

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97109652

※申請日期：97年03月19日

※IPC分類：

A61K 31/70 (2006.01),
C07H 7/04 (2006.01),
A61P 3/04 (2006.01),
A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 使用 S G L T 2 抑制劑以治療肥胖症之方法及其組成物

(英) Methods for treating obesity employing an SGLT2 inhibitor and compositions thereof

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 必治妥施貴寶公司

(英) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中) 1. 克利斯多佛 克蘭

(英) 1. KLEIN, CHRISTOPHER A.

地 址：(中) 美國新澤西州普林斯頓普林斯頓路二〇六號郵政信箱四〇〇〇號

(英) P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton,
NJ 08543, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

1. 姓 名：(中) 威廉 瓦許伯恩

(英) WASHBURN, WILLIAM N.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 珍 微利

(英) WHALEY, JEAN M.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 馬利歐 馬多那多

(英) MALDONADO, MARIO

國 籍：(中) 瓜地馬拉

(英) GUATEMALA

4.姓 名：(中) 詹姆士 李斯特
(英) LIST, JAMES F.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

5.姓 名：(中) 費德瑞克 佛多瑞克
(英) FIEDOREK, FREDERICK T.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利☐主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- | | | | |
|------|--------------|--------------|--|
| 1.美國 | ； 2007/03/22 | ； 60/896,291 | ☒ 有主張優先權 |
| 2.美國 | ； 2007/10/19 | ； 60/981,361 | ☒ 有主張優先權 |
| 3.美國 | ； 2008/01/04 | ； 61/018,918 | ☒ 有主張優先權 |

4.姓 名：(中) 詹姆士 李斯特
(英) LIST, JAMES F.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

5.姓 名：(中) 費德瑞克 佛多瑞克
(英) FIEDOREK, FREDERICK T.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利☐主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- | | | | |
|------|--------------|--------------|--|
| 1.美國 | ； 2007/03/22 | ； 60/896,291 | ☒ 有主張優先權 |
| 2.美國 | ； 2007/10/19 | ； 60/981,361 | ☒ 有主張優先權 |
| 3.美國 | ； 2008/01/04 | ； 61/018,918 | ☒ 有主張優先權 |

九、發明說明

本申請案主張 2007 年 3 月 22 日提出之美國臨時專利申請案序號 60/896,291、2007 年 10 月 19 日提出之美國臨時專利申請案序號 60/981,361 及 2008 年 1 月 4 日提出之美國臨時專利申請案序號 61/018918 之優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明提供用於在哺乳動物中治療肥胖或使其體重減少之方法，此方法係使用單獨之 SGLT2 抑制劑或與另一抗肥胖劑組合使用，本發明並提供用於這類方法中之藥學組成物。

【先前技術】

高血糖（即，提高之血漿葡萄糖）為糖尿病之標誌。血漿葡萄糖正常係在腎臟之腎小球中過濾並在近曲腎小管中主動再吸收。鈉倚賴性葡萄糖轉運蛋白 SGLT2 顯示出為負責在此處葡萄糖之再吸收的主要轉運蛋白。SGLT 特殊抑制劑根皮苷（phlorizin）及其密切相關之類似物可抑制糖尿病齧齒動物及犬類體內之此再吸收過程，藉由促進葡萄糖排泄使血漿葡萄糖之量正常化而無低血糖之副作用。據報導，以 SGLT2 抑制劑長期（6 個月）治療祖克（Zucker）糖尿病大鼠可改良血糖之胰島素反應、改良胰島素之敏感性並延遲這些動物開始腎病變及神經病變且這些動物之腎臟內並無可偵測到之病理學，血漿中亦無電解質

不平衡之情況。選擇性抑制糖尿病患者之 SGLT2 預料可經由增加尿中葡萄糖之排泄而使血漿葡萄糖正常化，以藉此改良胰島素敏感性並延遲糖尿病併發症之發展。

腎臟中 90%之葡萄糖再吸收係發生在腎臟皮質近曲腎小管之前 S1 節段的上皮細胞中，SGLT2 似乎為負責此再吸收之主要轉運蛋白。SGLT2 為含有 14 個跨膜節段之由 672 個胺基酸所組成的蛋白質，其主要表現於腎臟近曲腎小管之前 S1 節段中。SGLT2 之受質特異性、鈉倚賴性及局部化與先前在人類腎臟皮質近曲腎小管中所決定之高容量、低親和力、鈉倚賴性葡萄糖轉運蛋白之性質相一致。另外，雜交體耗竭（hybrid depletion）研究暗示 SGLT2 為近曲腎小管之 S1 節段中的主要 Na^+ /葡萄糖輔助轉運蛋白，因為差不多所有由來自大鼠腎臟皮質之 mRNA 編碼的鈉倚賴性葡萄糖轉運活性被特異於大鼠 SGLT2 之反義寡核苷酸所抑制。SGLT2 為某些形式之家族性葡萄糖尿（一種遺傳性異常，其中腎臟中之葡萄糖再吸收有不同程度之受損）的候選基因。這些檢查過之症候群至今為止無一可配合在染色體 16 之 SGLT2 基因位上。然而，高度同源之齧齒類 SGLT2 的研究強烈暗示 SGLT2 為腎臟內主要之鈉倚賴性葡萄糖轉運蛋白並指出已繪製出基因圖與之葡萄糖基因位可編碼 SGLT2 調節劑。SGLT2 抑制劑預料可經由增加糖尿病患者之葡萄糖排泄來降低血漿葡萄糖之量。

SGLT1（與 SGLT2 在胺基酸層級有 60%之一致性的另一種鈉倚賴性葡萄糖輔助轉運蛋白）表現在小腸及腎臟近

曲腎小管更遠之 S3 節段中。不管其序列類似性，人類 SGLT1 及 SGLT2 為可以生化方式區分者。在 SGLT1 方面， Na^+ 對葡萄糖轉運蛋白之莫耳比為 2 : 1，然而，在 SGLT2 方面，該比例為 1 : 1。在 SGLT1 及 SGLT2 方面， Na^+ 之 K_m 分別為 32 及 250-300mM。SGLT1 與 SGLT2 在攝入葡萄糖及非代謝性葡萄糖類似物 α -甲基-D-吡喃葡萄糖苷（AMG）方面之 K_m 值相類似，即，在 SGLT 及 SGLT2 轉運蛋白方面分別為 0.8 和 1.6mM（葡萄糖）以及 0.4 和 1.6mM（AMG）。然而，該二種轉運蛋白在糖類之受質特異性並不相同，諸如：半乳糖僅可作為 SGLT1 之受質。

在數種糖尿病齧齒動物模型及一種犬類糖尿病模型中，投服根皮苷（一種 SGLT 活性之特殊抑制劑）可藉由促進葡萄糖排泄、降低空腹及飽食之血漿葡萄糖和促進葡萄糖利用但無低血糖副作用來提供活體內概念之證明。以根皮苷治療 2 星期後並未觀察到其對血漿離子平衡、腎臟功能或腎臟形態有不良作用。另外，當給予正常動物根皮苷時，僅管出現糖尿亦未觀察到低血糖或其他不良作用。據報導，在肥胖第 II 型糖尿病（NIDDM）大鼠模型中投服腎臟 SGLT 抑制劑 6 個月（Tanabe Seiyaku）可改良空腹及飽食之血漿葡萄糖、改良胰島素之分泌和利用，並在無低血糖或腎臟副作用出現下抵銷腎臟病變及神經病變之發展。

由於根皮苷為在腸道中水解成其去醣體根皮素（phloretin）（此為一種加速之葡萄糖轉運蛋白的強抑制劑

）的非特異性 SGLT1/SGLT2 抑制劑，其本身作為口服藥物時並無吸引力。同時抑制促葡萄糖轉運蛋白（GLUTs）不利係由於這類抑制劑預料將使周圍胰島素抗性惡化並促進 CNS 中之低血糖。由遺傳性症候群葡萄糖/半乳糖吸收不良（GGM）可知抑制 SGLT1 亦可能有嚴重之不良後果，SGLT1 輔助轉運蛋白中之突變可造成小腸中葡萄糖吸收不良及威脅生命之腹瀉和脫水。SGLT2 與 SGLT1 間之生化差異及此二者間序列分歧之程度可用來鑑定選擇性 SGLT2 抑制劑。

在家族性糖尿症候群之病況中小腸葡萄糖之轉運及腎臟其他離子和胺基酸之轉運正常。家族性糖尿患者顯示出發育正常、具正常之血漿葡萄糖量並顯示出不會因其病症而苦於重大之健康缺損，即使有時排出非常大量（110-114 克/天）之葡萄糖。這些患者之主要明顯症狀包括吃多、尿多及喝多且腎臟顯示出在構造及功能上正常。因此，由目前可取得之證據可知，其他方面均正常之個體中，腎臟葡萄糖再吸收中之缺陷顯示出最不具長期負面後果。

【發明內容】

[發明之簡單說明]

根據本發明係提供用於在哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖之方法，其包括給予需要這類治療之哺乳動物個體或患者治療上有效（減輕體重）量之 SGLT2 抑制劑的步驟。於某些較佳體系中，本發明之

用於在哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖的方法包含投服治療上有效量之多百利福心（dapagliflozin）或多百利福心丙二醇水合物（亦稱為多百利福心丙二醇溶劑化物或多百利福心-PGS）。於某些較佳體系中，本發明提供用於在患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖的方法，其包含投服治療上有效量之 SGLT2 抑制劑。於某些較佳體系中，本發明提供用於在患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖的方法，其包含投服治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS。於一較佳體系中，該用於在哺乳動物個體或患者中治療肥胖的方法包含給予需要這類治療之哺乳動物個體或患者治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（例如：多百利福心或多百利福心-PGS），其中該量係低於用於治療糖尿病之有效量。於一較佳體系中，該用於治療患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之肥胖的方法包含投服治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（例如：多百利福心或多百利福心-PGS），其中該量係低於用於治療糖尿病之有效量。

另外，根據本發明係提供用於增進、增加或增強哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法，其包括給予需要這類治療之哺乳動物個體或患者治療上有效（增加糖尿或減輕體重）量之 SGLT2 抑制劑的步驟。於某些較佳體系中，本發明之用於增加哺乳

動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿或使其體重減輕的方法包含投服治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS。於某些較佳體系中，本發明提供用於增加或增強患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法，其包含投服治療上有效量之 SGLT2 抑制劑。於某些較佳體系中，本發明提供用於增加或增強患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法，其包含投服治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS。於一較佳體系中，該用於增加或增強哺乳動物個體或患者之糖尿的方法包含給予需要這類治療之哺乳動物個體或患者治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（例如：多百利福心或多百利福心-PGS），其中該量係低於用於治療糖尿病之有效量。於一較佳體系中，該用於增加或增強患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿的方法包含投服治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（例如：多百利福心或多百利福心-PGS），其中該量係低於用於治療糖尿病之有效量。

另外，根據本發明係提供用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）的體重減輕之方法，該方法包括給予需要治療之哺乳動物個體或患者治療上有效（減少體重）量之 SGLT2 抑制劑的步驟。於某些較佳體系中，本發明之用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之哺乳動物個體或患者（包括人類

個體或患者) 體重減輕的方法包含投服治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS。於某些較佳體系中，本發明提供用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者) 減輕體重的方法，其包含投服治療上有效量之 SGLT2 抑制劑。於某些較佳體系中，本發明提供用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者) 減少體重的方法，其包含投服治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS。於一較佳體系中，該用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者) 減少體重之方法包含投服治療上有效量之 SGLT2 抑制劑(例如：多百利福心或多百利福心-PGS)，其中該量係低於用於治療糖尿病之有效量。於一較佳體系中，該用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者) 減輕體重的方法包含投服治療上有效量之 SGLT2 抑制劑(例如：多百利福心或多百利福心-PGS)，其中該量係低於用於治療糖尿病之有效量。

於一較佳體系中，本發明之用於治療哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者) 之方法中所使用的 SGLT2 抑制劑(包括多百利福心或多百利福心-PGS) 之劑量為一般用於治療糖尿病之可接受的醫療程序中所開立之治療量。於另一較佳體系中，該劑量係低於一般用於治療糖尿病

之可接受的醫療程序中所開立之治療量，亦即，亞治療量（sub-therapeutic amount）。例如：於一較佳體系中，SGLT2 抑制劑之劑量係從用於治療糖尿病之最低一般建議劑量的約 1/5 開始至用於治療糖尿病之一般建議劑量的約 9/10。於一較佳體系中，SGLT2 抑制劑之劑量係低於可引起低血糖之量。

因此，本發明之一較佳體系中係提供用於在哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖的方法，該方法包括給予需要治療之哺乳動物個體或患者治療上有效（減輕體重）量之 SGLT2 抑制劑的步驟且該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。於某些較佳體系中，本發明之用於治療哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之肥胖的方法包含投服治療上有效（減輕體重）量之多百利福心或多百利福心-丙二醇水合物（多百利福心-PGS）且該量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

本發明之一較佳體系中係提供用於在患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖的方法，該方法包括給予該哺乳動物個體或患者治療上有效（減輕體重）量之 SGLT2 抑制劑的步驟且該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。於某些較佳體系中，本發明之用於在哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖的方法包含投服治療上有效（減輕體重）量之多百利

福心或多百利福心-丙二醇水合物（多百利福心-PGS）且該量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

本發明之另一較佳體系中係提供用於增進、增加或增強哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法，該方法包括給予需要治療之哺乳動物個體或患者治療上有效（增加糖尿或減輕體重）量之SGLT2抑制劑的步驟且該SGLT2抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。於某些較佳體系中，本發明之用於增進、增加或增強哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法包含投服低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量的多百利福心或多百利福心-PGS。

於某些較佳體系中，本發明之用於增進、增加或增強患有第II型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法包含投服低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量的SGLT2抑制劑。於某些較佳體系中，本發明之用於增進、增加或增強患有第II型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法包含投服低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量的多百利福心或多百利福心-PGS。

本發明之另一較佳體系中係提供用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之哺乳動物個體或患者（包括人類個體

或患者)的體重減輕之方法，該方法包括給予需要治療之哺乳動物個體或患者治療上有效(減少體重)量之 SGLT2 抑制劑的步驟且該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。於某些較佳體系中，本發明之用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者)的體重減輕之方法包含投服治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS 且該有效量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

本發明之另一較佳體系中係提供用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者)的體重減少之方法，該方法包括給予哺乳動物個體或患者治療上有效(減少體重)量之 SGLT2 抑制劑的步驟且該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。於某些較佳體系中，本發明之用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者)的體重減輕之方法包含投服治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS 且該有效量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

根據本發明所描述之任何方法中，該 SGLT2 抑制劑係與一或多種如此文所定義及本技藝所知之其他抗肥胖劑一起投服。例如：於本發明之任何方法中，多百利福心或多百利福心-PGS 係與一或多種如此文所定義及本技藝所

知之其他抗肥胖劑一起投服。再者，於本發明之任何方法中，SGLT2 抑制劑係與一或多種其他抗肥胖劑一起投服，其中該 SGLT2 抑制劑之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。例如：於本發明之任何方法中係將多百利福心或多百利福心-PGS 與一或多種其他抗肥胖劑一起投服，其中該多百利福心或多百利福心-PGS 之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

再於根據本發明所描述之任何方法中，該 SGLT2 抑制劑係與一或多種如此文所定義及本技藝所知之其他抗肥胖劑一起投服。例如：於本發明之任何方法中，多百利福心或多百利福心-PGS 係與一或多種如此文所定義及本技藝所知之其他抗肥胖劑一起投服。再者，於本發明之任何方法中，SGLT2 抑制劑係與一或多種其他抗肥胖劑一起投服，其中該 SGLT2 抑制劑之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。例如：於本發明之任何方法中係將多百利福心或多百利福心-PGS 與一或多種其他抗肥胖劑一起投服，其中該多百利福心或多百利福心-PGS 之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

再於根據本發明所描述之任何方法中，該方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。例如：於本發明之任何方法中，該

方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。

於根據本發明之任何方法中，該方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（即，用於治療肥胖、增加糖尿及/或使體重減少）及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑，其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。例如：於本發明之任何方法中，該方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS（即，用於治療肥胖、增加糖尿及/或使體重減少）及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑，其中該多百利福心或多百利福心-PGS 之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

