



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202027745 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108135867

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 03 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4184(2006.01)**A61P1/00 (2006.01)**A61P1/04 (2006.01)*

(30)優先權：2018/10/03 美國

62/740,748

(71)申請人：美商阿克比治療有限公司 (美國) AKEBIA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

比利時

(72)發明人：勒賓諾威 麥寇 RABINOWITZ, MICHAEL (US) ; 文卡德山 赫莉哈蘭

VENKATESAN, HARIHARAN (IN) ; 羅森 馬克 D ROSEN, MARK D. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：11 共 65 頁

(54)名稱

用於治療發炎病症之組成物與方法

(57)摘要

本文係提供治療和預防病患之發炎性腸病之方法。本文提供的方法包含向有需要的患者投與有效量的苯並咪唑化合物(化合物 1)，以治療或預防患者的發炎性腸病。亦提供投與該化合物之配方與路徑。

Provided herein are methods of treating and preventing inflammatory bowel disease in a patient. The methods provided herein comprise administering to the patient in need thereof an effective amount of a benzoimidazole compound, Compound 1, to treat or prevent an inflammatory bowel disease in a patient. Also provided are formulations and routes of administration of the compound.

指定代表圖：

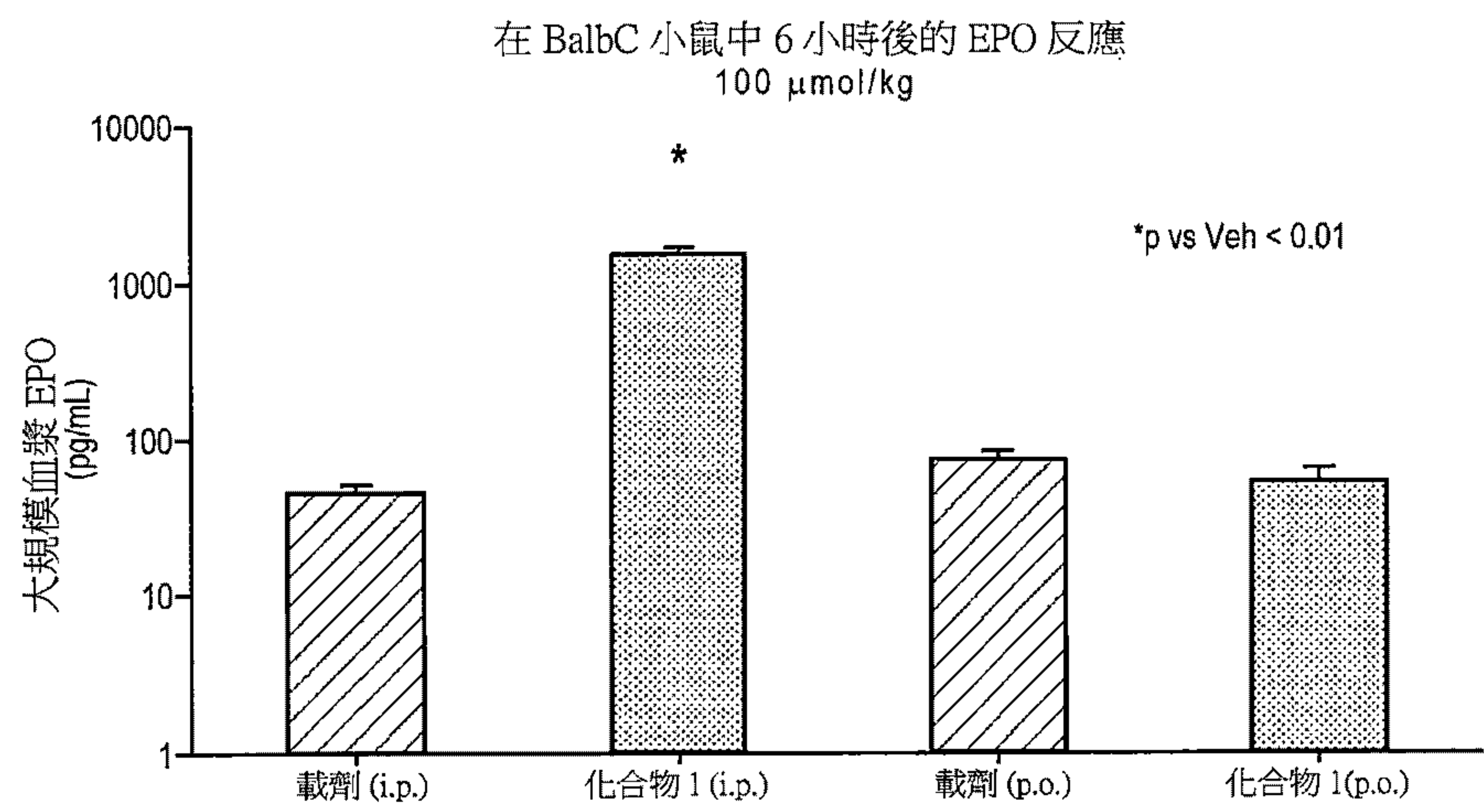
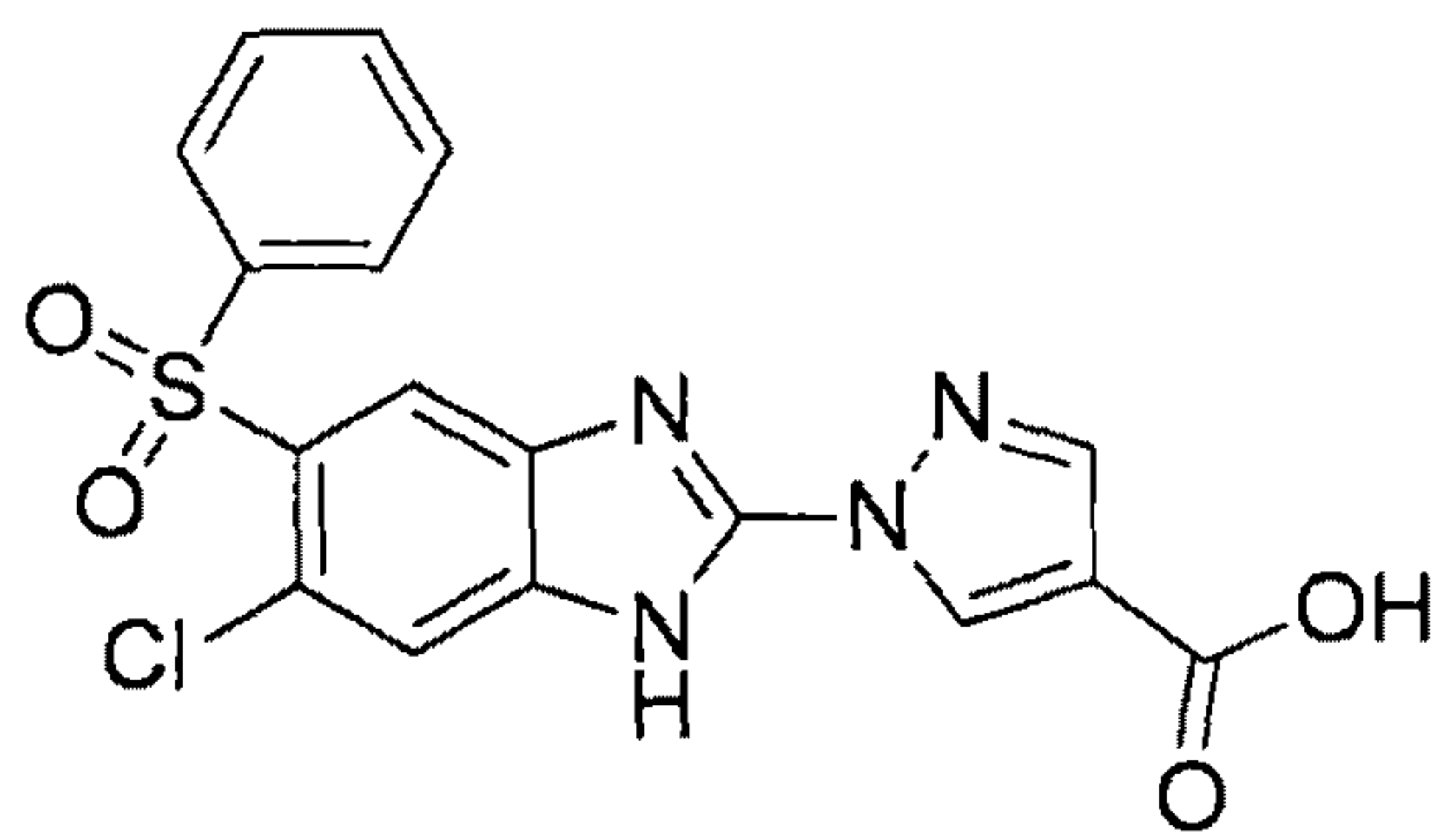


圖 1

特徵化學式：



化合物 1

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療發炎病症之組成物與方法/ Compositions and methods for treatment of inflammatory disorders

【中文】

本文係提供治療和預防病患之發炎性腸病之方法。本文提供的方法包含向有需要的患者投與有效量的苯並咪唑化合物(化合物 1)，以治療或預防患者的發炎性腸病。亦提供投與該化合物之配方與路徑。

【英文】

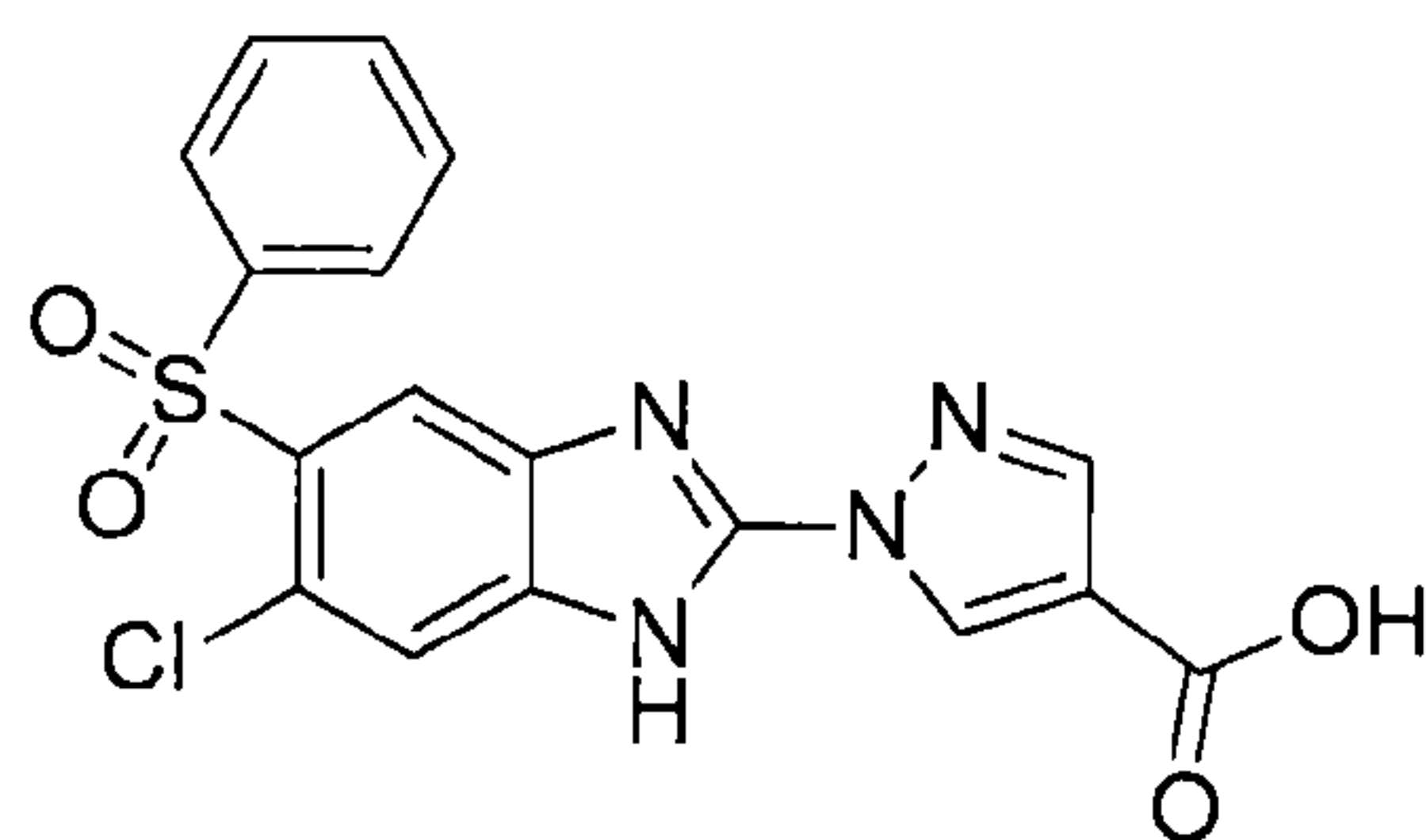
Provided herein are methods of treating and preventing inflammatory bowel disease in a patient. The methods provided herein comprise administering to the patient in need thereof an effective amount of a benzoimidazole compound, Compound 1, to treat or prevent an inflammatory bowel disease in a patient. Also provided are formulations and routes of administration of the compound.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖1

【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】：



化合物 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)

用於治療發炎病症之組成物與方法/ Compositions and methods for treatment of inflammatory disorders

相關申請案之交互參考

[0001] 本申請案申明於 2018 年 10 月 3 日提申的美國臨時申請案 62/740,748 的優先權，其全部內容經由引用合併於此。

【技術領域】

[0002] 本發明相關於一種苯並咪唑化合物(化合物 1)及其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，相關於包含該化合物的組成物，以及相關於以化合物 1 治療或預防發炎性疾病的方法，該發炎性疾病包括發炎性腸病，例如 潰瘍性結腸炎和克隆氏症(Crohn's disease)。

【先前技術】

[0003] 發炎性腸病 (IBD) 在美國影響約 110 萬人。IBD 是一種自體免疫性疾病，其特徵是胃腸道全部或部分發生慢性發炎。IBD 的兩個主要類別是潰瘍性結腸炎和克隆氏症(Crohn's disease)。潰瘍性結腸炎和克隆氏症 (Crohn's disease)的症狀包括嚴重腹瀉、直腸出血、迫切需要排便、腹部絞痛和疼痛、感覺不完全排空、便秘、疲勞和體重減輕。潰瘍性結腸炎會影響結腸 (大腸) 和直腸，更具體地會影響腸壁的內襯 (如上皮)。克隆氏症(Crohn's disease)可能會影響胃腸道的任何部分，包括口腔、食道、胃、小腸、大腸、直腸和肛門。克隆氏症(Crohn's disease)可能涉及腸壁的所有層。

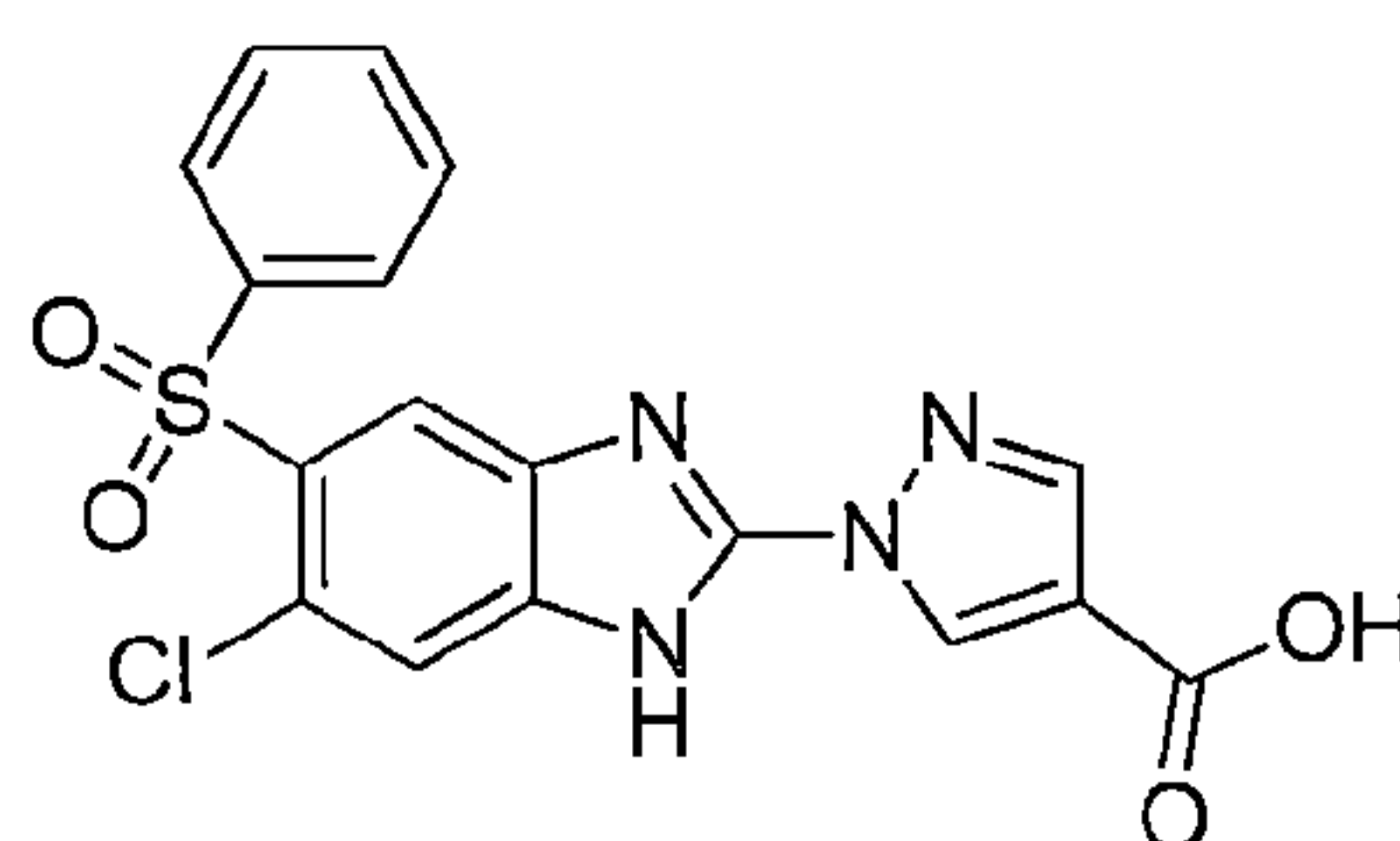
[0004] 目前的療法旨在減少發炎過程，並且通常與不良副作用相關，例如噁心、嘔吐、厭食、消化不良、不適、頭痛、腹痛、發燒、皮疹、胰腺、骨髓抑制、抗體形成、輸液反應，並增加機會性感染。此外，潰瘍性結腸炎患者中有 25 - 30% 最終需要手術。現有的治療發炎性腸病的方法（如侵入性外科治療）僅提供症狀治療，而不能有效治癒，並且會影響患者的生活品質，並可能危及生命。因此，在本領域中迫切需要具有改善治療發炎性腸病（包括潰瘍性結腸炎和克隆氏症(Crohn's disease)）的功效，同時克服現有治療方式的安全性問題，特別是不引起不希望的藥理學，例如當口服時，之組成物和方法。

[0005] 國際專利申請公開號 WO 2009/134750 係相關於各種脯胺醯羧化酶抑制劑。國際專利申請公開號 WO2009/134750 亦提供此類化合物可用於藥物組成物和方法中，用於治療由脯胺醯羧化酶活性調節的疾病狀態、病症和病狀。

【發明內容】

[0006] 部分地，本發明相關於脯胺醯基羧化酶抑制劑化合物在 IBD 中的用途，該化合物不會引起不希望的藥理作用，特別是當口服投藥時。令人驚訝地，吸收不良的化合物(例如，化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物)可為治療有效，同時減少不希望的副作用(例如，由於脫靶效應和/或不期望的藥物分佈曲線所致)。

[0007] 在一實施例中，本文提供一種用於治療或預防有需要患者之發炎性腸病之方法，包含對有需要患者口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

[0008] 在一些實施例中，該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為潰瘍性直腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為乙狀結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為左側結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為泛-潰瘍性結腸炎。

[0009] 在一些實施例中，該患者已進行過潰瘍性結腸炎的先前治療。在一些實施例中，該患者目前正使用抗發炎藥物治療。在一些實施例中，該發炎性腸病為克隆氏症(Crohn's disease)。在一些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸結腸炎。在一些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸炎。在一些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為胃十二指腸克隆氏症(Crohn's disease)。在一些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為空腸迴腸炎。在一些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為克隆氏(肉芽腫)結腸炎。在一些實施例中，該患者的克隆氏症活性指數（“CDAI”）得分大於或等於 150 且小於或等於 220。在一些實施例中，該患者的 CDAI 得分大於或等於 220 且小於或等於 300。在一些實施例中，該患者的 CDAI 得分大於 300。

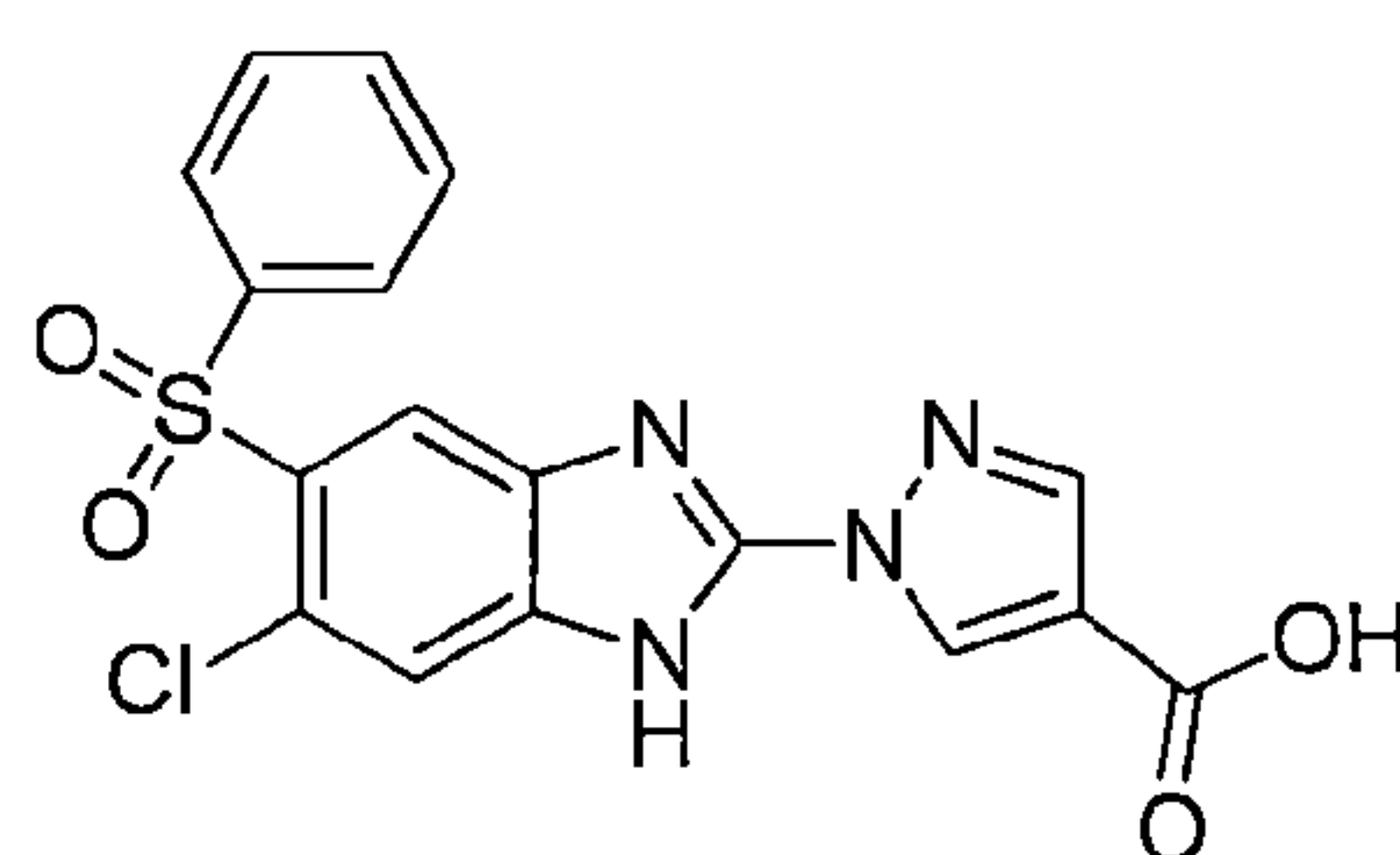
[0010] 在一些實施例中，該化合物 1 之口服生物可用率小於 10%。在一些實施例中，該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的腸上皮。在一些實施例中，該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的結腸。在一些實施例中，該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的降結腸內襯。在一些實施例中，在投藥一段時間後，患者體內該化合物的血清位準可忽略。在一些實施例中，在投藥 6 小時後，患者體內的血紅素位準變化可忽略。在一些實施例中，在口服投藥 6 小時後，患者體內的 EPO

位準變化可忽略。在一些實施例中，在口服投藥 6 小時後，患者體內的紅血球位準變化可忽略。

[0011] 在一些實施例中，該患者有發展出心血管疾病的風險。在一些實施例中，該患者在最近兩年中經歷過心血管事件。在一些實施例中，該心血管事件為心臟病發作或中風。在一些實施例中，該患者患有一血管生成為禁忌的病症。在一些實施例中，該患者患有一紅血球生成為禁忌的病症。

[0012] 在一些實施例中，該組成物係每日投藥。在一些實施例中，化合物 1 係以口服配方投藥。在一些實施例中，該口服配方為藥錠或膠囊。在一些實施例中，該口服配方不包含腸溶衣。

[0013] 在一些實施例中，本文提供一種治癒有需要患者之降結腸上皮層之方法，藉由口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

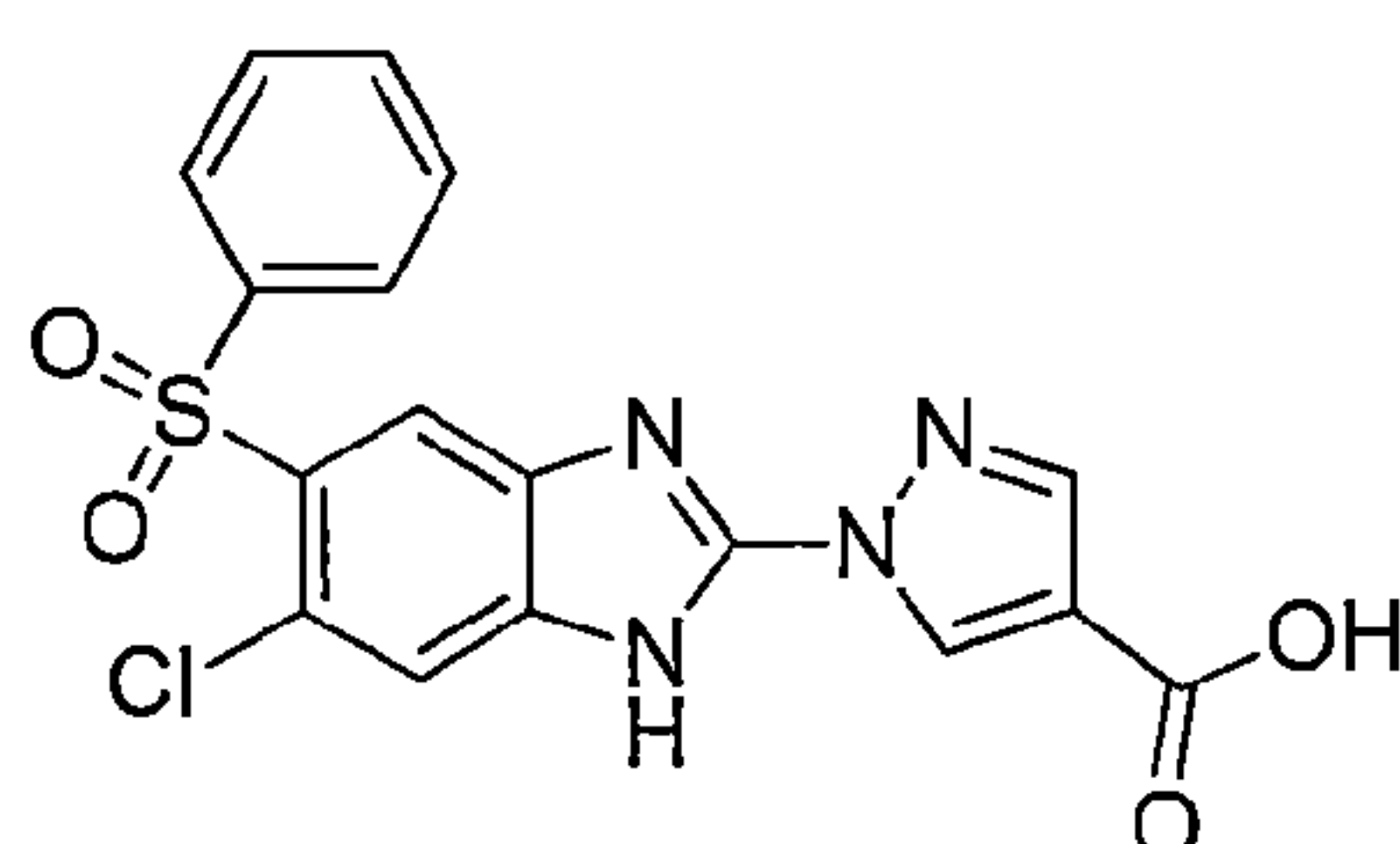
或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

