



(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 202011965 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：108114343

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/513 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)*

(30)優先權：2018/04/24 美國

62/662,074

(71)申請人：韓商 P H 製藥公司 (南韓) PH PHARMA CO., LTD. (KR)

南韓

(72)發明人：沙特亞爾 山吉夫 SATYAL, SANJEEV (US)；羅伯特斯 布萊恩 ROBERTS, BRIAN (US)；王學燕 WANG, XUEYAN (CN)；薩維吉 史考特 SAVAGE, SCOTT (US)；許 顯寧 HUH, HOYOUNG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：8 共 51 頁

(54)名稱

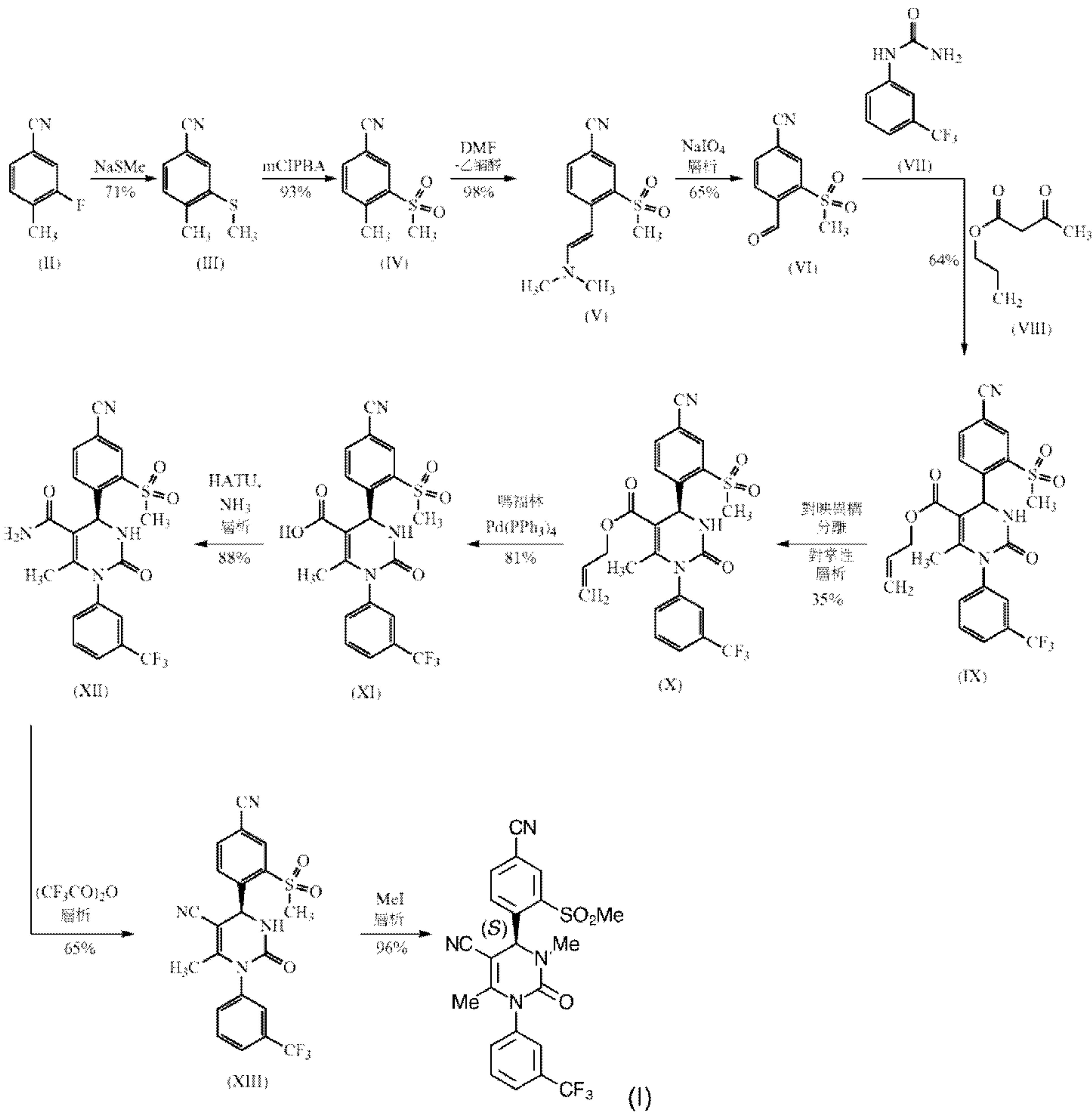
嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑在肝病中之用途

(57)摘要

本發明係關於用嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑治療慢性肝病，尤其非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之方法。本發明進一步係關於包含嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑之醫藥組合物。

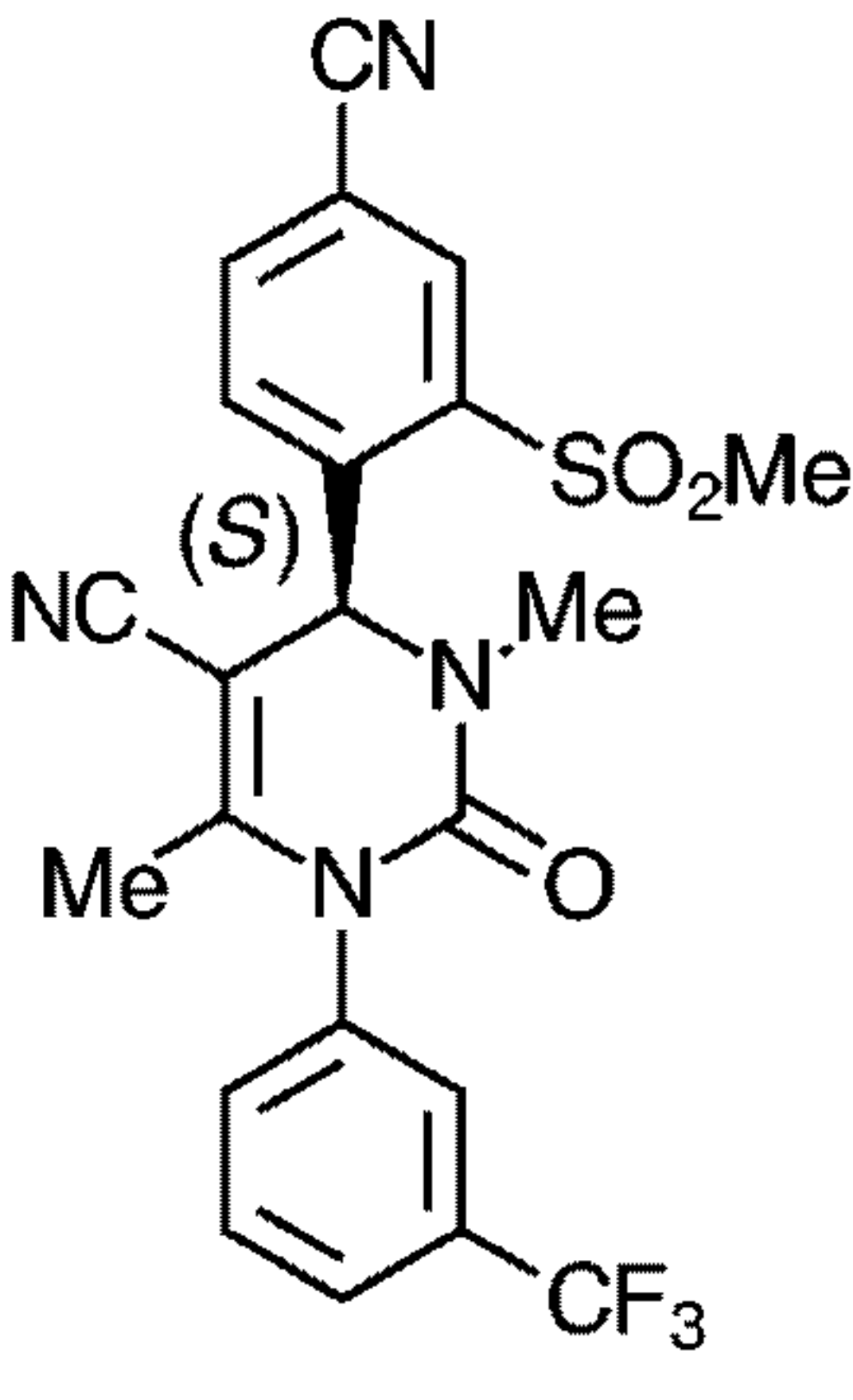
The invention relates to methods for treating chronic liver disease, in particular nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH), with neutrophil elastase inhibitors. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising neutrophil elastase inhibitors.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



化合物1



202011965

【發明摘要】

【中文發明名稱】嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑在肝病中之用途

【英文發明名稱】USE OF NEUTROPHIL ELASTASE INHIBITORS IN LIVER DISEASE

【中文】

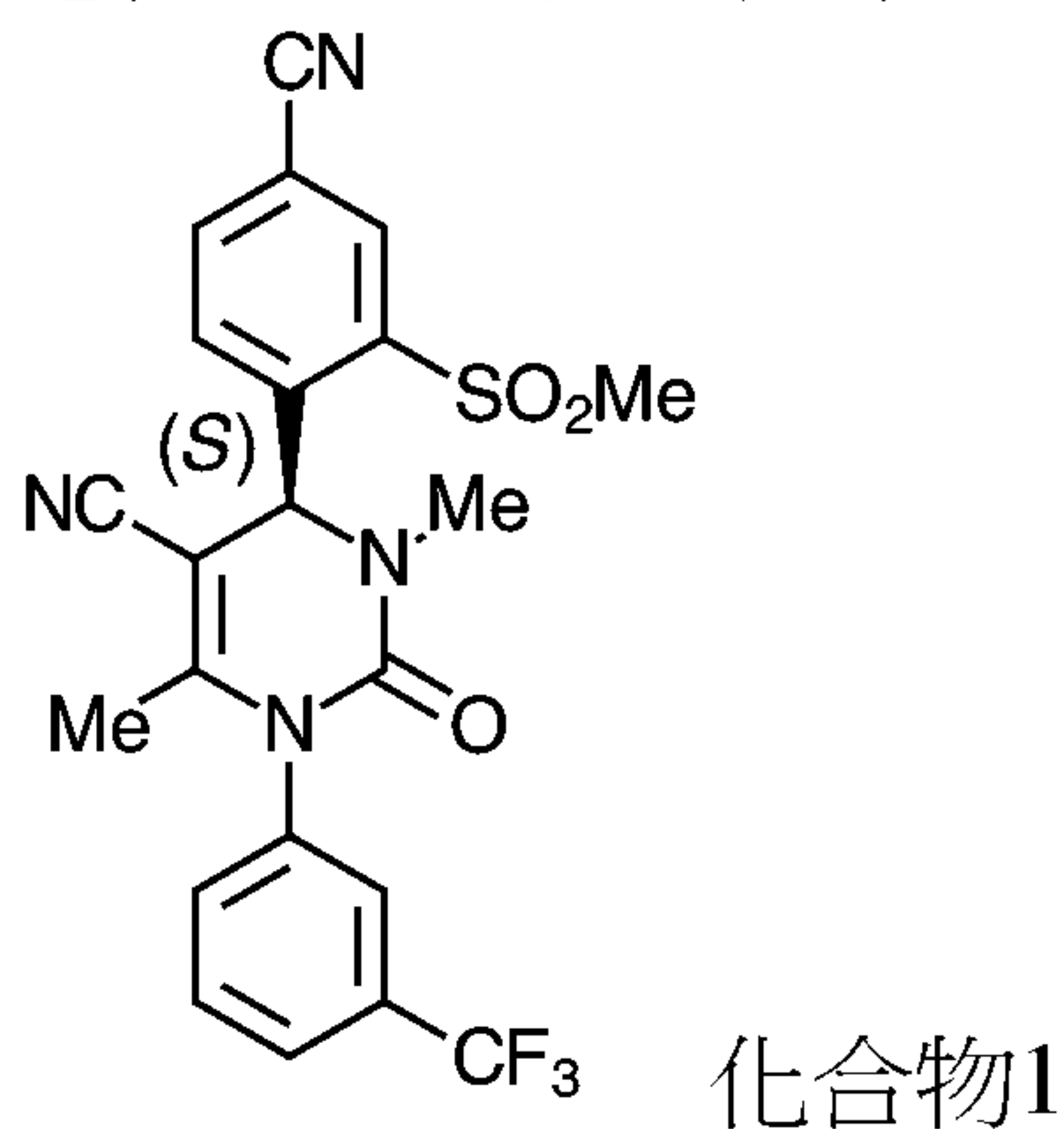
本發明係關於用嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑治療慢性肝病，尤其非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之方法。本發明進一步係關於包含嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑之醫藥組合物。

【英文】

The invention relates to methods for treating chronic liver disease, in particular nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH), with neutrophil elastase inhibitors. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising neutrophil elastase inhibitors.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】



【發明說明書】

【中文發明名稱】嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑在肝病中之用途

【英文發明名稱】USE OF NEUTROPHIL ELASTASE INHIBITORS IN LIVER DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑治療慢性肝病，尤其非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之方法。本發明進一步係關於包含嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)係指一組日益嚴重之肝臟疾病，從肝細胞脂肪變性到非酒精性脂肪性肝炎(NASH)到纖維化，以及不可逆之肝硬化。與肥胖及糖尿病流行病並行，NAFLD/NASH現在係西方世界慢性肝病之最常見原因，很可能在未來一到二十年內成為肝臟移植之主要原因 (Staels, B.等人, Hepatology, 2013, **58**:1941-1952; Charlton, M. R.等人, Gastroenterology, 2011, **141**:1249-1253)。胰島素抵抗及由此產生之肝臟脂質積聚(脂肪變性)被廣泛認為係NAFLD/NASH之主要病理生理學損傷。導致肝細胞損傷(脂肪性肝炎)及纖維化之炎症被認為係重要之額外病理生理學損傷，該等損傷係從NAFLD到NASH並最終導致肝硬化之疾病進展之特徵 (Chalasani, N.等人, Hepatology, 2012, **55**(6):2005-2023; Anderson, N. 及 Borlak, J., Pharmacological Reviews, 2008, **60**:311-357)。

【0003】 目前，還沒有針對NAFLD/NASH之批准療法。此情況令人驚訝，因為此等病症係在三十五年前首次描述的，並且全世界之研究人員已經對此等疾病之病理生理學及診斷進行了超過十五年之深入研究 (Ratzui, V.等人, J.

Hepatology, 2015, **62**:S65-S75)。Ratzui等人推測，肝臟脂肪變性在歷史上被認為係糖尿病患者中之無臨床相關性之良性病狀，因此藥物研究主要集中在抗糖尿病藥物上(Ratzui 2015)。現在已經認識到NAFLD/NASH之更嚴重之影響，並且鑒於此等疾病之發病率增加，存在對安全及有效治療之需求。

【發明內容】

【0004】 在一態樣，本發明提供一種治療慢性肝病之方法，其包括向需要治療之患者投與治療有效量之(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物。在一個實施例中，慢性肝病係非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。在另一個實施例中，慢性肝病係非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在進一步之實施例中，治療有效量包括每天一次1 mg、2 mg、5 mg、10 mg或20 mg之劑量。在另一個實施例中，治療慢性肝病之方法進一步包括投與一種或多種另外之治療劑。在一個實施例中，另外之治療劑係嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑。在進一步之實施例中，嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑係silevestat或avelestat。在另一個實施例中，另外之治療劑藉由抑制嗜中性球彈性蛋白酶以外之機制治療或改善NAFLD或NASH。在進一步之實施例中，另外之治療劑係GFT505、seladelpar、cenecriviroc、GS-0976、GS-9674、司隆色替(selonsertib)或奧貝膽酸。在另一個實施例中，另外之治療劑係抗糖尿病劑。在另一個實施例中，抗糖尿病劑係吡格列酮、羅格列酮、利拉魯肽、杜拉魯肽、司美魯肽、卡格列淨、依帕列淨、魯格列淨或伊格列淨。

【0005】 另一態樣，本發明提供用於治療慢性肝病之醫藥組合物，其包含(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之

溶劑化物及醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，將醫藥組合物配製成錠劑。在另一個實施例中，錠劑包含(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物及一種或多種稀釋劑、崩解劑、界面活性劑或潤滑劑。在進一步之實施例中，醫藥組合物包含1 mg、2 mg、5 mg、10 mg或20 mg之(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物。

【0006】 另一態樣，本發明提供了治療需要此治療之患者之慢性肝病之方法，包括向該患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物及醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，慢性肝病係NAFLD。在另一個實施例中，慢性肝病係NASH。在進一步之實施例中，醫藥組合物包含1 mg、2 mg、5 mg、10 mg或20 mg之(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物。

【0007】 在閱讀以下說明書及申請專利範圍後，本發明之其他目的對於熟習此項技術者而言係顯而易見的。

【圖式簡單說明】

【0008】 在隨附申請專利範圍中特定闡述本發明之新穎特徵。可藉由參考以上闡述利用本發明之原理之說明性實施例之[實施方式]及以下隨附圖式來更好地瞭解本發明之特徵及優勢：

【0009】 圖1顯示(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈之全合成，如美國專利第8,288,402號(Von Nussbaum)中所述。反應流程如下：在Von Nussbaum專利之流程6及實例1A、2A方法B，以及3A方法B及4A方法B中，式(II)化合物至式(III)、(IV)及(V)化合物至式(VI)化合物之反應順序；在Von Nussbaum專利之流程1及實例3及4中，式(VI)化合物至式(IX)化合物至式(X)化合物之反應順序；及在Von Nussbaum專利之流程2及實例5A、5及6中，式(X)化合物至式(XI)及(XII)化合物至(XIII)化合物之反應順序。式(I)化合物(本文化合物1)之合成描述於Von Nussbaum專利之實例33方法B中。

【0010】 圖2顯示了用羅格列酮、3 mg/kg化合物1、15 mg/kg化合物1或媒介物治療6週期間DIO(飲食誘導之肥胖)小鼠之體重變化：A)四個治療組之相對於治療天數來作圖之以克為單位之體重；B)四個治療組之終末體重之圖形描繪；C)四個治療組之相對於治療天數來作圖之體重(百分比)；D)四個治療組之體重增長率百分比之圖形描繪。

【0011】 圖3顯示了用羅格列酮、3 mg/kg化合物1、15 mg/kg化合物1或媒介物治療6週期間DIO小鼠之葡萄糖處置曲線：A)四個治療組治療前一天(第-1天)確定之葡萄糖激發劑口服劑量後之葡萄糖處置曲線；B)四個治療組治療四週後(第28天)之葡萄糖處置曲線；C)四個治療組治療六週後(第42天)之葡萄糖處置曲線；D)四個治療組治療前(第-1天)及之後(第28天及第42天)之增量葡萄糖AUC之圖形描繪。

【0012】 圖4顯示了用羅格列酮、3 mg/kg化合物1、15 mg/kg化合物1或媒介物治療6週期間DIO小鼠之空腹血清胰島素水準之變化：A)四個治療組之相對於治療天數來作圖之血清胰島素(ng/ml)；B)在研究結束時四個治療組之空腹血清

胰島素水準之圖形描繪。

【0013】 圖5顯示用羅格列酮、3 mg/kg化合物1、15 mg/kg化合物1或媒介物處理6週後DIO小鼠之終末肝臟及附睪脂肪重量之比較：A)四個治療組之表示為體重百分比之終末肝臟重量之圖形描繪；B)四個治療組之表示為體重百分比之終末附睪脂肪重量之圖形描繪。