再於根據本發明之任何方法中，該方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑與一或多種如此文所定義及本技藝所知之其他抗肥胖劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。例如：於本發明之任何方法中，該藥學組成物包含治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS 與一或多種如此文所定義及本技藝所知之其他抗肥胖劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。

再於根據本發明之任何方法中，該方法包含給予哺乳

動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（即，用於治療肥胖、增加糖尿及/或使體重減輕）與一或多種其他抗肥胖劑（其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量）以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。例如：於本發明之任何方法中，該方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS（即，用於治療肥胖、增加糖尿及/或使體重減輕）與一或多種其他抗肥胖劑（其中該多百利福心或多百利福心-PGS 之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量）以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。

再於本發明之任何方法中，該方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（即，用於治療肥胖、增加糖尿及/或使體重減輕）與一或多種其他抗肥胖劑（其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量）以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。例如：於本發明之任何方法中，該方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之多百利福心或多百利福心-PGS（即，用於治療肥胖、增加糖尿及/或使體重減輕）與一或多種其他抗肥胖劑（其中該多百利福心或多百利福心-PGS 之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量

) 以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。

因此，例如：本發明提供用於在哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖的方法，該方法包括給予需要這類治療之哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑與至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於一較佳體系中，本發明提供用於在患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖的方法，其包含給予該個體或患者藥學組成物，此藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於其他較佳體系中，該用於在患有或不患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖之方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑與一或多種如此文所定義及本技藝所知之其他抗肥胖劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於另一較佳體系中，該用於在患有或不患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）中治療肥胖之方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（即，用於治療肥胖，其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量）以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於另一較佳體系中，用於在患有或不患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體

或患者) 中治療肥胖之方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑 (即，用於治療肥胖) 與一或多種其他抗肥胖劑 (其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量) 以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於任何上述方法及藥學組成物之一較佳體系中，該 SGLT2 抑制劑為多百利福心或多百利福心-PGS。

另外，本發明提供用於增進、增加或增強哺乳動物個體或患者 (包括人類個體或患者) 之糖尿以使體重減輕的方法，該方法包括給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於一較佳體系中，本發明提供用於增進、增加或增強患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者 (包括人類個體或患者) 之糖尿以使體重減輕的方法，該方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於其他較佳體系中係提供用於增進、增加或增強患有或不患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者 (包括人類個體或患者) 之糖尿以使體重減輕的方法，該方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑與一或多種如此文所定義及本技藝所知之其他抗肥胖劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或

佐劑。於另一較佳體系中，該用於增進、增加或增強患有或不患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效（即，用於增強糖尿）量之 SGLT2 抑制劑（其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量）以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於另一較佳體系中，該用於增進、增加或增強患有或不患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）之糖尿以使體重減輕的方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量（即，用於增強糖尿）之 SGLT2 抑制劑與一或多種其他抗肥胖劑（其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量）以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於任何上述方法及藥學組成物之較佳體系中，該 SGLT2 抑制劑為多百利福心或多百利福心-PGS。

另外，本發明提供用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之哺乳動物個體或患者（包括人類個體或患者）的體重減輕之方法，該方法包含給予哺乳動物個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於一較佳體系中，本發明提供用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有第Ⅱ型糖尿病之哺乳動物個體或患者（包

括人類個體或患者)的體重減輕之方法，該方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於其他較佳體系中，該用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有或不患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者)的體重減少之方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑與一或多種如此文所定義及本技藝所知之其他抗肥胖劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於另一較佳體系中，該用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有或不患有第 II 型糖尿病之哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者)的體重減輕之方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑(即，使體重減輕，其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量)以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於另一較佳體系中，該用於使該可能會或可能不會被稱為肥胖之患有或不患有第 II 型糖尿病的哺乳動物個體或患者(包括人類個體或患者)的體重減少之方法包含給予個體或患者藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑(即，使體重減輕)與一或多種其他抗肥胖劑(其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量)以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐

劑。於任何上述方法及藥學組成物之較佳體系中，該 SGLT2 抑制劑為多百利福心或多百利福心-PGS。

本發明進一步提供包含與一或多種非毒性之藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑，等一起配製之本發明化合物的藥學組成物。於一較佳體系中，本發明提供包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑之藥學組成物。於另一較佳體系中，本發明提供藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（即，用於治療肥胖、增加糖尿及/或使體重減輕，其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量）以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。

於一較佳體系中，本發明提供包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑與一或多種其他抗肥胖劑或其他抗糖尿病劑以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑的藥學組成物。於另一較佳體系中，本發明提供藥學組成物，該藥學組成物包含治療上有效量之 SGLT2 抑制劑（即，用於治療肥胖、增加糖尿及/或使體重減輕）與一或多種其他抗肥胖劑或其他抗糖尿病劑（其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量）以及至少一種藥學上可接受之載體、稀釋劑或佐劑。於任何上述藥學組成物之較佳體系中，該 SGLT2 抑制劑為多百利福心或多百利福心-PGS。

如所討論者，此處所提供之本發明方法的某些較佳體

系中，該 SGLT2 抑制劑係與一或多種抗肥胖劑一起投服，該抗肥胖劑可為如此文所描述之另一 SGLT2 抑制劑及/或可為除了 SGLT2 抑制劑外之抗肥胖劑。非 SGLT2 抑制劑之合適抗肥胖劑的實例包括，但不限於： β -3 腎上腺素激動劑；脂肪酶抑制劑；血清素（serotonin）（及多巴胺（dopamine））再吸收抑制劑；甲狀腺 β 化合物；食慾抑制劑（anorectic agent）；神經肽 Y（NPY）拮抗劑；瘦體素（leptin）類似物；MC4 激動劑和其他抗肥胖劑以及其他抗糖尿病劑。於本發明之任何方法的較佳體系中，該抗肥胖劑之投服量為治療上有效量。於本發明之任何方法的另一較佳體系中，該抗肥胖劑之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

於任何本發明之方法中，該 SGLT2 抑制劑可與一或多種其他抗糖尿病劑一起投服，該抗糖尿病劑可為如此文所描述之另一 SGLT2 抑制劑及/或可為除了 SGLT2 抑制劑外之抗糖尿病劑。於一較佳體系中，該抗糖尿病劑之投服量為治療上有效量。於另一較佳體系中，該抗糖尿病劑之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

於使用 SGLT2 抑制劑與抗肥胖劑及/或抗糖尿病劑之組合的本發明方法之較佳體系中，該其他抗肥胖劑及/或抗糖尿病劑（與 SGLT2 抑制劑一起使用）之劑量係從一般建議用於治療糖尿病之最低劑量的約 20%至一般建議用於治療糖尿病之劑量的約 100%。於另一較佳體系中，該

其他抗肥胖劑及/或抗糖尿病劑之劑量係從一般建議用於治療糖尿病之劑量的約 35%至約 90%。

於使用 SGLT2 抑制劑與抗肥胖劑及/或抗糖尿病劑之組合的本發明方法之較佳體系中，SGLT2 抑制劑之投服量對其他抗肥胖劑及/或抗糖尿病劑的重量比係在約 200 : 1 至約 0.1 : 1 之範圍內。於另一較佳體系中，SGLT2 抑制劑之投服量對其他抗肥胖劑及/或抗糖尿病劑的重量比係在約 100 : 1 至約 0.2 : 1 之範圍內。於一較佳體系中，SGLT2 抑制劑之投服量係低於該可在那些於投服抑制劑前尚未患有低血糖之哺乳動物或患者中引出低血糖之量。

本發明提供 SGLT2 抑制劑於製造用於治療肥胖之藥物上的用途。於一較佳體系中，本發明提供 C-芳基葡萄糖苷或 O-芳基葡萄糖苷於製造用於治療肥胖之藥物上的用途。例如：本發明提供多百利福心或多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖之藥物上的用途。本發明亦提供 SGLT2 抑制劑於製造使體重減輕之藥物上的用途。於一較佳體系中，本發明提供 C-芳基葡萄糖苷或 O-芳基葡萄糖苷於製造使體重減輕之藥物上的用途。例如：本發明提供多百利福心或多百利福心-PGS 於製造使體重減輕之藥物上的用途。本發明進一步提供 SGLT2 抑制劑於製造用於增加糖尿之藥物上的用途。於一較佳體系中，本發明提供 C-芳基葡萄糖苷或 O-芳基葡萄糖苷於製造增加糖尿之藥物上的用途。例如：本發明提供多百利福心或多百利福心-PGS 於製造用於增加糖尿之藥物上的用途。於任何所描述之用途中，

SGLT2 抑制劑之投服量為治療上有效量。於任何所描述之用途中，SGLT2 抑制劑之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

本發明提供用於治療肥胖之療法中的 SGLT2 抑制劑。於一較佳體系中，本發明提供 C-芳基葡萄糖苷或 O-芳基葡萄糖苷於治療肥胖之療法中的用途。例如：本發明提供多百利福心或多百利福心-PGS 於治療肥胖之療法中的用途。本發明亦提供用於使體重減輕之療法中的 SGLT2 抑制劑。於一較佳體系中，本發明提供 C-芳基葡萄糖苷或 O-芳基葡萄糖苷於使體重減輕之療法中的用途。例如：本發明提供用於使體重減輕之療法中的多百利福心或多百利福心-PGS。本發明進一步提供用於增加糖尿之療法中的 SGLT2 抑制劑。於一較佳體系中，本發明提供 C-芳基葡萄糖苷或 O-芳基葡萄糖苷於增加糖尿之療法中的用途。例如：本發明提供用於增加糖尿之療法中的多百利福心或多百利福心-PGS。於任何所描述之用途中，SGLT2 抑制劑之投服量為治療上有效量。於任何所描述之用途中，SGLT2 抑制劑之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的 SGLT2 抑制劑與一或多種抗肥胖劑的組合。於一較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的 C-芳基葡萄糖苷或 O-芳基葡萄糖苷與一或多種抗肥胖劑的組合。例如：本發明提供作為用於

治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心或多百利福心-PGS 與一或多種抗肥胖劑的組合。本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的 SGLT2 抑制劑與一或多種抗糖尿病劑的組合。於一較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的 C-芳基葡萄糖苷或 O-芳基葡萄糖苷與一或多種抗糖尿病劑的組合。例如：本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心或多百利福心-PGS 與一或多種抗糖尿病劑的組合。於任何所描述之用途中，SGLT2 抑制劑之投服量為治療上有效量。於任何所描述之用途中，SGLT2 抑制劑之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種 β -3 腎上腺素激動劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種脂肪酶抑制劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種血清素（及多巴胺）再吸收抑制劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種甲狀腺受體 β 藥物的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥

物的多百利福心-PGS 與一或多種 MCH-1 受體拮抗劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種 5-HT_{2c} 受體的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種食慾抑制劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種神經肽 Y (NPY) 拮抗劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種瘦體素類似物的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種 MC4 受體激動劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供作為用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物的多百利福心-PGS 與一或多種大麻素受體拮抗劑的組合。於任何所描述之用途中，多百利福心-PGS 之投服量為治療上有效量。於任何所描述之用途中，多百利福心-PGS 之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

本發明提供 SGLT2 抑制劑於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之抗肥胖劑的組合。於一較佳體系中，本發明提供 C-芳基葡萄糖苷或

O-芳基葡萄糖苷於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之抗肥胖劑的組合。例如：本發明提供多百利福心或多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之抗肥胖劑的組合。於任何所描述之用途中，SGLT2 抑制劑之投服量為治療上有效量。於任何所描述之用途中，SGLT2 抑制劑之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之 β -3 腎上腺素激動劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之脂肪酶抑制劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之血清素（及多巴胺）再吸收抑制劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多

種供同時使用或以任何順序依序使用之甲狀腺受體 β 藥物的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之 MCH-1 受體拮抗劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之 5-HT_{2c} 受體激動劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之一或多種神經肽 Y (NPY) 拮抗劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之瘦體素類似物的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之 MC4 受體激動劑的組合。於一特殊之較佳體系中，本發明提供多百利福心-PGS 於製造用於治療肥胖、增加糖尿或使體重減輕之藥物上的用途，其中這類治療包含與一或多種供同時使用或以任何順序依序使用之大麻素受體拮抗劑的組合。於任何所描述

之用途中，多百利福心-PGS 之投服量為治療上有效量。於任何所描述之用途中，多百利福心-PGS 之投服量係低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量。

[發明之詳細描述]

此文所使用之“肥胖”一詞係指體重超過標準（正常）身高-體重表中之設定值（諸如默克（Merck）手冊中所揭示者）的 20%或更多，或是指身體質量指數（BMI）大於或等於 28。因此，本發明提供用於供那些苦於肥胖而根據一般可接受之醫療行為應該減輕 20%或更多體重之個體或患者，或那些非為此文所定義之技術上肥胖，但需要或喜歡減輕任何處之體重約 1%至約 20%的個體或患者減輕體重的方法或化合物。

此文所使用之“糖尿”一詞係指在尿中排出葡萄糖。

此文所使用之“SGLT2 抑制劑之量低於一般用於治療糖尿病之可接受的醫療行為中所開立之量”或“SGLT2 抑制劑之量低於治療糖尿病之有效量”等詞係指不會使哺乳動物個體或患者之血液葡萄糖量明顯降低且不會在哺乳動物個體或患者中引起低血糖之 SGLT2 抑制劑的劑量。

此文所使用之“SGLT2 抑制劑之治療上有效量”一詞係指可使哺乳動物個體或患者體重減輕及/或增加糖尿的 SGLT2 抑制劑之量或劑量。

此文所使用之“多百利福心-PGS”一詞係指多百利福心丙二醇溶劑化物或多百利福心丙二醇水合物，包括多百利福心丙二醇之（S）型及（R）型。

此文所使用之“低血糖”一詞係指每分升（dL）之血液葡萄糖量低於 60 毫克。

此文所使用之“糖尿病”一詞係指第 2 型（或第 II 型）糖尿病或非-胰島素倚賴性糖尿病（NIDDM），其中患者以飲食及運動無法適當控制血糖（ $HbA_{1c} < 7\%$ ）。

此文所使用之“藥學上可接受之載體”一詞係指任何形態之非毒性、惰性固體、半固體或液態充填劑、稀釋劑、包囊物質或配方佐劑。一些可作為藥學上可接受之載體的物質實例為糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油類，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；甘醇類，諸如丙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻酸；不含熱原之水；等張生理食鹽水；林格氏液；乙醇；和磷酸鹽緩衝液，以及其他非毒性之相容的潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉和硬脂酸鎂；著色劑；釋出劑；塗覆劑；甜味劑；調味劑；及發香劑；防腐劑；和抗氧化劑。

本發明提供包含與一或多種非毒性之藥學上可接受的載體、稀釋劑或佐劑一起配製之本發明化合物的藥學組成

物。該藥學組成物可配製成供口服之固體或液體形式、供腸胃道外途徑注射或供直腸投藥。合適之水性及非水性載體、稀釋劑、溶劑或載劑的實例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油，等）、其合適之混合物、蔬菜油（諸如橄欖油）及可注射之有機酯類，諸如油酸乙酯。適當之流動性可經由下列方法維持，如：使用塗覆劑（諸如卵磷脂）、在分散液的情況中則係藉由維持所需之顆粒大小以及使用界面活性劑。

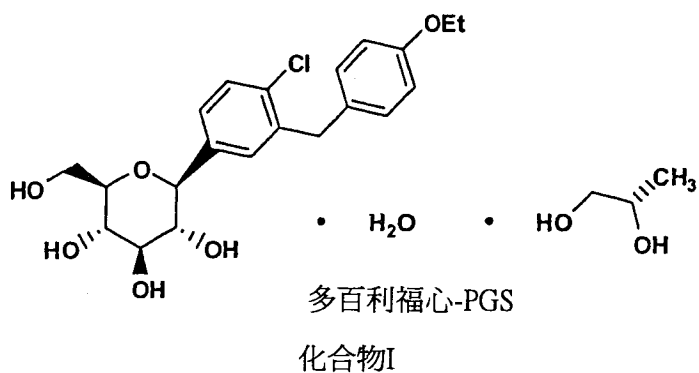
這些組成物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。微生物作用可藉由多種不同之抗細菌及抗真菌劑（例如：對羥基過苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸，等）來確實預防。其亦適合包含等張劑，例如：糖類、氯化鈉，等。經由使用延遲吸收之作用劑（例如：一硬脂酸鋁和明膠）可延長注射之藥學形式的吸收。

