



(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 I772289 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：106107817

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07J9/00 (2006.01)

A61K31/575 (2006.01)

A61K47/55 (2017.01)

(30)優先權：2016/03/11 美國

62/306,914

(71)申請人：美商英特賽普醫藥品公司 (美國) INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：佩里恰裡 羅伯托 PELLICCIARI, ROBERTO (IT)；吉奧埃洛 安蒂莫 GIOELLO, ANTIMO (IT)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

(56)參考文獻：

CN 105377870A

WO 2015/181275A1

審查人員：官速貞

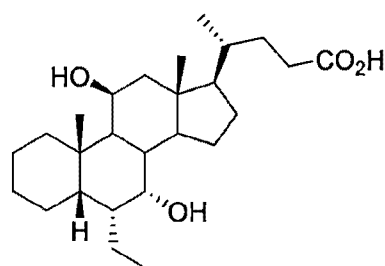
申請專利範圍項數：10 項 圖式數：1 共 43 頁

(54)名稱

3-去氧基衍生物及其醫藥組成物與用途

(57)摘要

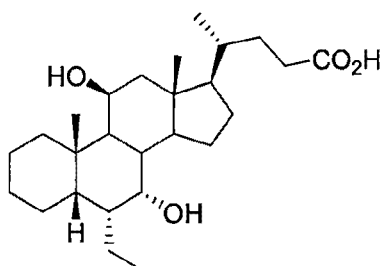
本案提供化合物 1：



(1)

，或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軀合物。本發明係有關於 FXR 活化劑及該化合物之製造和使用方法。

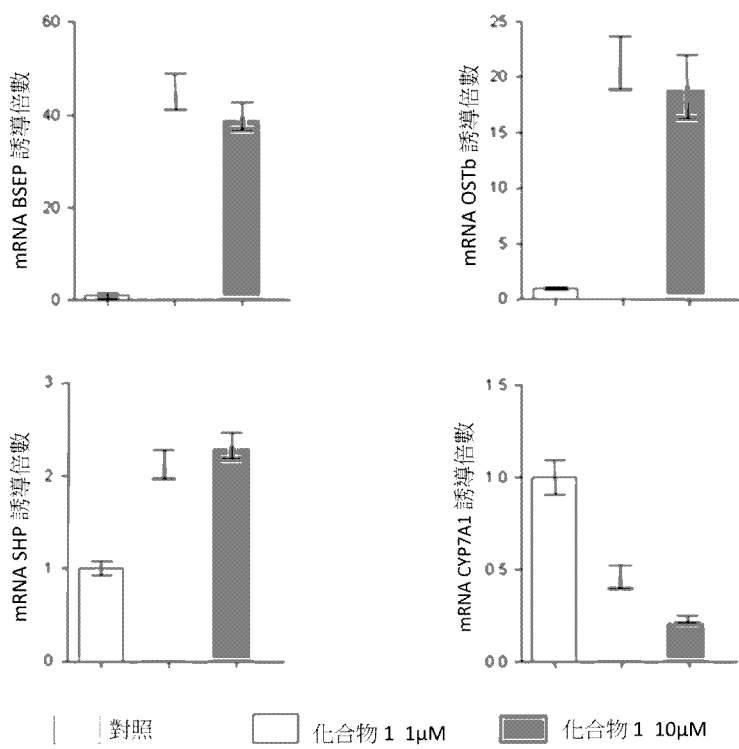
The present application provides Compound 1:



(1),

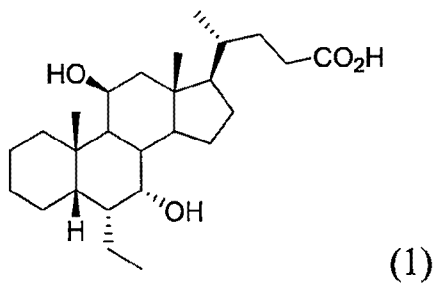
or a pharmaceutically acceptable salt or amino acid conjugate thereof. The present invention relates to an FXR activator and to methods of making and using said compound.

指定代表圖：



第 1 圖

特徵化學式：



I772289

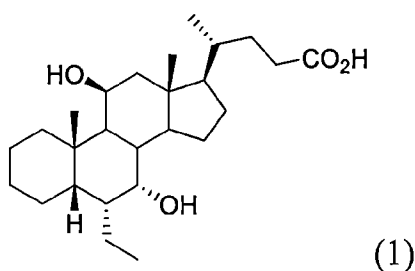
【發明摘要】

【中文發明名稱】 3-去氧基衍生物及其醫藥組成物與用途

【英文發明名稱】 3-Desoxy Derivative, And Pharmaceutical Compositions
And Use Thereof

【中文】

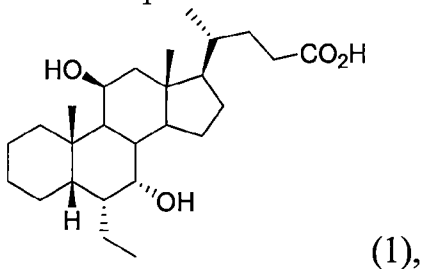
本案提供化合物1：



，或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。本發明係有關於FXR活化劑及該化合物之製造和使用方法。

【英文】

The present application provides Compound 1:



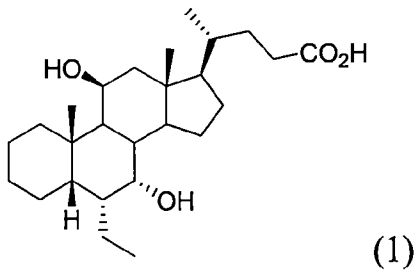
or a pharmaceutically acceptable salt or amino acid conjugate thereof. The present invention relates to an FXR activator and to methods of making and using said compound.

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 3-去氧基衍生物及其醫藥組成物與用途

【英文發明名稱】 3-Desoxy Derivative, And Pharmaceutical Compositions
And Use Thereof

【技術領域】

【1】 本發明為關於3-去氧基衍生物及其醫藥組成物。

【先前技術】

【2】 肝失調症廣泛出現於人群且為早期致命的風險因子。舉例言之，非酒精性脂肪肝病(NAFLD)乃在美國影響數以百萬計成人的失調症，且指飲用極少量酒精或不飲酒者的肝臟累積過量脂肪的病況。最常見的 NAFLD 形式為稱作肝脂肪變性(脂肪肝)的非重症病況，其中脂肪堆積於肝細胞內。NAFLD 最常見於帶有稱作代謝症候群的眾多風險因子的個體，代謝症候群的特徵為空腹血漿葡萄糖升高，對飯後血糖有或沒有不耐症，體重過重或肥胖，高血脂諸如膽固醇及三酸甘油酯類及高密度脂蛋白膽固醇濃度過低，及高血壓；但並非全部病人皆具有代謝症候群的全部表徵。肥胖被視為 NAFLD 的最常見起因，有些專家估計約三分之二的肥胖成人及約半數肥胖兒童可能患有脂肪肝。

【3】 患有 NAFLD 者可能發展出稱作非酒精性脂肪肝炎(NASH)的較為嚴重的病況。約 2%至 5%成年美國人及高達 20%的肥胖美國成人患有 NASH。於 NASH，積聚於肝臟的脂肪造成發炎及不同程度的癭痕。NASH乃潛在重度病況，帶有進行至早期肝病、肝硬化及肝細胞癌的實質風險。有些發展出肝硬化的病

人會有肝衰竭的風險及最終可能需要肝移植。NASH 乃末期肝病的主因，而 NAFLD 及甚至更高程度的 NASH，為與代謝症候群狀態密切相關，包括胰島素抗阻及第二型糖尿病、及腹部型肥胖。

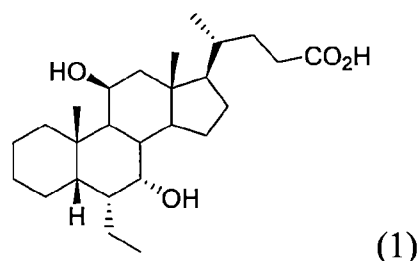
【4】目前尚無任何核准用於預防或治療 NAFLD 或 NASH 的藥物。曾經嘗試許多藥理方面的介入但總體效果有限。抗氧化劑可停止脂質的過氧化，及細胞保護劑可穩定磷脂質膜，但至目前為止嘗試不成功或僅有限效果的化學劑包括熊去氧膽酸、維生素 E 及維生素 C、及己酮可可鹼(pentoxifylline)等。減重劑諸如奧利司特(Orlistat)比較單獨使用膳食及運動來達成減重並未具顯著的效果。有關 NAFLD/NASH 的大部分減重研究為短期間的先導研究，且成功率有限，其報告對壞死性發炎或纖維化僅係有限的改善。再者，試驗性新藥遭遇多種障礙，可能妨礙其進一步發展。此等障礙包括組織分布不佳、不適當的藥物動力學概況、安全性問題諸如毒性、及/或非期望的藥物-藥物交互作用。儘管不斷的努力，對於能夠治療及減慢 NAFLD 及 NASH 之進行的有效且耐受性良好的化合物仍有相當大的尚未滿足的臨床需要。

