

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047426**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.19

(21) Номер заявки
202291005

(22) Дата подачи заявки
2020.11.04

(51) Int. Cl. **A61K 31/517** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЯВЛЕНИЙ (СНССЯ) С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА БРОМОДОМЕНА ВЕТ И ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

(31) 62/930,860

(32) 2019.11.05

(33) US

(43) 2022.09.15

(86) PCT/IB2020/000912

(87) WO 2021/090061 2021.05.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РЕСВЕРЛОДЖИКС КОРП. (СА)

(72) Изобретатель:
**Лебиода Кеннет Юджин, Халлидей
Кристофер Росс Армстронг, Хан Азиз
Наим (СА)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2016147053
WO-A2-2015025226

GHOSH et al., "RVX208: A novel BET protein inhibitor, role as an inducer of apo A-I/HDL and beyond". *Cardiovasc. Ther.*, 2017, Vol. 2017(35), pp. e12265, Retrieved from the Internet: <<https://doi.org/10.1111/1755-5922.12265>> The whole document

DEEDWANIA et al., "Cardiovascular Protection with Anti-hyperglycemic Agents". *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 15 February 2019 (15-02-2019), Vol. 19, pp. 249-257, Retrieved from the Internet: <<https://doi.org/10.1007/s40256-019-00325-9>> The whole document

CLEGG et al., "Reduction of Cardiovascular Risk and Improved Estimated Glomerular Filtration Rate by SGLT2 Inhibitors, Including Dapagliflozin, Is Consistent Across the Class: An Analysis of the Placebo Arm of EXSCEL". *Diabetes Care*, February 2019 (02-2019), Vol. 42, pp. 318-326, Retrieved from the Internet: <https://doi.org/10.2337/dc18-1871> The whole document

VERMA et al., "SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit". *Diabetologia*, 22 August 2018 (22-08-2018), Vol. 61, pp. 2108-2117, Retrieved from the Internet: <<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>> The whole document

(57) В настоящем изобретении предложены способы лечения и/или предотвращения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

047426 B1

047426 B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/930,860, поданной 5 ноября 2019 г., полное описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ), включая нелетальный инфаркт миокарда, смерть по причине сердечно-сосудистых патологий, инсульт и госпитализацию вследствие случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

Даже несмотря на применение современных способов лечения с подтвержденной эффективностью, включая быструю коронарную реваскуляризацию, двойную антитромбоцитарную терапию и интенсивную липидоснижающую терапию, серьезные нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ) часто повторяются после острого коронарного синдрома (ОКС). Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют особенно высокий риск и составляют около одной трети случаев ОКС (Cannon et al. 2015; Schwartz et al. 2013; Schwartz et al. 2018).

Новые препараты, такие как ингибиторы SGLT2, которые индуцируют секрецию глюкозы в моче путем ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (Zinman et al. 2015; Neal et al. 2017; Perkovic et al. 2019), показали снижение риска сердечнососудистых нарушений у пациентов с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, диабетом и хроническим заболеванием почек (Zinman et al. 2015; Neal et al. 2017; Perkovic et al. 2019). Тем не менее, не было показано, что препараты для лечения диабета снижают частоту СНССЯ у пациентов с недавно перенесенным ОКС, поэтому в этой популяции сохраняется значительный остаточный риск.