在進行治療哺乳動物個體或患者之本發明方法時可將 SGLT2 抑制劑以重量減輕量投給需要治療之哺乳動物個體或患者，該量可至高如用於治療糖尿病（提高之血液葡萄糖量）之量，但不少於可引起低血糖之量。每日劑量係取決於哺乳動物個體或患者及所使用之特殊 SGLT2 抑制劑。當減輕體重成功時可降低劑量。於一較佳體系中係將 SGLT2 抑制劑以用於治療糖尿病（提高之血液葡萄糖量）之重量減輕量投給哺乳動物個體或患者且該量少於可引起低血糖之量。例如：於一較佳體系中，口服之 SGLT2 抑制劑的量為每日約 1 毫克至約 1000 毫克。於另一較佳體

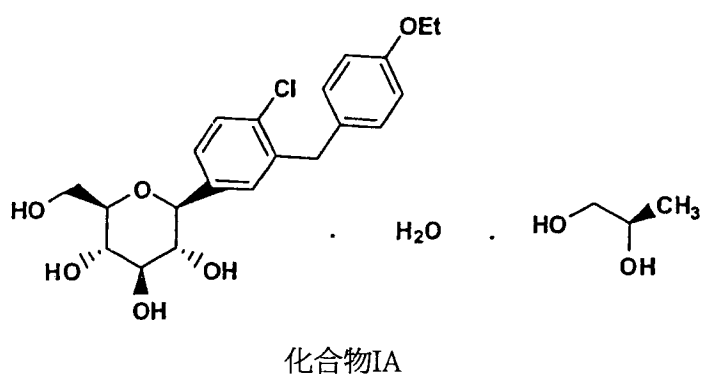
系中，口服之 SGLT2 抑制劑的量為每日約 1 毫克至約 100 毫克。於另一較佳體系中，口服之 SGLT2 抑制劑的量為每日約 2.5 毫克至約 75 毫克。於另一較佳體系中，口服之 SGLT2 抑制劑的量為每日約 20 毫克至約 50 毫克。所有記述之劑量均可以單一劑量之形式投服，或，例如：以個別劑量之形式每日投服 1 至 4 次。

於一較佳體系中係將 SGLT2 抑制劑以重量減輕量投給需要治療之哺乳動物個體或患者，該量係低於治療糖尿病所需之量且少於可引起低血糖之量。例如：於一較佳體系中，SGLT2 抑制劑之口服劑量為每日約 2 毫克至約 75 毫克。於另一較佳體系中 SGLT2 抑制劑之口服劑量為每日約 2.5 毫克至約 50 毫克。所記述之劑量可以單一劑量之形式投服，或以個別劑量之形式投服，例如：每日投服 1 至 4 次。

於一較佳體系中，本發明方法包含投服如美國申請案序號 11/765,481（以 US 2008-0004336 A1 刊出，其全部內容併為此文中任何目的之參考資料）中揭示之 SGLT2 抑制劑多百利福心丙二醇水合物（稱為多百利福心-PGS 或 Dapa-PGS）。Dapa-PGS 可為（S）型或（R）型。Dapa-PGS 之（S）型係如下列化合物 I 所示者。



Dapa-PGS 之 (R) 型係如下列化合物 IA 所示者。



Dapa-PGS 之結晶型構造係藉下列之一或多項說明其特性：

a) 晶胞參數 (unit cell parameters) 大致上等於下列數值：

晶胞大小：

$$a = 11.2688(8) \text{ \AA}$$

$$b = 4.8093(3) \text{ \AA}$$

$$c = 46.723(3) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90 \text{ 度}$$

$$\beta = 90 \text{ 度}$$

$$\gamma = 90 \text{ 度}$$

空間群 = $P2_12_12_1$

分子/不對稱單位 = 1

其中該結晶型構造係在室溫下測量且大致上係藉，如：美國臨時申請案第 60/817,118 號及美國非臨時申請案第 11/765,481 號（US 2008-0004336 A1）之表 4 中所列之分數原子坐標（fractional atomic coordinates）說明其特性；

b) 粉末 X-光繞射樣式包含選自下列之 2θ 值（ $\text{CuK}\alpha\lambda=1.5418\text{\AA}$ ）： 3.8 ± 0.1 、 7.6 ± 0.1 、 8.1 ± 0.1 、 8.7 ± 0.1 、 15.2 ± 0.1 、 $15.7.4\pm0.1$ 、 17.1 ± 0.1 、 18.9 ± 0.1 及 20.1 ± 0.1 （在室溫下）；

c) 在 400MHz 分光儀上相對於 TMZ（在 0 處）所測定出之固態 ^{13}C NMR 譜在 16.2、17.6、39.3、60.9、63.3、69.8、76.9、78.7、79.4、113.8、123.6、129.3、130.5、132.0、135.7、139.1 及 158.0 處具大致上類似之吸收峰；

d) 差示掃描量熱法熱譜圖（differential scanning calorimetry thermogram）在約 50°C 至 78°C 之範圍內出現吸熱或其係如美國臨時申請案第 60/817,118 號及美國非臨時申請案第 11/765,481 號（US 2008-0004336 A1）中之第 7 圖所示；

e) 熱重分析曲線在約室溫至約 240°C 之範圍內約有 18.7% 之重量損失或其係如美國臨時申請案第 60/817,118 號及美國非臨時性申請案第 11/765,481 號（US 2008-

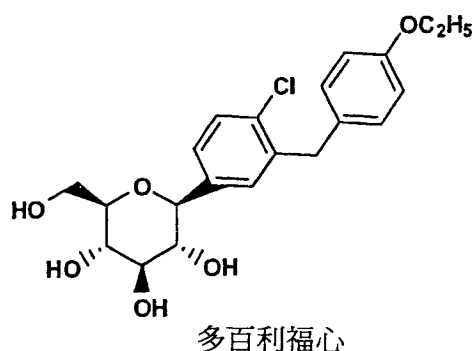
0004336 A1) 中之第 5 圖所示；或

f) 其質子 NMR 之吸收峰位置大致上類似於如美國臨時申請案第 60/817,118 號之表 1A 及美國非臨時性申請案第 11/765,481 號 (US 2008-0004336 A1) 中所列的位置。

適合根據本發明使用之 SGLT2 抑制劑亦包括 C-芳基葡萄糖苷及 O-芳基葡萄糖苷。

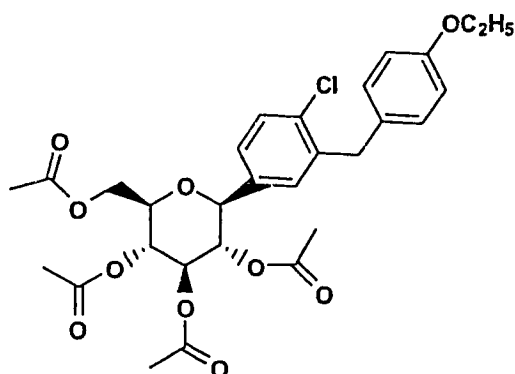
可用於本發明方法中之 C-芳基葡萄糖苷 (亦稱為 C-葡萄糖苷) SGLT2 抑制劑之實例包括，但不限於下列。

1) 如美國專利案第 6,515,117 號和 PCT/US03/15591 號 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之 C-芳基葡萄糖苷。於一較佳體系中，該 C-芳基葡萄糖苷為多百利福心或如下列化合物 II 所示之 (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。



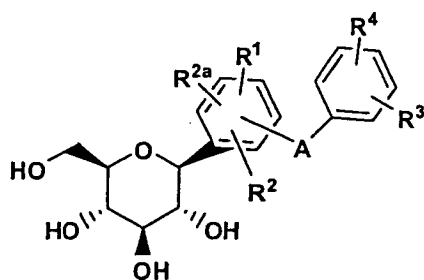
於另一較佳體系中，C-芳基葡萄糖苷為多百利福心之四醋酸酯類似物或 (2R,3R,4R,5S,6S) -2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯 (亦揭示於美國專利案第 6,515,117 號和

PCT/US03/15591 號中) 且如下列化合物 II A 所示。



化合物 II A

2) 如美國專利案第 6,414,126 號和 PCT/US00/27187 號 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之 C-芳基葡糖苷或其藥學上可接受之鹽 (包括式 III 之化合物)



其中

R^1 、 R^2 及 R^{2a} 係獨立地為氫、OH、 OR^5 、烷基、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 SR^{5i} 或鹵素，或者， R^1 、 R^2 及 R^{2a} 中有二者與其所附著之碳可形成縮合之 (annulated) 五、六或七員碳環或雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO_2 之雜原子；

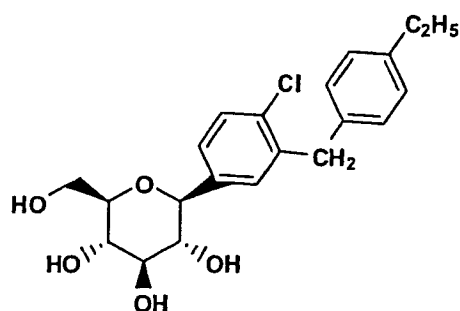
R^3 和 R^4 係獨立地為氫、OH、 OR^{5a} 、O 芳基、 OCH_2 芳基、烷基、環烷基、 CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 COR^{6b} 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $-CONR^6R^{6a}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NHSO_2R^{5d}$ 、 $NHSO_2$ 芳基、芳基、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ 、 $-SO_2$ 芳基、或五、六或七員之雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO_2 之雜原子，或者， R^3 及 R^4 與其所附著之碳形成縮合之五、六或七員碳環或雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO_2 之雜原子；

R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 及 R^{5i} 係獨立地為烷基；

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 及 R^{6d} 係獨立地為氫、烷基、芳基、烷芳基或環烷基，或者， R^6 和 R^{6a} 與其所附著之氮一起形成縮合之五、六或七員雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO_2 之雜原子；且

A 為 O、S、NH 或 $(CH_2)_n$ ，其中 n 為 0-3，及其藥學上可接受之鹽、所有其立體異構物及所有其先驅藥物酯，惟其當 A 為 $(CH_2)_n$ （其中 n 為 0、1、2 或 3）或 A 為 O，且 R^1 、 R^2 和 R^{2a} 中至少有一為 OH 或 OR^5 ，則 R^1 、 R^2 和 R^{2a} 中至少有一為 CF_3 、 OCF_3 或 $OCHF_2$ 及 / 或 R^3 和 R^4 中至少有一為 CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $CH(OH)R^{6c}$ 、 COR^{6b} 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NHSO_2R^{5d}$ 、 $-NHSO_2$ 芳基、芳基、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ 或 $-SO_2$ 芳基。

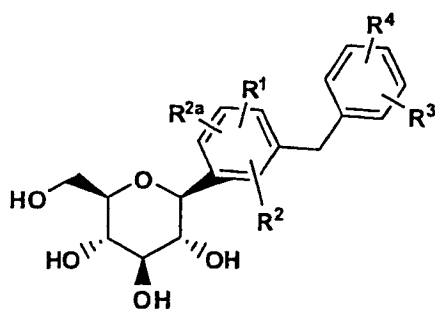
於另一較佳體系中，該化合物為美國專利申請案第 11/233617 號和 US 2006/0063722 A1 號中所揭示之 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙苄基)苯基)-6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇且如下列化合物 IIIA 所示



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙苄基)苯基)-
6-(經甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇

化合物 IIIA

3) 如 PCT/US02/11066 號、US 2003/0064935 及美國專利案第 6,774,112 號 (其全部內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之為 D-或 L-胺基酸結晶型複合物的 C-芳基葡糖苷。C-芳基葡糖苷包含可用來治療肥胖之式 IV 所示的結晶型 D-或 L-胺基酸複合物



其中

R^1 、 R^2 及 R^{2a} 係獨立地為氫、OH、 OR^5 、烷基、
-OCHF₂、-OCF₃、-SR^{5a} 或鹵素；

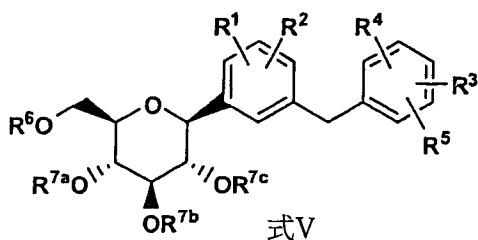
R^3 及 R^4 係獨立地為氫、OH、 OR^{5b} 、烷基、環烷基、
CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、鹵素、-CONR⁶R^{6a}、-CO₂R^{5c}、
-CO₂H、-COR^{6b}、-CH(OH)R^{6c}、-CH(OR^{5d})R^{6d}、-CN、
-NHCOR^{5e}、-NH₂SO₂R^{5f}、NH₂SO₂ 芳基、-SR^{5g}、-SOR^{5h}、
-SO₂R^{5f}、或五、六或七員之雜環，該環中可含有 1 至 4 個
為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子，或者， R^3 及 R^4 與
其所附著之碳形成縮合之五、六或七員碳環或雜環，該環
中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子；

R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 及 R^{5i}
係獨立地為烷基；

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 及 R^{6d} 係獨立地為氫、烷基、芳基
、烷芳基或環烷基，或者， R^6 和 R^{6a} 與其所附著之氮一起
形成縮合之五、六或七員雜環，該環中可含有 1 至 4 個為
N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子。

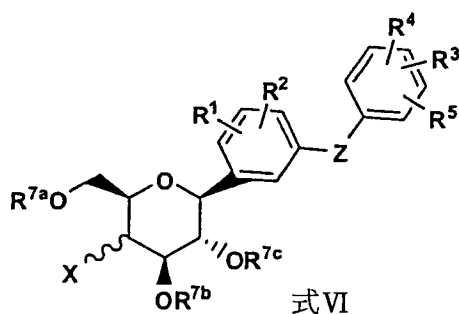
於一較佳體系中，該結晶型胺基酸複合物包括 L-脯胺
酸、L-苯丙胺酸及 D-苯丙胺酸複合物，其中 R^{2a} 、 R^2 及
 R^4 為氫， R^1 為 4-Cl 且 R^3 為 4-C₂H₅ 或 4-OC₂H₅。

4) 如 US 2005/0209166 (其全部揭示內容併為此文中
任何目的之參考資料) 中所描述之式 V 所示的吡喃葡萄糖基
取代之苯衍生物或其藥學上可接受之鹽，



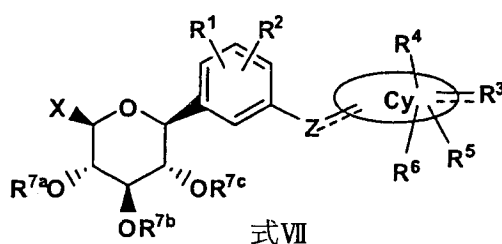
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^{7c} 係如 US 2005/0209166 中所定義者。

5) 如 US 2006/0074031 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 VI 所示的 D-吡喃糖基取代之苯基化合物或其藥學上可接受之鹽，



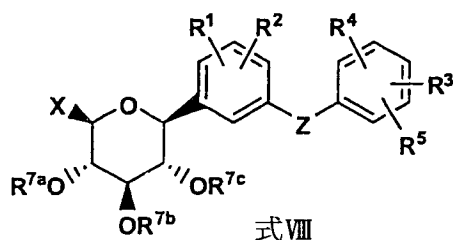
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、X 及 Z 係如 US 2006/0074031 中所定義者。

6) 如 US 2006/0035841 (其揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 VII 所示的 D-吡喃木糖基取代之化合物或其藥學上可接受之鹽，



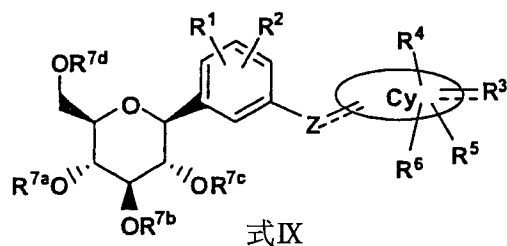
其中 $\equiv$ 代表單鍵或雙鍵且 Cy、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、X 及 Z 係如 US 2006/0035841 中所定義者。

