



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108434151 A

(43)申请公布日 2018.08.24

(21)申请号 201810434661.3

(22)申请日 2009.01.12

(30)优先权数据

61/020,624 2008.01.11 US

61/109,114 2008.10.28 US

(62)分案原申请数据

200980107178.3 2009.01.12

(71)申请人 里亚塔医药公司

地址 美国得克萨斯州

申请人 达特茅斯学院理事

(72)发明人 麦可·史波 凯伦·利毕

葛登·W·葛瑞柏 本田忠士

罗伯特·M·卡尔 柯林·J·米尔

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 刘小立

(51)Int.Cl.

A61K 31/56(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 5/50(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

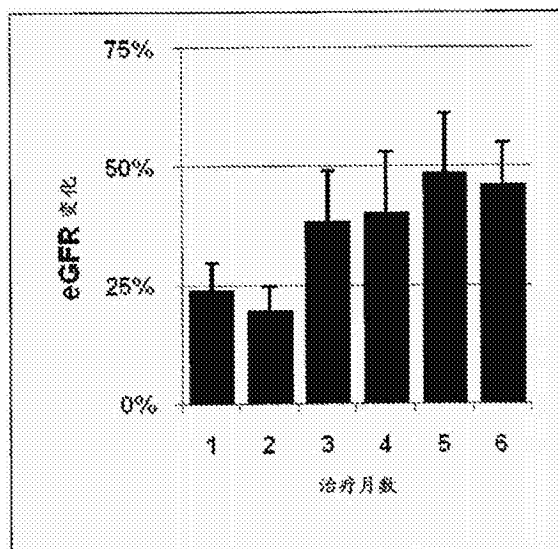
权利要求书2页 说明书36页 附图15页

(54)发明名称

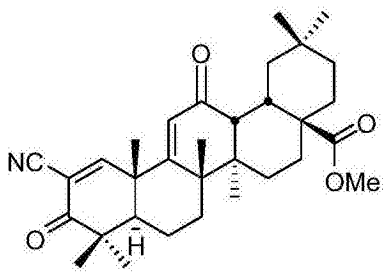
合成三萜类化合物及用以治病之方法

(57)摘要

本发明涉及生物学与医学领域,具体地,涉及治疗和/或预防肾或肾脏病(RKD)、胰岛素抵抗、糖尿病、内皮机能障碍及脂肪肝病的组合物与方法。更具体地,本发明为关于利用合成三萜类化合物治疗及预防肾病或肾脏病、胰岛素抵抗/糖尿病、脂肪肝疾病和/或内皮机能障碍的方法,该方法可视需要与另一种治疗或预防方法结合起来治疗上述疾病。



1. 具有以下结构的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的患者中肾/肾脏病 (RKD)、胰岛素抵抗、糖尿病、内皮机能障碍或脂肪肝病的药物中的用途:



2. 如权利要求1的用途,其中RKD是糖尿病肾病 (DN)。
3. 如权利要求1的用途,其中RKD是慢性肾脏病 (CKD)。
4. 如权利要求1的用途,其中至少一部分的所述化合物为具有这样的CuK α X射线衍射图的晶型,所述CuK α X射线衍射图在8.8、12.9、13.4、14.2及17.4° 2 θ 处有明显的衍射峰。
5. 如权利要求4的用途,其中所述CuK α X射线衍射图如图12A或图12B所示。
6. 如权利要求1的用途,其中至少一部分的所述化合物为无定形,所述无定形具有如图12C所示的在13.5° 2 θ 处有halo峰的CuK α X射线衍射图,及一个T $_g$ 。
7. 如权利要求6的用途,其中T $_g$ 值范围为120°C至135°C。
8. 如权利要求7的用途,其中T $_g$ 值范围为125°C至130°C。
9. 如权利要求1的用途,其中所述化合物不含其光学异构体。
10. 如权利要求1的用途,其中所述化合物的形式为药学上可接受的盐。
11. 如权利要求1的用途,其中所述化合物不属于盐类。
12. 如权利要求1的用途,其中所述药物的日剂量为10毫克至200毫克的所述化合物。
13. 如权利要求7的用途,其中所述药物的日剂量为0.5毫克至20毫克的所述化合物。
14. 如权利要求1的用途,其中所述药物被静脉内、动脉内或口服施用。
15. 如权利要求14的用途,其中所述药物被制备成硬胶囊或软胶囊、片剂、糖浆、悬浮液、固态分散体、扁囊剂或酞剂。
16. 如权利要求15的用途,其中所述软胶囊为明胶胶囊。
17. 如权利要求16的用途,还包含保护涂层。
18. 如权利要求16的用途,还包含延迟吸收剂。
19. 如权利要求15的用途,还包含增溶剂或助分散剂。
20. 如权利要求15的用途,其中所述药物被制备成包含 (i) 所述化合物与 (ii) 赋形剂的固态分散体。
21. 如权利要求1的用途,其中所述药物被制备成包含 (i) 治疗有效量的所述化合物与 (ii) 赋形剂的药物组合物;其中所述赋形剂为 (A) 碳水化合物、碳水化合物衍生物或碳水化合物聚合物, (B) 合成有机聚合物, (C) 有机酸盐, (D) 蛋白质、多肽或肽以及 (E) 高分子量多糖。
22. 如权利要求21的用途,其中所述所述赋形剂是合成有机聚合物。
23. 如权利要求22的用途,其中所述赋形剂选自由下列组成的组:羟丙基甲基纤维素、聚[1-(2-氧代-1-吡咯烷基) 乙烯或其共聚物,以及甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。
24. 如权利要求22的用途,其中所述赋形剂为羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

25. 如权利要求22的用途,其中所述赋形剂为PVP/VA。
26. 如权利要求22的用途,其中所述赋形剂为甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物1:1。
27. 如权利要求22的用途,其中所述赋形剂为共聚维酮(copovidone)。
28. 如权利要求1-27任一项的用途,其中所述患者是人。

合成三萜类化合物及用以治病之方法

[0001] 本申请是申请日为2009年1月12日,发明名称为“合成三萜类化合物及用以治病之方法”的中国专利申请201510082399.7的分案申请。中国专利申请201510082399.7是申请日为2009年1月12日,发明名称为“合成三萜类化合物的制药用途”的中国专利申请200980107178.3的分案申请。

[0002] 本申请案要求美国临时申请:2008年1月11日提交的第61/020,624号以及2008年10月28日提交的第61/109,114号两者的优先权,该两申请案的每一个的全部内容皆以引用方式并入本说明书。

技术领域

[0003] 一般而言,本发明涉及生物学与医学领域,更具体地说,涉及治疗和/或预防肾或肾脏病(RKD)、胰岛素抵抗、糖尿病、内皮机能障碍、脂肪肝及心血管疾病(CVD)的组合物与方法。

背景技术

[0004] 肾衰竭-其导致不足以除去血液中的代谢废物,并引致血液中电解质浓度异常-是遍及全世界的重要医疗问题,于发达国家中更是如此;糖尿病与高血压属于引起慢性肾衰竭(也称为慢性肾脏病(CKD))的最重要原因,但CKD也与其它疾病例如狼疮或系统性心血管疾病相关。这些疾病常引起血管内皮机能障碍,该障碍被认为是慢性肾脏病发展的主要成因。使用某些药物(例如乙酰胺基酚(acetaminophen))或接触有毒化学品可能导致急性肾衰竭;与休克或手术程序(譬如移植)相关的缺血再灌注损伤,也可能导致急性肾衰竭,最终可能导致CKD;在许多患者中CKD发展成晚期肾病(ESRD),需要肾脏移植或定期透析以继续生活。这两种程序皆具高度侵入性,并涉及显著的副作用及生活质量问题。虽然对诸如副甲状腺机能亢进及高磷酸盐血症等并发症有一些有效疗法,但仍无已证实能制止或逆转根本性的肾衰竭发展的疗法。因此,若有药物能改善受损的肾功能,则表示肾衰竭治疗有重要进展。

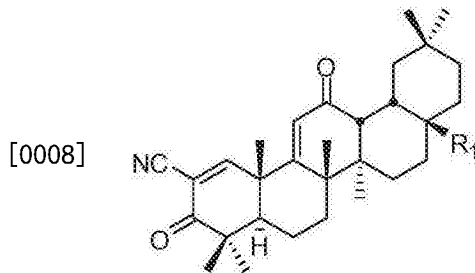
[0005] 在植物中通过角鲨烯环化生物合成的三萜类化合物在许多亚洲国家被用于医药目的,有些已知可消炎与抗癌,例如熊果酸与齐墩果酸(Huang等人,1994;Nishino等人,1988)。然而,这些天然分子的生物活性较弱,为增强功效,已着手合成新的类似物(Honda等人,1997;Honda等人,1998)。经由不断努力改善齐墩果酸与熊果酸类似物的消炎与抗增殖活性,发现了2-氰基-3,12-二氧齐墩果烷-1,9(11)-二烯-28-酸(CDDO)及相关化合物(Honda等人,1997,1998,1999,2000a,2000b,2002;Suh等人,1998;1999;2003;Place等人,2003;Liby等人,2005)。已鉴定出齐墩果酸的数种有效衍生物,包括甲基-2-氰基-3,12-二氧齐墩果烷-1,9-二烯-28-酸(CDDO-Me;RTA 402);RTA 402可于活化巨噬细胞中抑制数种重要炎性介质诸如iNOS、COX-2、TNF α 及IFN γ 的诱发。已有报告显示RTA 402也可激活Keap1/Nrf2/ARE信号途径,从而产生数种消炎与抗氧化蛋白,诸如血红素氧合酶-1(HO-1)。这些性质已使RTA 402成为治疗肿瘤病与增生性疾病例如治疗癌症的候选药物。然而,仍未

测试此化合物以及相关分子治疗和/或预防肾脏病与心血管疾病的能力。

发明内容

[0006] 本发明提供新方法以治疗和/或预防肾或肾脏病 (RKD)、胰岛素抵抗、糖尿病、内皮机能障碍、脂肪肝病、心血管疾病 (CVD) 及相关的机能失调。本申请书将以下一般化学式或特定化学式所涵盖或已明确命名的化合物,称为“发明化合物”、“本发明的化合物”或“合成三萜类化合物”。

[0007] 本发明内容之一是提供治疗或预防受试者肾或肾脏病 (RKD)、胰岛素抵抗、糖尿病、内皮机能障碍、脂肪肝病或心血管疾病 (CVD) 的方法,包括对受试者施用药学上有效量的具以下结构的化合物:



结构式 I

[0009] 其中R1为: -CN、C₁-C₁₅-酰基或C₁-C₁₅-烷基,其中这些基团可经杂原子取代或未经杂原子取代;或为药学上可接受的盐、水合物或其溶剂合物。

[0010] 在一些实施方案中提供治疗RKD的方法。一些变例中,RKD为糖尿病肾病 (DN)。一些变例中,RKD起于毒性损害,例如,其中显像剂或药物造成的毒害。例如,该药物可能是化学治疗剂。另一个变例中,RKD由缺血/再灌注损伤引起。又另一个变例中,RKD由糖尿病或高血压引起。另有一些变例中,RKD由自身免疫病所造成。于其他一些变例中,RKD为慢性RKD。又于其他一些变例中,RKD为急性RKD。

[0011] 在一些实施方案中,受试者曾经或正在接受透析。在一些实施方案中,受试者已接受或准备接受肾脏移植。在一些实施方案中,受试者患RKD并有胰岛素抵抗。上述实施例的一些变例中,受试者患RKD并有胰岛素抵抗与内皮机能障碍。在一些实施方案中,受试者患RKD及糖尿病。在一些实施方案中,受试者患有胰岛素抵抗。

[0012] 在一些实施方案中,受试者患糖尿病。药学有效量的该化合物也可有效治疗一种或多种与糖尿病相关的并发症。例如并发症可选自以下组群:肥胖、高血压、动脉粥样硬化、冠心病、中风、外周血管病、肾病、神经病、肌坏死、糖尿病脚溃疡及其它糖尿病溃疡、视网膜病及代谢综合征(综合征X)。又例如,并发症可为代谢综合征(综合征X)。在一些变例中,胰岛素抵抗导致糖尿病。

[0013] 在一些实施方案中,受试者患RKD且有内皮机能障碍。在其它实施例中,受试者患RKD与心血管疾病。在一些实施方案中,受试者患CVD。在一些变例中,内皮机能障碍导致CVD。

[0014] 在一些实施方案中,受试者有内皮机能障碍和/或胰岛素抵抗。在一些实施方案中,受试者患脂肪肝病。在一些变例中,脂肪肝病为非酒精性脂肪肝病。在其它变例中,脂肪肝病为酒精性脂肪肝病。在一些变例中,受试者患脂肪肝病及一种或多种下列病症:肾或肾

脏病 (RKD)、胰岛素抵抗、糖尿病、内皮机能障碍及心血管疾病 (CVD)。

[0015] 在一些实施方案中,此方法又包括鉴别需要治疗本文所列的任何疾病、机能障碍、抗药性或失调的受试者。在一些实施方案中,受试者患有本文所列的任何疾病、机能障碍、抗药性或失调的家族或患者病史。在一些实施方案中,受试者显示在此所列的任何疾病、机能障碍、抗药性或失调的症状。

[0016] 本发明的另一方面,是提供一种改善受试者肾小球滤过率或肌酐清除率的方法,包括:对受试者施用药学上有效量的具有结构式I的结构的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或其溶剂合物。

[0017] 在一些实施方案中,化合物是局部性施用。在一些实施方案中,化合物是全身性施用。在一些实施方案中,化合物以下列方式施用:口服、脂肪内、动脉内、关节内、颅内、皮内、病灶内、肌内、鼻内、眼内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、直肠内、鞘内、气管内、肿瘤内、脐内、阴道内、静脉内、囊内、玻璃体内、脂质体、局部、黏膜、口服、肠外、直肠、结膜下、皮下、舌下、局部、经颊、经皮、阴道、以乳霜剂、以脂质组合物、经由导管、经由灌洗、经由连续输注、经由输注、经由吸入、经由注射、经由局部传输、经由局部灌注、直接浸泡目标细胞或以上任何组合。例如,在一些变例中,以静脉内、动脉内或口服方式施用化合物。例如,在一些变例中,以口服方式施用化合物。

[0018] 在一些实施方案中,化合物调配成硬或软胶囊、片剂、糖浆、悬浮液、固态分散体、扁囊剂或酞剂。在一些变例中,软胶囊为明胶胶囊。在一些变例中,化合物调配成固态分散体。在一些变例中,硬胶囊、软胶囊、片剂或扁囊剂也包含保护涂层。在一些变例中,经调配的化合物包含延迟吸收剂。在一些变例中,经调配的化合物也包含可增溶剂或助分散剂。在一些变例中,化合物分散于脂质体、水包油乳化液或油包水乳化液。

[0019] 在一些实施方案中,药学有效量为每日剂量大约25毫克至大约500毫克的化合物。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约300毫克的化合物。在一些变例中,每日剂量为大约10毫克至大约200毫克的化合物。在一些变例中,每日剂量为大约25毫克的化合物。在其他一些变例中,每日剂量为大约75毫克的化合物。又在其他一些变例中,每日剂量为大约150毫克的化合物。在另一些变例中,每日剂量为大约0.1毫克至大约30毫克的化合物。在一些变例中,每日剂量为大约0.5毫克至大约20毫克的化合物。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约15毫克的化合物。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约10毫克的化合物。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约5毫克的化合物。

[0020] 在一些实施方案中,药学有效量为每日每公斤体重施用0.01-25毫克的化合物。在一些变例中,每日剂量为每公斤体重0.05-20毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为每公斤体重0.1-10毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为每公斤体重0.1-5毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为每公斤体重0.1-2.5毫克化合物。

[0021] 在一些实施方案中,药学有效量以每日单剂施用。在一些实施方案中,药学有效量以每日双剂或多剂施用。

[0022] 在一些实施方案中,治疗方法也包括第二种疗法。在一些变例中,第二种疗法包括对该受试者施用药学有效量的第二种药物。在一些实施方案中,第二种药物为降胆固醇药、抗高血脂药、钙通道阻滞剂、抗高血压药或HMG-CoA还原酶抑制剂。第二种药物的非限制性实例为氨氯地平 (amlodipine)、阿司匹林、依泽替米贝 (ezetimibe)、非洛地平

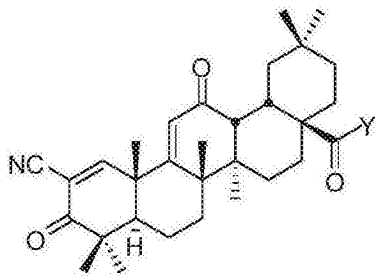
(felodipine)、拉西地平(lacidipine)、乐卡地平(lercanidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)及尼群地平(nitrendipine)。第二种药物的另外的非限制性实例为氨酰心安(atenolol)、布新洛尔(bucindolol)、卡维地洛(carvedilol)、可乐定(clonidine)、多沙唑嗪(doxazosin)、吲哚拉明(indoramin)拉贝洛尔(labetalol)、甲基多巴(methyldopa)、美托洛尔(metoprolol)、纳多洛尔(nadolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、酚苄明(phenoxybenzamine)、酚妥拉明(phentolamine)、吲哚洛尔(pindolol)、哌唑嗪(prazosin)、普萘洛尔(propranolol)、特拉唑嗪(terazosin)、噻吗洛尔(timolol)及妥拉唑林(tolazoline)。在一些变例中,第二种药物为抑制素(statin)。抑制素的非限制性实例为阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、罗苏伐他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。在一些变例中,第二种药物为二肽基肽酶四(DPP-4)抑制剂。DPP-4抑制剂的非限制性实例为西他列汀(sitagliptin)、维达列汀(vildagliptin)、SYR-322、BMS 477118及GSK 823093。在一些变例中,第二种药物为双胍,例如,双胍可为二甲双胍(metformin)。在一些变例中,第二种药物为噻唑烷二酮(TZD),TZD的非限制性实例为匹格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)及曲格列酮(troglitazone)。在一些变例中,第二种药物为磺酰脲衍生物。磺酰脲衍生物的非限制性实例为甲苯磺丁脲(tolbutamide)、醋磺环己脲(acetohexamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列吡嗪(glipizide)格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列齐特(gliclazide)。在一些变例中,第二种药物为氯茴苯酸(meglitinide),氯茴苯酸(meglitinide)的非限制性实例包括瑞格列奈(repaglinide)、米格列奈(mitiglinide)及那格列奈(nateglinide)。在一些变例中,第二种药物为胰岛素。在一些变例中,第二种药物为 α -葡萄糖苷酶抑制剂。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的非限制性实例为阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)及伏格列波糖(voglibose)。在一些变例中,第二种药物为胰高血糖素样肽1类似物。胰高血糖素样肽1类似物的非限制性实例为:依克那肽(exenatide)与利拉鲁肽(liraglutide)。在一些变例中,第二种药物为抑胃肽类似物。在一些变例中,第二种药物为GPR40激动剂。在一些变例中,第二种药物为GPR119激动剂。在一些变例中,第二种药物为GPR30激动剂。在一些变例中,第二种药物为葡萄糖激酶激活剂。在一些变例中,第二种药物为胰高血糖素受体拮抗剂。在一些变例中,第二种药物为糊精类似物,糊精类似物的非限制性实例为普兰林肽(pramlintide)。在一些变例中,第二种药物为IL-1 β 受体拮抗剂,IL-1 β 受体拮抗剂的非限制性实例为阿那白滞素(anakinra)。在一些变例中,第二种药物为内源性大麻素受体拮抗剂或反向激动剂,内源性大麻素受体拮抗剂或反向激动剂的非限制性实例为利莫那班(rimonabant)。在一些变例中,第二种药物为奥利斯特(Orlistat)。在一些变例中,第二种药物为西布曲明(Sibutramine)。在一些变例中,第二种药物为生长因子,生长因子的非限制性实例为TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 1.2、VEGF、胰岛素样生长因子I或II、BMP2、BMP4、BMP7、GLP-1类似物、GIP类似物、DPP-IV抑制剂、GPR119激动剂、GPR40激动剂、胃泌素、EGF、 β 细胞素、KGF、NGF、胰岛素、生长激素、HGF、FGF、FGF同系物、PDGF、瘦素、催乳素、胎盘催乳素、PTHrP、激活素、抑制素以及INGAP。更多的生长因子非限制性实例为甲状旁腺激素、降钙素、

白细胞介素-6以及白细胞介素-11。

[0023] 在一些实施方案中,受试者为灵长目动物。在一些变例中,灵长目动物为人类。在其它变例中,受试者为母牛、马、犬、猫、猪、小鼠、大鼠或豚鼠。

[0024] 在一些实施方案中,该化合物定义为:

[0025]

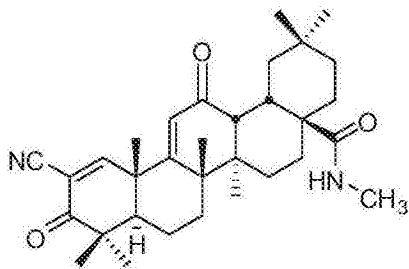


结构式 II

[0026] 其中Y为:-H、羟基、氨基、卤基或C₁-C₁₄-烷氧基、C₂-C₁₄-烯氧基、C₂-C₁₄-炔氧基、C₁-C₁₄-芳氧基、C₂-C₁₄-芳烷氧基、C₁-C₁₄-烷氨基、C₂-C₁₄-烯基氨基、C₂-C₁₄-炔基氨基、C₁-C₁₄-芳基氨基、C₃-C₁₀-芳基或C₂-C₁₄-芳烷基氨基,其中任何这些基团可为经杂原子取代或未经杂原子取代;或为它们的药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

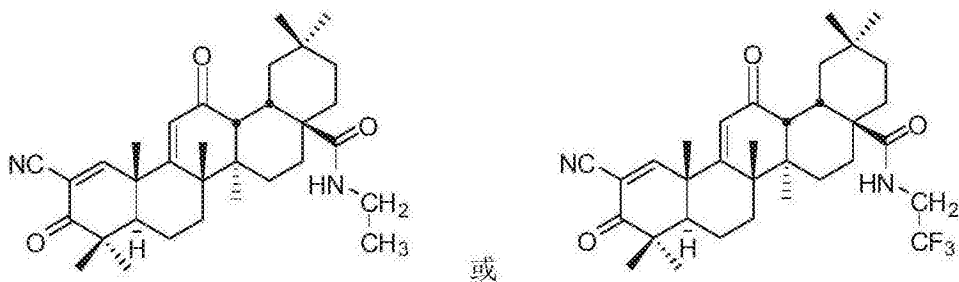
[0027] 在一些实施方案中,Y为未经杂原子取代的C₁-C₄-烷氨基,该本发明化合物为例如:

[0028]



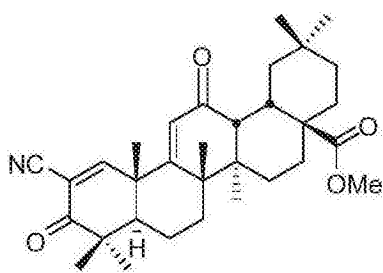
[0029] 在一些实施方案中,Y为经杂原子取代或未经杂原子取代的C₂-C₄-烷氨基,该本发明化合物为,例如:

[0030]



[0031] 在一些实施方案中,Y为经杂原子取代或未经杂原子取代的C₁-C₄-烷氧基,诸如未经杂原子取代的C₁-C₂-烷氧基。例如,该化合物非限制性实例之一为:

[0032]

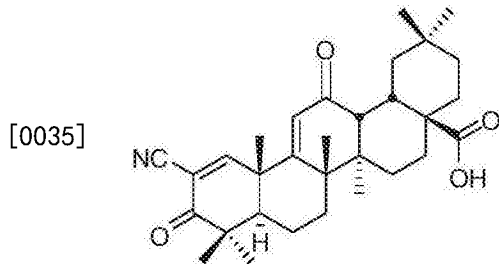


(CDDO-Me, RTA 402)

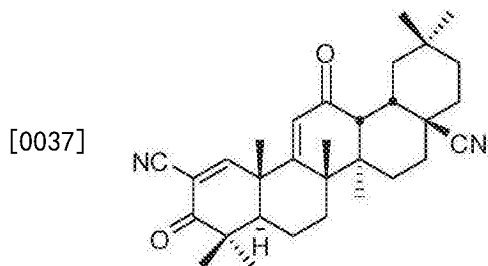
[0033] 在一些实施方案中,至少有一部分CDDO-Me为多晶型,其多晶型为具有这样的X射线衍射图(CuK α)的晶型:所述晶体X射线衍射图在8.8、12.9、13.4、14.2及17.4°2 θ 处有明显

的衍射峰。在非限制性实例中，X射线衍射图 (CuK α) 大致如图12A及图12B所示。在其他变例中，至少有一部分CDDO-Me为多晶型化合物，其中所述无定形物X射线衍射图 (CuK α) 在大约13.5°2 θ 处有衍射峰 (基本如图12C所示) 及一个T_g。在一些变例中，化合物为无定形物。在一些变例中，化合物为CDDO-Me的玻璃状固体物，其X射线粉末衍射图 (CuK α) 在大约13.5°2 θ 处有衍射峰 (如图12C所示) 及一个T_g所示。在一些变例中，T_g值落入约120°C至约135°C的范围内。在一些变例中，T_g值为大约125°C至大约130°C。

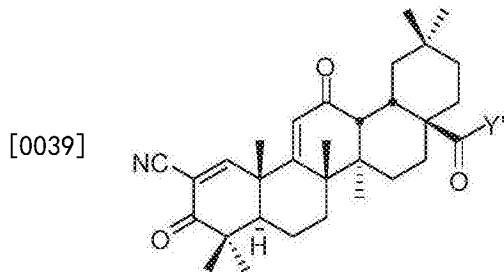
[0034] 在一些实施方案中，Y为羟基，则本发明化合物为，例如：



[0036] 在一些实施方案中，该化合物为：

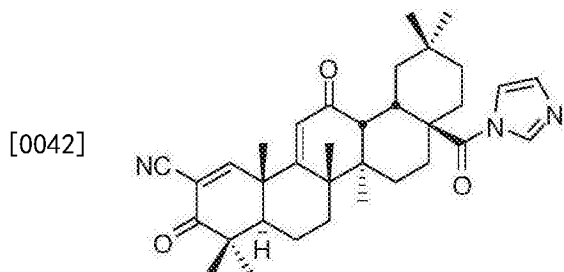


[0038] 在一些实施方案中，该化合物定义为：



[0040] 其中Y'为经杂原子取代或未经杂原子取代的C₁-C₁₄-芳基；或为其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0041] 在一些实施方案中，该化合物为：



[0043] 在上述方法的一些变例中，该化合物大体上不含其光学异构体。在上述方法的一些变例中，化合物的形式为药学上可接受的盐。在上述方法的其他变例中，该化合物并非盐类。

[0044] 在一些实施方案中,该化合物制备成一种药物组合物,该组合物包含(i)治疗有效量的该化合物与(ii)一种选自下述组群的赋形剂,该组群包含(A)碳水化合物、碳水化合物衍生物或碳水化合物聚合物,(B)合成有机聚合物,(C)有机酸盐,(D)蛋白质、多肽或肽以及(E)高分子量多糖。在一些变例中,赋形剂为合成有机聚合物。在一些变例中,赋形剂选自下述组群,该组群包含羟丙基甲基纤维素、聚[1-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙烯]或其共聚物,以及甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。在一些变例中,赋形剂为羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。在一些变例中,赋形剂为PVP/VA。在一些变例中,赋形剂为甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)。在一些变例中,赋形剂为共聚维酮(copovidone)。

[0045] 除非明确指出,否则本文关于本发明其中一方面所讨论的任何实施方案,也适用于本发明的其他方面。

[0046] 下文的详细描述与附图显示本发明的其它目的、特征及优点。但应了解,详细描述及所提供的特定实例或附图,尽管指出了本发明的具体实施方案,但仅是以例证的形式提供的,本领域技术人员可经由此详细描述,明了本发明精神与范围内的各种变化及修改。

附图说明

[0047] 下文附图为本专利说明书的一部份,包含于此,以进一步说明本发明某些方面。参考一个或多个这些附图,连同本文所述具体实施方案的详细描述,可更好地了解本发明。

[0048] 图1a-d:RTA 402减少缺血再灌注后的肾损伤。自第二日起,每日对小鼠经口饲,以每公斤2毫克的剂量施用RTA 402,或仅给予媒剂(芝麻油)。在第0日,为诱发缺血再灌注,用夹子将老鼠左肾动脉夹住17分钟后移除。(图1a)在第1日,自肾动脉曾被钳夹的动物以及经“假手术”而肾动脉未被钳夹的对照动物收集血样。测定血液尿素氮(BUN)含量作为肾损伤程度的代表。(图1b-d)对曾以RTA 402-治疗与媒剂治疗的老鼠的肾脏切片,就其组织损伤(图1b与1d)与发炎症情况(图1c)进行评分。(图1d)黑色箭头(媒剂组)指出外髓质许多严重损伤的肾小管的其中两根。红色箭头(RTA 402组)指出外髓质许多未损伤的肾小管的其中两根。

[0049] 图2a-c:RTA 402减低以顺氯氨铂诱发的肾毒性。自第一日起,每日对大鼠经口饲,以每公斤10毫克的剂量施用RTA 402,或仅给予媒剂(芝麻油)。在第0日,以每公斤6毫克的剂量经静脉注射对大鼠施用顺氯氨铂。在所示日数,抽取血样,以测定肌酸酐(图2a)及血液尿素氮(BUN)(图2b)含量,作为肾损伤的标记。第3日(肌酸酐)与第5日(肌酸酐与BUN)的结果显示,媒剂治疗组与RTA 402治疗组之间有统计学显著差异。(图2c)与媒剂治疗组相比,RTA 402治疗组的近端肾小管受伤较少。

[0050] 图3a-d:RTA 402降低猴、犬及大鼠的血清肌酸酐含量。(图3a)食蟹猴(*Cynomolgus monkey*)连续28日每日一次口服所示剂量的RTA 402,图示在第28日时,与媒剂治疗组相比,RTA 402治疗组所降低的血清肌酸酐百分比。(图3b)比格犬(*Beagle Dog*)连续三个月每日一次口服所示剂量的RTA 402。对照组的动物则服用媒剂(芝麻油),图示了在三个月的时间点,相对于基线的血清肌酸酐的百分比变化。(图3c)斯普拉-道来氏大鼠(*Sprague-Dawley rats*)连续一个月每日一次口服所示剂量的RTA 402,图示了在研究结束时,与媒剂治疗组相比,RTA 402治疗组所降低的血清肌酸酐百分比。(图3d)斯普拉-道来氏大鼠连续三个月每日一次口服无定形的RTA 402。图示于研究结束时,与媒剂治疗组相比,RTA 402治疗组所

降低的血清肌酐百分比。注：在图3A、3C及3D中，纵轴上“降低%”表示百分比变化，例如，在纵轴上-15读数表示血清肌酐降低15%。

[0051] 图4A-B:RTA 402降低人类癌症患者中血清肌酐含量，提高估计的肾小球滤过率(eGFR)。图4A为测量参与第I期癌症治疗临床试验的RTA 402治疗组患者的血清肌酐。患者连续21日每日一次口服RTA 402，剂量为每日5至1300毫克。图示在所示的研究日相对于基线的血清肌酐所降低的百分比。在第15日与第21日血清肌酐的含量显著降低。图4B为计算图4A患者的估计的肾小球滤过率(eGFR)。两组的eGFR皆显著提高，所有患者:n=24；患者基线值 ≥ 1.5 :n=5。图4A与4B中,*表示 $p \leq 0.04$;†表示 $p = 0.01$,‡表示 $p \leq 0.01$ 。注：在图4A中，纵轴上“从基线降低%”表示百分比变化。例如，纵轴上-15读数表示血清肌酐降低15%。

[0052] 图5:RTA 402提高人类癌症患者的GFR。测量参与数月癌症治疗临床试验的RTA 402治疗组患者的估计的肾小球滤过率(eGFR)。分析中包括服药六个月的所有患者(n=11)。这些患者的服药信息已体现于下文实例5。

[0053] 图6:RTA 402活性与严重性相关。血红素A1c的降低幅度以初始基线值的分数表示。基线值较高的组群(例如平均基线值 $\geq 7.0\%$ A1c或 $\geq 7.6\%$ A1c)表示降低幅度较大。意向治疗(ITT)组包括所有患者(n=53)，包括开始时A1c值为正常的患者。

[0054] 图7:RTA 402活性具剂量依赖性。以初始基线值为准，显示血红素A1c的降低幅度。条形图显示所有患者、A1c基线值 $\geq 7.0\%$ 的所有患者、基线值 $\geq 7.0\%$ 组群中的个别剂量群、患第4期肾病的患者(GFR 15-29毫升/分钟)的平均结果，其中n为各组的患者人数。

[0055] 图8:RTA 402减少循环内皮细胞(CEC)及iNOS阳性的CEC。图示RTA治疗前与治疗之后28日的意向治疗组(ITT)与基线提高组的CEC的平均数(细胞个数/毫升)变化。意向治疗组约减少20%，基线提高组(> 5 CEC/毫升)减少约33%，iNOS阳性组的CEC减少约29%。

[0056] 图9:28日内的可逆剂量依赖性GFR增加。RTA 402治疗提高GFR的剂量依赖性，所有可评估的患者皆包括在内。第4期肾病患者增加 $> 30\%$ 。

[0057] 图10A-B:降低糖尿病肾病的严重性标记物与结果。脂联素(图10A)与血管紧张素II(图10B)与肾病的严重性有关，两者在糖尿病肾病(DN)患者中皆升高，图示两者皆有所改善。脂联素预示DN患者包含所有原因的死亡率与晚期肾病。所有可获取的数据皆包含在内。

[0058] 图11A-C:RTA 402显著降低尿毒症溶质。图表显示了所有患者及显示特定溶质基线值增加的患者的BUN(图11A)、磷(图11B)及尿酸(图11C)的平均变化。

[0059] 图12A-C:A型与B型RTA-402的X-射线粉末衍射(XRPD)光谱。图12A显示未经微粉化的A型。图12B显示经微粉化的A型。图12C显示B型。

[0060] 图13:A型RTA-402调制式差示扫描量热法(MDSC)曲线。放大视图所示的曲线区段与玻璃化转变温度(T_g)一致。

[0061] 图14:B型RTA-402调制式差示扫描量热法(MDSC)曲线。放大视图所示的曲线区段与玻璃化转变温度(T_g)一致。

[0062] 图15:改善的食蟹猴中B型(无定形)的生物利用度。图示食蟹猴口服4.1mg/kg的剂量后,A型与B型典型的曲线下的面积图。各数据点表示8只动物的平均血浆CDDO甲酯浓度。误差棒表示取样群体内的标准偏差。

具体实施方式

[0063] I. 本发明

[0064] 本发明涉及利用三萜类化合物治疗与预防肾病及相关病症,包括糖尿病与心血管疾病的新方法。

[0065] II. 定义

[0066] 本文使用的术语“氨基”指-NH₂;术语“硝基”指-NO₂;术语“卤基”指-F、-Cl、-Br或-I;术语“巯基”指-SH;术语“氰基”指-CN;术语“硅烷基”指-SiH₃,术语“羟基”指-OH。

[0067] 术语“经杂原子取代”,用以修饰一类有机基团(例如烷基、芳基、酰基等)时,是指该基团中一个或多个氢原子已被杂原子或含有杂原子的基团取代。杂原子与含有杂原子的基团的实例包括:羟基、氰基、烷氧基、=O、=S、-NO₂、-N(CH₃)₂、氨基或-SH。特定的经杂原子取代的有机基团将在下文中作更充分地定义。

[0068] 术语“未经杂原子取代”,用以修饰一类有机基团(例如烷基、芳基、酰基等)时,是指该基团中氢原子皆未被杂原子或含有杂原子的基团取代。氢原子被碳原子取代或被仅含碳原子与氢原子的基团取代,不足以使一个基团b经杂原子取代。例如:-C₆H₄C≡CH为未经杂原子取代的芳基,而-C₆H₄F为经杂原子取代的芳基。特定的未经杂原子取代的有机基团将在下文中作更充分地定义。

[0069] 术语“烷基”包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)基团、烷基经杂原子取代的环烷基,以及环烷基经杂原子取代的烷基。术语“未经杂原子取代的C_n-烷基”是指这样的基团:具有线性或分枝状、环状或非环状结构,不具有碳碳双键或三键,总共有n个碳原子,皆为非芳族,具3个或更多个氢原子,无杂原子。例如:未经杂原子取代的C₁-C₁₀-烷基具有1至10个碳原子。基团:-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₂)₂(环丙基)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₃、环丁基、环戊基以及环己基皆为未经杂原子取代的烷基实例。术语“经杂原子取代的C_n-烷基”是指这样的基团:以单一饱和碳原子作为附着点,无碳碳双键或三键,还具有线性或分枝状、环状或非环状结构,总共有n个碳原子,皆为非芳族,不含或含1个或多个氢原子,含至少一个杂原子,各杂原子分别选自组:N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S,例如,经杂原子取代的C₁-C₁₀-烷基具有1至10个碳原子。下列基团皆为经杂原子取代的烷基实例:三氟甲基、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₂CH₃、-CH₂OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH(CH₂)₂、-CH₂OCH₂CF₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NHCH₂CH₃、-CH₂N(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂NHCH(CH₃)₂、-CH₂NHCH(CH₂)₂、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-CH₂CH₂I、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHCH₂CH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHCH(CH₂)₂、-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂、-CH₂CH₂NHCO₂C(CH₃)₃以及-CH₂Si(CH₃)₃。

[0070] 术语“未经杂原子取代的C_n-烯基”是指这样的基团:具有线性或分枝状、环状或非环状结构,含至少一个非芳族碳碳双键,但无碳碳三键,总共有n个碳原子,含三个或更多个氢原子,无杂原子。例如,未经杂原子取代的C₂-C₁₀-烯基具有2至10个碳原子。未经杂原子取代的烯基包括:-CH=CH₂、-CH=CHCH₃、-CH=CHCH₂CH₃、-CH=CHCH₂CH₂CH₃、-CH=CHCH(CH₃)₂、-CH=CHCH(CH₂)₂、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH=CHCH₃、-CH₂CH=CHCH₂CH₃、-CH₂CH=

CHCH₂CH₂CH₃、-CH₂CH=CHCH(CH₃)₂、-CH₂CH=CHCH(CH₂)₂以及-CH=CH-C₆H₅。术语“经杂原子取代的C_n-烯基”是指这样的基团：具有单一非芳族碳原子作为附着点，含有至少一个非芳族碳碳双键，但无碳碳三键，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有n个碳原子，不含或含1个或多个氢原子，具有至少一个杂原子，其中各杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的C₂-C₁₀-烯基具有2至10个碳原子。基团：-CH=CHF、-CH=CHCl及-CH=CHBr为经杂原子取代的烯基实例。

[0071] 术语“未经杂原子取代的C_n-炔基”是指这样的基团：具有线性或分枝状、环状或非环状结构，具有至少一个碳碳三键，总共有n个碳原子，含至少一个氢原子，无杂原子，例如，未经杂原子取代的C₂-C₁₀-炔基具有2至10个碳原子。基团：-C≡CH、-C≡CCH₃及-C≡CC₆H₅为未经杂原子取代的炔基实例。术语“经杂原子取代的C_n-炔基”是指这样的基团：具有单一非芳族碳原子作为附着点，含有至少一个碳碳三键，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有n个碳原子，不含或含1个或多个氢原子，含至少一个杂原子，其中各杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的C₂-C₁₀-炔基具有2至10个碳原子。基团-C≡CSi(CH₃)₃为经杂原子取代的炔基实例。

[0072] 术语“未经杂原子取代的C_n-芳基”是指这样的基团：以单一碳原子作为附着点，其中该碳原子为仅含碳原子的芳族环结构的一部分，总共有n个碳原子，5个或更多个氢原子，无杂原子，例如，未经杂原子取代的C₆-C₁₀-芳基具有6至10个碳原子。未经杂原子取代的芳基实例包括苯基、甲基苯基、(二甲基)苯基、-C₆H₄CH₂CH₃、-C₆H₄CH₂CH₂CH₃、-C₆H₄CH(CH₃)₂、-C₆H₄CH(CH₂)₂、-C₆H₃(CH₃)CH₂CH₃、-C₆H₄CH=CH₂、-C₆H₄CH=CHCH₃、-C₆H₄C≡CH、-C₆H₄C≡CCH₃、萘基以及联苯基衍生基团。“未经杂原子取代的芳基”包括碳环芳基、联芳基以及多环稠合烃(PAH)衍生基团。术语“经杂原子取代的C_n-芳基”是指这样的基团：具有单一芳族碳原子或单一芳族杂原子作为附着点，总共有n个碳原子，含至少一个氢原子及至少一个杂原子，各杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，未经杂原子取代的C₁-C₁₀-杂芳基具有1至10个碳原子。“经杂原子取代的芳基”包括杂芳基。其也包括以下化合物的衍生基团：吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。其他经杂原子取代的芳基实例包括-C₆H₄F、-C₆H₄Cl、-C₆H₄Br、-C₆H₄I、-C₆H₄OH、-C₆H₄OCH₃、-C₆H₄OCH₂CH₃、-C₆H₄OCOCH₃、-C₆H₄OC₆H₅、-C₆H₄NH₂、-C₆H₄NHCH₃、-C₆H₄NHCH₂CH₃、-C₆H₄CH₂Cl、-C₆H₄CH₂Br、-C₆H₄CH₂OH、-C₆H₄CH₂OCH₃、-C₆H₄CH₂NH₂、-C₆H₄N(CH₃)₂、-C₆H₄CH₂CH₂Cl、-C₆H₄CH₂CH₂OH、-C₆H₄CH₂CH₂OCOCH₃、-C₆H₄CH₂CH₂NH₂、-C₆H₄CH₂CH=CH₂、-C₆H₄CF₃、-C₆H₄CN、-C₆H₄C≡CSi(CH₃)₃、-C₆H₄COH、-C₆H₄COCH₃、-C₆H₄COCH₂CH₃、-C₆H₄COCH₂CF₃、-C₆H₄COC₆H₅、-C₆H₄CO₂H、-C₆H₄CO₂CH₃、-C₆H₄CONH₂、-C₆H₄CONHCH₃、-C₆H₄CON(CH₃)₂、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噻啉基，以及吡啶基。

[0073] 术语“未经杂原子取代的C_n-芳烷基”是指这样的基团：以单一饱和碳原子作为附着点，总共有n个碳原子，其中至少6个碳原子构成仅含碳原子的芳族环结构，含7个或更多个氢原子，无杂原子。例如，未经杂原子取代的C₇-C₁₀-芳烷基具有7至10个碳原子。未经杂原子取代的芳烷基的实例包括苯甲基(苄基)与苯乙基。术语“经杂原子取代的C_n-芳烷基”是指这样的基团：具有单一饱和碳原子作为附着点，总共有n个碳原子，不含或含1个或多个氢原子，含至少一个杂原子，其中芳族环结构包含至少一个碳原子，并且其中各杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的C₂-C₁₀-杂芳烷基具有2至10个碳原

子。

[0074] 术语“未经杂原子取代的 C_n -酰基”是指这样的基团：以羰基上的一个碳原子作为附着点，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有 n 个碳原子，含1个或更多个氢原子，总共一个氧原子，无其他杂原子。例如，未经杂原子取代的 C_1 - C_{10} -酰基具有1至10个碳原子。基团： $-COH$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_2CH_2CH_3$ 、 $-COCH(CH_3)_2$ 、 $-COCH(CH_2)_2$ 、 $-COC_6H_5$ 、 $-COC_6H_4CH_3$ 、 $-COC_6H_4CH_2CH_3$ 、 $-COC_6H_4CH_2CH_2CH_3$ 、 $-COC_6H_4CH(CH_3)_2$ 、 $-COC_6H_4CH(CH_2)_2$ 以及 $-COC_6H_3(CH_3)_2$ 为未经杂原子取代的酰基实例。术语“经杂原子取代的 C_n -酰基”是指这样的基团：具有单一碳原子作为附着点（该碳原子为羰基的一部分），具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有 n 个碳原子，不含或含1个或多个氢原子，除羰基上的氧原子之外，含至少一个另外的杂原子，其中各另外的杂原子分别选自下组： N 、 O 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 Si 、 P 及 S 。例如，经杂原子取代的 C_1 - C_{10} -酰基具有1至10个碳原子。术语“经杂原子取代的酰基”包括氨基甲酰基、硫代羧酸酯基及硫代羧酸基团。基团： $-COCH_2CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH(CH_2)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CONHCH(CH_3)_2$ 、 $-CONHCH(CH_2)_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CON(CH_2CH_3)CH_3$ 、 $-CON(CH_2CH_3)_2$ 及 $-CONHCH_2CF_3$ 为经杂原子取代的酰基基团的实例。

[0075] 术语“未经杂原子取代的 C_n -烷氧基”是指具有 $-OR$ 结构的基团，其中 R 为未经杂原子取代的 C_n -烷基，其定义如上述。未经杂原子取代的烷氧基包括： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 及 $-OCH(CH_2)_2$ 。术语“经杂原子取代的 C_n -烷氧基”是指具有 $-OR$ 结构的基团，其中 R 为经杂原子取代的 C_n -烷基，其定义如上述。例如， $-OCH_2CF_3$ 为经杂原子取代的烷氧基。

[0076] 术语“未经杂原子取代的 C_n -烯氧基”是指具有 $-OR$ 结构的基团，其中 R 为未经杂原子取代的 C_n -烯基，其定义如上述。术语“经杂原子取代的 C_n -烯氧基”是指具有 $-OR$ 结构的基团，其中 R 为经杂原子取代的 C_n -烯基，其定义如上述。

[0077] 术语“未经杂原子取代的 C_n -炔氧基”是指具有 $-OR$ 结构的基团，其中 R 为未经杂原子取代的 C_n -炔基，其定义如上述。术语“经杂原子取代的 C_n -炔氧基”是指具有 $-OR$ 结构的基团，其中 R 为经杂原子取代的 C_n -炔基，其定义如上述。

