

(21) 申請案號：110140219

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 29 日

(51) Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P3/08 (2006.01)

(30) 優先權：2020/10/30 美國

63/107,843

(71) 申請人：加拿大商瑞斯弗洛吉克斯公司 (加拿大) RESVERLOGIX CORP. (CA)

加拿大

(72) 發明人：勒碧歐達 肯尼斯 尤金 LEBIODA, KENNETH EUGENE (CA)；哈里戴 克里斯

多夫 洛斯 阿姆斯壯 HALLIDAY, CHRISTOPHER ROSS ARMSTRONG (CA)；

坎 亞茲 納伊 KHAN, AZIZ NAEEM (PK)

(74) 代理人：陳長文

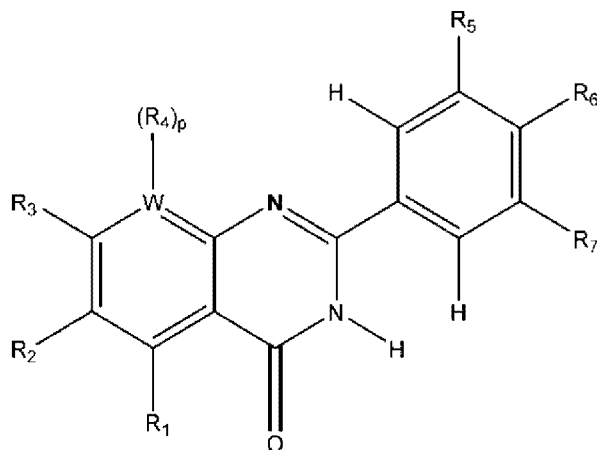
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：4 共 49 頁

## (54) 名稱

以 BET 溴結構域抑制劑及鈉依賴型葡萄糖轉運 2 抑制劑之組合於降低 HbA1c 含量之方法

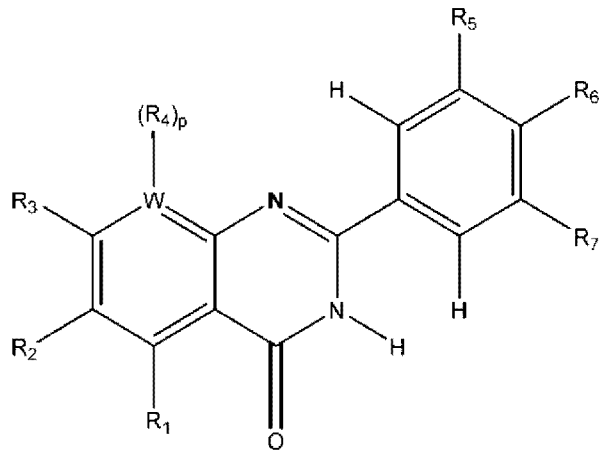
## (57) 摘要

本文描述用於降低糖化血紅素(HbA1c)含量以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症的方法，其係藉由向有需要之個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白 2 (SGLT2) 抑制劑及式 I 化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物的組合，其中式 I 中之變數係如本文所定義。



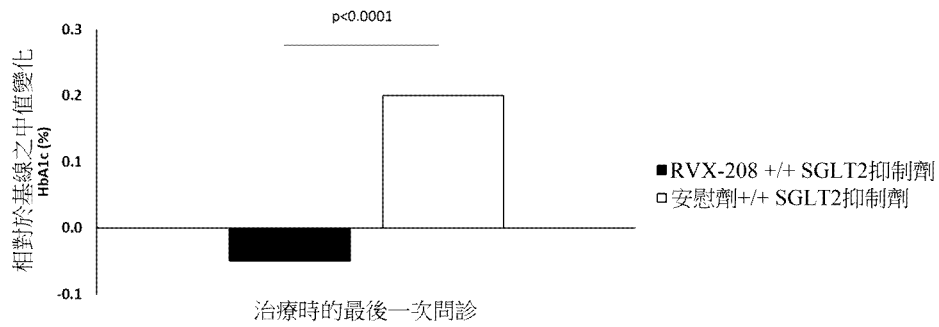
式I

Described herein are methods for lowering glycated hemoglobin (HbA1c) level to treat and/or prevent a diabetes-related disease or disorder by administering to a subject in need thereof, a combination of a sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitor and a compound of Formula I or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt, or hydrate thereof, wherein the variables of Formula I are as defined herein.



Formula I

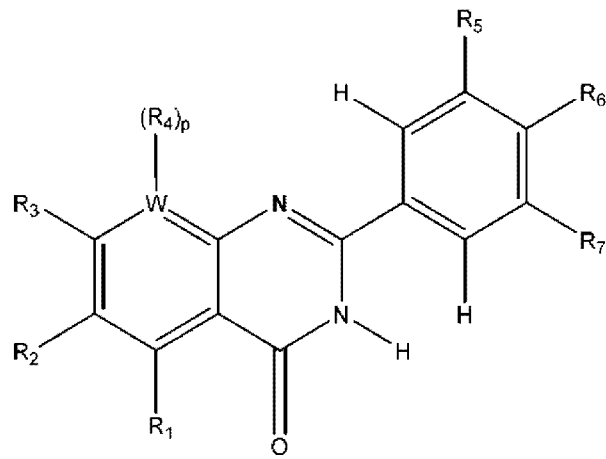
指定代表圖：



使用曼-惠特尼(Mann-Whitney)檢驗計算之連續變數的p值，  
用RVX-208治療之接受SGLT2抑制劑之患者與用安慰劑治療之接受SGLT2抑制劑之患者之比較

【圖1】

特徵化學式：



式I

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

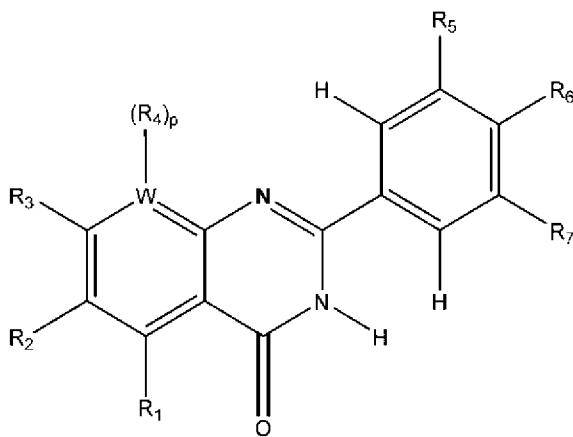
以BET溴結構域抑制劑及鈉依賴型葡萄糖轉運2抑制劑之組合於降低HbA1c含量之方法

### 【英文發明名稱】

METHODS FOR LOWERING HbA1c LEVEL WITH A COMBINATION OF A BET BROMODOMAIN INHIBITOR AND A SODIUM DEPENDENT GLUCOSE TRANSPORT 2 INHIBITOR

### 【中文】

本文描述用於降低糖化血紅素(HbA1c)含量以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症的方法，其係藉由向有需要之個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物的組合，其中式I中之變數係如本文所定義。

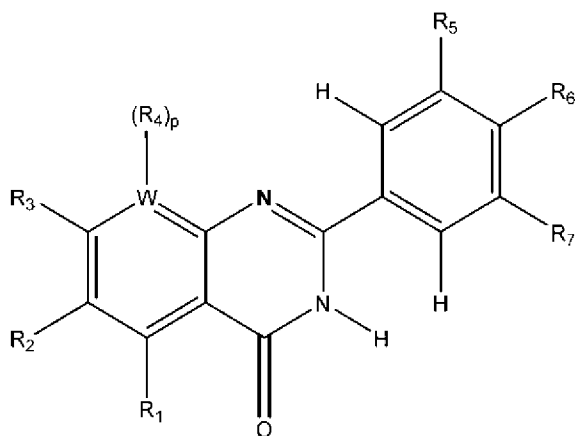


式I

### 【英文】

Described herein are methods for lowering glycated hemoglobin (HbA1c) level to treat and/or prevent a diabetes-related disease or disorder by administering to a subject in need thereof, a combination of a

sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitor and a compound of Formula I or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt, or hydrate thereof, wherein the variables of Formula I are as defined herein.



Formula I

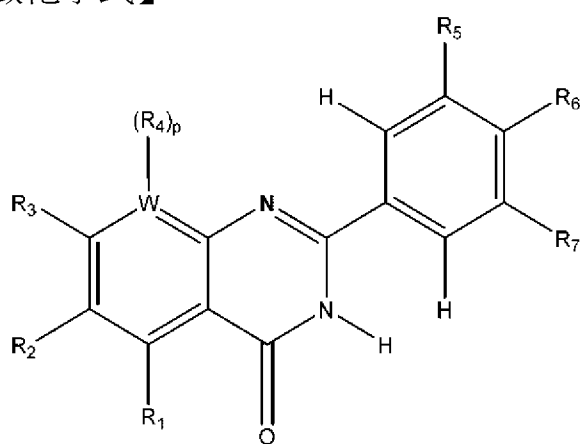
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

以BET溴結構域抑制劑及鈉依賴型葡萄糖轉運2抑制劑之組合於降低HbA1c含量之方法

### 【英文發明名稱】

METHODS FOR LOWERING HbA1c LEVEL WITH A COMBINATION OF A BET BROMODOMAIN INHIBITOR AND A SODIUM DEPENDENT GLUCOSE TRANSPORT 2 INHIBITOR

### 【技術領域】

【0001】本發明係關於用於降低糖化血紅素或血紅素A1c (HbA1c) 含量(例如血液HbA1c含量)以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症之方法，其係藉由向有需要之個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物的組合。

### 【先前技術】

【0002】HbA1c為糖化或葡萄糖塗佈形式之血紅素。血紅素藉由經由循環系統輸送氧而起作用且可經血流中之葡萄糖糖化或塗佈。HbA1c測試用於評估葡萄糖控制；其展現在過去90天內平均血糖含量(紅血球之平均壽命)且表現為百分比(Sherwani等人，2016)。測試HbA1c公認為用於監測糖尿病，尤其II型糖尿病(T2DM)之標準照護(WHO 2011)。美國糖尿病協會(American Diabetes Association)建議測試HbA1c以診斷糖尿病，作為 $\geq 7.0$  mmol/L之空腹血漿葡萄糖的替代方案，其在HbA1c診斷測試標準化之前廣泛使用(Khan等人，2007)。非糖尿病性通常處於4.0%-5.6%

