



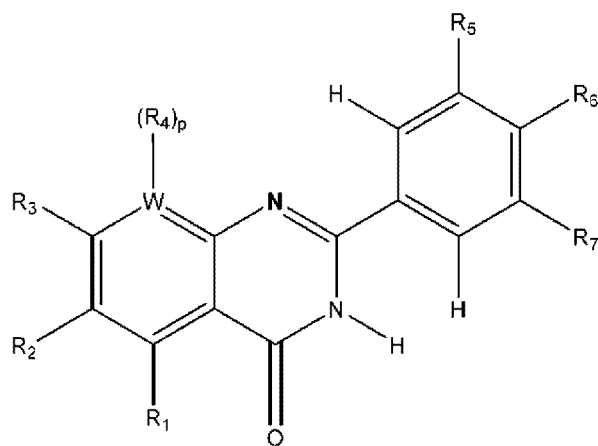
(21) 申請案號：110140217 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 29 日
 (51) Int. Cl. : *A61K31/517 (2006.01)* *A61P13/12 (2006.01)*
 (30) 優先權：2020/10/30 美國 63/107,853
 (71) 申請人：加拿大商瑞斯弗洛吉克斯公司 (加拿大) RESVERLOGIX CORP. (CA)
 加拿大
 (72) 發明人：勒碧歐達 肯尼斯 尤金 LEBIODA, KENNETH EUGENE (CA)；哈里戴 克里斯
 多夫 羅斯 阿姆斯壯 HALLIDAY, CHRISTOPHER 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：21 項 圖式數：6 共 47 頁

(54) 名稱

以 BET 溴結構域抑制劑及鈉依賴型葡萄糖轉運 2 抑制劑之組合於改善腎功能之方法

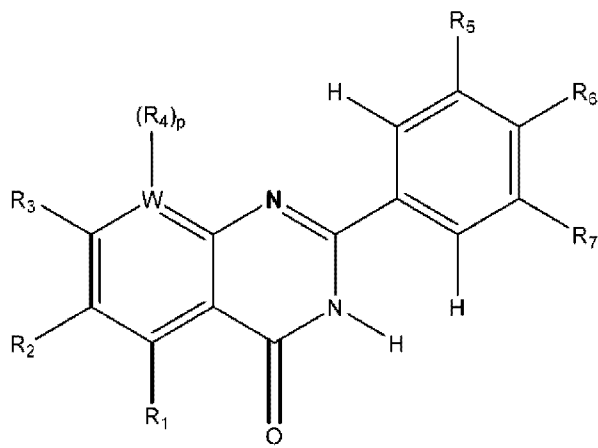
(57) 摘要

本文描述如藉由所估算之腎小球濾過率(eGFR)增加所量測之治療及/或預防腎病或相關病症的方法，其係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。



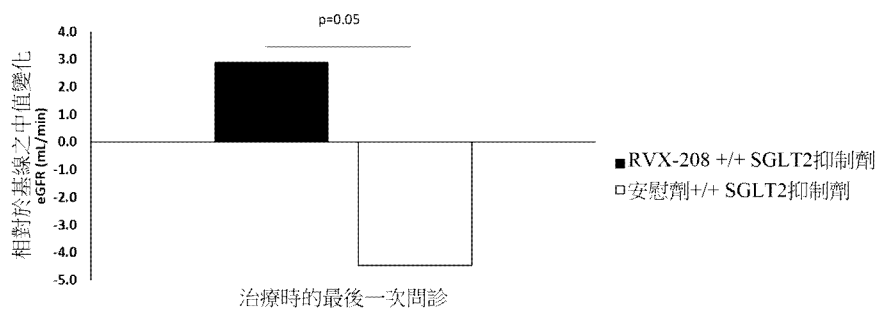
式I

Described herein are methods for treating and/or preventing a kidney disease or an associated disorder as measured by an increase in estimated glomerular filtration rate (eGFR) 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

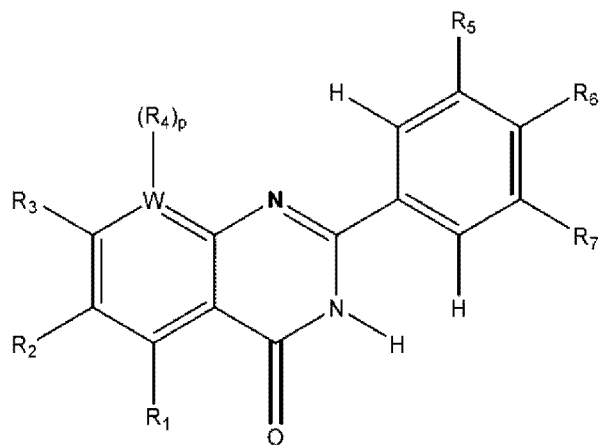
指定代表圖：



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】

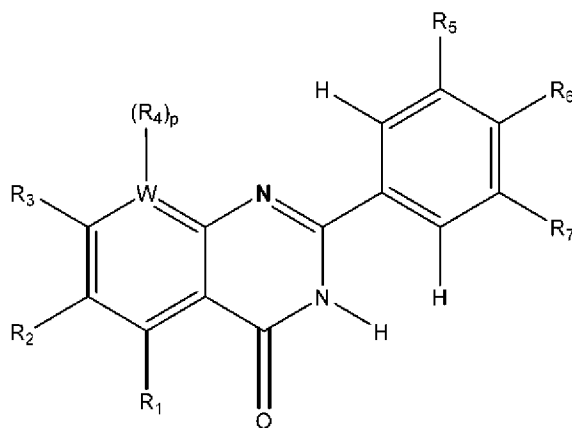
以BET溴結構域抑制劑及鈉依賴型葡萄糖轉運2抑制劑之組合於改善腎功能之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR IMPROVING RENAL FUNCTION WITH A COMBINATION OF A BET BROMODOMAIN INHIBITOR AND A SODIUM DEPENDENT GLUCOSE TRANSPORT 2 INHIBITOR

【中文】

本文描述如藉由所估算之腎小球濾過率(eGFR)增加所量測之治療及/或預防腎病或相關病症的方法，其係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。