【5】本發明可解決此等需求。因此，本發明之目的係提供一種用於治療肝失調症諸如NAFLD及NASH的新穎治療劑，同時具有物理化學活體外及/或活體內ADME(吸附、分布、代謝及排泄)性質優於已知化合物及/或優異的活體內藥物動力學。

【發明內容】

【6】本發明之目的係提供一種活化法尼基 X 受體(FXR)的化合物及因此為有用於治療 FXR 相關失調症包括 NAFLD 及 NASH。據此，本發明提供化合

物 1：



，或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物。

【7】本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物，及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【8】本發明也提供一種治療或預防由 FXR 激活的疾病或病況之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物。

【9】本發明也提供一種治療或預防由 FXR 激活的疾病或病況用藥物的製造，其中該藥物包含化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物。

【10】本發明進一步提供用於治療或預防由 FXR 激活的疾病或病況之組成物，包括醫藥組成物，其中該組成物包含化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物。

【11】除非另行界定，否則此處使用的全部技術及科學術語具有如本發明所屬業界的熟諳技藝人士普遍瞭解的相同定義。雖然類似於或相當於此處描述者的方法及材料可用於本發明的實務或測試，但適當的方法及材料係描述如後。該等材料、方法，及實施例僅為例示性而非意圖為限制性。本發明的其它特徵及優點從下文詳細說明將更為明瞭。

【圖式簡單說明】

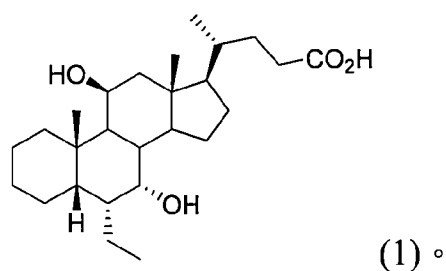
【12】 第1圖顯示FXR標靶基因小組的表現程度。

【實施方式】

【13】 本發明係基於發現化合物1為一種強力法尼基X受體(FXR)之選擇性活化劑。FXR是一種作為膽固醇體內恆定、三酸甘油酯合成及脂質生成的關鍵調節因子的核受體(Crawley, Expert Opinion Ther. Patents 2010, 20, 1047-1057)。此種受體係在各種器官表現，顯示為涉及許多疾病及病況，包括肝病、肺病、腎病、腸病及心臟病，並涉及生物程序，諸如葡萄糖代謝、胰島素代謝及脂質代謝。

定義

【14】 如於本文中使用的，「化合物1」或「本發明化合物」係指7 α ,11 β -二羥基-6 α -乙基-5 β -膽固醇-24-酸，其具有如下化學結構式：



【15】 本案也涵蓋經同位素標記的化合物1，或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物，其係與如上引用的結構式相同，但實際上一或多個原子係由具有與自然界最常見的原子量或質量數不同的原子量或質量數的原子所置換。可摻混入本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物的同位素之實例包括氫、碳、氮、氟之同位素，諸如³H、¹¹C、¹⁴C及¹⁸F。

【16】可使用氘化(亦即, ^3H)及碳-14(亦即, ^{14}C)同位素,因其等易於製備易且可檢測性。又復,以較重的同位素,諸如氘亦即 ^2H ,取代能獲得自較高代謝安定性所得的某些治療優點,例如,延長的活體內半生期或縮減的劑量要求,及因而於某些情況下能夠使用。經同位素標記的化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸衍生物通常可藉進行反應式中及/或實施例中揭示的程序,藉由以方便易得的經同位素標記的反應劑取代未經同位素標記的反應劑而製備。然而,熟諳技藝人士將瞭解並非全部同位素皆可藉由取代未經同位素標記試劑而予涵括。於一個具體例中,化合物1或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸衍生物係未經同位素標記。於一個具體例中,氘化化合物1或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸衍生物用於生物分析試驗中是有用的。於另一個具體例中,化合物1或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸衍生物係經放射標記。

【17】如於本文中使用的,「醫藥上可接受之鹽類」係指化合物1之衍生物其中該親代化合物係藉生成其羧酸部分之鹽加以改性。醫藥上可接受之鹽類之實施例包括,但非限制性,陽離子諸如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} ,及 NH_4^+ 為存在於醫藥上可接受之鹽類中之陽離子的實施例。合宜無機鹼類包括氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉及氫氧化鈉。鹽類也可使用有機鹼製備,諸如下列有機鹼之鹽類:第一胺、第二胺及第三胺、經取代之胺類包括天然經取代之胺類、及環狀胺類包括異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、胺基丁三醇、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普羅卡因(procaine)、海巴明青黴素(hydrabamine)、膽鹼、菜鹼、伸乙基二胺、葡萄糖胺、N-烷基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤類、哌啶、哌啶、N-乙基哌啶,及類似者。

【18】用語「醫藥上可接受之載劑」乃業界認定者，及包括例如，醫藥上可接受之材料、組成物或載媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料，涉及將任何主題組成物從身體的一個器官或部分載運或轉運到身體的另一個器官或部分。各個載劑須為「可接受的」表示與主題組成物的其它組成分可相容且對病人無害。於某些具體例中，醫藥上可接受之載劑為無熱原性。可用作為醫藥上可接受之載劑的材料之若干實施例包括：糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉類，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀西黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟類；油類，諸如花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，諸如丙二醇；多元醇類，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、及聚乙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原水；等張鹽水；林格氏液；乙醇；磷酸鹽緩衝液；及於醫藥配方中採用的其它無毒可相容性物質。

【19】「組成物」或「醫藥組成物」為含有本發明化合物或其鹽或胺基酸軛合物的配方。於一個具體例中，醫藥組成物為散裝或單位劑型。單位劑型為多種形式中之任一者，例如，膠囊劑、IV袋、錠劑、噴霧劑吸入器上的單一泵浦、或小瓶。於一單位劑量組成物中之活性成分的量(例如，本發明化合物或其鹽類之配方)為有效量且係根據涉及的特定治療而改變。熟諳技藝人士將瞭解取決於例如病人的年齡及病況，可能需要對劑量作例行性變更。劑量也將取決於投予途徑。預期可有多種途徑，包括口服、經眼、眼用、經肺、經直腸、經腸道外、經皮、皮下、靜脈、肌肉、腹內、鼻內，及諸如此類者。本發明化合物

之局部用劑型或經皮投予用之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏劑、糊膏劑、乳膏劑、洗劑、膠漿劑、溶液劑、貼片、及吸入劑。於另一個具體例中，化合物1於無菌條件下混合醫藥上可接受之載劑，及混合需要的任何保藏劑、緩衝劑、或推進劑。

【20】如於本文中使用的術語「治療」表示緩解、減輕、減少、消除、調控或改善，亦即，使得疾病狀態或病況的退行。

【21】如於本文中使用的術語「預防」表示完全地或幾乎完全地停止疾病狀態或病況出現於病人或個體，特別當該病人或個體好發此種疾病狀態或病況或有罹患疾病狀態或病況的風險時尤為如此。預防也可包括抑制，亦即，停止疾病狀態或病況的發展，及緩解或改善，亦即，引發疾病狀態或病況的退行，例如，當該疾病狀態或病況可能已經存在時。

【22】如於本文中使用的用語「降低風險」表示降低病人發生中樞神經系統疾病、發炎疾病及/或代謝性疾病的可能性或機率，特別當該個體好發此種疾病時尤為如此。

【23】「組合療法」(或「共療法」)係指本發明化合物與至少一種第二藥劑之投予作為特定治療計畫的一部分，該計畫意圖提供來自此等治療劑(亦即，本發明化合物及至少一種第二藥劑)的共同作用的有益功效。該組合的有益功效包括，但非限制性，從治療劑的組合所得的藥物動力學或藥物藥效學的共同作用。此等治療劑的組合投藥典型地係歷經界定的時間週期進行(取決於選用的組合，通常為數分鐘、數小時、數日或數週)。「組合療法」可以但通常並非意圖涵蓋此等治療劑中之二或多者投予作為分開的單一治療計畫的一部分，該等單一治療計畫係偶發地及任意地導致本案的組合。「組合療法」係意圖涵蓋以依

序方式投予此等治療劑，換言之，其中該治療劑係於不同時間投予，以及此種治療劑或至少兩種治療劑係以實質上同時方式投予。實質上同時投予例如可藉對該個體投予具有固定比例的治療劑之單一膠囊劑達成，或針對該等治療劑中之各者投予多顆單一膠囊劑達成。各種治療劑之依序投予或實質上同時投予可藉任何適當途徑執行，包括，但非限制性，口服途徑、靜脈途徑、肌肉途徑，及透過黏膜組織直接吸收。治療劑可藉相同途徑或藉不同途徑投予。舉例言之，所選用組合的第一治療劑可藉靜脈注射投予，而該組合的其它治療劑可藉口服投予。另外，例如，全部治療劑可藉口服投予，或全部治療劑可藉靜脈注射投予。治療劑的投藥順序並無狹窄地特殊限制。

【24】「組合療法」也涵蓋投予如前述之該治療劑進一步組合其它生物活性成分及非藥物療法(例如，手術治療或機械治療)。當組合療法進一步包含非藥物治療時，該非藥物治療可於任何適當時間進行，只要可達成來自該等治療劑與非藥物治療的組合之共同作用的有利效果即可。例如，於適當情況下，當非藥物治療於時間上從該等治療劑之投予移開，或許達數日或甚至數週時，仍可達成有利效果。

