



- (21)申請案號：109139474 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 12 日
- (51)Int. Cl. : *C07D409/14 (2006.01)* *A61K31/4545(2006.01)*
A61P1/16 (2006.01) *A61P5/48 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)
- (30)優先權：2019/11/13 美國 62/935,028
 2020/01/27 美國 62/966,356
 2020/07/24 美國 63/056,408
- (71)申請人：美商卡普勒斯療法有限責任公司(美國) CAPULUS THERAPEUTICS, LLC (US)
 美國
- (72)發明人：格瑞 麥可 約翰 GREEN, MICHAEL JOHN (US)；哈特 貝瑞 派崔克 HART,
 BARRY PATRICK (US)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：72 項 圖式數：6 共 73 頁

(54)名稱

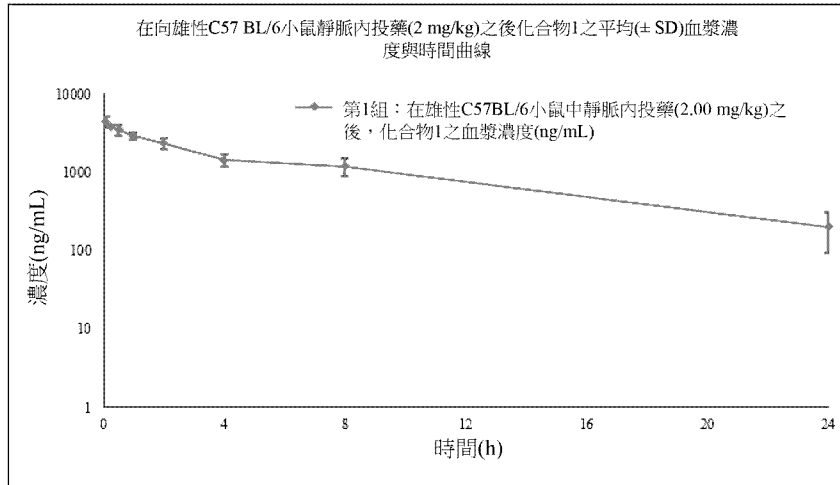
包含噻吩中心環的固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)抑制劑

(57)摘要

本文提供一種化合物(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(化合物 1)及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。本文亦提供使用化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體來抑制固醇調節區域結合蛋白質(sterol regulatory element binding protein)(SREBP)路徑之組分，諸如 SREBP 或 SREBP 裂解活化蛋白質(SREBP cleavage activating protein)(SCAP)的方法。本文進一步提供治療有需要之個體中之病症的方法，該病症諸如肝病、非酒精性脂肪變性肝炎、胰島素抗性或癌症。

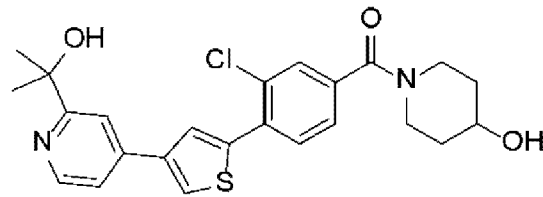
Provided herein is the compound (3-chloro-4-(4-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiophen-2-yl)phenyl)(4-hydroxypiperidin-1-yl)methanone (Compound 1), and pharmaceutically acceptable salts, solvates, tautomers, isotopes, or isomers thereof. Also provided herein are methods of inhibiting a component of the sterol regulatory element binding protein (SREBP) pathway, such as an SREBP or SREBP cleavage activating protein (SCAP), using Compound 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, tautomer, isotope, or isomer thereof. Further provided are methods of treating a disorder in a subject in need thereof, such as liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance, or cancer.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





202128678

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

包含噻吩中心環的固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)抑制劑

【英文發明名稱】

SREBP INHIBITOR COMPRISING A THIOPHENE CENTRAL RING

【中文】

本文提供一種化合物(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(化合物1)及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。本文亦提供使用化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體來抑制固醇調節區域結合蛋白質(sterol regulatory element binding protein)(SREBP)路徑之組分，諸如SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SREBP cleavage activating protein)(SCAP)的方法。本文進一步提供治療有需要之個體中之病症的方法，該病症諸如肝病、非酒精性脂肪變性肝炎、胰島素抗性或癌症。

【英文】

Provided herein is the compound (3-chloro-4-(4-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiophen-2-yl)phenyl)(4-hydroxypiperidin-1-yl)methanone (Compound 1), and pharmaceutically acceptable salts, solvates, tautomers, isotopes, or isomers thereof. Also provided herein are methods of inhibiting a component of the sterol regulatory element binding protein (SREBP) pathway, such as an SREBP

or SREBP cleavage activating protein (SCAP), using Compound 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, tautomer, isotope, or isomer thereof. Further provided are methods of treating a disorder in a subject in need thereof, such as liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance, or cancer.

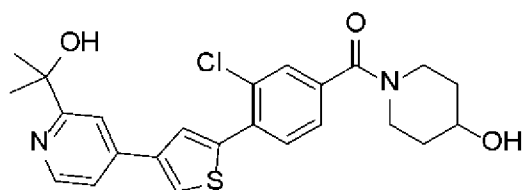
【指定代表圖】

圖1

【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】

包含噻吩中心環的固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)抑制劑

【英文發明名稱】

SREBP INHIBITOR COMPRISING A THIOPHENE CENTRAL RING

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種化合物(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基吡啶-1-基)甲酮，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(sterol regulatory element binding protein)(SREBP)路徑之組分，諸如SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SREBP cleavage activating protein)(SCAP)的用途，及其在治療病症之治療方法中的用途。

【先前技術】

【0002】 SREBP為調節膽固醇、脂肪酸及三酸甘油酯生物合成以及脂質攝取之膜結合轉錄因子。脂肪酸及脂質為許多生物結構之能量來源及重要組分，諸如細胞之脂質膜。膽固醇為生物過程及結構之重要組分。在哺乳動物中，存在三種已知的SREBP同功異構物：SREBP-1a、SREBP-1c及SREBP-2。SREBP-1a控制大範圍涉及脂肪酸、三酸甘油酯、磷脂及膽固醇之產生的目標基因。SREBP-1c主要活化控制脂肪酸及三酸甘油酯合成之基因。SREBP-2活化涉及膽固醇代謝之調節因子之合成的基因，其已在小鼠、人類及果蠅(*Drosophila*)研究中得到證實。SREBP之活性藉由SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)調節，其將SREBP自內質網轉運至高基氏

體(Golgi apparatus)，其中SREBP以蛋白分解方式裂解，從而釋放轉錄因子結構域。

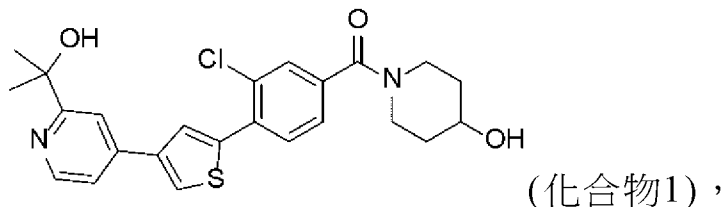
【0003】 由SREBP及SCAP調節之路徑已涉及代謝病症，諸如高血壓、血脂異常、肥胖、2型糖尿病、胰島素抗性、脂肪肝及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。舉例而言，NASH為由於肝臟中之脂肪堆積所導致之肝炎及肝細胞氣球樣變性(hepatocyte ballooning)，其可導致肝損傷，諸如肝硬化。NASH亦可與其他代謝病症相關，諸如胰島素抗性及代謝症候群。

【0004】 脂肪酸、膽固醇及三酸甘油酯之代謝亦可與過度增殖性病變(諸如癌症)有關。癌細胞之致癌轉化的一個特徵為代謝自分解代謝過程轉變為合成代謝過程。許多癌症需要合成脂肪酸及其他脂質(諸如膽固醇)以及類固醇(諸如雄激素)。因此，SREBP路徑之組分可在過度增殖性病變(諸如前列腺癌)中起作用。SREBP-1c為生物合成脂肪酸之主要轉錄調節因子，且此轉錄因子之表現可藉由前列腺癌細胞中之雄激素及表皮生長因子刺激。SREBP-1c之過度表現可驅動前列腺癌細胞之致瘤性及侵入。除調節雄激素合成以外，SREBP-2本身亦在雄激素產生之直接反饋迴路中受雄激素調節。然而，前列腺癌細胞具有功能異常的膽固醇穩定，從而導致膽固醇累積及增殖增加。此膽固醇含量之增加已展示係被增加的SREBP-2活性所驅動。SREBP-2表現在疾病進展期間增加，且與先前相比，闡割後顯著更高。

【0005】 調節SREBP路徑之組分(諸如SCAP或SREBP)為用於治療諸如代謝疾病及癌症之病症的重要治療方法。因此，需要可抑制SREBP路徑之組分(諸如SREBP及SCAP)之化合物。

【發明內容】

【0006】 在一些實施例中，本文提供(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。

【0007】 在其他實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0008】 在又其他實施例中，本文提供一種藉由使SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物接觸來抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之方法。在一些實施例中，在有需要之個體中抑制SREBP。

【0009】 在某些實施例中，本文提供一種藉由使SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物接觸來抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化的方法。在一些實施例中，在有需要之個體中抑制蛋白質水解活化。

【0010】 在其他實施例中，本文提供一種藉由向個體投與有效量之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來

治療有需要之個體中之病症的方法，其中病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【0011】 在其他實施例中，本文提供一種藉由向個體投與有效量之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來治療有需要之個體中之病症的方法。

【0012】 在某些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於製造用於抑制有需要之個體中之固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)的藥劑。

【0013】 在一些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於製造用於抑制有需要之個體中之固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化的藥劑。

【0014】 在一些實施例中，本文提供一種藉由向個體投與治療有效量之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來抑制有需要之個體中之固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化的方法。

【0015】 在一些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於抑制有需要之個體中之固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)的蛋白質水解活化。

【0016】 在某些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於製造

用於治療有需要之個體中之病症的藥劑，其中該病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【0017】 在其他實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之病症的藥劑。

【0018】 在其他實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)。在一些實施例中，在有需要之個體中抑制SREBP。

【0019】 在某些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化。在一些實施例中，在有需要之個體中抑制蛋白質水解活化。

【0020】 在一些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於治療有需要之個體中之病症，其中該病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【0021】 在一些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之用途，其用於治療有需要之個體中之病症。

【0022】 在本文所描述之實施例的一些變化形式中，該SREBP為SREBP-1。在某些變化形式中，該SREBP為SREBP-1a。在其他變化形式中，該SREBP為SREBP-1c。在又其他實施例中，該SREBP為SREBP-2。

在一些變化形式中，該病症為代謝症候群、2型糖尿病、肥胖、脂肪肝病、胰島素抗性、脂肪病變(adiposopathy)或血脂異常。在其他變化形式中，該病症為過度增殖性病變，諸如癌症。在又其他變化形式中，該病症為內毒素休克、全身性發炎或動脈粥樣硬化。

【0023】 在其他實施例中，本文提供一種藉由向個體投與有效量之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來治療有需要之個體中之脂肪肝病的方法。

【0024】 在又其他實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物之用途，其用於治療有需要之個體中之脂肪肝病。

【0025】 在又其他實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之脂肪肝病的藥劑。

【0026】 在一些實施例中，本文提供一種藉由向個體投與有效量之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)的方法。

【0027】 在其他實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物之用途，其用於治療有需要

之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【0028】 在某些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)的藥劑。

【0029】 在一些實施例中，本文提供一種藉由向個體投與有效量之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來治療有需要之個體中之過度增殖性病症的方法。

【0030】 在其他實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物之用途，其用於治療有需要之個體中之過度增殖性病症。

【0031】 在某些實施例中，本文提供一種化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之過度增殖性病症的藥劑。

【圖式簡單說明】

【0032】 可參考結合隨附圖式進行之以下描述理解本申請案。

【0033】 圖1為向雄性C57 BL/6小鼠以2 mg/kg靜脈內投藥之後化合物1之平均(\pm SD)血漿濃度與時間曲線圖。

【0034】 圖2為向雄性C57 BL/6小鼠以10 mg/kg經口投藥之後化合物1之平均(\pm SD)血漿濃度與時間曲線圖。

【0035】 圖3為向雄性C57 BL/6小鼠以2 mg/kg靜脈內投藥之後化合物2之平均(\pm SD)血漿濃度與時間曲線圖。

【0036】 圖4為向雄性C57 BL/6小鼠以10 mg/kg經口投藥之後化合物2之平均(\pm SD)血漿濃度與時間曲線圖。

【0037】 圖5為在具有C33A子宮內膜細胞株之模型中投與化合物1及媒劑之後化合物1之腫瘤體積與時間曲線圖。

【0038】 圖6為在具有A1780卵巢癌細胞株之模型中投與化合物1及媒劑之後化合物1之腫瘤體積與時間曲線圖。

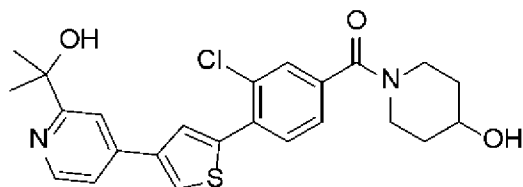
【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0039】 本申請案主張2019年11月13日申請之美國臨時申請案第62/935,028號；2020年1月27日申請之美國臨時申請案第62/966,356號；及2020年7月24日申請之美國臨時申請案第63/056,408號之權益，其揭示內容特此以全文引用之方式併入。

I. 化合物1

【0040】 本文提供一種化合物(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮：



(化合物1)，

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。

【0041】 在一些實施例中，提供化合物1之醫藥學上可接受之鹽，或其溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。「醫藥學上可接受之鹽」

包括通常安全、無毒且在生物學上或在其他方面並非不合需要的鹽，且包括可接受用於獸醫學用途以及人類醫藥用途之鹽。此類鹽可包括酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽可由以下形成：無機酸，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；或有機酸，諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸(hippuric acid)、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸或十一碳烯酸。衍生自無機鹼之鹽可包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽及鋁鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺；經取代之胺，包括天然存在之經取代胺；環胺；氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺(deanol)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苜蓿乙胺(benethamine)、苯乍生(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼(theobromine)、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌啶、哌啶

