



(21) 申請案號：110110639 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 24 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/4545 (2006.01)* *A61K9/20 (2006.01)*  
*A61P3/10 (2006.01)* *A61P3/04 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/03/27 美國 63/000,787  
 2020/12/16 美國 63/126,113  
 2021/01/11 美國 63/135,870

(71) 申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)  
 美國

(72) 發明人：李開德 LEE, KAI TECK (MY)；曼特納 史威塔 MANTHENA, SWETA (US)；薩  
 克塞納 艾迪蒂 SAXENA, ADITI RAO (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：2 共 73 頁

## (54) 名稱

以 2 - [ ( 4 - { 6 - [ ( 4 - 氰基 - 2 - 氟苄基 ) 氧基 ] 吡啶 - 2 - 基 } 哌啶 - 1 - 基 ) 甲  
 基 ] - 1 - [ ( 2 S ) - 氧雜環丁烷 - 2 - 基 甲基 ] - 1 H - 苯並咪唑 - 6 - 甲酸或其藥學上的鹽  
 治療第 2 型糖尿病或肥胖症或體重過重

## (57) 摘要

本發明提供一種用於治療 T2DM、肥胖症或體重過重或用於體重管理控制之方法，其係藉由對有需要的哺乳動物(例如人類)每天投予兩次呈口服劑型之藥學組成物，其中該藥學組成物含有 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽[諸如其 tris 鹽(三(羥甲基)胺基甲烷鹽)]。而且，本發明提供用於本文所述之治療方法的口服組成物/調配物。

The invention provides a method for treating T2DM, obesity or overweight or for weight management control by administering to an mammal (e.g. a human) in need thereof a pharmaceutical composition twice daily in an oral dosage form, wherein the pharmaceutical composition contains 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid, or a pharmaceutically salt thereof [such as its tris salt]. Moreover, the invention provides oral compositions/formulations for the methods of treatment described herein.



202202139

**【發明摘要】****【中文發明名稱】**

以 2 - [ ( 4 - { 6 - [ ( 4 - 氰基 - 2 - 氟苄基 ) 氧基 ] 吡啶 - 2 - 基 } 哌啶 - 1 - 基 ) 甲基 ] - 1 - [ ( 2 S ) - 氧雜環丁烷 - 2 - 基甲基 ] - 1 H - 苯並咪唑 - 6 - 甲酸或其藥學上的鹽治療第 2 型糖尿病或肥胖症或體重過重

**【英文發明名稱】**

TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES OR OBESITY OR OVERWEIGHT WITH 2- [ (4- {6- [ (4-CYANO-2-FLUOROBENZYL)OXY ] PYRIDIN-2-YL} PIPERIDIN-1-YL) METHYL ] -1- [ (2S)-OXETAN-2-YLMETHYL ] -1H-BENZIMIDAZOLE-6-CARBOXYLIC ACID OR A PHARMACEUTICALLY SALT THEREOF

**【中文】**

本發明提供一種用於治療 T2DM、肥胖症或體重過重或用於體重管理控制之方法，其係藉由對有需要的哺乳動物(例如人類)每天投予兩次呈口服劑型之藥學組成物，其中該藥學組成物含有 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽[諸如其 tris 鹽(三(羥甲基)胺基甲烷鹽)]。而且，本發明提供用於本文所述之治

療方法的口服組成物/調配物。

## 【 英文 】

The invention provides a method for treating T2DM, obesity or overweight or for weight management control by administering to an mammal (e.g. a human) in need thereof a pharmaceutical composition twice daily in an oral dosage form, wherein the pharmaceutical composition contains 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-ylmethyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid, or a pharmaceutically salt thereof [such as its tris salt]. Moreover, the invention provides oral compositions/formulations for the methods of treatment described herein.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

以 2 - [ ( 4 - { 6 - [ ( 4 - 氰基 - 2 - 氟苄基 ) 氧基 ] 吡啶 - 2 - 基 } 哌啶 - 1 - 基 ) 甲基 ] - 1 - [ ( 2 S ) - 氧雜環丁烷 - 2 - 基甲基 ] - 1 H - 苯並咪唑 - 6 - 甲酸或其藥學上的鹽治療第 2 型糖尿病或肥胖症或體重過重

### 【英文發明名稱】

TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES OR OBESITY OR OVERWEIGHT WITH 2- [ (4- {6- [ (4-CYANO-2-FLUOROBENZYL)OXY ] PYRIDIN-2-YL} PIPERIDIN-1-YL) METHYL ] -1- [ (2S)-OXETAN-2-YLMETHYL ] -1H-BENZIMIDAZOLE-6-CARBOXYLIC ACID OR A PHARMACEUTICALLY SALT THEREOF

### 【技術領域】

本發明提供一種用於治療第 2 型糖尿病、肥胖症或體重過重或用於體重管理控制之方法，其係藉由對有需要的哺乳動物(例如人類)每天投予兩次呈口服劑型之藥學組成物，其中藥學組成物含有 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽[諸如其 2-胺基-2-(羥甲基)丙-1,3-二醇鹽，亦稱為其 tris 鹽]。而且，本發明

提供用於本文所述之治療方法的口服組成物/調配物。

### 【先前技術】

糖尿病係因為其越來越盛行及相關的健康風險而為重要的公共衛生問題。該疾病係以胰島素生產、胰島素作用或二者的缺陷所引起之高血糖值為特徵。已辨認出兩種主要的糖尿病型式，第1型及第2型。第1型糖尿病(T1DM)係在身體免疫系統破壞胰臟β細胞時發展，該細胞為體內製造調控血糖之激素胰島素的唯一細胞。為了存活，患有第1型糖尿病的人必須以注射或泵投予胰島素。第2型糖尿病(通常稱為T2DM)經常由胰島素抗性及胰島素生產不足以維持可接受的葡萄糖含量而引起。

目前各種藥理學方法有效用於治療T2DM中的高血糖症(Hampp, C.等人之 *Use of Antidiabetic Drugs in the U.S., 2003-2012, Diabetes Care* 2014, 37, 1367-1374)。該等方法可分組成六個主要的類別，各者係通過不同的主要機制起作用：胰島素促泌素、雙胍、α-葡萄糖苷酶抑制劑、噻唑啉二酮(TZD)、胰島素及鈉-葡萄糖連結之轉運蛋白共轉運蛋白2(SGLT2)抑制劑。(A)胰島素促泌素包括磺醯脲(例如格列吡嗪(glipizide)、格列美吡拉(glimepiride)、格列本脲(glyburide))、美格替耐(meglitinide)(例如那格列奈(nateglidine)、雷帕格列奈(repaglinide))、二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制劑(例如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、杜特列汀

(dutogliptin)、林那列汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin))及類升糖素肽-1受體(GLP-1R)促效劑(例如利拉魯肽(liraglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、艾塞那肽(exenatide)、利塞那肽(lixisenatide)、杜拉魯肽(dulaglutide)、希馬魯肽(semaglutide))，且該等係在胰臟 $\beta$ 細胞上起作用以提高胰島素分泌。磺醯脲及美格替耐具有的效力及耐受性有限，引起體重增加且常誘發低血糖症。DPP-IV抑制劑具有的效力有限。市售之GLP-1R促效劑為主要經皮下注射投予之肽。利拉魯肽另外經批准用於治療肥胖症。(B)雙胍(例如甲福明(metformin))被認為主要藉由降低肝臟葡萄糖生產而起作用。雙胍常引起胃腸紊亂及乳酸中毒，進一步限制彼等用途。(C) $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖(acarbose))降低腸道葡萄糖吸收。該等藥劑常引起胃腸紊亂及/或具有的效力有限。(D)噻唑啉二酮(例如匹格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone))係在肝臟、肌肉及脂肪組織之特定受體(過氧化物酶體增生物活化受體 $\gamma$ )上起作用。彼等調控脂質代謝，隨後提高該等組織對胰島素作用的反應。常使用該等藥物可導致體重增加且可誘發水腫及貧血。(E)胰島素係單獨或與上述藥劑之組合用於更嚴重的病例，且常使用亦可導致體重增加及帶有低血糖症風險。(F)鈉-葡萄糖連結之轉運蛋白共轉運蛋白2(SGLT2)抑制劑(例如達格列淨(dapagliflozin)、恩格列淨(empagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、依格列淨(ertugliflozin))抑制在腎臟中再吸收葡萄糖且從而降低血

液中的葡萄糖含量。此新興的藥物類別可能與酮酸中毒及尿道感染相關聯。

然而，除了GLP-1R促效劑及SGLT2抑制劑以外，該等藥物具有的效力有限且未解決最重要的問題： $\beta$ 細胞功能衰退及相關的肥胖症。

積累過多的儲存脂肪可損害身體的動作、靈活性及改變身體的外觀。體重過重及肥胖兩者可與健康問題相關聯或引起健康問題。

肥胖症為慢性疾病，其在現代社會中高度盛行且與許多醫學問題相關聯，包括高血壓、高膽固醇血症和冠狀心臟疾病。其進一步與T2DM及胰島素抗性高度相關，後者通常伴隨高胰島素血症或高血糖症或二者。另外，T2DM係與2至4倍增加的冠狀動脈疾病風險相關聯。目前具有高效力治療肥胖症的唯一治療為減重手術，但是此治療為侵入性且費用昂貴。藥理學干預通常不太有效且與副作用相關聯。因此，顯然需要更有效的藥理學干預，具有較少的副作用及方便投予。

儘管T2DM最常與高血糖症及胰島素抗性相關聯，但是與T2DM相關聯的其他疾病、病症、症狀及併發症包括糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、肥胖症、異常血脂症、高血壓、高胰島素血症和非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、心血管疾病及增加的罹癌風險。

NAFLD為代謝性症候群之肝臟表現，且為涵蓋脂肪變性、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、纖維變性、硬化及

最終肝細胞癌之肝病範圍。NAFLD及NASH被認為是主要的脂肪肝疾病，因為彼等佔具有升高的肝脂質之個體的最大比例。NAFLD/NASH的嚴重性係基於脂質的存在、發炎性細胞浸潤、肝細胞氣球樣變及纖維化程度。儘管並非患有脂肪變性的所有個體皆進展成NASH，但是大部分確實如此。

GLP-1為腸內L細胞反應食物攝取所分泌的30種胺基酸長度之腸促胰液激素。已顯示GLP-1以生理及葡萄糖依賴性方式刺激胰島素分泌、降低升糖素分泌、抑制胃排空、降低食慾及刺激 $\beta$ 細胞增生。在非臨床實驗中，GLP-1係藉由刺激對葡萄糖依賴性胰島素分泌重要的基因轉錄及藉由促進 $\beta$ 細胞新生而促進持續的 $\beta$ 細胞能力(Meier等人之 *Biodrugs*. 2003；17(2)：93-102)。

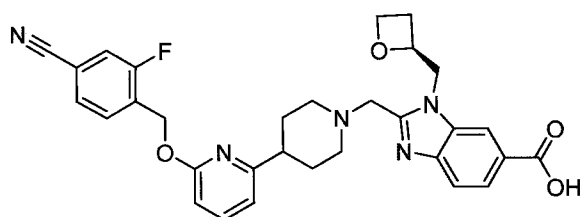
在健康的個體中，GLP-1係藉由刺激胰臟的葡萄糖依賴性胰島素分泌，導致末稍的葡萄糖吸收增加而扮演調控餐後血糖值的重要角色。GLP-1亦抑制升糖素分泌，造成肝臟葡萄糖排出量減少。另外，GLP-1延遲胃排空及減慢小腸能動性而延遲食物吸收。在患有T2DM的人中，不出現或降低正常的餐後GLP-1上升(VilSBoll T.等人之 *Diabetes*. 2001. 50；609-613)。

Holst(*Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409)及Meier(*Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728)說明GLP-1受體促效劑(諸如GLP-1、利拉魯肽及愛生丁(exendin)-4)具有藉由降低空腹和餐後葡萄糖(FPG和PPG)而改善患有T2DM的患者之血糖控制

的3種主要的藥理學活性：(i)增加的葡萄糖依賴性胰島素分泌(經改善之第一及第二期)，(ii)在高血糖狀況下的升糖素抑制活性，(iii)延遲胃排空速率，導致膳食衍生之葡萄糖的吸收延緩。