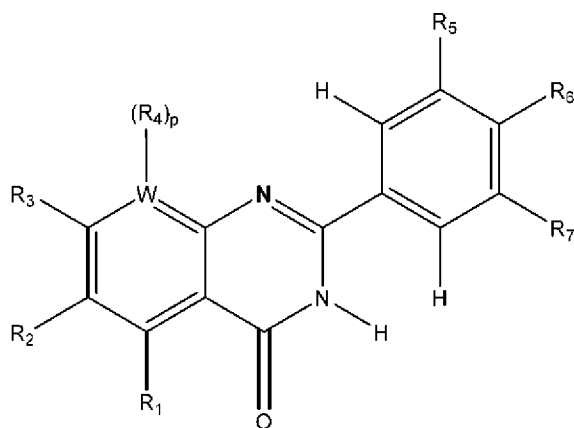


式I

【英文】

Described herein are methods for treating and/or preventing a kidney disease or an associated disorder as measured by an increase in estimated glomerular filtration rate (eGFR) 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

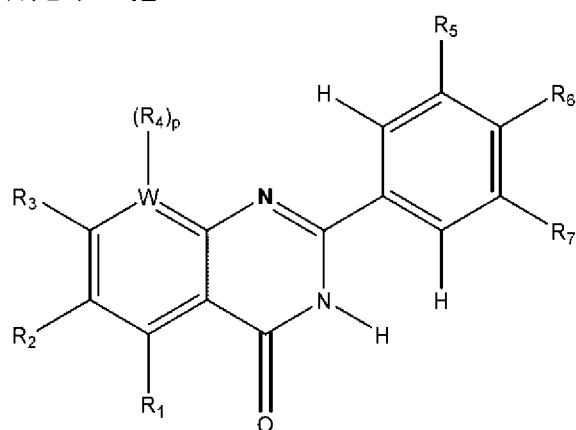
【指定代表圖】

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抑制劑之組合於改善腎功能之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR IMPROVING RENAL FUNCTION WITH A COMBINATION OF A BET BROMODOMAIN INHIBITOR AND A SODIUM DEPENDENT GLUCOSE TRANSPORT 2 INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於改善腎功能之方法或用於治療及/或預防腎病或相關病症之方法，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。

【先前技術】

【0002】 根據國立腎臟基金會(National Kidney Foundation)，所估算之腎小球濾過率(eGFR)為評定腎功能及慢性腎病(CKD)之階段的最強非侵入方式(Levey及Inker 2016)。使用患者的血液肌酐水平、年齡、體型大小及性別，醫師可判定腎病之階段及最佳治療計劃以提高減少腎病及相關病症進展之可能性。腎功能減退為死亡風險之標誌標記。據估計，近似15%的美國成人具有一些形式之CKD (Hill等人，2016)。腎病現為全球第十二大主要死亡原因。(Bikbov等人，2020)最近世界衛生組織(World Health Organization)報導進一步強調此疾病負荷之顯著性，該組織報導最近已將CKD定位為全球最重要的非傳染性疾病之一。該報導強調CKD

及惡化腎功能影響若干其他高風險患者疾病群，且充當糖尿病及高血壓之共病，同時亦間接影響全球主要死亡原因之總體發病率及死亡率，諸如心血管疾病、糖尿病、高血壓、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染及瘧疾。全球疾病負荷研究估算，120萬人死亡、1900萬失能調整後生命年(disability-adjusted life-years, DALY)及1800萬年因心血管疾病而喪生的生命可直接歸因於腎小球濾過率降低(Kassebaum等人，2016；Wang等人，2016)。此等資料強調腎功能之關鍵重要性，且更特定言之所估算之腎小球濾過率(eGFR)，作為風險及死亡率之標記。

【0003】 因此，如藉由增加eGFR或增加eGFR斜率所示改善腎功能的新穎、安全且口服活性劑的開發仍為未滿足的需要，以便補充標準護理療法的現有組合，該等標準護理療法包括斯他汀(statin)、 β 阻斷劑、血小板抑制劑、骨及礦物質調節劑以及最近引入的鈉依賴型葡萄糖轉運體(在本文中稱為SGLT2)抑制劑。迄今為止，可用的治療僅減緩eGFR之下降。無治療能夠增加患者中之eGFR或eGFR斜率。

【0004】 已知增加eGFR或減緩CKD患者中eGFR之下降速率與改善與CKD相關之併發症及預防進展至CKD之更嚴重階段相關(Levey等人，2020)。

【0005】 糖尿病，且尤其II型糖尿病(T2DM)之特徵在於長期升高的血糖含量。糖尿病與作為共病及若干併發症的CKD相關，諸如腎病變(Fowler 2008；Vithian及Hurel 2010；Beckman及Creager 2016；Rangel等人，2016)。多達40%之患有確診的T2DM之美國成人患有由糖尿病腎病變產生之慢性腎病，其中超過一半患有中度至重度CKD (Bailey等人，2014；Zelnick等人，2017；Cressman等人，2018)。

【0006】 SGLT2抑制劑之引入為患有CKD之患者提供潛在的新治療選項。SGLT2抑制劑藉由抑制鈉葡萄糖轉運蛋白2來減少尿液中葡萄糖之分泌，且已展示降低患有確診之心血管疾病、糖尿病及慢性腎病之患者中腎功能的下降(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抑制劑減少T2DM患者中eGFR之下降的能力，諸如針對恩格列淨(empaglifozin) (NCT01131676)之EMPA-REG OUTCOME；CANVAS程式及針對卡格列淨(canaglifozin) (NCT01032629、NCT01989754及NCT02065791)之CREDESCENCE；以及針對達格列淨(dapaglifozin)之DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)。儘管此等試驗提供減少腎功能下降之一些證據，但其中無一者顯示eGFR之任何提高，或因此腎功能相對於基線之任何改善(Davidson 2019)。

【0007】 DAPA-CKD研究評價患有CKD (患有或不患有2型糖尿病)之患者的達格列淨(dapagliflozin)之作用。儘管來自此研究之資料呈現腎功能減退之顯著減緩，但eGFR在30個月治療內相對於基線量測之絕對值為達格列淨組中之-7.15個單位及安慰劑組中之-9.47個單位，由此表明與安慰劑相比，達格列淨能夠減少腎功能減退，但不能增加eGFR(Heerspink等人，2020)。

【0008】 迄今為止，慢性腎病之標準護理療法(包括斯他汀、 β 阻斷劑、血小板抑制劑、骨及礦物質調節劑以及SGLT2抑制劑)之組合未報導此等患者中之腎功能的任何改善。特定言之，未報導此等SGLT2抑制劑分子中之任一者相對於基線之腎功能改善(表現為eGFR增加)或相對於基線之腎斜率改善(表現為eGFR斜率增加)。

【0009】 阿帕他隆(Apabetalone) (RVX-208或RVX000222)、式I或式Ia化合物為選擇性結合於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。