HbA1c範圍內，預測性通常具有5.7%-6.4%之HbA1c含量，而具有6.5%或更高HbA1c含量之彼等者患有臨床診斷之糖尿病(美國糖尿病協會2011)。糖尿病及尤其II型糖尿病之特徵在於由不平衡肝葡萄糖生產及胰島素分泌產生之長期升高的血糖含量(高血糖症)(Kharroubi及Darwish 2015)。

**【0003】** 已知如藉由HbA1c所量測之血漿葡萄糖在T2DM患者中之標準化為改善胰島素作用及預防糖尿病併發症之發展的目標(Kharroubi及Darwish 2015)。

**【0004】** 已知糖尿病與若干併發症相關，諸如神經病變、腎病變、視網膜病變及切除術，以及共病，包括胰島素抗性(葡萄糖穩態受損)、高血糖症、高胰島素血症、代謝症候群、進行性認知減退、脂肪酸或甘油之血液含量升高、高脂質血症(包括高三酸甘油酯血症)、肥胖症、肌肉品質下降、肌肉萎縮及肌肉減少症(Fowler 2008；Vithian及Hurel 2010；Beckman及Creager 2016；Klein等人，1984；Rangel等人，2016；Zheng等人，2019；Naqvi等人，2017；Sheth等人，2015；Bae等人，2016；Yoon等人，2016；Kalyani等人，2015；Park等人，2006；Hirata等人，2019；Sugimoto等人，2019；Ozturk等人，2018)。

**【0005】** HbA1c之含量升高與認知功能下降有關，認知功能定義為多種心理能力，包括學習、思考、推理、記憶、解決問題能力、決策及注意力。分析HbA1c含量與全因癡呆及阿滋海默氏症癡呆之發生率之間的關聯性的1,342位老年個體之AgeCoDe組觀測到 $\geq 6.5\%$ 之HbA1c含量與偶發性全因癡呆及阿滋海默氏症癡呆之風險增加2.8倍相關。 $\geq 7\%$ 之HbA1c含量與甚至更大的偶發性癡呆及阿滋海默氏症癡呆的風險相關，風險增加達至5倍(Ramirez等人，2014)。對年齡為50歲或以上的8,888名健康和退休

研究參與者之分析報導，糖尿病與快10%的記憶減退速率相關，其中HbA1c中之各1%對應於每十年記憶評分下降0.05 SD (Marden等人，2017)。在來自瑞典國家糖尿病登記處(Swedish National Diabetes Registry)的353,214名患有T2DM之個體的大型觀測性研究中，根據時間固定或時間更新的統計分析， $\geq 10\%$ 之HbA1c含量使癡呆率增加23%至77%，得出降低HbA1c及良好的一般糖尿病風險因子控制可幫助預防T2DM患者的癡呆的結論(Rawshani等人，2015)。類似地，對378,299名患有T2DM的人及在瑞典國家糖尿病登記處鑑定的1,886,022名年齡及性別匹配的對照進行的另一項分析發現HbA1c與阿滋海默氏病、血管性及非血管性癡呆的風險之間存在線性相關，將血糖控制不佳作為發展為癡呆的風險因子(Celis-Morales等人，2020)。

**【0006】** 已知患有T2DM之個體具有比無T2DM之個體更高的心血管死亡及發病風險。觀測研究已報導患有T2DM之患者的HbA1c含量升高與心血管風險之間的關聯。UKPDS-35評估3,642名患有新診斷之T2DM的患者且說明HbA1c之每1%降低分別與心肌梗塞、中風及心臟衰竭之相對風險降低14%、12%及16%相關(Stratton等人，2000)。EPIC-Norfolk研究發現，參與者(4,662名男性及5,570名女性)之心血管風險及全因死亡與HbA1c含量持續相關，使得HbA1c增加1%與任何原因的相對死亡風險相關，男性為1.24且女性為1.28，與年齡、身體質量指數、腰臀比、收縮壓、血清膽固醇濃度、吸菸及任何心血管病史無關(Khaw的人，2004)。在患有T2DM之患者中HbA1c和心血管事件之間關聯性的觀測性研究的後設分析(meta-analysis)表明，對於HbA1c每增加1%，冠心病或中風的相對風險估計為1.18 (Selvin等人，2004)。

【0007】HbA1c含量與糖尿病相關併發症及共病，包括上文所描述之併發症及共病之間的關聯性之觀測性證據係針對患有T2DM之患者推薦控制血糖(如藉由HbA1c所量測)準則的基礎。管理機構(包括FDA及EMA)已批准基於HbA1c作為主要治療終點之使用而治療T2DM之藥品(Shimazawa及Ikeda 2019)。

【0008】藉由抑制鈉葡萄糖轉運蛋白2誘導尿中葡萄糖分泌的SGLT2抑制劑已展示降低患有已確診的心血管疾病、糖尿病及慢性腎病的患者中的HbA1c含量(Zinman等人，2015；Neal等人，2017；Perkovic等人，2019；Wiviott等人，2019)。已在若干臨床試驗中研究SGLT2抑制劑降低2型糖尿病患者中升高的HbA1c含量的能力，諸如針對恩格列淨(NCT01131676)之EMPA-REG OUTCOME；針對卡格列淨(NCT01032629及NCT01989754)之CANVAS程式；及針對達格列淨之DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)。概言之，在EMPA-REG OUTCOME試驗中，展示在12週之後，與安慰劑相比，恩格列淨在10-mg組中將HbA1c降低0.54% (95% CI，-0.58至-0.49)及在25-mg組中降低0.60百分比點(95% CI，-0.64至-0.55) (經調節之平均值差異)。截至第94週，接受恩格列淨之患者與接受安慰劑之彼等患者之間的HbA1c含量的經調節之平均值差異分別為-0.42% (95% CI，-0.48至-0.36)及-0.47% (95% CI，-0.54至-0.41)；且在第206週，差異為-0.24% (95% CI，-0.40至-0.08)及-0.36% (95% CI，-0.51至-0.20) (Zinman等人，2015)。在CANVAS程式中，亦展示卡格列淨在試驗持續時間內具有降低HbA1c含量升高之能力，其中卡格列淨組與安慰劑組之間的平均值差異為-0.58% (95% CI，-0.61至-0.56) ( $p < 0.001$ ) (Neal等人，2017)。類似地，在患有



T2DM及蛋白尿CKD之患者之卡格列淨的CREDESCENCE試驗中，13週時HbA1c的最小二乘平均值含量在卡格列淨組中比在安慰劑組中低0.31% (95% CI, 0.26至0.37)，且此後組間差異變窄，在整個試驗中降低的總體平均值差異為0.25% (95% CI, 0.20至0.31)(Perkovic等人，2019)。關於達格列淨，在DECLARE-TIMI 58研究中，在整個試驗中，與安慰劑組中之患者相比，達格列淨組中之患者具有略微較低之HbA1c含量，其中各組之間的平均最小二乘平均值絕對差異為0.42% (95% CI, 0.40至0.45) (Wiviott等人，2019)。

**【0009】** 未對患有低HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL且女性低於45 mg/dL)及近期急性冠狀動脈症候群(ACS) (前7-90天)事件之患者中SGLT2抑制劑療法的功效進行研究。因此，仍存在對患有已確診之心血管疾病及T2DM之患者中HbA1c升高的降低的顯著未滿足的需求，因為許多患者在SGLT2療法下仍未成功達成其血糖標靶(亦即HbA1c含量低於7.0%) (Owen等人，2017)。

**【0010】** 阿帕他隆(Apabetalone) (RVX-208或RVX000222)為選擇性結合於BET蛋白質之第二溴結構域的第一類溴結構域及末端外(BET)抑制劑(BETi)。BET蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)為表觀遺傳讀取器，其識別且結合於組蛋白3及4上及一些轉錄因子上之乙醯化離胺酸。組蛋白結合之BET將轉錄因子及機制募集至基因強化子及啟動子位點，促進近端基因轉錄。慢性疾病極大地改變乙醯化景觀(Chen等人，2005；Villagra等人，2010；Bayarsaihan 2011)，將BET蛋白質重新定位至涉及發炎、脂質代謝及血管功能之基因的超級強化子及啟動子(Huang等人，2009；Brown等人，2014；Das等人，2017)。阿帕他隆預防BET蛋白質

易位，抑制驅動慢性疾病之基因的轉錄。藉由靶向BET蛋白質之阿帕他隆治療之特徵在於多管效應，其在具有更明顯的不適應BET調節之條件下增強。

**【0011】**最近完成的臨床3期試驗(BETonMACE；NCT02586155)評估T2DM患者中RVX-208之主要不良心臟事件(MACE)，該等患者不同於上文所論述之SGLT2試驗中之患者群體，原因在於BETonMACS中之T2DM患者具有低HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL且女性低於45 mg/dL)及近期急性冠狀動脈症候群(Acute Coronary Syndrome, ACS) (前7-90天)事件。此外，BETonMACE中之所有患者均接受高強度或最大耐受斯他汀(statin)治療。BETonMACE係用BET抑制劑及SGLT2抑制劑之組合長期給藥患有T2DM之高風險心血管疾病患者的第一臨床試驗。

**【0012】**在相同BETonMACE臨床試驗中，亦評估RVX-208單一療法、SGLT2抑制劑單一療法及由RVX-208及SGLT2抑制劑組合療法對患有近期ACS之T2DM患者中之HbA1c含量的影響。顯著地，在最近完成的3期BETonMACE試驗中，未顯示RVX-208單一療法在患有近期ACS的T2DM患者中以統計方式降低HbA1c含量的能力(Ray等人，2020)。如藉由本申請案中所呈現之資料及結果所指示，使用SGLT2抑制劑之單一療法亦未顯示在患有近期ACS的T2DM患者中以統計方式降低HbA1c含量的能力。

