在此種類內，形式B為"玻璃態"物質。

CDDO-Me之形式A與形式B係容易地製自化合物之多種溶液。例如，形式B可在MTBE、THF、甲苯或醋酸乙酯中，藉由快速蒸發或緩慢蒸發而製成。形式A可以數種方式製成，包括經由快速蒸發、緩慢蒸發或緩慢冷卻CDDO-Me在乙醇或甲醇中之溶液。在丙酮中製備CDDO-Me可無論是使用快速蒸發產生形式A，或使用緩慢蒸發產生形式B。

特徵鑒定之各種方式可一起使用，以彼此區別形式A與形式B CDDO-Me，及與CDDO-Me之其他形式區別。適合此項目的之技術之說明例為固態核磁共振(NMR)、X-射線粉末繞射(比較圖12A&B與圖12C)、X-射線結晶學、示差掃描卡計法(DSC)(比較圖13與圖14)、動態蒸氣吸著/解吸附作用(DVS)、Karl Fischer分析(KF)、熱載臺顯微鏡術、經調整示差篩檢卡計法、FT-IR及拉曼光譜學。特定言之，XRPD與DSC數據之分析可區別CDDO-甲酯之形式A、形式B及半苯化物形式(2008年8月13日提出申請之美國專

利申請案號12/191,176)。

關於CDDO-Me之多晶形式之其他細節係描述於2007年8月15日提出申請之美國臨時申請案號60/955,939及其相應之2008年8月13日提出申請之非臨時美國專利申請案號12/191,176中，此兩者係以其全文併於本文供參考。

V. 三萜系化合物對於治療慢性腎臟病、胰島素抗藥性/糖尿病及內皮機能障礙/心血管疾病之用途

本發明之化合物與方法可用於治療腎/腎臟病之各方面，包括急性與慢性適應徵兩者。一般而言，此方法係包括對病患投予藥學上有效量之本發明化合物。

發炎係顯著地助長慢性腎臟病(CKD)之病理學。在氧化性壓力與腎機能障礙之間亦有強機制連結。NF- κ B發出訊息途徑係在CKD之進展上扮演一項重要角色，因NF- κ B會調節MCP-1之轉錄，其為一種負責添補單細胞/巨噬細胞而造成最後會傷害腎臟之炎性回應之化學細胞活素(Wardle, 2001)。Keap1/Nrf2/ARE途徑係控制數種使抗氧化酵素(包括血紅素氧化酶-1 (HO-1))編碼之基因之轉錄。在雌性老鼠中之Nrf2基因之脫落會造成似狼瘡絲球體性腎炎之發展(Yoh等人，2001；Ma等人，2006)。再者，數項研究已証實HO-1表現係被引致以回應腎傷害與發炎，且此酵素及其產物-膽紅素與一氧化碳-係在腎臟中扮演保護性角色(Nath等人，2006)。

血管球與周圍波曼氏腺係構成腎臟之基本功能性單元。血管球過濾速率(GFR)為腎功能之標準度量方式。肌酸酐

清除率係常用以度量GFR。但是，血清肌酸酐之含量係常作為肌酸酐清除率之替代度量方式使用。例如，血清肌酸酐之過度含量一般係被接受以表示不適當腎功能，且隨著時間在血清肌酸酐上之降低係被接受作為經改善腎功能之指徵。肌酸酐於血液中之正常含量在成年男性中為每公合(dl)大約0.6至1.2毫克(mg)，而在成年女性中為每公合0.5至1.1毫克。

急性腎臟損傷(AKI)可在絕血-再灌注，以某些藥劑譬如順氣胺鉑與雷帕黴素治療，及靜脈內注射經使用於醫療成像中之放射性對比介質之後發生。如在CKD中，發炎與氧化性壓力係助長AKI之病理學。從屬於放射性對比劑所引致腎病(RCN)之分子機制並未被充分明瞭；但可能情況是，事件之組合，包括長期血管緊縮、減弱之腎臟自身調節及對比介質之直接毒性，全部均會助長腎衰竭(Tumlin等人，2006)。血管緊縮會造成減少之腎血流量，且會造成絕血-再灌注與反應性氧物種之生產。HO-1係在此等條件下被強烈地引致，且已被証實會在數種不同器官中，包括腎臟，預防絕血-再灌注損傷(Nath等人，2006)。明確言之，HO-1之引致已在RCN之大白鼠模式中被証實為保護性(Goodman等人，2007)。再灌注亦會引致炎性回應，一部份係經過NF- κ B發出訊息之活化作用(Nichols, 2004)。以NF- κ B作為標的已被提出作為預防器官傷害之治療策略(Zingarelli等人，2003)。

在不受理論束縛下，本發明化合物例如RTA 402之功效

係主要衍生自添加 α,β -不飽和羰基。在活體外檢測中，該化合物之大部份活性可藉由引進二硫基蘇糖醇(DTT)、N-乙醯半胱胺酸(NAC)或谷胱甘肽(GSH)，含有會與 α,β -不飽和羰基交互作用之部份基團之硫醇而被消除(Wang等人，2000；Ikeda等人，2003；2004；Shishodia等人，2006)。生物化學檢測已確立RTA 402會直接地與IKK β (參閱下文)上之關鍵半胱胺酸殘基(C179)交互作用，且抑制其活性(Shishodia等人，2006；Ahmad等人，2006)。IKK β 係經過"古典"途徑控制NF- κ B之活化作用，該途徑係涉及磷醯化作用所引致之I κ B降解，而造成NF- κ B二聚體之釋出至核。在巨噬細胞中，此途徑係負責許多預發炎分子之生產，以回應TNF α 及其他預發炎刺激。

RTA 402亦會在多種層次下抑制JAK/STAT發出訊息途徑。JAK蛋白質係在藉由配位體譬如干擾素與間白血球活素之活化作用時，被添補至跨膜受體(例如IL-6R)。然後，JAK會使受體之胞內部份磷醯基化，造成STAT轉錄因子之添補。接著，STAT係被JAK磷醯基化，形成二聚體，並移位至核，於核中其係活化數種涉及發炎之基因之轉錄。RTA 402會抑制構成與IL-6-所引致之STAT3磷醯化作用及二聚體形成，且直接地結合至STAT3 (C259)及JAK1之激酶功能部位(C1077)中之半胱胺酸殘基。生物化學檢測亦已確立三萜系化合物會直接地與Keap1上之關鍵半胱胺酸殘基交互作用(Dinkova- Kostova等人，2005)。Keap1為肌動蛋白繫留之蛋白質，其係在正常條件下保持轉錄因子Nrf2

在細胞質中被多價整合(Kobayashi與Yamamoto, 2005)。氧化性壓力會造成Keap1上之調節半胱氨酸殘基之氧化作用，且會造成Nrf2之釋出。然後，Nrf2係移位至核，且結合至抗氧化回應元素(ARE)，而造成許多抗氧化與消炎基因之轉錄活化作用。Keap1/Nrf2/ARE途徑之另一個標的為血紅素氧化酶1 (HO-1)。HO-1會使血基質分解成膽紅素與一氧化碳，且扮演許多抗氧化與消炎角色(Maines與Gibbs, 2005)。HO-1最近已被証實會有效地藉由三萜系化合物所引致(Liby等人, 2005)，包括RTA 402。RTA 402及許多結構類似物亦已被証實為其他第2期蛋白質表現之有效誘發物(Yates等人, 2007)。

RTA 402為NF- κ B活化作用之有效抑制劑。再者，RTA 402會活化Keap1/Nrf2/ARE途徑，且引致HO-1之表現。如下文所述，RTA 402已在AKI之兩種動物模式中展現活性。再者，降低之血清肌酸酐含量與血管球過濾之改善已被發現於已以RTA 402治療之大部份人類患者中(參閱下文實例)。顯著改善目前已被發現於具有糖尿病患者腎病之患者之第II期研究中。此等發現顯示RTA 402可在具有糖尿病患者腎病之患者中經過腎發炎之抑制與血管球過濾之改善，而用以改善腎功能。

如上述，糖尿病與自發性高血壓兩者均為關於慢性腎臟病及最後腎衰竭之發展之主要危險因子。此兩種症狀，伴隨著系統心血管疾病之指標，譬如血脂肪過多，係經常存在於相同病患中，尤其是若該病患於臨床上為肥胖時。雖

然一致因素並未被完全明瞭，但血管內皮之機能障礙已被牽連為系統心血管疾病、慢性腎臟病及糖尿病中之顯著病理學因素(參閱，例如 Zoccali, 2006)。在血管內皮細胞中之急性或慢性氧化性壓力已被牽連於內皮機能障礙之發展，且係強烈地與慢性炎性過程有關聯。因此，能夠舒解血管內皮中之氧化性壓力與共同發炎之藥劑可減輕機能障礙及恢復內皮等穩性。在不受理論束縛下，本發明化合物，藉由刺激 Nrf2-調節之內源抗氧化機制，已在具有關於以下參數之異常臨床值之患者中，顯示改善關於腎功能(例如血清肌酸酐與估計之血管球過濾速率)、血糖控制與胰島素抗藥性(例如血紅素 A1c)及系統心血管疾病(例如循環內皮細胞)之參數之高度地不尋常能力。目前，在此種患者中典型上係需要組合療法，以達成血糖控制與心血管疾病度量上之改善，包括使用血管收縮素轉化酶抑制劑或血管收縮素 II 受體阻斷劑，以減輕高血壓及減緩慢性腎臟病之進展。藉由達成在所有此等參數中之同時與臨床上有意義之改善，尤其是腎功能之度量，本發明化合物係表示勝過目前可取得療法之顯著改善。於一些方面，本發明化合物可以單一療法或併用比目前所使用者較少之其他療法，用以治療上述症狀之組合。

此等發現亦顯示 RTA 402 之投藥可用以保護患者免於腎臟傷害，譬如免於曝露至放射性對比劑，如在放射性對比劑所引致腎病(RCN)之情況中，以及在其他環境中。於一方面，本發明化合物可用以治療絕血-再灌注-及/或化學療

法-所引致之急性腎損傷。例如，於下文實例2與3中所示之結果係証實RTA 402在絕血-再灌注-與化學療法-所引致急性腎損傷之動物模式中係具保護性。

血清肌酸酐已在使用RTA 402治療之數種動物模式中經度量。相對於基線含量或對照動物中之含量，血清肌酸酐含量之顯著降低已被發現於獼猴屬猴子、小獵犬及史泊格多利(Sprague-Dawley)大白鼠中(圖3A-D)。此作用已被發現於使用RTA 402之兩種形式(結晶性與非晶質)之大白鼠中。

RTA 402會在患者中降低血清肌酸酐。例如，改善係在接受RTA 402之癌症患者中被發現。於人類中，毒腎性係為以順氣胺鉑治療之限制劑量副作用。對近基小導管之順氣胺鉑所引致之傷害係被認為是藉由增加之發炎、氧化性壓力及細胞凋零所媒介(Yao等人，2007)。血清肌酸酐亦已在經登記於RTA 402之開放標識第II期臨床試驗中之患有慢性腎臟病(CKD)之患者中經度量(實例6)。此項研究係經設計具有多個終點，在胰島素抗藥性、內皮機能障礙/CVD及CKD之種類中，包括血紅素A1c (A1c)之度量，其係為關於血糖控制之廣泛地使用之第3期終點。

血紅素A1c (A1c)為葡萄糖所結合之血紅素之較少組份。A1c亦被稱為糖基化或葡萄糖基化之血紅素。A1c可使用高性能液相層析法(HPLC)，藉由電荷與大小，與血液中之其他血紅素A成份分離。由於A1c不受血糖濃度中之短期波動所影響，例如歸因於三餐，故可抽取血液供A1c

測試，而不管食物係何時進食。在健康非糖尿病患者中，A1c含量係低於總血紅素之7%。正常範圍為4-5.9%。在不良控制之糖尿病中，其可為8.0%或以上。已証實若A1c含量可被保持接近7%，則糖尿病之併發症可被延遲或預防。

最近經許可之藥劑典型上僅降低A1c含量0.4至0.80之量，歷經六個月治療，其中28天改善典型上較小。下表顯示藉由兩種經許可之藥劑，西塔葛菌素(sitagliptin)與普拉林太(pramlintide)醋酸鹽之六個月血紅素A1c降低(Aschner等人，2006；Goldstein等人，2007；Pullman等人，2006)。

藥物	DM之 延續時間 (年)	研究設計	平均A1c	變化
西塔葛菌素 (Sitagliptin)	4.3	+/-安慰劑具有 A1c \geq 7.0	8.0	-0.8
	4.4	+/-二甲雙胍(metformin) 具有A1c \geq 7.5	8.9	-0.7
	6.1	皮歐葛塔宗(pioglitazone) +/- 西塔葛菌素 (sitagliptin)；A1c \geq 7.0	8.1	-0.7
普拉林太 (Pramlintide)醋 酸鹽	13	+/-胰島素	9.1	-0.4

比較上，RTA 402係在照顧標準上方之反拗糖尿病患者中，於28天內降低A1c。此治療顯示意圖治療降低為0.34

(n=21)及提高基線(在基線下 ≥ 7.0)降低為0.50 (n=16)。此等結果係更詳細地在下文實例段落中提出。亦參閱圖6與7。

於另一方面，本發明化合物亦可用以改善胰島素敏感性及/或血糖控制。例如，在實例6中所詳述研究中之胰島素過多血糖正常之夾持試驗結果，係顯示以RTA 402之治療會改善血糖控制。胰島素過多血糖正常之夾持試驗係為關於研究與定量胰島素敏感性之標準方法。其係度量補償增加之胰島素含量而不會造成低血糖所必須之葡萄糖量(DeFronzo等人，1979)。

典型程序係如下述：經過末梢靜脈，將胰島素在每平方米每分鐘10-120 mU下灌注。為補償胰島素灌注，係灌注葡萄糖20%以保持血糖含量在5與5.5毫莫耳/升之間。葡萄糖灌注之速率係藉由每5至10分鐘確認血糖含量而測得。

典型上，低劑量胰島素灌注係較可用於評估肝臟之回應，然而高劑量胰島素灌注係可用於評估末梢(意即肌肉與脂肪)胰島素作用。

結果典型上係按下述評估：在試驗之最後30分鐘期間，葡萄糖灌注之速率係測定胰島素敏感性。若需要高含量(7.5毫克/分鐘或較高)，則患者為胰島素敏感性。極低含量(4.0毫克/分鐘或較低)係表示身體對胰島素作用具抗藥性。在4.0與7.5毫克/分鐘間之含量可能不明確，但可暗示"減弱之葡萄糖容許度"，其為胰島素抗藥性之早期跡象。

