



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116390721 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 04

(21) 申请号 202180072395.4

(22) 申请日 2021.10.29

(30) 优先权数据

63/107,853 2020.10.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/060043 2021.10.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/091028 EN 2022.05.05

(71) 申请人 雷斯韦洛吉克斯公司

地址 加拿大艾伯塔

(72) 发明人 K·E·莱贝达 C·R·A·哈利迪

A·N·卡恩

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 张朔 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/351 (2006.01)

权利要求书3页 说明书19页 附图2页

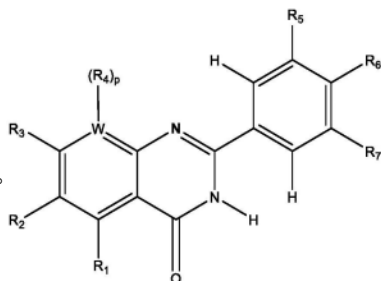
(54) 发明名称

用于用BET溴结构域抑制剂和钠依赖性葡萄糖转运2抑制剂的组合改善肾功能的方法

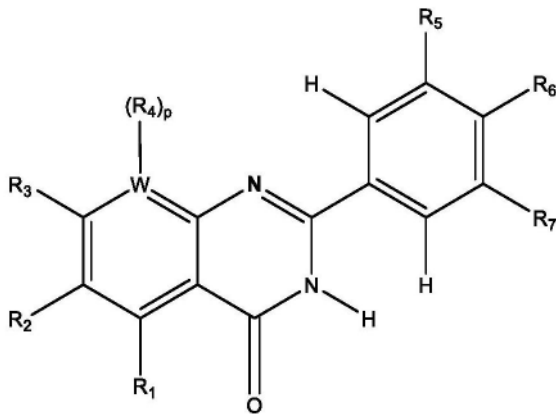
(57) 摘要

本文描述了用于通过以下治疗和/或预防肾脏疾病或相关病症的方法,如通过估计的肾小球滤过率(eGFR)的增加所测量的:向有需要的受试者施用钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)抑制剂与式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合,其中式I的变量如

本文所定义。



1. 一种用于治疗和/或预防肾脏疾病或相关病症的方法, 如通过估计的肾小球滤过率 (eGFR) 的增加所测量的, 所述方法包括向有需要的受试者施用钠-葡萄糖转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂与式I的化合物:



式 I

或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合, 其中:

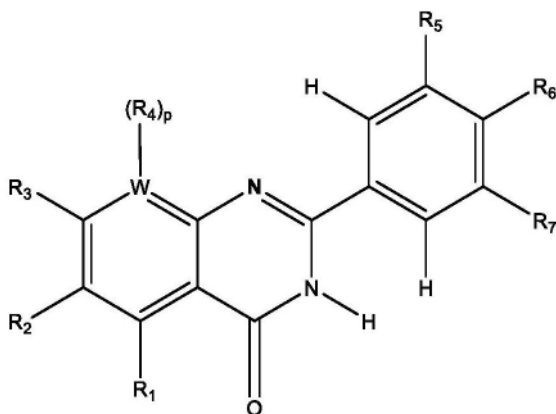
R_1 和 R_3 各自独立地选自烷氧基、烷基、氨基、卤素和氢;
 R_2 选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、卤素和氢;
 R_5 和 R_7 各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢;
 R_6 选自氨基、酰胺、烷基、氢、羟基、哌嗪基和烷氧基;
 W 选自 C 和 N, 其中:

如果 W 是 N, 那么 p 为 0 或 1, 并且

如果 W 是 C, 那么 p 为 1; 并且

对于 $W-(R_4)_p$, W 是 C, p 是 1 并且 R_4 是 H, 或 W 是 N 并且 p 是 0。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述式 I 的化合物是式 Ia 的化合物:



式 Ia

或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物,

R_1 和 R_3 各自独立地选自烷氧基、烷基和氢;

R_2 选自烷氧基、烷基和氢;

R₅和R₇各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢；

R₆选自烷基、羟基和烷氧基；

W选自C和N,其中:

如果W是N,那么p为0或1,并且

如果W是C,那么p为1;并且

对于W-(R₄)_p,W是C,p是1并且R₄是H,或W是N并且p是0。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述式I或Ia的化合物是2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(RVX-208;RVX000222)或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其包括向所述受试者施用100-300mg的日剂量的2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮或等效量的其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求4所述的方法,其包括向所述受试者施用200mg的日剂量的2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮或等效量的其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂选自恩格列净(empagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、贝格列净(bexagliflozin)、埃格列净(ertugliflozin)、索格列净(sotagliflozin)、鲁格列净(luseogliflozin)、托格列净(tofogliflozin)和HM41322。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂选自恩格列净、卡格列净和达格列净。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物与所述SGLT2抑制剂作为单独组合物同时施用。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物与所述SGLT2抑制剂作为单一组合物施用。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述受试者是患有2型糖尿病或慢性肾脏疾病的人。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述受试者是接受他汀疗法的人。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述受试者是患有低HDL胆固醇(男性低于40mg/dL,并且女性低于45mg/dL)和近期急性冠状动脉综合征(ACS)(前7-90天)的人。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述肾脏疾病或相关病症是与降低的eGFR相关的肾脏疾病。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中与降低的eGFR相关的所述肾脏疾病还与2型糖尿病或糖尿病相关疾病或病症相关。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中与降低的eGFR相关的所述肾脏疾病是肾病。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中与降低的eGFR相关的所述肾脏疾病

是糖尿病肾病。

18. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中与降低的eGFR相关的所述肾脏疾病是慢性肾脏疾病。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述慢性肾脏疾病是2型糖尿病的共病。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述治疗和/或预防包括通过增加eGFR斜率来改善肾功能。

21. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述治疗和/或预防包括通过增加eGFR斜率来降低肾功能的下降。

用于用BET溴结构域抑制剂和钠依赖性葡萄糖转运2抑制剂的组合改善肾功能的方法

[0001] 本申请要求于2020年10月30日提交的美国临时申请第63/107,853号的优先权权益,所述美国临时申请的内容以全文引用的方式并入本文。

[0002] 本公开涉及用于改善肾功能的方法或用于通过以下治疗和/或预防肾脏疾病或相关病症的方法:向有需要的受试者施用钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)抑制剂与式I或Ia的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合。

[0003] 根据国家肾脏基金会(the National Kidney Foundation),估计的肾小球滤过率(eGFR)是评估肾功能和慢性肾脏疾病(CKD)阶段的最强的非侵入性方式(Levey和Inker 2016)。使用患者的血液肌酐水平、年龄、体型和性别,医生可以确定肾脏疾病的阶段和最佳治疗计划,以改善减少肾脏疾病和相关病症进展的可能性。肾功能下降是死亡风险的标志性标志物。据估计,大约15%的美国成年人患有某种形式的CKD(Hill等人2016)。肾脏疾病现在是全球第十二个主要死因。(Bikbov等人2020)。最近的世界卫生组织报告进一步强调了这种疾病负担的显著性,此报告最近将CKD定位为世界上最重要的非传染性疾病之一。报告强调,CKD和肾功能恶化影响若干个其它高风险患者疾病组,并且充当糖尿病和高血压的共病,同时还间接地影响主要死因,如心血管疾病、糖尿病、高血压、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和疟疾的全球发病率和死亡率。全球疾病负担研究估计,120万人死亡、1,900万人伤残调整生命年(DALY)和1,800万人因心血管疾病丧生都直接归因于肾小球滤过率降低(Kassebaum等人2016;Wang等人2016)。这些数据突出了肾功能以及更具体地估计的肾小球滤过率(eGFR)作为风险和死亡率的标志物的至关重要性。

[0004] 如此,如通过增加的eGFR或增加的eGFR斜率所展示的改善肾功能的新颖、安全且口服的活性剂的开发仍未满足补充包含他汀类、 β 阻断剂、血小板抑制剂、骨和矿物质调节剂的标准护理疗法以及最近引入的钠依赖性葡萄糖转运蛋白(在本文中称为SGLT2)抑制剂的现有组合的需求。迄今为止,可用治疗仅减慢了eGFR的下降。还没有治疗能够增加患者中的eGFR或eGFR斜率。

[0005] 已知在CKD患者中增加eGFR或减缓eGFR的降低速率与改善与CKD相关的并发症和防止进展至更严重的CKD阶段相关(Levey等人2020)。

[0006] 糖尿病,以及特别是II型糖尿病(T2DM)的特征在于慢性血糖水平升高。糖尿病与作为共病的CKD以及如肾病等若干并发症相关(Fowler 2008;Vithian和Hurel 2010;Beckman和Creager 2016;Rangel等人2016)。患有诊断的T2DM的美国成人中高达40%患有由糖尿病肾病引起的慢性肾脏疾病,其中一半以上患有中重度CKD(Bailey等人2014;Zelnick等人2017;Cressman等人2018)。

[0007] SGLT2抑制剂的引入为CKD患者提供了潜在的新治疗选择。SGLT2抑制剂通过抑制钠葡萄糖转运蛋白2来减少尿中葡萄糖的分泌,并且已显示降低患有已确认的心血管疾病、糖尿病和慢性肾脏疾病的患者中的肾功能的下降(Zinman等人2015;Neal等人2017;Perkovic等人2019;Wiviott等人2019)。SGLT2抑制剂减少T2DM患者中的eGFR下降的能力已在若干临床试验中进行了研究,如用于恩格列净(empaglifozin)的EMPA-REG效果

(NCT01131676)；用于卡格列净 (canagliflozin) 的CANVAS项目和CREDESCENCE (NCT01032629、NCT01989754和NCT02065791)；以及用于达格列净 (dapagliflozin) 的DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)。尽管这些试验提供了一些减缓肾功能下降的证据,但均未证实eGFR的任何增加,或因此证实肾功能相对于基线的任何改善 (Davidson 2019)。