或N-乙基哌啶。

【0042】 在一些實施例中，提供化合物1之溶劑合物，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、同位素或異構體。在某些實施例中，溶劑合物為水合物。因此，本文提供化合物1之水合物。

【0043】 在一些實施例中，提供化合物1之同位素，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體。因此，在一些實施例中，本文提供包含一或多個經同位素富集之原子的化合物1。化合物1可在構成化合物1的原子中之一或多者處含有非天然比例之原子同位素。在一些實施例中，化合物為經同位素標記的，諸如經同位素標記之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體，其中一或多個原子之一部分經相同元素的同位素置換。可併入至化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體中之例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫及氯之同位素，諸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。某些經同位素標記之化合物(例如³H及¹⁴C)可適用於化合物或受質組織分佈研究。在一些實施例中，併入諸如氘(²H)之較重同位素可得到某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。

【0044】 本文進一步提供一種醫藥組合物，其包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑可包括(例如)佐劑、載劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增香劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已經美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)批准

為可接受用於人類。醫藥學上可接受之賦形劑可包括(但不限於)水、NaCl、生理鹽水溶液、乳酸林格氏溶液(lactated Ringer's solution)、標準蔗糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、調味劑、鹽溶液(諸如林格氏溶液)、醇、油、明膠、碳水化合物(諸如乳糖、直鏈澱粉或澱粉)、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉及色素。

【0045】 如本文通常所使用，「醫藥學上可接受」係指在合理的醫學判斷範疇內，適合與人類及動物之組織、器官及/或體液接觸使用而不引起過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

II. 使用化合物1及包含化合物1之醫藥組合物之方法

【0046】 本文提供使用化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物之方法。此等包括抑制SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)之方法；及治療有需要之個體中之病症的方法。在一些實施例中，病症由SREBP或SCAP介導。

【0047】 術語「治療(treat/treating/treatment)」係指在改善病症(諸如損傷、疾病、病理或病況)方面之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如減輕；緩解；消除症狀或使個體對損傷、疾病、病症、病理或病況更加耐受；減緩或停止退化、衰退或進展之速率；減緩病症(諸如損傷、疾病、病理或病況)之進展；使退化終點較不致衰弱；改善個體之身體或精神健康；或緩解或引起病症(諸如損傷、疾病、病理或病況)之消退。症狀之治療(包括症狀之改善)可基於客觀或主觀參數，其可包括身體

檢查、神經精神檢驗及/或精神評估之結果。本文提供治療過度增殖性病
症之方法。在一些實施例中，過度增殖性病症為癌症。本文所揭示之某些
方法可例如藉由以下來治療癌症：減少癌症之發生率；引起癌症之緩和；
減緩癌細胞之生長速率；減緩癌細胞之擴散速率；減少癌轉移或減少轉移
性腫瘤之生長；減小一或多個腫瘤之大小；減少一或多個腫瘤之數目；或
其任何組合。

【0048】 本文針對治療方法所描述之實施例亦應視為適用於以下：
化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異
構體用於治療病症(諸如損傷、疾病、病理或病況)的用途；及化合物1或
其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體用於抑
制SREBP或抑制SREBP之蛋白質水解活化所用途；及如本文所描述的化
合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構
體之其他用途；以及化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變
異構體、同位素或異構體在製造藥劑方面之用途。

A. 抑制SREBP或SCAP

【0049】 本文提供抑制SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)之
用途及方法。在一些實施例中，抑制SREBP及SCAP之組合。此類方法可
包括使SREBP與化合物1，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異
構體、同位素或異構體，或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形
劑的醫藥組合物接觸。此類方法亦可包括使SCAP與化合物1，或其醫藥
學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或包含前
述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物接觸。

【0050】 在某些實施例中，向有需要之個體投與化合物1或其醫藥

學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體以抑制 SREBP 路徑之組分。在其他實施例中，向有需要之個體投與包含醫藥學上可接受之賦形劑及化合物 1，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的醫藥組合物。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之量為相對於個體之體重的約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 之間。在一些實施例中，向有需要之個體投與每天約 0.7 mg 至約 7 g、或每天約 7 mg 至約 350 mg、或每天約 350 mg 至約 1.75 g 或每天約 1.75 至約 7 g 之化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，以抑制 SREBP 路徑之組分。在某些實施例中，如本文所描述，化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體係以醫藥組合物形式投與。

【0051】 由本文所描述之方法及用途抑制的 SREBP 路徑之組分可為 SREBP 或 SCAP。在一些實施例中，抑制 SREBP。SREBP 可為例如 SREBP-1 (諸如 SREBP-1a 或 SREBP-1c) 或 SREBP-2。在某些變化形式中，抑制 SREBP-1a、SREBP-1c 及 SREBP-2 中之兩者或三者。在一些實施例中，組分為 SREBP-1。在其他實施例中，SREBP 為 SREBP-1a。在某些實施例中，組分為 SREBP-1c。在再其他實施例中，SREBP 為 SREBP-2。在其他實施例中，SREBP 路徑之組分為 SCAP。在一些實施例中，抑制 SREBP 及 SCAP 兩者。在某些實施例中，抑制 SREBP-1a、SREBP-1c 及 SREBP-2 中之兩者或三者，且抑制 SCAP。

【0052】 抑制 SREBP 路徑之組分(諸如 SREBP 或 SCAP)可包括部分抑制或完全抑制。部分抑制可包括將 SREBP 路徑之組分的活性降低至仍

可偵測的水準。完全抑制可包括停止SREBP路徑之組分的所有活性(諸如停止SREBP或SCAP之活性)，或將SREBP路徑之組分的活性降低至低於偵測之水準。可使用此項技術中已知之任何方法直接或間接地量測SREBP路徑之組分的抑制。

【0053】 在一些實施例中，藉由例如量測由SREBP路徑組分催化之反應產物來直接量測SREBP路徑之組分的抑制。在一些實施例中，SREBP活化之抑制(例如，藉由抑制SCAP)可藉由西方墨點法且定量評定來自細胞株(諸如肝細胞株)或初代細胞(諸如小鼠、大鼠或人源之原代肝細胞)之全長及裂解SREBP-1及/或SREBP-2蛋白的含量來證實。

【0054】 在一些實施例中，藉由例如量測由SREBP調節之一或多種基因之表現量來間接量測SREBP路徑之組分的抑制。SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)之抑制可降低由SREBP (例如SREBP-1 (諸如SREBP-1a或SREBP-1c)或SREBP-2)調節的一或多種基因之表現。SCAP起活化SREBP之作用，因此抑制SCAP之活性可降低由SREBP調節的一或多種基因之表現。SREBP路徑抑制亦可藉由評定一或多種SREBP-1及/或SREBP-2之目標基因的基因轉錄量來測定，該等目標基因諸如以下中之一或多者：ACSS2、ALDOC、CYP51A1、DHCR7、ELOVL6、FASN、FDFT1、FDPS、HMGCS1、HSD17B7、IDI1、INSIG1、LDLR、LSS、ME1、PCSK9、PMVK、RDH11、SC5DL、SQLE、STARD4、TM7SF2、PNPLA3、SREBF1、SREBF2、HMGCR、MVD、MVK、ACLY、MSMO1、ACACA或ACACB。轉錄量可例如藉由轉錄體分析來評定，包括(但不限於) q-PCR。此等基因中之一種、兩種、三種、四種、五種或更多種之減少可指示SREBP活化之抑制。此內源性SREBP基因表

現之評估可在細胞株(諸如肝細胞株)或初代細胞(諸如小鼠、大鼠或人源之原代肝細胞)內評定。在一些實施例中，評估PCSK9或PNPLA3或其組合之基因轉錄量。

【0055】 因此，本文提供降低一或多種選自由以下組成之群的基因之表現之用途及方法：ACSS2、ALDOC、CYP51A1、DHCR7、ELOVL6、FASN、FDFT1、FDPS、HMGCS1、HSD17B7、IDI1、INSIG1、LDLR、LSS、ME1、PCSK9、PMVK、RDH11、SC5DL、SQLE、STARD4、TM7SF2、PNPLA3、SREBF1、SREBF2、HMGCR、MVD、MVK、ACLY、MSMO1、ACACA及ACACB，其包含使SREBP或SCAP與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸。在一些實施例中，降低PCSK9之表現。在其他實施例中，降低PNPLA3之表現。在又其他實施例中，降低PCSK9及PNPLA3兩者之表現。在某些實施例中，接觸一或多種SREBP，例如SREBP-1 (諸如SREBP-1a或SREBP-1c)或SREBP-2，或其任何組合。在其他實施例中，接觸SCAP。在又其他實施例中，接觸SREBP-1a、SREBP-1c、SREBP-2及SCAP中之一或多者。在某些實施例中，SREBP路徑之組分的抑制可治療由SREBP介導之病症，諸如如本文所描述之病症。因此，在某些實施例中在有需要之個體中降低如上文所描述之一或多種基因的表現。

【0056】 間接偵測SREBP路徑抑制之另一方法可包括：血清饑餓在LSS啟動子之控制下表現螢光素酶的肝細胞株(HepG2)以誘導SREBP活化及增加的螢光素酶表現。可接著用化合物(諸如化合物1)或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體處理細胞。在處理之

後，螢光素酶活性之降低反映SREBP活化之抑制，且化合物之非細胞毒性可藉由LDH釋放評定。

B. 治療病症

【0057】 本文提供治療有需要之個體中之病症的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在一些實施例中，本文提供治療有需要之個體中之病症的用途及方法，其包含向個體投與包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一些實施例中，病症由SREBP介導。

【0058】 本文所描述之用途及治療方法可使用化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

1. 代謝病症

【0059】 在一些實施例中，病症為代謝病症，諸如影響脂質代謝、膽固醇代謝或胰島素代謝之病症。在某些實施例中，病症係關於脂質代謝、膽固醇代謝或胰島素代謝，例如由於肝臟中之脂肪堆積所致之肝病或心血管疾病。

【0060】 在一些實施例中，病症為肝病，諸如慢性肝病。在一些實施例中，肝病由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。在一些實施例中，肝病由SREBP介導。在某些實施例中，肝病由SREBP之下游基因目標(諸如PNPLA-3)介導。在其他實施例中，肝病由SCAP介導。因此，在一些實施例中，本文提供治療有需要之個體中之肝病的用途及方

法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。慢性肝病可為例如原發性酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。在一些實施例中，肝病為脂肪肝、肝炎或肝纖維化，或其組合。

【0061】 在某些實施例中，肝病為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。NAFLD為一組係關於肝臟中之脂肪堆積的病況。非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)為包括肝炎之NAFLD形式。在NASH中，肝炎可導致可為不可逆的肝損傷及疤痕，且其亦可進展至肝硬化及肝功能衰竭。NAFLD及NASH與代謝病症相關，諸如肥胖、血脂異常、胰島素抗性及2型糖尿病。與NAFLD及NASH相關之其他病症包括增加的腹部脂肪及高血壓。在一些實施例中，NASH由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。

【0062】 在一些實施例中，本文提供治療有需要之個體中之NASH的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。NASH之治療可包括減少平均肝脂肪含量，其可例如藉由磁共振成像(MRI)、磁共振彈性成像(MRE)、超音波或電腦化斷層掃描(CT)來評估；肝酶丙胺酸轉胺酶(ALT)之減少；肝酶天冬胺酸轉胺酶(ALT)之減少；經由肝活組織檢查之組織學評分所評估之肝炎的減輕；經由肝活組織檢查之組織學評分所評估之肝纖維化的減輕；經由肝活組織檢查之組織學評分所評估之肝脂肪含量的減少；或其任何組合。NASH之治療可使用NAFLD活性得分(NAS)；或脂肪變性、活性及纖維化

得分(SAF)；或其他NASH診斷及/或評分量度(諸如FIB4或ELF)來進行評估。

【0063】 本文進一步提供治療有需要之個體中之病症的用途及方法，其中病症為與NASH相關之肝纖維化，該等用途及方法包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一些實施例中，肝纖維化由SREBP介導。肝纖維化之治療可例如藉由以下來評估：磁共振成像(MRI)、磁共振彈性成像(MRE)、超音波或電腦化斷層掃描(CT)；肝酶丙胺酸轉胺酶(ALT)之減少；肝酶天冬胺酸轉胺酶(ALT)之減少；經由肝活組織檢查之組織學評分所評估的肝炎及/或纖維化之減輕；或其任何組合。

【0064】 本文進一步提供治療有需要之個體中之病症的用途及方法，其中病症為脂肪肝病，該等用途及方法包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一些實施例中，脂肪肝病由SREBP介導。在某些實施例中，當個體肝臟之脂肪含量為5%或更大時，個體可能患有脂肪肝病。在一些實施例中，患有脂肪肝病之個體患有NASH，或與NASH相關之肝纖維化。在某些實施例中，患有脂肪肝病之個體尚未經診斷患有NASH或與NASH相關之肝纖維化。脂肪肝病之治療可例如藉由以下來評估：磁共振成像(MRI)、磁共振彈性成像(MRE)、超音波或電腦化斷層掃描(CT)；肝酶丙胺酸轉胺酶(ALT)之減少；肝酶天冬胺酸轉胺酶(ALT)之減少；經由肝活組織檢查之組織學評分所評估的肝炎之減輕；經由肝活組織檢查之組織學評分所評估的肝纖維化

之減輕；經由肝活組織檢查之組織學評分所評估的肝脂肪含量之減少；或其任何組合。

【0065】 在本文所提供之治療肝病之用途及方法(諸如治療肝纖維化、脂肪肝病或NASH之方法)的一些實施例中，相對於個體之體質量，向個體投與在約0.01 mg/kg至約100 mg/kg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在一些實施例中，向有需要之個體投與每天約0.7 mg至約7 g、或每天約7 mg至約350 mg、或每天約350 mg至約1.75 g或每天約1.75至約7 g之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在某些實施例中，如本文所描述，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體係以醫藥組合物形式投與。