本發明方法可用以改善腎功能。如實例6中所示，使用

RTA 402之治療已被証實會改善腎功能與狀態之六種度量，包括血清肌酸酐為基礎之eGFR、肌酸酐清除率、BUN、半胱制菌素C、脂結合素及血管收縮素II。RTA 402係顯示會以劑量依賴方式增加GFR，且具有高回應率(86%；n=22)。亦如圖9中所示，於藥物被斷除之後，28天GFR改善為可逆。

在一些具體實施例中，本發明之治療方法會造成脂結合素及/或血管收縮素II之經改善含量。脂結合素與血管收縮素II典型上係在DN患者中被提高，且與腎病嚴重性有關聯。脂結合素(亦被稱為Acrp30、apM1)為一種已知會調制許多代謝過程之激素，包括葡萄糖調節與脂肪酸分解代謝。脂結合素係自脂肪組織分泌至血流中，且相對於許多其他激素係富含於血漿中。激素之含量在成人中係與體脂肪百分比逆相關，然而在嬰兒與幼小兒童中之關聯係較不清楚。激素係在可造成第2型糖尿病、肥胖、動脈粥瘤硬化及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)之代謝混亂之抑制中扮演一項角色。脂結合素可在DN患者中用以預測全原因死亡率與末期腎病。

本發明之化合物與方法可用於治療心血管疾病(CVD)之各方面。已發現本發明之治療方法會在人類患者中降低循環內皮細胞(CEC)。CEC為內皮機能障礙與血管損傷之標記物。內皮機能障礙為連結至心血管與終器傷害之系統炎症過程。提高之CEC典型上係與CVD之發展、進展及死亡有關聯。其典型上亦與慢性腎臟病及降低之GFR有關聯。

歷史正常含量為 ≤ 5 個細胞/毫升。

內皮機能障礙之典型特徵包括動脈與小動脈不能夠完全擴張以回應適當刺激。這會在具有內皮機能障礙之病患對正常健康內皮上產生可偵測差異。此種差異可藉由多種方法測試，包括乙醯膽鹼之離子電滲法、各種影響血管劑之動脈內投藥、皮膚之局部加熱或藉由膨脹血壓環帶至高壓之暫時動脈閉塞。測試亦可在冠狀動脈本身中進行。此等技術係被認為會刺激內皮，以釋出一氧化氮(NO)及可能之一些其他藥劑，其係擴散至周圍血管平滑肌中，造成血管擴張。

例如，根據第II期研究結果(實例6)，以RTA 402治療28天之患者係顯示心血管炎性標記物上之降低，呈循環內皮細胞數目上降低之形式。對於意圖治療組群(n=20)之CEC上之降低為27%；對於提高基線組群(n=14)之降低為40%(p=0.02)，且此等患者中有九位顯示治療後CEC之正常含量。此等結果係與內皮機能障礙之逆轉一致。

已發現本發明之治療方法會在大部份病患中降低基質金屬蛋白酶9 (MMP-9)、可溶性黏連分子及腫瘤壞死因子(TNF α)。此等之高含量典型上係與不良心血管結果有關聯。

VI. 醫藥配方與投藥途徑

本發明化合物可藉由多種方法投予，例如以經口方式或藉由注射(例如皮下、靜脈內、腹膜腔內等)。依投藥途徑而定，活性化合物可藉由一種物質塗覆，以保護化合物免

於酸類作用及可使化合物失活之其他天然條件。其亦可藉由連續灌注/注入疾病或受傷位置而被投予。配方之特殊實例，包括顯示經改良口服生物利用率之CDDO-Me聚合體為基礎之分散體，係被提供於2008年8月13日提出申請之美國專利申請案號12/191,176中，其係以全文併於本文供參考。熟諳此藝者將明瞭的是，其他製造方法可用以生產具有相當性質與利用性之本發明分散體(參閱Repka等人，2002，及其中引述之參考資料)。此種替代方法包括但不限於溶劑蒸發，壓出，譬如熱熔壓出，及其他技術。

為藉由非經腸投藥以外之方式投予治療化合物，可能必須以一種物質塗覆該化合物，或與該化合物共同投藥，以防止其失活。例如，治療化合物可在適當載劑例如微脂粒或稀釋劑中投予患者。藥學上可接受之稀釋劑包括鹽水與緩衝水溶液。微脂粒包括水在油中在水中型CGF乳化液，以及習用微脂粒(Strejan等人，1984)。

治療化合物亦可以非經腸方式、腹膜腔內方式、椎管內方式或大腦內方式投予。分散液可在甘油、液態聚乙二醇，其混合物，及在油類中製成。在儲存與使用之一般條件下，此等製劑可含有防腐劑以防止微生物生長。

適合可注射用途之醫藥組合物，包括無菌水溶液(在水溶性之情況下)或分散液，及供無菌可注射溶液或分散液之臨時製備之無菌粉末。在所有情況中，組合物必須是無菌，且必須是流體，達容易注射性存在之程度。其在製造與儲存之條件下必須是安定的，且必須被保存以防止微生

物譬如細菌與真菌之污染作用。載劑可為溶劑或分散媒質，含有例如水、乙醇、多元醇(譬如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇等)，其適當混合物，及植物油。適當流動性可被保持著，例如利用塗層，譬如卵磷脂，在分散液之情況中藉由維持所需要之粒子大小，及利用界面活性劑。微生物作用之預防可藉由各種抗細菌與抗真菌劑達成，例如對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、酚、抗壞血酸、硫柳汞等。在許多情況中，較佳係於組合物中包含等滲劑，例如糖類、氯化鈉，或多元醇，譬如甘露醇與花楸醇。可注射組合物之長期吸收可藉由在組合物中包含會延遲吸收之作用劑而產生，例如單硬脂酸鋁或明膠。

無菌可注射溶液可以下述方式製成，將治療化合物以所需要之量摻入適當溶劑中，按需要而定，伴隨著上文所列舉之一種成份或數種成份之組合，接著過濾滅菌。一般而言，分散液係經由將治療化合物摻入無菌載劑中而製成，該載劑含有鹼性分散媒質及所需要之來自上文列舉之其他成份。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況中，較佳製備方法為真空乾燥與冷凍乾燥，其係產生活性成份(意即治療化合物)加上得自其預先經過無菌過濾溶液之任何其他所要成份之粉末。

治療化合物可以經口方式投予，例如使用惰性稀釋劑或能同化之可食用載劑。治療化合物及其他成份亦可被密封在硬或軟殼明膠膠囊中，壓縮成片劑，或直接摻入病患之膳食中。對口服治療投藥而言，治療化合物可摻有賦形

劑，並以可攝食片劑、頰含片、錠劑、膠囊、醃劑、懸浮液、糖漿、扁片等形式使用。在組合物與製劑中之治療化合物之百分比當然可以改變。在此種治療上有用組合物中之治療化合物量係致使將獲得適當劑量。

尤其有利的是，為了易於投藥與劑量均勻性，係調配呈劑量單位形式之非經腸組合物。於本文中使用的劑量單位形式係指適合作為單一劑量之物理上分立單位，以供欲被治療之病患使用；各單位含有預定量之治療化合物，經計算以產生所要之治療效果，且伴隨著所需要之醫藥載劑。關於本發明劑量單位形式之規格係藉由且直接依賴以下情況所主導，(a)治療化合物之獨特特徵及欲被達成之特定治療作用，與(b)摻配此種治療化合物之此項技藝中固有之限制，以在患者中治療經選擇之症狀。

治療化合物亦可以局部方式投予皮膚、眼睛或黏膜。或者，若需要局部傳輸至肺臟，則治療化合物可以乾粉或氣溶膠配方，藉吸入投藥。

對病患所投予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，可藉由物理與生理學因素測定，譬如年齡、性別、體重、症狀之嚴重性、被治療疾病之類型、先前或共同治療介入、病患之自發性及關於投藥途徑。此等因素可由熟練技師測定。負責投藥之執業醫師典型上將決定活性成份在組合物中之濃度，及對於個別病患之適當劑量。劑量可由個別醫師，在任何併發症之情況中作調整。

有效量典型上將會改變，自約0.001毫克/公斤至約1,000

毫克/公斤，自約0.01毫克/公斤至約750毫克/公斤，自約0.1毫克/公斤至約500毫克/公斤，自約0.2毫克/公斤至約250毫克/公斤，自約0.3毫克/公斤至約150毫克/公斤，自約0.3毫克/公斤至約100毫克/公斤，自約0.4毫克/公斤至約75毫克/公斤，自約0.5毫克/公斤至約50毫克/公斤，自約0.6毫克/公斤至約30毫克/公斤，自約0.7毫克/公斤至約25毫克/公斤，自約0.8毫克/公斤至約15毫克/公斤，自約0.9毫克/公斤至約10毫克/公斤，自約1毫克/公斤至約5毫克/公斤，自約100毫克/公斤至約500毫克/公斤，自約1.0毫克/公斤至約250毫克/公斤，或自約10.0毫克/公斤至約150毫克/公斤，以每日一或多次劑量投藥，歷經一或數天(當然依投藥模式與上文所討論之因素而定)。其他適當劑量範圍包括每天1毫克至10,000毫克，每天100毫克至10,000毫克，每天500毫克至10,000毫克，及每天500毫克至1,000毫克。在一些特定具體實施例中，此量係每天低於10,000毫克，例如以每天750毫克至9,000毫克之範圍。

有效量可低於1毫克/公斤/天，低於500毫克/公斤/天，低於250毫克/公斤/天，低於100毫克/公斤/天，低於50毫克/公斤/天，低於25毫克/公斤/天，低於10毫克/公斤/天，或低於5毫克/公斤/天。其可替代地在1毫克/公斤/天至200毫克/公斤/天之範圍內。例如，關於糖尿病患者之治療，當與未經治療之病患比較時，單位劑量可為會降低血糖達至少40%之量。於另一項具體實施例中，單位劑量係為一數量，其會降低血糖至非糖尿病病患之血糖含量 $\pm 10\%$ 內

之含量。

在其他非限制性實例中，劑量亦可包括每次投藥約1微克/公斤/體重，約5微克/公斤/體重，約10微克/公斤/體重，約50微克/公斤/體重，約100微克/公斤/體重，約200微克/公斤/體重，約350微克/公斤/體重，約500微克/公斤/體重，約1毫克/公斤/體重，約5毫克/公斤/體重，約10毫克/公斤/體重，約50毫克/公斤/體重，約100毫克/公斤/體重，約200毫克/公斤/體重，約350毫克/公斤/體重，約500毫克/公斤/體重，至約1000毫克/公斤/體重或更多，及可於其中衍生出之任何範圍。在可自此處所列示數目衍生出之範圍之非限制性實例中，約1毫克/公斤/體重至約5毫克/公斤/體重之範圍，約5毫克/公斤/體重至約100毫克/公斤/體重之範圍，約5微克/公斤/體重至約500毫克/公斤/體重等，可以上述數目為基礎而投予。

在某些具體實施例中，本發明之醫藥組合物可包含例如至少約0.1%之本發明化合物。在其他具體實施例中，本發明化合物可佔單位重量之約2%至約75%之間，或例如在約25%至約60%之間，及任何可於其中衍生出之範圍。

藥劑之單一或多重劑量係意欲被涵蓋在內。關於多劑量傳輸之所要時間間隔可由一般熟諳此藝者，採用不超過例行實驗術測定。以下述作為實例，病患可在大約12小時間隔下，每日投予兩次劑量。在一些具體實施例中，藥劑係一天投予一次。

藥劑可在例行時間表下投予。於本文中使用的例行時間

表係指預定之所指定時期。例行時間表可涵蓋一些時期，其係為相同，或其在長度上不同，只要時間表為預定即可。例如，例行時間表可涉及一天兩次投藥，每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週基礎、每月基礎或介於其間之任何設定天數或週數。或者，預定例行時間表可涉及以每日兩次為基礎投藥，歷經第一週，接著以每日為基礎，歷經數個月等。在其他具體實施例中，本發明係提供藥劑可以經口方式服用，且其時機係依賴或不依賴食物攝取而定。因此，例如藥劑可於每個早晨及/或每個夜晚服用，而不管病患何時已進食或將進食。

第3期結果顯示各CDDO-Me聚合物分散體為基礎之配方係比無論是微粉化形式A或毫微結晶性形式A配方案具有遠為較高之生物利用率。此外，相對於微粉化形式B配方，聚合物分散體為基礎之配方係証實在口服生物利用率上之進一步令人驚訝之改良。甲基丙烯酸共聚物、類型C及HPMC-P配方係在猴子病患中顯示最大生物利用率。

VII. 組合療法

除了作為單一療法使用以外，亦發現本發明化合物可用於組合療法中。有效之組合療法可以包含兩種藥劑之單一組合物或藥理學配方，或同時以兩種不同組合物或配方達成，其中一種組合物包含本發明化合物，而另一種包含第二種藥劑。或者，療法可於另一種藥劑治療之前或之後，達範圍為數分鐘至數個月之間隔。

可採用各種組合，譬如當本發明化合物為"A"，而"B"表

示二級藥劑時，其非限制性實例係描述於下文：

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

本發明化合物之投予患者將按照關於醫藥投藥之一般擬案，將藥物之毒性(若具有時)納入考量。預期治療循環將按需要而重複。

意欲涵蓋的是，其他消炎劑可搭配本發明之治療一起使用。可使用其他COX抑制劑，包括芳基羧酸類(柳酸、乙醯柳酸、二氟苯柳酸、膽鹼三柳酸鎂、柳酸鹽、苯諾里酸酯、氟滅酸、甲滅酸、甲氟滅酸及三氟米克(triflumic)酸)、芳基烷酸類(二可吩拿克(diclofenac)、吩可吩拿克、阿可洛吩拿克(alclofenac)、吩提查克(fentiazac)、異丁苯丙酸(ibuprofen)、氟雙丙吩、酮基丙吩(ketoprofen)、那丙新(naproxen)、菲諾丙吩(fenoprofen)、聯苯丁酮酸、蘇丙吩(suprofen)、吲哚丙吩(indoprofen)、提普若吩克酸(tiaprofenic acid)、苯氧丙吩、吡丙吩、四苯醯吡咯乙酸(tolmetin)、周美皮克(zomepirac)、可洛平拿克(clopinac)、吲哚美薩辛(indomethacin)及沙林達克(sulindac))及烯醇酸類(苯基保泰松(phenylbutazone)、氧基苯基保泰松、氮丙松(azapropazone)、戊烯保泰松、吡氧胺(piroxicam)及異氧胺(isoxicam)。亦參閱美國專利6,025,395，其係併於本文供參考。

具有對於治療或預防以下疾病所報告利益之食物與營養

補充物可搭配本發明化合物一起使用，該疾病為巴金森氏病、阿耳滋海默氏病、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化、風濕性關節炎、炎性腸疾病，及咸認其發病原理係涉及過度生產一氧化氮(NO)或前列腺素譬如乙醯基-L-肉鹼、廿八醇、月見草油、維生素B6、酪胺酸、苯丙胺酸、維生素C、L-dopa或數種抗氧化劑之組合之所有其他疾病。

