

用于认知障碍和神经退行性疾病的葡萄糖激酶激活剂

本发明要求申请日为 2023 年 6 月 6 日的中国发明专利申请 CN202310662626.8 的优先权，将其整体通过引用并入本文，作为本发明披露的一部分。

5

发明领域

本发明涉及用于认知障碍和神经退行性疾病的葡萄糖激酶激活剂。

背景技术

10       2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是发病率最高的代谢疾病，其发病率逐年升高，已发展为全世界一个亟待解决的公共健康问题。关于 T2DM 的继发性并发症，越来越多的研究证据将 T2DM 与认知障碍(CI)和神经退行性疾病联系起来，这类继发性并发症疾病背后的潜在病理学尚不完全清楚。许多研究表明，糖尿病患者，尤其是 T2DM 患者，患阿尔兹海默症(AD)的风险更高(AM Nazareth, *Dementia & neuropsychologia* (2017);  
15 Jun; 11(2): 105-113; G. Cooray et al., *Psychoneuroendocrinology*. sychoneuroendocrinology (2011); 36, 77-86)。甚至有研究将阿尔兹海默症称之为三型糖尿病 (T3DM) (Suzanne M. de la Monte et al., *J Diabetes Sci Technol* (2008);2(6):1101-1113; Huang J et al., *Frontiers in Aging Neuroscience* (2023); 15:1130253)。

20       迄今为止，大量的工作都未能确定任何预防、延缓或改变认知障碍(CI)和神经退行性疾病病程的药物治疗。因此，认知障碍和神经退行性疾病受试者需要改进的药理学疗法。

发明概述

25       本发明人惊喜地发现，葡萄糖激酶激活剂（例如，多格列艾汀，Dorzagliatin）的施用能够预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病，延缓认知障碍或神经退行性疾病进展，降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险。此外，发明人惊奇地发现，多格列艾汀在动物模型中延缓了认知障碍或神经退行性疾病（例如轻度认知障碍（MCI）、阿尔兹海默病）进展，降低了发生与认知障碍相关的疾病的风险。

30       本发明的目的之一是研究葡萄糖激酶激活剂对受试者认知障碍或神经退行性疾病在预防、减轻或治疗；延缓其进展，以及降低发生的风险等方面的效果。

35       在一个方面，本发明提供了葡萄糖激酶激活剂或其前药，或可药用盐、前药、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途。

40       在一个方面，本发明提供了多格列艾汀或其前药，或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途。

45       在一个方面，本发明提供了多格列艾汀或其前药在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途。

在另一个方面，本发明提供了一种预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病、或延缓认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的方法，包括向有需要的受试者给药葡萄糖激酶激活剂或其前药，或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

5 在另一个方面，本发明提供了一种预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病、或延缓认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的方法，包括向有需要的受试者给药多格列艾汀或其前药，或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

10 在另一个方面，本发明提供了一种预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病、或延缓认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的方法，包括向有需要的受试者给药多格列艾汀或其前药。

15 在另一个方面，本发明提供了葡萄糖激酶激活剂或其前药，或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体，用于预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病，或延缓认知障碍或神经退行性疾病进展，或降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险。

20 在另一个方面，本发明提供了多格列艾汀或其前药，或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体，其用于预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病，或延缓认知障碍或神经退行性疾病进展，或降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险。

在另一个方面，本发明提供了多格列艾汀或其前药，其用于预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病，或延缓认知障碍或神经退行性疾病进展，或降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险。

25 本发明的另一个目的是研究葡萄糖激酶激活剂（例如多格列艾汀，多格列艾汀的前药）对受试者认知障碍或神经退行性疾病在预防、减轻或治疗；延缓其进展，以及降低发生的风险等方面的效果。所述受试者具有一种或多种选自：I型糖尿病、II型糖尿病、单基因变异糖尿病（MODY）、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、心血管疾病、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症。

30

发明详述

定义

35 除非另有说明，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解相同的含义，但如有冲突，则以本说明书中的定义为准。

如说明书和权利要求书中所用，单数形式“一”、“一个”和“该(所述)”包括复数形式，除非上下文另有明确说明。

40 在说明书和权利要求书中使用的涉及组分量的所有数值或表述在所有情形中均应理解被“约”修饰。术语“约”当指数量或数值范围时，意思是所指数量或者数值范围是试验变异性内（或统计学实验误差内）的近似值，因此该数量或者数值范围可以在所述数量或数

值范围的例如±5%之间变化。

本说明书和权利要求中使用的“和/或”，应当理解为相关联的组分“二者择一或二者”，即组分在一些情况中联合存在而在另一些情况中分开存在。多个用“和/或”列出的组分应当以同样的方式理解，即“一种或多种”相关联的组分。除了“和/或”从句具体确定的组分，  
5 其它组分可任选地存在，无论与那些具体确定的组分相关还是不相关。因此，作为非限制性实例，提及“A 和/或 B”，当用于连接开放式结尾的文字如“包括”，在一个实施方案中，可仅指 A(任选地包括除 B 外的组分)；在另一实施方案，可仅指 B(任选地包括除 A 外的组分)；在再一实施方案中，指 A 和 B(任选的包括其它组分)等。

本发明使用的缩写具有在化学、生物学和制剂领域的通常含义。

10 “可药用”或“药学上可接受”是指并非在生物学上或其它方面实质上不希望的物质，即，可将所述物质给药于个体，而不会导致任何不希望的生物作用或不会以有害的方式与包含这种物质的组合物的任何其它组分相互作用。

术语“可药用盐”是指不会对生物体造成显著刺激且保留化合物的生物学活性和性质的盐。

15 术语“可药用载体”是指不会对生物体造成显著刺激且不会消除所给予的化合物的生物学活性和性质的非活性成分。在本文中，“载体”和“赋形剂”具有相同含义。

术语“治疗有效量”是指足以提供希望的生物结果的试剂的量。该结果可为疾病的征兆、症状或原因的减少和/或减轻，或任何其它希望的生物系统的变化。例如，治疗用途的“治疗有效量”是指包含作为本发明活性成分的化合物的临床上显著减少疾病所需要的  
20 组合物的量。在任何个案中，适当的“治疗有效量”可由本领域普通技术人员使用常规实验来测定。因此，表达方式“治疗有效量”通常是指活性物质具有治疗效果时的量。

术语“认知障碍”是指在动物的认知功能或认知领域，例如工作记忆、注意力和唤起、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和问题解决(例如执行功能)、任务处理速度和/或社会认知方面表现出衰退的障碍。特别是，已知认知障碍可能表现出注意力缺陷，思维  
25 混乱，思维迟缓，理解困难，注意力低下，丧失解决问题的能力，记忆凌乱，难以表达思想和/或难以整合思想、感觉和行为，或难以消除不恰当的想法，并且可与术语“认知缺陷”、“认知损伤”等互换使用。认知障碍的症状包括：注意力下降、语言能力下降、时空能力下降、推理能力下降或判断力下降。

术语“治疗”、“预防”和“减轻”意在表示推迟疾病发展、防止疾病发展和/或降低将会  
30 发展或预期会发展的所述症状的严重性。具体地，术语“预防”是指减少或消除感染疾病的可能性，术语“减轻”是指缓解疾病和/或其伴随症状的全部或部分，术语“治疗”是指消除疾病和/或其伴随症状的全部或部分。因此，这些术语包括改善已有的疾病症状、预防另外的症状、改善或预防症状的潜在的代谢原因、抑制障碍或疾病，例如，阻止障碍或疾病的发展、减轻障碍或疾病、使障碍或疾病退行、减轻由疾病或障碍导致的病症，或使疾病或障碍的症状停止。

35 术语“受试者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人、非人灵长类如黑猩猩及其它猿类和猴类；农场动物如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟、鱼等。在本发明一个实施方案中，哺乳动物为人。术语“受试者”包括确诊患者，但所述“受试者”并不需要对医院、诊所或研究设备具有任何特

殊的身份（如作为确诊的病人、研究参与者等）。

应当理解本文采用的术语用于描述具体实施方案的目的，而不意在进行限制。此外，尽管在本发明的实践或试验中可以使用与本文描述的那些类似或等价的任何方法、装置和材料，但是下文描述了优选的方法、装置和材料。

5

附图说明

图 1 是 Wistar 鼠-溶媒组，GK 鼠-溶媒组，GK 鼠-多格列艾汀组空腹血糖浓度第 6、8、12、16、20、29 和 31 周的对比图。

图中，GK 鼠-溶媒组相比于 Wistar 鼠-溶媒组，\*P<0.05, \*\*\*P<0.001, \*\*\*\*P<0.0001；  
10 GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，#P<0.05, ##P<0.01。

图 2 是 Wistar 鼠-溶媒组，GK 鼠-溶媒组，GK 鼠-多格列艾汀组在 Morris 水迷宫空间记忆测试中在原平台象限平均停留时间。

图中，GK 鼠-溶媒组相比于 Wistar 鼠-溶媒组，\*\*P<0.01；GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，#P<0.05。

15 图 3 是 Wistar 鼠-溶媒组，GK 鼠-溶媒组，GK 鼠-多格列艾汀组在 Morris 水迷宫空间记忆测试中在原平台象限平均运动距离。

图中，GK 鼠-溶媒组相比于 Wistar 鼠-溶媒组，\*\*P<0.01；GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，##P<0.01。

20 图 4 是 GK 鼠-溶媒组和 GK 鼠-多格列艾汀组海马区两种胰岛素受体同工型蛋白（IR-A 蛋白和 IR-B 蛋白）以及对应内参蛋白 GAPDH 的免疫印迹条带。

图 5 是图 4 中 IR-A 蛋白条带灰度值的归一化数据统计分析结果。图中，GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，\*\*\*P<0.001。

图 6 是图 4 中 IR-B 蛋白条带灰度值的归一化数据统计分析结果。图中，GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，\*\*\*P<0.001。

25 图 7 是 GK 鼠-溶媒组和 GK 鼠-多格列艾汀组海马区葡萄糖转运体 1 和 3（GLUT1 以及 GLUT3）以及对应内参蛋白 GAPDH 的免疫印迹条带。

图 8 是图 7 中 GLUT1 条带灰度值的归一化数据统计分析结果。图中，GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，\*\*P<0.01。

30 图 9 是图 7 中 GLUT2 条带灰度值的归一化数据统计分析结果。图中，GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，\*\*\*P<0.001。

图 10 是 GK 鼠-溶媒组和 GK 鼠-多格列艾汀组海马区离子型谷氨酸受体亚基（GluN2A 和 GluN2B）以及对应内参蛋白 GAPDH 的免疫印迹条带。

图 11 是图 10 中 GluN2A 条带灰度值的归一化数据统计分析结果。图中，GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，\*\*P<0.01。

35 图 12 是图 10 中 GluN2B 条带灰度值的归一化数据统计分析结果。图中，GK 鼠-多格列艾汀组相比于 GK 鼠-溶媒组，\*\*\*\*P<0.0001。

具体实施方案

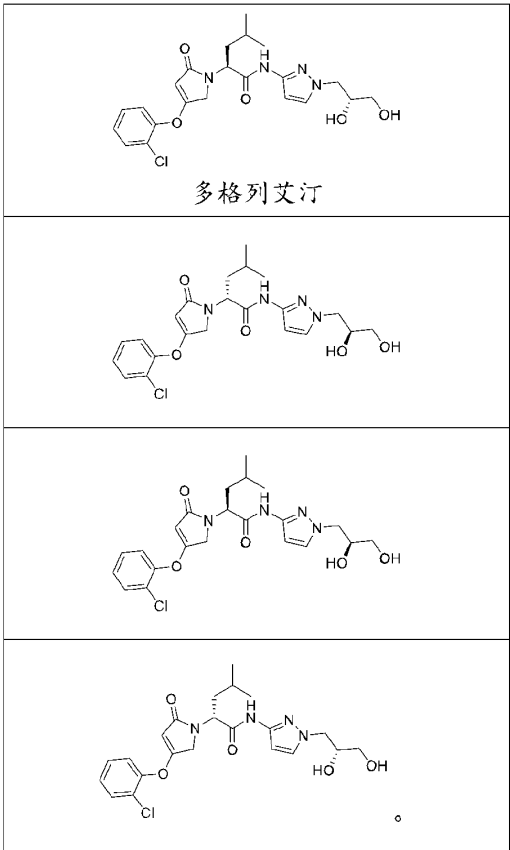
40 在一些实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂或其前药，或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体在制备用于预