【0010】 最近完成的臨床3期試驗(BETonMACE；NCT02586155)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ACS(前7-90天)之2型糖尿病患者中對MACE的作用。所有患者均接受高強度斯他汀治療。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。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抑制劑構成之組合療法對患有近期ACS之T2DM患者中之eGFR量的影響。

【0011】 在BETonMACE之前，在2期ASSURE(NCT01067820)及SUSTAIN(NCT01423188)臨床試驗之事後分析中，與安慰劑組(Kulikowski等人，2017)中5.9%的降低相比，用RVX-208單一療法治療

的患有確診的心血管疾病及 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的患者觀測到 $eGFR$ 增加3.4% ($p=0.04$ 相對於基線)。然而，在最近完成的BETonMACE試驗中之進一步臨床分析中，RVX-208單一療法未表明在患有近期ACS之T2DM患者中， $eGFR$ 相對於安慰劑在統計學上改善之能力(Ray等人，2020)。在整個患者群體中未觀測到 $eGFR$ 之統計學上顯著的改善(Ray等人，2020)。吾等亦在此研究中發現SGLT2抑制劑單一療法並不改善 $eGFR$ 。

【發明內容】

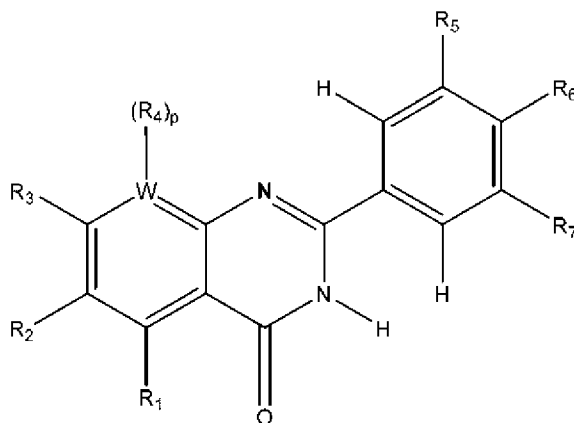
【0012】 出人意料地，如實例2中所詳述，發現相比於僅用任一療法治療，用RVX-208及SGLT2抑制劑之組合治療之患者展示腎功能之明顯改善，如藉由 $eGFR$ 所量測。下文論述之結果的概述及實例2中之結果的詳細描述表明，RVX-208或SGLT2抑制劑本身不會改善患有近期ACS及T2DM之患者中的 $eGFR$ 。然而，當阿帕他隆與SGLT2抑制劑組合時，觀測到 $eGFR$ 之出人意料且統計學上顯著的增加，且此改善超過單獨的RVX-208及SGLT2抑制劑之累加效應。

【0013】 值得注意的係，RVX-208與SGLT2抑制劑組合使 $eGFR$ 自基線處之 114 mL/min 之中值增加至在治療之最後一次問診(LVT)時 120 mL/min 之中值。SGLT2抑制劑單一療法在基線處具有 109 mL/min 之中值 $eGFR$ 且在LVT處具有 110 mL/min 之中值 $eGFR$ (亦即中值 $eGFR$ 適度增加)。RVX-208單一療法組在基線處具有 97 mL/min 之中值 $eGFR$ 及在LVT處具有 96 mL/min 之中值 $eGFR$ (亦即中值 $eGFR$ 無增加)。

【0014】 因此，本發明所提供之技術方案包括治療及/或預防，包括減緩腎病或相關病症之進展的方法或如藉由所估算之腎小球濾過率

(eGFR)增加所量測之用於改善腎功能的方法，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。

【0015】 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

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、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)_p，W為C，p為1且 R_4 為H，或W為N且p為0。

【0016】 RVX-208為式I化合物之代表性實例。

【0017】 在一些實施例中，藉由本發明之方法治療及/或預防之腎病

或相關病症係選自與eGFR減少(亦即， $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \pm 10\%$)相關之腎病。在一些實施例中，與eGFR減少相關之腎病亦與糖尿病(2型糖尿病或T2DM)及與eGFR減少相關之糖尿病相關疾病或病症相關。在一個實施例中，與eGFR減少相關之腎病為慢性腎病(包括慢性腎病，亦即2型糖尿病之共病)。在一個實施例中，與eGFR減少相關之腎病為腎病變(包括糖尿病腎病變)。

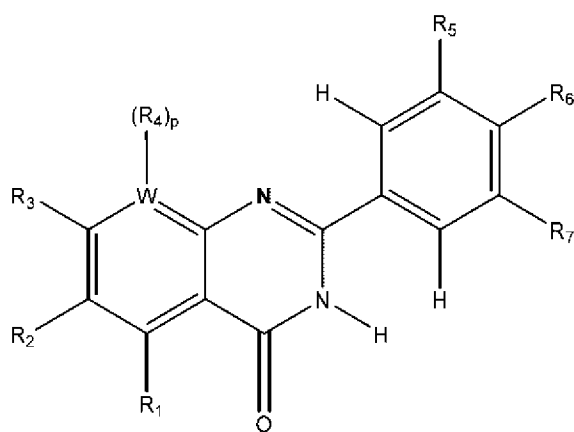
【0018】 在一些實施例中，在本發明之方法中治療及/或預防腎病或相關病症減緩例如患有T2DM或CKD之個體的腎功能之下降，如藉由增加eGFR斜率所評估。

【0019】 在一些實施例中，在本發明之方法中治療及/或預防腎病或相關病症改善例如患有T2DM或CKD之個體的腎功能，如藉由增加eGFR斜率所評估。

【0020】 在一些實施例中，在患有T2DM或CKD之個體中藉由本發明之方法治療及/或預防腎病或相關病症。

【0021】 在一些實施例中，式I或式Ia化合物與SGLT2抑制劑係同時投與。在一些實施例中，式I化合物與SGLT2抑制劑係依次投與。在一些實施例中，式I化合物與SGLT2抑制劑係一起以單一組合物形式投與。在一些實施例中，式I化合物及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)_p，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，式I或式Ia化合物，或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，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽之每日劑量在100-300 mg之間，例如200 mg。

【0025】 在一些實施例中，式I或式Ia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，達格列淨之每日劑量在5-10 mg之間。

【0030】 在一些實施例中，達格列淨之每日劑量為5 mg或10 mg。

【圖式簡單說明】

【0031】 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eGFR至LVT時相對於基線之變化的比較。

【0032】 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eGFR至LVT時相對於基線之變化的比較。

【0033】 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eGFR至LVT時相對於基線的中值變化。

【0034】 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eGFR至LVT時相對於基線的平均值變化。