對用於心臟代謝及相關疾病(諸如T2DM、肥胖症和體重過重)之安全且有效的治療仍有需求。

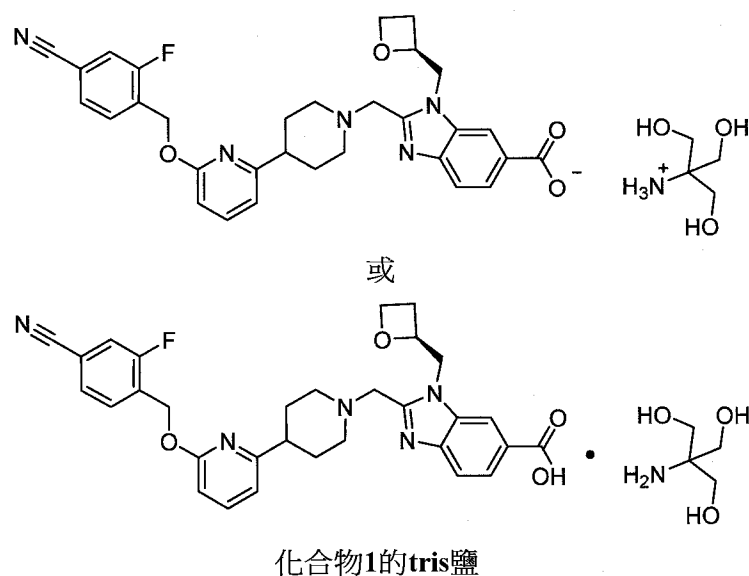
2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽[諸如其2-胺基-2-(羥甲基)丙-1,3-二醇鹽，亦稱為其tris鹽或其三(羥甲基)甲胺鹽]為美國專利第10,208,019號所述之GLP-1R促效劑(參見該專利的實施例4A-01)，將其揭示內容出於所有目的以引用方式全部併入本文以供參考。



2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸(「化合物1」)。

2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸之tris鹽意指藉由使用1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-胺所製造之化合物1的鹽。三(羥甲基)胺基甲烷(tris)係與化

化合物1的甲基部分締合。除非另有其他陳述，當提及化合物1的 tris 鹽時，平衡離子及化合物1具有約1：1之化學計量比(亦即0.9：1.0至1.0：0.9，例如0.95：1.00至1.00：0.95，或0.99：1.00至1.00：1.01)。化合物1的 tris 鹽之另一化學名稱為2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-胺鎂鹽(aminium)，其亦可以例如下列結構之一表示。



本文所述之新穎的治療方法及組成物/調配物係針對此及其他重要的目標。

### 【發明內容】

本發明部分地提供用於治療T2DM之方法，該方法包括對有需要的人類投予藥學組成物，其中藥學組成物係呈口服劑型；且藥學組成物包含2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)

氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽。

本發明進一步提供用於體重管理控制之方法，其包含對有需要的人類投予藥學組成物，其中藥學組成物係呈口服劑型；且藥學組成物包含2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽。

本發明進一步提供直接釋放型口服藥學組成物，其含有2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽。本發明之直接釋放型口服藥學組成物可用於本文所提供的本發明之治療方法中。

本發明進一步提供直接釋放型口服藥學組成物，其包含：2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上可接受的鹽；填充劑；崩解劑；及潤滑劑。本發明之此直接釋放型口服藥學組成物亦可用於本文所提供的本發明之治療方法中。

### 【圖式簡單說明】

[圖1]顯示直接釋放型錠劑之化合物1的tris鹽之製備方法的流程圖。

[圖2]顯示控制釋放型錠劑之化合物1的tris鹽(相當於50 mg化合物1)之製備方法的流程圖。

## 本發明之詳細說明

在第一態樣中，本發明提供用於治療 T2DM 之方法，該方法包括對有需要的人類投予藥學組成物，其中藥學組成物係呈口服劑型；且藥學組成物包含 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸(「化合物 1」)或其藥學上的鹽。

在一些實施態樣中，藥學組成物係以口服液形式或固體口服劑型存在。

在一些實施態樣中，藥學組成物係以固體口服劑型存在，該劑型包括例如錠劑、膠囊、膠囊型錠劑、囊袋、粉劑、粒劑或口腔分散膜。

在一些實施態樣中，藥學組成物係呈直接釋放型固體劑型。

本文中所使用之術語「直接釋放」或其縮寫術語「IR」[例如「直接釋放型錠劑」]對應於歐洲藥典 6.0，第 01/2008：1502 部中關於錠劑形式之「常規釋放型劑型」或「直接釋放型劑型」中所提供的定義，顯示活性物質的釋放藉由特定的調配設計及/或製造方法而不蓄意地修飾，由此與如歐洲藥典 6.0，第 01/2008：1502 部中所定義之「修飾釋放」、「延長釋放」、「延遲釋放」及「脈衝釋放」劑型區別。例如，更特定言之，「直接釋放」或「IR」意指在限定的時間內(諸如 60 分鐘、45 分鐘或 30 分

鐘)至少70%、75%或80%之活性藥理成分釋放量，如根據USP釋放方法使用儀器2(槳式)所測定，例如具有至少75%之Q值(30分鐘)。

在一些實施態樣中，藥學組成物係呈直接釋放型錠劑劑型。

在一些實施態樣中，藥學組成物包括一或多個錠劑。

在一些實施態樣中，藥學組成物含有化合物1或其藥學上的鹽，其量相當於約10 mg至約140 mg化合物1，例如其量相當於約10 mg至約120 mg化合物1、約10 mg至約50 mg化合物1、約10 mg至約40 mg化合物1、約10 mg至約20 mg化合物1、約15 mg至約25 mg化合物1、約15 mg至約40 mg化合物1、約15 mg至約50 mg化合物1、約20 mg至約30 mg化合物1、約30 mg至約100 mg化合物1、約40 mg至約70 mg化合物1、約40 mg至約50 mg化合物1、約70 mg至約130 mg化合物1、約70 mg至約120 mg化合物1、約100 mg至約140 mg化合物1、約110 mg至約130 mg化合物1、約115 mg至約125 mg化合物1、或約120 mg化合物1。

在一些實施態樣中，在藥學組成物中的化合物1或其藥學上的鹽為化合物1之藥學用鹽，例如化合物1的tris鹽。

在一些實施態樣中，藥學組成物係每天投予兩次。在一些實施態樣中，每天兩次投予係間隔至少4、5或6小時。在一些實施態樣中，每天兩次投予係間隔至少6、7或8小時。在一些實施態樣中，每天兩次投予係間隔至少8、

9或10小時。

在一些實施態樣中，每天兩次投予係間隔4至16小時、8至16小時或10至14小時。在一些進一步的實施態樣中，每天兩次投予係間隔11至13小時或約12小時。

本文中所使用之術語「治療(treating)」意指逆轉、減輕、抑制此等術語涉及的疾患或病症或此等疾患或病症的一或多種症狀之進展，或預防此等疾患或病症或此等疾患或病症的一或多種症狀，除非有其他指示。本文中所使用之術語「治療(treatment)」係指如本文定義之「治療(treating)」的治療行為，除非有其他指示。術語「治療(treating)」亦包括個體(例如人類)的輔助治療及前輔助治療(neo-adjuvant treatment)。

在一些實施態樣中，用於治療T2DM之方法包括改善血糖控制。

在一些實施態樣中，用於治療T2DM之方法包括降低人類的空腹血糖值，例如降低至約126 mg/dL或更低。在一些實施態樣中，治療T2DM之方法包括降低糖化血色素(HbA1c)，例如降低至約7.0%或更少、約6.5%或更少、或約5.7%或更少。在一些實施態樣中，治療T2DM之方法包括降低平均每日血糖值至約157 mg/dL或更少。在一些實施態樣中，用於治療T2DM之方法具有低或不具有低血糖症風險。

在一些實施態樣中，該方法進一步包括對人類投予額外的治療劑。

在一些實施態樣中，該方法為減少熱量飲食及/或增加體能活動之輔助法。

在第二態樣中，本發明提供用於體重管理控制或用於治療肥胖症或體重過重之方法，該方法包括對有需要的人類投予藥學組成物，其中藥學組成物係呈口服劑型；且藥學組成物包含2-[(4-{6-[(4-氟基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽。

在一些實施態樣中，藥學組成物係以口服液形式或固體口服劑型存在。

在一些實施態樣中，藥學組成物係以固體口服劑型存在，該劑型包括例如錠劑、膠囊、膠囊型錠劑、囊袋、粉劑、粒劑或口腔分散膜。

在一些實施態樣中，藥學組成物係呈直接釋放型固體劑型。

在一些實施態樣中，藥學組成物係呈直接釋放型錠劑劑型。

在一些實施態樣中，藥學組成物包括一或多種錠劑。

在一些實施態樣中，藥學組成物含有化合物1或其藥學上的鹽，其量相當於約10 mg至約140 mg化合物1，例如其量相當於約10 mg至約120 mg化合物1、約10 mg至約40 mg化合物1、約10 mg至約20 mg化合物1、約15 mg至約25 mg化合物1、約15 mg至約40 mg化合物1、約15 mg至約50 mg化合物1、約40 mg至約70 mg化合物1、約40 mg至約50

mg 化合物 1、約 70 mg 至約 130 mg 化合物 1、約 70 mg 至約 120 mg 化合物 1、約 100 mg 至約 140 mg 化合物 1、約 110 mg 至約 130 mg 化合物 1、約 115 mg 至約 125 mg 化合物 1、或約 120 mg 化合物 1。

在一些實施態樣中，在藥學組成物中的化合物 1 或其藥學上的鹽具有相當於約 10 mg 至約 120 mg 化合物 1、約 10 mg 至約 40 mg 化合物 1、約 40 mg 至約 70 mg 化合物 1、約 70 mg 至約 120 mg 化合物 1、或約 120 mg 化合物 1 的量。

在一些實施態樣中，在藥學組成物中的化合物 1 或其藥學上的鹽具有相當於約 10 mg 至約 100 mg 化合物 1、約 10 mg 至約 40 mg 化合物 1、約 20 mg 至約 100 mg 化合物 1、約 20 mg 至約 80 mg 化合物 1、或約 40 mg 至約 80 mg 化合物 1 的量。

在一些實施態樣中，在藥學組成物中的化合物 1 或其藥學上的鹽為化合物 1 之藥學用鹽，例如化合物 1 的 tris 鹽。

在一些實施態樣中，藥學組成物係每天投予兩次。在一些實施態樣中，每天兩次投予係間隔至少 4、5 或 6 小時。在一些實施態樣中，每天兩次投予係間隔至少 6、7 或 8 小時。在一些實施態樣中，每天兩次投予係間隔至少 8、9 或 10 小時。

在一些實施態樣中，每天兩次投予係間隔 4 至 16 小時、8 至 16 小時或 10 至 14 小時。在一些進一步的實施態樣中，每天兩次投予係間隔 11 至 13 小時或約 12 小時。

在一些實施態樣中，體重管理控制包括長期體重管理控制。

在一些實施態樣中，人類的初始身體質量指數(BMI)為  $24 \text{ kg/m}^2$  或更大(初始BMI為開始體重管理控制時的BMI)。在一些實施態樣中，人類的初始BMI為  $24 \text{ kg/m}^2$  至  $30 \text{ kg/m}^2$ 。

在一些實施態樣中，人類的初始BMI為  $27 \text{ kg/m}^2$  或更大。

在一些實施態樣中，人類的初始BMI為  $30 \text{ kg/m}^2$  或更大。在一些實施態樣中，人類的初始BMI為  $30.0 \text{ kg/m}^2$  至  $45 \text{ kg/m}^2$ 。

本文中所使用，具有  $30 \text{ kg/m}^2$  或更大的BMI之人類為肥胖的(亦即患有肥胖症)。

本文中所使用，具有  $25.0$  至  $29.9 \text{ kg/m}^2$  的BMI之人類為體重過重(亦即患有體重過重)。

本文中所使用之術語「治療(treating)」意指逆轉、減輕、抑制此等術語涉及的疾患或病症或此等疾患或病症的一或多種症狀之進展，或預防此等疾患或病症或此等疾患或病症的一或多種症狀，除非有其他指示。本文中所使用之術語「治療(treatment)」係指如本文定義之「治療(treating)」的治療行為，除非有其他指示。術語「治療(treating)」亦包括個體(例如人類)的輔助治療及前輔助治療。

在一些實施態樣中，治療肥胖症或體重過重包括體重

管理控制。

在一些實施態樣中，人類患有至少一種體重相關性合併症(例如高血壓、第2型糖尿病或異常血脂症)。

在一些實施態樣中，人類為體重過重且患有至少一種體重相關性合併症(例如高血壓、第2型糖尿病或異常血脂症)。

在一些實施態樣中，人類患有肥胖症且患有至少一種體重相關性合併症(例如高血壓、第2型糖尿病或異常血脂症)。

在一些實施態樣中，用於體重管理控制之方法包括降低人類的體重，例如降低大於約3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%。

在一些實施態樣中，用於體重管理控制之方法包括降低人類的體重，例如降低大於約10%、15%、20%、25%或30%。

在一些實施態樣中，用於體重管理控制之方法包括降低人類的體重，例如降低大於約3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%。