【0014】 圖6顯示在用15 mg/kg化合物1、30 mg/kg化合物1或媒介物治療4週期間DIO小鼠體重之變化：A)對三個治療組之相對於治療天數來作圖之以克為單位之體重；B)三個治療組之相對於治療天數來作圖之體重變化(百分比)。

【0015】 圖7顯示了用15 mg/kg化合物1、30 mg/kg化合物1或媒介物處理4週後DIO小鼠口服葡萄糖耐量試驗(OGTT)之葡萄糖處置曲線：A)三個治療組治療四週後第28天之葡萄糖處置曲線；B)三個治療組在治療前第-1天及在治療4週後第28天之葡萄糖AUC之圖形描繪。

【0016】 圖8顯示在用15 mg/kg化合物1、30 mg/kg化合物1或媒介物治療4週後第29天DIO小鼠之空腹血清胰島素水準(ng/ml)。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0017】 本申請案係根據37 C.F.R. §153(b)(1)提交之非臨時申請案，根據35 U.S.C. §119(e)要求在2018年4月24日提交之臨時申請案第62/662,074號之優先權，其內容以引用之方式整體併入本文。

【0018】 本申請案不限於所描述之特定方法或具體組合物，因為本申請案之範圍僅受所附申請專利範圍及其等效物之限制。亦應該理解，在本文中使用之術語僅僅係為了描述特定實施例之目的，而不意欲係限制性的。

【0019】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆與本發明所

屬之技術中之一般技藝人士通常所理解具有相同含義。必須注意的是，除非上下文另外明確規定，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。

【0020】 現在將詳細參考某些較佳之治療方法、化合物及投與此等化合物之方法。本發明不限於彼等較佳之化合物及方法，而係由產生於此之申請專利範圍限定。

介紹

【0021】 本發明提供了使用化合物1，(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物治療慢性肝病，尤其非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之方法。本發明還提供了適用於治療NAFLD及NASH之化合物1之醫藥組合物。

【0022】 先前已揭示化合物1作為有效之嗜中性球彈性蛋白酶(NE)抑制劑(Nagelschmitz, J.等人, European Respiratory J., 2014, **44**, Suppl. 58, Abstract no. 3416)。它對人嗜中性球彈性蛋白酶(K_i [M] = 8.0×10^{-11})之選擇性比對鼠嗜中性球彈性蛋白酶(K_i [M] = 8.0×10^{-11})高約100倍 (Von Nussbaum, F.等人, ChemMedChem., 2015, **10**:1163-1173)。人嗜中性球彈性蛋白酶(hNE, NE)係在炎症期間由嗜中性球分泌之非常活躍之絲胺酸蛋白酶。它也被稱為人白血球彈性蛋白酶 (HLE, EC 3.4.21.37)。該蛋白水解酶存在於多形核白血球(PMN白血球)之嗜苯胺藍顆粒中。細胞內彈性蛋白酶藉由分解經由吞噬作用吸收之外來顆粒，在防禦病原體方面發揮重要作用 (Nagelschmitz, 2014)。高活性蛋白水解酶能夠分解多種結締組織蛋白，如蛋白彈性蛋白、膠原蛋白及纖維連接蛋白。彈性蛋白在所有表現出高彈性之組織類型中以高濃度存在，例如在肺及動脈中。

NE也係炎症過程之重要調節劑。過量之hNE活性涉及炎性肺病如支氣管擴張、COPD及肺動脈高壓之發病機制。

【0023】 在許多專利及申請案中，已經揭示了化合物1作為治療各種肺病及治療慢性傷口之方法(美國專利第8,288,402號；美國專利第8,889,700號；美國專利第9,174,997號；PCT公開WO 2017/081044)，其揭示內容以引用之方式併入本文)。

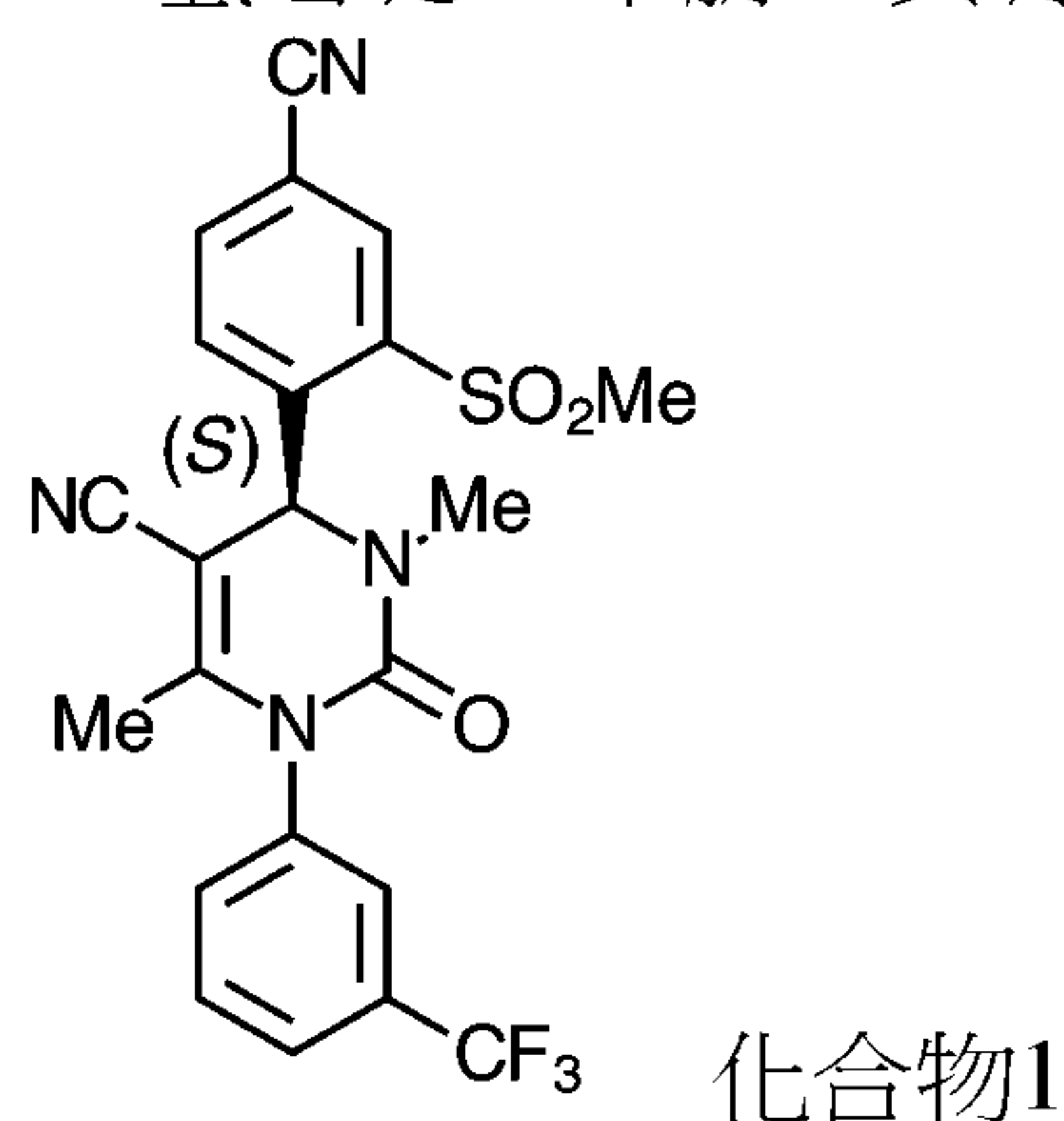
【0024】 化合物1(也稱為BAY 85-8501)之安全性及耐受性已經在幾項人體臨床試驗中進行了評估。四項臨床研究，包括在健康受試者中之兩項1期單劑量研究，在健康受試者中之一項1期多劑量研究，以及在非囊性纖維化支氣管擴張(nCF BE)受試者中之一項2a期多劑量研究，評估了作為口服溶液及/或立即釋放(IR)錠劑給藥之化合物1之安全性、藥代動力學(PK)及藥效學(PD)。在參與三項1期研究之健康受試者中，以高達1 mg之劑量給藥長達14天之單次及重複之化合物1治療係安全且耐受良好的。在1期研究中報告之不良事件(AE)通常係輕微的並且與研究治療無關，並且沒有報告嚴重之AE(SAE)。沒有觀察到研究藥物誘導之實驗室或ECG異常之安全信號。(參見：Nagleschmitz, J.等人, European Respiratory J., 2014, 44:3416; Nagelschmitz, J.等人, European Respiratory J., 2014, 44:P1511)。

【0025】 使用化合物1之28天口服給藥，對患有非CF BE之受試者進行多中心、2a期、隨機、雙盲、安慰劑對照研究(www.clinicaltrials.gov；識別符：NCT01818544)。將94名患者(平均年齡，66歲，53%男性)隨機分組進行治療，其中45名患者接受作為IR錠劑投與之1.0 mg口服劑量之化合物1。該藥通常係安全的，並且在28天內耐受良好。接受化合物1及安慰劑之受試者之安全性結果通常相似。AE之嚴重程度通常為輕度或中度，與研究治療無關，在研究藥物與

安慰劑之間無差異。SAE發生率及由AE引起之研究治療之退出率很低，研究者沒有將SAE歸因於該藥物。沒有觀察到研究藥物誘導之實驗室參數或ECG效應之安全信號。(參見：Watz, H.等人, European Respiratory J., 2016, **48**:PA4088)。

化學描述

【0026】 化合物1，(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈，具有以下化學結構：



或者，化合物1可以命名為(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-1,2,3,4-四氫-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-5-嘧啶甲腈。化合物1在文獻中通常稱為BAY 85-8501。應理解，化合物1之此等名稱中之任何一個可以互換使用並具有相同之含義。

【0027】 化合物1及其鹽、多晶型物、溶劑化物或鹽之溶劑化物可以以各種立體異構形式存在，即以構型異構體之形式存在，或者若合適，還以構形異構體(鏡像異構物及/或非鏡像異構物，包括阻轉異構體)形式存在。因此，化合物1也指鏡像異構物及非鏡像異構物及其各自之混合物。立體異構純之成分可以以已知之方式從鏡像異構物及/或非鏡像異構物之此等混合物中分離。化合物1還包括任何可能之互變異構形式。

【0028】 化合物1可以以多種實體形式存在，包括但不限於多種結晶形式、非結晶無定形形式及多晶型物。一般而言，所有實體形式關於本文所涵蓋之用

途皆等效且意欲處於本發明之範疇內。多態性係指分子以兩種或更多種晶體形式存在之能力，其中具有晶格之分子在結構排列及/或構形上可以不同。多晶結構具有相同之化學組成，儘管其不同晶格結構及/或構形可導致不同之物理、化學或藥理學性質，例如溶解度、穩定性、熔點、密度及生物利用度。無定形形式不具有確定之晶體結構。一般而言，所有實體形式關於本文所涵蓋之用途皆等效且意欲處於本發明之範疇內。

【0029】 較佳用於本發明目的之鹽係化合物1之生理學上可接受之鹽。還包括鹽，該等鹽本身不適用於藥物用途，但可用於例如分離或純化根據本發明之化合物。鹽可以以多種實體形式存在，包括但不限於多種結晶形式、非結晶無定形形式及多晶型物。

【0030】 化合物1之生理學上可接受之鹽包括無機酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、甲酸、富馬酸、馬來酸及苯甲酸之鹽。化合物1之生理學上可接受之鹽還包括常規鹼之鹽，例如並且較佳鹼金屬鹽(例如鈉鹽及鉀鹽)，鹼土金屬鹽(例如鈣鹽及鎂鹽)及衍生自氨或具有1-16個碳原子之有機胺之銨鹽，例如並且較佳乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因、二苄胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺及N-甲基哌啶。

【0031】 為了本發明之目的，溶劑化物係指根據本發明之化合物1之彼等形式，其藉由與溶劑分子配位而以固態或液態來形成複合物。溶劑化物可以以多種實體形式存在，包括但不限於多種結晶形式、非結晶無定形形式及多晶型物。溶劑化物也可以與化合物1之醫藥學上可接受之鹽形成。水合物係一種特

定形式之溶劑化物，其中與水發生配位。各種有機溶劑可與化合物1形成溶劑化物，包括但不限於1,4-二噁烷、1-丙醇、1-丁醇、1,2-二甲氧基乙烷、2-乙氧基乙醇、2-甲氧基乙醇、2-甲基-1-丙醇、2-甲基四氫呋喃、3-甲基-1-丁醇、乙酸、丙酮、乙腈、苯甲醚、乙酸丁酯、氯苯、異丙苯、二甲基亞砷、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、乙二醇、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、異丙醚、乙酸異丙酯、甲醇、乙酸甲酯、甲乙酮、甲基異丁基酮、N-甲基吡咯啉酮、第三丁醇、第三丁基甲基醚、四氫呋喃及甲苯。

化學合成

【0032】 化合物1，(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈，可如Von Nussbaum等人(美國專利第8,288,402號)所述製備，其全部內容以引用之方式併入本文。或者，可以使用Schirmer等人之方法，如美國公開申請第2018/0072685號中所述，該申請以引用之方式整體併入本文。

【0033】 Von Nussbaum等人之方法在美國專利第8,288,402號中描述。從3-氟-4-甲基苄腈開始，化合物1以10步產生，總產率為理論值之4.45%。圖1詳細顯示了合成中之中間步驟。最後一步係N-甲基化，然後藉由對掌性層析法將外消旋烯丙基酯分離成化合物1之鏡像異構物。藉由將層析溶離份濃縮為無定形固體來獲得S-鏡像異構物。合成之進一步細節可以在Von Nussbaum等人專利之實例33中找到。

【0034】 Schirmer等人提供了化合物1之改進之合成，如美國公開申請第2018/0072685號中提供之流程中所述。改進之方法有兩種變體，方法變體(A)以8個步驟提供化合物1(參見U.S. 2018/0072685之流程7、2及3)，理論總產率之17%以上，無需層析純化中間體。方法變體(B)(參見U.S. 2018/0072685之流程

7、4、5及6)以9個步驟提供化合物1，同樣不進行中間體之層析純化，總產率視反應管理而定，如在U.S. 2018/0072685中詳細描述。

【0035】 化合物1為白色至黃色固體，熔點為232°C。它被認為係中性的並且不容易形成鹽。在正常儲存條件下，化合物1不吸濕。化合物1幾乎不溶於水，極微溶於乙醇，可溶於丙酮。

醫藥組合物

【0036】 含有(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲脒(化合物1)或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物作為活性成分之組合物可有利地用於治療慢性肝病。雖然化合物1或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物可以單獨給藥，但較佳將其作為調配物提供。組合物或劑型可以單獨給藥或投與，或與其他藥劑組合投與，包括一種或多種稀釋劑、崩解劑、界面活性劑或潤滑劑。調配物還可以將化合物1與另一種醫藥活性劑組合遞送給患者。

【0037】 如本文所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含預定量或比例之特定成分之產物，以及直接或間接由特定量之特定成分之組合產生之任何產物。與醫藥組合物有關之該術語意欲涵蓋包含一種或多種活性成分，及包含惰性成分之任選之醫藥學上可接受之載劑的產物，以及直接或間接由任何兩種或更多種成分之組合、複合或聚集，或一種或多種成分之解離，或一種或多種成分之其他類型之反應或相互作用所產生之產物。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一旦精細締合，且接著必要時使產物成形成所要調配物來製備醫藥組合物。在醫藥組合物中，活性目標化合物之含量足以對疾病之過程或病症產生所需之效果。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由混合本發

明之化合物與醫藥學上可接受之載劑所製備之任何組合物。該等組合物分別根據常規之混合、製粒或包衣方法製備，並含有0.1至75%，較佳1至50%之活性成分。

【0038】 「醫藥學上可接受」係指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容並且對其接受者無害。用於口服之醫藥組合物可以根據製備醫藥組合物之技術中已知之任何方法製備，並且此等組合物可以含有一種或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群之試劑，以提供醫藥學上雅致及可口之製劑。

【0039】 錠劑含有活性成分與無毒之醫藥學上可接受之賦形劑之混合物，該等賦形劑適用於製備錠劑，包括但不限於稀釋劑、崩解劑、界面活性劑及潤滑劑。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可為未塗佈的，或可藉由已知技術來塗佈以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且從而在較長時期內提供持續之作用。錠劑可藉由視情況與醫藥學上可接受之成分一起壓縮或模製活性成分而製得。經壓縮之錠劑可藉由於適合之機器中將視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑混合之呈諸如粉末或顆粒之自由流動形式之活性成分壓縮來製備。模製錠劑可藉由在合適機器中模製以惰性液體稀釋劑沾濕之粉末狀活性成分與合適載劑之混合物來製成。錠劑可以如以下實例中所述製備，或如PCT申請案WO 2017/081044(May等人)中所述製備，其全部內容併入本文。

【0040】 用於經口用途之調配物亦可作為硬明膠膠囊存在，其中活性成分係與惰性固體稀釋劑混合，該惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土；或

作為軟明膠膠囊存在，其中活性成分係與水或油性介質混合，該油性介質例如花生油、液體石蠟或橄欖油。特別地，本發明之醫藥組合物可包含液體填充之膠囊劑型，其中活性成分在液體及半固體賦形劑之某些組合中處於溶液中。

【0041】 用於口服給藥之組合物也可以配製成含有活性成分之水性懸浮液，該活性成分與適於製備水性懸浮液之賦形劑混合。可以藉由將活性成分懸浮在合適之油中來配製油性懸浮液。也可以使用水包油乳液。適於藉由加入水製備水性懸浮液之可分散粉末及顆粒提供活性成分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一種或多種防腐劑之混合物。化合物1之口服懸浮液可如PCT申請案WO 2017/081044(May等人)中所述製備。

【0042】 本發明之活性成分可以口服立即釋放(IR)調配物或持續釋放調配物形式給藥。「持續釋放」係指相對於藥劑之常規調配物之口服給藥，在長時間內，以有效地在全身血液循環中達到治療量之藥劑或其活性代謝物之速率從劑型中釋放活性劑。藥劑之釋放在延長之數小時內發生，例如，在至少6小時之時間內，在至少8小時之時間內，在至少12小時之時間內，或在至少24小時之時間內發生。

【0043】 化合物1可以藉由靜脈內(i.v.)輸注給藥。適用於靜脈內投與之化合物1之溶液可如PCT公開申請案第WO 2017/081044號(May等人)中所述製備。

【0044】 合適之局部調配物及劑型包括軟膏、乳膏、凝膠、洗劑、糊劑等，如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第21版, University of the Sciences in Philadelphia, 2005)中所述。軟膏係半固體製劑，通常基於石蠟油或其他石油衍生物。如熟習此項技術者所理解的，待使用之特定軟膏基劑係提供最佳藥物遞送之特定軟膏基質，並且較佳地，還提供其他所需特徵，例如滑潤性等。乳膏係黏性液體或半固體乳液，可以係水包油或油包水。乳膏基劑為可

水洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為「內部」相，其通常由石蠟油及諸如十六醇或十八醇之脂肪醇組成。儘管並非必需，但水相按體積計算通常超過油相，且通常含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑通常為非離子、陰離子、陽離子或兩性介面活性劑。凝膠為半固體、懸浮型系統。單相凝膠含有基本上均勻分佈在整個載劑液體中之有機大分子(聚合物)，該載劑液體其通常係含水的，但也較佳含有醇如乙醇或異丙醇及任選之油。為製備均勻之凝膠，可添加諸如乙醇或甘油之分散劑，或膠凝劑可藉由研製、機械混合或攪拌或其組合來進行分散。洗劑係在沒有摩擦之情況下投與於皮膚表面之製劑，並且通常係液體或半液體製劑，其中固體顆粒(包括活性劑)存在於水或醇基劑中。洗劑通常係細碎固體之懸浮液，通常含有懸浮劑以產生更好之分散體，以及用於定位及保持活性劑與皮膚接觸之化合物。糊劑係半固體劑型，其中活性劑懸浮在合適之基劑中。根據基劑之性質，糊劑分為脂肪糊劑或由單相水凝膠製成之糊劑。

【0045】 局部調配物中可包含熟習此項技術者已知之各種添加劑。例如，可以使用溶劑(包括相對少量之醇)來溶解某些藥物。其他任選之添加劑包括遮光劑、抗氧化劑、香料、著色劑、膠凝劑、增稠劑、穩定劑、界面活性劑等。還可以加入其它試劑，例如抗微生物劑，以防止儲存時之腐敗，即抑制微生物如酵母及黴菌之生長。對於彼等具有經由皮膚或黏膜組織之異常低滲透率之藥物，可能需要在調配物中包含滲透增強劑。該調配物還可含有減輕刺激之添加劑，以最小化或消除由藥物、增強劑或劑型之其它組分引起之皮膚刺激或皮膚損傷之可能性。調配物還可含有生理學上可接受之賦形劑或其他微量添加劑，例如香料、染料、乳化劑、緩衝劑、清涼劑(例如薄荷醇)、抗生素、穩定劑等。在某些情況下，一種組分可以提供一種以上功能。

【0046】 局部調配物中活性劑之濃度可以變化很大，並且視多種因素而定，包括待治療之疾病或病症，活性劑之性質及活性，所需效果，可能之不良反應，活性劑到達其預期靶標之能力及速度，以及患者及醫生之特定知識內之其他因素。調配物通常含有約0.1 wt%至50 wt%活性劑，較佳0.1 wt%至5 wt%活性劑，最佳5 wt%至20 wt%活性劑。

【0047】 可以將本發明之醫藥組合物配製成用於藉由肌內或皮下注射給藥之儲庫調配物。儲庫調配物係活性成分之有效、良好耐受、持續或延遲釋放組合物，其治療有效歷時數週，例如至少一週、至少兩週、至少三週、至少四週、至少五週或至少六週或更長時間。除活性劑外，其他成分可用於本發明之儲庫調配物中，包括界面活性劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑、等滲劑、分散劑、潤濕劑、填充劑、溶劑、緩衝劑、穩定劑、潤滑劑及增稠劑。也可以使用其他成分之組合。儲庫調配物中活性成分之量視所治療之慢性肝病之嚴重程度而定。

【0048】 本發明之組合物可以單位劑型提供且可藉由製藥技術中熟知之任何方法製備。術語「單位劑型」係指單劑量，其中所有活性及非活性成分在合適之系統中組合，使得患者或向患者投與藥物之人可以打開整個劑量包含在其中的單個容器或包裝，並且不必將來自兩個或更多個容器或包裝中之任何組分混合在一起。單位劑型之典型實例係用於口服給藥之錠劑或膠囊劑。單位劑型之此等實例不意欲以任何方式進行限制，而僅僅代表單位劑型之製藥技術中之典型實例。

【0049】 本發明之組合物還可以作為試劑盒提供，其中提供兩種或更多種組分，其可以係活性或非活性成分、載劑、稀釋劑等，該等組分與由患者或者將藥物投與患者之人來製備實際劑型之說明書一起提供。此等試劑盒可以具有包含在其中的所有必需之材料及成分，或者它們可以包含使用或製造必須由患者

或將藥物投與於患者之人獨立獲得之材料或組分之說明書。

NAFLD及NASH

【0050】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)基本上係脂肪在肝臟中積聚之病症(脂肪變性)。該術語涵蓋了從單純性脂肪變性到非酒精性脂肪性肝炎、纖維化及肝硬化之疾病之漸進性範圍。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)定義為存在與肝臟炎症及肝細胞損傷(脂肪性肝炎)共存之脂肪變性(肝臟脂質積聚)。NASH係一種更晚期之NAFLD形式，其中發生肝損傷，並且單純性良性脂肪變性可演變為纖維化及肝硬化，導致終末期肝病，包括肝細胞癌之發展 (Staels, B.等人, Hepatology, 2013, **58**:1941-1952)。

【0051】 NAFLD係世界範圍內最常見之肝臟疾病，在西方人群中患病率為15%-30%，並且係由肝臟內甘油三酯積聚引起的。然而，在超重人群中之患病率增加到58%，在肥胖人群中之患病率增加到98%。超過四分之一之患有NAFLD成人被認為患有NASH，此係基於血清轉胺酶水準升高及肝損傷之其他可識別原因之缺失。NASH之明確診斷目前基於組織學證據，不僅包括肝細胞中脂肪堆積(脂肪變性)，還包括肝細胞損傷及死亡及炎症細胞之累積。因為患有NASH之肝臟比患有孤立性脂肪變性之肝臟受到更大損傷，因此NASH比孤立性脂肪變性更可能導致進行性肝纖維化及最終與肝臟相關之疾病及死亡 (Diehl, A.M.及Day, C., N. Engl. J. Med., 2017, **377**:2063-72)。

【0052】 一些研究表明，肥胖與慢性脂肪組織炎症有關，並且在肥胖早期階段，已證實脂肪組織被促炎細胞，如淋巴細胞、肥大細胞、自然殺傷細胞及嗜中性球浸潤 (Elgazar-Carmon, V.等人, J. Lipid Research, 2008, **49**:1894-1903; Feuerer, M.等人, Nature Medicine, 2009, **15**:930-939; Liu, J.等人, Nature Medicine, 2009, **17**(8):940-946; Nishimura, S.等人, Nature Medicine, 2009, **15**(8):914-921;

Weisberg, S. P.等人, J. Clin. Invest., 2003, **112**:1796–1808; Winer, D.A.等人, Nature Medicine, 2011, **17**(5):610-618; 及 Xu, J.等人, J. Clin. Invest., 2003, **112**:1821–1830)。脂肪炎症也與胰島素抵抗之發展有關 (Ouchi, N.等人, Nature Reviews Immunol., 2011, **11**:85-97; Osborn, O.及 Olefsky, J. M., Nature Medicine, 2012, **18**(3):363-374; 及 Sun, S.等人, Annul. Rev Nutr., 2012, **32**:261-286)。胰島素抵抗可以反過來獨立地促成促炎及促纖維化狀態並導致NASH/NAFLD。嗜中性球參與作為肥胖之特徵之炎症，NE對於調節嗜中性球介導之脂肪組織及肝臟炎症之調控係至關重要的。作為NE抑制劑，預期化合物1具有胰島素敏化劑及抗炎特性，可用於治療NASH/NAFLD (Talukdar, S., Olefsky, J. M.等人, Nature Medicine, 2012, **18**(9):1407-1412)。

【0053】 用重組鼠NE處理之小鼠表現出葡萄糖耐受不良，而餵食高脂肪飲食(HFD)之NE敲除小鼠(NEKO)與野生型對照相比具有受保護之表型，即體重增加減少、白色脂肪組織及肝臟重量較低、較高之葡萄糖耐量、較低之空腹胰島素濃度、較高之肝臟及脂肪組織胰島素敏感性，以及脂肪及肝臟嗜中性球浸潤之減少(Talukdar等，2012)。在同一項研究中，用NE抑制劑GW311616A治療HFD小鼠也保護了正常表型、改善了葡萄糖耐量，並且在葡萄糖鉗/示蹤研究中證實了外周及肝胰島素敏感性之增加。同樣，Mansuy-Aubert等人發現NE無效(Ela2^{-/-})小鼠及A1AT轉基因小鼠對高脂飲食(HFD)誘導之體重增加、胰島素抵抗、炎症及脂肪肝具有抗性。NE抑制劑GW311616A逆轉HFD餵養小鼠之胰島素抵抗及體重增加 (Mansuy-Aubert, V.等人, Cell Metabolism, 2013, **17**:534-548)。

【0054】 此外，已經闡明了NE介導胰島素抗性之機制。在餵食HFD之小鼠中，肝臟嗜中性球浸潤及NE活性升高，與NASH肥胖患者之肝臟中之觀察結果

一致 (Rensen, S.等人, Am. J. Pathol., 2009, **175**:1473-1482)。更具體地，肝門炎症浸潤物中之嗜中性球之存在與人類疾病進展至NASH相關 (Gadd, V.L.等人, Hepatology, 2014, **59**(4):1393-1405)。與此觀察結果一致，嗜中性球與淋巴細胞比率已被提議作為預測NAFLD患者NASH及晚期纖維化之潛在新型生物標誌物 (Alkhoury, N.等人, Liver International, 2012, **32**(2):297-302)。用NE處理肝細胞導致細胞胰島素抗性。已顯示細胞外NE進入細胞內空間並介導胰島素受體受質1(Irs1)之降解 (Houghton, A. M.等人, Nature Med., 2010, **16**(2):219-223; Houghton, A. M., Cell Cycle, 2010, **9**(9):1732-1737)。在胰島素反應研究中，顯示NEKO動物具有更高之胰島素信號傳導度量，如與WT對照相比，Akt磷酸化增加所證明 (Talukdar 2012)。相反，重組NE之投與導致小鼠肝臟及脂肪組織中之基礎及胰島素刺激之Irs1及p-Akt信號傳導減少，並且在原代小鼠及人肝細胞中，阻止胰島素抑制胰高血糖素刺激之肝細胞葡萄糖輸出之能力。

【0055】 迄今為止，尚無任何人體臨床試驗證明任何擬議之NAFLD/NASH治療方法之療效。然而，已經開發了許多模擬此等疾病之動物模型。肥胖與NAFLD之間之強烈關聯刺激了各種飲食誘導之肥胖(DIO)齧齒動物模型之發展，此等模型模擬了NASH之病因及自然史。當餵食高脂肪、高膽固醇(致肥胖)飲食時，不同品系之小鼠對NASH表現出不同之易感性。使用之最常見品系係C57BL/6小鼠，其顯示對致肥胖飲食之高度易感性。與常用之BALB/c及C3H/HeN小鼠相比，此等小鼠也易於發展飲食誘導之肝臟壞死性炎症及纖維化。參見Hansen, H. H.等人 (Drug Discovery Today, 2017, **22**(11):1707-1718。)

【0056】 Zang等人研究了嗜中性球及NE抑制劑sivelestat在餵食高脂肪、高膽固醇飲食之C57BL/6J ApoE^{-/-}小鼠中之作用 (Zang, S. F.等人, Cell Biochemistry Biophysics, 2015, **73**(2):479-487; Zang, S. F.等人, Chinese J. Hepatology, 2017,

25(5):371-376))。同一研究小組研究了嗜中性球彈性蛋白酶與其天然抑制劑 α 1-抗胰蛋白酶(A1AT)之間之不平衡，以及與正常患者相比，受影響患者之NAFLD之組織學進展。他們發現，NE:A1AT比值增加與NASH患者之肝臟炎症相關 (Zang, S. F.等人, Clinical Exper. Pharm. Physiology, 2016, **43**(1):13-21)。

治療性投與及劑量

【0057】 術語「投與(administration of)」或「投與(administering a)」化合物1應理解為表示將(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或鹽、溶劑化物、鹽之溶劑化物或多晶型物以一定形式提供至需要治療之個體，該形式能夠以治療有用形式及治療有效量引入該個體體內，包括但不限於口服劑型，例如錠劑、膠囊、糖漿、懸浮液等。

【0058】 慢性肝病之「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」均指降低慢性肝病之症狀或體征之頻率(包括完全消除它們)，避免慢性肝病之發生及/或減少慢性肝病之症狀或體征之嚴重程度。術語「慢性肝病」包括但不限於非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0059】 術語「治療有效量」係指在合適之組合物及合適之劑型中之治療所述疾病之足夠量之化合物1。「治療有效量」將視化合物、導致慢性肝病之病狀之嚴重度以及欲治療之患者之年齡、體重等而變化。

【0060】 用於治療慢性肝病之本發明方法需要將化合物1或含有化合物1，或鹽、溶劑化物、鹽之溶劑化物或多晶型物之醫藥組合物投與需要此治療之患者。化合物及/或醫藥組合物較佳口服給藥。已知各種遞送系統(例如，包封在脂質體、微粒、微膠囊、膠囊等中)可用於投與化合物1及/或組合物。化合物及/或醫藥組合物可藉由立即釋放(IR)或持續釋放劑型遞送。

【0061】 將有效治療患者之慢性肝病之化合物1、醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物之量將視疾病之特定性質而定，並且可以藉由此項技術中已知之標準臨床技術來確定。此外，可視情況採用活體外或活體內測定來幫助確定最佳劑量範圍。任何特定個體之具體劑量水準將視多種因素而定，包括組合物之活性、年齡、體重、一般身體及心理健康狀況、遺傳因素、環境影響、性別、飲食、給藥時間、給藥途徑、排泄率及所治療病症之嚴重程度。

【0062】 較佳地，劑型適於每天三次、兩次或一次投與患者。更佳地，每天服用一次治療有效量。或者，可以每隔一天、每隔三天、每隔四天或每週一次服用劑量。給藥可以單獨提供或與其他藥物組合提供，並且可以持續有效治療慢性肝病所需之時間。

【0063】 化合物1可以與一種或多種另外之治療劑組合投與。在一個實施例中，化合物1可以與其他NE抑制劑一起投與。此類NE抑制劑包括但不限於silevestat (ONO-5046; Elaspol®; Ono Pharmaceutical)；內源性絲胺酸蛋白酶抑制劑 (SERPINs)； α -1抗胰蛋白酶 (AAT)；彈性蛋白酶抑制劑(Tiprelestat; Proteo, Inc.)； α -1蛋白酶抑制劑 (α -1 PI; Prolastin®, GrifolsUSA; Zemaira®, CLS Behring LLC; Aralast®, Baxter)；MR-889 (米地司坦 (midesteine))；GW311616A (GlaxoWellcome)；GW475151 (GlaxoWellcome)；1,2,5-噻二唑啉-3-酮 (ICI 200,880)；AX-9657；freselest (ONO-6818; Tocris Bioscience)；avelestat (AZD9668; AstraZeneca)；及BAY-678 (Tocris Bioscience)。

【0064】 在另一個實施例中，化合物1可以與另一種或多種治療劑組合投與，該或該等治療劑藉由除抑制嗜中性球彈性蛋白酶之外之機制來治療或改善NAFLD或NASH。此類治療劑包括但不限於Elafibranor® (GFT505; Genfit)，

PPAR α 及 δ 促效劑； seladelpar (MBX-8025; Cymabay Therapeutics)，選擇性 PPAR δ 促效劑； Regenerate® (奧貝膽酸; Intercept Pharmaceuticals, Inc.)，法尼醇 X受體促效劑； Aramachol™ (Galmed Pharmaceuticals)，硬脂醯CoA去飽和酶-1 抑制劑； cenicriviroc (CVC; Allergan)，CCR2及CCR5趨化因子抑制劑；二十碳五烯酸 (EPA-E, Mochida Pharmaceuticals)，抑制ROS產生；恩利卡生(Conatus Pharmaceuticals)，半胱天冬酶抑制劑； Crestor® (羅素伐他汀(rosuvastatin); AstraZeneca)； GR-MD-02 (Galectin Therapeutics)，半乳凝素-3抑制劑； GS-0976 (Gilead)，乙醯CoA羧化酶抑制劑；司隆色替(GS-4997; Gilead)，ASK1抑制劑； GS-6624 (simtuzumab, Gilead)，LOXL2抑制劑； GS-9674 (Gilead)，法尼醇X受體促效劑； LJM452及LJM763 (Novartis)，法尼醇X受體促效劑； Lipitor® (阿托伐他汀, Pfizer)，降脂劑； MGL-3196 (Madrigel)，選擇性甲狀腺激素受體促效劑； BMS-986036 (Bristol Myers Squibb)，聚乙二醇化FGF21； NGM282 (NGM Biopharmaceuticals)，人FGF19之非致瘤性類似物； Pravacol® (普伐他汀, Bristol-Myers Squibb) 降脂劑； Procysbi® (重酒石酸巯基乙胺, Horizon)； TERN-101 (Terns Pharmaceuticals Inc.)，法尼醇X受體(FXR)促效劑； TERN-201 (Terns Pharmaceuticals Inc.)，氨基脲敏感之胺氧化酶(SSAO)抑制劑；泰魯司特(tipelukast) (MN-001; MediciNova, Inc.)，白三烯(LT)受體拮抗劑； volixibat (SHP-626; Shire)，回腸鈉膽汁酸共轉運蛋白抑制劑；及 Xenical® (奧利司他(orlistat), Roche)，降脂劑。

【0065】 慢性肝病NAFLD及NASH經常發生在患有糖尿病之患者身上。因此，將化合物1與意欲治療或改善糖尿病作用之藥物聯合給藥可能係特別合適的，其中彼等藥物不同於胰島素或其衍生物，尤其若彼等藥物在NAFLD或NASH治療中也顯示出療效，則更是如此。在一個實施例中，合適之抗糖尿病

劑包括但不限於利拉魯肽(例如，來自Novo Nordisk之Victoza®；來自Novo Nordisk之Saxenda®)；杜拉魯肽(Trulicity®; Eli Lilly)；阿卡波糖(Precose®; Bayer)；阿必魯泰(albiglutide) (Tanzeum®; GlaxoSmithKline)；阿格列汀(alogliptin) (Nesina®; Takeda)；甲磺酸溴隱亭(bromocriptine mesylate) (Cycloset®; Salix Pharmaceuticals)；卡格列淨 (Invokana®; Janssen Pharmaceuticals)；達格列淨 (Farxiga®; AstraZeneca)；依帕列淨 (Jardiance®; Boehringer Ingelheim)；伊格列淨 (Suglat®; Astellas Pharma)；格列美脲(glimepiride) (Amaryl®; Sanofi-Aventis)；格列本脲(glyburide) (DiaBeta®; Sanofi-Adventis)；魯格列淨 (Lusefi®; Taisho Pharmaceutical)；二甲雙胍(metformin)；米格列醇(miglitol) (Glyset®; Pfizer)；普羅布考(probucol)；瑞格列奈(repaglinide) (Prandin®; Novo Nordisk)；吡格列酮 (Actos®)；羅格列酮(Avandia®)；沙格列汀(saxagliptin) (Onglyza®; AstraZeneca)；司美魯肽 (Ozempic®; Novo Nordisk)；及西他列汀(sitagliptin) (Januvia®; Merck)。

【0066】 用於口服給藥之化合物1之劑量範圍可以以在一定給藥頻率下給藥之藥物總量來表示。根據上述因素，可以適當地每天投與一定量之活性成分一次或多次。例如，劑量可以每天服用一次、每天服用兩次、每天服用三次、每天服用四次或更多次。合適之劑量範圍為0.1 mg至100 mg、較佳1 mg至20 mg、每天一次或多次。合適之劑量通常為0.10 mg、0.15 mg、0.20 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg、1 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg或100 mg每天一次或多次。較佳地，每天一次投與1 mg、2 mg、5 mg、10 mg或20 mg之劑量。

