



(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 I636786 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102143227

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/575 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/28 美國

61/730,749

(71)申請人：美商英特塞普製藥公司 (美國) INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：普桑斯基 馬克 PRUZANSKI, MARK (CA)；亞多瑞尼 路希亞諾 ADORINI,
LUCIANO (IT)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

(56)參考文獻：

US 5977095

WO 02/072598A1

WO 2008/002573A2

L Zhang, et al. "FXR Protects Lung from Lipopolysaccharide-Induced Acute Injury", Mol Endocrinol, January 2012, 26(1):27~36, First Published Online December 1, 2011.

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：22 共 93 頁

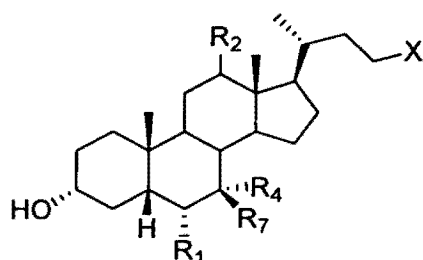
(54)名稱

肺部疾病之治療法

TREATMENT OF PULMONARY DISEASE

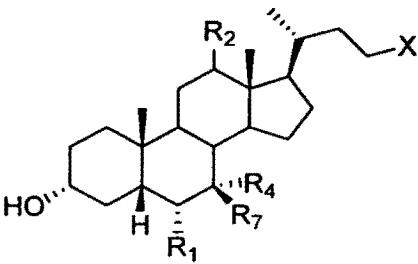
(57)摘要

本發明關於藉由使用式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽來治療肺部疾病或病況之症狀、降低肺部疾病或病況之症狀的風險、預防或緩和肺部疾病或病況之症狀、減少或抑制肺部中之發炎，及促進肺部修復的方法：



(A)。

The present invention relates to methods of treating, reducing the risk of, preventing, or alleviating a symptom of a pulmonary disease or condition, reducing or suppressing inflammation in the lung, and promoting lung repair, by using a compound of formula A:

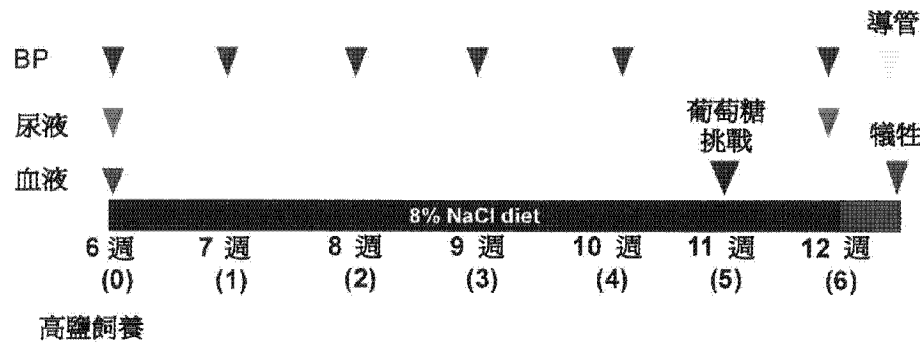


(A),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

指定代表圖：

圖 1



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

肺部疾病之治療法

Treatment of pulmonary disease

相關申請案之相互引用

● 本申請案主張於 2012 年 11 月 28 日提出之美國專利申請案 61/730,749 號的優先權及權益，該申請案係以全文內容引用方式併入本文中。

【技術領域】

[0001] 本發明關於肺部疾病之治療法。

【先前技術】

● [0002] 俗稱為肺病 (lung disease) 之肺部疾病 (pulmonary disease) 為美國第三大死因。最常確診的肺部疾病包括肺氣腫、氣喘、肺炎、結核病、肺高血壓及肺癌。肺高血壓為慢性漸進性疾病。肺高血壓中之關鍵病理變化係重塑小肺動脈，其特徵在於血管內膜、中層及外膜增厚。肺微血管床之漸進性窄化及隨後之血管阻力增加降低彼等攜帶血液的能力以及造成壓力提高。隨著時間推移，提高之壓力誘發右心室 (RV) 適應性肥大，最終導致心臟衰竭及導致病患死亡。

[0003] 肺高血壓可由許多因素的組合而造成，該等因素包括自體免疫疾病（諸如硬皮症及類風濕性關節炎）、心臟先天缺陷、肺部血栓（肺栓塞）、鬱血性心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、HIV 感染、長時間低血氧濃度、肺病（諸如 COPD 及肺纖維化）、各種藥物及物質濫用及/或阻塞型睡眠呼吸中止症。雖然肺高血壓之確切病理生理學仍然未知，但有愈來愈多證據顯示先天及後天免疫發炎及活化在肺高血壓之發展與進程中為關鍵角色（Price 等人，Chest 2012, 141:210-221）。

[0004] 已發展數種治療劑用於肺高血壓之醫學管理，包括類前列腺素、內皮素受體拮抗劑、磷酸二酯酶第 5 型抑制劑、可溶性鳥苷酸環化酶刺激物及兩種 PDE5 抑制劑—它達拉非（tadalafil）及西地那非（sildenafil）。一氧化氮（NO）為肺動脈中之平滑肌細胞的有效鬆弛劑，其係經由環 GMP（cGMP）發揮活性。細胞內 cGMP 水準取決於許多磷酸二酯酶（PDE）之活化，該等 PDE 當中 PDE5 係在肺循環中最大量表現的同型異構物。

[0005] 急性肺部損傷（ALI）及其更嚴重形式—急性呼吸道窘迫症候群（ARDS）—的特徵在於肺部之氣腔（air spaces）及肺實質的局部急性發炎反應。ALI 及 ARDS 為急性呼吸衰竭的主因，且與重症病患之高發病率及死亡率相關。ARDS 在美國這樣規模的國家每年造成 36,000 人死亡。雖然 ALI 及 ARDS 病患管理已進步，諸如肺部保護性換氣，但仍需要有效治療。

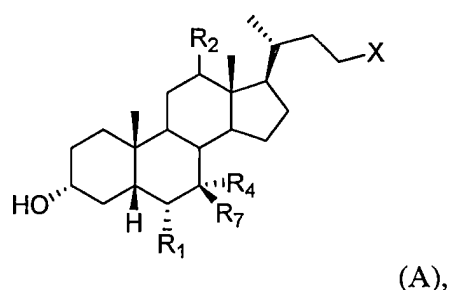
[0006] 類法尼醇 X 受體 (farnesoid X receptor, FXR) 為在不同器官 (包括脂肪組織、肝、腎、腎上腺、腸及血管床) 中高度表現之核受體家族成員 (Lefebvre, *Physiol. Rev.* 2009)。FXR 訊息傳遞調節數種代謝途徑、調節三甘油酯、膽固醇、葡萄糖及能量恆定, 以及可能藉由提高 NO 產生以及減少血管內膜增生 (neointima proliferation) 及血管發炎而影響動脈粥樣硬化之發病機制 (Lefebvre, *Physiol. Rev.* 2009)。FXR 亦表現在大鼠肺動脈內皮細胞 (EC) 中 (He, F. 等人, *Circulation Research* 2006, 98: 192-199)。EC 中之 FXR 活化導致內皮素 (ET)-1 (一種有效的血管收縮物質) 表現調降。操控血管 EC 中之 ET-1 表現可用於控制肺高血壓。又, FXR 活化抑制肺部之發炎及促進損傷後之肺部修復。FXR 剔除小鼠顯示出肺部發炎增加及在由脂多醣治療誘發之急性肺部損傷之後肺部再生有缺陷。活體外, FXR 活化顯示抑制 P-選擇素 (P-selectin) 之表現及誘發 Foxm 1b 表現。在發炎小鼠模型中該等效果一起降低肺部的穿透性, 抑制白血球移出循環及進入發炎組織, 以及促進肺部修復 (Zhang, L., *Mol. Endocrinol.* 2012, 26(1): 27-36)。在肺纖維化小鼠模型觀察到相似結果 (Zhou 等人, 2013, 761-65)。該等發現支持 FXR 或其促效劑抑制肺部損傷及促進用於治療發炎所誘發之肺部損傷的肺部修復之潛在能力。

[0007] 由於當前治療法對於改善罹患肺病 (諸如肺高血壓) 之病患的存活率效率不高, 故急切需要其他療

法。本發明係針對此等需求。

【發明內容】

[0008] 本發明係關於一種治療受試者之肺部疾病或病況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀之方法，其包括對該受試者投予治療有效量之式 A 的化合物：



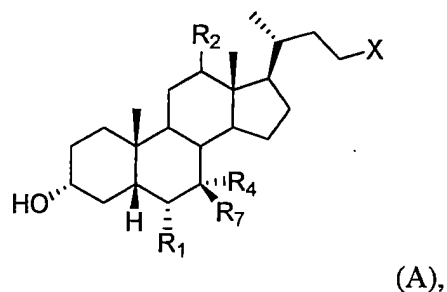
或其藥學上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0009] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療受試者之肺部疾病或病況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀之藥物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0010] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療受試者之肺部疾病或病況狀況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況狀況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0011] 本發明另外關於一種減少或抑制受試者之肺

部發炎的方法，其包括對該受試者投予治療有效量之式 A 的化合物：

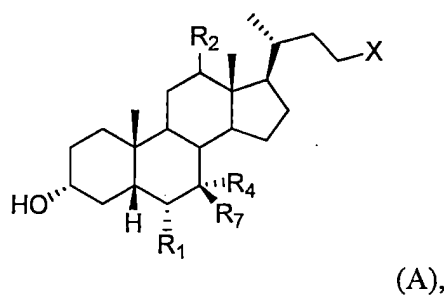


或其藥學上可接受之鹽，其中 R₁、R₂、R₄、R₇ 及 X 如本文所界定。

[0012] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造減少或抑制受試者之肺部發炎的藥物，其中 R₁、R₂、R₄、R₇ 及 X 如本文所界定。

[0013] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用以減少或抑制受試者之肺部發炎，其中 R₁、R₂、R₄、R₇ 及 X 如本文所界定。

[0014] 本發明另外關於一種促進受試者之肺部修復的方法，其包括對該受試者投予治療有效量之式 A 的化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中 R₁、R₂、R₄、R₇ 及 X 如本文所界定。

[0015] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造促進受試者之肺部修復的藥物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0016] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用以促進受試者之肺部修復，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0017] 本發明另外關於用於治療受試者之肺部疾病或病況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀、或減少或抑制受試者肺部中之發炎，或促進受試者之肺部修復的包含式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之載劑或賦形劑的藥學組成物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0018] 本發明另外關於用於治療受試者之肺部疾病或病況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀、或減少或抑制受試者肺部中之發炎的方法，或促進受試者肺部修復的方法之包含本發明化合物的套組，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0019] 除非另外界定，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與熟悉本發明所屬技術的人士一般瞭解之相同意義。在矛盾情況下，以本說明書（包括定義）為主。在本說明書中，除非另外清楚描述，否則單數形亦包括複數形。雖然實務上可使用與本文所述之方法及材料相

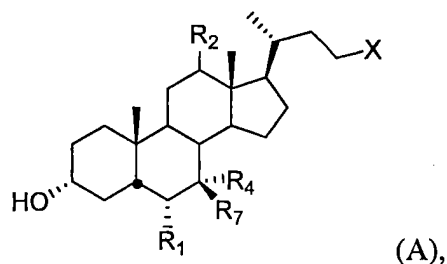
似或等效者，但後下描述適用之方法及材料。本文所提及之所有出版品、專利申請案及其他參考資料係以引用方式併入。本文所引用之參考資料不被承認為本主張之發明的先前技術。此外，該等材料、方法及實例僅為舉例說明，且不希望其具有限制性。

[0020] 本發明之其他特徵及優點將由以下詳細描述及申請專利範圍明瞭。

發明詳細說明

[0021] 本發明關於一種藉由對有需要之受試者投予 FXR 促效劑來治療肺部疾病或病況之症狀、降低肺部疾病或病況之症狀的風險、預防或緩和肺部疾病或病況之症狀的方法、減少或抑制肺部中之發炎的方法，及促進肺部修復的方法。

[0022] 尤其是，本發明係關於一種治療受試者之肺部疾病或病況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀之方法，其包括對有需要之受試者投予治式 A 的化合物：



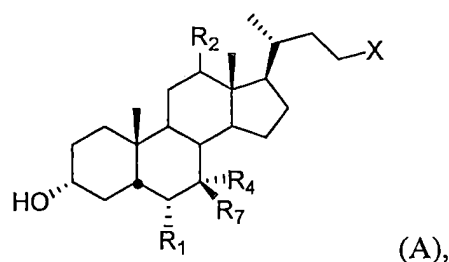
或其藥學上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所述。

[0023] 本發明亦關於一種減少或抑制肺部發炎之方法，其包括對有需要的受試者投予式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所述。

[0024] 本發明亦關於一種促進肺部修復的方法，其包括對有需要的受試者投予式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所述。

[0025] 在一具體實例中，本發明之方法包括對有需要的受試者投予如本文所述之化合物。例如，該化合物係如[0067]至[0082]段中所述。

[0026] 本發明另外關於使用式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽的用途：



其係用於製造用以治療受試者之肺部疾病或病況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀之藥物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