其他特定二級療法包括免疫壓抑劑(用於移植與自身免疫相關之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與血管收縮素受體阻斷劑)、胰島素(用於糖尿病患者之RKD)、脂質/降低膽固醇劑(例如HMG-CoA還原酶抑制劑，譬如阿托瓦制菌素(atorvastatin)或辛伐制菌素(simvastatin))、關於血磷酸鹽過高或與CKD有關聯之副甲狀腺機能亢進之治療藥品(例如謝維拉體(sevelamer)醋酸鹽、辛那卡謝(cinacalcet))、滲析及食物限制(蛋白質、鹽、流體、鉀、磷)。

【實施方式】

VIII. 實例

包含下述實例係為說明本發明之較佳具體實施例。熟諳此藝者應明瞭的是，於下述實例中所揭示之技術係表示由本發明人所發現之技術，以在本發明之實施上良好地發揮功能，且因此可被認為是構成關於其實施之較佳模式。但是，熟諳此藝者在明白本發明揭示內容之後，應明瞭許多改變可在未偏離本發明之精神與範圍下，於所揭示之特殊具體實施例中施行，且仍然獲得一樣或類似結果。

實例1 -物料與方法

化學品。三萜系化合物係按以前於Honda等人(1998)、Honda等人(2000b)、Honda等人(2002)及Yates等人(2007)中所述之方式合成，其全部均併於本文供參考。

實例2 -老鼠絕血-再灌注結果

在絕血急性腎衰竭之老鼠模式中，係將腎動脈夾住大約二十分鐘。在此段時間後，移除夾具，並將腎臟以血液再灌注。絕血-再灌注會造成腎傷害與降低之腎功能，其可藉由血液尿素氮(BUN)含量評估，其在腎傷害之後會變得提高。如圖1a-d中所示，以手術方式所引致之絕血-再灌注會增加BUN含量達大約2倍。但是，在手術前兩天開始以2毫克/公斤RTA 402，以經口方式每日一次治療之動物中，BUN含量係顯著地被降低($p < 0.01$)，相對於媒劑處理之動物，且類似接受模擬手術之動物中之含量(圖1a-c)。腎臟傷害與發炎之組織學度量亦經由以RTA 402治療而顯著地經改善(圖1d)。此等數據顯示RTA 402係具保護性以防止絕血-再灌注所引致之組織傷害。

實例3 -大白鼠化學療法所引致之急性腎損傷結果

在急性腎損傷之另一種模式中，係將大白鼠以靜脈內方式注射抗贅瘤劑順氣胺鉑。在人類中，毒腎性係為以順氣胺鉑治療之限制劑量副作用。對近基小導管之順氣胺鉑所引致之傷害係被認為是藉由增加之發炎、氧化性壓力及細胞凋零所媒介(Yao等人，2007)。當藉由肌酸酐與BUN之增加血液含量度量時，在6毫克/公斤下，以單一劑量之順

氯胺鉑治療之大白鼠係發展出腎機能不全。以順氯胺鉑治療前一天開始以10毫克/公斤RTA 402，藉由口腔灌食法治療，且每天持續，係顯著地降低肌酸酐與BUN之血液含量(圖2a-b)。與媒劑處理之動物比較，腎臟之組織學評估係在經RTA 402-治療之動物中証實近基小導管傷害程度上之改善(圖2c)。

實例4 -在數個物種中血清肌酸酐含量之降低

血清肌酸酐已於毒物學研究之期間內，在以RTA 402治療之數個動物種類中度量。相對於基線含量或對照動物中之含量，血清肌酸酐含量之顯著降低已被發現於獼猴屬猴子、小獵犬及史泊格多利(Sprague-Dawley)大白鼠中(圖3a-d)。此作用已被發現於使用RTA 402之結晶性與非晶質形式之大白鼠中。

實例5 -在癌症患者中之降低血清肌酸酐與增加eGFR

血清肌酸酐亦已在經登記於RTA 402之第I期臨床試驗中之患有癌症之患者中度量。此等患者係每28天，在5至1,300毫克/天之劑量下，每日一次接受RTA 402，歷經總共二十一天。早在治療起始後八天即發現血清肌酸酐上之降低達大於15%，且持續至循環結束(圖4A)。此降低係在接受以RTA 402治療之六或更多次循環之患者中被保持著。具有先前存在腎傷害之患者子集(基線血清肌酸酐含量為至少1.5毫克/公合)，在以RTA 402治療之後，亦具有血清肌酸酐含量上之顯著降低。於此等患者中，血清肌酸酐含量係在整個循環中漸進地降低，以致第21天含量為大約

25%低於基線含量(圖4A)。此等結果可摘述如下表中所示。

	所有患者	具有提高 基線血清肌酸酐 含量之子集
接受藥物歷經至少3週之患者數目	45	8
於第21天具有降低之患者%	87%	100%
距基線之%血清肌酸酐降低	-18.3%	-24.5%
p-值(基線對第21天)	0.001	0.0007

所估計之血管球過濾速率(eGFR)係在以RTA 402治療之患者中顯著地經改善(圖4B)。

圖5顯示在十一位癌症患者中，於至少六個月RTA 402治療後之結果，顯示eGFR係以大約連續方式改善。在患有胰癌之患者中，一些此等患者係經登記在第I期研究中，然而其他患者係經登記在RTA 402 (且併用真西塔賓(gemcitabine))之研究中。其結果可摘述如下表2中所示。

表 2：在接受 RTA 402 歷經 6 次循環之患者中之 Egfr

循環	固態腫瘤研究										膜研究				
	Pt ID :	402	406	408	409	410	421	427	1001	1104	1105	1106			
	劑量 (毫克):	5	80	150	150/300	300/600	1300/900	1300	150	300/150	300	300			
	BL	109.7	94.2	73.2	48.4	49.9	52.5	70.1	68.8	67.3	82.4	89.0			
1	109.7	125.9	82.1	62.6	69.6	58.6	101.3	78.9	95.7	106.6	106.3				
2	109.7	107.9	77.4	62.6	63.4	66.2	78.3	109.9	71.6	89.3	106.3				
3	95.7	107.9	69.4	62.6	63.4	75.8	88.4	135.7	141.2	106.6	106.3				
4	95.7	125.9	77.4	57.0	69.6	N/A	101.3	175.5	95.7	106.6	131.2				
5	109.7	107.9	77.4	69.2	63.4	88.4	101.3	175.5	114.4	131.6	131.2				
6	95.7	125.9	87.4	69.2	69.6	75.8	101.3	135.7	114.4	170.3	131.2				

實例 6 - 在具有糖尿病患者腎病之患者中之第 2 期研究

血清肌酸酐亦已在經登記於 RTA 402 之開放標識第 II 期臨床試驗中之患有慢性腎臟病 (CKD) 之患者中度量。此等患者係在三種劑量程度 (25 毫克、75 毫克及 150 毫克) 下，接受每日一次 RTA 402，歷經總共 28 天。

此研究係經設計具有多個終點，在胰島素抗藥性、內皮機能障礙 / CVD 及 CKD 之種類中。此等可摘述如下：

胰島素抗藥性/ 糖尿病	內皮機能障礙/ 心血管疾病	慢性腎臟病
Hgb A1c	CEC	GFR
GDR/血糖正常 之夾持	C-反應性蛋白質(CRP)	血清肌酸酐
葡萄糖	E-選擇素	肌酸酐清除率
	VCAM	半胱制菌素 C
	細胞活素	脂結合素
		血管收縮素 II

關於此項研究之主要結果度量係在具有糖尿病患者腎病之患者中，測定於三種劑量強度下，以經口方式所投予之 RTA 402 對於血管球過濾速率之作用 (當藉由 MDRD 式估計時)。

次要結果度量包括：(1) 於此病患個體群中，評估在三種不同劑量下，以經口方式所投予口服 RTA 402 之安全性與耐藥性；(2) 於具有糖尿病患者腎病之患者中，評估在三種劑量強度下，以經口方式所投予 RTA 402 對於血清肌酸酐含量、肌酸酐清除率及尿液白蛋白 / 肌酸酐比例之作用；(3) 於所有經登記之患者中，評估在三種劑量強度下，

以經口方式所投予RTA 402對於血紅素A1c，及於經登記在僅一個研究中心之患者中，藉由胰島素過多血糖正常之夾持試驗，對於胰島素回應之作用；(4)評估在三種不同劑量下之RTA 402對於發炎、腎損傷、氧化性壓力及內皮細胞機能障礙之標記物試驗組之作用。

經選擇供此項研究用之病患個體群全部具有第2型糖尿病，伴隨著CKD。大部份已被診斷具有不良血糖控制，歷經二十年。CKD係經過提高之血清肌酸酐(SCr)含量而確立。大部份患者已被診斷患有心血管疾病(CVD)，且大部份係正接受關於糖尿病、CKD及CVD之照顧標準(SOC)治療(例如胰島素、ACEI/ARB、 β -阻斷劑、利尿劑及制菌素)。基線人口統計學可摘述如下：

年齡	59
糖尿病延續時間(年)	15.4
糖尿病患者之腎病	100%
非腎糖尿病併發症 ¹	100%
高血壓	100%
Hgb A1c (%)	7.9%
失敗之口服抗高血糖藥	90%
ACEI/ARB使用	80%
制菌素使用	50%

¹包括神經病與視網膜病

所有數值係表示平均；n=10；第1批10位患者完成研究患者加入標準係如下述：(1)第2型糖尿病之診斷；(2)在女性中血清肌酸酐為1.3-3.0毫克/公合(115-265微莫耳/升)(內含)，而在男性中為1.5-3.0毫克/公合(133-265微莫耳/

升)(內含)；(3)患者必須同意實施有效避孕；(4)患者在研究藥物第一劑前之72小時內必須具有陰性尿液懷孕測試；(5)患者係願意且能夠與擬案之所有方面合作，且能夠有效地溝通；(6)患者係願意且能夠提供已簽署之告知同意書，以參與此臨床研究。

患者排除標準為下述：(1)患有第1型(胰島素依賴性；幼年開始型)糖尿病之患者；(2)患有已知非糖尿病腎病(腎硬變加上可接受之糖尿病患者之腎病)或具有腎同種移植之患者；(3)患有如下述心血管疾病之患者：不安定心絞痛，在研究登錄之3個月內；心肌梗塞、冠狀動脈分流移植手術或經皮經管腔冠狀血管造形術/支架，在研究登錄之3個月內；短暫絕血性發作，在研究登錄之3個月內；腦血管意外，在研究登錄之3個月內；阻塞瓣膜心臟病或肥大心肌病；未成功地以起搏器治療之第二或第三級心房與心室阻塞；(4)需要慢性(>2週)免疫壓抑療法之患者，包括皮質類固醇(排除吸入或鼻類固醇)，在研究登錄之3個月內；(5)具有肝機能障礙證據之病患，包括總膽紅素質>1.5毫克/公合(>26微莫耳/升)或肝臟轉胺基酶(天冬胺酸鹽轉胺酶[AST]或丙胺酸轉移酶[ALT]) > 1.5倍正常之上限；(6)若為女性，則患者為懷孕、哺乳或計劃懷孕；(7)具有任何共同臨床症狀之患者，該症狀在研究人員之判斷中，當涉及研究時，可潛在地對患者產生健康危險，或可潛在地影響研究結果；(8)具有對研究藥物之任何成份之已知過敏性之患者；(9)具有已知對碘之過敏反應之患者；(10)在進入研

究前之最後30天內，已進行需要對比劑之診斷或介入程序之患者；(11)在任何下列藥物中具有改變或劑量調整之患者：ACE抑制劑、血管收縮素II阻斷劑、非類固醇消炎藥物(NSAID)或COX-2抑制劑，在進入研究前之3個月內；其他抗高血壓及其他抗糖尿病藥物，在進入研究前之6週內；(12)具有藥物或酒精濫用病史或對任何濫用藥物具有陽性試驗結果(陽性尿液藥物試驗及/或酒精呼吸測試器試驗)之患者；(13)在進入研究前之30天內已參與另一項涉及研究或市售產物之臨床研究，或將共同地參與此種研究之患者；(14)由於語言問題、不良精神發展或減弱之大腦功能，故未能與研究人員溝通或合作之患者。

直到2008年9月底為止，60位患者中有32位登記在此項研究中。除了一位患者以外，全部均接受胰島素與照顧標準口服抗高血糖藥。

發現以RTA 402之治療會在照顧標準上方之反拗糖尿病患者中，於28天內降低血紅素% A1c。此治療顯示意圖治療降低為大約0.25 (n=56)及提高基線(在基線下為 ≥ 7.0)降低為0.50 (n=35)。作為基線嚴重性函數之血紅素% A1c降低係示於圖6中，而作為劑量函數之降低係示於圖7中。患有已進展(第4期)腎病(GFR為15-29毫升/分鐘)之患者顯示平均% A1c降低為大約0.77。所有降低均為統計學上顯著的。

當藉由葡萄糖處置速率(GDR)度量時，胰島素過多血糖正常之夾持試驗結果係顯示28天治療亦會在患者中改善血

糖控制與胰島素敏感性。在28天治療後，患者顯示GDR上之改善，其中較嚴重地受傷害之患者(GDR<4)係顯示統計學上顯著之改善($P \leq 0.02$)。胰島素過多血糖正常之夾持試驗係在基線(第-1天)下及在第28天研究結束時進行。此試驗係度量補償增加之胰島素含量而不會造成低血糖所必須之葡萄糖灌注(GINF)速率；此數值係用以衍生GDR。

總之，胰島素過多血糖正常之夾持試驗係花費約2小時。經過末梢靜脈，胰島素係在每平方米每分鐘10-120 mU下灌注。為補償胰島素灌注，係灌注葡萄糖20%，以保持血糖含量在5與5.5毫莫耳/升之間。葡萄糖灌注之速率係藉由每5至10分鐘確認血糖含量而測得。當藉由葡萄糖新陳代謝作用速率(M)(以毫克/公斤/分鐘表示)測定時，在試驗之最後30分鐘期間，葡萄糖灌注之速率係用以測定胰島素敏感性。

下列提案指引係在適當位置上，用於胰島素過多血糖正常之夾持試驗：

- 1)在夾持程序之前接受斷食8-10小時。
- 2)夾持之早晨係度量生命跡象與體重。
- 3)於一方面，起動逆行線路，以1 1/4", 18-20號導管供吸取試樣。
- 4)製備具有2個三向止動旋塞與j-回路延長管件之IV管件。將管件加至0.9% NaCl之1升袋，以在KVO (保持靜脈打開，約10 cc/小時)下操作，直到程序開始為止。