【25】本發明化合物之「有效量」為用以產生期望的藥理功效之化合物的用量(數量或濃度)。於一個具體例中，當治療上有效量之化合物投予有需要治療的個體時，因疾病所引發的症狀係即刻改善或在該化合物的一次或多次投藥之後改善。欲投予個體的該化合物之用量將取決於特定失調症、投予模式、組合投予化合物(若有)，及個體的特性，諸如一般健康狀況、其它疾病、年齡、性別、基因型、體重，及對藥物的耐受性。取決於此等因素及其它因素，熟諳技藝人士將能夠判定適當劑量。

【26】術語「預防上有效量」表示投予用來預防或減低疾病的風險之本發明化合物或化合物之組合的用量(份量或濃度)，換言之，提供預防效果或預防性功效的用量。欲投予個體的本化合物之用量將取決於特定失調症、投予模式、組合投予化合物(若有)，及個體的特性，諸如一般健康狀況、其它疾病、年齡、性別、基因型、體重，及對藥物的耐受性。取決於此等因素及其它因素，熟諳技藝人士將能夠判定適當劑量。

【27】「個體」包括哺乳動物，例如，人類、伴侶動物(例如，狗、貓、鳥等)、農場動物(例如，牛、羊、豬、馬等)及實驗動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠等)。典型地，個體為人類。

醫藥組成物

【28】「醫藥組成物」為呈適合投予個體之形式的含有本發明化合物的配方。於一個具體例中，醫藥組成物為散裝或單位劑型。優異地將組成物調配成容易投藥且劑量一致的劑量單位劑型。如於本文中使用的，劑量單位劑型係指適合用於欲治療個體作為單位劑量的實體分離單位；各個單位含有經計算可產生期望療效的預定量之活性劑聯結需要的醫藥載劑。劑量單位劑型的規格係由活性劑的獨特特性及欲達成的特定療效決定，且直接取決於該等特性及療效，及調合此種活性劑用於一個體的治療業界所特有的限制。

【29】可能的配方包括適合用於口服、舌下、頰用、腸道外(例如，皮下、肌肉或靜脈)、直腸、局部包括經皮、鼻內及吸入投藥的配方。針對特定病人之最適合的投藥手段將取決於接受治療的疾病之本質及嚴重程度或使用的療法的本質，及取決於活性化合物本質，但當可能時，口服投藥可用於FXR激活的疾病及病況之預防與治療。適用於經口投予的配方可呈分離單位提供，諸如錠劑、

膠囊劑、扁囊劑、菱形錠，各自含有預定量之活性化合物；呈散劑或粒劑；呈於水性液體的溶液劑或懸浮液劑或於非水性液體的溶液劑或懸浮液劑；或呈水中油型乳液劑或油中水型乳液劑。適合用於舌下或經頰投予的配方包括含有活性化合物及典型地矯味基劑，諸如糖及金合歡膠或西黃蓍膠的菱形錠；及包含活性化合物於惰性基劑，諸如明膠及甘油或蔗糖金合歡膠的口含片。

【30】適合用於經腸道外投予的配方典型地包括含有預定濃度之活性化合物的無菌水性溶液劑；溶液劑可以與期望接受者的血液呈等張性。適合用於經腸道外投予的額外配方包括含有生理上合宜共溶劑及/或錯合劑諸如界面活性劑及環糊精類的配方。水中油型乳液劑也屬腸道外配方的合宜配方。雖然此等溶液劑可經靜脈投予，但也可藉皮下或肌肉注射投予。

【31】適合用於經直腸投予的配方可提供為包含活性成分於形成栓劑基劑的一或多個固體載劑，例如，可可脂的單位劑量栓劑。

【32】適合用於經局部或鼻內施用的配方包括軟膏劑、乳膏劑、洗劑、糊膏劑、膠漿劑、噴霧劑、氣霧劑及油劑。適合用於此等配方的載劑包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇類、醇類及其組合。

【33】本發明之配方可藉任何合宜方法製備，典型地係以要求的比例藉由均勻地緻密地混合活性化合物與液體或精細分割的固體載劑或兩者，及然後，若有所需，將所得混合物成形為期望的形狀。

【34】例如，錠劑可藉將包含活性成分及一或多種選擇性成分，諸如黏結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑，或界面活性分散劑之粉末或顆粒的緻密混合物壓縮而製備；或藉將粉狀活性成分與惰性液體稀釋劑的緻密混合物模壓成型而製

備。適合用於藉吸入投藥的配方包括可利用各型計量劑量加壓氣霧劑、霧化器、或吹入器產生的細小粒子粉塵劑或細霧劑。

【35】 用於透過口腔的肺臟投藥，粉末或小滴的粒徑典型地係於0.5-10微米之範圍，或可以約為1-5微米，用以確保遞送入支氣管樹內部。用於經鼻投藥，於10-500微米之範圍內的粒徑可使用來確保滯留於鼻腔內。

【36】 計量劑量吸入器為加壓氣霧劑分配器，典型地含有活性成分於液化推進劑的懸浮液配方或溶液配方。於使用期間，此等裝置經由遞送計量體積，典型地10微米至150微米，的配接閥門釋放出配方而產生含有活性成分的細小粒子噴霧。適當推進劑包括某些氯氟碳化物，例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷，及其混合物。配方可額外含有一或多種共溶劑，例如，乙醇；界面活性劑，諸如油酸或三油酸聚山梨糖醇酯；抗氧化劑及適當矯味劑。

【37】 霧化器為將活性成分的溶液或懸浮液利用加壓氣體，典型地為空氣或氧氣，通過狹窄文式(venturi)孔口加速，或利用超音波攪動而變換成治療性氣霧劑細霧的商業上可得的裝置。用於霧化器的適當配方包含活性成分於液體載劑且占該配方至多40% w/w，較佳地少於20% w/w。載劑典型地為水或稀水性醇系溶液，較佳地藉添加例如氯化鈉而調整成與體液呈等張性。若配方係未以無菌方式製備，則選擇性添加劑包括保藏劑，例如，羥基苯甲酸甲酯、抗氧化劑、矯味劑、揮發油類、緩衝劑及界面活性劑。

【38】 適合用於藉吹入投藥的配方包括可利用吹入器遞送的或以鼻煙方式進入鼻腔的精細磨碎粉劑。於吹入器中，粉劑係包含在典型地由明膠或塑膠製成的膠囊或卡匣內，膠囊或卡匣係在原位被穿刺或開啟，及粉末係藉吸入時抽吸通過裝置的空氣遞送，或利用手動操作的泵浦遞送。於吹入器中採用的粉

劑全然係由活性成分組成，或由包含活性成分、適當粉末稀釋劑，諸如乳糖、及選擇性的界面活性劑的粉末摻合物組成。活性成分典型地係占該配方的0.1% w/w至100% w/w。

【39】於又一個具體例中，本發明提供包含作為活性成分的本發明化合物連同及/或混合至少一種醫藥載劑或稀釋劑的一種醫藥組成物。醫藥組成物可使用於前述疾病或病況的預防或治療。

【40】載劑為醫藥上可接受性且須與組成物中的其它組成分為可相容，亦即沒有不良效應。載劑可以是固體或液體，且較佳地係配方成單位劑量配方，例如，可含有0.05%至95%重量比之活性成分的錠劑。若屬期望，其它生理上活性成分也可摻混於本發明之醫藥組成物。

【41】除了前文特別敘述的成分之外，本發明之配方可包括熟諳藥學業界人士經考量有關該關注配方類型而已知的其它製劑。例如，適合口服投予的配方可包括矯味劑，而適合鼻內投予的配方可包括芳香劑。

治療方法

【42】本發明化合物為有用於諸如哺乳動物(包括人類)的個體治療。特別是，本發明化合物對於個體治療或預防疾病或病況的方法是有用的，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，疾病或病況為由FXR所激活(例如，FXR在疾病或病況的起始或進展上扮演某種角色)。於一個具體例中，疾病或病況係選自心血管病、慢性肝病、脂質失調症、胃腸病、腎病、代謝性疾病、癌症及神經性疾病。

【43】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防心血管病之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可

接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療心血管病之方法。於一個具體例中，心血管病選自於動脈粥狀硬化、動脈硬化、血脂異常、高膽固醇血症、高脂血症、高脂蛋白血症，及高三酸甘油酯血症。

【44】術語「高脂血症」係指血液中存在有異常升高濃度的脂質。高脂血症可以至少三種形式出現：高膽固醇血症，亦即，膽固醇濃度升高；高三酸甘油酯血症，亦即，三酸甘油酯濃度升高；及組合型高脂血症，亦即，高膽固醇血症與高三酸甘油酯血症的組合。

【45】術語「血脂異常」係指血漿中的脂蛋白濃度異常，包括脂蛋白的濃度減低及/或升高兩者(例如，LDL、VLDL的濃度升高，及HDL的濃度減低)。

【46】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體選自降低膽固醇濃度或調節膽固醇代謝、分解代謝、膳食膽固醇的吸收及逆轉膽固醇的運送之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。

【47】於另一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防影響膽固醇、三酸甘油酯，或膽酸濃度的疾病之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。