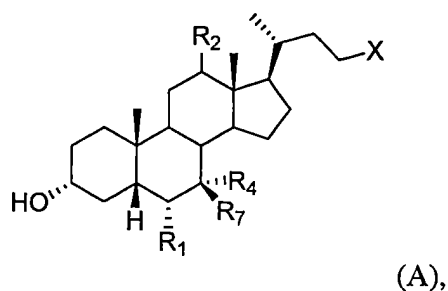
[0027] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造減少或抑制受試者之肺部發炎的藥物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0028] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上

可接受之鹽，其係用以促進受試者之肺部修復，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0029] 在一具體實例中，用於本發明製造藥物之用途的化合物為如本文所述之化合物。例如，該化合物係如 [0067] 至 [0082] 段中所述。

[0030] 本發明亦關於式 A 之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療受試者之肺部疾病或病況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

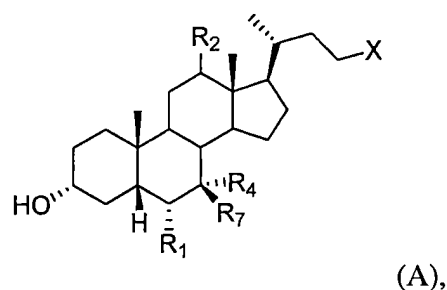
[0031] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用以減少或抑制受試者之肺部發炎，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0032] 本發明亦關於一種式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用以促進受試者之肺部修復，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 及 X 如本文所界定。

[0033] 在一具體實例中，用於治療肺部疾病或病況之症狀、降低肺部疾病或病況之症狀的風險、預防或緩和肺部疾病或病況之症狀、或減少或抑制肺部中之發炎，或促進肺部修復的化合物為如本文所述之化合物。例如，該

化合物係如[0067]至[0082]段中所述。

[0034] 本發明中所使用的化合物為式 A 之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R_1 為氫或未經取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為氫或 α -羥基；

X 為 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH(CH_2)_mSO_3H$ 、 $C(O)NH(CH_2)_nCO_2H$ 或 OSO_3H ；

R_4 為羥基或氫；

R_7 為羥基或氫；

m 為 1、2 或 3；及

n 為 1，2 或 3。

[0035] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為式 A 之化合物的鹽。在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為式 A 之化合物的陽離子鹽，其中 X 係轉化為對應陰離子。例如， X 係轉化為選自 $C(O)O^-$ 、 $C(O)NH(CH_2)_mSO_3^-$ 、 $C(O)NH(CH_2)_nCO_2^-$ 或 OSO_3^- 之陰離子。

[0036] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物式 A 之化合物的鈉鹽，例如 X 係轉化成 OSO_3^- 且與 Na^+ 形成鹽的式 A 之化合物。在一具體實例中，本發明中所使用

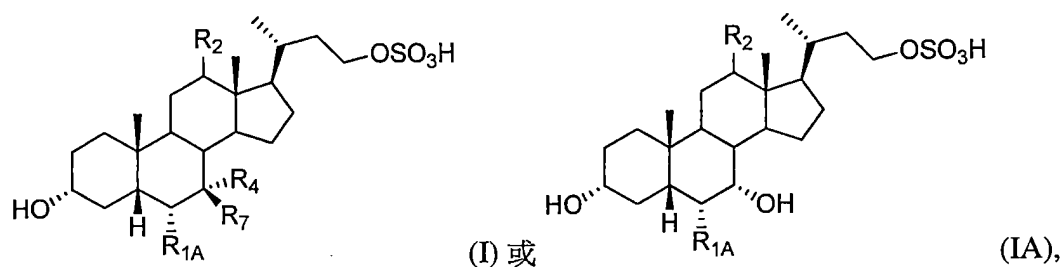
之化合物式 A 之化合物的三乙銨鹽，例如 X 係轉化成 OSO_3^- 且與 Et_3NH^+ 形成鹽的式 A 之化合物。

[0037] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 R_1 係未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的式 A 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 R_1 係未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基的式 A 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 R_1 係選自甲基、乙基及丙基的式 A 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 R_1 係乙基的式 A 之化合物。

[0038] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 X 係選 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_3\text{H}$ 及 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 的式 A 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 X 係選自 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 的式 A 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 X 係 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的式 A 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 X 係 OSO_3H 的式 A 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 X 係 $\text{OSO}_3^-\text{Na}^+$ 的式 A 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 X 係 $\text{OSO}_3^-\text{NHEt}_3^+$ 的式 A 之化合物。

[0039] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為 R_1 係選自甲基、乙基及丙基， R_4 係 OH ， R_7 係 H 且 R_2 係 H 的式 A 之化合物。

[0040] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為式 I 或 IA 之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中

R_{1A} 為氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

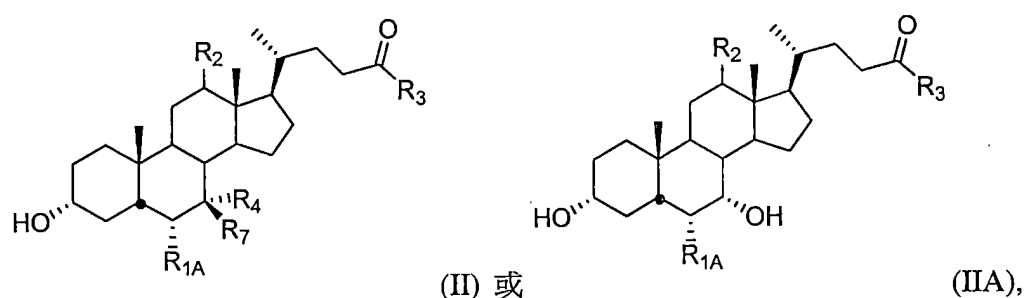
R_2 為氫或 α -羥基；

R_4 為羥基或氫；且

R_7 為羥基或氫。

[0041] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為式 I 或 IA 之鈉鹽。在一具體實例中，本發明之化合物為式 I 或 IA 之化合物的三乙銨鹽。

[0042] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為式 II 或 IIA 之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R_{1A} 為氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

R_2 為氫或 α -羥基；

R_3 為羥基、 $NH(CH_2)_mSO_3H$ 或 $NH(CH_2)_nCO_2H$ ；

R_4 爲羥基或氫；且

R_7 爲羥基或氫；

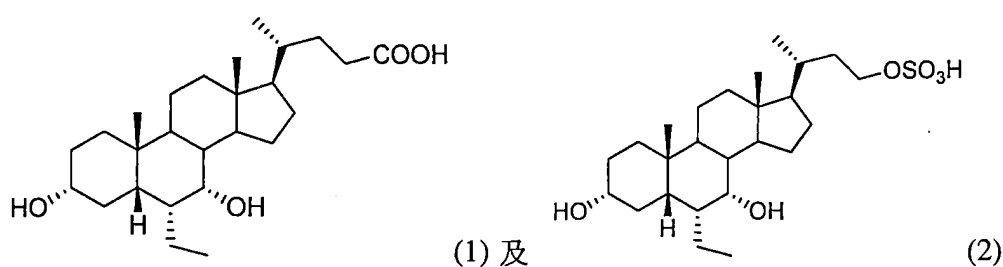
[0043] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物爲 R_3 係選自 OH 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ 及 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 的式 II 或 IIA 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物 R_3 係 OH 的式 II 或 IIA 之化合物。

[0044] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物 R_2 係氫的式 A、I、IA、II 或 IIA 之化合物。

[0045] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物 R_4 係羥基且 R_7 係氫的式 A、I 或 II 之化合物。

[0046] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物爲 R_{1A} 係未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的式 I、IA、II 或 IIA 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物 R_{1A} 爲未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基的式 I、IA、II 或 IIA 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物 R_{1A} 選自甲基、乙基及丙基的式 I、IA、II 或 IIA 之化合物。在另一具體實例中，本發明中所使用之化合物 R_{1A} 爲乙基的式 I、IA、II 或 IIA 之化合物。

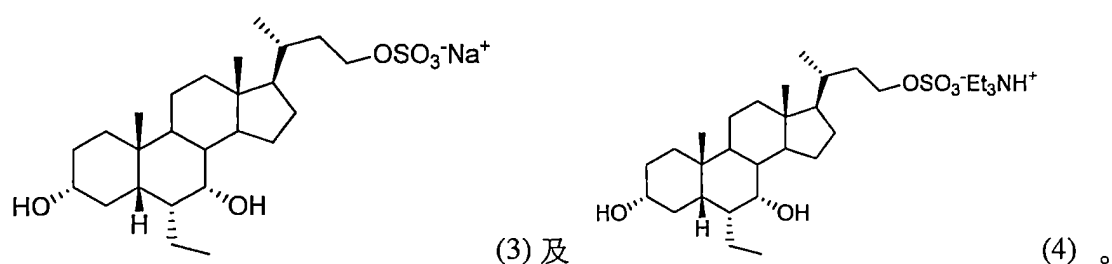
[0047] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物爲選自



或其藥學上可接受之鹽。

[0048] 化合物 1 亦稱為 6ECDCA 或歐貝替克酸 (OCA)。

[0049] 在一具體實例中，本發明中所使用之化合物為選自



[0050] 式 I、IA、II 或 IIA 之化合物為式 A 之化合物的子集合。本文所述的式 A 之化合物的特徵同樣適用於式 I、IA、II 或 IIA 之化合物。

[0051] 本發明之化合物可由熟悉本技術之人士輕易地製備。特別是，本發明之化合物可根據美國專利 7786102 號、7994352 號及/或 7932244 中所發表的製程製備。

[0052] 本文所述之化合物適於治療各種肺部疾病或病況之症狀、降低各種肺部疾病或病況之症狀的風險、預防或緩和各種肺部疾病或病況之症狀。肺部疾病及狀況被視為影響身體之肺系統。不希望受到理論束縛，本發明之

化合物適於藉由提高 NO 產生、調降內皮素 (ET) -1、降低肺部的穿透性及/或抑制白血球或纖維細胞移出循環進入發炎組織來治療各種肺部疾病或病況之症狀、降低各種肺部疾病或病況之症狀的風險、預防或緩和各種肺部疾病或病況之症狀。

[0053] 在一具體實例中，本文所述之化合物適於治療由以下因素造成或與之相關的肺部疾病或病況之症狀、降低肺部疾病或病況之症狀的風險、預防或緩和肺部疾病或病況之症狀：發炎、自體免疫疾病（諸如硬皮症及類風濕性關節炎）、急性肺部損傷（ALI）、急性呼吸道窘迫症候群（ARDS）、心臟先天缺陷、肺部血栓（肺栓塞）、鬱血性心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、HIV 感染、長時間低血氧濃度、各種藥物及物質濫用及/或阻塞型睡眠呼吸中止症。在一具體實例中，肺部疾病或病況係由肺部發炎造成或與其相關。在另一具體實例中，肺部疾病或病況係由 ALI 或 ARDS 造成或與其相關。

[0054] 在一具體實例中，本文所述之化合物適於治療肺部受損或損傷所造成或與其相關的肺部疾病或病況之症狀、降低肺部受損或損傷所造成或與其相關的肺部疾病或病況之症狀的風險、預防或緩和肺部受損或損傷所造成或與其相關的肺部疾病或病況之症狀。在一具體實例中，肺部受損或損傷係由於例如使用藥物、物質濫用或醫療狀況造成。在一具體實例中，肺部受損或損傷導致肺部發炎。

[0055] 在一具體實例中，本文所述之化合物適於治療肺血管窄化所造成或與其相關的肺部疾病及狀況之症狀、降低肺血管窄化所造成或與其相關的肺部疾病及狀況之症狀的風險、預防或緩和肺血管窄化所造成或與其相關的肺部疾病及狀況之症狀。在一具體實例中，肺血管窄化由於例如使用藥物、物質濫用或醫療狀況造成。在一具體實例中，肺血管（例如動脈、靜脈及微血管）窄化造成流經血管的血量減少。在一具體實例中，肺血管窄化造成流經肺血管的血壓提高。

[0056] 肺部疾病及狀況包括但不局限於慢性阻塞性肺病（COPD）、肺氣腫、氣喘、自發性肺纖維化、肺炎、結核病、囊腫纖維化、支氣管炎、肺高血壓（例如自發性肺動脈高血壓（IPAH）（亦已知為原發性肺高血壓（PPH））及繼發性肺高血壓（SPH））、間質性肺病及肺癌。

[0057] 間質性肺病於襯住肺部中肺泡之間質組織有傷痕時發生。傷痕導致該等組織發炎，影響其吸收氧的能力。間質性肺病之成因包括但不局限於環境污染、創傷或感染造成的肺部組織損傷及各種結締組織疾病。

[0058] 氣喘影響全球數百萬名孩童及成人。氣喘係由呼吸道中之肌肉收縮、產生過多黏液及呼吸道或肺支氣管腫脹或發炎所造成。呼吸道收縮及發炎造成流入肺部的空氣減少，此經常可由氣喘發作者所發出的喘鳴而注意到。氣喘的治療及管理係視個人化基礎決定，且考慮包括