【0067】 或者，用於口服給藥之化合物1之劑量範圍可以用體重依賴性劑量

表示。合適之劑量通常係每千克體重0.001 mg至1 mg藥物(mg/kg)，每天一次或多次。合適之重量依賴性劑量通常為0.001 mg/kg、0.0015 mg/kg、0.002 mg/kg、0.0025 mg/kg、0.005 mg/kg、0.0075 mg/kg、0.01 mg/kg、0.02 mg/kg、0.025 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg、0.05 mg/kg、0.06 mg/kg、0.07 mg/kg、0.08 mg/kg、0.09 mg/kg、0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg、0.25 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg或1 mg/kg，每天一次或多次，較佳0.01 mg/kg、0.02 mg/kg、0.05 mg/kg、0.1 mg/kg或0.2 mg/kg，每天一次。劑量範圍可以藉由熟習此項技術者已知之方法容易地確定。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療患者及特定投藥模式而變化。

確定治療效果

【0068】 可以在熟習此項技術者已知之慢性肝病之實驗動物模型中測試本發明之方法及組合物之有效性。特別地，上述NAFLD及NASH之飲食誘導之肥胖(DIO)齧齒動物模型係合適的。此等模型通常使用C57BL/6小鼠，其顯示出對致肥胖飲食之高度易感性。此等小鼠也容易發展飲食誘導之肝臟壞死性炎症及纖維化，類似於人類之相同病症。參見Hansen, H. H.等人 (Drug Discovery Today, 2017, **22**(11):1707-1718。)

【0069】 例如，在一個模型中，DIO小鼠每天藉由口服強飼法(QD或BID)投與化合物1。匹配對照DIO小鼠僅接受媒介物。觀察動物數週至數月之時間，包括監測它們的體重及其他參數。人道地處死小鼠，收集末梢血液樣品，並檢查肝臟及其他器官之兩組小鼠之間之差異。可以比較許多參數，包括肝酶、血漿脂質、各種標誌物基因之表達、炎症標誌物及NAFLD活性評分，包括纖維化形成程度。

【0070】 本發明之方法及組合物在治療慢性肝病中之功效還可以在根據美國

食品及藥物管理局(FDA)及其他國際機構提出之適當標準及道德準則進行之人臨床試驗中進行評估。在通常在健康志願者中進行之1期臨床試驗中確定藥物之一般安全性及藥代動力學後，在患有待治療病症或目標疾病之患者中進行評估藥物之安全性及有效性之2期試驗。通常，此等試驗係雙盲及對照的，並且可以係劑量範圍的。3期研究藉由研究特定劑量下之目標人群，以及視情況將該藥物與其他藥物聯合使用，收集更多關於安全性之資訊並試圖證明其有效性。

【0071】 以下實例藉助於說明且非藉助於限制來提供。

實例

實例1. 錠劑之製備

【0072】 化合物1，(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈，可配製成口服使用之錠劑。此等錠劑之製造使用標準之製藥過程技術。以下實例中之所有非活性藥物成分均符合美國藥典(USP)、國家處方集(NF)、歐洲藥典(Ph. Eur.)及/或日本藥典(Ph. Jap.)之要求，如所指出，並根據所示標準中指定之每種成分之專論進行測試及發佈。批料大小根據特定臨床目的所需之量而變化。以下兩個實例表明了示例性劑量之定性/定量組成，並且用於說明目的。應理解，本發明考慮了額外之劑量大小及批量。

【0073】 實例1a. 製備0.5 mg錠劑。0.5 mg口服錠劑之批料組合物示於表1中。

表1

組合物	參考品質標準	混合物百分比	量(g)
顆粒內			
微粉化之化合物1	內部	0.588%	17.50
羥丙基纖維素 5 cP	Ph. Eur., USP/NF	2.00%	59.50
交聯羧甲基纖維素鈉	Ph. Eur., USP/NF, Ph.	4.00%	119.0

	Jap.		
乳糖一水合物	Ph. Eur., NF	92.41%	2,749.3
大量純淨水 ¹	N.A.	N.A.	N.A.
顆粒外			
硬脂酸鎂	Ph. Eur., Ph. Jap.	1.00%	29.8
薄膜包衣			
白漆	Opadry™ 白色 ²	N.A.	122.50
大量純淨水 ¹	N.A.	N.A.	N.A.
總計			3,097.6

¹大量純淨水用作在製造過程中移除之溶劑。

²含有：羥丙甲纖維素 15 cP, Ph. Eur., NF, Ph. Jap.；聚乙二醇, Ph. Eur., USP, Ph. Jap.；二氧化鈦, Ph. Eur., 指令95/45/EC, USP, Ph. Jap。

【0074】 使用表1中指定之量，將微粉化之化合物1、交聯羧甲基纖維素鈉及乳糖一水合物在流化床造粒機中混合。加入羥丙基纖維素在水中之溶液作為造粒液。在造粒、乾燥、研磨及篩分後，添加顆粒外之硬脂酸鎂。將最終混合物壓製成錠劑，測試其質量、厚度之均勻性及抗壓碎性。錠劑用Opadry™之水溶液包衣。目視檢查包衣錠劑之缺陷。具有可見包衣缺陷之錠劑被丟棄。

【0075】 實例1b. 製備1及5 mg錠劑。1 mg及5 mg口服錠劑之批料組合物分別顯示在表2及3中。

表2

組分	參考品質標準	混合物百分比	量(g)
顆粒內			
微粉化之化合物1	內部	1.19%	40.4
乳糖一水合物	USP/NF, Ph. Eur., Ph. Jap	45.91%	1,560.8
羥丙基纖維素	USP/NF, Ph. Eur., Ph. Jap	2.00%	68.0
交聯羧甲基纖維素鈉	Ph. Eur., NF, Ph. Jap.	4.00%	136.0
大量純淨水 ¹	N.A.	N.A.	N.A.
顆粒外			
微晶纖維素	NF, Ph. Eur., Ph. Jap.	45.91%	1,560.8
硬脂酸鎂	NF, BP/Ph. Eur., Ph. Jap.	1.00%	34.0
薄膜包衣			
白漆	Opadry™ II 白色 ²	N.A.	140.0
大量純淨水 ¹	N.A.	N.A.	N.A.
總計			3,400.0

¹大量純淨水用作在製造過程中移除之溶劑。

²含有：聚乙烯醇, Ph. Eur., USP, FCC, Ph. Jap.；聚乙烯二醇, Ph. Eur., USP, FCC, JECFA, Ph. Jap.；二氧化鈦, Ph. Eur., USP, FCC, Ph. Jap., Chp, GB；滑石, USP, FCC, Ph. Eur., Ph. Jap., JECFA。

表3

組分	參考品質標準	混合物百分比	量(g)
顆粒內			
微粉化之化合物1	內部	5.96%	60.8
乳糖一水合物	USP/NF, Ph. Eur., Ph. Jap	43.52%	443.9
羥丙基纖維素	USP/NF, Ph. Eur., Ph. Jap	2.00%	20.4
交聯羧甲基纖維素鈉	Ph. Eur., NF, Ph. Jap.	4.00%	40.8
大量純淨水 ¹	N.A.	N.A.	N.A.
顆粒外			
微晶纖維素	NF, Ph. Eur., Ph. Jap.	43.52%	443.9
硬脂酸鎂	NF, BP/Ph. Eur., Ph. Jap.	1.00%	10.2
薄膜包衣			
白漆	Opadry™ II 白色 ²	N.A.	42.0
大量純淨水 ¹	N.A.	N.A.	N.A.
總計			1,062.0

¹大量純淨水用作在製造過程中移除之溶劑。

²含有：聚乙烯醇, Ph. Eur., USP, FCC, Ph. Jap.；聚乙烯二醇, Ph. Eur., USP, FCC, JECFA, Ph. Jap.；二氧化鈦, Ph. Eur., USP, FCC, Ph. Jap., Chp, GB；滑石, USP, FCC, Ph. Eur., Ph. Jap., JECFA。

【0076】 使用表2及3中指定之量，將微粉化之化合物1、交聯羧甲基纖維素鈉及乳糖一水合物在高剪切造粒機中混合。加入羥丙基纖維素在水中之溶液作為造粒液。在造粒、乾燥、研磨及篩分後，添加顆粒外之微晶纖維素及硬脂酸鎂，在添加硬脂酸鎂之前測試混合均勻性。將最終混合物壓製成錠劑，測試其質量、厚度之均勻性及抗壓碎性。錠劑用Opadry™ II之水溶液包衣。目視檢查包衣錠劑之缺陷。具有可見塗層缺陷之錠劑被丟棄。

實例2. 化合物1對DIO小鼠葡萄糖耐量之影響

【0077】 方法。雄性DIO(飲食誘導之肥胖)小鼠(C57BL/6NTac DIO MPF, n = 35)購自Taconic Biosciences(Rensselaer, NY)。藉由給雄性C57BL/6小鼠從6至16週齡餵食高脂肪飲食(HFD, D12492; Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ)來製備DIO小鼠。在整個研究期間保持12小時光照週期。每天監測室溫並保持在22-25°C。在7天之設施適應期及整個研究期間，將DIO小鼠單獨圈養並保持HFD。在適應期間每天一次給所有小鼠投與媒介物(5%DMSO/3%乙醇/92%花生油)。

【0078】 在設施適應7天后，基於體重及空腹(6小時)血糖將DIO小鼠隨機分成4組，每組8只，用於接受媒介物、羅格列酮30 mg/kg/天，或3.0 mg/kg/天或15 mg/kg/天之化合物1。每天早上藉由口服強飼法投與化合物歷時6週。在整個研究期間，劑量體積維持在5 ml/kg。化合物1以粉末形式提供，並且每週新鮮配製。羅格列酮(批號FOJ407)由CBIN提供；羅格列酮也係每週新鮮配製的。羅格列酮(Avandia®)係噻唑啉二酮類中之抗糖尿病藥物。

【0079】 在第一次給藥後第7天、第14天、第21天及第35天，藉由尾夾從餵食動物每週獲得全血，用於測量非空腹血糖(StatStrip®; Nova Biomedical, Waltham, MA)。在基線及之後每週，在葡萄糖測量之前記錄體重。在空腹小鼠中在基線(第-1天)、之後第28天及第42天進行口服葡萄糖耐量試驗。在空腹期間1小時後投與羅格列酮或化合物1。在空腹6小時結束時，用葡萄糖(2 g/kg, 10 ml/kg, 藉由口服強飼法)激發小鼠。在葡萄糖負荷後0、20、40、60、90及120分鐘，藉由尾夾獲得血液樣品，用於藉由StatStrip評估血糖。使用小鼠/大鼠胰島素試劑盒(MSD #K152BZC; Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD)從OGTT之0時間血液樣品測量血清胰島素。

【0080】 使用CO₂吸入及誘導氣胸來終止動物。在給藥後0.5 hr處死來自每個

處理組之四隻小鼠，並在給藥後4小時處死四隻小鼠。藉由心臟穿刺獲得末梢血液樣品(K2EDTA)並加工成血漿以測定化合物濃度。記錄器官重量(肝臟，附睪脂肪)。

【0081】 **結果**。所有資料表示為組平均值 $\pm$ SEM。使用JMP(SAS軟體)分析資料。使用終末體重來計算所有標準化。所有指定之動物完成了研究。接受3 mg/kg化合物1之一只動物被鑒定為幾個測量參數(Mahalanobis, T^2)之異常值，並從所有分析中消除。將對應於每只動物之0、30、60、90及120分鐘時間點之間之梯形面積之總和相加，以從OGTT資料獲得葡萄糖之曲線下面積(AUC)。使用Oneway ANOVA(*, $p < 0.05$)測定與媒介物相比之治療效果，然後在適當時進行Dunnett檢驗。

【0082】 **體重**。18週齡DIO小鼠之體重平均為 42.5 ± 0.4 g，在基線時與媒介物相比，對於任何治療組無顯著差異(對於媒介物、羅格列酮，及3及15 mg/kg之化合物1，分別為 42.2 ± 0.7 、 42.8 ± 1.0 、 42.8 ± 1.1 及 42.8 ± 1.0)。如圖2A所示，在6週研究期間，所有治療組之體重與基線相比均增加。處理6週後投與羅格列酮之小鼠比媒介物處理之動物顯著更重(49.4 ± 0.7 對 55.0 ± 1.4 g)。雖然如圖2B所示，在研究結束時，與媒介物相比，沒有發現化合物1對體重之統計學顯著影響(對於媒介物及3 mg/kg及15 mg/kg之化合物1，分別為 49.4 ± 0.7 、 49.8 ± 0.9 及 47.3 ± 1.1 g)，但是與媒介物相比，15 mg/kg之化合物1顯示出顯著更低之體重生長速率(對於媒介物及化合物1，分別為 $14 \pm 1.8\%$ 及 $6.9 \pm 1.8\%$)。參見圖2C及2D。

【0083】 **血糖**。18週齡小鼠之血糖(空腹)平均為 163.1 ± 3.9 mg/dL，在研究開始時與媒介物相比無顯著差異(對於媒介物、羅格列酮，及3及15 mg/kg之化合物1，分別為 163.0 ± 12.7 、 164.0 ± 4.0 、 160.3 ± 5.7 及 164.6 ± 7.3 mg/dL)。隨著研究

之進展，在所有治療組(包括媒介物治療之小鼠)中，與基線值相比，空腹血糖降低。治療6週後，羅格列酮治療小鼠之空腹血糖與基線相比降低了23%(164.0 ± 4 到 125.8 ± 4.8 mg/dL)；然而，與媒介物相比，第35天之進食葡萄糖沒有顯著差異(134.5 ± 6.9 對 125.5 ± 4.5 mg/dL)。在治療6週後，對於15 mg/kg劑量，化合物1治療之小鼠之空腹血糖從基線降低11%。類似地，對於任何化合物1治療組，與媒介物相比，第35天之進食葡萄糖沒有顯著差異(對於媒介物及3及15 mg/kg之化合物1，分別為 134.5 ± 6.9 、 128.3 ± 3.4 及 134.9 ± 4.7 mg/dL)。

【0084】 OGTT。如圖3A所示，媒介物、羅格列酮及化合物1處理之小鼠之葡萄糖處置曲線在基線處係可疊加的，以致於在各組之間沒有發現葡萄糖AUC之顯著差異(對於媒介物、羅格列酮，及3及15 mg/kg之化合物1，分別為 34.12 ± 3.3 、 37.6 ± 2.6 、 36.3 ± 2.0 及 34.4 ± 2.2 mg/dL $\cdot$ min $\times 10^3$)，如圖3D所示。治療28天后，對於羅格列酮及兩個化合物1處理組，與媒介物相比，葡萄糖處置曲線之變化是顯著的，如圖3B所示；對於羅格列酮及兩個化合物1處理組，與媒介物相比，第28天之葡萄糖AUC顯著較低(對於媒介物、羅格列酮，及3及15 mg/kg之化合物1，分別為 27.9 ± 1.1 、 20.7 ± 0.4 、 24.0 ± 0.9 及 22.7 ± 0.7 mg/dL $\cdot$ min $\times 10^3$)，如圖3D所示。雖然羅格列酮對葡萄糖處置曲線之影響在第42天仍然明顯，但化合物1之響應似乎係短暫的，因為彼等曲線在該時間點接近媒介物，如圖3C所示。實際上，羅格列酮之葡萄糖AUC與媒介物相比仍然顯著降低(27.8 ± 1.2 對 20.1 ± 0.5 mg/dL/min $\times 10^3$)，而化合物1處理與媒介物相比之顯著性喪失(對於媒介物及3及15 mg/kg/天之化合物1，分別為 27.8 ± 1.2 、 28.6 ± 0.7 及 26.3 ± 1.1 mg/dL/min $\times 10^3$)，如圖3D所示。

【0085】對於羅格列酮($44.9 \pm 3.9\%$)、化合物1 3 mg/kg($20.0 \pm 4.5\%$)及化合物1 15 mg/kg($-21.9 \pm 5.0\%$)，第42天之葡萄糖AUC呈現與基線值相比之降低。媒介物

處理之動物中AUC從基線之降低為 $12.6 \pm 10.3\%$ 。僅對於羅格列酮治療之動物，與媒介物相比，此效果係顯著的。

【0086】 **空腹血清胰島素**。在基線時，18週齡DIO小鼠之空腹血清胰島素平均為 4.7 ± 0.4 ng/ml；在基線處，各治療組之間之空腹胰島素沒有差異(對於媒介物、羅格列酮及3及15 mg/kg之化合物1，分別為 4.44 ± 0.8 、 5.2 ± 1.1 、 3.5 ± 0.5 及 5.4 ± 1.0 ng/ml)，如圖4A所示。在第42天，與媒介物相比，在投與羅格列酮之小鼠中，空腹胰島素水準顯著降低(8.2 ± 1.5 對 1.3 ± 0.1 ng/ml)。對於低劑量之化合物1，胰島素水準與媒介物相比更高(8.2 ± 1.5 對 11.8 ± 1.3 ng/ml)，並且在用更高劑量之化合物1治療之動物中，與媒介物相比更低(8.2 ± 1.5 對 5.9 ± 1.5 ng/ml)，但是如圖4B所示，與媒介物相比，此等效果不顯著。

【0087】 **器官重量**。在以3 mg/kg投與化合物1之小鼠中，與媒介物相比，肝臟重量(%體重)顯著更高(5.6 ± 0.2 對 $6.8 \pm 0.3\%$)。沒有發現與媒介物相比對於肝臟重量之其它顯著效果(對於媒介物、羅格列酮及15 mg/kg之化合物1，分別為 5.6 ± 0.2 、 5.0 ± 0.2 及 $6.4 \pm 0.2\%$)，如圖5A所示。與媒介物相比，未發現對於附睪脂肪重量之顯著影響(對於媒介物、羅格列酮，及3及15 mg/kg之化合物1，分別為 3.4 ± 0.3 、 3.7 ± 0.2 、 3.1 ± 0.3 及 $3.5 \pm 0.2\%$)，如圖5B所示。

【0088】 **概述**。基於臨床觀察，化合物1(3-15 mg/kg/天)通常耐受良好。治療6週後，與媒介物治療之小鼠相比，投與羅格列酮之動物更重、具有更低之胰島素水準及改善之葡萄糖處置，此與其對體重增加及胰島素致敏之已知作用一致。雖然在整個研究期間羅格列酮及15 mg/kg化合物1降低了空腹血糖，但所有組中之進食血糖沒有顯著差異。化合物1在高劑量下降低體重增加，並且在以3及15 mg/kg投與化合物1後發現葡萄糖處理及處置之瞬時改善。

實例3. 化合物1在肥胖症DIO小鼠模型中之作用

【0089】 方法。雄性DIO小鼠(C57BL/6NTac DIO MPF，n = 24)購自Taconic Biosciences(Rensselaer，NY)。藉由從6週齡給雄性C57BL/6小鼠餵食高脂肪飲食(HFD，Research Diets D12492)在Taconic製備DIO小鼠。他們在17週齡時到達研究所，並繼續接受HFD直至研究結束。在整個研究期間從早上6點到下午6點維持12小時之光照週期。每天監測室溫並保持在22-25℃。在7天之設施適應期及整個研究期間，將DIO小鼠單獨圈養並保持HFD。在適應期間每天一次給所有小鼠投與媒介物(5%DMSO/3%乙醇/92%花生油)。