[0078] 术语“未经杂原子取代的 C_n -芳氧基”是指具有 $-OAr$ 结构的基团，其中 Ar 为未经杂原子取代的 C_n -芳基，其定义如上述。未经杂原子取代的芳氧基实例为 $-OC_6H_5$ 。术语“经杂原子取代的 C_n -芳氧基”是指具有 $-OAr$ 结构的基团，其中 Ar 为经杂原子取代的 C_n -芳基，其定义如上述。

[0079] 术语“未经杂原子取代的 C_n -芳烷氧基”是指具有 $-OR_{Ar}$ 结构的基团，其中 R_{Ar} 为未经杂原子取代的 C_n -芳烷基，其定义如上述。术语“经杂原子取代的 C_n -芳烷氧基”是指具有 $-OR_{Ar}$ 结构的基团，其中 R_{Ar} 为经杂原子取代的 C_n -芳烷基， C_n -芳烷基定义如上述。

[0080] 术语“未经杂原子取代的 C_n -酰氧基”是指具有 $-OAc$ 结构的基团，其中 Ac 为未经杂原子取代的 C_n -酰基，其定义如上述。未经杂原子取代的酰氧基包括烷羰基氧基与芳基羰基氧基。例如， $-OCOCH_3$ 为未经杂原子取代的酰氧基实例。术语“经杂原子取代的 C_n -酰氧基”是指具有 $-OAc$ 结构的基团，其中 Ac 为经杂原子取代的 C_n -酰基，其定义如上述。经杂原子取代的酰氧基包括烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷羰基、烷氧羰基、氨基羰基以及烷基硫代羰基。

[0081] 术语“未经杂原子取代的 C_n -烷基氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，含有一或两个连接到该氮原子的饱和碳原子，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有 n 个碳原子，这些碳原子皆为非芳族的碳原子，含4个或更多个氢原子，总共1个氮原子，无其他杂原子。例如，未经杂原子取代的 C_1 - C_{10} -烷基氨基具有1至10个碳原子。术语“未经杂原子取代的 C_n -烷基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为未经杂原子取代的 C_n -烷基，其定义如上述。未经杂原子取代的烷基氨基包括-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH(CH₂)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH(CH₃)₂、-NHC(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、N-吡咯烷基，以及N-哌啶基。术语“经杂原子取代的 C_n -烷基氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，具有一个或两个连接到该氮原子的饱和碳原子，无碳碳双键或三键，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有 n 个碳原子，它们皆为非芳族碳原子，不含或含1个或多个氢原子，除附着点上的氮原子之外具有至少一个另外的杂原子，所述另外的各杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的 C_1 - C_{10} -烷基氨基具有1至10个碳原子。术语“经杂原子取代的 C_n -烷基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为经杂原子取代的 C_n -烷基，其定义如上述。

[0082] 术语“未经杂原子取代的 C_n -烯基氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，具有一个或两个连接到该氮原子的碳原子，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，含有至少一个非芳族碳碳双键，总共有 n 个碳原子，4个或更多个氢原子，总共一个氮原子，无其他杂原子。例如，未经杂原子取代的 C_2 - C_{10} -烯基氨基具有2至10个碳原子。术语“未经杂原子取代的 C_n -烯基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为未经杂原子取代的 C_n -烯基，其定义如上述。未经杂原子取代的 C_n -烯基氨基的实例也包括二烯基氨基与烷基(烯基)氨基。术语“经杂原子取代的 C_n -烯基氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，并含至少一个非芳族碳碳双键，但无碳碳三键，具有一个或两个连接到该氮原子的碳原子，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有 n 个碳原子，不含或含1个或多个氢原子，除附着点上的氮原子之外具有至少一个另外的杂原子，其中各另外的杂原子分别选自组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的 C_2 - C_{10} -烯基氨基具有2至10个碳原子。术语“经杂原子取代的 C_n -烯基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为经杂原子取代的 C_n -烯基，其定义如上述。

[0083] 术语“未经杂原子取代的 C_n -炔基氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，具有一个或两个连接到该氮原子的碳原子，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，含有至少一个碳碳三键，总共有 n 个碳原子，含至少一个氢原子，总共一个氮原子，无其他杂原子。例如，未经杂原子取代的 C_2 - C_{10} -炔基氨基具有2至10个碳原子。术语“未经杂原子取代的 C_n -炔基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为未经杂原子取代的 C_n -炔基，其定义如上述。炔基氨基包括二炔基氨基与烷基(炔基)氨基。术语“经杂原子取代的 C_n -炔基氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，具有一个或两个连接到该氮原子的碳原子，并有至少一个非芳族碳碳三键，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有 n 个碳原子，不含或含1个或多个氢原子，除附着点上的氮原子之外具有至少一个另外的杂原子，其中各另外的杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的 C_2 - C_{10} -炔基氨基具有2至10个碳原子。术语“经杂原子取代的 C_n -炔基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为经杂原子取代的 C_n -炔基，其定义如上述。

[0084] 术语“未经杂原子取代的 C_n -芳氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，具有至少一个连接到该氮原子的芳族环结构-其中该芳族环结构仅含碳原子-总共有 n 个碳原子，含6个或更多个氢原子，总共有一个氮原子，无其他杂原子。例如，未经杂原子取代的 C_6 - C_{10} -芳氨基具有6至10个碳原子。术语“未经杂原子取代的 C_n -芳氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为未经杂原子取代的 C_n -芳基，其定义如上述。未经杂原子取代的芳氨基包括二芳基氨基与烷基(芳基)氨基。术语“经杂原子取代的 C_n -芳氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，总共有 n 个碳原子，含至少一个氢原子，除附着点上的氮原子之外具有至少一个另外的杂原子，其中至少一个所述碳原子包含在一个或多个芳族环结构中，其中各另外的杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的 C_6 - C_{10} -芳氨基具有6至10个碳原子。术语“经杂原子取代的 C_n -芳氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为经杂原子取代的 C_n -芳基，其定义如上述。经杂原子取代的芳氨基包括杂芳基氨基。

[0085] 术语“未经杂原子取代的 C_n -芳烷氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，具有一个或两个连接到该氮原子的饱和碳原子，总共有 n 个碳原子，其中至少6个碳原子构成仅含碳原子的芳族环结构，含8个或更多个氢原子，总共一个氮原子，无其他杂原子。例如，未经杂原子取代的 C_7 - C_{10} -芳烷氨基具有7至10个碳原子。术语“未经杂原子取代的 C_n -芳烷氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为未经杂原子取代的 C_n -芳烷基，其定义如上述。芳烷氨基包括二芳烷基氨基。术语“经杂原子取代的 C_n -芳烷氨基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，具有至少一个或两个连接到该氮原子的饱和碳原子，共有 n 个碳原子，不含或含1个或多个氢原子，至少有一个所述碳原子并入芳族环中，除附着点上的氮原子之外具有至少一个另外的杂原子，其中各杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的 C_7 - C_{10} -芳烷氨基具有7至10个碳原子。术语“经杂原子取代的 C_n -芳烷氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为经杂原子取代的 C_n -芳烷基，其定义如上述。术语“经杂原子取代的芳烷氨基”包括术语“杂芳烷基氨基”。

[0086] 术语“酰胺基”包括N-烷基酰胺基、N-芳基酰胺基、N-芳烷基酰胺基、酰基氨基、烷羰基氨基、芳基羰基氨基、脲基。基团-NHCOCH₃为未经杂原子取代的酰胺基实例。术语“未经杂原子取代的 C_n -酰胺基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，具有经其碳原子与该氮原子连接的羰基，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，总共有 n 个碳原子，含1个或更多个氢原子，总共一个氧原子，总共一个氮原子，无其他杂原子。例如，未经杂原子取代的 C_1 - C_{10} -酰胺基具有1至10个碳原子。术语“未经杂原子取代的 C_n -酰胺基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为未经杂原子取代的 C_n -酰基，其定义如上述。术语“经杂原子取代的 C_n -酰胺基”是指这样的基团：具有单一氮原子作为附着点，还具有经其碳原子与该氮原子连接的羰基，具有线性或分枝状、环状或非环状结构，共有 n 个芳族或非芳族碳原子，不含或含1个或多个氢原子，除羰基上的氧原子以及附着点上的氮原子以外，具有至少一个另外的杂原子，其中各另外的杂原子分别选自下组：N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S。例如，经杂原子取代的 C_1 - C_{10} -酰胺基具有1至10个碳原子。术语“经杂原子取代的 C_n -酰胺基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为未经杂原子取代的 C_n -酰基，其定义如上述。基团-NHCO₂CH₃为经杂原子取代的酰胺基实例。

[0087] 此外，构成本发明化合物的原子旨在包括这些原子的所有同位素形式。本文使用

的同位素包括原子序数相同,但质量数不同的原子。作为一般实例且无限制,氢的同位素包括氘与氚,而碳的同位素包括 ^{13}C 与 ^{14}C 。与此类似,预期本发明化合物的一个或多个碳原子可由硅原子取代。与此类似,预期本发明化合物的一个或多个氧原子也可由硫或硒原子取代。

[0088] 本申请案所展示结构的原子中,任何未定义的价键隐含地表示与该原子结合的氢原子。

[0089] 字词“一个(种)”,在权利要求和/或在本专利说明书中与术语“包含”一起使用时,可以意为“一个(种)”,但也与“一个(种)或多个(种)”、“至少一个(种)”及“一个(种)或超过一个(种)”的含义一致。

[0090] 在本申请案中,使用术语“大约”来表明一个数值包含设备与用以测定该数值的方法所产生的固有误差变异,或包含存于研究对象中的变异。

[0091] “包含(comprise)”、“具有(have)”及“包括(include)”术语为开放式连接动词。一个或多个这些动词的任何形式或时态,如“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“具有(has)”、“具有(having)”、“包括(includes)”及“包括(including)”也为开放式的。例如,“包含”、“具有”或“包括”一个或多个步骤的任何方法,并不限于具有该一个或多个步骤,也包括其他未列出的步骤。

[0092] 本专利说明书和/或权利要求中所用术语“有效”表示足以得到所希望、预期或计划的结果。

[0093] 术语“水合物”若用以修饰化合物,则表示该化合物具有小于一个(例如半水合物)、一个(例如单水合物)或超过一个(例如二水合物)水分子与各化合物分子例如,固体形式的该化合物结合。

[0094] 本文中术语“ IC_{50} ”是指获得最大反应的50%时的抑制剂量。

[0095] 第一种化合物的“异构物”为独立的化合物,其每个分子的组成原子与第一种化合物相同,但这些原子的三维空间构型不同。

[0096] 本文中术语“患者”或“受试者”是指有生命的哺乳动物,例如人类、猴、母牛、绵羊、山羊、犬、猫、小鼠、大鼠、豚鼠或其转基因物种。在某些实施方案中,患者或受试者为灵长目动物。人类受试者的非限制性实例为成人、少年、婴儿及胎儿。

[0097] “药学可接受的”意指可用于制备普遍安全、无毒的药物组合物,并在生物学及其他方面均无不良性质,而且可用于兽医及人类医药用途。

[0098] “药学可接受的盐”意指为如上文所定义的药学可接受,且具有所需的药理学活性的本发明化合物的盐类。这种盐类包括与无机酸或与有机酸形成的酸加成盐,无机酸为诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸为诸如1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、4-甲基双环并[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、醋酸、脂族单-与二羧酸类、脂族硫酸类、芳族硫酸类、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、碳酸、桂皮酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、乙磺酸、延胡索酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羟萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、顺丁烯二酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、邻-(4-羟苯甲酰基)苯甲酸、草酸、对氯苯磺酸、苯基取代的烷酸类、丙酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、叔丁基醋酸、三甲基醋酸等。药学可接受的盐也包括存在的酸性质子与无机碱或有机碱反应所形成的碱加成盐。可接受的无机碱包括氢

氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝及氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇氨、二乙醇氨、三乙醇氨、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等。应了解,用于形成本发明的任何盐的具体的阴离子或阳离子并非关键的,仅需该盐整体为药理学可接受即可。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (《医药盐手册:性质与用途》) (P.H.Stahl与C.G.Wermuth编辑,Verlag Helvetica Chimica Acta,2002)内有药理学可接受盐及其制备与使用方法的其他实例。

[0099] 本文中“主要含一种对映异构体”是指化合物含有至少大约85%的同一种对映异构体,或更优选地至少大约90%的同一种对映异构体,或甚至更优选地至少大约95%的同一种对映异构体,或者最优选地至少大约99%同一种对映异构体。类似地,短语“实质上不含其他光学异构体”是指组合物含有最多大约15%的另一种对映异构体或非对映异构体,更优选地最多大约10%的另一种对映异构体或非对映异构体,甚至更优选地最多大约5%另一种对映异构体或非对映异构体,最优选地最多大约1%的另一种对映异构体或非对映异构体。

[0100] “预防”或“防止”包括:(1)抑制受试者或患者的疾病发作,这些受试者或患者可能有患该病风险和/或易罹患该病,但尚未经历或显示该疾病的任何或全部病状或症状,和/或(2)拖慢受试者或患者疾病的病状或症状的发作,这些受试者或患者可能有患该病的风险和/或易罹患该病,但尚未经历或显示该疾病的任何或全部病状或症状。

[0101] 术语“饱和的”若针对原子,则意指该原子仅以单键连接其他原子。

[0102] “立体异构体”或“光学异构体”为特定化合物的异构体,其中同样的原子结合到同样的其它的原子,但这些原子的三维空间构型不同。“对映异构体”为特定化合物互为镜像的立体异构体,有若左右手。“非对映异构体”为特定化合物的立体异构体,但并非其对映异构体。

[0103] “治疗有效量”或“药理学有效量”,是指为治疗疾病而对受试者或患者所施用的量足以治疗该疾病。

[0104] “治疗”或“进行治疗”包括(1)抑制正在经历或显示疾病的病状或症状的受试者或患者中的疾病(例如制止病状和/或症状的进一步发展),(2)缓解正在经历或显示疾病病状或症状的受试者或患者中的疾病(例如逆转病状和/或症状),和/或(3)获得任何可度量的正在经历或显示疾病病状或症状的受试者或患者中的疾病缓解。

[0105] 本文中术语“水溶性”是指化合物溶于水,溶解度至少为0.010摩尔/升,或根据现有文献被分类为可溶性。

[0106] 本文中其他缩写如下:DMSO=二甲基亚砷;NO=一氧化氮;iNOS=诱导型一氧化氮合酶;COX-2=环氧合酶-2;NGF=神经生长因子;IBMX=异丁基甲基黄嘌呤;FBS=胎牛血清;GPDH=甘油3-磷酸脱氢酶;RXR=维甲酸X受体;TGF- β = β 型转化生长因子;IFN γ 或IFN- γ =干扰素- γ ;LPS=细菌内毒素脂多糖;TNF α 或TNF- α =肿瘤坏死因子- α ;IL-1 β =白细胞介素-1 β ;GAPDH=3-磷酸甘油醛脱氢酶;MTBE=甲基叔丁基醚;MTT=3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐;TCA=三氯醋酸;HO-1=诱导型血红素氧合酶。

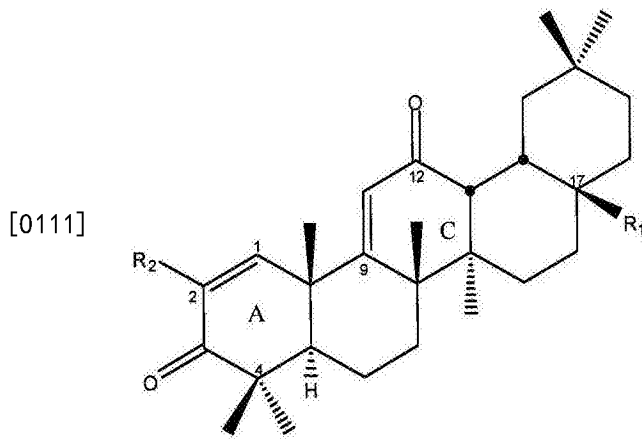
[0107] 上文定义取代本文中以引用方式纳入的任何参考资料内的任何矛盾定义。

[0108] III.合成三萜化合物

[0109] 在植物中三萜类化合物经由角鲨烯环化作用合成,许多亚洲国家将其用于医药;

已知其中一些(如齐墩果酸与熊果酸)有消炎与抗癌作用(Huang等人,1994;Nishino等人,1988)。然而,此类天然分子的生物活性相对较弱,因此进行了合成新的类似物以增强其功效(Honda等人,1997;Honda等人,1998)。后续研究已鉴定出多种比天然三萜类化合物活性高的合成化合物。

[0110] 经过对改良齐墩果酸与熊果酸类似物的消炎与抗增殖活性的不断努力,发现了2-氰基-3,12-二氧齐墩果烷-1,9(11)-二烯-28-酸(CDDO、RTA-402)及相关化合物(例如,CDDO-Me、TP-225、CDDO-Im)(Honda等人,1997、1998、1999、2000a、2000b、2002;Suh等人,1998;1999;2003;Place等人,2003;Liby等人,2005)。在通过Keap1-Nrf2-抗氧化反应元件(ARE)的信号转导而诱发细胞保护基因的情形下,最近对15种三萜类化合物作出结构活性评估,发现A环与C环上的迈克尔受体基团的重要性,A环C-2上的腈基、C-17上的取代基影响了体内药效作用(Yates等人,2007)。



[0112] 一般而言,CDDO为大量化合物的原型,这些化合物属于已显示多种用途的作用剂族群。例如,CDDO-Me与CDDO-Im据报告能在多类细胞内调节转化生长因子- β (TGF- β)或Smad信号转导(Suh等人,2003;Minns等人,2004;Mix等人,2004)。已知两者皆为血红素氧合酶-1与Nrf2/ARE信号转导的有效诱导剂(Liby等人,2005),且齐墩果酸的一系列合成三萜类化合物(TP)类似物,经证实为第2期响应的有效诱导剂,可令NAD(P)H-醌氧化还原酶与血红素氧合酶-1(HO-1)升高,血红素氧合酶-1为保护细胞免受氧化与亲电体应激的主要保护剂(Dinkova-Kostova等人,2005)。如同之前鉴定的第2期诱导剂,TP类似物经证实,可利用抗氧化反应元件-Nrf2-Keap1的信号途径。

[0113] RTA 402,即巴得索酮(bardoxolone)甲基,是与本发明内的方法并用的一种化合物,其为临床开发的用于炎症与癌症相关适应症的抗氧化炎症调节剂(AIM),其通过恢复发炎组织中的氧化还原平衡来抑制免疫介导的炎症。也诱导细胞保护性的转录因子Nrf2,并抑制助氧化剂与促炎性转录因子NF- κ B与STAT3的活性。在体内,RTA 402已在数种炎症动物模型中显示出显著的单剂抗炎活性,如在顺氯氨铂模型中的肾损害,以及缺血再灌注模型中的急性肾损伤。此外,已发现经RTA 402治疗的患者其血清肌酸酐水平显著降低。

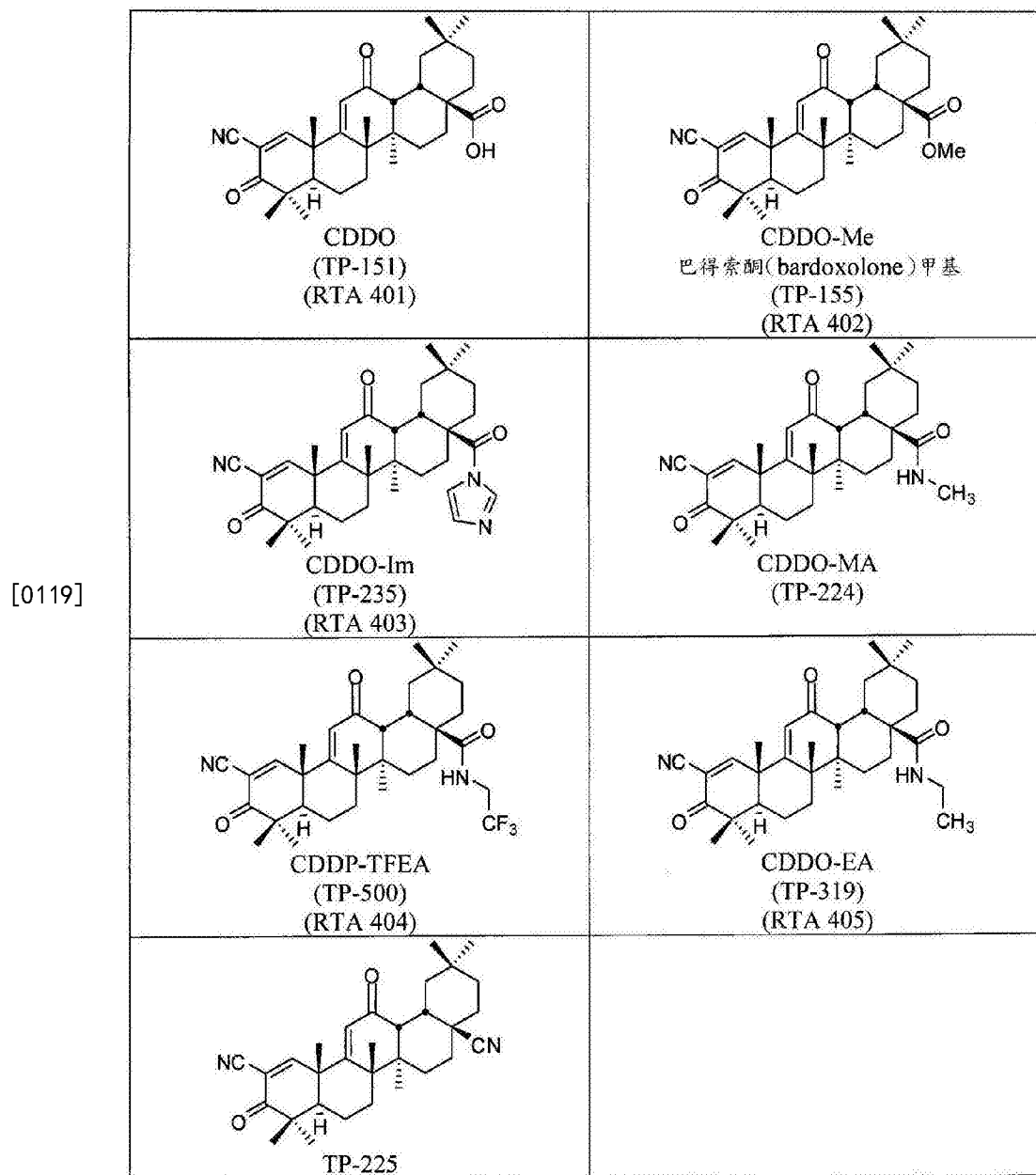
[0114] 在本发明的一个方面,本发明的化合物可用以治疗患有因一种或多种组织中氧化应激程度增高导致的肾病的受试者。急性或慢性炎症可伴随氧化应激而生。下列情况可导致氧化应激:急性接触外部作用物,如电离辐射或细胞毒性化疗药物(例如阿霉素);外伤或其他急性组织伤害;缺血/再灌注损伤;血液循环不良或贫血;局部或全身低氧或高氧;或其他异常生理状态,如高血糖或低血糖。