病患氣喘發作的嚴重性及頻率。

[0059] 支氣管炎係肺部之小支氣管的慢性感染。該等小支氣管含有肺泡，其於呼吸負責氣體交換。當小支氣管受感染時，免疫系統反應造成呼吸道腫脹及黏液產生增加，使得難以呼吸。支氣管炎亦可以慢性痛苦的咳嗽表現。

[0060] 肺氣腫亦影響肺泡至構成該等肺泡的細胞完全破壞的程度。肺氣腫亦破壞肺部中的絨毛。絨毛係促使外來物質排出肺部的毛髮狀結構。當絨毛死亡時，肺部的感染機會增加。肺氣腫之影響是永定性的，且造成終生呼吸困難。

[0061] COPD 的最常見形式之一為肺氣腫。COPD 損壞肺部之肺泡，肺泡係在肺支氣管末端所發現的小氣囊，該等肺支氣管將氧輸送至該等小氣囊。氣囊壁變弱抑制氧適當流入及流出該等氣囊，導致呼吸持續急促。

[0062] 囊腫纖維化為另一種遺傳性質的常見肺病，意指該狀況經常經由家族傳給下一代。基因突變造成肺部吸收過量水及鈉，導致流體累積在肺部，造成肺部吸收足夠氧以供最佳功能的能力降低。隨著肺部細胞日益受損及最終死亡，此狀況逐漸惡化。

[0063] 自發性肺纖維化（IPF）（或隱源性纖維化肺泡炎（CFA））為慢性、漸進性形式之肺病，其特徵在於肺的支持架構（間質）纖維化。根據定義，該術語僅於肺纖維化的成因不明時使用（「自發性」）。

[0064] 結核病為可經由空氣人傳人的疾病。其為肺部之細菌感染。需要抗結核病藥物以非常有效地殺菌。然而，一些結核病菌株已發展出對於用以治療該疾病之抗菌藥物的抗性。

[0065] 在一具體實例中，本文所述之化合物適於間質性肺病、氣喘、支氣管炎、COPD、肺氣腫、囊腫纖維化、IPF、結核病或肺高血壓（例如 IPAH、PPH 及 SPH）之症狀的治療、降低該等疾病之症狀的風險、預防或緩和該等疾病之症狀。

[0066] 在一具體實例中，本文所述之化合物適於COPD、肺氣腫、氣喘、囊腫纖維化或肺高血壓（例如 IPAH、PPH 及 SPH）之症狀的治療、降低該等疾病之症狀的風險、預防或緩和該等疾病之症狀。

[0067] 在一具體實例中，本文所述之化合物適於肺高血壓之治療、降低肺高血壓之風險、預防或緩和肺高血壓。

[0068] 本文所述之化合物亦適於減少或抑制肺部發炎。「抑制（suppressing、suppress 或 suppression）」意指使發炎停止發生、惡化、持續、延續或復發。「減少（reducing、reduce 或 reduction）」意指降低發炎之嚴重性、頻率或期間。不希望受到理論束縛，本發明之化合物藉由降低肺部的穿透性及/或抑制白血球或纖維細胞移出循環進入發炎組織來減少或抑制發炎。

[0069] 本文所述之化合物亦適於促進肺部修復或復

原。「促進（promoting 或 promote）」意指縮短從肺部損傷或受損之肺部修復或復原的時間或提高肺部修復或復原的程度。在一具體實例中，該等化合物藉由減少或抑制肺部發炎而促進肺部修復或復原。

[0070] 在一具體實例中，本文所述之化合物為 FXR 促效劑。FXR 促效劑意指本發明之化合物模仿 FXR 受體的作用。例如，本發明之化合物結合至與 FXR 相同的受體或細胞目標。例如，本發明之化合物調節或觸發 FXR 訊息傳遞路徑。在一具體實例中，本文所述之化合物經由調節或觸發 FXR 訊息傳遞路徑而適用於本發明的方法及用途。

[0071] 在一具體實例中，本文所述之化合物減少從循環移至肺部或移至肺部損傷位置的纖維細胞數。在一具體實例中，本文所述之化合物減少由肺部中或在肺部損傷位置的纖維細胞產生之蛋白質、肽或化學激活素的量。在一具體實例中，本文所述之化合物減少由肺部中或在肺部損傷位置的纖維細胞產生之膠原 I 或 CXCL12 的量。

[0072] 在一具體實例中，本文所述之化合物藉由減少從循環移至肺部或移至肺部損傷位置的纖維細胞數而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由減少由肺部中或在肺部損傷位置的纖維細胞產生之蛋白質、肽或化學激活素的量而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由減少由肺部中或在肺部損傷位置的纖維細胞產生之膠原 I 或

CXCL12 的量而適用於本發明之方法及用途。

[0073] 在一具體實例中，本文所述之化合物增加二甲基精胺酸二甲胺基水解酶（DDAH）的表現。在一具體實例中，本文所述之化合物減少 ω -N^o,N^o-非對稱二甲基精胺酸（ADMA）的量。

[0074] 在一具體實例中，本文所述之化合物藉由增加 DDAH 的表現而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由減少 ADMA 的量而適用於本發明之方法及用途。

[0075] 在一具體實例中，本文所述之化合物降低胰島素敏感度。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由降低胰島素敏感度而適用於本發明之方法及用途。

[0076] 在一具體實例中，本文所述之化合物調節發炎所涉及的基因之表現。在一具體實例中，本文所述之化合物減少促發炎因子的表現。在一具體實例中，本文所述之化合物減少 IL-6 或單核球化學吸引蛋白質-1（MCP-1）的表現。

[0077] 在一具體實例中，本文所述之化合物藉由調節發炎所涉及的基因之表現而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由減少促發炎因子的表現而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由減少 IL-6 或 MCP-1 的表現而適用於本發明之方法及用途。

[0078] 在一具體實例中，本文所述之化合物調節內

皮增生所涉及的基因之表現。在一具體實例中，本文所述之化合物增加內皮增生因子的表現。在一具體實例中，本文所述之化合物增加 VEGF 或 ACE2 的表現。

[0079] 在一具體實例中，本文所述之化合物藉由調節內皮增生所涉及的基因之表現而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由增加內皮增生因子的表現而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由增加 VEGF 或 ACE2 的表現而適用於本發明之方法及用途。

[0080] 在一具體實例中，本文所述之化合物調節 NO 訊息傳遞所涉及的基因之表現。在一具體實例中，本文所述之化合物增加 NO 訊息傳遞所涉及的基因之表現。在一具體實例中，本文所述之化合物增加 GC1a3、GC1b3、PKG1 或 PDE5 的表現。

[0081] 在一具體實例中，本文所述之化合物藉由調節 NO 訊息傳遞所涉及的基因之表現而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由增加 NO 訊息傳遞所涉及的基因之表現而適用於本發明之方法及用途。在一具體實例中，本文所述之化合物藉由增加 GC1a3、GC1b3、PKG1 或 PDE5 的表現而適用於本發明之方法及用途。

[0082] 如本文所使用的以下定義可適用。

[0083] 「烷基」以及其他具有字首「烷 (alk)」之基團 (諸如烷氧基及烷醯基) 意指除非碳鏈係另外定義，

否則該碳鏈可為直鏈或支鏈及其組合。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基、戊基及己基等。

[0084] 本發明範圍內之化合物可含有手性中心，因此能展現為消旋物、消旋混合物、非鏡像異構物及單一鏡像異構物。應理解所有此等形式係在本發明範圍內。

[0085] 本文所使用之術語「本發明之化合物（a compound of the invention 或 compounds of the invention）」應理解為包括式 A、I、IA、II 及 IIA 或藥學上可接受之鹽形式及本文明確揭示的任何化合物。

[0086] 本發明之化合物可以母型投予或作為其藥學上可接受之鹽投予。藥學上可接受之鹽可藉由慣用化學方法從含有鹼部分或酸部分的母化合物製備。酸加成鹽可包括但不局限於鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽（即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽)）（1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)）。本發明之特定化合物可與各種不同胺基酸形成藥學上可接受之鹽。適用之鹼鹽包括但不局限於鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅、二乙醇胺、二乙

胺基及三乙胺基鹽。有關藥學上可接受之鹽的評論，詳見 S. M. Berge, L. D. Bighley 及 D. C. Monkhouse, *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci., 66 (1977), 1-19 以及 P. H. Stahl 及 C. G. Wermuth (編), *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Weinheim, Germany: Wiley and Zurich: Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]，其係以引用方式併入本文中。該母化合物或其鹽之任何參考資料應理解為包括該化合物之所有水合物及該母化合物之所有多形態型。

[0087] 本發明提供治療受試者之肺部疾病或病況的症狀、降低受試者之肺部疾病或病況的症狀之風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況的症狀、或減少或抑制受試者肺部中之發炎的方法。該等化合物可用於治療牽涉發炎及/或免疫反應活化之所有形式的肺部疾病及狀況。該等化合物亦可用於治療牽涉 NO 產生增加、內皮素 (ET) -1 調降、肺部的穿透性降低、抑制白血球或纖維細胞移出循環進入發炎組織或其任何組合之所有形式的肺部疾病及狀況。

[0088] 本發明亦關於一種用於製造用於治療受試者之肺部疾病或病況、降低受試者之肺部疾病或病況的風險、預防或緩和受試者之肺部疾病或病況、或減少或抑制受試者肺部中之發炎，或促進受試者之肺部修復的藥物之方法。

[0089] 如本文所使用，「受試者」意指人或動物

（在動物之情況下，更常為哺乳類）。在一方面，該受試者為人。受試者可視為需要治療者。

[0090] 如本文所使用，「藥學上可接受之賦形劑」或「藥學上可接受之載劑」意指對該藥學組成物提供形式或稠度所涉及的藥學上可接受之材料、組成物或載體。當混合在一起時，各賦形劑或載劑必須與該藥學組成物之其他成分相容，以便避免當投予至受試者時會顯著降低本發明之化合物的功效之交互作用及會形成藥學上不可接受之的藥學組成物的交互作用。此外，各賦形劑或載劑當然必須具有充分高純度以使其為藥學上可接受的。

[0091] 本發明之化合物可作為藥學組成物投予。本發明之化合物及藥學上可接受之賦形劑通常調配成適於藉由所希望投藥途徑投予受試者的劑型。例如，劑型包括適於以下者：（1）口服投藥，諸如錠劑、膠囊、長橢圓形錠、丸劑、口含錠（troche）、粉末、糖漿、酏劑（elixir）、懸浮液、溶液、乳液、小藥囊（sachet）及扁囊劑（cachet）；（2）非經腸投藥，諸如滅菌溶液、懸浮液及用於復水之粉末；（3）經皮投藥，諸如經皮經皮貼片；（4）直腸投藥，諸如栓劑；（5）吸入，諸如氣溶膠、溶液及乾燥粉末；以及（6）局部投藥，諸如霜劑、軟膏、洗劑、溶液、糊劑、噴霧、泡沫、凝膠及貼片。

[0092] 適用之藥學上可接受之賦形劑會視所選用之特定劑型而改變。此外，適用之藥學上可接受之賦形劑可基於其可在組成物中發揮的特定功能而選用。例如，特定

藥學上可接受之賦形劑可基於其協助製造均勻劑型的能力而選用。特定藥學上可接受之賦形劑可基於其協助製造安定劑型的能力而選用。特定藥學上可接受之賦形劑可基於其在本發明之化合物一旦投予受試者後協助將本發明之化合物從一個器官或身體一部分攜帶或輸送至另一器官或身體另一部分的能力而選用。特定藥學上可接受之賦形劑可基於其加強順應性的能力而選用。

● [0093] 適用之藥學上可接受之賦形劑包括以下類型之賦形劑：稀釋劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、製粒劑、塗覆劑、濕潤劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、掩味劑（flavor masking agent）、著色劑、防結塊劑、保濕劑、螯合劑、塑化劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、界面活性劑及緩衝劑。技術人員將瞭解特定藥學上可接受之賦形劑可視調配物中存在多少賦形劑及調配物中存在何種其他成分而用於超過一種功能及且可用於其他功能。

● [0094] 技術人員具有本技術之知識及技術使得彼等能選擇適當量之適用藥學上可接受之賦形劑用於本發明。此外，存在許多描述藥學上可接受之賦形劑且對於選擇適用藥學上可接受之賦形劑有用的可供技術人員使用之資源。實例包括Remington's Pharmaceutical Sciences（Mack Publishing Company）、The Handbook of Pharmaceutical Additives（Gower Publishing Limited）及The Handbook of Pharmaceutical Excipients（the American Pharmaceutical

Association and the Pharmaceutical Press)。

[0095] 本發明之藥學組成物係使用熟悉本技術之人士已知的技術及方法製造。本技術常用的一些方法係描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)。

[0096] 本發明之化合物亦可與可溶性聚合物偶合作為可定標靶藥物載劑。此等聚合物可包括聚乙炔吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺-苯酚或經棕櫚醯基殘基取代之聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，本發明之化合物可偶合至一種可用以獲致受控制釋放藥物的可生物降解聚合物，例如聚乳酸、聚合酶 ϵ 己內酯 (polepsilon caprolactone)、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