【0035】 圖5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eGFR至LVT時相對於基線之變化率

(eGFR斜率)的比較。

【0036】 圖6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eGFR至LVT時相對於基線之變化率(eGFR斜率)的比較。

【實施方式】

【0037】

相關申請之交叉引用

本申請案主張2020年10月30日提交之美國臨時申請案第63/107,853號之優先權，其內容以全文引用之方式併入本文中。

定義：

【0038】 「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。

【0039】 如本文所用，術語「水合物」係指由化學計量或非化學計量之水納入晶體結構中的晶體形式。

【0040】 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(C₂-C₈)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。

【0041】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(但不限於)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(C₁-C₈)烷氧基。例示性烷氧基包括(但不限於)甲氧基及乙氧基。

【0042】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(C₁-C₈)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。

【0043】如本文所用，術語「醯胺」係指形式NR_aC(O)(R_b)或C(O)NR_bR_c，其中R_a、R_b及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、R_b或R_c附接至另一基團。醯胺亦可為環狀，例如R_b與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)。

【0044】如本文所用，術語「胺」或「胺基」係指形式NR_dR_e或

$N(R_d)R_e$ ，其中 R_d 及 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 R_d 與 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 R_d 及 R_e 中之至少一者為烷基。在一些實施例中， R_d 及 R_e 各自可視情況經羥基、鹵素、烷氧基、酯或胺基取代。

【0045】 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、萵基及蔡基，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「(C₆)芳基」。

【0046】 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「(C₆)芳基烷基」。

【0047】 如本文所用，術語「胺基甲酸酯」係指形式 $R_gOC(O)N(R_h)$ 、 $R_gOC(O)N(R_h)R_i$ 或 $OC(O)NR_hR_i$ ，其中 R_g 、 R_h 及 R_i 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_g 、 R_h 及 R_i 中之至少一者獨立地選自芳基或雜芳基，諸如吡啶、嗒咩、嘧啶及吡咩)。

【0048】 如本文所用，術語「碳環」係指芳基或環烷基。

【0049】 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 $C(O)-COONa$ 。

【0050】 如本文所用，術語「環烷氧基」係指附接至氧之環烷基。

【0051】 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個碳的飽和或不飽和環狀、雙環或橋接雙環烴基，在本文中稱為「 (C_3-C_8) 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。

【0052】 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)。

【0053】 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(但不限於)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、噻吡、噻啶及吡吡，諸如菸鹼酸酯。例示性酯亦包括(但不限於)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(但不限於)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。

【0054】 如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

【0055】 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。

【0056】 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、吡嗪基、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「(C₂-C₅)雜芳基」。

【0057】 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。雜環亦包括雙環、三環及四環基團，其中以上雜環中之任一者稠合至獨立地選自芳基、環烷基及雜環之一個或兩個環。例示性雜環包括(但不限於)：吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、生物素基、口辛啉基、二氫呋喃基、二氫吡啶基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二噻唑基、呋喃基、高哌啶基、咪唑啉基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、異噻啉基、異噻唑啉基、異噻唑基、異噻唑啉基、異噻唑基、咪啉

基、嘮二唑基、嘮唑啉基、嘮唑基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡啶基、吡唑基、吡唑啉基、嗒啶基、嘍啶基、嘍啶基、吡咯啉基、吡咯啉-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹惡啉基(quinoxaloyl)、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫哌喃基、四氫喹啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑啉基、噻唑基、噻吩基、硫代咪啉基、硫代哌喃基及三唑基。

【0058】 如本文所用，術語「羥基(hydroxy)」及「羥基(hydroxyl)」係指-OH。

【0059】 如本文所用，術語「羥基烷基」係指附接至烷基之羥基。

【0060】 如本文所用，術語「羥基芳基」係指附接至芳基之羥基。

【0061】 如本文所用，術語「酮」係指結構 $C(O)-R_n$ (諸如乙醯基、 $C(O)CH_3$)或 $R_n.C(O)-R_o$ 。酮可經由 R_n 或 R_o 附接至另一基團。 R_n 及 R_o 可為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基或芳基，或 R_n 及 R_o 可結合形成3員至12員環。

【0062】 如本文所用，術語「苯基」係指6員碳環芳環。苯基亦可稠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。

【0063】 如本文所用，術語「硫代烷基」係指附接至硫之烷基(S-烷基)。

【0064】 「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、羰基、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。

【0065】 如本文所用，視情況經取代之取代基上的適合之取代係指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。

【0066】 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。

【0067】 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。

【0068】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或式Ia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。

【0069】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、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、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。

【0070】 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。

【0071】 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。當在本文中使用时，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。

【0072】 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

光活性解析劑形成鹽；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。

【0073】 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。

【0074】 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」。

【0075】 本文所揭示之式I或式Ia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。

【0076】 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(≤ 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。

【0077】 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。

【0078】 如本文所用，「預防(prevention/preventing)」係指降低罹患指定疾病或病症或指定疾病或病症之症狀的風險。

【0079】 如本文所用，若計算或當計算時，「糖尿病相關疾病或病症」係指2型糖尿病及/或2型糖尿病之共病之併發症，由此罹患其之個體如藉由血液或血清肌酐含量、年齡、體型大小及性別所測定之eGFR為

<60 mL/min/1.73 m²±10% (亦即54-66 mL/min/1.73 m²)。如本文所定義之糖尿病相關疾病或病症之非限制性實例為糖尿病腎病變、作為2型糖尿病之共病的慢性腎病及其組合。