7) 如 US 2006/0009400 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 VIII 所示的 D-吡喃木糖基取代之苯基化合物或其藥學上可接受之鹽，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、X 及 Z 係如 US 2006/0009400 中所定義者。

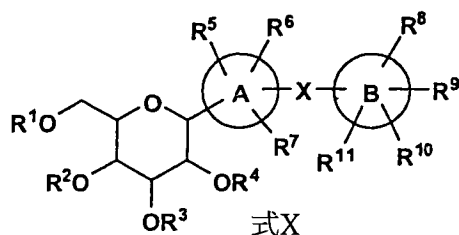
8) 如 US 2006/0025349 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 IX 所示的 D-吡喃葡萄糖基-苯基取代之化合物或其藥學上可接受之鹽，



其中 $\equiv$ 代表單鍵或雙鍵且 Cy、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 及 Z 係如 US 2006/0025349 中所

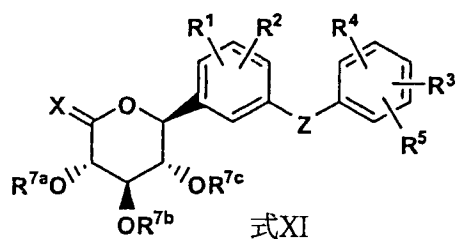
定義者。

9) 如 US 2006/0122126 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 X 所示的 C-葡萄糖苷衍生物或其藥學上可接受之鹽，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、A 及 B 係如 US 2006/0122126 中所定義者。

10) 如 US 2006/0019948 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 XI 所示的 D-吡喃木糖基取代之苯基化合物或其藥學上可接受之鹽，

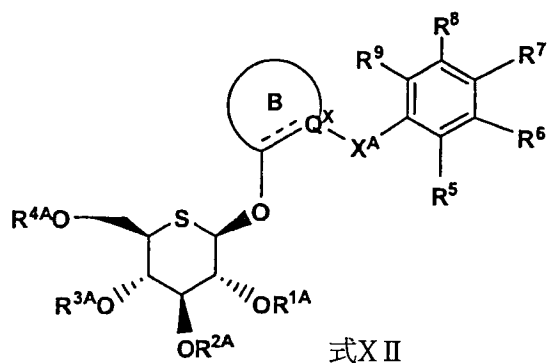


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、X 及 Z 係如 US 2006/0019948 中所定義者。

可用於本發明方法中之 O-葡萄糖苷 SGLT2 抑制劑之實例包括，但不限於下列：

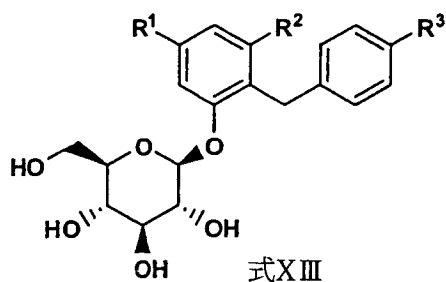
1) 如 US 2006/0194809 (其全部揭示內容併為此文中

任何目的之參考資料) 中所描述之式 XII 所示的 5-硫基- β -D-吡喃葡萄糖苷化合物或其藥學上可接受之鹽或水合物



其中 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 Q^x 、 X^A 及 B 係如 US 2006/0194809 中所定義者。

2) 如 WO 03/01180 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 XIII 所示的吡喃葡萄糖基經苯衍生物，



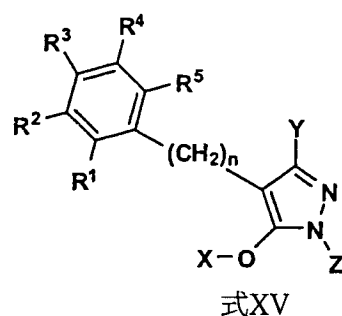
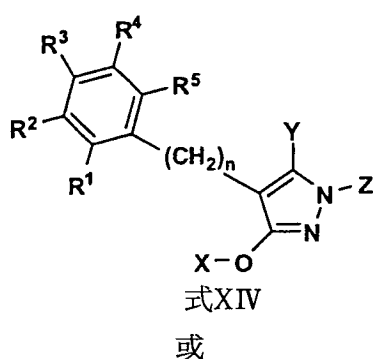
其中

R^1 代表氫、羟基、經隨意取代之胺基、氰基、胺甲醯基、經隨意取代之較低烷基、經隨意取代之較低烷氧基或經隨意取代之環形胺基；

R^2 代表氫或較低烷基；且

R^3 代表經隨意取代之芳基、經隨意取代之環烷基、經隨意取代之脂族雜環基或經隨意取代之芳族雜環基、該衍生物之藥學上可接受之鹽或任一之先驅藥物。

3) 如美國專利案第 6,908,905 號 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 XIV 或 XV 所示的吡唑衍生物或其藥學上可接受之鹽，



其中

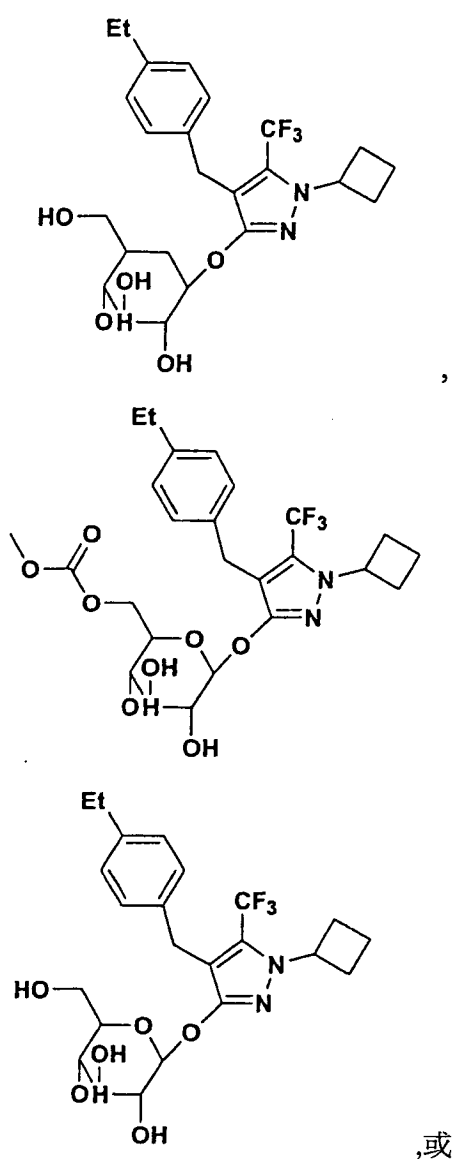
X 代表 β -D-吡喃葡萄糖基，其中一或多個羥基可被醯基化；

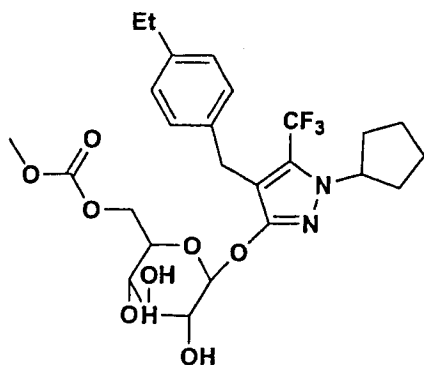
Y 代表較低烷基或全氟較低烷基；

Z 代表可具有取代基之環形烷基、可具有取代基之環形不飽和烷基、可具有取代基之具有環形烷基的較低烷基

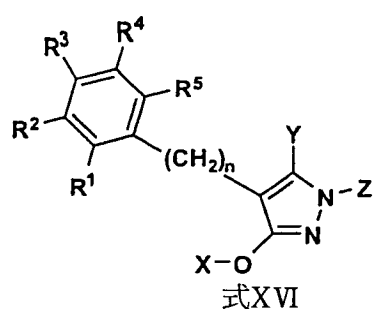
、可具有取代基之具有環形不飽和烷基的較低烷基；

R^1 至 R^5 可為相同或相異且各代表氫原子、較低烷基、全氟較低烷基、較低烷氧基、全氟較低烷氧基、較低烷硫基、全氟較低烷硫基、較低烷胺基、較低烷醯基、鹵素基團、較低烯基、環形烯基、炔基、可具有取代基之苯基或較低烷氧羰基且 n 為從 0 至 3 之整數，包括

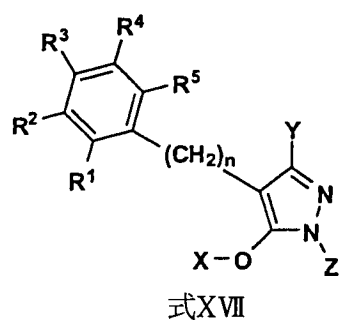




4) 如美國專利案第 6,815,428 號 (其全部揭示內容併爲此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 XVI 或 XVII 所示之吡唑化合物或其藥學上可接受之鹽,



或



其中

X 代表 β -D-吡喃葡萄糖基 (其中之一或多個羥基可被醯基化) 或 β -D-葡萄糖醛酸基 (其中之一或多個羥基可被醯基化且羧基可被酯化) ;

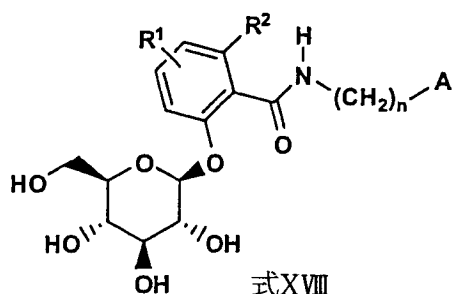
Y 代表較低烷基或全氟較低烷基；

Z 代表氫原子、較低烷基、全氟較低烷基、芳烷基或苯基；

R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 可為相同或相異且各代表氫原子、較低烷基、全氟基、較低烷氧基、氟基較低烷氧基、較低烷硫基、全氟較低烷硫基、較低烷胺基、鹵素基團、較低烷醯基、較低烯基或較低炔基；且 n 為從 0 至 3 之整數，

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 中至少有一代表具有 1 至 6 個碳原子之較低烷基、具有 1 至 6 個碳原子之較低烷硫基、鹵素原子、較低烷氧基、較低烯基或較低炔基；且 R^3 代表具有 1 至 6 個碳原子之較低烷基、具有 1 至 6 個碳原子之較低烷硫基、鹵素原子、較低烷氧基、較低烯基或較低炔基。

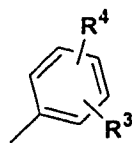
5) 如美國專利案第 6,555,519 號（其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料）中所描述之式 XVIII 所示的 O-葡萄糖基化之苄醯胺化合物或其藥學上可接受之鹽，



其中

n 為 0、1 或 2；

A 為



或攜帶取代基 R³ 和 R⁴ 之雜芳基，此雜芳基之環中可含有 1 至 4 個選自 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子；

R¹ 係選自氫、OR⁵、較低烷基、芳基、芳烷基、NHCO⁵、-NR⁶R^{6a} 或鹵素；

R² 係選自氫、OH、OR^{5a} 或較低烷基；

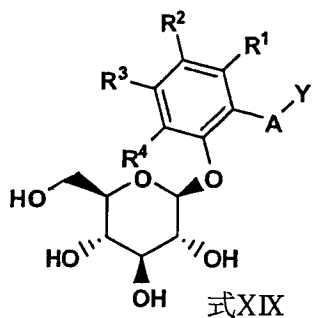
R³ 及 R⁴ 可為相同或相異且各自獨立地選自氫、OH、OR^{5b}、O 芳基、OCH₂ 芳基、較低烷基、環烷基、芳基、芳烷基、CF₃、-SCF₃、-OCHF₂、-OCF₃、鹵素、-CN、-CO₂R^{5c}、-CO₂H、CONR^{6b}、R^{6c}、-NR^{6d}R^{6e}、-SO₂NH₂、-NHCO^{5d}、NHCO^{5e}-NHCO^{5f} 芳基、-SR^{5f}、-SOR^{5g}、-SO₂R^{5h}、-SO₂ 芳基、-OCH₂CO₂R⁵ⁱ、-OCH₂CO₂H、-OCH₂CONR^{6f}R^{6g}、-OCH₂CH₂NR^{6h}R⁶ⁱ、或五、六或七員之雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子，或者，R³ 及 R⁴ 與其所附著之碳形成縮合之五、六或七員碳環或雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子；

R⁵、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、R^{5h} 及 R⁵ⁱ 係獨立地為較低烷基；

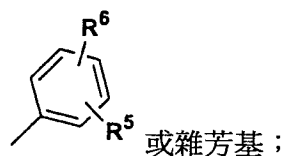
R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}、R^{6h} 和 R⁶ⁱ 可為相同或相異且係獨立地選自氫、烷基、芳基、芳烷基

或環烷基。

6) 如美國專利案第 6,683,056 號 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中所描述之式 XIX 所示的 O-芳基葡萄糖苷化合物或其藥學上可接受之鹽，



其中 Y 為



R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 為相同或相異且係獨立地選自氫、OH、 OR^7 、較低烷基或鹵，或者， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中有二者與其所附著之碳可形成縮合之五、六或七員碳環或雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO_2 之雜原子；

R^5 和 R^6 可為相同或相異且係獨立地選自氫、OH、 OR^{7a} 、-O 芳基、-OCH₂ 芳基、較低烷基、環烷基、芳基、芳烷基、CF₃、芳烯基、-OCHF₂、-OCF₃、鹵素、-CN、-CO₂R^{7b}、-CO₂H、COR^{8f}、-CHOHR^{8g}、-CH(OR^{7h})R^{8h}、

-CONR⁸R^{8a}、-NHCOR^{7c}、-NHSO₂R^{7d}、-NHSO₂ 芳基、
 -SR^{7e}、-SOR^{7f}、-SO₂R^{7g}、-SO₂ 芳基、-OCH₂CO₂R⁷ⁱ、
 -OCH₂CO₂H、-OCH₂CONR^{8b}R^{8c}、-OCH₂CH₂NR^{8d}R^{8e}、或五
 、六或七員之雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、
 SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子，或者，R⁵ 及 R⁶ 與其所附著之碳
 形成縮合之五、六或七員碳環或雜環，該環中可含有 1 至
 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子；

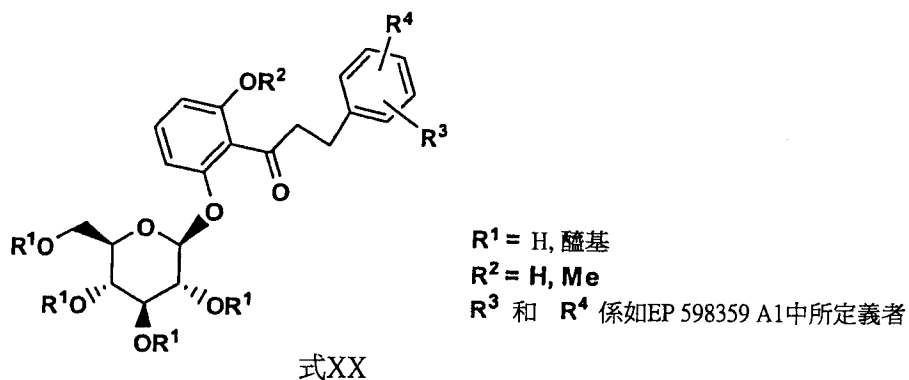
R⁷、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、R^{7f}、R^{7g}、R^{7h} 及 R⁷ⁱ
 係獨立地為較低烷基；

R⁸、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}、R^{8f}、R^{8g} 及 R^{8h} 可為
 相同或相異且係獨立地選自氫、烷基、芳基、芳烷基、環
 烷基，或者，與其所附著之氮一起形成縮合之五、六或七
 員雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或
 SO₂ 之雜原子；

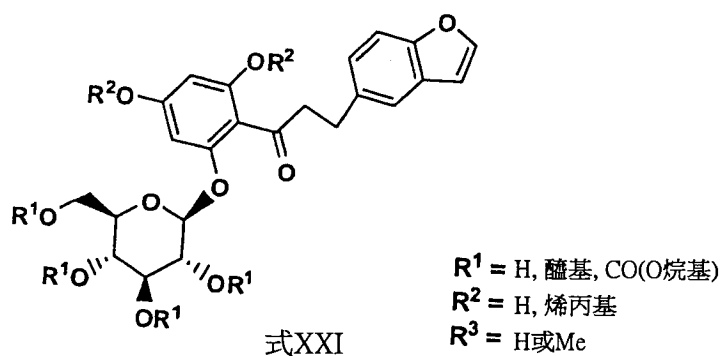
A 為 O(CH₂)_m、S、NH(CH₂)_m 或 (CH₂)_n，其中 n 為 0-3
 且 m 為 0-2。