[0097] 在一具體實例中，本發明關於固態口服劑型，諸如包含安全且有效量之本發明化合物及稀釋劑或填料的錠劑或膠囊。適用之稀釋劑及填料包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、山梨醇、澱粉（例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預糊化澱粉）、纖維素及其衍生物（例如微晶型纖維素）、硫酸鈣及磷酸氫鈣。該口服固態劑型可另外包含黏合劑。適用之黏合劑包括澱粉（例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預糊化澱粉）、明膠、阿拉伯樹膠、藻酸鈉、褐藻酸、黃耆樹膠、瓜爾膠、普維酮以及纖維素及其衍生物（例如微晶型纖維素）。該口服固態劑型可另外包含崩解

劑。適用之崩解劑包括交聯普維酮（crospovidone）、羧乙酸钠澱粉、交聯羧甲纖維素（croscarmellose）、藻酸及羧甲基纖維素鈉。該口服固態劑型可另外包含潤滑劑。適用之潤滑劑包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及滑石。

[0098] 若適用，口服投藥之劑量單位調配物可微膠囊化。該組成物亦可例如藉由塗覆或將微粒材料埋入聚合物、蠟等中而製成長時間或持續釋放。

[0099] 在另一具體實例中，本發明係關於液態口服劑型。諸如溶液、糖漿及酏劑等口服液可製成劑量單位形式以便給定量含有預定量之本發明化合物。糖漿可藉由將本發明之化合物溶解於適用之經調味水溶液而製造，而酏劑係經由使用無毒性醇載體製造。懸浮液可藉由將本發明之化合物分散於無毒性載體來調配。亦可添加助溶劑及乳化劑（諸如乙氧基化異硬脂醇及聚氧乙烯山梨醇醚）、防腐劑、調味添加劑（諸如薄荷油）或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑等。

[0100] 在另一具體實例中，本發明係關於口服吸入或鼻內投藥。用於此種投藥之適當劑型（諸如氣溶膠調配劑）或經計量之劑量吸入器可藉由慣用技術製造。

[0101] 爲了藉由吸入投藥，該等化合物可以從加壓包裝或噴霧器之氣溶膠噴霧呈現的形式輸送，其中使用適當推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氫氟烷，諸如四氟乙烷或七氟丙烷、二氧化碳或其他適用氣體。在加壓氣溶膠情況下，該劑量單位可藉由提供

用以輸送經計量之量的閥來決定。用於吸入器或吹入器之明膠的膠囊及料筒可經調配為含有本發明化合物與適用粉末基質（諸如乳糖或澱粉）之粉末混合物。

[0102] 用於藉由吸入而局部輸送至肺部的乾燥粉末組成物例如可呈用於吸入器或吹入器的例如明膠之膠囊及料筒，或例如層合鋁箔之鼓泡。粉末摻合物調配物通常含有本發明之化合物及適當粉末基質（載劑/稀釋劑/賦形劑，諸如單醣、雙醣或多醣（例如乳糖或澱粉））的用於吸入之粉末混合物。各膠囊或料筒通常可含有 20 μg 至 10 mg 之發明之化合物，隨意地與其他治療活性成分組合。或者，本發明之化合物可在無賦形劑的情況下存在。

[0103] 適當地，該包裝/藥物分配器係選自由以下所組成之群組的類型：儲罐乾粉吸入器（RDPI）、多劑量乾粉吸入器（MDPI）及經計量之劑量吸入器（MDI）。

[0104] 儲罐乾粉吸入器（RDPI）意指具有適於包含呈乾粉形式之多（未經計量之劑量）藥物且包括用於從該儲罐將藥物劑量計量至輸送位置的工具之吸入器。該計量工具可例如包含計量杯，其可從該杯填滿來自該儲罐之藥物的第一位置移至使該經計量之藥物可供受試者吸入的第二位置。

[0105] 多劑量乾粉吸入器（MDPI）意指適於分配呈乾粉之藥物的吸入器，其中該藥物係包含在含有（或者攜有）多個經界定藥物劑量（或其部分）之多劑量包裝內。在一具體實例中，載劑具有鼓泡包裝形式，但其亦可例如

包含已藉由適當方法（包括印刷、塗刷及真空封閉）施加藥物的以膠囊為基底之包裝形式或載劑。

[0106] 在多劑量輸送之情況下，調配物可預先計量（例如，在 Diskus 中，詳見 GB 2242134、美國專利 6,632,666 號、5,860,419 號、5,873,360 號及 5,590,645 號，或 Diskhaler，詳見 GB 2178965、2129691 及 2169265、美國專利 4,778,054 號、4,811,731 號及 5,035,237 號，各專利案之揭示係以引用方式併入本文中），或於使用中計量（例如，在 Turbuhaler 中，詳見 EP 69715，或在美國專利 6,321,747 號中所描述的裝置中，各專利案之揭示係以引用方式併入本文中）。單位劑量裝置之實例為 Rotahaler（詳見 GB 2064336 及美國專利 4,353,656 號，各專利案之揭示係以引用方式併入本文中）。

[0107] Diskus 吸入裝置包含具有複數沿長度間隔開之凹口的基底片材及氣密但以可剝離方式密封至該基底片材之蓋片材以界定複數個容器所形成的長條，各容器中具有含有本發明之化合物及隨意地結合乳糖的可吸入調配劑。該條具有充足撓性以纏繞成捲。該蓋片材及基底片材較佳具有未彼此密封之前端部分，且該等前端部分中之至少一者係建造成附接至纏繞工具。又，該基底及蓋片材之間的氣密密封延伸超過其整個寬度。該蓋片材較佳可以縱向從該基底片材的第一端自該基底片材剝離。

[0108] 在一具體實例中，該多劑量包裝為包含多個用於容納呈乾粉形式之藥物的多鼓泡之鼓泡包裝。為了容

易釋放藥物，該等鼓泡通常以規則方式排列。

[0109] 在一具體實例中，該多劑量鼓泡包裝包含複數個通常以圓形方式排列在圓盤形式之鼓泡包裝上的複數個鼓泡。在另一具體實例中，該多劑量鼓泡包裝為長形，例如包含條或帶。

[0110] 在一具體實例中，該劑量鼓泡包裝係界定在兩個以可剝離方式彼此固定的構件之間。美國專利 5,860,419 號、5,873,360 號及 5,590,645 號描述此一般類型之藥物包裝。該裝置通常設有包含用於將該等構件剝離分開以取得各藥物劑量的剝離工具之開啓台。適宜地，該裝置適於該等可剝離構件為沿著長度界定複數個分隔開之藥物容器的長形片材的用途，該裝置設有索引工具以輪流索引各容器。又，該裝置適於該等片材之一為具有複數個小袋的基底片材且該等片材之另一者為蓋片材，各小袋及該蓋片材之相鄰部分界定該等容器之個別者，該裝置包含用於在開啓台將該蓋片材與基底片材拉開的驅動工具。

[0111] 經計量之劑量吸入器（MDI）意指適於分配呈氣溶膠形式之藥物的藥物分配器，其中該藥物包含於適於容納以推進劑為底質之氣溶膠藥物調配劑的氣溶膠容器。該氣溶膠容器通常設有計量閥（例如滑閥），用於將氣溶膠形式之藥物調配劑釋放至受試者。該氣溶膠容器通常設計成在每次啓動時利用閥輸送預定劑量之藥物，該氣溶膠容器可藉由壓下該閥同時使該容器保持靜止，或藉由壓下該容器同時使該閥保持靜止來開啓。

[0112] 該藥物容器為氣溶膠容器的情況下，該閥通常包含閥體，其具有可使藥物氣溶膠調配物經過而進入該閥體之入口，可使氣溶膠經過而離開該閥體之出口，及可用以控制經過該出口的流之開/關機構。該閥可為滑閥，其中該開/關機構包含密封環且藉由該密封環可接收具有分配通道之閥桿，該閥桿可在該環內以滑動方式從閥密封移動至閥開啓位置，其中該閥體之實質係經由該分配通道與該閥體外部連通。

[0113] 通常，該閥為計量閥。該計量體積通常為 10 至 100 μl ，諸如 25 μl 、50 μl 或 63 μl 。在一具體實例中，該閥體界定用於計量藥物調配物之量的計量室以及藉以使經過該入口至該計量室的流可控制之開/關機構。較佳地，該閥體具有經由第二入口與該計量室連通之取樣室，該入口藉由開/關機構而可控制，從而調整進入該計量室之藥物調配物之流。

[0114] 該閥亦可包含具有一室與延伸至該室之閥桿，且在分配與非分配位置之間相對於該室可移動的可「自由流動氣溶膠閥」。該閥桿具有具有一構造及該室具有一內部構造以便在其間界定經計量之體積，及以便在非分配及分配位置之間移動期間該閥桿依序：(i) 使氣溶膠調配物自由流入該室，(ii) 在該閥桿之外表面與該室之內表面之間界定經加壓氣溶膠調配物的封閉之經計量體積，及 (iii) 該封閉之經計量體積在該室內移動直到該經計量體積與出口通道連通之前不減少該封閉之經計量體

積，從而使得能分配經加壓氣溶膠調配物的該經計量體積。該類型之閥係描述於美國專利 5,772,085 號。此外，該等化合物之鼻下輸送係有效的。

[0115] 爲了調配有效藥學鼻用組成物，該藥物必須很容易輸送至鼻腔的所有部分（目標組織）並於該等部分發揮其藥理功能。此外，該藥物應保持與目標組織接觸相對長時間期間。該藥物與該目標組織接觸的時間愈長，該藥物必須能抗在鼻道內用以從鼻部移除顆粒之力。此等稱爲「黏液纖毛清除」之力被視爲能以快速方式（例如在粒子進入鼻部起的 1 至 30 分鐘內）極有效從鼻部移除粒子。

[0116] 鼻用組成物之其他所希望特徵係其不應含有造成使用者不舒服的成分、其具有令人滿意之安定性及儲放壽命性質，以及不包括被視爲有害環境之構分，例如臭氧耗竭劑（depletor）。

[0117] 當投予至鼻部時，本發明調配物之適用配劑方案會是在鼻腔清潔之後使受試者深深吸入。在吸入期間，該調配物會被施加至一個鼻孔，同時另一個鼻孔係以手壓住。然後對該另一鼻孔重複此程序。

[0118] 用於將本發明調配物施加至鼻道之工具係利用預壓縮泵。例如，該預壓縮泵可爲 Valois SA 所製之 VP7 型。此種泵可確保在施加充足力之前該調配物不會釋放（否則未施加充足力即釋放調配物將會施加較少劑量），故其係有益的。預壓縮泵的另一優點在於，因在達

到有效霧化噴霧的臨限壓力之前不會釋放該調配物，故能確保噴霧之霧化。通常 VP7 型可與能容納 10 至 50 ml 調配物之瓶一起使用。各噴霧通常輸送 50 至 100 μ l 之此種調配物，因此該 VP7 型能提供至少 100 個經計量之劑量。

[0119] 用於藉由吸入局部輸送至肺部之噴霧組成物可例如調配成水溶液或懸浮液或調配為氣溶膠，其係從經加壓之包裝（諸如經計量劑量之吸入器）使用適用液化推進劑輸送。適於吸入之氣溶膠組成物可為懸浮液或溶液，且通常含有式（I）之化合物及隨意地與其他治療活性成分及適用推進劑結合，該推進劑係諸如氟碳化合物或含氫之氟氯碳化合物或其混合物，特別是氫氟烷，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷，尤其是 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或其混合物。二氧化碳或其他適用氣體亦可用作推進劑。該氣溶膠組成物可為無賦形劑或可隨意地含有本技術中為人熟知之額外調配賦形劑，諸如界面活性劑，例如油酸或卵磷脂，及共溶劑，例如乙醇。經加壓之調配物通常會保留在以閥（例如計量閥）封閉並配接至設有管口之致動器的罐（例如鋁罐）中。

[0120] 藉由吸入投藥之藥物較佳係具有受控制粒度。用於吸入至支氣管系統之最佳粒度經常為 1 至 10 mm，較佳為 2 至 5 mm。具有大於 20 mm 之粒度的粒子於吸入時通常太大而無法到達小呼吸道。為獲致該等粒度，所製造之活性成分的粒子可藉由慣用方法（例如藉由微粒

化)來使粒度變小。藉由空氣分級或篩分可分離出所希望的部分。適宜地,該等粒子可呈結晶形式。當使用賦形劑(諸如乳糖)時,該賦形劑之粒度通常遠大於在本發明內的所吸入之藥物。當賦形劑為乳糖時,通常作為經研磨乳糖形式存在,其中不多過85%乳糖粒子的MMD為60至90 mm,及不少於15%的MMD為小於15 mm。

[0121] 鼻內噴霧可使用水性或非水性載體並添加各種用劑,諸如增稠劑、用以調整pH之緩衝鹽或酸或鹼、等滲性調節劑或抗氧化劑來調配。

[0122] 藉由霧化以供吸入之溶液可使用水性載體並添加各種用劑,諸如酸或鹼、緩衝鹽、等滲性調節劑或抗微生物劑來調配。彼等可藉由過濾或在熱壓器中加熱來滅菌,或作為未滅菌產物。