[0115] 因此,涉及单纯氧化应激或因炎症而加重的氧化应激的疾病的治理,可包括对受试者施用治疗有效量的本发明的化合物,如上述或整个本专利说明书中所述的化合物。可在可预见的氧化应激(例如器官移植或治疗癌症患者)发生之前作预防性治疗,或对已有的氧化应激与炎症作治疗。

[0116] 目前已发现,CDDO的较新的酰胺衍生物很可能成为有效的作用剂,因为例如,这些衍生物具有穿透血脑屏障的能力。除CDDO甲酰胺(CDDO-MA)之外(如Honda等人于2002年报道),本发明提供了使用其他的CDDO酰胺衍生物,例如CDDO乙酰胺(CDDO-EA)以及CDDO的氟化酰胺衍生物(例如CDDO的2,2,2-三氟乙基酰胺衍生物,即CDDO-TFEA)。

[0117] 本发明的化合物可按照Honda等人(1998)、Honda等人(2000b)、Honda等人(2002)、Yates等人(2007)以及美国专利6,326,507与6,974,801所述方法制备,这些方法皆以引用方式纳入本文。

[0118] 根据本发明内的方法,可使用的三萜类化合物的非限制性实例如下。



[0120] 本发明所用的化合物(例如上表所示),其结构与RTA-402类似,且如上所述,在许多情况下显示类似的生物学性质。表1概述了数种作为更多实例的这些化合物的体外结果,其中RAW264.7巨噬细胞以不同浓度(nM)的DMSO或药物预处理2小时,然后以20ng/ml的IFN γ 处理24小时。媒介中的NO浓度以Griess试剂系统测定;细胞存活力以WST-1试剂测定。NQO1 CD代表诱导NQO1表达增至双倍所需浓度,NQO1为Hepalclc7鼠肝肿瘤细胞内一种由Nrf2调节的抗氧化酶(Dinkova-Kostova等人,2005)。这些结果表明比母体齐墩果酸分子的活性多几个数量级。部分原因包括:激活Nrf2而诱发的抗氧化途径,可提供抵抗氧化应激及炎症的重要保护作用。与RTA 402相关的化合物也可提供类似本申请案中RTA 402提供的明显益处。因此,这些相关的化合物可用于治疗和/或预防疾病,诸如:肾或肾脏病(RKD)、胰岛素抵抗、糖尿病、内皮机能障碍、脂肪肝病、心血管病(CVD)及相关病症。

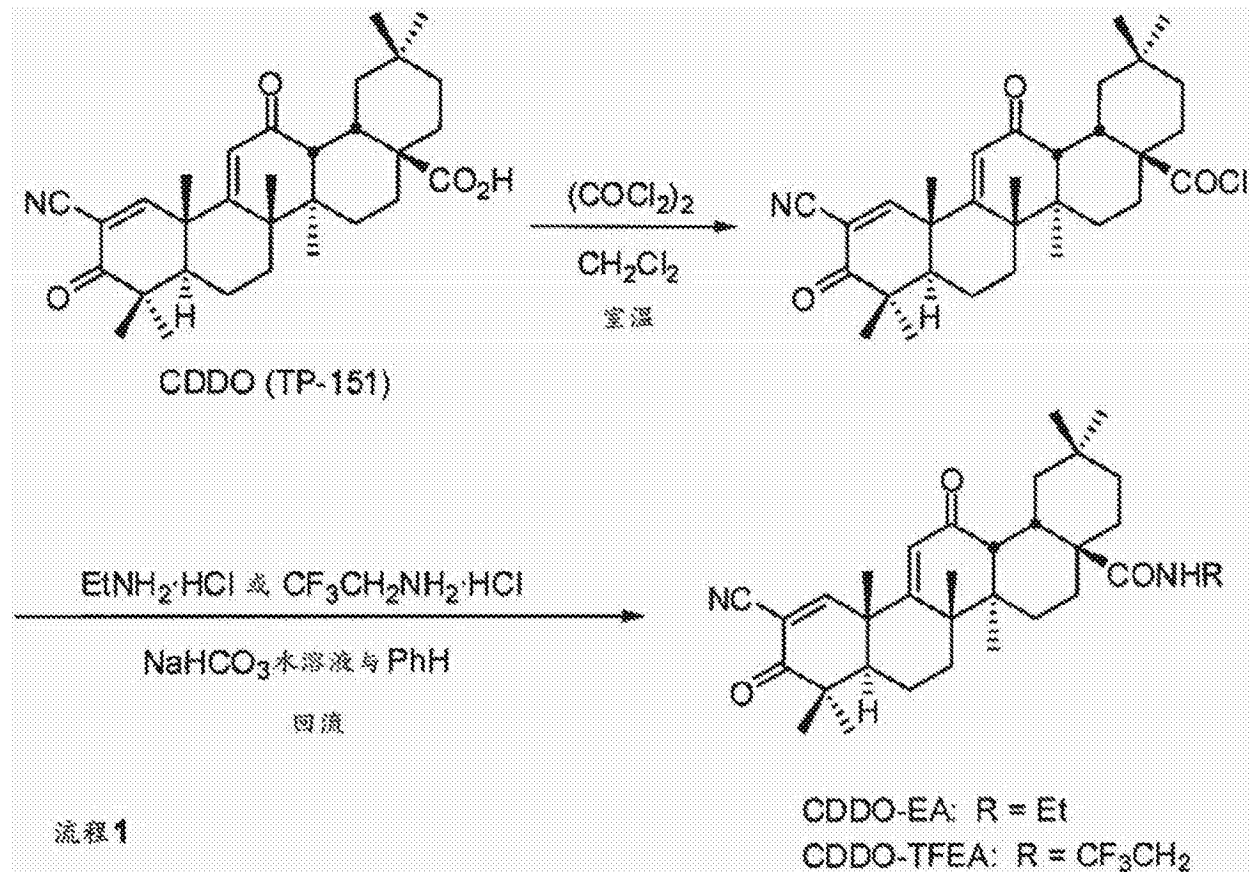
[0121] 表1 IFN γ 诱导的NO产生的抑制

[0122]

工作ID	RAW264.7 (20ng/ml IFN γ)		Hepalclc7 细胞
	NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀	NQO1 CD
RTA-401	~10 nM	>200 nM	2.3 nM
RTA-402	2.2 nM	80 nM	1.0 nM
RTA-403	~0.6 nM	100 nM	3.3 nM
RTA-404	5.8 nM	100 nM	n/a
RTA-405	6 nM	~200 nM	n/a
TP-225	~0.4 nM	75 nM	0.28 nM

[0123] Honda等人(2002)探讨CDDO-MA的合成,本说明书在此引用将之纳入本文。CDDO-EA与CDDO-TFEA的合成由Yates等人(2007)提出,本说明书在此引用将之纳入本文,并展示于以下的流程1中。

[0124]



[0125] IV. CDDO-Me的多态形式

[0126] 本发明化合物的多态形式,例如CDDO-Me的A型与B型,可根据本发明的方法使用。B型所显示的生物利用度,比A型出乎意料的好(图15)。具体而言,若猴子以相等剂量口服两种形式的明胶胶囊,CDDO-Me B型的生物利用度高于A型(2008年8月13日提出的美国专利申请号12/191,176)。

[0127] CDDO-Me的“A型”(RTA-402)未溶剂化(非水合),其特征为独特的晶体结构以及堆积结构,晶体结构具有空间群为P4₃2₁2(编号96),单位晶胞尺寸为 $a = 14.2\text{\AA}$, $b = 14.2\text{\AA}$, $c = 81.6\text{\AA}$,借助堆积结构三个分子沿着结晶b轴以螺旋方式堆积。在一些实施方案中,A型也可以通过包括在大约8.8、12.9、13.4、14.2及17.4°2 θ 处的显著衍射峰的X射线粉末衍射(XRPD)图(CuK α)表征。在一些变例中,A型的X射线粉末衍射图(CuK α)大致如图12A及图12B所示。

[0128] CDDO-Me的“B型”与A型不同,B型呈单相,缺少明确的晶体结构。B型样品不显示长距离(超过大约20 \AA)分子关联性。此外,热分析系显示B型样品的玻璃化转变温度(T_g)为大约120°C至大约130°C之间(图14)。与其不同,无序纳米晶相物不显示 T_g ,仅显示熔解温度(T_m),高于此温,则晶体结构变成液体。B型的特征是其X射线粉末衍射(XRPD)光谱(图12c)有别于A型(见图12A或12B)。B型无明确的晶体结构,故也无清晰的XRPD峰(例如A型的代表性XRPD峰),而以一般性的“光晕”XRPD图为特征,由于其XRPD图显示三个或更少的主要衍射光晕,非结晶性B型属于“X射线无定形”固体,并属于该类固体的“玻璃态”物质。

[0129] CDDO-Me的A型与B型易从该化合物的各种溶液制备而得。例如,可在MTBE、THF、甲

苯或醋酸乙酯中,快速蒸发或缓慢蒸发制备B型。A型可用数种方法制成,包括快速蒸发、缓慢蒸发或缓慢冷却CDDO-Me的乙醇或甲醇溶液。自丙酮溶液中制备CDDO-Me,若快速蒸发法则制得其A型,若缓慢蒸发法则制得其B型。

[0130] 可一同使用多种特征鉴定方法,分辨A型与B型CDDO-Me以及其他型的CDDO-Me。适用于鉴别其的技术的例证为固态核磁共振(NMR)、X射线粉末衍射(将图12A及12B与图12C比较)、X射线衍射晶体分析、差示扫描量热(DSC)(比较图13与图14)、动态蒸气吸附/解吸(DVS)、卡尔费休(Karl Fischer)分析(KF)、热台显微镜、调制式差示筛选量热、傅里叶变换红外光谱(FT-IR)以及拉曼光谱。例如,分析XRPD与DSC的数据可鉴别CDDO-Me的A型、B型及半苯甲酸盐(Hemibenzenate)形式(2008年8月13日提出申请的美国专利申请号12/191,176)。

[0131] CDDO-Me多晶形的其他细节说明,见于2007年8月15日提交申请的第60/955,939号美国临时申请案及2008年8月13日提交的相应申请的第12/191,176号美国非临时申请案,二者全文皆以引用方式纳入本说明书。

[0132] V. 三萜类化合物在治疗慢性肾脏病、胰岛素抵抗/糖尿病、内皮机能障碍/心血管疾病

[0133] 本发明的化合物与方法可用于治疗各种肾/肾脏病,包括急性与慢性适应症。一般而言,此方法包括对受试者施用药学有效量的本发明化合物。

[0134] 炎症显著地促成慢性肾脏病(CKD)。氧化应激与肾功能障碍两者之间也存在密切的机制关联。NF- κ B信号途径在CKD的进展发挥重要作用,因为NF- κ B调节MCP-1的转录,而MCP-1为一种趋化因子,负责补充单细胞或巨噬细胞,引发炎症,最终损害肾脏(Wardle, 2001)。Keap1/Nrf2/ARE途径控制数种编码抗氧化酶(包括血红素氧合酶-1(HO-1))的基因的转录。雌鼠Nrf2基因的缺失可导致狼疮样肾小球肾炎(Yoh等人,2001;Ma等人,2006)。此外,数项研究已显示,肾损伤与炎症引起的反应诱导HO-1的表达,并且该酶及其产物(胆红素与一氧化碳)具保护肾脏的作用(Nath等人,2006)。

[0135] 肾小球与周围的肾小球囊构成肾脏的基本功能单元。肾小球滤过率(GFR)为肾功能的标准度量。肌酸酐清除率常用以度量GFR,而血清肌酸酐含量常用作肌酸酐清除率的替代度量。例如,血清肌酸酐含量过高,一般视为肾功能不全,血清肌酸酐随时间而降低则视为肾功能获得改善。血液中肌酸酐的正常含量,成年男性为每分升(dl)大约0.6至1.2毫克(mg),成年女性为每分升大约0.5至1.1毫克。

[0136] 缺血再灌注、使用某些药剂如顺氯氨铂与雷帕霉素进行治疗、在静脉注射用于医疗成像的放射造影剂后,可发生急性肾脏损伤(AKI)。如同CKD,炎症与氧化应激促成急性肾脏损伤。放射造影剂引发肾病(RCN)的分子机制尚未获充分了解,然而,很可能是各种因素的组合,包括长期血管收缩、受损肾脏的自身调节以及造影剂的直接毒性,皆促成肾衰竭(Tumlin等人,2006)。血管收缩导致肾脏血流量减少,并引起缺血再灌注以及活性氧种的产生。这些情况强烈诱导出HO-1,已证实HO-1可在包括肾脏的数种不同器官内防止缺血再灌注损伤(Nath等人,2006)。具体而言,已证实,诱发HO-1可在RCN的大鼠模型中发挥保护作用(Goodman等人,2007)。再灌注部分是经由激活NF- κ B的信号转导来诱发炎症反应(Nichols, 2004)。已有人建议将靶向作用NF- κ B作为预防器官损害的治疗策略(Zingarelli等人, 2003)。

[0137] 不受理论约束,本发明的化合物(例如RTA 402)的功效主要来自添加的 α , β -不饱和羰基。在体外检测中,可借加入下列化合物而抑制该化合物的大部分活性:二硫代苏糖醇(DTT)、N-乙酰半胱氨酸(NAC)、谷胱甘肽(GSH)、与 α , β -不饱和羰基相互作用的含硫羟部分(Wang等人,2000;Ikeda等人,2003;2004;Shishodia等人,2006)。生物化学检测已证实,RTA 402直接与IKK β (参阅下文)上的关键半胱氨酸残基(C179)相互作用,并抑制其活性(Shishodia等人,2006;Ahmad等人,2006)。IKK β 经由“经典”途径控制NF- κ B的活化,此途径涉及经由磷酸化作用诱导I κ B降解,将NF- κ B二聚体释放至细胞核。在巨噬细胞中,此途径负责产生许多促炎性分子,以应答TNF α 及其他促炎性刺激。

[0138] RTA 402也在多个层次抑制JAK/STAT信号通路。在被配体(例如干扰素与白细胞介素)激活后,JAK蛋白质被募集到跨膜受体(例如IL-6R)。然后,JAK将受体的胞内部分磷酸化,从而募集STAT转录因子。随后,JAK将STAT磷酸化成二聚体,并移位至细胞核,在该处激活与炎症相关的数个基因的转录。RTA 402抑制组成型的STAT3磷酸化与由IL-6诱导的STAT3磷酸化以及二聚体的形成,并直接与STAT3(C259)及JAK1的激酶结构域(C1077)中的半胱氨酸残基结合。生物化学检测也已确定,三萜类化合物直接与Keap1上的关键性半胱氨酸残基相互作用(Dinkova-Kostova等人,2005)。Keap1为肌动蛋白连接的蛋白,在正常条件下将转录因子Nrf2隔离在细胞质中(Kobayashi与Yamamoto,2005)。氧化应激将Keap1上的调节半胱氨酸残基氧化并释放Nrf2。之后,Nrf2移位至细胞核,与抗氧化反应元件(ARE)结合,激活许多抗氧化与消炎基因的转录。Keap1/Nrf2/ARE途径的另一个靶为血红素氧合酶-1(HO-1)。HO-1将血红素分解为胆红素与一氧化碳,能起多种抗氧化与消炎作用(Maines与Gibbs,2005)。最近证实,RTA 402等三萜类化合物能有效诱导HO-1(Liby等人,2005)。现已证实,RTA 402及许多结构类似物可作为其他二期蛋白表达的有效诱导剂(Yates等人,2007)。

[0139] RTA 402是NF- κ B活化作用的有效抑制剂。而且,RTA 402激活Keap1/Nrf2/ARE通路,诱导HO-1表达。如下文所述,RTA 402已在AKI的两种动物模型中表现活性。此外,也已发现已经接受RTA 402治疗的大部分病人其血清肌酸酐含量减少,且肾小球滤过率也获改善(参阅下文实施例)。已在糖尿病肾病患者第II期研究中发现显著改善。此发现表明,经由抑制肾脏炎症与提高肾小球滤过率,RTA 402可用以改善糖尿病肾病患者的肾功能。

[0140] 如上所述,糖尿病与原发性高血压皆为发展慢性肾脏病的主要危险因素,并且最后导致肾衰竭。此两症状,连同如高血脂等全身性心血管疾病的适应症,常见于同一患者,尤其是患临床肥胖症者。尽管未完全清楚统一的病因,但已有暗示指出血管内皮功能障碍为全身性心血管疾病、慢性肾脏病及糖尿病的重要病理学因素(参阅,例如Zoccali,2006)。也有暗示指出血管内皮细胞中的急性或慢性氧化应激可导致内皮机能障碍,并与慢性炎症过程密切相关,因此,若药物可缓解血管内皮的氧化应激及其连带炎症,该药物即可能减轻机能障碍,并恢复内皮系统平衡。不受理论约束,本发明的化合物通过刺激由Nrf2调节的内源抗氧化机制已显示具有改善临床参数值异常的患者中这些参数的非凡能力,所述参数是与肾功能相关的参数(例如血清肌酸酐与估计的肾小球滤过率)、与血糖控制和胰岛素抵抗相关的参数(例如血红蛋白A1c)以及与全身性心血管疾病相关的参数(例如循环内皮细胞)。目前,通常需对这些患者使用联合疗法,以改善血糖控制及心血管疾病,包括使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素II受体阻断剂,以减轻高血压及减缓慢性肾脏病的进展。本

发明的化合物能实现同时对所有这些参数尤其是肾功能参数的度量的有意义的临床改善。因此与现有疗法相比,这些化合物取得了显著的改善。在某些方面,本发明的化合物可以作为一种疗法,或与其他疗法组合治疗这些病症,但比当前组合疗法使用更少的疗法。

[0141] 这些发现同时表明,施用RTA 402可用以保护患者免受肾损伤,诸如接触放射造影剂(例如放射性造影剂诱导的肾病)以及其他情况造成的肾损伤。一方面,本发明的化合物可用以治疗缺血再灌注和/或化疗诱发的急性肾损伤。例如,下文实施例2与实施例3所示的结果证实了RTA 402在缺血再灌注与化疗诱发的急性肾损伤动物模型中具保护性。

[0142] 测量了接受RTA 402治疗的数种动物模型中的血清肌酸酐含量。由观察得知,与基线或对照组动物相比,食蟹猴、比格犬及斯普拉-道来氏大鼠治疗组动物的血清肌酸酐含量显著降低(图3A-D)。在大鼠中使用两种不同形式(晶形与非晶形)的RTA 402,都观察到该效果。

[0143] RTA 402可降低患者的血清肌酸酐含量。例如,由观察得知,接受RTA 402治疗的癌症患者其病情有所改善。对人类而言,肾毒性是以顺氯氨铂治疗时所产生的剂量限制性副作用。有科学家认为,顺氯氨铂对近端肾小管所诱发的损害是由加剧的炎症、氧化应激及细胞凋亡所介导(Yao等人,2007)。参与RTA 402公开标签第II期临床试验的慢性肾脏病(CKD)患者的血清肌酸酐含量已获测量(实施例6)。此项研究的设计具有多个终点,类别有胰岛素抵抗、内皮机能障碍/CVD、CKD,并包括血红素A1c(A1c)的测量,该测量广泛使用于血糖控制的第3期终点。

[0144] 糖化血红素(A1c)是葡萄糖所结合血红素的一个小组分,也称为糖基化血红素或葡萄糖基化血红素。使用高效液相色谱法(HPLC),利用电荷与大小的差别,可将A1c与血液中其他血红素A组分分离。由于A1c不受血糖浓度的短期波动(例如三餐饮食)影响,因此可不顾及是否已进食而抽取血样供A1c测试。健康及非糖尿病患者的A1c含量低于总血红素的7%,正常范围为4-5.9%。而糖尿病控制欠佳的患者,则可为8.0%或更高。现已证实,若A1c含量可保持在7%左右,则可延迟或预防糖尿病并发症。

[0145] 以最近获许可的药物作六个月的治疗,通常仅将A1c含量降低0.4至0.80,28日的改善程度通常更低。以两种许可药物西他列汀(sitagliptin)与普兰林肽(pramlintide)醋酸盐治疗六个月后,糖化血红素的降低情况如下表(Aschner等人,2006;Goldstein等人,2007;Pullman等人,2006)。

[0146]

药物	DM的持续时间(年)	研究设计	平均A1c	变化
西他列汀 (Sitagliptin)	4.3	+/-安慰剂, A1c \geq 7.0	8.0	-0.8
	4.4	+/-二甲双胍 (metformin), A1c \geq 7.5	8.9	-0.7
	6.1	匹格列酮 (pioglitazone) +/- 西他列汀 (sitagliptin); A1c \geq 7.0	8.1	-0.7
普兰林肽 (Pramlintide) 醋酸盐	13	+/-胰岛素	9.1	-0.4

[0147] 相比之下,除标准护理之外,以RTA 402治疗顽固性糖尿病,A1c在28日内降低。该治疗显示:意图治疗患者的降低为0.34 (n=21),高基线(基线值 \geq 7.0)患者的降低为0.50 (n=16)。将在下文实施例部分更详细地说明这些结果,另请参阅图6与图7。

[0148] 另一方面,本发明的化合物也可用于改善胰岛素敏感性和/或改善血糖控制。例如,在实施例6详细记述的研究中,高胰岛素的正常血糖钳夹试验结果显示,RTA 402治疗可改善血糖控制。高胰岛素的正常血糖钳夹试验是研究和定量胰岛素敏感性的标准方法。所述方法测量不导致低血糖症而补偿胰岛素增加所需的葡萄糖量(DeFronzo等人,1979)。

[0149] 典型程序如下:以10-120mU/m²/分钟的速率,经由外周静脉输注胰岛素。为补偿胰岛素输注,输注20%葡萄糖,以保持血糖含量介于5与5.5毫摩尔/升的间。每5至10分钟,测定血糖含量,以决定葡萄糖输注速率。

[0150] 通常是低剂量胰岛素输注较有利于评估肝脏反应,高剂量胰岛素输注则用于评估外周(即肌肉与脂肪)的胰岛素作用。

[0151] 所得结果通常作如下评估:在试验的最后30分钟,葡萄糖灌注速率决定胰岛素敏感性。如需高速率(7.5毫克/分钟或更高),则患者有胰岛素敏感性。很低的速率(4.0毫克/分钟或更低)则表示身体对胰岛素作用有抗性。介于4.0与7.5毫克/分钟,结果可能不明确,可能暗示“受损的糖耐受”,是胰岛素抵抗的早期征兆。

[0152] 本发明内的方法可用以改善肾功能。实施例6显示,以RTA 402治疗可改善肾功能与肾状态的六项指标,包括血清肌酐基的eGFR、肌酐清除率、BUN、胱抑素C、脂联素及血管紧张素II。也显示RTA 402以剂量依赖性的方式提高GFR,且反应率高(86%;n=22)。图9也显示,停药后,28日的GFR的改善为可逆的。

[0153] 在一些实施方案中,本发明的治疗方法可改善脂联素和/或血管紧张素II的水平。通常在DN患者中脂联素与血管紧张素II提高,且与肾病的严重程度有关。已知脂联素(又称