Способность ингибиторов SGLT2 снижать частоту СНССЯ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучалась в нескольких клинических исследованиях, таких как EMPA-REG OUTCOME для эмпаглифлозина (NCT01131676); программа CANVAS для канаглифлозина (NCT01032629 и NCT01989754); и DECLARE-TIMI (NCT01730534) для дапаглифлозина. На основании полученных данных можно заключить, что эмпаглифлозин умеренно снижает частоту очень специфических СНССЯ на 14% (отношение рисков [ОР], 0,86; 95% ДИ, 0,74-0,99) и СНССЯ в широком понимании на 11% (ОР 0,89, 95% ДИ, 0,78-1,01) (Guettier, J.M. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) Meeting, June 28, 2016, U.S. Food and Drug Administration (FDA)). Тем не менее, за исключением случаев смерти по причине сердечно-сосудистых патологий (ОР 0,62, 95% ДИ, 0,49-0,77), эмпаглифлозин не продемонстрировал снижения частоты отдельных случаев СНССЯ (т.е. ОР 1,0) (Rastogi et al (2017) Diabetes Ther, 8:1245-1251). Кроме того, было показано, что канаглифлозин умеренно снижает частоту очень специфических СНССЯ на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ, 0,75-0,97) (Carbone et al. (2019) Cardiovasc Diabetol, 18(64):1-13). Несмотря на то, что канаглифлозин вызывал снижение частоты отдельных случаев СНССЯ, эти отдельные эффекты не имели статистической значимости (Carbone et al). Что касается дапаглифлозина, лечение этим SGLT2 не приводило к более высокой или более низкой частоте очень специфических СНССЯ, чем при применении плацебо (ОР 0,93, 95% ДИ, 0,82-1,04), но приводило к умеренному снижению на 17% частоты смертей по причине сердечно-сосудистых патологий или госпитализаций вследствие сердечной недостаточности (ОР 0,83, 95% ДИ, 0,73-0,95) (Wiviott et al, N Engl J Med, 380(4):347-357). В недавно завершеном клиническом исследовании 3 фазы (BETonMACE; NCT02586155) оценивали влияние апабеталона (RVX-208) на СНССЯ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с низким уровнем холестерина ЛПВП (менее 40 мг/дл у мужчин и 45 мг/дл у женщин) и недавнее ОКС (за 7-90 дней до начала лечения). Все пациенты получали высокоинтенсивную терапию статинами, а также другое лечение с доказанной эффективностью. В исследование было включено 2425 пациентов, а популяция для оценки исходов СНССЯ состояла из 2418 пациентов. В общей сложности 150 пациентов получали как RVX-208, так и ингибитор SGLT2; в общей сложности 148 пациентов получали ингибитор SGLT2, но не RVX-208; в общей сложности 1062 пациента получали RVX-208, но не ингибитор SGLT2; в общей сложности 1058 пациентов не получали ни RVX-208, ни ингибитор SGLT2.

Неожиданно, как подробно описано в примере 2, было установлено, что у пациентов, получавших комбинацию RVX-208 и ингибитора SGLT2, наблюдалось выраженное снижение частоты сердечно-сосудистых нарушений и случаев сердечнососудистых заболеваний (ССЗ), оцененное по частоте снижения СНССЯ, в сравнении с лечением каждым из препаратов в отдельности. Все результаты, обсуждаемые в примере 2, демонстрируют, что отдельно апабеталон может снижать отношения рисков или число пациентов со случаем СНССЯ (в виде отдельной комбинированной конечной точки нелетального инфаркта миокарда, смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта и, необязательно, госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний) или определенным явлением СНССЯ, таким как инфаркт миокарда, смерть по причине сердечнососудистой патологии, госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализация вследствие застойной сердечной недостаточности (см. фиг. 2, 5, 8,11, 14 и 17). Тем не менее, при использовании комбинации апабеталона и ингибитора SGLT2 число пациентов со случаями СНССЯ в целом или с отдельным случаем СНССЯ, как указано

выше, неожиданно и последовательно снижалось до степени, которая достигала статистической значимости и значительно превышала аддитивные эффекты апабеталона и ингибитора SGLT2 при отдельном применении (например, по меньшей мере примерно от 50% и до 70%; см. фиг. 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16 и 18) и результаты клинического исследования монотерапии SGLT2, описанные выше.

Влияние одновременного введения ингибиторов RVX-208 и SGLT2, количественно определяемое по сердечно-сосудистым нарушениям, оцененной независимой лечебно-консультативной комиссией, продемонстрировало значительное снижение частоты явлений в сравнении с плацебо и ингибиторами SGLT2 [OR=0,40 (95% ДИ, 0,16-1,00; p=0,05)].