其他可用於本發明中之 O-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制劑
 描述於下列參考資料（所有參考資料之全部揭示內容全部
 併為此文中任何目的之參考資料）中。

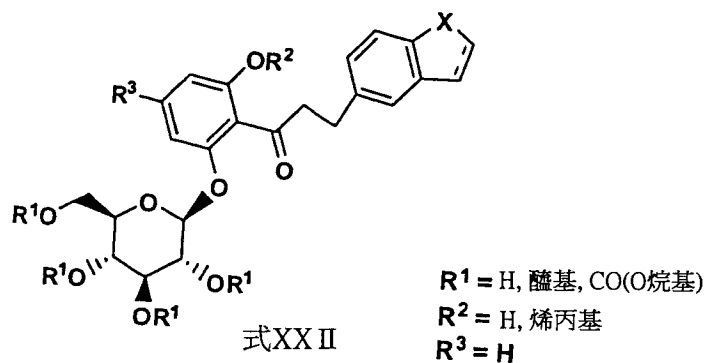
1) EP 598359A1 (JP 035988 及 US 5,731,292) (其
 揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中揭示如式
 XX 所示之化合物



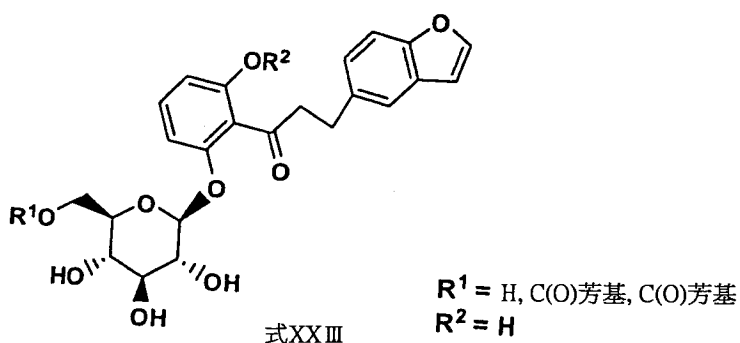
2) EP 0850948A1 (US 6,048,842) (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中揭示如式 XXI 所示之化合物。



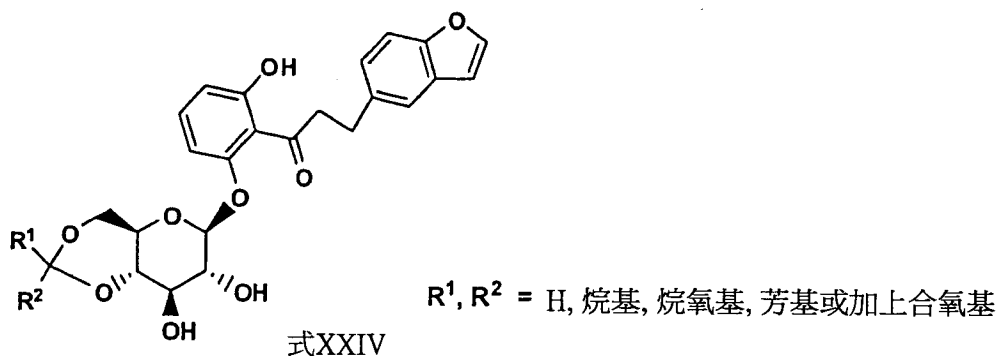
3) JP 09188625A (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 揭示如式 XXII 所示之化合物，其中 R^3 為 H， $\equiv$ 鍵或雙鍵，且 $X = \text{S}$ 或 CH_2 。



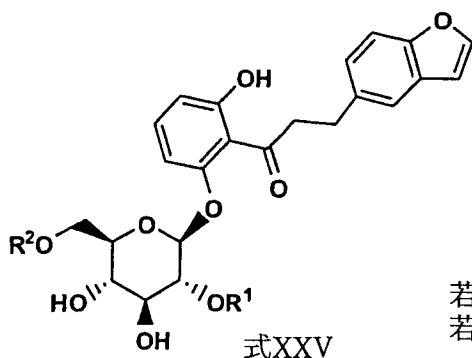
4) JP 09124685A (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 包含如式 XXIII 所示之衍生物, 其中 C(O)-芳基或 C(O)O-芳基之芳基為經取代之苯甲酸或吡啶基羧酸或自對應之苯酚產生的聚胺酯。



5) JP 09124684 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 揭示如式 XXIV 所示之衍生物



6) EP 773226-A1 (US 5,767,094) (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 中揭示如式 XXV 所示之衍生物。



若 $R^2 = H$ 則 R^1 = 烷醯基
 若 $R^1 = H$ 則 R^2 = 烷氧羰基

7) JP 08027006-A (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 揭示如式 XXV 所示之衍生物，其中該葡萄糖羥基之不同組合被醯基化 (類似於 EP 598359A1 中所揭示者)。

8) EP 684254-A1 (其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料) 揭示類似於 JP 09188625A 中所揭示者之式 XXII 所示之化合物 (顯示於上)。

揭示可用於本發明方法中之 SGLT2 抑制劑的其他揭示內容和刊物如下：

9) K. Tsujihara et al., Chem. Pharm. Bull., 44:1174-1180(1996)；

10) M. Hongu et al., Chem. Pharm. Bull., 46:22-33(1998)；

11) M. Hongu et al., Chem. Pharm. Bull., 46:1545-1555(1998)；及

12) A. Oku et al., Diabetes, 48:1794-1800(1999)。

13) JP 10245391 (Dainippon) 揭示 500 種作為用於治療糖尿病之低血糖劑的構造。這些為羥基化之香豆素類 (coumarin) 的 O-葡萄糖苷。

除了上述 SGLT2 抑制劑外，其他可用於本發明方法中之 SGLT2 抑制劑包括揭示於下列文獻中者：

US 2005/0233982(Boehringer Ingelheim Corp.)、US 2005/0119192(Kissei 製藥公司)、WO 2006/035796 (Kissei 製藥公司)、JP 2006/117651 (Taisho 製藥公司)、JP 2004/4359630(Yamanouchi 製藥公司)、WO 2006/080421(Chugai Seiyaku Kabushiki Kaishi)、US 2005/0233988(Tanabe Seiyaku Co.)、WO 2005/012321(Tanabe Seiyaku Co.)、美國專利案第 7,015,201 號 (Ajinomoto Co.)、WO 2006/058597(默克專利公司)、WO 2006/011469(Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)、US 2003/0195235(強生 & 強生)、及 WO 2006/037537(Boehringer Ingelheim)，其全部揭示內容併為此文中任何目的之參考資料。

其他可選擇性地與 SGLT2 抑制劑一起使用之抗肥胖劑的類型包括下列之一或多項： β 3 腎上腺素激動劑、脂肪酶抑制劑、血清素（及多巴胺）再吸收抑制劑、甲狀腺受體 β 藥物、MCH-1 受體拮抗劑、5-HT_{2c} 受體激動劑、食慾抑制劑、神經肽 Y（NPY）拮抗劑（諸如 NPY₅ 拮抗劑及 NPY₂ 拮抗劑）、瘦體素類似物、MC4 受體激動劑及/或大麻素受體之拮抗劑。

可選擇性地與 SGLT2 抑制劑一起投服之合適的 β 3 腎上腺素激動劑之實例包括，但不限於 AJ9677（Takeda/Dainippon）、SB-418790、L750355（默克）、CP331648（輝瑞）及其他如美國專利案第 5,541,204、

5,770,615、5,491,134、5,776,983 和 5,488,064 號中所揭示之已知 $\beta 3$ 腎上腺素激動劑。於一較佳體系中，該 $\beta 3$ 腎上腺素激動劑係選自 AJ9677、L750355 和 CP331648。

可選擇性地與 SGLT2 抑制劑一起投服之合適的脂肪酶抑制劑之實例包括，但不限於奧利司他（orlistat）及 ATL-962（艾利來（Alizyme））。於一較佳體系中，該脂肪酶抑制劑為奧利司他。

可選擇性地與 SGLT2 抑制劑一起投服之合適的血清素（及多巴胺）再吸收抑制劑之實例包括，但不限於西布曲明（sibutramine）、托吡酯（topiramate）（強生 & 強生）、阿索開（axokine）（利傑內隆（Regeneron））、右芬氟拉明（dexphenfluramine）及四氫利潑斯汀（tetrahydrolipostatin）。於一較佳體系中，該血清素（及多巴胺）再吸收抑制劑係選自西布曲明及托吡酯（topiramate）。

可選擇性地與 SGLT2 抑制劑一起投服之合適的甲狀腺受體 β 化合物之實例包括，但不限於如 WO 97/21993（U. Cal SF）、WO 99/00353（KaroBio）及 WO 00/039077（GB98/284425）（KaroBio）中所揭示之甲狀腺受體配合體。於一較佳體系中，該甲狀腺受體 β 化合物係選自 WO 99/00353 及 WO 00/039077 中所揭示者。

可選擇性地與 SGLT2 抑制劑一起投服之合適的食慾抑制劑之實例包括，但不限於右旋苯丙胺（dexamphetamine）、芬他命（phentermine）、苯丙醇胺（

phenylpropanolamine) 及馬明啉 (mazindol)。於一較佳體系中，該食慾抑制劑為右旋苯丙胺。

上述之不同的抗肥胖劑可在與 SGLT2 抑制劑相同之劑型中或不同之劑型中，以如本技藝或醫師藥物手冊 (Physician's Desk Reference) 中普遍為人知之劑量和攝生法使用。

在進行本發明方法時係使用包含 SGLT2 抑制劑及選擇性地另一抗肥胖劑與藥學載體、載劑或稀釋劑的藥學組成物。該藥學組成物可依所需之投服模式之適當性，使用習知之固態或液態載劑、稀釋劑和藥學添加劑來調配。該化合物可經由不同途徑 (包括，如：以錠片、膠囊、顆粒、粉末，等形式經由口服，以注射製劑之形式經由腸胃道外途徑投服、經由鼻內、直腸途徑投服、以如貼布形式經由透皮途徑投服) 投給哺乳動物，包括人類、猴子、狗及其他哺乳動物。

治療效果所需之藥物量係根據所選擇之作用劑、病況之性質和嚴重性及接受治療之哺乳動物和最重要，醫師之判斷而變化。再者，藥物之個別劑量的理想量及間隔係取決於所需減輕之體重的性質和程度、投服形式、途徑及部位、受治療之特殊哺乳動物或患者。於一較佳體系中，成人之 SGLT2 抑制劑劑量係每天 1 至 350 毫克，此劑量可以單一劑量之形式投服，或以個別劑量之形式每日投服 1 至 4 次。投服之劑量係根據哺乳動物或患者之年齡、體重及病況以及投服途徑、劑型及攝生法和所需結果調節。這

類投服劑量和形式係利用習知技術決定。理想之治療過程（亦即，給予之劑量數）可由熟習本技藝之人士利用治療決定試驗之習知方針確認。

上述劑型亦可包含必要之生理學上可接受之載體物質、賦形劑、潤滑劑、緩衝劑、抗細菌劑、膨鬆劑（諸如甘露醇），等。

本發明之不同配方可選擇性地包含一或多種含量約 0 重量%至約 90 重量%（宜為約 1 重量%至約 80 重量%）之充填劑或賦形劑。合適之賦形劑的實例包括，但不限於：乳糖、糖、玉米澱粉、修改之玉米澱粉、甘露醇、山梨糖醇、無機鹽類，諸如碳酸鈣及纖維素衍生物，諸如木材纖維素及微晶型纖維素。

在充填劑外或充填劑中可存有一或多種含量在約 0 重量%至約 35 重量%之結合劑。於一較佳體系中，該結合劑之存在量可為組成物之約 0.5 重量%至約 30 重量%。合適之結合劑的實例包括聚乙烯吡咯啉酮（分子量在約 5000 至約 80,000，宜為約 40,000）、乳糖、澱粉（諸如玉米澱粉、修改之玉米澱粉、糖、金合歡膠，等）以及為細緻粉末形式（小於 500 微米）之蠟結合劑（諸如巴西棕櫚蠟（carnauba wax）、石蠟、鯨蠟（spermaceti）、聚乙烯及微晶型蠟）。

當組成物為錠片形式時，其可包含一或多種製作錠片之潤滑劑，其含量在組成物之約 0.2 重量%至約 8 重量%。於一較佳體系中，該潤滑劑之量係在組成物之約 0.5 重量

%至約 2 重量%。合適之潤滑劑的實例包括，但不限於：硬脂酸鎂、硬脂酸、棕櫚酸、硬脂酸鈣、滑石粉、巴西棕櫚蠟，等。其他可選擇性地存在之成分包括，例如：防腐劑、安定劑、著色劑、抗黏著劑及矽石流動調節劑或滑動劑（諸如 Syloid 品牌之二氧化矽）。

本發明之錠片亦可選擇性地包含塗覆層，此塗覆層可包含錠片組成物之約 0 重量%至約 15 重量%。該塗覆層可包含任何習知之塗覆配方（其包括，例如：一或多種薄膜形成劑或結合劑及/或一或多種塑化劑）。合適之薄膜形成劑或結合劑的實例包括，但不限於：親水性聚合物（諸如羥丙基甲基纖維素）、疏水性聚合物（諸如甲基丙烯酸酯）、中性聚合物、乙基纖維素、醋酸纖維素、聚乙烯醇-馬來酸酐共聚合物、 β -蒎烯聚合物、木材樹脂之甘油酯，等。合適之塑化劑的實例包括，但不限於：檸檬酸三乙酯、酞酸二乙酯、丙二醇、甘油、酞酸丁酯、蓖麻油，等。核錠（core tablet）及塗覆配方二者均可含有鋁色澱（aluminum lakes）以提供顏色。

薄膜形成劑係自含有一或多種溶劑（包括水、醇類（諸如甲醇、乙醇及異丙醇）、酮類（諸如丙酮和乙基甲基酮）、氯化烴類（諸如二氯甲烷、二氯乙烷及 1,1,1-三氯乙烷））之溶劑系統塗敷。

當使用顏色時，該顏色可與薄膜形成劑、塑化劑及溶劑組成物一起塗敷。

含有本文中所使用之 SGLT2 抑制劑的配方及製備這

類配方之方法的實例列於 2007 年 3 月 22 日提出之美國申請案序號第 60/896286 號中（其全部揭示內容併爲此文中任何目的之參考資料）。

根據本發明之一些錠片和膠囊之特殊較佳體系列舉於下。

表 I. 錠片和膠囊配方

材料	錠劑或膠囊充填劑之重量%的可能範圍	錠劑或膠囊充填劑之重量%的較佳範圍
多百利福心或 多百利福心 PGS	0.1 至 70%	0.1 至 30%
Bulking Agent/binder	1 至 95%	10 至 85%
無水乳糖	0 至 95%	20 至 75%
微晶型纖維素	0 至 95%	20 至 75%
預先凝膠化之澱粉	0 至 95%	10 至 75%
崩散劑	0 至 20%	0.25 至 10%
交聯羧甲基纖維素鈉	0 至 20%	2 至 10%
交聯聚乙烯吡咯烷酮	0 至 12%	4 至 10%
澱粉乙醇酸鈉	0 至 20%	2 至 10%
潤滑劑	0.1 至 5%	0.2 至 2%
硬脂酸鎂	0.1 至 5%	0.2 至 2%
抗黏附劑/滑動劑 、 滑石粉、 二氧化矽	0 至 10%	1 至 10% 更宜爲 1 至 4%

外層保護塗覆層	錠片或膠囊充填劑之重量%	錠片或膠囊充填劑之重量%
塗覆聚合物及選擇性塑化劑 、 滑動劑、 抗斑點劑及 著色劑	0.5 至 50%	1 至 5%

表 II. 錠片和膠囊之粒化組成物 (%重量/重量)