[0123] 適於經皮投藥之藥學組成物可呈目的在於與受試者的表皮保持長時間緊密接觸之個別貼片形式。例如,活性成分可藉由離子電泳法從貼片輸送,該方法常體上描述於 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986)。

[0124] 適於局部投藥之藥學組成物可調配為軟膏、霜劑、懸浮液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、噴霧、氣溶膠或油。

[0125] 為了治療外部組織,例如口及皮膚,組成物可作為局部軟膏或霜劑施加。當調配成軟膏時,本發明之化合物可與石蠟或水可混溶軟膏基底併用。或者,本發明之化合物可以水中油霜劑基底或油中水基底調配成霜劑。

[0126] 適於非經腸投藥之藥學組成物包括水性及非水性滅菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使該調配物與預期接受者的血液等滲壓之溶質；以及水性及非水性滅菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。該等組成物可存在於單劑量或多劑量容器中，例如密封安瓿及小瓶，及可以冷凍乾燥狀態儲存，在使用前僅需要添加滅菌液態載劑（例如注射用水）。即時使用之注射溶液及懸浮液可從滅菌粉末、顆粒及錠劑製造。

[0127] 本發明之化合物可在受試者肺部損傷之前或之後投藥。在一具體實例中，本發明之化合物係在受試者肺部損傷之後投藥，該肺部損傷係例如由發炎、自體免疫疾病（諸如硬皮症及類風濕性關節炎）、急性肺部損傷（ALI）、急性呼吸道窘迫症候群（ARDS）、心臟先天缺陷、肺部血栓（肺栓塞）、鬱血性心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、HIV 感染、長時間低血氧濃度、各種藥物及物質濫用及/或阻塞型睡眠呼吸中止症所誘發或造成的肺部損傷。在一具體實例中，本發明之化合物係在受試者因發炎、自體免疫疾病（諸如硬皮症及類風濕性關節炎）、ALI 及/或 ARDS 所誘發或造成的肺部損傷之後投藥。在一具體實例中，本發明之化合物係在受試者因能造成肺部損傷之藥物及其他物質所誘發或造成的肺部損傷之後投藥。

[0128] 本發明之方法及用途可藉由使用本技術中已知的技術及材料進行。例如，本發明之方法及用途可採用 Ghebremariam Y. T. 等人，PLoS One 8: e60653 (2013)、

Cowan K.N.等人，Nat Med 6:698-702 (2000)及 Sakuma F. 等人，Lung 177:77-88 (1999)中所描述的技術及材料進行。評估或評價本發明之化合物的其他技術及材料在本技術中已知。例如，本發明之化合物可藉由測量受試者對於該等化合物之反應來評估或評價。在一實例中，本發明之化合物可藉由測量在受試者者之數量及濃度會例如經由 FXR 訊息傳遞路徑而受到本發明之化合物影響（例如增加調升、升高、降低、調降及減少）的受試者體內之物質（例如蛋白質、肽、化學激活素、DNA、RNA、mRNA、基因、代謝物及細胞）的濃度來評估或評價。在一實例中，本發明之化合物可藉由測量移至受試者之肺部的白血球及/或纖維細胞之量來評估或評價。在其他實例中，本發明之化合物可藉由測量受試者（例如，受試者之肺中）的蛋白質、肽或化學激活素（例如膠原、CXCL12、二甲基精胺酸二甲胺基水解酶（DDAH）及 ω -N^o,N^o-非對稱二甲基精胺酸（ADMA））的量或濃度來評估或評價。在其他實例中，本發明之化合物可藉由測量發炎、內皮增生或 NO 訊息傳遞所涉及的基因（例如促發炎因子（例如 IL-6 及 MCP-1）、內皮增生因子（例如 VEGF 及 ACE2）、GC1a3、GC1b3、PKG1 或 PDE5）之量或濃度來評估或評價。

等效物

[0129] 熟悉本技術之人士將認可或使用不超過例行

實驗即能確定本文所述之特定具體實例及方法的等效物。此等等效物希望包括在本發明範圍內。

[0130] 本文所引用的所有專利、專利申請案及應用以及參考文獻係以引用方式特意併入。

[0131] 以下實施例為舉例說明且在任一方面均不應視為限制本發明。

【圖式簡單說明】

[0132] 圖 1 為顯示對於 Dahl 對鹽敏感 (DSS) 大鼠) 進行血壓、尿液及血液分析之研究大綱及時程表的圖表。該 DSS 大鼠包括四組 (見實施例 4, 本文中稱為「DSS 研究大鼠」)。

[0133] 圖 2 為表示 DSS 研究大鼠之體重 (克) 與時間 (週數) 的圖。

[0134] 圖 3 為表示 DSS 研究大鼠之存活率 (%) 與時間 (週數) 的圖。

[0135] 圖 4 為表示 DSS 研究大鼠之心跳速率 (bpm) 與時間 (週數) 的圖。

[0136] 圖 5 為表示 DSS 研究大鼠之血壓收縮壓 (SBP; mmHg) 與時間 (週數) 的圖。

[0137] 圖 6A 為表示 DSS 研究大鼠之體重 (BW) 的心臟質量%的圖。

[0138] 圖 6B 為表示 DSS 研究大鼠之 BW 的肺臟質量%的圖。

[0139] 圖 6C 為表示 DSS 研究大鼠之 BW 的腎臟質量 % 的圖。

[0140] 圖 7 為表示在 DSS 研究大鼠中於葡萄糖耐量試驗 (GTT) 期間隨著時間 (分鐘) 推移的空腹血糖濃度 (mg/dL) 之圖。

[0141] 圖 8 為表示在 DSS 研究大鼠中於 GTT 期間隨著時間 (分鐘) 推移之空腹血漿胰島素濃度 (ng/mL) 的圖。

[0142] 圖 9 為顯示 DSS 研究大鼠中使用胰島素抗性 (IR) 指數的胰島素敏感度之直方圖。

[0143] 圖 10A 為表示 DSS 研究大鼠之尿白蛋白 (mg/天) 的圖。

[0144] 圖 10B 為表示 DSS 研究大鼠之尿白蛋白對肌酸酐比 (UACR) 的圖。

[0145] 圖 11A 為表示 DSS 研究大鼠之血清 ADMA 水準 ($\mu\text{mol/L}$) 隨著時間推移 (週數) 的圖。

[0146] 圖 11B 為表示 DSS 研究大鼠之尿 ADMA 水準 (nmol/身體) 隨著時間推移 (週數) 的圖。

[0147] 圖 11C 為表示 DSS 研究大鼠之血清 NO 水準 ($\mu\text{mol/L}$) 隨著時間推移 (週數) 的圖。

[0148] 圖 11D 為表示 DSS 研究大鼠之尿 NO 水準 (nmol/身體) 隨著時間推移 (週數) 的圖。

[0149] 圖 12 為表示在動物犧牲後之 DSS 研究大鼠的各治療組別之右心室肥大 (RVH) 程度的圖。

[0150] 圖 13A 至 D 為第 7 天從對照組 (A)、經野百合鹼治療組 (B)、經野百合鹼加歐貝替克酸 (obeticholic acid, OCA) 治療組 (C) 及經野百合鹼加它達拉非治療組 (D) 之大鼠取得的經蘇木素-曙紅染色之肺部切片之 20 倍放大影像。長箭頭表示血管腔，而短箭頭表示血管壁。

[0151] 圖 13E 為顯示該經治療之大鼠相較於對照組大鼠的第 7 天肺動脈壁厚度之直方圖。* $p < 0.0001$ 相較於對照組，° $p < 0.0001$ 相較於野百合鹼，且 n：所評估之動脈的數目。

[0152] 圖 14A 至 D 為第 28 天從對照組 (A)、經野百合鹼治療組 (B)、經野百合鹼加 OCA 治療組 (C) 及經野百合鹼加它達拉非治療組 (D) 之大鼠取得的經蘇木素-曙紅染色之肺部切片之 20 倍放大影像。長箭頭表示血管腔，而短箭頭表示血管壁。

[0153] 圖 14E 為顯示該經治療之大鼠與對照組大鼠的第 28 天的肺動脈壁厚度之直方圖。* $p < 0.0001$ 相較於對照組，° $p < 0.0001$ 相較於野百合鹼，且 n：所評估之動脈的數目。

[0154] 圖 15 為顯示第 7 天及第 28 天 OCA 對於對照組及受試組之 MCP-1 的 mRNA 表現之影響的圖。

[0155] 圖 16 為顯示第 7 天及第 28 天 OCA 對於對照組及受試組之 IL-6 的 mRNA 表現之影響的圖。

[0156] 圖 17 為顯示第 7 天及第 28 天 OCA 對於對照

組及受試組之 VEGF 的 mRNA 表現之影響的圖。

[0157] 圖 18 為顯示第 7 天及第 28 天 OCA 對於對照組及受試組之 ACE2 的 mRNA 表現之影響的圖。

[0158] 圖 19 為顯示第 7 天及第 28 天 OCA 對於對照組及受試組之 PKG1 的 mRNA 表現之影響的圖。

[0159] 圖 20 為顯示第 7 天及第 28 天 OCA 對於對照組及受試組之 GC1a3 的 mRNA 表現之影響的圖。

[0160] 圖 21 為顯示第 7 天及第 28 天 OCA 對於對照組及受試組之 PDE5 的 mRNA 表現之影響的圖。

[0161] 圖 22 為描繪未經治療或經大鼠隨著時間推移（天數）之存活單變量分析的圖。

【實施方式】

實施例

實施例 1. 製造化合物 1

[0162] a) 製造 3 α -羥基-7-酮-5 β -膽烷酸 (III) 甲酯。17.0 kg 之 3 α -羥基-7-酮-5 β -膽烷酸、68 kg 之甲醇及 0.17 kg 之甲磺酸裝入反應器。然後將該反應混合物加熱至 30 至 60°C 持續 1 小時並添加 25.5 kg 之去礦物質水。然後攪拌所獲得之混合物，冷卻至 20 至 25°C 直到獲得良好沉澱為止，然後再冷卻至 0 至 15°C。該沉澱物係以水與甲醇之混合物過濾及清洗，且在約 40°C 之烘箱中進一步乾燥。如此獲得 15 kg 之 3 α -羥基-7-酮-5 β -膽烷酸 (III) 甲酯。化學計量產率為 85.2%。

[0163] b) 製造 3α -三甲基矽氧基-7-酮- 5β -膽烷酸 (IV) 甲酯。將 15.0 kg 之 3α -羥基-7-酮- 5β -膽烷酸甲酯、45 kg 之甲苯、7.5 kg 之三乙胺及 7.5 kg 之三甲基氯矽烷裝入反應器。將該混合物加熱至 70 至 80°C，且在攪拌下於該溫度持續約 1 小時，然後添加 37.5 kg 之水，並在 15 至 20°C 攪拌該混合物。然後分離下層水相並將之去除。有機相係經濃縮直到獲得油狀殘留物為止，於該殘留物中添加 15 kg 之四氫呋喃。將如此獲得之含有 3α -三甲基矽氧基-7-酮- 5β -膽烷酸 (IV) 甲酯之溶液用於接下來之階段 (c)。

[0164] c) 製造 $3\alpha,7\alpha$ -二-三甲基矽氧基- 5β -膽烷酸 (V) 甲酯。將 30 kg 之四氫呋喃裝入反應容器中，然後使該混合物達到介於 -90°C 與 -60°C 之間的溫度。添加 9.8 kg 之 100% 二異丙胺鋰及 9.3 kg 之三甲基氯矽烷，並倒入在 (b) 中所製造且含有 3α -三甲基矽氧基-7-酮- 5β -膽烷酸甲酯的全部四氫呋喃溶液。然後在介於 -60 與 -90°C 之間的溫度攪拌約 1 小時。然後倒入 4.50 kg 之碳酸氫鈉與 60 kg 之水的溶液，並在 0 至 10°C 下攪拌該混合物，且分離並去除下層水相。然後該下層有機相係經濃縮直到獲得油狀殘留物為止，於該殘留物中添加 45.0 kg 之二氯甲烷。將如此獲得之 $3\alpha,7\alpha$ -二-三甲基矽氧基- 5β -膽烷酸甲酯溶液送到下一階段 (d)。

[0165] d) 製造 3α -羥基-6-亞乙基-7-酮- 5β -膽烷酸 (VI) 甲酯。將來自先前步驟之二氯甲烷中的 $3\alpha,7\alpha$ -二-

三甲基矽氧基-5 β -膽烷酸甲酯之整體溶液裝入反應器並冷卻至介於-90與-60°C之間。然後添加 1.97 kg 之乙醛及 5.5 kg 之三氟化硼合乙醚。該反應混合物保持在上述溫度下攪拌 2 至 4 小時，然後將之加熱至 30 至 35°C 並在該溫度下保持約 2 至 4 小時。然後添加 60 kg 之水。攪拌所獲得之混合物並分離水相。將如此獲得之含有 3 α -羥基-6-亞乙基-7-酮-5 β -膽烷酸甲酯的溶液用於下一步驟。