[0014] 在一些實施例中，該化合物 1 之口服生物可用率小於 10%。在一些實施例中，該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的腸上皮。在一些實施例中，該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的結腸。在一些實施例中，該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的降結腸內襯。在一些實施例中，在投藥一段時間後，患者體內該化合物的血清位準可忽略。在一些實施例中，在投藥 6 小時後，患者體內的血紅素位準變化可忽略。在一些實施例中，在口服投藥 6 小時後，患者體內的 EPO 位準變化可忽略。在一些實施例中，在口服投藥 6 小時後，患者體內的紅血球位準變化可忽略。

[0015] 在一些實施例中，該患者有發展出心血管疾病的風險。在一些實施例中，該患者患有一血管生成為禁忌的病症。在一些實施例中，該患者患有一紅血球生成為禁忌的病症。

[0016] 在一些實施例中，該組成物係每日投藥。在一些實施例中，該組成物係以口服配方配製。在一些實施例中，該口服配方為藥錠或膠囊。在一些實施例中，該口服配方不包含腸溶衣。

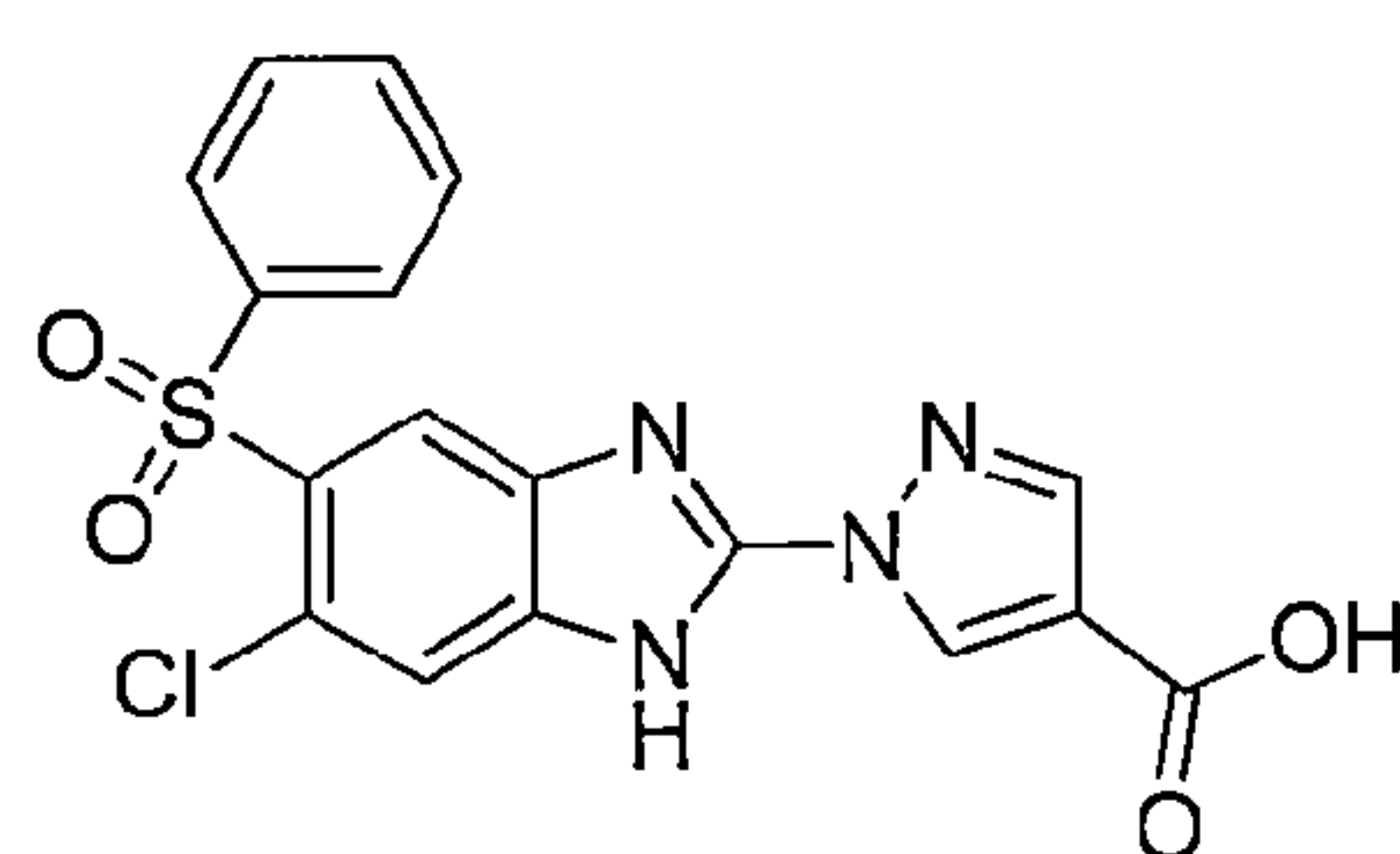
[0017] 在一些實施例中，本文提供一種維持患者之潰瘍性結腸炎緩解之方法，包含在達到緩解之後，對患者口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，其中該緩解已藉由使用免疫抑制劑、抗發炎試劑或手術治療來達成。

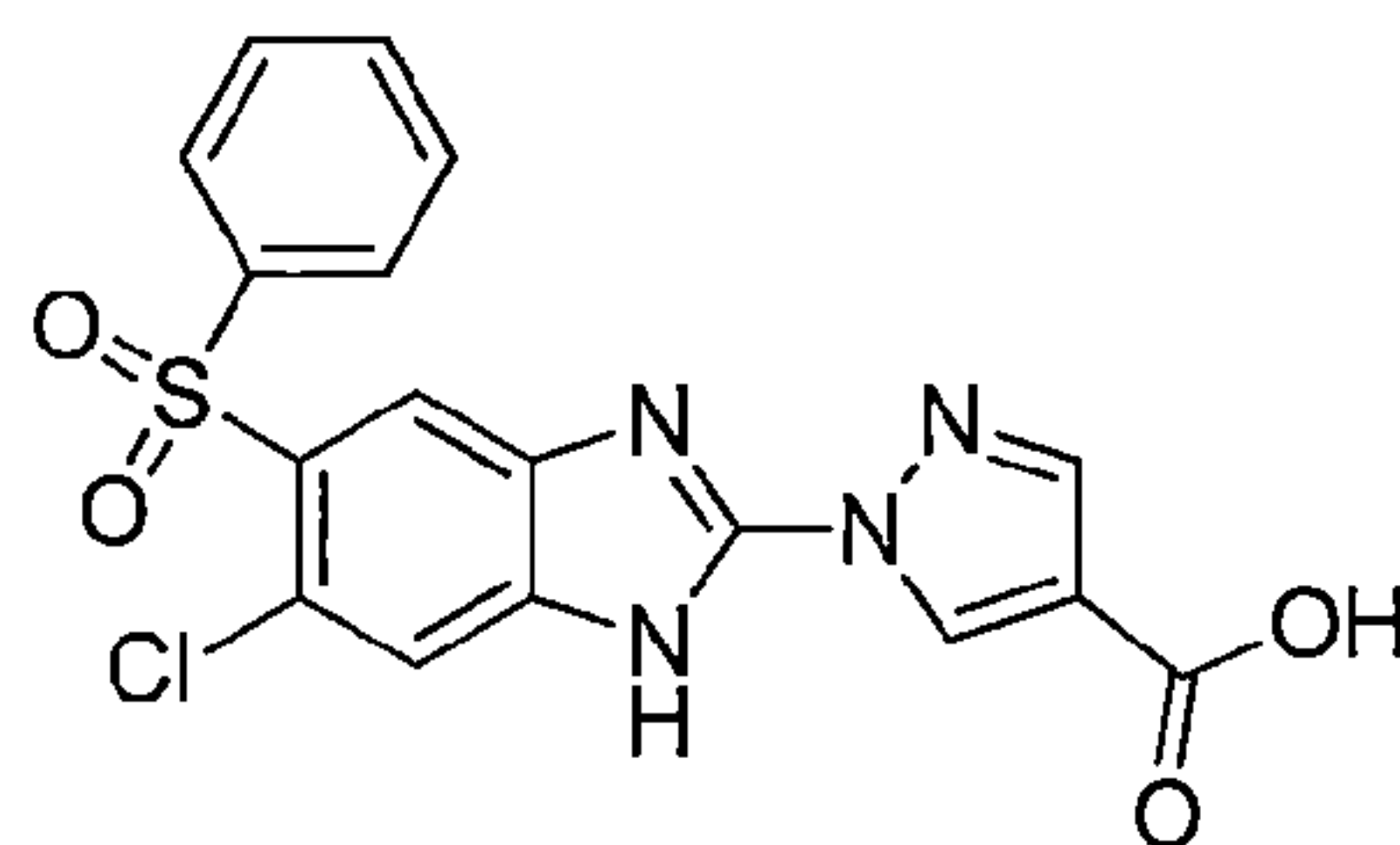
[0018] 在一些實施例中，本文提供一種誘導患者之潰瘍性結腸炎或克隆氏症(Crohn's disease)緩解的方法，包含在已達到緩解之後，對患者口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕微至中度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

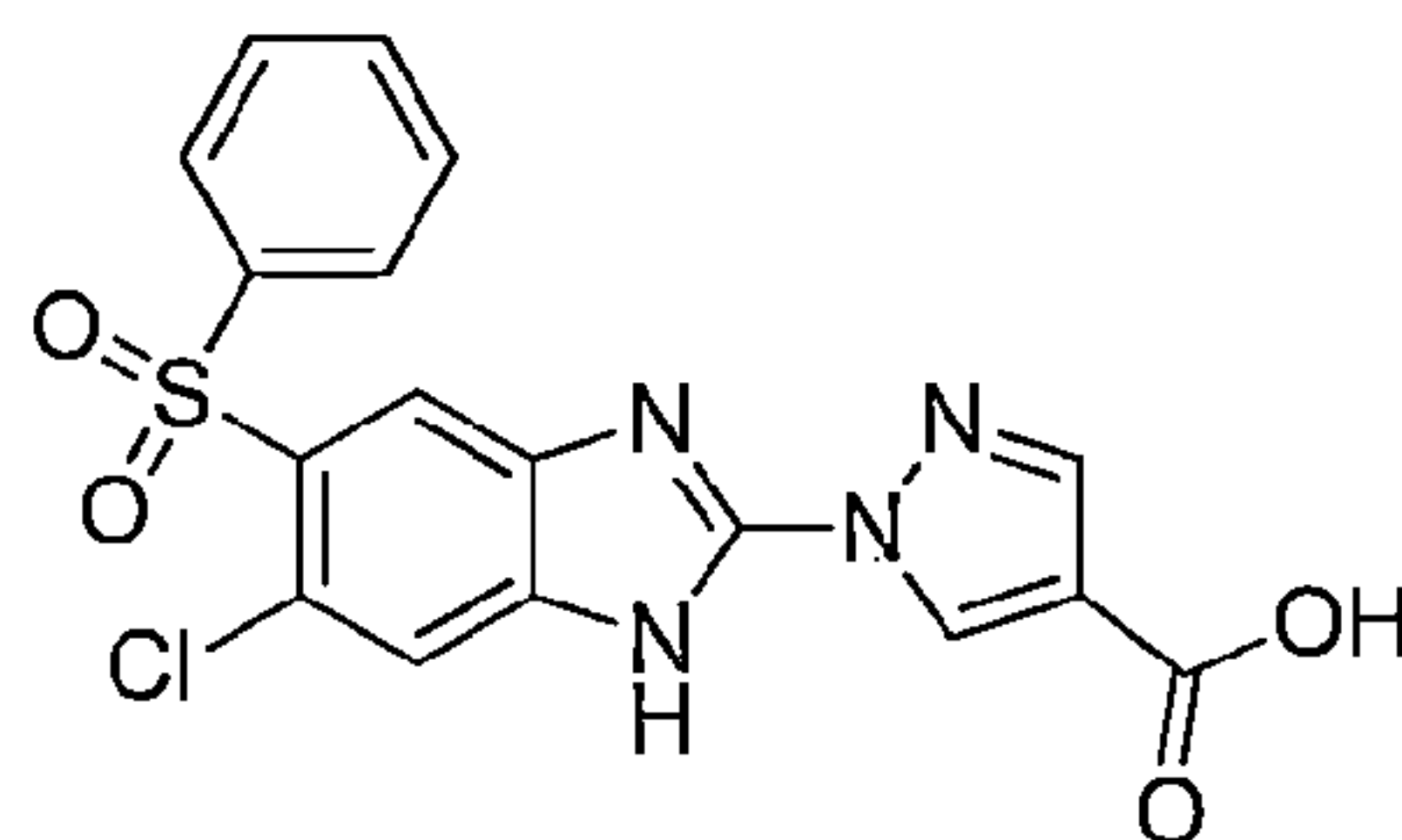
[0019] 在一些實施例中，本文提供一種在有需要的患者中誘導黏膜癒合的方法，包含對患者口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

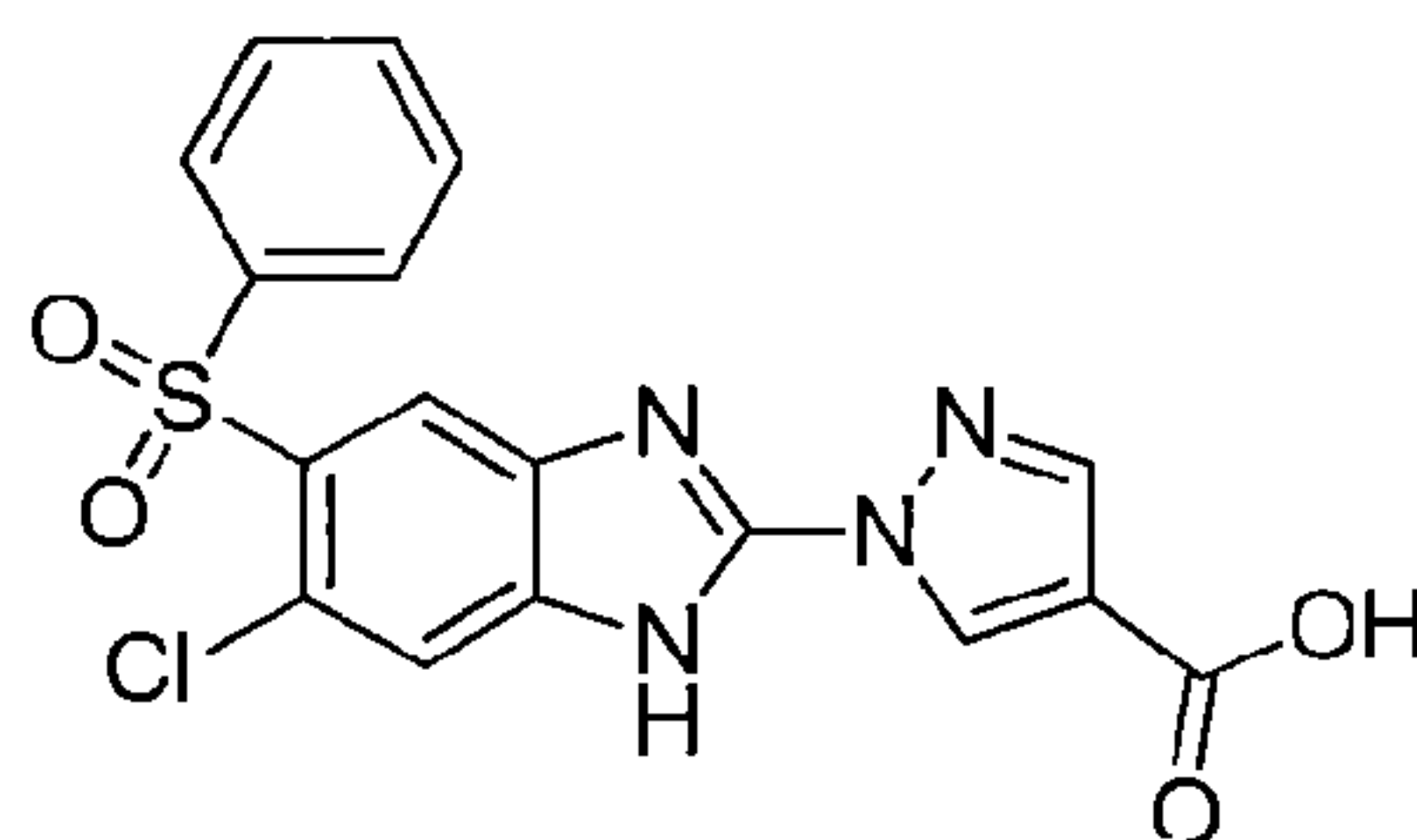
[0020] 在一些實施例中，本文提供一種在男性患者中治療或預防潰瘍性結腸炎的方法，包含對男性患者口服投與有效量之化合物 1:



化合物 1.

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，其中該男性患者的血紅素位準為每公合 13.5 至 17.5 克。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕微至中度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

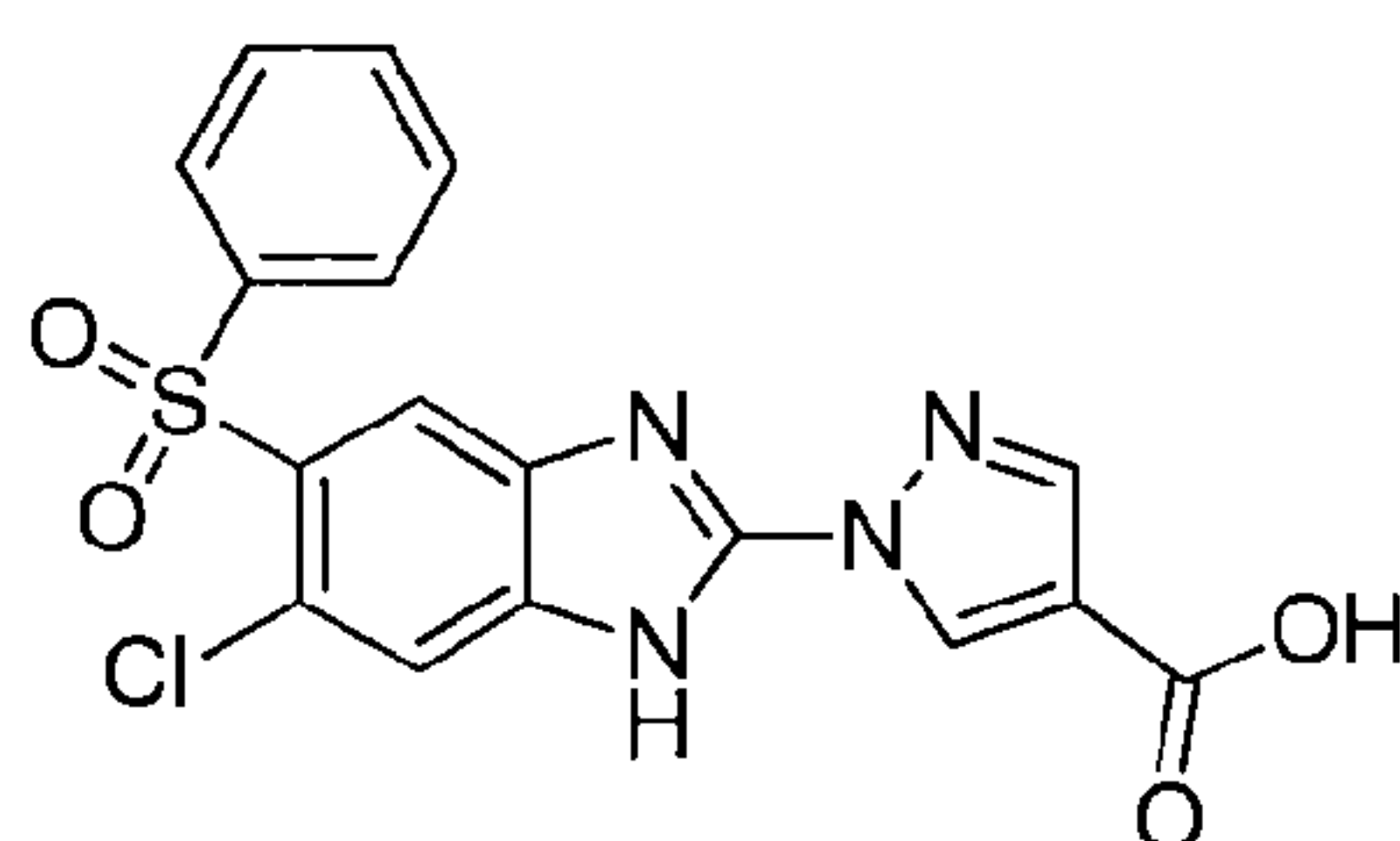
[0021] 在一些實施例中，一種治療或預防女性患者之潰瘍性結腸炎的方法，包含對女性患者口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，其中該女性患者的血紅素位準為每公合 12.0 至 15.5 克。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕微至中度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

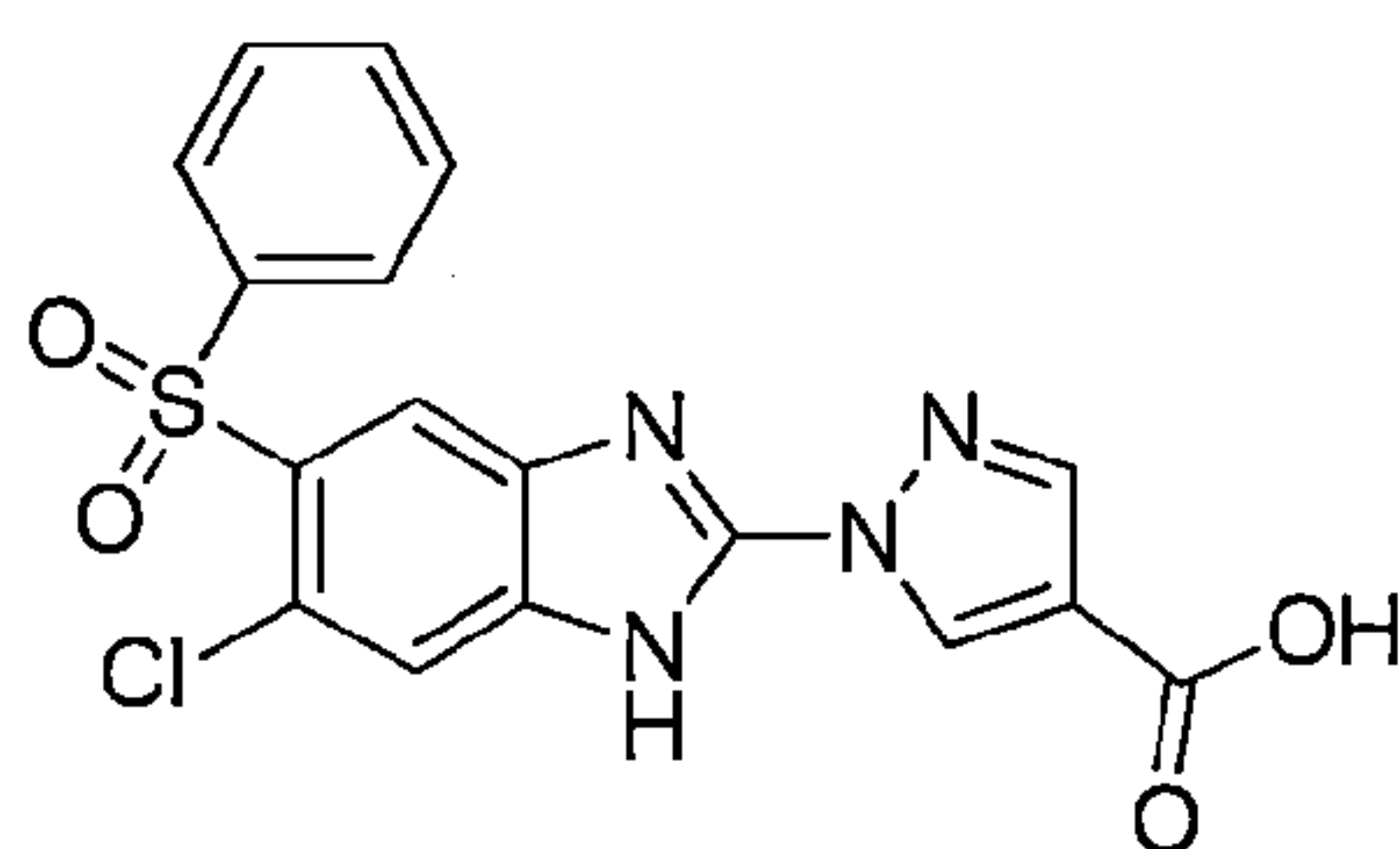
[0022] 在一些實施例中，本文提供一種治療或預防有需要患者之食道炎之方法，包含向有需要的患者投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在一些實施例中，該食道炎為嗜酸性食道炎。

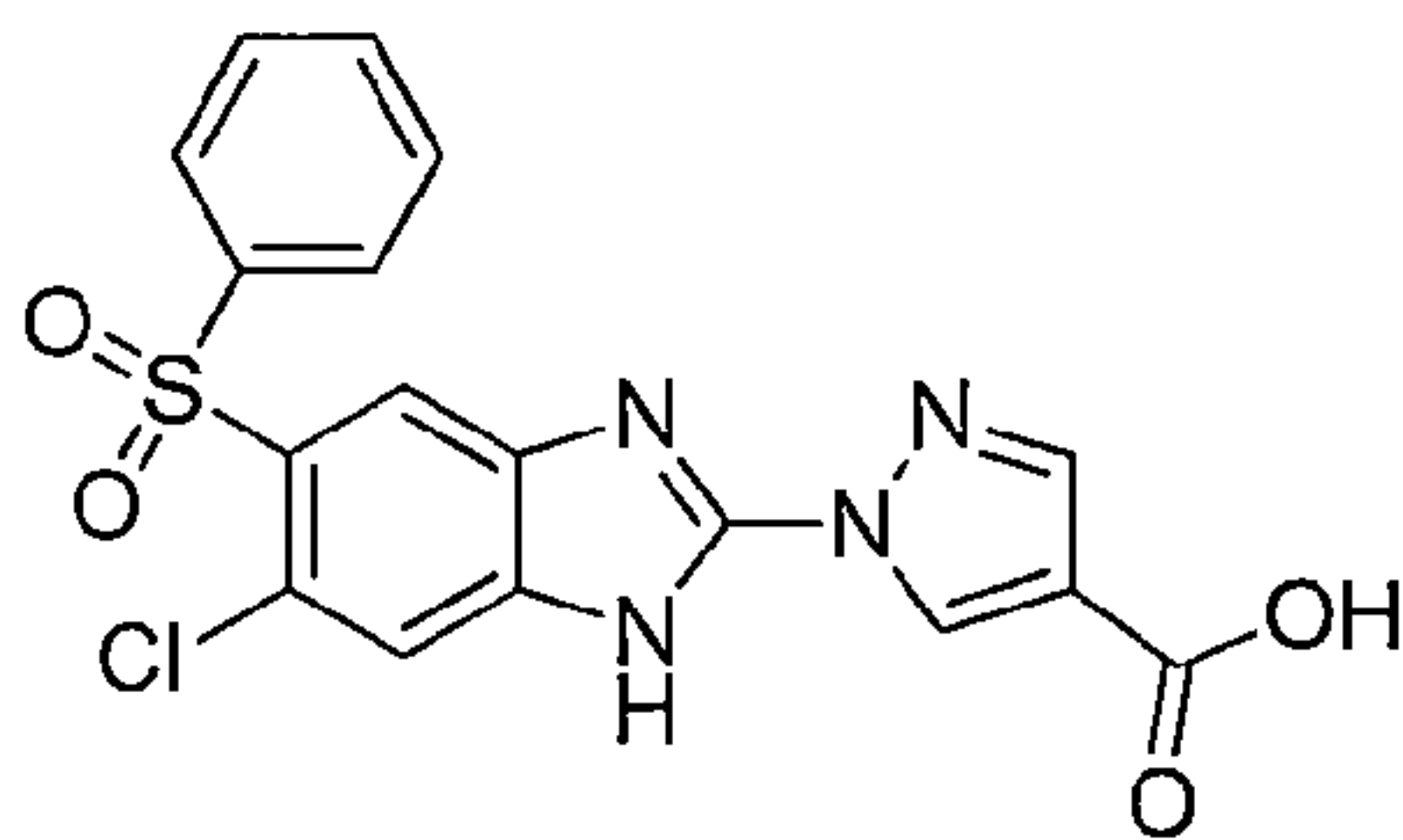
[0023] 在一些實施例中，一種治療或預防有需要患者之胃炎之方法，包括向有需要的患者投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