在一些實施態樣中，用於體重管理控制之方法包括降低人類的身體質量指數(BMI)，例如降低大於約10%、15%、20%、25%或30%。

在一些實施態樣中，該方法進一步包括對人類投予額外的治療劑。

在一些實施態樣中，該方法為減少熱量飲食及/或增

加體能活動之輔助法。

在第三態樣中，本發明提供包含化合物1或其藥學上的鹽之直接釋放型口服藥學組成物。

在一些實施態樣中，化合物1或其藥學上的鹽為化合物1的tris鹽。

在一些實施態樣中，在藥學組成物中的化合物1或其藥學上的鹽具有相當於約10 mg至約140 mg化合物1的量，例如該量相當於約10 mg至約120 mg化合物1、約10 mg至約40 mg化合物1、約10 mg至約20 mg化合物1、約15 mg至約25 mg化合物1、約15 mg至約40 mg化合物1、約15 mg至約50 mg化合物1、約40 mg至約70 mg化合物1、約40 mg至約50 mg化合物1、約70 mg至約130 mg化合物1、約70 mg至約120 mg化合物1、約100 mg至約140 mg化合物1、約110 mg至約130 mg化合物1、約115 mg至約125 mg化合物1、或約120 mg化合物1。

在一些實施態樣中，在藥學組成物中的化合物1或其藥學上的鹽具有相當於約10 mg至約120 mg化合物1、約10 mg至約40 mg化合物1、約40 mg至約70 mg化合物1、約70 mg至約120 mg化合物1、或約120 mg化合物1的量。

在一些實施態樣中，直接釋放型口服劑型為固體口服劑型，其包括例如錠劑、膠囊、膠囊型錠劑、囊袋、粉劑、粒劑、口腔分散膜。在一些實施態樣中，直接釋放型口服劑型為錠劑形式。

在一些實施態樣中，在第三態樣中的直接釋放型口服

藥學組成物可用於本發明的第一或第二態樣之方法中。

在第四態樣中，本發明提供直接釋放型口服藥學組成物，其包含：

化合物1或其藥學上的鹽(例如化合物1的tris鹽)；

填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

崩解劑(例如交聯聚維酮(crospovidone)、澱粉、預糊化澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、海藻酸鈉、交聯羧甲基纖維素鈉或羥乙酸澱粉鈉(sodium starch glycolate))，及

潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]。

在一些實施態樣中，口服藥學組成物包含微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)、羥乙酸澱粉鈉及硬脂酸鎂。

在一些實施態樣中，口服藥學組成物包含微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)、羥乙酸澱粉鈉及硬脂醯反丁烯二酸鈉。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

1.0重量%至35.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如化合物1的tris鹽)；

60重量%至95重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量

比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

0.2重量%至2.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

1.0重量%至5.0重量%之崩解劑(例如交聯聚維酮、澱粉、預糊化澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

1.0重量%至35.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如化合物1的tris鹽)；

60重量%至95重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

0.2重量%至2.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

1.0重量%至5.0重量%之崩解劑(例如羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

10.0重量%至35.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如化合物1的tris鹽)；

60重量%至90重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

0.2重量%至2.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

1.0重量%至5.0重量%之崩解劑(例如交聯聚維酮、澱粉、預糊化澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

1.0重量%至20.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如化合物1的tris鹽)；

70重量%至95重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

0.2重量%至2.0重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

1.0重量%至5.0重量%之崩解劑(例如羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

1.0重量%至20.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如化合物1的tris鹽)；

70重量%至95重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合]；

0.5重量%至1.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

2.0重量%至4.0重量%之崩解劑(例如羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

7.0重量%至18.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的

鹽(例如化合物1的 tris鹽)；

75重量%至90重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合]；

0.5重量%至1.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

2.5重量%至3.5重量%之崩解劑(例如羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

15.0重量%至35.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如15.0重量%至35.0重量%之化合物1的 tris鹽)；

60.0重量%至80.0重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合]；

1.5重量%至2.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

2.5重量%至3.5重量%之崩解劑(例如羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)。

在一些實施態樣中，口服藥學組成物包含：

化合物1或其藥學上的鹽(例如化合物1的 tris鹽)；

填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

崩解劑(例如交聯聚維酮、澱粉、預糊化澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素)；及

潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反

丁烯二酸鈉)]。

在一些實施態樣中，口服藥學組成物包含微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

1.0重量%至35.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如化合物1的tris鹽)；

60重量%至95重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

0.2重量%至2.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

1.0重量%至5.0重量%之崩解劑(例如交聯聚維酮)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

10.0重量%至35.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如化合物1的tris鹽)；

60重量%至70重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

0.2重量%至2.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

1.0重量%至5.0重量%之崩解劑(例如交聯聚維酮)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

23.0重量%至35.0重量%之化合物1或其藥學上可接受

的鹽(例如29.0重量%至32.0重量%之化合物1的tris鹽)；

60重量%至70重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

1.0重量%至2.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

2.0重量%至4.0重量%之崩解劑(例如交聯聚維酮)。

在一些實施態樣中，本發明之口服藥學組成物包含：

24.0重量%至33.0重量%之化合物1或其藥學上可接受的鹽(例如29.0重量%至32.0重量%之化合物1的tris鹽)；

62.0重量%至68.0重量%之填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合，例如約2：1之重量比的微晶纖維素與單水合乳糖之組合]；

1.5重量%至2.5重量%之潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉)]；及

2.5重量%至3.5重量%之崩解劑(例如交聯聚維酮)。

在一些實施態樣中，在藥學組成物中的化合物1或其藥學上的鹽具有相當於約10 mg至約140 mg化合物1的量，例如該量相當於約10 mg至約120 mg化合物1、約10 mg至約40 mg化合物1、約10 mg至約20 mg化合物1、約15 mg至約25 mg化合物1、約15 mg至約40 mg化合物1、約15 mg至約50 mg化合物1、約40 mg至約70 mg化合物1、約40 mg至約50 mg化合物1、約70 mg至約130 mg化合物1、約70 mg至約120 mg化合物1、約100 mg至約140 mg化合物1、約

110 mg至約130 mg化合物1、約115 mg至約125 mg化合物1、或約120 mg化合物1。

在一些實施態樣中，在藥學組成物中的化合物1或其藥學上的鹽具有相當於約10 mg至約120 mg化合物1、約10 mg至約40 mg化合物1、約40 mg至約70 mg化合物1、約70 mg至約120 mg化合物1、或約120 mg化合物1的量。

在一些實施態樣中，直接釋放型口服劑型為固體口服劑型，其包括例如錠劑、膠囊、膠囊型錠劑、囊袋、粉劑、粒劑、口腔分散膜。在一些實施態樣中，直接釋放型口服劑型為錠劑形式。

在一些實施態樣中，在本發明之藥學組成物中(或在本發明之方法中)的化合物1的tris鹽係以結晶形式存在，例如美國專利第10,208,019號所揭示的形式(參見該專利的實施例4A-01)。

在一些實施態樣中，在本發明之藥學組成物中(或在本發明之方法中)的化合物1係以非晶形式之化合物1或以非晶形式之化合物1的三(羥甲基)胺基甲烷鹽存在。非晶形式之化合物1或非晶形式之化合物1的tris鹽可藉由例如凍乾(冷凍乾燥)來製備。

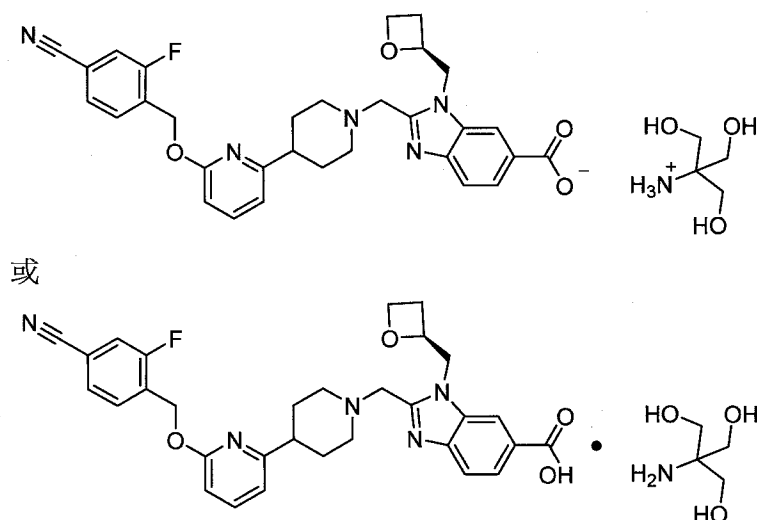
在一些實施態樣中，本發明之藥學組成物(包括在本發明之方法中所使用者)為口服液，其係使用非晶形式之化合物1或非晶形式之化合物1的tris鹽來製備。

在一些實施態樣中，在第四態樣中的直接釋放型口服藥學組成物可用於本發明之第一或第二態樣之方法中。

術語「約」通常意指在給出之值或範圍的5%內，較佳為3%內，且更佳為1%內。或者，當由熟習本技術領域者考量時，術語「約」意指在平均值之可接受的標準誤差內。

術語「三(羥甲基)胺基甲烷(tris)」意指1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-胺，亦稱為THAM、胺基丁三醇(tromethamine)、2-胺基-2-(羥甲基)丙-1,3-二醇、三(羥甲基)胺基甲烷。

化合物1的tris鹽意指使用1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-胺所製造之化合物1的鹽。三(羥甲基)胺基甲烷(tris)係與化合物1甲基部分締合。除非另有其他陳述，當提及化合物1的tris鹽時，平衡離子及化合物1具有約1:1之化學計量比(亦即0.9:1.0至1.0:0.9，例如0.95:1.00至1.00:0.95)。化合物1的tris鹽之另一化學名稱為2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-胺鎂鹽，其亦可以例如下列結構之一表示。



熟習本技術領域者能輕易地理解可使用多種命名法來命名相同的化合物(包括相同的鹽)。

藥學上可接受的鹽包括酸加成鹽及鹼鹽。

適合的酸加成鹽係自形成無毒性鹽的酸形成。實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、乙磺酸鹽(esylate)、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、單寧

酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽、1,5-萘二磺酸鹽和昔萘酸鹽(xinafoate salt)。

適合的鹼鹽係自形成無毒性鹽的鹼形成。實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、苜星(benzathine)鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、雙(2-羥乙基)胺(二乙醇胺(diolamine))鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺(meglumine)鹽、2-胺基乙醇(乙醇胺(olamine))鹽、鉀鹽、鈉鹽、2-胺基-2-(羥甲基)丙-1,3-二醇(三(羥甲基)胺基甲烷(tris)或胺基丁三醇)鹽和鋅鹽。

亦可形成酸及鹼的半鹽，例如半硫酸鹽和半鈣鹽。關於適合的鹽之綜述，參見 Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, 2002)。

藥學上可接受的鹽可以下列三種方法中之一或多者製備：

(i) 藉由將化合物與所欲酸或鹼反應；

(ii) 藉由使用所欲酸或鹼自適合的化合物之前驅物移除酸或鹼不穩定性保護基或使適合的環狀前驅物(例如內酯或內醯胺)開環；或

(iii) 藉由將化合物的一種鹽與適當的酸或鹼反應或藉助於適合的離子交換管柱而轉化成另一種鹽。

所有三種反應通常係以溶液進行。所得鹽可沉澱出及以過濾收集或可以蒸發溶劑而回收。所得鹽之離子化程度可自完全離子化至幾乎未離子化。

化合物及藥學上可接受的鹽可呈非溶劑化及溶劑化形式存在。本文所使用之術語「溶劑合物」說明包含化合物或其鹽與一或多種藥學上可接受的溶劑分子(例如乙醇)之分子複合物。當該溶劑為水時，則使用術語「水合物」。例如，本文所揭示之化合物1的tris鹽之水合物結晶形式係指包括化合物1的tris鹽及水(水合水)兩者於結晶材料/複合物之晶格中的結晶材料/複合物。

目前公認之有機水合物的分類系統為界定經隔離之部位、通道或金屬離子配位水合物的系統，參見K. R. Morris之 *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*(Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)。經隔離之部位水合物為其中水分子係藉由插入有機分子之間而彼此隔離不直接接觸的水合物。在通道水合物中，水分子係位於晶格通道內，在此與其他的水分子相鄰。在金屬離子配位水合物中，水分子係與金屬離子鍵結。

當溶劑或水為緊密結合時，複合物可具有與濕度無關的明確界定之化學計量。然而，當溶劑或水為弱結合時，如在通道溶劑合物及吸濕性化合物中，水/溶劑含量可取決於濕度及乾燥條件。在此等例子中，非化學計量將為常態。

多組分複合物(除了鹽及溶劑合物以外)亦包括在本發明之範圍內，其中藥物及至少一種其他組分係以化學計量或非化學計量之量存在。此類型之複合物包括晶籠化合物(clathrate)(藥物-主體包合複合物(drug-host inclusion

complexe))及共晶體(co-crystal)。後者通常經定義為通過非共價交互作用而結合在一起的中性分子成分之結晶複合物，但亦可能為中性分子與鹽之複合物。共晶體可藉由熔融結晶、自溶劑再結晶或將組分一起經物理研磨而製備，參見O. Almarsson和M. J. Zaworotko之Chem Commun, 17, 1889-1896(2004)。多組分複合物之概括綜述，參見Haleblian之J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288,(1975年8月)。