【0066】 可用本文所描述之化合物或醫藥組合物治療之其他代謝病症可包括例如胰島素抗性、高血糖症、糖尿病、血脂異常、脂肪病變、肥胖及代謝症候群。在一些實施例中，代謝病症由遺傳因素介導。在其他實施例中，代謝病症由一或多種環境因素介導，諸如富含脂肪之飲食、或富含糖之飲食或其組合。在一些實施例中，代謝病症由SREBP介導。在一些實施例中，糖尿病為I型糖尿病。在某些實施例中，糖尿病為II型糖尿病。

【0067】 本文提供治療有需要之個體中之糖尿病的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。糖尿病(Diabetes) (亦稱為糖尿病(diabetes mellitus))係指其特徵通常在於葡萄糖產生及利用中之代謝缺陷的疾病或病況，其導致未

能保持體內適當之血糖含量。在一些實施例中，糖尿病為II型糖尿病，其特徵在於胰島素抗性，其中胰島素失去其在大範圍濃度內發揮其生物作用之能力。在一些實施例中，糖尿病由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。

【0068】 本文進一步提供治療有需要之個體中之胰島素抗性的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。假設胰島素抗性會整合高血壓、葡萄糖不耐、高胰島素血症、三酸甘油酯含量增加、HDL膽固醇降低及中樞性及整體性肥胖的集群。「代謝症候群」係指病況之類似集群，其可包括腹部肥胖、高血壓、高血糖、高血清三酸甘油酯(諸如升高的空腹血清三酸甘油酯)及低HDL水準，且與罹患心血管疾病及/或II型糖尿病之風險相關。本文進一步提供治療有需要之個體中之代謝症候群的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一些實施例中，代謝症候群或胰島素抗性由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。

【0069】 在本文所提供之治療胰島素抗性、高血糖症、糖尿病、肥胖或代謝症候群之用途及方法的一些實施例中，相對於個體之體重，向個體投與在約0.01 mg/kg至約100 mg/kg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在一些實施例中，向有需要之個體投與每天約0.7 mg至約7 g、或每天約7 mg至約350 mg、或每天約350 mg至約1.75 g或每天約1.75至約7 g之化合物1或其醫藥學上可接

受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在某些實施例中，如本文所描述，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體係以醫藥組合物形式投與。

【0070】 在其他實施例中，代謝病症為血脂異常。因此，在其他實施例中，本文提供治療有需要之個體中之血脂異常的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。血脂異常係指一或多種脂質或一或多種脂蛋白或其任何組合之異常血漿含量。血脂異常可包括一或多種脂質及/或一或多種脂蛋白之降低含量或升高含量，或降低及升高含量之組合(例如，一種類型之脂質的升高含量及另一類型之脂質及/或脂蛋白的降低含量)。血脂異常可包括(但不限於)升高之低密度脂蛋白膽固醇(LDL)、升高之脂蛋白元B、升高之三酸甘油酯(TG)、升高之脂蛋白(a)、升高之脂蛋白元A、降低之高密度脂蛋白膽固醇(HDL)或降低之脂蛋白元A1，或其任何組合。血脂異常(諸如異常膽固醇或異常TG含量)與血管疾病(諸如心臟病發作或中風)、動脈粥樣硬化及冠狀動脈疾病之增加的風險相關。在本文所提供之方法之一些實施例中，血脂異常為高脂血症。高脂血症係指在血液中存在異常升高之脂質含量，且可包括(1)高膽固醇血症(升高之膽固醇含量)；(2)高三酸甘油酯血症(升高之三酸甘油酯含量)；及(3)組合型高脂血症(高膽固醇血症及高三酸甘油酯血症之組合)。血脂異常可起因於遺傳傾向性及飲食之組合，且可與超重、糖尿病或代謝症候群相關。脂質病症亦可由於某些藥物(諸如用於已進行器官或組織移植之患者之抗排斥反應方案的彼等藥物)而產生。在一些實施例中，血脂異常(諸如高脂血症)由SREBP路徑之組分(諸

如SREBP或SCAP)介導。因此，在一些實施例中，本文提供在有需要之個體中降低膽固醇含量、調節膽固醇代謝、調節膽固醇分解代謝、調節膳食膽固醇之吸收、逆轉膽固醇轉運或降低三酸甘油酯的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0071】 在本文所提供之治療血脂異常之用途及方法的一些實施例中諸如如本文所提供，在有需要之個體中降低膽固醇含量、調節膽固醇代謝、調節膽固醇分解代謝、調節膳食膽固醇之吸收、逆轉膽固醇轉運或降低三酸甘油酯，相對於個體之體重，向個體投與在約0.01 mg/kg至約100 mg/kg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在一些實施例中，向有需要之個體投與每天約0.7 mg至約7 g、或每天約7 mg至約350 mg、或每天約350 mg至約1.75 g或每天約1.75至約7 g之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在某些實施例中，如本文所描述，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體係以醫藥組合物形式投與。

【0072】 在再其他實施例中，本文所提供之治療有需要之個體中之脂肪病變的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一些實施例中，脂肪病變與代謝症候群相關。在一些實施例中，脂肪病變由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。

【0073】 在某些實施例中，本文提供治療有需要之個體中之膽石的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。膽石可與膽囊炎、胰臟炎或肝炎相關。在某些實施例中，膽石為膽固醇膽石，其可在膽液含有高濃度之膽固醇且不含有足夠的膽汁鹽時形成。在一些實施例中，可包括膽固醇膽石病之膽石由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。

【0074】 在其他實施例中，病症為胰臟炎。在又其他實施例中，病症為內毒素休克、全身性發炎或黃瘤(xanthoma)。在又其他實施例中，病症為動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、心絞痛、頸動脈疾病、中風或腦動脈硬化。在某些實施例中，前述病症中之任一者由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。

【0075】 在本文所提供之治療膽石、胰臟炎、內毒素休克、全身性發炎、黃瘤、動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、心絞痛、頸動脈疾病、中風或腦動脈硬化之用途及方法的一些實施例中，相對於個體之體重，向個體投與在約0.01 mg/kg至約100 mg/kg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在一些實施例中，向有需要之個體投與每天約0.7 mg至約7 g、或每天約7 mg至約350 mg、或每天約350 mg至約1.75 g或每天約1.75至約7 g之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在某些實施例中，如本文所描述，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體係以醫藥組合物形式投與。

【0076】 在任一以上實施例中之一些實施例中，個體超重、肥胖、

具有胰島素抗性、為糖尿病前期或患有II型糖尿病。在前述實施例中之任一者之某些實施例中，個體患有NASH。

2. 過度增殖性病症

【0077】 在其他實施例中，病症為過度增殖性病症。因此，在一些實施例中，本文提供治療有需要之個體中之過度增殖性病症的用途及方法，其包含向個體投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；或包含前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0078】 如上文所描述，脂肪酸、膽固醇及三酸甘油酯之代謝可在過度增殖性病症(諸如癌症)中起作用。通常，在將非癌細胞轉化為癌細胞期間，細胞代謝自分解代謝過程轉變為合成代謝過程。視腫瘤類型而定，腫瘤細胞可合成至多95%飽和及單不飽和脂肪酸。一些癌症展現脂肪酸及其他脂質(諸如膽固醇)以及類固醇(諸如雄激素)之合成增加。升高的脂肪酸合成酶(FAS)表現可誘導癌細胞進展至S期，且FAS表現之抑制可降低細胞生長且可誘導細胞凋亡。因此，SREBP路徑之組分可在過度增殖性病症中起作用。

【0079】 過度增殖性病症(其為與某種程度之異常細胞增殖相關之病症)可為良性或惡性的。良性過度增殖性病症可包括癌前病症。

【0080】 在本文所提供之用途及方法之一些實施例中，病症為良性過度增殖性病症。在一些實施例中，良性過度增殖性病症由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。在其他實施例中，病症為惡性過度增殖性病症。在一些實施例中，惡性過度增殖性病症由SREBP路徑之組分(諸如SREBP或SCAP)介導。

【0081】 在一些實施例中，過度增殖性病症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。

【0082】 在一些實施例中，過度增殖性病症為軟組織肉瘤、膀胱癌、子宮內膜癌、皮膚癌、結腸癌、血液癌、胎盤癌、腦癌、腎癌、肺癌或骨癌。肉瘤可包括在骨骼及軟組織中開始之癌症。肉瘤包括例如結締組織癌，諸如肌肉癌。

【0083】 在治療有需要之個體中之過度增殖性病症之用途及方法的一些實施例中，如本文所描述，相對於該個體之體重，投與約0.01 mg/kg至約100 mg/kg之間的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在一些實施例中，相對於個體之體重，向有需要之個體投與每天約0.7 mg至約7 g、或每天約7 mg至約350 mg、或每天約350 mg至約1.75 g或每天約1.75至約7 g之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在某些實施例中，如本文所描述，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體係以醫藥組合物形式投與。

III. 劑量及投藥方法

【0084】 根據所揭示之用途及方法中之任一者向有需要的個體投與之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之劑量可在化合物1及其特定醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體；投藥方法；所治療之特定病症；及個體特徵(諸如體重、性別及/或年齡)之間變化。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之量為治療有效量。

【0085】 在一些實施例中，相對於個體之體重，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體之有效量在約0.01 mg/kg至約100 mg/kg之間。在一些實施例中，向有需要之個體投與每天約0.7 mg至約7 g、或每天約7 mg至約350 mg、或每天約350 mg至約1.75 g或每天約1.75至約7 g之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。在某些實施例中，如本文所描述，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體係以醫藥組合物形式投與。

【0086】 本文所提供之用途及方法中之任一者可包含向有需要之個體投與包含有效量之化合物1或其相應量的醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0087】 可經由任何適合之途徑(包括例如靜脈內、肌肉內、皮下、經口或經皮途徑)向個體投與如本文所提供之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如本文所提供之包含此等中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0088】 在某些實施例中，本文提供藉由向個體非經腸投與有效量之如本文所提供的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如本文所提供的包含有效量之前述中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來治療有需要之個體中之病症的用途及方法。在一些實施例中，病症為過度增殖性病變。在某些實施例中，過度增殖性病變為癌症。在其他實施例中，病症為脂肪肝病。在某些實施例中，病症為NASH。在一些實施例中，投藥途徑為靜脈內、動脈

內、肌肉內或皮下。在一些實施例中，投藥途徑為經皮。

【0089】 在某些實施例中，本文提供包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於治療如本文所描述之病症。在一些實施例中，預防病症，或延遲發作或延遲進展。在一些實施例中，病症為過度增殖性病症。在某些實施例中，過度增殖性病症為癌症。在某些實施例中，病症為脂肪肝病。在某些實施例中，病症為NASH。在某些實施例中，組合物包含醫藥調配物，其以一或多種單位劑型存在，例如一種、兩種、三種、四種或更多種單位劑型。

IV. 套組

【0090】 亦提供一種製品，其包含化合物1，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或包含其之醫藥組合物，或包含此等中之任一者的單位劑量，如本文所描述，其以適合之封裝形式用於本文所描述之方法。適合之封裝可包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶子、罐、可撓性封裝(flexible packaging)及其類似物。製品可進一步為經滅菌及/或密封套組。

【0091】 本文進一步提供套組，其包含化合物1，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或包含其及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。套組可用於本文所描述之方法中之任一者中。在一些實施例中，套組進一步包含說明書。套組可用於本文所描述之用途中之任一者或多者中，且因此可含有用於治療過度增殖性疾病(諸如癌症)、脂肪肝病或NASH之說明書。套組可包含一或多種容器。各組分(若存在超過一種組分)可封裝於單獨容器中，或在交叉反應及存放期准

許之情況下，一些組分可合併於一個容器中。

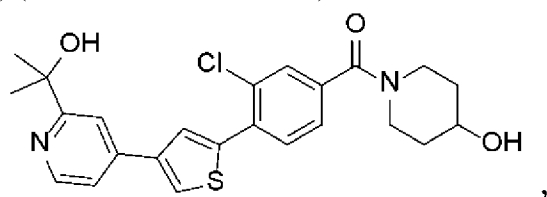
【0092】 套組可呈單位劑型、散裝封裝(例如，多劑量封裝)或次單位劑量。舉例而言，可提供套組，其含有足夠劑量之如本文中所揭示的化合物1，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，及/或適用於本文詳細描述之病症之第二醫藥活性化合物，以在延長時間段內，諸如一週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月或更長時間內為個體提供有效治療。套組亦可包括多個單位劑量之化合物1，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及使用說明書，且以足以在藥房(例如，醫院藥房或混配藥房)中儲存及使用之量封裝。

【0093】 儘管含有說明書之電子儲存媒體(例如，磁盤或光碟)亦為可接受的，但套組可視情況包括一套說明書，通常為書面說明書，涉及使用如本文所描述之方法的組分。套組所包括之說明書可包括關於組分及其投與個體之資訊。

【0094】 本說明書闡述大量例示性組態、方法、參數及其類似者。然而，應認識到，此類描述並不意欲作為本發明之範疇的限制，而是替代地作為例示性實施例之描述而提供。

列舉之實施例

【0095】 實施例I-1.一種化合物(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構

體。

【0096】 實施例I-2.一種醫藥組合物，其包含如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0097】 實施例I-3.一種抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之方法，其包含使SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物接觸。

【0098】 實施例I-4.一種抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化之方法，其包含使SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物接觸。

【0099】 實施例I-5.一種治療有需要之個體中之病症的方法，其中病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導，該方法包含向個體投與有效量的如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物。

【0100】 實施例I-6.一種治療有需要之個體中之病症的方法，其包含向個體投與有效量的如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物。

【0101】 實施例I-7.如實施例I-3至I-5中任一項之方法，其中SREBP為SREBP-1。

【0102】 實施例I-8.如實施例I-7之方法，其中SREBP-1為SREBP-

1a。

【0103】 實施例I-9.如實施例I-7之方法，其中SREBP-1為SREBP-

1c。

【0104】 實施例I-10.如實施例I-3至I-5中任一項之方法，其中SREBP為SREBP-2。

【0105】 實施例I-11.如實施例I-3至I-10中任一項之方法，其中在有需要之個體中抑制SREBP。

【0106】 實施例I-12.如實施例I-3至I-11中任一項之方法，其中在有需要之個體中抑制SCAP。

【0107】 實施例I-13.如實施例I-3至I-12中任一項之方法，其包含使SREBP或SCAP與化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或醫藥組合物接觸，其中在使SREBP或SCAP與化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或醫藥組合物接觸之後，降低一或多種選自由以下組成之群的基因之表現：ACSS2、ALDOC、CYP51A1、DHCR7、ELOVL6、FASN、FDFT1、FDPS、HMGCS1、HSD17B7、IDI1、INSIG1、LDLR、LSS、ME1、PCSK9、PMVK、RDH11、SC5DL、SQLE、STARD4、TM7SF2、PNPLA3、SREBF1、SREBF2、HMGCR、MVD、MVK、ACLY、MSMO1、ACACA及ACACB。