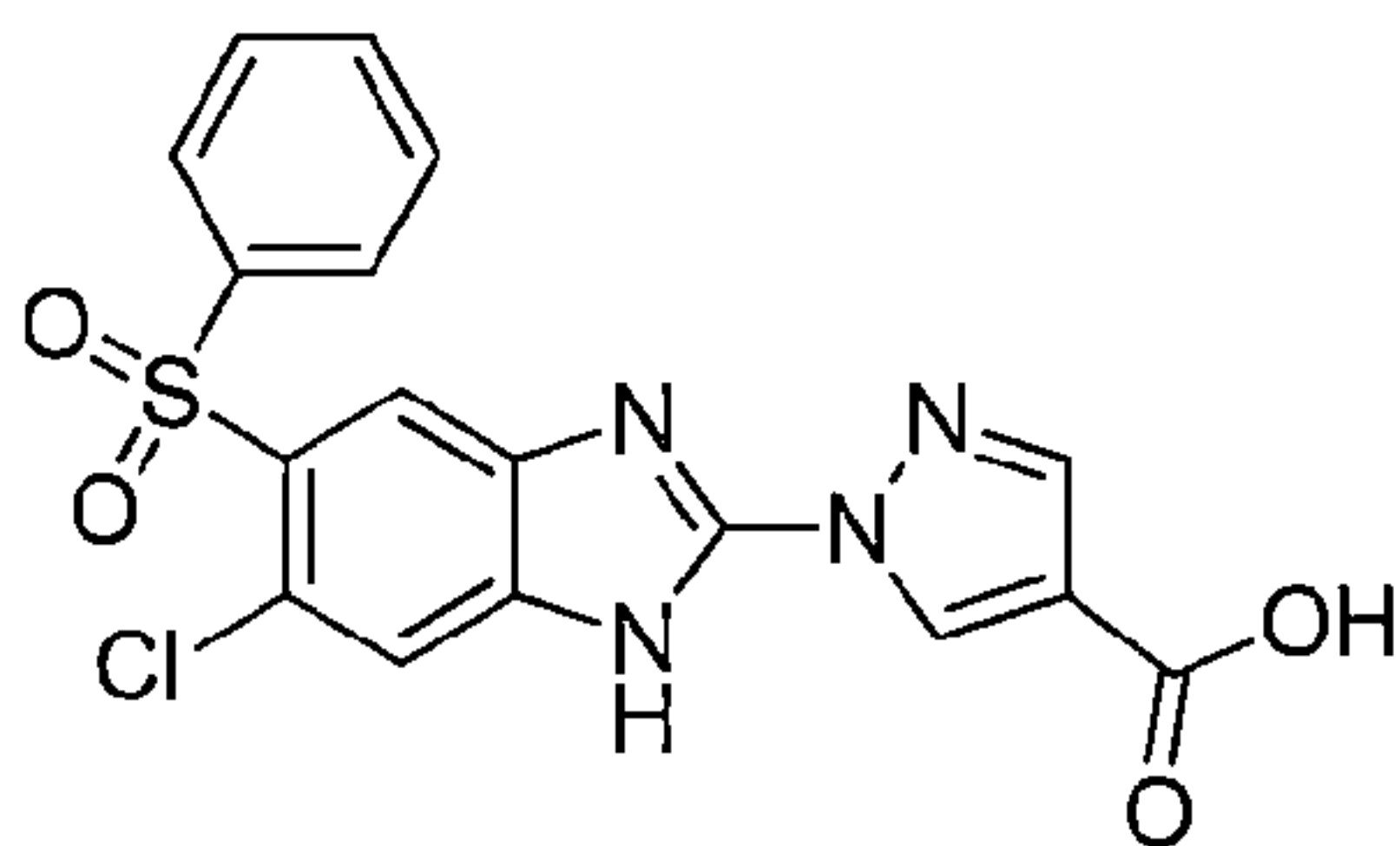
[0024] 在一些實施例中，本文提供一種治療或預防有需要患者之結腸袋炎(pouchitis)之方法，包含向有需要的患者投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

[0025] 在一些實施例中，本文提供一種治療或預防有需要患者之黏膜炎之方法，包含向有需要的患者投與有效量的化合物 1:

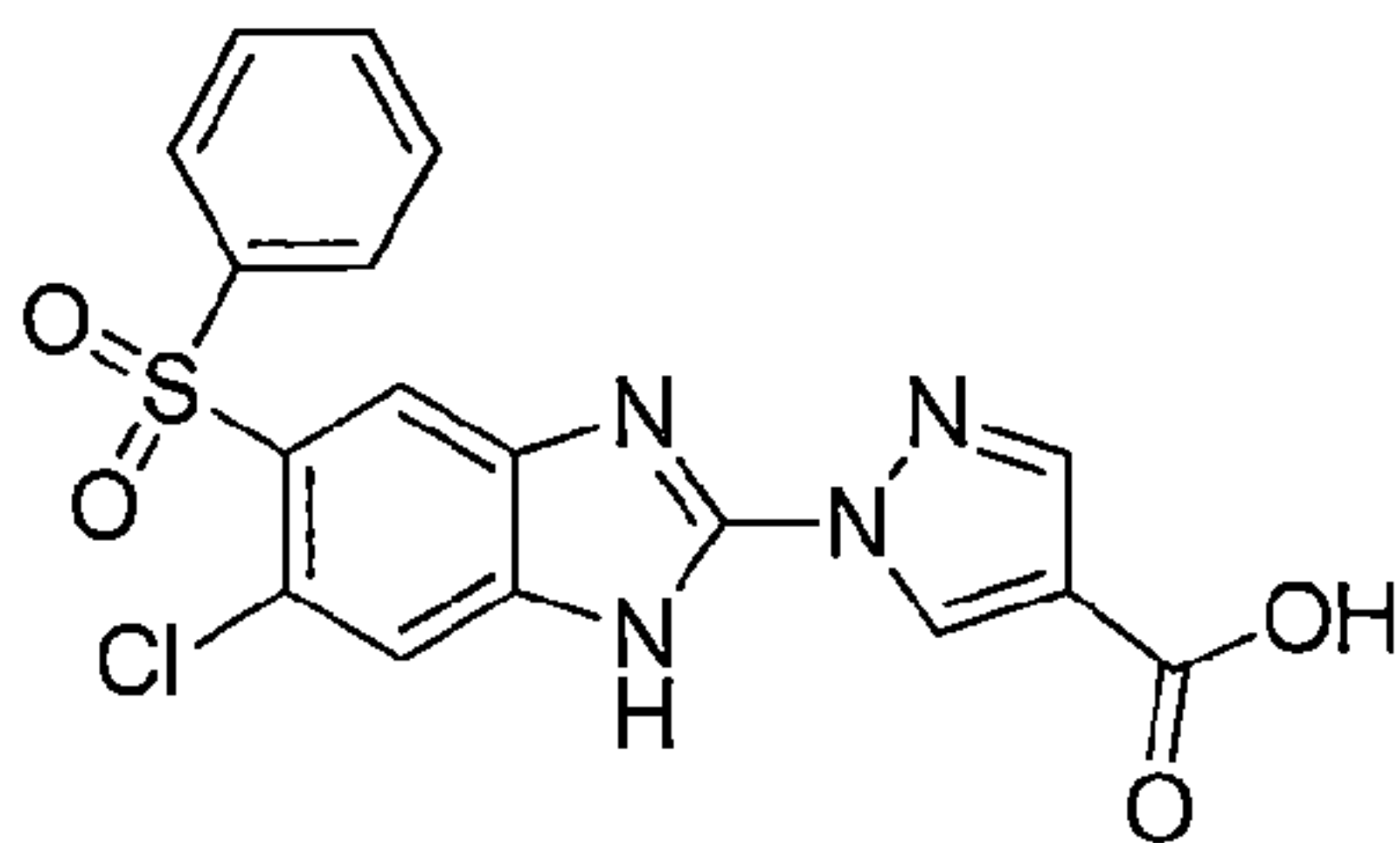


化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

[0026] 在一些實施例中，本文提供一種口服配方，包含

(i) 化合物 1:



化合物 1 ；

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，以及

(ii) 一或多種適用於口服投藥之賦形劑或載體。在一些實施例中，該口服配方為藥錠或膠囊。在一些實施例中，該口服配方不包含腸溶衣。

【圖式簡單說明】

[0027] 圖 1 描繪 BalbC 小鼠在對口服 (p.o.) 和腹膜內 (i.p.) 投與化合物 1 後 6 小時之 EPO 反應。

[0028] 圖 2 描繪化合物 1 在健康雄性 SD 大鼠體內 24 小時的血漿濃度。

[0029] 圖 3 描繪經硫酸葡聚糖硫酸鈉 (DSS)-誘導的結腸炎小鼠，口服投藥化合物 1 後 14 天的血清血紅素濃度。

[0030] 圖 4 描繪對硫酸葡聚糖硫酸鈉 (DSS)-誘導的結腸炎小鼠，每天一次經由口服管飼化合物 1、6-硫代鳥嘌呤或載劑對照組投藥，19 天後，其內視鏡結腸炎評分。

[0031] 圖 5 描繪 TNBS (2,4,6-三硝基苯磺酸) 結腸炎模型的研究設計。

[0032] 圖 6 描繪化合物 1 對於 TNBS 結腸炎模型中體重減輕之作用，並說明化合物 1 可避免 TNBS 模型中的體重減輕。

[0033] 圖 7 描繪化合物 1 對 TNBS 結腸炎模型之結腸重量/長度比的影響，並說明化合物 1 改善 TNBS 模型之結腸重量/長度比。

[0034] 圖 8 描繪 TNBS 結腸炎模型中化合物 1 的組織病理學炎症評分，並說明化合物 1 會改善 TNBS 模型中組織病理學炎症評分。

[0035] 圖 9 描繪 TNBS 結腸炎模型中，化合物 1 的組織病理學總分，並說明化合物 1 改善 TNBS 模型中組織病理學的總分。

[0036] 圖 10 描述化合物 1 靜脈內和口服投藥後 8 小時內，健康雄性比格犬中化合物 1 的平均 ($\pm$ SD) 血漿濃度。

[0037] 圖 11 描繪化合物 1 靜脈內和口服投藥後 24 小時內，健康雄性食蟹猴中化合物 1 的平均 ($\pm$ SD) 血漿濃度。

【實施方式】

5 方法詳述

5.1 總覽

[0038] 低氧誘導因子 (HIF) 脯胺醯羧化酶抑制劑 (PHDi) 已報導可有效治療貧血，因為它們具有刺激促紅血球生成的能力，導致促紅血球生成素 (EPO) 和血容比位準升高(請見如 Ariazi 等人., Discovery and preclinical characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a small molecule hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor for anemia, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 363:336–47, December 2017; Debenham 等人, Discovery of N-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]-4-hydroxy-2-(pyridazine-3-yl)pyrimidine-5-carboxamide (MK-8617), an orally active pan-inhibitor of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 1–3 (HIF PHD1-3) for the treatment of anemia, *J. Med. Chem.* 2016, 59, 11039–49; 以及 Beck 等人, Discovery of Molidustat (BAY 85-3934): a small-molecule oral HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) inhibitor for the treatment of renal anemia, *ChemMedChem* 2018, 13, 988–1003)。但是，對於發炎性腸病 (IBD)，系統性作用包括 EPO 和血比容增加是不希望的，並且可能會阻礙有效劑量。

[0039] 本文提供的化合物 1 為口服 (p.o.) 投藥，並在兩種發炎性腸病小鼠模型中均顯示出優異的功效。出乎意料的是，觀察到優異的療效，即使化合物 1 在跨臨床前物種(大鼠、狗和猴子)之系統生物可用率低(<5%)，在 p.o.投藥後吸收不良，且未觀察到導致 EPO/血容比增加的系統性藥理學。因此，本發明相關於脯胺醯羧化酶抑制劑化合物 (如化合物 1) 在 IBD 中的用途，其不會引起不希望的藥理作用，特別是當口服投藥時。

[0040] 本文亦提供治療和預防患者的發炎性腸病的方法。本文提供的方法包含向有需要的患者投與有效量的化合物 1 (一種苯並咪唑化合物)，以治療或預防患者的發炎性腸病。具體地，本文提供一種用於在患者中治療和/

或預防 IBD，如克隆氏症(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎的方法，其中該方法包含向患者口服投與治療有效劑量的化合物 1，而不會顯著增加患者的血紅素位準或紅血球位準。一般的治療和預防方法描述於 5.4 節。使用本文所述的化合物之組合療法係描述於 5.6 節。本文所述化合物的配方和投藥途徑描述於 5.7 節。

5.2 定義

[0041] 在某些實施例中，如整份說明書的發明詳述和申請專利範圍所使用的，單詞“包含(comprise)”和該單詞的其他形式，諸如“包含(comprising)”和“包含(comprises)”，是指包括但不限於且不旨在排除以下情況：例如，其他添加劑、成分、整數或步驟。在某些實施例中，如發明詳述和所附申請專利範圍中所使用的，單數形式“一(a)”、“一(an)”和“該”包括複數參考物，除非上下文另外明確指出。因此，例如，提及“組成物”包括兩個或多個此種組成物的混合物。在某些實施例中，“任擇”或“任選地”是指隨後描述的事件或情況可能發生或不能發生，並且該描述包括事件或情況發生的情況，以及事件或情況沒有發生的情況。

[0042] 如本文所用，“有效量”是指足以及在疾病的治療中提供治療益處或延遲或最小化與該疾病相關的症狀之化合物或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的量。

[0043] 如本文所用，術語“治療(treat)”、“治療(treating)”、“治療(treatment)”是指逆轉、改善、減輕或阻止病症或疾病的症狀、臨床徵兆和/或潛在病理。

[0044] 如本文所用，術語“預防(prevent)”、“預防(preventing)”和“預防(prevention)”是指減少個體的醫學病症的症狀發作頻率、降低其嚴重程度、減少其復發或延遲其發作。

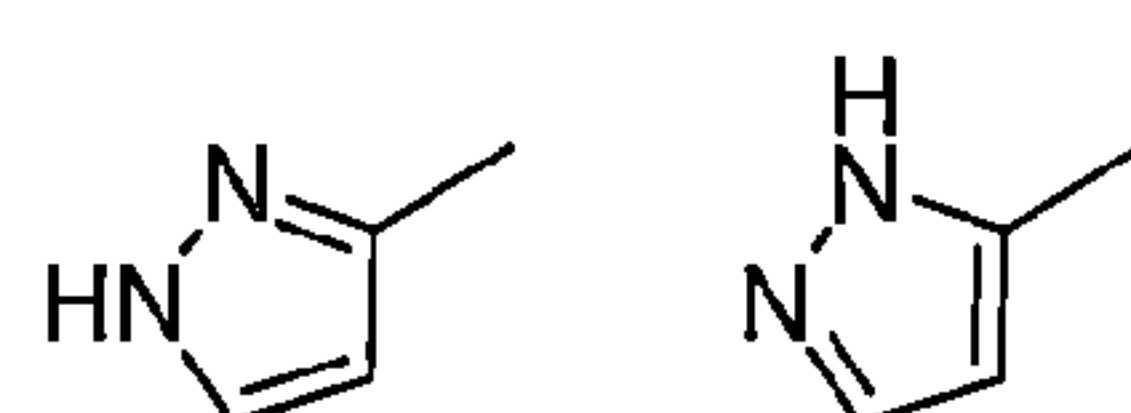
[0045] 如本文所用，術語“藥學上可接受的鹽類”是指由藥學上可接受的無毒酸或鹼（包括無機酸和鹼以及有機酸和鹼）製備的鹽類。合適的藥學上可接受的鹽類為鉀鹽和鹽酸鹽。

[0046] 在某些實施例中，“藥學上可接受的”是指非生物學上或不期望的材料，*即*，該材料可與相關活性化合物一起投與至個體，而不會引起臨床上不可接受的生物學效應，或以有害方式與該藥物組成物所包含的任何其他成分相互作用。

[0047] 如本文所用，術語“水合物”是指本文所提供的化合物或其藥學上可接受的鹽類，其進一步包括藉由非共價分子間力結合的化學計量或非化學計量的水。

[0048] 如本文所用，術語“溶劑合物”是指本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽類，其更包含化學計量或非化學計量之藉由非共價分子間力結合的溶劑(除水以外)。

[0049] “互變異構體”是指彼此平衡的化合物的異構物形式。異構體形式的濃度將取決於發現該化合物的環境，並可取決於例如該化合物是固體或在有機或水溶液中而不同。例如，在水溶液中，吡唑可能表現出以下異構形式，彼此稱為互變異構體：

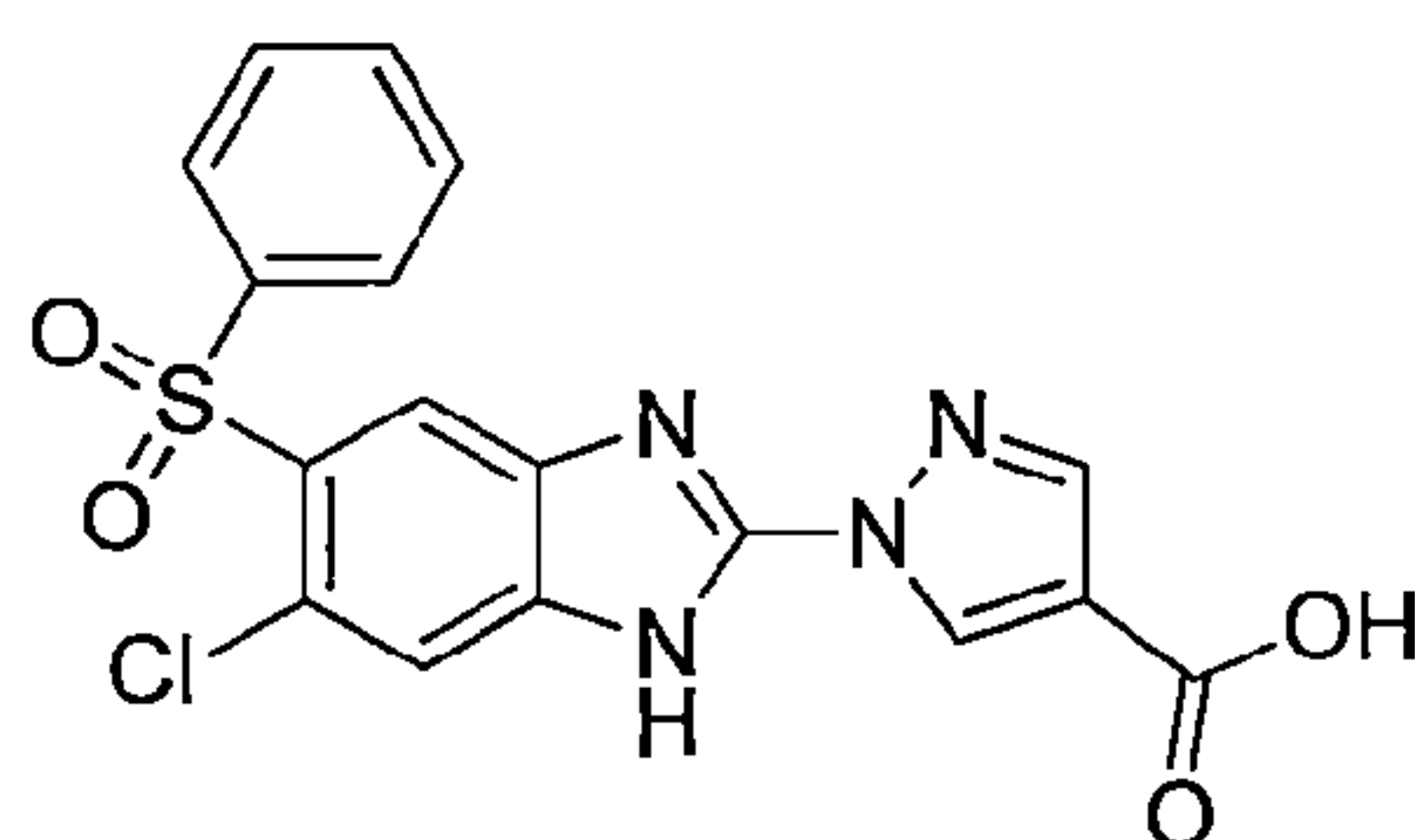


[0050] 如本文所使用，且除非另外指出，否則術語“大約”或“近似地”是指對於特定值的可接受誤差，如本領域一般技術人員所決定的，該誤差部分地取決於如何測量或決定該值。在某些實施例中，術語“大約”或“近似地”是指在1、2、3或4個標準偏差之內。在某些實施例中，術語“大約”或“近似地”是指在特定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%，或0.05%之內。在某些實施例中，範圍可在本文中表示為自“大約”一特定值和/或至“大約”另一特定

值。當表達這樣的範圍時，另一態樣包括自一特定值和/或至另一特定值。類似地，當經由使用先行詞“約”而將該數值表示為近似值時，應理解的是，該特定值形成另一態樣。應進一步理解的是，該範圍內的每一端點相對於另一端點以及獨立於另一個端點都是重要的。亦應理解，本文揭示許多數值，且除了該數值本身之外，每一數值在本文中亦揭示為“約”該特定值。例如，若數值“10”被揭示，則“約10”亦被揭示。亦應理解，如本領域技術人員適當理解的，當揭示一數值時，亦揭示“小於或等於”該數值，“大於或等於該數值”，以及該數值之間的可能範圍。例如，若揭示數值“10”，則亦揭示“小於或等於10”以及“大於或等於10”。亦應理解，在整份申請書中，數據以多種不同的格式提供，且此數據表示端點和起始點，以及數據點之任何組合的範圍。例如，若揭示特定數據點“10”和特定數據點“15”，則應理解，大於、大於或等於、小於、小於或等於，以及等於10和15視為已公開，且介於10和15之間。亦應理解，亦揭示兩個特定單元之間的每一單元。例如，若揭示10和15，則亦揭示11、12、13和14。

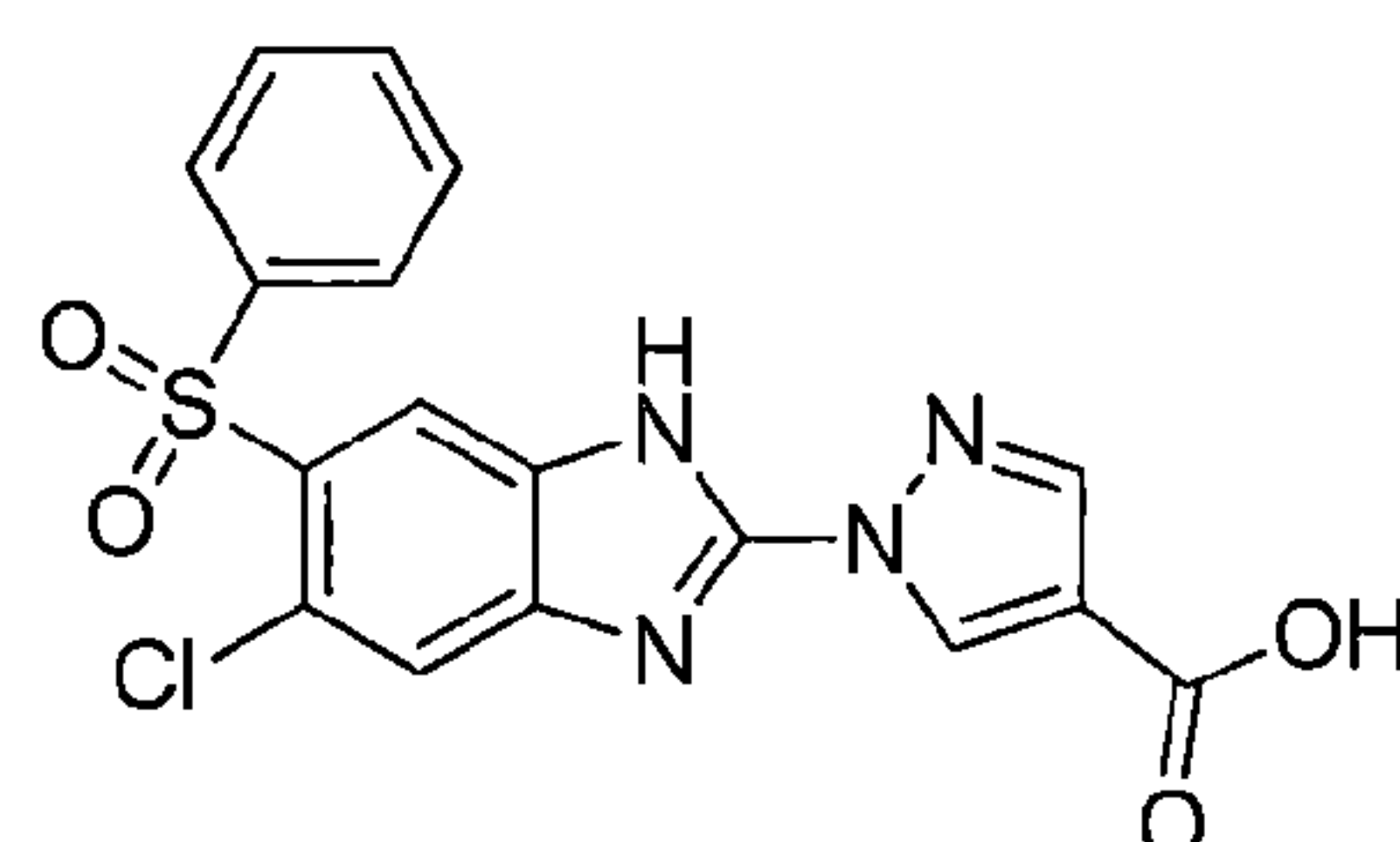
[0051] 在某些實施例中，術語個體或患者可指哺乳動物，例如人、小鼠、狗、驢、馬、大鼠、天竺鼠、鳥或猴。在特定實施例中，該個體或患者為人類個體或患者。

[0052] 在某些實施例中，化合物1可與本文提供的方法和組成物一起使用。化合物1為1-(6-氯-5-(苯磺酰基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸，其結構為：



化合物 1

[0053] 在某些實施例中，化合物 1 的藥學上可接受的鹽類可與本文提供的方法或組成物一起使用。在某些實施例中，化合物 1 的互變異構體可與本文提供的方法或組成物一起使用。化合物 1 之互變異構體之一範例如下：