防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途。

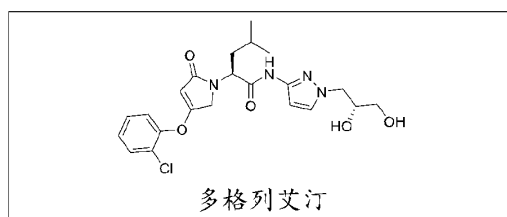
5 在一些实施方案中，本发明的葡萄糖激酶激活剂选自以下至少一种：多格列艾汀、AZD1656、piragliatin、AZD6370、GKA50、YH-GKA、PSN-010、LY2121260、灵芝多糖B、异泽兰黄素、glucolipsin A、glucolipsin B、GKM-001、TTP399、SY-004、TMG-123、AM-9514、AMG-0696、AMG-1694、AMG-3969、LCZ-960、AZD-1092、AZD5658、ARRY-403、BMS-820132、GKM-002、LY2608204、MK-0941、R-1511、RO281675、ZYGK-1、OP-986CR、CM-3、DS-7309、LY-2599506、PF-04937319、PF04991532、TAK-329、PF04991539、TAK-399，或其前药，或可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

在另一些实施方案中，本发明涉及多格列艾汀或其前药，或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途。

15 在另一些实施方案中，本发明葡萄糖激酶激活剂为下式表示的化合物，或其可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体：



优选地，本发明葡萄糖激酶激活剂为下式表示的化合物，或其可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物：



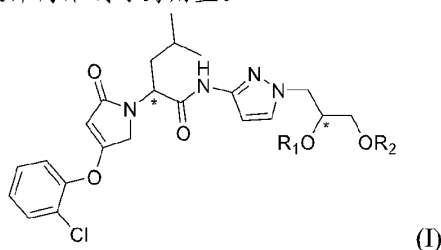
优选地，本发明葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀，或其可药用盐。

在另一些实施方案中，本发明葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药，或可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

5 优选地，本发明葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药，或其可药用盐。

在另一些实施方案中，多格列艾汀的前药是 WO 2023/040937 A1 中所公开的化合物或其可药用盐、同位素标记物、对映异构体或非对映异构体，以上专利申请的全部公开内容作为参考并入本发明。

10 在另一些实施方案中，所述多格列艾汀的前药为式(I)所示化合物，或其同位素标记物、对映异构体、非对映异构体或可药用盐：



其中，

\*表示手性中心，

R<sub>1</sub> 选自 H、-C(O)R<sub>6</sub>、-C(O)OR<sub>6</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub> 或 -S(O)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>；

15 R<sub>2</sub> 选自 -C(O)R<sub>3</sub>、-C(O)OR<sub>3</sub>、-C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sub>3</sub>、-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>；

或者 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 连接形成 -CHR<sub>d</sub>、-SiR<sub>d</sub>R<sub>c</sub>、-C(O)-、-S(O)<sub>1-2</sub>、-P(O)OR<sub>d</sub> 或 -CR<sub>d</sub>R<sub>c</sub>-CR<sub>d</sub>R<sub>c</sub>-；

R<sub>3</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，其任选地被 1、2、3、4 或 5 个 R 基团取代；

20 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；或者，R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基；

R<sub>6</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；

R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；或者，R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基；

25 R 独立地选自 H、-L-卤素、-L-CN、-L-NO<sub>2</sub>、-L-OR<sub>a</sub>、-L-SR<sub>a</sub>、-L-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-L-C(O)OR<sub>a</sub>、-L-C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-L-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>a</sub>、-L-S(O)<sub>m</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基或天然氨基酸的侧链；

其中，m=1 或 2；

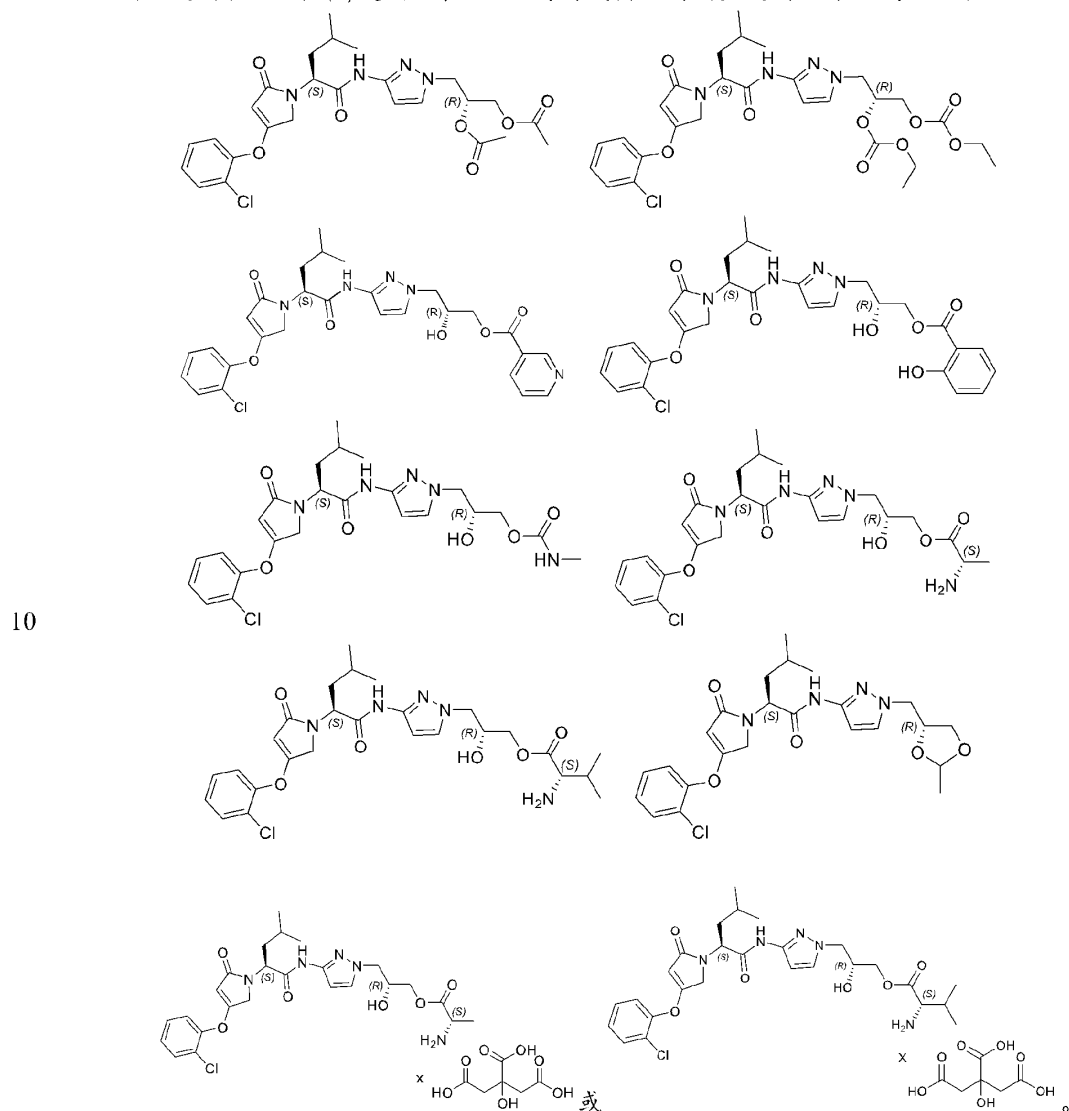
30 R<sub>a</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；

R<sub>b</sub> 和 R<sub>c</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；或者，R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基：

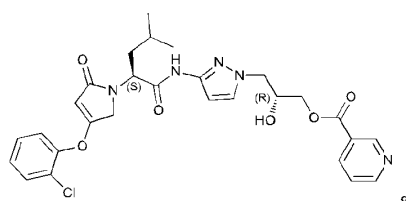
5  $R_d$  和  $R_e$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；或者， $R_d$ 、 $R_e$  与 C 原子一起形成  $=O$ 、 $=S$ 、 $C_{3-7}$  环烷基或 3-7 元杂环基；

L 选自化学键、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-、-C<sub>2-6</sub> 亚烯基-或-C<sub>2-6</sub> 亚炔基-。

在一些实施方案中，多格列艾汀的前药或其可药用盐选自以下结构的化合物：



15 在另一些实施方案中，多格列艾汀的前药为以下结构的化合物：



在一些实施方案中，认知障碍的症状为注意力下降、语言能力下降、时空能力下降、推理能力下降或判断力下降。

- 5       示意性地，认知障碍包括如下症状：短期或长期记忆功能、学习能力、心理灵活性、注意力、执行功能、空间工作记忆、数字工作记忆、图片识别、单词识别、检查时间、情绪、活力、愤怒、敌意、困惑和整体情绪障碍。

- 在一些实施方案中，其中与认知障碍相关的疾病选自轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、临床前阿尔茨海默病(preclinical Alzheimer's disease)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、阿尔茨海默型痴呆 (dementia of Alzheimer type)、早老性痴呆 (presenile dementia)、早发性阿尔茨海默病 (early-onset Alzheimer's disease)、前驱阿尔茨海默病 (prodromal AD)、老年性痴呆 (senile dementia)、路易体小体痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB)、微梗死性痴呆 (dementia of microinfarct)、AIDS 相关性痴呆、HIV 痴呆、路易体相关性痴呆、唐氏综合征相关性痴呆、额颞叶痴呆症、皮克病、近期短期记忆损伤、年龄相关性认知障碍、年龄相关性记忆损伤、药物相关性认知障碍、免疫缺陷综合征相关性认知障碍、血管疾病相关性认知损伤、精神分裂症相关性认知损伤、帕金森病相关性认知损伤、癫痫相关性认知障碍、抑郁相关性认知障碍、双相型障碍相关性认知障碍、强迫障碍相关性认知障碍、创伤后应激障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍和学习缺陷障碍。

- 20       在一些实施方案中，与认知障碍相关的疾病选自轻度认知障碍 (MCI)、临床前阿尔茨海默病、阿尔茨海默病、阿尔茨海默型痴呆、早老性痴呆、早发性阿尔茨海默病、前驱阿尔茨海默病、老年性痴呆、路易体小体痴呆、微梗死性痴呆、AIDS 相关性痴呆、HIV 痴呆、路易体相关性痴呆、唐氏综合征相关性痴呆、血管疾病相关性认知损伤。

          在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为轻度认知障碍。

- 25       在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为临床前阿尔茨海默病。

          在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为阿尔茨海默病。

          在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为阿尔茨海默型痴呆。

          在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为前驱阿尔茨海默病。

- 在另一些实施方案中，其中，所述神经退行性疾病选自以下中的至少一种：帕金森氏病、阿尔茨海默病、朊病毒病、运动神经元疾病(MND)诸如肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、亨廷顿舞蹈病(HD)、脊髓小脑性共济失调(SCA)、脊髓性肌萎缩症(SMA)、弗里德赖希共济失调、路易小体病、癫痫、脑炎、脑积水、中风、慢性创伤性脑病(CTE)；突触核蛋白病；tau 蛋白病、海绵状脑病；家族性淀粉样变性多发性神经病；荷兰遗传性脑出血伴淀粉样变性；嗜刚果红性血管病；皮质基底节变性；皮克氏病；进行性核上性麻痹；克雅氏病；格斯特曼综合征；致命性家族性失眠症；库鲁病；牛海绵状脑病；痒病；慢性消耗性疾病；阿尔茨海默病的路易小体变异型；弥漫性路易小体病；路易小体痴呆；多系统萎缩