本發明化合物亦可以從完全非晶形至完全結晶的範圍內之連續固體狀態存在。術語「非晶形」係指其中材料不具有分子層級的長範圍有序性且取決於溫度而可能展現固體或液體之物理性質的狀態。此等材料通常不給出獨特的X-射線繞射圖案，且雖然展現固體性質，但更正式地被描述成液體。一經加熱，發生自固體性質改變成液體性質，其係以狀態改變為特徵，典型為二級改變(「玻璃轉變」)。術語「結晶」係指其中材料具有分子層級的規則有序的內部結構且給出具有明確的峰之獨特的X-射線繞射圖案之固相。此等材料當經充分加熱時亦展現液體性質，但是自固體改變成液體係以相改變為特徵，典型為一級改變(「熔點」)。

當處於適合的條件時，化合物亦可以介晶態(中間相或液晶)存在。介晶態為介於真正結晶態與真正液態(熔融或溶液)之間的中間態。由於溫度改變所引起之介晶現象被描述成「熱致性(thermotropic)」，及起因於加入第二組分(諸如水或另一溶劑)之介晶現象被描述成「溶致性

(lyotropic)」。具有形成溶致性中間相之可能性的化合物被描述成「兩親性(amphiphilic)」，且由具有離子性極性頭端基團(head group)(諸如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ )或非離子性極性頭端基團(諸如 $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ )之分子所組成。關於更多資訊，參看N. H. Hartshorne和A. Stuart之第四版 *Crystals and the Polarizing Microscope*(Edward Arnold, 1970)。

一些化合物可展現多晶形現象及/或一或多種異構現象(例如光學、幾何或互變異構現象)。本發明之結晶形式亦可經同位素標記。此等變化係依據彼等的結構特性而內含在所定義之化合物1或其鹽內，且因此在本發明之範圍內。

含有一或多個不對稱碳原子之化合物可以二或更多種立體異構物存在。在化合物含有烯基或伸烯基的情況下，有可能為幾何順式/反式(或Z/E)異構物。在結構異構物係經由低能屏障而互相轉換的情況下，可出現互變異構現象(tautomeric isomerism, tautomerism)。這在含有例如亞胺基、酮基或肟基之化合物中可呈質子互變異構現象的形式，或在含有芳族部分之化合物中可呈所謂的價互變異構現象的形式。由此得出單一化合物可展現一種類型以上的異構現象。

化合物1之特定的藥學上可接受的鹽亦可含有具有光學活性(例如d-乳酸鹽或l-離胺酸)或消旋性(例如dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸)之平衡離子。

順式/反式異構物可以熟習本技術領域者熟知的常規技術分離，例如層析術及分步結晶。

用於製備/單離個別的鏡像異構物之常規技術包括自適合的光學純前驅物之手性合成，或使用例如手性高壓液相層析術(HPLC)之消旋物(或鹽或衍生物之消旋物)解析。或者，含有手性酯之消旋性前驅物可以酵素解析法分離(參見例如A. C. L. M. Carvaho等人之Int J Mol Sci 29682-29716(2015))。在化合物含有酸或鹼部分的例子中，鹽可以光學純鹼或酸(諸如1-苯基乙胺或酒石酸)而形成。所得非鏡像異構物混合物可經分步結晶分離，且非鏡像異構性鹽中之一或兩者可以技術人員熟知的方式轉化成對應之純鏡像異構物。或者，消旋物(或消旋性前驅物)可與適合的光學活性化合物(例如醇、胺或氯甲苯)反應。所得非鏡像異構物混合物可以技術人員熟知的方式經層析術及/或分步結晶分離，以給出具有2或更多個手性中心之單一鏡像異構物的經分離之非鏡像異構物。手性化合物(及其手性前驅物)可使用層析術(通常為HPLC)在具有流動相的不對稱樹脂上以鏡像異構物濃化形式獲得，該流動相係由含有0至50體積%(通常為2體積%至20體積%)之異丙醇及0至5體積%之烷胺(通常為0.1體積%之二乙胺)的烴(通常為庚烷或己烷)所組成。以濃縮溶析液得到濃化之混合物。可利用使用亞臨界及超臨界流體之手性層析術。在本發明之一些實施態樣中有用的手性層術方法為本技術中已知(參見例如 Smith, Roger M., Loughborough University,

Loughborough, UK ; Chromatographic Science Series (1998), 75(SFC with Packed Columns), pp. 223-249 , 及其中引用的參考文獻)。在本文的一些相關實例中，管柱係自 Daicel<sup>®</sup> Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan 之子公司 Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pennsylvania, USA 獲得。

當任何消旋物結晶時，可能有兩個不同類型的晶體。第一類型為上文述及之消旋性化合物(真正消旋物)，其中產生含有等莫耳量的兩種鏡像異構物之均質形式的晶體。第二類型為消旋性混合物或晶團，其中產生具有等莫耳量的兩種形式的晶體且各包含單一鏡像異構物。雖然在消旋性混合物中存在的兩種晶體形式具有相同的物理特性，但是與真正消旋物相比，彼等可能具有不同的物理性質。消旋性混合物可以熟習本技術領域者已知的常規技術分離，參見例如 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen 之 *Stereochemistry of Organic Compounds*(Wiley, 1994)。

儘管化合物 1 及其鹽在本文已以單一互變異構物形式加以說明，但是所有可能的互變異構物形式皆包括在本發明之範圍內。

本發明包括所有藥學上可接受的經同位素標記之化合物 1 或其鹽，其中將一或多個原子經具有相同的原子數，但原子質量或質量數不同於自然界中佔優勢的原子質量或質量數之原子置換。

適合於內含在本發明化合物中之同位素的實例包括下

列之同位素：氫，諸如 $^2\text{H}$ 和 $^3\text{H}$ ；碳，諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ ；氯，諸如 $^{36}\text{Cl}$ ；氮，諸如 $^{13}\text{N}$ 和 $^{15}\text{N}$ ；及氧，諸如 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 。

特定的經同位素標記之化合物1或其鹽(例如併入放射活性同位素者)有用於藥物及/或受質組織分布研究。放射活性同位素氫(亦即 $^3\text{H}$ )及碳-14(亦即 $^{14}\text{C}$ )係鑑於彼之易併入性及現成的檢測方式而對此目的特別有用。

以較重的同位素(諸如氘，亦即 $^2\text{H}$ )取代可起因於更大的代謝穩定性而提供一些治療優勢，例如增加活體內半生期或降低劑量需求。

以正子發射同位素(諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 和 $^{13}\text{N}$ )取代可用於檢查基質受體佔有率之正子放射斷層攝影術(PET)研究。

經同位素標記之化合物通常可以熟習本技術領域者已知的常規技術或以類似於在所附實施例和製法中所述之方法使用適當的經同位素標記之試劑代替先前所使用的未經標記之試劑來製備。

依照本發明之藥學上可接受的溶劑合物包括其中結晶溶劑可經同位素取代(例如 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{d}_6$ -丙酮、 $\text{d}_6$ -DMSO)之溶劑合物。

## 投予及給藥

本發明化合物通常以有效治療如本文所述之病症的量投予。本發明化合物可以化合物本身或或者以藥學上可接

受的鹽投予。出於投予及給藥之目的，化合物本身或其藥學上可接受的鹽將簡稱為本發明化合物。

本發明化合物係由任何適合的途徑以適合於此途徑之藥學組成物形式及對所欲的治療為有效的劑量投予。本發明化合物可口服、直腸、陰道、胃腸外或局部投予。

本發明化合物可口服投予。口服投予可包含吞服，使得化合物進入胃腸道，或可使用頰內或舌下投予，藉此使化合物自嘴巴直接進入血流中。

本發明化合物及/或含有該化合物之組成物的劑量方案係基於多種因素，包括患者的類型、年齡、體重、性別和醫學狀況；病症的嚴重性；投予投徑；及所使用之特定化合物的活性。若必要時，通常可使用每天多次劑量以增加每日總劑量。

用於口服投予之組成物可以含有活性成分的錠劑形式提供，用以針對患者的症狀而調整劑量。

根據本發明之適合的個體包括哺乳動物個體。在一個實施態樣中，人類為適合的個體。人類個體可為任何性別及處於任何發育階段。

## 藥學組成物

在另一實施態樣中，本發明包含藥學組成物。此等藥學組成物包含與藥學上可接受的載劑一起呈現之本發明化合物。亦可以其他的藥理活性物質存在。本文中所使用之「藥學上可接受的載劑」包括任何及所有的溶劑、分散介

質、包衣、抗細菌劑和抗真菌劑、等滲劑和吸收延遲劑及生理上可相容的類似者。藥學上可接受的載劑的實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇及類似者中之一或多者，以及彼等之組合，且可在組成物中包括等滲劑，例如糖、氯化鈉或多元醇，諸如甘露醇或山梨醇。藥學上可接受的物質(諸如潤濕劑)或少量輔助物質(諸如潤濕劑或乳化劑、保存劑或緩衝劑)提高抗體或抗體部分的儲存壽命或有效性。

在一些實施態樣中，藥學上可接受的載劑包括一或多種選自稀釋劑/填充劑、崩解劑、黏合劑、潤濕劑及潤滑劑之組分。

本文中所使用之術語「稀釋劑或填充劑」係指用於稀釋活性藥理劑至所欲劑量及/或用作為活性藥理劑之載劑的物質。稀釋劑或填充劑的實例包括甘露醇、乳糖(包括例如單水合乳糖)、蔗糖、麥芽糊精、山梨醇、木糖醇、粉末狀纖維素、微晶纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、羥乙酸澱粉鈉、預糊化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物及/或金屬鋁矽酸鹽。

本文中所使用之術語「崩解劑」係指助長本發明之藥學組成物/調配物在水(或活體內含水流體)中崩解的物質。崩解劑的實例包括交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣(carmellose calcium)、交聯聚維酮、海藻酸、海藻酸鈉、海藻酸鉀、海藻酸鈣、離子交換樹脂、基於食物酸和鹼性

碳酸鹽組份之泡騰系統、黏土、滑石、澱粉、預糊化澱粉、羥乙酸澱粉鈉、纖維素絮(*cellulose floc*)、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、矽酸鈣、金屬碳酸鹽、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣及/或磷酸鈣。

本文中所使用之術語「黏合劑」係指增加本發明之藥學組成物/調配物的機械強度及/或可壓縮性的物質。黏合劑的實例包括聚乙烯吡咯啉酮、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、交聯之聚(丙烯酸)、阿拉伯膠(*gum arabic*)、阿拉伯膠(*gum acacia*)、黃蓍膠、卵磷脂、酪蛋白、聚乙烯醇、明膠、高嶺土、纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、矽化微晶纖維素、澱粉、麥芽糊精、糊精、微晶纖維素及/或山梨醇。

本文中所使用之術語「潤濕劑」係指增加本發明之藥學組成物/調配物之透水性的物質。在另一態樣中，術語「潤濕劑」係指增加活性藥理劑在水(或活體內含水流體)中溶解的物質。在又另一態樣中，術語「潤濕劑」係指在投予本發明之藥學組成物/調配物後增加活性藥理劑之生物可利用性的物質。潤濕劑的實例包括月桂基硫酸金屬鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚氧乙烯-烷基醚、烷基硫酸金屬鹽、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚二醇化甘油酯、四級銨胺化合物、月桂醯基聚乙二

醇甘油酯、辛醯己醯基(caprylocaproyl)聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻油醯基(linoleoyl)聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚乙氧基化植物油、聚乙氧基化固醇、聚乙氧基化膽固醇、聚乙氧基化甘油脂肪酸酯、聚乙氧基化脂肪酸酯、磺基琥珀酸酯、牛磺酸酯及/或多庫酯鈉(docusate sodium)。

本文中所使用之術語「潤滑劑」係指在加工期間有助於防止藥學調配物/組成物黏附至設備及/或在加工期間改進組成物/調配物之粉末流動的物質。潤滑劑的實例包括硬脂酸、硬脂酸金屬鹽(例如硬脂酸鎂)、硬脂醯反丁烯二酸鈉、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、山萘酸甘油酯、礦物油、植物油、石蠟、白胺酸、二氧化矽、矽酸、滑石、丙二醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚伸烷二醇及/或氯化鈉。

在一些實施態樣中，本發明之組成物包含填充劑[例如微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)或其組合]、崩解劑(例如交聯羧甲基纖維素鈉、海藻酸鈉、海藻酸鉀或羥乙酸澱粉鈉)及潤滑劑[例如硬脂酸金屬鹽(諸如硬脂酸鎂)]。在一些實施態樣中，本發明之組成物包含微晶纖維素、乳糖(例如呈單水合乳糖的形式)、羥乙酸澱粉鈉及硬脂酸鎂。