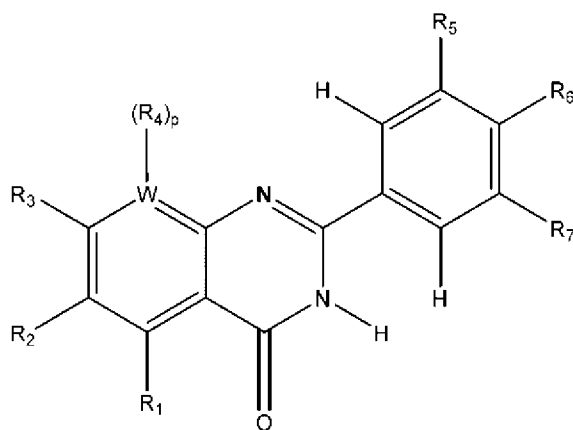
【0080】 如本文所用，「腎病或相關病症」係指與eGFR減少相關之腎病。在一些實施例中，腎病或相關病症亦與糖尿病(2型糖尿病)或糖尿病相關疾病或病症相關。與eGFR減少相關之腎病的非限制性實例包括慢性腎病、腎病變(例如，C1a腎病變、抗逆轉錄病毒組合(cART)相關腎病變、草酸鹽腎病變)、急性腎衰竭或急性腎損傷，奧爾波特症候群(Alport syndrome)、腎絲球病變(例如，C3腎絲球病變、C3腎絲球病變伴單株伽瑪球蛋白症、C4腎絲球病變)、心腎症候群、恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)伴腎絲球病變、先天性腎病症候群、充血性腎衰竭、冠狀病毒(COVID-19)相關腎衰竭和腎病、法布里病(Fabry's diseases)、糖尿病腎病、腎絲球病、糖尿、溶血尿毒症候群(HUS)、非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、高鈣血症、高鉀血症、低鈣血症、腎結石、腎石病、狼瘡性腎病、狼瘡性腎炎、惡性腫瘤相關腎病、惡性高血壓、馬凡氏症候群及腎病、多囊性腎病、蛋白尿(尿蛋白)、腎動脈狹窄、腎性骨營養不良、造血細胞移植後的腎病、與幹細胞移植相關之腎病及尿毒症。

【0081】 如本文所用，「慢性腎病」係指腎功能逐漸喪失，其為腎臟過濾來自血液之廢棄物及過量流體以在尿液中排出之能力。

【0082】 如本文所用，「腎功能」係指如藉由所估算之腎小球濾過率(eGFR)及/或eGFR斜率所量測之腎功能。為改善腎功能，意謂增加eGFR及/或增加eGFR斜率。

例示性實施例

【0083】 在一個實施例中，本發明提供一種用於改善腎功能之方法或一種用於治療及/或預防，包括減緩腎相關疾病或相關病症之進展的方法，如藉由所估算之腎小球濾過率(eGFR)增加所量測，其中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_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；

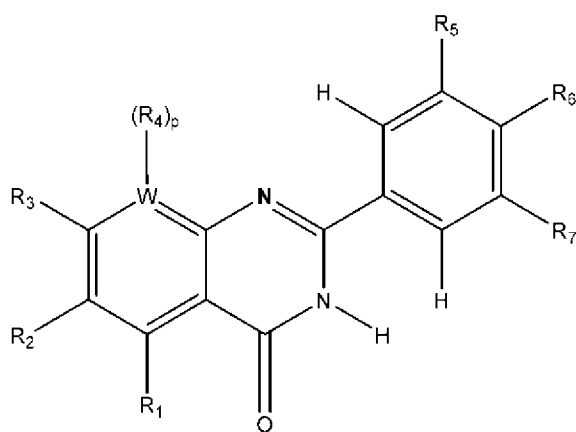
W係選自C及N，其中：

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)_p，W為C，p為1且 R_4 為H，或W為N且p為0。

【0084】 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。

【0085】 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。

【0086】 在一個實施例中，該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。

【0087】 在一個實施例中，該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)-酮或等效果之其醫藥學上可接受之鹽。

【0088】 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。

【0089】 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。

【0090】 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。

【0091】 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。

【0092】 在一個實施例中，該個體為人類。

【0093】 在一個實施例中，個體為接受斯他汀療法之人類。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。

【0094】 在一個實施例中，個體為患有2型糖尿病或慢性腎病之人類。在一個實施例中，個體為患有低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)的人類。

【0095】 在一個實施例中，腎病或相關病症為與eGFR減少相關之

腎病，例如在患有2型糖尿病或慢性腎病之個體中。

【0096】 在一個實施例中，與eGFR減少相關之腎病與2型糖尿病或糖尿病相關疾病或病症相關。

【0097】 在一個實施例中，與eGFR減少相關之腎病為腎病變。在一個實施例中，與eGFR減少相關之腎病為糖尿病腎病變。

【0098】 在一個實施例中，與eGFR減少相關之腎病為慢性腎病。在一個實施例中，慢性腎病為2型糖尿病之共病。

【0099】 在一個實施例中，該方法藉由例如在患有2型糖尿病或慢性腎病之個體中增加eGFR斜率來改善腎功能。

【0100】 在一個實施例中，該方法藉由例如在患有2型糖尿病或慢性腎病之個體中增加eGFR斜率來少腎功能下降。

【0101】 在一個實施例中，本發明提供一種藉由增加所估算之腎小球濾過率(eGFR)來改善腎功能之方法，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)抑制劑與式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。在另一實施例中，本發明提供一種用於提高所估算之腎小球濾過率(eGFR)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，用於改善腎功能之方法或用於提高eGFR治療及/或預防腎病或相關病症之方法。用於改善腎功能之方法或用於提高eGFR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. Levey, A. S. and Inker, L. A. (2016). GFR as the "Gold Standard": Estimated, Measured, and True. *Am J Kidney Dis*, (1), 9-12.
2. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 11(7), e0158765.
3. Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., et al. (2020). 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. *Lancet*, 395, 709–733.
4. Bailey, R. A., Wang, Y., Zhu, V., and Rupnow, M. FT. (2014). Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes*, 7: 415.
5. Zelnick, L. R, Weiss, N. S., Kestenbaum, B. R., et al. (2017). Diabetes and CKD in the United States Population, 2009–2014. *CJASN*, 12 (12) 1984-1990

6. Cressman, M., Ennis, J. L., Goldstein, B. J. et al. (2018). CKD Prevalence and Risk Are Higher in Adults with Type 2 vs. Type 1 Diabetes-An Assessment of 1.5 Million Patients Recently Evaluated in U.S. Clinical Practices. *Diabetes*, 67(Supplement 1)
7. Kassebaum, N. J., Arora, M., Barber, R. M., et al. (2016). GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1603–58.
8. Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., et al. (2016). GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1459–544.
9. Levey, A. S., Gansevoort, R. T., Coresh, J., et al. (2020). 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. *Am J Kidney Dis*, 75(1), 84-104.
10. Fowler, M. J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77-82.
11. Vithian, K. and Hurel, S. (2010). Microvascular

complications: pathophysiology and management. *Clin Med (Lond)*, 10(5), 505–509.

12. Beckman, J. A. and Creager, M. A. (2016). Vascular Complications of Diabetes. *Circulation Research*, 118, 1771–1785.

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. 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), 2117-2128.

15. 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.

16. Perkovic, V., de Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., et al. (2018). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(9), 691-704.

17. 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.

18. 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.