[0008] DAPA-CKD研究评估了达格列净在患有CKD伴或不伴2型糖尿病的患者中的效果。尽管来自此研究的数据代表肾功能下降的显著减慢,但相对于基线测量结果,在30个月治疗期间的eGFR的绝对值在达格列净组中为-7.15个单位,并且在安慰剂组为-9.47个单位,由此指示与安慰剂相比,达格列净能够减缓肾功能下降,但不能增加eGFR (Heerspink等人, 2020)。

[0009] 迄今为止,尚未有针对慢性肾脏疾病的护理标准疗法 (包含他汀类、β阻断剂、血小板抑制剂、骨和矿物质调节剂和SGLT2抑制剂) 的组合报告对这些患者的肾功能的任何改善。具体地,这些SGLT2抑制剂分子中的任一个都没有报告肾功能相对于基线的改善 (表现为eGFR增加) 或肾斜率相对于基线的改善 (表现为eGFR斜率增加)。

[0010] 式I或Ia的化合物,阿帕他隆 (Apabetalone) (RVX-208或RVX000222) 是与BET蛋白的第二溴结构域选择性结合的首类溴结构域和末端外 (BET) -抑制剂 (BETi)。BET蛋白 (BRD2、BRD3、BRD4和BRDT) 是识别并结合组蛋白3和4上以及一些转录因子上的乙酰化赖氨酸的表观遗传读取器。组蛋白结合的BET将转录因子和机制募集到基因增强子和启动子位点,从而促进近端基因的转录。慢性疾病极大地改变了乙酰化格局 (Chen等人2005; Villagra等人2010; Bayarsaihan 2011), 从而将BET蛋白转移到涉及炎症、脂质代谢和血管功能的基因的超级增强子和启动子 (Huang等人2009; Brown等人2014; Das等人2017)。阿帕他隆防止BET蛋白易位,从而抑制驱动慢性疾病的基因的转录。通过靶向BET蛋白的阿帕他隆治疗的特征在于在具有更明显的适应不良BET调节的条件下增强的多融合效应。

[0011] 最近完成的临床3期试验 (BETonMACE; NCT02586155) 在患有低HDL胆固醇 (男性低于40mg/dL, 并且女性低于45mg/dL) 和近期ACS (之前7-90天) 的2型糖尿病患者中评估了阿帕他隆 (RVX-208) 对MACE的效果。所有患者均接受了高强度他汀治疗。BETonMACE是用BET抑制剂和SGLT2抑制剂的组合向患有T2DM的高风险心血管疾病患者慢性给药的首项临床试验。在同一BETonMACE临床试验中,还评估了RVX-208单一疗法、SGLT2抑制剂单一疗法和由RVX-208和SGLT2抑制剂组成的组合疗法对近期患有ACS的T2DM患者中的eGFR水平的效果。

[0012] 在BETonMACE之前,在2期ASSURE (NCT01067820) 和SUSTAIN (NCT01423188) 临床试验的事后分析中,用RVX-208单一疗法治疗患有已确认的心血管疾病并且eGFR<60毫升/分钟/1.73m²的患者,观察到了与安慰剂组中减少5.9%相比,eGFR增加了3.4% (与基线相比p=0.04), (Kulikowski等人2017)。然而,在最近完成的BETonMACE试验中的进一步临床分析中,RVX-208单一疗法未展示在近期患有ACS的T2DM患者中相对于安慰剂的在统计学上改善eGFR的能力 (Ray等人2020)。在全部患者群体中未观察到在eGFR方面统计学显著的改善 (Ray等人2020)。还在这项研究中发现,SGLT2抑制剂单一疗法未改善eGFR。

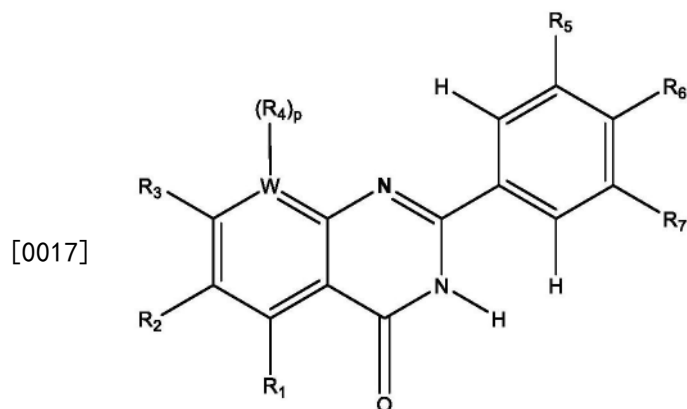
[0013] 令人惊讶的是,如实例2中详述,发现与单独用任一种疗法的治疗相比,用RVX-208和SGLT2抑制剂的组合治疗的患者显示出肾功能的显著改善,如通过eGFR测量。下文讨论的结果汇总和实例2中的结果的详细描述证实,RVX-208或SGLT2抑制剂本身并不改善近期患有ACS和T2DM的患者中的eGFR。然而,当将阿帕他隆与SGLT2抑制剂组合时,观察到eGFR的非

预期且统计学显著的增加,并且这种改善个别地超过RVX-208和SGLT2抑制剂的累加效应。

[0014] 值得一提的是, RVX-208与SGLT2抑制剂的组合使eGFR从基线时的中值114毫升/分钟增加到末次治疗访视(LVT)时的中值120毫升/分钟。SGLT2抑制剂单一疗法在基线时的中值eGFR为109毫升/分钟,并且在LVT时的中值eGFR为110毫升/分钟(即,中值eGFR的适度增加)。RVX-208单一疗法组在基线时的中值eGFR为97毫升/分钟,并且在LVT时的中值eGFR为96毫升/分钟(即,中值eGFR无增加)。

[0015] 因此,由本公开提供的技术解决方案包含治疗和/或预防肾脏疾病或相关病症,包含减缓所述肾脏疾病或相关病症的进展的方法,或用于改善肾功能的方法,如通过估计的肾小球滤过率(eGFR)的增加所测量的,所述方法包括向有需要的受试者施用钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)抑制剂与式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合。

[0016] 式I的化合物先前已经在美国专利第8,053,440号中进行描述,所述美国专利通过引用并入本文。式I的化合物包含:



式 I

[0018] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物,

[0019] 其中:

[0020] R_1 和 R_3 各自独立地选自烷氧基、烷基、氨基、卤素和氢;

[0021] R_2 选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、卤素和氢;

[0022] R_5 和 R_7 各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢;

[0023] R_6 选自氨基、酰胺、烷基、氢、羟基、哌嗪基和烷氧基;

[0024] W选自C和N,其中:

[0025] 如果W是N,那么p为0或1,并且

[0026] 如果W是C,那么p为1;并且

[0027] 对于W-(R_4)_p, W是C, p是1并且 R_4 是H,或W是N并且p是0。

[0028] RVX-208是式I的化合物的代表性实例。

[0029] 在一些实施例中,通过本公开的方法治疗和/或预防的肾脏疾病或相关病症选自与降低的eGFR(即, <60毫升/分钟/1.73m² ± 10%)相关的肾脏疾病。在一些实施例中,与降低的eGFR相关的肾脏疾病还与糖尿病(2型糖尿病或T2DM)和与降低的eGFR相关的糖尿病相关疾病或病症相关。在一个实施例中,与降低的eGFR相关的肾脏疾病是慢性肾脏疾病(包含

作为2型糖尿病的共病的慢性肾脏疾病)。在一个实施例中,与降低的eGFR相关的肾脏疾病是肾病(包含糖尿病肾病)。

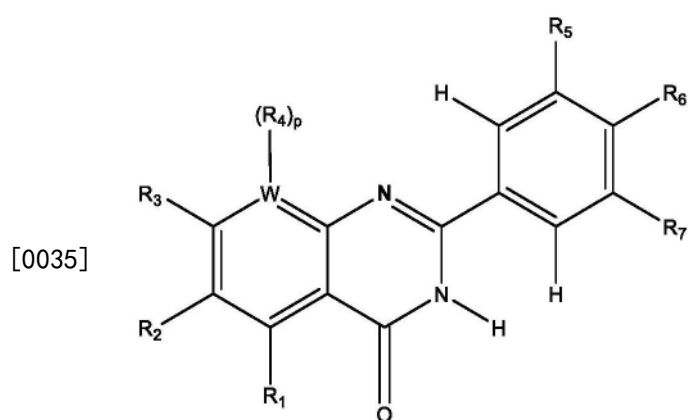
[0030] 在一些实施例中,在本公开的方法中治疗和/或预防肾脏疾病或相关病症减少了肾功能的下降,如通过增加例如患有T2DM或CKD的受试者中的eGFR斜率所评估的。

[0031] 在一些实施例中,本公开的方法中治疗和/或预防肾脏疾病或相关病症改善了肾功能,如通过增加例如在患有T2DM或CKD的受试者中的eGFR斜率所定义的。

[0032] 在一些实施例中,在患有T2DM或CKD的受试者中肾脏疾病或相关病症通过本公开的方法进行治疗和/或预防。

[0033] 在一些实施例中,式I或Ia的化合物与SGLT2抑制剂同时施用。在一些实施例中,式I的化合物与SGLT2抑制剂按顺序施用。在一些实施例中,式I的化合物与SGLT2抑制剂作为单一组合物施用。在一些实施例中,式I的化合物与SGLT2抑制剂作为单独组合物施用。

[0034] 在一些实施例中,式Ia的化合物选自



式 Ia

[0036] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物,

[0037] 其中:

[0038] R_1 和 R_3 各自独立地选自烷氧基、烷基和氢;

[0039] R_2 选自烷氧基、烷基和氢;