#### **【發明內容】**

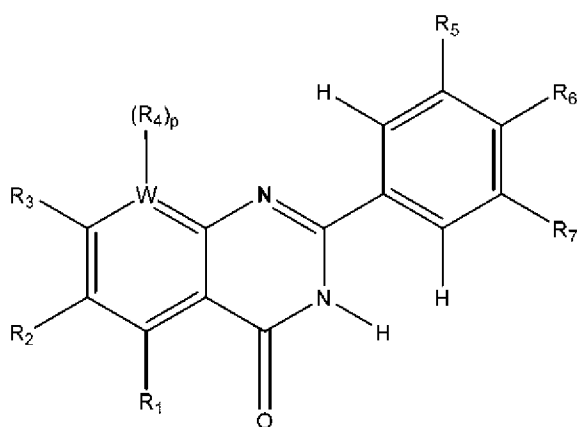
**【0013】**出人意料地，如實例2中所詳述，發現相比於單獨用任一療法治療，用RVX-208及SGLT2抑制劑之組合治療之患者顯示HbA1c明顯降低。下文論述之結果的概述及實例2中之結果的詳細描述表明，RVX-

208或SGLT2抑制劑本身不會降低患有近期ACS及T2DM之患者中的HbA1c。然而，當阿帕他隆與SGLT2抑制劑組合時，觀測到HbA1c之出人意料且統計學上顯著之降低。

**【0014】** 值得注意的係，RVX-208與SGLT2抑制劑組合使HbA1c自基線處8.2%之中值降低至治療的最後一次問診(LVT)時7.8%之中值。此HbA1c降低程度係出人意料的，因為如上文所提及，BETonMACE中之患者接受最大耐受斯他汀療法，且已顯示斯他汀在糖尿病及非糖尿病患者中顯著增加Hb1Ac含量及惡化血糖控制(Ooba等人，2016；Cui等人，2018)。因此，出人意料的係，當與使用式I化合物之治療組合時，亦將在BETonMACE中之患者群體中觀測到上文所論述之SGLT2臨床試驗中報導之HbA1c降低。實際上且相對地，BETonMACE患者中之SGLT2抑制劑單一療法在基線處具有8.0%之中值HbA1c及在LVT處具有8.2%之中值HbA1c (亦即中值HbA1c無降低)。RVX-208單一療法組在基線處具有7.3%之中值HbA1c及在LVT處具有7.3%之中值HbA1c (亦即中值HbA1c無降低)。因此，在式I化合物與SGLT2抑制劑一起投與時觀測到的HbA1c降低超過單獨的阿帕他隆及SGLT2抑制劑之累加效應。

**【0015】** 因此，本發明提供之技術方案包括用於降低HbA1c含量以治療及/或預防如本文所定義之糖尿病相關疾病或病症的方法，其藉由向有需要之個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I或式Ia化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物。

**【0016】** 式I化合物先前已描述於美國專利第8,053,440號中，其以引用之方式併入本文中。式I化合物包括：



式I

其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物，

其中：

$R_1$ 及 $R_3$ 係各自獨立地選自烷氧基、烷基、胺基、鹵素及氫；

$R_2$ 係選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、鹵素及氫；

$R_5$ 及 $R_7$ 係各自獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

$R_6$ 係選自胺基、醯胺、烷基、氫、羥基、哌咭基及烷氧基；

W係選自C及N，其中：

若W為N，則p為0或1，且

若W為C，則p為1；且

對於W-( $R_4$ )<sub>p</sub>，W為C，p為1且 $R_4$ 為H，或W為N且p為0。

**【0017】** 阿帕他隆(RVX-208或RVX000222)為式I之代表性實例。

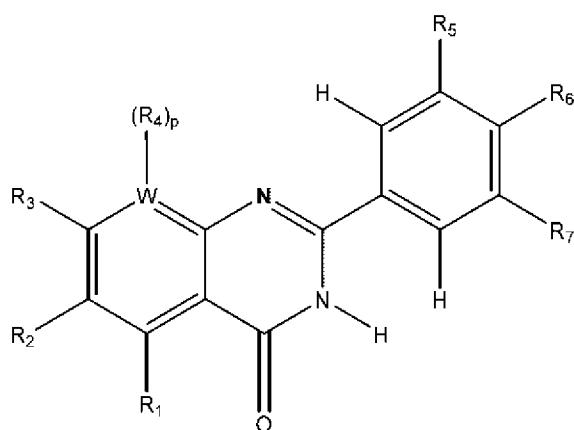
**【0018】** 在一些實施例中，藉由本發明方法治療及/或預防之糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病性共病(例如 $\geq 6.5\% + 10\%$ )。此類共病之非限制性實例為胰島素抗性(葡萄糖穩態減弱)、高血糖症、高胰島素血症、代謝症候群、進行性認知減退、脂肪酸或甘油之血液含量升高、高脂質血症(包括高三酸甘油酯血症)、肥胖症、肌肉品質下降、肌肉萎縮、肌肉減少症及其組合。

【0019】 在一些實施例中，藉由本發明方法治療及/或預防之糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病併發症。糖尿病之此類併發症之非限制性實例包括神經病變、腎病變、視網膜病變、切除術及其組合。

【0020】 在一些實施例中，藉由本發明方法治療及/或預防之糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之另一糖尿病性共病，亦即與HbA1c含量升高相關之癡呆。與HbA1c含量升高相關之癡呆之非限制性實例包括輕度認知障礙、血管性癡呆、阿滋海默氏症癡呆(Alzheimer's disease dementia)、路易體癡呆(Lewy body dementia)、額顳葉型癡呆、混合型癡呆(血管性癡呆及阿滋海默氏症(Alzheimer's disease))及其組合。

【0021】 在一些實施例中，式I或式Ia化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物係與SGLT2抑制劑同時投與。在一些實施例中，式I或式Ia化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物係與SGLT2抑制劑依次投與。在一些實施例中，式I或式Ia化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物係與SGLT2抑制劑以單一醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式I或式Ia化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物及SGLT2抑制劑係作為單獨組合物投與。

【0022】 在一些實施例中，式Ia化合物係選自：



式Ia

或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物，

其中：

$R_1$ 及 $R_3$ 係各自獨立地選自烷氧基、烷基及氫；

$R_2$ 係選自烷氧基、烷基及氫；

$R_5$ 及 $R_7$ 係各自獨立地選自烷基、烷氧基及氫；

$R_6$ 係選自烷基、羥基及烷氧基；

W係選自C及N，其中：

若W為N，則p為0或1，且

若W為C，則p為1；且

對於W-( $R_4$ )<sub>p</sub>，W為C，p為1且 $R_4$ 為H，或W為N且p為0。

**【0023】** 在一些實施例中，式I或式Ia化合物為2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0024】** 在一些實施例中，2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮之每日劑量在100-300 mg之間。

**【0025】** 在一些實施例中，式I化合物每日給與一次。在一些實施例中，每日給與兩次。

【0026】在一些實施例中，SGLT2抑制劑為恩格列淨、卡格列淨、達格列淨、瑞格列淨(remogliflozin)、伊格列淨(ipragliflozin)、貝沙格列淨(bexagliflozin)、埃格列淨(ertugliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)、魯格列淨(luseogliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)或HM41322。

【0027】在一些實施例中，SGLT2抑制劑為恩格列淨、卡格列淨或達格列淨。

【0028】在一些實施例中，SGLT2抑制劑為達格列淨。

【0029】在一些實施例中，達格列淨之劑量在5-10 mg之間。

【0030】在一些實施例中，達格列淨之劑量為5 mg或10 mg。

【0031】在一些實施例中，本發明提供用於降低HbA1c含量之方法以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症，即與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，該糖尿病共病係選自胰島素抗性(葡萄糖穩態減弱)、高血糖症、高胰島素血症、代謝症候群及其組合。

【0032】在一些實施例中，本發明提供用於降低HbA1c含量之方法以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症，即與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，該糖尿病共病為胰島素抗性(葡萄糖穩態減弱)。

【0033】在一些實施例中，本發明提供用於降低HbA1c含量之方法以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症，即與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，該糖尿病共病係選自高血糖症、高胰島素血症及其組合。

【0034】在一些實施例中，本發明提供用於降低HbA1c含量之方法以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症，即選自神經病變、腎病變、視網膜病變及其組合之與HbA1c含量升高相關之糖尿病併發症。在一些實施例中，本發明提供用於治療以降低HbA1c含量之方法以治療及/或預防糖

尿病相關疾病或病症，即與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，該糖尿病共病係選自以下之與HbA1c含量升高相關之癡呆：輕度認知障礙、血管性癡呆、阿滋海默氏症癡呆、路易體癡呆、額顳葉型癡呆、混合型癡呆(血管性癡呆及阿滋海默氏症)及其組合。

#### 【圖式簡單說明】

【0035】圖1描繪相對於投與安慰劑與SGLT2抑制劑之患者，投與RVX-208與SGLT2抑制劑之患者中HbA1c至LVT時相對於基線之中值變化的比較。

【0036】圖2描繪相對於投與RVX-208但無SGLT2抑制劑之患者，投與RVX-208與SGLT2抑制劑之患者中HbA1c至HbA1c之LVT時相對於基線之中值變化的比較。

【0037】圖3描繪藥物相互作用矩陣，比較投與RVX-208伴有或不伴有SGLT2抑制劑之患者中HbA1c至LVT時相對於基線的中值變化。

【0038】圖4描繪藥物相互作用矩陣，比較投與RVX-208伴有或不伴有SGLT2抑制劑之患者中HbA1c至LVT時相對於基線的平均值變化。

#### 【實施方式】

##### 【0039】

本申請案主張2020年10月30日提交之美國臨時申請案第63/107,843號之優先權，其內容以全文引用之方式併入本文中，

定義：

【0040】「視情況選用的」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情況可能發生或可能不發生，及描述包括事件或情況發生之例子及其不發生之例子。舉例而言，「視情況經取代之芳基」涵蓋下文所定義之「芳基」



及「經取代之芳基」。熟習此項技術者應理解，關於含有一或多個取代基之任何基團，此類基團並不意欲引入空間上不切實際、合成方式不可行的及/或本質上不穩定的任何取代或取代模式。

**【0041】**如本文所用，術語「水合物」係指將具有化學計量或非化學計量之水的晶體形式併入晶體結構中。

**【0042】**如本文所用，術語「烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或分支鏈烴，諸如2-8個碳原子之直鏈或分支鏈基團，在本文中稱為(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基。例示性烯基包括(但不限於)：乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2丙基2-丁烯基及4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