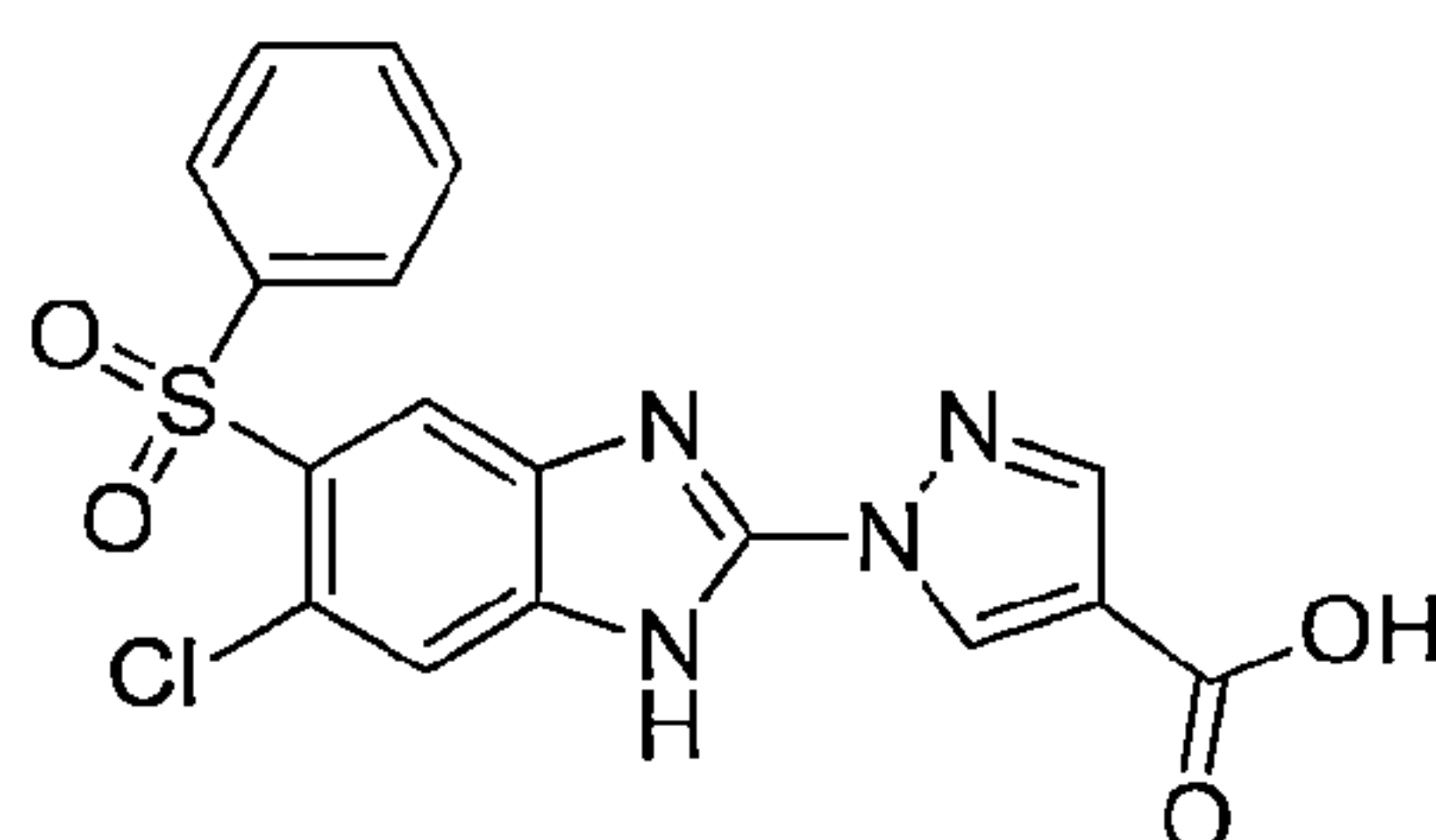
化合物 1

[0054] 在某些實施例中，化合物 1 的溶劑合物可與本文提供的方法或組成物一起使用。在某些實施例中，化合物 1 的水合物可以與本文提供的方法或組成物一起使用。

[0055] 如本文所用，術語“HIF 脯胺醯經化酶”是本領域公認的，並可縮寫為“PHD”。HIF 脯胺醯經化酶也稱為“含脯胺醯經化酶結構域的蛋白質”，可縮寫為“PHD”。在此方面，存在三種不同的 PHD 異構體，PHD1、PHD2 和 PHD3，也分別稱為 EGLN2、EGLN1 和 EGLN3，或 HPH3、HPH2 和 HPH1。在某些實施例中，HIF 脯胺醯經化酶可指該酵素（例如，HIF-1 α 脯胺醯經化酶、HIF-2 α 脯胺醯經化酶和/或 HIF-3 α 脯胺醯經化酶）的特定標靶。

5.3 化合物

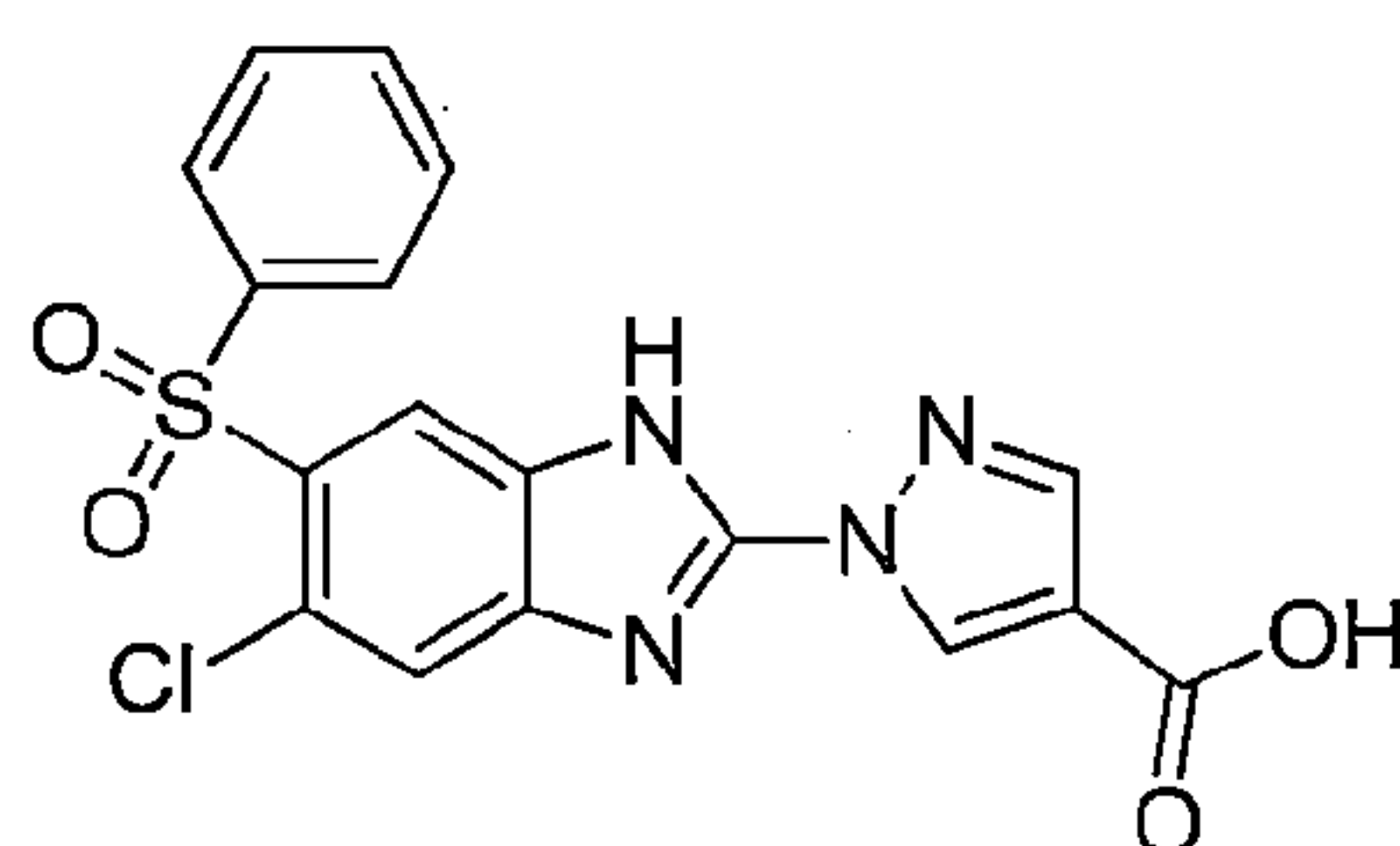
[0056] 在某些實施例中，用於本文提供方法的化合物為苯並咪唑化合物。在某些實施例中，該苯並咪唑化合物為 1-(6-氯-5-(苯磺醯基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸（化合物 1）：



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

[0057] 在某些實施例中，用於本文提供的方法之化合物是苯並咪唑化合物。在某些實施例中，該苯並咪唑化合物為 1-(5-氯-6-(苯磺醯基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸（化合物 2）：



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

[0058] 在某些實施例中，本文提供化合物 1 和化合物 2 的混合物，其以本文提供的方法使用。雖然詳細說明時將重點放在化合物 1 上，除非另有說明，否則可以使用化合物 2，或化合物 1 和化合物 2 的混合物代替化合物 1。

[0059] 化合物 1 可使用本領域已知的試劑和方法來製備，包括國際專利申請公開號 WO 2009/134750 中提供的方法，該文獻經由引用整體併入本文。

[0060] 不受理論的束縛，在某些實施例中，以本文提供的方法使用之化合物 1 及其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，為 HIF 脯胺醯羧化酶的調節劑。在更具體的實施例中，以本文提供的方法使用之化合物 1 及其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，為 HIF-1- α 脯胺醯羧化酶的調節劑。在其他更具體的實施例中，以本文提供的方法使用的化合物 1 及其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物

或水合物，為 HIF-2- α 脯胺醯羧化酶的調節劑。在某些實施例中，以本文提供的方法使用之化合物 1 及其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，為 HIF 的穩定劑。

[0061] 應當注意，如果所描述的結構與特定結構的名稱之間存在差異，則所描述的結構應具有更大的比重。

5.4 使用方法

[0062] 5.4.1 節提供治療和預防需要治療的患者之發炎性腸病的方法，以及治癒黏膜和上皮層的治療方法。5.4.2 節揭示化合物 1 的組織特異性作用，以及化合物 1 的口服生物可用率和吸收特性。5.4.3 節揭示使用本文所述方法治療的特定患者群。

[0063] 本文所述的方法可以誘導所需的治療效果，同時也不會引起不希望的藥理作用，尤其是口服投藥時。即，吸收較差的化合物，例如化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，可以在治療上有效，同時減少不良副作用（例如，由於脫靶效應和/或不希望的藥物分佈曲線所致）。

5.4.1 治療與預防方法

[0064] 本文提供的方法可用於向患者有效地投與苯並咪唑化合物，以治療和/或預防發炎性腸病。這類發炎性腸病包括但不限於，潰瘍性結腸炎和克隆氏症(Crohn's disease)。在具體的實施例中，係將苯並咪唑化合物口服投與至患者。

[0065] 在某些實施例中，本文提供一種用於治療或預防發炎性腸病的方法，包含向患有發炎性腸病的患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在一更具體的實施例中，係投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互

變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該發炎性腸病為克隆氏症(Crohn's disease)。在某些實施例中，該治療或預防包含降低與發炎性腸病有關的發作頻率和嚴重性。

[0066] 在某些實施例中，本文提供一種治療或預防潰瘍性結腸炎的方法，其包含向患有潰瘍性結腸炎的患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在一更具體的實施例中，投與足夠的連續劑量化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕度至中度的潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度的潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為潰瘍性直腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為乙狀結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為左側結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為泛-潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該治療或預防包含降低與潰瘍性結腸炎有關的發作頻率和嚴重性。

[0067] 在某些實施例中，本文提供一種用於治療或預防克隆氏症(Crohn's disease)的方法，包含向患有克隆氏症(Crohn's disease)的患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在一更具體的實施例中，投與足夠連續劑量的化合物 1，或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸結腸炎。在某些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸炎。在某些實施例中，克隆氏症(Crohn's disease)為胃十二指腸克隆氏症(Crohn's disease)。在某些實施例中，患者的克隆氏症(Crohn's disease)活性指數(“CDAI”)得分大於 140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280，290 或 300。在某些

實施例中，患者的 CDAI 得分小於 150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300。在某些實施例中，患者的 CDAI 得分大於或等於 150 且小於或等於 220。在某些實施例中，患者的 CDAI 得分大於或等於 220 且小於或等於 300。在某些實施例中，該治療或預防包含降低與克隆氏症(Crohn's disease)有關的發作頻率和嚴重性。

[0068] 在某些實施例中，本文提供一種降低或減輕有需要的患者之發炎性腸病的症狀之方法，包含向患有發炎性腸病的患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在一更具體的實施例中，投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的互變異構體、鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該發炎性腸病為克隆氏症(Crohn's disease)。在某些實施例中，症狀選自以下之一：嚴重腹瀉、直腸出血、急需排便、腹部絞痛和疼痛、排便不完全感、便秘、疲勞和體重減輕。在某些實施例中，該結腸的部分為迴腸。在更具體的實施例中，係投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該組成物係口服投藥。

[0069] 在某些實施例中，本文提供一種維持患者潰瘍性結腸炎或克隆氏症(Crohn's disease)緩解的方法，其中該方法包含在達到緩解之後，向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕度至中度的潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度的潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為潰瘍性直腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為乙狀結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為左側結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為泛-潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸結腸炎。在某些實施

例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸炎。在某些實施例中，克隆氏症(Crohn's disease)為胃十二指腸克隆氏症(Crohn's disease)。在某些實施例中，已經由使用免疫抑制劑、抗發炎劑或手術治療來達成緩解。在某些實施例中，該免疫抑制劑為葡萄糖皮質激素、硫唑嘌呤(azathioprine)、英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、甲氨蝶呤(methotrexate)、那他珠單抗(natalizumab)、烏斯他單抗(ustekinumab)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、放線菌素(dactinomycin)、蒽環類(anthracycline)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、博來黴素(bleomycin)、環磷醯胺(mithramycin)，環磷醯胺(tacrolimus)、環孢黴素(cyclosporine)、環磷醯胺(sirolimus)、環孢黴素(everolimus)、類鴉片(opioid)、干擾素、TNF 結合蛋白、麥考酚酸酯(mycophenolate)、芬戈莫德(fingolimod)或多球殼菌素(myriocin)。在某些實施例中，該抗發炎劑為柳氮磺吡啶、胺基水楊酸酯、皮質類固醇、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、撲熱息痛(paracetamol)、塞來昔布(celecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氟尼司(diflunisal)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、奧沙普秦(oxaprozin)、吡羅昔康(piroxicam)、雙水楊酸(salsalate)、蘇琳達克(sulindac)或痛必定(tolmetin)。

[0070] 在某些實施例中，本文提供一種誘導患者潰瘍性結腸炎或克隆氏症(Crohn's disease)緩解的方法，其中該方法包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕度至中度的潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度的潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為潰瘍性直腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為乙狀結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為左側結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為泛-潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，

該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸結腸炎。在某些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸炎。在某些實施例中，克隆氏症(Crohn's disease)為胃十二指腸克隆氏症(Crohn's disease)。在某些實施例中，該組成物係口服投藥。

[0071] 在某些實施例中，本文提供一種在有需要的患者中誘導黏膜癒合的方法，包含對患者口服投與包含有效量的化合物 1，或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物。在某些實施例中，該患者不患有發炎性腸病。在某些實施例中，該患者不患有潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該患者不患有克隆氏症(Crohn's disease)。在某些實施例中，該患者患有發炎性腸病。在某些實施例中，該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為潰瘍性直腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為乙狀結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為左側結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為泛-潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該發炎性腸病為克隆氏症(Crohn's disease)。在某些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸結腸炎。在某些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸炎。在某些實施例中，該克隆氏症(Crohn's disease)為胃十二指腸克隆氏症(Crohn's disease)。在某些實施例中，該患者的克隆氏症(Crohn's disease)活性指數(“CDAI”)得分大於 140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280，290 或 300。在某些實施例中，該患者的 CDAI 得分小於 150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300。在某些實施例中，該患者的 CDAI 得分大於或等於 150 且小於或等於 220。在某些實施例中，該患者的 CDAI 得分大於或等於 220 且小於或等於 300。

[0072] 在某些實施例中，本文提供一種在男性患者中治療或預防潰瘍性結腸炎的方法，包含對男性患者投與包含有效量之化合物 1，或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物。在某些實施例中，男性患者中的血紅素位準為 13.5 至 17.5 克每公合。在一更具體的實施例中，係投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該組成物係口服投藥。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為潰瘍性直腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為乙狀結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為左側結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為泛-潰瘍性結腸炎。

[0073] 在某些實施例中，本文提供一種在女性患者中治療或預防潰瘍性結腸炎的方法，包含對女性患者投與包含有效量之化合物 1，或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物。在某些實施例中，該女性患者中的血紅素位準為 12.0 至 15.5 克每公合。在某些實施例中，該組成物係口服投藥。在更具體的實施例中，係投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，潰瘍性結腸炎為潰瘍性直腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為乙狀結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為左側結腸炎。在某些實施例中，該潰瘍性結腸炎為泛-潰瘍性結腸炎。

[0074] 在某些實施例中，本文提供一種在有需要的患者中治癒結腸上皮層或結腸的一部分之方法，包含向有需要的患者口服投與包含有效量的化合物 1，或可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物。在某

些實施例中，該結腸的部分為升結腸。在某些實施例中，該結腸的部分為橫結腸。在某些實施例中，該結腸的區域為降結腸。在某些實施例中，該結腸的區域為乙狀結腸。在某些實施例中，該結腸的區域為直腸。在更具體的實施例中，係投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

[0075] 在某些實施例中，本文提供一種在有需要的患者中治癒小腸的上皮層或小腸的一部分之方法，該方法包含向有需要的患者口服投與包含有效量的化合物 1，或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物。在某些實施例中，小腸的一部分為十二指腸。在某些實施例中，小腸的一部分為空腸。在某些實施例中，結腸的一部分為迴腸。在更具體的實施例中，投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

[0076] 在某些實施例中，本文提供一種在有需要的患者中治療或預防食道炎的方法，其包含向該患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在更具體的實施例中，投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該食道炎是嗜酸性食道炎。在某些實施例中，該治療或預防包含降低與食道炎有關的發作頻率和嚴重性。在某些實施例中，該投與係口服進行。

[0077] 在某些實施例中，本文提供一種用於治療或預防有需要患者的胃炎的方法，其包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在更具體的實施例中，投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該治療或預防包含降低與胃炎相關的發作頻率和嚴重性。在某些實施例中，該投與係口服進行。

[0078] 在某些實施例中，本文提供一種在有需要的患者中治療或預防結腸袋炎的方法，其包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物的組成物。在一更具體的實施例中，投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該治療或預防包含降低與結腸袋炎有關的發作頻率和嚴重性。在某些實施例中，該投與係口服進行。

[0079] 在某些實施例中，本文提供一種用於治療或預防有需要患者的黏膜炎之方法，其包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物。在更具體的實施例中，係投與足夠連續劑量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。在某些實施例中，該治療或預防包含降低與黏膜炎有關的發作頻率和嚴重性。在某些實施例中，該投與係口服進行。

5.4.2 化合物 1 的組織特異性作用

[0080] 在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後測量患者的促紅血球生成素（“EPO”）位準。在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後一段時間後，化合物 1 不會增加患者的 EPO 位準。在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後立即、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、16 小時、24 小時、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週或 2 週後，測量患者中 EPO 位準的變化。在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後立即、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、16 小時、24 小時、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週或 2 週後，患者中 EPO 位準的變化可忽略。在某些實施例中，投與化合物 1 後 EPO 位準的變化至多為同一患者投與化合物 1 前之 EPO 位準的 20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1% 或 0.1%。在某些實施例中，

投與化合物 1 後 EPO 位準的變化至多為與患者同性別與年齡之平均健康個體之 EPO 位準的 20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或 0.1%。在某些實施例中，該健康個體的平均 EPO 位準為 4 至 24 毫單元每毫升。在某些實施例中，該健康男性的平均 EPO 位準為 5.8 至 9.9 毫單元每毫升。在某些實施例中，該健康女性的平均 EPO 位準為 6.0 至 10.6 毫單元每毫升。在某些實施例中，投與化合物 1 後 EPO 位準的變化多出同一患者投與化合物 1 前之 EPO 位準至多 6、5.5、5.0、4.5、4.0、3.5、3.0、2.5、2.0、1.5、1.0、0.5、0.1 或 0.0 毫單元每毫升。

[0081] 在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後測量患者的血紅素位準。在某些實施例中，化合物 1 在口服投與化合物 1 後一段時間，不會增加患者的血紅素位準。在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後立即、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、16 小時、24 小時、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週或 2 週後，測量患者中血紅素位準的變化。在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後立即、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、16 小時、24 小時、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週或 2 週後，患者中血紅素位準的變化可忽略。在某些實施例中，投與化合物 1 後血紅素位準的變化至多為同一患者投與化合物 1 前之血紅素位準的 20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或 0.1%。在某些實施例中，投與化合物 1 後血紅素位準的變化至多為與患者同性別與年齡之平均健康個體之血紅素位準的 20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或 0.1%。在某些實施例中，健康男性的平均血紅素位準為 13.5 至 17.5 克每公合。在某些實施例中，健康女性的平均血紅素位準為 12.0 至 15.5 克每公合。投與化合物 1 後血紅素位準的變化多出同一患者投與化合物 1 前

之血紅素位準至多 5.0、4.5、4.0、3.5、3.0、2.5、2.0、1.5、1.0、0.5、0.1 或 0.0 毫單元每毫升。

[0082] 在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後測量患者的紅血球位準。在某些實施例中，化合物 1 在口服投與化合物 1 後一段時間不會增加患者的紅血球位準。在某些實施例中，在口服投與化合物 1 後立即、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、16 小時、24 小時、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週或 2 週後，測量患者中紅血球位準的變化。在某些實施例中，投與化合物 1 後紅血球位準的變化至多為同一患者投與化合物 1 前之紅血球位準的 20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1% 或 0.1%。在某些實施例中，投與化合物 1 後紅血球位準的變化至多為與患者同性別與年齡之平均健康個體之紅血球位準的 20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1% 或 0.1%。在某些實施例中，健康男性的平均紅血球位準在 4.7 至 6.1 百萬個細胞/ μL 之間。在某些實施例中，健康女性的平均紅血球位準在 4.2 至 5.4 百萬個細胞/ μL 之間。在某些實施例中，投與化合物 1 後紅血球位準的變化多出同一患者投與化合物 1 前之紅血球位準至多 1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005 百萬個細胞/ μL 。

[0083] 在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率受到限制。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 10%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 9%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 8%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 7%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 6%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 5%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 4%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 3%。

在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 2%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 1%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 0.5%。在某些實施例中，化合物 1 的口服生物可用率小於 0.1%。在某些實施例中，當口服投與化合物 1 時，其以最小量吸收。在某些實施例中，化合物 1 的系統性吸收量可忽略。在某些實施例中，至多 40%、30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或 0.01%重之口服投藥化合物 1，可於血清中偵測到。

[0084] 在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至腸上皮。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至結腸。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至升結腸內襯。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至橫結腸內襯。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至降結腸內襯。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至乙狀結腸內襯。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至直腸內襯。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至十二指腸內襯。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至空腸內襯。在某些實施例中，化合物 1 以可忽略的系統性吸收度傳送至迴腸內襯。在某些實施例中，至多 40%、30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或 0.01%重之口服投藥化合物 1，可於血清中偵測到。

[0085] 在某些實施例中，在口服投與化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物後，測量患者體內化合物 1 的血清位準。在某些實施例中，口服投與化合物 1 一段時間後，患者體內化合物 1 的血清位準可忽略。在某些實施例中，化合物 1 的血清位準係於口服投與化合

物 1 後立即、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、16 小時、24 小時、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週或 2 週測量。在某些實施例中，病患體內化合物 1 的血清位準係於口服投與化合物 1 後立即、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、16 小時、24 小時、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週或 2 週可忽略。在某些實施例中，化合物 1 的系統性吸收量可忽略。在某些實施例中，該口服投藥之化合物 1 的至多 40%、30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或 0.01%重，可於血清中偵測到。

5.4.3 病患族群

[0086] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如，如用於治療或預防發炎性腸病的方法，包含向患有發炎性腸病的患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，先前已進行發炎症性腸病的預先治療。在某些實施例中，該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎。在某些實施例中，該發炎性腸病為克隆氏症(Crohn's disease)。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0087] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如用於治療或預防發炎性腸病的方法，包含向患有發炎性腸病的患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，目前正進行免疫抑制劑或抗發炎試劑或藥物進行治療。在某些實施例中，該免疫抑制劑為葡萄糖皮質激素、硫唑嘌呤(azathioprine)、英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、甲氨蝶呤(methotrexate)、那他珠單抗(natalizumab)、烏斯他單抗

(ustekinumab)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、放線菌素(dactinomycin)、蒽環類(anthracycline)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、博來黴素(bleomycin)、環磷醯胺(mithramycin)、環磷醯胺(tacrolimus)、環孢黴素(cyclosporine)、環磷醯胺(sirolimus)、環孢黴素(everolimus)、類鴉片(opioid)、干擾素、TNF 結合蛋白、麥考酚酸酯(mycophenolate)、芬戈莫德(fingolimod)或多球殼菌素(myriocin)。在某些實施例中，該抗發炎劑為柳氮磺吡啶、胺基水楊酸酯、皮質類固醇、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、撲熱息痛(paracetamol)、塞來昔布(celecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氟尼司(diflunisal)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、奧沙普秦(oxaprozin)、吡羅昔康(piroxicam)、雙水楊酸(salsalate)、蘇琳達克(sulindac)或痛必定(tolmetin)。在特定實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0088] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，對以其他治療劑進行的治療無反應。在某些實施例中，該患者對免疫抑制劑或抗發炎劑的治療無反應。在某些實施例中，該免疫抑制劑為葡萄糖皮質激素、硫唑嘌呤(azathioprine)、英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、甲氨蝶呤(methotrexate)、那他珠單抗(natalizumab)、烏斯他單抗(ustekinumab)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、放線菌素(dactinomycin)、蒽環類(anthracycline)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、博來黴素(bleomycin)、環磷醯胺(mithramycin)、環磷醯胺(tacrolimus)、環孢黴素(cyclosporine)、環磷醯胺(sirolimus)、環孢黴素(everolimus)、類鴉片(opioid)、干擾素、TNF 結合蛋白、麥考酚酸酯(mycophenolate)、芬戈莫德(fingolimod)或多球殼菌素(myriocin)。在某些實施例中，該抗發炎劑為柳氮磺吡啶、胺基水楊酸酯、皮質類固醇、阿司匹林

(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、撲熱息痛(paracetamol)、塞來昔布(celecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氟尼司(diflunisal)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、奧沙普秦(oxaprozin)、吡羅昔康(piroxicam)、雙水楊酸(salsalate)、蘇琳達克(sulindac)或痛必定(tolmetin)。在特定實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0089] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，對以其他治療劑進行的治療反應低下。在某些實施例中，該患者對以免疫抑制劑或抗發炎劑的治療反應低下。在某些實施例中，該免疫抑制劑為葡萄糖皮質激素、硫唑嘌呤(azathioprine)、英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、戈利木單抗(golimumab)、甲氨蝶呤(methotrexate)、那他珠單抗(natalizumab)、烏斯他單抗(ustekinumab)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、放線菌素(dactinomycin)、蒽環類(anthracycline)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、博來黴素(bleomycin)、環磷醯胺(mithramycin)，環磷醯胺(tacrolimus)、環孢黴素(cyclosporine)、環磷醯胺(sirolimus)、環孢黴素(everolimus)、類鴉片(opioid)、干擾素、TNF 結合蛋白、麥考酚酸酯(mycophenolate)、芬戈莫德(fingolimod)或多球殼菌素(myriocin)。在某些實施例中，該抗發炎劑為柳氮磺吡啶、胺基水楊酸酯、皮質類固醇、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、撲熱息痛(paracetamol)、塞來昔布(celecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氟尼司(diflunisal)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、奧沙普秦(oxaprozin)、吡羅昔康(piroxicam)、雙水楊酸(salsalate)、蘇琳達克(sulindac)或痛必定(tolmetin)。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0090] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，患有心血管疾病。在某些實施例中，該心血管疾病為冠心病、風濕性心臟病、先天性心臟病、周邊動脈疾病、深靜脈血栓形成、肺栓塞、中風、高血壓心臟病、心肌病、心律不齊、血管性心臟病、心臟炎、主動脈瘤、急性心臟衰竭、充血性心臟衰竭、動脈粥樣硬化、再狹窄或血管狹窄。在某些實施例中，冠心病為心絞痛或心肌梗塞（“心臟病”）。在某些實施例中，該患者大於 35、40、45、50、55、60、65 或 70 歲。在某些實施例中，該患者先前經歷過心血管事件。在某些實施例中，該患者在過去 1 週、2 週、1 個月、3 個月、6 個月、1 年、2 年、5 年或 10 年中經歷過心血管事件。在某些實施例中，該心血管事件為心臟病、心臟驟停、心臟衰竭、中風或靜脈血栓栓塞。在特定實施例中，係藉由口服投與化合物 1 治療患者。