В настоящем изобретении предложены способы лечения и/или предотвращения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ), включая нелетальный инфаркт миокарда, смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт и госпитализацию вследствие случаев ССЗ, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются способы предотвращения смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения нелетального инфаркта миокарда путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) вводится одновременно с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах реализации 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) вводится последовательно с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах реализации 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) вводится в одной фармацевтической композиции с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах реализации 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) и ингибитор SGLT2 применяют в виде отдельных композиций.

В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ремоглифлозин, ипраглифлозин или HM41322. В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 представляет собой бексаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин, люзоглифлозин или тофоглифлозин.

В некоторых вариантах реализации изобретения конечная точка СНССЯ является очень специфической как отдельная комбинированная конечная точка смерти по причине сердечно-сосудистых (СС) патологий, нелетального инфаркта миокарда или инсульта.

В некоторых вариантах реализации изобретения конечная точка СНССЯ определена в широком смысле как отдельная комбинированная конечная точка смерти по причине сердечно-сосудистых (СС) патологий, нелетального инфаркта миокарда, госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или инсульта.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения очень специфических СНССЯ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

Фиг. 2 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения очень специфических СНССЯ у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 3 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения очень специфических СНССЯ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 4 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения СНССЯ в широком понимании у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших плацебо с ин-

гибиторами SGLT2.

Фиг. 5 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения СНССЯ в широком понимании у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 6 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения СНССЯ в широком понимании у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 7 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения нелетального инфаркта миокарда у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

Фиг. 8 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения нелетального инфаркта миокарда у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 9 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения нелетального инфаркта миокарда у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 10 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения случаев смерти по причине ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

Фиг. 11 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения случаев смерти по причине ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 12 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения случаев смерти по причине ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 13 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты госпитализации вследствие ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

Фиг. 14 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты госпитализации вследствие ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 15 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты госпитализации вследствие ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 16 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты застойной сердечной недостаточности у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

Фиг. 17 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты застойной сердечной недостаточности у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

Фиг. 18 иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты застойной сердечной недостаточности у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

Определения

Под термином "необязательный" или "необязательно" подразумевается, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти, а описание включает случаи, когда событие или обстоятельство произошло, и случаи, в которых они не происходят.

Термин "гидрат", используемый в настоящем изобретении, относится к кристаллической форме, включающей стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды.

В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая композиция" относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" согласно настоящему изобретению относится к любым и всем растворителям, диспергаторам, покрытиям, изотоническим и замедляющим всасывание агентам и тому подобное, которые совместимы с выбранным способом применения препарата. Применение таких сред и агентов с фармацевтически активными веществами широко практикуется в данной области техники. Указанные композиции также могут содержать другие активные вещества, обеспечивающие вспомогательные, дополнительные или улучшенные терапевтические функции. В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая композиция" относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

Термин "фармацевтически приемлемые пролекарства", используемый в настоящем изобретении,

представляет собой те пролекарства соединений согласно настоящему изобретению, которые с медицинской точки зрения могут использоваться в контакте с тканями людей и животных без значительной токсичности, раздражения, аллергической реакции с учетом разумного отношения польза/риск и эффективны для предполагаемой области применения, а также цвиттер-ионные формы, где применимо, соединений согласно настоящему изобретению. Обсуждение данного вопроса приведено в работах Higuchi et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, ACS Symposium Series, Vol. 14 и Roche, E.B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Термин "фармацевтически приемлемая соль(и)" относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, используемых в рассматриваемых композициях. Соединения, включенные в настоящие композиции, имеющие основную природу, могут образовывать широкий ряд солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для приготовления фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот с такими основными соединениями, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь ими, сульфат, цитрат, малат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битарtrat, аскорбат, сукцинат, малеат, гентисинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензенсульфонат, *n*-толуолсульфонат и памоат (т.е., 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Соединения, включенные в настоящие композиции, содержащие остаток аминокислот, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами, помимо кислот, указанных выше. Соединения, включенные в настоящие композиции, имеющие кислотную природу, могут образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

Кроме того, если соединения, описанные в настоящем изобретении, получают в виде соли присоединения кислоты, может быть получено свободное основание при подщелачивании раствора кислой соли. И наоборот, если продукт является свободным основанием, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена при растворении свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработке раствора кислотой в соответствии с традиционными способами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные способы синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей, и, таким образом, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, энантиомеры и диастереомеры. Термин "стереоизомеры", используемый в настоящем изобретении, включает в себя все геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Указанные соединения могут быть обозначены символами "R" или "S", в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома углерода. В настоящем изобретении описываются различные стереоизомеры этих соединений и смесей. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Смеси энантиомеров и диастереомеров могут быть обозначены как "(±)" согласно номенклатуре, но специалист в данной области техники знает, что символ потенциально может обозначать хиральный центр.