症；I型神经退变伴脑铁沉积；弥漫性路易小体病；额颞叶退变；遗传性齿状核红核苍白球路易体萎缩症；肯尼迪病；亚历山大病；科克因综合征；和冰岛型遗传性淀粉样变脑出血。

在另一些实施方案中，所述神经退行性疾病选自帕金森氏病、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病(HD)、运动神经元疾病(MND)诸如肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。

在另一些实施方案中，所述神经退行性疾病为阿尔茨海默病。

在一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种选自：I型糖尿病、II型糖尿病、单基因变异糖尿病(MODY)、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、心血管疾病、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症。

在一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种选自：I型糖尿病、II型糖尿病、单基因变异糖尿病(MODY)、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症。

在一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种选自：I型糖尿病、II型糖尿病或胰岛素抵抗的适应症。

在另一些实施方案中，所述受试者具有认知障碍或神经退行性疾病，同时具有胰岛素抵抗或II型糖尿病的适应症。

在另一些实施方案中，提供了药物组合物在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途，其中，药物组合物，包括葡萄糖激酶激活剂或其前药，或可药用盐，同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、对映异构体或非对映异构体；和任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中，本发明提供了一种预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病、或延缓认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的方法，包括向有需要的受试者给药葡萄糖激酶激活剂或其前药，或可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

在一个实施方案中，本发明提供了预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病的方法，其包括向有需要的受试者使用治疗有效量的多格列艾汀或其前药，或它们的可药用盐。

在一个实施方案中，本发明提供了延缓认知障碍或神经退行性疾病进展的方法，其包括向有需要的受试者使用治疗有效量的多格列艾汀或其前药，或它们的可药用盐。

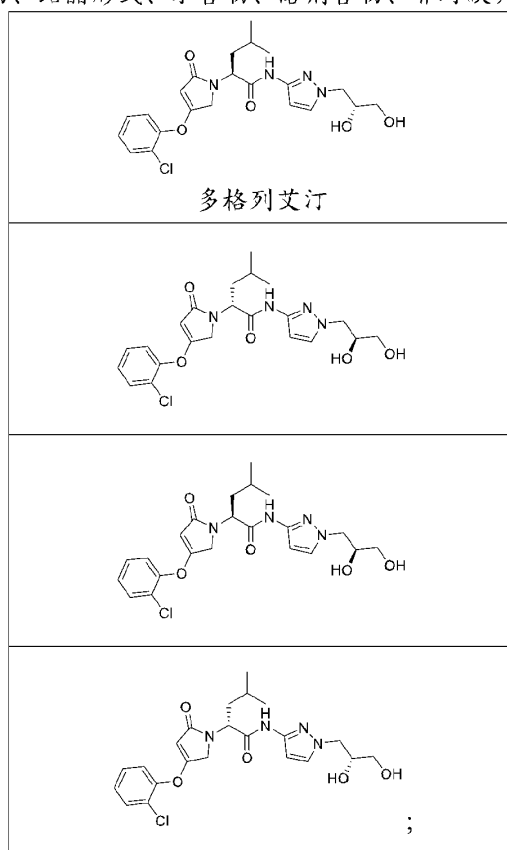
在一个实施方案中，本发明提供了降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的方法，其包括向有需要的受试者使用治疗有效量的多格列艾汀或其前药，或它们的可药用盐。

在一些实施方案中，所述葡萄糖激酶激活剂选自以下至少一种：多格列艾汀、AZD1656、piragliatin、AZD6370、GKA50、YH-GKA、PSN-010、LY2121260、灵芝多糖B、异泽兰黄素、glucolipin A、glucolipin B、GKM-001、TTP399、SY004、TMG-123、AM-9514、AMG-0696、AMG-1694、AMG-3969、LCZ-960、AZD-1092、AZD5658、ARRY-403、BMS-820132、GKM-002、LY-2608204、MK-0941、R-1511、RO-281675、ZYGK-1、

OP-986CR、CM-3、DS-7309、LY-2599506、PF-04937319、PF04991532、TAK-329、PF-04991539、TAK-399，或其前药，或可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

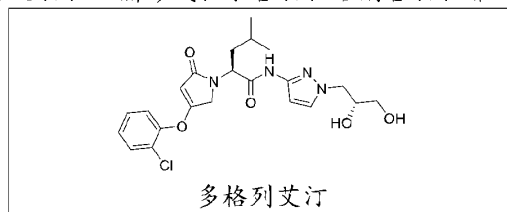
5 在另一些实施方案中，本发明涉及多格列艾汀或其前药，或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途。

在一些实施方案中，所述葡萄糖激酶激活剂为下式表示的化合物，或其可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体：



10

在另一些实施方案中，本发明葡萄糖激酶激活剂为下式表示的化合物，或其可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体：



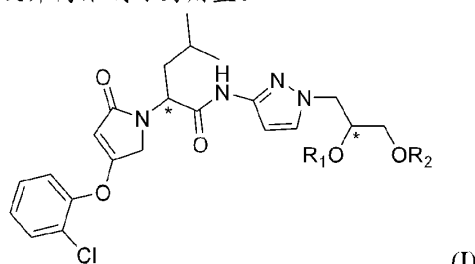
在另一个实施方案中，所述葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀，或其可药用盐。

在另一些实施方案中,所述葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药,或可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

在另一个实施方案中,所述葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药,或其可药用盐。

在另一些实施方案中,所述葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药。所述多格列艾汀的前药是 WO 2023/040937 A1 中所公开的化合物或其可药用盐、同位素标记物、对映异构体或非对映异构体,以上专利申请的全部公开内容作为参考并入本发明。

在另一些实施方案中,所述多格列艾汀的前药为式(I)所示化合物,或其同位素标记物、对映异构体、非对映异构体或可药用盐:



10 其中,

\*表示手性中心,

R<sub>1</sub> 选自 H、-C(O)R<sub>6</sub>、-C(O)OR<sub>6</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub> 或 -S(O)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

R<sub>2</sub> 选自 -C(O)R<sub>3</sub>、-C(O)OR<sub>3</sub>、-C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sub>3</sub>、-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

或者 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 连接形成 -CHR<sub>d</sub>-、-SiR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-、-C(O)-、-S(O)<sub>1-2</sub>-、-P(O)OR<sub>d</sub>- 或 -CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-;

15 R<sub>3</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基,其任选地被 1、2、3、4 或 5 个 R 基团取代;

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;或者,R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基;

R<sub>6</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;

20 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;或者,R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基;

R 独立地选自 H、-L-卤素、-L-CN、-L-NO<sub>2</sub>、-L-OR<sub>a</sub>、-L-SR<sub>a</sub>、-L-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-L-C(O)OR<sub>a</sub>、-L-C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-L-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>a</sub>、-L-S(O)<sub>m</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基或天然氨基酸的侧链;

25 其中,m=1 或 2;

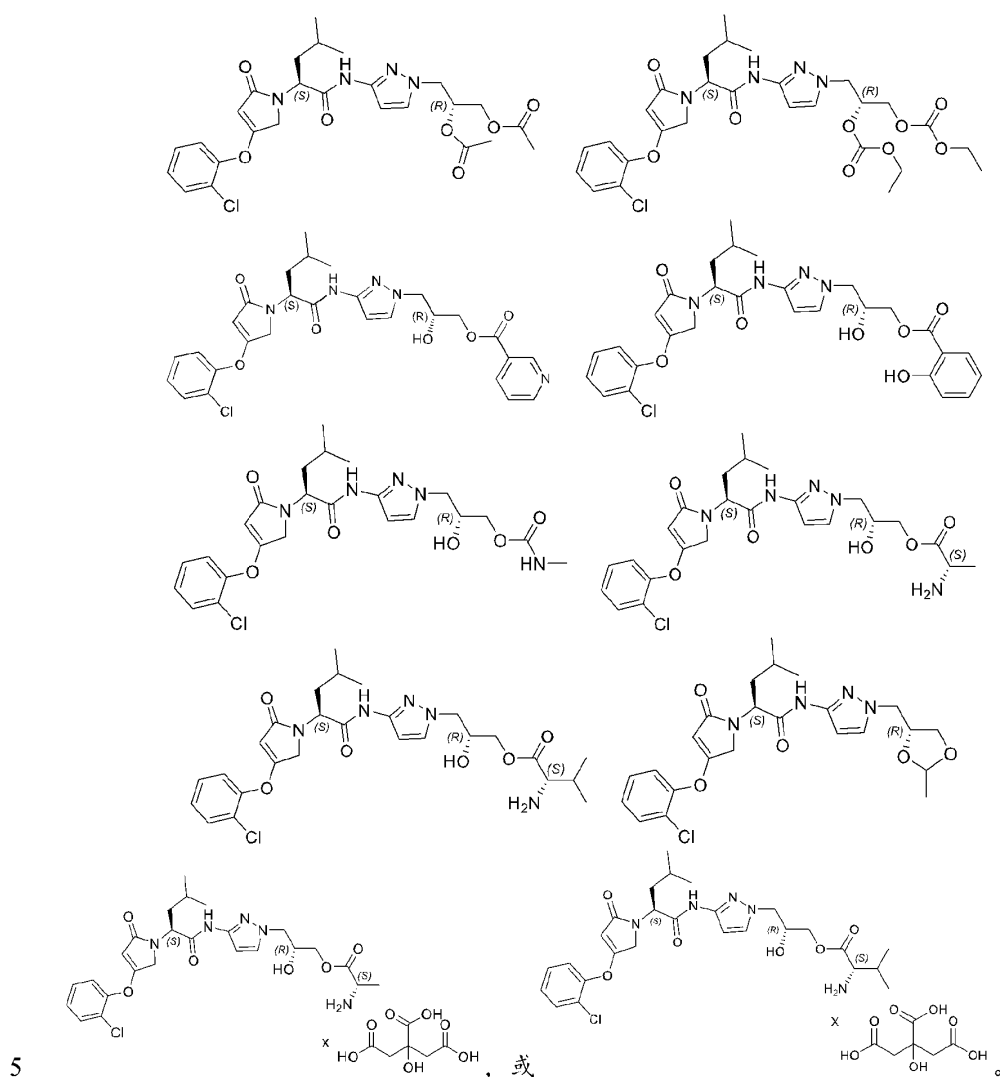
R<sub>a</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基;

30 R<sub>b</sub> 和 R<sub>c</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基;或者,R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基;

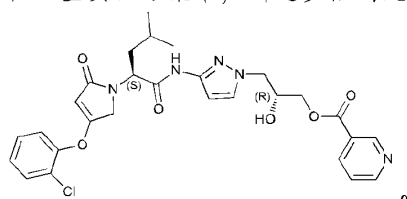
R<sub>d</sub> 和 R<sub>e</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;或者,R<sub>d</sub>、R<sub>e</sub> 与 C 原子一起形成=O、=S、C<sub>3-7</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基;

L 选自化学键、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-、-C<sub>2-6</sub> 亚烯基-或-C<sub>2-6</sub> 亚炔基-。

35 在一些实施方案中,所述多格列艾汀的前药或可药用盐选自以下结构的化合物:



在一些实施方案中，所述多格列艾汀的前药为以下结构的化合物：



10 在一些实施方案中，其中，所述认知障碍的症状为注意力下降、语言能力下降、时空能力下降、推理能力下降或判断力下降。

示意性地，认知障碍包括如下症状：短期或长期记忆功能、学习能力、心理灵活性、注意力、执行功能、空间工作记忆、数字工作记忆、图片识别、单词识别、检查时间、情绪、活力、愤怒、敌意、困惑和整体情绪障碍。

15 在一些实施方案中，其中与所述认知障碍相关的疾病选自轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、临床前阿尔茨海默病(preclinical Alzheimer's disease)、阿尔茨