【0090】 在設施適應7天后，基於體重及空腹(6小時)血糖將DIO小鼠隨機分成3組，每組8只，用於接受媒介物、15 mg/kg或30 mg/kg之化合物1。如表4所示，化合物每天給藥兩次，在早晨(早上6點至早上8點)，以及至少8小時後藉由口服強飼法給藥歷時4週。在整個研究期間，劑量體積維持在5 ml/kg。化合物1以粉末形式提供，並且每週在週一、週三及週五用新鮮媒介物溶液新鮮配製。

表4

組編號	處理	動物數目	劑量水準(mg/kg)	劑量濃度(mg/ml)	劑量體積(ml/kg)	頻率	投與途徑
1	媒介物	8	0	0	5	BID	PO
2	化合物1	8	15	3	5	BID	PO
3	化合物1	8	30	6	5	BID	PO

【0091】 在第一天早晨給藥之前之第7天、第14天及第21天，每週藉由尾夾從餵食之動物獲得全血用於測量血糖(StatStrip)。在基線及之後每週，在葡萄糖測量之前記錄體重。

【0092】 在基線(第-1天)及第28天在空腹(0600-1200)小鼠中進行口服葡萄糖耐量試驗(OGTT)。在空腹期間1小時後，在早晨7點左右投與化合物1。在空腹6小時結束時，用葡萄糖(2 g/kg，10 ml/kg，藉由口服強飼法)激發小鼠，並在葡萄糖負荷後0、20、40、60、90及120分鐘，藉由尾夾獲得血液樣品，用於藉由

StatStrip評估血糖。使用小鼠/大鼠胰島素試劑盒(MSD # K152BZC)在第-1天及第29天從6h空腹之血液樣品測量血清胰島素。

【0093】 使用CO₂吸入及誘導氣胸來終止動物。給藥後4小時處死所有動物以測定化合物濃度。藉由心臟穿刺獲得末梢血液樣品(K2EDTA)並加工成血漿。

【0094】 **結果**。所有資料表示為組平均值±SEM。使用Prism 7.0(Graphpad軟體)分析資料。使用終末體重來計算所有標準化。所有指定之動物完成了研究。將對應於每只動物之0、20、40、60、90及120分鐘時間點之間之梯形面積之總和相加，以從OGTT資料獲得葡萄糖之曲線下面積(AUC)。使用Oneway ANOVA(*, p <0.05; **, P <0.01)測定與媒介物相比之治療效果，然後在適當時進行Dunnett檢驗。

【0095】 **體重**。18週齡DIO小鼠之體重平均為44.8±0.4 g，在基線時與媒介物相比，對於任何治療組沒有顯著差異(對於媒介物、15及30 mg/kg之化合物1，分別為44.7±0.9、44.8±0.7及44.8±0.7)。如圖6A所示，在4週研究期間，所有治療組之體重與基線相比均增加。雖然在研究結束時，與媒介物相比，沒有發現化合物1對體重之統計學顯著影響(對於媒介物及15及30 mg/kg之化合物1，分別為48.8±0.9、47.5±1.3及46.0±1.2g)，但是在給藥4週後，30 mg/kg之化合物1與媒介物相比顯示出顯著更低之體重增長率(對於媒介物、15及30 mg/kg之化合物，分別為9.2±2.0%、5.9±1.6%及2.8±2.3%)，如圖6B所示。

【0096】 **血糖**。18週齡小鼠之血糖(空腹)平均為178.4±4.2 mg/dL，在研究開始時與媒介物相比沒有顯著差異(對於媒介物及15及30 mg/kg化合物1，分別為182.9±9.1、185.1±8.3及180.1±7.0)。隨著研究之進展，在所有治療組(包括媒介物治療之小鼠)中，與基線值相比，血糖降低。在整個研究期間，所有治療組之血糖均無顯著差異(對於媒介物及15及30 mg/kg之化合物1，在第28天分別為

143.0±7.1、151.9±6.1及137.3±4.1 mg/dL)。

【0097】 **OGTT**。媒介物及化合物1處理之小鼠之葡萄糖處置曲線在基線處係可疊加的，以致於在各組之間沒有發現葡萄糖AUC之顯著差異(對於媒介物及15及30 mg/kg之化合物1，分別為33.0±2.5、33.8±0.9及32.8±1.8 mg/dL•min×10³)。在處理28天后，對於化合物1處理之組，與媒介物相比，葡萄糖處置曲線之峰值變化係明顯的，如圖7A所示。然而，對於化合物1處理組，第28天之葡萄糖AUC與媒介物相比沒有顯著差異(對於媒介物及15及30 mg/kg之化合物1，分別為25.5±1.4、24.7±1.9及22.4±1.0 mg/dL•min×10³)。

【0098】 **空腹血清胰島素**。在基線時，18週齡DIO小鼠之空腹血清胰島素平均為5.3±0.5 ng/ml；在基線處，在各個處理組中沒有觀察到空腹胰島素之差異(對於媒介物及15及30 mg/kg之化合物1，分別為6.1±0.6、7.0±1.1及4.9±0.6 ng/ml)，如圖8所示。在第28天，當媒介物組顯示出增加時，用兩種化合物1治療之小鼠組中之空腹胰島素水準降低(對於媒介物及15及30 mg/kg之化合物1，分別為7.7±1.6、5.8±1.4及4.0±0.3 ng/ml)。與用媒介物處理之小鼠相比，用30 mg/kg化合物1處理之小鼠之空腹血清胰島素顯著降低。

【0099】 **概述**。在該研究中，化合物1(15-30 mg/kg/天)通常耐受良好。在治療4週期間，與媒介物處理之小鼠相比，用15 mg/kg及30 mg/kg化合物1治療之小鼠體重增加較少。在用30 mg/kg化合物1治療3週或更長時間之小鼠中，此趨勢具有統計學意義。

【0100】 在整個研究期間，所有組之血糖均降低，並且此降低在所有組中沒有顯著差異。在用15 mg/kg及30 mg/kg化合物1治療之小鼠中，治療4週後之OGTT處置曲線顯示峰值降低。因此，與媒介物治療之小鼠相比，此等兩個治療組中存在略微降低之OGTT AUC。然而，由於在媒介物組中與基線相比之

OGTT AUC之類似降低，OGTT AUC中之此等降低均無統計學意義。與基線相比，所有組之OGTT AUC均顯著降低。

【0101】 與媒介物處理之小鼠相比，化合物1傾向於減少空腹血清胰島素。在治療之第28天，用30 mg/kg化合物1治療之小鼠之血清胰島素水準顯著低於媒介物治療之小鼠。

實例4. 健康患者中之化合物1之1期臨床研究

【0102】 研究說明。被設計來評估化合物1在健康受試者中之安全性、耐受性及藥代動力學(PK)之1期、單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照單遞增劑量(SAD)研究，按照優良臨床試驗規範(GCP)，起源於赫爾辛基宣言之道德原則，以及所有其他適用之法律、規則及法規來進行。

【0103】 在每個劑量組內，受試者以3:1比例(6個活性劑及2個安慰劑)隨機化以接受化合物1或安慰劑。篩選後，受試者接受單劑量之研究藥物，並在臨床期間及門診隨訪期間進行監測。在研究第-2天至第7天將受試者限制在研究地點以收集PK及安全性評估。在研究第7天從研究地點出院後，受試者在研究第14、21、28及35天返回研究地點。

【0104】 結果。總共36名受試者接受化合物1(劑量範圍為1-40 mg)，12名受試者接受安慰劑。在最初之隨機化48名受試者中，有3名因投藥原因而中止。劑量遞增審查委員會評估了每個群組之所有可用安全性及PK資料，並同意在每種情況下劑量遞增係適當的(直至計劃之最大劑量40 mg)。

【0105】 治療誘發不良事件(TEAE)之總體分佈在每個治療組中具有可比性，其中29%(48名中之14名)受試者經歷一種或多種不良事件(AE)。按照身體系統，AE之發生無明顯差異，且無劑量之明顯關係。化合物1受試者之AE率略低於對照(安慰劑)受試者之AE率。與任何其他AE相比被更多受試者經歷之頭痛僅

在一名化合物1受試者中觀察到。沒有嚴重之AE，也沒有停藥或死亡。化合物1對實驗室安全性評估(臨床化學及血液學)沒有明顯之影響。

【0106】 化合物1之PK似乎表現良好，隨著劑量之暴露(AUC及C_{max})成比例增加。觀察到之PK將支持每日一次投與化合物1。

實例5. 肥胖患者之化合物1之1期臨床研究

【0107】 被設計來評估化合物1在超重或肥胖但健康受試者中之安全性、耐受性及藥代動力學(PK)之1期、單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照之多次遞增劑量(MAD)研究，根據優良臨床試驗規範(GCP)，源自赫爾辛基宣言之道德原則，美國聯邦法規(US CFR)第21章，第50部分(人類受試者保護)及56(機構審查委員會)，及312(研究性新藥申請)及國際協調會議E6(優良臨床試驗規範指南)(ICH E6 R2)，以及所有其他適用之法律、規則及法規來進行的。

【0108】 在每個遞增劑量組內及總體上，受試者將以4:1比例(每組8個活性劑及2個安慰劑)隨機化以接受化合物1或安慰劑。在篩選及隨機化之後，受試者將接受每日用研究藥物治療4週，在他們的參與過程中部分臨床限制。在研究第-2天至第7天將受試者限制在研究地點以收集PK及安全性評估。在研究第7天從研究地點出院後，受試者將繼續在家中投與研究藥物並在研究第11、14、18、21、23天(±1天)返回研究地點以進行門診研究隨訪。然後，在研究第27天至研究第33天，包括研究第28天之最終劑量投與，受試者將被限制。後續隨訪將在研究第42天(±2天)及第56天(±2天)進行。

【0109】 計劃5個遞增劑量組(1 mg至20 mg)，每組10名受試者。除了確保起始劑量之可接受之安全倍數之外，劑量遞增將不會進行至任何如下劑量：(基於對來自先前群組之所有可用pK資料之分析)預測該劑量在28天之重複劑量狗毒理學研究中，以NOAEL暴露之小於5倍安全性倍數導致人類暴露於中樞神經系

統(CNS)周圍/血管炎之不良發現。

【0110】 此等群組將獨立登記並按順序進行，連續群組之給藥以五週之最小間隔開始。由至少主要或助理研究者及保薦人醫療監測員組成之劑量遞增審查委員會將以盲法評估每個群組之所有可用中期安全性及PK資料，以確定劑量遞增之適當性，之後在必要時，個別受試者治療指派可能予以揭示，以確認任何劑量限制性毒性(DLT)。如果在接受活性藥物之受試者之同一群組內出現兩個或更多個DLT，則可以停止劑量遞增或可以測試中間劑量。如果由於DLT而停止劑量遞增，則最大耐受劑量(MTD)將由先前群組中之劑量限定，除非隨後藉由相同演算法測試中間劑量。基於對藥物PK之回顧(例如，如果在連續劑量組群之間暴露不增加)，也可以停止劑量遞增。值得注意地，劑量遞增不會達到/高於任何如下劑量：(基於對所有可用之先前PK之分析)預測該劑量在28天之重複劑量狗毒理學研究中，以NOAEL暴露之小於5倍安全性倍數導致暴露(對於周圍/血管炎引起之CNS之發現)。

【0111】 安全性及耐受性之解釋，包括適用之MTD，將根據所有可用安全資料之收集進行評估，包括AE/SAE、體檢結果、臨床實驗室參數、生命體征及ECG。

【0112】 研究結果概述於表5中。

表5

研究標題：	評估化合物1在其他健康超重或肥胖受試者中之安全性、耐受性及藥代動力學的1期、單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照之多次遞增劑量研究
發展期：	1期
研究目標：	在超重或肥胖但健康之受試者中，評估每日一次口服持續4週之化合物1之MAD之安全性、耐受性及MTD
	表徵化合物1在超重或肥胖但健康受試者中之重複劑量PK
研究設計：	單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、MAD
樣本量：	五個遞增劑量組，每組10名受試者
研究群體：	超重或肥胖但其他健康之受試者

研究產品：	立即釋放(IR)口服錠劑，劑量強度為0.5及5 mg
對照產品(S)：	匹配之安慰劑錠劑
安全評估標準：	評估由研究者觀察到或報告給研究者之所有局部及全身不良事件。針對所有不良事件來評定研究產品之強度、持續時間及因果關係。
統計方法：	總結安全性資料，包括AE、生命體征、體檢結果及臨床實驗室評估。將酌情提供描述性統計資料。不會對安全資料進行統計測試。將按劑量水準及日期隨著時間將個體及平均血漿濃度資料作圖，並在指定之時間點描述性地總結。將使用描述性統計來報告並以圖形方式呈現胰島素及葡萄糖需求之生物標誌物之處理前及處理後水準以及從處理前水準之變化。計劃分析包括以下參數：血液嗜中性球彈性蛋白酶(NE)活性；空腹血糖、胰島素、瘦素及脂聯素；HOMA-IR；OGTT後之葡萄糖偏移(AUC葡萄糖)；及OGTT後之胰島素偏移(AUC胰島素)。
研究地點：	單中心

【0113】 可以進行具有適當設計之臨床開發階段之其他臨床試驗，以測試化合物1在NAFLD或NASH患者之治療中之功效。可以進行利用不同劑量水準之活性成分或區分最佳劑量或給藥方案之進一步試驗。此外，藥物在特定人群(例如老年人、兒童或患有糖尿病或其他病理狀況之患者)中之功效可以在以類似方式進行之另外之臨床試驗中確定。

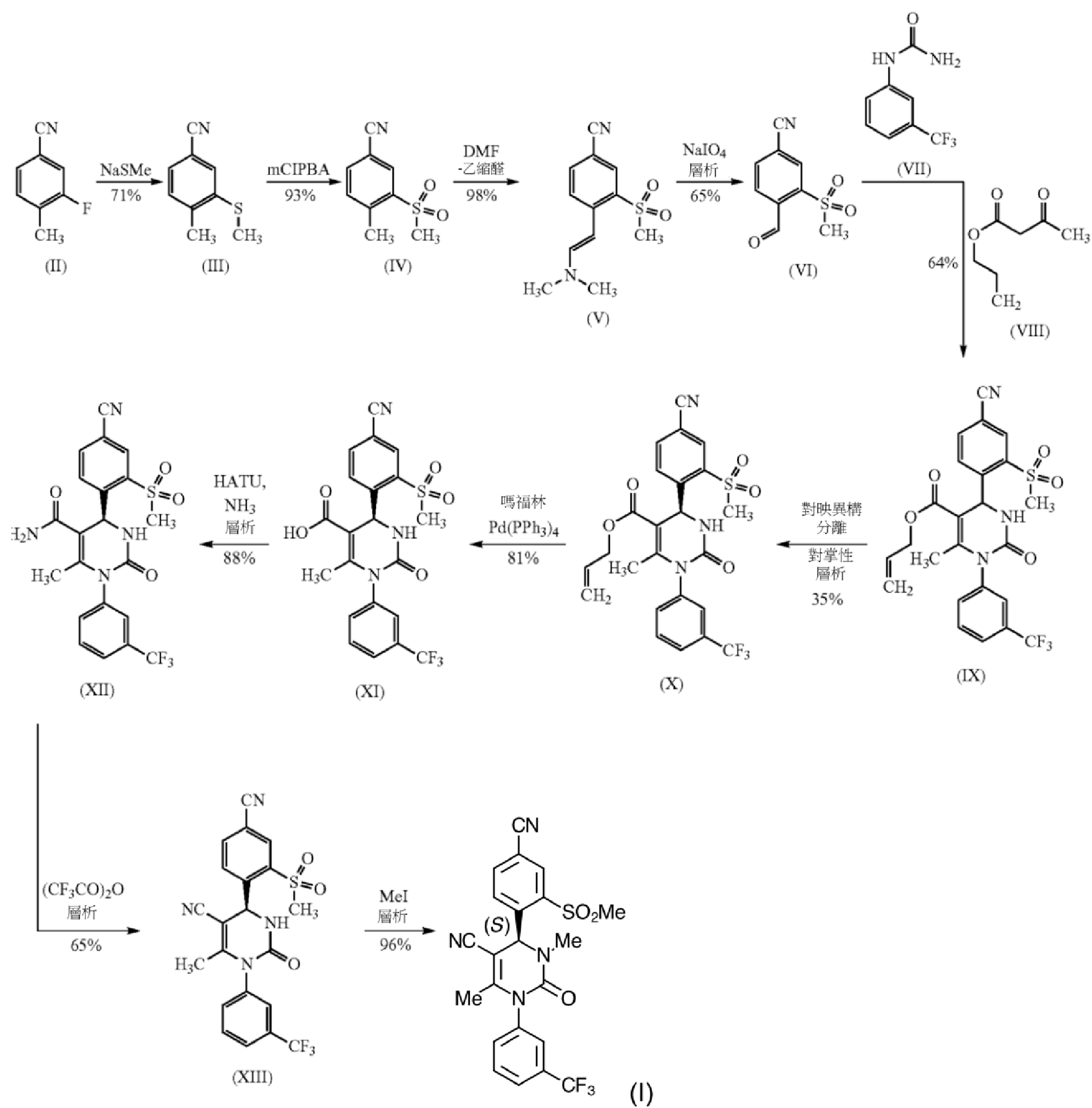
【0114】 在本說明書中提到之所有公開及專利申請以引用之方式併入本文，以達到如同每個單獨之公開或專利申請係確切地及單獨地指出以引用之方式併入一樣。

【0115】 自上述應瞭解，雖然本文已出於說明之目的描述本發明之特定實施例，但可進行各種修改而不背離本發明之精神及範疇。因此，除了所附申請專利範圍之外，本發明不受限制。