Отдельные стереоизомеры соединений могут быть синтезированы из коммерчески доступного исходного сырья, содержащего асимметрические или стереогенные центры, или путем приготовления рацемической смеси, а далее разделением способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Примеры способов разделения включают: (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров путем рекристаллизации или хроматографии и выделение оптически чистого продукта из вспомогательного вещества, (2) образование соли, включающей оптически активный разделяющий агент или (3) прямое разделение смеси оптически энантиомеров на колонках для хиральной хроматографии. Смеси стереоизомеров также можно разделять на исходные стереоизомеры хорошо известными в данной области техники способами, включающими, но не ограничивающимися ими, хиральную газовую хроматографию, хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию, кристаллизацию соединений в виде хирального комплекса соли и/или кристаллизацию соединения в виде хирального растворителя. Стереоизомеры также могут быть получены из стереоизомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметрического синтеза.

В соединениях согласно настоящему изобретению также могут присутствовать геометрические изомеры. В настоящем изобретении описываются различные геометрические изомеры и их смеси, полученные при размещении заместителей вокруг углерод-углерод двойной связи или карбоциклического кольца. Заместители, расположенные вокруг углерод-углерод двойной связи, обозначаются как конфигурация "Z" или "E", при этом обозначения "Z" и "E" используются в соответствии с номенклатурой ИЮПАК. Если не указано иное, структуры, содержащие двойную связь, включают и E- и Z-изомеры.

Заместители, расположенные при двойной связи углерод-углерод, также могут обозначаться как "цис-" и "транс-", где "цис-" означает, что заместители расположены по одну сторону двойной связи, а "транс-", что заместители расположены по разные стороны двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического кольца также обозначается как "цис-" или "транс-". Обозначение "цис-" означает, что заместители расположены по одну сторону от плоскости кольца, а "транс-", что заместители расположены по разные стороны плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены по обе стороны от плоскости кольца, обозначаются как "цис-/транс-".

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать в виде таутомеров, при этом обе таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения, даже несмотря на то, что изображается только одна таутомерная структура.

В рамках настоящего изобретения термин "ингибитор SGLT2" относится к веществу, такому как низкомолекулярные органические химические соединения (≤ 1 кДа) или большая биомолекула, такая как пептид (например, растворимый пептид), белок (например, антитело), нуклеиновая кислота (например, мРНК) или конъюгат, включающий любые два или более из вышеперечисленных соединений, который обладает способностью к ингибированию натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Неограничивающие примеры ингибиторов SGLT2 включают эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ремоглифлозин, ипраглифлозин, HM41322, бексаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин, лузеоглифлозин, тофоглифлозин или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений. Дополнительные примеры ингибиторов SGLT2 описаны в WO01/027128, WO04/013118, WO04/080990, EP1852439A1, WO01/27128, WO03/099836, WO2005/092877, WO2006/034489, WO2006/064033, WO2006/117359, WO2006/117360, WO2007/025943, WO2007/028814, WO2007/031 548, WO2007/093610, WO2007/128749, WO2008/049923, WO2008/055870 и WO2008/055940, каждый из которых во всей полноте включен в настоящую заявку посредством ссылки.