[0040] R_5 和 R_7 各自独立地选自烷基、烷氧基和氢;

[0041] R_6 选自烷基、羟基和烷氧基;

[0042] W选自C和N,其中:

[0043] 如果W是N,那么p为0或1,并且

[0044] 如果W是C,那么p为1;并且

[0045] 对于W-(R_4)_p,W是C,p是1并且 R_4 是H,或W是N并且p是0。

[0046] 在一些实施例中,式I或Ia的化合物是2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其药学上可接受的盐。

[0047] 在一些实施例中,式I或Ia的化合物,或2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或前述任一个的药学上可接受的盐的日剂量介于100-300mg之间,例如,200mg。

[0048] 在一些实施例中,式I或Ia的化合物每天给予一次。在一些实施例中,其每天给予

两次。

[0049] 在一些实施例中, SGLT2抑制剂是恩格列净; 卡格列净; 达格列净; 瑞格列净 (remogliflozin); 伊格列净 (ipragliflozin); 贝格列净 (bexagliflozin); 埃格列净 (ertugliflozin); 索格列净 (sotagliflozin); 鲁格列净 (luseogliflozin); 托格列净 (tofogliflozin) 或HM41322。

[0050] 在一些实施例中, SGLT2抑制剂是恩格列净、卡格列净或达格列净。

[0051] 在一些实施例中, SGLT2抑制剂是达格列净。

[0052] 在一些实施例中, 达格列净的日剂量介于5-10mg之间。

[0053] 在一些实施例中, 达格列净的日剂量为5mg或10mg。

附图说明

[0054] 图1描绘了施用RVX-208与SGLT2抑制剂的患者相对于施用安慰剂与SGLT2抑制剂的患者中的eGFR从基线至LVT的变化的比较。

[0055] 图2描绘了施用RVX-208与SGLT2抑制剂的患者相对于施用RVX-208但不使用SGLT2抑制剂的患者中的eGFR从基线至LVT的变化的比较。

[0056] 图3描绘了药物相互作用矩阵, 其比较了使用或不使用SGLT2抑制剂的情况下, 在施用RVX-208的患者中的eGFR从基线至LVT的中值变化。

[0057] 图4描绘了药物相互作用矩阵, 其比较了使用或不使用SGLT2抑制剂的情况下在施用RVX-208的患者中的eGFR从基线至LVT的平均变化。

[0058] 图5描绘了施用RVX-208与SGLT2抑制剂的患者相对于施用安慰剂与SGLT2抑制剂的患者中的eGFR从基线至LVT的变化率 (eGFR斜率) 的比较。

[0059] 图6描绘了施用RVX-208与SGLT2抑制剂的患者相对于施用RVX-208但不使用SGLT2抑制剂的患者中的eGFR从基线至LVT的变化率 (eGFR斜率) 的比较。

[0060] 定义:

[0061] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生, 并且所述描述包含事件或情况发生的情况和其中不发生的情况。例如, “任选地经取代的芳基”涵盖如下文所定义的“芳基”和“经取代的芳基”两者。本领域技术人员应当理解, 关于包括一个或多个取代基的任何基团, 所述此类基团并非旨在引入空间上不切实际、合成上不可行和/或内在不稳定的任何取代或取代模式。

[0062] 如本文所使用的, 术语“水合物”是指化学计算量或非化学计算量的水掺入到晶体结构中的晶体形式。

[0063] 如本文所使用的, 术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链烃, 如具有2-8个碳原子的直链或支链基团, 在本文中称为(C₂-C₈) 烯基。示例性烯基包含但不限于乙烯基、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-丁烯基和4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

[0064] 如本文所使用的, 术语“烷氧基”是指连接到氧的烷基 (O-烷基)。“烷氧基”还包含但不限于, 与氧连接的烯基 (“烯氧基”) 或与氧连接的炔基 (“炔氧基”) 基团。示例性烷氧基包含但不限于具有含1-8个碳原子的烷基、烯基或炔基的基团, 在本文中称为(C₁-C₈) 烷氧基。示例性烷氧基包含但不限于甲氧基和乙氧基。

[0065] 如本文所使用的,术语“烷基”是指饱和直链或支链烃,如具有1-8个碳原子的直链或支链基团,在本文中称为(C₁-C₈)烷基。示例性烷基包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、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、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。

[0066] 如本文所使用的,术语“酰胺”指形式NR_aC(O)(R_b)或C(O)NR_bR_c,其中R_a、R_b和R_c各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。酰胺可以通过碳、氮、R_b或R_c连接到另一个基团。酰胺还可以是环状的,例如R_b和R_c可以连接以形成3到8元环,如5元或6元环。术语“酰胺”涵盖如磺酰胺、脲、脲基、氨基甲酸酯、氨基甲酸及其环状形式等基团。术语“酰胺”还涵盖连接到羧基的酰胺基,例如,酰胺-COOH或盐,如酰胺-COONa、连接到羧基的氨基(例如,氨基-COOH或盐,如氨基-COONa)。

[0067] 如本文所使用的,术语“胺”或“氨基”是指形式NR_dR_e或N(R_d)R_e,其中R_d和R_e独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环和氢。氨基可以通过氮连接到母体分子基团。氨基还可以是环状的,例如,R_d和R_e中的任何两个可以连接在一起或与N形成3元至12元环(例如,吗啉代或哌啶基)。术语氨基还包含任何氨基的对应季铵盐。示例性氨基包含但不限于烷氨基,其中R_d和R_e中的至少一个是烷基。在一些实施例中,R_d和R_e各自可以任选地被羟基、卤素、烷氧基、酯或氨基取代。

[0068] 如本文所使用的,术语“芳基”是指单碳环、双碳环或其它多碳环芳香环体系。芳基可以任选地与选自芳基、环烷基和杂环基中的一个或多个环稠合。本公开的芳基可以被选自以下的基团取代:烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸盐、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。示例性芳基包含但不限于苯基、甲苯基、萘基、茚基、茛基、莰基和蒽基,以及苯并稠合的碳环部分,如5,6,7,8-四氢萘基。示例性芳基还包含但不限于单环芳香环体系,其中所述环包括6个碳原子,在本文中称为“(C₆)芳基”。

[0069] 如本文所使用的,术语“芳烷基”是指具有至少一个芳基取代基的烷基(例如,芳基-烷基)。示例性芳烷基包含但不限于具有单环芳香环体系的芳烷基,其中所述环包括6个碳原子,在本文中称为“(C₆)芳烷基”。

[0070] 如本文所使用的,术语“氨基甲酸酯”是指形式R_gOC(O)N(R_h)、R_gOC(O)N(R_h)R_i或OC(O)NR_hR_i,其中R_g、R_h和R_i各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。示例性氨基甲酸酯包含但不限于芳基氨基甲酸酯或杂芳基氨基甲酸酯(例如,其中R_g、R_h和R_i中的至少一个独立地选自芳基和杂芳基,如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪)。

[0071] 如本文所使用的,术语“碳环”是指芳基或环烷基。

[0072] 如本文所使用的,术语“羧基”是指COOH或其对应的羧酸盐(例如,COONa)。术语羧基还包含“羧基羰基”,例如,连接到羰基的羧基,例如,C(O)-COOH或盐,如C(O)-COONa。

[0073] 如本文所使用的,术语“环烷氧基”是指连接到氧的环烷基。

[0074] 如本文所使用的,术语“环烷基”是指衍生自环烷烃的具有3-12个碳或3-8个碳的

饱和或不饱和环状、双环或桥连双环烷基,在本文中称为“(C₃-C₈)环烷基”。示例性环烷基包含但不限于环己烷、环己烯、环戊烷和环戊烯。环烷基可以被以下取代:烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸盐、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。环烷基可以与其它环烷基饱和或不饱和芳基或杂环基稠合。

[0075] 如本文所使用的,术语“二羧酸”是指含有至少两个羧酸基团,如饱和和不饱和烃二羧酸及其盐的基团。示例性二羧酸包含但不限于烷基二羧酸。二羧酸可以被以下取代:烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、氢、羟基、酮、硝基、磷酸盐、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。二羧酸包含但不限于琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、马来酸、邻苯二甲酸、天冬氨酸、谷氨酸、丙二酸、富马酸、(+)/(-)-苹果酸、(+)/(-)酒石酸、间苯二甲酸和对苯二甲酸。二羧酸进一步包含其羧酸衍生物,如酸酐、酰亚胺、酰肼(例如,琥珀酸酐和琥珀酰亚胺)。

[0076] 术语“酯”是指结构C(O)O⁻、C(O)OR_j、R_kC(O)O-R_j或R_kC(O)O⁻,其中O不与氢结合,并且R_j和R_k可以独立地选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、环烷基、醚、卤代烷基、杂芳基和杂环基。R_k可以是氢,但R_j不能是氢。酯可以是环状的,例如碳原子和R_j、氧原子和R_k、或R_j和R_k可以连接以形成3元至12元环。示例性酯包含但不限于烷基酯,其中R_j和R_k中的至少一个是烷基,如O-C(O)烷基、C(O)-O-烷基和烷基C(O)-O-烷基。示例性酯还包含但不限于芳基或杂芳基酯,例如,其中R_j和R_k中的至少一个是杂芳基,如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪,如烟酸酯。示例性酯还包含但不限于具有结构R_kC(O)O⁻的反向酯,其中氧与母体分子结合。示例性反向酯包含但不限于琥珀酸盐、D-精氨酸、L-精氨酸、L-赖氨酸和D-赖氨酸。酯还包含羧酸酐和酸卤化物。

[0077] 如本文所使用的,术语“卤基”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0078] 如本文所使用的,术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。“卤代烷基”还涵盖被一个或多个卤素原子取代的烯基或炔基基团。