【48】於一個具體例中，本發明係有關於一種於一個體降低三酸甘油酯之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。

【49】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防與升高的膽固醇濃度相關的疾病狀態之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有

關一種於一個體治療與升高的膽固醇濃度相關的疾病狀態之方法。於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體預防與升高的膽固醇濃度相關的疾病狀態之方法。於一個具體例中，疾病狀態係選自冠心病、心絞痛、頸動脈病、中風、腦動脈硬化及黃瘤。

【50】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防脂質失調症的方法，該方法包含對該個體投予有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療脂質失調症之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防脂質失調症之方法。

【51】脂質病症為用於膽固醇及三酸甘油酯類異常的術語。脂質異常係與血管疾病，及尤其心臟病發作及中風的風險增高有關。脂質失調症中的異常乃遺傳上好發以及膳食攝取本質的組合。許多脂質失調症係與體重過重有關。脂質失調症也與其它疾病有關，包括糖尿病、代謝症候群(有時稱作胰島素抗阻症候群)、甲狀腺機能過低，或使用某些藥物的結果(諸如接受器官移植病人使用的抗排斥用藥)。

【52】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防影響脂質代謝的疾病(亦即，脂肪失養症)的一或多個症狀之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療影響脂質代謝的疾病的一或多個症狀之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防影響脂質代謝的疾病的一或多個症狀之方法。

【53】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體減少脂質蓄積之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。

【54】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防慢性肝病之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療慢性肝病之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防慢性肝病之方法。於一個具體例中，慢性肝病係選自：原發性膽汁性肝硬化(PBC)(又稱原發性膽汁性膽管炎(PBC))、腦髓性黃瘤病(CTX)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、藥物誘生性膽汁鬱積、妊娠的肝內膽汁鬱積、胃腸外營養引發的膽汁鬱積(PNAC)、細菌過度生長或敗血病引發的膽汁鬱積、自體免疫性肝炎、慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝臟移植引發的移植物抗宿主病、活體捐贈者移植肝再生、先天性肝纖維化、總膽管結石病、肉芽腫性肝病、肝內或肝外惡性腫瘤、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、肉樣瘤病、威爾森氏病(Wilson's disease)、古屈氏病(Gaucher's disease)、血色素沈著病，及 α 1-抗胰蛋白酶缺陷。

【55】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防膽汁鬱積，包括膽汁鬱積的併發症的一或多個症狀之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療膽汁鬱積的一或多個症狀之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防膽汁鬱積的一或多個症狀之方法。

【56】膽汁鬱積典型地係由肝臟內部(肝內)或肝臟外部(肝外)的因素所引起，及結果導致膽鹽、膽色素膽紅素、及脂質於血流中蓄積而不會被正常地清除。肝內膽汁鬱積係以小膽管普遍堵塞為特徵，或以有損身體清除膽汁能力的失調症諸如肝炎為特徵。肝內膽汁鬱積也可能由下列病症所引起：酒精性肝病、原發性膽汁性肝硬化、已從身體其它部位蔓延(轉移)的癌症、原發性硬化性膽管炎、膽石、膽道絞痛及急性膽囊炎。也可能因手術併發症、嚴重受傷、囊性纖維化、感染或靜脈營養而發生，或因藥物誘生。膽汁鬱積也可能呈妊娠併發症出現，且常見於妊娠第二期及第三期。肝外膽汁鬱積最常見係因總膽管結石病(膽管結石)、良性膽管狹窄(總膽管的非癌性狹窄)、膽管癌(膽道癌)、及胰癌所引發。肝外膽汁鬱積可出現為許多種藥物的副作用。

【57】本發明化合物可用來治療或預防肝內膽汁鬱積或肝外膽汁鬱積的一或多個症狀，包括，但非限制性，膽道閉鎖、產科膽汁鬱積、新生兒膽汁鬱積、藥物誘發膽汁鬱積、C型肝炎感染引發的膽汁鬱積、慢性膽汁鬱積性肝病諸如原發性膽汁性肝硬化(PBC)，及原發性硬化性膽管炎(PSC)。

【58】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體促進肝臟再生之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物。於一個具體例中，該方法係用於肝移植促進肝臟再生。

【59】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防纖維化之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸氈合物。本發明係有關於一種治療纖維化之方法。本發明係有關於一種預防纖維化之方法。

【60】因此，如於本文中使用的術語纖維化係指全部已知的纖維變性失調症，包括因病理狀況或疾病所致的纖維化、因物理性創傷所致的纖維化(「創傷性纖維化」、因放射線傷害所致的纖維化，及因暴露於化學治療所致的纖維化。如於本文中使用的術語「器官纖維化」包括但非僅限於肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、及腸纖維化。「創傷性纖維化」包括但非僅限於繼發於手術(手術瘢痕)、意外物理性創傷、燒燙傷，及肥厚性瘢痕的纖維化。

【61】如於本文中使用的「肝纖維化」包括因任何起因所致的肝纖維化，包括但非僅限於病毒誘發的肝纖維化，諸如因B型或C型肝炎病毒所導致者；暴露於酒精(酒精性肝病)、某些醫藥化合物包括但非僅限於甲胺喋呤(methotrexate)、有些化學治療劑、長期大量攝食砷化物或維生素A、氧化壓力、癌症放射性治療、或某些工業用化學品包括但非僅限於四氯化碳及二甲基亞硝酸胺；及疾病諸如原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、脂肪肝、肥胖、非酒精性脂肪性肝炎、囊性纖維化、血色素沈著病、自體免疫性肝炎、及脂肪性肝炎。目前肝纖維化的治療主要係針對去除病原因子，例如去除過量的鐵(例如，以血色素沈著病為例)，減少病毒性負荷(例如，以慢性病毒性肝炎為例)，或清除或減少暴露於毒素(例如，以酒精性肝病為例)。也已知可使用於治療發炎的抗發炎藥諸如皮質類固醇及秋水仙素可能導致肝纖維化。如業界已知，通常根據活組織生物切片檢體的組織學檢查，肝纖維化臨床上可分成五種嚴重程度階段(S0、S1、S2、S3及S4)。S0指示無纖維化，而S4指示肝硬化。雖然存在有各種用來將肝纖維化的嚴重度分期的標準，但通常纖維化早期識別為在肝臟的一個肝門(區段)有分離的侷限性瘢痕區，而纖維化的後期階段係識別為纖維化的橋連(橫跨肝臟各區段的瘢痕)。

【62】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防器官纖維化之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，纖維化為肝纖維化。

【63】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防胃腸道疾病之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療胃腸道疾病之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防胃腸道疾病之方法。於一個具體例中，胃腸道疾病係選自發炎性腸病(IBD)、腸躁症(IRS)、細菌過度增生、吸收不良、放射線照射後大腸炎及顯微大腸炎。於發炎性腸病，發炎性腸病係選自於克隆氏病及潰瘍性大腸炎。

【64】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防腎病之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療腎病之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防腎病之方法。於一個具體例中，腎病係選自糖尿病性腎病變、病灶性節段性腎小球硬化(FSGS)、高血壓性腎硬化、慢性腎小球腎炎、慢性移植性腎小球病變、慢性間質性腎炎及多囊性腎病。

【65】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防代謝性疾病的方法，該方法包含對該個體投予有效量之本發明之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療腎病之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防腎病之方法。於一個具體例中，代謝性疾病係選自胰島素抗阻、高血糖、糖尿病、糖尿病性肥胖及肥胖。

於一個具體例中，糖尿病為第一型糖尿病。於一個具體例中，糖尿病為第二型糖尿病。

【66】糖尿病(Diabetes mellitus)俗稱為糖尿病(diabetes)，係指通常以葡萄糖的製造上及利用上有代謝性缺陷為特徵，結果導致無法維持體內適當的血糖濃度的疾病或病況。

【67】以第二型糖尿病為例，該病係以胰島素抗阻為特徵，其中跨寬廣範圍的濃度，胰島素喪失發揮其生物功效的能力。此種對胰島素反應的抗阻結果導致於肌肉中葡萄糖的攝取、氧化及貯存的胰島素活化不足；及脂肪組織中的脂肪分解的胰島素抑制不足；及肝臟中葡萄糖的製造及分泌的胰島素抑制不足。結果導致的病況為血糖升高，稱作「高血糖」。不受控制的高血糖係與因小血管病及大血管病的風險增高所致的死亡率增高及過早死亡有關，包括視網膜病變(因眼睛的血管損傷導致視力受損或視力喪失)；神經病變(因神經系統的血管損傷導致神經受損及足部問題)；及腎病變(因腎臟的血管損傷導致腎病)、高血壓、腦血管病及冠心病。因此，葡萄糖體內恆定的控制乃糖尿病的治療上具有關鍵重要性的辦法。

【68】已經有假說胰島素抗阻造成高血壓、葡萄糖不耐性、高胰島素血症、三酸甘油酯濃度升高及HDL膽固醇減低，及中樞肥胖及總體肥胖聯合成一個叢集。胰島素抗阻與葡萄糖不耐性、血漿三酸甘油酯升高及高密度脂蛋白膽固醇濃度減低、高血壓、高尿酸血症、較小的較緻密低密度脂蛋白粒子，及血纖維蛋白溶解酶原活化劑抑制劑-1的循環濃度較高的關聯性，已稱作為「X症候群」。因此，提出治療或預防胰島素抗阻的任何相關失調症之方法，包括組成「X症候群」的疾病狀態、病況或失調的叢集。於一個具體例中，本發明係有關