海默病(Alzheimer's disease)、阿尔茨海默型痴呆(dementia of Alzheimer type)、早老性痴呆(presenile dementia)、早发性阿尔茨海默病(early-onset Alzheimer's disease)、前驱阿尔茨海默病(prodromal AD)、老年性痴呆(senile dementia)、路易体小体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、微梗死性痴呆(dementia of microinfarct)、AIDS 相关性痴呆、HIV 痴呆、路易体相关性痴呆、唐氏综合征相关性痴呆、额颞叶痴呆症、皮克病、近期短期记忆损伤、年龄相关性认知障碍、年龄相关性记忆损伤、药物相关性认知障碍、免疫缺陷综合征相关性认知障碍、血管疾病相关性认知损伤、精神分裂症相关性认知损伤、帕金森病相关性认知损伤、癫痫相关性认知障碍、抑郁相关性认知障碍、双相型障碍相关性认知障碍、强迫障碍相关性认知障碍、创伤后应激障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍和学习缺陷障碍；

10 在一些实施方案中，与所述认知障碍相关的疾病选自轻度认知障碍(MCI)、临床前阿尔茨海默病、阿尔茨海默病、阿尔茨海默型痴呆、早老性痴呆、早发性阿尔茨海默病、前驱阿尔茨海默病、老年性痴呆、路易体小体痴呆、微梗死性痴呆、AIDS 相关性痴呆、HIV 痴呆、路易体相关性痴呆、唐氏综合征相关性痴呆、血管疾病相关性认知损伤。

15 在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为轻度认知障碍。

在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为临床前阿尔茨海默病。

在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为阿尔茨海默病。

在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为阿尔茨海默型痴呆。

在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为前驱阿尔茨海默病。

20 在另一些实施方案中，具有认知障碍的所述受试者范围从具有轻度认知障碍(MCI)到严重认知功能障碍。

在另一些实施方案中，具有认知障碍的所述受试者可能患有阿尔茨海默型痴呆，或轻度(mild Alzheimer's disease)，或中度阿尔茨海默病(moderate Alzheimer's disease)，或重度阿尔茨海默病(Severe Alzheimer's disease)。

25 在另一些实施方案中，所述受试者是人。

在另一些实施方案中，其中，所述神经退行性疾病选自以下疾病中的至少一种：帕金森氏病、阿尔茨海默病、朊病毒病、运动神经元疾病(MND)诸如肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、亨廷顿舞蹈病(HD)、脊髓小脑性共济失调(SCA)、脊髓性肌萎缩症(SMA)、弗里德赖希共济失调、路易小体病、癫痫、脑炎、脑积水、中风、慢性创伤性脑病(CTE)；突触核蛋白病；tau 蛋白病、海绵状脑病；家族性淀粉样变性多发性神经病；荷兰遗传性脑出血伴淀粉样变性；嗜刚果红性血管病；皮质基底节变性；皮克氏病；进行性核上性麻痹；克雅氏病；格斯特曼综合征；致命性家族性失眠症；库鲁病；牛海绵状脑病；痒病；慢性消耗性疾病；阿尔茨海默病的路易小体变异型；弥漫性路易小体病；路易小体痴呆；多系统萎缩症；I 型神经退变伴脑铁沉积；弥漫性路易小体病；额颞叶退变；遗传性齿状核红核苍白球路易体萎缩症；肯尼迪病；亚历山大病；科克因综合征；和冰岛型遗传性淀粉样变脑出血。

30 在另一些实施方案中，所述神经退行性疾病选自帕金森氏病、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病(HD)、运动神经元疾病(MND)诸如肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。

在另一些实施方案中，所述神经退行性疾病为阿尔茨海默病。

40 在另一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种选自：I 型糖尿病、II 型糖尿病、

单基因变异糖尿病 (MODY)、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、心血管疾病、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症。

5 在一些实施方案中, 所述受试者具有一种或多种选自: I 型糖尿病、II 型糖尿病、单基因变异糖尿病 (MODY)、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症。

在一些实施方案中, 所述受试者具有一种或多种选自: I 型糖尿病、II 型糖尿病或胰岛素抵抗的适应症。

10 在另一些实施方案中, 所述受试者具有认知障碍或神经退行性疾病, 同时具有胰岛素抵抗或 II 型糖尿病的适应症。

在另一些实施方案中, 所述葡萄糖激酶激活剂可以药物组合物的形式来施用。上述药物组合物, 包括葡萄糖激酶激活剂或其前药, 或它们的同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体; 和任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

15 在另一些实施方案中, 所述葡萄糖激酶激活剂的剂量为 0.01mg 至 500mg, 优选为 0.01mg 至 200mg, 更优选为 0.1 至 150mg, 例如 1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120 mg、130 mg、140 mg 或 150 mg。

在另一些实施方案中, 所述葡萄糖激酶激活剂通过口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药, 优选通过口服给药。

20 在另一些实施方案中, 所述葡萄糖激酶激活剂的施用时间为 3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年或 10 年。

在另一些实施方案中, 所述葡萄糖激酶激活剂的给药频次为每日一次、每日两次、每日三次或每日四次, 优选为每日两次。

25 在另一些实施方案中, 所述葡萄糖激酶激活剂在饭前或饭后给药, 优选在饭后给药。

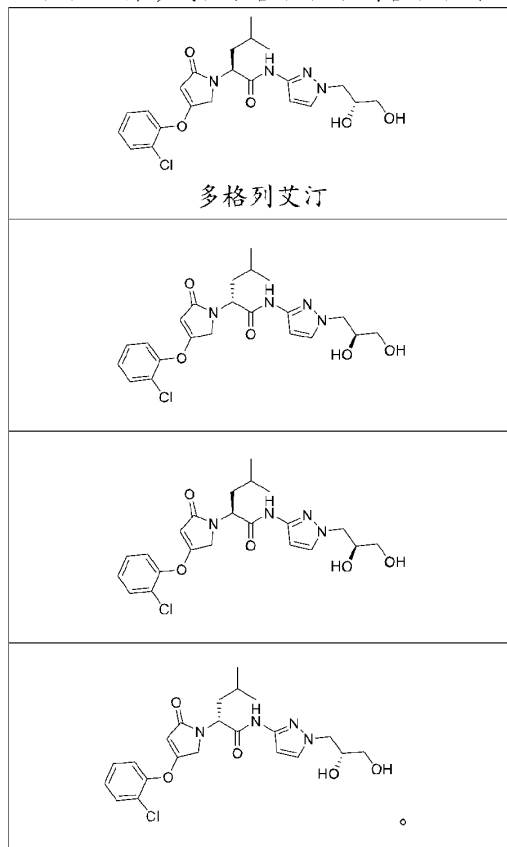
在一些实施方案中, 本发明提供了葡萄糖激酶激活剂或其前药, 或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体, 用于预防、减轻或治疗认知障碍或神经退行性疾病, 或延缓认知障碍或神经退行性疾病进展, 或降低发生认知障碍或神经退行性疾病的风险。

30 在一些实施方案中, 本发明的葡萄糖激酶激活剂选自以下至少一种: 多格列艾汀、AZD1656、piragliatin、AZD6370、GKA50、YH-GKA、PSN-010、LY2121260、灵芝多糖 B、异泽兰黄素、glucolipin A、glucolipin B、GKM-001、TTP399、SY004、TMG-123、AM-9514、AMG-0696、AMG-1694、AMG-3969、LCZ-960、AZD-1092、AZD5658、ARRY-403、BMS-820132、GKM-002、LY-2608204、MK-0941、R-1511、RO-281675、ZYGK-1、  
35 OP-986CR、CM-3、DS-7309、LY-2599506、PF-04937319、PF04991532、TAK-329、PF-04991539、TAK-399, 或其前药, 或可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

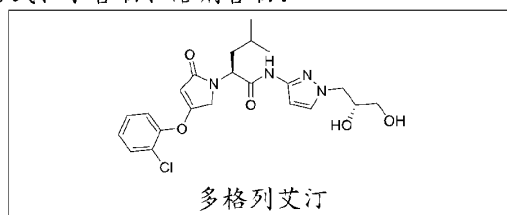
40 在另一些实施方案中, 本发明涉及多格列艾汀或其前药, 或它们的可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进

展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途。

在另一些实施方案中，本发明葡萄糖激酶激活剂为下式表示的化合物，或其可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体：



优选地，本发明葡萄糖激酶激活剂为下式表示的化合物，或其可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物：



优选地，本发明葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀，或其可药用盐。

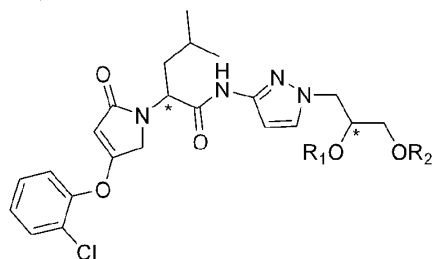
在另一些实施方案中，本发明葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药，或可药用盐、其同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体。

10 优选地，本发明葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药，或其可药用盐。

在另一些实施方案中，多格列艾汀的前药是 WO 2023/040937 A1 中所公开的化合物或其可药用盐、同位素标记物、对映异构体或非对映异构体，以上专利申请的全部公开内容作为参考并入本发明。

在另一些实施方案中，所述多格列艾汀的前药为式(I)所示化合物，或其同位素标记

物、对映异构体、非对映异构体或可药用盐：



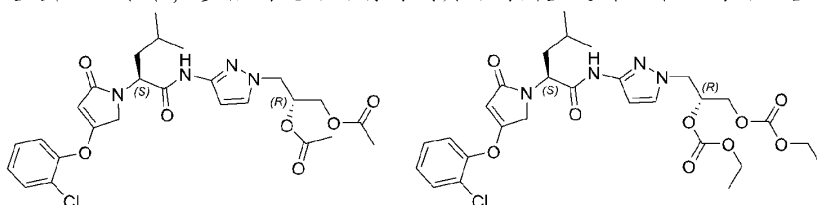
(I)