- 5) 施加被覆蓋在枕頭套中之加熱墊，其具有將加熱墊與病患之手分離之墊片(使得能夠自靜脈導管插入術收集旁路之動脈形成血液)。
- 6) 在夾持之前與期間，監測藉由加熱墊所產生之溫度(大約150°F/65°C)，以保持動脈形成。
- 7) 在末梢前臂上，起動另一個與抽取側相反之線路，使用1 1/4", 18-20號導管，供灌注線路用。製備具有2個三向止動旋塞之IV管件。
- 8) 懸掛20%右旋糖之500毫升袋，並連接至灌注側面上之孔。
- 9) 製備胰島素灌注液
 - a. 自0.9% NaCl之500 cc袋移除53 cc (50 cc滿溢)鹽水，並拋棄
 - b. 使用無菌技術自病患抽取8 cc血液，並注射至虎型頂部管件中
 - c. 使虎型頂部管件離心。抽取2 cc血清，並注射至0.9% NaCl之500 cc袋中
 - d. 將100單位之胰島素添加至具有血清之袋中，並充分混合(0.2 U胰島素/毫升)
 - e. 將IV管件與雙通氣孔角釘連接，至0.9% NaCl袋中
 - f. 放置在Baxter泵上
- 10) 計時並抽取所有基底血液試樣(基線斷食血糖值將在開始胰島素引動之前獲得)。

- 11) 對引動劑量與 60 mU/平方米胰島素灌注進行胰島素灌注速率計算。此背景胰島素係為抑制內源肝葡萄糖生產。纖瘦病患可以 40 mU/平方米抑制；肥胖之胰島素抗藥性病患需要 80 mU/平方米。60 mU/平方米應足以抑制所建議之具有 BMI 為 27-40 公斤/平方米之研究個體群。若 BMI 係經修改，則所建議之 60 mU/平方米胰島素灌注可能需要調整。
- 12) 每五分鐘將抽取 0.5 毫升試樣，且得自 YSI 血糖分析器之讀數係用以測定/調整葡萄糖灌注速率(毫克/公斤/分鐘)。除了血容量以外，此擬案將需要任何其他實驗室試驗。夾持將持續 120 分鐘，咸認其為足夠延續時間以測定胰島素敏感性。
- 13) 將所有 YSI 印出物貼上標籤並儲存，供來源文件用。
- 14) 得自血糖正常夾持之最後 30 分鐘之葡萄糖灌注速率係使用空間校正作調整。將其用以測定葡萄糖新陳代謝作用速率(M 毫克/公斤/分鐘)，其表示病患對胰島素之敏感性。

如圖 8 中所示，RTA 402 會降低循環內皮細胞(CEC)。以細胞/毫升表示之 CEC 平均數目係顯示關於意圖治療(ITT)與提高基線組群，兩者均在 28 天 RTA 治療之前與之後。關於意圖治療組群之降低為大約 20%，而在提高基線組群(>5 CEC/毫升)中之降低為大約 33%。iNOS-正 CEC 之部份係被降低大約 29%。CEC 值(≤ 5 個細胞/毫升)之正規化係在具有提高基線之 19 位患者中之 11 位內發現。

CEC係利用CD146 Ab (對CD146抗原之抗體，其係被表現在內皮細胞與白血球中)自全血液單離。於CEC單離之後，FITC (螢光素異硫氰酸酯)共軛之CD105 Ab (對內皮細胞之專一抗體)係用以確認CEC，使用CellSearch™系統。添加CD45 Ab之螢光共軛物，以將白血球染色，然後將此等選通出來。關於此方法之一般概論，可參閱Blann等人，(2005)，其係以全文併於本文供參考。CEC試樣亦藉由免疫染色評估關於iNOS之存在。以RTA 402治療會降低iNOS-正CEC達大約29%，進一步顯示RTA 402會降低內皮細胞中之發炎。

RTA 402係顯示會顯著地改善腎功能與狀態之八種度量，包括血清肌酸酐為基礎之eGFR (圖9)、肌酸酐清除率、BUN (圖11A)、血清磷(圖11B)、血清尿酸(圖11C)、半胱制菌素C、脂結合素(圖10A)及血管收縮素II (圖10B)。脂結合素係在DN患者中預測全原因死亡率與末期腎病。脂結合素與血管收縮素II，其係在DN患者中被提高，係與腎病嚴重性有關聯(圖10A-B)。對BUN、磷及尿酸之作用係示於圖11A-C中。

以較高劑量(75或150毫克)之RTA 402治療之患者係顯示蛋白尿上之適度升高(大約20至25%)。此係與研究一致，表示較佳GFR性能係與增加之蛋白尿有關聯。例如，在超過25,000位患者之長期臨床研究中，以瑞米普利(ramipril) (ACE抑制劑)之治療係比無論是貼米沙坦(telmisartan) (血管收縮素受體阻斷劑)或瑞米普利(ramipril)與貼米沙坦

(telmisartan)之組合更有效地減緩eGFR下降之速率(Mann等人, 2008)。反之, 蛋白尿在瑞米普利(ramipril)組群中係比在另兩種組群中增加更多。使用任一種單獨藥物之主要腎結果亦優於使用組合療法, 惟在組合療法組群中蛋白尿係增加最少。其他研究已証實會降低GFR之藥物, 譬如ACE-抑制劑, 亦會降低蛋白尿(Lozano等人, 2001; Sengul等人, 2006)。其他研究已証實會急性地增加GFR之藥物, 譬如某些鈣通道阻斷劑, 會在短期服藥期間增加蛋白尿至高達60% (Agodoa等人, 2001; Viberti等人, 2002)。

* * * * *

在明白本發明揭示內容之後, 可施行與執行本文所揭示與所請求之所有組合物及/或方法, 而無需過度實驗。雖然本發明之組合物與方法已以較佳具體實施例為觀點被描述, 但熟諳此藝者所明瞭的是, 變型可在未偏離本發明之概念、精神及範圍下應用至組合物及/或方法, 及在本文所述方法之步驟中或在此等步驟之順序中。更明確言之, 應明瞭的是, 化學上與生理學上兩者所相關之某些藥劑可用以取代本文中所述之藥劑, 同時將達成相同或類似結果。熟諳此藝者所明瞭之所有此種類似替代物與修正係被認為是在如藉由隨文所附請求項所界定之本發明精神、範圍及概念內。

IX. 參考資料

下列參考資料, 達其提供補充本文所提出者之舉例程序

或其他細節之程度，係特別地以指稱方式併於本文。

美國專利 6,025,395

美國專利 6,326,507

美國專利 6,974,801

美國專利臨時申請案 60/955,939

美國專利申請案 12/191,176

Agodoa 等人，*JAMA*, 285 : 2719-2728, 2001。

Ahmad 等人，*J. Biol. Chem.*, 281 : 3576-3579, 2006。

Aschner 等人，*Diabetes Care*, 29(12) : 2632-2637, 2006。

Blann 等人，*Thromb. Haemost.* 93 : 228-35 (2005)。

DeFronzo 等人，*Am. J. Physiol.*, 237(3) : E214-223, 1979。

Dinkova-Kostova 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*,
102(12) : 4584-4589, 2005。

Goldstein 等人，*Diabetes Care*, 30(8) : 1979-1987, 2007。

Goodman 等人，*Kidney Int.*, 72 : 945-953, 2007。

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

Honda 等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 : 2711-2714,
1998。

Honda 等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9 : 3429-3434,
1999。

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

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

Honda 等人，*Med. Chem. Lett.*, 7 : 1623-1628, 1997。

- Honda等人，*Org. Biomol. Chem.*, 1 : 4384-4391, 2003。
- Huang等人，*Cancer Res.*, 54 : 701-708, 1994。
- Ikeda等人，*Cancer Res.*, 63 : 5551-5558, 2003。
- Ikeda等人，*Mol. Cancer Ther.*, 3 : 39-45, 2004。
- Kobayashi與Yamamoto, *Antioxid. Redox. Signal.*, 7 : 385-394, 2005。
- Liby等人，*Cancer Res.*, 65 : 4789-4798, 2005。
- Liu, *J. Ethnopharmacol.*, 49 : 57-68, 1995。
- Lozano等人，*Nephrol. Dial. Transplant.*, 16 [補充1] : 85-89, 2001。
- Ma等人，*Am. J. Pathol.*, 68 : 1960-1974, 2006。
- Mann等人，*The Lancet* 372 : 547-553, 2008。
- Maines與Gibbs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338 : 568-577, 2005。
- Minns等人，*Gastroenterology*, 127 : 119-26, 2004。
- Mix等人，*Mol. Pharmacol.*, 65 : 309-318, 2004。
- Nath, *Kidney Int.*, 70, 432-443, 2006。
- Nichols, *Drug News Perspect.*, 17 : 99-104, 2004。
- Nishino等人，*Cancer Res.*, 48 : 5210-5215, 1988。
- Place等人，*Clin. Cancer Res.*, 9 : 2798-2806, 2003。
- Pullman等人，*Vasc. Health Risk Manag.*, 2(3) : 203-212, 2006。
- Repka, Ma, McGinity, JW, Zhang, F, Koleng, JJ, 熱熔壓出技術。在：醫藥技術百科全書中，第2版，New York,

- NY : Marcel Dekker, 2002 : 203-206 。
- Sengul 等人 , *Diab. Res. Clin. Pract.*, 71 : 210-219, 2006 。
- Shishodia 等人 , *Clin. Cancer Res.*, 12(6) : 1828-1838, 2006 。
- Suh 等人 , *Cancer Res.*, 63 : 1371-1376, 2003 。
- Suh 等人 , *Cancer Res.*, 58 : 717-723, 1998 。
- Suh 等人 , *Cancer Res.*, 59(2) : 336-341, 1999 。
- Tumlin 等人 , *Am. J. Cardiol.*, 98 : 14K-20K, 2006 。
- Viberti 等人 , *Circulation*, 106 : 672-678, 2002 。
- Wang 等人 , *Mol. Endocrinol.*, 14 : 1550-1556, 2000 。
- Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16, 1764-1768 2001 。
- Wermuth 與 Stahl, 在 : *醫藥鹽 : 性質, 選擇及用途-A 手冊* 中, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002 。
- Yao 等人 , *Am. J. Med. Sci.*, 334(2) : 115-24, 2007 。
- Yates 等人 , *Mol. Cancer Ther.*, 6(1) : 154-162, 2007 。
- Yoh 等人 , *Kidney Int.*, 60, 1343-1353, 2001 。
- Zingarelli 等人 , *Crit Care Med.*, 31, S105-S111, 2003 。
- Zoccali, *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 17 : S61-S-63, 2006 。

【圖式簡單說明】

下文附圖係構成本專利說明書之一部份，且係被包含以進一步說明本發明之某些方面。本發明可參考一或多個此等附圖，且併用本文所提出特殊具體實施例之詳細說明而更為明瞭。

圖 1a-d - RTA 402 係降低絕血-再灌注後之腎傷害。老鼠

係每日藉由口腔灌食法，在2毫克/公斤下被投予RTA 402，或僅只是媒劑(芝麻油)，於第2天開始。於第0天，將夾具放置在左腎動脈上，歷經17分鐘，然後移除，以引致絕血-再灌注。(圖1a)於第1天，自接受夾持之動物與接受手術而未夾持腎動脈之"模擬"對照動物收集血液。血液尿素氮(BUN)含量係經度量作為腎傷害之替代物。(圖1b-d)得自經RTA 402-治療或媒劑處理老鼠之腎臟切片係針對組織學傷害(圖1b與1d)與發炎(圖1c)進行評分。(圖1d)黑色箭頭(媒劑組)顯示外部髓質中之許多嚴重地受到傷害小導管之兩個。紅色箭頭(RTA 402組)顯示外部髓質中之許多未受傷害小導管之兩個。

圖 2a-c - RTA 402係降低順氯胺鉑所引致之腎毒性。大白鼠係每天藉由口腔灌食法，在10毫克/公斤下被投予RTA 402，或僅只是媒劑(芝麻油)，於第-1天開始。於第0天，大白鼠係接受在6毫克/公斤下之順氯胺鉑之靜脈內注射。在所指示之天數下抽取血液試樣，且肌酸酐(圖2a)與血液尿素氮(BUN) (圖2b)之含量係經度量作為腎傷害之標記物。

統計學上顯著之差異係於第3天(肌酸酐)與第5天(肌酸酐與BUN)，在媒劑處理與RTA 402-治療組之間發現。(圖2c)與媒劑處理之動物比較，對近基小導管之較小傷害係在經RTA 402-治療之動物中發現。

圖 3a-d - RTA 402係在猴子、狗及大白鼠中降低血清肌酸酐含量。(圖3a)獼猴屬猴子係在所指示之劑量下，每日

一次以經口方式被投予RTA 402，歷經28天。相對於媒劑處理之對照猴子，已証實在經RTA 402-治療之猴子中，於第28天之血清肌酸酐之百分比降低。(圖3b) RTA 402係在所指示之劑量下，每日以經口方式投予小獵犬，歷經三個月。對照動物係接受媒劑(芝麻油)。相對於基線，已証實在三個月時間點下，於血清肌酸酐上之百分比變化。(圖3c)史泊格多利(Sprague-Dawley)大白鼠係在所指示之劑量下，每日一次以經口方式被投予RTA 402，歷經一個月期間。相對於媒劑處理之對照大白鼠，已証實在經RTA 402-治療之大白鼠中，於研究完成時之血清肌酸酐之百分比降低。(圖3d)史泊格多利(Sprague-Dawley)大白鼠係在所指示之劑量下每日一次以經口方式被投予RTA 402之非晶質形式，歷經三個月期間。相對於媒劑處理之對照大白鼠，已証實在經RTA 402-治療之大白鼠中，於研究完成時之血清肌酸酐之百分比降低。註：在圖3A、3C及3D中，於垂直軸上之"%降低"係表示百分比變化。例如，於此軸上之-15讀數係表示血清肌酸酐上之15%降低。

圖4A-B - RTA 402係在患有癌症之人類患者中降低血清肌酸酐含量，且增加所估計之血管球過濾速率(EGFR).
圖4A：血清肌酸酐係在經登記於癌症治療之第I期臨床試驗中之經RTA 402-治療之患者中度量。患者係在範圍為5至1,300毫克/天之劑量下，每日一次被投予RTA 402(口服)，歷經21天。相對於基線含量之血清肌酸酐之百分比降低係針對所指示之研究天數顯示。在血清肌酸酐含量上

之顯著降低係於第15與21天發現。圖4B：所估計之血管球過濾速率(EGFR)係針對圖4A中之患者計算而得。在eGFR上之顯著改善係於兩種組群中被發現。所有患者：n=24；具有基線 ≥ 1.5 之患者：n=5。關於圖4A與4B，*表示 $p \leq 0.04$ ；†表示 $p=0.01$ ，及‡表示 $p \leq 0.01$ 。註：在圖4A中，於垂直軸上之"距基線之%降低"係表示百分比變化。例如，於此軸上之-15讀數係表示血清肌酸酐之15%降低。