Acrp30、apM1) 为调节包括葡萄糖调节与脂肪酸分解代谢的许多代谢过程的激素。脂肪组织将脂联素分泌至血流中,相对于许多其他激素,血浆中富含脂联素。此激素在成人中的含量与体脂肪百分比负相关,但在婴儿及幼儿中,其关联尚不清楚。此激素可在抑制代谢紊乱方面中起作用,代谢紊乱可能引起2型糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化及非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。脂联素可用以预测各种原因的死亡率以及DN患者的晚期肾病。

[0154] 本发明的化合物与方法可于多方面用以治疗心血管疾病(CVD)。已发现本发明的治疗方法可减少病人的循环内皮细胞(CEC)。CEC为内皮机能障碍与血管损伤的标记物。内皮机能障碍是与心血管损伤及末梢器官损伤相关的全身性炎症过程。CEC的提高通常与CVD的发生、进展及死亡有关,也通常与慢性肾脏病及GFR的降低有关,其正常含量一向为 ≤ 5 个细胞/毫升。

[0155] 内皮机能障碍典型特征是,动脉以及小动脉在应答适当刺激时,不能完全扩张,因此,在有内皮机能障碍的受试者与内皮健康正常者之间存在可检测的差异。该差异可以多种方法检测,包括乙酰胆碱离子渗透法、动脉内施用各种作用于血管的药物、皮肤局部加热、或将测血压布袖带充气至高压以引发暂时性动脉闭塞。检测也可在冠状动脉中进行。这些技术被认为可刺激内皮,以释放一氧化氮(NO)及可能的其他物质,这些物质可扩散至周围血管平滑肌中,引起血管扩张。

[0156] 例如,根据II期研究结果(实施例6),以RTA 402治疗28日后的患者,其心血管炎症标记物减少,以循环内皮细胞数目减少表示。意图治疗组($n=20$)的CEC减少27%;高基线组($n=14$)减少40%($p=0.02$),有九位患者治疗后的CEC含量正常。这些结果与内皮机能障碍的逆转一致。

[0157] 已发现,本发明的治疗方法可减少大部分患者的基质金属肽酶-9(MMP-9)、可溶性粘附分子以及肿瘤坏死因子(TNF α)。这些物质含量高与心血管的不良后果有关。

[0158] VI. 药物制剂与给药途经

[0159] 按照一般的药物施用方案对患者施用本发明的化合物,并考虑药物毒性,如果有毒的话。并预期依需要重复治疗周期。

[0160] 本发明的化合物可经由多种方法施用,例如口服或注射(皮下、静脉内、腹膜内等)。视施用途径而定,活性化合物可加以涂层作保护,以免因受酸类或失活化合物的其他自然条件的作用。也可在疾病或受伤部位,以连续灌注或输注方式施用。具体的制剂实例,可见于2008年8月13日提交申请的第12/191,176号美国专利申请案(该案全文以引用方式纳入本文),包括已显示改善的口服生物利用度的聚合物基的CDDO-Me分散体。本领域技术人员应了解,其他制造方法也可生产与本发明的分散体性质及用途相当的化合物(参阅Repka等人,2002,及其中引述的参考文献)。这样的替代方法包括但不限于溶剂蒸发、挤压(例如热熔挤压)及其他技术。

[0161] 若不经由胃肠外施用治疗化合物时,可能需要以一种物质作保护涂层,或与该物质共同施用,以免失去活性。例如,可将治疗化合物置于适当载体中给予患者,例如以脂质体或稀释剂作载体。药学可接受的稀释剂包括盐水与缓冲剂水溶液。脂质体包括水包油包水CGF乳剂以及常规的脂质体(Strejan等人,1984)。

[0162] 治疗化合物也可用胃肠外、腹膜内、脊柱内或脑内方式施用。分散体可在甘油、液态聚乙二醇及其混合物中以及油中制成;。在一般的储存与使用条件下,此制剂可含防腐剂

以防微生物生长。

[0163] 适于注射施用的药物组合物,包括无菌水溶液(药物为水溶性)或分散液以及用于临时配制无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下,组合物必须是无菌的且必须是易于用注射器注射的流体。在生产与储存的条件下性质稳定、防腐以防细菌与真菌等微生物污染。载体可为溶剂或含有以下物质的分散介质:例如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇及液态聚乙二醇等)、它们的适当混合物、植物油。例如通过用卵磷脂等涂层、在分散液的情况下保持分散液所需粒径大小、利用表面活性剂等来保持适当流动性。利用各种抗菌剂与抗真菌剂可预防微生物污染,例如,对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下,优选地,组合物中包含等渗剂,例如糖类、氯化钠或多元醇(例如甘露醇与山梨醇)。在注射用的组合物中包含延迟吸收剂,例如单硬脂酸铝或明胶,可延长吸收过程。

[0164] 无菌注射液可以下述方式制成:将所需量的治疗化合物溶于适当溶剂,依需要加入上文列举的一种或数种成分,之后,过滤灭菌。一般是将治疗化合物加于无菌载体中制成分散液,该载体含有基本分散介质以及所需的其他上述成分。在使用无菌粉末制备无菌注射液的情况下,其优选方法为真空干燥法与冷冻干燥,产生活性成分(即治疗化合物)的粉末,和从前述经过无菌过滤的溶液产生任何所需其它成分的粉末。

[0165] 治疗化合物可以口服方式施用,例如使用惰性稀释剂或可吸收的食用载体。治疗化合物及其他成份可装入硬或软明胶囊中,也可压成片剂或直接加入患者的膳食中。口服的治疗化合物可加入赋形剂,以可摄取的片剂、口含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、扁囊剂等形式使用。组合物与制剂中的治疗化合物的百分比当然可以变动。这些治疗用途的药物组合物中的治疗化合物的含量为获得适当剂量的量。

[0166] 为施用便利与剂量一致性,配制成剂量单位形式的胃肠外组合物特别有利。本文使用的剂量单位形式,是指适合作为给予所治疗受试者的单位剂量的物理分散的单位;各单位含有预定量的经计算足以产生所需疗效的治疗化合物与所需的药物载体。本发明剂量单位形式的规格由以下条件指定并由其直接决定:(a) 治疗化合物的独有特征及所要实现的特定疗效,与(b) 治疗患者选定的疾病所用的治疗化合物的配制技术的内在限制。

[0167] 治疗化合物也可局部施用于皮肤、眼睛或黏膜。若需要局部输送至肺部,可将治疗化合物制成干粉或气溶胶,以吸入方式施用。

[0168] 对受试者施用本发明的化合物或包含本发明化合物的组合物,所用的实际剂量可由物理与生理因素决定,诸如年龄、性别、体重、症状严重程度、所治疗疾病的类型、先前已有或现在同时进行治疗介入、受试者的自发病以及施用途径。这些因素可由熟练的技术人员决定。通常由负责施用的执业者决定组合物中活性成分的浓度,以及给予个别受试者的适当剂量。如出现任何并发症,可由个别医师调整剂量。

[0169] 在一些实施方案中,药学有效量为每日剂量大约0.1毫克至大约500毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约300毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为大约10毫克至大约200毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为大约25毫克化合物。在其他变例中,每日剂量为大约75毫克化合物。又在其他变例中,每日剂量为大约150毫克化合物。在进一步的变例中,每日剂量为大约0.1毫克至大约30毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为大约0.5毫克至大约20毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约15毫克

化合物。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约10毫克化合物。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约5毫克化合物。

[0170] 在一些实施方案中,药学有效量为每日剂量0.01至25毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.05至20毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.1至10毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.1至5毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.1至2.5毫克化合物/公斤体重。

[0171] 在一些实施方案中,药学有效量为每日剂量0.1至1000毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.15至20毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.20至10毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.40至3毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.50至9毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.60至8毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.70至7毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.80至6毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为0.90至5毫克化合物/公斤体重。在一些变例中,每日剂量为大约1毫克至大约5毫克化合物/公斤体重。

[0172] 有效剂量通常为大约0.001mg/kg至大约1,000mg/kg、大约0.01mg/kg至大约750mg/kg、大约0.1mg/kg至大约500mg/kg、大约0.2mg/kg至大约250mg/kg、大约0.3mg/kg至大约150mg/kg、大约0.3mg/kg至大约100mg/kg、大约0.4mg/kg至大约75mg/kg、大约0.5mg/kg至大约50mg/kg、大约0.6mg/kg至大约30mg/kg、大约0.7mg/kg至大约25mg/kg、大约0.8mg/kg至大约15mg/kg、大约0.9mg/kg至大约10mg/kg、大约1mg/kg至大约5mg/kg、大约100mg/kg至大约500mg/kg、大约1.0mg/kg至大约250mg/kg或大约10.0mg/kg至大约150mg/kg,每日以单剂或更多剂施用一日或数日(当然依施用模式与上文所讨论的因素而定)。其他适当剂量范围包括每日1毫克至10,000毫克、每日100毫克至10,000毫克、每日500毫克至10,000毫克以及每日500毫克至1,000毫克。在一些特定实施方案中,每日施用量不足10,000毫克,例如每日750毫克至9,000毫克的范围。

[0173] 有效剂量可低于1mg/kg/日、低于500mg/kg/日、低于250mg/kg/日、低于100mg/kg/日、低于50mg/kg/日、低于25mg/kg/日、低于10mg/kg/日或低于5mg/kg/日。也可于1mg/kg/日至200mg/kg/日范围内。例如,与未经治疗的受试者比较,治疗糖尿病患者的单位剂量为,能将血糖降低至少40%所用剂量。在另一项实施方案中,单位剂量为,能将血糖降低至无糖尿病的受试者的血糖含量±10%内所需剂量。

[0174] 在其他非限制性实例中,每次施用的剂量为大约1微克/公斤/体重、大约5微克/公斤/体重、大约10微克/公斤/体重、大约50微克/公斤/体重、大约100微克/公斤/体重、大约200微克/公斤/体重、大约350微克/公斤/体重、大约500微克/公斤/体重、大约1mg/kg/体重、大约5mg/kg/体重、大约10mg/kg/体重、大约50mg/kg/体重、大约100mg/kg/体重、大约200mg/kg/体重、大约350mg/kg/体重、大约500mg/kg/体重、至大约1000mg/kg/体重或更多、可自其中衍生出的任何范围。在非限制性实例中,自此处列出的数字所衍生出的范围为:大约1mg/kg/体重至大约5mg/kg/体重、大约5mg/kg/体重至大约100mg/kg/体重、大约5微克/公斤/体重至大约500mg/kg/体重等,可以上述数字为基础而施用。

[0175] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物可能包含例如至少大约0.1%的本发明的化合物。在其他实施方案中,本发明的化合物可占单位重量的大约2%至大约75%,或介于大约25%与大约60%之间,以及任何可自其衍生出的范围。

[0176] 预期施用单剂或多剂。施用多剂的期望时间间隔可由本领域的普通技术人员决定,而且只需做例行实验即可。例如,可每隔12小时对受试者施用一次药剂,每日两次。在一些实施方案中,每日施用一次。

[0177] 可按例行时间表施用药剂。本文中的例行时间表是指预定的指定时段。例行时间表涵盖的时段,其长度可相同也可不同,只需时间表为预定即可。例如,例行时间表可设定每日施用两次、每日、每两日、每三日、每四日、每五日、每六日、每周、每月或介于其间的设定日数或周数。或者,预定例行时间表可设定第一周每日施用两次,之后以每日为基础,持续数月等。在其他实施方案中,本发明提供的药剂可口服,且口服时间可取决于或不取决于进食。因此,药剂可于每早和/或每晚服用,无需考虑是否已经进食或将要进食。

[0178] 非限制性的具体制剂包括CDDO-Me聚合物分散体(参阅2008年8月13日提交申请的第12/191,176号美国专利申请案,该文件以引用方式纳入本说明书),该申请案报告中的一些制剂显示具有高于微粉化A型或纳米结晶A型制剂的生物利用度。此外,已证实,在口服生物利用度方面,聚合物分散体基的制剂比微粉化B型制剂有更令人惊奇的提高。例如甲基丙烯酸共聚物、C型及HPMC-P制剂,在实验猴中显示出最大的生物利用度。

[0179] VII. 联合疗法

[0180] 除作为单一疗法使用外,本发明的化合物也可用于联合疗法。有效的联合疗法可包含两种药剂的单一组合物或药物制剂,或同时施用两种不同的组合物或制剂,而其中一种组合物包含本发明的化合物,另一种组合物包含第二种药剂。或者,可在另一种药剂治疗前或后使用该疗法,其间隔数分钟至数月。

[0181] 可采用各种组合,若以“A”表示本发明的化合物,以“B”表示第二种药剂,其非限制性实例如下:

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

[0182] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0183] 可考虑将其他消炎剂搭配本发明的疗法施用,例如,可用其他COX抑制剂,包括芳基羧酸类(水杨酸、乙酰水杨酸、二氟尼柳、三水杨酸胆碱镁、水杨酸盐、扑炎痛(benorylate)、氟灭酸、甲灭酸、甲氯灭酸、三氟米克酸(triflumic acid)、芳基烷酸类(双氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、芬替酸(fentiazac)、布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘普生(naproxen)、菲诺洛芬(fenoprofen)、芬布芬(fenbufen)、舒洛芬(suprofen)、吲哚布洛芬(indoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、苯恶洛芬(benoxaprofen)、吡洛芬(pirprofen)、痛灭定(tolmetin)、佐美酸(zomepirac)、可洛平拿克(clopinac)、消炎痛(indomethacin)及舒林酸(sulindac))及烯醇酸类(保泰松(phenylbutazone)、羟保泰松、阿扎丙酮(azapropazone)、非泼拉酮(feprazone)、吡罗昔康(piroxicam)及伊索昔康(isoxicam)。参阅以引用方式纳入本文的美国专利6,025,395。

[0184] 报道的有益于治疗或预防以下疾病的食物与营养补充剂可与本发明化合物搭配使用:帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、风湿性关节炎、炎性肠病、以及被认为发病原因为涉及一氧化氮(NO)或前列腺素产生过多的所有其他疾病,所述食物与营养补充剂为例如,乙酰左旋肉碱、二十八烷醇、月见草油、维生素B6、酪氨酸、苯

丙氨酸、维生素C、左旋多巴或数种抗氧化剂的组合。

[0185] 其他特定的第二疗法包括免疫抑制剂(用于移植与自身免疫相关的RKD)、抗高血压药物(用于高血压相关的RKD,例如血管紧张素转化酶抑制剂与血管紧张素受体阻断剂)、胰岛素(用于糖尿病RKD)、降脂质或胆固醇的药剂(例如HMG-CoA还原酶抑制剂如阿托伐他汀(atorvastatin)或辛伐他汀(simvastatin))、治疗高磷酸盐血或与CKD有关的甲状旁腺功能亢进的疗法(如谢司维拉姆(sevelamer)醋酸盐、西那卡塞(cinacalcet))、透析及食物限制(例如蛋白质、盐、流体、钾、磷)。

[0186] VIII. 实施例

[0187] 本文包括下述实施例以说明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应了解下述实施例所揭示的技术为本发明人所发现的技术,这些技术能良好地实施本发明,因此可认作实施的优选模式。本领域技术人员也应了解,可根据此公开资料对公开的具体实施方案作许多改变,不会偏离本发明的中心与范围,仍可获得同样或类似结果。

[0188] 实施例1:材料与方法

[0189] 化学品.三萜类化合物按Honda等人(1998)、Honda等人(2000b)、Honda等人(2002)及Yates等人(2007)先前所述方式合成,这些文献皆以引用方式纳入本文。

[0190] 实施例2:小鼠缺血再灌注实验结果

[0191] 在小鼠急性缺血肾衰竭模型中,将肾动脉夹住大约二十分钟。之后,移除夹具,并用血液再灌注肾脏。缺血再灌注导致肾损伤,降低肾功能,其程度可用血液尿素氮(BUN)含量评估,肾损伤会提高BUN含量。如图1a-d所示,手术引发的缺血再灌注将BUN含量提高至2倍左右。然而,与以媒剂进行治疗的动物相比,在手术前两天开始,通过每日一次以2mg/kg的剂量口服RTA 402治疗的动物,其BUN含量显著降低($p < 0.01$),此与接受假手术的动物相似(图1a-c)。肾损伤与炎症组织学度量也在RTA 402治疗后显著改善(图1d)。这些数据显示,RTA 402可免受缺血再灌注所诱发的组织损伤。

[0192] 实施例3:大鼠化疗诱发急性肾损伤实验结果

[0193] 在急性肾损伤的另一种模型中,将抗癌药顺氯氨铂经静脉注射于大鼠。对人类而言,肾毒性是用顺氯氨铂治疗时所产生的受剂量限制的副作用。顺氯氨铂诱发近端肾小管损伤被认为是由炎症加重、氧化应激及细胞凋亡所介导(Yao等人,2007)。以6mg/kg的单剂顺氯氨铂处理的大鼠产生了肾功能不全,经测量发现血液中的肌酸酐与BUN含量增加。若在施用顺氯氨铂的前一日,大鼠经口饲以10mg/kg剂量的RTA 402,并且每日都继续进行,可使血液中的肌酸酐与BUN含量显著降低(图2a-b)。肾脏组织学评估证实,与仅以媒剂治疗的动物相比,经RTA 402治疗的动物,其近端肾小管的损伤程度得到了改善(图2c)。

[0194] 实施例4:数个物种的血清肌酸酐含量降低

[0195] 在毒性试验期间,测定以RTA 402治疗的数个动物物种的血清肌酸酐。由观察得知,与基线值或对照动物相比,食蟹猴、比格犬及斯普拉-道来氏大鼠的血清肌酸酐含量显著降低(图3a-d)。将结晶形与非晶形的RTA 402施用于大鼠,也见此效。

[0196] 实施例5:癌症患者血清肌酸酐降低与eGFR提高

[0197] 测量参与RTA 402第I期临床试验的患者中的血清肌酸酐。这些患者每28日中有21日每日接受一次5至1,300毫克/日剂量的RTA 402。治疗开始八日后,就发现血清肌酸酐降低多于15%,且持续至周期结束(图4A)。以RTA 402治疗六个或更多个周期的患者,可保持

血清肌酸酐的这种降低。先前已有肾损伤的患者小组(血清肌酸酐基线值至少为1.5毫克/分升),经RTA 402治疗后,血清肌酸酐含量也显著降低。这些患者的血清肌酸酐含量在整个周期中逐渐降低,以致第21日的含量大约低于基线值25% (图4A)。下表摘述这些结果。

[0198]

	所有患者	血清肌酸酐基线值提高的小组
接受药物至少3周的患者人数	45	8
在第21日显示水平降低的患者%	87%	100%
血清肌酸酐从基线降低的%	-18.3%	-24.5%

[0199]

p-值 (基线对第21日)	0.001	0.0007
---------------	-------	--------

[0200] 以RTA 402治疗的患者,其估计的肾小球滤过率(eGFR)呈现显著改善(图4B)。

[0201] 图5显示,十一位癌症患者,经过至少六个月RTA 402治疗后的结果,说明eGFR持续改进。其中一些患者参与第I期研究,其他患者参与胰腺癌患者的RTA 402(和吉西他滨(gemcitabine)组合)研究。其结果摘述于下表2。

表2：接受六周期RTA 402的患者的eGFR

患者标识： 剂量 (毫克)：	实体瘤研究										胰研究				
	402	406	408	409	410	421	427	1001	1104	1105	1106				
BL	109.7	94.2	73.2	48.4	49.9	52.5	70.1	68.8	67.3	82.4	89.0				
1	109.7	125.9	82.1	62.6	69.6	58.6	101.3	78.9	95.7	106.6	106.3				
2	109.7	107.9	77.4	62.6	63.4	66.2	78.3	109.9	71.6	89.3	106.3				
3	95.7	107.9	69.4	62.6	63.4	75.8	88.4	135.7	141.2	106.6	106.3				
4	95.7	125.9	77.4	57.0	69.6	N/A	101.3	175.5	95.7	106.6	131.2				
5	109.7	107.9	77.4	69.2	63.4	88.4	101.3	175.5	114.4	131.6	131.2				
6	95.7	125.9	87.4	69.2	69.6	75.8	101.3	135.7	114.4	170.3	131.2				

周期
(每周期
为28日)

[0202]

[0203] 实施例6-糖尿病肾病患者第2期研究

[0204] 测定参与RTA 402公开标签第II期临床试验的患慢性肾脏病 (CKD) 的患者的血清

肌酸酐。这些患者每日接受一次RTA 402,共28日,分三种剂量:25毫克、75毫克及150毫克。

[0205] 此项研究设计有多个终点,类别有胰岛素抵抗、内皮机能障碍/CVD及CKD,兹摘述如下:

[0206]

胰岛素抵抗/糖尿病	内皮机能障碍/心血管疾病	慢性肾脏病
Hgb A1c	CEC	GFR
GDR或正常血糖钳夹	C-反应蛋白 (CRP)	血清肌酸酐
葡萄糖	E-选择蛋白	肌酸酐清除率
	VCAM	胱抑素C
	细胞因子	脂联素
		血管紧张素II

[0207] 此研究结果的主要度量为测定口服三种不同剂量强度的RTA 402对糖尿病肾病患者肾小球滤过率(以MDRD公式估计)的作用。

[0208] 次要结果度量包括:(1)评估此患者群体口服三种不同剂量RTA 402的安全性与耐受性;(2)在糖尿病肾病患者口服三种不同剂量RTA 402后,评估RTA 402对这些患者的血清肌酸酐含量、肌酸酐清除率及尿白蛋白/肌酸酐比值的影响;(3)评估口服三种不同剂量RTA 402对所有参与试验的患者的血红蛋白A1c的影响和对仅参与一个研究中心之一的患者高胰岛素正常血糖钳夹试验导致的胰岛素反应的影响;(4)评估三种不同剂量的RTA 402对炎症、肾损伤、氧化应激及内皮细胞功能障碍的标记物组的作用。

[0209] 入选参加此项研究的患者群体皆患2型糖尿病及CKD。大多数患者已诊断患有有二十年血糖控制不良。CKD是由血清肌酸酐(SCr)含量提高而确定。大部分患者已诊断出患有心血管疾病(CVD),且大部分正在接受糖尿病、CKD及CVD的监护标准(SOC)治疗(例如胰岛素、ACEI/ARB、 β -阻断剂、利尿剂及他汀类药物)。兹将基线的人口统计信息摘述如下:

[0210]

年龄	59
----	----

[0211]

糖尿病病程 (年)	15.4
糖尿病肾病	100%
非肾性糖尿病并发症 ¹	100%
高血压	100%
Hgb Alc (%)	7.9%
无效的口服抗高血糖药	90%
使用ACEI/ARB	80%
使用他汀类药物	50%

[0212] ¹包括神经病与视网膜病

[0213] 所有数值皆为平均值;n=10;第1批共10位患者完成研究

[0214] 患者入选标准如下: (1) 诊断患有2型糖尿病; (2) 女性血清肌酸酐为1.3-3.0毫克/分升(115-265微摩尔/升)(包括界限值), 男性为1.5-3.0毫克/分升(133-265微摩尔/升)(包括界限值); (3) 患者必须同意采取有效避孕手段; (4) 患者接受第一剂药物前72小时的尿液妊娠试验结果必须为阴性; (5) 患者愿意且能够配合方案的全部, 且能有效地沟通; (6) 患者愿意且能够提供书面知情同意书以参与此项临床研究。