В контексте настоящего изобретения, "лечение" или "лечить" относится к облегчению заболевания или нарушения или по меньшей мере одного его явного симптома. В другом варианте реализации "лечение" или "лечить" относится к улучшению по меньшей мере одного измеряемого физического параметра, необязательно явного для пациента. В еще одном варианте реализации "лечение" или "лечить" относится к уменьшению прогрессирования заболевания или нарушения либо физически, например, стабилизация явного симптома, либо физиологически, например, стабилизация физического показателя, и либо и то, и другое. Еще в одном варианте реализации "лечение" или "лечить" относится к задержке начала или прогрессирования заболевания или нарушения. Например, лечение нарушения холестерина обмена может включать снижение уровня холестерина в крови.

В настоящем изобретении термин "профилактика" или "предупреждение" относится к снижению риска появления данного заболевания или нарушения, или симптома данного заболевания или нарушения.

Термин "очень специфические СНССЯ" определяется как отдельная комбинированная конечная точка смерти по причине сердечно-сосудистых (СС) патологий, нелетального инфаркта миокарда или инсульта.

Термин "СНССЯ в широком понимании" определяется как отдельная комбинированная конечная точка смерти по причине сердечно-сосудистых (СС) патологий, нелетального инфаркта миокарда, госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний или инсульта.

В настоящем изобретении термины "сердечно-сосудистые заболевания" или "ССЗ" представляют собой физические проявления сердечно-сосудистых нарушений и включают такие явления, как инсульт, нелетальный инфаркт миокарда, смерть по причине сердечнососудистой патологии и госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и застойной сердечной недостаточности. В настоящем документе термин "госпитализация вследствие ССЗ" определяется как госпитализация вследствие нестабильной стенокардии, симптомов прогрессирующей обструктивной коронарной болезни, процедур экстренной реваскуляризации в любой момент времени или процедур экстренной реваскуляризации через ≥ 30 дней после базовых явлений до рандомизации. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения "госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний" включает госпитализацию в связи с физическими проявлениями сердечно-сосудистых нарушений, включая застойную сердечную недостаточность. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой госпитализацию вследствие застойной сердечной недостаточности.

В настоящем документе "сердечно-сосудистые нарушения" включают: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нелетальный инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, которые включают нестабильную стенокардию, симптомы прогрессирующей обструктивной коронарной болезни, процедуры экстренной реваскуляризации в любой момент времени или процедуры экстренной реваскуляризации через ≥ 30 дней после базового явления и застойную сердечную недостаточность.

Примеры реализации настоящего изобретения

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения и/или предотвращения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ), включая нелетальный инфаркт миокарда, смерть по причине сердечнососудистых заболеваний, инсульт и госпитализацию вследствие случаев ССЗ, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 выбран из эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина и НМ41322. В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 выбран из бексаглифлозина, эртуглифлозина, сотаглифлозина, люзоглифлозина и тофоглифлозина.

В одном из вариантов реализации конечная точка СНССЯ является очень специфической как отдельная комбинированная конечная точка смерти по причине сердечнососудистых (СС) патологий, нелетального инфаркта миокарда или инсульта.

В одном варианте реализации изобретения конечная точка СНССЯ определена широком смысле как отдельная комбинированная конечная точка смерти по причине сердечно-сосудистых (СС) патологий, нелетального инфаркта миокарда, госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или инсульта.

В одном из вариантов реализации способ лечения и/или предотвращения любого отдельного компонента СНССЯ, включая смерть по причине сердечно-сосудистых (СС) патологий, нелетальный инфаркт миокарда, госпитализацию вследствие сердечно-сосудистых заболеваний или инсульт, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В одном варианте реализации 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) вводится одновременно с ингибитором SGLT2.

В одном из вариантов реализации 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) вводится последовательно с ингибитором SGLT2.

В одном из вариантов реализации 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) вводится в одной фармацевтической композиции с ингибитором SGLT2.

В одном из вариантов реализации соединение 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) и ингибитор SGLT2 вводятся в виде отдельных композиций.

В одном из вариантов реализации субъекту, нуждающемуся в этом, вводится 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он в дозе 200 мг в сутки или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации изобретения субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он в дозе 100 мг или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли два раза в сутки.

Согласно одному из вариантов реализации субъект является человеком.

Согласно одному из вариантов реализации субъект представляет собой человека с диабетом 2 типа и низким уровнем холестерина ЛПВП (менее 40 мг/дл у мужчин и 45 мг/дл у женщин) и недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) (за 7-90 дней до лечения).