**【0043】**如本文所用，術語「烷氧基」係指附接至氧之烷基(O-烷基)。「烷氧基」亦包括附接至氧之烯基(「烯基氧基」)或附接至氧之炔基(「炔基氧基」)。例示性烷氧基包括(但不限於)：具有1-8個碳原子之烷基、烯基或炔基，在本文中稱為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基。例示性烷氧基包括(但不限於)甲氧基及乙氧基。

**【0044】**如本文所用，術語「烷基」係指飽和的直鏈或分支鏈烴，諸如具有1-8個碳原子之直鏈或分支鏈基團，在本文中稱為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基。例示性烷基包括(但不限於)：甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基及辛基。

【0045】如本文所用，術語「醯胺」係指形式 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{R}_b)$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ，其中 $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 及 $\text{R}_c$ 係各自獨立地選自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環基及氫。醯胺可以經由碳、氮、 $\text{R}_b$ 或 $\text{R}_c$ 附接至另一基團。醯胺亦可為環狀的，例如 $\text{R}_b$ 與 $\text{R}_c$ 可結合形成3員至8員環，諸如5員或6員環。術語「醯胺」涵蓋諸如以下之基團：磺醯胺、脲、脲基、胺基甲酸酯、胺基甲酸及其環狀形式。術語「醯胺」亦涵蓋附接至羧基之醯胺基(例如醯胺-COOH或鹽，諸如醯胺-COONa)、附接至羧基之胺基(例如胺基-COOH或鹽，諸如胺基-COONa)。

【0046】如本文所用，術語「胺」或「胺基」係指形式 $\text{NR}_d\text{R}_e$ 或 $\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_e$ ，其中 $\text{R}_d$ 及 $\text{R}_e$ 係獨立地選自：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環及氫。胺基可經由氮附接至母分子基團。胺基亦可為環狀的，例如 $\text{R}_d$ 與 $\text{R}_e$ 中之任何兩者可結合在一起或與N結合形成3員至12員環(例如N-咪啉基或哌啶基)。術語胺基亦包括任何胺基之對應的四級銨鹽。例示性胺基包括(但不限於)烷基胺基，其中 $\text{R}_d$ 及 $\text{R}_e$ 中之至少一者為烷基。在一些實施例中， $\text{R}_d$ 及 $\text{R}_e$ 各自可視情況經羥基、鹵素、烷氧基、酯或胺基取代。

【0047】如本文所用，術語「芳基」係指單碳環、雙碳環或其他多碳環芳環系統。芳基可視情況稠合至選自芳基、環烷基及雜環基之一或多個環。本發明之芳基可經選自以下之基團取代：烷氧基、芳基氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮。

例示性芳基包括(但不限於)：苯基、甲苯基、蔥基、萸基、茛基、萹基及蔡基，以及苯并稠合之碳環部分，諸如5,6,7,8-四氫蔡基。例示性芳基亦包括(但不限於)：單環芳環系統，其中環包含6個碳原子，在本文中稱為「(C<sub>6</sub>)芳基」。

**【0048】**如本文所用，術語「芳基烷基」係指具有至少一個芳基取代基之烷基(例如，芳基-烷基)。例示性芳基烷基包括(但不限於)：具有單環芳環系統之芳基烷基，其中環包含6個碳原子，在本文中稱為「(C<sub>6</sub>)芳基烷基」。

**【0049】**如本文所用，術語「胺基甲酸酯」係指形式R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)、R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)R<sub>i</sub>或OC(O)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>，其中R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub>及R<sub>i</sub>各自獨立地選自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環基及氫。例示性胺基甲酸酯包括(但不限於)：芳基胺基甲酸酯或雜芳基胺基甲酸酯(例如其中R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub>及R<sub>i</sub>中之至少一者獨立地選自芳基或雜芳基，諸如吡啶、嗒咩、嘍啶及吡咩)。

**【0050】**如本文所用，術語「碳環」係指芳基或環烷基。

**【0051】**如本文所用，術語「羧基」係指COOH或其對應羧酸鹽(例如，COONa)。術語羧基亦包括「羧基羰基」，例如附接至羰基的羧基，例如C(O)-COOH或鹽，諸如C(O)-COONa。

**【0052】**如本文所用，術語「環烷氧基」係指附接至氧之環烷基。

**【0053】**如本文所用，術語「環烷基」係指由環烷衍生之3-12個碳或3-8個碳的飽和不飽和環狀、雙環或橋接雙環烴基，在本文中稱為「(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基」。例示性環烷基包括(但不限於)：環己烷、環己烯、環戊烷及環戊烯。環烷基可經以下基團取代：烷氧基、芳基氧基、烷基、烯

基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮。環烷基可稠合至其他環烷基飽和或不飽和芳基或雜環基。

**【0054】**如本文所用，術語「二羧酸」係指含有至少兩個羧酸基團之基團，諸如飽和及不飽和烴二羧酸及其鹽。例示性二羧酸包括(但不限於)烷基二羧酸。二羧酸可經以下基團取代：烷氧基、芳基氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、氫、羥基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮。二羧酸包括(但不限於)：丁二酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、順丁烯二酸、鄰苯二甲酸、天冬胺酸、麩胺酸、丙二酸、反丁烯二酸、(+)/(-)-蘋果酸、(+)/(-)酒石酸、間苯二甲酸及對苯二羧酸。二羧酸進一步包括其羧酸衍生物，諸如酸酐、醯亞胺、醯肼(例如丁二酸酐及丁二醯亞胺)。

**【0055】**術語「酯」係指結構 $C(O)O-$ 、 $C(O)OR_j$ 、 $R_kC(O)O-R_j$ 或 $R_kC(O)O-$ ，其中O不結合於氫，及 $R_j$ 及 $R_k$ 可獨立地選自：烷氧基、芳基氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、環烷基、醚、鹵烷基、雜芳基及雜環基。 $R_k$ 可為氫，但 $R_j$ 不能為氫。酯可為環狀的，例如碳原子與 $R_j$ 、氧原子與 $R_k$ ，或 $R_j$ 與 $R_k$ 可結合形成3員至12員環。例示性酯包括(但不限於)烷基酯，其中 $R_j$ 或 $R_k$ 中之至少一者為烷基，諸如 $O-C(O)$ 烷基、 $C(O)-O-$ 烷基及烷基 $C(O)-O-$ 烷基。例示性酯亦包括芳基或雜芳基酯，例如其中 $R_j$ 及 $R_k$ 中之至少一者為雜芳基，諸如吡啶、噁吡、嘧啶及吡

吡，諸如菸鹼酸酯。例示性酯亦包括具有結構 $R_kC(O)O-$ 之反向酯，其中氧結合於母分子。例示性反向酯包括丁二酸酯、D-精胺酸酯、L-精胺酸酯、L-離胺酸酯及D-離胺酸酯。酯亦包括羧酸酐及酸鹵化物。

**【0056】**如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

**【0057】**術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基。「鹵烷基」亦涵蓋經一或多個鹵素原子取代之烯基或炔基。

**【0058】**如本文所用，術語「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(例如1至3個雜原子，諸如氮、氧及硫)之單環、雙環或多環芳環系統。雜芳基可經包括以下之一或多個取代基取代：烷氧基、芳基氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮。雜芳基亦可稠合至非芳環。雜芳基之說明性實例包括(但不限於)：吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡唑基、三吡基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基及(1,2,4)-三唑基、吡吡基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、異噻唑基及噻唑基。例示性雜芳基包括(但不限於)單環芳環，其中環包含2-5個碳原子及1-3個雜原子，在本文中稱為「(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基」。

**【0059】**如本文所用，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環」係指飽和或不飽和的3員、4員、5員、6員或7員環，其含有一個、兩個或三個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。雜環可為芳族(雜芳基)或非芳族。雜環可經包括以下之一或多個取代基取代：烷氧基、芳基氧基、烷基、烯基、炔



合至環己烷或環戊烷環。苯基可經包括以下之一或多個取代基取代：烷氧基、芳基氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮。

**【0065】**如本文所用，術語「硫代烷基」係指附接至硫之烷基(S-烷基)。

**【0066】**「烷基」、「烯基」、「炔基」、「烷氧基」、「胺基」及「醯胺」基團可視情況經至少一個選自以下之基團取代或間雜有該(等)基團或由其分支：烷氧基、芳基氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、磷酸酯、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺、硫酮、脲基及N。取代基可經分支化形成經取代或未經取代之雜環或環烷基。

**【0067】**如本文所用，視情況經取代之取代基上的適合之取代係指不破壞本發明化合物或適用於製備其之中間物的合成或醫藥效用的基團。適合取代之實例包括(但不限於)： $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基或炔基； $C_6$ 芳基、5員或6員雜芳基； $C_3$ - $C_7$ 環烷基； $C_1$ - $C_8$ 烷氧基； $C_6$ 芳氧基；CN；OH；側氧基；鹵基、羧基；胺基，諸如 $NH(C_1-C_8$ 烷基)、 $N(C_1-C_8$ 烷基) $_2$ 、 $NH((C_6$ 芳基)或 $N((C_6$ 芳基) $_2$ ；甲醯基；酮，諸如 $CO(C_1-C_8$ 烷基)、 $-CO((C_6$ 芳基)酯，諸如 $CO_2(C_1-C_8$ 烷基)及 $CO_2(C_6$ 芳基)。熟習此項技術者可基於本發明化合物之穩定性及藥理學及合成活性容易地選擇適合之取代。

【0068】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之組合物」係指一種包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配的至少一種如本文所揭示之化合物的組合物。

【0069】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、等張劑及吸收延緩劑及其類似物。此類介質及試劑用於醫藥學活性物質之用途係此項技術中熟知的。組合物亦可含有提供補充、額外或增強的治療功能之其他活性化合物。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之組合物」係指一種包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配的至少一種如本文所揭示之化合物的組合物。

【0070】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之前驅藥」表示本發明化合物之彼等前驅藥，其在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無異常毒性、刺激性、過敏反應，滿足合理之利益/風險比，且對其預定用途有效；以及在可能的情況下式I化合物之兩性離子形式。論述提供於Higuchi等人，「Prodrugs as Novel Delivery Systems,」 *ACS Symposium Series*, 第14卷，及Roche, E.B.編, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0071】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指可存在於組合物所用之化合物中之酸性或鹼性基團的鹽。本質上呈鹼性之本發明組合物中所包括之化合物能夠與各種無機及有機酸形成廣泛多種鹽。可用以製備此類鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸為形成無毒酸加成鹽之彼等酸，



亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、醋酸鹽、草酸鹽、氯化物鹽、溴化物鹽、碘鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。包括胺基部分之本發明組合物中所包括之化合物可與各種胺基酸(除上文所提及之酸之外)形成醫藥學上可接受之鹽。本發明組合物中所包括之本質上呈酸性之化合物能夠與各種藥理學上可接受之陽離子形成鹼鹽。此類鹽之實例包括(但不限於)鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，且尤其鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鋰鹽、鋅鹽、鉀鹽及鐵鹽。

**【0072】**此外，若本文中所描述之化合物係以酸加成鹽形式獲得，則可藉由使酸式鹽之溶液鹼化來獲得游離鹼。相反，若產物為游離鹼，則可根據由鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將游離鹼溶解於適合有機溶劑中且用酸處理溶液來產生加成鹽，特定言之醫藥學上可接受之加成鹽。熟習此項技術者將認識到可用於製備無毒醫藥學上可接受之加成鹽之各種合成方法。

**【0073】**式I或式Ia化合物可含有一或多個掌性中心及/或雙鍵，且因此以立體異構物，諸如幾何異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物之形式存在。當在本文中使用時，術語「立體異構物」由所有幾何異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物組成。視圍繞立體生成碳原子之取代基的組態而定，此等化合物可由符號「R」或「S」表示。本發明涵蓋此等化合物之各種

立體異構物及其混合物。立體異構物包括鏡像異構物及非鏡像異構物。鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物在命名法中可指定為「(±)」，但熟習此項技術者應認識到結構可隱含地表示掌性中心。

**【0074】**用於本發明方法之化合物之個別立體異構物可由含有不對稱或立體對稱中心之市售起始材料以合成方式製備，或藉由製備外消旋混合物，隨後藉由一般技術者熟知之解析方法來製備。此等解析方法藉由以下例示：(1)將鏡像異構物之混合物與掌性助劑附接，藉由再結晶或層析法將所得非鏡像異構物混合物分離，及自助劑釋放光學純產物；(2)採用法活性解析劑形成鹽；或(3)在掌性層析管柱上直接分離光學鏡像異構物之混合物。可藉由熟知方法使立體異構混合物分解為其組分立體異構物，該等方法諸如掌性相氣相層析法、掌性相高效液相層析法、使化合物結晶為掌性鹽複合物或使化合物在掌性溶劑中結晶。立體異構物亦可自立體異構性純中間物、試劑及催化劑藉由熟知的非對稱合成方法來獲得。

**【0075】**幾何異構物亦可以式I或式Ia化合物之形式存在。本發明涵蓋由碳-碳雙鍵周圍之取代基之排列或碳環周圍之取代基之排列產生的各種幾何異構物及其混合物。圍繞碳-碳雙鍵之取代基指定為「Z」或「E」組態，其中術語「Z」及「E」係根據IUPAC標準使用。除非另外規定，否則描繪雙鍵之結構涵蓋「E」及「Z」異構物二者。

**【0076】**圍繞碳-碳雙鍵之取代基可替代地稱作「順式」或「反式」，其中「順式」表示雙鍵之相同側上之取代基，且「反式」表示雙鍵之相對側上之取代基。圍繞碳環之取代基之排列指定為「順式」或「反式」。術語「順式」表示在環平面同一側之取代基，術語「反式」表示在環平面相對側之取代基。取代基位於環平面之相同及相對側上的化合物之

混合物指定為「順式/反式」。

**【0077】** 本文所揭示之式I化合物可以互變異構物及兩種互變異構形式之形式存在，意欲包涵於本發明之範疇內，即使僅描繪一種互變異構結構。

**【0078】** 如本文所用，術語「SGLT2抑制劑」係指具有抑制鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)之活性的物質，諸如小分子有機化學化合物( $\leq 1$  kDa)或大生物分子，諸如肽(例如可溶性肽)、蛋白(例如抗體)、核酸(例如 siRNA)或組合任何兩種或兩種以上前述物之結合物。SGLT2抑制劑之非限制性實例包括恩格列淨、卡格列淨、達格列淨、瑞格列淨、伊格列淨、HM41322、貝沙格列淨、埃格列淨、索格列淨、魯格列淨、托格列淨或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。SGLT2抑制劑之額外實例揭示於 WO01/027128、WO04/013118、WO04/080990、EP1852439A1、WO01/27128、WO03/099836、WO2005/092877、WO2006/034489、WO2006/064033、WO2006/117359、WO2006/117360、WO2007/025943、WO2007/028814、WO2007/031548、WO2007/093610、WO2007/128749、WO2008/049923、WO2008/055870及WO2008/055940中，其各者係以全文引用之方式併入本文中。

**【0079】** 如本文所用，「治療(treatment/treating)」係指改善疾病或病症，或其至少一個可辨別之症狀。在另一實施例中，「治療(treatment/treating)」係指改善患者未必能辨別之至少一個可量測的物理參數。在又另一實施例中，「治療(treatment或treating)」係指在身體上(例如可辨別之症狀穩定)、在生理上(例如身體參數穩定)或在兩方面上減

少疾病或病症之進展。在又另一實施例中，「治療(treatment或treating)」係指延緩疾病或病症之發作或進展。舉例而言，治療膽固醇病症可包含降低血液膽固醇含量。

【0080】如本文所用，「預防(prevention/preventing)」係指降低獲得指定疾病或病症或指定疾病或病症之症狀的風險。

【0081】如本文所用，「與HbA1c含量升高相關之癡呆」係指癡呆，諸如輕度認知障礙、血管性癡呆、阿滋海默氏症癡呆、路易體癡呆、額顳葉型癡呆及混合型癡呆(血管性癡呆及阿滋海默氏症)及其組合，其中罹患其之個體之血液中的HbA1c含量若量測或當量測時為 $\geq 6.5\% + 10\%$  (亦即6.5%-7.15%)。

【0082】如本文所用，「認知減退之進展」係指惡化或更頻繁的混亂或記憶喪失之自我報導的經歷，其中罹患其之個體之血液中的HbA1c含量若量測或當量測時為 $\geq 6.5\% + 10\%$ 。其為認知障礙之形式及阿滋海默氏症及疾病相關癡呆之最早明顯症狀中之一者。

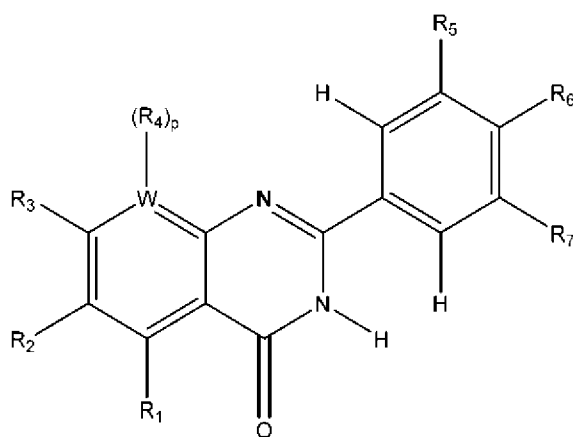
【0083】如本文所用，「輕度認知障礙(MCI)」係指介於正常衰老之預期認知減退與更嚴重的癡呆減退之間的階段，其中罹患其之個體之血液中的HbA1c含量若量測或當量測時為 $\geq 6.5\% + 10\%$ 。MCI可增加由阿滋海默氏症或其他神經病狀引起之後期發展為癡呆的風險，且因此為一種更嚴重的疾病相關癡呆之潛在早期指標。

【0084】如本文所用，「糖尿病相關疾病或病症」係指糖尿病併發症及/或與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病的疾病、病症及病況，其中罹患其之個體之血液中的HbA1c含量若量測或當量測時為 $\geq 6.5\% + 10\%$ 。糖尿病相關疾病或病症，即糖尿病併發症或與HbA1c含量升高相關之糖尿病

併發症之非限制性實例為神經病變、腎病變、視網膜病變、切除術及其組合。糖尿病相關疾病或病症，即糖尿病共病或與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病之非限制性實例為胰島素抗性(葡萄糖穩態減弱)、高血糖症、高胰島素血症、代謝症候群、進行性認知減退、脂肪酸或甘油之血液含量升高、高脂質血症(包括高三酸甘油酯血症)、肥胖症、肌肉品質下降、肌肉萎縮、肌肉減少症及其組合。糖尿病相關疾病或病症，即糖尿病共病或與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病之另一非限制性實例為與HbA1c含量升高相關之癡呆。

### 例示性實施例

【0085】在一個實施例中，本發明提供一種用於降低糖化血紅素(HbA1c)含量以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症的方法，或一種藉由降低糖化血紅素(HbA1c)含量以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物之組合：



式I，

其中：

R<sub>1</sub>及R<sub>3</sub>係各自獨立地選自烷氧基、烷基、胺基、鹵素及氫；

$R_2$ 係選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、鹵素及氫；

$R_5$ 及 $R_7$ 係各自獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

$R_6$ 係選自胺基、醯胺、烷基、氫、羥基、哌啶基及烷氧基；

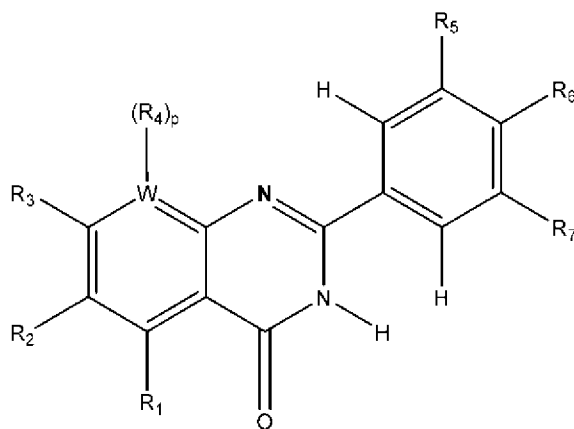
W係選自C及N，其中：

若W為N，則p為0或1，且

若W為C，則p為1；且

對於W-( $R_4$ )<sub>p</sub>，W為C，p為1且 $R_4$ 為H，或W為N且p為0。

【0086】在一個實施例中，式I化合物為式Ia化合物：



式Ia

或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物，

其中：

$R_1$ 及 $R_3$ 係各自獨立地選自烷氧基、烷基及氫；

$R_2$ 係選自烷氧基、烷基及氫；

$R_5$ 及 $R_7$ 係各自獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

$R_6$ 係選自烷基、羥基及烷氧基；

W係選自C及N，其中：

若W為N，則p為0或1，且

若W為C，則p為1；且

對於 $W-(R_4)_p$ ， $W$ 為 $C$ ， $p$ 為1且 $R_4$ 為 $H$ ，或 $W$ 為 $N$ 且 $p$ 為0。

【0087】在一個實施例中，式I或式Ia化合物為2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0088】在一個實施例中，本發明之方法包含向個體投與每日劑量為100-300 mg之2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或等量之其醫藥學上可接受之鹽。