本發明之組成物可呈多種形式。該等形式包括例如液體、半固體和固體劑型，諸如液體溶液、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、粉劑、脂質體和栓劑。該形式係取決於

意欲投予模式及治療應用而定。

固體劑型之口服投予可以例如個別單元呈現，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、口含錠或錠劑，各含有預定量的藥理活性成分(API，例如化合物1或其藥學上可接受的鹽，諸如化合物1的tris鹽)。在一個實施態樣中，口服投予可呈錠劑形式。在一個實施態樣中，口服投予可呈膠囊形式。在一個實施態樣中，口服投予可呈粉劑或粒劑形式。在一個實施態樣中，口服劑型為舌下形式，諸如口含錠。在此等固體劑型中，本發明化合物慣常與一或多種佐劑組合。此等膠囊或錠劑可含有直接釋放型調配物。在其他的實施態樣中，此等膠囊或錠劑可含有控制釋放型調配物。在膠囊、錠劑和丸劑的例子中，劑型亦可包含緩衝劑或可以腸溶衣製備。

在另一實施態樣中，口服投予可呈液體劑型。用於口服投予之液體劑型包括例如含有本技術中常使用的惰性稀釋劑(例如水)之藥學上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。此等組成物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如甜味劑)及/或芳香劑。

亦可使用在藥學技術中已知的其他載劑材料及投予模式。本發明之藥學組成物可以熟知的藥劑學技術中任一者(諸如有效的調配及投予程序)製備。上文中關於有效的調配及投予程序的考量為本技術中所熟知且揭示於標準教科書中。藥物之調配討論於例如 Hoover, John E. 之 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.,

Easton, Pennsylvania, 1975 ; Liberman 等人編輯之 Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及 Kibbe 等人編輯之 Handbook of Pharmaceutical Excipients(第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999中。

### 共同投予

本發明之組成物可單獨或與其他治療劑組合使用。本發明提供如本文所定義之用途、方法或組成物中任一者，其中本文之任何實施態樣的化合物或其藥學上可接受的鹽，或該化合物或鹽之藥學上可接受的溶劑合物係與本文所討論的一或多種其他治療劑組合使用。這可能包括用於治療需要 GLP-1R 促效劑的疾病或病症之藥學組成物，其包含如本文所述之實施態樣中任一者所定義的本發明之組成物及本文所討論的一或多種其他治療劑。

二或更多種化合物「組合」投予意指所有的化合物係在足夠接近的時間內投予，使各者可在相同的時間範圍內產生生物效應。一種藥劑的存在可能改變其他化合物的生物效應。二或更多種化合物可同時、並行或依序投予。另外，同時投予可藉由在投予前混合化合物或藉由在相同的時間點但以單獨的劑型在相同或不同的投予位點上投予化合物來進行。

短語「並行投予」、「共同投予」、「同時投予」及「同時地投予」意指化合物係組合投予。

在另一實施態樣中，本發明提供治療方法，其包括將本發明化合物與一或多種其他藥學用劑組合投予，其中一或多種其他藥學用劑可選自本文所討論的藥劑。

在一個實施態樣中，本發明化合物係與抗糖尿病劑一起投予，該抗糖尿病劑包括但不限於雙胍(例如甲福明)、磺醯脲(例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲磺氮卓脲(tolazamide)、醋磺環己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopamide)、格列美吡拉或格列吡素)、噻唑啉二酮(例如匹格列酮、羅格列酮或洛貝格列酮(lobeglitazone))、格列紮(glitazar)(例如沙格列紮(saroglitazar)、阿格列紮(aleglitazar)、莫格列紮(muraglitazar)或替格列紮(tesaglitazar))、美格替耐(例如那格列奈(nateglinide)、雷帕格列奈)、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制劑(例如西他列汀、維格列汀、沙克列汀(saxagliptin)、林那列汀、吉密列汀(gemigliptin)、阿那列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀、翠拉列汀(trelagliptin)、杜特列汀或歐馬列汀(omarigliptin))、格列酮(glitazone)(例如匹格列酮、羅格列酮、貝拉格列酮(balaglitazone)、瑞沃格列酮(rivoglitazone)或洛貝格列酮)、鈉-葡萄糖連結之轉運蛋白2(SGLT2)抑制劑(例如恩格列淨、卡格列淨、達格列淨、艾格列淨(ipragliflozin)、艾格列淨(Ipragliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)、依碳酸舍格列淨(sergliflozin etabonate)、依碳酸瑞格列淨

(remogliflozin etabonate)或依格列淨)、SGLTL1抑制劑、GPR40 促效劑 (FFAR1/FFA1 促效劑，例如法斯利方 (fasiglifam))、葡萄糖依賴性促胰島素肽 (GIP)及其類似物、 $\alpha$ 葡萄糖苷酶抑制劑(例如伏格列波糖 (voglibose)、阿卡波糖或米格列醇 (miglitol))或胰島素或胰島素類似物，包括具體命名之藥劑的藥學上可接受的鹽和該藥劑及鹽之藥學上可接受的溶劑合物。

在另一實施態樣中，本發明化合物係與抗肥胖劑一起投予，該抗肥胖劑包括但不限於肽 YY或其類似物、神經肽 Y受體第2型 (NPYR2)促效劑、NPYR1或NPYR5拮抗劑、大麻素受體第1型 (CB1R)拮抗劑、脂肪酶抑制劑(例如羅氏鮮 (orlistat))、人類前胰島肽 (human proislet peptide) (HIP)、黑皮質素受體4促效劑(例如賽特美泰 (setmelanotide))、黑色素凝集激素受體1拮抗劑、類法尼醇 (farnesoid)X受體 (FXR)促效劑(例如歐貝提膽酸 (obeticholic acid))、唑尼沙胺 (zonisamide)、苯丁胺 (phentermine)(單獨或與托吡酯 (topiramate)組合)、正腎上腺素/多巴胺再吸收抑制劑(例如必博寧 (bupropion))、類鴉片受體拮抗劑(例如納曲酮 (naltrexone))、正腎上腺素/多巴胺再吸收抑制劑與類鴉片受體拮抗劑之組合(例如必博寧與納曲酮之組合)、GDF-15類似物、諾美婷 (sibutramine)、膽囊收縮素促效劑、澱粉素及其類似物(例如普蘭林肽 (pramlintide))、瘦素及其類似物(例如美曲普汀 (metroleptin))、血清素激活劑 (serotonergic agent)(例如

氯卡色林(Iorcaserin))、甲硫胺酸胺基肽酶2(MetAP2)抑制劑(例如貝洛拉尼(beloranib)或ZGN-1061)、苯甲曲秦(phenmetrazine)、安非拉酮(diethylpropion)、苜非他明(benzphetamine)、SGLT2抑制劑(例如恩格列淨、卡格列淨、達格列淨、艾格列淨(ipragliflozin)、艾格列淨(Ipragliflozin)、托格列淨、依碳酸舍格列淨、依碳酸瑞格列淨或依格列淨)、SGLTL1抑制劑、雙SGLT2/SGLT1抑制劑、纖維母細胞生長因子受體(FGFR)調節劑、AMP活化之蛋白激酶(AMPK)活化劑、生物素、MAS受體調節劑或升糖素受體促效劑(單獨或與另一GLP-1R促效劑(例如利拉魯肽、艾塞那肽、杜拉魯肽、阿必魯肽、利塞那肽或希馬魯肽)之組合)，包括具體命名之藥劑的藥學上可接受的鹽和該藥劑及鹽之藥學上可接受的溶劑合物。

在另一實施態樣中，本發明化合物係與下列中之一或多者組合投予：治療NASH之藥劑，包括但不限於PF-05221304、FXR促效劑(例如歐貝提膽酸)、PPAR $\alpha/\delta$ 促效劑(例如艾拉非諾(elafibranor))、合成脂肪酸-膽酸共軛物(例如阿拉曲(aramchol))、半胱天冬酶(caspase)抑制劑(例如恩利卡生(emricasan))、抗離胺醯基氧化酶同系物(anti-lysyl oxidase homologue)2(LOXL2)單株抗體(例如辛圖珠單抗(simtuzumab))、半乳糖凝集素(galectin)3抑制劑(例如GR-MD-02)、MAPK5抑制劑(例如GS-4997)、趨化激素受體2(CCR2)與CCR5之雙重拮抗劑(例如森尼韋若(cenicriviroc))、纖維母細胞生長因子21(FGF21)促效劑(例

如 BMS-986036)、白三烯 D4(LTD4)受體拮抗劑(例如泰魯司特(tipelukast))、菸鹼酸類似物(例如 ARI 3037MO)、ASBT抑制劑(例如沃利巴特(volixibat))、乙醯基-CoA羧酶(ACC)抑制劑(例如 NDI 010976或 PF-05221304)、己酮糖激酶(ketohexokinase)(KHK)抑制劑、二乙醯基甘油醯基轉移酶 2(DGAT2)抑制劑、CB1受體促效劑、抗CB1R抗體或細胞凋亡訊號調控激酶 1(ASK1)抑制劑，包括具體命名之藥劑的藥學上可接受的鹽和該藥劑及鹽之藥學上可接受的溶劑合物。

可與本發明化合物組合用於治療本文所述之疾病或疾患的一些具體化合物包括：

4-(4-(1-異丙基-7-側氧基-1,4,6,7-四氫螺[吡啶-5,4'-哌啶]-1'-羰基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酸，其為選擇性 ACC 抑制劑的實例且在美國專利第 8,859,577 號(其為國際申請案第 PCT/IB2011/054119 號之美國階段)的實施例 9 中以游離酸製得，將其揭示內容出於所有目的以引用方式全部併入本文。4-(4-(1-異丙基-7-側氧基-1,4,6,7-四氫螺[吡啶-5,4'-哌啶]-1'-羰基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酸之晶形(包括無水單-三(羥甲基)胺基甲烷(tris)形式(形式 1)和單-tris 鹽之三水合物(形式 2))揭示於國際 PCT 申請案第 PCT/IB2018/058966 號，將其揭示內容出於所有目的以引用方式全部併入本文以供參考；

(S)-2-(5-((3-乙氧基吡啶-2-基)氧基)吡啶-3-基)-N-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-5-甲醯胺或其藥學上可接受的鹽及其固

體結晶形式(形式1和形式2)為美國專利第10,071,992號的實施例1中所述之DGAT2抑制劑的實例，將其揭示內容出於所有目的以引用方式全部併入本文以供參考；

[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基]-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基]乙酸或其藥學上可接受的鹽(包括其游離酸結晶形式)為己酮糖激酶(KHK)抑制劑的實例且說明於美國專利第9,809,579號的實施例4中，將其揭示內容出於所有目的以引用方式全部併入本文以供參考；及

FXR促效劑托品費索(Tropifexor)或其藥學上可接受的鹽說明於美國專利第9,150,568號的實施例1-1B中，將其揭示內容出於所有目的以引用方式全部併入本文以供參考。

該等藥劑及本發明化合物可與藥學上可接受的媒劑組合，諸如鹽水、林格(Ringer)氏溶液、葡萄糖溶液及類似者。特別的劑量方案(亦即劑量、時程及重複次數)係取決於特別的個體及該個體的病史而定。

可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所使用的劑量及濃度下對接受者無毒性，且可包含緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽和其他的有機酸；鹽，諸如氯化鈉；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；保存劑(諸如氯化十八烷基二甲基苄銨、氯化六甲雙銨(hexamethonium chloride)、羥基氮苯胺、氯化苄乙氧銨、酚、丁醇或苄醇、對羥苯甲酸烷酯(諸如對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇和間-甲酚)；低分子量(少於約10個

殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白(Ig)；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；鹽形成平衡離子，諸如鈉；金屬複合物(例如Zn-蛋白質複合物)及/或非離子性界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

含有該等藥劑及/或本發明化合物之脂質體係以本技術中已知的方法製備，諸如美國專利第4,485,045號和第4,544,545號中所述。具有提高的循環時間之脂質體揭示於美國專利第5,013,556號中。特別有用的脂質體可藉由逆相蒸發方法以包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及經PEG衍生之磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂質組成物而產生。脂質體經擠壓通過限定孔徑大小的過濾器以產出具有所欲直徑之脂質體。

亦可將該等藥劑及/或本發明化合物包覆在例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備之微膠囊中，例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，其可分別為膠體藥物投遞系統(例如脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子和奈米膠囊)或粗滴乳液。此等技術係揭示於Remington之The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing(2000)中。