19. Wanner, C., Inzucchi, S. E. , Lachin, J. M., et al. (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 375, 323-334.
20. Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Cahn, A., et al. (2019). Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(8), 606–617.
21. Davidson, J. A. (2019). SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med*, 131(4), 251-260.
22. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., et al. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 383(15), 1436-1446.
23. 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.
24. Villagra, A., Sotomayor, E. M., & Seto, E. (2010). Histone deacetylases and the immunological network: implications in cancer and inflammation. *Oncogene*, 29(2), 157–173.
25. Bayarsaihan D. (2011). Epigenetic mechanisms in inflammation. *Journal of dental research*, 90(1), 9–17.
26. 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.

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., Luscinskas, F. W., Croce, K., Bradner, J. E., & Plutzky, J. (2014). NF-κB directs dynamic super enhancer formation in inflammation and atherogenesis. *Molecular cell*, 56(2), 219–231.

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

29. Kulikowski, E., Halliday, C., Lebioda, K., et al. (2017). 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. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(Supplement 3), iii264–iii278.

實例

實例1：臨床發展

【0102】 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。

【0103】 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

【0104】 在BETonMACE臨床研究中，除具有指定斯他汀療法(阿托伐他汀及羅素他汀)之RVX-208及其他指南定義之治療之外，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SGLT2抑制劑(恩格列淨、達格列淨或卡格列淨)。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名既不接受RVX-208也不接受SGLT2抑制劑。

【0105】 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)之患者視為接受用RVX-208或安慰劑治療SGLT2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。

【0106】 中央實驗室使用血清肌酐值及Cockcroft-Gault公式計算所估算之腎小球濾過率(eGFR)。在以下時間點收集血清肌酐作為化學圖之部分：基線、第24週、第52週、第76週、第100週，及治療時的最後一次問診(LVT)。Cockcroft-Gault公式需要輸入個人的年齡、性別及體重。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。具有基線及投與SGLT2抑制劑(N=298)之eGFR的LVT量測值的患者達至LVT（及研究藥物暴露）之中值時間係742天(2.03年)。對於用SGLT2抑制劑及RVX-208治療之患者(N=150)，達至LVT之中值時間係748天(2.05年)且對於用SGLT2抑制劑治療且接受安慰劑之患者(N=148)，達至LVT之中值時間係734天(2.01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。在LVT時間點處，阿帕他隆治療組中總計N=121名患者及安慰劑組中N=122名患者具有eGFR量測值。

【0107】 評估接受SGLT2抑制劑以及RVX-208的組合、SGLT2抑制劑以及安慰劑的組合及無SGLT2抑制劑之RVX-208的患者群體中之eGFR至LVT時相對於基線的變化。

【0108】 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/m²且基線eGFR為114 mL/min。

【0109】 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/m²，且基線eGFR為109 mL/min。

【0110】 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。

*eGFR*中之變化

【0111】 圖1-2各自比較兩組患者、測試組及對照組之間的eGFR相對於基線至治療之最後一次問診(LVT)時的中值變化，其描述如下：

【0112】 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

【0113】 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)。

【0114】 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eGFR水平相對於基線之變化定量-說明eGFR相比於安慰劑及SGLT2抑制劑在LVT下之顯著增加，其中中值治療差異為7.4 mL/min/1.73 m² (p=0.05，曼-惠特尼)，且平均治療差異為+3.0mL/min/1.73 m² (ANOVA 95% CI，-2.1至8.1) (p=0.24，ANOVA；p=0.05，秩-ANOVA)。

【0115】 特定言之，RVX-208與SGLT2抑制劑組合的eGFR自基線處的中值114 mL/min至治療時的最後一次問診(LVT)處的中值120 mL/min。此組合療法組中至LVT時相對於基線之平均變化為+2.7 mL/min/1.73 m² (圖4)；至LVT時相對於基線之中值變化為+2.9 mL/min/1.73 m² (圖3)。相比較地，SGLT2抑制劑單一療法組具有基線處之109 mL/min之中值eGFR及LVT處之110 mL/min之中值eGFR。此組中

至LVT時相對於基線之平均變化為 $-0.3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (圖4)；至LVT時相對於基線之中值變化為 $-4.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (圖3)。

【0116】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eGFR水平相對於基線之變化定量-說明eGFR相比於RVX-208不伴有SGLT2抑制劑在LVT下之顯著增加，其中中值治療差異為 $+6.1 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ($p=0.0003$ ，曼-惠特尼)，且平均治療差異為 $6.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (ANOVA 95% CI, 2.3至9.7) ($p=0.002$ ，ANOVA； $p=0.002$ ，秩-ANOVA)。

【0117】特定言之，RVX-208單一療法組在基線處具有 97 mL/min 之中值eGFR且在治療的最後一次問診(LVT)時具有 96 mL/min 之中值eGFR。此組中eGFR至LVT時相對於基線之平均變化為 $-3.3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (圖4)；至LVT時相對於基線之中值變化為 $-3.2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (圖3)。RVX-208及SGLT2抑制劑組合療法之統計參數如上文所描述。

【0118】總之，圖1-4中描繪之結果指示RVX-208單一療法不能夠增加患有T2DM及近期ACS之患者中之中值或平均eGFR水平。關於SGLT2單一療法，儘管單一療法似乎在使中值eGFR相對於基線增加至LVT (亦即， 109 mL/min 至 110 mL/min)方面具有較小作用，但平均值及中值變化值不指示任何增加(亦即，分別為 $-0.3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 及 $4.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)。因此，出人意料地，RVX-208及SGLT2抑制劑之組合療法將使得在同一患者群體中之中值及平均值HbA1c變化以及至LVT時相對於基線之中值eGFR水平方面的統計顯著性增加。

eGFR斜率中之變化

【0119】 評估接受SGLT2抑制劑以及RVX-208的組合、SGLT2抑制劑以及安慰劑之組合及RVX-208不伴有SGLT2抑制劑之患者群體中之eGFR至LVT時相對於基線的變化率(eGFR斜率)。使用至LVT時相對於基線之eGFR量測結果之間的差除以經確定為LVT之日期與基線日期+1之差的治療天數來計算各患者之eGFR斜率。

【0120】 圖5-6各自比較在相同兩組患者之間，eGFR相對於基線至治療的最後一次問診(LVT)之中值變化率(eGFR斜率)，如上文圖1-2所描述。

【0121】 在圖5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eGFR相對於基線之變化率定量-說明相比於安慰劑及SGLT2抑制劑在LVT下之顯著改善，其中在研究藥物暴露748天(2.05年)之中值中，中值eGFR斜率增加0.010 ($p=0.04$ ，曼-惠特尼)。相比較地，SGLT2單一療法不能夠提高eGFR斜率，其中在研究藥物暴露734天(2.01年)之中值中，至LVT時相對於基線之中值eGFR斜率為-0.006。