【發明申請專利範圍】

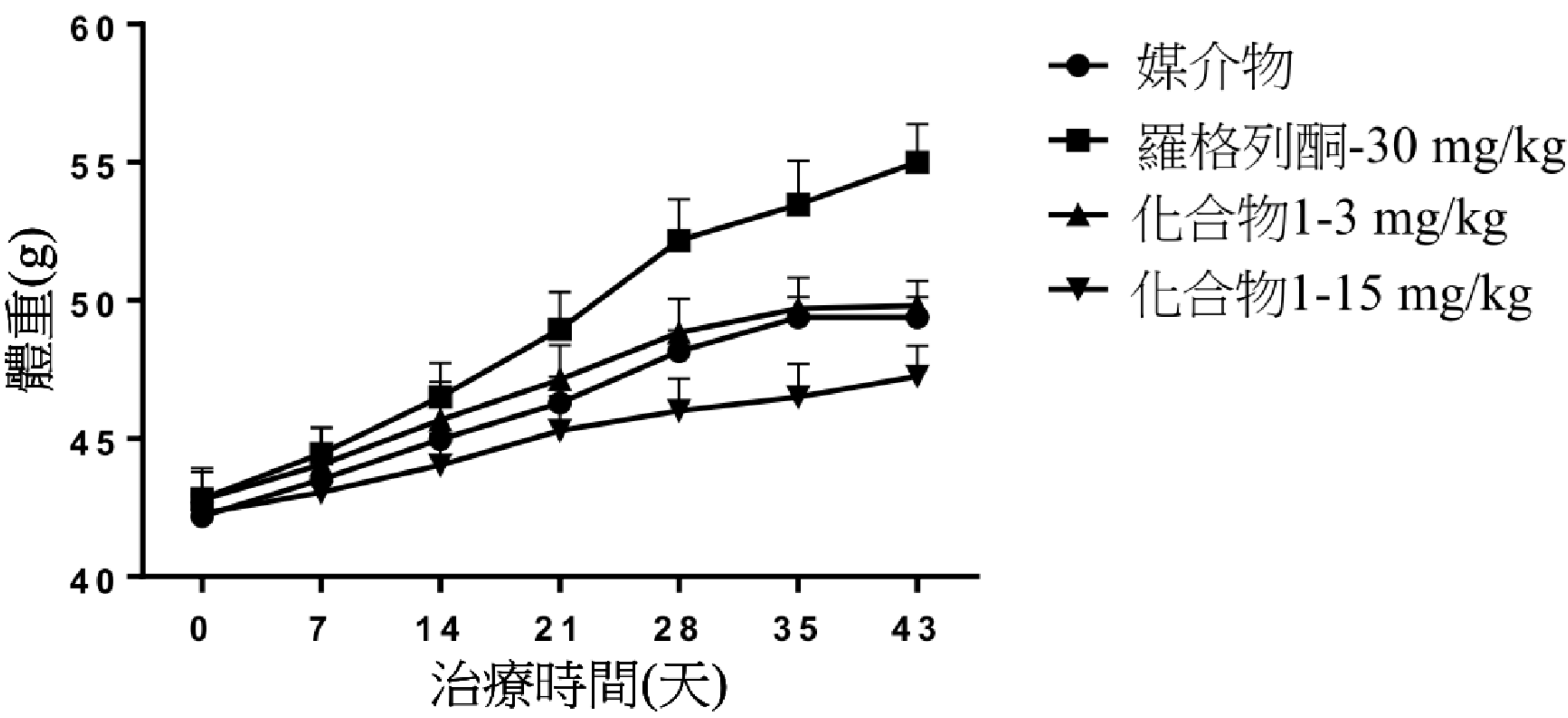
- 【第1項】 一種治療慢性肝病之醫藥組合物，其包含(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物及醫藥學上可接受之載劑。
- 【第2項】 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物被配製成錠劑。
- 【第3項】 如申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中該錠劑包含(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物及一種或多種稀釋劑、崩解劑、界面活性劑或潤滑劑。
- 【第4項】 如申請專利範圍第1至3項中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含1 mg、2 mg、5 mg、10 mg或20 mg之(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物。
- 【第5項】 (4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫藥學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物，或如申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥組合物在製造用於治療需要此治療之患者之慢性肝病之藥物中之用途。
- 【第6項】 如申請專利範圍第5項之用途，其中該慢性肝病為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。
- 【第7項】 如申請專利範圍第5項之用途，其中該慢性肝病為非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

- 【第8項】 如申請專利範圍第5項之用途，其中該藥物用於以每天一次1 mg、2 mg、5 mg、10 mg或20 mg之劑量來投與(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺醯基)苯基]-3,6-二甲基-2-側氧基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈或醫學上可接受之鹽、多晶型物、溶劑化物或其鹽之溶劑化物。
- 【第9項】 如申請專利範圍第5項之用途，其中該藥物進一步包含或與一種或多種另外之治療劑一起投與。
- 【第10項】 如申請專利範圍第9項之用途，其中該另外之治療劑為嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑。
- 【第11項】 如申請專利範圍第10項之用途，其中該嗜中性球彈性蛋白酶抑制劑為silevestat或avelestat。
- 【第12項】 如申請專利範圍第9項之用途，其中該另外之治療劑藉由抑制嗜中性球彈性蛋白酶以外之機制來治療或改善NAFLD或NASH。
- 【第13項】 如申請專利範圍第9項之用途，其中該另外之治療劑為GFT505、seladelpar、cenecriviroc、GS-0976、GS-9674、司隆色替或奧貝膽酸。
- 【第14項】 如申請專利範圍第9項之用途，其中該另外之治療劑為抗糖尿病劑。
- 【第15項】 如申請專利範圍第14項之用途，其中該抗糖尿病劑為吡格列酮、羅格列酮、利拉魯肽、杜拉魯肽、司美魯肽、卡格列淨、依帕列淨、魯格列淨或伊格列淨。