【0089】在一個實施例中，本發明之方法包含向個體投與每日劑量為200 mg之2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或等量之其醫藥學上可接受之鹽。

【0090】在一個實施例中，SGLT2抑制劑係選自恩格列淨、卡格列淨、達格列淨、貝沙格列淨、埃格列淨、索格列淨、魯格列淨、托格列淨及HM41322。

【0091】在一個實施例中，SGLT2抑制劑係選自恩格列淨、卡格列淨及達格列淨。

【0092】在一個實施例中，式I或式Ia化合物係與SGLT2抑制劑一起以單獨組合物形式同時投與。

【0093】在一個實施例中，式I或式Ia化合物係與SGLT2抑制劑一起以單一組合物形式投與。

【0094】在一個實施例中，該個體為人類。

【0095】在一個實施例中，個體為進行斯他汀療法之人類。在一個實施例中，個體為進行高強度或最大耐受斯他汀療法之人類。在一個實施例中，高強度斯他汀治療或療法係指至少20 mg、或至少40 mg、或20-80

mg、或20-40 mg、或40-80 mg的每日劑量。在一個實施例中，最大耐受斯他汀治療或療法係指每日劑量至少40 mg、或40 mg-80 mg、或80 mg。在一個實施例中，個體進行羅素他汀(rosuvastatin)療法。在一個實施例中，個體進行阿托伐他汀(atorvastatin)療法。

**【0096】** 在一個實施例中，個體為患有2型糖尿病及低HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL且女性低於45 mg/dL)及近期急性冠狀動脈症候群(ACS) (前7-90天)之人類。

**【0097】** 在一個實施例中，糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病。在一個實施例中，糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，即胰島素抗性(葡萄糖穩態減弱)。在一個實施例中，糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，該糖尿病共病係選自肌肉品質下降、肌肉萎縮、肌肉減少症及其組合。在一個實施例中，糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，即與HbA1c含量升高相關之癡呆。在一個實施例中，與HbA1c含量升高相關之癡呆係選自輕度認知障礙、血管性癡呆、阿滋海默氏症癡呆、路易體癡呆、額顳葉型癡呆、混合型癡呆(血管性癡呆及阿滋海默氏症)及其組合。

**【0098】** 在一個實施例中，糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病併發症。在一個實施例中，糖尿病併發症係選自腎病變、神經病變、視網膜病變及其組合。

**【0099】** 在一個實施例中，本發明提供一種用於降低糖化血紅素(HbA1c)含量之方法，該方法包含向有需要之個體投與如上文所定義之鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I或式Ia化合物或其立體異構物、



互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物的組合。在一個實施例中，用於降低HbA1c含量之方法治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症。用於降低HbA1c之方法的例示性實施例，諸如式I或式Ia的特定化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物；式I或式Ia化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物的特定每日劑量；特定SGLT2抑制劑；式I或式Ia化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物及SGLT2抑制劑的投與方式(即同時、依序，作為單獨組合物或作為單一組合物)；個體標準、個體亞群；特定糖尿病相關疾病及病症如上文示例性實施例中的任何一或多者中所描述。

### 參考文獻

1. Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016). Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomarker insights*, 11, 95-104.
2. World Health Organization (WHO) (2011). Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO.
3. Khan, H. A., Sobki, S. H., & Khan, S. A. (2007). Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clinical and experimental medicine*, 7(1), 24-29.
4. American Diabetes Association (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 34 Suppl 1(Suppl 1), S62-S69.

5. Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World journal of diabetes*, 6(6), 850-867.
6. International Diabetes Federation 2019. *IDF Diabetes Atlas*, 9th Edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report, 2020*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020.
8. DeFronzo, R., A. (2004). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Clin N Am*, 88, 787-835.
9. Fowler, M. J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77-82.
10. Vithian, K. and Hurel, S. (2010). Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clin Med (Lond)*, 10(5), 505-509.
11. Beckman, J. A. and Creager, M. A. (2016). Vascular Complications of Diabetes. *Circulation Research*, 118, 1771-1785.
12. Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L. (1984). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 102(4), 527-532.
13. Rangel, E. B, Rodrigues, C. O., and de Sa, J. R. (2019). Micro- and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Preclinical and Clinical Studies. *J Diabetes Res*, 2019, 2161085.

14. Zheng, D., Dou, J., Liu, G., Pan, Y., Yan, Y., Liu, F., Gaisano, H. Y., Lu, J., & He, Y. (2019). Association Between Triglyceride Level and Glycemic Control Among Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104(4), 1211-1220.
15. Naqvi, S., Naveed, S., Ali, Z., Ahmad, S. M., Asadullah Khan, R., Raj, H., Shariff, S., Rupareliya, C., Zahra, F., & Khan, S. (2017). Correlation between Glycated Hemoglobin and Triglyceride Level in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, 9(6), e1347.
16. Sheth, J., Shah, A., Sheth, F., Trivedi, S., Nabar, N., Shah, N., Thakor, P., & Vaidya, R. (2015). The association of dyslipidemia and obesity with glycated hemoglobin. *Clinical diabetes and endocrinology*, 1, 6.
17. Bae, J. P., Lage, M. J., Mo, D., Nelson, D. R., & Hoogwerf, B. J. (2016). Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011. *Journal of diabetes and its complications*, 30(2), 212-220.
18. Yoon, J. W., Ha, Y. C., Kim, K. M., Moon, J. H., Choi, S. H., Lim, S., Park, Y. J., Lim, J. Y., Kim, K. W., Park, K. S., & Jang, H. C. (2016). Hyperglycemia Is Associated with Impaired Muscle Quality in Older Men with Diabetes: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Diabetes & metabolism journal*, 40(2), 140-146.
19. Kalyani, R. R., Metter, E. J., Egan, J., Golden, S. H., &

Ferrucci, L. (2015). Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes care*, 38(1), 82-90.

20. Park, S. W., Goodpaster, B. H., Strotmeyer, E. S., de Rekeneire, N., Harris, T. B., Schwartz, A. V., Tylavsky, F. A., & Newman, A. B. (2006). Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes*, 55(6), 1813-1818.

21. Hirata, Y., Nomura, K., Senga, Y., Okada, Y., Kobayashi, K., Okamoto, S., Minokoshi, Y., Imamura, M., Takeda, S., Hosooka, T., & Ogawa, W. (2019). Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI insight*, 4(4), e124952.

22. Sugimoto, K., Tabara, Y., Ikegami, H., Takata, Y., Kamide, K., Ikezoe, T., Kiyoshige, E., Makutani, Y., Onuma, H., Gondo, Y., Ikebe, K., Ichihashi, N., Tsuboyama, T., Matsuda, F., Kohara, K., Kabayama, M., Fukuda, M., Katsuya, T., Osawa, H., Hiromine, Y., ... Rakugi, H. (2019). Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes investigation*, 10(6), 1471-1479.

23. Abidin Öztürk, Z. A., Türkbeyler, İ. H., Demir, Z., Bilici, M., & Kepekçi, Y. (2017). The effect of blood glucose regulation on sarcopenia parameters in obese and diabetic patients. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation*, 64(1), 72-79.

24. Ramirez, A., Wolfsgruber, S., Langed, C. et al. (2015). Elevated HbA1c is Associated with Increased Risk of Incident Dementia in Primary Care Patients. *J Alzheimers Dis*, 44(4), 1203-12.
25. Marden, J. R., Mayeda, E. R., Tchetgen Tchetgen, E. J., Kawachi, I., and Glymour, M. M. (2017). High Hemoglobin A1c and Diabetes Predict Memory Decline in the Health and Retirement Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 31(1), 48-54.
26. Rawshani, A. Rawshani, A., Svensson, A.-M., and Gudbjörnsdottir, S. (2015) Glycaemic control and incidence of dementia in 363,573 patients with type 2 diabetes: an observational study. *Diabetologia*, 58 (Suppl 1):S1-S607.
27. Celis-Morales, C., Franzén, S., Svensson, A. M., Sattar, N., and Gudbjörnsdottir, S. (2020). Glycated haemoglobin, type 2 diabetes and the links to dementia and its major sub types: findings from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetologia*, 63 (Suppl 1):S1-S485.
28. Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C., & Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 321(7258), 405-412.
29. Khaw, K. T., Wareham, N., Bingham, S., Luben, R., Welch, A., & Day, N. (2004). Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation

into cancer in Norfolk. *Annals of internal medicine*, 141(6), 413-420.

30. Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenblit, G., Rami, T., Brancati, F. L., Powe, N. R., & Golden, S. H. (2004). Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*, 141(6), 421-431.

31. Shimazawa, R., Ikeda, M. (2019). Imbalance in glycemic control between the treatment and placebo groups in cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *J of Pharm Policy and Pract* 12, 30.

32. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., et al. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 373(22), 2117-28.

33. Neal B., Perkovic V., Mahaffey, K. W., et al. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377(7), 644-657.

34. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., et al. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 380(24), 2295-2306.

35. Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M. P., et al. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-357.

36. Owens, D. R., Monnier, L., & Barnett, A. H. (2017). Future challenges and therapeutic opportunities in type 2 diabetes: Changing the paradigm of current therapy. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(10),

1339-1352.

37. Chen, L. F., Williams, S. A., Mu, Y., Nakano, H., Duerr, J. M., Buckbinder, L., & Greene, W. C. (2005). NF-kappaB RelA phosphorylation regulates RelA acetylation. *Molecular and cellular biology*, 25(18), 7966-7975.