圖5 - RTA 402係在患有癌症之人類患者中增加GFR。所估計之血管球過濾速率(EGFR)係在經登記於癌症治療之多月臨床試驗中之經RTA 402-治療之患者中度量。服藥經過六個月之所有患者(n=11)係被包含在分析中。關於此等患者之服藥資訊係提供於上文實例5中。

圖6 - RTA 402活性係與嚴重性有關聯。血紅素A1c之降低係以最初基線值之分率提出。具有較高基線之組群，例如平均基線 $\geq 7.0\%$ A1c或 $\geq 7.6\%$ A1c，係顯示較大降低。意圖治療(ITT)組群包括所有患者(n=53)，包括在正常A1c值下開始者。

圖7 - RTA 402活性係為劑量依賴性。血紅素A1c之降低係相對於最初基線值提出。柱狀圖表顯示關於所有患者、具有基線A1c值 $\geq 7.0\%$ 之所有患者、得自 $\geq 7.0\%$ 組群之個別劑量團隊及患有第4期腎病之患者(GFR 15-29毫升/分鐘)之平均結果，其中n為各組群中之患者數目。

圖8 - RTA 402係降低循環內皮細胞(CEC)與iNOS-正CEC。以細胞/毫升表示之CEC平均數目係針對意圖治療

(ITT)與提高基線組群顯示，兩者係在28天RTA治療之前與之後。關於意圖治療組群之降低為大約20%，而在提高基線組群(>5 CEC/毫升)中之降低為大約33%。iNOS-正CEC之部份係被降低大約29%。

圖9 -在28天內之可逆劑量依賴性GFR增加。以RTA 402之治療係增加GFR劑量依賴性。所有可評估之患者均被包含在內。>30%之改善係在患有第4期腎病之患者中被發現。

圖10A-B -糖尿病患者之腎病嚴重性之標記物降低與結果。在脂結合素(圖10A)與血管收縮素II(圖10B)上之改善，其係在糖尿病患者之腎病(DN)患者中被提高，且與腎病嚴重性有關聯。脂結合素係在DN患者中預測全原因死亡率與末期腎病。所有可取得之數據均被包含在內。

圖11A-C - RTA 402係顯著地降低尿毒症溶質。圖表係呈現對於所有患者及對於顯示特定溶質之提高基線值之患者，在BUN(圖11A)、磷(圖11B)及尿酸(圖11C)上之平均變化。

圖12A-C - RTA-402之形式A與B之X-射線粉末繞射(XRPD)光譜。圖12A顯示未經微粉化形式A；圖12B顯示經微粉化形式A；圖12C顯示形式B。

圖13 -形式A RTA-402之經調整示差掃描卡計法(MDSC)曲線。於放大視圖中所示之曲線區段係與玻璃轉移溫度(T_g)一致。

圖14 -形式B RTA-402之經調整示差掃描卡計法(MDSC)

曲線。於放大視圖中所示之曲線區段係與玻璃轉移溫度 (T_g)一致。

圖 15 -在獼猴屬猴子中，形式B(非晶質)之經改良生物利用率。此圖顯示在4.1毫克/公斤口服投予獼猴屬猴子之後，關於形式A與形式B之曲線下方面積之代表圖形。各數據點表示在8隻動物中之CDDO甲酯之平均血漿濃度。誤差棒條表示在取樣個體群內之標準偏差。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101101480

A61k 31/275 (2006.01)

※ 申請日：98.1.12

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/4164 (2006.01)

原申請案號：098100956

A61p 3/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

合成的三萜系化合物及其使用於治療疾病之方法

SYNTHETIC TRITERPENOIDS AND METHODS OF USE IN THE
TREATMENT OF DISEASE

二、中文發明摘要：

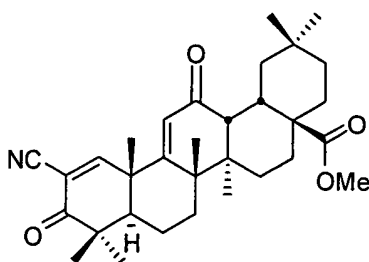
本發明係關於使用合成三萜系化合物，視情況併用第二種治療或預防法，以治療與預防腎(renal)/腎臟(kidney)病、胰島素抗藥性/糖尿病、脂肪肝疾病及/或內皮機能障礙/心血管疾病之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention concerns methods for treating and preventing renal/kidney disease, insulin resistance/diabetes, fatty liver disease, and/or endothelial dysfunction/cardiovascular disease using synthetic triterpenoids, optionally in combination with a second treatment or prophylaxis.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有以下結構之化合物之用途，



其係用於製備在個體中改善腎功能之醫藥品。

2. 如請求項1之用途，其中該個體患有慢性腎臟病(CKD)或具有CKD之一或多種症狀。
3. 如請求項2之用途，其中該個體係被診斷患有CKD。
4. 如請求項2之用途，其中該CKD之特徵在於當個體為人類女性時，血清肌酸酐含量為1.3-3.0 mg/DL，而當個體為人類男性時，血清肌酸酐含量為1.5-3.0 mg/DL。
5. 如請求項2之用途，其中該CKD為第4期。
6. 如請求項1之用途，其中該個體患有糖尿病性腎病(DN)或具有DN之一或多種症狀。
7. 如請求項6之用途，其中該個體係被診斷患有DN。
8. 如請求項1之用途，其中投予該醫藥品可造成個體之估計血管球過濾速率(eGFR)之改善。
9. 如請求項8之用途，其中投予該醫藥品可降低個體之血清肌酸酐含量。
10. 如請求項9之用途，其中該個體中血液之血清肌酸酐含量係經測量。
11. 如請求項1之用途，其中該個體中血液尿素氮(BUN)之含

量係經測量。

12. 如請求項1之用途，其中該個體中血液脂結合素之含量係經測量。
13. 如請求項1之用途，其中該個體中血管收縮素II之含量係經測量。
14. 如請求項1之用途，其中該個體患有胰島素抗性或具有胰島素抗性之一或多種症狀。
15. 如請求項14用途，其中該個體係被診斷患有胰島素抗性。
16. 如請求項14之用途，其中該個體中血紅素A1c之含量係經測量。
17. 如請求項14之用途，其中該個體中血糖之含量係經測量。
18. 如請求項14之用途，其中投予該醫藥品可降低個體中血紅素A1c或斷食葡萄糖之含量。
19. 如請求項17之用途，其中該個體中斷食葡萄糖之含量係經測量。
20. 如請求項14之用途，其中該個體之胰島素敏感性係經胰島素過多血糖正常之夾持試驗測量。
21. 如請求項14之用途，其中該個體之葡萄糖處置速率(GDR)係經測量。
22. 如請求項1之用途，其中該個體患有心血管疾病(CVD)或具有CVD之一或多種症狀。
23. 如請求項22之用途，其中該個體係被診斷患有CVD。

24. 如請求項22之用途，其中該個體中CVD標記物之含量係經測量。
25. 如請求項22之用途，其中該個體中循環內皮細胞(CECs)之數量係經測量。
26. 如請求項25之用途，其中該CECs係iNOS-陽性循環內皮細胞。
27. 如請求項22之用途，其中投予該醫藥品可降低個體中循環內皮細胞之含量。
28. 如請求項27之用途，其中投予該醫藥品可降低個體中血紅素A1c或斷食葡萄糖之含量。
29. 如請求項1之用途，其中該個體為人類。
30. 如請求項1之用途，其中至少一部份的化合物係以結晶性形式存在，其具有包含在大約8.8、12.9、13.4、14.2及17.4°2θ之顯著繞射峰的X-射線粉末繞射圖樣(CuKα)。
31. 如請求項30之用途，其中該X-射線粉末繞射圖樣(CuKα)係如G圖12A或圖12B所示。
32. 如請求項30之用途，其中該化合物之藥學上有效量為約10毫克至約200毫克之日服劑量。
33. 如請求項1或3之用途，其中至少一部份的化合物係以非結晶性形式存在，其具有實質上如圖12C中所示具有鹵基吸收峰在大約13.5°2θ之x-射線粉末繞射圖樣與約120°C至約135°C之T_g值。
34. 如請求項33中任一項之用途，其中該T_g值係約125°C至約130°C。

35. 如請求項33中任一項之用途，其中該化合物之藥學上有效量為約0.1毫克至約30毫克之日服劑量。
36. 如請求項1中任一項之用途，其中該化合物係以經口方式、動脈內方式或靜脈內方式投藥。
37. 如請求項1之用途，其中該醫藥品係被調配成硬或軟膠囊或片劑。
38. 如請求項1之用途，其中該醫藥品係被調配成包含(i)該化合物與(ii)賦形劑之固態分散體。
39. 如請求項38之用途，其中該賦形劑為甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)。