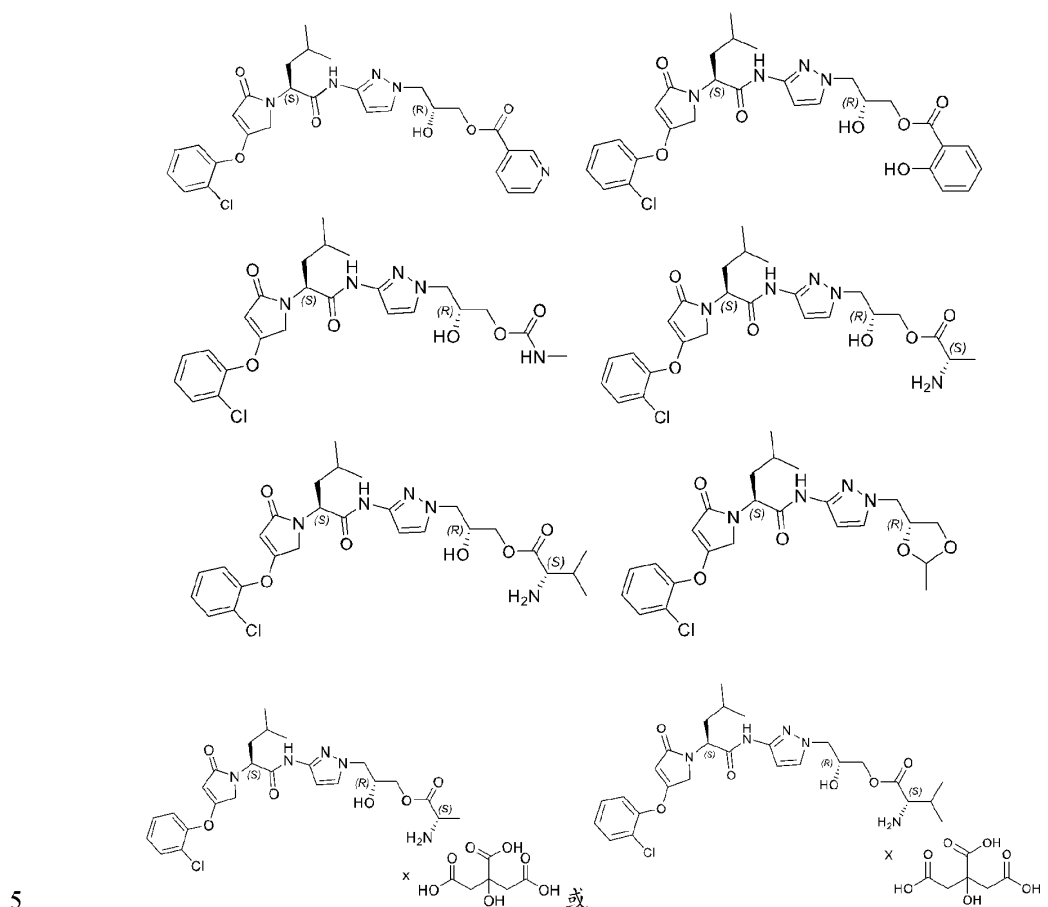
其中，

\*表示手性中心，

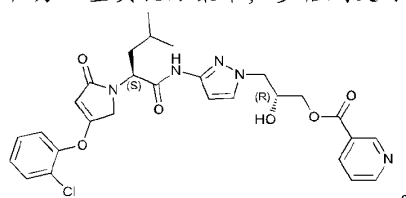
- 5  $R_1$  选自 H、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 、 $-S(O)_mR_6$ 、 $-S(O)_mOR_6$  或  $-S(O)_mNR_7R_8$ ；  
 $R_2$  选自  $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-S(O)_mOR_3$  或  $-S(O)_mNR_4R_5$ ；  
 或者  $R_1$  和  $R_2$  连接形成  $-CHR_d-$ 、 $-SiR_dR_e-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_{1-2}-$ 、 $-P(O)OR_d-$  或  $-CR_dR_e-CR_dR_e-$ ；  
 $R_3$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、3-7 元杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基，其任选地被 1、2、3、4 或 5 个 R 基团取代；
- 10  $R_4$  和  $R_5$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基；或者， $R_4$ 、 $R_5$  与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基；  
 $R_6$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基；  
 $R_7$  和  $R_8$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基；或者， $R_7$ 、 $R_8$  与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基；
- 15  $R$  独立地选自 H、-L-卤素、-L-CN、-L-NO<sub>2</sub>、-L-OR<sub>a</sub>、-L-SR<sub>a</sub>、-L-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-L-C(O)OR<sub>a</sub>、  
 -L-C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-L-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>a</sub>、-L-S(O)<sub>m</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、3-7 元杂环基、 $C_{6-10}$  芳基、5-10 元杂芳基或天然氨基酸的侧链；  
 其中， $m=1$  或 2；
- 20  $R_a$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、3-7 元杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；  
 $R_b$  和  $R_c$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、3-7 元杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；或者， $R_b$ 、 $R_c$  与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基；
- 25  $R_d$  和  $R_e$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；或者， $R_d$ 、 $R_e$  与 C 原子一起形成  $=O$ 、 $=S$ 、 $C_{3-7}$  环烷基或 3-7 元杂环基；  
 $L$  选自化学键、 $-C_{1-6}$  亚烷基-、 $-C_{2-6}$  亚烯基-或  $-C_{2-6}$  亚炔基-。

在一些实施方案中，多格列艾汀的前药或其可药用盐选自以下结构的化合物：





在另一些实施方案中，多格列艾汀的前药为以下结构的化合物：



10 在一些实施方案中，认知障碍的症状为注意力下降、语言能力下降、时空能力下降、推理能力下降或判断力下降。

示意性地，认知障碍包括如下症状：短期或长期记忆功能、学习能力、心理灵活性、注意力、执行功能、空间工作记忆、数字工作记忆、图片识别、单词识别、检查时间、情绪、活力、愤怒、敌意、困惑和整体情绪障碍。

15 在一些实施方案中，所述葡萄糖激酶激活剂用于预防、减轻或治疗与认知障碍相关的疾病，或延缓与认知障碍相关的疾病的进展、或降低发生与认知障碍相关的疾病的风险。

在一些实施方案中，其中与认知障碍相关的疾病选自轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、临床前阿尔茨海默病 (preclinical Alzheimer's disease)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、阿尔茨海默型痴呆 (dementia of Alzheimer type)、早老性痴呆

- (presenile dementia)、早发性阿尔茨海默病 (early-onset Alzheimer's disease)、前驱阿尔茨海默病 (prodromal AD)、老年性痴呆 (senile dementia)、路易体小体痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB)、微梗死性痴呆 (dementia of microinfarct)、AIDS 相关性痴呆、HIV 痴呆、路易体相关性痴呆、唐氏综合征相关性痴呆、额颞叶痴呆症、皮克病、近期短期记忆损伤、年龄相关性认知障碍、年龄相关性记忆损伤、药物相关性认知障碍、免疫缺陷综合征相关性认知障碍、血管疾病相关性认知损伤、精神分裂症相关性认知损伤、帕金森病相关性认知损伤、癫痫相关性认知障碍、抑郁相关性认知障碍、双相型障碍相关性认知障碍、强迫障碍相关性认知障碍、创伤后应激障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍和学习缺陷障碍。
- 10 在一些实施方案中，与认知障碍相关的疾病选自轻度认知障碍 (MCI)、临床前阿尔茨海默病、阿尔茨海默病、阿尔茨海默型痴呆、早老性痴呆、早发性阿尔茨海默病、前驱阿尔茨海默病、老年性痴呆、路易体小体痴呆、微梗死性痴呆、AIDS 相关性痴呆、HIV 痴呆、路易体相关性痴呆、唐氏综合征相关性痴呆、血管疾病相关性认知损伤。
- 在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为轻度认知障碍。
- 15 在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为临床前阿尔茨海默病。
- 在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为阿尔茨海默病。
- 在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为阿尔茨海默型痴呆。
- 在一个实施方案中，与认知障碍相关的疾病为前驱阿尔茨海默病。
- 在另一些实施方案中，其中，所述神经退行性疾病选自以下中的至少一种：帕金森氏病、阿尔茨海默病、朊病毒病、运动神经元疾病 (MND) 诸如肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿舞蹈病 (HD)、脊髓小脑性共济失调 (SCA)、脊髓性肌萎缩症 (SMA)、弗里德赖希共济失调、路易小体病、癫痫、脑炎、脑积水、中风、慢性创伤性脑病 (CTE)、突触核蛋白病；tau 蛋白病、海绵状脑病；家族性淀粉样变性多发性神经病；荷兰遗传性脑出血伴淀粉样变性；嗜刚果红性血管病；皮质基底节变性；皮克氏病；进行性核上性麻痹；克雅氏病；格斯特曼综合征；致命性家族性失眠症；库鲁病；牛海绵状脑病；痒病；慢性消耗性疾病；阿尔茨海默病的路易小体变异型；弥漫性路易小体病；路易小体痴呆；多系统萎缩症；I 型神经退变伴脑铁沉积；弥漫性路易小体病；额颞叶退变；遗传性齿状核红核苍白球路易体萎缩症；肯尼迪病；亚历山大病；科克因综合征；和冰岛型遗传性淀粉样变脑出血。
- 20 在另一些实施方案中，所述神经退行性疾病选自帕金森氏病、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病 (HD)、运动神经元疾病 (MND) 诸如肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)。
- 在另一些实施方案中，所述神经退行性疾病为阿尔茨海默病。
- 在一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种选自：I 型糖尿病、II 型糖尿病、单基因变异糖尿病 (MODY)、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、心血管疾病、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症。
- 25 在另一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种选自：I 型糖尿病、II 型糖尿病、单基因变异糖尿病 (MODY)、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症。
- 30 在另一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种选自：I 型糖尿病、II 型糖尿病或胰

胰岛素抵抗的适应症。

在另一些实施方案中，所述受试者具有认知障碍或神经退行性疾病，同时具有胰岛素抵抗或 II 型糖尿病的适应症。

5 本发明的葡萄糖激酶激活剂（例如，多格列艾汀）可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体（例如顺式和反式异构体），或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法（HPLC）以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过  
10 不对称合成来制备。

本领域技术人员将理解，有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下，所述溶剂合物将能够分离，例如，当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的  
15 溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常，包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此，化合物的水合物可用例如通式  $R \cdot x H_2O$  代表，其中 R 是该化合物，和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型，包括，例如，单水合物（x 为 1）、低级水合物（x 是大于 0 且小于 1 的数，例如，半水合物  
20  $(R \cdot 0.5 H_2O)$ ）和多水合物（x 为大于 1 的数，例如，二水合物  $(R \cdot 2 H_2O)$  和六水合物  $(R \cdot 6 H_2O)$ ）。

本发明还包括同位素标记的化合物（同位素变体），它们等同于式(I)所述的那些，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如  $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{13}C$ 、 $^{11}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{35}S$ 、 $^{18}F$  和  $^{36}Cl$ 。含有上述  
25 同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素（例如  $^3H$  和  $^{14}C$ ）的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氟、即  $^3H$  和碳-14、即  $^{14}C$  同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素取代，例如氟、即  $^2H$ ，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(I)化合物及其前体药物一般可以这样制备，在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时，用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

此外，前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物。药学上可接受的前药示例性地描述于 T. Higuchi 和 V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium Series 的 Vol.  
30 40

14, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及 D. Fleisher、S. Ramon 和 H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, 每篇引入本文作为参考。

5            给药

本发明提供的葡萄糖激酶激活剂（以下简称为化合物）可以通过许多途径给药，包括但不限于：口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如，本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、

10    胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

通常，给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况，包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度，等等，可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

当用于预防本发明所述病症时，给予处于形成所述病症危险之中的受试者本发明所提供的化合物，典型地基于医生的建议并在医生监督下给药，剂量水平如上所述。处于

15    形成具体病症的危险之中的受试者，通常包括具有所述病症的家族史的受试者，或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

还可以长期给予本文所提供的化合物或其药物组合物（“长期给药”）。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物，例如，1 周、2 周、3 周、1 个月、2 个月、3 个月、

20    4 个月、5 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年或 10 年等等，或者可无限期地持续给药，例如，受试者的余生。在一些实施方案中，长期给药意在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平，例如，在治疗窗内。

可以使用各种给药方法，进一步递送本发明的药物组合物。例如，在一些实施方案中，可以推注给药药物组合物，例如，为了使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平，例如，肌肉或皮下的推注剂量使

25    活性组分缓慢释放，而直接递送至静脉的推注（例如，通过 IV 静脉滴注）能够更加快速地递送，使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中，可以以持续输液形式给予药物组合物，例如，通过 IV 静脉滴注，从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外，在其它实施方案中，可以首先给予推注剂量的药物组合物，而后持续输液。

30    持续输液。

口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而，更通常，为了便于精确地剂量给药，以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位，每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器，或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊

35    剂等。在这种组合物中，所述化合物通常为较少的组分（约 0.1 至约 50 重量%，或优选约 1 至约 40 重量%），剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

对于口服剂量，代表性的方案是，每天一个至五个口服剂量，尤其是两个至四个口服剂量，典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式，每个剂量提供大约 0.01 至大

40    口服剂量，典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式，每个剂量提供大约 0.01 至大

约 20 mg/kg 的本发明化合物, 优选的剂量各自提供大约 0.1 至大约 10 mg/kg, 尤其是大约 1 至大约 5 mg/kg。

本发明化合物的有效量通常在平均日剂量为 0.01 mg 至 20 mg 化合物/千克患者体重, 优选 0.01 mg 至 10 mg 化合物/千克患者体重, 以单次或多次给药。通常, 本发明化合物可向该有此治疗需要的患者以每位患者约 0.01 mg 至约 1000 mg 的日剂量范围给药, 优选 0.01 mg 至 500 mg。例如, 每位患者的日剂量可为 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400 或 500 mg。可每天、每周(或间隔数天)或以间歇时间表, 给药一次或多次, 例如一次、两次、三次或四次。例如, 可在每周的基础上(例如每周一), 每天给予所述化合物一次或多次, 不定地或持续几周, 例如 4-10 周。或者, 可每天给药持续几天(例如 2-10 天), 然后几天(例如 1-30 天)不给药所述化合物, 不定地重复该循环或重复给定的次数, 例如 4-10 个循环。例如, 本发明化合物可每天给药持续 5 天, 然后间断 9 天, 然后再每天给药持续 5 天, 然后间断 9 天, 以此类推, 不定地重复该循环或共重复 4-10 次。