[0166] e) 製造 3 α -羥基-6-亞乙基-7-酮-5 β -膽烷酸 (VII)。將先前步驟中所獲得之於二氯甲烷中的 3 α -羥基-6-亞乙基-7-酮-5 β -膽烷酸甲酯之溶液裝入反應器。然後藉由蒸餾移除溶劑直到獲得油狀殘留物為止，於該殘留物中添加 15 kg 之甲醇。然後將該反應混合物加熱至 45 至 50°C 並添加 7.5 kg 之 30% 氫氧化鈉，且使該反應混合物保持在上述溫度下約 1 小時。然後添加 30 kg 之水，接著添加 45.0 kg 之二氯甲烷及 7.5 kg 之 85% 磷酸。分離下層有機相及隨後移除水相。藉由蒸餾從該有機相移除溶劑直到獲得糊狀殘留物為止。將約 37.5 kg 之乙酸乙酯添加至該殘留物並將該混合物加熱至 65 至 75°C，然後冷卻至 10 至 35°C。獲得沉澱物，過濾並以乙酸乙酯清洗，以及乾燥之。獲得 8.0 kg 之 3 α -羥基-6-亞乙基-7-酮-5 β -膽烷酸，根據 3 α -羥基-7-酮-5 β -膽烷酸甲酯所計算之化學計量產率為 51.8%。

[0167] f) 製造 3 α -羥基-6 β -乙基-7-酮-5 β -膽烷酸 (IX)。將 8.0 kg 之 3 α -羥基-6-亞乙基-7-酮-5 β -膽烷酸、

48.0 kg 之水、5.1 kg 之 30% 氫氧化鈉、0.80 kg 之 5% 鈮 / 碳裝入反應器。在介於 1 與 3 大氣壓力下氫化該反應混合物，直到不再注意到氫吸收為止。

[0168] g) 製造 3 α -羥基-6 α -乙基-7-酮-5 β -膽烷酸 (IX)。在反應結束時，將該混合物加熱至 95 至 105°C 且在該溫度保持數小時以使該 3 α -羥基-6 β -乙基-7-酮-5 β -膽烷酸 (VIII) 轉化成所希望之 3 α -羥基-6 α -乙基-7-酮-5 β -膽烷酸 (IX) 的對應表異構物。過濾該懸浮液，及回收觸媒。將 5.1 kg 之 85% 磷酸、9.6 kg 之乙酸乙酯添加至該經過濾溶液，且將該反應混合物加熱至 40 與 70°C 之間的溫度。將其冷卻至 0 與 30°C 之間的溫度，且藉由過濾回收沉澱物。使用乙酸乙酯清洗後，該沉澱物係在烘箱中於 65°C 下乾燥。獲得 5.0 kg 之 3 α -羥基-6 α -乙基-7-酮-5 β -膽烷酸。化學計量產率：62.2%。熔點：185 至 188°C。

[0169] h) 製造 3 α ,7 α -二羥基-6 α -乙基-5 β -膽烷酸。將 5.0 kg 之 3 α -羥基-6 α -乙基-7-酮-5 β -膽烷酸、5.0 kg 之水、2.50 kg 之氫氧化鈉裝入反應器。然後將該混合物加熱至 70 至 105°C 及倒入溶解於 2.50 kg 之水中之氫硼化鈉之混合物，然後使該混合物保持溫熱 1 小時，冷卻至室溫，以及添加 10.0 kg 之去礦物質水、15.0 kg 之二氯甲烷及 3.00 kg 之 85% 磷酸。攪拌該混合物，分離下層有機相，及移除水相。藉由冷卻該有機溶液而獲得粗產物的結晶。將該產物溶解於 50 kg 之去礦物質水及 1.10 kg 之 30% 氨。然後攪拌該混合物直到獲得完成的溶液。將該混合物保持在

20 至 50℃，及倒入 1.50 kg 之磷酸。在 20 與 50℃之間的溫度下攪拌沉澱之混合物，然後藉由過濾回收沉澱物，以水清洗及乾燥。4.50 kg 之 3 α ,7 α -二-羥基-6 α -乙基-5 β -膽烷酸。化學計量產率：89.6%。

實施例 2. 製造化合物 2 至 4

[0170] 3 α -四氫哌喃氧基-7-酮-5 β -膽烷-24-酸 (2A)。於二噁烷 (12 ml) 中之 3,4-二氫-2H-哌喃 (1.74 ml, 19 mmol) 緩慢滴入對甲苯磺酸 (115 mg, 0.6 ml) 及 6 α -乙基-7-酮石膽酸 (5.0g, 12 mmol) 於二噁烷 (55 ml) 中之溶液。於室溫下攪拌該反應混合物 2 小時。然後添加水 (40 ml)，及在真空下部分濃縮該混合物且以 EtOAc 萃取 (4 次/25 ml)。以鹽水清洗組合的有機部分 (1 次/50 ml)，在無水 Na₂SO₄ 上乾燥，及在真空下蒸發以提供 6 g 之化合物 2A。該粗衍生物在無進一步純化的情況下用於下一步驟。

[0171] 3 α -四氫哌喃氧基-6 α -乙基-7-酮-24-正-5 β -膽烷-23-碘化物 (3A)。在以 300 w 鎢燈照射下，將於 CCl₄ (75 ml) 中之碘 (5g, 20 mmol) 逐滴添加至 2 (5.5g, 11 mmol) 及四乙酸鉛 (4.9g, 11 mmol) 於 CCl₄ (200 ml) 中的溶液。攪拌該反應混合物直到顏色恆定為止 (18 小時)。冷卻該混合物並在 Celite® 上過濾。有機相係以 5% Na₂S₂O₃ 溶液、5% NaOH、鹽水 (15 ml) 清洗，在無水 Na₂SO₄ 上乾燥及在真空下蒸發。該殘留物係藉由矽膠

急速層析法使用輕質石油/EtOAc 95/5 之混合物作為流動相純化而提供 4.6 g 之化合物 3A (40%產率)。

[0172] 3 α -羥基-6 α -乙基-7-酮-24-正-5 β -膽烷-23-碘化物 (4A)。化合物 3A (2.2 g, 3.8 mmol) 於室溫下在 THF (50 ml) 中之 HCl 37% 溶液中攪拌一夜。該反應濃縮係使用 NaHCO₃ (20 ml)、H₂O (20 ml) 及鹽水 (20 ml) 之飽和溶液清洗，在 Na₂SO₄ 上乾燥，及在真空下蒸發而提供 1.4 g 之化合物 4A (80%產率)。該粗衍生物在無進一步純化的情況下用於下一步驟。

[0173] 3 α -三級丁基二甲基矽氧基-6 α -乙基-7-酮-24-正-5 β -膽烷-23-碘化物 (5A)。在 4A (1.4 g, 2.8 mmol) 於 CH₂Cl₂ (30 ml) 中之溶液中添加三級丁基二甲基矽基氯 (496 mg, 3.22 mmol) 及咪唑 (230 mg, 3.36 mmol)，且該混合物係在室溫下攪拌一夜。該反應混合物係以 NaHCO₃ (30 ml)、鹽水 (30 ml) 之飽和溶液清洗，及在無水 Na₂SO₄ 上乾燥。有機相係在真空下蒸發以提供 1.5 g 之化合物 5A (87%產率)。該粗衍生物在無進一步純化的情況下用於下一步驟。

[0174] 3 α -三級丁基二甲基矽氧基-6 α -乙基-7-酮-24-正-5 β -膽烷-23-醇 (3 α -tert-Buthyldimethylsilyloxy-6 α -ethyl-7-keto-24-nor-5 β -cholan-23-ol) (6A)。於 5 (1.2 g, 1.96 mmol) 於丙酮 (12 ml) 之溶液中添加 Ag₂CO₃ (1.1 g, 3.9 mmol)。該反應混合物係回流一夜然後冷卻至室溫，在 Celite® 上過濾、使用丙酮清洗，且濃縮組合之

有機機以產生 1 g 之化合物 6A。該粗衍生物在無進一步純化的情況下用於下一步驟。

[0175] 3 α -三級丁基二甲基矽氧基-7 α -羥基-6 α -乙基-24-正-5 β -膽烷-23-醇 (3 α -tert-Buthyldimethylsilyloxy-7 α -hydroxy-6 α -ethyl-24-nor-5 β -cholan-23-ole) (7A)。在 6A (1g, 1.96 mmol) 於 THF (50 ml) 及 H₂O (12.5 ml) 之混合物中的溶液中添加 NaBH₄ (740 mg, 19.6 mmol)，且該混合物係在室溫下攪拌 1 小時又 30 分鐘。該反應溶液係在真空下部分濃縮且使用 CHCl₃ (3 次/20 ml) 萃取。組合之有機層係使用鹽水 (1 次/50 ml) 清洗，在無水 Na₂SO₄ 上乾燥，且在真空下蒸發。該粗殘留物係藉由矽膠急速層析法使用 CH₂Cl₂:MeOH 99:1 之混合物流動相純化而提供 0.8 g 之 7A (81%產率)。

[0176] 3 α -三級丁基二甲基矽氧基-7 α -羥基-6 α -乙基-24-正-5 β -膽烷-23-硫酸三乙銨鹽 (8A)。在 -3°C 冷卻之 7A (0.5g, 0.99 mmol) 於 THF (7 ml) 的溶液中添加 Et₃N (0.3 ml, 2.1 mmol)，且所得之混合物經攪拌 10 分鐘。添加 ClSO₃H (0.1 ml, 1.5 mmol)，該混合物係在室溫下攪拌一夜。然後添加水 (10 ml)，該混合物係使用 CH₂Cl₂ (3 次/15 ml) 萃取，在無水 Na₂SO₄ 上乾燥，及在真空下蒸發。該粗硫酸鹽衍生物在無進一步純化的情況下用於下一步驟。

[0177] 3 α ,7 α ,23-三羥基-6 α -乙基-24-正-5 β -膽烷-23-硫酸三乙銨鹽 (化合物 4)。在 8A (0.5g, 0.77 mmol) 於

丙酮 (8 ml) 之溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (10 mg, 0.05 當量), 且該混合物係在室溫下攪拌 3 小時。該反應混合物係經過濾, 在真空下濃縮及藉由中等壓力 Lichroprep RP-8 使用 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 8/2 混合物作為流動相予以純化, 以提供 0.115 g 之 4, 熔點為 118-121°C。

[0178] $3\alpha,7\alpha,23$ -三羥基- 6α -乙基-24-正- 5β -膽烷-23-硫酸鈉鹽 (化合物 3)。在 8A (0.4g, 0.72 mmol) 於丙酮 (4 ml) 及 H_2O (0.08 ml) 之混合物的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (10 mg, 0.05 當量), 且所得之混合物係在室溫下攪拌 3 小時。該反應混合物在 Celite® 上過濾, 且在真空下濃縮。所得之殘留物經 10% NaOH 之甲醇溶液處理 2 小時。所得之混合物係在真空下濃縮且使用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3) 的混合物作為流動相進行液體中等壓力純化, 以提供 0.09 g 之 3 (25% 產率)。

實施例 3. 使用化合物 1 之 FXR 活化方法改善鼠類博來黴素 (bleomycin) 誘發模型中之肺纖維化。

[0179] 該博來黴素誘發之肺纖維化的鼠類模型係於 C57B1/6 野生型及 $\text{FXR}^{-/-}$ 小鼠 (雌性, 6 至 8 週齡) 中誘發。治療群組包括:

WT 小鼠: A - (第 0 天); B - 博來黴素 (第 0 天); C - 博來黴素 (第 0 天) - 化合物 1 (亦稱為 6ECDCA) (5 mg/kg, 每天)

$\text{FXR}^{-/-}$ 小鼠: D - (第 0 天); E - 博來黴素 (第 0

天) ; F- 博來黴素 (第 0 天) 化合物 1 (亦稱為 6ECDCA) (5 mg/kg , 每天) 。

[0180] 在 22 天後 , 犧牲小鼠並進行後續分析 :
(1) 在肺切片上進行 H&E 及 Sirius 紅染色 ; (2) 藉由 qRT-PCR 及 Sircol 膠原分析定量進入肺部之膠原 I ;
(3) 藉由 qRT-PCR 進行 FXR、SHP 及 CXCL12 mRNA 定量 ; 及 (4) 藉由 ELISA 在肺部均質物上進行 CXCL12 蛋白質定量。

[0181] 不希望受到理論束縛 , 一般認為本發明之化合物藉由以下方式活化 FXR 及發揮改善肺纖維化的效果 : (1) 藉由留駐之纖維母細胞減少膠原 I 產生及 (2) 藉由留駐之纖維母細胞減少 CXCL12 產生 , 然後減少循環之纖維細胞加入損傷位點。