可使用持續釋放型製劑。持續釋放型製劑之適合的實例包括含有化合物1或其藥學上可接受的鹽之固體疏水性

聚合物的半透性基質，該基質係呈成形物件的形式，例如膜或微膠囊。持續釋放型基質的實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與7-L-麩胺酸乙酯之共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-羥乙酸共聚物(諸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-羥乙酸共聚物及乙酸柳菩林(leuprolide acetate)所組成之可注射微球)中所使用者)、蔗糖乙酸異丁酯及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

用於靜脈內投予之調配物必須為無菌的。這係藉由例如通過無菌過濾薄膜過濾而輕易地實現。通常將本發明化合物放入具有無菌出入口的容器中，例如具有以皮下注射針可刺穿的塞子之靜脈內溶液袋或小瓶。

適合的乳液可使用市場上可取得的脂肪乳劑(諸如Intralipid™、Liposyn™、Infonutrol™、Lipofundin™和Lipiphysan™)製備。可將活性成分溶解在預混合之乳劑組成物中，或者可將其溶解在油中(例如大豆油、紅花子油、棉籽油、芝麻油、玉米油或杏仁油)及在與磷脂(例如卵磷脂、大豆磷脂或大豆卵磷脂)及水混合時形成乳液。應理解可添加其他成分(例如甘油或葡萄糖)以調整乳液的滲壓性。適合的乳液通常含有至多20%之油，例如介於5與20%之間。脂肪乳劑可包含介於0.1與1.0 μm之間，特別為0.1與0.5 μm之間的脂肪小滴，且具有5.5至8.0之範圍的pH。

乳液組成物可為藉由將本發明化合物與Intralipid™或

其組分(大豆油、卵磷脂、甘油及水)混合而製備之組成物。

用於吸入或吹入之組成物包括在藥學上可接受的水性或有機溶劑或彼之混合物中的溶液和懸浮液，及粉劑。液體或固體組成物可含有如上文提出之適合的藥學上可接受的賦形劑。在一些實施態樣中，組成物係經口或鼻呼吸途徑投予以達局部或全身性效應。在較佳的藥學上可接受的無菌溶劑中的組成物可藉由使用氣體而氣霧化。氣霧化溶液可自氣霧化裝置直接吸入，或氣霧化裝置可附著至面罩、塞條(tent)或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉劑組成物可自以適當的方式投遞調配物之裝置投予，較佳地經口或鼻。

### 套組

本發明之另一態樣提供套組，其包含本發明之藥學組成物。除了本發明之藥學組成物以外，套組可包括診斷或治療劑。套組亦可包括用於診斷或治療方法之用法說明。在一些實施態樣中，套組包括本發明之藥學組成物及診斷劑。在其他的實施態樣中，套組包括藥學組成物及用於診斷方法之用法說明。

在又另一實施態樣中，本發明包含適用於執行本文所述之治療方法的套組。在一個實施態樣中，套組含有足夠的量以進行本發明之方法的固體形式中之一或多者。在另一實施態樣中，套組包含足夠的量以進行本發明

之方法的本發明之一或多種固體形式及用於劑量之容器。

## 【實施方式】

### 實施例

下列的實施例例證本發明之口服組成物/調配物及方法。

#### 實施例 1. 直接釋放型 (IR) 錠劑之製備

製備 1 mg、10 mg、50 mg 和 100 mg 之劑量強度的化合物 1 的 tris 鹽之直接釋放型 (IR) 無包膜錠劑 [以毫克表示之劑量強度重量為相當於化合物 1 的重量]。

該等錠劑的組成顯示於表 1-1 至 1-4 中。

表 1-1. 化合物 1 的 tris 鹽 IR 錠劑 1 mg 之組成

成分名稱	功能	單位配方
化合物 1 的 tris 鹽	活性成分	1.218 mg
微晶纖維素	填充劑	63.188mg
單水合乳糖	填充劑	31.594mg
羥乙酸澱粉鈉	崩解劑	3.000 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	1.000 mg
錠劑總重量		100 mg

表 1-2. 化合物 1 的 tris 鹽 IR 錠劑 10 mg 之組成

成分名稱	功能	單位配方
化合物 1 的 tris 鹽	活性成分	12.180 mg
微晶纖維素	填充劑	55.880 mg
單水合乳糖	填充劑	27.940 mg
羥乙酸澱粉鈉	崩解劑	3.000 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	1.000 mg
錠劑總重量		100 mg

表1-3. 化合物1的tris鹽IR錠劑50 mg之組成

成分名稱	功能	單位配方
化合物1的tris鹽	活性成分	60.901 mg
微晶纖維素	填充劑	471.399 mg
單水合乳糖	填充劑	235.700 mg
羥乙酸澱粉鈉	崩解劑	24.000 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	8.000 mg
錠劑總重量		800 mg

表1-4. 化合物1的tris鹽IR錠劑100 mg之組成

成分名稱	功能	單位配方
化合物1的tris鹽	活性成分	121.803 mg
微晶纖維素	填充劑	430.798 mg
單水合乳糖	填充劑	215.399 mg
羥乙酸澱粉鈉	崩解劑	24.000 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	8.000 mg
錠劑總重量		800 mg

### 製備 IR 錠劑之方法

進行下列的步驟以製備 IR 錠劑。

1. 將約一半的微晶纖維素摻合。
2. 將化合物1的tris鹽添加至微晶纖維素中，隨後添加單水合乳糖及羥乙酸澱粉鈉，且混合。
3. 將摻合物研磨且將剩餘量的微晶纖維素通過研磨機。將經研磨之粉末摻合。
4. 添加顆粒內的硬脂酸鎂且摻合。
5. 壓實且研磨，接著摻合。
6. 添加顆粒外的硬脂酸鎂且摻合。
7. 使用適合的壓錠機壓製。

實施例 1B. 另外的直接釋放型 (IR) 錠劑之製備

製備 100 mg 之劑量強度的化合物 1 的 tris 鹽之另外的直接釋放型 (IR) 無包膜錠劑 [以毫克表示之劑量強度重量為相當於化合物 1 的重量]。該等錠劑的組成顯示於表 1-5、1-6 和 1-7 中。該等錠劑係使用類似於實施例 1 之方法製備 (所使用之崩解劑為羥乙酸澱粉鈉或交聯聚維酮)。

表 1-5. 化合物 1 的 tris 鹽之直接壓縮型 (DC) IR 錠劑 100 mg 之組成

成分名稱	功能	單位配方
化合物 1 的 tris 鹽	活性成分	121.803 mg
微晶纖維素	填充劑	172.132 mg
單水合乳糖	填充劑	86.065 mg
羥乙酸澱粉鈉	崩解劑	12.000 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	8.000 mg
錠劑總重量		400 mg

表 1-6. 化合物 1 的 tris 鹽之直接壓縮型 (DC) IR 錠劑 100 mg 之組成

成分名稱	功能	單位配方
化合物 1 的 tris 鹽	活性成分	121.803 mg
微晶纖維素	填充劑	172.132 mg
單水合乳糖	填充劑	86.065 mg
交聯聚維酮	崩解劑	12.000 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	8.000 mg
錠劑總重量		400 mg

表 1-7. 化合物 1 的 tris 鹽之直接壓縮 (DC) 的 IR 錠劑 100 mg 之組成

成分名稱	功能	單位配方
化合物 1 的 tris 鹽	活性成分	121.803 mg
微晶纖維素	填充劑	172.132 mg
單水合乳糖	填充劑	86.065 mg
交聯聚維酮	崩解劑	12.000 mg
硬脂酸反丁烯二酸鈉	潤滑劑	8.000 mg
錠劑總重量		400 mg

## 實施例 2. 控制釋放型 (CR) 錠劑之製備

製備 50 mg 之劑量強度的化合物 1 的 tris 鹽之控制釋放

型 (CR) 包膜錠劑 [以毫克表示之重量為相當於化合物 1 的重量]。

此 CR 錠劑之組成顯示於表 2-1 中。

表2-1. 化合物1的tris鹽CR錠劑(相當於50 mg化合物1)之組成

成分名稱	功能	單位配方 (mg)
核心錠劑		
化合物1的tris鹽	活性成分	60.901
聚環氧乙烷 (200,000分子量)	包覆聚合物	335.099
硬脂酸鎂	潤滑劑	4.000
活性層總重量		400.000
聚環氧乙烷 (5,000,000分子量)	膨脹劑	108.400
氯化鈉	滲透原(Osmogen)	60.000
微晶纖維素	製錠助劑	30.000
硬脂酸鎂	潤滑劑	1.000
FD&C藍鋁色澱#2	著色劑	0.600
膨鬆層總重量		200.000
雙層核心錠劑總重量		600.000
乙酸纖維素	控制釋放	42.500
聚乙二醇3350	控制釋放	7.500
丙酮 <sup>a</sup>	加工助劑	根據需要
純化水 <sup>a</sup>	加工助劑	根據需要
滲透包衣總重量		50.000
總錠劑重量		<b>650.000 mg</b>

<sup>a</sup> 在加工期間移除

## 製備 CR 錠劑之方法

進行下列的步驟以製備 CR 錠劑 (參見圖 2)。

### 活性層

1. 使用055R篩網執行化合物1的tris鹽、聚環氧乙烷及一部分的硬脂酸鎂之摻合-研磨-摻合製程。

2. 利用碾壓方式乾燥來自步驟1的顆粒狀混合物。

3. 添加顆粒外的硬脂酸鎂且摻合混合物，以產出活性層顆粒。

#### 膨脹層

4. 使用055R篩網執行聚環氧乙烷、微晶纖維素、氯化鈉及FD&C藍鋁色澱#2之摻合-研磨-摻合製程。

5. 添加硬脂酸鎂且摻合混合物，以產出膨脹層摻合物。

#### 雙層錠劑

6. 將活性層與膨脹層壓縮成雙層核心。

7. 將雙層核心使用適合的盤式包覆機(pan coater)進行薄膜包覆以生產滲透膜。

8. 將錠劑在盤式乾燥器中乾燥以移除任何殘留量的加工溶劑。

9. 使用適合的雷射在雙層錠劑的活性層面上產生釋藥口(delivery port)。

實施例3. 化合物1(其tris鹽形式)之臨床研究(劑量指導研究)

此研究為化合物1(其tris鹽形式)在具有基於甲福明單一療法背景之患有的第2型糖尿病(T2DM)的參與者中的隨機、雙盲(申辦者開放)、平行、安慰劑對照、多次口服劑

量遞增研究。

在此研究中，總共98位參與者接受口服劑量的化合物1(其 tris 鹽形式)或匹配的安慰劑經28天。總共約12位參與者以3：1之隨機比例入選於各分組中(9位活性物及3位安慰劑)且8個分組入選於研究中。參與者係在第-2天或之前進入臨床研究單位(CRU)且在第30天完成所有評定後由主要研究員判斷而允許離開。對各個參與者自篩選訪視至現場追蹤訪視的總參與期間為約15週。追蹤訪視及追蹤聯絡(以打電話進行)分別發生在第1天以第一劑研究產品後之35至42天內及56至63天內。在研究完成前中斷的參與者可由主要研究員及申辦者判斷而予以替換。92位參與者完成住院研究。

將所有分組的計劃滴定方案及劑量範例列示於表2-1中。

QD：每天一次

BID：每天兩次

表2-1. 滴定方案及劑量範例(化合物I(其tris鹽形式)或匹配的安慰劑)																																											
研究日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28															
分組 1	15 mg BID IR																																										
分組 2	50 mg BID IR																																										
分組 3	20 mg BID IR		40 mg BID IR		50 mg BID IR		70 mg BID IR		70 mg BID IR																																		
分組 4	20 mg BID IR		40 mg BID IR		60 mg BID IR		80 mg BID IR		100 m BID IR		120 mg BID IR																																
分組 5	5 mg BID IR																																										
分組 6 (緩慢滴定)	10 mg BID IR		20 mg BID IR		40 mg BID IR		60 mg BID IR		80 mg BID IR		100 mg BID IR		120 mg BID IR																														
分組 7	50 mg QD CR																																										
分組 8	10 mg QD IR		20 mg QD IR		30 mg QD IR		40 mg QD IR		60 mg QD IR		80 mg QD IR		100 mg QD IR		120 mg QD IR																												

納入的診斷及主要標準：此研究的族群為患有T2DM之無生育可能性的女性參與者及/或男性參與者，具有HbA1c $\geq$ 7.0%及 $\leq$ 10.5%，其服用甲福明作為其唯一抗高血糖治療，且患有T2DM的參與者在知情同意及篩選時為18與70歲之間，具有24.5至45.4 kg/m<sup>2</sup>之身體質量指數(BMI)且總體重 $>$ 50 kg(110 lb)。甲福明劑量的需求為每天 $\geq$ 500 mg，且是在篩選訪視前至少2個月為穩定的需求劑量，且是在CRU中根據患者的基線給藥方案投予。