【0122】 在圖6中，其中患者用RVX-208及SGLT2抑制劑之組合或用單獨RVX-208治療，共投與RVX-208及SGLT2抑制劑之作用-使用eGFR相對於基線之變化率定量-亦說明相比於RVX-208不伴有SGLT2抑制劑在LVT下之顯著改善，其中中值eGFR斜率差異為0.008 ($p=0.002$ ，曼-惠特尼)。相比較地，RVX208單一療法不能夠提高eGFR斜率，其中在研究藥物暴露785天(2.15年)之中值中，至LVT時相對於基線之中值eGFR斜率為-0.004。

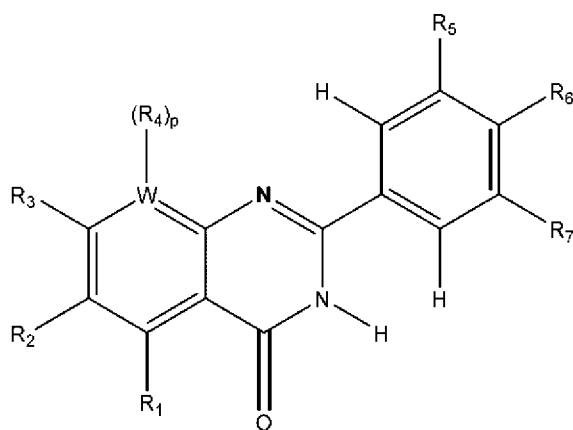
【0123】 總之，RVX-208單一療法及SGLT2單一療法均不能夠增加

患有T2DM及近期ACS之患者中的中值eGFR斜率。因此，出人意料的
是，RVX-208及SGLT2抑制劑之組合療法將引起中值eGFR斜率之任何增
加，更不必說在同一患者群體中具有統計學顯著性的增加。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種如藉由所估算之腎小球濾過率(eGFR)增加所量測之治療及/或預防腎病或相關病症的方法，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：

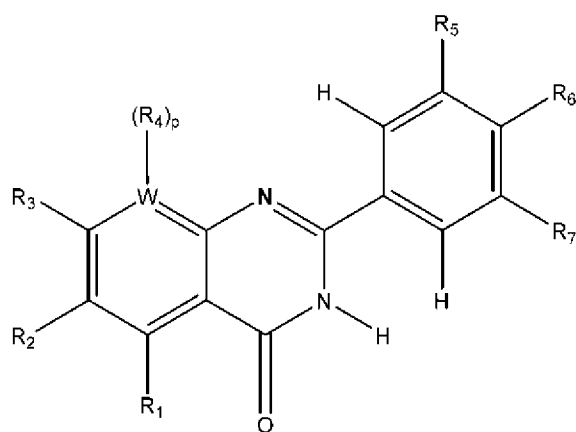
若W為N，則p為0或1，且

若W為C，則p為1；且

對於W-(R_4)_p，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)_p，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；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4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)-酮或等效果量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化合物係與該SGLT2抑制劑以分開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，其中該個體為患有2型糖尿病或慢

性腎病之人類。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該個體為接受斯他汀(statin)療法之人類。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該個體為患有低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) (之前7-90天)之人類。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該腎病或相關病症為與eGFR減少相關之腎病。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該與eGFR減少相關之腎病亦與2型糖尿病或糖尿病相關疾病或病症相關。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該與eGFR減少相關之腎病為腎病變。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該與eGFR減少相關之腎病為糖尿病腎病變。

【請求項18】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該與eGFR減少相關之腎病為慢性腎病。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中該慢性腎病為2型糖尿病之共病。

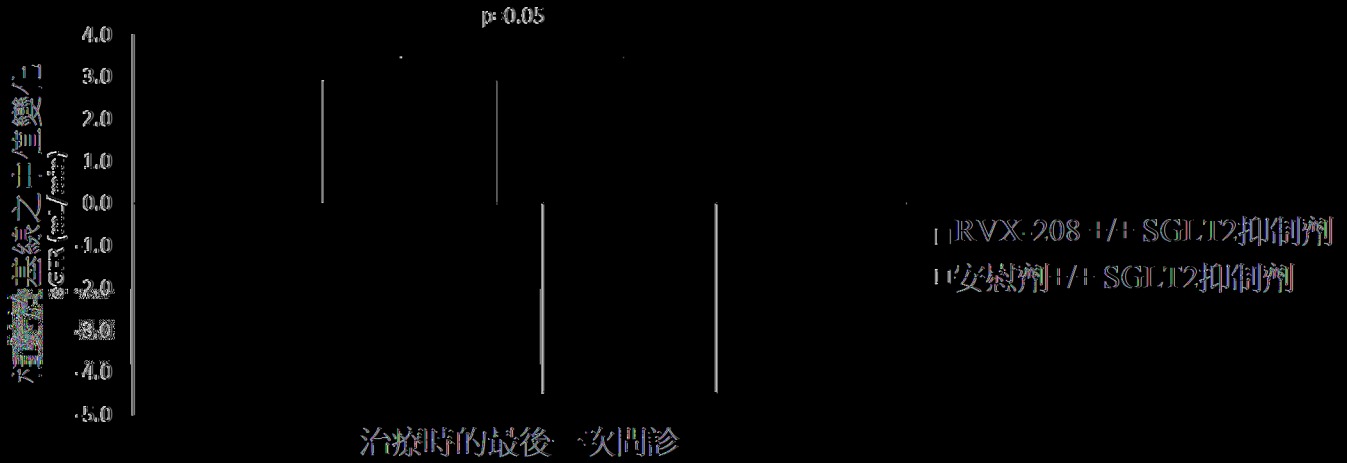
【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該治療及/或預防包含藉由提高eGFR斜率來改善腎功能。