[0182] FXR 活化藉由留駐之纖維母細胞而減少膠原 I 及 CXCR12 之產生。尤其是 , 在飢餓 24 小時期間之後 , 使用或不使用 TGF β 1 (10 ng/ml) 及 6ECDCA (10 μ M) 刺激鼠類肺部纖維母細胞細胞株的細胞 (ATCC 編號 CCL-206) 24 小時 , 然後藉由 qRT-PCR 分析 FXR、SHP 及 Col I 基因表現。在飢餓 24 小時期間之後 , 使用或不使用 TNF α (10 ng/ml) 及 6ECDCA (10 μ M) 刺激鼠類肺部纖維母細胞細胞株的細胞 (ATCC 編號 CCL-206) 24 小時 , 然後藉由 qRT-PCR 分析 FXR、SHP 及 CXCL12 基因表現。

[0183] 由 6ECDCA 誘發之 Col I 及 CXCL12 調降係由

FXR 媒介。在飢餓一段期間之後，使用或不使用 TGFβ1 (10 ng/ml) 及 6ECDCA (1 μM) 刺激鼠類肺部纖維母細胞細胞株 (ATCC 編號 CCL-206) 24 小時—使用或不使用 siRNA 阻斷 FXR—然後藉由 qRT-PCR 分析 FXR、SHP、Col I 及 CXCL12 基因表現。在上澄液中之 CXCL12 及 Col I 分泌分別藉由 ELISA 及 Sircol 膠原分析來分析。

[0184] 由 6ECDCA 誘發之 Col I 及 CXCL12 調降係由 SHP 媒介。尤其是，進行以攜有 HASHP 嵌合體之媒介體轉染肺部纖維母細胞，以誘發之 SHP 過度表現 (HASHP 表現之 WB 分析)。Col I 及 CXCL12 表現 (藉由 qRT-PCR) 係在基線及在以 TGFβ1 刺激後進行分析。SHP 過度表現在基本及於 TGFβ1 刺激後係足以調降 Col I 及 CXCL12 表現。

[0185] 在飢餓一段期間之後，使用或不使用 TGFβ1 (10 ng/ml) 及 6ECDCA (1 μM) 刺激鼠類肺部纖維母細胞細胞株 (ATCC 編號 CCL-206) 24 小時—使用/不使用 siRNA 阻斷 SHP—然後藉由 qRT-PCR 分析 FXR、SHP、Col I 及 CXCL12 基因表現。在上澄液中之 CXCL12 及 Col I 分泌分別藉由 ELISA 及 Sircol 膠原分析來分析。

[0186] 測量 CXCL12 媒介之循環的纖維細胞加入損傷位點之減少。藉由 FACS 分析測定進入以博來黴素誘發之肺纖維化 (經治療及未經治療) 的小鼠肺部之鼠類 CD45+/Col I+/CXCR+纖維細胞的量。

[0187] 人類循環之纖維細胞的分離係如下進行：從

白血球分離包 (leukopheresis pack) 分離 PBMC，然後在 DMEM 中使用 20% FCS 培養 1 週。藉由免疫磁性負向選擇來純化纖維細胞以耗盡 B 及 T 淋巴球以及單核球/巨噬細胞 (Dynabead 法)。將經活化之纖維細胞送回，於純度之 FACS 分析 (CD45+/Col I+/CXCR4+細胞) 及其滴注於 SCID 小鼠之前再培養 5 天。

[0188] 尤其是，博來黴素肺纖維化之誘發、6ECDCA 治療及人類纖維細胞滲入肺部之分析係如下進行：

[0189] 在 SCID 小鼠中藉由氣管內注入博來黴素誘發之肺纖維化：4 天後，所有小鼠均接收尾部靜脈注射 1×10^6 經純化之人類纖維細胞。群組：A 鹽水溶液；B 博來黴素；C 博來黴素+6ECDCA；D 博來黴素+抗鼠類 CXCL12 抗體。再過 4 天，藉由 FACS 分析來分析進入肺部之人類 CD45+/Col I+/CXCR4+纖維細胞的量。

[0190] 其他分析：在肺切片上進行 H&E 及 Sirius 紅染色；藉由 qRT-PCR 及 Sircol 膠原分析定量進入肺部之膠原 I；藉由 qRT-PCR 進行 FXR、SHP 及 CXCL12 mRNA 定量；藉由 ELISA 在肺部均質物上進行 CXCL12 蛋白質定量

實施例 4. 在 Dahl 對鹽敏感之大鼠上進行 6ECDCA 研究

[0191] ADMA (共聚(ω)-N $^\circ$,N $^\circ$ -非對稱二甲基精胺) 為內皮細胞功能異常的主因，其造成斑塊形成、進展及破裂。詳見 Coke, Circulation, 109 (2004):1813-1819。

許多疾病係與升高之 ADMA 水準有關聯。該等疾病包括例如視網膜靜脈阻塞疾病、早期體染色體顯性多囊腎病、蛋白尿症、繼發性澱粉樣變性症及內皮細胞功能異常、患有偶發性局部性腎絲球硬化症球之兒童、子癇前症、慢性血栓性栓塞肺高血壓、無併發症 1 型糖尿病、肺高血壓、鎌狀細胞疾病、抑鬱、鬱血性心臟衰竭、阿滋海默氏症（亦報告為 ADMA 水準降低）、與心血管疾病相關之腎臟病、高血膽固醇症、高同半胱胺酸血症、高血壓、動脈粥樣硬化及中風。藉由代謝 ADMA，DDAH（二甲基精胺酸二甲胺基水解酶）對於血壓及胰島素抗性具有有益效果。DDAH 過度表現可增加 NO 合成及降低血壓。H. Dayoub 等人，*Circulation* 108 (24): 3042-3047。DDAH 過度表現亦可加強胰島素敏感度。Sydow 等人，*Arterioscler Throm Vasc Biol.* 28 (2008): 692-697。ADMA 在鹽敏感之高血壓中扮演重要角色。H. Matsuoka 等人，*Hypertension* 1997, 29: 242-247。

[0192] 以下實驗證實 6ECDCA 可藉由提高 DDAH 表現及降低 ADMA 水準來增強對鹽敏感之高血壓大鼠的胰島素敏感度及降低血壓。

[0193] 對鹽敏感之高血壓的嚙齒動物模型為 DSS（Dahl 對鹽敏感之大鼠（例如 Rapp）。該 DSS 大鼠（8% NaCl 飲食）展現出特定特徵，包括白蛋白尿、主動脈及心臟肥大、伴隨肺部鬱血之心臟衰竭、胰島素抗性、高胰島素血症、高三酸甘油脂血症及高血脂症。尤其是，該研

究使用之齧齒動物模型為得自 Harlan Laboratories 的雄性 4 週齡 DSS 大鼠（例如 SS/JrHsd）。DSS 大鼠之正常飲食為 0.49% NaCl，及高鹽飲食為 8% NaCl（例如 Teklad Custom Research Diet）。將該等大鼠分成四組（下文稱為 DSS 研究大鼠）：

第 1 組；正常鹽飲食（1%甲基纖維素）（N=6）

第 2 組；高鹽飲食（載體；1% MC）（N=9）

第 3 組；高鹽飲食（6ECDCA 10mg/kg/天）（N=6）

第 4 組；高鹽飲食（6ECDCA 30mg/kg/天）（N=9）

[0194] 進行以下分析：血清及尿液及組織（例如肝、肌肉及腎臟）中之 ADMA 及 NO 水準、血壓及心跳速率、空腹血糖及胰島素（HOMA-IR）、ipGTT（IR 指數），以及尿蛋白及肌酸酐。亦進行諸如電解質（Na⁺）、腎臟之組織分析及 TGFβ 表現、肝臟、骨骼肌及腎臟之 DDAH 及活性，以及肝臟、骨骼肌及腎臟之 Akt 磷酸化水準等額外研究。

[0195] 每天口服投予 6ECDCA 為時 6 週。在第 0 週及第 6 週進行血液及尿液收集，並藉由本技術中已知的方法予以分析。血壓測量係在第 0、1、2、4 及 6 週藉由尾部套管裝置進行，其係在有意識之模型進行且為非侵入性。血壓亦經由導管獲得，其係於該模型犧牲時進行。葡萄糖挑戰測試係在第 5 週進行。腎功能係藉由測量 24 小時尿液樣本中之尿量、蛋白質及肌酸酐予以分析。組織分析係使用 Masson&Trichrome 掃描進行。胰島素抗性係使

用 ipGTT 測試及 HOMA/IR 指數予以分析。ADMA 及 NO 水準係在血液濃度及排尿中偵測（圖 1）。

[0196] 在以下之 7 週研究中：（1）低鹽模型，（2）高鹽（HS）+載體，（3）於 10 mg/kg 之 HS+6ECDCA，及（4）於 30 mg/kg 之 HS+6ECDCA，6ECDCA 不影響高鹽飲食之大鼠的體重（圖 2）。

[0197] 先前已有報當指出 RAPP 模型中之高鹽飲食造成死亡。圖 3 為表示 DSS 研究大鼠之存活率（%）與時間（週數）的圖。

[0198] 其顯示高鹽飲食提高血壓，且 6ECDCA 治療不影響心跳速率血壓或降低血壓（圖 4 及 5）。

[0199] 高鹽飼養已知誘發之心臟肥大、肺部鬱血及腎纖維化。劑量為 30 mg/kg 之 6ECDCA 降低肺部重量，此意指 6ECDCA 防止肺部鬱血（圖 6A 至 6C）。

[0200] 測量在 DSS 大鼠的葡萄糖耐量試驗（GTT）期間隨著時間推移之空腹血糖濃度（圖 7）。圖 7 為表示在 DSS 研究大鼠於 GTT 期間隨著時間（分鐘）推移的空腹血糖濃度（mg/dL）之圖。數值為平均±SEM：對照組（n=6）；載體（n=7）；於 10 mg/kg 之 6ECDCA（n=5）以及於 30 mg/kg 之 6ECDCA（n=9）。

[0201] 測量 DSS 研究大鼠於 GTT 期間隨著時間推移之空腹血漿胰島素濃度（圖 8）。圖 8 為表示在 DSS 研究大鼠中於 GTT 期間隨著時間（分鐘）推移之空腹血漿胰島素濃度（ng/mL）的圖。數值為平均±SEM：對照組

(n=6)；載體 (n=7)；於 10 mg/kg 之 6ECDCA (n=5) 以及於 30 mg/kg 之 6ECDCA (n=9)。

[0202] 在胰島素敏感度 (胰島素抗性指數) 之評估中，6ECDCA 逆轉高鹽飲食所誘發之的胰島素抗性。IR 指數為空腹值期間血漿葡萄糖濃度平均升高乘以平均血漿胰島素濃度之乘積 (圖 9)。圖 9 為顯示 DSS 研究大鼠中使用胰島素抗性 (IR) 指數的胰島素敏感度之直方圖。數值為平均 $\pm$ SEM：對照組 (n=6)；載體 (n=6)；於 10 mg/kg 之 6ECDCA (n=5) 以及於 30 mg/kg 之 6ECDCA (n=9)。

[0203] 6ECDCA 治療顯示在 30 mg/kg 劑量下之腎臟保護作用。6ECDCA 降低因高鹽飲食所誘發之的白蛋白尿 (圖 10A 至 B)。

[0204] 6ECDCA 治療不降低血清及尿液中 ADMA 亦不降低其中之 NO 水準 (圖 11)。

[0205] 以 8% NaCl (HS) 飲食飼養之 DSS 大鼠通常展現出血壓及死亡率提高，相關之心臟腎臟肥大，以及肺部鬱血 (以器官重量增加來表現)。以 HS 飲飼養之 DSS 大鼠亦表現出胰島素抗性。在經 6ECDCA 治療之動物中葡萄糖及胰島素水準有降低趨勢，且在經 6ECDCA 10 mg/kg 及 30 mg/kg 治療之動物中 IR 指數與載體相比分別降低 38% 及 21%。6ECDCA 不會降低以 HS 飼養之 DSS 大鼠的血壓。6ECDCA 對於腎功能具有有益效果 (減少白蛋白尿)，以及亦減少肺部鬱血。該等效果與 ADMA 及 NO 水

準之系統性改變無關。

實施例 5. 使用化合物 1 (亦稱為 OCA) 慢性治療野百合鹼誘發之肺高血壓大鼠模型的效果

[0206] MCT 誘發之之肺高血壓大鼠模型

[0207] 肺高血壓係由皮下注射溶解於 0.5 N HCl 溶液中之 60 mg/kg 野百合鹼 (MCT) (Sigma Chemicals, St. Louis, MO, USA) 而誘發。簡而言之，將體重介於 200 至 250g 之雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠關在 12 小時明亮：12 小時黑暗循環之氣候受控制之條件下，其可自由進食及飲水。SD 大鼠係隨機分配成以下組別：

1) SD 大鼠未經治療且於 7 (n=5) 或 28 (n=5) 天後犧牲；

2) SD 大鼠接受單次皮下注射載體 MCT，於 7 天 (n=5) 後犧牲；

3) SD 大鼠接受單次皮下注射載體 MCT，於 28 天 (n=10) 後犧牲；

4) SD 大鼠接受單次皮下注射 MCT [60mg/kg，n=5]，於 7 天 (n=5) 後犧牲；

5) SD 大鼠接受單次皮下注射 MCT [60mg/kg，n=15]，於 28 天 (n=5) 後犧牲；

6) SD 大鼠接受單次皮下注射 MCT [60 mg/kg] 且立即經 OCA 治療 (30mg/kg，每天，一週 5 天，口服胃管灌食，n=5) 為時 7 天] ；