一種於一個體治療或預防代謝性症候群之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療代謝性症候群之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防代謝性症候群之方法。

【69】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防癌症之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軛合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療癌症之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防癌症之方法。於一個具體例中，癌症係選自肝細胞癌、大腸直腸癌、胃癌、腎癌、攝護腺癌、腎上腺癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌及肺癌。於一個具體例中，癌症為肝細胞癌。於一個具體例中，癌症為大腸直腸癌。於一個具體例中，癌症為胃癌。於一個具體例中，癌症為腎癌。於一個具體例中，癌症為攝護腺癌。於一個具體例中，癌症為腎上腺癌。於一個具體例中，癌症為胰癌。於一個具體例中，癌症為乳癌。於一個具體例中，癌症為膀胱癌。於一個具體例中，癌症為唾液腺癌。於一個具體例中，癌症為卵巢癌。於一個具體例中，癌症為子宮體癌。於一個具體例中，癌症為肺癌。

【70】於另一個具體例中，選自於索拉非尼（Sorafenib）、舒尼替尼（Sunitinib）、厄洛替尼（Erlotinib）、或伊馬替尼（Imatinib）藥劑中的至少一者係與本發明化合物共同投予來治療癌症。於一個具體例中，選自於下列藥劑中的至少一者係與本發明化合物共同投予來治療癌症：阿巴瑞克（abarelix）、阿地白介素（aldeleukin）、別嘌呤醇（allopurinol）、六甲蜜胺（altretamine）、阿米福汀（amifostine）、阿那曲唑（anastrozole）、貝伐單抗（bevacizumab）、卡

培他濱 (capecitabine)、卡鉑 (carboplatin)、順鉑(cisplatin)、多西紫杉醇 (docetaxel)、阿黴素(doxorubicin)、厄洛替尼(erlotinib)、依西美坦(exemestane)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、氟維司群(fulvestrant)、吉西他濱(gemcitabine)、戈舍瑞林(goserelin acetate)、愛萊諾迪肯(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來曲唑(letozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、左旋咪唑(levamisole)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕尼單抗(panitumumab)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、卜吩姆鈉(profimer sodium)、塔莫西芬(tamoxifen)、拓撲替康(topotecan)及賀癌平(trastuzumab)。

【71】 癌症的適當治療取決於腫瘤衍生自其中的細胞類型、惡性腫瘤的期別及嚴重度，及促成腫瘤的基因異常。

【72】 癌症分期系統描述癌症進行的程度。一般而言，分期系統描述腫瘤的擴散程度，及將具有相似的預後及治療的病人分類於相同的期別群組。一般而言，已經變成侵犯性或轉移性腫瘤的預後較差。

【73】 於一型分期系統中，病例被分成四期，以羅馬數字I至IV標示。於第I期，癌症經常為侷限性且通常可治癒。第II期及第IIIA期癌症通常較為惡化，可能已經侵犯周遭組織及蔓延到淋巴結。第IV期癌症包括已經蔓延到淋巴結外側部位的轉移癌。

【74】 另一種分期系統為TNM分期，其分別代表下述類別：腫瘤、淋巴結、及轉移。於此種系統中，惡性腫瘤係根據個別類別的嚴重度描述。舉例言之，T將原發性腫瘤的程度分類成0至4，0表示沒有侵犯活性的惡性腫瘤，及4表示藉從原先部位延伸已經侵犯其它器官的惡性腫瘤。N分類淋巴結的牽涉程度，0表

示未涉及淋巴結的惡性腫瘤，及4表示全面性涉及淋巴結的惡性腫瘤。M將轉移程度以0至1分類，0表示無轉移的惡性腫瘤，及1表示有轉移的惡性腫瘤。

【75】此等分期系統或此等分期系統或其它合宜分期系統的變化可使用來描述腫瘤，諸如肝細胞癌。取決於癌症的期別與特徵，只有極少數選項可供運用於肝細胞癌的治療。治療包括手術，使用索拉非尼（Sorafenib）治療，及標靶治療。通常，手術乃早期侷限性肝細胞癌的第一線治療。其它系統性治療可使用來治療侵犯性或轉移性的腫瘤。

【76】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防膽石之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軀合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療膽石之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防膽石之方法。

【77】膽石為膽囊內部因膽汁成分的積聚所形成的結晶性結石。此等結石係在膽囊內形成，但可能前進到膽道的遠端其它部分，諸如膽囊管、總膽管、胰管、或壺腹。罕見地，於重度發炎的情況下，膽石可能腐蝕貫穿膽囊進入附連的腸道，潛在地可能造成阻塞，稱作膽石性腸阻塞。膽囊中存在有膽石可能導致急性膽囊炎，此乃以膽汁滯留在膽囊為特徵的發炎病況，且經常因腸道微生物，主要為大腸桿菌(*Escherichia coli*)及擬桿菌屬(*Bacteroides species*)而導致繼發感染。

【78】膽道的其它部分存在有膽石可能導致膽管阻塞，其可能導致嚴重病況，諸如上行性膽道炎或胰炎。

【79】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防膽固醇性膽石病之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫

藥上可接受之鹽或胺基酸軀合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療膽固醇性膽石病之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防膽固醇性膽石病之方法。

【80】於一個具體例中，本發明係有關一種於一個體治療或預防神經系統疾病之方法，該方法包含對有需要的個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸軀合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種治療神經系統疾病之方法。於一個具體例中，本發明係有關於一種預防神經系統疾病之方法。於一個具體例中，神經系統疾病為中風。

【81】於一個具體例中，本發明係有關一種如於本文中描述的方法，及進一步其中，該化合物藉選自經口、經腸道外、肌肉、鼻內、舌下、氣管內、吸入、經眼、經陰道、經直腸，及腦室內的途徑投予。於一個具體例中，該途徑為口服。

【82】於一個具體例中，於本文中描述的方法中之一或多者利用的化合物為FXR促效劑。於一個具體例中，該化合物為選擇性FXR促效劑。於另一個具體例中，該化合物不會活化TGR5。於一個具體例中，該化合物不會活化涉及代謝路徑的其它核受體(例如，藉阿爾發篩選(AlphaScreen)分析試驗測量)。於一個具體例中，涉及代謝路徑的其它核受體係選自LXR β 、PXR、CAR、PPAR α 、PPAR δ 、PPAR γ 、RAR、RAR α 、VDR、TR、PR、RXR、GR及ER。於一個具體例中，該化合物誘發細胞凋亡。

【83】於一個具體例中，本發明係有關於一種調節涉及膽酸體內恆定的一或多個基因之表現程度的方法。

【84】於一個具體例中，本發明係有關於一種於一細胞向下調節選自 CYP7a1及SREBP-1C的一或多個基因之表現程度的方法，該方法係藉對該細胞投予本發明化合物。於一個具體例中，本發明係有關於一種於一細胞向上調節選自 OST α 、OST β 、BSEP、SHP、UGT2B4、MRP2、FGF-19、PPAR γ 、PLTP、APOCII、及PEPCK的一或多個基因之表現程度的方法，該方法係藉對該細胞投予本發明化合物。

【85】本發明也係有關於治療或預防疾病或病況(例如，由FXR激活的疾病或病況)用藥物之製造，其中該藥物包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物。於一個具體例中，本發明係有關於治療或預防前文描述的疾病或病況中之任一者用藥物之製造，其中該藥物包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物。

【86】本發明也係有關於一種使用於治療或預防疾病或病況(例如，由FXR激活的疾病或病況)的方法之組成物，其中該組成物包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物。於一個具體例中，本發明係有關於使用於治療或預防前文描述的疾病或病況中之任一者的方法之組成物，其中該組成物包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物。

【87】本發明之方法包含投予有效量之本發明化合物的步驟。如於本文中 使用，術語「有效量」係指足夠達成所陳述的功效之本發明化合物的用量。

【88】因此，在FXR激活的疾病或病況的預防或治療之方法中使用本發明化合物之有效量將為足以預防或治療FXR激活的疾病或病況的用量。

【89】同理，於膽汁鬱積性肝病的預防或治療或增加膽汁流量之方法中使用的有效量之本發明化合物將為足夠增加膽汁流量的用量。

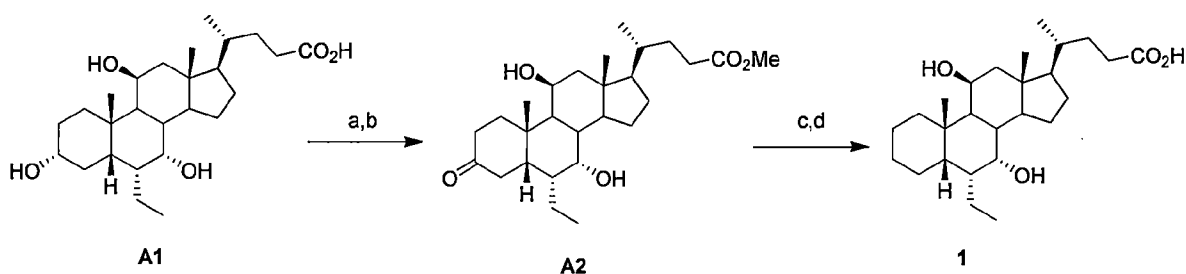
【90】本發明化合物達成期望的生物功效需要的用量，將取決於多項因素，諸如，預期的用途、投予手段、及接受者，而最終將由巡診醫師或獸醫師自行決定。通常，用於FXR激活的疾病或病況的治療之典型每日劑量例如可預期係在約0.01 mg/kg至約100 mg/kg之範圍。此種劑量可呈單一單位劑量或呈數個分開的單位劑量或呈連續輸注而投予。類似的劑量將適用於其它疾病、病況的治療及療法，包括膽汁鬱積性肝病的預防或治療。