[0079] 如本文所使用的,术语“杂芳基”是指含有一个或多个如氮、氧和硫等杂原子,例如1至3个杂原子的单环、双环或多环芳香环体系。杂芳基可以被一个或多个取代基取代,所述取代基包含烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸盐、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。杂芳基还可以与非芳香族环稠合。杂芳基的说明性实例包含但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、异噻唑基和噻唑基。示例性杂芳基包含但不限于单环芳香环,其中所述环包括2-5个碳原子和1-3个杂原子,在本文中称为“(C₂-C₅)杂芳基”。

[0080] 如本文所使用的,术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”是指含有一个、两个或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和的3元、4元、5元、6元或7元环。杂环可以是芳香族的(杂芳基)或非芳香族的。杂环可以被一个或多个取代基取代,所述取代基包含烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸盐、硫化物、亚磺酰基、

磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。杂环还包含双环、三环和四环基团,其中上述杂环环中的任一个与独立地选自芳基、环烷基和杂环的一个或两个环稠合。示例性杂环包含但不限于吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、生物素基、噌啉基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二噻唑基、呋喃基、高哌啶基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑啉基、异噁唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡啶烷基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidinyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹喔啉甲酰基(quinoxaloyl)、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫代吗啉基、硫代吡喃基和三唑基。

[0081] 如本文所使用的,术语“羟基(hydroxy和hydroxyl)”是指-OH。

[0082] 如本文所使用的,术语“羟烷基”是指连接到烷基的羟基。

[0083] 如本文所使用的,术语“羟基芳基”是指连接到芳基的羟基。

[0084] 如本文所使用的,术语“酮”是指结构C(O)-R_n(如乙酰基,C(O)CH₃)或R_n-C(O)-R_o。酮可以通过R_n或R_o连接到另一个基团。R_n和R_o可以是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基或芳基,或者R_n和R_o可以连接以形成3元至12元环。

[0085] 如本文所使用的,术语“苯基”是指6元碳环芳香环。苯基还可以与环己烷或环戊烷环稠合。苯基可以被一个或多个取代基取代,所述取代基包含烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、磷酸盐、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。

[0086] 如本文所使用的,术语“硫代烷基”是指连接到硫的烷基(S-烷基)。

[0087] “烷基”、“烯基”、“炔基”、“烷氧基”、“氨基”和“酰胺”基团可以任选地被选自以下的至少一个基团取代或中断或支化:烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、磷酸盐、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺、硫酮、脲基和N。取代基可以被支化以形成经取代或未经取代的杂环或环烷基。

[0088] 如本文所使用的,在任选地经取代的取代基上的合适的取代是指不使本公开的化合物或可用于制备其的中间体的合成或药物效用无效的基团。合适的取代的实例包含但不限于:C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基或炔基;C₆芳基,5元或6元杂芳基;C₃-C₇环烷基;C₁-C₈烷氧基;C₆芳氧基;CN;OH;氧代;卤基、羧基;氨基,如NH(C₁-C₈烷基)、N(C₁-C₈烷基)₂、NH((C₆烷基)或N((C₆烷基)₂);甲酰基;酮,如CO(C₁-C₈烷基)、-CO((C₆烷基)酯,如CO₂(C₁-C₈烷基)和CO₂(C₆烷基)。本领域技术人员可以容易地基于本公开的化合物的稳定性以及药理学和合成活性来选择合适的取代。

[0089] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的组合物”是指包括与一种或多种药学上可接受的载体一起调配的如本文所公开的至少一种化合物的组合物。

[0090] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”是指与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域所熟知的。组合物还可以含有提供补充的、另外的或增强的治疗功能的其它活性化合物。如本文所使用的,术语“药学上可接受的组合物”是指包括与一种或多种药学上可

接受的载体一起调配的如本文所公开的至少一种化合物的组合物。

[0091] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的前药”表示本公开的化合物的那些前药,所述前药在合理的医学判断的范围内,适用于与人和低等动物的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应,与合理的利益/风险比相称,并有效用于其预期用途,以及在可能的情况下,式I或Ia的化合物的两性离子形式。讨论在Higuchi等人,“作为新型递送系统的前药(Prodrugs as Novel Delivery Systems),”《ACS会议系列丛书(ACS Symposium Series)》,第14卷,以及在Roche,E.B编辑,《药物设计中的生物可逆性载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,美国医药协会和佩加蒙出版社(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press),1987中有所提供,所述文献两者均通过引用并入本文。

[0092] 术语“药学上可接受的盐”是指可以存在于本组合物中使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本组合物中所包含的性质上为碱性的化合物能够与各种无机和有机酸形成各种各样的盐。可以用于制备此类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒的酸加成盐的那些酸,即,含有药理学上可接受的阴离子的盐,包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆根素盐(gentisinate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羧萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐。除了上述酸之外,包含氨基部分的本组合物中包含的化合物还可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本组合物中所包含的性质上为酸性的化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。此类盐的实例包含但不限于碱金属或碱土金属盐,并且具体地钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐以及铁盐。

[0093] 另外,如果获得了呈酸加成盐形式的本文所述的化合物,那么可以通过对所述酸盐的溶液进行碱化来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,那么可以根据用于从碱性化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸对所述溶液进行处理来制造加成盐,具体地药学上可接受的加成盐。本领域的技术人员将认识到可以用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0094] 式I或Ia的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键,并且因此作为立体异构体,如几何异构体、对映异构体或非对映异构体存在。术语“立体异构体”在本文中使用时由所有几何异构体、对映异构体或非对映异构体组成。这些化合物可以由符号“R”或“S”标示,这取决于立体碳原子周围的取代基的构型。本公开涵盖这些化合物及其混合物的各种立体异构体。立体异构体包含对映异构体和非对映异构体。在命名法中,对映异构体或非对映异构体的混合物可以被指定为“(±)”,但是熟练的业内人士将认识到,结构可以隐含地指代手性中心。

[0095] 用于本公开的方法中的化合物的单独的立体异构体可以由含有不对称中心或立体中心的可商购获得的起始材料来合成制备,或者通过制备外消旋混合物,随后通过本领域普通技术人员所熟知的分解方法来制备。这些分解方法通过以下各项进行例证:(1)对映异构体混合物与手性助剂连接,所得非对映异构体混合物通过光学纯的产物的再结晶或

色层分析以及释放与助剂的分离；(2) 采用光学活性的拆分剂的盐形成；或(3) 手性色谱柱上的光学对映异构体混合物的直接分离。立体异构混合物还可以通过如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物结晶为手性盐复合物或使化合物在手性溶剂中结晶等众所周知的方法解析为其组分立体异构体。立体异构体也可以通过众所周知的不对称合成方法从立体异构纯中间体、试剂和催化剂种获得。

[0096] 几何异构体还可以存在于式I或Ia的化合物中。本公开涵盖由围绕碳-碳双键的取代基布置或围绕碳环的取代基布置产生的各种几何异构体及其混合物。碳-碳双键周围的取代基被示为处于“Z”或“E”构型，其中术语“Z”和“E”是根据IUPAC标准使用的。除非另有说明，否则描绘双键的结构涵盖E和Z异构体两者。

[0097] 碳-碳双键周围的取代基可以可替代地被称为“顺式(cis)”或“反式(trans)”，其中“顺式”表示在双键的同一侧上的取代基并且“反式”表示在双键的相对侧上的取代基。碳环周围的取代基的布置被指定为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示在环的平面的同一侧上的取代基并且“反式”表示在环的平面的相对侧上的取代基。其中取代基被布置在环的平面的统一侧和相对侧上的化合物的混合物被指定为“顺式/反式”。

[0098] 本文所公开的式I或Ia的化合物可以作为互变异构体存在，并且两种互变异构形式预期由本公开的范围涵盖，即使仅描绘了一种互变异构结构。

[0099] 如本文所使用的，术语“SGLT2抑制剂”是指物质，如小分子有机化学化合物(\leq 1kDa)或大生物分子，如肽(例如，可溶性肽)、蛋白质(例如，抗体)、核酸(例如，siRNA)或组合具有抑制钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)的活性的前述任何两种或更多种的缀合物。SGLT2抑制剂的非限制性实例包含恩格列净、卡格列净、达格列净、瑞格列净、伊格列净、HM41322、贝格列净、埃格列净、索格列净、鲁格列净、托格列净或上述任一项的药学上可接受的盐。SGLT2抑制剂的另外的实例公开于W001/027128、W004/013118、W004/080990、EP1852439A1-、W001/27128、W003/099836、W02005/092877、W02006/034489、W02006/064033、W02006/1 17359、W02006/117360、W02007/025943、W02007/028814、W02007/031548、W02007/093610、W02007/128749、W02008/049923、W02008/055870和W02008/055940，所述专利中的每一个以全文引用的方式并入本文。

[0100] 如本文所使用的，“治疗(treatment或treating)”是指疾病或病症或其至少一种可辨别的症状的改善。在另一个实施例中，“治疗(treatment或treating)”是指患者不一定能辨别的至少一个可测量物理参数的改善。在又一个实施例中，“治疗(treatment或treating)”是指在物理上，例如，使不可辨别的症状稳定；生理上，例如，使物理参数稳定或两者上减少疾病或病症的进展。在又一个实施例中，“治疗(treatment或treating)”是指延迟疾病或病症的发作或进展。例如，治疗胆固醇病症可以包括降低血液胆固醇水平。

[0101] 如本文所使用的，“预防(prevention或preventing)”是指降低获得给定疾病或病症或给定疾病或病症的症状的风险。

[0102] 如本文使用的，“糖尿病相关疾病或病症”指2型糖尿病的并发症和/或2型糖尿病的共病，其中如果或计算时，那么患有其的受试者具有根据血液或血清肌酐水平、年龄、体型和性别确定的 <60 毫升/分钟/ $1.73\text{m}^2 \pm 10\%$ (即，54-66毫升/分钟/ 1.73m^2)的eGFR。如本文定义的糖尿病相关疾病或病症的非限制性实例是作为2型糖尿病的共病的糖尿病肾病、慢性肾脏疾病以及其组合。