成分	重量%範圍	較佳之重量 %範圍	較佳之配方% 重量/重量
多百利福心或多百利福心 PGS	0.1-40	5-15	9.84
微晶型纖維素	足量	足量	63.91
無水乳糖	0-50	10-30	20
交聯聚乙烯吡咯烷酮 XL-10	1-15	3-10	4
二氧化矽	0-6	0.5-4	1.5
硬脂酸鎂	0.0-4.0	0.5-2.0	0.75

q.s.係指足夠製作粒化組成物 100%重量/重量之量。

表 II 之膠囊或錠片的薄膜塗覆層包含，例如：聚乙烯醇 (PVA)、二氧化鈦、聚乙二醇 3350、滑石粉及著色劑。

不同強度 (0.1-50 毫克) 之錠片或膠囊可利用不同重量之此處所描述的原料粒化物製備。

用於本發明方法中之錠片形式的藥學配方可藉由包含下列步驟之方法取得：

- a) 將不具活性之成分與 SGLT2 抑制劑 (如：多百利福心-PGS) 混合；
- b) 配製顆粒；
- c) 乾燥及/或將顆粒過篩；
- d) 將顆粒攪和；及
- e) 將所取得之攪和物製錠成錠片。

於一較佳體系中，方法之步驟 a) 係使用緊壓攪和或研磨及/或尺寸分類之儀器。於一較佳體系中，方法之步驟 b) 中的顆粒係藉乾燥粒化、濕性粒化或直接壓擠法配

製。於一較佳體系中，該顆粒係藉乾燥粒化法配製。於一較佳體系中，方法之步驟 d) 中的顆粒係藉製錠輔助器或潤滑劑及充填劑攪和。

膠囊形式之藥學配方可藉由包含下列步驟之方法取得：

- a) 利用攪和及研磨之組合將不具活性之成分與藥物混合；
- b) 配製顆粒；
- c) 乾燥及/或將顆粒過篩；及
- d) 將顆粒填入膠囊中。

於一較佳體系中，方法之步驟 a) 係使用緊壓研磨或攪和及/或尺寸分類之儀器。於一較佳體系中，方法之步驟 b) 中的顆粒係藉乾燥粒化、濕性粒化或直接壓擠法配製。於一較佳體系中，該顆粒係藉乾燥粒化法配製。

多百利福心之活性可利用，如：使用下述之分析系統或本技藝已知之任何合適分析系統測定。人類 SGLT2 之 mRNA 序列 (GenBank#M95549) 係利用標準分子生物學技術自人類腎臟 mRNA 藉逆轉錄法選殖及增數。將 cDNA 序列穩定轉染入 CHO 細胞中並大致上依 Ryan, 等人., “HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney”, *Kidney International*, 45:48-57 (1994) 中之描述分析選殖株之 SGLT2 活性。大致上依 Ryan, 等人 (1994) 之描述及下列修正方法來評估在經選殖選擇之細胞株中的 SGLT2 活性的抑制情形。令

細胞在 96-槽盤中，於 F-12 營養混合物（Ham 氏 F-12）、10%胎牛血清、300 微克/毫升正大黴素（Geneticin）及青黴素-鏈黴素中生長 2-4 天直至每槽中含 75,000 或 30,000 細胞。細胞融合時，以 10mM Hepes/Tris, pH7.4、137mM N-甲基-D-葡萄糖胺、5.4mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄ 清洗細胞二次。然後，將細胞與 10 μ M [¹⁴C]AMG 及 10 μ M 抑制劑（最終 DMSO=0.5%）在 10mM Hepes/Tris, pH7.4、137mM NaCl、5.4mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄ 中，於 37℃下培育 1.5 小時。以冰冷之含有 0.5 mM 根皮苷的 1X PBS 將攝入分析物淬火，再以 0.1% NaOH 將細胞溶解。加入 MicroScint 閃爍液後將細胞搖動 1 小時，再在 TopCount 閃爍計數器上定量 [¹⁴C]AMG（葡萄糖類似物 α -甲基-D-吡喃葡萄糖苷）。對照組係以含有及不含有 NaCl 進行。在測定 EC₅₀ 值時，在合適之反應範圍內的 2 個運行時間間隔內使用 10 種抑制劑濃度（多百利福心），將不同盤間之三份複製份的數值加以平均。

雖然本發明已參考其較佳體系特別表明及描述，但熟習此技藝之人士應瞭解可在不悖離包含於後附之申請專利範圍的本發明範圍內進行不同形式及細節之修改。亦清楚的是，本發明可依前述及實例中之特定描述外的方式進行。鑑於上述教示可對本發明進行多種修改及變化，因此，這些不同之修改及變化係在後附之申請專利範圍內。

下列提供之實例係用於更詳細地描述本發明。這些實

例（其列出目前所考量用來進行本發明的最佳模式）係用於說明而非限制本發明。

【實施方式】

下列操作實例係用於說明本發明。除非另外指出，所有溫度係以攝氏表示。

製備含有 SGLT2 抑制劑多百利福心或多百利福心-PGS，強度為 2.5 毫克（實例 1）、10 毫克（實例 2）及 100 毫克（實例 3）（為非溶劑化形式）之二部分式、灰色不透明且膠囊殼尺寸為 #0（2.5 毫克和 10 毫克）及 #00（100 毫克）之膠囊。

實例 1-多百利福心或多百利福心-PGS 膠囊，2.5 毫克之製備方法

製備充填於灰色不透明、膠囊殼尺寸 #0 中之含有 10% 多百利福心或多百利福心-PGS 的原料粒化物 25.0 毫克。

A. 原料粒化物組成物

成分	量 (%重量 / 重量)
多百利福心	10.0
(或等量之多百利福心丙二醇水合物)	
預先凝膠化之澱粉	15.0
微晶型纖維素	68.75
澱粉乙醇酸鈉	3.0

二氧化矽	2.0
硬脂酸鎂	1.25

多百利福心之量理論上等於 81.29%之多百利福心丙二醇水合物（此二者均可使用）。多百利福心丙二醇水合物之實際量係取決於其純度。微晶型纖維素為補償性賦形劑，其量可根據所使用之多百利福心丙二醇水合物及硬脂酸鎂的實際量而有變化。較佳之硬脂酸鎂的量為 1.25%（重量/重量）。使用範圍為 1.25-1.50%（重量/重量）。

根據下列程序製備 A 部分及實例 1 之原料粒化物。

B. 實例 1 原料粒化物之程序

1. 將多百利福心或多百利福心-PGS 過篩。
2. 將二氧化矽過篩。
3. 將二氧化矽與多百利福心或多百利福心-PGS 在合適之攪和容器中混合。
4. 若需要時，將預先凝膠化之澱粉及微晶型纖維素過篩。
5. 將來自步驟 4 之成分加入合適之攪和容器中。
6. 將來自步驟 3 之混合物加入來自步驟 5 之攪和物中並加以混合。
7. 將澱粉乙醇酸鈉過篩。
8. 將來自步驟 7 之成分加入來自步驟 6 之攪和物中並加以混合。

9. 將來自步驟 8 之攪和物過篩並加以混合。

10. 將部分硬脂酸鎂過篩。

11. 將來自步驟 10 之成分加入來自步驟 9 之攪和物中，並加以混合。

12. 使來自步驟 11 之攪和物密實。

13. 將來自步驟 12 之密實的攪和物弄碎。

14. 將硬脂酸鎂之剩餘部分過篩。

15. 將來自步驟 14 之成分加入來自步驟 13 之粒化物中，並加以混合。

C. 實例 1 產品：多百利福心或多百利福心-PGS 膠囊，2.5 毫克

1. 在空膠囊殼中填入足量之用於膠囊的實例 1，A 部分原料粒化物（10.0%重量/重量）（為非溶劑化物之形式），以提供 2.5 毫克膠囊。

2. 將膠囊除塵。

實例 2-多百利福心或多百利福心-PGS 膠囊，10 毫克之製備方法

A. 原料粒化物組成物

依實例 1A 中之描述製備原料粒化物組成物。

B. 實例 2 原料粒化程序

依實例 1B 中之描述進行原料粒化程序。

C. 實例 2 產品：多百利福心 / 多百利福心 - PGS 膠囊，10 毫克

1. 在空膠囊殼中填入用於膠囊的實例 1，A 部分原料粒化物（10.0%重量 / 重量，為非溶劑化物之形式），以提供 10 毫克膠囊。

2. 將膠囊除塵。

3. 將膠囊依重量分類。

實例 3-多百利福心 / 多百利福心 - PGS 膠囊，100 毫克之製備方法

組成物：製備 438.6 毫克用於膠囊之多百利福心（實例 3，A 部分）原料粒化物（22.8%重量 / 重量），以供充填於灰色不透明、膠囊殼尺寸 #0 中。

A. 原料粒化物組成物

成分	量 (%重量 / 重量)
多百利福心	22.8
(或等量之多百利福心丙二醇水合物)	
預先凝膠化之澱粉	15.0
微晶型纖維素	55.95
澱粉乙醇酸鈉	3.0
二氧化矽	2.0
硬脂酸鎂	1.25

多百利福心之量理論上等於 81.29%之多百利福心 PG 水合物（二者均可使用）。多百利福心丙二醇水合物之實際量係取決於其純度。微晶型纖維素為補償性賦形劑，其量可根據所使用之多百利福心丙二醇水合物及硬脂酸鎂的實際量而變化。較佳之硬脂酸鎂的量為 1.25%（重量/重量）。使用範圍為 1.25-1.50%（重量/重量）。

根據本下列程序製備 3A 部分及實例 3 膠囊之原料粒化物。

B. 原料粒化物之程序

1. 將二氧化矽過篩。
2. 將二氧化矽與多百利福心或多百利福心-PGS 在合適之攪和容器中混合。
3. 將來自步驟 2 之攪和物過篩並再次混合。
4. 若需要時，將預先凝膠化之澱粉及微晶型纖維素過篩。
5. 將來自步驟 4 之成分加入來自步驟 3 之攪和物中並加以混合。
6. 將澱粉乙醇酸鈉過篩。
7. 將來自步驟 6 之成分加入來自步驟 5 之攪和物中並加以混合。
8. 將一部分硬脂酸鎂過篩。
9. 將來自步驟 8 之成分加入來自步驟 7 之攪和物中

並加以混合。

10. 使來自步驟 9 之攪和物密實。

11. 將來自步驟 10 之密實的攪和物弄碎。

12. 將硬脂酸鎂之剩餘部分過篩。

13. 將來自步驟 12 之成分加入來自步驟 11 之粒化物中並加以混合。

C. 實例 3 產品：多百利福心 / 多百利福心 -PGS 膠囊，100 毫克

1. 在空膠囊殼中填入用於膠囊的實例 3 原料粒化物（22.8%重量 / 重量，為非溶劑化物之形式）

2. 將膠囊除塵。

3. 將膠囊依重量分類。

實例 1（2.5 毫克）、實例 2（10 毫克）和實例 3（100 毫克）所形成之膠囊係用於治療代謝疾病（包括肥胖）。

實例 4-多百利福心 / 多百利福心 -PGS 錠片，2.5 毫克之製備方法

依下述製備含有構造 Ia 所示之 SGLT2 抑制劑（多百利福心（S）丙二醇水合物），強度為 2.5 毫克（實例 4）、10 毫克（實例 5）及 50 毫克（實例 6）之錠片。

產品：多百利福心 / 多百利福心 -PGS 錠片，2.5 毫克

A. 錠片組成物

成分	量
多百利福心丙二醇水合物 (或等量之多百利福心)	3.08 毫克
微晶型纖維素	67.11 毫克
無水乳糖	25.00 毫克
交聯聚乙烯吡咯烷酮	8.75 毫克
交聯羧甲基纖維素鈉	3.75 毫克
滑石粉	12.50 毫克
二氧化矽	2.88 毫克
硬脂酸鎂	1.94 毫克

多百利福心之量理論上等於 81.29%之多百利福心 PG 醇水合物（此二者均可使用）。多百利福心丙二醇水合物之實際量係取決於其純度。微晶型纖維素為補償性賦形劑，其量可根據所使用之多百利福心丙二醇水合物及硬脂酸鎂的實際量而變化。硬脂酸鎂之標靶量為 1.94 毫克。可接受之範圍係約 1.55 至約 2.33 毫克。

根據下列程序製備 4A 部分及實例 4 錠片之原料粒化物。

B. 原料粒化物之程序

1. 利用合適網篩將多百利福心丙二醇水合物和硬脂酸鎂分別去聚集化。

2. 將多百利福心丙二醇水合物與一部分微晶型纖維素在合適之混合容器中混合；通過研磨機；轉移入合適之攪和器中。

3. 以一部分微晶型纖維素將用於混合步驟 2 之混合器進行“乾式輕洗”。

4. 將來自步驟 3 之攪和物加入來自步驟 2 之攪和物中。

5. 將來自步驟 4 之混合物與剩餘之微晶型纖維素、部分交聯聚乙炔吡咯烷酮、部分交聯羧甲基纖維素鈉、部分二氧化矽及無水乳糖混合。

6. 將滑石粉與粒內硬脂酸鎂加入來自步驟 5 之混合物中並加以混合。

7. 將來自步驟 6 之粉末攪和物緊壓。

8. 將來自步驟 7 之緊壓物弄碎以形成顆粒。

9. 將來自步驟 8 之顆粒與剩餘量之交聯聚乙炔吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉及二氧化矽混合。

10. 將來自步驟 9 之顆粒與剩餘量之硬脂酸鎂混合。

C. 實例 4 產品：多百利福心/多百利福心-PGS 錠片，2.5 毫克

1. 設立製作錠片之配備。

2. 將實例 4 之原料粒化物緊壓成錠片。

實例 5-多百利福心/多百利福心-PGS 錠片，10 毫克之製備

方法

產物：多百利福心 / 多百利福心 - PGS 錠片，10 毫克

A. 錠片組成物

成分	量
多百利福心丙二醇水合物 (或等量之多百利福心)	12.30 毫克
微晶型纖維素	57.89 毫克
無水乳糖	25.00 毫克
交聯聚乙炔吡咯烷酮	8.75 毫克
交聯羧甲基纖維素鈉	3.75 毫克
滑石粉	12.50 毫克
二氧化矽	2.88 毫克
硬脂酸鎂	1.94 毫克

多百利福心之量理論上等於 81.29%之多百利福心 PG 醇水合物（此二者均可使用）。多百利福心丙二醇水合物之實際量係取決於其純度。微晶型纖維素為補償性賦形劑，其量可根據所使用之多百利福心丙二醇水合物及硬脂酸鎂的實際量而變化。硬脂酸鎂之標靶量為 1.94 毫克。可接受之範圍係約 1.55 至約 2.33 毫克。

根據下列程序製備 5A 部分及實例 5 錠片之原料粒化物。

B. 原料粒化物之程序

1. 利用合適網篩將多百利福心丙二醇水合物和硬脂酸鎂分別去聚集化。

2. 將微晶型纖維素、多百利福心丙二醇水合物、部分交聯聚乙炔吡咯烷酮、部分交聯羧甲基纖維素鈉、部分二氧化矽及無水乳糖在合適之攪和器中混合。

3. 將滑石粉與粒內硬脂酸鎂加入來自步驟 2 之混合物中並在合適之攪和器中混合。

4. 將來自步驟 3 之粉末攪和物緊壓。

5. 將來自步驟 4 之緊壓物弄碎以形成顆粒。

6. 將來自步驟 5 之顆粒與剩餘量之交聯聚乙炔吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉及二氧化矽混合。

7. 將來自步驟 6 之顆粒與剩餘量之硬脂酸鎂混合。

C. 實例 5 產品：多百利福心/多百利福心-PGS 錠片，10 毫克

1. 設立製作錠片之配備。

2. 將實例 5 之原料粒化物緊壓成錠片。

實例 6-多百利福心/多百利福心-PGS 錠片，50 毫克之製備方法

產品：多百利福心/多百利福心-PGS 錠片，50 毫克

A. 錠片組成物

成分	量
多百利福心丙二醇水合物	61.66 毫克

(或等量之多百利福心)

微晶型纖維素	114.09 毫克
無水乳糖	62.60 毫克
交聯聚乙烯吡咯烷酮	21.91 毫克
交聯羧甲基纖維素鈉	9.39 毫克
滑石粉	31.30 毫克
二氧化矽	7.20 毫克
硬脂酸鎂	4.85 毫克