【請求項21】

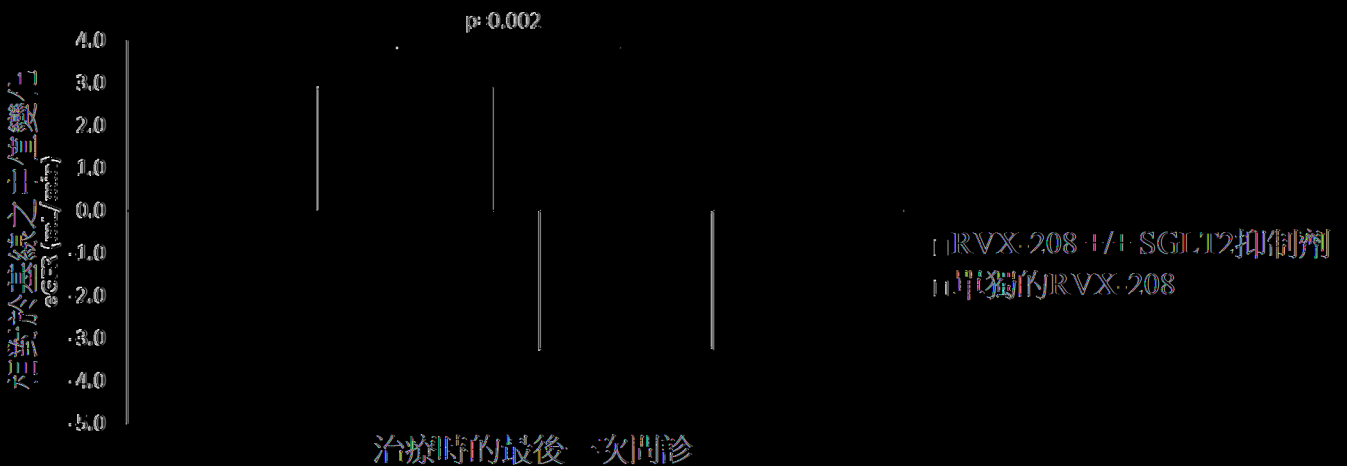
如請求項1至19中任一項之方法，其中該治療及/或預防包含藉由提高eGFR斜率來減少腎功能之下降。

(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秩-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)

		藥物反應組別		
RVX-208	+/+	2.88	-3.24	p = 0.002 (秩-ANOVA)
	-/-	-4.47	0.28	
		+/+	-/-	
		SGLT2抑制劑		
p = 0.05 (曼-惠特尼U)				

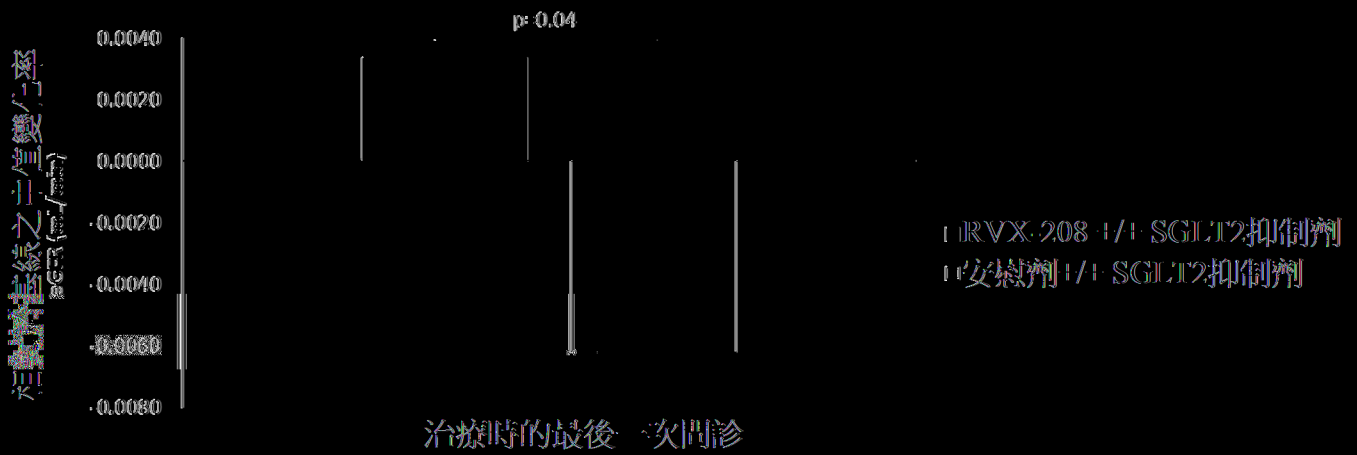
至LV10時相對於基線的中位eGFR變化₁(mL/min)

[(圖3)]

		藥物反應組別		
RVX-208	+/+	2.71	-3.29	p = 0.002 (秩-ANOVA)
	-/-	-0.31	0.34	
		+/+	-/-	
		SGLT2抑制劑		
p = 0.05 (曼-惠特尼U)				

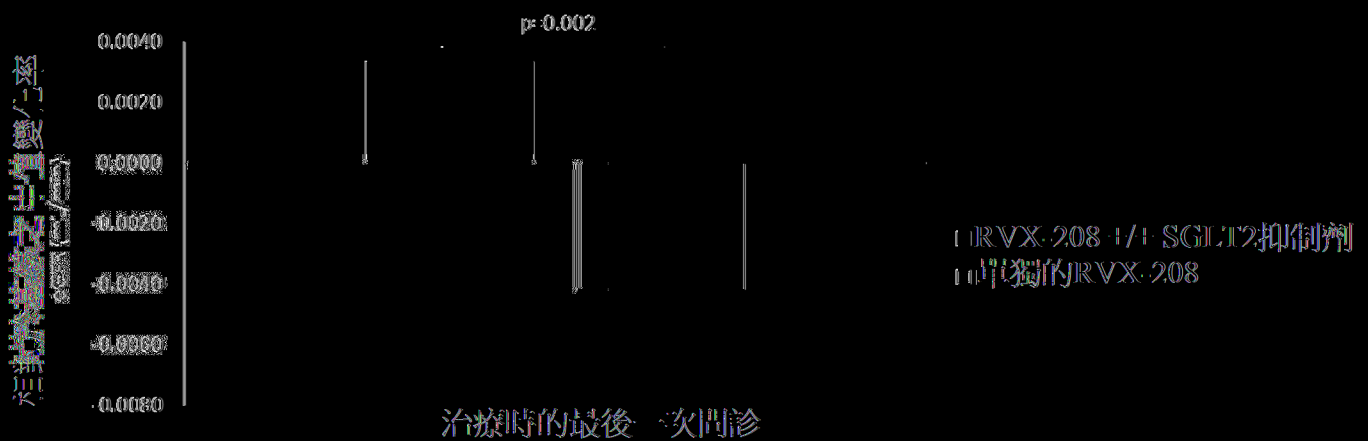
至LV10時相對於基線的平均值eGFR變化₁(mL/min)

[(圖4)]



使用曼-惠特尼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5)]



使用治療組作為因子的秩-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6)]