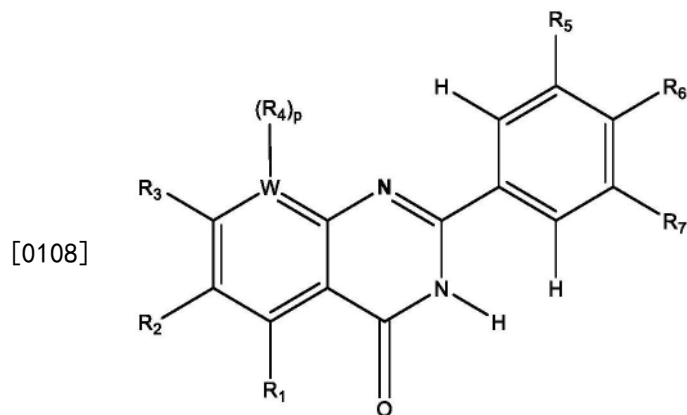
[0103] 如本文所使用的,“肾脏疾病或相关病症”是指与降低的eGFR相关的肾脏疾病。在一些实施例中,肾脏疾病或相关病症还与糖尿病(2型糖尿病)或糖尿病相关病症或病症相关。与降低的eGFR相关的肾脏疾病的非限制性实例包含慢性肾脏疾病、肾病(例如,C1a肾病、联合抗逆转录病毒(cART)相关肾病、草酸盐肾病)、急性肾衰竭或急性肾损伤、奥尔波特综合征(Alport syndrome)、肾小球病(例如,C3肾小球病、C3肾小球病伴单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathy)、C4肾小球病)、心肾综合征、伴有肾小球病的腓骨肌萎缩征(Charcot-Marie-Tooth disease)、先天性肾脏疾病综合征、充血性心力衰竭、冠状病毒(COVID-19)相关的肾衰竭和肾脏疾病、法布里病(Fabry's disease)、糖尿病肾脏疾病、肾小球疾病、糖尿、溶血尿毒综合征(HUS)、非典型溶血尿毒综合征(aHUS)、高钙血症、高钾血症、低钙血症、肾石、肾结石、狼疮肾脏疾病、狼疮性肾炎、恶性肿瘤相关肾脏疾病、恶性高血压、马凡氏综合征和肾脏疾病、多囊肾脏疾病、蛋白尿(尿中的蛋白质)、肾动脉狭窄、肾骨营养不良、造血细胞移植后的肾脏疾病、与干细胞移植有关的肾脏疾病和尿毒症。

[0104] 如本文所使用的,“慢性肾脏疾病”是指肾功能,即肾过滤来自血液的废物和过量流体,以从尿中排出的能力逐渐丧失。

[0105] 如本文所使用的,“肾功能”是指如通过估计的肾小球滤过率(eGFR)和/或eGFR斜率测量的肾功能。为了改善肾功能,意味着增加eGFR和/或增加eGFR斜率。

[0106] 示例性实施例

[0107] 在一个实施例中,本公开提供了一种用于改善肾功能的方法或一种用于治疗或/或预防肾相关疾病或相关病症,包含减缓所述肾相关疾病或相关病症的进展的方法,如通过估计的肾小球滤过率(eGFR)的增加所测量的,其中所述方法包括向有需要的受试者施用钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)抑制剂与式I的化合物:



式 I

[0109] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合,

[0110] 其中:

[0111] R_1 和 R_3 各自独立地选自烷氧基、烷基、氨基、卤素和氢;

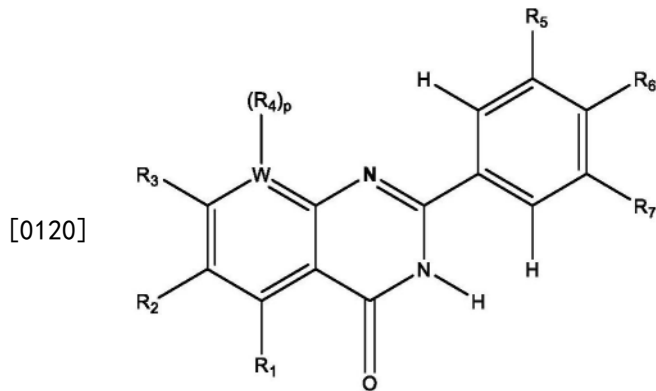
[0112] R_2 选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、卤素和氢;

[0113] R_5 和 R_7 各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢;

[0114] R_6 选自氨基、酰胺、烷基、氢、羟基、哌嗪基和烷氧基;

[0115] W选自C和N,其中:

- [0116] 如果W是N,那么p为0或1,并且
 [0117] 如果W是C,那么p为1;并且
 [0118] 对于W-(R₄)_p,W是C,p是1并且R₄是H,或W是N并且p是0。
 [0119] 在一个实施例中,式I的化合物是式Ia的化合物:



式 Ia

- [0121] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物,
 [0122] 其中:
 [0123] R₁和R₃各自独立地选自烷氧基、烷基和氢;
 [0124] R₂选自烷氧基、烷基和氢;
 [0125] R₅和R₇各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢;
 [0126] R₆选自烷基、羟基和烷氧基;
 [0127] W选自C和N,其中:
 [0128] 如果W是N,那么p为0或1,并且
 [0129] 如果W是C,那么p为1;并且
 [0130] 对于W-(R₄)_p,W是C,p是1并且R₄是H,或W是N并且p是0。
 [0131] 在一个实施例中,式I或Ia的化合物是2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其药学上可接受的盐。
 [0132] 在一个实施例中,所述方法包括向受试者施用100-300mg的日剂量的2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮或等效量的其药学上可接受的盐。
 [0133] 在一个实施例中,所述方法包括向受试者施用200mg的日剂量的2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮或等效量的其药学上可接受的盐。
 [0134] 在一个实施例中,SGLT2抑制剂选自恩格列净、卡格列净、达格列净、贝格列净、埃格列净、索格列净、鲁格列净、托格列净和HM41322。
 [0135] 在一个实施例中,SGLT2抑制剂选自恩格列净、卡格列净和达格列净。
 [0136] 在一个实施例中,式I或Ia的化合物与SGLT2抑制剂作为单独组合物同时施用。
 [0137] 在一个实施例中,式I或Ia的化合物与SGLT2抑制剂作为单一组合物施用。
 [0138] 在一个实施例中,受试者是人。
 [0139] 在一个实施例中,所述受试者是接受他汀疗法的人。在一个实施例中,所述受试者

是接受高强度或最大耐受的他汀疗法的人。在一个实施例中,高强度他汀治疗或疗法是指至少20mg、或至少40mg、或20-80mg、或20-40mg或40-80mg的日剂量。在一个实施例中,最大耐受他汀治疗或疗法是指至少40mg、或40mg-80mg或80mg的日剂量。在一个实施例中,所述受试者正在接受瑞舒伐他汀(rosuvastatin)疗法。在一个实施例中,所述受试者正在接受阿托伐他汀(atorvastatin)疗法。

[0140] 在一个实施例中,所述受试者是患有2型糖尿病或慢性肾脏疾病的人。在一个实施例中,所述受试者是患有低HDL胆固醇(男性低于40mg/dL,并且女性低于45mg/dL)和近期急性冠状动脉综合征(ACS)(前7-90天)的人。

[0141] 在一个实施例中,肾脏疾病或相关病症是与例如患有2型糖尿病或慢性肾脏疾病的受试者中的eGFR减少相关的肾脏疾病。

[0142] 在一个实施例中,与降低的eGFR相关的肾脏疾病与2型糖尿病或糖尿病相关的疾病或病症相关。

[0143] 在一个实施例中,与降低的eGFR相关的肾脏疾病是肾病。在一个实施例中,与降低的eGFR相关的肾脏疾病是糖尿病肾病。

[0144] 在一个实施例中,与降低的eGFR相关的肾脏疾病是慢性肾脏疾病。在一个实施例中,慢性肾脏疾病是2型糖尿病的共病。

[0145] 在一个实施例中,所述方法通过增加例如在患有2型糖尿病或慢性肾脏疾病的受试者中的eGFR斜率来改善肾功能。

[0146] 在一个实施例中,所述方法通过增加例如在患有2型糖尿病或慢性肾脏疾病的受试者中的eGFR斜率来降低肾功能的下降。

[0147] 在一个实施例中,本公开提供了一种用于通过增加估计的肾小球滤过率(eGFR)来改善肾功能的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)抑制剂与式I或式Ia的化合物或其如上文定义的立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合。在另一个实施例中,本公开提供了一种用于增加估计的肾小球滤过率(eGFR)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)抑制剂与式I或式Ia的化合物或其如上文定义的立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合。在一个实施例中,用于改善肾功能的方法或用于增加eGFR的方法治疗和/或预防肾脏疾病或相关病症。用于改善肾功能的方法或用于增加eGFR的方法的示例性实施例,如式I或Ia的特定化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物;式I或Ia的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的特定日剂量;特异性SGLT2抑制剂;式I或Ia的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物和SGLT2抑制剂的施用方式(即,同时施用、顺序施用、作为单独组合物施用,或作为单一组合物施用);受试者标准、受试者亚群;以及特定糖尿病相关疾病和病症是如以上任何一个或多个示例性实施例中所描述的。