为了提供与使用注射剂量类似的血液水平, 或比使用注射剂量更低的血液水平, 通常选择透皮剂量, 数量为大约 0.01 至大约 20% 重量, 优选大约 0.1 至大约 20% 重量, 优选大约 0.1 至大约 10% 重量, 且更优选大约 0.5 至大约 15% 重量。

从大约 1 至大约 120 小时, 尤其是 24 至 96 小时, 注射剂量水平在大约 0.1 mg/kg/小时至至少 10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平, 还可以给予大约 0.1 mg/kg 至大约 10 mg/kg 或更多的预载推注。对于 40 至 80 kg 的人类患者来说, 最大总剂量不能超过大约 2 g/天。

适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂, 等等。固体形式可包括, 例如, 任何下列组份, 或具有类似性质的化合物: 粘合剂, 例如, 微晶纤维素、黄蓍胶或明胶; 赋形剂, 例如, 淀粉或乳糖, 崩解剂, 例如, 褐藻酸、Primogel 或玉米淀粉; 润滑剂, 例如, 硬脂酸镁; 助流剂, 例如, 胶体二氧化硅; 甜味剂, 例如, 蔗糖或糖精; 或调味剂, 例如, 薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水, 或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述, 在这种组合物中, 活性化合物典型地为较少的组分, 经常为约 0.05 至 10% 重量, 剩余部分为可注射的赋形剂等。

典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时, 活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者, 活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的, 且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此, 经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 的第 8 部分中, 本文以引用的方式引入该文献。

本发明化合物还可以以持续释放形式给予, 或从持续释放给药系统中给予。代表性

的持续释放材料的描述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中找到。

本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中，所述制剂包含水。在另一个实施方案中，所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由 6、7 和 8 个  $\alpha$ -1,4-连接的葡萄糖单元组成的  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精，其在连接的糖部分上任  
5 选包括一个或多个取代基，其包括但不限于：甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中，所述环糊精为磺烷基醚  $\beta$ -环糊精，例如，磺丁基醚  $\beta$ -环糊精，也称作 Captisol。参见，例如，U.S.5,376,645。在一些实施方案中，所述制剂包括六丙基- $\beta$ -环糊精(例如，在水中，10-50%)。

以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合，可以与其它具体实施方案  
10 中的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合，限于篇幅，不再一一列出。

### 实施例

本文所用的材料或试剂为可购买到的或由本领域通常已知的合成方法制备。

以下实施例进一步描述和说明了在本发明范围内的实施方案。但本发明并不局限于  
15 实施例，在本发明的技术基础上做出的若干修改和替换均属于本发明的保护范围。

多格列艾汀的前药参考现有技术 WO 2023/040937 A1 进行制备和测试。

### 实施例 1 多格列艾汀调控 GK 大鼠的血糖稳态并延缓认知障碍的进展

Goto-Kakizaki (GK)大鼠是通过选择糖耐量处于上限的 Wistar 大鼠近交繁殖重复数代  
20 得到的非肥胖性自发型 2 型糖尿病大鼠模型，GK 大鼠新生期血糖水平正常，随着年龄增长逐渐发展为显性糖尿病，表现为轻度空腹高血糖，明显的餐后高血糖以及胰岛素抵抗等症。既往研究表明，GK 大鼠会随着年龄增加表现出与年龄相关的代谢并发症，逐渐发育为记忆障碍表型并表现出海马突触发育受损，包括可测量的认知能力下降和突触相  
25 关蛋白表达量下降，海马是调控学习和记忆能力的关键功能脑区。由于存在进展性糖尿病症状，典型的神经退行性病变和记忆缺陷，因此 GK 大鼠可以用作评估药物对防止记忆能力下降的影响。

将 GK 大鼠随机分为以下处理组：GK 鼠-溶媒处理组(n=9)和 GK 鼠-多格列艾汀  
(8mg/kg)处理组(n=8)。选用年龄匹配的 Wistar 大鼠作为正常对照组即 Wistar 鼠-溶媒组  
30 (n=9)。在六周龄时开始处理。每天早晚两次灌喂溶媒或者多格列艾汀。在生长周期内，多次收集动物的外周血，测试动物的空腹血糖(测试分析三组大鼠在第 6 周、8 周、12 周、16 周、20 周、29 周和 31 周的空腹血糖)。

Morris 水迷宫测试是常用的评估啮齿类动物空间记忆、工作记忆以及空间辨别能力的  
35 的行为学方法，利用动物在不透明水池中搜索目标物的方法，观察和记录动物搜索藏在水下平台所需的时间，采用的策略和游泳轨迹，从而分析和推断动物学习、记忆和空间定向以及认知能力。

Morris 水迷宫测试在处理约 27 周即动物 33 周龄时进行。

实验环境准备：将实验室环境保持安静，设置一个圆形迷宫/水池(直径 135 厘米，  
40 高 45 厘米)，在池壁上和水池周围放置视觉参照物(空间线索)供动物学习使用，池内水温平衡至室温(22°C)，池区被细分为四个虚拟象限(东北、西北、东南、西南)，其中

东北象限被定义为目标象限,该象限内有一个隐藏的逃生平台。在测试期间,使用 ANY-maze 系统记录大鼠的逃生潜伏期、游泳路径(距离)、速度以及象限偏好。

训练阶段:将实验大鼠放入水迷宫的起点位置,让它们自由游泳,寻找隐藏在其中的逃生平台。一旦大鼠找到平台,它们可以在平台上休息 15 秒钟,每个训练试验的持续时间为 60 秒。试验中如果大鼠在 60 秒内找不到平台,就会被引导到平台上 15 秒,让其体会在平台上的感觉,这样从第二次开始,学习成绩就能有所提高。在训练期间,每天进行 4 次试验,间隔时间为 30 分钟。隐藏平台的位置在训练期间不会改变。

空间记忆测试(probe test):在训练阶段结束 24 小时后,进行空间记忆测试。测试阶段,将隐藏平台从水迷宫中移除,然后将大鼠放入起点位置,自由游泳 1 分钟,记录大鼠在原平台象限的停留时间和游泳距离,对各组动物的数据进行统计分析。

### 结果

图 1 中的数据表明,随着年龄增加,Wistar 鼠-溶媒组的空腹血糖保持相对平稳状态,GK 鼠-溶媒组的血糖逐渐上升,且显著高于 Wistar 鼠-溶媒组(\* $P<0.05$ ,\*\*\* $P<0.001$ ,\*\*\*\* $P<0.0001$ ;双向 ANOVA,Dunnett 多重比较检验),GK 鼠-多格列艾汀组的血糖较 GK 鼠-溶媒组的血糖显著降低(# $P<0.05$ ,### $P<0.01$ ;双向 ANOVA,Dunnett 多重比较检验)。

这些数据表明,随着年龄增长,GK 鼠-溶媒组的空腹血糖逐渐升高,而多格列艾汀长期低剂量给药,可以减缓 GK 鼠的空腹血糖升高。

图 2 和图 3 数据表明,在 Morris 水迷宫空间记忆测试中,与 Wistar 鼠-溶媒组相比,GK 鼠-溶媒组在原平台象限的停留时间(图 2;Wistar 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM: 22.17 秒 $\pm$ 1.21 秒;GK 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM: 12.16 秒 $\pm$ 2.18 秒,\*\* $P<0.01$ ,单因素方差分析,Dunnett 多重比较检验)和游泳距离(图 3;Wistar 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM: 4.45 米 $\pm$ 0.31 米;GK 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM: 2.25 米 $\pm$ 0.36 米,\*\* $P<0.01$ ,单因素方差分析,Dunnett 多重比较检验)均显著减少。

与 Wistar 鼠-溶媒组相比,GK 鼠-多格列艾汀组在原平台象限的停留时间(图 2;Wistar 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM: 22.17 秒 $\pm$ 1.21 秒;GK 鼠-多格列艾汀组平均值 $\pm$ SEM: 20.1 秒 $\pm$ 2.56 秒, $P=0.7003$ ,单因素方差分析,Dunnett 多重比较检验)和游泳距离(图 3;Wistar 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM: 4.45 米 $\pm$ 0.31 米;GK 鼠-多格列艾汀组平均值 $\pm$ SEM: 4.21 米 $\pm$ 0.64 米, $P=0.9039$ ,单因素方差分析,Dunnett 多重比较检验)均无显著区别。

与 GK 鼠-溶媒组相比,GK 鼠-多格列艾汀组在原平台象限的停留时间(图 2;GK 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM: 12.16 秒 $\pm$ 2.18 秒;GK 鼠-多格列艾汀组平均值 $\pm$ SEM: 20.1 秒 $\pm$ 2.56 秒,# $P<0.05$ ,单因素方差分析,Dunnett 多重比较检验)和游泳距离(图 3;GK 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM: 2.25 米 $\pm$ 0.36 米;GK 鼠-多格列艾汀组平均值 $\pm$ SEM: 4.21 米 $\pm$ 0.64 米,### $P<0.01$ ,单因素方差分析,Dunnett 多重比较检验)均显著增加。

这些数据表明,GK 鼠-溶媒组在 33 周龄的 Morris 水迷宫空间记忆测试中表现出空间记忆障碍,多格列艾汀长期处理对保护 GK 鼠的认知功能具有积极作用。

### 实施例 2 多格列艾汀防止 GK 大鼠海马区胰岛素受体(IR)的蛋白表达量降低

动物研究表明,海马区、大脑皮层以及纹状体和小脑的胰岛素受体(insulin receptor, IR)丰度最高,这些受体在大脑中的广泛分布表明胰岛素信号传导在其中发挥了一系列重要作用,可能参与了 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的表达,NMDA 受体是大脑

中最重要的兴奋性谷氨酸门控离子通道，可介导突触传递和可塑性，调控神经发育和学习记忆等多种脑功能活动，中枢神经系统中的胰岛素信号变化可能会加速大脑衰老，调节神经可塑性，并参与神经退行性病变过程。在 AD 患者的神经病理学中观察到胰岛素受体的表达水平较低，大鼠海马区胰岛素受体的表达水平降低会引起海马区 NMDA 受体蛋白表达下调和空间学习障碍。在此，通过 GK 大鼠海马区胰岛素受体的蛋白表达水平来评估多格列汀对海马区胰岛素信号通路的影响。

### 方法

GK 鼠处理 37 周即大鼠周龄 43 周时将 GK 鼠处死，收集 GK 鼠的海马组织用于蛋白质印迹法检测生物标志物的蛋白表达水平。

#### (一) 组织取材

麻醉状态下动物在低温环境下迅速断头取脑，冰上分离海马组织，将海马组织放入冻存管中，液氮速冻后放入-80℃低温冰箱保存备用。

#### (二) 提取蛋白以及定量

(1) 将组织研磨仪 (TissueLyser II 中高通量组织研磨器, QIAGEN) 置于-20℃预冷。从-80℃低温冰箱中取出海马组织，加入蛋白裂解液 (RIPA 缓冲液 (索莱宝, Cat. R0010)，按照 100:1 的比例加入蛋白酶抑制剂 (bimake, Cat. B14001) 和丝氨酸蛋白酶抑制剂 (索莱宝, Cat. P0100))，低温环境下裂解组织，得到蛋白匀浆。

(2) 将裂解后的蛋白匀浆用台式高速冷冻离心机 (赛默飞, Sorvall ST8R) 于 12000 转速，4℃条件下离心 30 分钟。

(3) 收集离心后的蛋白上清液于新的冻存管中，取适量蛋白上清液用 Pierce™ BCA 蛋白检测试剂盒 (赛默飞, Cat. 23227) 测定浓度。

#### (三) 蛋白变性样品制备

根据步骤 (二) 测定的蛋白浓度，加入适量蛋白裂解液调整各组蛋白至合适浓度，加入等量 2 倍浓缩的蛋白上样缓冲液并涡旋混匀，95℃恒温金属浴变性 10 分钟，得到蛋白变性样品，于低温冷却备用。