【0108】 實施例I-14.如實施例I-5或I-6之方法，其中病症為代謝症候群、2型糖尿病、肥胖、肝病、胰島素抗性、脂肪病變或血脂異常。

【0109】 實施例I-15.如實施例I-14之方法，其中血脂異常為高三酸甘油酯血症或升高的膽固醇含量。

【0110】 實施例I-16.如實施例I-14之方法，其中肝病為非酒精性脂肪變性肝炎、肝纖維化或肝炎，或其組合。

【0111】 實施例I-17.如實施例I-5或I-6之方法，其中病症為過度增殖性病症。

【0112】 實施例I-18.如實施例I-17之方法，其中過度增殖性病症為癌症。

【0113】 實施例I-19.如實施例I-18之方法，其中癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。

【0114】 實施例I-19-A.如實施例I-18之方法，其中癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、軟組織肉瘤、膀胱癌、子宮內膜癌、皮膚癌、結腸癌、血液癌、胎盤癌、腦癌、腎癌、肺癌或骨癌。

【0115】 實施例I-20.如實施例I-5或I-6之方法，其中病症為內毒素休克、全身性發炎或動脈粥樣硬化。

【0116】 實施例I-21.一種如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的用途，其用於製造用於抑制有需要之個體中之固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)的藥劑。

【0117】 實施例I-22.如實施例I-21之用途，其中抑制包含使SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸。

【0118】 實施例I-23.一種如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的用途，其用於製造用於抑制有需要之個體中之固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化的藥劑。

【0119】 實施例I-24.如實施例I-23之用途，其中抑制包含使SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸。

【0120】 實施例I-25.一種如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之病症的藥劑，其中病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【0121】 實施例I-26.一種如實施例I-1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之病症的藥劑。

【0122】 實施例I-27.如實施例I-21至I-25中任一項之用途，其中SREBP為SREBP-1。

【0123】 實施例I-28.如實施例I-27之用途，其中SREBP-1為SREBP-1a。

【0124】 實施例I-29.如實施例I-27之用途，其中SREBP-1為SREBP-1c。

【0125】 實施例I-30.如實施例I-21至I-25中任一項之用途，其中SREBP為SREBP-2。

【0126】 實施例I-31.如實施例I-21至I-30中任一項之用途，其中在有需要之個體中抑制SREBP。

【0127】 實施例I-32.如實施例I-21至I-31中任一項之用途，其中在有需要之個體中抑制SCAP。

【0128】 實施例I-33.如實施例I-21至I-32中任一項之用途，其中使

SREBP或SCAP與化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸，且在使SREBP或SCAP與化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸之後，降低一或多種選自由以下組成之群的基因之表現：ACSS2、ALDOC、CYP51A1、DHCR7、ELOVL6、FASN、FDFT1、FDPS、HMGCS1、HSD17B7、IDI1、INSIG1、LDLR、LSS、ME1、PCSK9、PMVK、RDH11、SC5DL、SQLE、STARD4、TM7SF2、PNPLA3、SREBF1、SREBF2、HMGCR、MVD、MVK、ACLY、MSMO1、ACACA及ACACB。

【0129】 實施例I-34.如實施例I-25或I-26之用途，其中病症為代謝症候群、2型糖尿病、肥胖、肝病、胰島素抗性、脂肪病變或血脂異常。

【0130】 實施例I-35.如實施例I-34之用途，其中血脂異常為高三酸甘油酯血症或升高的膽固醇含量。

【0131】 實施例I-36.如實施例I-34之用途，其中肝病為非酒精性脂肪變性肝炎、肝纖維化或肝炎，或其組合。

【0132】 實施例I-37.如實施例I-25或I-26之用途，其中病症為過度增殖性病變。

【0133】 實施例I-38.如實施例I-37之用途，其中過度增殖性病變為癌症。

【0134】 實施例I-39.如實施例I-38之用途，其中癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。

【0135】 實施例I-39-A.如實施例I-38之用途，其中癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、軟組織肉瘤、膀胱癌、子宮內膜癌、皮

膚癌、結腸癌、血液癌、胎盤癌、腦癌、腎癌、肺癌或骨癌。

【0136】 實施例I-40.如實施例I-25或I-26之用途，其中病症為內毒素休克、全身性發炎或動脈粥樣硬化。

【0137】 實施例I-41.一種如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物的用途，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)。

【0138】 實施例I-42.如實施例I-41之用途，其中抑制包含使SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸。

【0139】 實施例I-43.一種如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物的用途，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化。

【0140】 實施例I-44.如實施例I-43之用途，其中抑制包含使SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸。

【0141】 實施例I-45.一種如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之病症，其中病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【0142】 實施例I-46.一種如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之病症。

【0143】 實施例I-47.如實施例I-41至I-45中任一項之用途，其中SREBP為SREBP-1。

【0144】 實施例I-48.如實施例I-47之用途，其中SREBP-1為SREBP-1a。

【0145】 實施例I-49.如實施例I-47之用途，其中SREBP-1為SREBP-1c。

【0146】 實施例I-50.如實施例I-41至I-45中任一項之用途，其中SREBP為SREBP-2。

【0147】 實施例I-51.如實施例I-41至I-50中任一項之用途，其中在有需要之個體中抑制SREBP。

【0148】 實施例I-52.如實施例I-41至I-51中任一項之用途，其中在有需要之個體中抑制SCAP。

【0149】 實施例I-53.如實施例I-41至I-52中任一項之用途，其中使SREBP或SCAP與化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或醫藥組合物接觸，且在使SREBP或SCAP與化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或醫藥組合物接觸之後，降低一或多種選自由以下組成之群的基因之表現：ACSS2、ALDOC、CYP51A1、DHCR7、ELOVL6、FASN、FDFT1、FDPS、HMGCS1、HSD17B7、IDI1、INSIG1、LDLR、LSS、ME1、PCSK9、PMVK、RDH11、SC5DL、SQLE、STARD4、TM7SF2、PNPLA3、SREBF1、SREBF2、HMGCR、MVD、MVK、ACLY、MSMO1、ACACA及ACACB。

【0150】 實施例I-54.如實施例I-45或I-46之用途，其中病症為代謝

症候群、2型糖尿病、肥胖、肝病、胰島素抗性、脂肪病變或血脂異常。

【0151】 實施例I-55.如實施例I-54之用途，其中血脂異常為高三酸甘油酯血症或升高的膽固醇含量。

【0152】 實施例I-56.如實施例I-55之用途，其中肝病為非酒精性脂肪變性肝炎、肝纖維化或肝炎，或其組合。

【0153】 實施例I-57.如實施例I-45或I-46之用途，其中病症為過度增殖性病變。

【0154】 實施例I-58.如實施例I-57之用途，其中過度增殖性病變為癌症。

【0155】 實施例I-59.如實施例I-58之用途，其中癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。

【0156】 實施例I-59-A.如實施例I-58之用途，其中癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、軟組織肉瘤、膀胱癌、子宮內膜癌、皮膚癌、結腸癌、血液癌、胎盤癌、腦癌、腎癌、肺癌或骨癌。

【0157】 實施例I-60.如實施例I-45或I-46之用途，其中病症為內毒素休克、全身性發炎或動脈粥樣硬化。

【0158】 實施例I-61.一種治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)的方法，其包含向個體投與有效量之如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物。

【0159】 實施例I-62.一種如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎

(NASH)。

【0160】 實施例I-63.一種如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)的藥劑。

【0161】 實施例I-64.一種治療有需要之個體中之過度增殖性病症的方法，其包含向個體投與有效量之如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物。

【0162】 實施例I-65.一種如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素、或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之過度增殖性病症。

【0163】 實施例I-66.一種如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如實施例I-2之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之過度增殖性病症的藥劑。

【0164】 實施例I-67.如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)。

【0165】 實施例I-68.如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化。

【0166】 實施例I-69.如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之

鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於治療有需要之個體中之病症，其中病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【0167】 實施例I-70.如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於治療有需要之個體中之病症。

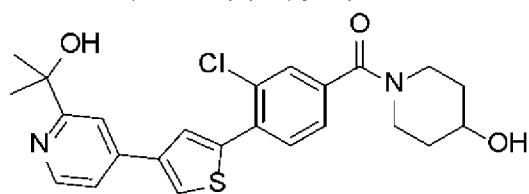
【0168】 實施例I-71.如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【0169】 實施例I-72.如實施例I-1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於治療有需要之個體中之過度增殖性病變。

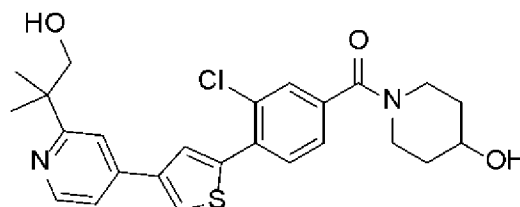
實例

【0170】 以下實例僅為說明性的且不意欲以任何方式限制本發明之任何實施例。

【0171】 在一些情況下，生物實例1-6將化合物1與其單碳同系物化合物2進行比較，以便展示化合物結構中之小變化可對活體外及活體內生物活性產生出人意料的變化。

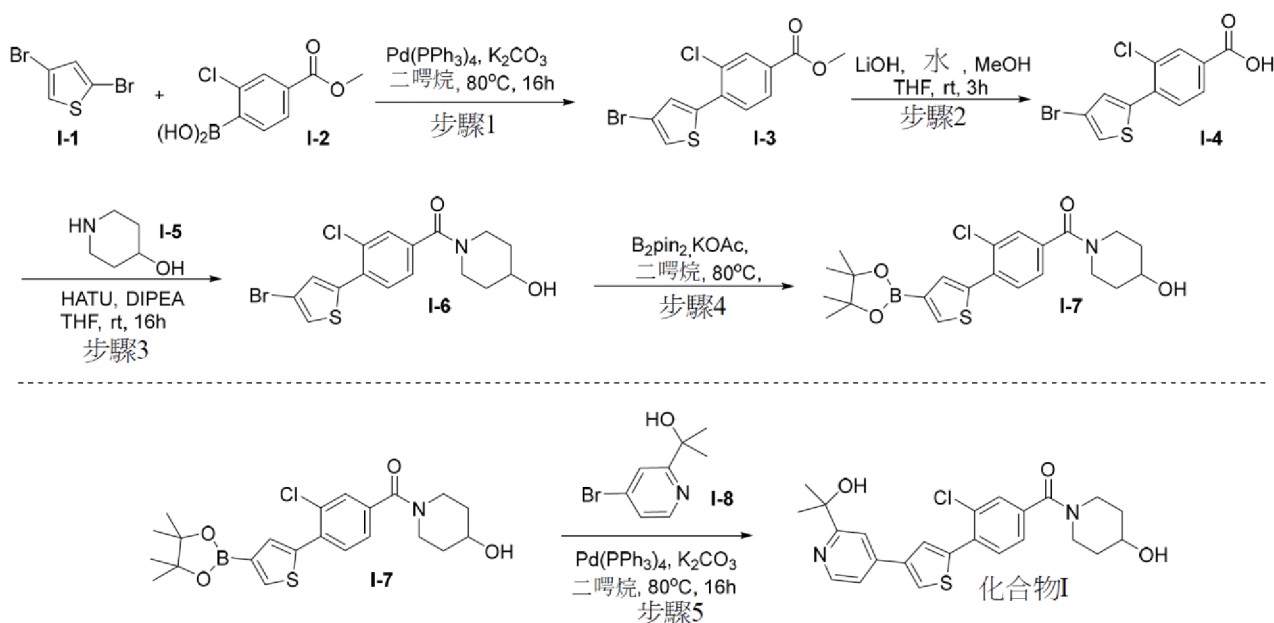


化合物1



化合物2

合成實例1：合成化合物1



根據以上流程合成化合物I。

【0172】 步驟1 -合成化合物I-3：在48 ml玻璃密封件試管中，將化合物I-1 (500 mg, 2.083 mmol)、化合物I-2 (401.00 mg, 1.88 mmol)及碳酸鉀(877.30 mg, 6.249 mmol)於水(1.5 mL)及1,4-二噁烷(5.0 mL)中之經攪拌溶液用氮氣吹掃20分鐘。在添加四(三苯基膦)鈀(240.307 mg, 0.208 mmol)之後，將反應混合物用氮氣吹掃20分鐘，且將反應物加熱至 80°C 持續16 h。藉由TLC (TLC矽膠培養盤，進行UV以使斑點視覺化)及LCMS監測反應進展。在反應完成之後，將混合物冷卻至 25°C - 30°C 且經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(30 mL)洗滌。將合併之有機層在減壓下濃縮以得到粗產物(800 mg)。經由230-400矽膠(管柱層析)使用15-20%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗化合物(800 mg)。收集適當溶離份且在減壓下濃縮以得到呈灰白色固體狀之產物I-3 (440 mg, 產率65%)。TLC系統：30%乙酸乙酯/石油醚(R_f 值= 0.50)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.60, 8.00 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0173】 步驟2 -合成化合物I-4：在0-5°C下，向化合物I-3 (440 mg, 1.337 mmol)於THF:MeOH:H₂O中之經攪拌溶液中添加LiOH水合物 (140.5 mg, 3.343 mmol)且將反應物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC (TLC矽膠培養盤，進行UV以使斑點視覺化)及LCMS監測反應進展。在反應完成之後，將反應混合物之溶劑完全蒸發，添加水，且將混合物用1 N HCl酸化且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮以得到呈灰白色固體狀之產物I-4 (380 mg, 產率65%)。TLC系統：10% MeOH/MDC (*R_f*值= 0.20)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H); LCMS: 89.66% (m/z = 316.8 [M+H])。