[0148] 参考文献

[0149] 1. Levey, A. S. 和 Inker, L. A. (2016). GFR作为“黄金标准”:估计、测量和真实(GFR as the “Gold Standard”: Estimated, Measured, and True.) 《美国肾脏病杂志(Am J Kidney Dis)》, (1), 9-12。

[0150] 2. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A.,

Lasserson,D.S.和Hobbs,F.D. (2016) .慢性肾脏疾病的全球普遍性-系统性综述和元分析 (Global Prevalence of Chronic Kidney Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis)《公共科学图书馆期刊(PloS one)》,11(7),e0158765。

[0151] 3.Bikbov,B.,Purcell,C.A.,Levey,A.S.等人(2020) .GBD慢性肾脏疾病协作-全球、地区和国家慢性肾脏疾病负担,1990-2017年:2017年全球疾病负担研究的系统分析 (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration.Global,regional,and national burden of chronic kidney disease,1990-2017:A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.)《柳叶刀(Lancet)》,395,709-733。

[0152] 4.Bailey,R.A.,Wang,Y.,Zhu,V.和Rupnow,M.FT. (2014) .美国2型糖尿病成人中的慢性肾脏疾病:基于肾脏疾病的更新的全国患病率估计:改善全球结果(KDIGO)分级 (Chronic kidney disease in US adults with type 2diabetes:an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) staging.)《BMC研究笔记(BMC Res Notes)》,7:415。

[0153] 5.Zelnick,L.R,Weiss,N.S.,Kestenbaum,B.R.等人(2017) .美国人口中的糖尿病和CKD,2009-2014(Diabetes and CKD in the United States Population,2009-2014.)《美国肾脏病学临床杂志(CJASN)》,12(12)1984-1990

[0154] 6.Cressman,M.,Ennis,J.L.,Goldstein,B.J.等人(2018) .在患有2型糖尿病的成人中,CKD发病率和风险高于1型糖尿病的成人——对最近在美国临床实践中评估的150万患者的评估(CKD Prevalence and Risk Are Higher in Adults with Type 2vs.Type 1Diabetes-An Assessment of 1.5Million Patients Recently Evaluated in U.S.Clinical Practices.)《糖尿病(Diabetes)》,67(补充1)

[0155] 7.Kassebaum,N.J.,Arora,M.,Barber,R.M.等人(2016) .GBD 2015DALY和HALE协作者-全球、区域和国家对于315种疾病和伤害的残疾调整生命年(DALY)以及健康预期寿命(HALE),1990-2015:2015年全球疾病负担研究的系统分析(GBD 2015DALYs and HALE Collaborators.Global,regional,and national disability-adjusted life-years (DALYs)for 315diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE),1990-2015:asystematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.)《柳叶刀(Lancet)》,388(10053),1603-58。

[0156] 8.Wang,H.,Naghavi,M.,Allen,C.等人(2016) .GBD 2015年死亡率和死因协作者-全球、区域和国家预期寿命、全因死亡率和249种死因的死因特异性死亡率,1980-2015年:2015年全球疾病负担研究的系统分析(GBD 2015Mortality and Causes of Death Collaborators.Global,regional,and national life expectancy,all-cause mortality,and cause-specific mortality for 249causes of death,1980-2015:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study2015.)《柳叶刀(Lancet)》,388(10053),1459-544。

[0157] 9.Levey,A.S.,Gansevoort,R.T.,Coresh,J.等人(2020) .白蛋白尿和GFR作为CKD早期阶段临床试验终点的变化:国家肾基金会与美国食品与药物管理局和欧洲药品监督局合作主办的科学研讨会(Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD:A Scientific Workshop Sponsored by the National

Kidney Foundation in Collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency.)《美国肾脏病杂志(Am J Kidney Dis)》,75(1),84-104。

[0158] 10.Fowler,M.J.(2008).糖尿病的微血管和宏观血管并发症(Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes.)《临床糖尿病(Clinical Diabetes)》,26(2),77-82。

[0159] 11.Vithian,K.和Hurel,S.(2010).微血管并发症:病理生理学和管理(Microvascular complications:pathophysiology and management.)《临床医学(伦敦)(Clin Med(Lond))》,10(5),505-509。

[0160] 12.Beckman,J.A.和Creager,M.A.(2016).糖尿病的血管并发症(Vascular Complications of Diabetes.)《循环研究(Circulation Research)》,118,1771-1785。

[0161] 13.Rangel,E.B,Rodrigues,C.O.和de Sa,J.R.(2019).糖尿病中微血管和宏观血管并发症:临床前和临床研究(Micro-and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus:Preclinical and Clinical Studies.)《糖尿病研究杂志(J Diabetes Res)》,2019,2161085。

[0162] 14.Zinman,B.,Wanner,C.,Lachin,J.M.等人(2015).恩格列净、心血管结果和2型糖尿病中的死亡率(Empagliflozin,cardiovascular outcomes,and mortality in type 2diabetes.)《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》,373(22),2117-2128。

[0163] 15.Neal B.,Perkovic V.,Mahaffey,K.W.等人(2017).卡格列净和2型糖尿病中的心血管和肾脏事件(Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2diabetes.)《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》,377(7),644-657。

[0164] 16.Perkovic,V.,de Zeeuw,D.,Mahaffey,K.W.等人(2018).卡格列净和2型糖尿病的肾结果:CANVAS项目随机临床试验的结果(Canagliflozin and renal outcomes in type 2diabetes:results from the CANVAS Program randomised clinical trials.)《柳叶刀糖尿病内分泌(Lancet Diabetes Endocrinol)》,6(9),691-704。

[0165] 17.Perkovic,V.,Jardine,M.J.,Neal,B.等人(2019).卡格列净和2型糖尿病和肾病中的肾结果(Canagliflozin and renal outcomes in type 2diabetes and nephropathy.)《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》,380(24),2295-2306。

[0166] 18.Wiviott,S.D.,Raz,I.,Bonaca,M.P.等人(2019).达格列净和2型糖尿病中的心血管结果(Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2Diabetes.)《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》,380(4),347-357。

[0167] 19.Wanner,C.,Inzucchi,S.E.,Lachin,J.M.等人(2016).恩格列净和2型糖尿病中的肾脏疾病的进展(Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2Diabetes.)《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》,375,323-334。

[0168] 20.Mosenzon,O.,Wiviott,S.D.,Cahn,A.等人(2019).达格列净对2型糖尿病患者的肾脏疾病的发展和进展的效果:来自DECLARE-TIMI 58随机试验的分析(Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2diabetes:an analysis from the DECLARE-TIMI 58randomised trial.)《柳叶刀糖尿病内分泌(Lancet Diabetes Endocrinol)》,7(8),606-617。

- [0169] 21. Davidson, J.A. (2019). 2型糖尿病和肾脏疾病患者中的SGLT2抑制剂:当前证据的概述(SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence.)《进修医学(Postgrad Med)》,131(4),251-260。
- [0170] 22. Heerspink, H.J.L., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R. 等人(2020). 患有慢性肾脏疾病的患者中的达格列净(Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.)《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》,383(15),1436-1446。
- [0171] 23. Chen, L.F., Williams, S.A., Mu, Y., Nakano, H., Duerr, J.M., Buckbinder, L. 和 Greene, W.C. (2005). NF- κ B RelA磷酸化调节RelA乙酰化(NF-kappaB RelA phosphorylation regulates RelA acetylation)《分子和细胞生物学(Molecular and cellular biology)》,25(18),7966-7975。
- [0172] 24. Villagra, A., Sotomayor, E.M. 和 Seto, E. (2010). 组蛋白脱乙酰基酶和免疫网络:在癌症和炎症中的效果(Histone deacetylases and the immunological network: implications in cancer and inflammation.)《致癌基因(Oncogene)》,29(2),157-173。
- [0173] 25. Bayarsaihan D. (2011). 炎症中的表观遗传机制(Epigenetic mechanisms in inflammation.)《牙科研究期刊(Journal of dental research)》,90(1),9-17。
- [0174] 26. Huang, B., Yang, X.D., Zhou, M.M., Ozato, K. 和 Chen, L.F. (2009). Brd4通过与乙酰化RelA的特异性结合共激活NF- κ B的转录激活(Brd4coactivates transcriptional activation of NF-kappaB via specific binding to acetylated RelA.)《分子和细胞生物学(Molecular and cellular biology)》,29(5),1375-1387。
- [0175] 27. 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., Lusciuskas, F.W., Croce, K., Bradner, J.E. 和 Plutzky, J. (2014). NF- κ B指导炎症和动脉粥样硬化形成中的动态超增强子形成(NF-kB directs dynamic super enhancer formation in inflammation and atherogenesis)《分子细胞(Molecular cell)》,56(2),219-231。
- [0176] 28. Das, S., Senapati, P., Chen, Z. 等人(2017). 通过血管平滑肌细胞中的增强子和超级增强子调节血管紧张素II作用(Regulation of angiotensin II actions by enhancers and super-enhancers in vascular smooth muscle cells)《自然通讯(Nat Commun)》8,1467(2017)。
- [0177] 29. Kulikowski, E., Halliday, C., Lebioda, K. 等人(2017). 阿帕他隆(RVX-208)对患有CVD、糖尿病和慢性肾脏疾病的受试者的血清白蛋白的效果;ASSURE和SUSTAIN临床试验的事后分析(Effects of Apabetalone (RVX-208) on Serum Albumin in Subjects with CVD, Diabetes and Chronic Kidney Disease; A Post-Hoc Analysis of the ASSURE and SUSTAIN Clinical Trials.)《肾脏疾病透析移植(Nephrology Dialysis Transplantation)》,32(补充3),iii264-iii278。
- [0178] 实例
- [0179] 实例1:临床开发
- [0180] 在最近完成的临床3期试验(BETonMACE;NCT02586155)中评估了阿帕他隆(RVX-208)对患有低HDL胆固醇(男性低于40mg/dL,并且女性低于45mg/dL)和近期急性冠状动脉综合征(ACS)(前7-90天)的2型糖尿病患者的MACE的效果。所有患者均接受了高强度他汀治