Согласно одному из вариантов реализации субъект является человеком с сахарным диабетом 2 типа.

В одном из вариантов реализации субъект представляет собой человека с низким уровнем холестерина ЛПВП (т.е. менее 40 мг/дл у мужчин и 45 мг/дл у женщин).

В одном из вариантов реализации субъект представляет собой человека с недавно перенесенным ОКС (за 7-90 дней до начала исследования).

Согласно одному из вариантов реализации субъект является человеком, получающим статины.

Список литературы

- Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., et al. (2015) Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 372(25), 2387-97.
- Schwartz, G. G., Olsson, A. G. & Barter, P. J. (2013) Dalcetrapib in patients with an acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 368(9), 869-70.
- Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., et al. (2018) Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 379(22), 2097-107.
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., et al. (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 373(22), 2117-28.

- Neal B., Perkovic V., Mahaffey, K. W., et al. (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377(7), 644-657.
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., et al. (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 380(24), 2295-2306.
- Guettier, J.M. (2016) Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) Meeting. U.S. Food and Drug Administration (FDA).
- Rastogi, A., Bhansali, A. (2017) SGLT2 Inhibitors Through the Windows of EMPA-REG and CANVAS Trials: A Review. *Diabetes Ther*, 8, 1245-1251.
- Carbone S., Dixon, D.L. (2019) The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 18(64), 1-13.
- Wiviott, S.D., Raz, M.P., et al. (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-357.

Примеры

Пример 1: Клинические исследования.

Апабеталон (RVX-208) прошел оценку в недавно завершившемся клиническом исследовании 3 фазы (BETonMACE; NCT02586155) для установления влияния на СНССЯ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с низким уровнем холестерина ЛПВП (менее 40 мг/дл у мужчин и менее 45 мг/дл у женщин) и недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) (за 7-90 дней до начала лечения). Все пациенты получали высокоинтенсивную терапию статинами, а также другое лечение с доказанной эффективностью.

Пациенты (n=2425) с ОКС за 7-90 дней до начала исследования, сахарным диабетом 2 типа и низким уровнем холестерина ЛПВП (<40 мг/дл у мужчин, <45 мг/дл у женщин), получавшие интенсивную или хорошо переносимую терапию аторвастатином или розувастатином, были рандомизированы двойным слепым методом в группы, получавшие апабеталон в дозе 100 мг перорально два раза в сутки или плацебо. Характеристики на исходном уровне включают женский пол (25%), инфаркт миокарда в качестве опорного ОКС (74%), коронарную реваскуляризацию для опорного ОКС (76%), лечение двойной антитромбоцитарной терапией (87%) и ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (91%), медиану холестерина ЛПНП 65 мг/дл и медиану HbA1c 7,3%. Первичным показателем эффективности является время до первого случая смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нелетального инфаркта миокарда или инсульта. Предположения включают частоту первичных явлений 7% в год в группе плацебо и медиану последующего наблюдения 1,5 года. Пациенты находились под наблюдением до тех пор, пока не происходило по меньшей мере 250 явлений относительно первичной конечной точки, что обеспечивало 80% мощность для обнаружения 30% снижения первичной конечной точки при применении апабеталона.

Пример 2: Апостериорный анализ.

В клиническом исследовании BETonMACE в общей сложности N=298 пациентов (N=150 в группе апабеталона и N=148 в группе плацебо) получали ингибитор SGLT2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин или канаглифлозин) в дополнение к RVX-208 с подтвержденной терапией статинами (аторвастатин и розувастатин) и другими препаратами согласно руководствам. Пациенты, которые были рандомизированы и получили по меньшей мере одну дозу SGLT2 до даты первого случая явления, цензурировались как случаи СНССЯ на дату подтвержденного явления. Пациенты, которые получили по меньшей мере одну дозу SGLT2 после даты первого случая явления, цензурировались как явления, не связанные с СНССЯ, а дата последнего контакта использовалась в качестве даты цензурирования. Для всех пациентов, которые не получали SGLT2 в ходе исследования, время до первого случая явления определяли с использованием даты рандомизации и подтвержденного явления или даты последнего контакта у цензурированных пациентов.