研究治療：化合物1(其tris鹽形式)係以1 mg、10 mg、50 mg和100 mg直接釋放型(IR)錠劑或50 mg控制釋放型(CR)錠劑(參見實施例1和2)經口服投予供應。亦提供匹配的安慰劑錠劑(2：1之微晶纖維素：乳糖)。

## 結果

受試者的配置及人口統計學：將總共98位參與者隨機且分配接受研究治療，且92位參與者完成研究。中斷研究的6位參與者中，2位參與者係由於治療相關的治療後引發AE(TEAE)而中斷：1位在化合物1(其tris鹽形式)15 mg每天兩次(BID)組中的參與者係由於頭痛的中度TEAE而中斷研究，及1位在化合物1(其tris鹽形式)50 mg BID組中的參與者係由於食慾減退、噁心、嘔吐的中度TEAE及疲勞的輕度TEAE而中斷研究。另外，1位在化合物1(其tris鹽形式)50 mg BID組中的參與者係由於參與者退出而中斷及3位在化合物1(其tris鹽形式)200 mg每天一次(QD)CR組中的

參與者係由於其他原因而中斷。所有的研究中斷皆發生在治療階段。

人口統計學特徵及身體量測值在給藥組之間大致上是可比較的。98位隨機參與者係由51位男性(52%)及47位女性(48%)所組成。大多數參與者為白人(70, 71.4%)。61位(61, 62.2%)參與者為西班牙裔或拉丁裔。所有參與者的平均年齡為57.4歲(範圍：37至70歲)。平均體重為92.4 kg(範圍：50.2至138.9 kg)。平均BMI為32.9 kg/m<sup>2</sup>(範圍：25.0至43.0 kg/m<sup>2</sup>)。所有參與者的T2DM之平均持續期間為9.5年(範圍：0.3至29.1年)，及研究族群之基線平均HbA1c為8.3%(範圍：8.01至8.61%)。

安全性結果：

#### (A)不良事件

在研究中的83位參與者(84.7%)總共報告319次所有因果性TEAE，其中262次(262/319：82.1%)TEAE被認為與治療相關。兩(2)位參與者在研究期間經歷2次嚴重的TEAE，其中1次發生在給藥期間且被認為與治療相關，另一次發生在追蹤期間(亦為SAE)且被認為與治療不相關。沒有死亡。一(1)次SAE發生在研究報告期間內(與治療不相關且如先前所述)。另一次SAE(亦與治療不相關)係在研究報告期間外由同一位參與者報告且不紀錄在臨床數據庫中。

總共2位參與者係由於TEAE而中斷研究，及2位參與者係由於TEAE而中斷研究藥物，但仍繼續於研究中。九

(9)位參與者係由於TEAE而減少劑量或暫時中斷：1位在安慰劑組，4位在50 mg BID組，1位在120 mg BID組，2位在120 mg BID緩慢滴定組及1位在200 mg QD CR組。

化合物1(其tris鹽形式)10 mg BID和15 mg BID組分別具有8和16次事件之最少的所有因果性TEAE次數。120 mg BID緩慢滴定組具有50次事件之最多的所有因果性TEAE次數。在化合物1(其tris鹽形式)120 mg BID緩慢滴定組中報告一(1)次SAE(與治療不相關)及2次嚴重的TEAE(1次與治療相關及1次與治療不相關)。安慰劑、50 mg BID、70 mg BID、120 mg BID、120 mg QD和200 mg QD CR組分別報告44、45、31、43、35和47次TEAE。

以系統器官分類(SOC)之最常報告的所有因果性TEAE為胃腸道疾病(報告佔所有參與者的73.5%)及神經系統疾病(33.7%)。基於首選語(preferred term)(PT)之最常報告的所有因果性TEAE為噁心(49.0%)、消化不良(32.7%)、嘔吐(26.5%)、腹瀉(24.5%)、頭痛(23.5%)和便秘(20.4%)。除了10 mg BID組(33.3%)以外，在各劑量組中的胃腸道疾病類別之所有因果性TEAE的發生率皆比安慰劑組的發生率(52.0%)高。

大多數的所有因果性TEAE(319次中之294次)在嚴重程度上為輕度。二十三(23)次TEAE為中度，其中18次TEAE被認為與治療相關。在120 mg BID緩慢滴定組中報告兩(2)次嚴重的TEAE，其中1次被認為與治療相關。

在120 mg BID組中的一(1)位參與者在錯過一餐或零食

後經歷輕度的低血糖，其為自限性的且被認為與治療相關。

### (B) 臨床實驗室評估

最常見的實驗室異常(與基線異常無關)為血色素A1C( $\%$ ) $>1.3\times$ 正常上限(ULN)(45, 48.9%)，其基於研究的合格標準是預期的。其他常見的實驗室異常包括活化部分凝血酶時間 $>1.1\times$ ULN(40, 40.8%)，及尿液葡萄糖 $\geq 1$  mg/dL(36, 36.7%)，其與安慰劑相比似乎沒有失衡。

### (C) 生命體徵

在所有治療組之間中，符合預先指定的分類分析標準之最常報告的基線後生命體徵為39位參與者的仰臥收縮壓(BP)下降 $\geq 30$  mmHg及24位參與者的仰臥舒張壓(BP)下降 $\geq 20$  mmHg。沒有參與者符合預先指定的脈搏率標準，其值為 $< 40$  bpm及 $> 120$  bpm。以分類分析在生命體徵異常的頻率方面沒有明顯的劑量相關性增加。

與安慰劑相比，在第1、14、21和28天，以化合物1(其tris鹽形式)961治療增加之脈搏率通常在第28天觀察到比第1天增加更多。在第1天至第28天的給藥間隔內，化合物1(其tris鹽形式)的各種劑量之間的脈搏率的平均時間匹配雙差異係在 $-6.4$ 至 $11.8$  bpm之範圍內，相較於安慰劑中的 $-6.4$ 至 $-0.8$  bpm之範圍。雖然觀察到該等增加的脈搏率，但沒有報告與脈搏率相關的AE，且沒有發生 $>120$

bpm之脈搏率。

#### (D)ECG

總共5位參與者報告基線後ECG(心電圖)數據，其符合 $>450$ 及 $\leq 480$ 之總QTcF間隔(基於Fridericia的校正公式校正之心率的QT間隔)或 $>30$ 及 $\leq 60$ 之相對基線的變化之預先指定的標準，其中2位發生在安慰劑組中及其中3位發生在化合物1(其tris鹽形式)之計劃治療組中。該等事件為自限性的且不需要干預。沒有數據符合PR間隔 $\geq 300$  msec或QRS持續期間 $\geq 140$  msec的標準，且以分類分析在ECG異常的頻率方面沒有明顯的劑量相關性增加。在隨意的化合物1(其tris鹽形式)組(化合物1(其tris鹽形式)120 mg BID緩慢滴定、120 mg QD及200 mg QD CR組)中沒有ECG異常。沒有ECG異常報告為AE且沒有任何ECG結果被研究員報告為具有臨床意義。

在患有T2DM的成年參與者中，遞增、多次口服劑量的化合物1(其tris鹽形式)通常為安全的且耐受性良好。最常報告的所有因果性TEAE為噁心、消化不良、嘔吐、腹瀉、頭痛和便秘。

在安全性實驗室試驗、生命體徵或ECG參數方面沒有隨著化合物1(其tris鹽形式)劑量的增加而在臨床上顯著的不利趨勢。

#### 藥物動力學評估

在時間 0 至時間 24 小時之血漿濃度時間輪廓下的化合物 1(其 tris 鹽形式)血漿藥物動力學參數面積(AUC<sub>24</sub>)、在 24 小時間隔內觀察到的最大濃度(C<sub>max</sub>)、及 C<sub>max</sub>的時間(T<sub>max</sub>)係在第 1 天及多次劑量投予後，對各參與者及治療使用濃度-時間數據之非房室模型分析來計算。

C <sub>max</sub>	在 24 小時間隔內觀察到的最大濃度
C <sub>max1</sub>	在給藥間隔 $\tau_1=0$ 至 10 小時期間的最大血漿濃度
T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub> 的時間
T <sub>max1</sub>	C <sub>max1</sub> 的時間
t <sub>1/2</sub>	終末半生期
HbA1c	糖化血色素
AUC	在曲線下的面積
AUC <sub>24</sub>	在時間 0 至時間 24 小時之血漿濃度濃度時間輪廓下的面積
BMI	身體質量指數 身體質量指數(kg/m <sup>2</sup> )經定義為體重(kg)/[身高(cm)×0.01] <sup>2</sup>

在第 1 天以單一口服劑量的化合物 1(其 tris 鹽形式)後，QD 及 BID 方案的 IR 調配物之吸收係發生在給藥後 2.0 至 4.0 小時之中位 T<sub>max</sub> 及 T<sub>max1</sub>。

基於劑量標準化平均 AUC<sub>24</sub> 值的第 1 天暴露量對於 IR 調配物在 BID 及 QD 治療組之間似乎成近似劑量的比例。在第 28 天，投予 BID IR 調配物治療的分組之 AUC<sub>24</sub> 及 C<sub>max</sub> 係以近似劑量比例方式增加。

在 BID 及 QD IR 治療的第 28 天之平均 C<sub>max</sub> 及 C<sub>max1</sub> 值達到給藥後 3 至 10 小時之中位 T<sub>max</sub> 及 T<sub>max1</sub>，而 CR 調配物治療(分組 7)的吸收較慢，具有給藥後 14 小時之中位 T<sub>max</sub>。在所有治療組之間的平均 t<sub>1/2</sub> 值係在介於 4.7 至 8.1 小時之間的範圍內，且在各種治療、方案或所投予之劑量之間未觀察到明顯的趨勢。CR 調配物在第 14 天展現比 IR 調配物所觀察

到的暴露量低約50%(AUC<sub>24</sub>及C<sub>max</sub>)，然而在第28天的暴露量與IR調配物治療所觀察到的暴露量相似。化合物1之尿液回收率低，在尿液中<0.1%之回收劑量在第28天仍未改變。

#### FPG、MDG、HbA1C及體重量測值

將在基線(第-1天)及在第28天(以顯示相對基線的變化)的空腹血糖(FPG)、24小時平均每日血糖(MDG)、HbA1C及體重之量測值顯示於表2-2至2-5中。

基線經定義為在第-1天的量測值(MDG、FPG、HbA1c或體重)。

隨機治療代表第28天的標的劑量。

基線僅限於自基線起至關注之時間點的變化值未缺失之受試者。

表2-2. 以隨機治療之平均每日血糖(mg/dL)的基線及相對基線的變化(CFB)之總結。

研究日	隨機治療	N	基線 (SD)	平均 CFB (SD)
第28天	安慰劑	25	183.9 (38.30)	-20.5 (27.20)
	化合物1(其tris鹽形式)10mg BID	9	189.9 (20.64)	-53.3 (21.80)
	化合物1(其tris鹽形式)15mg BID	8	225.4 (38.78)	-85.9 (31.62)
	化合物1(其tris鹽形式)50mg BID	8	190.2 (29.39)	-48.7 (36.29)
	化合物1(其tris鹽形式)70mg BID	9	218.5 (45.89)	-101.6 (44.26)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg BID	9	219.0 (32.42)	-105.9 (33.64)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg BID緩慢滴定	9	179.9 (36.69)	-68.6 (34.23)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg QD	8	188.8 (24.85)	-70.9 (23.65)
	化合物1(其tris鹽形式)200mg QD控制釋放	7	225.2 (44.80)	-102.8 (42.56)

呈現出所觀察到的數據。平均每日血糖 (MDG) 經定義為  $AUC_{24}/24$ 。

表2-3. 以隨機治療之空腹血糖(mg/dL)的基線及相對基線的變化(CFB)之總結。

研究日	隨機治療	N	基線 (SD)	平均 CFB (SD)
第28天	安慰劑	25	167.6 (32.5)	-24.8 (33.4)
	化合物1(其tris鹽形式)10mg BID	9	158.3 (23.3)	-34.3 (37.7)
	化合物1(其tris鹽形式)15mg BID	8	198.4 (33.1)	-66.6 (27.2)
	化合物1(其tris鹽形式)50mg BID	8	168.1 (34.9)	-34.5 (47.0)
	化合物1(其tris鹽形式)70mg BID	9	186.3 (32.0)	-80.6 (37.2)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg BID	9	196.9 (26.1)	-89.7 (30.0)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg BID 緩慢滴定	9	176.3 (44.0)	-75.1 (43.2)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg QD	8	179.9 (28.5)	-48.3 (42.8)
	化合物1(其tris鹽形式)200mg QD控制釋放	7	195.3 (37.5)	-77.3 (44.7)