[0215] 患者淘汰标准如下: (1) 患有1型(胰岛素依赖性; 幼年发病)糖尿病; (2) 患有已知的非糖尿病肾病(可接受兼患肾硬化及糖尿病肾病的患者)或接受肾移植; (3) 患有下列心血管疾病: 参与研究后三个月内患不稳定性心绞痛、患心肌梗塞、参与研究后三个月内接受冠状动脉旁路移植手术或经皮冠状动脉成形术或支架; 参与研究后三个月内有短暂性缺血性发作; 参与研究后三个月内发生脑血管意外; 患阻塞性心脏瓣膜病或肥厚型心肌病; 以搏器治疗二度或三度房室传导阻滞不成功; (4) 参与研究后三个月内需要慢性(>2周)免疫抑制疗法, 包括皮质类固醇(不包括吸入性或鼻腔类固醇); (5) 有肝功能障碍证据, 包括总胆红素>1.5毫克/分升(>26微摩尔/升)或肝脏转氨酶(天冬氨酸转氨酶[AST]或丙氨酸转氨酶[ALT])>正常上限的1.5倍; (6) 怀孕、哺育或计划怀孕的女性; (7) 同时患有任何其他临床病症, 且研究人员认为这些症状, 可能在研究期间对患者健康有潜在危险, 或可能影响研究结果; (8) 已知对研究药物的成分过敏; (9) 已知对碘过敏; (10) 在参加研究前30日内, 接受需用造影剂的诊断或介入治疗; (11) 使用下列任何药物时, 有所改变或作剂量调整: 在参与研究的前3个月内, 使用ACE抑制剂、血管紧张素II阻滞剂、非类固醇消炎药(NSAID)或COX-2抑制剂; 在参与研究前6周内, 使用其他抗高血压或抗糖尿病药物; (12) 有滥用药物或酒精的经历或对任何滥用药物试验有阳性结果(阳性尿液药检和/或呼吸测醉器测试); (13) 在参与研究前30日内, 已参与另一项涉及研究药物或市售产品的临床研究, 或将同时

参与此类研究；(14) 由于语言障碍、智力发育不良或脑功能受损，不能与研究人员沟通或合作。

[0216] 至2008年9月底为止，60位患者中有32位参与此项研究，除一名患者之外，其余全部接受胰岛素与符合监护标准的口服抗高血糖药。

[0217] 由观察得知，28日内RTA 402治疗加上符合监护标准的护理可使顽固性糖尿病患者的糖化血红蛋白百分比下降。该治疗显示，意图治疗患者降低为大约0.25 ($n=56$)，高基线(基线值为 ≥ 7.0)患者降低为0.50 ($n=35$)。作为基线严重性的函数，糖化血红蛋白百分比的下降如图6所示，而作为剂量函数，其降低如图7所示。患有晚期(第4期)肾病(GFR为15-29毫升/分钟)的患者，糖化血红蛋白平均百分比降低大约为0.77。所有降低皆是统计学显著的。

[0218] 高胰岛素正常血糖钳夹试验显示，28日的治疗也改善患者的血糖控制及胰岛素敏感性，如通过葡萄糖清除率(GDR)测定所示。经过28日治疗后，患者GDR得到改善，其中受损严重的患者($GDR < 4$)其改善为统计学显著的($P \leq 0.02$)。高胰岛素正常血糖钳夹试验在基线(第1日)及第28日研究结束时进行。试验测量了为不致引起低血糖症而补偿胰岛素含量增加所需要输注的葡萄糖(GINF)的速率；GDR可用此数值导出。

[0219] 简言之，高胰岛素正常血糖钳夹试验需要约2小时。以 $10-120 \text{mU/m}^2/\text{分钟}$ 的速率经由外周静脉输注胰岛素。为补偿胰岛素输注，需要输注20%葡萄糖，以使血糖含量保持在5至5.5毫摩尔/升之间。每5至10分钟测定血糖含量，以决定葡萄糖输注率。试验最后30分钟内的葡萄糖输注率用于决定胰岛素敏感性，敏感性由葡萄糖代谢率(M) (以 mg/kg/分钟 表示)测定。

[0220] 高胰岛素正常血糖钳夹试验的方案准则如下：

[0221] 1) 在钳夹之前断食8-10小时。

[0222] 2) 钳夹试验当日早上测量生命体征与体重。

[0223] 3) 在一只手里以 $1 \frac{1}{4}$ "，18-20号导管开一条逆行线用于取样。

[0224] 4) 准备具有2个三向旋塞与j-环延长管的IV号管件。将管件插入装有0.9%NaCl的一升袋子，以便于KVO(保持静脉通畅，约10毫升/小时)下操作，直至程序开始为止。

[0225] 5) 将加热垫放入枕套内，以垫子将加热垫与受试者的手隔开(以便经由静脉导管插入术收集分流的动脉化血液)。

[0226] 6) 在钳夹试验之前与期间，监测加热垫产生的温度(大约 $150^\circ\text{F}/65^\circ\text{C}$)，以保持动脉化。

[0227] 7) 使用 $1 \frac{1}{4}$ "，18-20号导管，在前臂远端与抽取侧相对处，开另一条管线，作为输注线；准备具有2个三向旋塞的IV号管件。

[0228] 8) 悬挂装有20%右旋葡萄糖的500毫升袋子，将之连接至输注侧的端口。

[0229] 9) 制备胰岛素输注液

[0230] a) 从装有0.9%NaCl的500毫升袋子里，移除并丢弃53毫升(50毫升满溢)盐水

[0231] b) 以无菌技术从受试者抽取8毫升血样，并注射至虎顶管(tiger top tube)中

[0232] c) 将虎顶管离心，抽取2毫升血清，并注射至装有0.9%NaC的500毫升袋子里

[0233] d) 将100单位的胰岛素加入血清袋中，充分混合(0.2U胰岛素/毫升)

[0234] e) 将IV管件与双通气孔角钉连接放入至0.9%NaCl袋中

[0235] f) 放置于Baxter泵上

[0236] 10) 计时并抽取所有基底血样(在准备胰岛素输注之前取得空腹血糖基线值)。

[0237] 11) 计算达到致敏剂量以及60mU/m²胰岛素输注量所需的胰岛素输注率。背景胰岛素会抑制内源肝葡萄糖的生产。瘦的受试者可以被40mU/m²的量抑制,肥胖的、患有胰岛素抵抗的受试者需以80mU/m²的量抑制。60mU/m²应足以抑制BMI为27-40公斤/m²的推荐的研究受试者群体。若BMI有所修正,则所建议的60mU/m²胰岛素输注量可能需要调整。

[0238] 12) 每五分钟抽取0.5毫升样本,利用YSI血糖仪的读数测定或调整葡萄糖输注率(mg/kg/分钟)。此方案所需任何其他实验室测试,皆增加需血容量。钳夹试验持续120分钟,此被认为测定胰岛素敏感性的足够时间。

[0239] 13) 在所有YSI血糖仪的打印文件贴上标签并保存,作为源文件。

[0240] 14) 用空间校正调整正常血糖钳夹试验最后30分钟的葡萄糖输注率。这将用以测定葡萄糖代谢率(Mmg/kg/分钟),代表受试者对胰岛素的敏感性。

[0241] 如图8所示,RTA 402可减少循环内皮细胞(CEC)。显示RTA治疗前与治疗28日的意图治疗组(ITT)与高基线组的以细胞/毫升表示的CEC平均数。意图治疗组的降低为大约20%,高基线组(>5CEC/毫升)的降低为大约33%。iNOS-阳性的CEC部分的降低为大约29%。在高基线组的19位患者中观察到有11位患者CEC值正常化(≤5个细胞/毫升)。

[0242] 利用CD146 Ab(CD146抗原的抗体,表达于内皮细胞与白细胞中)从全血中将CEC分离。分离之后,使用CellSearch™系统,以偶联FITC(异硫氰酸荧光素)的CD105 Ab(内皮细胞的专一抗体)鉴别CEC。加入CD45 Ab的荧光偶联物将白细胞染色,然后选通出来。关于此方法的概论,可参阅Blann等人,(2005),该文献全文以引用方式纳入本文。CEC样本经由免疫染色,可评估iNOS是否存在。RTA 402治疗可将iNOS阳性CEC降低大约29%,进一步显示RTA 402可减轻内皮细胞中的炎症。

[0243] 已证实RTA 402可显著改善肾功能与肾状态的八种指标,包括血清肌酐酞基的eGFR(图9)、肌酐酞清除率、BUN(图11A)、血清磷(图11B)、血清尿酸(图11C)、胱抑素C、脂联素(图10A)及血管紧张素II(图10B)。脂联素可预测DN患者各种原因的死亡率与晚期肾病。脂联素与血管紧张素II在DN患者中升高,与肾病严重性有关(图10A-B)。图11A-C显示对BUN、磷及尿酸的作用。

[0244] 以较高剂量(75或150毫克)RTA 402治疗的患者,其蛋白尿适度升高(大约20%至25%)。此与多个研究一致,这些研究显示较佳的GFR性能与蛋白尿增加有关。例如,在超过25,000位患者的长期临床研究中,用雷米普利(ramipril)(ACE抑制剂)治疗,比用替米沙坦(telmisartan)(血管紧张素受体阻断剂)或联合使用雷米普利(ramipril)与替米沙坦(telmisartan),更能有效减慢eGFR的下降速率(Mann等人,2008)。相反地,雷米普利(ramipril)试验组比其他两个试验组增加更多蛋白尿。尽管联合疗法试验组中蛋白尿增加最少,但是单独使用两种药物的一种,其所得的主要肾结果仍优于联合疗法。其他研究已证实,使GFR降低的药物,诸如ACE抑制剂,也使蛋白尿降低(Lozano等人,2001;Sengul等人,2006)。其他研究已证实,能急性提高GFR的药物,例如某些钙通道阻断剂,在短期服药期间可使蛋白尿升高至60%(Agodoa等人,2001;Viberti等人,2002)。

[0245] *****

[0246] 在此公开和所要求保护的的所有组合物和/或方法,皆可根据此公开资料制备与执行,无需过多实验。虽然本发明的组合物与方法已通过优选实施方案作了描述,但仍可在

未偏离本发明的概念、精神及范围的前提下,变更本文所述的组合物和/或方法、方法的步骤或步骤顺序,此对本领域技术人员而言,应是显而易见的。更具体而言,本文所述的药剂,可用化学上及生理上与之相关的某些药剂取代,并可获得相同或类似结果,也是显而易见的。对本领域技术人员显而易见的所有诸如此类的类似代替品或修订,视作在本文所附权利要求中所定义的本发明的精神、范围及概念内。

[0247] IX. 参考文献

[0248] 下列参考文献,是对本文的例证性程序细节或其他细节的补正,特别并于本文供参考。

[0249] 美国专利6,025,395

[0250] 美国专利6,326,507

[0251] 美国专利6,974,801

[0252] 美国专利临时申请案60/955,939

[0253] 美国专利申请案12/191,176

[0254] Agodoa等人,JAMA,285:2719-2728,2001.

[0255] Ahmad等人,J.Biol.Chem.,281:3576-3579,2006.

[0256] Aschner等人,Diabetes Care,29(12):2632-2637,2006.

[0257] Blann等人,Thromb.Haemost.93:228-35(2005).

[0258] DeFronzo等人,Am.J.Physiol.,237(3):E214-223,1979.

[0259] Dinkova-Kostova等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,102(12):4584-4589,2005.

[0260] Goldstein等人,Diabetes Care,30(8):1979-1987,2007.

[0261] Goodman等人,Kidney Int.,72:945-953,2007.

[0262] Honda等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,12:1027-1030,2002.

[0263] Honda等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,19:2711-2714,1998.

[0264] Honda等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,9:3429-3434,1999.

[0265] Honda等人,J.Med.Chem.,43:1866-1877,2000a.

[0266] Honda等人,J.Med.Chem.,43:4233-4246,2000b.

[0267] Honda等人,Med.Chem.Lett.,7:1623-1628,1997.

[0268] Honda等人,Org.Biomol.Chem.,1:4384-4391,2003.

[0269] Huang等人,Cancer Res.,54:701-708,1994.

[0270] Ikeda等人,Cancer Res.,63:5551-5558,2003.

[0271] Ikeda等人,Mol.Cancer Ther.,3:39-45,2004.

[0272] Kobayashi与Yamamoto,Antioxid.Redox.Signal.,7:385-394,2005.

[0273] Liby等人,Cancer Res.,65:4789-4798,2005.

[0274] Liu,J.Ethnopharmacol.,49:57-68,1995.

[0275] Lozano等人,Nephrol.Dial.Transplant.,16[Suppl 1]:85-89,2001.

[0276] Ma等人,Am.J.Pathol.,68:1960-1974,2006.

[0277] Mann等人,The Lancet 372:547-553,2008.

[0278] Maines与Gibbs,Biochem.Biophys.Res.Commun.,338:568-577,2005.

[0279] Minns等人,Gastroenterology,127:119-26,2004.

- [0280] Mix等人, *Mol. Pharmacol.*, 65:309-318, 2004.
- [0281] Nath, *Kidney Int.*, 70, 432-443, 2006.
- [0282] Nichols, *Drug News Perspect.*, 17:99-104, 2004.
- [0283] Nishino等人, *Cancer Res.*, 48:5210-5215, 1988.
- [0284] Place等人, *Clin. Cancer Res.*, 9:2798-2806, 2003.
- [0285] Pullman等人, *Vasc. Health Risk Manag.*, 2 (3):203-212, 2006.
- [0286] Repka, Ma, McGinity, JW, Zhang, F, Koleng, JJ, Hot-melt extrusion technology. In:
- [0287] *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd ed, New York, NY: Marcel Dekker, 2002:203-206.
- [0288] Sengul等人, *Diab. Res. Clin. Pract.*, 71:210-219, 2006.
- [0289] Shishodia等人, *Clin. Cancer Res.*, 12 (6):1828-1838, 2006.
- [0290] Suh等人, *Cancer Res.*, 63:1371-1376, 2003.
- [0291] Suh等人, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- [0292] Suh等人, *Cancer Res.*, 59 (2):336-341, 1999.
- [0293] Tumlin等人, *Am. J. Cardiol.*, 98:14K-20K, 2006.
- [0294] Viberti等人, *Circulation*, 106:672-678, 2002.
- [0295] Wang等人, *Mol. Endocrinol.*, 14:1550-1556, 2000.
- [0296] Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16, 1764-1768, 2001.
- [0297] Wermuth与Stahl, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use-A Handbook*, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- [0299] Yao等人, *Am. J. Med. Sci.*, 334 (2):115-24, 2007.
- [0300] Yates等人, *Mol. Cancer Ther.*, 6 (1):154-162, 2007.
- [0301] Yoh等人, *Kidney Int.*, 60, 1343-1353, 2001.
- [0302] Zingarelli等人, *Crit Care Med.*, 31, S105-S111, 2003.
- [0303] Zoccali, *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 17:S61-S-63, 2006