7) SD 大鼠接受單次皮下注射 MCT [60 mg/kg]且立即經 OCA 治療 (30 mg/kg, 每天, 一週 5 天, 口服胃管灌食, n=10) 為時 28 天];

8) SD 大鼠接受單次皮下注射 MCT [60 mg/kg]且立即經它達拉非治療 (10 mg/kg/日, 於飲用水中, n=5) 為時 7 天];

9) SD 大鼠接受單次皮下注射 MCT [60 mg/kg]且立即經它達拉非治療 (10 mg/kg/日, 於飲用水中, n=10) 為時 28 天] ;

10) SD 大鼠接受單次皮下注射 MCT [60 mg/kg]且立即經載體 OCA 治療 (藉由口服胃管灌食, n=5) 為時 7 天;

11) SD 大鼠接受單次皮下注射 MCT [60 mg/kg]且立即經載體 OCA 治療 (藉由口服胃管灌食, n=10) 為時 28 天。

[0208] 將該等大鼠秤重並在研究期間觀察其一般外觀。在 7 或 28 天之後藉由頸椎脫臼犧牲這些大鼠, 獲取肺部及心臟之試樣並經處理以供後續分析。動物處置遵守佛羅倫斯大學 (義大利佛羅倫斯) 之實驗動物照護及使用委員會 (Institutional Animal Care and Use Committee), 根據義大利部長法 (Italian Ministerial Law) #116/92。

[0209] 在動物犧牲之後, 秤重右心室 (RV)、左心室及心室間隔 (LV+S)。使用 RV 對 LV+S 比 $[RV/(LV+S)]$ 作為右心室肥大 (RVH) 之指數。

[0210] 與對照組相比，MCT 在第 7 天誘發右心室肥大指數（RVH）增加（未圖示），於第 28 天達到統計意義（圖 12）。以 OCA 治療使第 28 天之 RVH 完全正常化。在使用它達拉非治療 28 天後觀察到類似結果（圖 12）。

[0211] 藉由測定壁厚度（WT）來評估肺部血管重塑。將肺部固定於 10%之經緩衝福馬林中且埋入石蠟中，然後切成 5 μm 厚度之切片，且以蘇木素-曙紅染色。由兩個對於動物分組不知情的病理學家獨立地使用形態影像分析系統檢查十個肺動脈之結構完整性。測定 WT、血管直徑（ED）。 $WT(\%) = (2 \times WT/ED) \times 100\%$ 。使用超顯微數位相機從至少三個組織切片以放大倍率為 $\times 20$ 擷取超過 50 張肺小動脈（25 至 100 μm 直徑）之影像，且使用影像分析程式（Fiji-win32）予以分析。沿著最短直徑測量外徑（D）及兩側之中間厚度（M1 及 M2）。中間壁厚度係如下表示： $\% \text{壁厚度} = [(M1+M2)/2/D] \times 100$ 。

[0212] 檢查不同實驗群組中之中間壁厚度（圖 13、14）。相較於對照組，MCT 在第 7 天（圖 13）或第 28 天（圖 14）誘使小肺動脈壁厚度（WT）顯著增加[第 7 天：（MCT 中之 $33 \pm 0.8\%$ 相較於對照組中之 19 ± 0.7 ； $p < 0.00001$ ）；第 28 天：（MCT 中之 $32.6 \pm 0.7\%$ 相較於對照組中之 $16.8 \pm 0.8\%$ ， $p < 0.00001$ ）]。OCA 治療在第 7 天及第 28 天均顯著降低 MCT 誘發之 WT 增加（二者均為 $p < 0.00001$ ，分別於圖 13 及 14）。

[0213] 進行發炎所涉及之基因[介白素 6 (IL-6)、單核球、化學吸引因子蛋白質-1 (MCP-1/CCL2)、環氧合酶-2]、內皮增生因子 (血管內皮生長因子 (VEGF) 及血管收縮素轉化酶 2 (ACE2))、NO-訊息傳遞[內皮一氧化氮合成酶 (eNOS)、磷酸二酯酶第 5 型 (PDE5)、環鳥苷酸環化酶次單元第 1a3 型及 1b3 型, GC1a3、GC1b3、蛋白質激酶 G1, PKG1]的 mRNA 表現分析。從肺部分離出 RNA, 根據螢光 TaqMan 方法進行 qRT-PCR。上述目標基因及參考基因 18S rRNA 之 mRNA 序列專用的 PCR 引子及針探係購自 Life Technologies (Paisley, UK)。

[0214] MCP-1 之基因表現在 MCT 治療後的第 7 天及第 28 天二者均顯著提高。有趣的是, OCA 治療在第 7 天及第 28 天二者均顯著降低 MCT 誘發之 MCP-1 表現 (圖 15)。類似地, 在第 28 天, OCA 顯著降低 IL-6 mRNA 表現, 其係藉由 MCT 配劑調升 (圖 16)。

[0215] 第 7 天之 VEGF 及 ACE2 基因表現在各組之間無明顯差別。反之, 在第 28 天, MCT 組中之此二者均顯示出比對照組降低。OCA 治療能顯著調升 VEGF (圖 17) 及 ACE2 (圖 18) 二者之 mRNA 表現 (分別為 $p=0.001$ 及 $p=0.038$, 相較於同時間點之 MCT)。

[0216] 在 OCA 調劑 7 天之後, 與 NO-訊息傳遞相關之基因 (包括 GC1a3、PKG1 及 PDE5) 顯著增加 (圖 19 至 21)。第 28 天, 所有此等基因之表現均顯著降低 (所

有 $p < 0.01$ 相較於同時間點之對照組)。使用 OCA 之 28 天治療顯著調升 PKG1 mRNA 表現 ($p = 0.01$ 相較於同時間點之 MCT; 圖 19)。

[0217] 在研究期間，每天觀察動物的死亡率，使用 Kaplan-Meier 分析計算各組中之中位存活時間。

[0218] 圖 22 顯示未經治療或經 MCT 治療之大鼠的存活率單變量分析。每天觀察死亡率，且顯示各表示之時間點的存活率。在治療開始第 0 天之存活率為 100%。MCT 誘發具有統計意義之存活率降低 ($p = 0.022$)。OCA 使死亡數值從 24 降至 13.2%。雖然該降低與 MCT 無統計上差異，但其亦導致與對照組無差異。

[0219] 結果表示為 n 個指定實驗的平均 $\pm$ S.E.M. (平均之標準差)。該統計分析係使用單向 ANOVA 測試進行，接著藉由 Tukey-Kramer 事後分析，以評估該等組別之間的差異，而 $p < 0.05$ 被視為有意義。當數據非常態分布時，使用 Kruskal-Wallis 測試計算統計差異，及使用 Mann-Whitney U 測試進行組別之間的比較。使用 Spearman 方法分析相關，且使用 Windows 20.0 之 Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) 進行統計分析。

發明摘要

※申請案號：102143227

※申請日：102 年 11 月 27 日

※IPC 分類：

A61K31/575 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

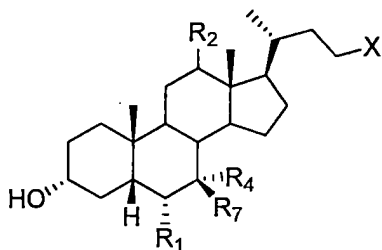
【發明名稱】(中文/英文)

肺部疾病之治療法

Treatment of pulmonary disease

【中文】

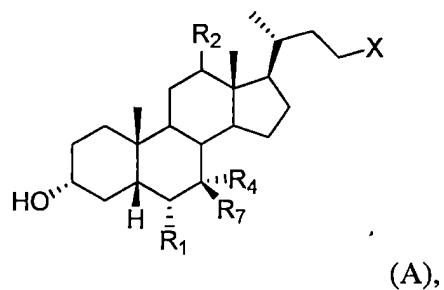
本發明關於藉由使用式 A 之化合物或其藥學上可接受之鹽來治療肺部疾病或病況之症狀、降低肺部疾病或病況之症狀的風險、預防或緩和肺部疾病或病況之症狀、減少或抑制肺部中之發炎，及促進肺部修復的方法：



(A)。

【英文】

The present invention relates to methods of treating, reducing the risk of, preventing, or alleviating a symptom of a pulmonary disease or condition, reducing or suppressing inflammation in the lung, and promoting lung repair, by using a compound of formula A:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【代表圖】

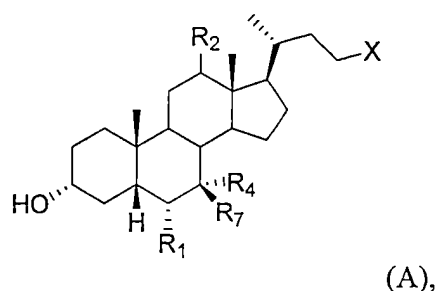
【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種藥學組成物在製備用於治療、緩和或改善受試者之自發性肺纖維化的藥劑中的用途，其中該藥學組成物包含治療有效量之式 A 的化合物或其藥學上可接受之鹽：



其中：

R_1 為氫或未經取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為氫或 α -羥基；

X 為 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH(CH_2)_mSO_3H$ 、 $C(O)NH(CH_2)_nCO_2H$ 或 OSO_3H ；

R_4 為羥基或氫；

R_7 為羥基或氫；

m 為 1、2 或 3 之整數；及

n 為 1、2 或 3 之整數，

並且其中該式 A 的化合物在藉由留駐之纖維母細胞而減少膠原 I 之產生和藉由留駐之纖維母細胞而減少 CXCL12 之產生方面是有效的。

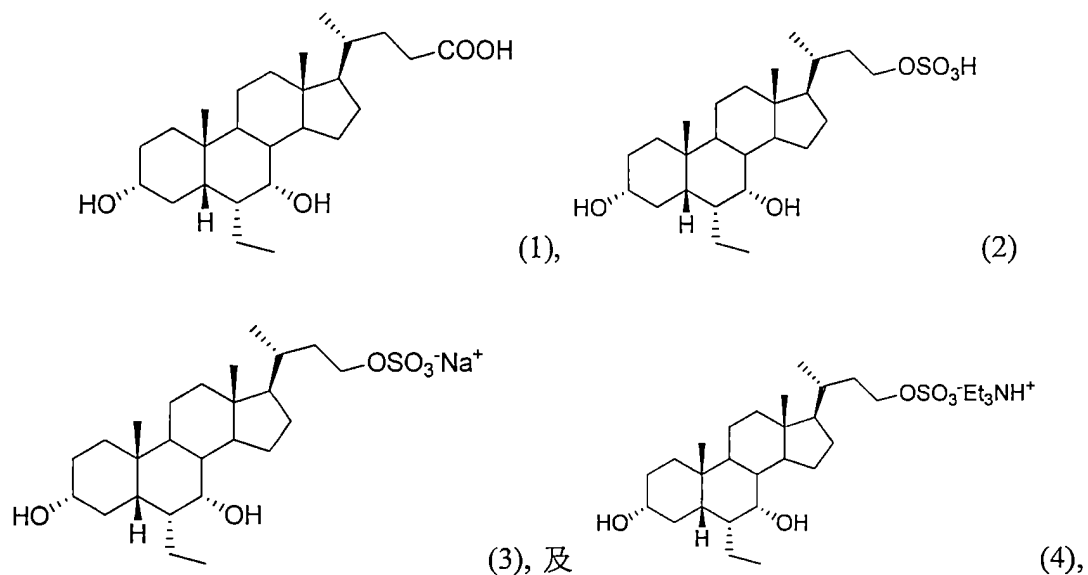
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R_1 為未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中 R_1 為甲基、乙基或丙基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R_1 為乙基。

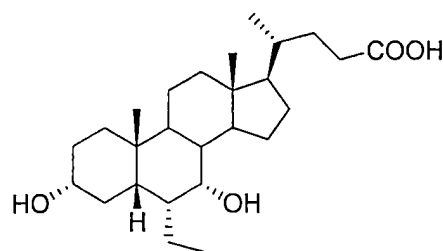
5. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R_1 係選自甲基、乙基及丙基； R_4 為 OH； R_7 為 H；且 R_2 為 H。

6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該化合物係選自



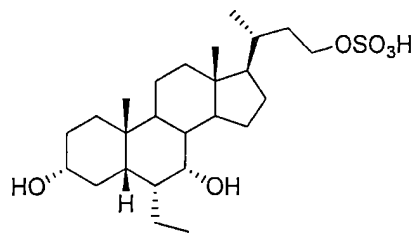
或其藥學上可接受之鹽。

7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該化合物為



或其藥學上可接受之鹽。

8. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該化合物為



或其藥學上可接受之鹽。

9. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該化合物為藥學上可接受之鹽。

10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該鹽為鈉鹽或三乙銨鹽。

11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該式 A 的化合物以 5 mg/kg 使用。

12. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該受試者為人類。

13. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該化合物為全身性投藥、口服投藥、靜脈注射投藥、肌內投藥、腹膜內投藥或藉由吸入投藥。