【0174】 步驟3 -合成化合物I-6：在0-5°C下，向化合物I-4 (360 mg, 1.139 mmol)於THF中之經攪拌溶液中添加HATU (657.8 mg, 1.708 mmol)，隨後添加DIPEA (440.8 mg, 3.417 mmol)。接著將反應混合物在0-5°C下攪拌30分鐘，隨後添加哌啶-4-醇(172.6 mg, 1.708 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h，且藉由TLC (TLC矽膠培養盤，進行UV以使斑點視覺化)及LCMS監測反應進程。在完成之後，將反應物用冰水淬滅且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，且在減壓下濃縮以得到粗物質(600 mg)。經由230-400矽膠(管柱層析)使用55-60%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化粗化合物(600 mg)。收集適當溶離份且在減壓下濃縮以得到呈灰白色固體狀之產物I-6 (390 mg, 產率56%)。TLC系統：70% EtOAc/石油醚(*R_f*值= 0.3)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.00-4.01 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.60-

1.50 (m, 2H)。LCMS: 83.24 % (m/z = 400.17[M+H])。

【0175】 步驟4 -合成化合物I-7：在48 ml密封玻璃試管中，將化合物I-6 (390 mg, 0.9789 mmol)、雙頻哪醇二硼(371.87 mg, 1.469 mmol)及乙酸鉀(289.14 mg, 2.9367 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之經攪拌溶液用氮氣吹掃10 min。在添加PdCl₂(dppf) DCM加合物(79.87 mg, 0.0979 mmol)之後，將反應混合物用氮氣吹掃20分鐘，且將反應物在80°C下加熱16 h。藉由TLC (TLC矽膠培養盤，進行UV以使斑點視覺化)及LCMS監測反應進展。在反應完成之後，將混合物冷卻至25°C-30°C且經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(2 × 30 mL)洗滌。將合併之有機層直接在減壓下濃縮以得到粗產物(800 mg)。將粗化合物(800 mg)與甲醇共蒸餾三次(每次10 ml)，且將物質用5%乙酸乙酯/石油醚攪拌，接著傾析且完全蒸發以得到所需硼酸鹽(320 mg, 產率42%)。該硼酸鹽未經進一步純化即用於下一步驟中。TLC系統：10% MeOH/DCM (R_f值= 0.3)。LCMS: 80.54% (m/z = 448.1 [M+H])及(m/z = 366.1 [M+H]，硼酸(boronic acid)之質量)。

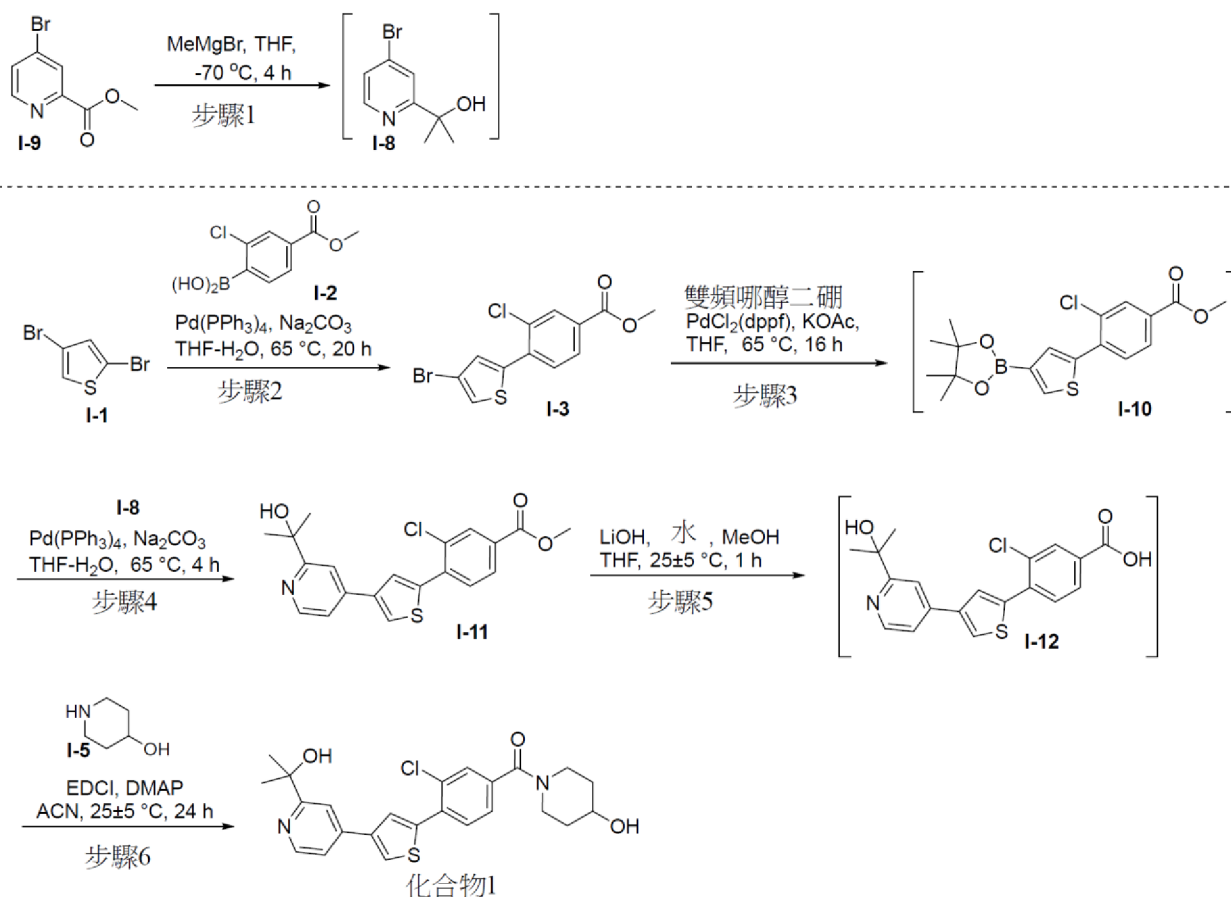
【0176】 步驟5 -合成化合物I:在48 mL密封玻璃試管中，將化合物I-7 (300 mg, 0.6696 mmol)、化合物I-8 (172.0 mg, 0.8035 mmol)及碳酸鉀(278.30 mg, 2.0088 mmol)於水(0.9 mL)及1,4-二噁烷(3.0 mL)中之經攪拌溶液用氮氣吹掃10 min。在添加四(三苯基膦)鈀(77.35 mg, 0.066 mmol)之後，將反應混合物再次用氮氣吹掃30分鐘，且將混合物在80°C下加熱16 h。藉由TLC (TLC矽膠培養盤，進行UV以使斑點視覺化)及LCMS監測反應進展。在反應完成之後，將混合物冷卻至25°C-30°C且經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(40 mL)洗滌。將合併之有機層在減壓下濃縮以得到粗物質(400 mg)。接著藉由製備型HPLC來純化粗化合物。將所收集之

溶離份在減壓下濃縮以得到呈灰白色固體狀之化合物**1** (70 mg, 25.5%)。

TLC系統 : 10% MeOH/DCM (R_f 值 = 0.3)。 **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54-8.52 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.80$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.51 (d, $J = 4.00$ Hz, 1H), 3.30-3.15 (br s, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.45-1.30 (m, 2H)。

LCMS: 97.32 % ($m/z = 457.00$ [M+H])。

合成實例2：大規模合成化合物**1**



根據以上流程替代地合成化合物**1**。

【0177】 步驟1：合成2-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(**I-8**)：在 $-70\pm 10^\circ\text{C}$ 下，在氮氣氛圍下，向化合物**I-9** (200 g, 0.9258莫耳)於四氫呋喃(3000

mL)中之經攪拌溶液中添加甲基溴化鎂溶液(3.0 M於二乙醚中) (1543 mL, 4.628莫耳)。將反應物保持在 $-65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下持續4小時且接著用飽和氯化銨溶液(2000 mL)淬滅(在 $-65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下開始淬滅且將溫度緩慢升高至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$)。分離有機層且將水層用乙酸乙酯(2000 mL)再萃取。將合併之有機層用水(2000 mL)洗滌, 乾燥且在 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下在減壓(真空100-300 mbar)下濃縮以得到呈棕色液體狀之粗化合物2-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(化合物I-9) (197 g, 粗產物), 其未經進一步管柱純化即用於步驟4中。

【0178】 步驟2：合成4-(4-溴噻吩-2-基)-3-氯苯甲酸鹽(I-3)：在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下, 在氮氣氛圍下向化合物I-1 (400 g, 1.6533莫耳)於四氫呋喃(3200 mL)中之經攪拌溶液中裝入化合物I-2 (319 g, 1.4878莫耳)及碳酸鈉水溶液(註釋：將350.18 g碳酸鈉溶解於3200 mL水中且用氮氣吹掃30分鐘)。將反應物再次用氮氣吹掃60分鐘且將四(三苯基膦)鈦(0) (76.38 g, 0.0661莫耳)添加至反應物中。將反應物加熱至 $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 持續20小時, 接著冷卻至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 且分離有機層。將水層用乙酸乙酯(2000 mL \times 2)萃取且將合併之有機層用水(2000 mL \times 2)洗滌且在 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下在減壓(真空100-300 mbar)下濃縮以得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(矽膠60-120目, 使用0-2%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)來純化粗產物。收集適當溶離份且在 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下在減壓(真空100-300 mbar)下濃縮以得到呈灰白色固體狀之4-(4-溴噻吩-2-基)-3-氯苯甲酸甲酯(化合物I-3) (265.0 g, 產率53.7%)。

【0179】 步驟3：合成3-氯-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)噻吩-2-基)苯甲酸甲酯(I-10)：在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下, 在氮氣氛圍下向化合物I-3 (250 g, 0.754莫耳)於四氫呋喃(2500 mL)中之經攪拌溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(230 g, 0.905莫耳)及乙酸鉀(223 g, 2.272莫耳)。將反應

物在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下進一步用氮氣吹掃20-30分鐘且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (27.7 g 0.0378莫耳)。將反應物加熱至 $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 持續27小時，接著冷卻至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(1000 mL)洗滌。將合併之有機層在 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下在減壓(真空100-300 mbar)下濃縮以得到粗產物。添加石油醚(1500 mL)且在攪拌30分鐘之後，自固體傾析且在 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下在減壓(真空100-300 mbar)下完全蒸發以得到呈棕色膠質塊狀物之粗產物3-氯-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)噻吩-2-基)苯甲酸甲酯(化合物I-10) (285 g，粗產物)，其未經進一步純化即用於下一步驟，產率視為100%。

【0180】 步驟4：合成3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯甲酸甲酯(I-11)：在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，在氮氣氛圍下向化合物I-8 (156.0 g，0.7219莫耳)於四氫呋喃(1248 mL)中之經攪拌溶液中裝入化合物I-10 (281.7 g，0.7439莫耳)及碳酸鈉水溶液(註釋：將153.0 g碳酸鈉溶解於1248 mL水中且用氮氣吹掃60分鐘)。將反應物進一步用氮氣吹掃60分鐘且接著將四(三苯基膦)鈣(0) (33.39 g，0.0289莫耳)添加至反應物中。將反應物加熱至 65°C 持續3小時，冷卻至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 且分離有機層。將水層用乙酸乙酯(780 mL \times 2)萃取且將合併之有機層用水(780 mL \times 2)洗滌且在 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下在減壓(真空100-300 mbar)下濃縮以得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(矽膠100-200目，使用10-30%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)來純化粗產物以得到呈灰白色固體狀之3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯甲酸甲酯(化合物I-11) (180.0 g，產率64.2%)。

【0181】 步驟5：合成3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯甲酸(化合物I-12)：在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，向化合物7 (180 g，0.4645莫耳)

於四氫呋喃(1800 mL)中之經攪拌混合物中添加甲醇(1080 mL)。將反應物冷卻至5°C且在5±5°C下緩慢添加單水合氫氧化鋰溶液(將48.8 g單水合氫氧化鋰溶解於720 mL水中)。將反應物升溫至25°C持續1小時且接著在40±5°C下在減壓(真空100-300 mbar)下蒸餾出有機溶劑。在25±5°C下將殘餘物溶解於水(1800 mL)中且用乙酸乙酯(1500 mL × 3)洗滌。使用飽和檸檬酸溶液(約60 mL)將水層pH調節至約5。將所得漿料塊狀物在25±5°C下攪拌1小時且過濾；用水(1000 mL)洗滌。在50±5°C下在減壓(真空10-30 mbar)下進一步乾燥濕固體以得到呈灰白色固體狀之3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯甲酸(化合物I-12) (150.0 g, 產率86.4%)。

【0182】 步驟6：合成(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(化合物1)：在25±5°C下，向化合物I-12 (150 g, 0.401莫耳)於乙腈(1500 mL)中之經攪拌溶液中添加N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(115.4 g, 0.602莫耳)及4-二甲胺基吡啶(73.5 g, 0.602莫耳)。在攪拌10-15分鐘之後，添加化合物I-5 (40.52 g, 0.401莫耳)且將反應混合物保持在25±5°C下持續27小時。接著將反應物用水(1500 mL)淬滅且在45±5°C下在減壓(真空100-300 mbar)下蒸餾出乙腈。接著將產物用乙酸乙酯(1500 mL)萃取，用水(1500 mL × 5)洗滌且在45±5°C下在減壓(真空100-300 mbar)下濃縮以得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(矽膠100-200目，使用0-5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑)來純化此物質。收集適當溶離份且在40±5°C下在減壓(真空100-300 mbar)下濃縮以得到呈灰白色固體狀之(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(化合物1) (92.0 g, 產率50.2%)。特徵與實例

1中之相應步驟的特徵相符。

生物實例1：報導子篩選分析

【0183】 使用SRE螢光素酶報導子構築體評估化合物1對轉錄活性SREBP之影響。在HepG2中穩定表現LSS螢光素酶轉基因之化合物1之EC50為150 nM。