[0091] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法，治療的患者，正處於發展出心血管疾病的風險中。在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，具有或正處於發展出心血管疾病的風險中。在某些實施例中，該心血管疾病為冠心病、風濕性心臟病、先天性心臟病、周邊動脈疾病、深靜脈血栓形成、肺栓塞、中風、高血壓心臟病、心肌病、心律不齊、血管性心臟病、心臟炎、主動脈瘤、急性心臟衰竭、充血性心臟衰竭、動脈粥樣硬化、再狹窄或血管狹窄。在某些實施例中，冠心病為心絞痛或心肌梗塞（“心臟病”）。在某些實施例中，該患者患有可增加心臟病風險的病症。在某些實施例中，該病症為高血壓、高膽固醇、肥胖

症或糖尿病。在某些實施例中，該患者的收縮壓大於 110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175 或 180 mm Hg。在某些實施例中，該患者的舒張壓大於 70、75、80、85、90、95、100、105 或 110 mm Hg。在某些實施例中，該患者飲食中富含飽和脂肪、反式脂肪或膽固醇。在某些實施例中，該患者膽固醇位準大於 180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235 或 240 mg/dL。在某些實施例中，該患者是吸煙者。在某些實施例中，該患者罹患心血管疾病的機會比一般人更高。在某些實施例中，該患者具有 5-10%、10-15%、15-20%、20-25%、25-30%、30-35%、45-40%、40-45%、45-50%、50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%、75-80%、80-85%、85-90% 或大於 90% 發展出心血管疾病的風險增加。在某些實施例中，該患者具有一或多個患有或曾經患有心血管疾病的家庭成員。在某些實施例中，患者大於 35、40、45、50、55、60、65 或 70 歲。在某些實施例中，患者先前經歷過心血管事件。在某些實施例中，患者在過去 1 周、2 週、1 個月、3 個月、6 個月、1 年、2 年、5 年或 10 年中經歷過心血管事件。在某些實施例中，該心血管事件為心臟病、心臟驟停、心臟衰竭、中風或靜脈血栓栓塞。在某些實施例中，患者患有血管鈣化。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0092] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，患有糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為第 1 型糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為第 2 型糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為妊娠糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為前驅糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為年輕人的成熟發作糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為成人的潛在自體免疫糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為先天性糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為類固醇糖尿病。在某

些實施例中，該糖尿病為單基因糖尿病。在某些實施例中，該患者的隨機（非禁食）血糖位準為至少 140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195 或 200 mg/dL。在某些實施例中，該患者的空腹血糖位準至少為 100、105、110、115、120、125、130、135、140、145 或 150 mg/dL。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0093] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，處於發展出糖尿病的風險中。在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，具有或正處於發展出糖尿病的風險中。在某些實施例中，該糖尿病為第 1 型糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為第 2 型糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為妊娠糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為前驅糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為年輕人的成熟發作糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為成人的潛在自體免疫糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為先天性糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為類固醇糖尿病。在某些實施例中，該糖尿病為單基因糖尿病。在某些實施例中，該患者的隨機（非禁食）血糖位準為至少 140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195 或 200 mg/dL。在某些實施例中，該患者的空腹血糖位準至少為 100、105、110、115、120、125、130、135、140、145 或 150 mg/dL。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0094] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，患有一血管生成為禁忌的病症。在某些

實施例中，該疾病或病症為癌症。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0095] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，處於發展出以血管生成為禁忌的疾病或病症的風險中。在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，具有或處於發展出以血管生成為禁忌的疾病或病症中。在特定的實施例中，該疾病或病症為癌症。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0096] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，具有以紅血球生成為禁忌的疾病或病症。在某些實施例中，該疾病或病症為未經控制的高血壓。在某些實施例中，該疾病或病症為純紅血球發育不良。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

[0097] 在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，處於會發展出以紅血球生成為禁忌的疾病或病症的風險中。在某些實施例中，以本文提供的方法，例如包含向患者投與包含有效量的化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物之組成物的方法治療的患者，具有或處於會發展出以紅血球生成為禁忌的疾病或病症的風險中。在某些實施例中，該疾病或病症為未經控制的高血壓。在某些實施例中，該疾病或病症為純紅血球發育不良。在特定的實施例中，係經由口服投與化合物 1 治療患者。

5.5 投藥配方與路徑

[0098] 化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，可經由口服投藥傳送至患者。

[0099] 對於任何投藥方式，所傳送的化合物 1 實際量將部分取決於如待治療的疾病、所需的治療劑量以及本領域技術人員將顯而易見的其他因素等因素而定。技術人員可容易地決定實際的輸送量和投藥時程表，而無需進行過多的實驗。

[0100] 化合物 1、其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物和/或水合物，可與其他化合物組合和/或與其他治療劑組合投藥。化合物 1、其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物和/或水合物，其中化合物 1 係與一或多種藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑混合。可以常規方式使用一或多種生理上可接受的載體配製根據本文所述方法使用的藥物組成物，該載體包含賦形劑和佐劑，其有利於將化合物 1 加工成製劑，其可藥用。

[0101] 藥物組成物可用於製備單獨、單一單位劑型。本文提供的藥物組合物和劑型包含化合物 1 或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。該藥物組成物和劑型可進一步包含一或多種賦形劑。

[0102] 本文提供用於口服投藥的藥物組成物，可以壓製藥錠、藥錠磨碎物、可咀嚼含片、快速溶解藥錠、多種壓製藥錠或腸溶衣藥錠、糖衣或薄膜衣藥錠方式提供。

[0103] 在某些實施例中，化合物 1 係配製成口服配方。在特定實施例中，包含化合物 1 的此類口服配方不包含腸溶衣。口服配方可為藥錠或膠囊。如本文所用，口服投藥亦包括頰、舌和舌下投藥。合適的口服劑型包括但不限於藥錠、速溶、可咀嚼藥錠、膠囊、丸劑、條劑、口含錠、菱形錠、

丸粒、扁囊劑、小丸、藥狀口嚼錠、散裝粉末、發泡或非發泡粉或顆粒、口腔薄霧、溶液、乳液、懸浮液、糯米紙劑、噴灑劑、酏劑和糖漿。除了一或多種活性成分外，藥物組成物可包含一或多種藥學上可接受的載體或賦形劑，包括但不限於黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、助流劑、著色劑、染料-遷移抑制劑、甜味劑、調味劑、乳化劑、懸浮和分散劑、防腐劑、溶劑、非水性液體、有機酸和二氧化碳源。在某些實施例中，該載體為適用於口服配方的載體。在某些實施例中，該賦形劑為適用於口服配方的賦形劑。在某些實施例中，該稀釋劑為適用於口服配方的稀釋劑。

[0104] 口服藥錠可進一步包含本發明化合物，並與藥學上可接受的賦形劑如惰性稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑和防腐劑混合。合適的惰性填料包括碳酸鈉和碳酸鈣、磷酸鈉和磷酸鈣、乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨糖醇，及類似物。示範性液體口服賦形劑包括乙醇、甘油、水及類似物。澱粉、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、羥乙酸澱粉鈉、微晶纖維素和海藻酸是合適的崩解劑。黏合劑可包括澱粉和明膠。如果存在的話，潤滑劑可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。如果需要的話，可以如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料包覆藥錠，以延遲在胃腸道中的吸收，或可以腸溶衣包覆。在某些實施例中，該藥錠並未以腸溶衣包覆。

[0105] 用於口服投藥的膠囊可進一步包括硬和軟明膠膠囊。為了製備硬明膠膠囊，可將本發明化合物與固體、半固體或液體稀釋劑混合。軟明膠膠囊可藉由將本發明化合物 1 與水、油如花生油或橄欖油、液體石蠟、短鏈脂肪酸的單甘油酯和二甘油酯之混合物、聚乙二醇 400 或丙二醇混合而製備。用於口服投藥的液體可為懸浮液、溶液、乳劑或糖漿形式，或者可以乾燥產品形式存在，以在使用前與水或其他合適的載劑重新配製。此類

液體組成物可任選地含有：藥學上可接受的賦形劑如懸浮劑（例如山梨糖醇、甲基纖維素、海藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠，及類似物）；非水載劑、例如，油（例如，杏仁油或分餾椰子油）、丙二醇、乙醇或水；防腐劑（例如，對羥基苯甲酸甲酯或丙酯，或山梨酸）；濕潤劑如卵磷脂；以及，若需要的話，調味劑或著色劑。

[0106] 本文所揭示的化合物、組成物、方法和用途，不受本文所述具體實施例範圍限制。實際上，除前所述者之外，化合物、組成物、方法和用途的各種修飾，根據前述說明和附圖，對本領域技術人員而言是顯而易見的。此種修飾旨在落入申請專利範圍之範疇內。

6 範例

6.1 範例 1

[0107] 係研究口服 (p.o.) 和腹膜內 (i.p.) 投與化合物 1，對於雄性 Balb/c 小鼠系統性 EPO 的影響，以及投藥後 1 小時和 6 小時的血漿藥物濃度。化合物 1 投藥後 6 小時測定系統性 EPO，使用市售的 MSD 分析系統，與標準曲線相關。血漿藥物濃度經由 LC MS/MS 定量。非經腸胃投藥化合物 1 (100 $\mu\text{mol/kg}$ i.p.) 導致在 1 小時和 6 小時分別導致血液位準為 42.2 μM 和 5.1 μM ，產生的 EPO 刺激是載劑對照組的 34 倍。口服投藥該化合物 1 (100 $\mu\text{mol/kg}$ p.o.) 導致在 1 小時和 6 小時的血液位準分別為 0.10 μM 和 0.02 μM ，並未產生 EPO 刺激。圖 1 描繪在 BalbC 小鼠中，口服 (p.o.) 和腹膜內 (i.p.) 投與化合物 1 後 6 小時的 EPO 反應。該數據顯示，當化合物 1 以 100 $\mu\text{M/Kg}$ 的 IP 劑量投藥時，血漿位準足以誘導 EPO 升高。因為該化合物在 p.o 投藥之後吸收不良，100 $\mu\text{M/Kg}$ 劑量後的血漿位準低，且該化合物 1 不會引起 EPO 升高。

6.2 範例 2

[0108] 分別 ($n = 3$) 於未禁食的雄性 Sprague Dawley 大鼠經尾靜脈靜脈注射 (IV) 投藥劑量為 1 mg/kg，口服溶液 5 mg/kg 或口服懸浮液 5 mg/kg 之化合物 1。分別在投藥後 0.033 (僅 IV)、0.083 (僅 IV)、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小時採集血液樣本。經由頸靜脈導管採血。將血液樣本收集到含有 K₂EDTA 的試管中，並置於濕冰上。經由離心分離血漿部分，並在 20 至 80 °C 冷凍。使用合格的液相層析-三重四極質譜儀測定血漿中化合物 1 的濃度。圖 2 描繪健康雄性 SD 大鼠在 24 小時內之化合物 1 血漿濃度。此範例顯示化合物 1 在大鼠 p.o. 投藥後之生物可用率低。

6.3 範例 3

[0109] 從第 0 天到第 5 天，暴露於 3% 經 DSS 處理的飲用水中，可誘發 121 隻小鼠產生結腸炎。從第 6 天到第 19 天，每天一次 (q.d.) 經由口服管飼法 (p.o.) 對動物投與化合物 1、6-硫代鳥嘌呤 或載劑對照組。在第 10、14 和 19 天進行視頻內視鏡檢查。在這些時間點，使用視頻內視鏡評估所有動物的結腸炎嚴重程度，在該處拍攝圖像，並由觀察者單盲法對結腸炎嚴重程度評分。在每個內視鏡檢查過程中，使用 0-4 比例記錄糞便的黏稠度，並在已辨識出的最嚴重疾病區域捕捉每隻動物的圖像。在第 19 天進行內視鏡檢查後，將所有用於功效成分研究的動物以 CO₂ 吸入安樂死。經由心臟穿刺收集血液並將其置於 K₂EDTA 管中，以製備血漿。保留一小塊全血樣本，以評估血紅素和血容比，而其餘樣本則處理為血漿，然後分成兩份樣本並速凍。使用自動 PCE-90 獸醫血液學單元 (HTI) 評估全血細胞計數，包括血容比和血紅素位準。圖 3 描繪經硫酸葡聚糖鈉 (DSS) 誘導結腸炎的小鼠，口服投藥化合物 1 後 14 天的血清血紅素濃度。圖 4 描繪經硫酸葡聚糖鈉 (DSS) 誘導結腸炎的小鼠，經由口服管飼與化合物 1、6-硫鳥嘌呤或

載劑對照組，每日一次，19 日天後之內視鏡結腸炎評分。此範例說明經內視鏡結腸炎評分評估，化合物 1 可有效改善 DSS 誘導的結腸炎。

6.4 範例 4

[0110] 係進行一項研究以決定化合物 1 與陽性對照組潑尼松龍(prednisolone)相較之效果，其以口服 (p.o.) 路徑投藥至經三氯苯磺酸 (TNBS) 誘導結腸炎的 SJL 小鼠中 (圖 5)。將小鼠分為 5 組。在 TNBS 刺激之前，將小鼠禁食 12 至 16 小時。在研究的第 0 天，第 2 至 5 組的小鼠經直腸輸注 (IR) 50 μ L 之 TNBS 溶液 (每隻小鼠 1.5 mg 50%EtOH/PBS 溶液)，以誘發結腸炎。第 2 組的小鼠在第 0 天至第 3 天每天 (QD) 投與載劑 (0.5%HPMC，0.1%Tween 80 之水溶液)。第 4 組的小鼠口服投藥，在第 0 至 3 天每天以 10 mpk 的劑量使用化合物 1，以及第 5 組的小鼠經口服投藥，在 0 至 3 天每天使用 30 mpk 的化合物 1。潑尼松龍(Prednisone) (第 3 組) 使用作為陽性對照組，在第 0 至第 3 天以 QD 劑量口服投藥。第 1 組作為原始組。在研究的第 4 天，以異氟烷麻醉小鼠、採血，之後安樂死，以進行解剖和組織收集。功效評估係基於動物體重、結腸重量、結腸長度、每長度結腸重量比、近端和遠端結腸的組織病理學-評估為僅近端、僅遠端或全結腸 (近端和遠端)。

組織病理學

[0111] 以蘇木精和曙紅 (H&E) 對近端和遠端結腸的縱向切片進行染色。使用以下標準對切片進行分析，並對發炎、腺體損失和黏膜壞死進行評分。

[0112] 發炎評分標準

得分		觀察
0	=	無發炎

得分		觀察
0.5	=	僅黏膜中有極少的局灶性浸潤，影響總結腸<2%
1	=	黏膜和/或黏膜下層的局灶性或多灶性浸潤最小，在壞死區域影響總結腸的 2-10%，或若無壞死，則在黏膜中很小並擴散至整個黏膜。
2	=	輕度局灶性或多灶性浸潤，影響黏膜、黏膜下層、外層肌層和漿膜，影響壞死區域總結腸的 11-25%，在其餘的整個黏膜中為很小至輕度，或若無壞死，則為輕度並在整個黏膜中擴散。
3	=	中度局灶性或多灶性浸潤，影響黏膜、黏膜下層、外部肌肉層和漿膜，影響壞死區域總結腸的 26-50%，在其餘的整個黏膜中為輕度或中度，若無壞死，則為中度並擴散至整個黏膜。
4	=	明顯的多灶性瀰漫性浸潤，影響黏膜、黏膜下層、外部肌肉層和漿膜，影響壞死區域總結腸的 51-75%，在其餘的整個黏膜中為輕度至中度。
5	=	重度的多灶性瀰漫性浸潤，影響黏膜、黏膜下層、外部肌肉層和漿膜，影響壞死區域總結腸的> 75%，在其餘的整個黏膜中為中度至明顯。

[0113] 腺體損失評分標準

得分		觀察
0	=	無損失
0.5	=	極小，影響總結腸之< 2%
1	=	很小，局灶性或多灶性，影響結腸的 2-10%
2	=	輕度，局灶性或多灶性，影響結腸的 11-25%
3	=	中度，局灶性或多灶性，影響結腸的 26-50%
4	=	顯著，局灶性或多灶性，影響總結腸的 51-75%
5	=	重度，局灶性或多灶性，影響總結腸的 >75%

[0114] 侵蝕/壞死評分標準

得分		觀察
0	=	無壞死
0.5	=	極小，局部，影響總結腸之< 2%

得分		觀察
1	=	很小，局灶性或多灶性，影響結腸的 2-10%
2	=	輕微，局灶性或多灶性，影響結腸的 11-25%
3	=	中度，局灶性或多灶性，影響結腸的 26-50%
4	=	顯著，局灶性或多灶性，影響總結腸的 51-75%
5	=	重度，局灶性或多灶性，影響總結腸的>75%

[0115] 過度增生評分標準

得分		觀察
0	=	≤200 μm = 正常
0.5	=	201-350 μm = 極小
1	=	251-350 μm = 很小
2	=	351-450 μm = 輕微
3	=	451-550 μm = 中度
4	=	551-650 μm = 顯著
5	=	≥651 μm = 重度

[0116] 組織病理學總分計算為發炎、腺體損失、腐壞/壞死的總和(衍生自總長度 vs.黏膜壞死長度之測量值，即百分比)和過度增生得分。

結果

[0117] 化合物 1 的口服治療，劑量為 10 和 30 mg/kg，對雄性 SJL 小鼠的 TNBS-誘導結腸炎，顯示出有益的影響，係以對體重減輕的統計顯著抑制 (圖 6) 及伴隨的降低的結腸重量/長度比 (圖 7)，以及結腸組織病理學的改善 (圖 8 與 9)而決定。以 10 或 30 mpk 的化合物 1 治療對整個結腸和近端結腸組織病理學，可產生明顯的有益影響。

6.5 範例 5

[0118] 在大鼠、犬和猴子中進行靜脈和口服(IV/p.o.)藥物動力學(PK)研究，以幫助化合物 1 之人類 PK 預測反映。

[0119] 在大鼠研究中，化合物 1 皆以懸浮液 (於 0.5% HPMC 中)和 20% HP CD 溶液投藥。在犬與猴子的實驗中，係以 0.5% HPMC 之懸浮液投藥。

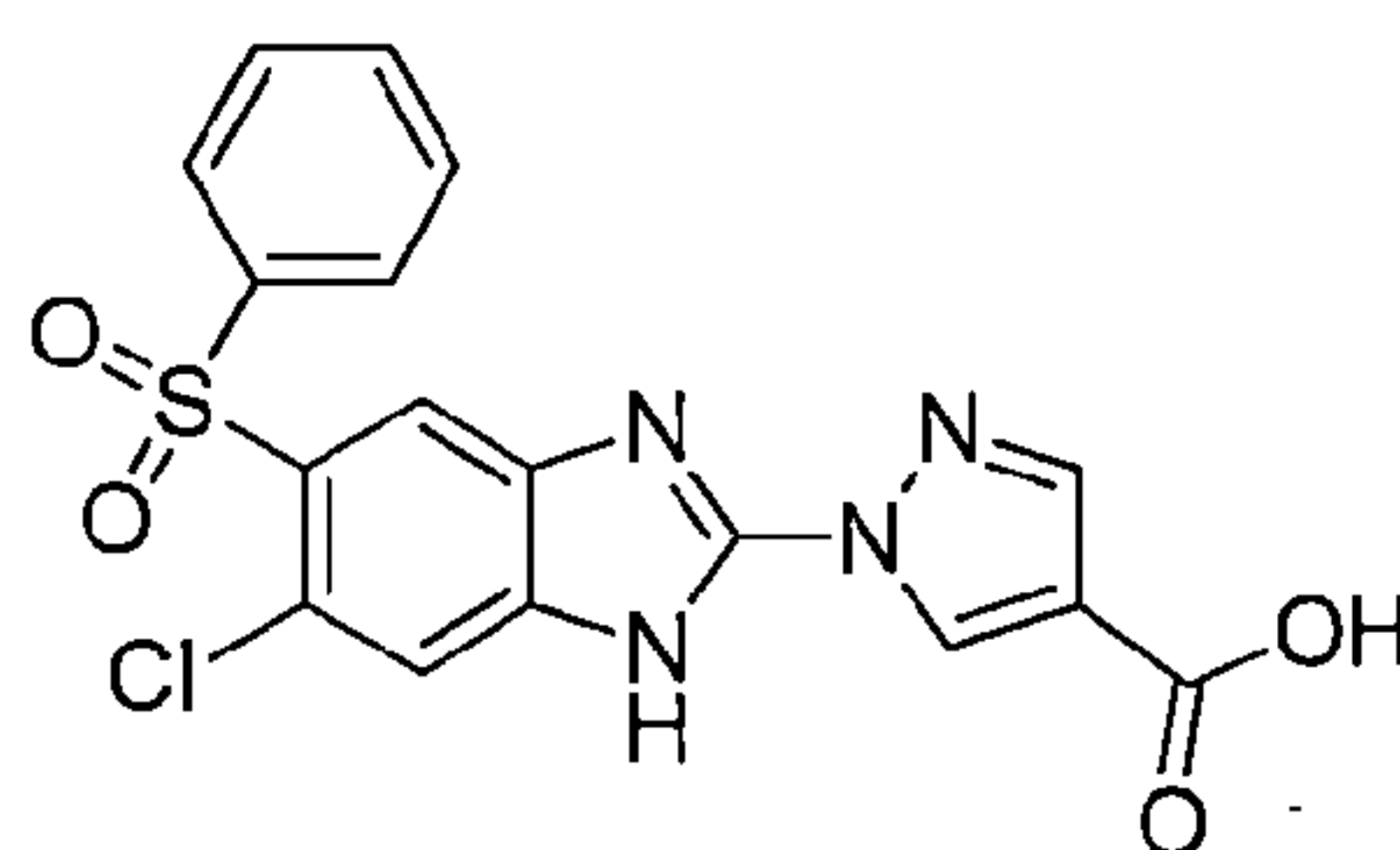
[0120] 在大鼠、犬和猴子中，化合物 1 之藥物動力學特性係以低口服生物可用率 (在大鼠；犬、猴子中 $\leq 5\%$) 與短終點 $t_{1/2}$ 為特徵。基於這些研究，大鼠、犬與猴子的預估 $f_a \cdot f_g$ 值(f_a : 吸收分率； f_g : 逃脫腸道代謝的分率) 很低 (≤ 0.12)。(圖 2 與 10-11)

[0121] 在 Caco-2 細胞單層中，化合物 1 具有低頂側對底側表觀通透性 P_{app} 值 $< 0.2 \times 10^{-6}$ cm/s，當於 10 μ M 測試時。

[0122] 綜上所述，這些數據顯示該化合物 1 的吸收分率、口服生物可用率和血漿暴露率，在人體中較低。

申請專利範圍

1. 一種用於治療或預防有需要患者之發炎性腸病之方法，包含對有需要患者口服投與有效量的化合物 **1**：



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。

4. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

5. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為潰瘍性直腸炎。

6. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為乙狀結腸原發炎。

7. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為左側結腸炎。
8. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為泛潰瘍性結腸炎。
9. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該患者已進行潰瘍性結腸炎的先前治療。
10. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該患者目前正使用抗發炎藥物治療。
11. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該發炎性腸病為克隆氏症(Crohn's disease)。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸結腸炎。
13. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該克隆氏症(Crohn's disease)為迴腸炎。
14. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該克隆氏症(Crohn's disease)為胃十二指腸克隆氏症(Crohn's disease)。

15. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該克隆氏症(Crohn's disease)為空腸迴腸炎。

16. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該克隆氏症(Crohn's disease)為克隆氏(肉芽腫)結腸炎。

17. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該患者的克隆氏症活性指數（“CDAI”）得分大於或等於 150 且小於或等於 220。

18. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該患者的 CDAI 得分大於或等於 220 且小於或等於 300。

19. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該患者的 CDAI 得分大於 300。

20. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該組成物係每日投藥。

21. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該化合物 1 之口服生物可用率小於 10%。

22. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的腸上皮。

23. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的結腸。

24. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的降結腸內襯。

25. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在投與該化合物後，患者體內該化合物的血清位準可忽略。

26. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在投與該化合物六小時後，患者體內的血紅素位準變化可忽略。

27. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在口服投與該化合物六小時後，患者體內的 EPO 位準變化可忽略。

28. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在口服投與該化合物六小時後，患者的紅血球位準變化可忽略。

29. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者有發展出心血管疾病的風險。

30. 如申請專利範圍第 29 項所述之方法，其中該患者在最近兩年中經歷過心血管事件。

31. 如申請專利範圍第 30 項所述之方法，其中該心血管事件為心臟病發作或中風。

32. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者患有一血管生成為禁忌的病症。

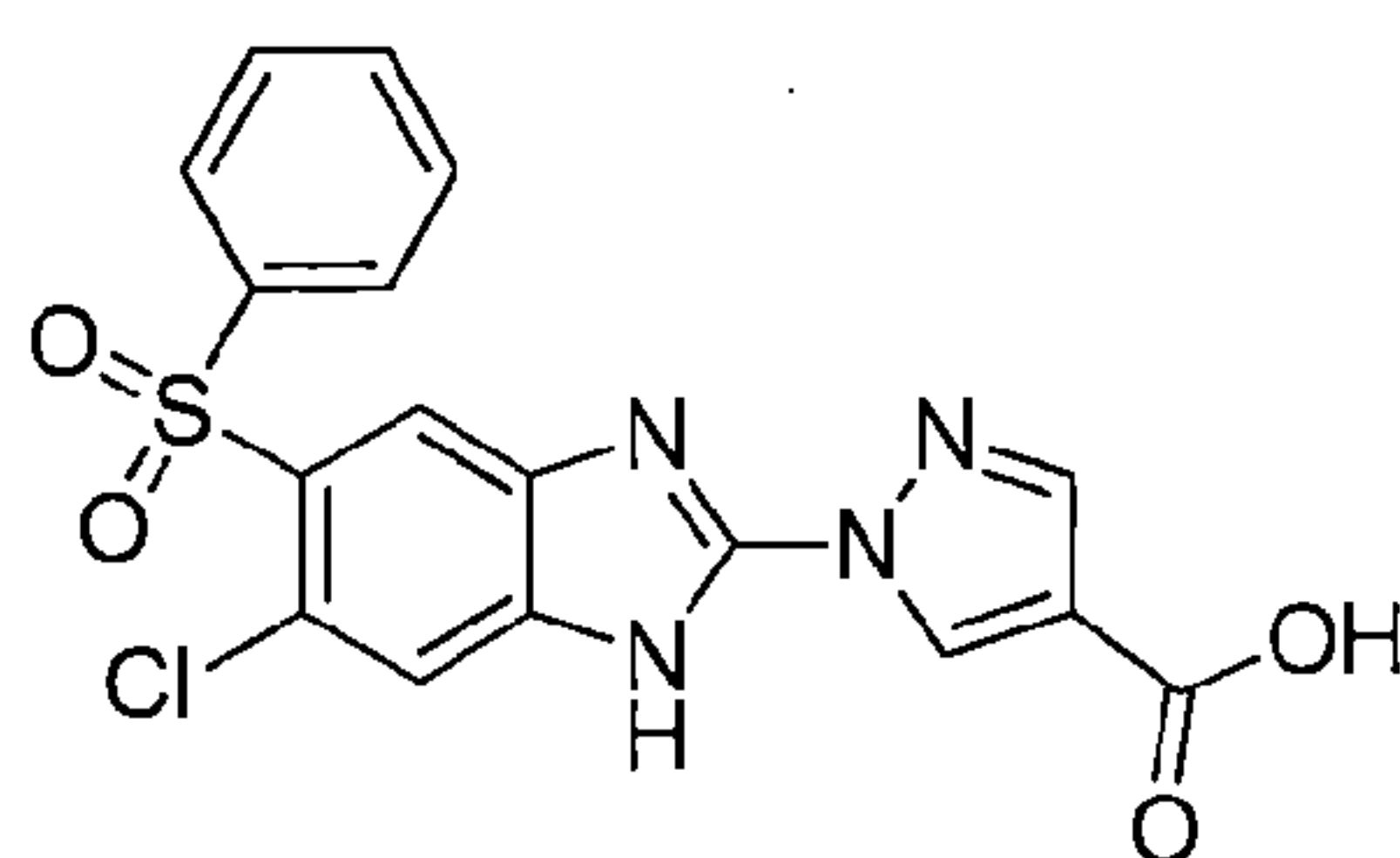
33. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者患有一紅血球生成為禁忌的病症。

34. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該化合物 1 係以口服配方投藥。

35. 如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中該口服配方為藥錠或膠囊。

36. 如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中該口服配方並不包含腸溶衣。

37. 一種治癒有需要患者之降結腸上皮層之方法，藉由口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

38. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該組成物係每日投藥。

39. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該化合物 1 之生物利用率小於 10%。

40. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的腸上皮。

41. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的結腸。

42. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該化合物以可忽略的系統性吸收度傳送至該患者的降結腸內襯。

43. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中在投與該化合物後，患者體內該化合物的血清位準可忽略。

44. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中在投與該化合物六小時後，患者的血紅素位準變化可忽略。

45. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中在口服投與該化合物六小時後，患者體內的 EPO 位準變化可忽略。

46. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中在口服投與該化合物六小時後，患者的紅血球位準變化可忽略。

47. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該患者有發展出心血管疾病的風險。

48. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該患者患有一血管生成為禁忌的病症。

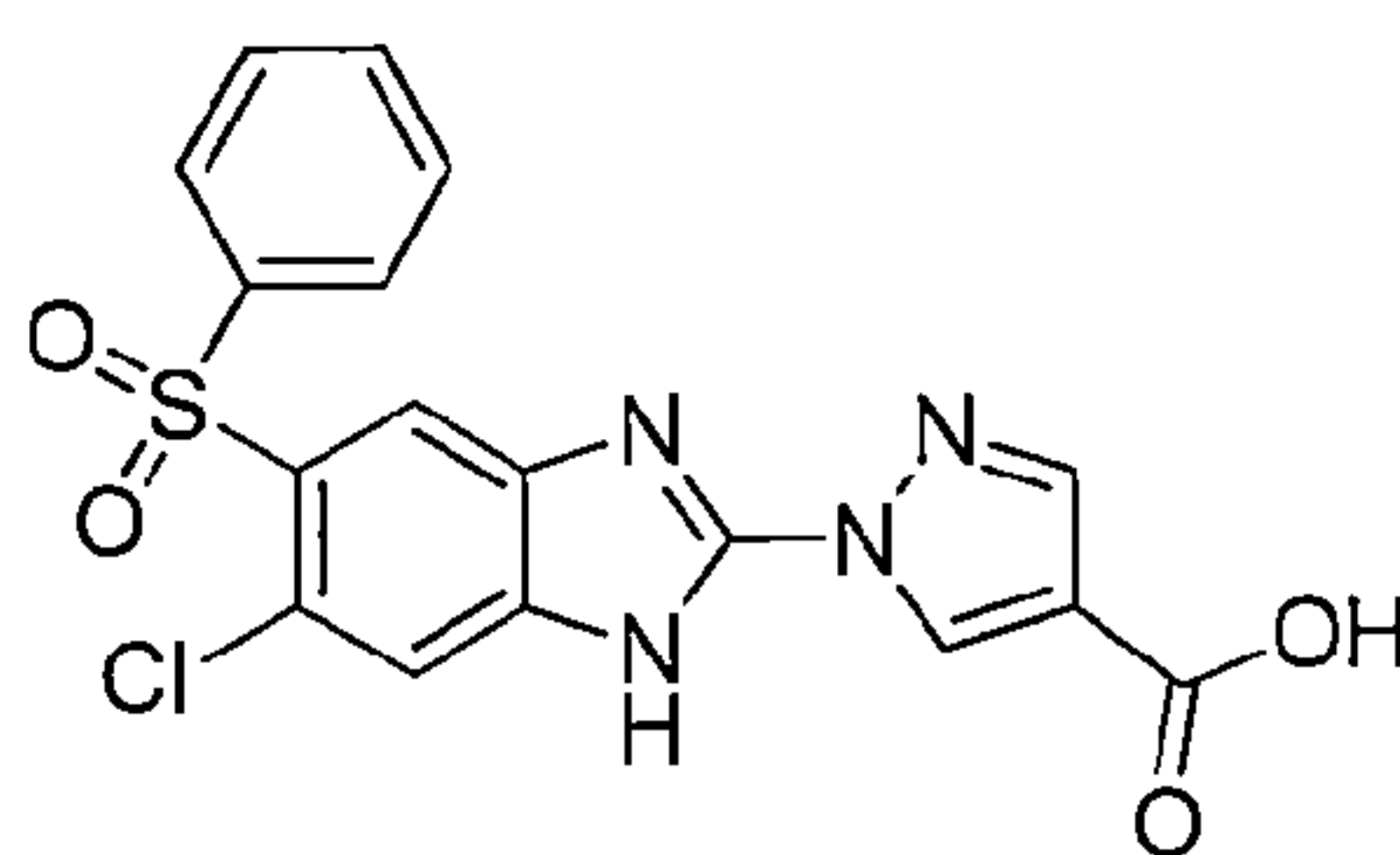
49. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該患者患有一紅血球生成為禁忌的病症。

50. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該組成物係配製為口服配方。

51. 如申請專利範圍第 50 項所述之方法，其中該口服配方為藥錠或膠囊。

52. 如申請專利範圍第 50 項所述之方法，其中該口服配方並不包含腸溶衣。

53. 一種維持患者之潰瘍性結腸炎緩解之方法，其包含在已達到緩解後，對患者口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

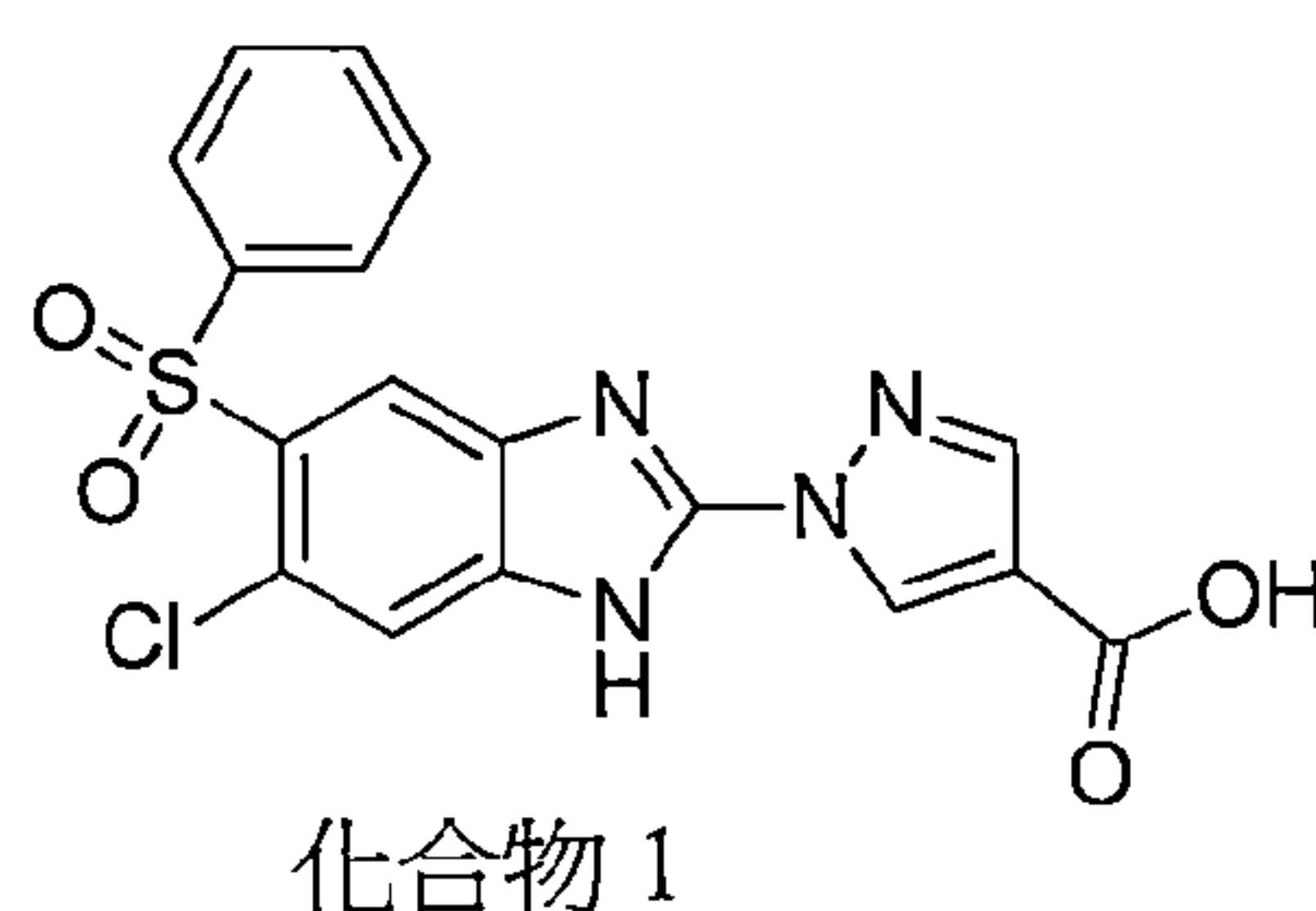
或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

54. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。

55. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

56. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中該緩解已藉由使用免疫抑制劑、抗發炎試劑或手術治療來達成。

57. 一種誘導患者之潰瘍性結腸炎或克隆氏症(Crohn's disease)緩解的方法，其包含在已達到緩解後，對患者口服投與有效量的化合物 1:

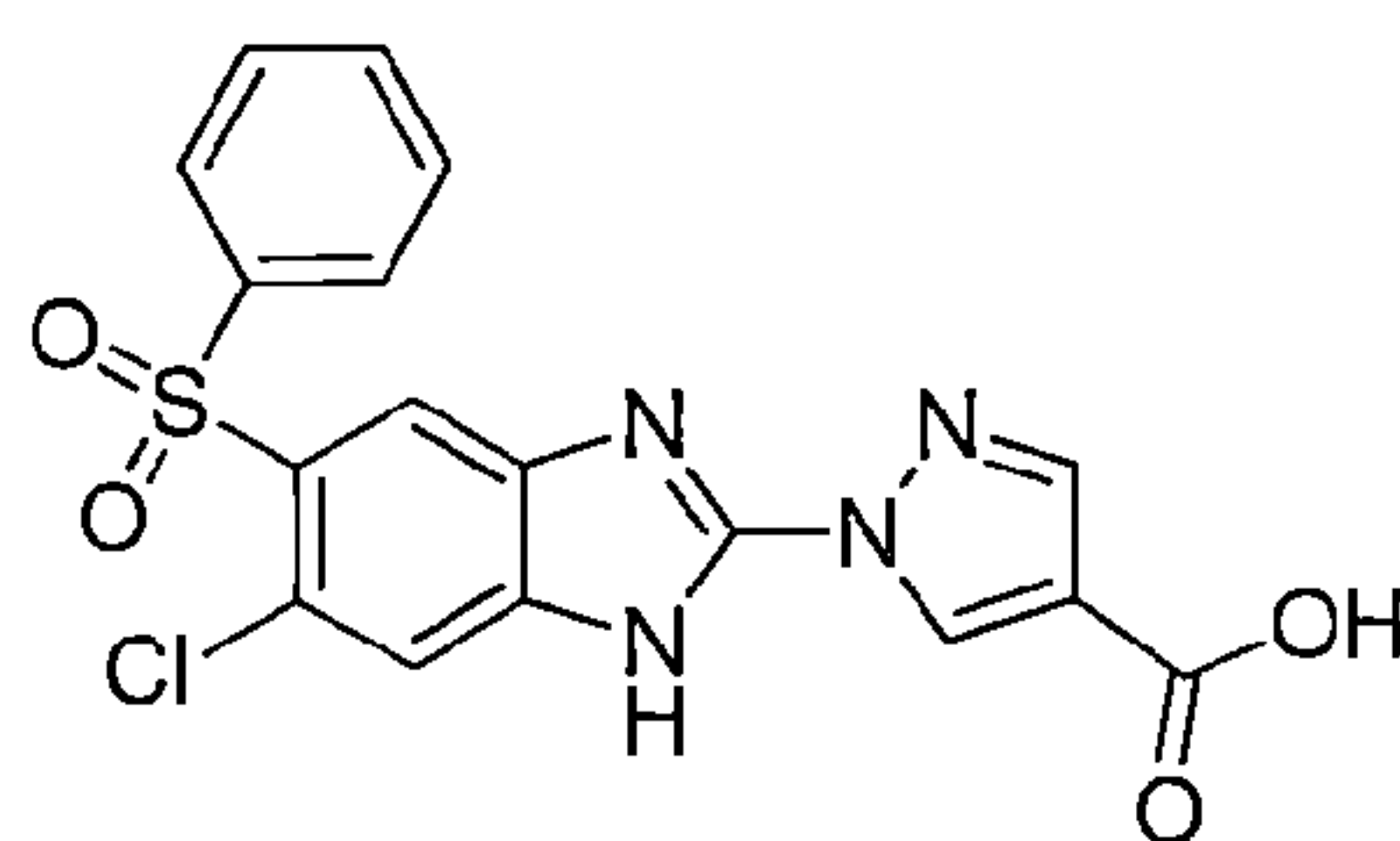


或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

58. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。

59. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

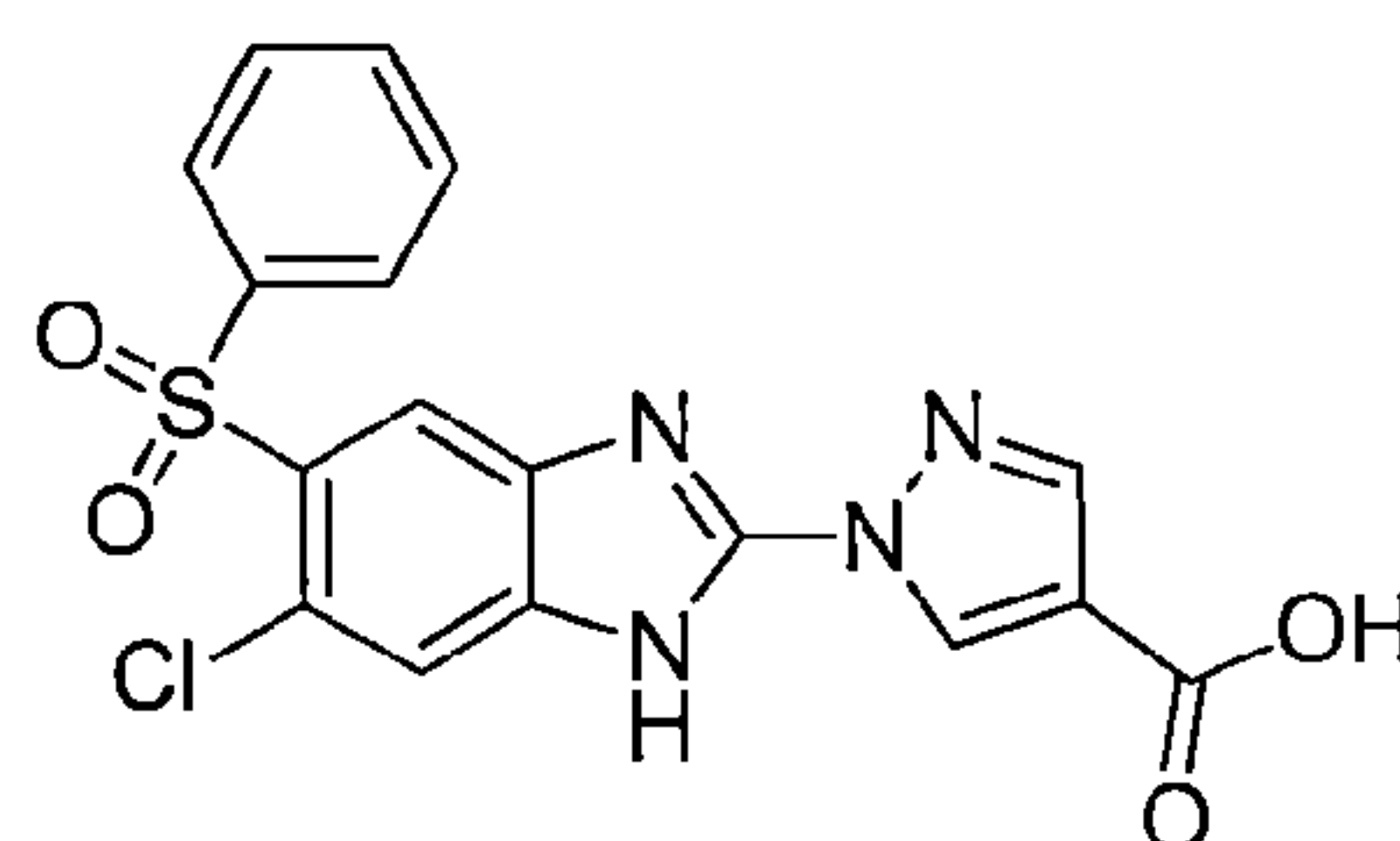
60. 一種在有需要的患者誘導黏膜癒合的方法，其包含對患者口服投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

61. 一種在男性患者之治療或預防潰瘍性結腸炎的方法，包含對男性患者口服投與有效量之化合物 1:



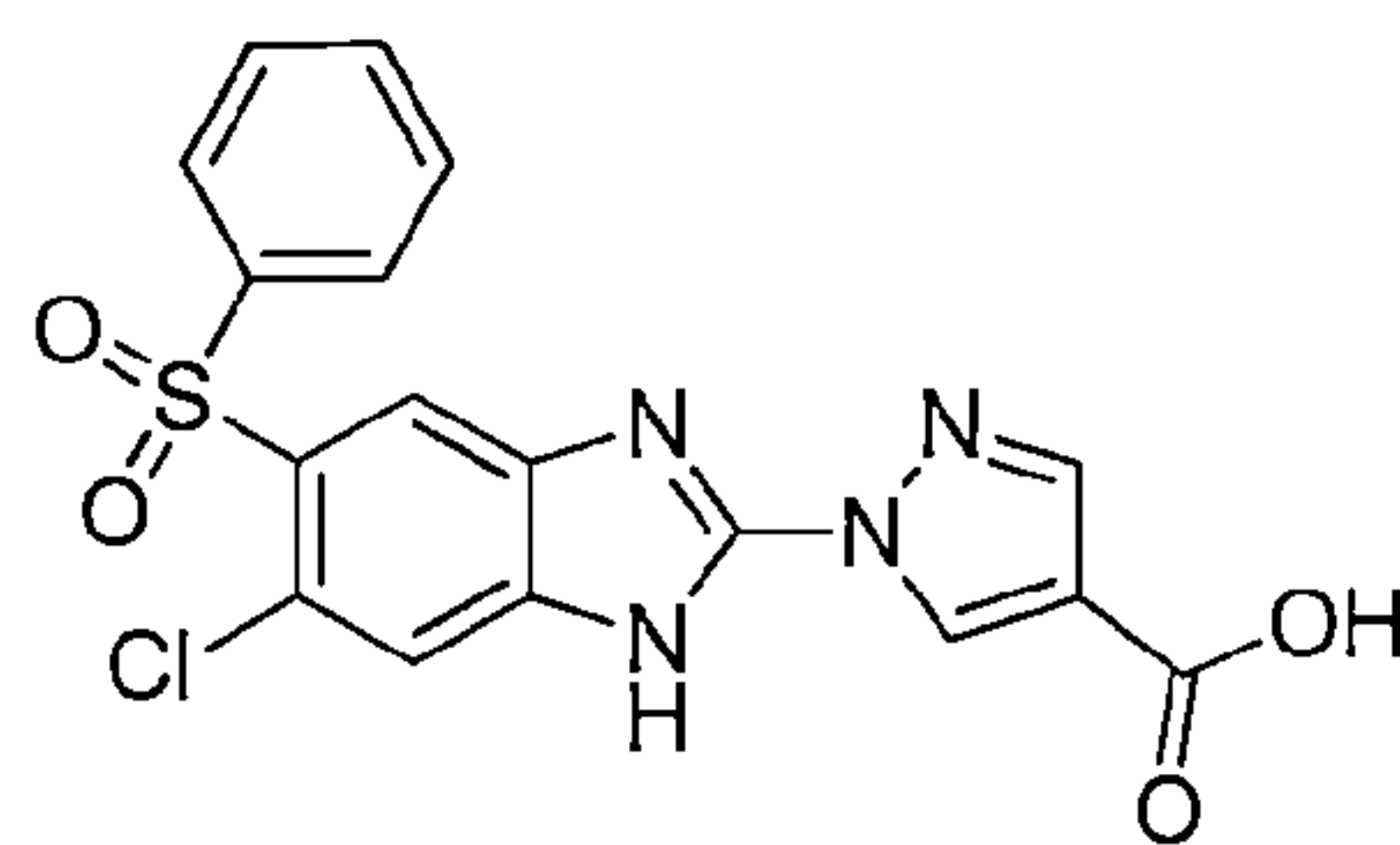
化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，其中該男性患者的血紅素位準為每公合 13.5 至 17.5 克。

62. 如申請專利範圍第 61 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。

63. 如申請專利範圍第 61 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

64. 一種治療或預防女性患者之潰瘍性結腸炎的方法，其包含對女性患者口服投與有效量的化合物 1:



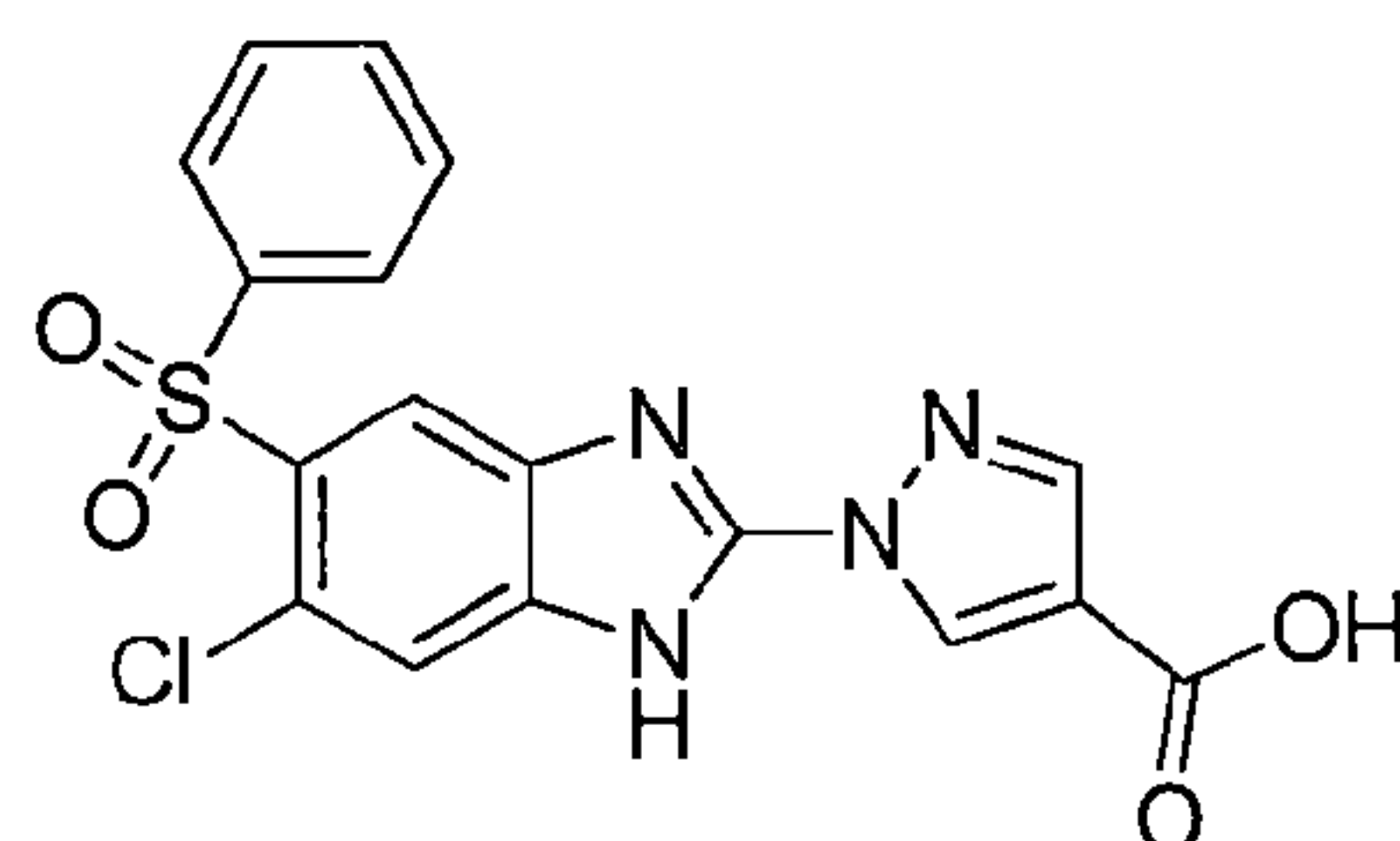
化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，其中該女性患者的血紅素位準為每公合 12.0 至 15.5 克。

65. 如申請專利範圍第 64 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為輕度至中度潰瘍性結腸炎。

66. 如申請專利範圍第 64 項所述之方法，其中該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

67. 一種治療或預防有需要患者之食道炎之方法，其包含向有需要的患者投與有效量的化合物 1:

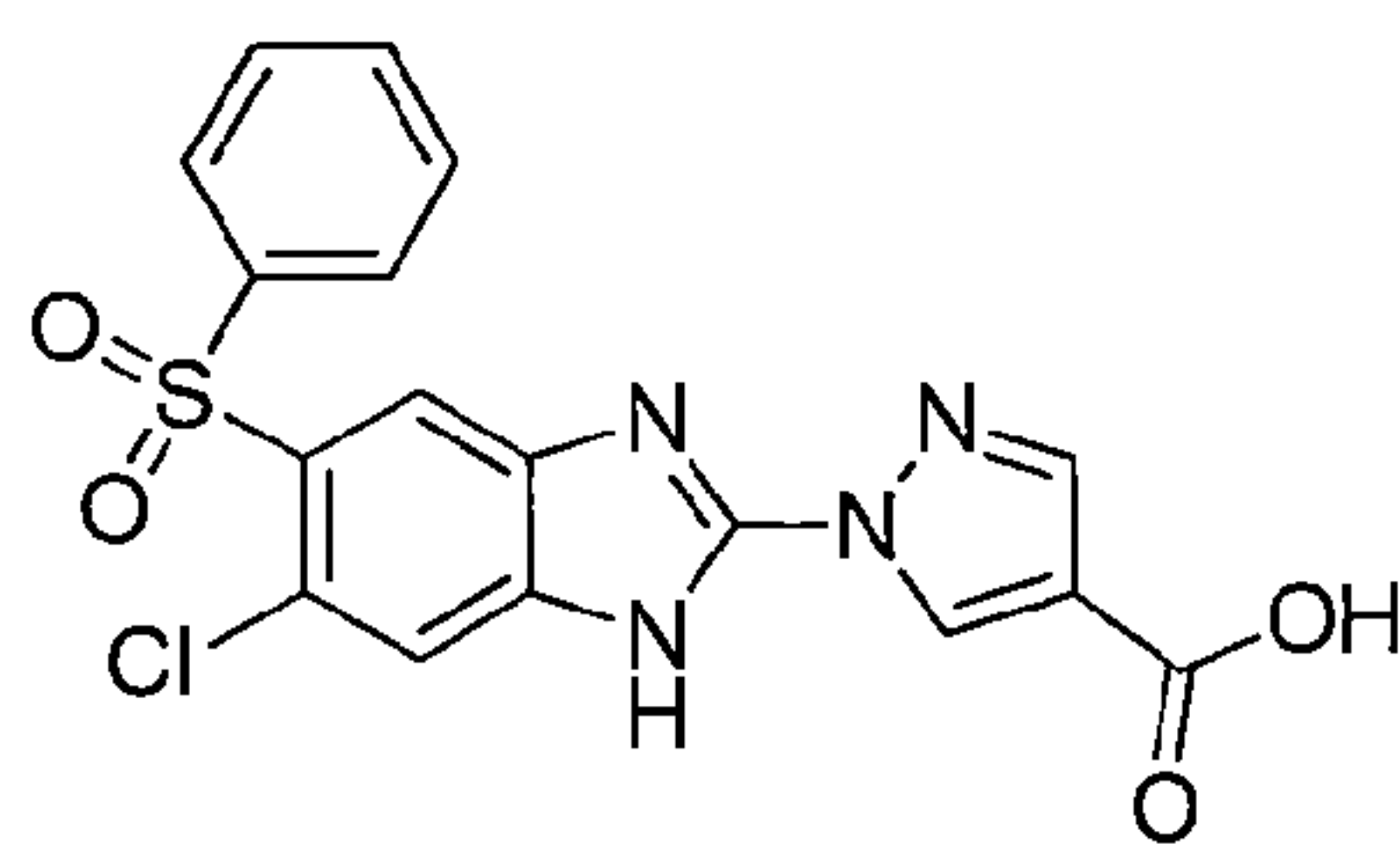


化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

68. 如申請專利範圍第 67 項所述之方法，其中該食道炎為嗜酸性食道炎。

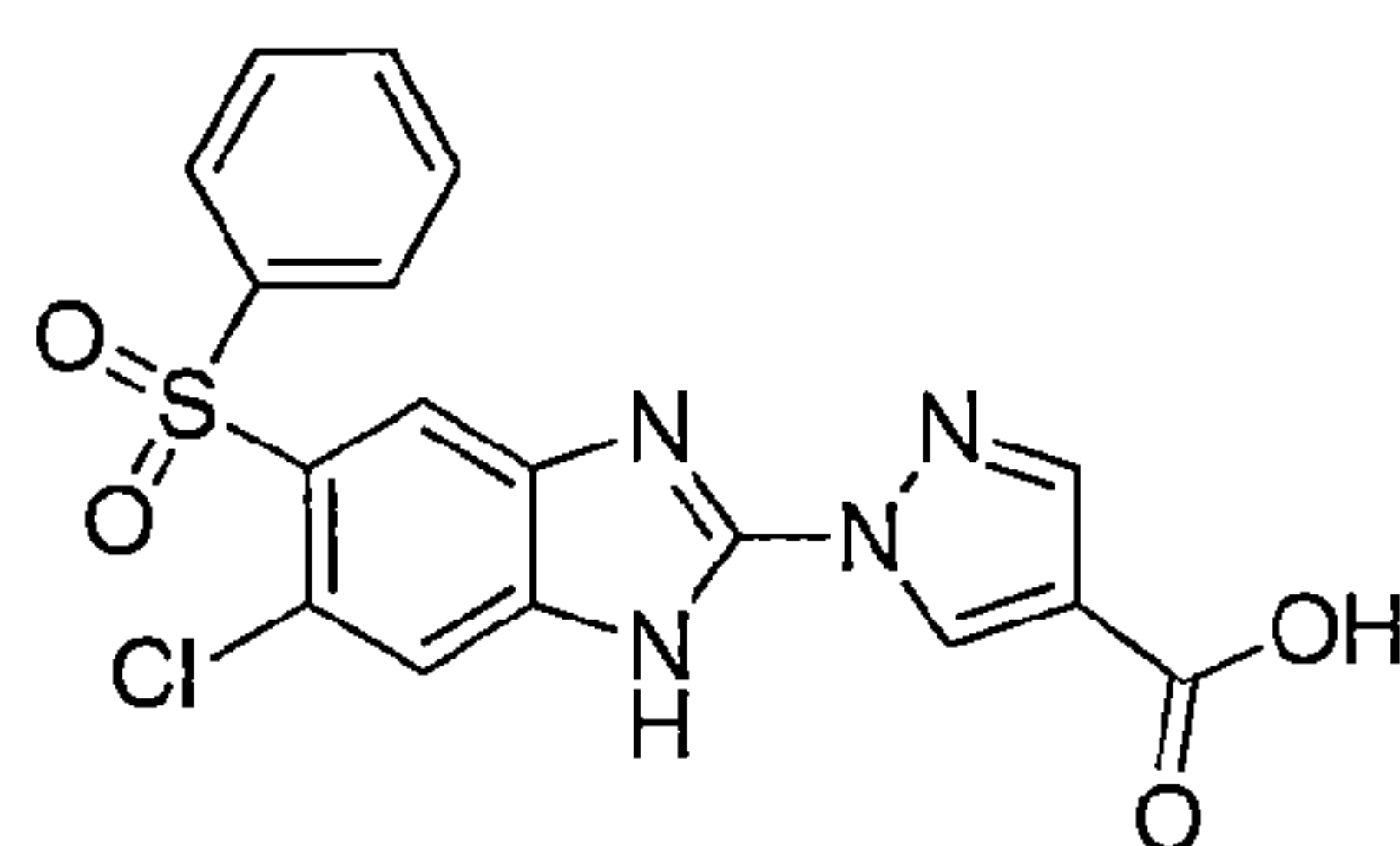
69. 一種治療或預防有需要患者之胃炎之方法，包含向有需要的患者投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

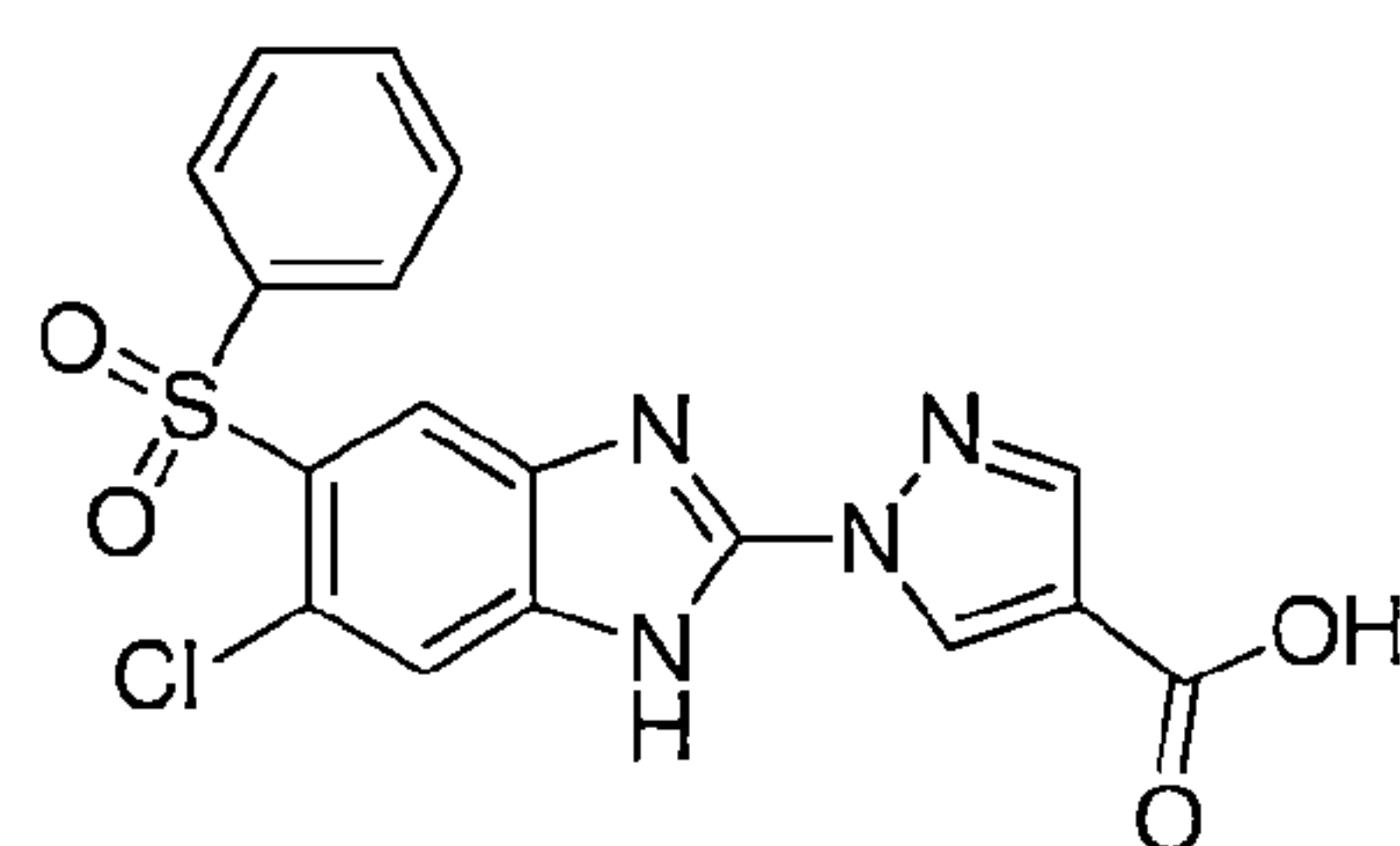
70. 一種治療或預防有需要患者之結腸袋炎(pouchitis)之方法，包含向有需要的患者投與有效量的化合物 1:



化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

71. 一種治療或預防有需要患者之黏膜炎之方法，包含向有需要的患者投與有效量的化合物 1:

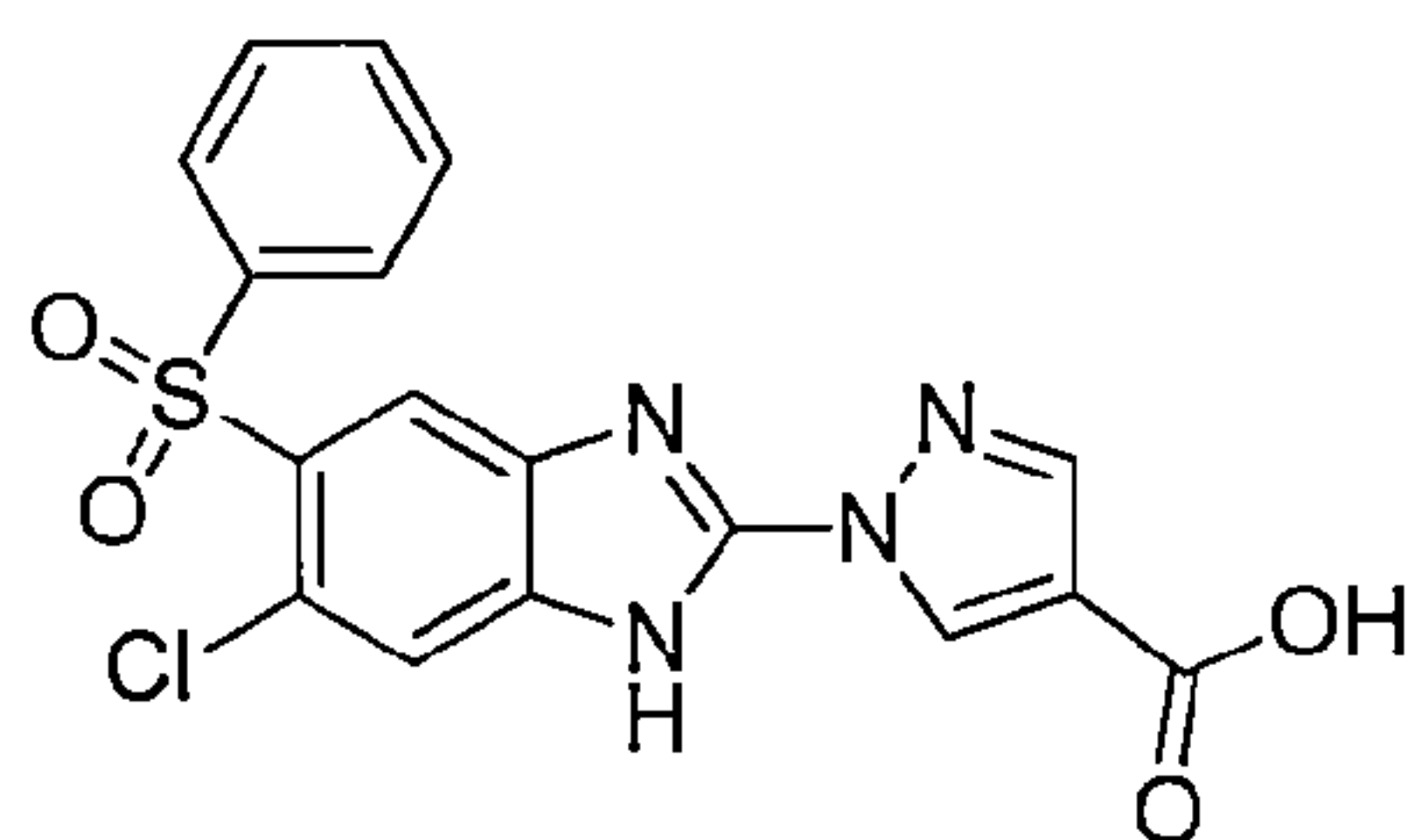


化合物 1

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物。

72. 一種口服配方，其包含

(i) 化合物 1:



化合物 1

；

或其藥學上可接受的鹽類、互變異構體、溶劑合物或水合物，以及

(ii) 一或多種適用於口服投藥之賦形劑或載體。

73. 如申請專利範圍第 72 項之口服配方，其中該口服配方為藥錠或膠囊。

74. 如申請專利範圍第 72 項之口服配方，其中該口服配方為並不包含腸溶衣

圖式

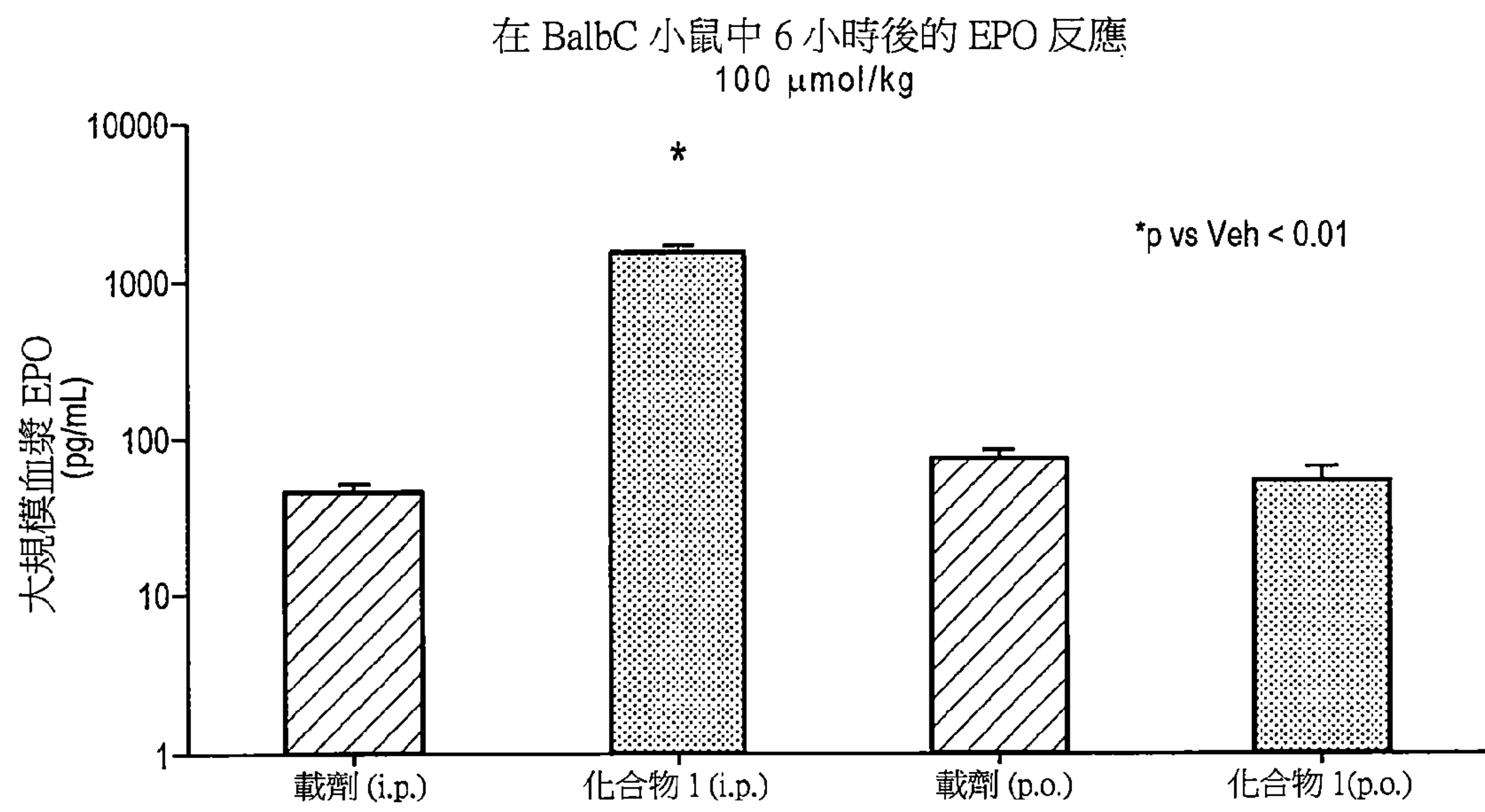
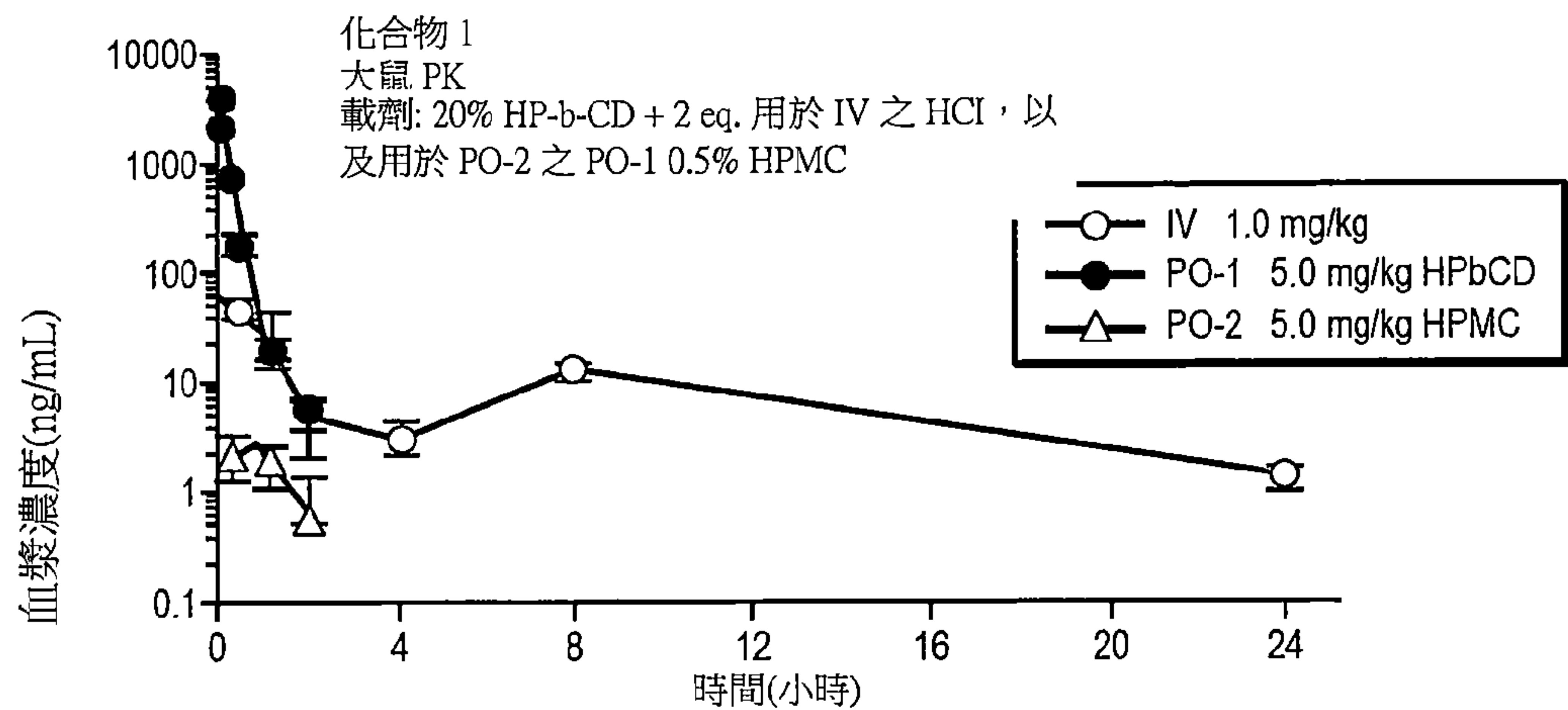


圖 1



化合物 1 之藥物動力學參數，在靜脈與口服投藥至大鼠後

劑量	t_{max} (小時)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{Last} (hr·ng/mL)	AUC_{INF} (hr·ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	F (%)
IV 1 mg/kg ¹	—	—	695±83	696±83	0.3±0.0	24±3	0.3±0.0	—
PO 5 mg/kg sol. ¹	0.3±0.1	49±8	175±4	NR ³	NR ³	—	—	4.7±0.2 ⁴
5 mg/kg susp. ²	0.4±0.1	2±1	5±2	NR ³	NR ³	—	—	0.07±0.05 ⁴

數值為平均值±SD (n = 3 隻動物)
¹-配製於 20% HP-β-CD 中；²-配製於 0.5% HPMC 中；³-未報導 (NR)，由於不良的曲線擬合或較高的 AUC 外插；⁴ - 計算自 PO AUC_{Last}

圖 2

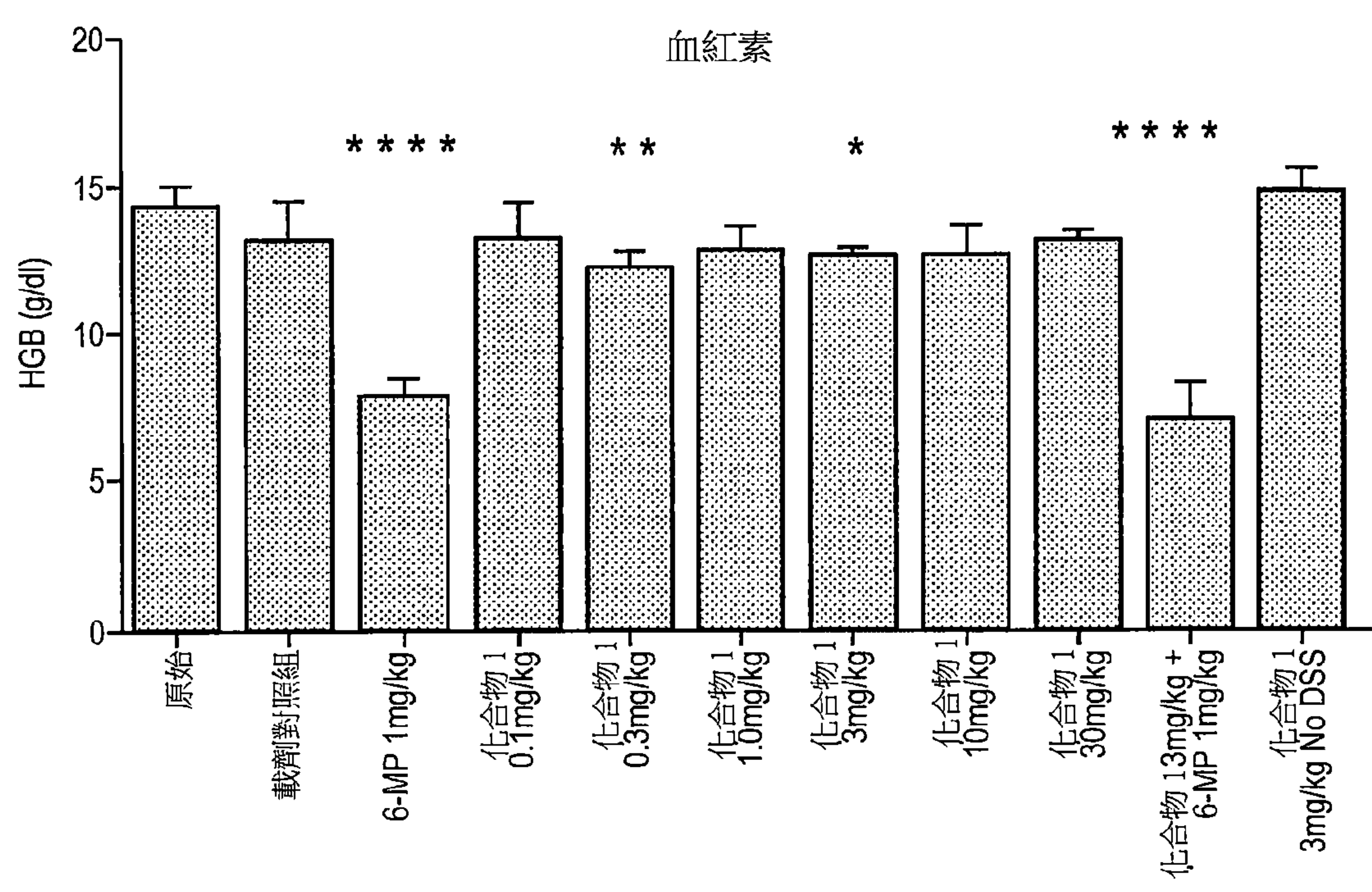


圖 3

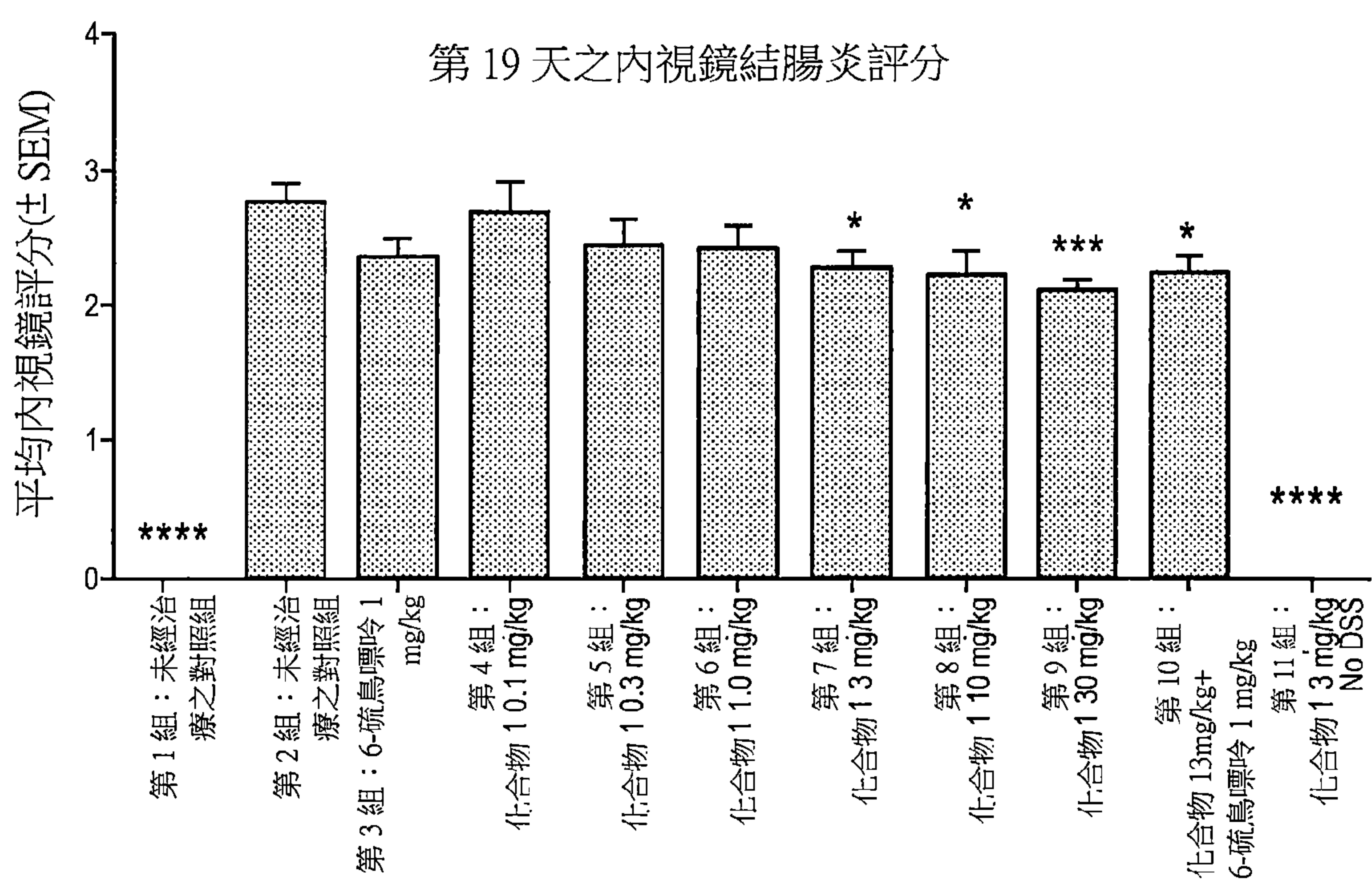
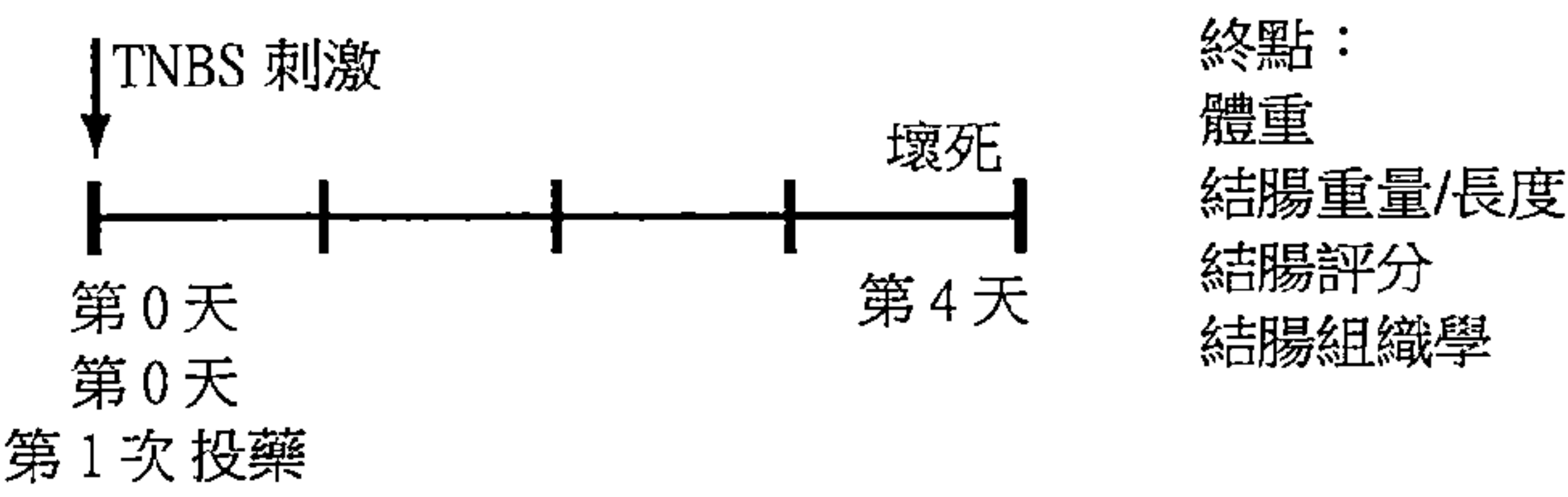