八、圖式：

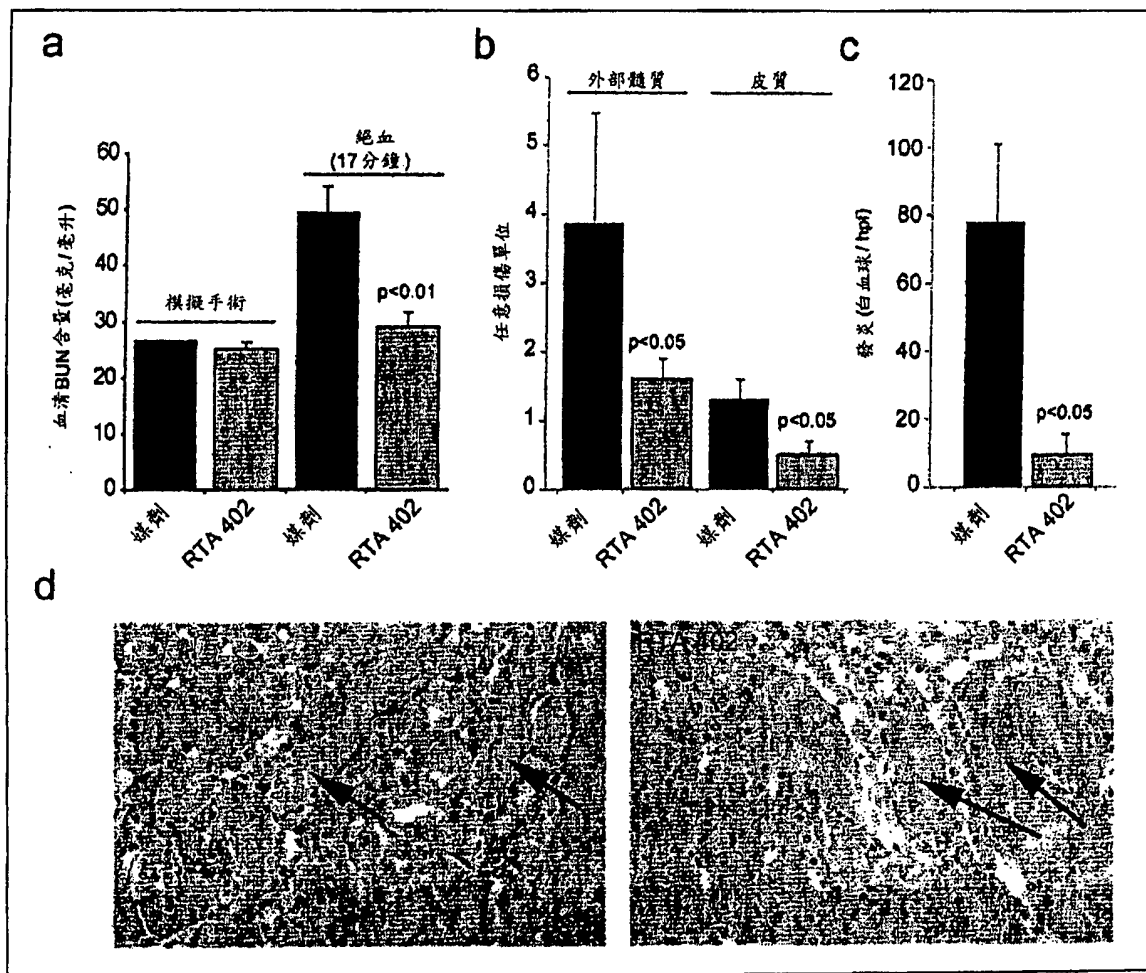


圖 1a-d

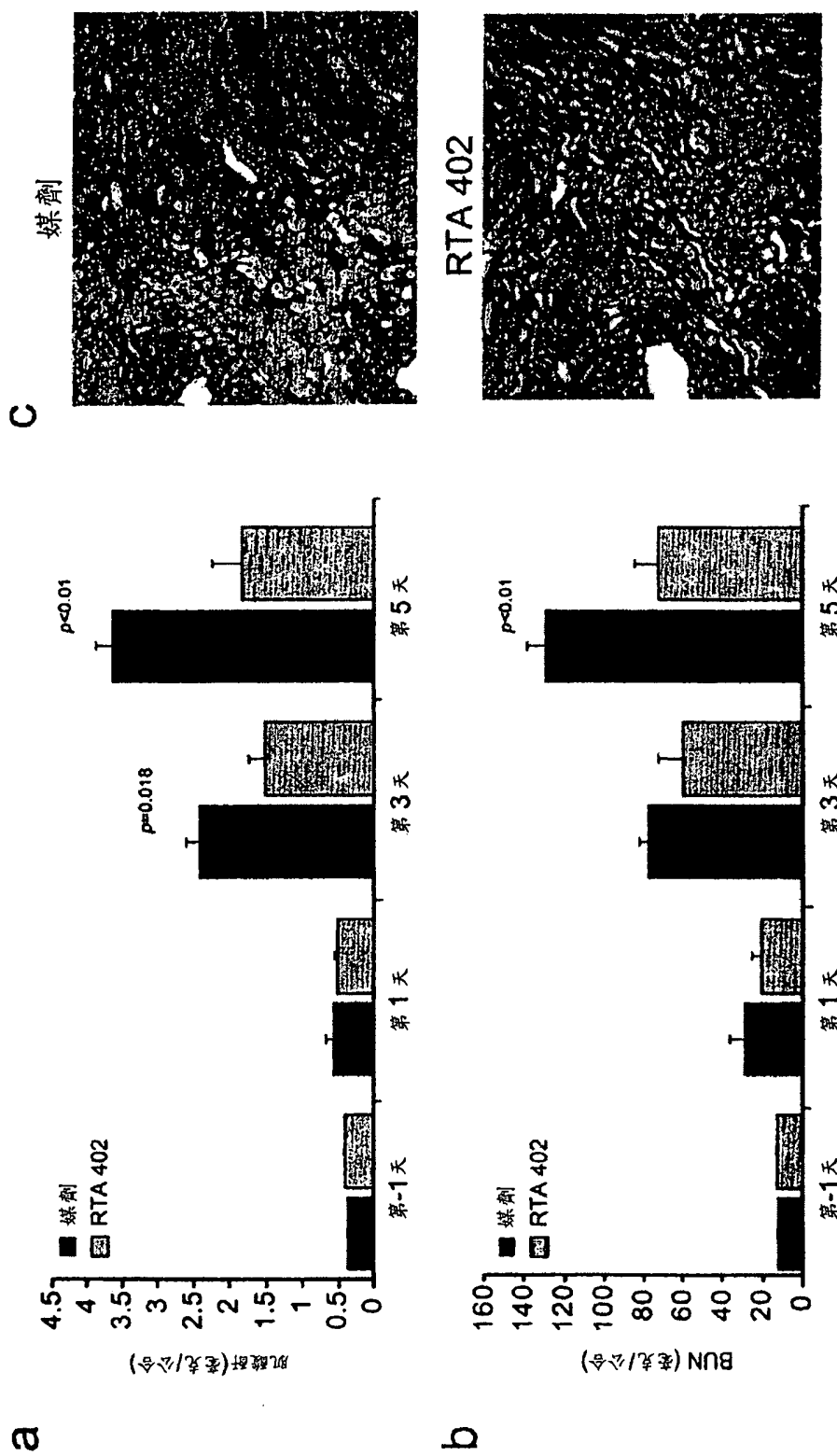


圖 2a-c

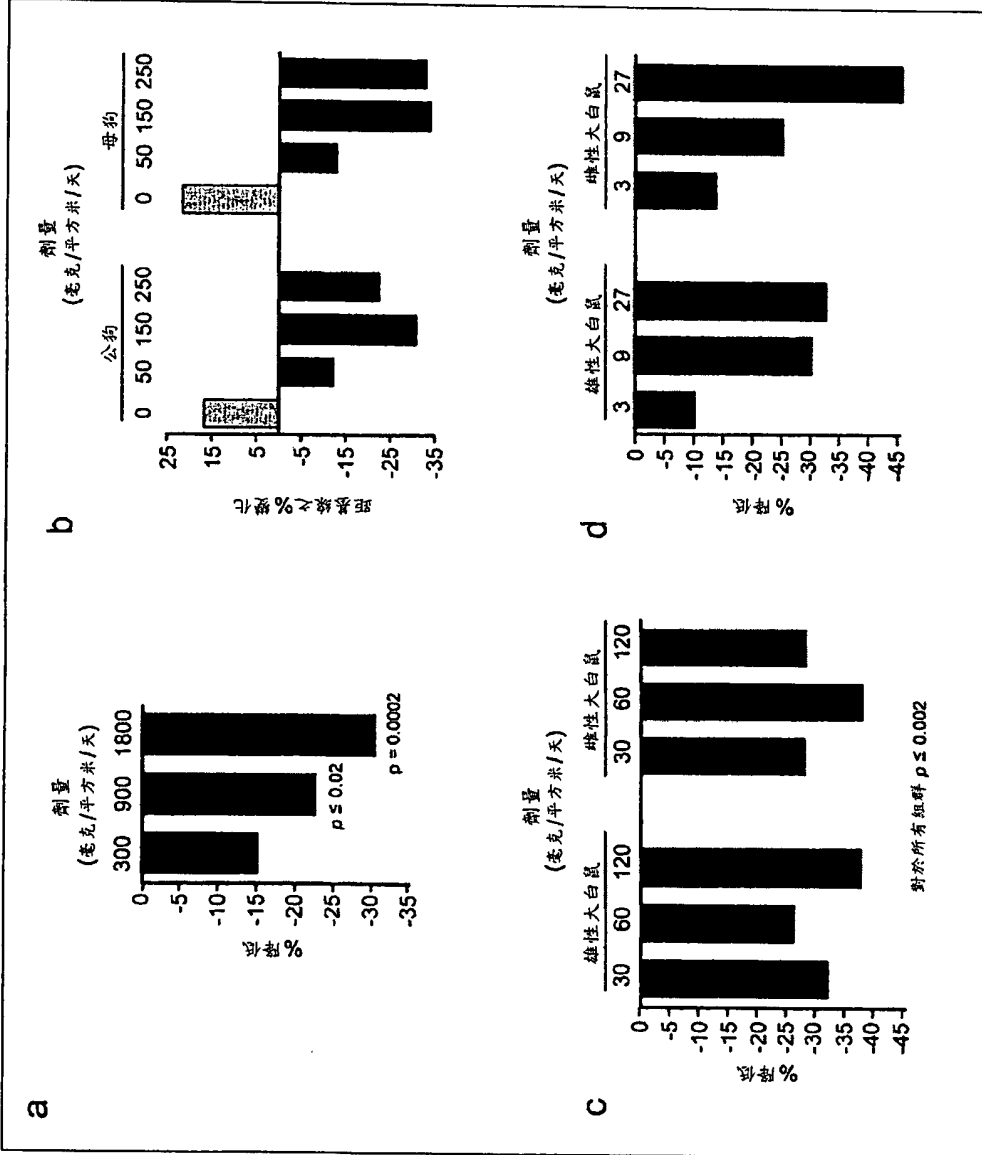


圖 3a-d

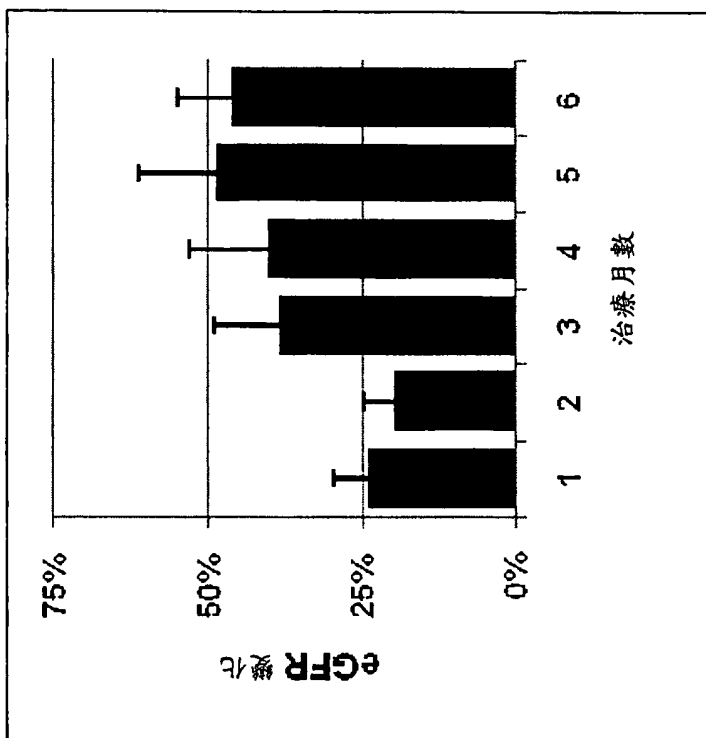


圖5

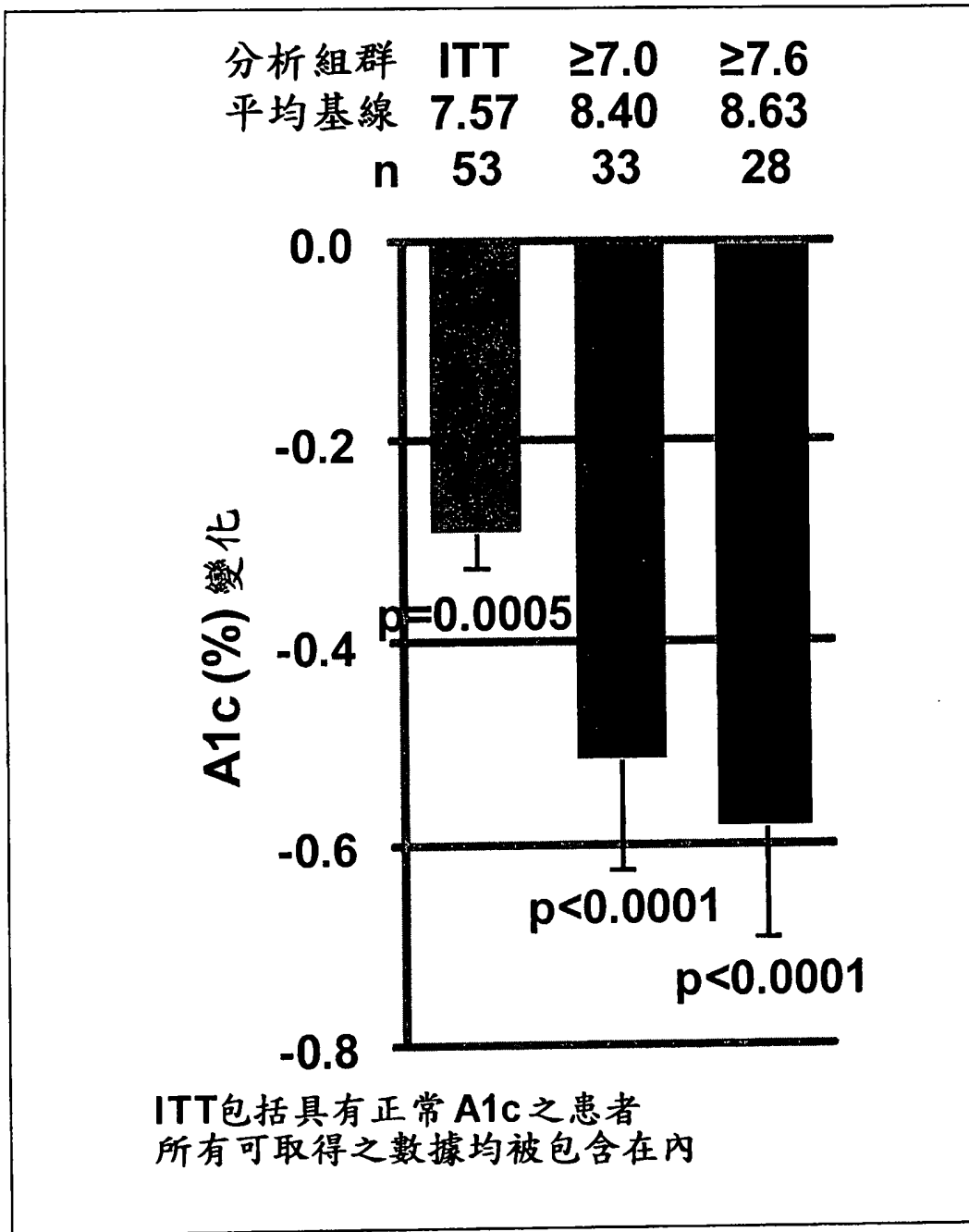


圖 6

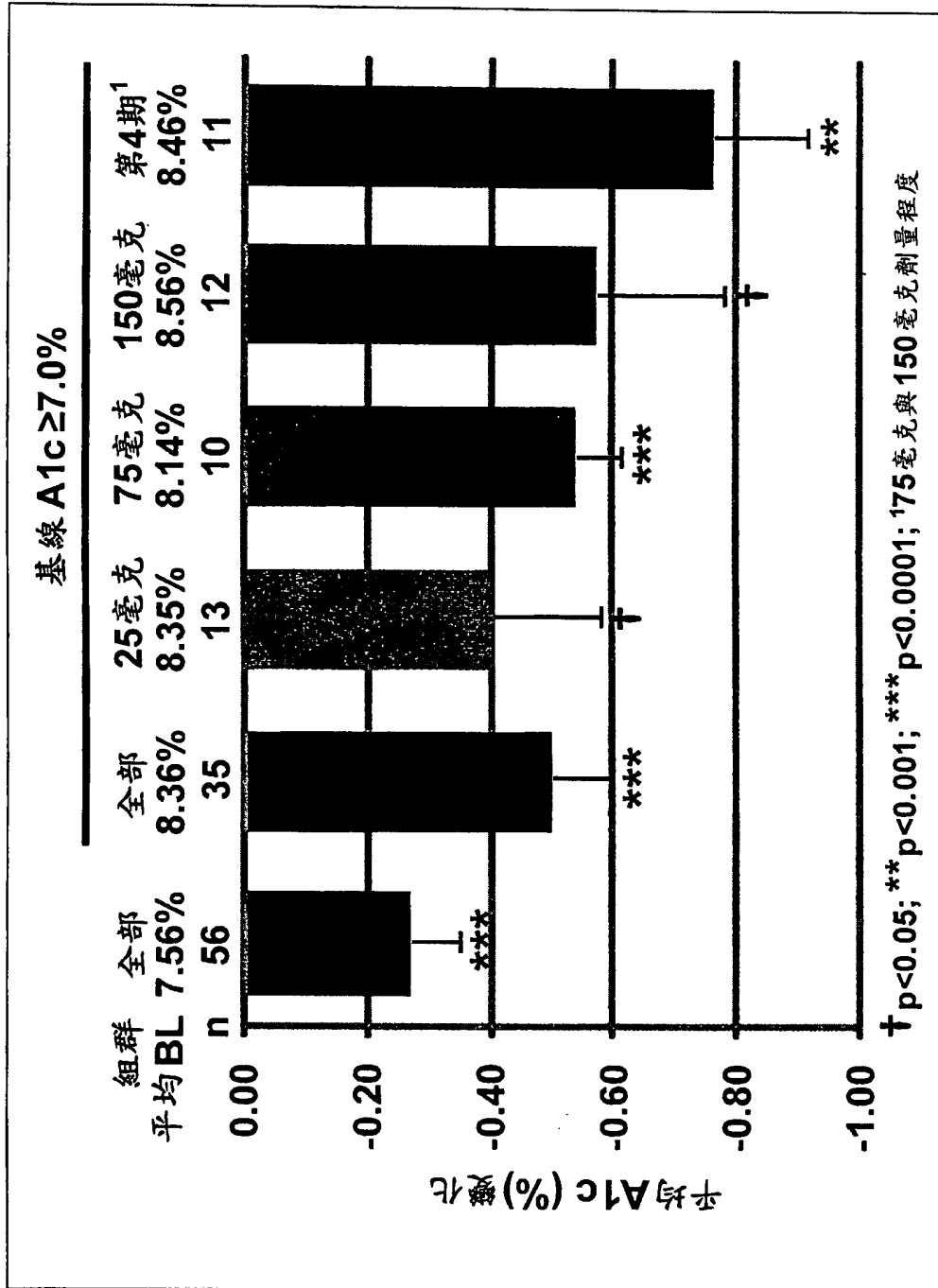


圖7

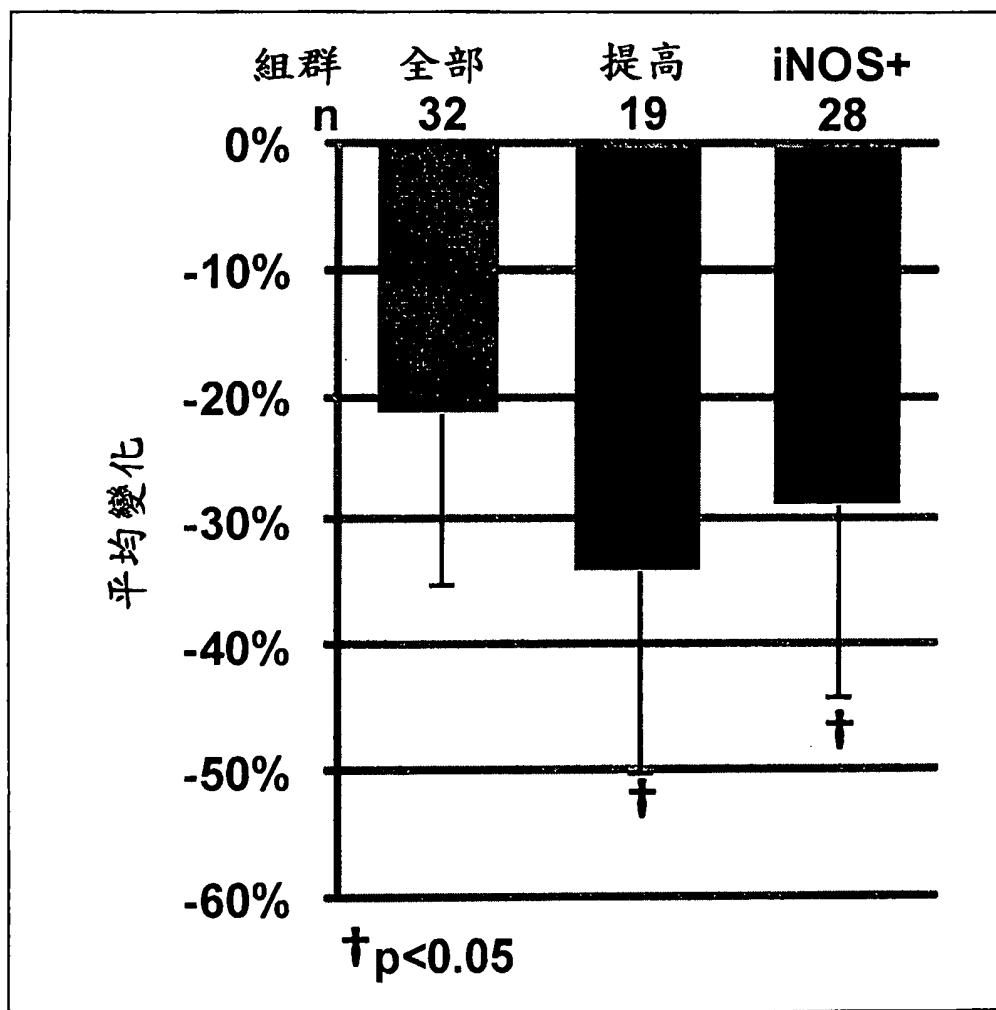


圖8