38. Villagra, A., Sotomayor, E. M., & Seto, E. (2010). Histone deacetylases and the immunological network: implications in cancer and inflammation. *Oncogene*, 29(2), 157-173.

39. Bayarsaihan D. (2011). Epigenetic mechanisms in inflammation. *Journal of dental research*, 90(1), 9-17.

40. Huang, B., Yang, X. D., Zhou, M. M., Ozato, K., & Chen, L. F. (2009). Brd4 coactivates transcriptional activation of NF-kappaB via specific binding to acetylated RelA. *Molecular and cellular biology*, 29(5), 1375-1387.

41. Brown, J. D., Lin, C. Y., Duan, Q., Griffin, G., Federation, A., Paranal, R. M., Bair, S., Newton, G., Lichtman, A., Kung, A., Yang, T., Wang, H., Luscinskas, F. W., Croce, K., Bradner, J. E., & Plutzky, J. (2014). NF- $\kappa$ B directs dynamic super enhancer formation in inflammation and atherogenesis. *Molecular cell*, 56(2), 219-231.

42. Das, S., Senapati, P., Chen, Z., et al. Regulation of angiotensin II actions by enhancers and super-enhancers in vascular smooth muscle cells. *Nat Commun* 8, 1467 (2017).

43. Ray, K. K., Nicholls, S. J., Buhr, K. A., Ginsberg, H. N.,

Johansson, J. O., Kalantar-Zadeh, K., Kulikowski, E., Toth, P. P., Wong, N., Sweeney, M., Schwartz, G. G., & BETonMACE Investigators and Committees (2020). Effect of Apabetalone Added to Standard Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Recent Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323(16), 1565-1573.

44. Cui, J. Y., Zhou, R. R., Han, S., Wang, T. S., Wang, L. Q., & Xie, X. H. (2018) Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*, 1-15.

45. Ooba, N., Tanaka, S., Yasukawa, Y., Yoshino, N., Hayashi, H., Hidaka, S., Seki, T., & Fukuoka, N. (2016) Effect of high-potency statins on HbA1c in patients with or without diabetes mellitus. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* 2(8):1-6.

## 實例

### 實例1：臨床發展

**【0100】** 在最近完成的臨床3期試驗(BETonMACE；NCT02586155)中評估阿帕他隆(RVX-208)在患有低HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL且女性低於45 mg/dL)及近期急性冠狀動脈症候群(ACS) (前7-90天)之2型糖尿病患者中對MACE的作用。所有患者接受高強度斯他汀治療或最大耐受斯他汀治療，其為每日20-40 mg或最大每日劑量為40 mg之羅素他汀或每日40-80 mg或最大每日劑量為80 mg之阿托伐他汀。

**【0101】** 在前7至90天患有ACS，患有2型糖尿病及低HDL膽固醇(男性 $\leq$ 40 mg/dl，女性 $\leq$ 45 mg/dl)之患者(n=2425)，用阿托伐他汀或羅素他



汀接受密集或最大耐受療法以雙盲方式分配以每日兩次經口接受阿帕他隆 100 mg或匹配安慰劑。基線特徵包括女性性別(25%)、心肌梗塞作為索引ACS事件(74%)、索引ACS之冠狀動脈血管重建(76%)、用雙重抗血小板療法(87%)及腎素-血管收縮素系統抑制劑(91%)治療、每分升65 mg之中值LDL膽固醇及中值HbA1c 7.3%。主要功效量度為第一次出現心血管死亡、非致命心肌梗塞或中風之時間。該研究募集2425名患者且MACE結果群體由2418名患者組成。

## 實例2：事後分析

**【0102】** 在BETonMACE臨床研究中，之外，向總計N=298名患者(RVX-208治療組中之N=150且安慰劑治療組中之N=148)投與具有指定斯他汀療法(阿托伐他汀及羅素他汀)之SGLT2抑制劑(恩格列淨、達格列淨或卡格列淨)及其他指南定義之治療。特定言之，總計150名患者接受RVX-208及SGLT2抑制劑；總計148名接受SGLT2抑制劑，但無RVX-208；總計1062名接受RVX-208，但無SGLT2抑制劑；總計1058名既未接受RVX-208也未接受SGLT2抑制劑。

**【0103】** 隨機分組且接受至少一次劑量之SGLT2治療同時主動接受研究藥物(RVX-208或安慰劑)之患者視為接受SGLT2治療與RVX-208或安慰劑之組合之彼等患者。基於在用研究藥物(RVX-208或安慰劑)治療結束時患者繼續服用的任何藥物療法，僅對接受SGLT2抑制劑類別中的一種以上藥物療法的患者計數一次。在其中患者在用研究藥物治療結束時接受超過一種SGLT2抑制劑類別內的藥物療法的情況下，對接受更長時間的SGLT2抑制劑療法的患者進行計數。

**【0104】** 治療時間點之最後一次問診(LVT)表示在具有或不具有

SGLT2抑制劑之情況下接受RVX-208或安慰劑之患者的最長研究暴露持續時間且為此分析之焦點。具有投與SGLT2抑制劑之患者(N=298)的HbA1c的基線及LVT量測值的患者達到LVT (及總研究藥物暴露)之中值時間係744天(2.04年)。對於用SGLT2抑制劑及RVX-208治療之患者(N=150)，達到LVT之中值時間係740天(2.03年)且對於用SGLT2抑制劑治療且接受安慰劑之患者(N=148)，達到LVT之中值時間係745天(2.04年)。在研究藥物暴露持續時間之間未觀測到統計學差異，表明在各治療組之間觀測到平衡。

**【0105】**在接受SGLT2抑制劑以及RVX-208之患者(N=150)中，中值年齡為58歲，16%為女性，92%為白人，糖尿病之平均持續時間為9.9年，平均BMI為30.3 kg/m<sup>2</sup>且基線HbA1c為8.2%。

**【0106】**在接受SGLT2抑制劑以及安慰劑之患者(N=148)中，中值年齡為59歲，18%為女性，89%為白人，糖尿病之平均持續時間為10.6年，平均BMI為30.2 kg/m<sup>2</sup>，且基線HbA1c為8.0%。

**【0107】**在此等參數中之任一者中未觀測到統計學差異，表明在治療組之間觀測到平衡。

**【0108】**圖1-2各自比較兩組患者、測試組及對照組之間的HbA1c至LVT時相對於基線的中值變化，其描述如下：

i.用SGLT2抑制劑及RVX-208治療之患者(測試)及僅用SGLT2抑制劑治療且接受安慰劑之患者(對照) (圖1)；及

ii.用RVX-208及SGLT2抑制劑治療之患者(測試)及僅用RVX-208治療之患者(對照) (圖2)。

**【0109】**在圖1中，其中患者用SGLT2抑制劑治療且接受RVX-208或

安慰劑，共投與RVX-208及SGLT2抑制劑之作用-使用HbA1c含量相對於基線之下降定量-說明HbA1c相比於安慰劑及SGLT2抑制劑在LVT下之顯著下降，其中中值治療差異為-0.25% ( $p < 0.0001$ ，曼-惠特尼)，且平均治療差異為-0.33% (ANOVA 95% CI, -0.09至0.8) ( $p = 0.13$ ，ANOVA； $p = 0.11$ ，秩-ANOVA)。

**【0110】** 特定言之，RVX-208與SGLT2抑制劑組合將HbA1c自基線處的中值8.2%減少至治療的最後一次問診(LVT)處的中值7.8%。此組合療法組中HbA1c至LVT時相對於基線之平均值變化為-0.21% (圖4)；至LVT時相對於基線之中值變化為-0.05% (圖3)。相比較地，SGLT2抑制劑單一療法組具有基線處之8.0%之中值HbA1c及LVT處之8.2%之中值HbA1c。此SGLT2抑制劑單一療法組中至LVT時相對於基線之平均值變化為+0.12% (圖4)；至LVT時相對於基線之中值變化為+0.20% (圖3)。

**【0111】** 在圖2中，其中患者用RVX-208及SGLT2抑制劑之組合或用單獨的RVX-208治療，共投與RVX-208及SGLT2抑制劑之作用-使用HbA1c含量相對於基線之下降定量-說明HbA1c相比於RVX-208不伴有SGLT2抑制劑在LVT下之顯著下降，其中中值治療差異為-0.25% ( $p < 0.0001$ ，曼-惠特尼)，且平均治療差異為-0.43% (ANOVA 95% CI, 0.09至0.8) ( $p = 0.01$ ，ANOVA； $p = 0.01$ ，秩-ANOVA)。

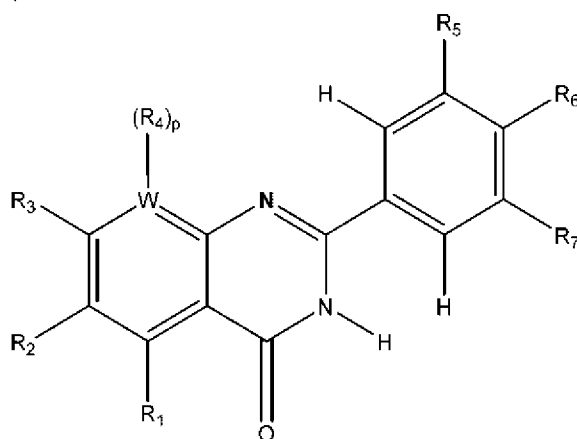
**【0112】** 特定言之，RVX-208單一療法組在基線處具有7.3%之中值HbA1c且在治療的最後一次問診(LVT)時具有7.3%之中值HbA1c。此RVX-208單一療法組中HbA1c至LVT時相對於基線之平均值變化為+0.22% (圖4)；HbA1c至LVT時相對於基線之中值變化為+0.20% (圖3)。RVX-208及SGLT2抑制劑組合療法之統計參數如上文所描述。