#### (四) 蛋白凝胶电泳

对步骤 (三) 制备好的蛋白变性样品进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳。上样完成后，70V 电压开始电泳，当蛋白分子量标准条带较离散时调整电泳电压为 110 V，待溴酚蓝跑至塑料底部前，停止电泳。

#### (五) 转膜

将步骤 (四) 电泳完成后的凝胶用于转膜。两种胰岛素受体 (IR) 同工型蛋白 (IR-A 蛋白和 IR-B 蛋白)，内参蛋白 GAPDH 用半干转法转膜。按照负极-滤纸-凝胶-PVDF 膜-滤纸-正极依次组装，在室温条件下恒流 0.2A 转膜 65 分钟。

将转膜结束的 PVDF 膜用脱脂牛奶室温封闭 1 个小时。封闭结束的膜用含有 0.1% Tween® 20 去污剂的 Tris 缓冲盐水 (TBST) 洗膜，并用相应的第一抗体于 4℃环境，低速摇床过夜孵育。除去第一抗体后，TBST 洗膜去除膜上未结合的第一抗体，后用辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG(H+L) (翌圣, Cat. 33201ES60) /辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L) (翌圣, Cat. 33101ES60P) 第二抗体室温低速摇床孵育两小时。除去第二抗体后，TBST 洗膜去除膜上未与第一抗体结合的第二抗体。采用 ECL 化学曝光法，将

洗脱后的 PVDF 膜用接触式无损定量成像仪 (E-blot) 扫描, 即得到蛋白印迹图谱。

蛋白相对表达量计算: 将蛋白印迹图谱用图像处理软件 imagej 进行量化, 测量目标条带的灰度值, 作为表征目标条带的蛋白表达量。

目标蛋白归一化: 将目的蛋白的灰度值除以内参蛋白 GAPDH 的灰度值, 进行归一化处理, 即可表征目的条带的相对表达量。对各目的条带的归一化数值进行统计分析。

结果

图 4 为 GK 鼠-溶媒组和 GK 鼠-多格列艾汀组 (每组 4 只) 海马区两种胰岛素受体同工型蛋白 (IR-A 蛋白以及 IR-B 蛋白), 以及对应的内参蛋白 GAPDH 的免疫印迹条带。

图 5 和图 6 分别为图 4 中 IR-A 蛋白以及 IR-B 蛋白条带灰度值的归一化数据统计分析结果。

图 5 和图 6 中的数据表明, GK 鼠-多格列艾汀组的海马区的 IR-A 蛋白以及 IR-B 蛋白的归一化数值显著高于 GK 鼠-溶媒组 (图 5; GK 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM:  $0.77 \pm 0.02$ ; GK 鼠-多格列艾汀组平均值 $\pm$ SEM:  $1.46 \pm 0.08$ , \*\*\* $P < 0.001$ , 非配对 Student's t 检验),

(图 6; GK 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM:  $1.11 \pm 0.06$ ; GK 鼠-多格列艾汀组平均值 $\pm$ SEM:  $1.64 \pm 0.06$ , \*\*\* $P < 0.001$ , 非配对 Student's t 检验)。

这些数据表明 GK 鼠-多格列艾汀组的海马区两种胰岛素受体同工型蛋白相对表达量显著高于 GK 鼠-溶媒组。

实施例 3 多格列艾汀稳定 GK 大鼠海马区葡萄糖转运体的蛋白表达水平

神经元是耗能高的细胞, 大部分能量被用于产生动作电位和突触信息传递以及神经递质的生物合成。葡萄糖是脑细胞最主要的能量来源, 其跨膜转运受葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 家族调控, GLUT1 和 GLUT3 是对葡萄糖的亲合力最高的两个亚型, 其中神经元主要通过 GLUT3 摄取葡萄糖, GLUT1 是星形胶质细胞主要的葡萄糖转运蛋白, GLUT1 还可以将乳酸转运到神经元, 作为低血糖期间的替代能源。神经元代谢的调节和能量的产生是认知和记忆所必需的, 依赖于胰岛素对 GLUT 的刺激。临床研究表明, AD 和 T2DM 患者的部分脑区代谢减退可能归因于大脑不同区域 GLUT1 和 GLUT3 表达的减少, 在 AD 和 T2DM 的啮齿类动物模型中也观测到 GLUT1 和 GLUT3 表达减少, 脑葡萄糖代谢降低。在此, 通过 GK 大鼠海马区胰岛素受体和突触关键蛋白以及葡萄糖转运体的蛋白表达水平来评估多格列艾汀对海马区能量代谢和胰岛素信号通路的影响。

方法

使用上述实施例二中的步骤 (一)-步骤 (四) 依次完成组织取材, 提取蛋白以及定量, 蛋白变性样品制备, 蛋白凝胶电泳。

然后将电泳完成的凝胶用于转膜。生物标记物 GLUT1, GLUT3, GAPDH 用半干转法转膜。按照负极-滤纸-凝胶-PVDF 膜-滤纸-正极依次组装, 在室温条件下恒流 0.2A 转膜 65 分钟。

将转膜结束的 PVDF 膜 (GLUT1, GLUT3, GAPDH) 用脱脂牛奶室温封闭 1 个小时。

蛋白相对表达量计算: 将蛋白印迹图谱用图像处理软件 imagej 进行量化, 测量目标

条带的灰度值，作为表征目标条带的蛋白表达量；将目的蛋白的灰度值除以内参蛋白 GAPDH 的灰度值，进行归一化处理，即可表征目的条带的相对表达量。对各目的条带的归一化数值进行统计分析。

5       **结果**

图 7 为 GK 鼠-溶媒组和 GK 鼠-多格列艾汀组（每组 4 只）的海马区葡萄糖转运体 1 和 3（GLUT1 以及 GLUT3）以及对应内参蛋白 GAPDH 的免疫印迹条带，图 8 和图 9 分别为图 7 中 GLUT1 以及 GLUT3 条带灰度值的归一化数据统计分析结果。

图 8 和图 9 中的数据表明，GK 鼠-多格列艾汀组的海马区的两个葡萄糖转运体的蛋白归一化数值显著高于 GK 鼠-溶媒组（图 8；GK 鼠-溶媒组平均值±SEM：1.38 ± 0.05；GK 鼠-多格列艾汀组平均值±SEM：1.67 ± 0.06，\*\*P<0.01，非配对 Student's t 检验），（图 9；GK 鼠-溶媒组平均值±SEM：0.33 ± 0.03；GK 鼠-多格列艾汀组平均值±SEM：1.22 ± 0.13，\*\*\*P<0.001，非配对 Student's t 检验）。

上述数据表明 GK 鼠-多格列艾汀组海马区两个葡萄糖转运体（GLUT1 以及 GLUT3）的蛋白相对表达量显著高于 GK 鼠-溶媒组。

**实施例 4 多格列艾汀遏制突触关键蛋白-离子型谷氨酸受体两个亚基（GluN2A，GluN2B）的蛋白下调**

20       **方法**

使用上述实施例二中的步骤（一）-步骤（四）依次完成组织取材，提取蛋白以及定量，蛋白变性样品制备，蛋白凝胶电泳。

然后将电泳完成的凝胶用于转膜。生物标记物 GluN2A，GluN2B 用湿法转膜，按负极-海绵-滤纸-凝胶-PVDF 膜-滤纸-海绵-正极依次组装，在冰浴条件下以恒压 100 V 转膜 70 分钟。

25       将转膜结束的 PVDF 膜分别用 BSA 或者脱脂牛奶（GluN2A，GluN2B 膜用 BSA 封闭，GAPDH 用脱脂牛奶封闭）室温封闭 1 个小时。封闭结束的膜用含有 0.1% Tween® 20 去污剂的 Tris 缓冲盐水（TBST）洗膜，并用相应的第一抗体于 4℃ 环境，低速摇床过夜孵育。除去第一抗体后，TBST 洗膜去除膜上未结合的第一抗体，后用辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG(H+L)（翌圣，Cat. 33201ES60）/辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)（翌圣，Cat. 33101ES60P）第二抗体室温低速摇床孵育两小时。除去第二抗体后，TBST 洗膜去除膜上未与第一抗体结合的第二抗体。采用 ECL 化学曝光法，将洗脱后的 PVDF 膜用接触式无损定量成像仪（E-blot）扫描，即得到蛋白印迹图谱。

30       蛋白相对表达量计算，将蛋白印迹图谱用图像处理软件 imagej 进行量化，测量目标条带的灰度值，作为表征目标条带的蛋白表达量；目标蛋白归一化：将目的蛋白的灰度值除以内参蛋白 GAPDH 的灰度值，进行归一化处理，即可表征目的条带的相对表达量。对各目的条带的归一化数值进行统计分析。

**结果**

40       图 10 为 GK 鼠-溶媒组和 GK 鼠-多格列艾汀组（每组 4 只）的海马区离子型谷氨酸受体亚基（GluN2A 和 GluN2B），以及对应内参蛋白 GAPDH 的免疫印迹条带，图 11 和

图 12 分别为图 10 中 GluN2A 和 GluN2B 条带灰度值的归一化数据统计分析结果。

图 11 和图 12 表明, GK 鼠-多格列艾汀组的海马区离子型谷氨酸受体两个亚基的蛋白归一化数值显著高于 GK 鼠-溶媒组 (图 11; GK 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM:  $0.72 \pm 0.04$ ; GK 鼠-多格列艾汀组平均值 $\pm$ SEM:  $1.05 \pm 0.07$ ,  $**P < 0.01$ , 非配对 Student's t 检验), (图 12; GK 鼠-溶媒组平均值 $\pm$ SEM:  $0.55 \pm 0.02$ ; GK 鼠-多格列艾汀组平均值 $\pm$ SEM:  $0.87 \pm 0.02$ ,  $****P < 0.0001$ , 非配对 Student's t 检验), 表明 GK 鼠-多格列艾汀组海马区离子型谷氨酸受体两个亚基 (GluN2A 和 GluN2B) 的蛋白相对表达量显著高于 GK 鼠-溶媒组。

10 综上所述, 在自发型 II 型糖尿病大鼠模型 GK 鼠中, 长期多格列艾汀处理可以预防 GK 鼠的空腹血糖升高, 且防止 GK 鼠的记忆水平下降。溶媒组处理的 GK 鼠显著缩短 Morris 水迷宫空间记忆测试中原平台象限的游动距离和时间, 表明与溶媒组处理的 Wistar 鼠相比, 空间记忆功能受损。多格列艾汀增加 Morris 水迷宫空间记忆测试中原平台象限的游动距离和时间, 表明与溶媒组处理的 GK 鼠相比, 空间记忆功能得到保护。  
15 长期多格列艾汀处理, 可以防止 GK 鼠海马区胰岛素受体的蛋白表达量降低, 且可以稳定 GK 鼠海马区葡萄糖转运体的蛋白表达水平, 同时可以遏制突触关键蛋白-离子型谷氨酸受体两个亚基的蛋白下调, 表明这可能是一种新的机制, 多格列艾汀通过该机制保护记忆功能。