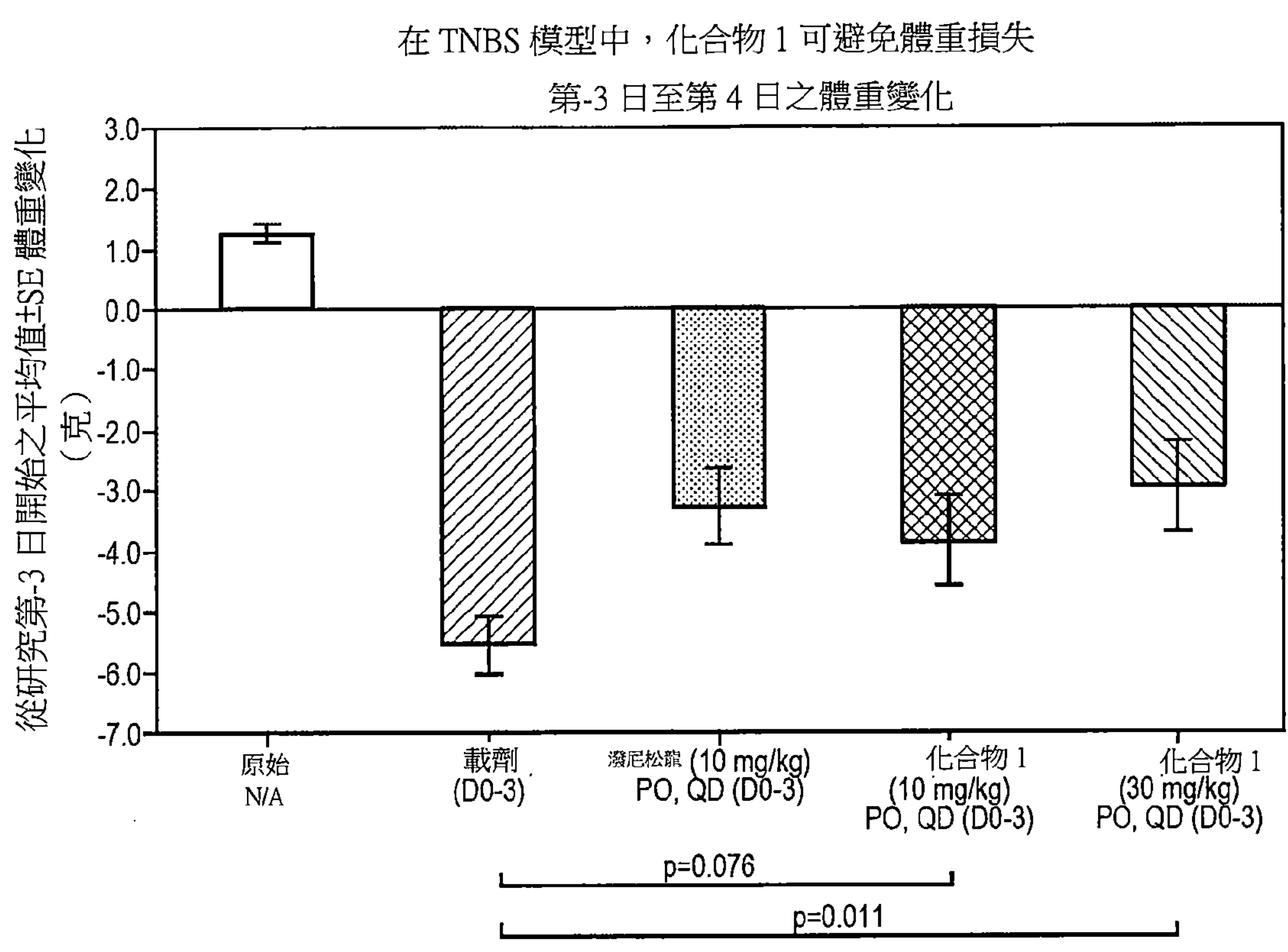
圖 4

研究設計 TNBS 結腸炎模型



組別	N	疾病	治療	投藥位準 (mg/kg)	投藥路 徑	處方	投藥天 數	劑量體積 (mL/kg)	劑量濃 度 (mg/mL)
1	5	否	原始	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2	12	是	0.5%HPMC/ 0.1%Tween 潑尼松龍 (Prednisolone) 化合物 1	N/A	PO	QD	D0-D3	10	N/A
3	12	是		10	PO	QD	D0-D3	10	1
4	12	是		10	PO	QD	D0-D3	10	1
5	12	是	化合物 1	30	PO	QD	D0-D3	10	3

第 5 圖



第 6 圖

在 TNBS 模型中，化合物 1 會改善結腸重量/長度比

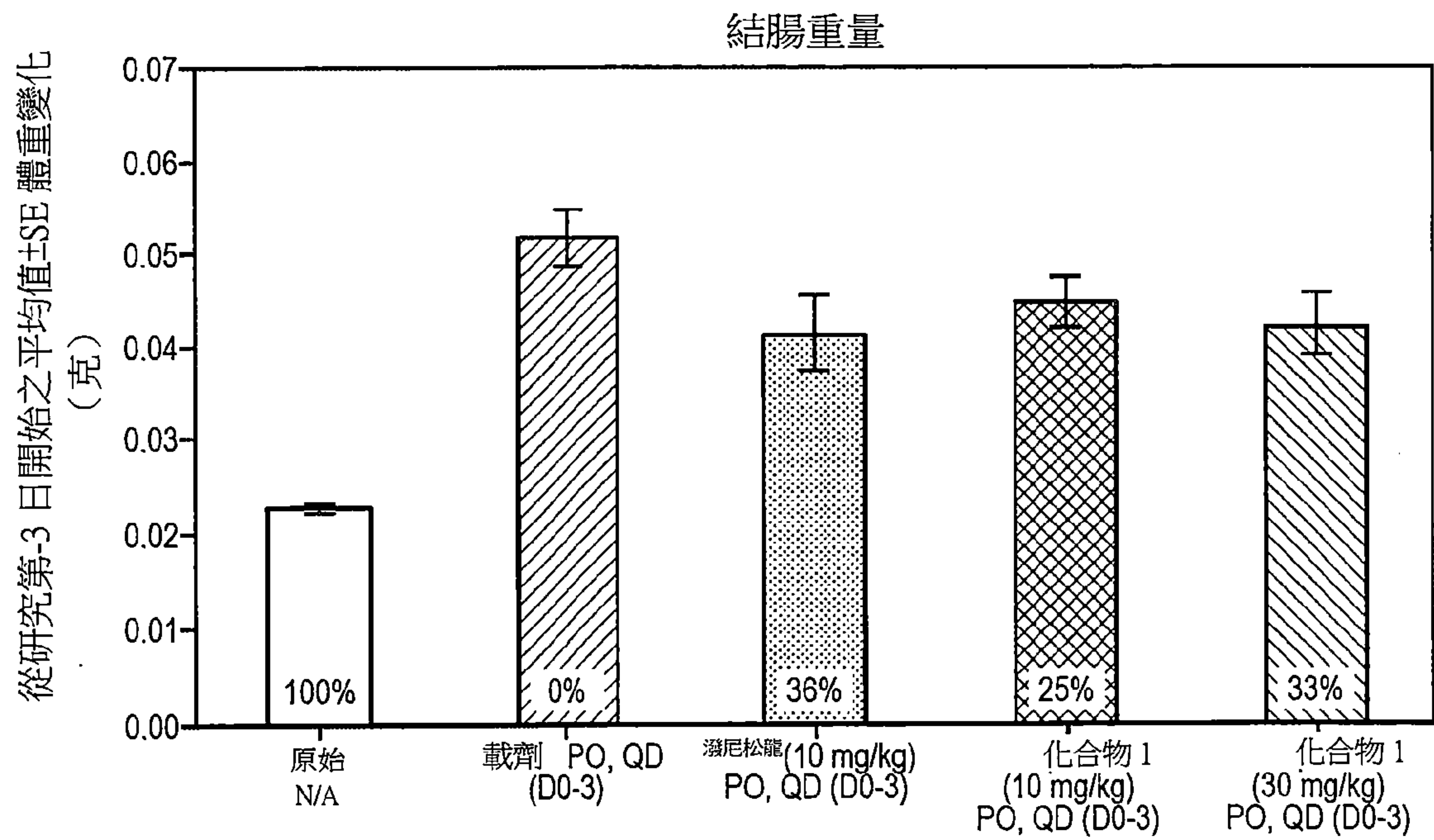


圖 7

在 TNBS 模型中，化合物 1 可改善組織病理學發炎評分

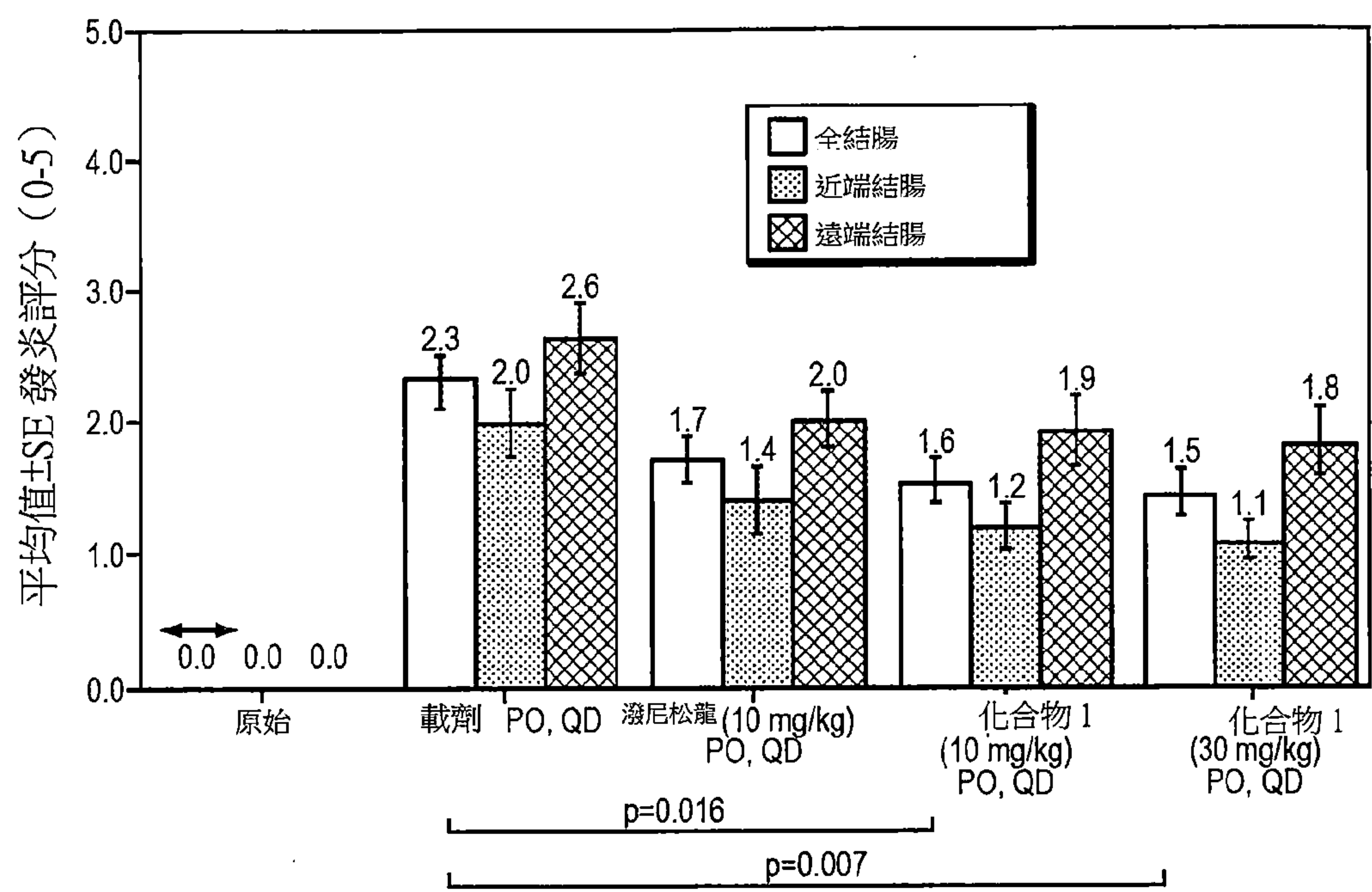


圖 8

在 TNBS 模型中，化合物 1 可改善組織病理學總和評分

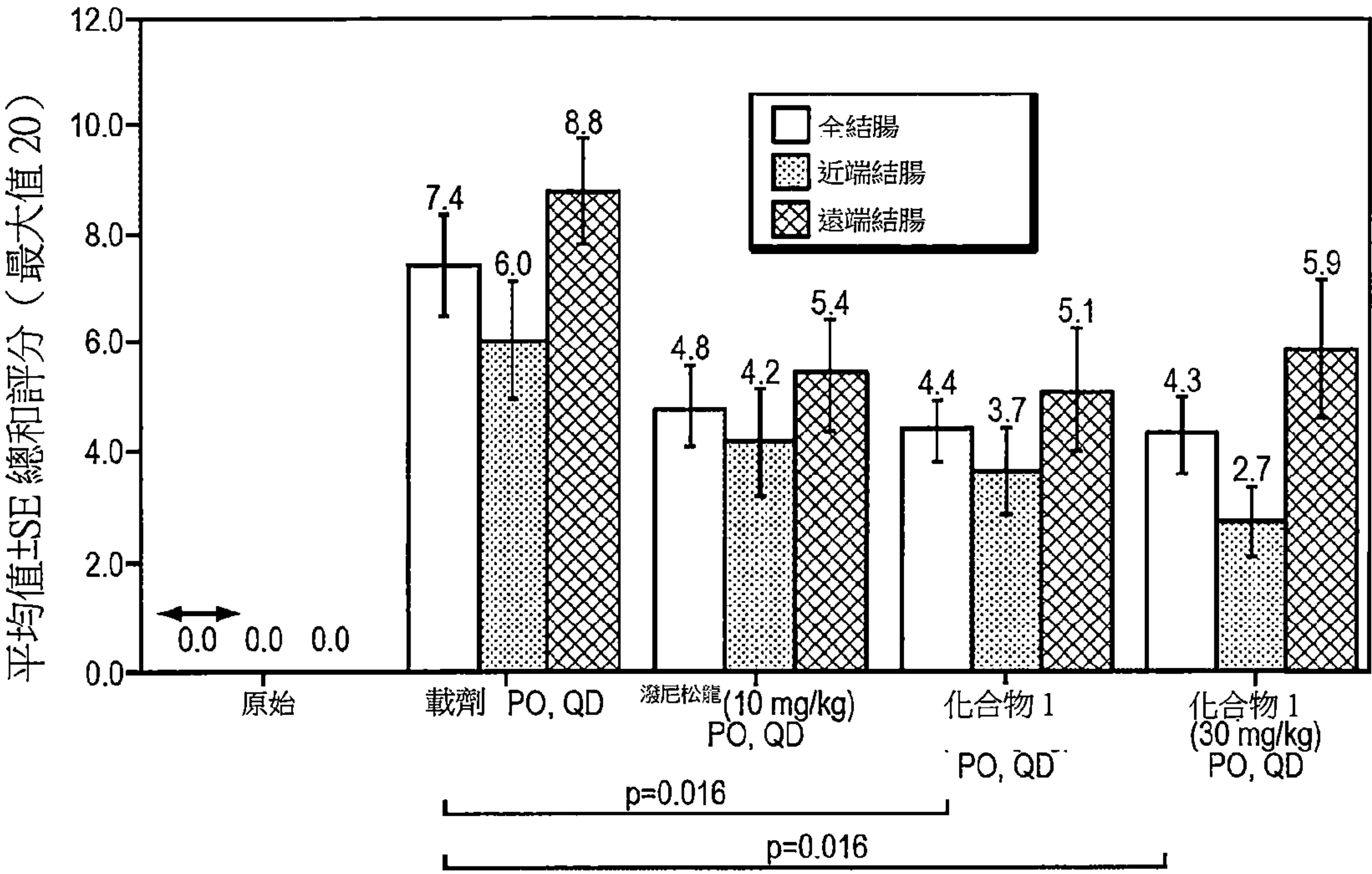
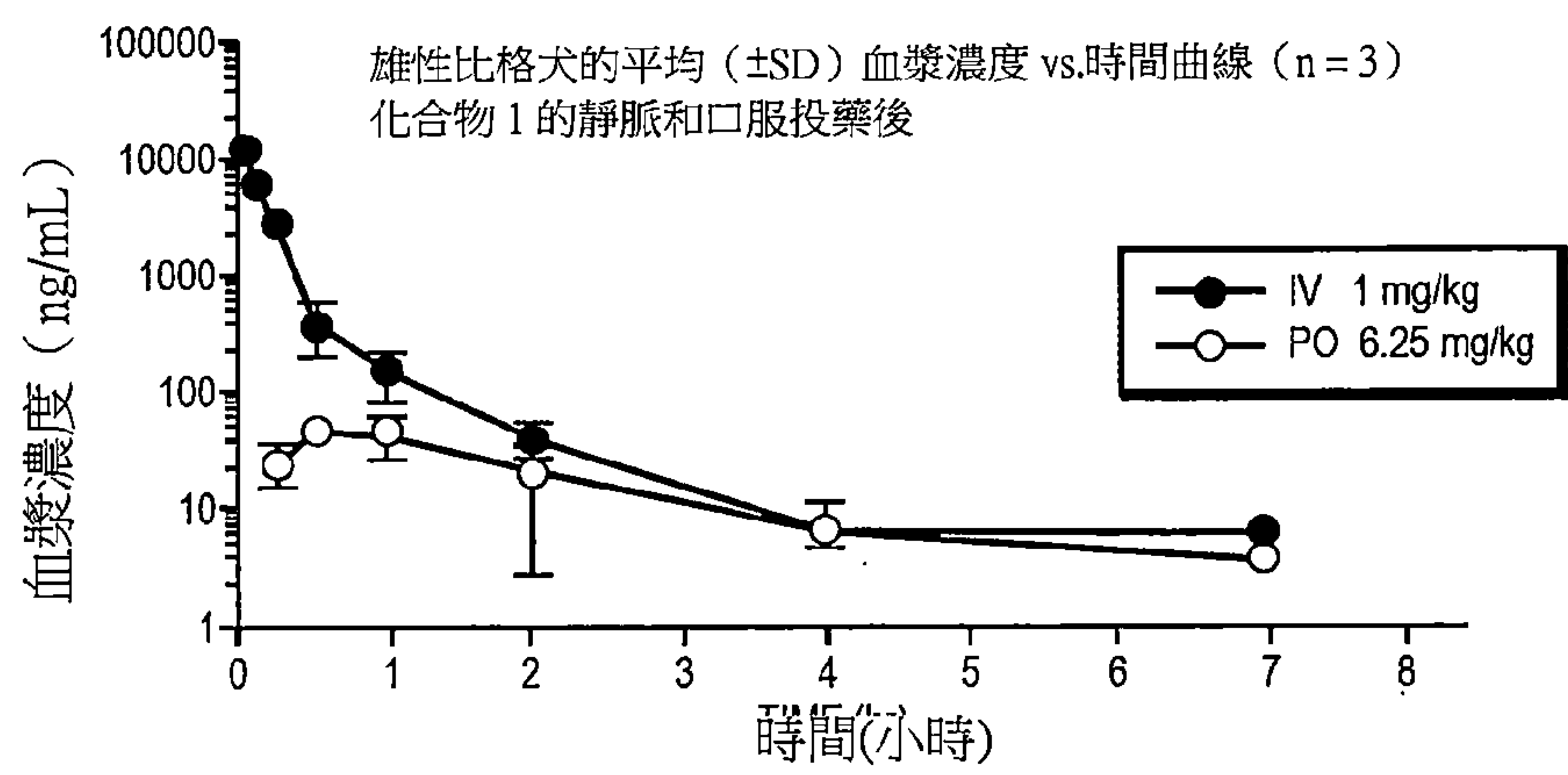


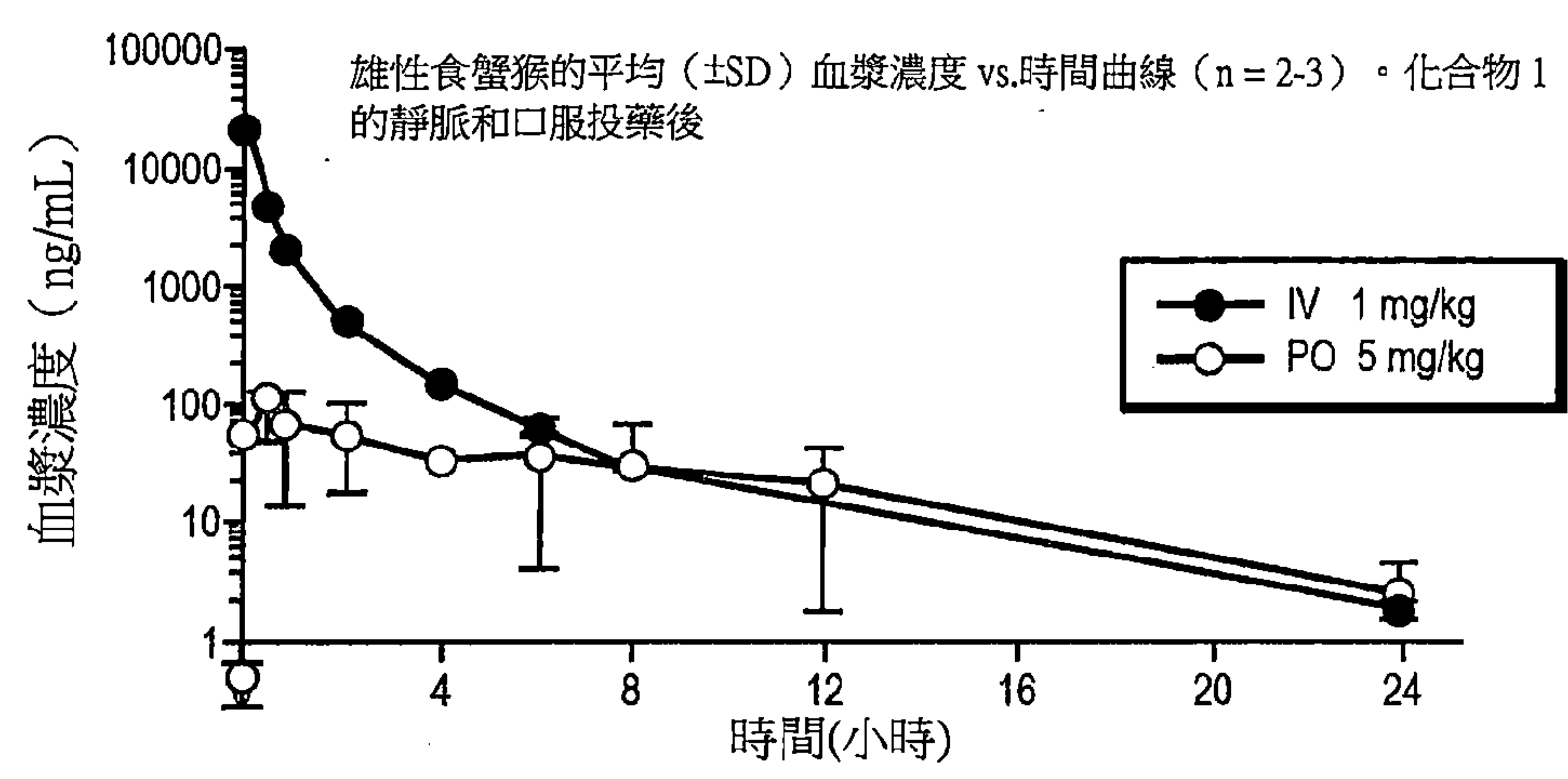
圖 9



犬之靜脈內和口服投藥後，化合物 1 的藥物動力學參數

劑量	t _{max} (小時)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{Last} (hr·ng/mL)	AUC _{INF} (hr·ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
IV 1 mg/kg ¹	—	—	2257±261	2262±258	0.7±0.0	7±1	0.2±0.1	—
PO 6.25 mg/kg ¹	0.8±0.3	50±4	103±48	108±49	1.0±0.3	—	—	0.8±0.3

Values are the average + SD (n=3 animals)
數值為平均值±SD (n = 3 隻動物)
¹-配製於 20%之 HP-β-CD 中



猴子之靜脈內和口服投藥後，化合物 1 的平均藥物動力學參數

劑量	t _{max} (小時)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{Last} (hr·ng/mL)	AUC _{INF} (hr·ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
IV 1 mg/kg ¹	—	—	9126	9136	3.7	2	0.1	—
PO 5 mg/kg ¹	0.7±0.3	126±13	566±222	NR ²	NR ²	—	—	1.2±0.5 ³

數值為平均值±SD (n = 2 隻動物 IV，n = 3 隻動物 PO)
¹-配製於 20%之 HP-β-CD 中；²-由於不良的曲線擬合或較高的 AUC 外推而未報告 (NR)；³-
計算自 PO AUC_{Last}

圖 11