【0184】 在培育培養基24小時之後，用不同的洛伐他汀(Lovastatin)濃度(10 μ M、5 μ M及1 μ M)處理細胞。在處理24小時之後，將培養盤用鋁箔覆蓋且在-80°C下冷凍隔夜。將培養盤解凍至室溫且進行螢光素酶分析。將細胞接種於96孔盤中之10% FCS DMEM培養基中且培育24小時。接著，將其換為具有化合物1或DMSO對照物之0% FCS培養基再持續24小時，此時分析其LSS_報導子之活性。

【0185】 將用於進行螢光素酶分析之試劑儲存在-20°C下。向凍乾的分析受質之試管中添加1 mL受質溶劑且充分混合。重構後之受質試管用鋁箔覆蓋從而保持其避光。將分析緩衝液解凍至室溫。向20 mL分析緩衝液中添加200 μ L經重構100 \times 受質且充分混合。在整個過程中，藉由用鋁箔覆蓋來保護經重構受質以及分析溶液(緩衝液+受質)免受光影響。

【0186】 使用多通道移液管，將100 μ L分析溶液(緩衝液+受質)直接添加至培養盤1中之各樣本孔中，將其培育30 min (用鋁箔覆蓋培養盤)。在培育30 min之後，讀取培養盤之總螢光。在培養盤光度計中讀取各孔2秒。(微量培養盤讀取器，來自Perkin Elmer之Envision微量培養盤讀取器)。在培養盤讀取器上讀取之前，採取預防措施以將培養盤精確培育30 min。

【0187】 *材料*：SREBPv1報導子細胞株：HepG2 - #32251。生長培

養基：MEM (Corning 10-010)、10% FBS、1% GlutaMax (Invitrogen目錄號35050061)、 $\mu\text{g/ml}$ 嘌呤黴素(Invitrogen目錄號A1113803)及1%青黴素-鏈黴素(Pen-Strep)。處理培養基：無酚MEM (Invitrogen目錄號51200-038)及1% GlutaMax (Invitrogen目錄號35050061)。螢光素酶分析：光切換螢光素酶分析套組(目錄號32032)。LDH分析：Pierce LDH細胞毒性分析套組(目錄號SD249616)。

生物實例2：基因表現測試

【0188】 評估化合物1對HepG2細胞基因表現之影響。

【0189】 將HepG2細胞(P2)接種於24孔盤(80,000個細胞/孔)中用於RNA萃取，且接種於96孔盤(10,000個細胞/孔)中用於細胞滴度發光(Cell Titer Glow；CTG)。所使用之培養基為DMEM且含有10% FBS。在500 nm下評估化合物1持續48小時。評估每個實驗組之兩個生物複本的RNA，且用CTG分析每個實驗組之3個生物複本。

【0190】 對於基因分析，用RNEasy套組收集RNA且20-100 ng用於與隨機引子合成cDNA。對以下基因之1 pg至100 ng cDNA進行定量PCR：ACACA、ACLY、FASN、LSS、PNPLA3。使用 $\Delta\Delta\text{CT}$ 方法將經處理細胞與作為基線的假擬或經媒劑處理之細胞進行比較來測定基因表現量。結果展示於下表1中。

表1：用化合物1處理48小時之HepG3細胞中之SREBP目標基因的Q-PCR分析，500 nM

	ACACA	ACLY	FASN	LSS	PNPLA3	總基因平均值
化合物1	0.648	0.663	0.542	0.295	0.187	0.467

生物實例3：額外基因表現測試

【0191】 根據生物實例2中所描述之程序，亦將對以下額外基因進

行定量PCR：HMGCR、MVD、MVK、ACSS1、ACSS2、ACACB、ELOVL6、SCD、SREBF1、SREBF2、SCAP、ACTB18S。

生物實例4：評估化合物1之活體外ADME特性

【0192】 評估活體外化合物1之ADME特性。結果展示於下表2中。

表2：活體外ADME特性

	動力學溶解度：平均溶解度(uM)	人類LM：半衰期 (Min)	小鼠LM：半衰期 (Min)	大鼠LM：半衰期 (Min)	Log D	活體外Fu % (Hu/Mo血漿)
化合物1	37	64.7	120	101	3.38	2.6/0.7

【0193】 *動力學溶解度程序*：在DMSO中製備化合物1之10 mM儲備溶液，接著將4 μ L儲備液添加至含有396 μ L之pH 7.4緩衝液的深孔培養盤中。在室溫下，在恆溫混勻儀上以800 rpm渦旋樣本培養盤24 h。培養盤在培育過程期間密封良好。樣本中之DMSO含量為1.0%。在最終培育中，化合物1之濃度為100 μ M。在培育期結束時，樣本培養盤以4000 rpm離心10 min且在LC-UV中對照校準曲線(CC)進行分析。

【0194】 *半衰期人類微粒體*：評估化合物1在人類肝微粒體中之穩定性。在DMSO中製備化合物1之10 mM儲備溶液且用水:乙腈(1:1)稀釋至1 mM濃度。藉由用水:乙腈(1:1)進一步稀釋來製備100 μ M工作濃度。為了製備預培育混合物，將2.5 μ L經稀釋之化合物1與75 μ L之3.33 mg/mL人類肝微粒體及85 μ L之100 mM磷酸鉀緩衝液合併，且將此混合物在37°C下預培育10 min。為了製備不含輔因子之60分鐘混合物，將32.5 μ L預培育混合物與17.5 μ L之100 mM磷酸鉀緩衝液合併且在37°C下培育60 min。為了製備含有輔因子(NADPH)之0 min樣本，將16.25 μ L預培育混合物與200 μ L含有內標之乙腈及8.75 μ L輔因子(NADPH)合併。為了製備培育混合物，將62 μ L輔因子(2.85 mM)與剩餘的培育混合物合併，且在37°C下

培育60 min。為了製備待評估之樣本混合物，將25 μ L培育混合物與200 μ L含有內標之乙腈合併且以1200 rpm渦旋5 min，接著以4000 rpm離心10 min。將上清液用水稀釋2倍且注入LC-MS/MS。藉由LC-MS/MS使用10 mM乙酸銨/0.1% FA作為水性行動相，及甲醇作為有機行動相來評估樣本混合物。

【0195】 半衰期大鼠及小鼠微粒體：遵循如上文針對人類肝微粒體所描述之類似程序，在大鼠及小鼠肝微粒體中評估化合物1。

【0196】 Log D程序：藉由辛醇/水性緩衝液分離來評估化合物1之Log D。將500 μ L有機相(1-辛醇)添加至2 mL深孔培養盤之各孔中，隨後添加含500 μ L緩衝液及15 μ L測試化合物之DMSO (0.15 mM)。將培養盤渦旋10秒且在室溫下在培養盤振盪器上以200 rpm培育1小時。在培育之後，使樣本平衡20 min且接著以4000 rpm離心30 min用於完全相分離。藉由HPLC-UV分析緩衝液及辛醇相中之測試化合物之分佈。Log D = Log (辛醇之面積/緩衝液之面積)。

生物實例5：評估化合物1之活體內藥代動力學特性

【0197】 在雄性C57 BL/6小鼠中評估藉由靜脈內及經口投與之化合物1之活體內藥代動力學特性。在用於比較之雄性C57 BL/6小鼠中評估藉由靜脈內及經口投與之化合物2的活體內藥代動力學特性。

【0198】 動物圈養於具有乾淨墊料之籠子中。提供經認證之嚙齒動物飲食。水可隨意獲得。將動物室之環境控制設定為保持22至25°C之溫度、40-70% RH之濕度及12小時光/12小時暗循環。選擇經主治獸醫認證之正常健康動物且在開始研究之前適應最少三天。

【0199】 抽血程序：使用氣體麻醉對小鼠進行麻醉。經由在眼眶後

血管叢中引導之毛細血管採集血液樣本。在各時間點，採集每個各別組之3隻小鼠的血液樣本。將血液樣本採集於預先標記之試管中。自各小鼠採集0.2至0.3 mL血液。在各時間點採集血液樣本之後，樣本在離心之前儲存於冰上。在15分鐘內離心血液樣本以分離血漿。在4°C下以1540 rcf (5000 rpm)進行離心10分鐘。將血漿分離且轉移至經預先標記之微型離心管且在-80±10°C下迅速冷凍直至進行生物分析。藉由測試項目、組、動物數目及採集時間點來鑑別樣本。

【0200】 為了評估靜脈內遞送之藥代動力學特性，經由尾部靜脈向九隻雄性C57 BL/6小鼠投與每公斤動物重量2.00 mg化合物1。在0.083、0.25、0.5、1、2、4、8及24小時，藉由自小鼠採取血液樣本來評估動物血漿中之化合物1之濃度。血漿濃度與時間之曲線圖提供於圖1中。靜脈內遞送每公斤動物重量2.00 mg化合物1之藥代動力學參數的概述提供於表3中。類似地投與化合物2以進行比較。血漿濃度與時間之曲線圖提供於表3中。靜脈內遞送每公斤動物重量2.00 mg化合物2之藥代動力學參數的概述提供於圖3中。

表3：活體內藥代動力學特性(靜脈內)

	化合物1	化合物2
劑量(mg/kg)	2.00	2.43
C0 (ng/mL)	4632.11	2672.26
T1/2 (h)	6.50	3.67
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	23838.92	2810.32
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	25708.44	2823.89
AUC _{Extra} (%)	7.27	0.48
Cl (ml/min/kg)	1.30	14.34
Vd (L/kg)	0.73	4.55
Vss (L/kg)	0.70	2.32
MRT _{0-last} (h)	7.07	2.56

【0201】 為了評估經口遞送之藥代動力學特性，向九隻雄性C57 BL/6小鼠經口投與每公斤動物重量10 mg化合物1。在0.25、0.5、1、2、

4、6、8及24小時，藉由採取血液樣本來評估動物血漿中之化合物1之濃度。血漿濃度與時間之曲線圖提供於圖2中。經口遞送每公斤動物重量10 mg化合物1之藥代動力學參數的概述提供於表4中。類似地投與化合物2以進行比較。血漿濃度與時間之曲線圖提供於表4中。經口遞送每公斤動物重量10 mg化合物2之藥代動力學參數的概述提供於圖4中。

表4：活體內藥代動力學特性(經口)

	化合物1	化合物2
劑量(mg/kg)	10.00	12.01
C _{max} (ng/mL)	7838.11	2176.93
T _{max} (hr)	0.50	0.25
t _{1/2} (h)	6.18	9.46
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	71174.48	8059.89
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	76345.99	9304.90
AUC _{Extra} (%)	6.77	13.38
MRT _{0-last} (h)	7.60	6.61
R _{sq}	0.9951	0.9906
%F	59.71	66.64

生物實例6：使用C33A子宮內膜細胞株評估化合物1之活體內藥理學

【0202】 動物圈養於具有乾淨墊料之籠子中。經認證之嚙齒動物飲食及水可隨意獲得。將動物室之環境控制設定為保持22至25°C之溫度、40-70% RH之濕度及12小時光/12小時暗循環。選擇經主治獸醫認證之正常健康動物且在開始研究之前適應最少三天。

【0203】 Balb/c裸小鼠(6-8週齡)單獨地保持在通風籠子中，各籠最多5隻動物。寢具材料(玉米芯)每週更換兩次。

【0204】 在37°C下，在含5% CO₂之空氣的氛圍中，在補充有10%熱滅活胎牛血清、100 U/mL青黴素及100 µg/mL鏈黴素的伊格爾最低必需培養基(Eagle's Minimum Essential medium)中培養C33A腫瘤細胞。每週2-3次例行地繼代培養腫瘤細胞。在指數生長期過程中採集細胞且計數以用於腫瘤接種。

【0205】 各Balb/c裸小鼠在右側腹皮下接種含C33A腫瘤細胞(1×10^6)之0.1 mL PBS 以用於腫瘤發育。

【0206】 使用測徑規在兩個維度中量測腫瘤體積每週兩次，至多20天，且使用式 $V = 0.5 a \times b^2$ 表示以 mm^3 為單位之體積，其中 a 及 b 分別為腫瘤之長直徑及短直徑。展示化合物1對腫瘤體積之影響相比於媒劑對腫瘤體積之影響的圖提供於圖5中。

生物實例7：使用A2780卵巢癌細胞株評估化合物1之活體內藥理學

【0207】 雌性小鼠(小家鼠(*Mus Musculus*))，品系*Foxn1*^{nu/nu}，6-8週大，18-22 g)由Shanghai Lingchang Bio-Technology Co., Ltd提供。將小鼠保存在恆定溫度(20-26°C)及濕度(40-70%)下的單獨通風籠中，各籠3隻動物。在整個研究時間段期間，動物免費獲取無菌飲用水及輻射滅菌乾顆粒食物(Jiangsu Province Synergy Pharmaceutical Bioengineering Co., Ltd.目錄號1010019)。藉由耳部編碼標記動物(每組10隻動物)。

【0208】 **細胞培養**：在37°C下，在含5% CO₂之空氣的氛圍中，在補充有10%熱滅活胎牛血清、100 U/mL青黴素及100 µg/mL鏈黴素的伊格爾最低必需培養基(EMEM)中培養A2780腫瘤細胞。每週兩至三次例行地繼代培養腫瘤細胞。採集在指數生長過程中生長之細胞且計數以用於腫瘤接種。使用存活率超過90%之細胞進行腫瘤接種。在培養期間每週進行黴漿菌測試且進行STR測試以驗證細胞株。

【0209】 **腫瘤接種及量測**：對各小鼠在右側腹皮下接種 1×10^6 個A2780腫瘤細胞(活細胞) /動物，其體積為0.1 mL PBS，含有/不含50% Matrigel® (Corning，目錄號：354234)，以幫助腫瘤發育。使用26計量注射針用於注射。在可觸知腫瘤之後，使用測徑規在兩個維度中量測腫瘤

體積每週兩次，且使用式： $V = 0.5 a \times b^2$ 以 mm^3 為單位表示體積，其中a及b分別為腫瘤之長直徑及短直徑。量測腫瘤大小每週兩次直至腫瘤大小達至終點大小(2000 mm^3)且對動物進行人道安樂死或向動物給藥21天且對動物進行安樂死且採集樣本用於生物分析。展示化合物1對腫瘤體積之影響相比於媒劑對腫瘤體積之影響的圖提供於圖6中。