實驗章節

實施例1 化合物1之合成

【91】化合物1係根據反應式1中描述的程序及從7 α ,11 β -二羥基-6 α -乙基-5 β -膽固醇-24-酸(A1)作為起始物料製備。A1係藉業界已知方法製備。例如，A1可藉PCT公告案WO 2014/184271中描述之程序製備。

反應式1



試劑及條件：a) MeOH, p-TSA；b) Fetizon's試劑，無水甲苯，回流；c) NaOH，MeOH；d) KOH，NH₂NH₂·H₂O，乙二醇，回流。

7 α ,11 β -二羥基-6 α -乙基-3-側氧基-5 β -膽固醇-24-酸甲酯(A2)：

【92】A1 (0.46 mmol)及p-TSA (0.046 mmol)於MeOH (5 mL)之溶液反應隔夜。溶劑經於減壓下去除，殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)及以NaHCO₃飽和溶液洗滌直到中性pH。水相以EtOAc萃取及組合有機層以鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄

脫水及真空濃縮。粗產物溶解於甲苯(6.5 mL)及與Fetizon's試劑回流18小時。混合物於矽藻土(Celite)墊上過濾，濾液於真空濃縮及未經進一步純化即用於次一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87-0.95 (9H, m, CH_3 -18, CH_3 -21, CH_3 -26), 1.23 (3H, s, CH_3 -19), 3.0 (1H, t, $J = 14.2$ Hz, CH-4), 3.65 (3H, s, COOCH_3), 3.87 (1H, s, CH-7), 4.32 (1H, s, CH-11).

7 α ,11 β -二羥基-6 α -乙基-5 β -膽固醇-24-酸(1)：

【93】 7 α ,11 β -二羥基-6 α -乙基-3-側氧基-5 β -膽固醇-24-酸甲酯 (A2) (150 mg)與NaOH之甲醇性溶液攪拌隔夜。溶劑於減壓下蒸發及殘餘物溶解於水及以 Et_2O 洗滌。水相以HCl 3 N酸化至pH 1，以 CHCl_3 萃取及收集有機層以 H_2O 、鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水及真空濃縮。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化，使用石油醚與乙酸乙酯之混合物作為洗提溶劑系統。7 α ,11 β -二羥基-6 α -乙基-3-側氧基-5 β -膽固醇-24-酸 (0.21 mmol)於乙二醇(2 mL)之懸浮液與KOH (0.518 mmol)及 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.07 mmol)回流30小時。混合物於室溫冷卻，以 H_2O 稀釋及以 Et_2O (3 x 5 mL)洗滌。以HCl 3 N酸化至pH 1之後，水相以 EtOAc 萃取及收集有機層以 H_2O 、鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水及於減壓下濃縮。粗產物藉反相C18急速層析術純化，使用 H_2O -MeOH作為洗提溶劑系統，如此獲得7 α ,11 β -二羥基-6 α -乙基-5 β -膽固醇-24-酸(1)呈白色固體。

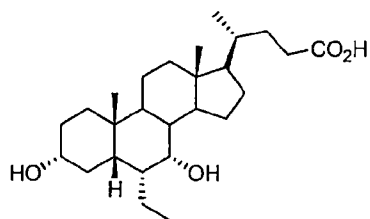
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 0.87-0.92 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -25), 1.00 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3 -21), 1.14 (3H, s, CH_3 -19), 3.73 (1H, s, CH-7), 4.19 (1H, s, CH-11).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD): 12.1, 14.7, 19.0, 23.2, 23.5, 24.7, 25.5, 28.6, 29.0,

29.1, 34.1, 36.3, 37.5, 37.8, 38.3, 38.5, 38.8, 42.8 (x2), 50.1, 51.5, 52.3, 58.1, 69.3, 71.8, 183.6.

藥理學及生物學資料

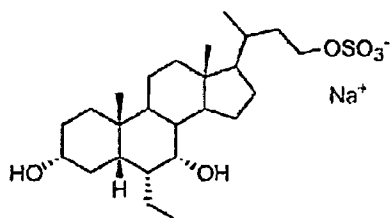
【94】通常，一種化合物作為藥物候選者的潛力可使用業界已知之各種分析試驗評估。舉例言之，用於FXR的試管內驗證，其活性及選擇性可使用阿爾發篩選(生化分析試驗)評估；基因表現可使用RT-PCR(FXR標靶基因)評估；及細胞毒性(例如，HepG2)可使用ATP含量、LDH釋放，及凋亡蛋白酶(Caspase)-3活化評估。用於TGR5的試管內驗證，其活性及選擇性可使用HTR-FRET(以細胞為基礎的分析試驗)評估；基因表現可使用RT-PCR(TGR5標靶基因(亦即，cFOS))評估；及細胞毒性(例如，HepG2)可使用ATP含量、LDH釋放，及凋亡蛋白酶-3活化評估。下列化合物可使用於以下實施例中作為對照。

【95】如於本文中使用者之化合物A為



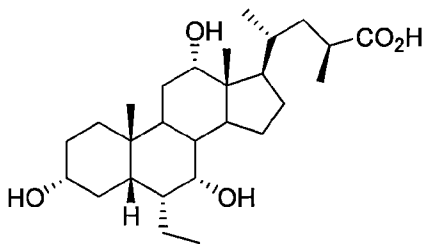
，其又稱作歐畢膽酸(obeticholic acid)、INT-747、6-ECDCA、6- α -乙基鵝去氧基膽酸，或6 α -乙基-3 α ,7 α -二羥基-5 β -膽固烷-24-酸。

【96】如於本文中使用者之化合物B為



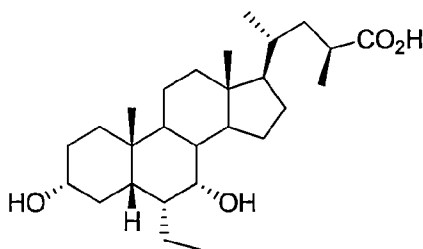
，其又稱作INT-767或6 α -乙基-3 α ,7 α ,23-三羥基-24-新-5 β -膽固烷-23-硫酸酯鈉鹽。

【97】如於本文中使用者，化合物C為



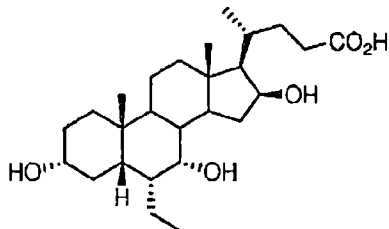
，其又稱作 INT-777 或 6 α - 乙基 -23(S)- 甲基
-3 α ,7 α ,12 α 三羥基-5 β -膽固醇-24-酸。

【98】 如於本文中使用，化合物D為

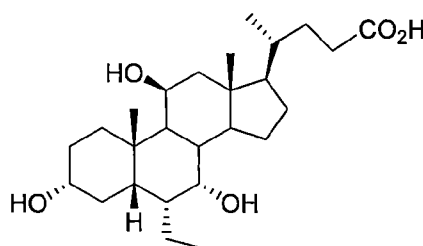


，其又稱作 6 α -乙基-23(R)-甲基鵝去氧基膽酸及
S-EMCDCA。

【99】 如於本文中使用，化合物E為



【100】 如於本文中使用，化合物F為



，其又稱作 3 α ,7 α ,11 β -二羥基-6 α -乙基-5 β -膽固醇
-24-酸。

實施例2 FXR/TGR5活性

【101】於細胞核中，與配位體結合的核受體(NR)藉由與基本轉錄機構直接交互作用或藉由接觸稱作共活化因子的架橋因子而調節轉錄的起始(Onate, et al., Science, 1995, 270, 1354-1357 ; Wang, et al., J Biol Chem, 1998, 273, 30847-30850 ; 及Zhu, et al., Gene Expr, 1996, 6, 185-195)。核受體NR與其共活化因子的配位體依賴型交互作用係出現於位在受體配位體結合域(LBD)中的活化功能2 (AF-2)與位在共活化因子上的核受體框(NR框)間(Nolte, et al., Nature, 1998, 395, 137-143)。數個證據線索已經顯示存在於核受體NR框內的LXXLL胜肽序列表示一簽章基元，其有利於不同的蛋白質與AF-2區間之交互作用(Heery, et al., Nature, 1997, 387, 733-736 ; 及Torchia, et al., Nature, 1997, 387, 677-684)。