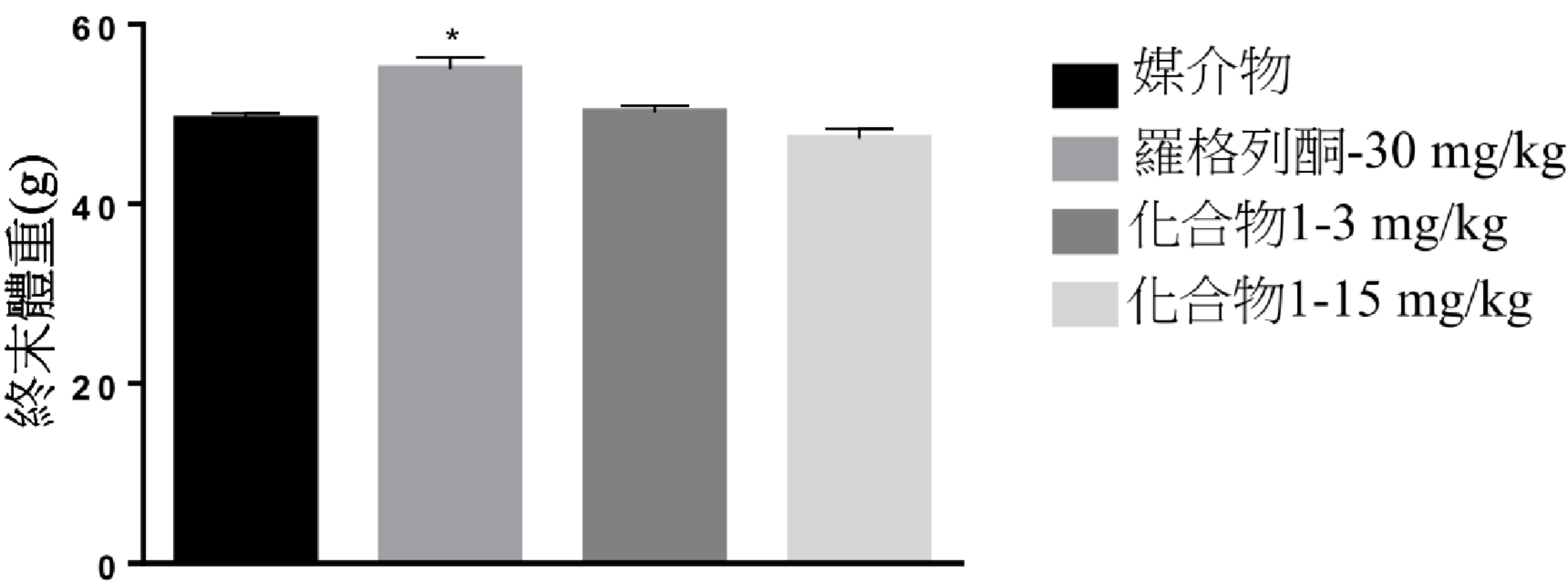


【圖 1】

A

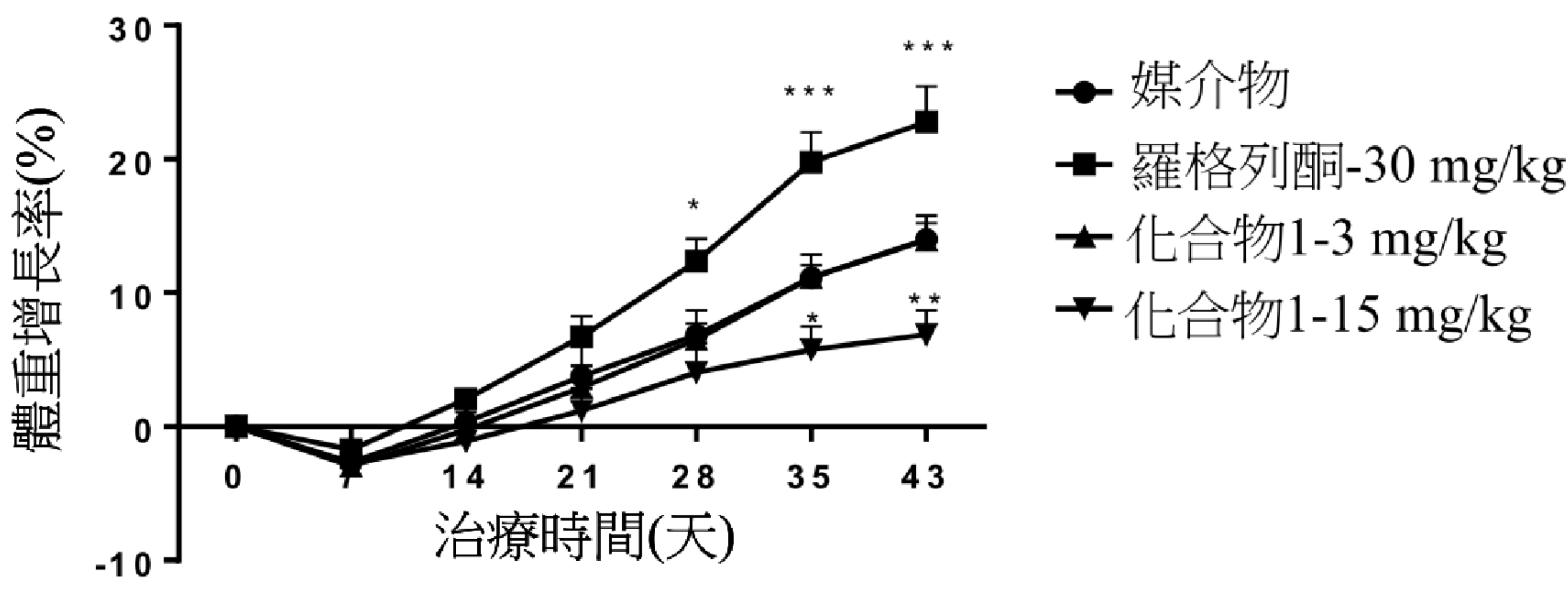


B

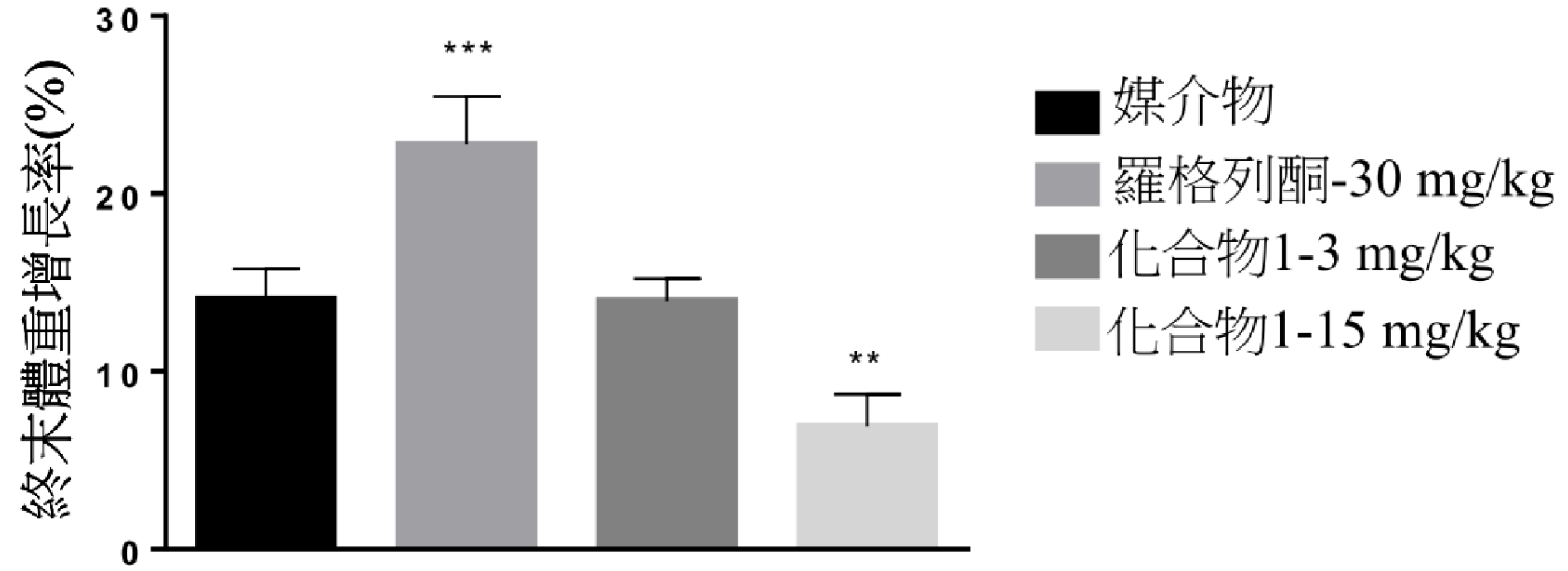


【圖 2】

C

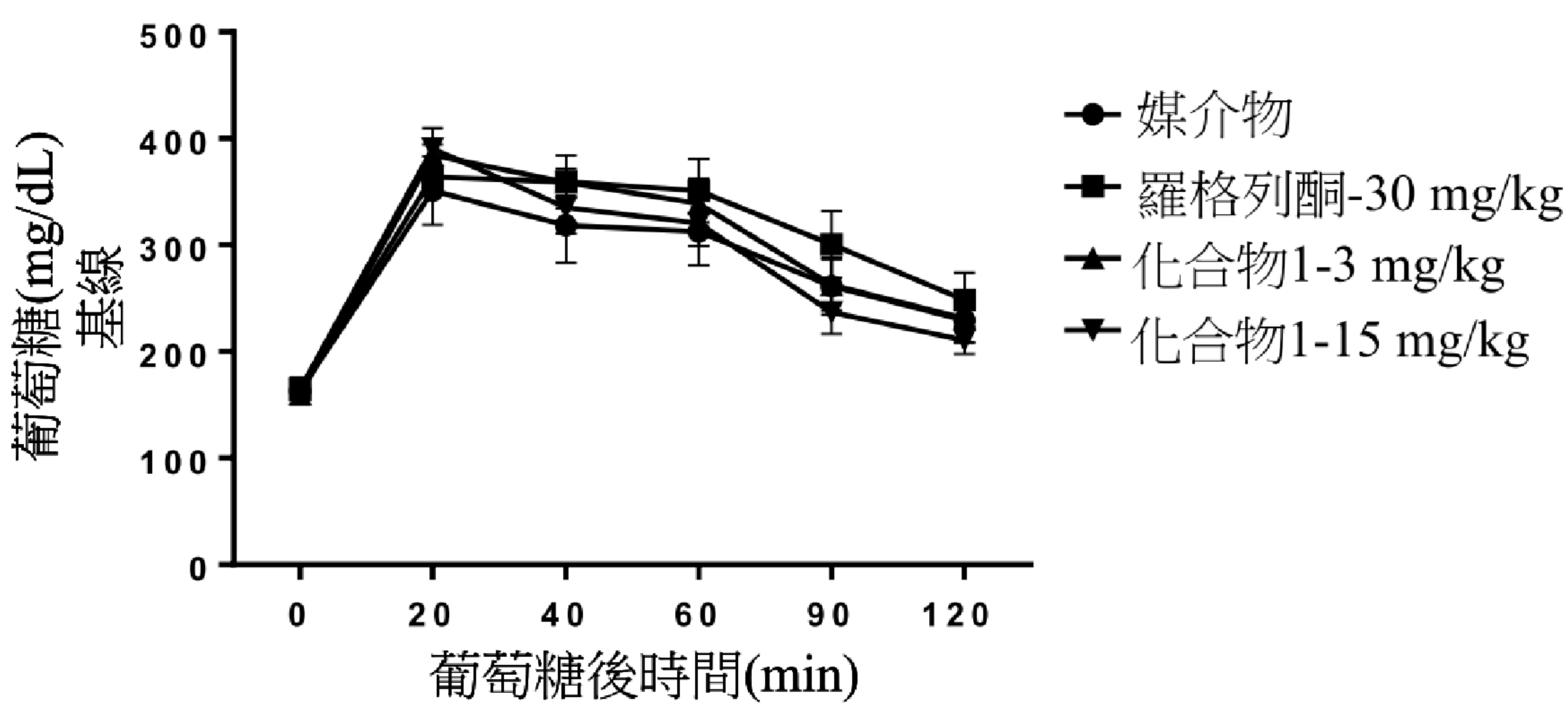


D

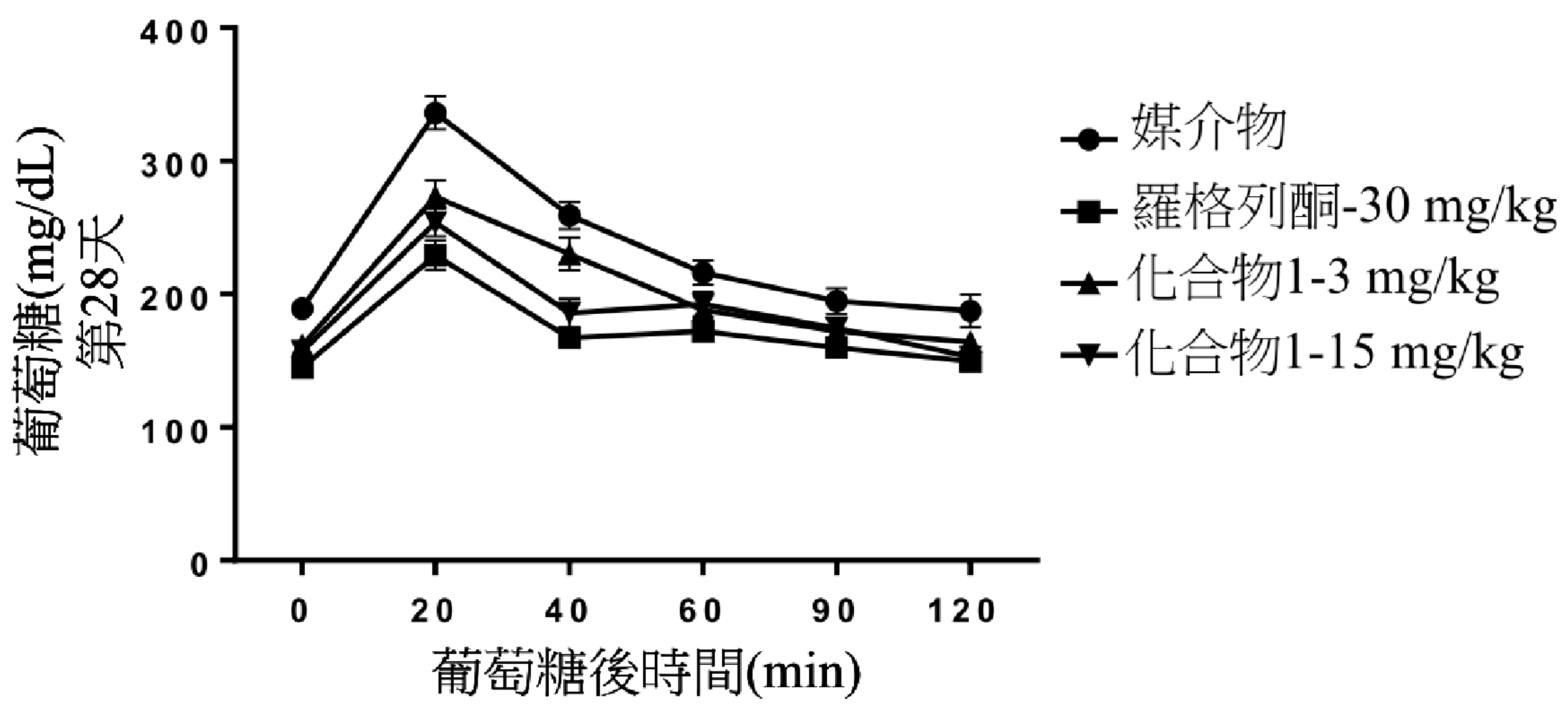


【圖 2(續)】

A

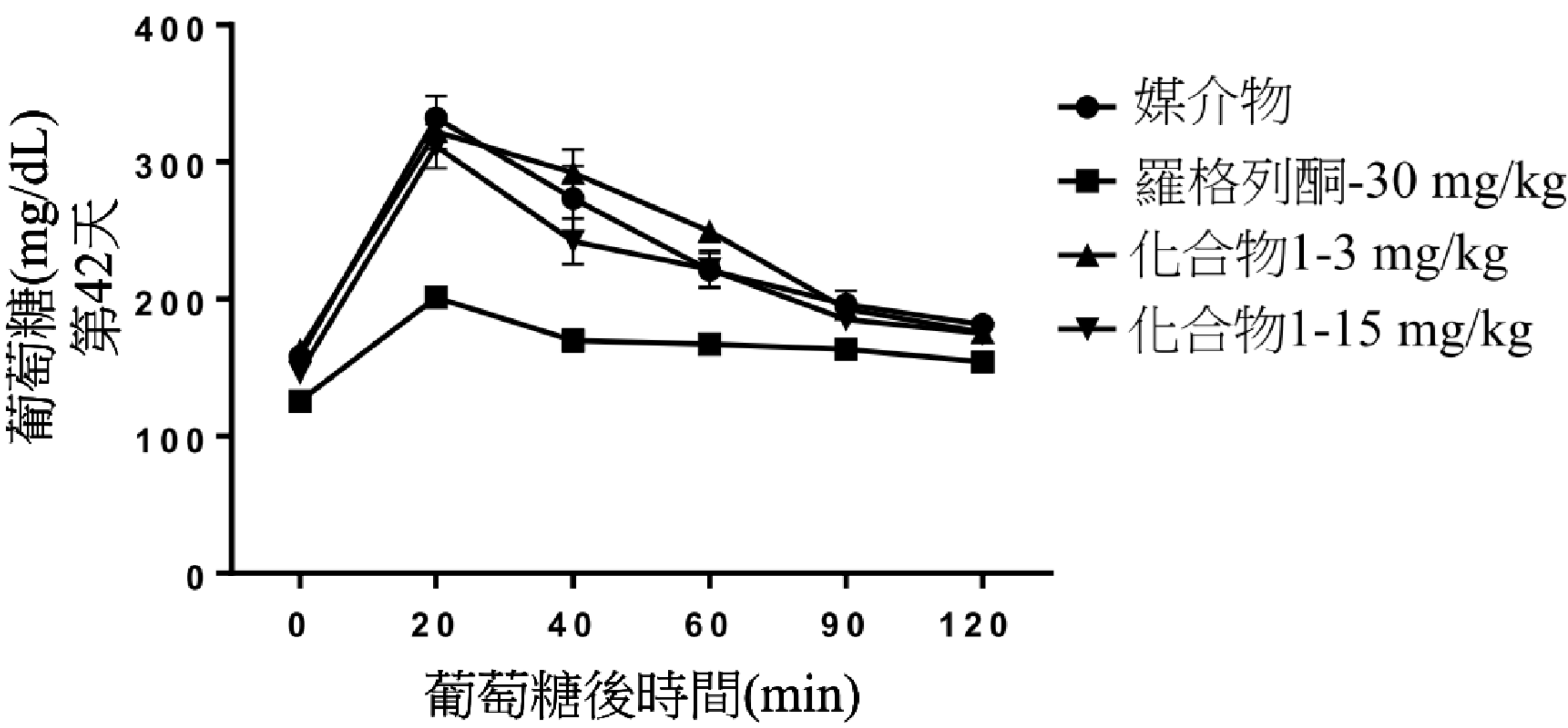


B

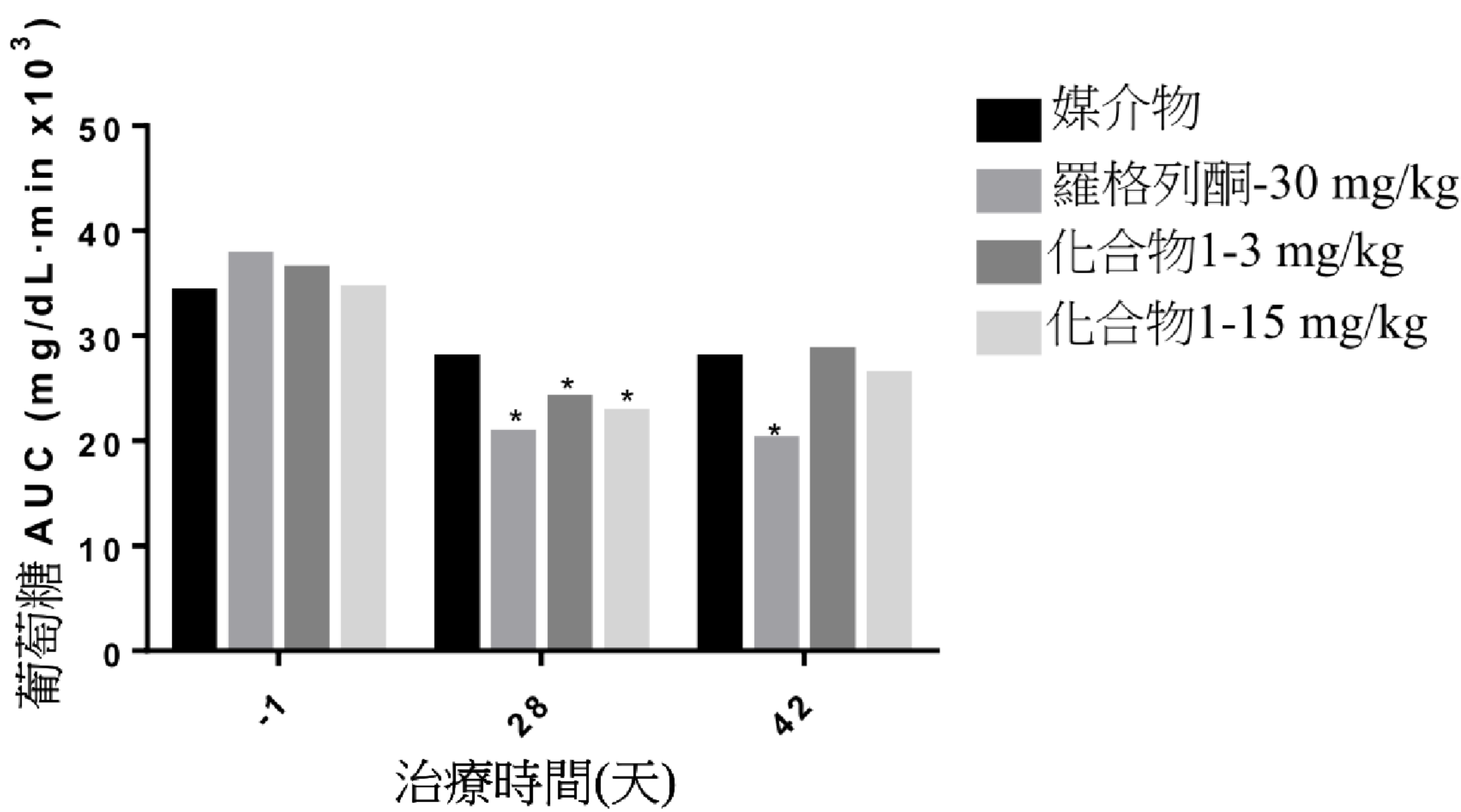


【圖 3】

C

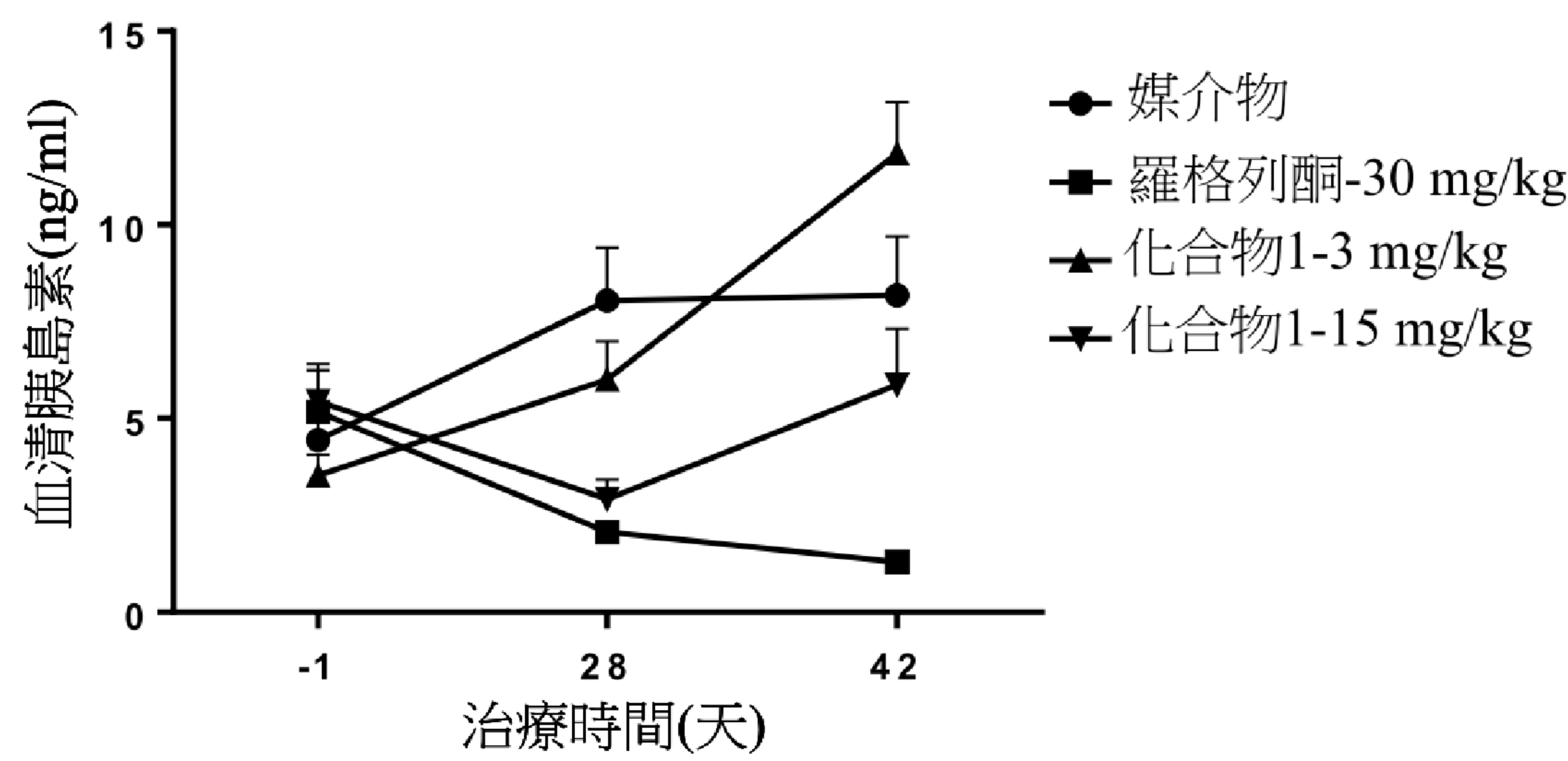


D