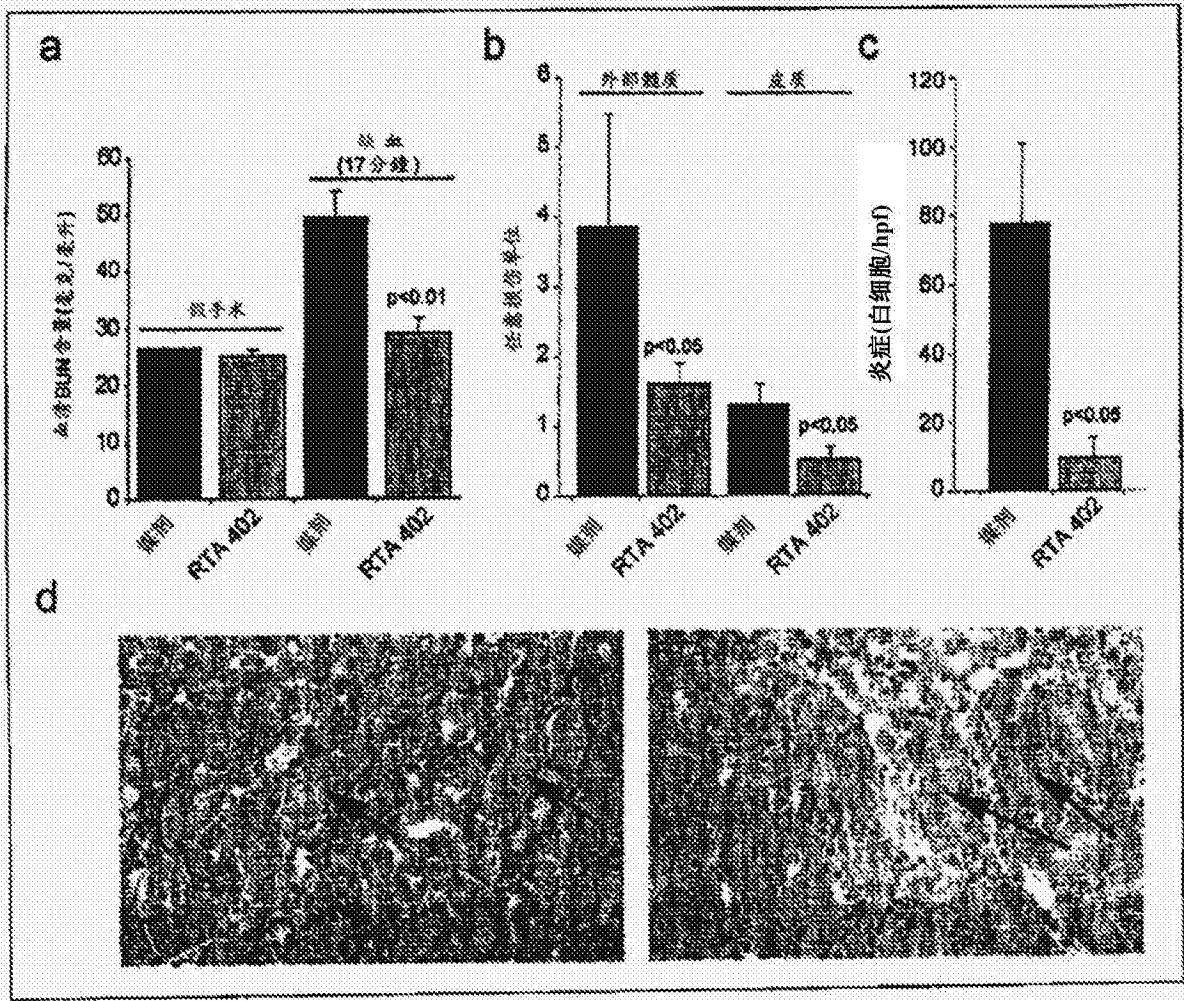


图1

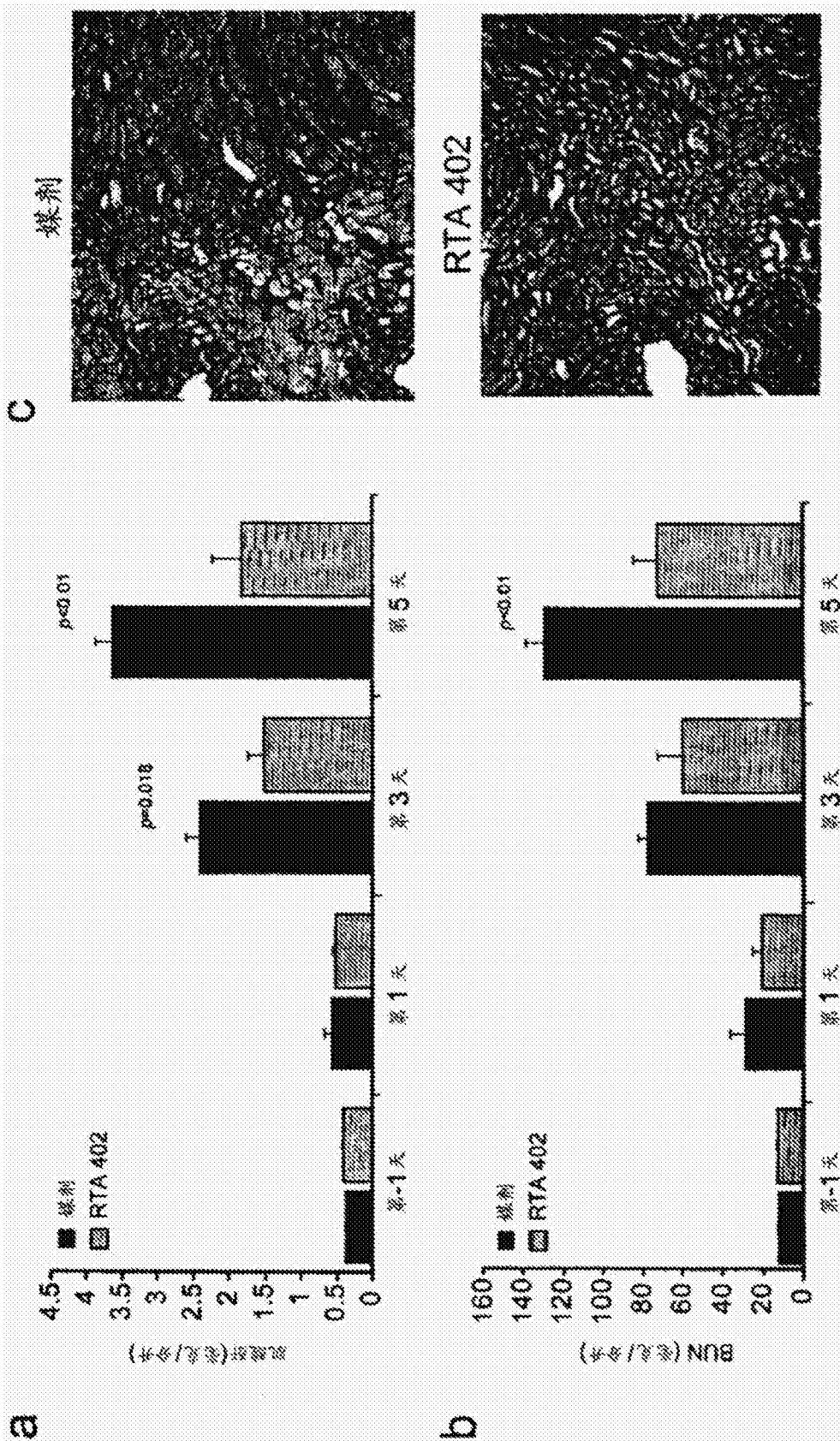


图2

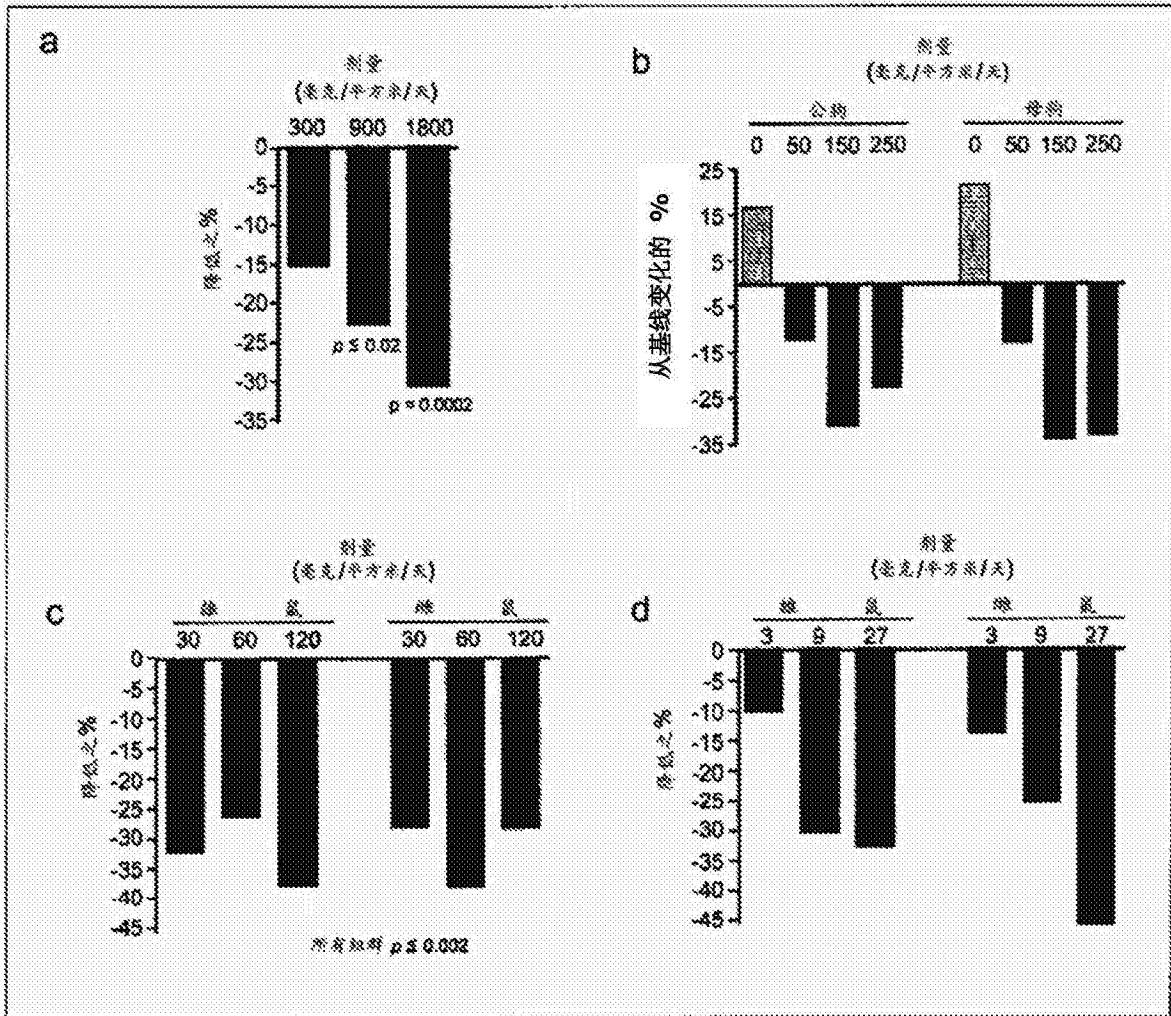


图3

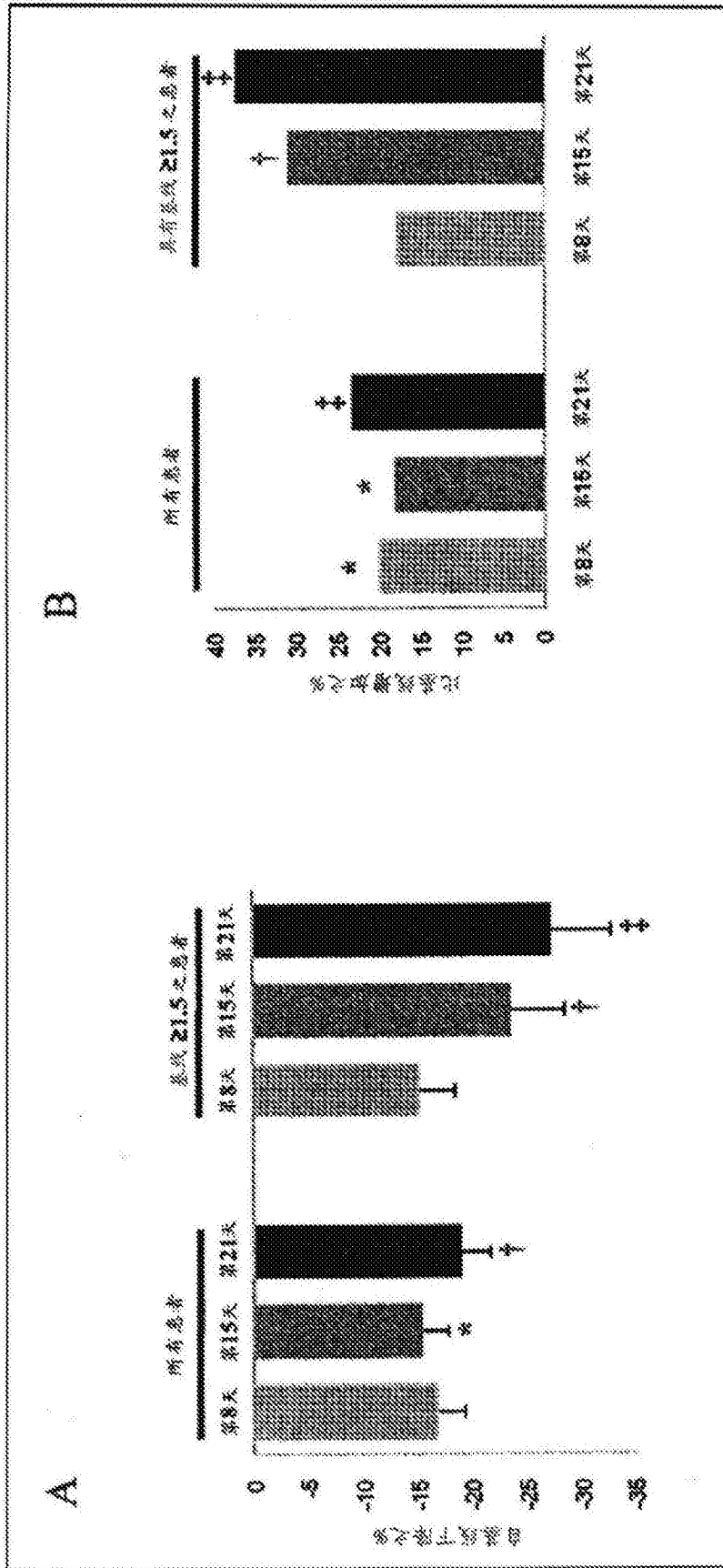


图4

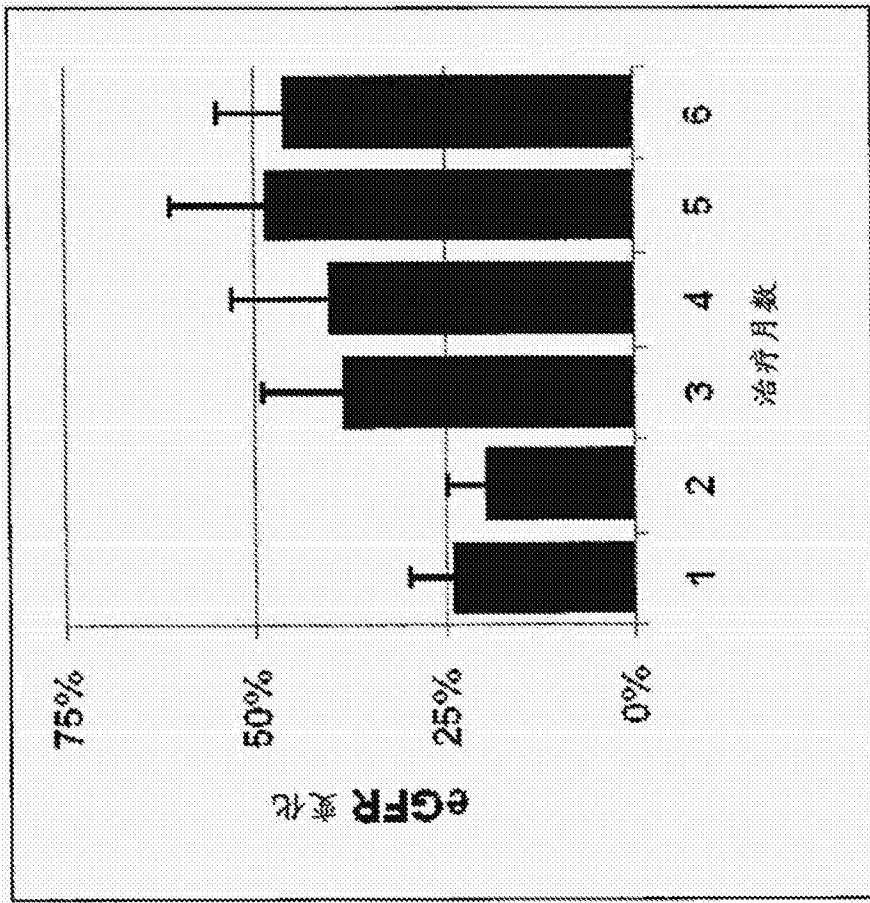


图5

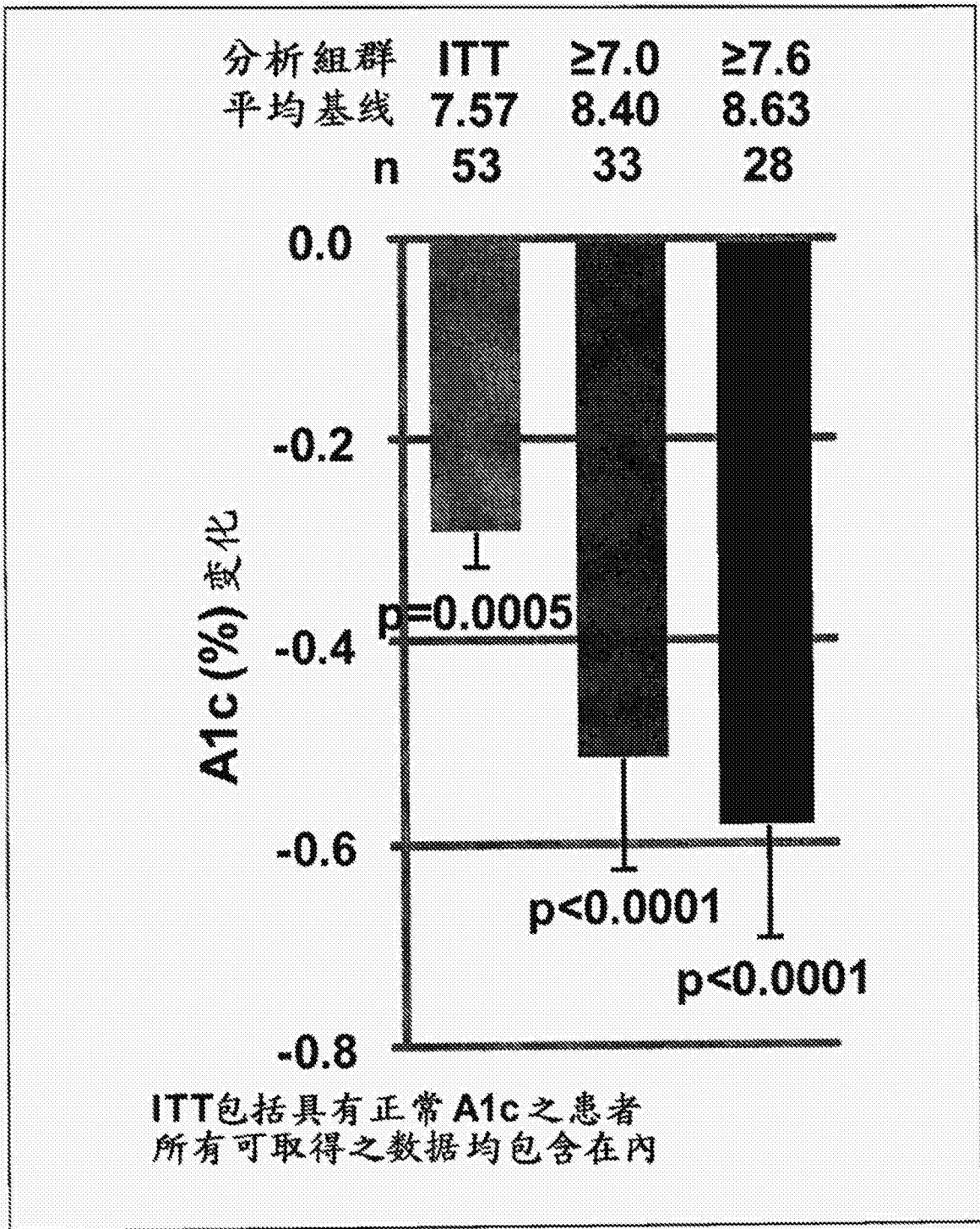


图6

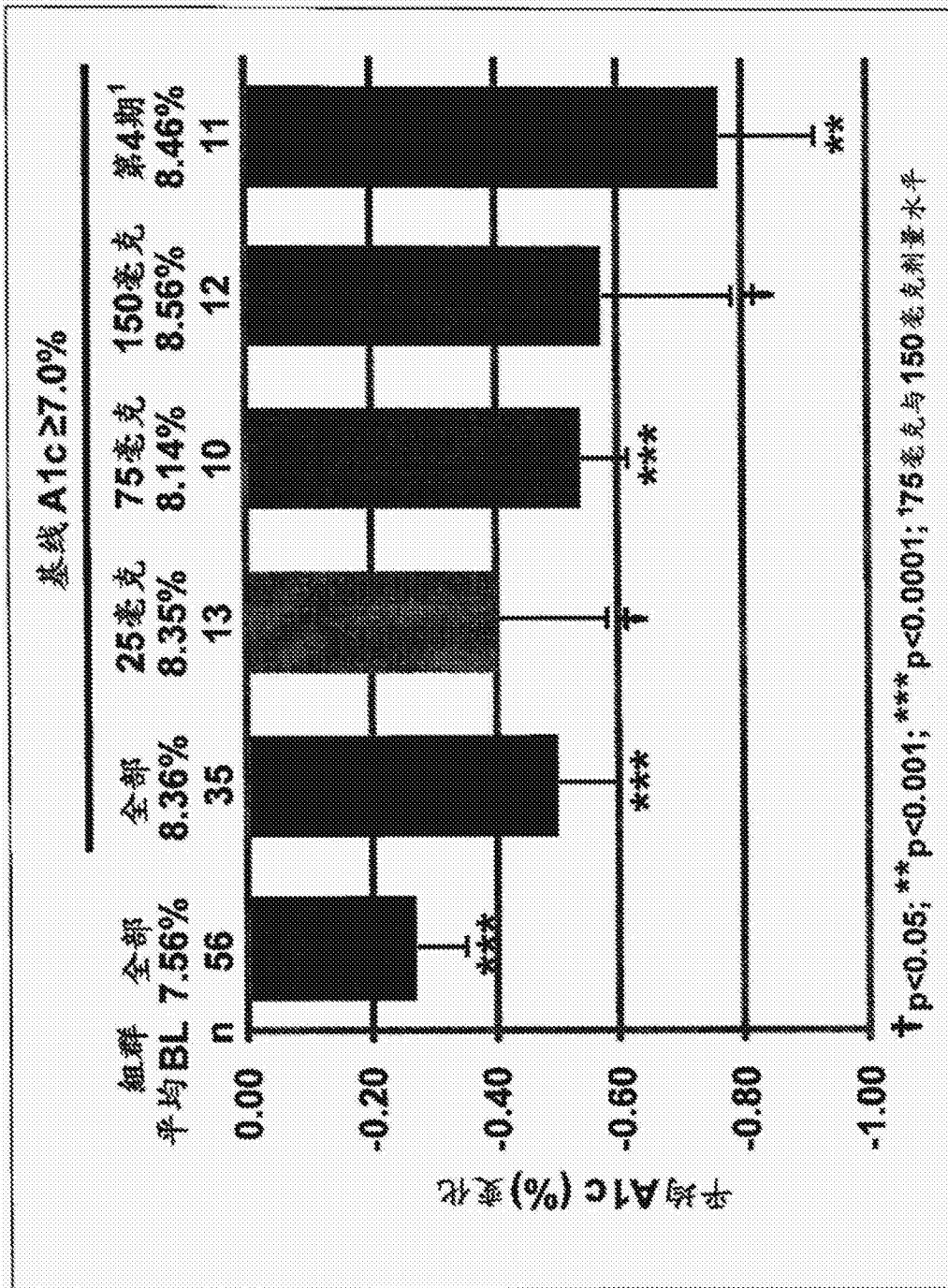


图7

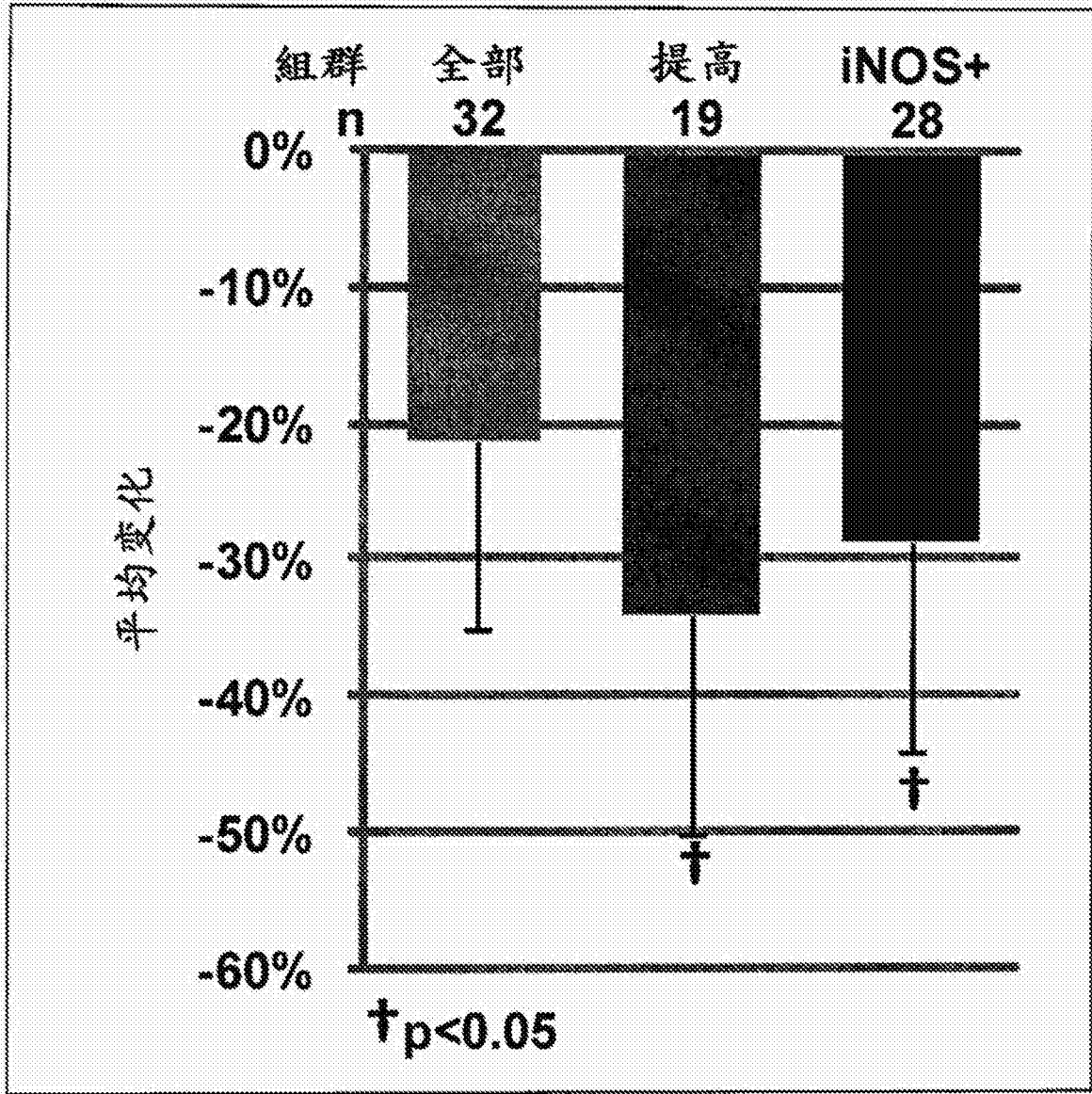