【0113】總之，圖1-4中描繪之結果表明RVX-208單一療法及SGLT2抑制劑單一療法均不能夠降低患有T2DM及近期ACS之患者中之中值或平均HbA1c含量。在一些情況下，當在RVX-208單一療法及SGLT2抑制劑單一療法中之LVT處量測時，基線HbA1c實際上增加。因此，出人意料的係，RVX-208及SGLT2抑制劑之組合療法將引起HbA1c以任何形式降低，更不必說在同一患者群體中中值及平均HbA1c變化以及至LVT時相對於基線之中值HbA1c含量方面具有統計顯著性降低。因此，式I化合物與SGLT2抑制劑之組合為協同的，用於降低患有T2DM及近期ACS之患者中之中值或平均HbA1c含量。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種用於降低糖化血紅素(HbA1c)含量以治療及/或預防糖尿病相關疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物的組合：



式I

其中：

$R_1$ 及 $R_3$ 係各自獨立地選自烷氧基、烷基、胺基、鹵素及氫；

$R_2$ 係選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、鹵素及氫；

$R_5$ 及 $R_7$ 係各自獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

$R_6$ 係選自胺基、醯胺、烷基、氫、羥基、哌啶基及烷氧基；

W係選自C及N，其中：

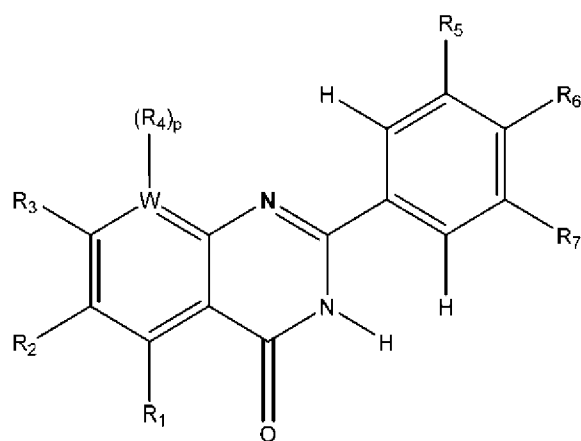
若W為N，則p為0或1，且

若W為C，則p為1；且

對於W-( $R_4$ )<sub>p</sub>，W為C，p為1且 $R_4$ 為H，或W為N且p為0。

### 【請求項2】

如請求項1之方法，其中該式I化合物為式Ia化合物：



式Ia

或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽或水合物，

$R_1$ 及 $R_3$ 係各自獨立地選自烷氧基、烷基及氫；

$R_2$ 係選自烷氧基、烷基及氫；

$R_5$ 及 $R_7$ 係各自獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

$R_6$ 係選自烷基、羥基及烷氧基；

W係選自C及N，其中：

若W為N，則p為0或1，且

若W為C，則p為1；且

對於W-( $R_4$ )<sub>p</sub>，W為C，p為1且 $R_4$ 為H，或W為N且p為0。

### 【請求項3】

如請求項1或請求項2之方法，其中該式I或式Ia化合物為2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其醫藥學上可接受之鹽。

### 【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其包含向該個體投與每日劑量為100-300 mg之2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或等量之其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項5】**

如請求項5之方法，其包含向該個體投與每日劑量為200 mg之2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或等效果之其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項6】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中該SGLT2抑制劑係選自恩格列淨(empagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、貝沙格列淨(bexagliflozin)、埃格列淨(ertugliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)、魯格列淨(luseogliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)及HM41322。

**【請求項7】**

如請求項6之方法，其中該SGLT2抑制劑係選自恩格列淨、卡格列淨及達格列淨。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之方法，其中該式I或式Ia化合物係與該SGLT2抑制劑一起以單獨組合物形式同時投與。

**【請求項9】**

如請求項1至7中任一項之方法，其中該式I化合物係與該SGLT2抑制劑一起以單一組合物形式投與。

**【請求項10】**

如請求項1至9中任一項之方法，其中該個體為人類。

**【請求項11】**

如請求項1至10中任一項之方法，其中該個體為接受斯他汀(statin)療

法之人類。

**【請求項12】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該個體為患有2型糖尿病及低HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL且女性低於45 mg/dL)及近期急性冠狀動脈症候群(ACS) (前7-90天)之人類。

**【請求項13】**

如請求項1至12中任一項之方法，其中該糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，即胰島素抗性(葡萄糖穩態減弱)。

**【請求項14】**

如請求項1至12中任一項之方法，其中該糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，該糖尿病共病係選自肌肉品質下降、肌肉萎縮、肌肉減少症及其組合。

**【請求項15】**

如請求項1至12中任一項之方法，其中該糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病併發症。

**【請求項16】**

如請求項16之方法，其中該糖尿病併發症係選自腎病變、神經病變、視網膜病變及其組合。

**【請求項17】**

如請求項1至12中任一項之方法，其中該糖尿病相關疾病或病症為與HbA1c含量升高相關之糖尿病共病，即與HbA1c含量升高相關之癡呆。

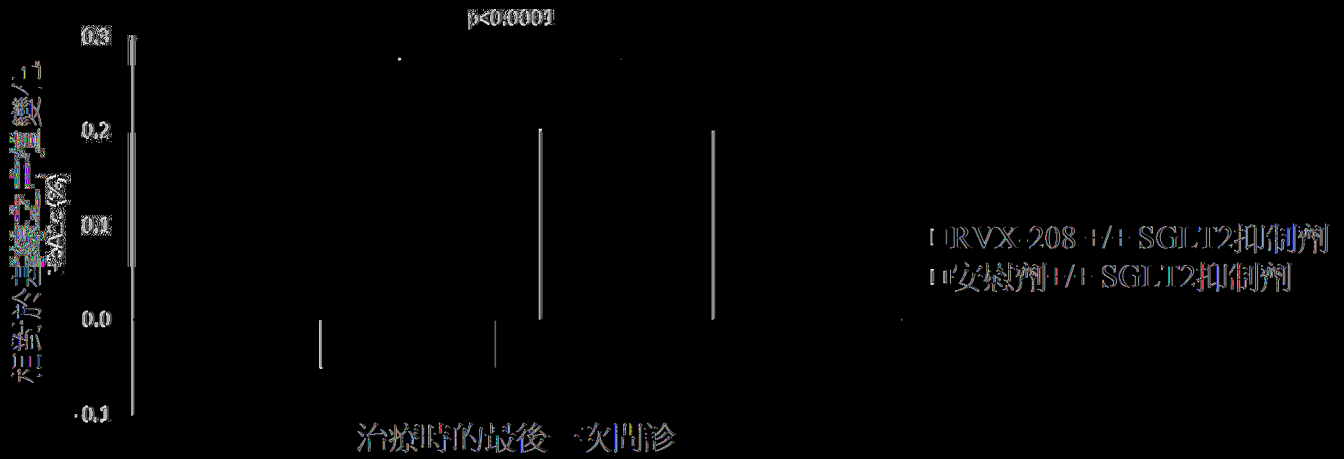
**【請求項18】**

如請求項17之方法，其中該與HbA1c含量升高相關之癡呆係選自輕



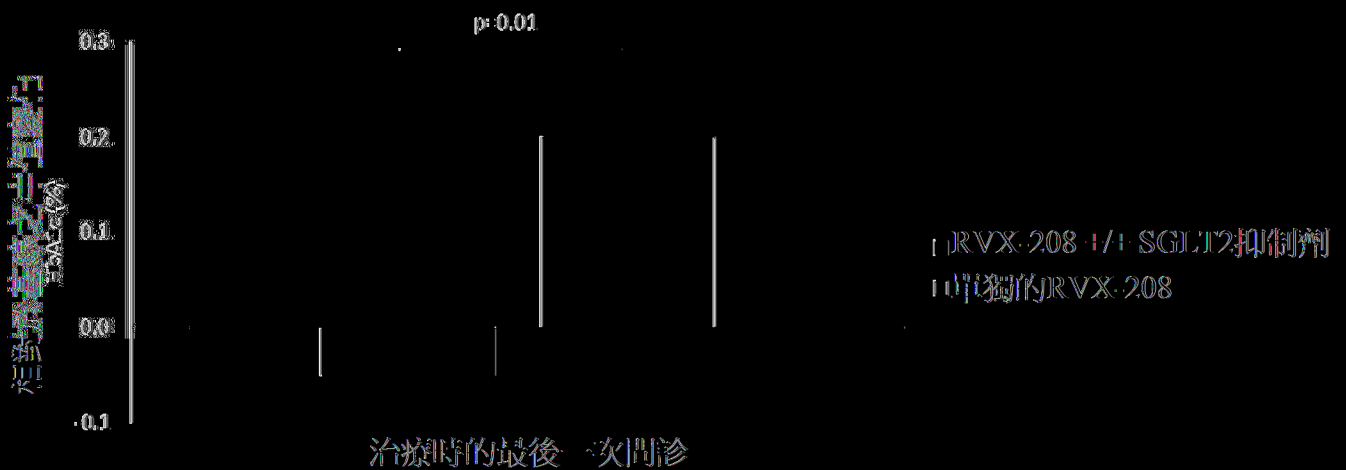
度認知障礙、血管性癡呆、阿滋海默氏症癡呆(Alzheimer's disease dementia)、路易體癡呆(Lewy body dementia)、額顳葉型癡呆、混合型癡呆(血管性癡呆及阿滋海默氏症(Alzheimer's disease))及其組合。

## (發明圖式)



使用曼-惠特尼(Mann-Whitney)檢驗計算之連續變數的p值，用RVX-208治療之接受SGLT2抑制劑之患者與用安慰劑治療之接受SGLT2抑制劑之患者之比較

(圖1)



使用治療組作為因子的評級-方差分析(ANOVA)非參數檢驗計算之p值，用RVX-208治療之接受SGLT2抑制劑之患者與RVX-208單一療法之比較

(圖2)

		藥物反應率		p = 0.01 (秩-ANOVA)
		+/+	-/-	
RVX-208	+/+	0.05	0.20	
	-/-	0.20	0.10	
		+/+	-/-	
		SGLT2抑制劑		
p < 0.0001 (曼-惠特尼)				

至LVTI時相對於基線的中位HbA1c變化(%)

(表3)

		藥物反應率		p = 0.01 (秩-ANOVA)
		+/+	-/-	
RVX-208	+/+	0.21	0.22	
	-/-	0.12	0.16	
		+/+	-/-	
		SGLT2抑制劑		
p < 0.0001 (曼-惠特尼)				

至LVTI時相對於基線的平均值HbA1c變化(%)

(表4)