生物實例8：化合物1對癌細胞生長抑制之評估

【0210】 評估在各種癌細胞株中所選擇之化合物抑制細胞生長之能力。用劑量在 $10 \text{ }\mu\text{M}$ 至 1 pM 之範圍內的化合物處理細胞以產生細胞株生長抑制之 IC_{50} 曲線。表5中所展示之細胞株在生長培養基中處理72小時後，在 $10 \text{ }\mu\text{M}$ 或更低的濃度下，生長減少了至少50%。表6中所展示之細胞株的生長減少了至少50%，其中 IC_{50} 大於 $10 \text{ }\mu\text{M}$ 。

【0211】 在DMSO中製備六份10倍化合物稀釋液(例如 10 mM 、 1 mM 、 $100 \text{ }\mu\text{M}$ 、 $10 \text{ }\mu\text{M}$ 、 $1 \text{ }\mu\text{M}$ 及 $0.1 \text{ }\mu\text{M}$)。獲得單個資料點之各濃度。DMSO之最終濃度為0.1%。治療持續時間為72小時。在蛋白染色分析中使用磺醯羅丹明B (Sulforhodamine B)來量測生長抑制。藥劑之活性藉由評估以下參數來判定： IC_{50} 、 GI_{50} 、 IC_{10} 、 TGI 、 LC_{50} 、 IC_{90} 及 GI_{90} (其中此等值可計算)。

表5： $\text{IC}_{50} < 10 \text{ }\mu\text{M}$ 之有反應細胞株

化合物1	
細胞株	來源組織
PLCPRF5	肝臟
C33A	子宮內膜
A2780	卵巢
SKHEP1	肝臟
SKMEL5	皮膚
CACO2	結腸
K-562	血液
L-363	血液

ACHN	腎
MDAMB468	乳房
MCF7	乳房
HEPG2	肝臟
NCIH82	肺
HT1080	結締組織
OVCAR3	卵巢
JEG3	胎盤
MT3	乳房
JIMT1	乳房
SU-DHL-6	血液
MV4-11	血液
HCT116	結腸
JAR	胎盤
ASPC1	胰臟
WSU-NHL	血液
A549	肺
22RV1	前列腺
HEK293	腎臟
MINO	血液
HCT15	結腸
SF295	腦
SKNSH	腦
LOVO	結腸
RAMOS	血液
MHHES1	骨
HL-60	血液
TE671	肌肉
A204	肌肉
MDAMB435	皮膚
THP-1	血液
PANC1005	胰臟
COLO205	結腸
EFO21	卵巢
SKBR3	乳房

表6：IC₅₀ > 10 μM或未測定之無反應細胞株

化合物1	
細胞株	組織來源
DLD1	結腸
CALU6	肺
SU-DHL-10	血液
OVCAR4	卵巢
KASUMI-1	血液

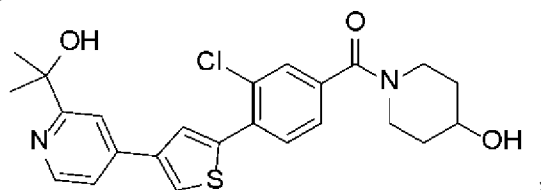
BT20	乳房
MDAMB436	乳房
MDAMB468	乳房
MG63	骨
MHHES1	骨
MIAPACA2	胰臟
MINO	血液
MT3	乳房
MV4-11	血液
NCIH292	肺
NCIH358M	肺
NCIH460	肺
NCIH82	肺
OVCAR3	卵巢
OVCAR4	卵巢
PANC1	胰臟
PANC1005	胰臟
PBMC	血液
PC3	前列腺
PLCPRF5	肝臟
RAMOS	血液
RD	肌肉
RDES	骨
SAOS2	骨
SF268	腦
SF295	腦
SKBR3	乳房
SKHEP1	肝臟
SKLMS1	子宮
SKMEL28	皮膚
SKMEL5	皮膚
SKNAS	腦
SKNSH	腦
SKOV3	卵巢
SNB75	腦
SU-DHL-10	血液
SU-DHL-6	血液
SW620	結腸
T24	膀胱
TE671	肌肉
THP-1	血液
U2OS	骨
U87MG	腦
UMUC3	膀胱

UO31	腎臟
WSU-NHL	血液

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物(3-氯-4-(4-(2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基)噻吩-2-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體。

【請求項2】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項3】

一種抑制固醇調節區域結合蛋白質(sterol regulatory element binding protein)(SREBP)之方法，其包含使該SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SREBP cleavage activating protein)(SCAP)與如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物接觸。

【請求項4】

一種抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化之方法，其包含使SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物接觸。

【請求項5】

一種治療有需要之個體中之病症的方法，其中該病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物。

【請求項6】

一種治療有需要之個體中之病症的方法，其包含向該個體投與有效量之如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物。

【請求項7】

如請求項3至5中任一項之方法，其中該SREBP為SREBP-1。

【請求項8】

如請求項7之方法，其中該SREBP-1為SREBP-1a。

【請求項9】

如請求項7之方法，其中該SREBP-1為SREBP-1c。

【請求項10】

如請求項3至5中任一項之方法，其中該SREBP為SREBP-2。

【請求項11】

如請求項3至10中任一項之方法，其中在有需要之個體中抑制SREBP。

【請求項12】

如請求項3至11中任一項之方法，其中在有需要之個體中抑制SCAP。

【請求項13】

如請求項3至12中任一項之方法，其包含使SREBP或SCAP與該化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或該醫藥組合物接觸，其中在該SREBP或SCAP與該化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或該醫藥組合物接觸之後，降低一或多種選自由以下組成之群的基因之表現：ACSS2、ALDOC、CYP51A1、DHCR7、ELOVL6、FASN、FDFT1、FDPS、HMGCS1、HSD17B7、IDI1、INSIG1、LDLR、LSS、ME1、PCSK9、PMVK、RDH11、SC5DL、SQLE、STARD4、TM7SF2、PNPLA3、SREBF1、SREBF2、HMGCR、MVD、MVK、ACLY、MSMO1、ACACA及ACACB。

【請求項14】

如請求項5或6之方法，其中該病症為代謝症候群、2型糖尿病、肥胖、肝病、胰島素抗性、脂肪病變(adiposopathy)或血脂異常。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該血脂異常為高三酸甘油酯血症或升高的膽固醇含量。

【請求項16】

如請求項14之方法，其中該肝病為非酒精性脂肪變性肝炎、肝纖維化或肝炎，或其組合。

【請求項17】

如請求項5或6之方法，其中該病症為過度增殖性病變。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該過度增殖性病症為癌症。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中該癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、軟組織肉瘤、膀胱癌、子宮內膜癌、皮膚癌、結腸癌、血液癌、胎盤癌、腦癌、腎癌、肺癌或骨癌。

【請求項20】

如請求項5或6之方法，其中該病症為內毒素休克、全身性發炎或動脈粥樣硬化。

【請求項21】

一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的用途，其用於製造用於抑制有需要之個體中之固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)的藥劑。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該抑制包含使該SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸。

【請求項23】

一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的用途，其用於製造用於抑制有需要之個體中之固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化的藥劑。

【請求項24】

如請求項23之用途，其中該抑制包含使SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、

同位素或異構體接觸。

【請求項25】

一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之病症之藥劑，其中該病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【請求項26】

一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體的用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之病症之藥劑。

【請求項27】

如請求項21至25中任一項之用途，其中該SREBP為SREBP-1。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該SREBP-1為SREBP-1a。

【請求項29】

如請求項27之用途，其中該SREBP-1為SREBP-1c。

【請求項30】

如請求項21至25中任一項之用途，其中該SREBP為SREBP-2。

【請求項31】

如請求項21至30中任一項之用途，其中在有需要之個體中抑制SREBP。

【請求項32】

如請求項21至31中任一項之用途，其中在有需要之個體中抑制SCAP。

【請求項33】

如請求項21至32中任一項之用途，其中使SREBP或SCAP與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸，且在使該SREBP或SCAP與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸之後，降低一或多種選自由以下組成之群的基因之表現：ACSS2、ALDOC、CYP51A1、DHCR7、ELOVL6、FASN、FDFT1、FDPS、HMGCS1、HSD17B7、IDI1、INSIG1、LDLR、LSS、ME1、PCSK9、PMVK、RDH11、SC5DL、SQLE、STARD4、TM7SF2、PNPLA3、SREBF1、SREBF2、HMGCR、MVD、MVK、ACLY、MSMO1、ACACA及ACACB。

【請求項34】

如請求項25或26之用途，其中該病症為代謝症候群、2型糖尿病、肥胖、肝病、胰島素抗性、脂肪病變或血脂異常。

【請求項35】

如請求項34之用途，其中該血脂異常為高三酸甘油酯血症或升高的膽固醇含量。

【請求項36】

如請求項34之用途，其中該肝病為非酒精性脂肪變性肝炎、肝纖維化或肝炎，或其組合。

【請求項37】

如請求項25或26之用途，其中該病症為過度增殖性病變。

【請求項38】

如請求項37之用途，其中該過度增殖性病變為癌症。

【請求項39】

如請求項38之用途，其中該癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、軟組織肉瘤、膀胱癌、子宮內膜癌、皮膚癌、結腸癌、血液癌、胎盤癌、腦癌、腎癌、肺癌或骨癌。

【請求項40】

如請求項25或26之用途，其中該病症為內毒素休克、全身性發炎或動脈粥樣硬化。

【請求項41】

一種如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物的用途，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)。

【請求項42】

如請求項41之用途，其中該抑制包含使該SREBP或SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸。

【請求項43】

一種如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物的用途，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化。

【請求項44】

如請求項43之用途，其中該抑制包含使SREBP裂解活化蛋白質(SCAP)與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體接觸。

【請求項45】

一種如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之病症，其中該病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【請求項46】

一種如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之病症。

【請求項47】

如請求項41至45中任一項之用途，其中該SREBP為SREBP-1。

【請求項48】

如請求項47之用途，其中該SREBP-1為SREBP-1a。

【請求項49】

如請求項47之用途，其中該SREBP-1為SREBP-1c。

【請求項50】

如請求項41至45中任一項之用途，其中該SREBP為SREBP-2。

【請求項51】

如請求項41至50中任一項之用途，其中在有需要之個體中抑制SREBP。

【請求項52】

如請求項41至51中任一項之用途，其中在有需要之個體中抑制SCAP。

【請求項53】

如請求項41至52中任一項之用途，其中使SREBP或SCAP與該化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或該醫藥組合物接觸，且在使該SREBP或SCAP與該化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或該醫藥組合物接觸之後，降低一或多種選自由以下組成之群的基因之表現：ACSS2、ALDOC、CYP51A1、DHCR7、ELOVL6、FASN、FDFT1、FDPS、HMGCS1、HSD17B7、IDI1、INSIG1、LDLR、LSS、ME1、PCSK9、PMVK、RDH11、SC5DL、SQLE、STARD4、TM7SF2、PNPLA3、SREBF1、SREBF2、HMGCR、MVD、MVK、ACLY、MSMO1、ACACA及ACACB。

【請求項54】

如請求項45或46之用途，其中該病症為代謝症候群、2型糖尿病、肥胖、肝病、胰島素抗性、脂肪病變或血脂異常。

【請求項55】

如請求項54之用途，其中該血脂異常為高三酸甘油酯血症或升高的膽固醇含量。

【請求項56】

如請求項55之用途，其中該肝病為非酒精性脂肪變性肝炎、肝纖維化或肝炎，或其組合。

【請求項57】

如請求項45或46之用途，其中該病症為過度增殖性病變。

【請求項58】

如請求項57之用途，其中該過度增殖性病症為癌症。

【請求項59】

如請求項58之用途，其中該癌症為乳癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、軟組織肉瘤、膀胱癌、子宮內膜癌、皮膚癌、結腸癌、血液癌、胎盤癌、腦癌、腎癌、肺癌或骨癌。

【請求項60】

如請求項45或46之用途，其中該病症為內毒素休克、全身性發炎或動脈粥樣硬化。

【請求項61】

一種治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)的方法，其包含向該個體投與有效量之如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物。

【請求項62】

一種如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【請求項63】

一種如請求項1之化合物，或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或其異構體，或如請求項2之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)的藥劑。

【請求項64】

一種治療有需要之個體中之過度增殖性病症的方法，其包含向該個

體投與有效量之如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項之2醫藥組合物。

【請求項65】

一種如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之個體中之過度增殖性病症。

【請求項66】

一種如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，或如請求項2之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之個體中之過度增殖性病症的藥劑。

【請求項67】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)。

【請求項68】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於抑制固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)之蛋白質水解活化。

【請求項69】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於治療有需要之個體中之病症，其中該病症由固醇調節區域結合蛋白質(SREBP)介導。