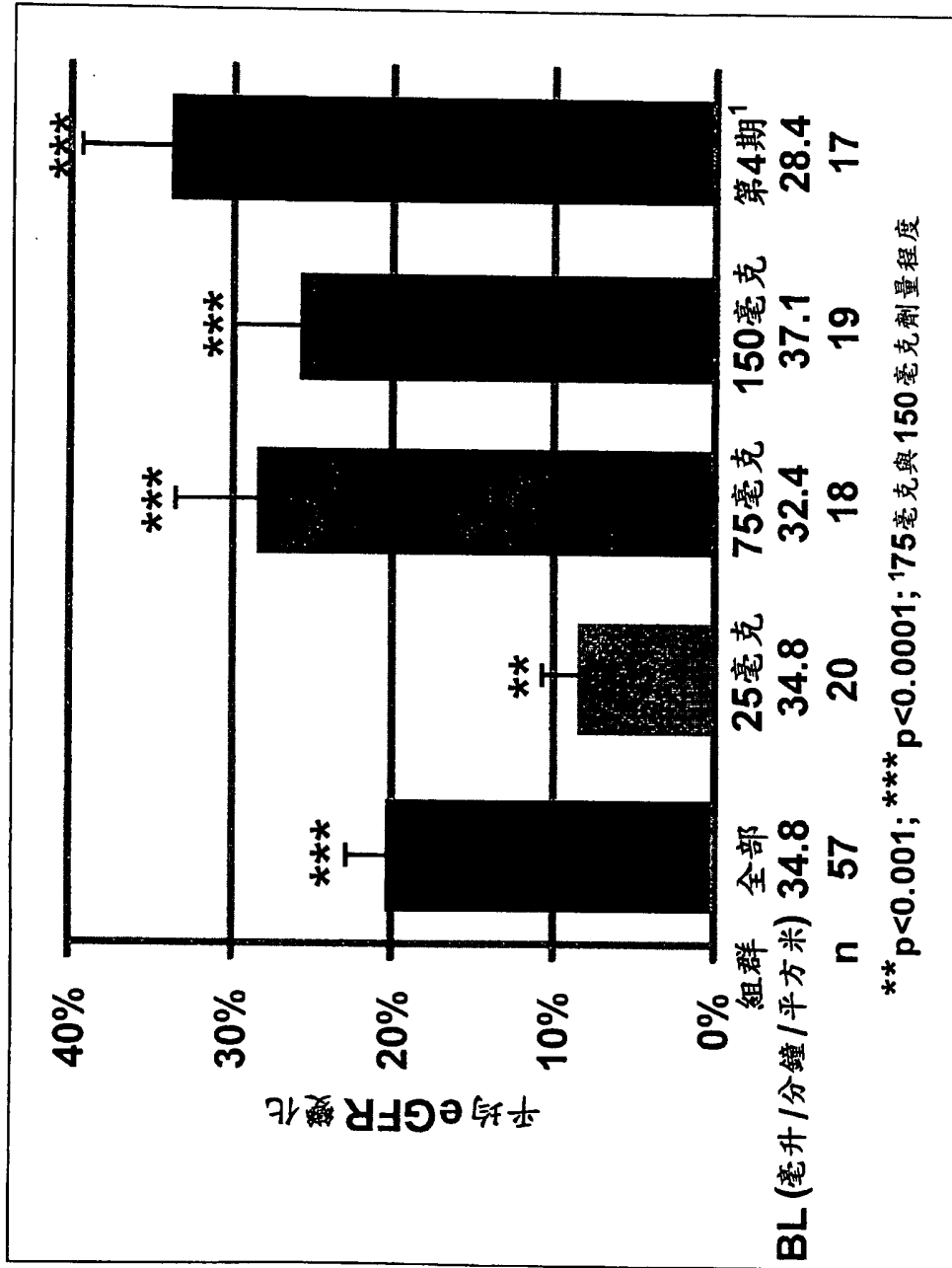


圖9

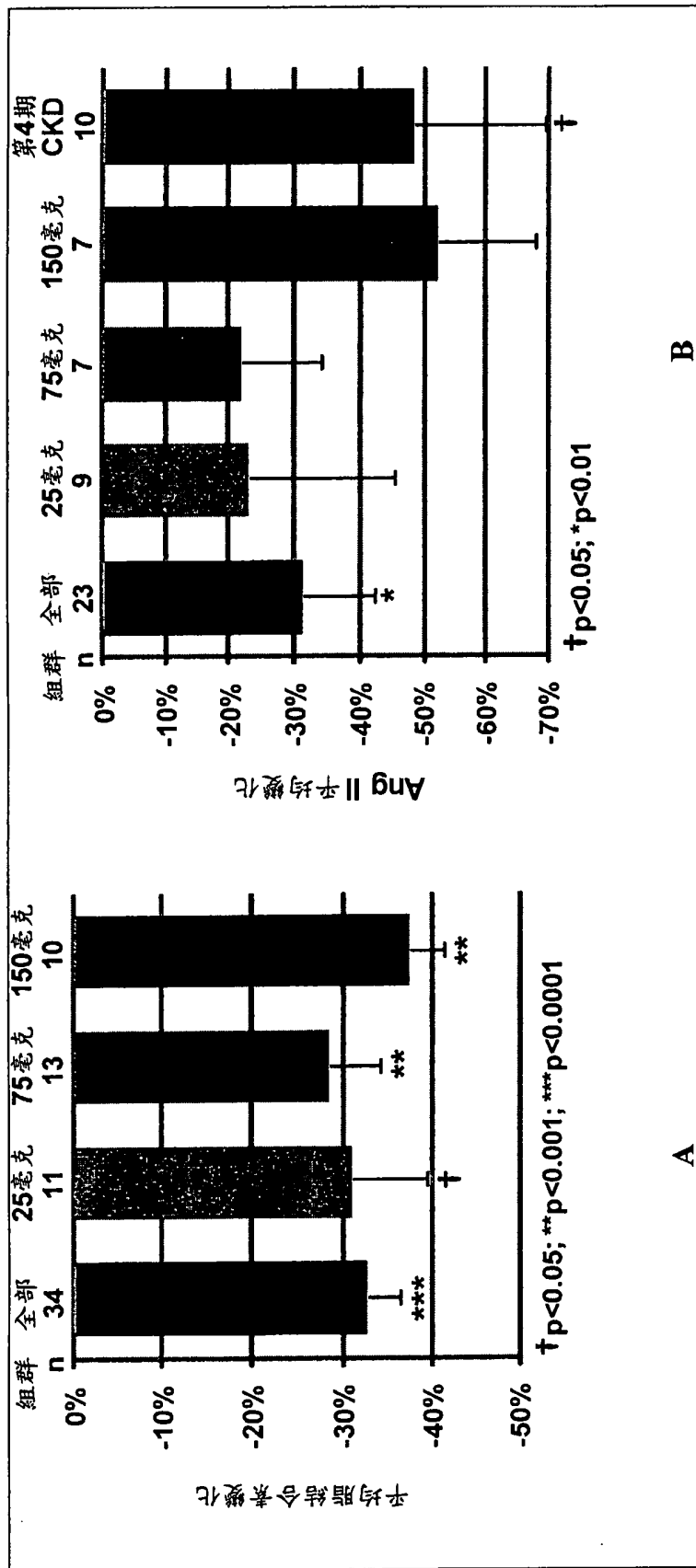


圖10A-B

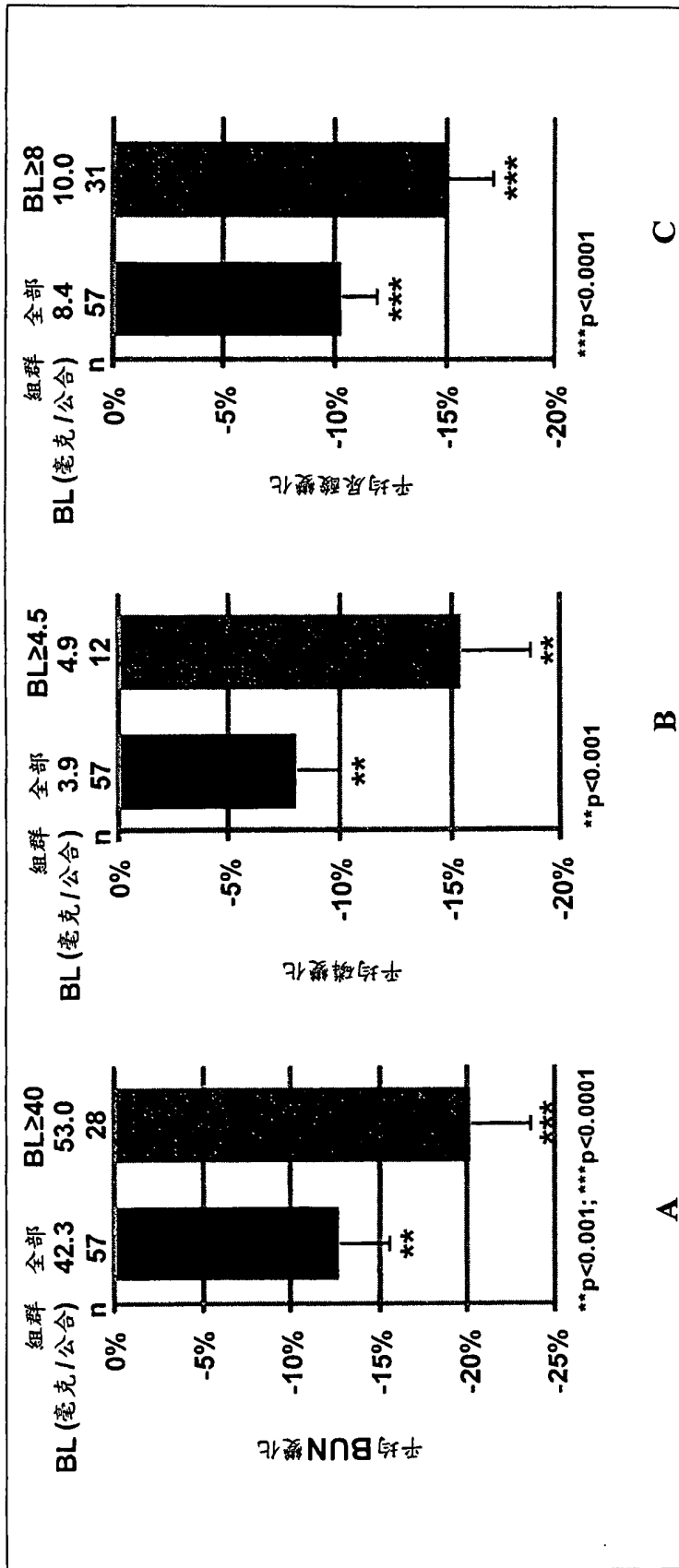


圖11A-C

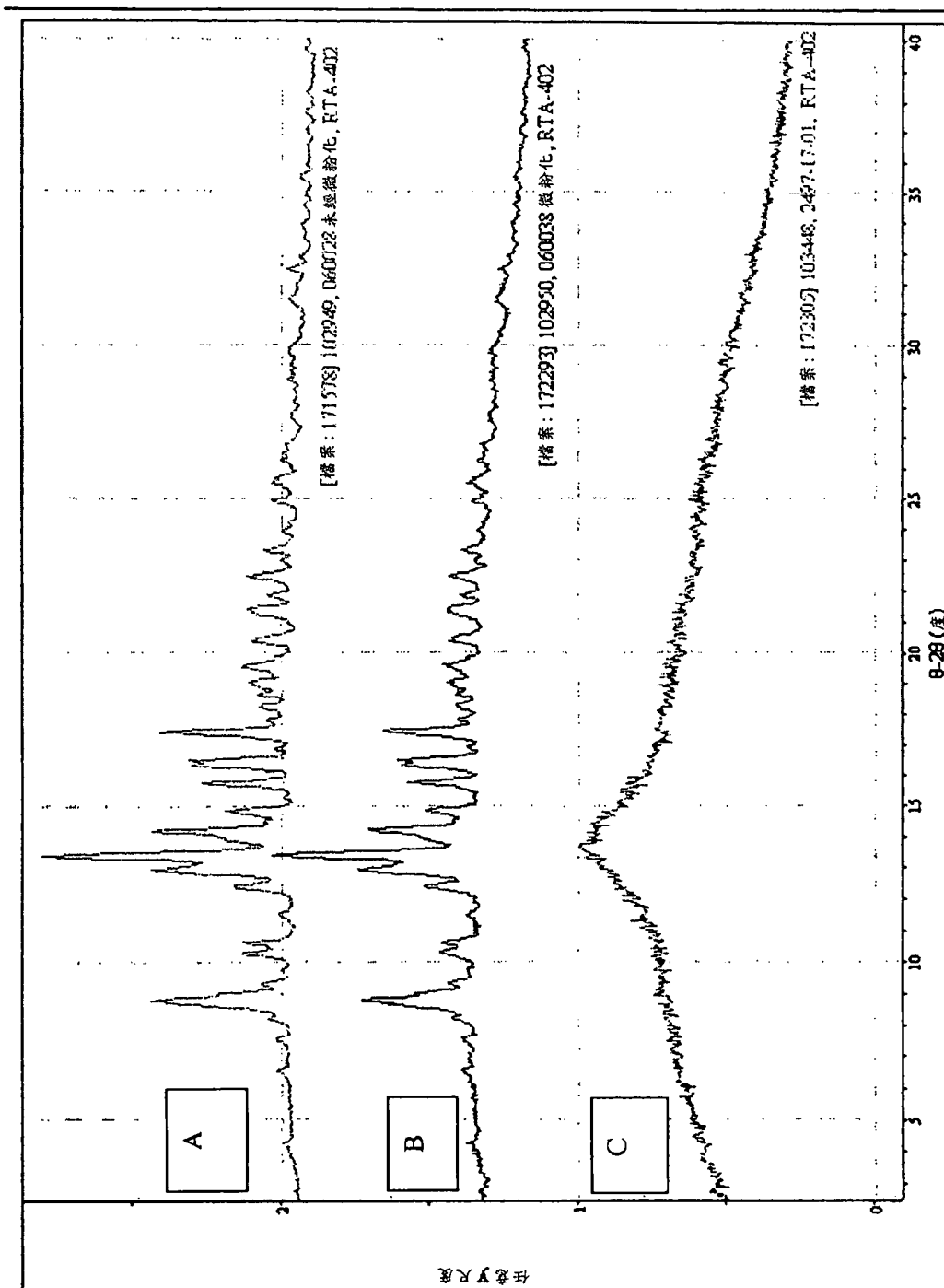


圖 12A-C

檔案: I:\LIMS\IEP20060937\DSC\181883.dsc
操作者: kel
操作日期: 2006-07-27 13:28
儀器: DSC Q1000 V9.0 Build 275

試樣: RTA-402
大小: 4.4000 毫克
方法: 25-250-10