多百利福心之量理論上等於 81.29%之多百利福心丙二醇水合物（此二者均可使用）。多百利福心丙二醇水合物之實際量係取決於其純度。微晶型纖維素為補償性賦形劑，其量可根據所使用之多百利福心丙二醇水合物及硬脂酸鎂的實際量而變化。硬脂酸鎂之標靶量為 4.85 毫克。可接受之範圍係約 3.76 至約 5.95 毫克。

根據下列程序製備 6A 部分及實例 6 錠片之原料粒化物。

B. 原料粒化物之程序

1. 將多百利福心丙二醇水合物、微晶型纖維素、無水乳糖、交聯聚乙烯吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉、滑石粉及二氧化矽在合適之攪和器中混合。

2. 將來自步驟 1 之混合物通過合適之研磨機。

3. 決定來自步驟 1 之產量並計算所需之硬脂酸鎂的

量。

4. 將來自步驟 2 之混合物在合適之攪和器中混合。
5. 將來自步驟 4 之混合物與硬脂酸鎂混合。
6. 將來自步驟 5 之粉末攪和物乾燥粒化。
7. 評估來自步驟 6 之粒化物的大小。
8. 根據步驟 7 決定產量。
9. 將來自步驟 8 之顆粒與剩餘量之交聯聚乙炔吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉及二氧化矽混合。
10. 將來自步驟 9 之顆粒與剩餘量之硬脂酸鎂混合。

C. 實例 6 產品：多百利福心/多百利福心-PGS 錠片，50 毫克

1. 設立製作錠片之配備。
2. 將實例 6 之原料粒化物緊壓成錠片。

實例 4（2.5 毫克）、實例 5（10 毫克）和實例 6（100 毫克）中所形成之錠片係用於治療肥胖。

實例 7-代謝疾病之治療

將多百利福心或多百利福心-PGS 溶解在聚乙二醇 400, NF 及水（USP 或純水）之混合物（30：70%體積/體積）中，以製備口服液（0.5 毫克/毫升）。此口服液為透明無色。

相對於已知之 SGLT2 抑制劑（GSK869,682），多百利福心-PGS 之糖尿效果造成熱量在尿中顯著流失。第 1

圖中顯示二種 SGLT2 抑制劑之單一遞增劑量研究的間接比較結果。第 1 圖中之上方嵌表顯示攝入 50、100、200 或 500 毫克 GSK869,682 之健康個體中的葡萄糖排泄量/天。第 1 圖中之下方嵌表顯示攝入 5、20、50 或 100 毫克多百利福心-PGS 之健康個體中的葡萄糖排泄量/天。在患有第 2 型糖尿病之個體中進行 14 天複數遞增劑量研究第 2a 期來進一步確認此結果。24 小時葡萄糖排泄之結果顯示於第 2 圖中。平均尿液中葡萄糖以粗黑線顯示。以安慰劑、5 毫克多百利福心丙二醇、25 毫克多百利福心丙二醇或 100 毫克多百利福心丙二醇治療罹患第 2 型糖尿病之患者。24 小時葡萄糖排泄之結果顯示出與攝入安慰劑之個體相較下，攝入 5 毫克、25 毫克及 100 毫克之多百利福心丙二醇的個體之尿中葡萄糖排泄量明顯較高。

大鼠中由膳食誘導出之肥胖

在雄性 Sprague-Dawley 大鼠（平均基線體重=220 克）中，藉由可隨意接近之 2 種膳食誘導肥胖：正常膳食（Harlen Teklad 大鼠咀嚼物；3.5 千卡/克，5%蔬菜脂肪）及高蔗糖/高脂肪膳食（Research Diets D12327；4.6 千卡/克，40%蔗糖及 40%蔬菜脂肪）。在這些條件下之大鼠通常食入約 30 克/天之高蔗糖/高脂肪咀嚼物及 2 克/天之正常 Harlen Teklad 大鼠咀嚼物。可隨意接近二種膳食之 220 克大鼠在 10 週後體重約 750 克。

急性糖尿之研究

收集 24-小時基線尿液樣本後經口投給由膳食誘導肥胖（DIO）之大鼠多百利福心-PGS（1、5 或 10 毫克/公斤）或安慰劑（載劑）。使用尿液體積和葡萄糖濃度來測定給藥後 24 小時全部流失之尿液葡萄糖。在投服多百利福心丙二醇 24 小時後測定全部尿液葡萄糖。以尿液體積×葡萄糖濃度來計算全部流失之葡萄糖。第 3 圖中之結果顯示出在給藥後 24 小時內流失之葡萄糖的總量係以劑量倚賴方式明顯地隨著多百利福心丙二醇之劑量增加而增加。

慢性體重減輕之研究

根據體重、全部食入之熱量及身體組成（經由回波 MRI）將 DIO 大鼠分類在各治療組中。經由口服給予 DIO 大鼠多百利福心-PGS（0.5，1 及 5mpk）或安慰劑 28 天。爲了評估在經藥物治療之動物中補償性過食之重要性，將接受 5 毫克/公斤多百利福心之大鼠子群限制在安慰劑組之食物攝取。每天測定體重及二種膳食重量。在研究之第 2 天及第 15 天取得呼吸商之數據，在第 22 天取得回波 MRI 並在第 27 天收集血液以進行空腹臨床化學試驗。

如第 4 圖所示，長期投服多百利福心丙二醇（25 天內，每日投藥）可在由膳食誘導肥胖之大鼠中造成體重明顯減輕（相對於載劑組， $p<0.05$ ）。若由化合物誘導之過食可被阻止（多百利福心丙二醇毫克/公斤，與載劑組成對飼養），則體重減輕較多。以每日體重-第 0 天體重 $\times 100$

來計算體重變化百分比。

以化合物 III A (0.1、0.3、1 及 3 毫克/公斤) 進行之體重減輕之研究係依多百利福心研究的相同方法進行。如第 5 圖所示，長期投服化合物 III A (25 天內，每日投藥) 可在由膳食誘導肥胖之大鼠中以與劑量成正比之方式造成體重明顯減輕。

第 2 型糖尿病患者中之體重減輕情形

在 12 週內，令在基線時具不適當之血糖控制及低平均糖尿的未經治療之第 2 型糖尿病患者 (n=389) 每日口服一次多百利福心 (2.5、5、10、20 或 50 毫克)、甲福明 (metformin) XR[®] (從 750 毫克滴定至 1500 毫克) 或安慰劑。

以多百利福心 -PGS 治療可使尿液中之葡萄糖排泄固定且持續增加，在第 12 週時平均糖尿值從 5.8 克/天至 10.9 克/天之基線平均值上升至 51.8 克/天至 85.0 克/天。以安慰劑和甲福明治療之平均糖尿在第 12 週時均維持在低水準，分別為 5.7 克/天和 5.6 克/天。在各多百利福心 -PGS 組中，減輕體重達 5% 之患者的比例較安慰劑組中為高。12 週內體重之平均減少百分比及身體質量指數 (BMI) 的絕對變化顯示於表 III 中。

表 III

	2.5 毫克 n=59	5 毫克 n=58	10 毫克 n=47	20 毫克 n=59	50 毫克 n=56	安慰劑 n=54	甲福明 n=56
基線體重(公斤)	90	89	86	88	91	89	88
體重之平均減少值(%)	-2.7	-2.5	-2.7	-3.4	-3.4	-1.2	-1.7
基線 BMI(公斤/米 ²)	31	31	30	31	32	32	32
BMI 中之平均減少值	-0.9	-0.8	-0.8	-1.0	-1.1	-0.3	-0.5

【圖式簡單說明】

第 1 圖描繪二種顯示出各由 SGLT2 抑制劑 GSK 869,682 (上方圖形) 及多百利福心-PGS (下方圖形) 所造成之尿中葡萄糖排泄量/天之比較的長條圖。

第 2 圖描繪一系列顯示出以多百利福心-PGS 和安慰劑治療之糖尿病個體中葡萄糖之排泄情形的圖形。

第 3 圖描繪以多百利福心-PGS 治療時由膳食誘導出肥胖之大鼠的糖尿情形。

第 4 圖描繪以多百利福心-PGS 治療時由膳食誘導出肥胖之大鼠的體重減輕情形。

第 5 圖描繪以 BMS-655956 (化合物 III) 治療時，由膳食誘導出肥胖之大鼠的體重減輕情形。

五、中文發明摘要

發明之名稱：使用 SGLT2 抑制劑以治療肥胖症之方法及其組成物

本發明提供用於在哺乳動物個體或患者中治療肥胖或使其體重減輕之方法，其中係將治療上有效量之 SGLT2 抑制劑單獨或選擇性地與另一抗肥胖劑一起投給哺乳動物個體或患者。另外，本發明提供包含單獨之 SGLT2 抑制劑或加上另一抗肥胖劑以及其藥學上可接受之載體的藥學組成物。

六、英文發明摘要

發明之名稱： METHODS FOR TREATING OBESITY
EMPLOYING AN SGLT2 INHIBITOR AND
COMPOSITIONS THEREOF

Methods are provided for treating obesity or causing weight loss in a mammalian subject or patient, wherein a therapeutically effective amount of an SGLT2 inhibitor alone or optionally in combination with another anti-obesity agent, is administered to a mammalian subject or patient. In addition, a pharmaceutical composition is provided which comprises an SGLT2 inhibitor, alone or in combination with another anti-obesity agent, and a pharmaceutically acceptable carrier thereof.

十、申請專利範圍

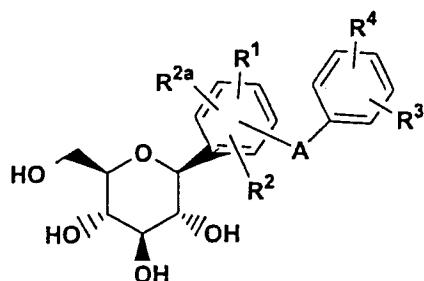
1. 一種用於在哺乳動物個體或患者中治療肥胖的方法，其包含投給需要這類治療之哺乳動物個體或患者治療上有效量之 SGLT2 抑制劑，其中該量係低於該用於治療糖尿病之有效量。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該哺乳動物為人類。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該哺乳動物為患有第 II 型糖尿病之人類。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 SGLT2 抑制劑係選自多百利福心 (dapagliflozin)、多百利福心-PGS (dapagliflozin-PGS)、C-葡萄糖苷 (C-glucoside) 及 O-葡萄糖苷 (O-glucoside)。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 SGLT2 抑制劑具下列結構，或為其藥學上可接受之鹽、立體異構物或先驅藥物酯：



其中

R^1 、 R^2 及 R^{2a} 係獨立地為氫、OH、 OR^5 、烷基、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 SR^{5i} 或鹵素，或者， R^1 、 R^2 及 R^{2a} 中有

二者與其所附著之碳可形成縮合之 (annulated) 五、六或七員碳環或雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子；

R³ 及 R⁴ 係獨立地為氫、OH、OR^{5a}、O 芳基、OCH₂ 芳基、烷基、環烷基、CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、鹵素、-CN、-CO₂R^{5b}、-CO₂H、COR^{6b}、-CH(OH)R^{6c}、-CH(OR^{5h})R^{6d}、-CONR⁶R^{6a}、-NHCOR^{5c}、-NH₂SO₂R^{5d}、-NH₂SO₂ 芳基、芳基、-SR^{5e}、-SOR^{5f}、-SO₂R^{5g}、-SO₂ 芳基、或五、六或七員之雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子，或者，R³ 及 R⁴ 與其所附著之碳形成縮合之五、六或七員碳環或雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子；

R⁵、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、R^{5h} 及 R⁵ⁱ 係獨立地為烷基；

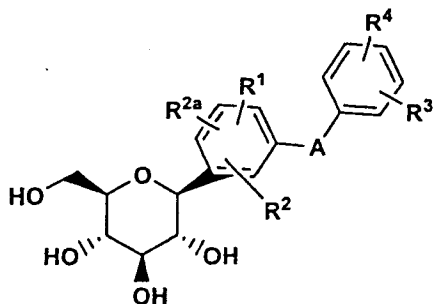
R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 及 R^{6d} 係獨立地為氫、烷基、芳基、烷芳基或環烷基，或者，R⁶ 和 R^{6a} 與其所附著之氮一起形成縮合之五、六或七員雜環，該環中可含有 1 至 4 個為 N、O、S、SO 及 / 或 SO₂ 之雜原子；

A 為 O、S、NH 或 (CH₂)_n，其中 n 為 0-3；

惟先決條件為當 A 為 (CH₂)_n (其中 n 為 0、1、2 或 3) 或 A 為 O，且 R¹、R² 和 R^{2a} 中至少有一為 OH 或 OR⁵ 時，則 R¹、R² 和 R^{2a} 中至少有一為 CF₃、OCF₃ 或 OCHF₂ 及 / 或 R³ 和 R⁴ 中至少有一為 CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、-CN、-CO₂R^{5b}、CH(OR^{5h})R^{6d}、CH(OH)R^{6c}、COR^{6b}、-NHCOR^{5c}、

-NHSO₂R^{5d}、-NHSO₂ 芳基、芳基、-SR^{5e}、-SOR^{5f}、
-SO₂R^{5g} 或 -SO₂ 芳基。

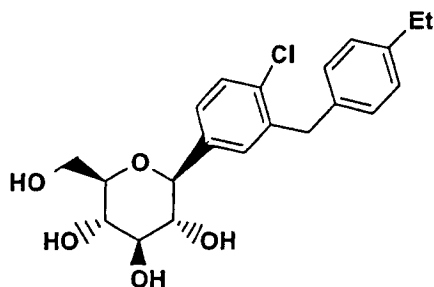
6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該 SGLT2 抑制劑具下列結構：



其中

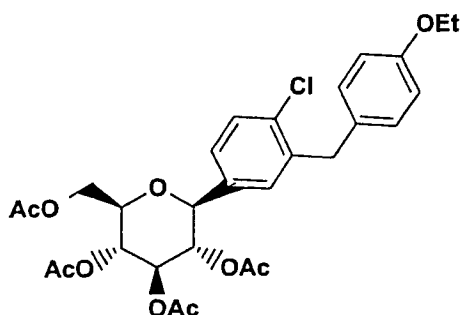
A 為 CH₂；R¹ 為氫、鹵素或較低烷基；R² 及 R^{2a} 各為 H；R³ 為 H；R⁴ 為較低烷基、-COR^{6b}、-CH(OH)R^{6c}、-CH(OR^{5h})R^{6d}、R^{5a}O、-OCHF₂、-OCF₃ 或 SR^{5e}。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 SGLT2 抑制劑具下列構造



或為其藥學上可接受之鹽、其立體異構物或其先驅藥物酯。

8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 SGLT2 抑制劑具下列結構：



9. 一種用於在哺乳動物個體或患者中治療肥胖的方法，其包含投給需要這類治療之哺乳動物個體或患者治療上有效量之 SGLT2 抑制劑及一或多種其他抗肥胖劑，其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於該用於治療糖尿病之有效量。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該其他抗肥胖劑係選自下列：SGLT2 抑制劑、 β -3 腎上腺素激動劑、脂肪酶抑制劑；血清素 (serotonin) (及多巴胺 (dopamine)) 再吸收抑制劑、甲狀腺 β 化合物、食慾抑制劑 (anorectic agent)、NPY 拮抗劑、瘦體素 (leptin) 類似物及 MC4 激動劑。

11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該抗肥胖劑係選自：奧利司他 (orlistat)、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、西布曲明 (sibutramine)、托吡酯 (topiramate) 阿索開 (axokine)、右旋苯丙胺 (dexamphetamine)、芬他命 (phentermine)、苯丙醇胺 (

phenylpropanolamine) 及馬引啉 (mazindol)。

12. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該 SGLT2 抑制劑為多百利福心或多百利福心丙二醇水合物。