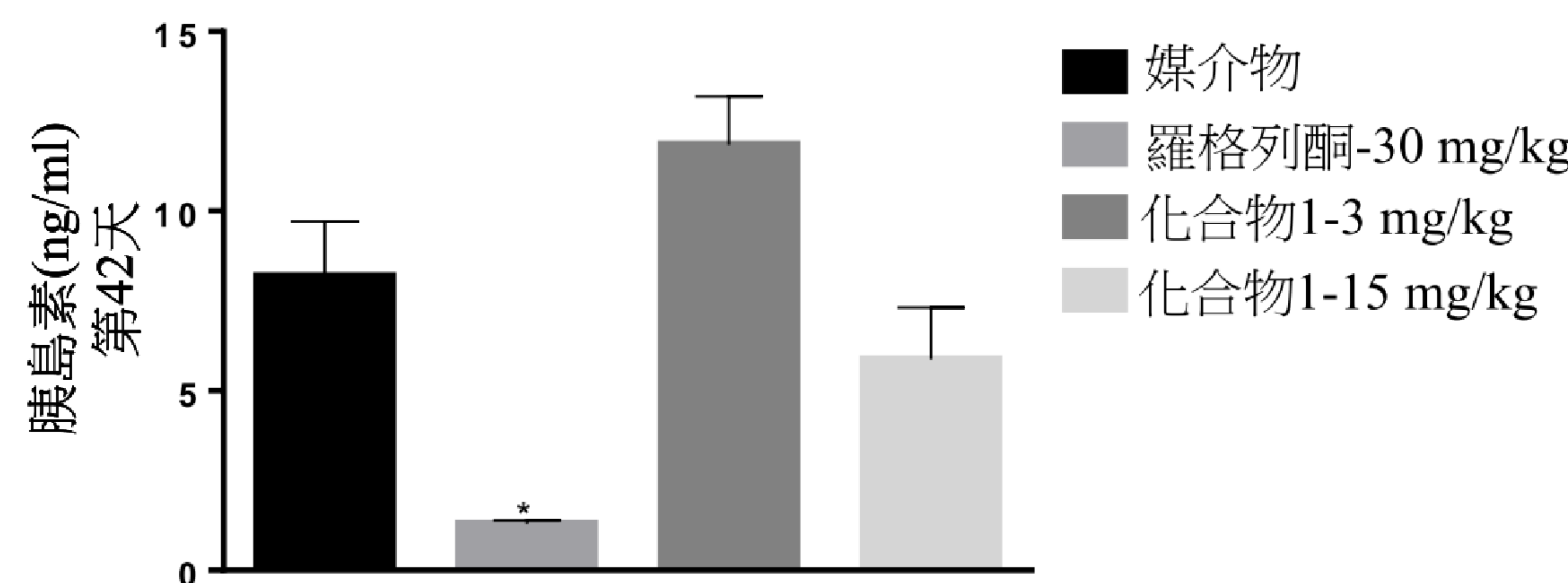


【圖 3(續)】

A

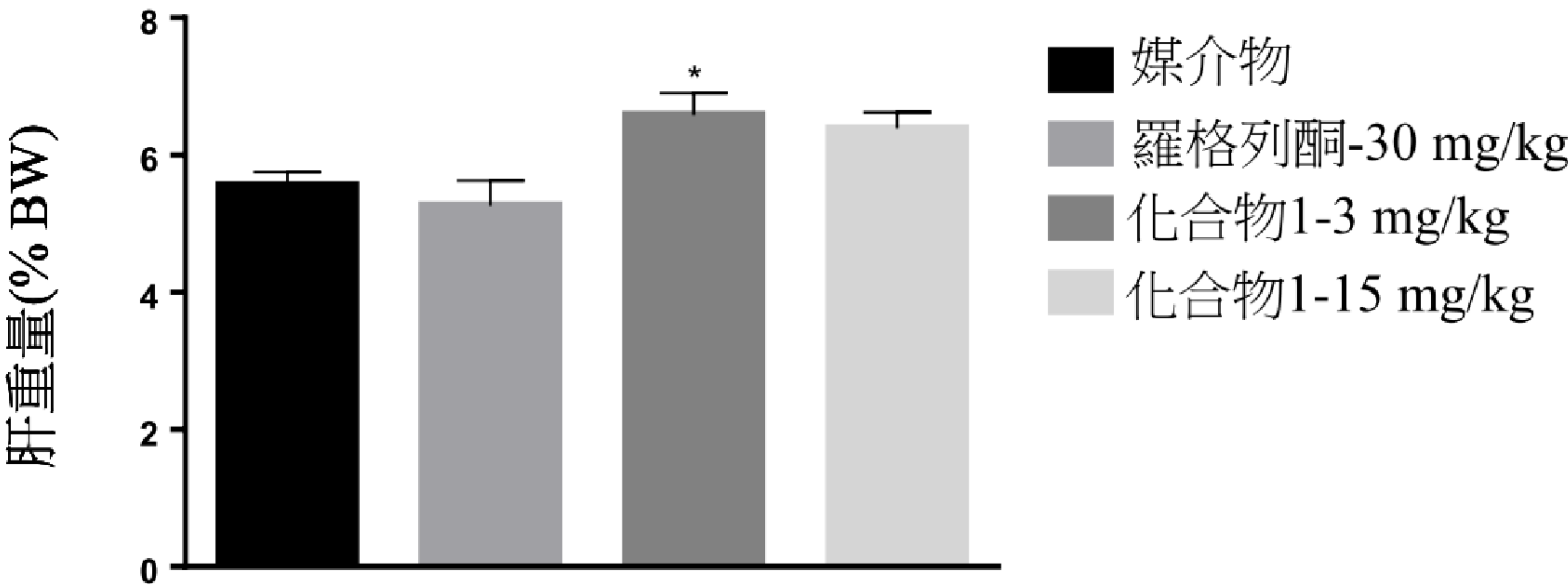


B

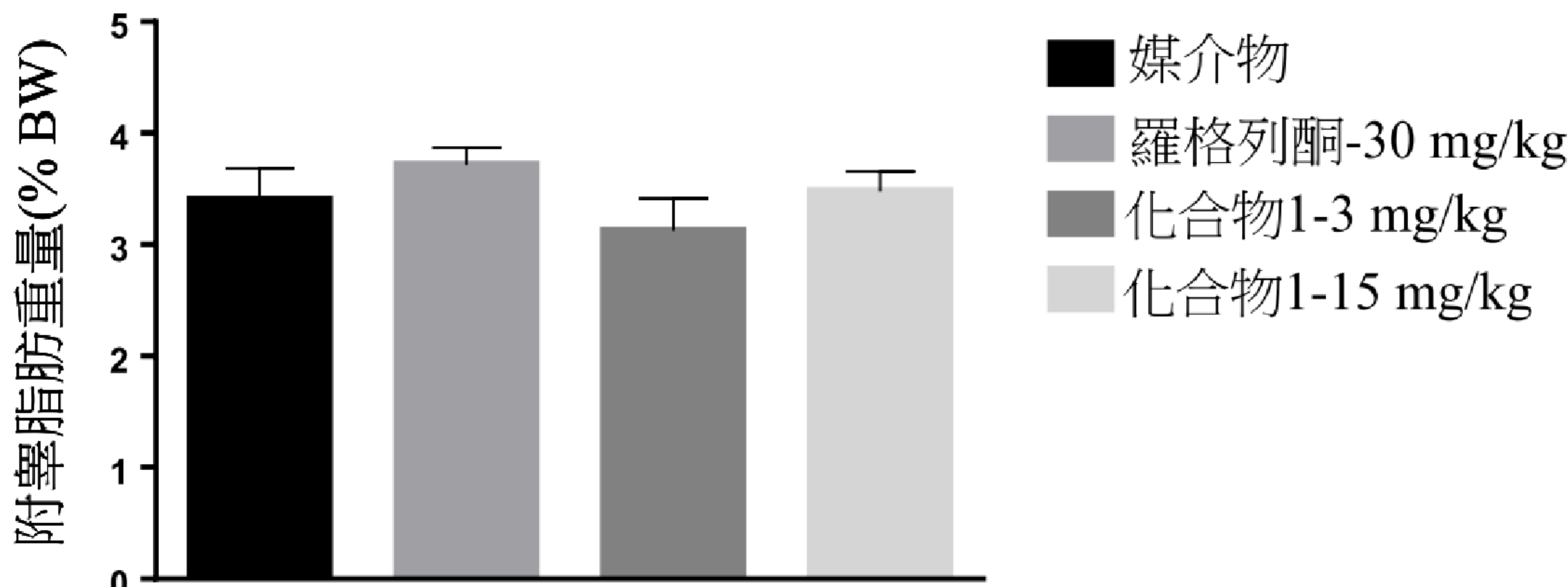


【圖 4】

A

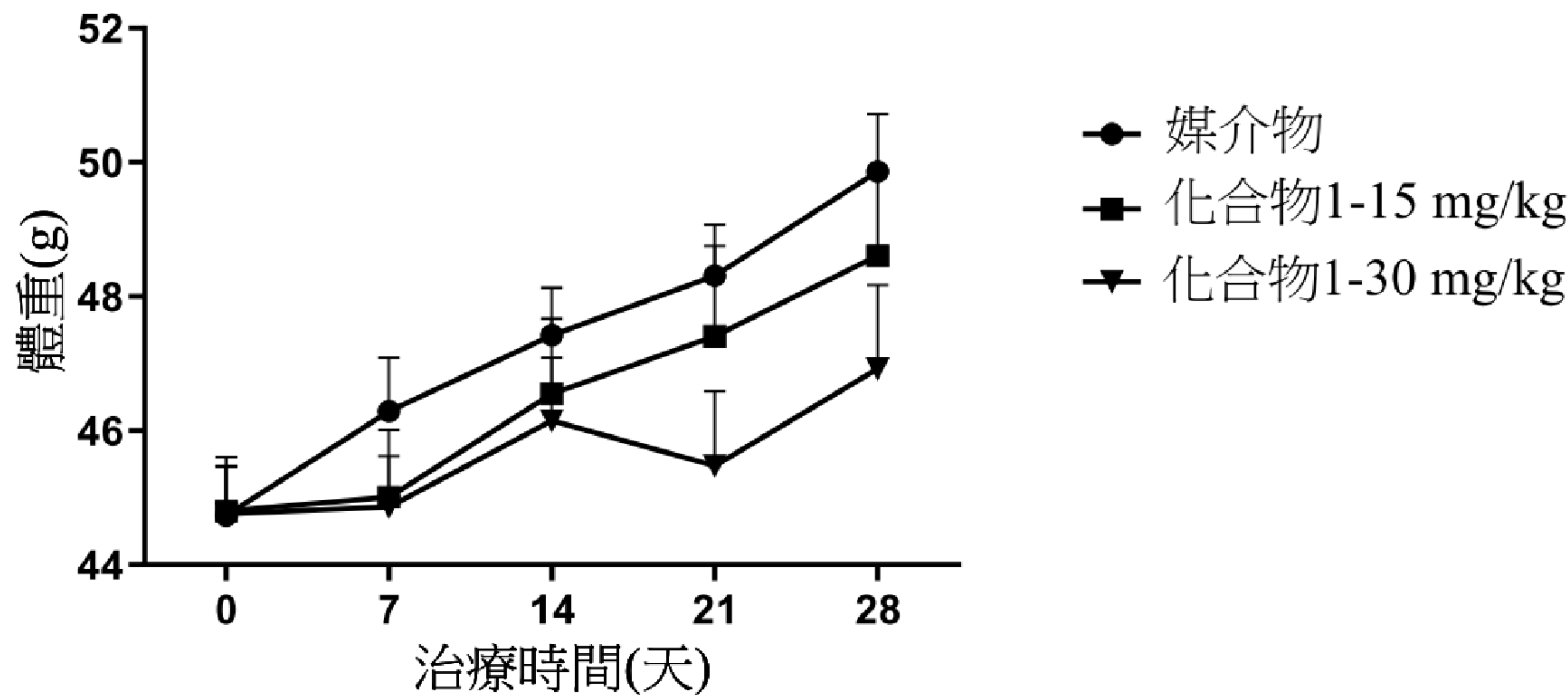


B

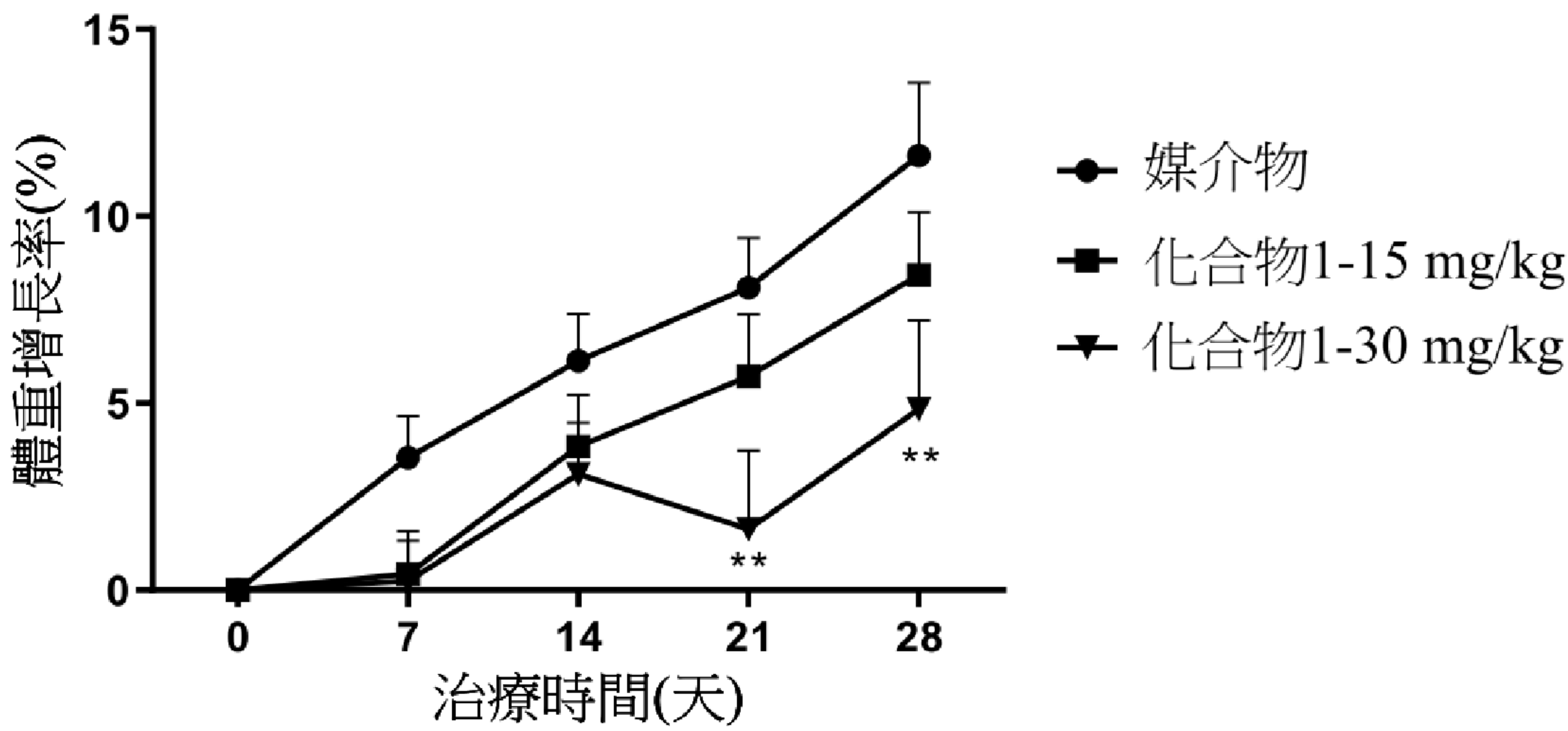


【圖 5】

A

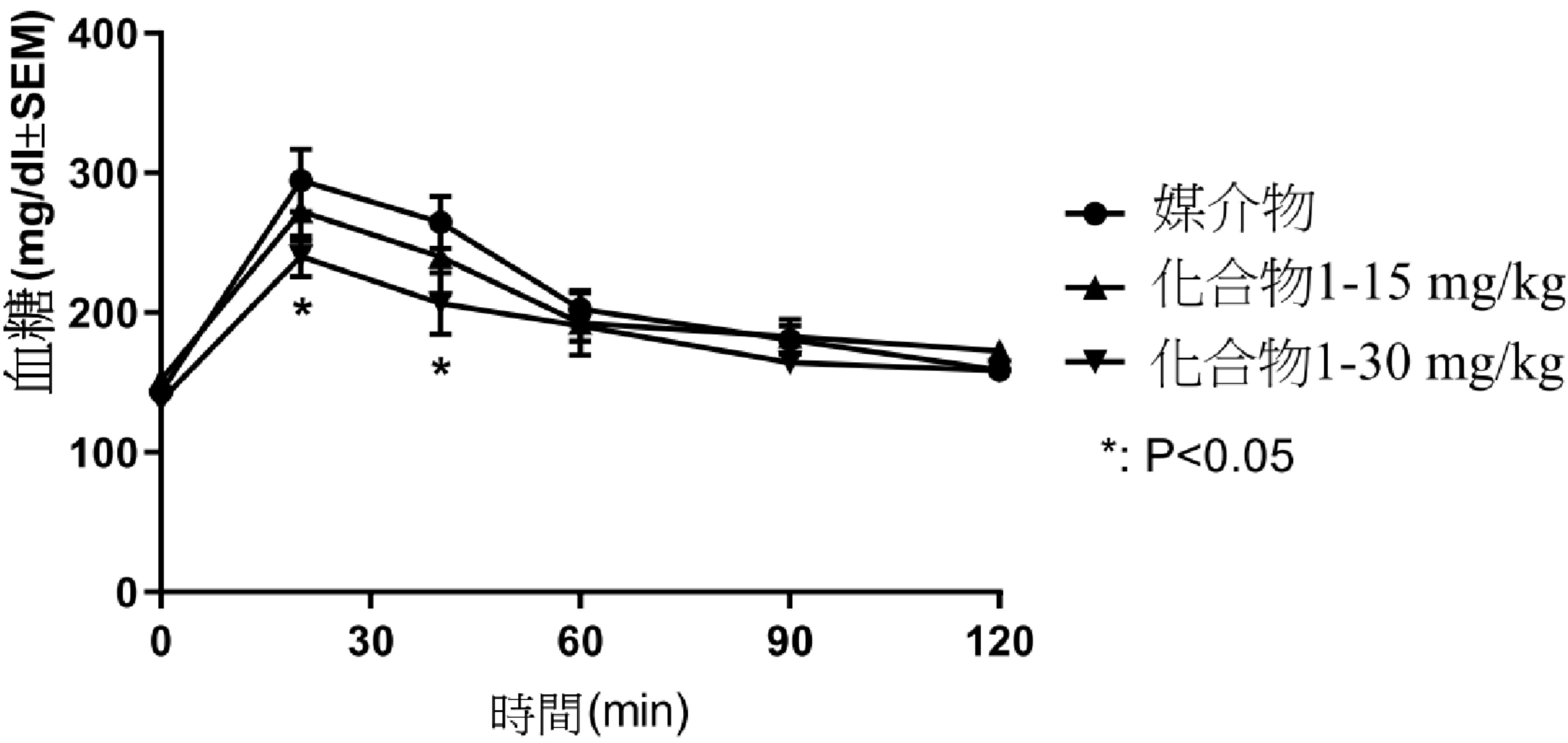


B



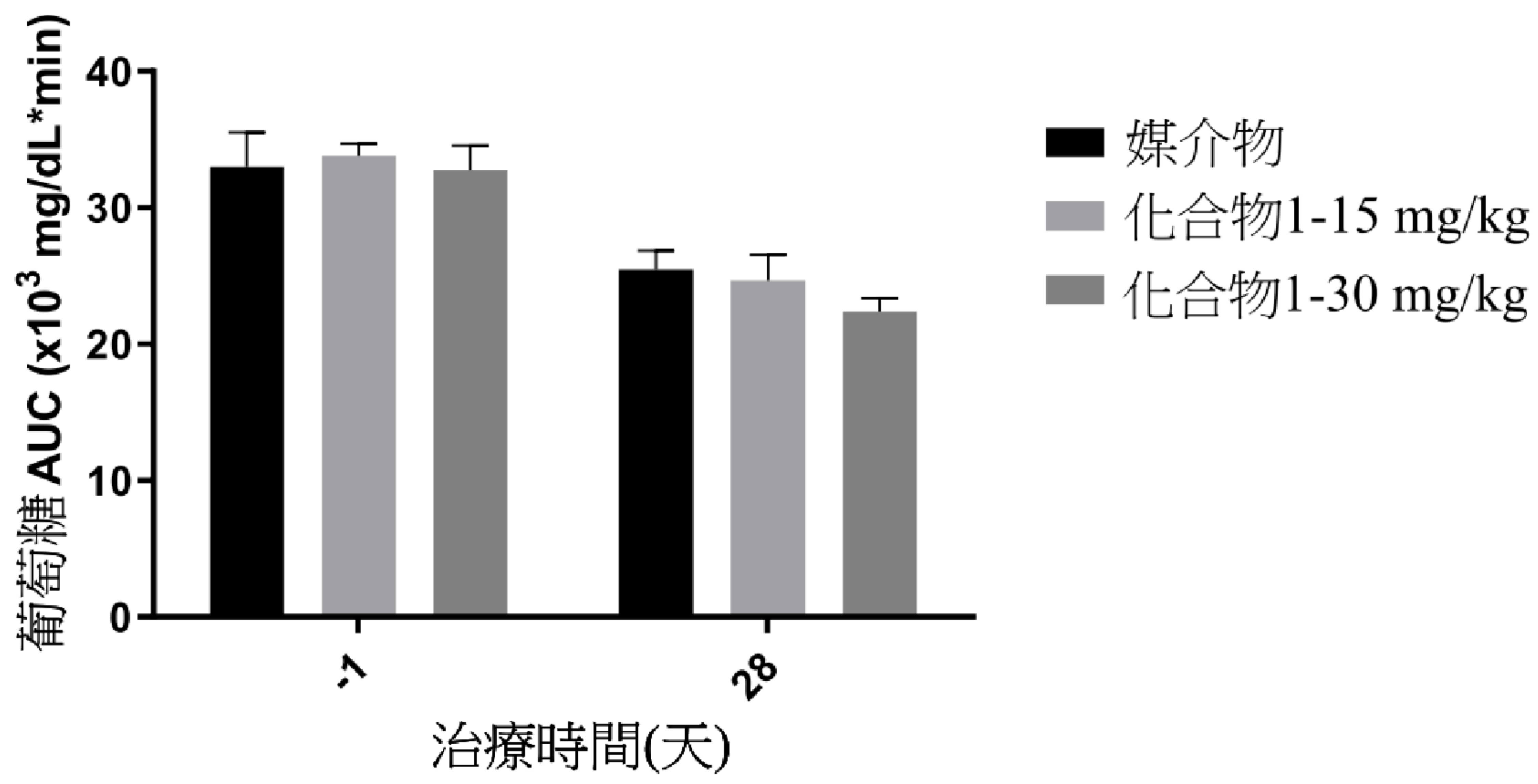
【圖 6】

A

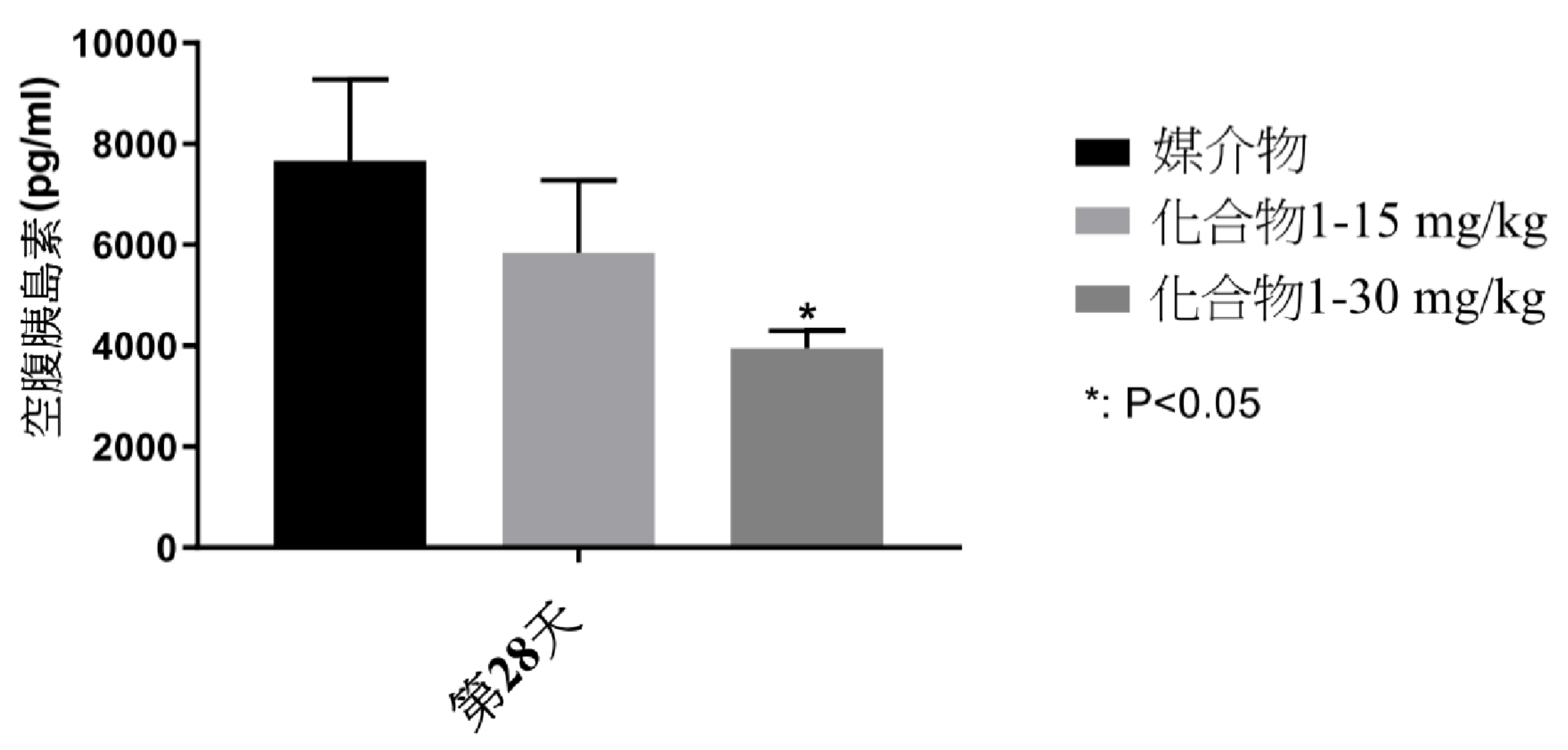


【圖 7】

B



【圖 7(續)】



【圖 8】