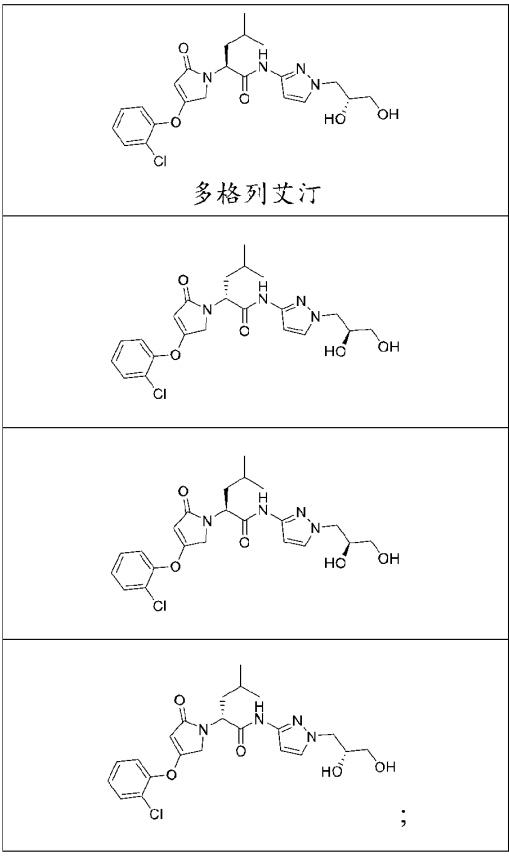
20 因此, 葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀是一种预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病 (例如, 轻度认知障碍、阿尔兹海默症)、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的潜在药物。多格列艾汀的前药, 可在体内 (例如胃肠道和肠细胞内) 转化为多格列艾汀, 从而被吸收后进入循环系统, 同样是一种预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病 (例如, 轻度认知障碍、阿尔兹海默症)、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受  
25 试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的潜在药物。

30 以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明, 不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 还可以做出若干简单推演或替换, 都应当视为属于本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 葡萄糖激酶激活剂或其前药，或可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途。

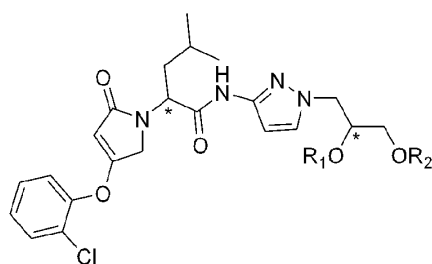
2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中，所述葡萄糖激酶激活剂为下式表示的化合物，或可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体：



优选地，所述葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀，或其可药用盐。

3. 根据权利要求 1 所述的用途，其中，所述葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药，或其可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体；

优选地，所述葡萄糖激酶激活剂为多格列艾汀的前药，或其可药用盐；  
更优选地，所述多格列艾汀的前药为式(I)所示化合物，或其同位素标记物、对映异构体、非对映异构体或可药用盐：



(I)

其中,

\*表示手性中心,

R<sub>1</sub> 选自 H、-C(O)R<sub>6</sub>、-C(O)OR<sub>6</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub> 或 -S(O)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

5 R<sub>2</sub> 选自 -C(O)R<sub>3</sub>、-C(O)OR<sub>3</sub>、-C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sub>3</sub>、-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;  
或者 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 连接形成 -CHR<sub>d</sub>-, -SiR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-, -C(O)-, -S(O)<sub>1-2</sub>-, -P(O)OR<sub>d</sub>- 或 -CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-;  
R<sub>3</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7  
元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3、4 或 5 个 R 基团取代;

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 或者, R<sub>4</sub>、

10 R<sub>5</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基;

R<sub>6</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;

R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 或者, R<sub>7</sub>、  
R<sub>8</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环基;

R 独立地选自 H、-L- 卤素、-L-CN、-L-NO<sub>2</sub>、-L-OR<sub>a</sub>、-L-SR<sub>a</sub>、-L-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-L-C(O)OR<sub>a</sub>、

15 -L-C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-L-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>a</sub>、-L-S(O)<sub>m</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub>  
炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基或天然氨基酸  
的侧链;

其中, m=1 或 2;

R<sub>a</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、3-7

20 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基;

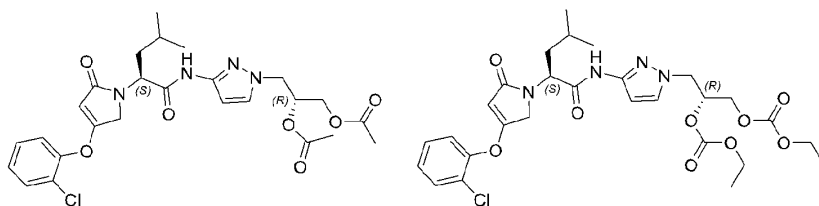
R<sub>b</sub> 和 R<sub>c</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、  
3-7 元杂环基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 或者, R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 与 N 原子一起形成 3-7 元杂环  
基;

R<sub>d</sub> 和 R<sub>e</sub> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 或者, R<sub>d</sub>、

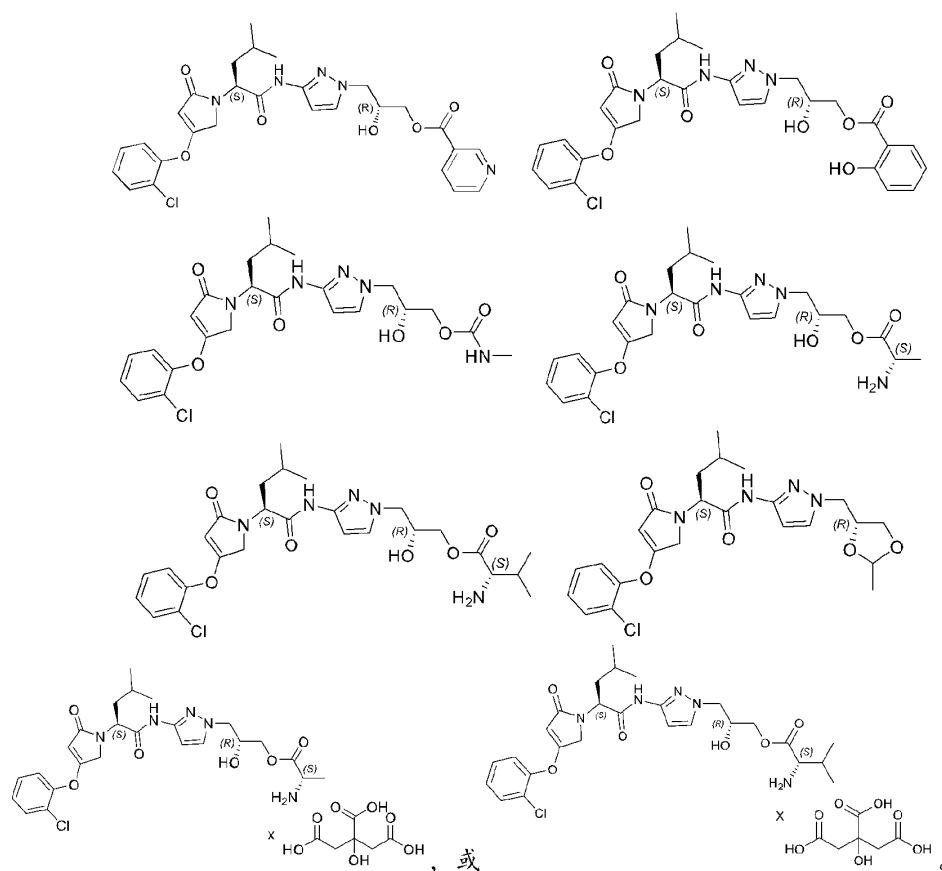
25 R<sub>e</sub> 与 C 原子一起形成 =O、=S、C<sub>3-7</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基;

L 选自化学键、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-, -C<sub>2-6</sub> 亚烯基-或 -C<sub>2-6</sub> 亚炔基-。

4. 根据权利要求 3 所述的用途, 其中, 所述多格列艾汀的前药或其可药用盐选自以下结构的化合物:

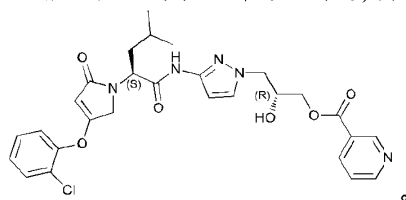


30



5

5. 根据权利要求 3 所述的用途,其中,所述多格列艾汀的前药为以下结构的化合物:



6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的用途,其中所述认知障碍的症状为注意力下降、语言能力下降、时空能力下降、推理能力下降或判断力下降。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途,其用于预防、减轻或治疗与认知障碍相关的疾病,或延缓与认知障碍相关的疾病的进展、或降低发生与认知障碍相关的疾病的风险。

8. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述与认知障碍相关的疾病选自轻度认知障碍(MCI)、临床前阿尔茨海默病(preclinical AD)、阿尔茨海默病(AD)、阿尔茨海默型痴呆(dementia of Alzheimer type)、早老性痴呆(presenile dementia)、早发性阿尔茨海默病(early-onset AD)、前驱阿尔茨海默病(prodromal AD)、老年性痴呆(senile dementia)、路易体小体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、微梗死性痴呆(dementia of microinfarct)、AIDS 相关性痴呆、HIV 痴呆、路易体相关性痴呆、唐氏综合征相关性痴呆、额颞叶痴呆症、皮克

病、近期短期记忆损伤、年龄相关性认知障碍、年龄相关性记忆损伤、药物相关性认知障碍、免疫缺陷综合征相关性认知障碍、血管疾病相关性认知损伤、精神分裂症相关性认知损伤、帕金森病相关性认知损伤、癫痫相关性认知障碍、抑郁相关性认知障碍、双相型障碍相关性认知障碍、强迫障碍相关性认知障碍、创伤后应激障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍和学习缺陷障碍；

5 优选地，其中所述与认知障碍相关的疾病选自轻度认知障碍（MCI）、临床前阿尔茨海默病、阿尔茨海默病、阿尔茨海默型痴呆、早老性痴呆、早发性阿尔茨海默病、前驱阿尔茨海默病、老年性痴呆、路易体小体痴呆、微梗死性痴呆、AIDS 相关性痴呆、HIV 痴呆、路易体相关性痴呆、唐氏综合征相关性痴呆、血管疾病相关性认知损伤；

10 优选地，所述与认知障碍相关的疾病为轻度认知障碍或阿尔茨海默病。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的用途，其中，所述神经退行性疾病选自以下疾病中的至少一种：帕金森氏病、阿尔茨海默病、朊病毒病、运动神经元疾病(MND)诸如肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、亨廷顿舞蹈病(HD)、脊髓小脑性共济失调(SCA)、脊髓性肌萎缩症(SMA)、弗里德赖希共济失调、路易小体病、癫痫、脑炎、脑积水、中风、慢性创伤性脑病(CTE)；突触核蛋白病；tau 蛋白病、海绵状脑病；家族性淀粉样变性多发性神经病；荷兰遗传性脑出血伴淀粉样变性；嗜刚果红性血管病；皮质基底节变性；皮克氏病；进行性核上性麻痹；克雅氏病；格斯特曼综合征；致命性家族性失眠症；库鲁病；牛海绵状脑病；痒病；慢性消耗性疾病；阿尔茨海默病的路易小体变异型；弥漫性路易小体病；路易小体痴呆；多系统萎缩症；I 型神经退变伴脑铁沉积；弥漫性路易小体病；额颞叶退变；遗传性齿状核红核苍白球路易体萎缩症；肯尼迪病；亚历山大病；科克因综合征；和冰岛型遗传性淀粉样变脑出血；

20 优选地，所述神经退行性疾病选自帕金森氏病、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病(HD)、运动神经元疾病(MND)诸如肌萎缩性侧索硬化症(ALS)；

优选地，所述神经退行性疾病为阿尔茨海默病。

25 10. 权利要求 1-9 中任一项所述的用途，所述受试者具有一种或多种选自：I 型糖尿病、II 型糖尿病、单基因变异糖尿病（MODY）、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症、高血压症、心血管疾病、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症；

30 优选地，所述受试者具有一种或多种选自：I 型糖尿病、II 型糖尿病、单基因变异糖尿病（MODY）、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、胰岛素抵抗和/或代谢综合征的适应症；

优选地，所述受试者具有一种或多种选自：I 型糖尿病、II 型糖尿病或胰岛素抵抗的适应症。

35 11. 药物组合物在制备预防、减轻或治疗受试者认知障碍或神经退行性疾病、或延缓受试者认知障碍或神经退行性疾病进展、或降低受试者发生认知障碍或神经退行性疾病的风险的药物中的用途，其中，所述药物组合物包括权利要求 1-10 中任一项所述的葡萄糖激酶激活剂或其前药，或可药用盐、同位素标记物、结晶形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或对映异构体，和任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

40