图8

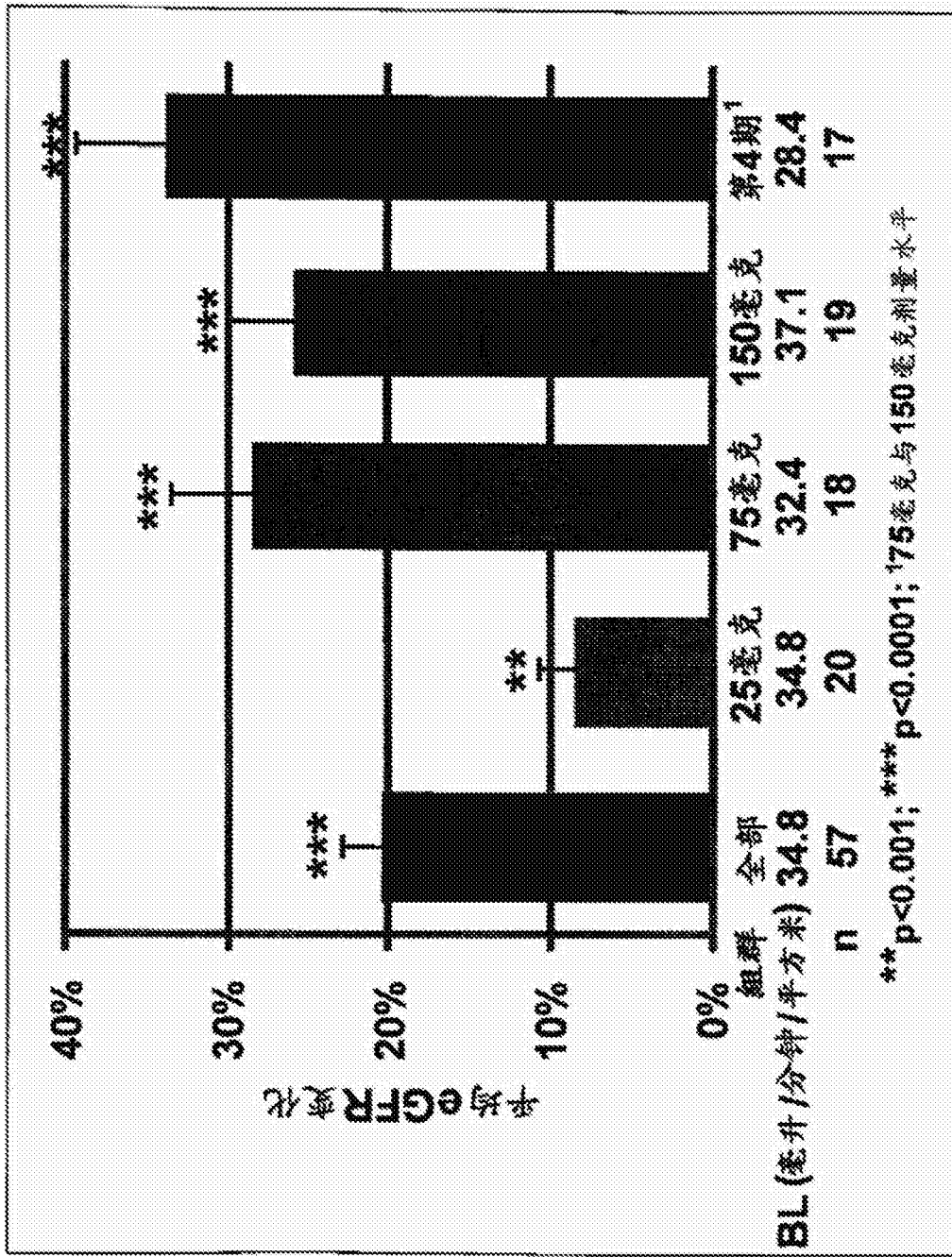


图9

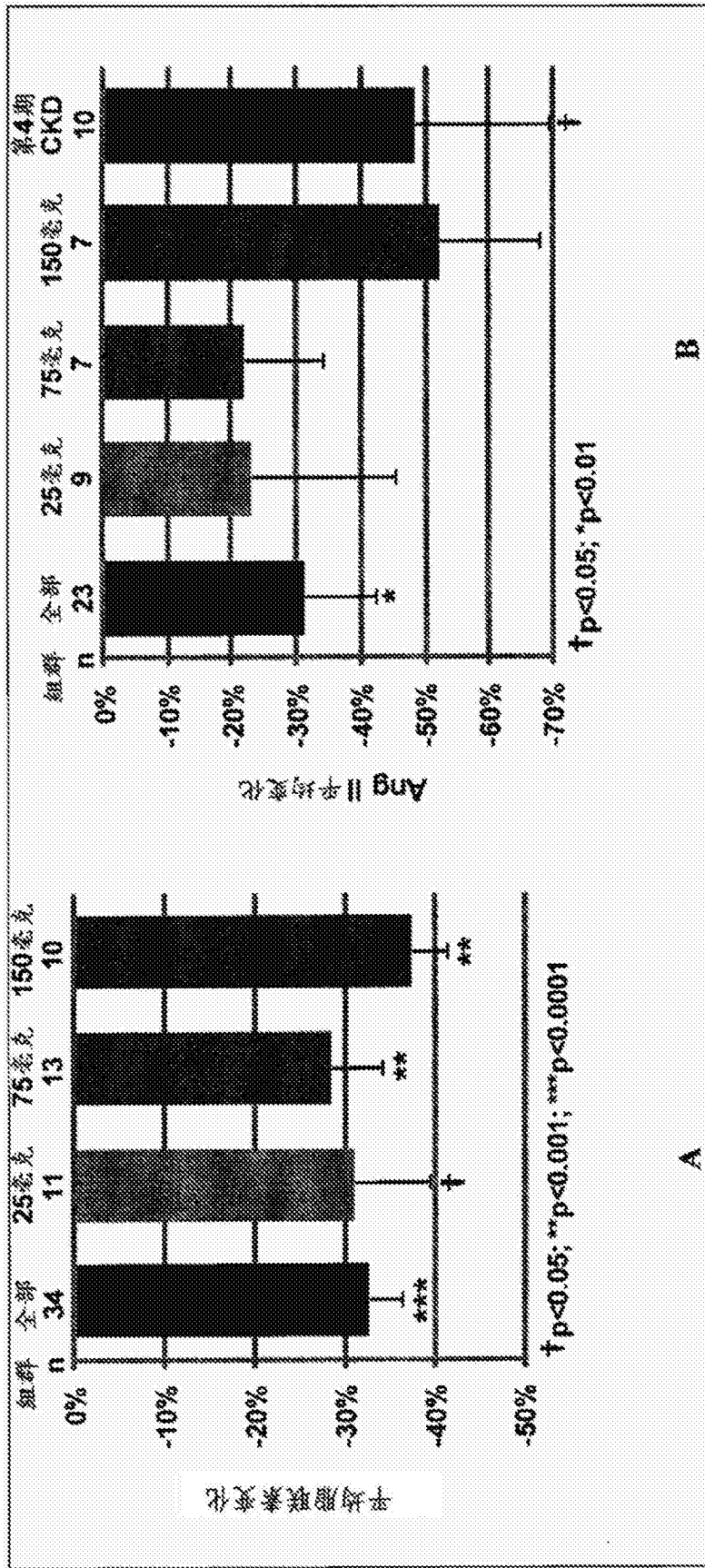


图10

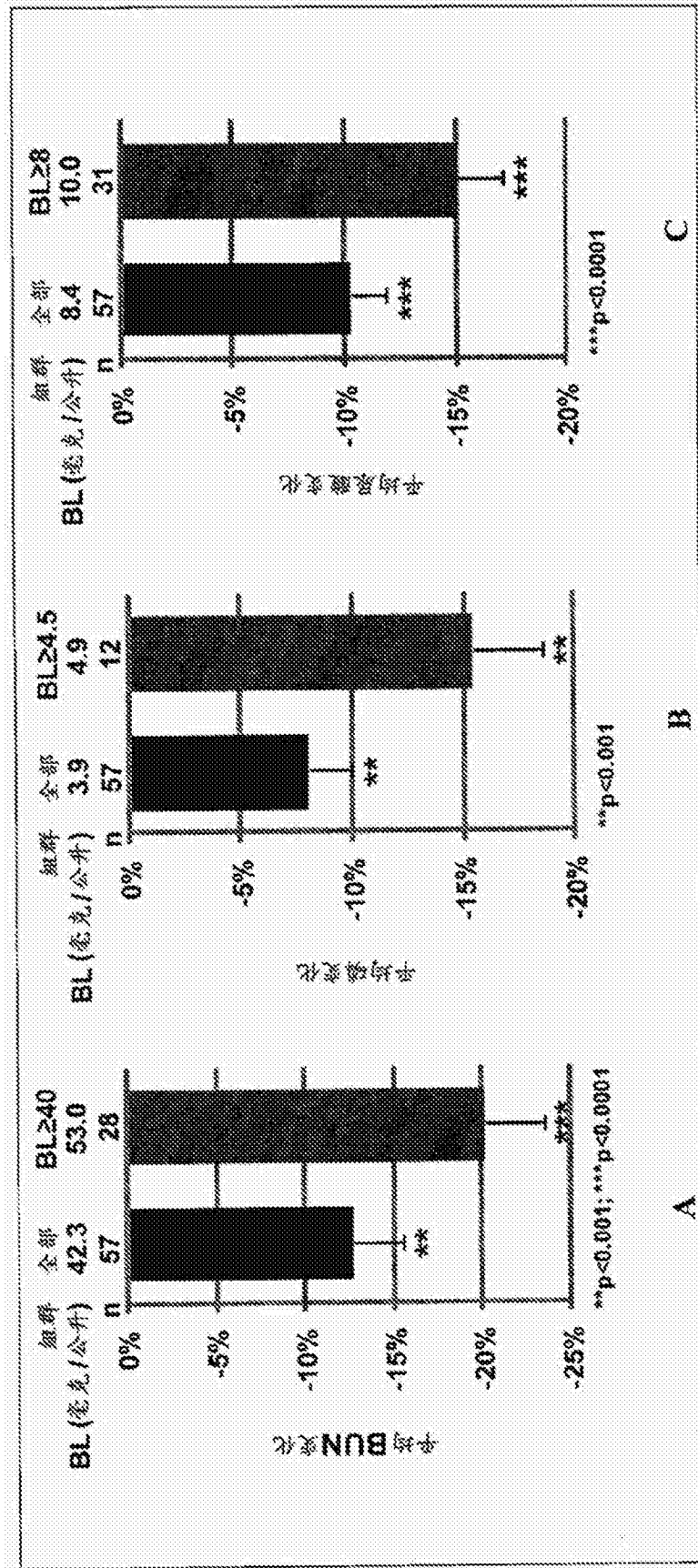


图11

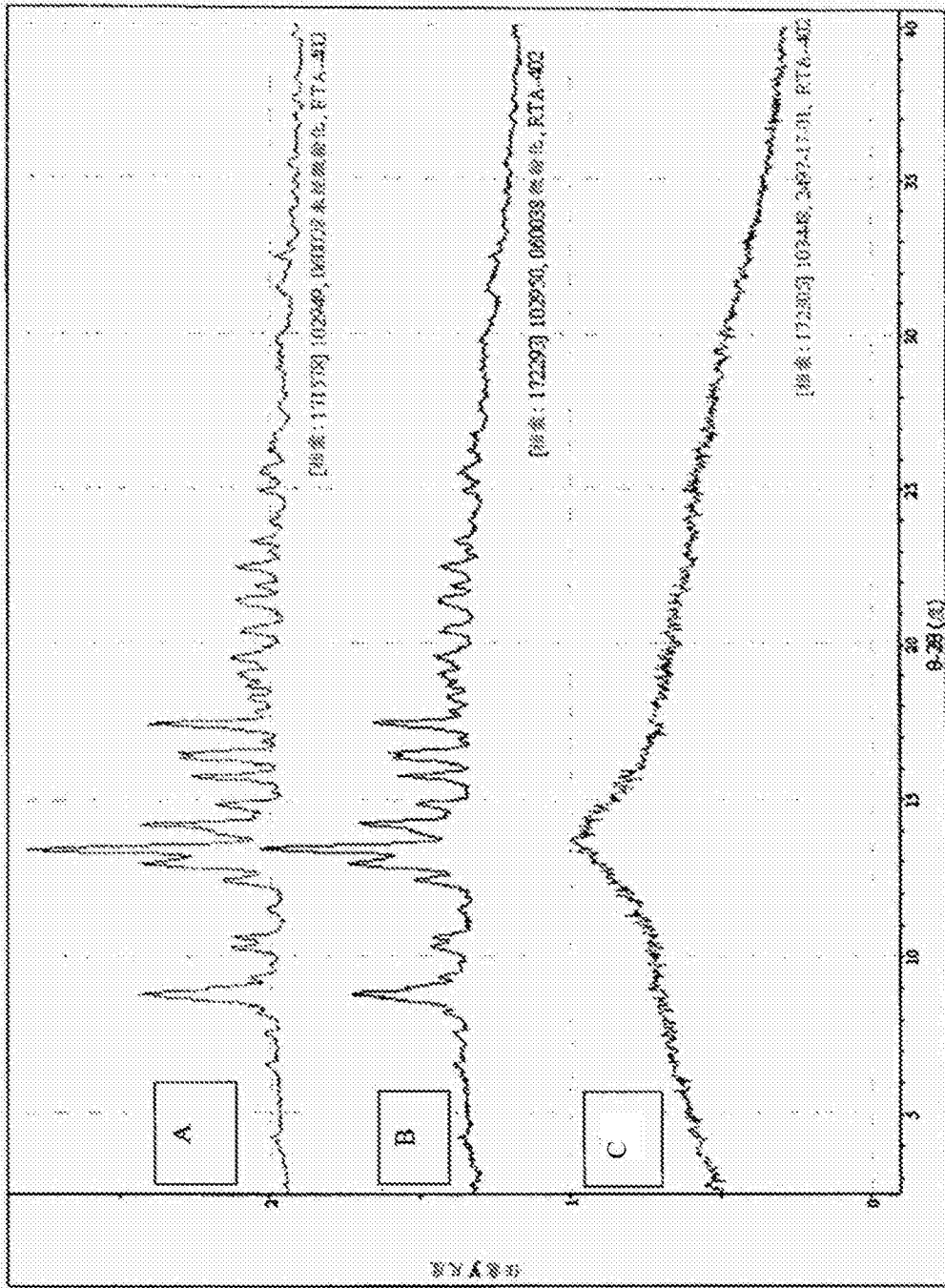


图12

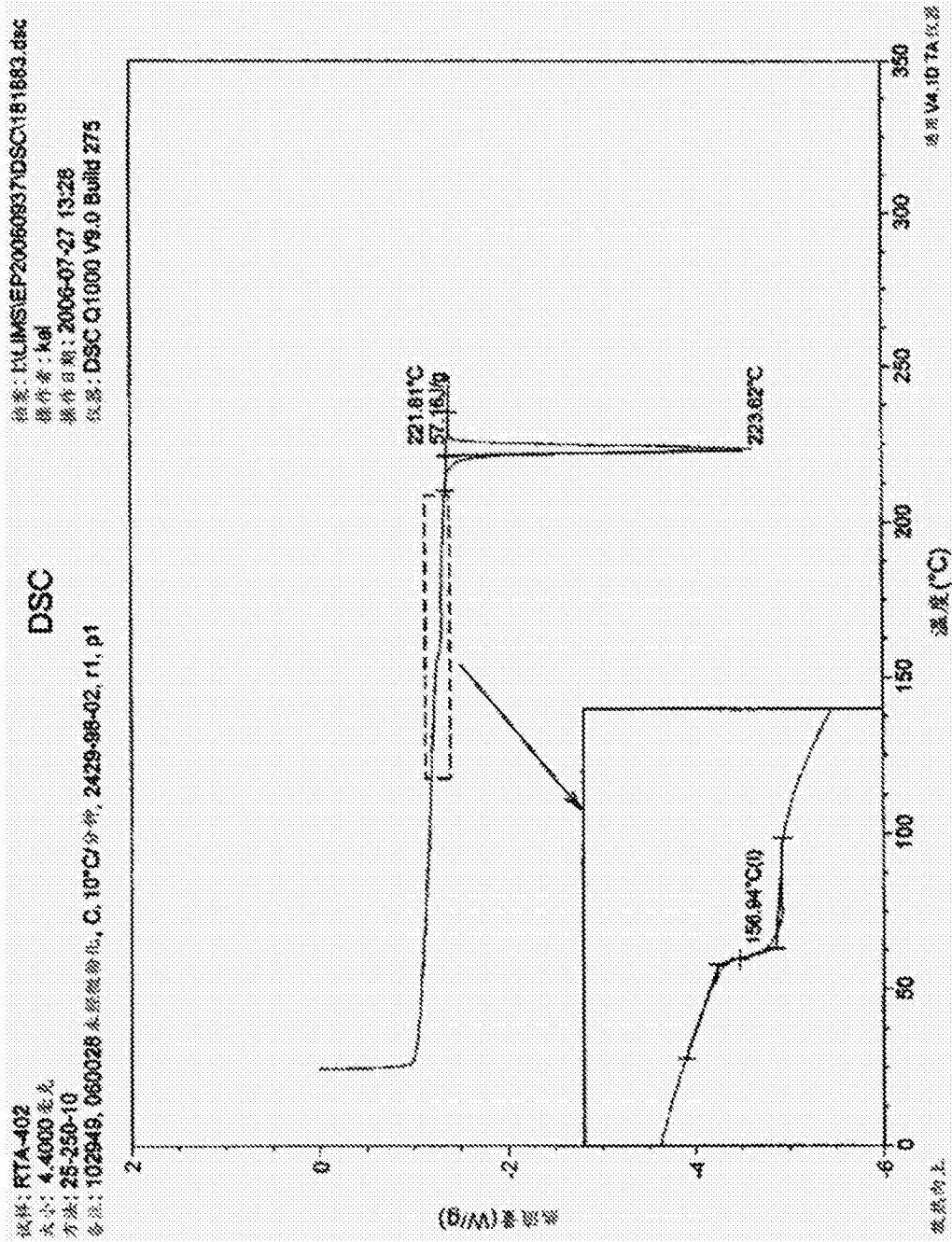


图13

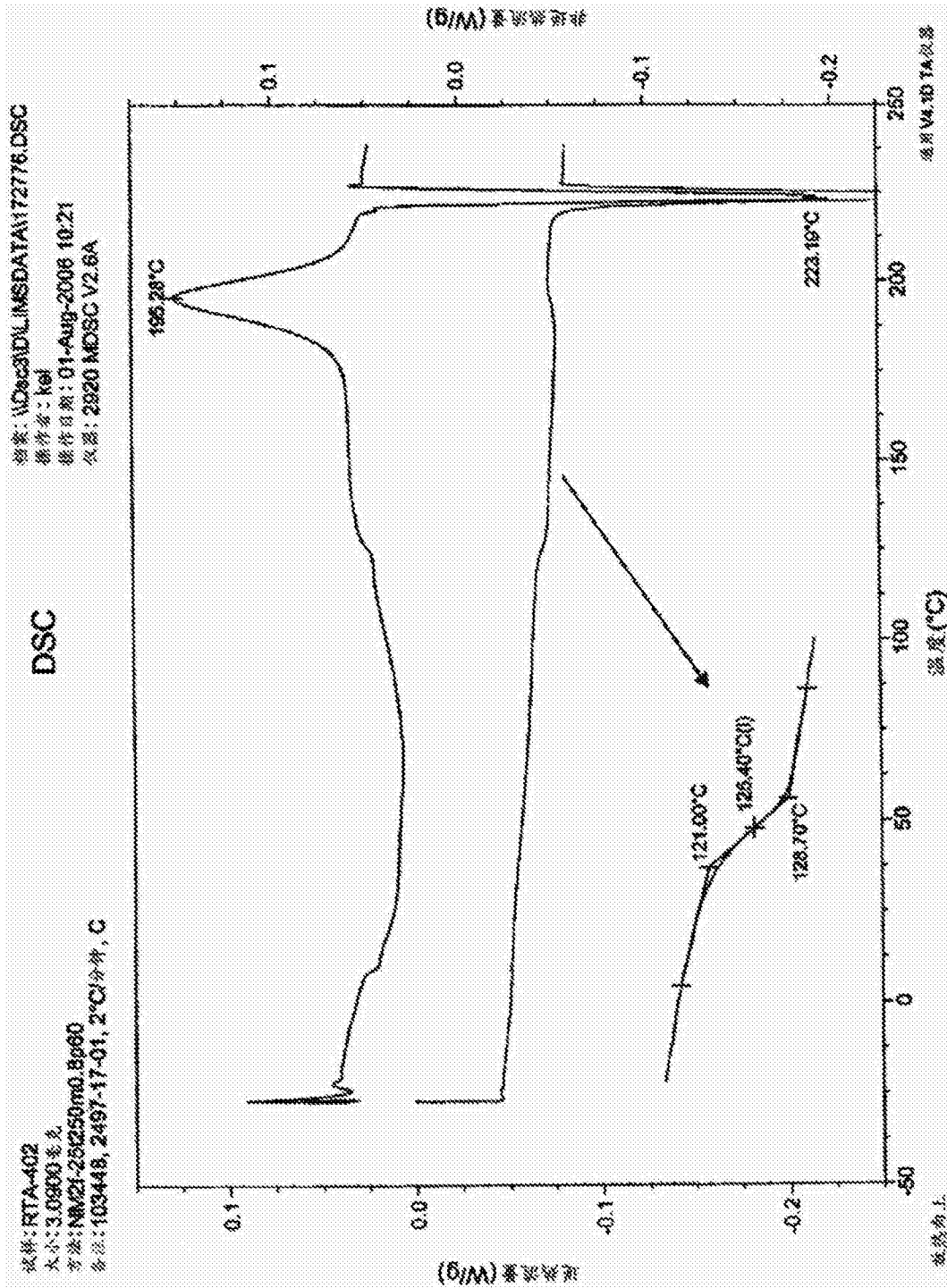


图14

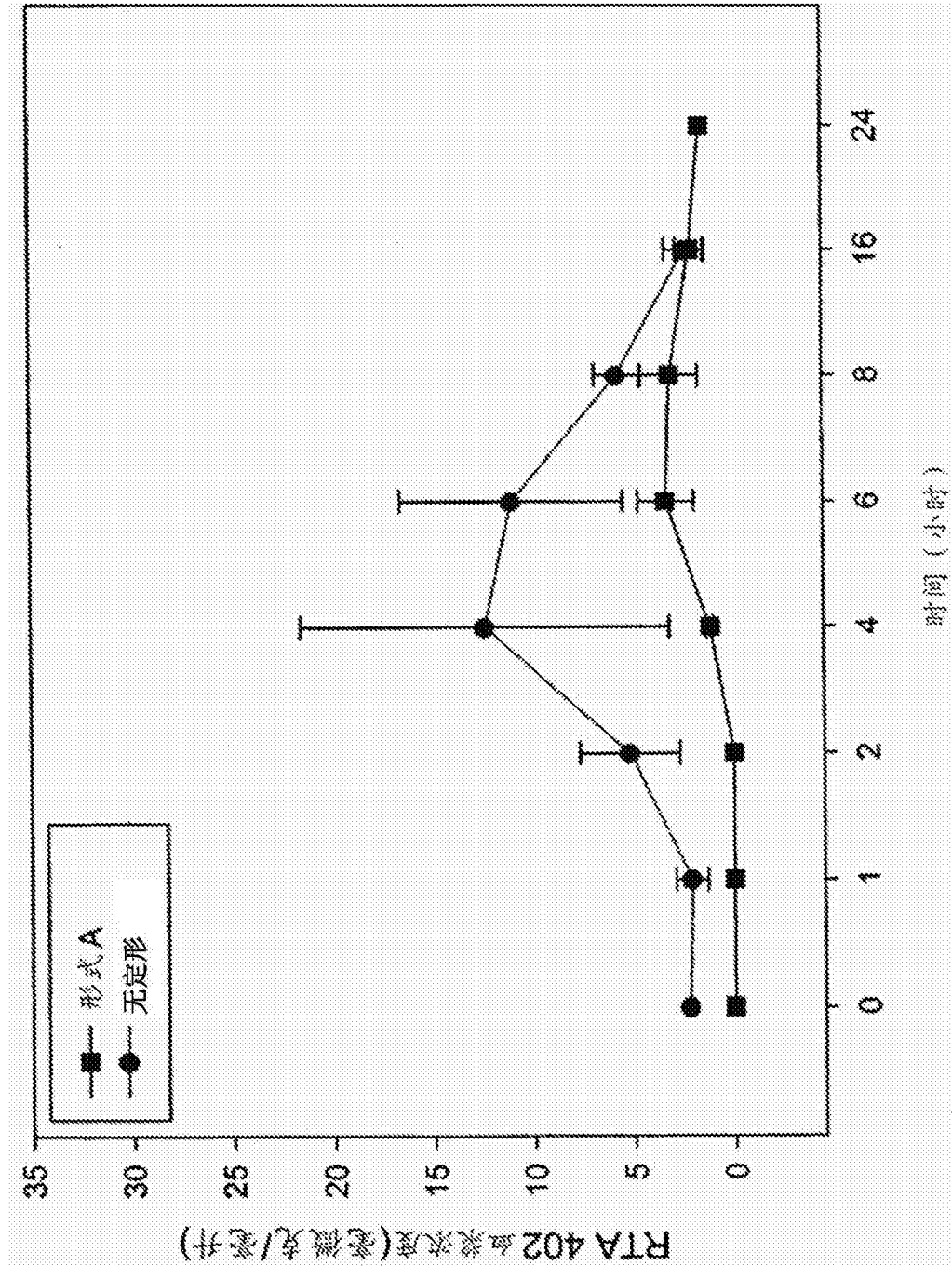


图15