【102】阿爾發篩選的使用目標係藉由利用存在於類固醇受體共活化因子 1 (SRC-1)的核受體框NR框內的FXR與LXXLL基元間盛行的雙分子交互作用而識別新穎調節劑。

【103】人類FXR-LBD-GST於生物素化LXXLL SRC-1胜肽之存在下與升高濃度的經指示之配位體一起培養。當受體-共活化因子的複合體生成時，阿爾發篩選信號增高。本發明之化合物為一種強力FXR促效劑。資料提供於表1。

【104】膽酸(BA)不僅調節數個核激素受體，同時也為G蛋白偶合受體(GPCR) TGR5的促效劑(Makishima, et al., Science, 1999, 284, 1362-1365 ; Parks, et al., Science, 1999, 284, 1365-1368 ; Maruyama, et al., Biochem Biophys Res Commun, 2002, 298, 714-719 ; 及Kawamata, et al., J Biol Chem, 2003, 278, 9435-9440)。透過FXR及TGR5的發訊調控數種代謝路徑，不僅調節膽酸BA合成及腸肝循環，同時也調節三酸甘油酯、膽固醇、葡萄糖及能源體內恆定。為了評估化合物1活化TGR5的能力，此種化合物及其它比較化合物係針對胞內cAMP的增加作為讀出

值而篩選TGR5活化。組成性地表現TGR5的人類腸內分泌NCI-H716細胞暴露於升高濃度的本發明化合物，及藉TR-FRET測量胞內cAMP濃度。使用石膽酸(LCA)作為陽性對照。本發明化合物顯示對FXR優於對TGR5的高度選擇性。資料提供於表1。

表1 FXR / TGR5活性

化合物	阿爾發篩選分析試驗人類 FXR	HTR-FRET (cAMP)人類 TGR5(NCI-H716細胞)
	參考品 CDCA = 15±3μM	參考品 LCA = 7±3 μM
化合物1	0.14±0.04	> 200
化合物A	0.2±0.018	15±5
化合物B	0.03	0.63
化合物C	175	0.9
化合物F	0.15±0.05	>200

表2 化合物1 FXR交叉物種活性

hFXR	mFXR	rFXR	dFXR
EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
0.14±0.04	0.6±0.02	0.49±0.01	1.65±0.05

表3 化合物1 TGR5交叉物種活性

hTGR5	mTGR5	rTGR5	dTGR5
EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
> 200	> 200	> 200	>200

實施例3 核受體選擇性概況

【105】 使用阿爾發篩選分析試驗，可評估化合物1對涉及代謝路徑的下列核受體的選擇性：LXR α 、LXR β 、PXR、CAR、PPAR α 、PPAR δ 、PPAR γ 、RAR、RAR α 、VDR、TR、PR、RXR α 、GR及ER。

表4a 核受體概況(促效劑模式)

	LXR α EC ₅₀ (μ M)	CAR EC ₅₀ (μ M)	LXR β EC ₅₀ (μ M)	PPAR α EC ₅₀ (μ M)	PPAR δ EC ₅₀ (μ M)	PPAR γ EC ₅₀ (μ M)	PXR EC ₅₀ (μ M)
參考化合物	TO91317 0.12	CITCO 0.005	TO91317 0.06	GW7647 0.003	GW0742 0.004	GW1929 0.012	SR-12183 0.06
化合物 1	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300

表4b 核受體概況(促效劑模式)

	RAR EC ₅₀ (μ M)	RXR α EC ₅₀ (μ M)	VDR EC ₅₀ (μ M)	ER EC ₅₀ (μ M)	GR EC ₅₀ (μ M)	PR EC ₅₀ (μ M)	TR EC ₅₀ (μ M)
參考	ATRA 0.001	9cisRA 0.004	二氫基 VitD3	雌二醇 (Estradiol)	布迪諾賽 (Budenoside)	黃體酮 (Progester	T3 0.0001

化 合 物			0.0001	0.001	0.002	one) 0.050	
化 合 物 1	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300

實施例4 FXR標靶基因小組

【106】 為了評估化合物1調控FXR標靶基因的能力，進行定量RT-PCR分析試驗(參考第1圖)。HepG2細胞被選用為相關細胞系來測定本發明化合物是否能調節內生性FXR基因網絡。本發明化合物誘導FXR標靶基因的能力係藉從使用1 μM比較化合物及本發明化合物處理隔夜的細胞分離總RNA加以評比。已確立化合物A為強力FXR選擇性促效劑，及已確立化合物B為FXR/TGR5雙重強力促效劑。

【107】 FXR調節涉及膽酸BA體內恆定的數種標靶基因的表現。簡言之，FXR於數個代謝路徑裡扮演中心要角，包括亦即，脂質代謝、膽酸代謝及碳水化合物代謝。關於基因表現概況，編碼涉及脂質代謝的蛋白質之基因包括，例如，APOCII、APOE、APOAI、SREBP-1C、VLDL-R、PLTP及LPL；編碼涉及膽酸代謝的蛋白質之基因包括，例如，OSTα/β、BSEP、MRP2、SHP、CYP7A1、FGF19、SULT2A1及UGT2B4；及編碼涉及碳水化合物代謝的蛋白質之基因包括，例如，PGC1-α、PEPCK及GLUT2。

實施例5 試管內細胞毒性

【108】 為了評估化合物1的試管內細胞毒性，採用兩種不同的分析試驗方法。該等分析試驗藉測量ATP濃度而評估細胞存活力及藉測量LDH釋放而評估細胞毒性。腺苷三磷酸(ATP)核苷酸表示在基礎分子層面的能量來源，原因在於ATP乃多功能分子，在每個細胞內用作為輔酶，且是粒線體DNA的整合一體部分(Kangas, et al., Medical Biology, 1984, 62, 338-343；Crouch, et al., J Immunol. Methods, 1993, 160, 81-88；及Petty, et al., J Biolumin. Chemilumin. 1995, 10, 29-34)。當ATP來到細胞內能源移轉時被稱作為「分子通貨單位」。此點係用以確定ATP在代謝上的要角，及ATP含量的下降乃顯示細胞損傷的第一步驟(Storer, et al., Mutation Research, 1996, 368, 59-101；及 Cree and Andreotti, Toxicology In Vitro, 1997, 11, 553-556)。細胞存活力被測定作為與受試化合物的暴露時間及濃度相關的細胞內ATP的量度(Sussman, Promega Cell Notes, Issue 3, 2002)。

【109】 另一種測定細胞存活力的方法係檢測界定細胞區隔的細胞膜的完整性。於受損細胞膜中測量組成分從胞質滲漏出，指示細胞膜的完整性受損，及LDH釋放為用來測定細胞的常見毒性之方法。HepG2細胞以本發明化合物處理，及進行一系列的稀釋。LCA稀釋液連同無細胞及未經處理的細胞添加至已接種的細胞作為分析試驗對照。針對各個受試化合物濃度，分析試驗係以三重重複進行。

表5 化合物1試管內細胞毒性

LDH	ATP含量
EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
參考品塔莫西芬	參考品塔莫西芬
EC ₅₀ 35±4 μM	EC ₅₀ 49±9μM

> 300	> 300
-------	-------

實施例6 CYP450篩選

【110】 為了評估化合物1的藥物-藥物交互作用的可能，調查研究六種主要CYP450同質異形體(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) (Obach, et al., J Pharmacol. Exp. Ther, 2006, 316, 336-348)。

【111】 為了測定化合物1與細胞色素P450酶間之交互作用，本發明化合物係使用重組CYP450蛋白質(棒狀體(baculosomes)；Invitrogen)、酶基質及抑制劑，藉其抑制(或否)螢光信號的產生能力加以分析(Bidstrup, et al., Br J Clin. Pharmacol, 2003, 56, 305-14)。至於陽性對照，各個CYP450同質異形體的選擇性抑制劑係於相同培養盤中試驗。

表6 CYP450篩選

CYP450	化合物1 IC ₅₀ (μM)
CYP1A2 參考：福拉非林(Furafylline) = 0.5μM	>10
CYP3A4 (綠基質) 參考：奇康唑(Ketoconazole) = 0.044μM	>10
CYP3A4 (藍基質) 參考：奇康唑(Ketoconazole) = 0.04μM	>10
CYP2C9 參考：硫啡唑(Sulfaphenazole) = 0.4μM	>10

CYP2C19 參考：米康唑(Miconazole) = 0.06μM	>10
CYP2D6 參考：奎寧定(Quinidine) = 0.01μM	>10
CYP2E1 參考：DCC = 0.4μM	>10

實施例7 人類ERG鉀通道

【112】 為了測定離子通道功能，採用Predictor™ hERG螢光極化分析試驗，原因在於該分析試驗提供了初步判定受試化合物阻斷hERG通道通道的傾向之有效方法(Dorn, et al. J Biomol. Screen, 2005, 10, 339-347)。該分析試驗係基於下述假設，hERG鉀通道活性促成了永久性轉染細胞的靜止膜電位，及因而hERG通道的阻斷將導致細胞膜的去極化。該分析試驗係設計用來藉由產生與膜片鉗電氣生理研究準確相關的資料而識別潛在hERG通道阻斷劑。從Predictor™分析試驗所得的結果驗證與從膜片鉗技術所得的結果有高度關聯性(Dorn, et al. J Biomol Screen, 2005, 10, 339-347)。