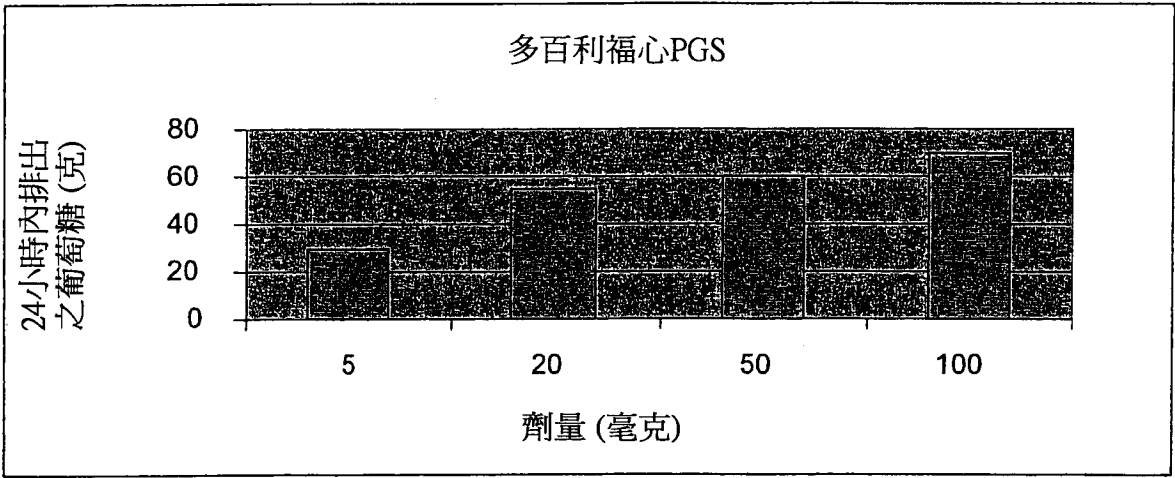
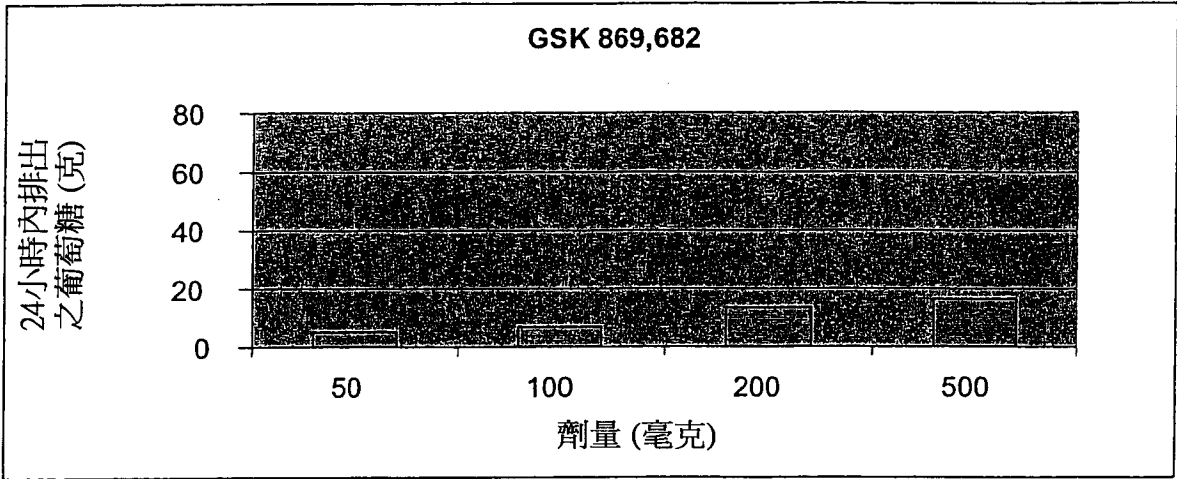
13. 一種用於增加哺乳動物個體或患者之糖尿以達到減輕體重的方法，其包含投給哺乳動物個體或患者治療上有效量之 SGLT2 抑制劑，其中該量係低於該用於治療糖尿病之有效量。

14. 一種用於增加哺乳動物個體或患者之糖尿以達到減輕體重的方法，其包含投給哺乳動物個體或患者治療上有效量之 SGLT2 抑制劑及一或多種其他抗肥胖劑，其中該 SGLT2 抑制劑之量係低於該用於治療糖尿病之有效量。

15. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該 SGLT2 抑制劑為多百利福心或多百利福心丙二醇水合物。

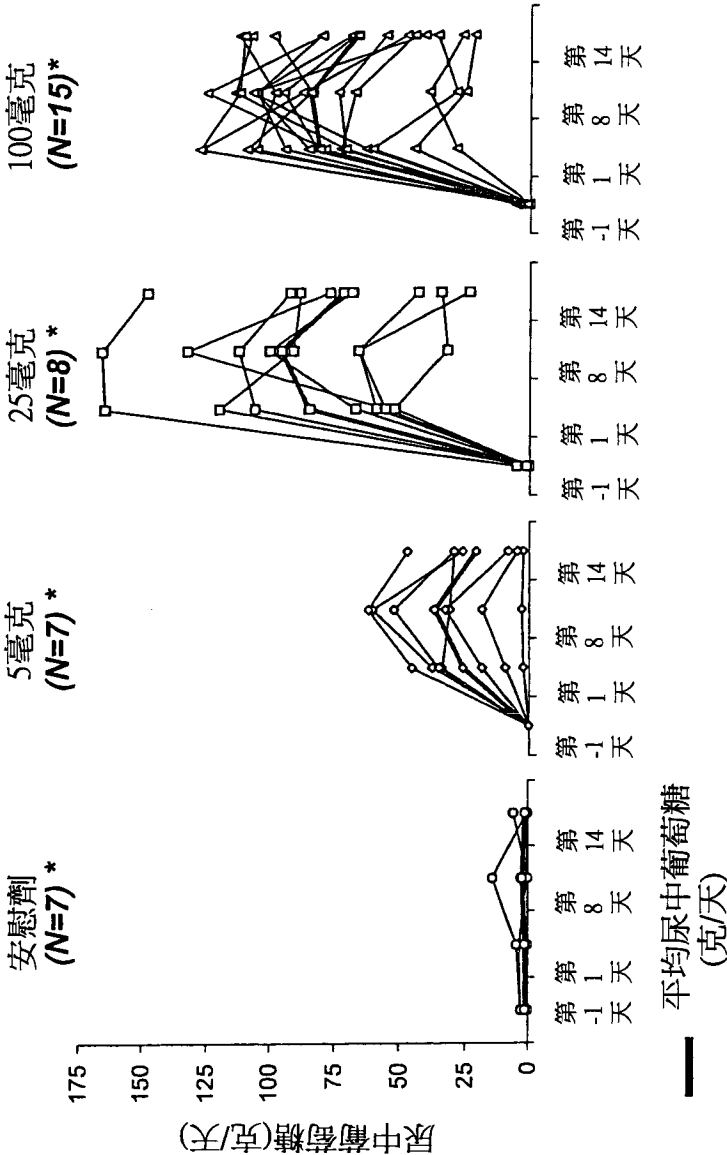
第1圖

GSK869,682及多百利福心-PGS之間接比較



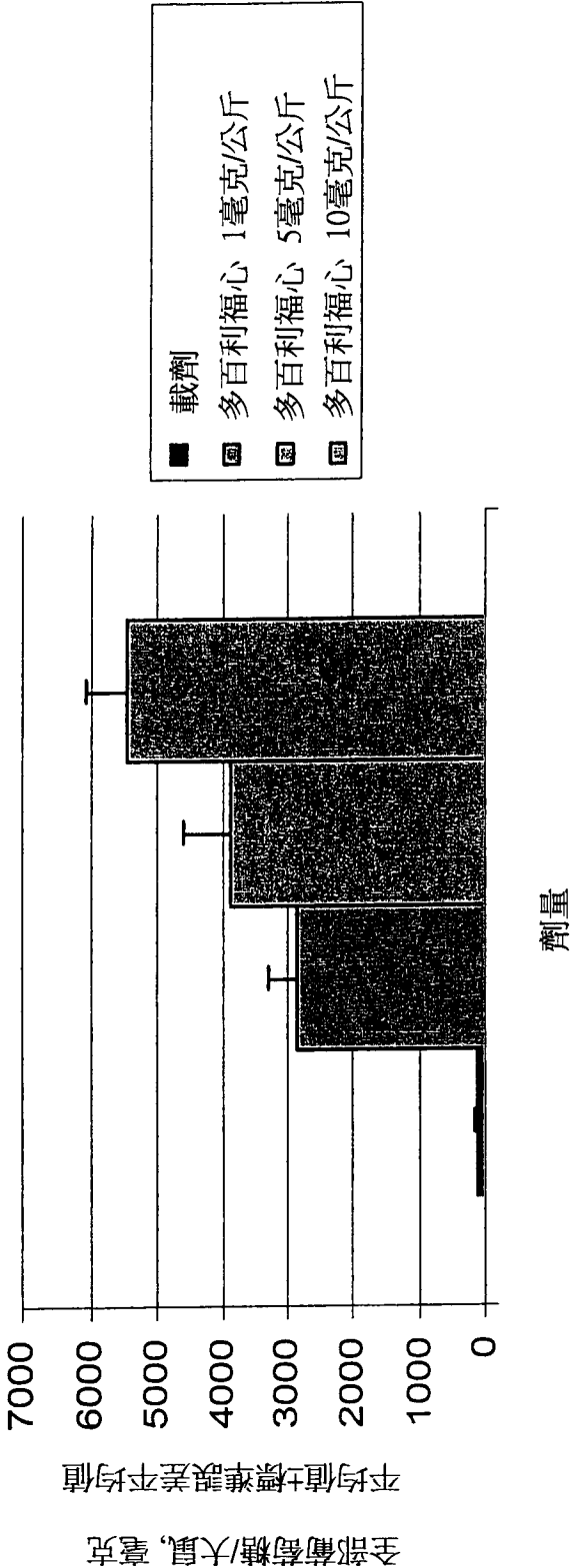
第2圖

以多百利福心-PGS治療之糖尿病個體中尿液葡萄糖的排出情形



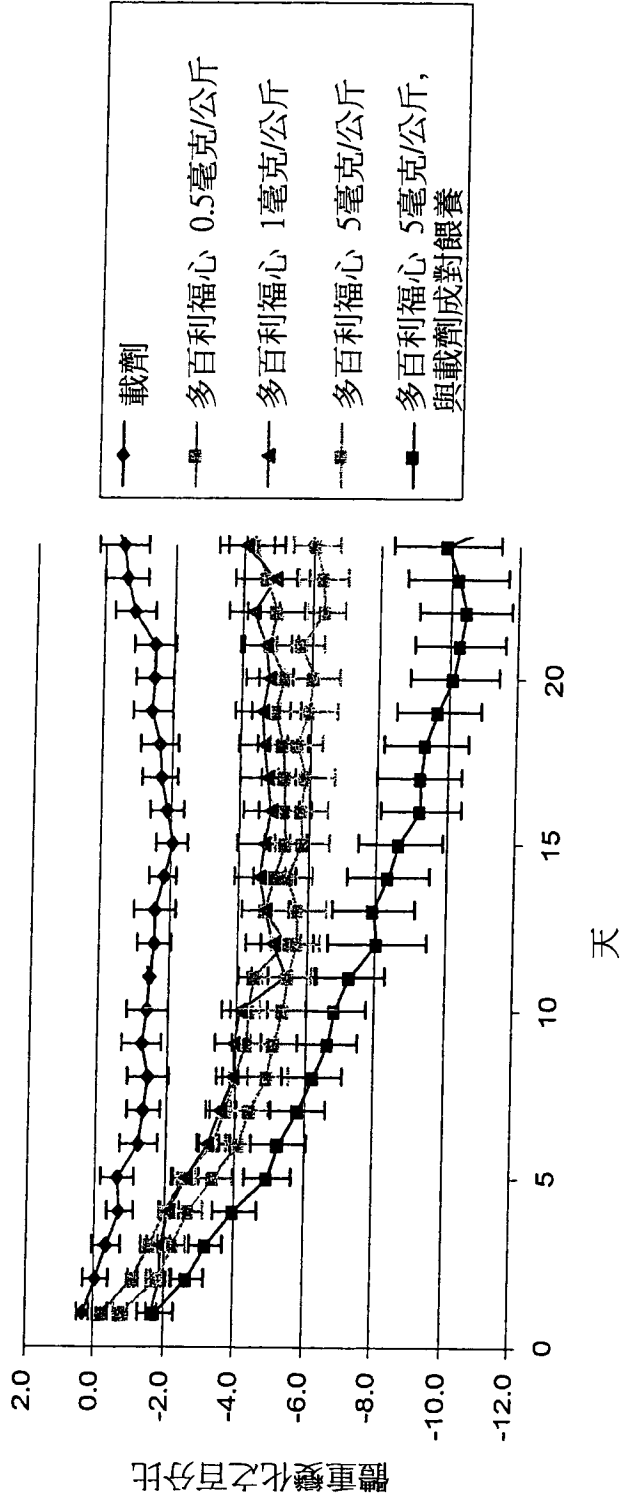
第3圖

以多百利福心-PGS治療之由膳食誘導出肥胖之大鼠中的糖尿情形



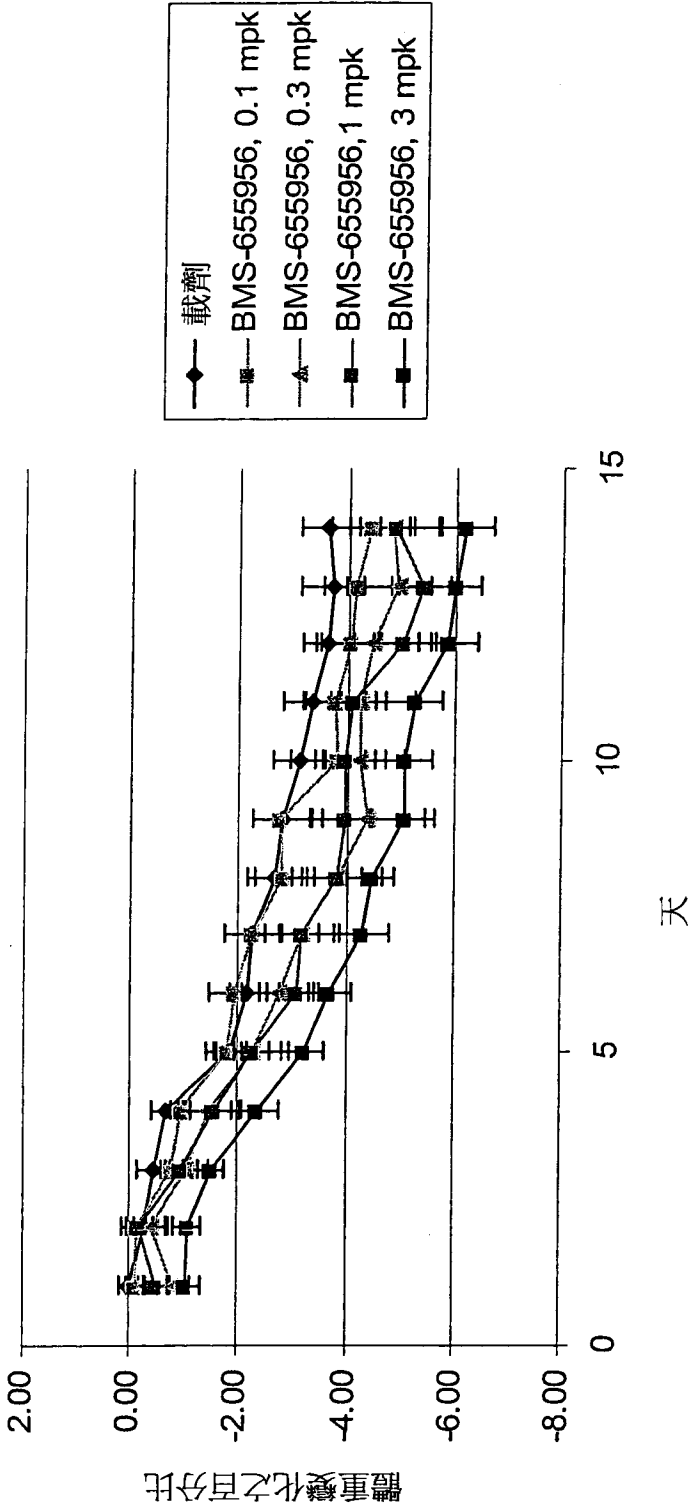
第4圖

以多百利福心-PGS治療之由膳食誘導出肥胖之大鼠中的體重流失情形



第5圖

BMS-655956 DIO 大鼠研究體重變化之百分比



七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無