表2-4. 以隨機治療之HbA1c(%)的基線及相對基線的變化(CFB)。

研究日	隨機治療	N	基線 (SD)	平均 CFB (SD)
第28天	安慰劑	25	8.0 (0.8)	-0.4 (0.4)
	化合物1(其tris鹽形式)10mg BID	9	8.2 (0.6)	-0.8 (0.5)
	化合物1(其tris鹽形式)15mg BID	8	8.6 (0.6)	-0.9 (0.3)
	化合物1(其tris鹽形式)50mg BID	8	8.3 (0.9)	-1.2 (0.6)
	化合物1(其tris鹽形式)70mg BID	9	8.3 (0.6)	-1.2 (0.3)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg BID	9	8.5 (1.0)	-1.2 (0.6)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg BID 緩慢滴定	9	8.2 (0.7)	-1.2 (0.5)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg QD	8	8.2 (1.0)	-1.0 (0.6)
	化合物1(其tris鹽形式)200mg QD控制釋放	7	8.6 (0.9)	-1.1 (0.4)

表2-5. 以隨機治療之體重(Kg)的基線及相對基線的變化(CFB)之總結。

研究日	隨機治療	N	基線 (SD)	平均 CFB (SD)
第28天	安慰劑	25	94.26 (17.74)	-1.9 (2.3)
	化合物1(其tris鹽形式)10mg BID	9	99.90 (12.44)	-2.8 (1.8)
	化合物1(其tris鹽形式)15mg BID	8	93.60 (22.47)	-2.4 (2.0)
	化合物1(其tris鹽形式)50mg BID	8	88.24 (13.91)	-2.4 (2.3)
	化合物1(其tris鹽形式)70mg BID	9	86.08 (18.64)	-4.0 (2.0)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg BID	9	101.34 (17.51)	-7.9 (3.5)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg BID 緩慢滴定	9	88.01 (19.89)	-5.5 (2.7)
	化合物1(其tris鹽形式)120mg QD	8	84.88 (15.50)	-4.3 (3.3)
	化合物1(其tris鹽形式)200mg QD控制釋放	7	92.29 (18.01)	-3.1 (2.1)

如表 2-2 至 2-4 所示，化合物 1(其 tris 鹽形式)顯示第 28 天顯著降低的 FPG、MDG、HbA1c 及體重，在每天兩次 70 mg 至 120 mg 之較高劑量下具有增加的效力。

將本文所述及之所有專利、專利申請案及參考文獻以引用的方式全部併入本文。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽用於製造供治療人類的第2型糖尿病(T2DM)的藥劑之用途，其中該藥劑係呈口服劑型。

【請求項2】如請求項1之用途，其中該藥劑係呈直接釋放型固體劑型。

【請求項3】如請求項1或2之用途，其中該藥劑係呈直接釋放型錠劑劑型。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥劑包含2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽，其量相當於約10 mg至約140 mg之2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸。

【請求項5】如請求項1至3中任一項之用途，其中在該藥劑中的該2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽為2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸之tris鹽(三(羥甲基)胺基甲烷鹽)。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之用途，其中該藥劑係每天投予兩次。

【請求項7】如請求項6之用途，其中該每天兩次投予係間隔至少約8小時。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之用途，其中該治療D2TM包含改善血糖控制。

【請求項9】一種2-[(4-{6-[(4-氟基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽用於製造供人類的體重管理控制或治療肥胖症或體重過重的藥劑之用途，其中藥劑係呈固體口服劑型。

【請求項10】如請求項9之用途，其中該藥劑包含2-[(4-{6-[(4-氟基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上的鹽，其量相當於約10 mg至約140 mg之2-[(4-{6-[(4-氟基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸。

【請求項11】如請求項9或10之用途，其中該藥劑係每天投予兩次。

【請求項12】如請求項11之用途，其中該每天兩次投予係間隔至少約8小時。

【請求項13】一種直接釋放型口服藥學組成物，其包含2-[(4-{6-[(4-氟基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸

或其藥學上的鹽。

【請求項 14】一種直接釋放型口服藥學組成物，其包含：

2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上可接受的鹽；

填充劑；

崩解劑；及

潤滑劑。

【請求項 15】如請求項 14 之藥學組成物，其中：

該 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上可接受的鹽為 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸之 tris 鹽；

該填充劑包含微晶纖維素、乳糖或其組合；

該崩解劑為羥乙酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)；  
及

該潤滑劑為硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項 16】如請求項 14 之藥學組成物，其中：

該 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上可接受的鹽為 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基

甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸之 tris 鹽；

該填充劑包含微晶纖維素、乳糖或其組合；

該崩解劑為交聯聚維酮(crospovidone)；及

該潤滑劑為硬脂酸鎂或硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項17】如請求項14或15之藥學組成物，其中：

該 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸或其藥學上可接受的鹽佔約 1.0 重量%至約 35.0 重量%；

該填充劑佔約 60 重量%至約 95 重量%；

該崩解劑佔約 1.0 重量%至約 5.0 重量%；及

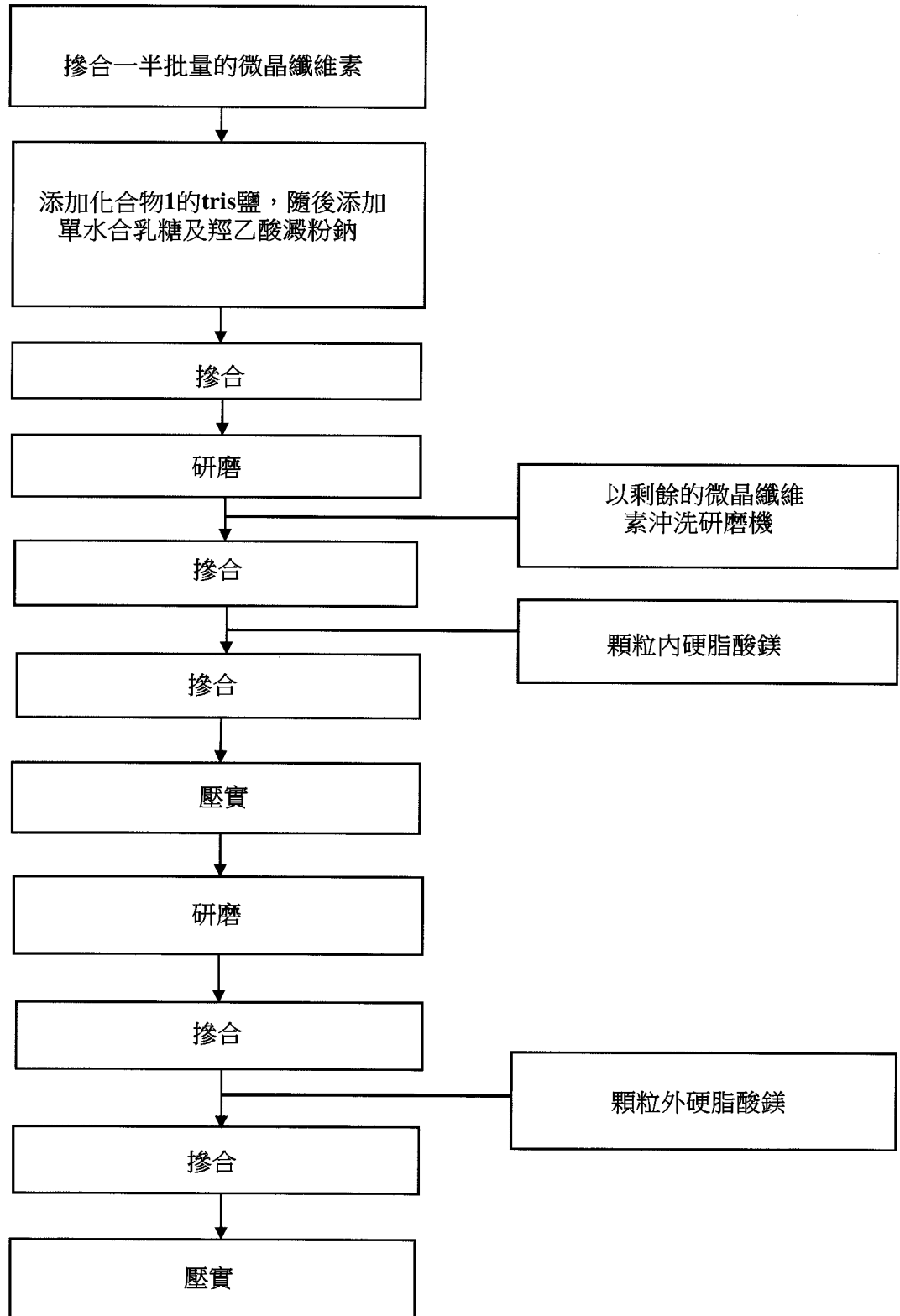
潤滑劑佔約 0.2 重量%至約 2.5 重量%。

【請求項18】如請求項13至17中任一項之藥學組成物，其中該組成物包含 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸之 tris 鹽，其量相當於約 10 mg 至約 120 mg 之 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苄基)氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧雜環丁烷-2-基甲基]-1H-苯並咪唑-6-甲酸。

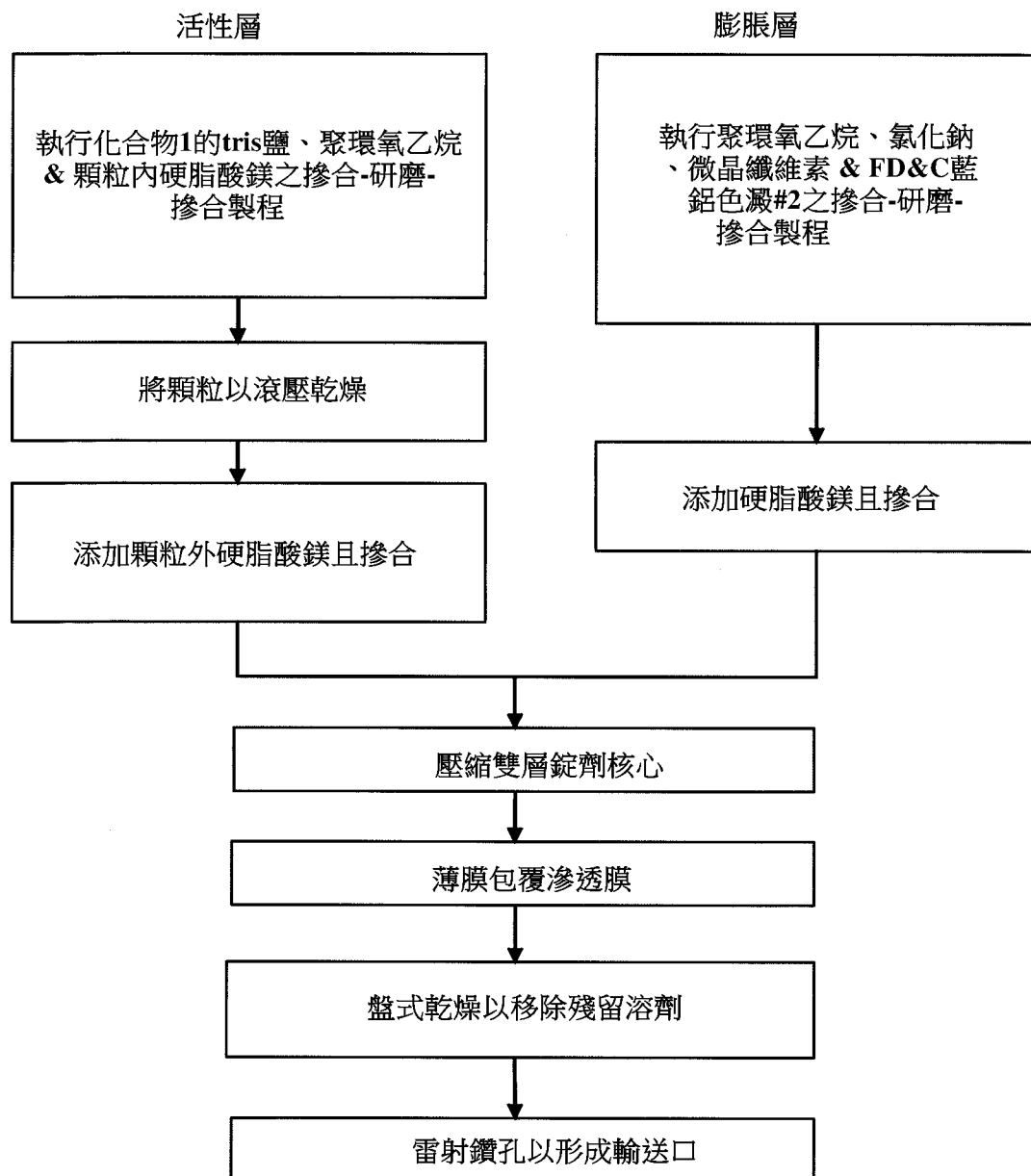
【請求項19】如請求項13至17中任一項之藥學組成物，其係用於治療 T2DM 或體重管理控制。

【請求項20】如請求項19之藥學組成物，其中該組成物係以每天兩次投予方式使用。

# 【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】