【113】 得自以ERG鉀通道穩定地轉染的中國倉鼠卵巢細胞的膜製備品用來利用Predictor™螢光極化分析試驗評估本發明化合物對此通道的潛在抑制效果。因hERG鉀通道抑制的結果，膜極化的減低係與螢光極化(FP)的減低有直接關係。

【114】 分析試驗係藉使用受試化合物及陽性對照E-4031及塔莫西芬的16-點劑量-反應以三重重複進行。針對E-4031獲得15 nM (AmP = 163)及針對塔莫西

芬獲得1.4 μM ($\Delta\eta\tau\text{P} = 183$)的 IC_{50} 。大於100 mP(毫極化強度)的分析試驗窗口被視為良好。非線性迴歸曲線係藉GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.)分析獲得，用以計算 IC_{50} 值。

表7 化合物1 hERG鉀通道活性

hERG抑制
$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
>100

實施例8 Pgp ATPase活性

【115】 化合物1對Pgp ATPase活性的影響係於Pgp-Glo™分析試驗 (Technical Bulletin; Pgp-Glo™ Assay Systems Instructions for Use of Products V3591 and V3601; Revised November 2015)係根據製造商的標準規約檢查。

表8 化合物1作為Pgp酶基質

Pgp酶基質
$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
>300

實施例9 物理化學性質

【116】 化合物1的物理化學性質，諸如水中溶解度、臨界膠束濃度、表面張力，及 LogP_A 係使用業界已知方法測定。資料提供於表9。

表9 物理化學性質

	$\text{W}_\text{S}^{(a)}$ (mM)	$\text{CMC}^{(b)}$ (mM)	$\text{ST}_{\text{CMC}}^{(c)}$	$\text{LogP}_A^{(d)}$
--	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------	-----------------------

化合物1		2.0		1.8
化合物A	9	2.9	43.2-48.8	2.5
化合物B	hs	1.3	43.3-47.9	2.0
化合物C	99	2	50.1	1.4
化合物D	15	-	-	2.9
化合物E	120	5.9	52.4	1.6
化合物F	143-150	15.8	47.8	0.8

^a Ws：水中溶解度指稱BA呈質子化種類及因而不對高度可溶性(hs)的化合物B、TCDCA及TUDCA評估

^b CMC：於0.15 M NaCl水溶液中測定的臨界膠束濃度

^c ST_{cmc}：於0.15 M NaCl水溶液中於CMC的表面張力

^d LogP_A⁻：接受研究的膽酸呈離子化種類的1-辛醇-水分配係數

實施例10 化合物1於膽汁-瘻管大鼠的膽汁分泌及代謝

【117】 目標及理論基礎：化合物的結構修改影響其肝攝取、肝傳輸、及分泌及腸吸收。因此，於iv或id投予後之膽汁分泌連同其代謝的知識為用於額外研究的候選者選擇的關鍵重點。為了評估腸道吸收的模式及功效，化合物1係於相同劑量經靜脈(股輸注)及經口(十二指腸輸注)投予，及其膽汁分泌率係於膽汁瘻管大鼠模型中評估。對於膽汁生產的利膽效果也作評估。在iv及id投予間膽汁分泌相對於時間的曲線下方面積(AUC)的差異考慮其腸道吸收及提供有關其生物利用性的資訊。再者，肝代謝及腸代謝也可有相當大差異，及因此，測定化合物1及其主要(腸)及肝代謝產物的膽汁分泌。

利膽效果-十二指腸輸注

【118】 膽汁瘻管大鼠模型係在Bologna大學實驗室設施發展。化合物1係透過十二指腸輸注(id)以約1 $\mu\text{mol/kg/min}$ (1小時輸注)投予一組大鼠。大鼠具有膽汁瘻管以在輸注之前及輸注期間的不同時間收集膽汁樣本。用於十二指腸輸注實驗，大鼠(250±10 g)係經處理。每15分鐘收集膽汁樣本歷時4小時。此外，三頭對照大鼠於針對時間及取樣的相同條件下使用食鹽水溶液處理(十二指腸對照大鼠)。

利膽效果-靜脈輸注

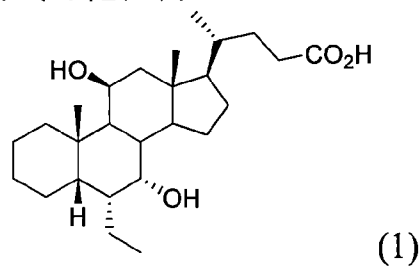
【119】 用於股輸注實驗，大鼠使用化合物1於約1 $\mu\text{mol/min/kg}$ 處理。股輸注始於穩態約75分鐘之後開始及持續約60分鐘。約每15分鐘收集膽汁樣本歷時4小時。此外，大鼠於針對時間及取樣的相同條件下使用食鹽水溶液處理(股對照大鼠)。

【符號說明】

【120】 無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種如下結構式之化合物：



，或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物。

【第2項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物，其為化合物之自由態酸。

【第3項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物，其為化合物之醫藥上可接受之鹽。

【第4項】如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物，其為化合物之胺基酸銜合物，其中該胺基酸為甘胺酸或肌胺酸。

【第5項】一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【第6項】一種如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物在製備用於治療或預防由FXR激活的疾病或病況的藥物中的用途，其中由FXR激活的該疾病或病況係選自心血管病、慢性肝病、脂質失調症、胃腸病、腎病、代謝性疾病、癌症及神經性疾病，並且其中當該藥物被使用時，有效量之如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或胺基酸銜合物被投予至有需要的一個體。

【第7項】如申請專利範圍第6項之用途，其中該慢性肝病係原發性膽汁性肝硬化(PBC)、腦腱性黃瘤病(CTX)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、藥物誘生性膽汁

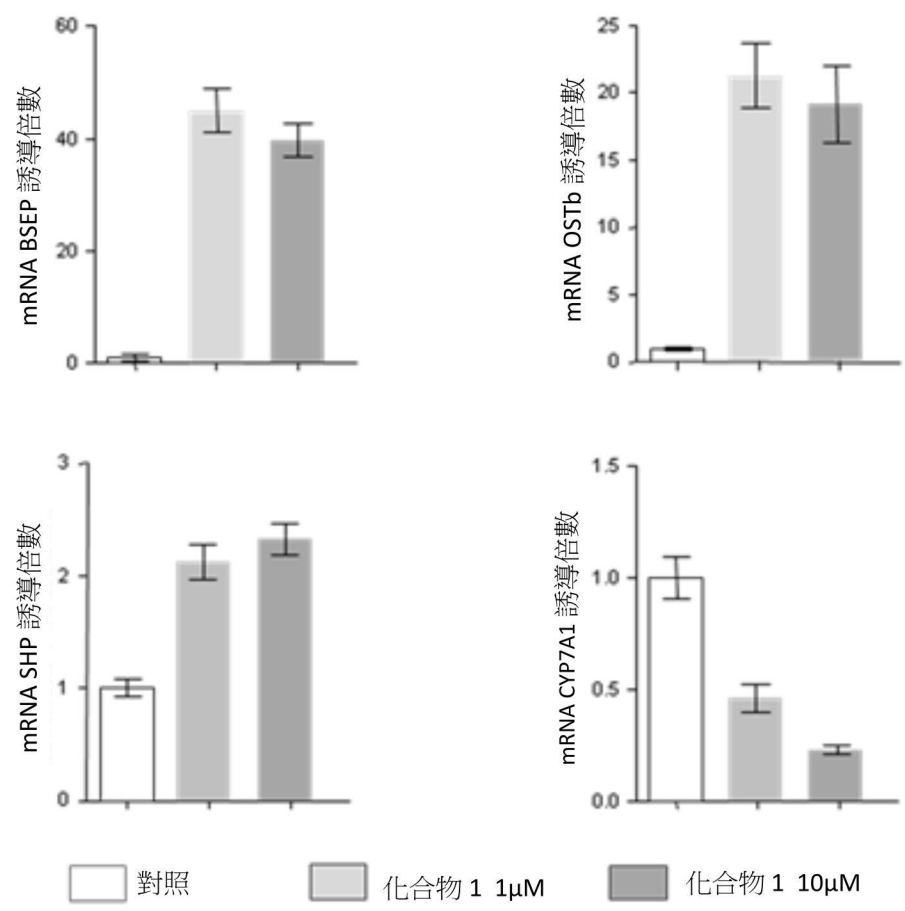
鬱積、妊娠的肝內膽汁鬱積、胃腸外營養引發的膽汁鬱積(PNAC)、細菌過度生長或敗血病引發的膽汁鬱積、自體免疫性肝炎、慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝臟移植引發的移植抗宿主病、活體捐贈者移植肝再生、先天性肝纖維化、總膽管結石病、肉芽腫性肝病、肝內或肝外惡性腫瘤、修格連氏症候群、肉樣瘤病、威爾森氏病、古屈氏病、血色素沈著病或 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺陷。

【第8項】如申請專利範圍第6項之用途，其中該慢性肝病係非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【第9項】如申請專利範圍第6項之用途，其中該慢性肝病係非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【第10項】如申請專利範圍第6項之用途，其中該慢性肝病係原發性膽汁性肝硬化(PBC)。

【發明圖式】



第 1 圖