【請求項70】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異

構體、同位素或異構體，其用於治療有需要之個體中之病症。

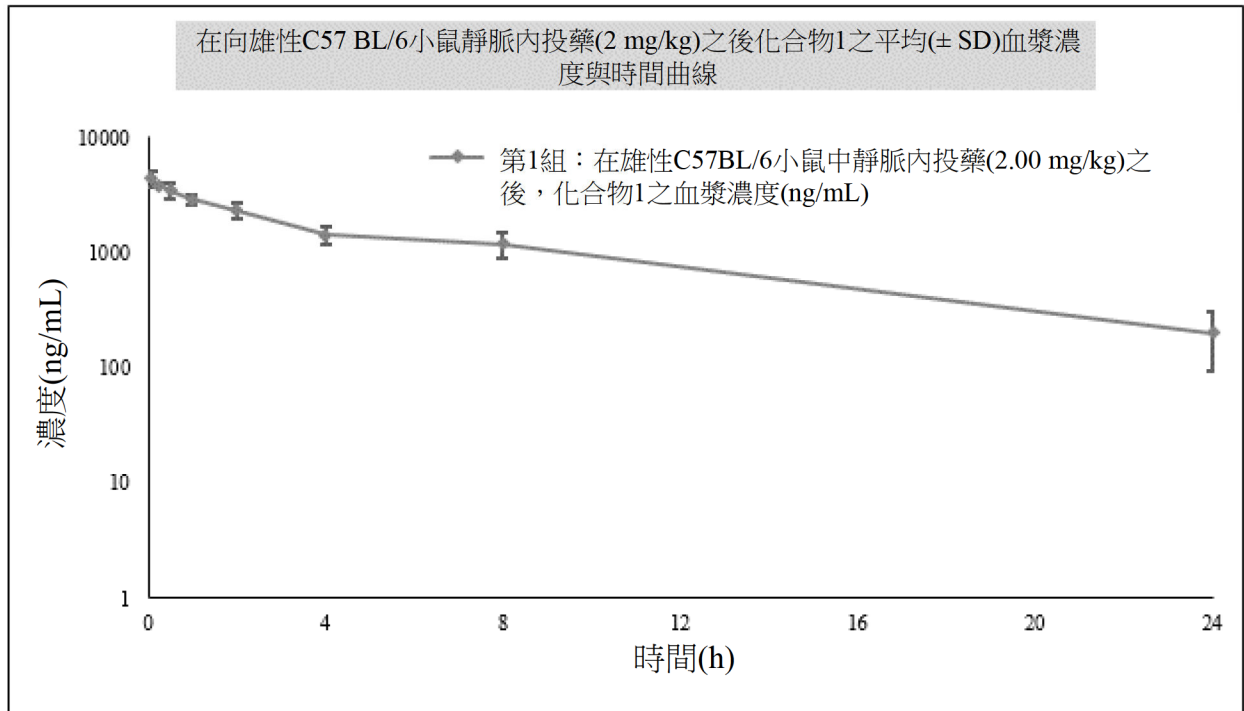
【請求項71】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於治療有需要之個體中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

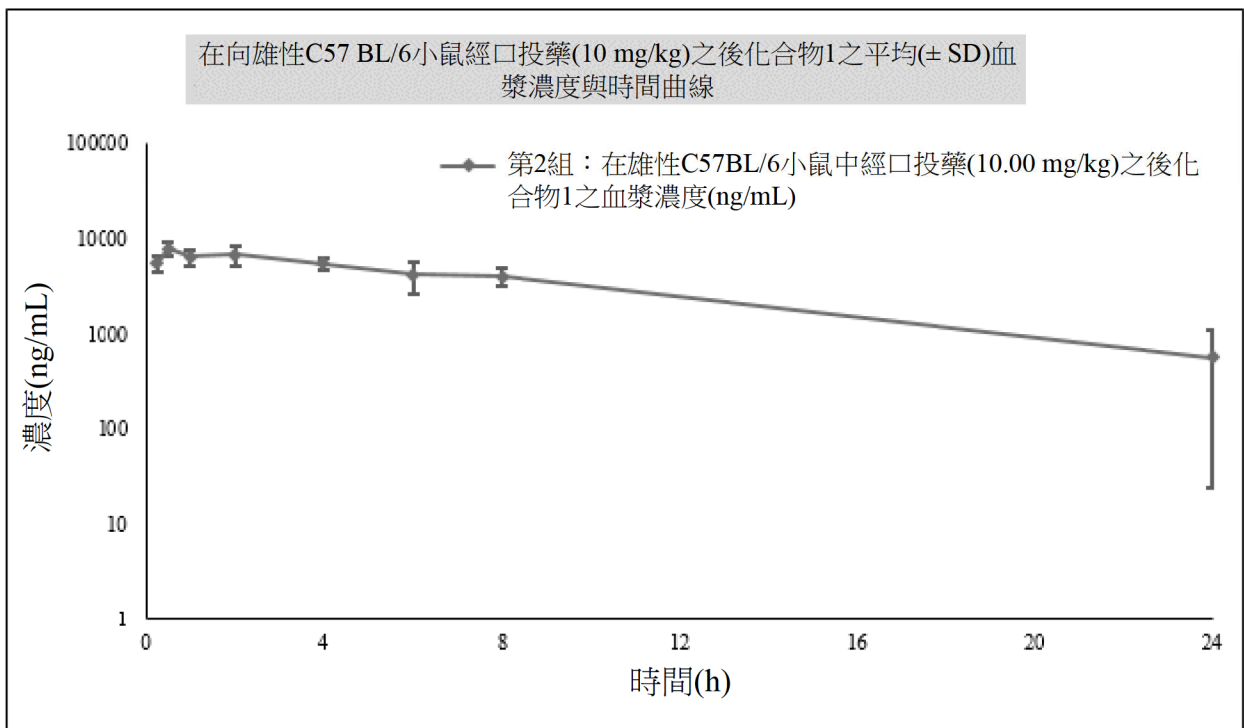
【請求項72】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體、同位素或異構體，其用於治療有需要之個體中之過度增殖性病變。

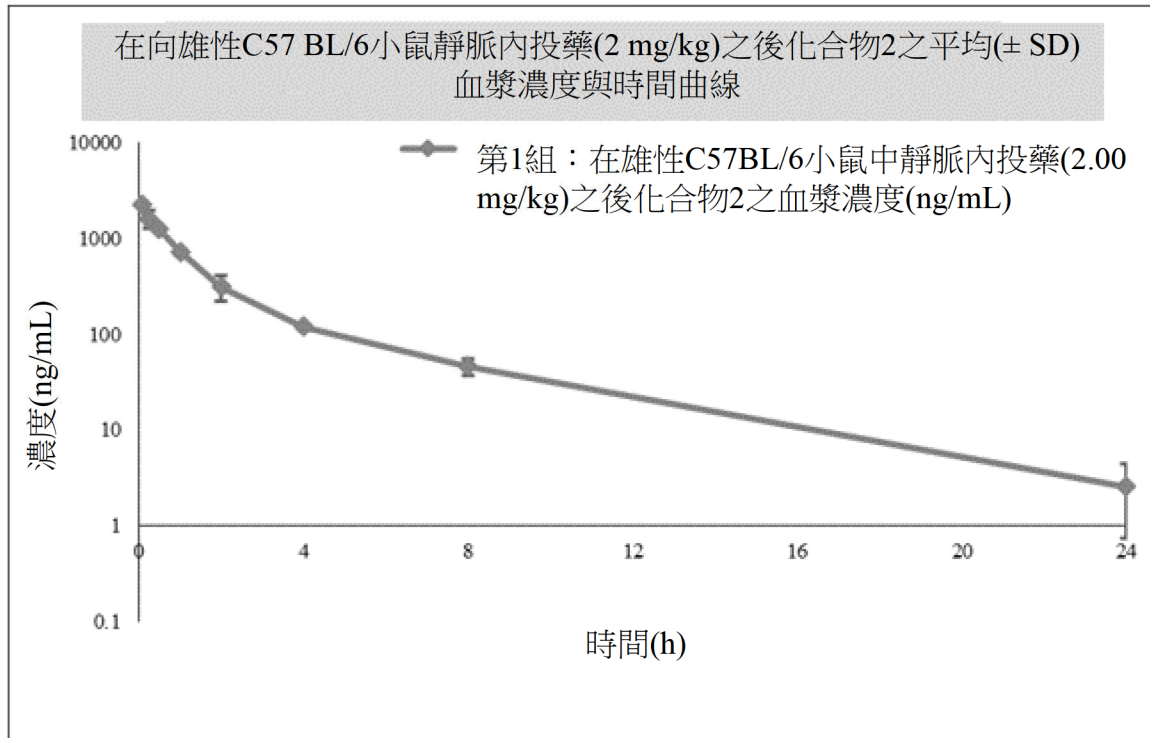
【發明圖式】



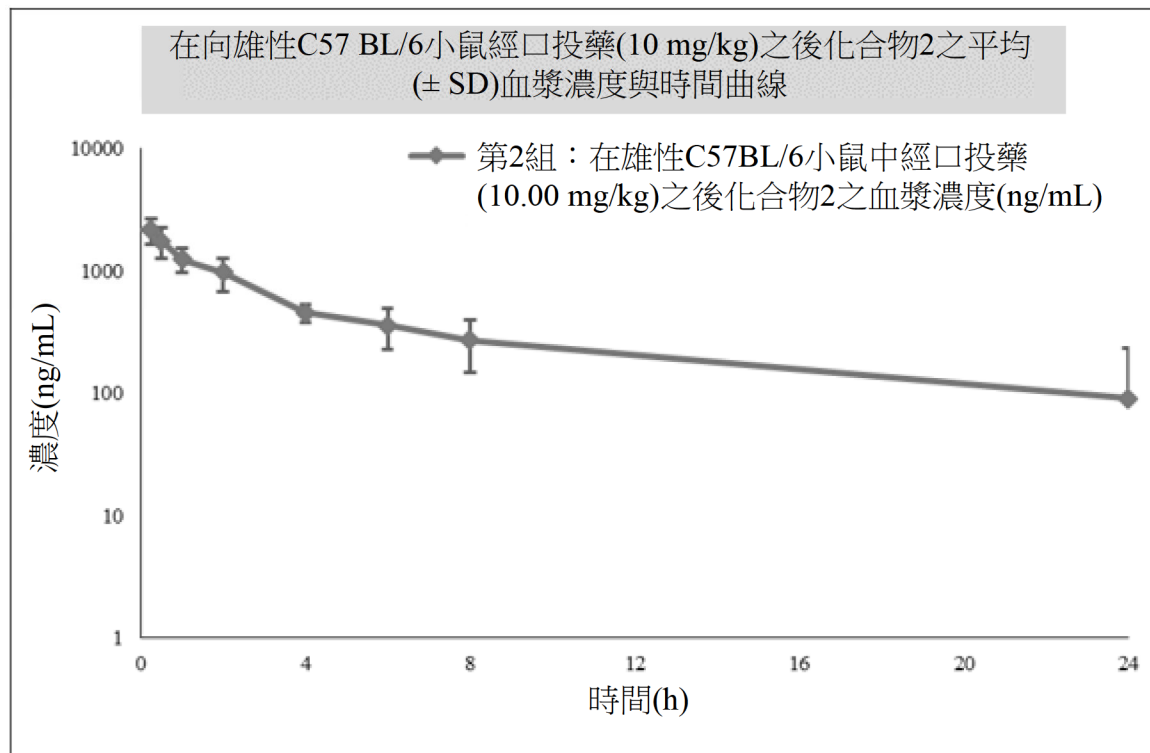
【圖1】



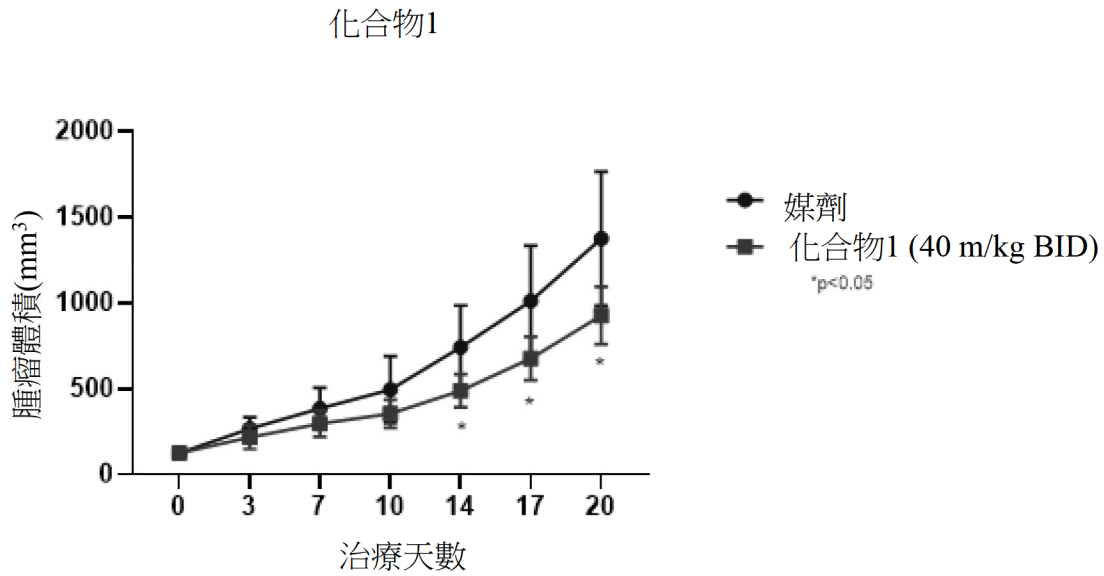
【圖2】



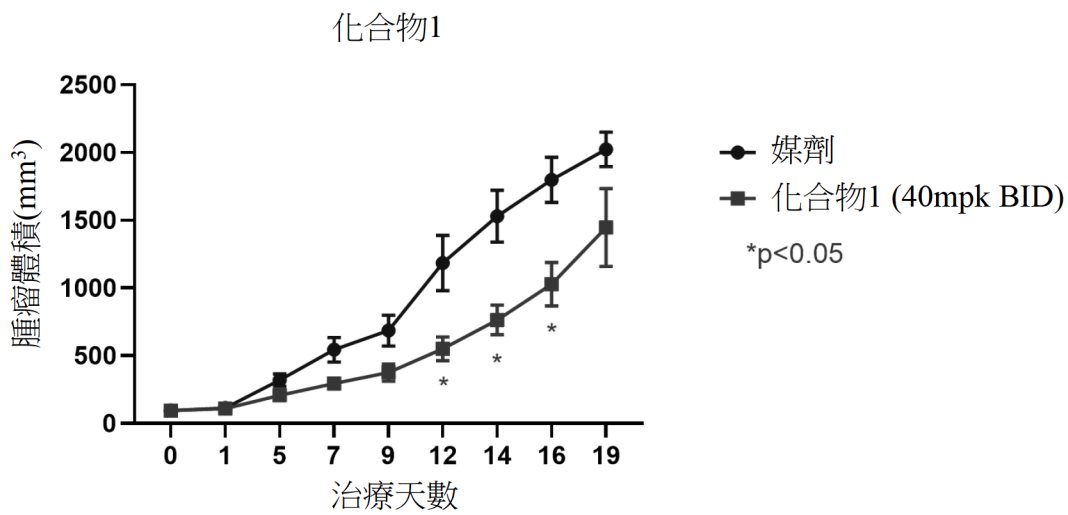
【圖3】



【圖4】



【圖5】



【圖6】