疗或最大耐受他汀治疗,所述治疗为每日20-40mg或40mg的最大日剂量的瑞舒伐他汀,或每日40-80mg或80mg的最大日剂量的阿托伐他汀。

[0181] 在前7至90天内患有ACS、患有2型糖尿病和低HDL胆固醇(男性 \leq 40mg/dl,女性 \leq 45mg/dl)、接受阿托伐他汀或瑞舒伐他汀的强化或最大耐受疗法的患者(n=2425)被以双盲方式分配以接受每日两次口服阿帕他隆100mg或匹配的安慰剂。基线特性包含女性(25%)、作为指数ACS事件的心肌梗塞(74%)、针对指数ACS的冠状动脉血运重建术(76%)、用双联抗血小板疗法(87%)和肾素-血管紧张素系统抑制剂(91%)治疗、每分升中值LDL胆固醇65mg和中值HbA1c 7.3%。主要功效量度是距离首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗塞或中风的时间。研究纳入了2425名患者,并且MACE结果群体由2418名患者组成。

[0182] 实例2:事后分析

[0183] 在BETonMACE临床研究中,除了RVX-208与特定他汀疗法(阿托伐他汀和瑞舒伐他汀)以及其它指南规定的治疗外,还向总共N=298名患者(在RVX-208治疗组中N=150,并且在安慰剂治疗组中N=148)施用SGLT2抑制剂(恩格列净、达格列净或卡格列净)。具体地,总共150名患者接受了RVX-208和SGLT2抑制剂两者;总共148名接受了SGLT2抑制剂,但未接受RVX-208;总共1062名接受了RVX-208,但未接受SGLT2抑制剂;总共1058名既未接受RVX-208,又未接受SGLT2抑制剂。

[0184] 在积极接受研究药物(RVX-208或安慰剂)的同时随机化并且接受至少一个剂量的SGLT2治疗的患者相对于接受SGLT2治疗与RVX-208或安慰剂的组合的患者进行计数。接受SGLT2抑制剂类别内的多于一种药物疗法的患者仅基于在用研究药物(RVX-208或安慰剂)治疗结束时患者继续服用的任一药物疗法计数一次。在用研究药物治疗结束时,患者接受SGLT2抑制剂类别内的多于一种药物疗法的情况下,无论哪种SGLT2抑制剂疗法接受时间更长,均进行计数。

[0185] 估计的肾小球滤过率(eGFR)由中央实验室使用血清肌酐值和Cockcroft-Gault公式计算。在以下时间点收集血清肌酐作为化学套组的一部分:基线、第24周、第52周、第76周、第100周和末次治疗访视(LVT)。Cockcroft-Gault公式要求输入个体的年龄、性别和体重。末次治疗访视(LVT)时间点代表在使用和不使用SGLT2抑制剂的情况下接受RVX-208或安慰剂的最长研究暴露持续时间,并且是此分析的重点。对于具有施用SGLT2抑制剂的eGFR的基线和LVT测量结果的患者(N=298),至LVT(和研究药物暴露)的中值时间为742天(2.03年)。对于用SGLT2抑制剂和RVX-208治疗的患者(N=150),至LVT的中值时间为748天(2.05年),并且对于用SGLT2抑制剂治疗并接受安慰剂的患者(N=148),至LVT的中值时间为734天(2.01年)。在研究药物暴露持续时间之间未观察到统计差异,表明在治疗组之间观察到平衡。在LVT时间点,阿帕他隆治疗组中总共N=121名患者和安慰剂组中N=122名患者具有eGFR测量结果。

[0186] 从基线至LVT评估了除RVX-208之外接受SGLT2抑制剂的组合、除安慰剂之外接受SGLT2抑制剂的组合以及以及在不使用SGLT2抑制剂的情况下接受RVX-208的患者群体中的eGFR变化。

[0187] 在除RVX-208之外接受SGLT2抑制剂的患者(N=150)中,中值年龄为58岁,16%为女性,92%为白种人,糖尿病的平均持续时间为9.9年,平均BMI为30.3kg/m²,并且基线eGFR为114毫升/分钟。

[0188] 在除安慰剂之外接受SGLT2抑制剂的患者(N=148)中,中值年龄为59岁,18%为女性,89%为白种人,糖尿病的平均持续时间为10.6年,平均BMI为30.2kg/m²,并且基线eGFR为109毫升/分钟。

[0189] 在这些参数中的任何参数中均未观察到统计差异,表明在治疗组之间观察到平衡。

[0190] eGFR变化

[0191] 图1-2各自比较了两组患者,测试组与对照组之间从基线至末次治疗访视(LVT)的eGFR的中值变化,所述两组患者描述如下:

[0192] 用SGLT2抑制剂和RVX-208治疗的患者(测试)和仅用SGLT2抑制剂治疗并接受安慰剂的患者(对照)(图1);以及

[0193] 用RVX-208和SGLT2抑制剂治疗的患者(测试)和仅用RVX-208治疗的患者(对照)(图2)。

[0194] 在图1中,当患者用SGLT2抑制剂治疗并接受RVX-208或安慰剂时,使用相对于基线的eGFR水平的变化定量的RVX-208和SGLT2抑制剂的共施用的效果显示出与安慰剂和SGLT2抑制剂相比,在LVT时的eGFR显著增加,其中中值治疗差异为+7.4毫升/分钟/1.73m²(p=0.05,曼-惠特尼),并且平均治疗差异为+3.0毫升/分钟/1.73m²(ANOVA95% CI,-2.1至8.1)(p=0.24,ANOVA;p=0.05,秩-ANOVA)。

[0195] 具体地,在RVX-208与SGLT2抑制剂的组合的情况下,eGFR在基线时的中值为114毫升/分钟,在末次治疗访视(LVT)时的中值为120毫升/分钟。此组合疗法组中从基线至LVT的平均变化为+2.7毫升/分钟/1.73m²(图4);从基线至LVT的中值变化为+2.9毫升/分钟/1.73m²(图3)。相比之下,SGLT2抑制剂单一疗法组在基线时的中值eGFR为109毫升/分钟,并且在LVT时的中值eGFR为110毫升/分钟。在此组中,从基线至LVT的平均变化为-0.3毫升/分钟/1.73m²(图4);从基线至LVT的中值变化为-4.5毫升/分钟/1.73m²(图3)。

[0196] 在图2中,当患者用RVX-208与SGLT2抑制剂的组合或用单独的RVX-208治疗时,使用相对于基线的eGFR水平的变化定量的RVX-208和SGLT2抑制剂的共施用的效果显示出与用RVX-208但不用SGLT2抑制剂相比,在LVT时的eGFR显著增加,其中中值治疗差异为+6.1毫升/分钟/1.73m²(p=0.0003,曼-惠特尼),并且平均治疗差异为6.0毫升/分钟/1.73m²(ANOVA 95% CI,2.3至9.7)(p=0.002,ANOVA;p=0.002,秩-ANOVA)。

[0197] 具体地,RVX-208单一疗法组在基线时的中值eGFR为97毫升/分钟,并且在末次治疗访视(LVT)时的中值eGFR为96毫升/分钟。在此组中,eGFR从基线至LVT的平均变化为-3.3毫升/分钟/1.73m²(图4);从基线至LVT的中值变化为-3.2毫升/分钟/1.73m²(图3)。RVX-208和SGLT2抑制剂组合疗法的统计参数如上文所描述。

[0198] 总之,图1-4中描绘的结果指示RVX-208单一疗法不能增加患有T2DM和近期ACS的患者中的中值或平均eGFR水平。对于SGLT2单一疗法,虽然单一疗法似乎在将从基线至LVT的中值eGFR增加方面具有轻微的作用(即,109毫升/分钟至110毫升/分钟),但平均和中值变化值并未指示任何增加(即,分别为-0.3毫升/分钟/1.73m²和4.5毫升/分钟/1.73m²)。因此,令人意外的是,在同一患者群体中,RVX-208和SGLT2抑制剂的组合疗法将引起在中值和平均HbA1c变化两者以及从基线至LVT的中值eGFR水平方面具有统计显著性的增加。

[0199] eGFR斜率变化

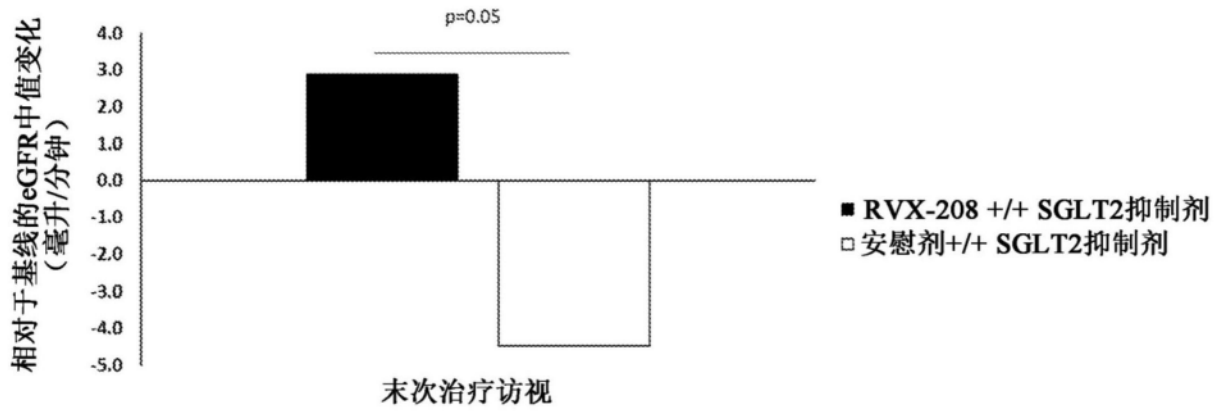
[0200] 从基线至LVT评估了在除RVX-208之外接受SGLT2抑制剂的组合、除安慰剂之外接受SGLT2抑制剂的组合以及在不使用SGLT2抑制剂的情况下接受RVX-208的患者群体中从基线至LVT的eGFR变化率(eGFR斜率)。使用从基线至LVT的eGFR测量结果之间的差除以确定为LVT日期和基线日期的差的治疗天数+1来计算每名患者的eGFR斜率。