註解: 102949, 060026 未經微粉化, C, 10°C/分鐘, 2429-98-02, r1, p1

DSC

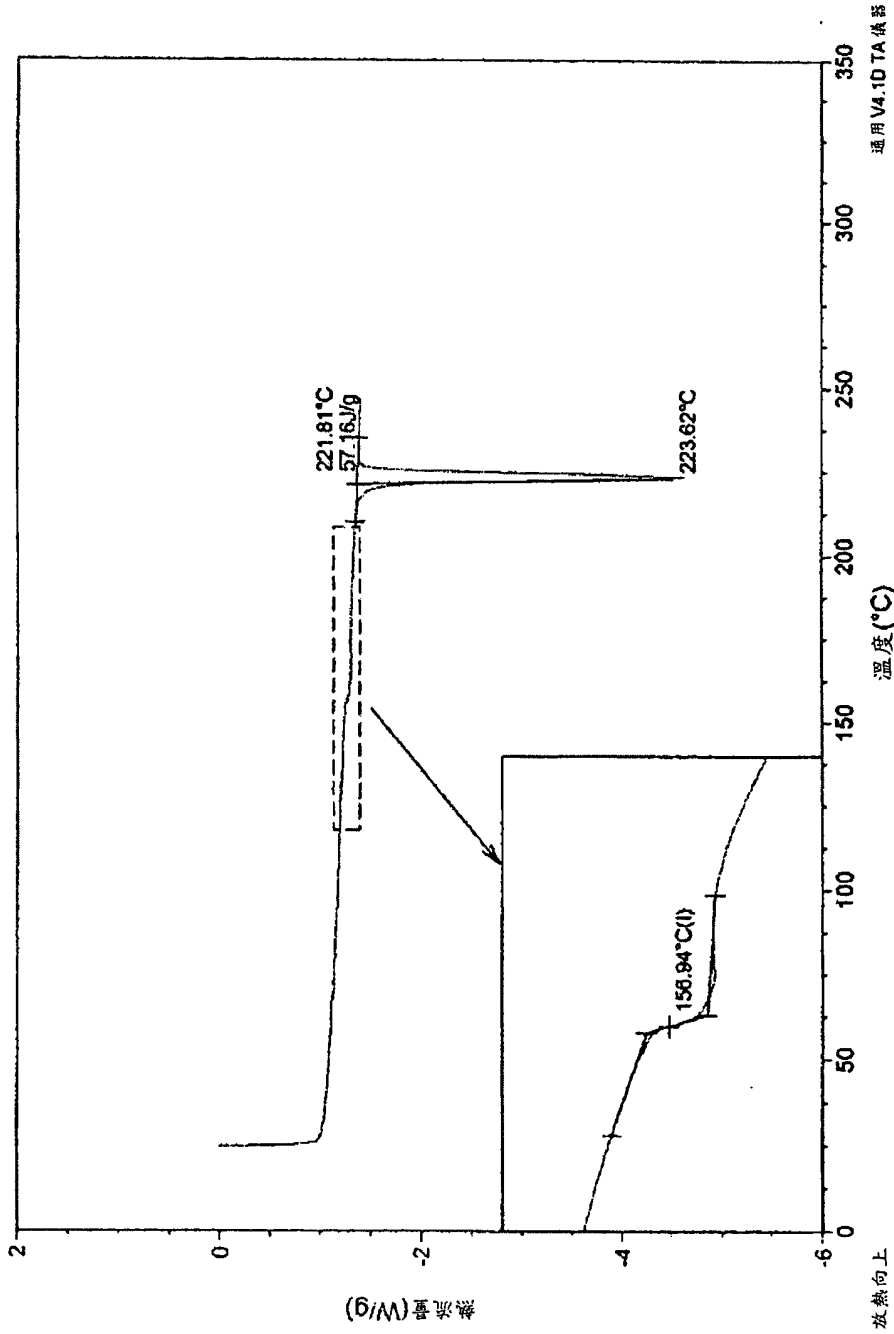


圖13

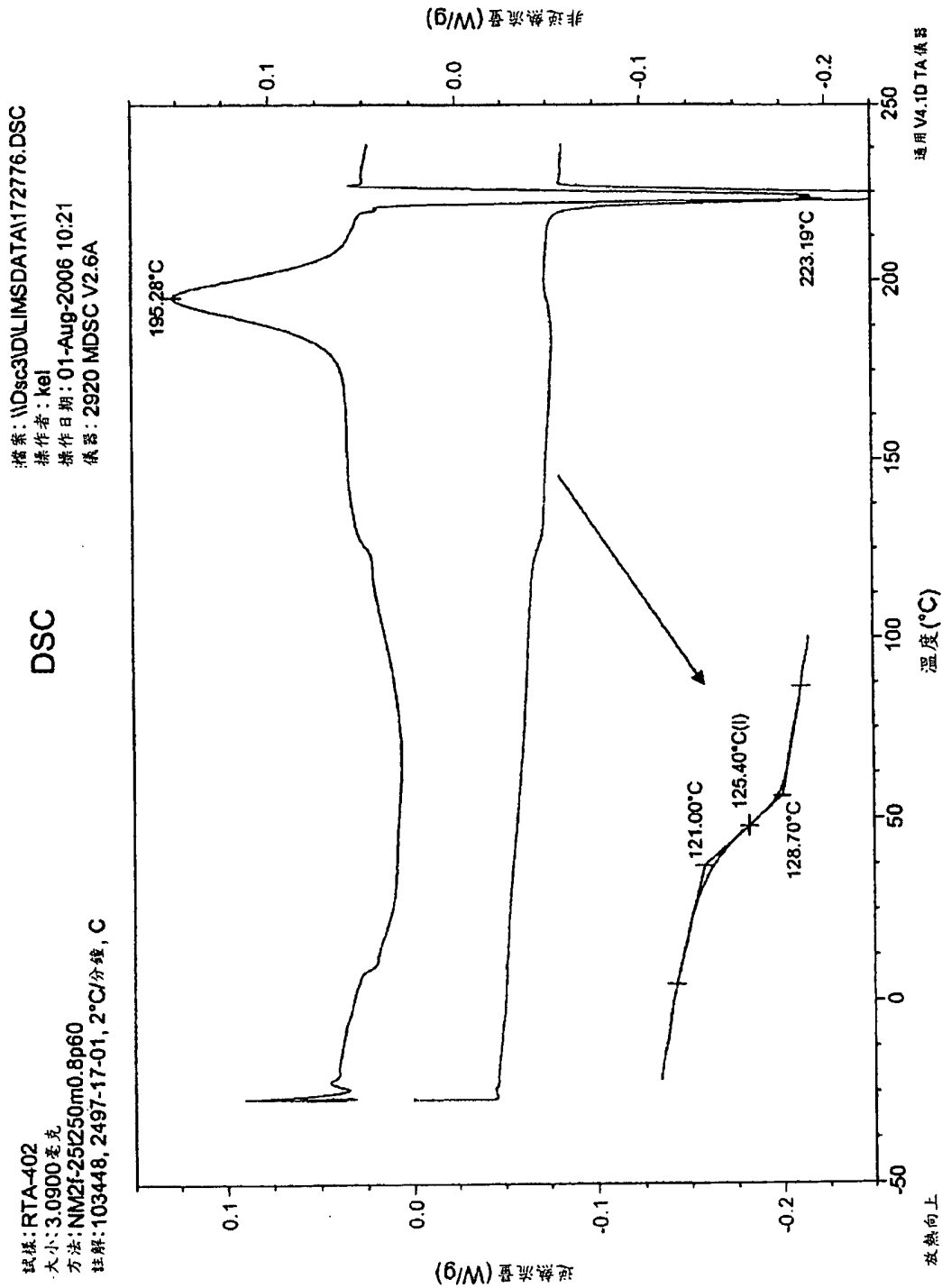


圖 14

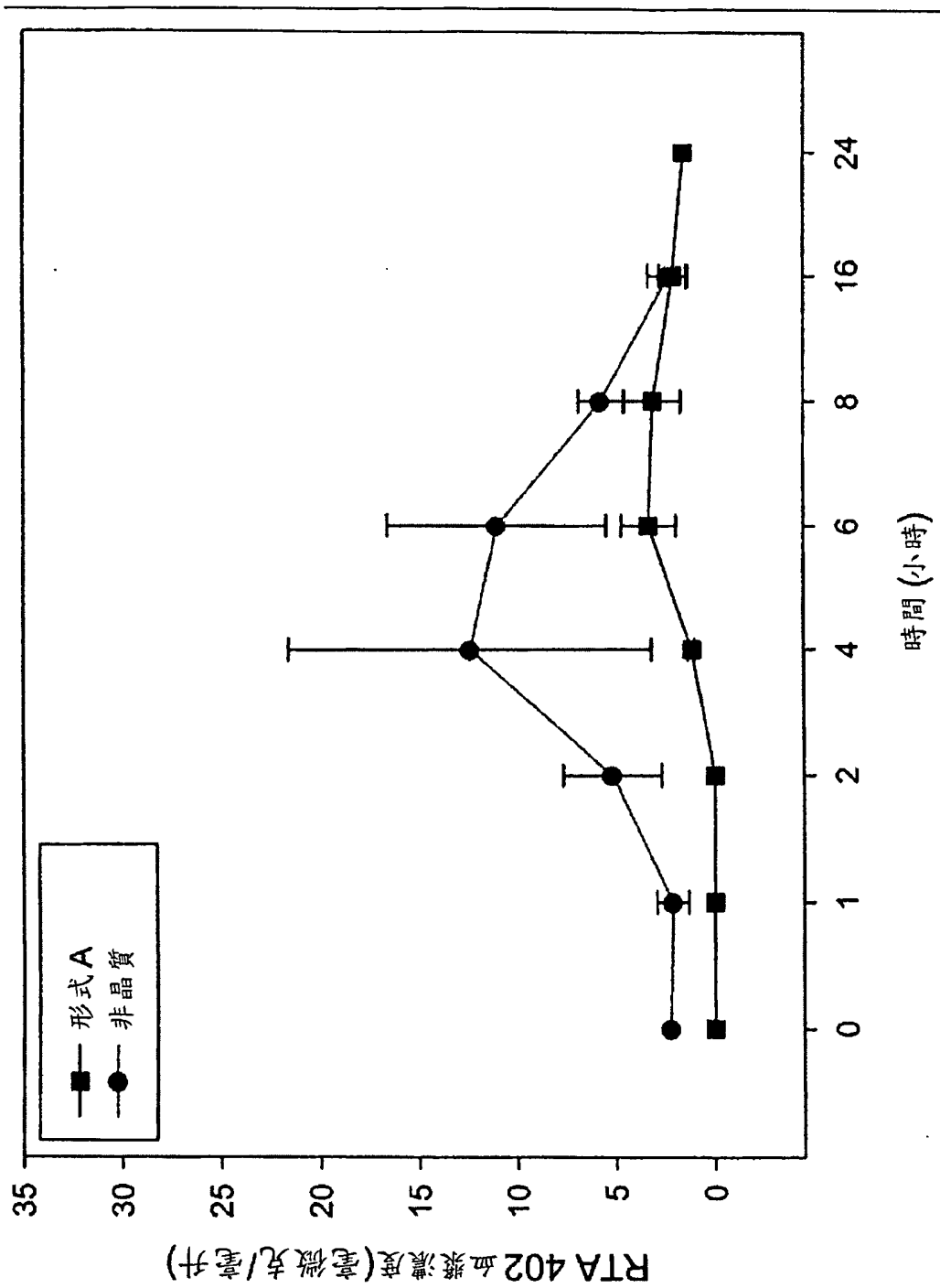


圖15

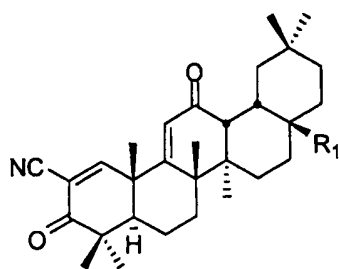
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1a-d)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



,式I