[0201] 图5-6各自比较了如上文针对图1-2所述在相同的两组患者之间从基线至末次治疗访视(LVT)的eGFR的中值变化率(eGFR斜率)。

[0202] 在图5中,当患者用SGLT2抑制剂治疗并且接受RVX-208或安慰剂时,使用相对于基线的eGFR变化率定量的RVX-208和SGLT2抑制剂的共施用的效果显示出与用安慰剂和SGLT2抑制剂相比,在LVT时的显著改善,其中在748天(2.05年)的研究药物暴露的中值的情况下,中值eGFR斜率增加为0.010($p=0.04$,曼-惠特尼)。相比之下,SGLT2单一疗法不能增加eGFR斜率,其中在734天(2.01年)的研究药物暴露的中值的情况下,从基线至LVT的中值eGFR斜率为-0.006。

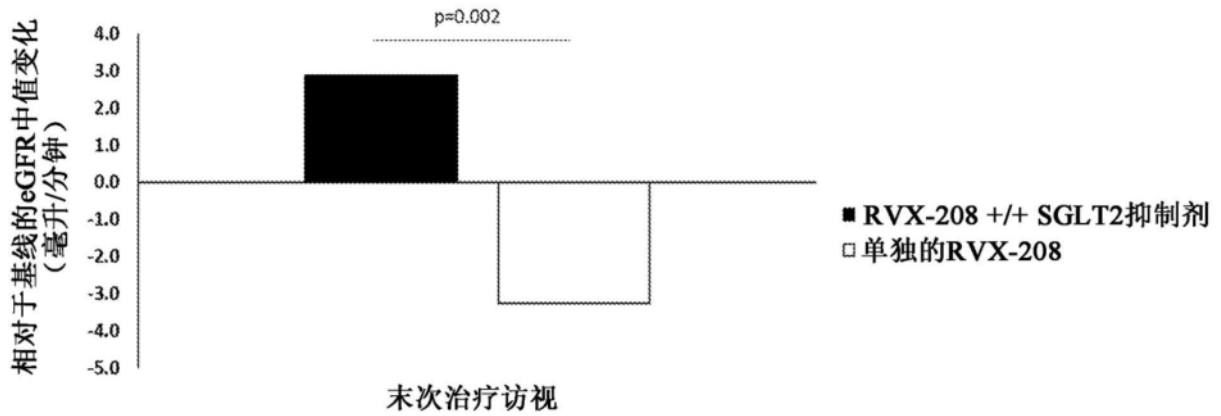
[0203] 在图6中,当患者用RVX-208与SGLT2抑制剂的组合或用单独的RVX-208治疗时,使用相对于基线的eGFR变化率定量的RVX-208和SGLT2抑制剂的共施用的效果也显示出与用RVX-208但不用SGLT2抑制剂相比,在LVT时的显著改善,其中中值eGFR斜率差为0.008($p=0.002$,曼-惠特尼)。相比之下,RVX208单一疗法不能增加eGFR斜率,其中在785天(2.15年)的研究药物暴露的中值的情况下,从基线至LVT的中值eGFR斜率为-0.004。

[0204] 总之,无论是RVX-208单一疗法还是SGLT2单一疗法都不能增加患有T2DM和近期ACS的患者中的中值eGFR斜率。因此,令人意外的是,在同一患者群体中,RVX-208和SGLT2抑制剂的组合疗法将引起中值eGFR斜率的任何增加,更不用说具有统计显著性的增加。



使用曼-惠特尼检验针对连续变量计算p值，接受SGLT2抑制剂的RVX-208治疗患者对接受SGLT2抑制剂的安慰剂治疗患者

图1



使用治疗组作为因子的p值计算的秩-方差分析 (ANOVA) 非参数检验接受SGLT2抑制剂的RVX-208治疗患者对RVX-208单一疗法

图2

药物响应矩阵

RVX-208	+/+	2.88	-3.24
	-/-	-4.47	0.28
		+/+	-/-
		SGLT2抑制剂	

p = 0.002 (秩-ANOVA)

p = 0.05 (曼-惠特尼)

从基线至LVT的中值eGFR变化 (毫升/分钟)

图3

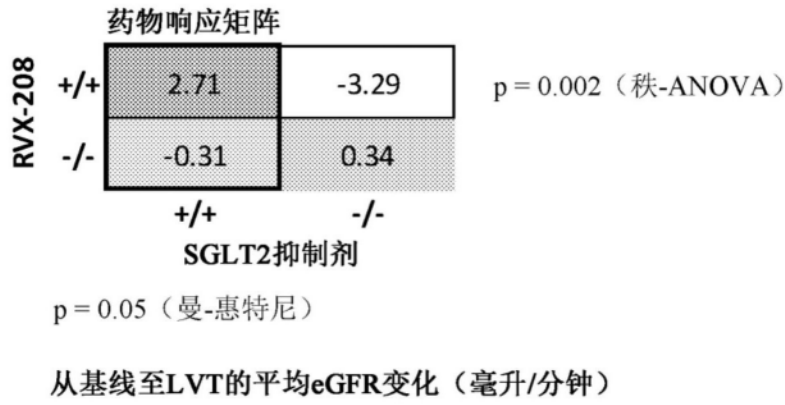


图4

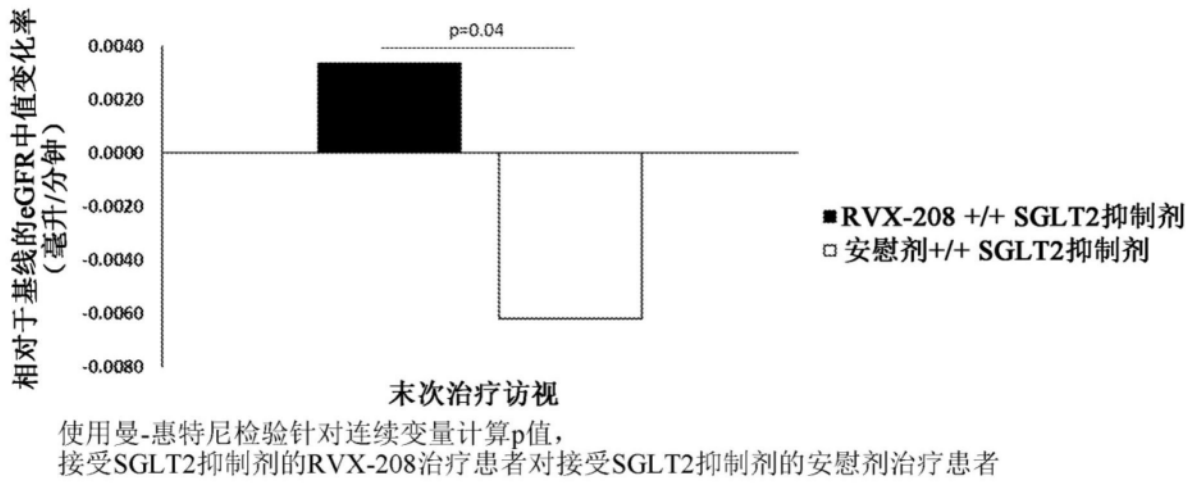


图5

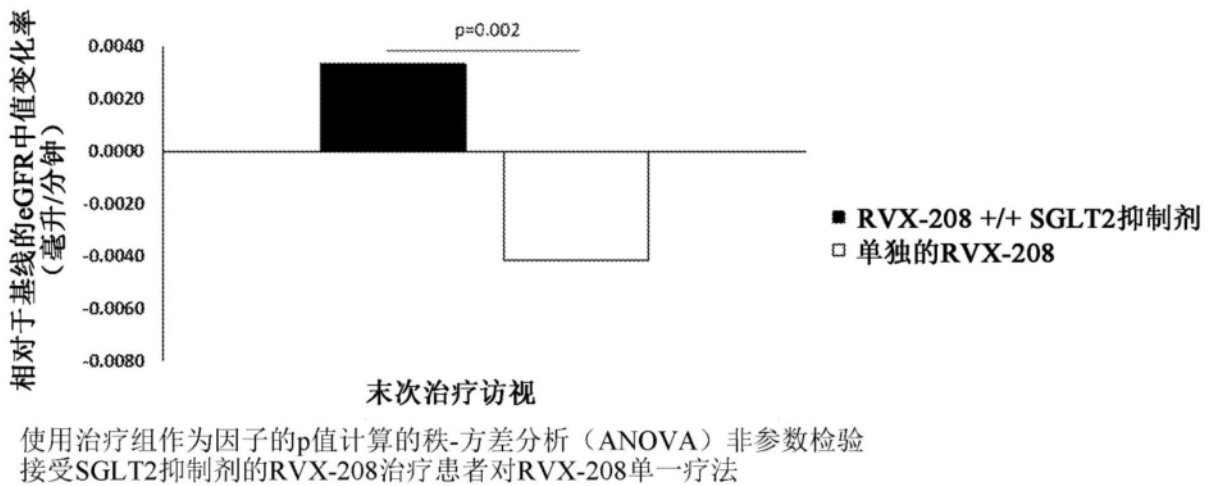


图6