Распределения конечных точек в группах апабеталона и плацебо сравнивали с использованием двустороннего логарифмического рангового критерия (ЛРТ) с уровнем значимости альфа = 0,05. Кумулятивная частота возникновения показана в виде 1-КМ (оценка Каплана-Мейера) для частоты явлений.

Очень специфические СНССЯ.

На каждой из фиг. 1-3 приводится сравнение кумулятивной частоты возникновения очень специфических СНССЯ (т.е. в виде отдельной комбинированной конечной точки, включающей нескольких первичных конечных точек, определяемых как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нелетальный инфаркт миокарда, инсульт) между теми двумя группами пациентов, группой лечения и контрольной группой, описание которых приводится ниже:

i. пациенты, получавшие ингибитор SGLT2 и апабеталон (исследуемый препарат), и пациенты, получавшие ингибитор SGLT2 и плацебо (контроль) (фиг. 1);

- ii. пациенты, не получавшие ингибитор SGLT2, но получавшие апабеталон (исследуемый препарат), и пациенты, не получавшие ингибитор SGLT2, но получавшие плацебо (контроль) (фиг. 2); и
- iii. пациенты, получавшие апабеталон и ингибитор SGLT2 (исследуемый препарат), и пациенты, получавшие только апабеталон (контроль) (фиг. 3).

На фиг. 1 показаны данные для пациентов, получавших ингибиторы SGLT2 и либо апабеталон, либо плацебо, при использовании в общей сложности 18 первичных конечных точек: 5 (3,3%) в группе апабеталона и 13 (8,9%) в группе плацебо, что соответствует расчетной частоте нежелательных явлений по методу Каплана-Мейера на уровне 2,7% в группе апабеталона и 5,4% в группе плацебо через 18 месяцев. Данные указывают на то, что через 18 месяцев пациенты, получавшие только ингибитор SGLT2, имели расчетную частоту очень специфических СНССЯ, равную 5,4%, но при применении комбинации апабеталона и ингибитора SGLT2, расчетная частота очень специфических СНССЯ снижалась в два раза до 2,7%. Как показано на фиг. 1, комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 значительно снижала комбинированную конечную точку очень специфических СНССЯ в сравнении с пациентами, получавшими только ингибитор SGLT2, в частности, за счет снижения числа пациентов с очень специфическими СНССЯ в любой момент времени на 60% (отношение рисков [ОР], 0,40; 95% ДИ, 0,16-1,00; P=0,05).

На фиг. 2 показаны данные для пациентов, не получавших ингибитор SGLT2, но получавших либо апабеталон, либо плацебо, при использовании в общей сложности 214 первичных конечных точек: 111 (10,5%) в группе апабеталона и 130 (12,3%) в группе плацебо, что соответствует расчетной частоте явлений по методу Каплана-Мейера 8,0% в группе апабеталона и 9,8% в группе плацебо через 18 месяцев. Данные указывают на то, что через 18 месяцев пациенты, получавшие только апабеталон, имели расчетную частоту очень специфических СНССЯ, равную 10,5%, а пациенты, не получавшие апабеталон или ингибитор SGLT2, имели расчетную частоту очень специфических СНССЯ, равную 12,3%. Как показано на фиг. 2, монотерапия апабеталон незначительно снижала комбинированную конечную точку очень специфических СНССЯ в сравнении с отсутствием лечения, в частности, за счет снижения числа пациентов с очень специфическими СНССЯ в любой момент времени на 16% (отношение рисков [ОР], 0,84; 95% ДИ, 0,65-1,08; P=0,18).

Как показано на фиг. 3, у пациентов, получавших комбинацию апабеталона и ингибитора SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими только апабеталон, наблюдалось значимое отношение рисков 0,47 (95% ДИ, 0,33-0,89; P=0,007) для комбинированной конечной точки очень специфических СНССЯ. Это означает, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 снижает число пациентов с очень специфическими СНССЯ в любой момент времени на 53% в сравнении с монотерапией апабеталон.

В заключение необходимо отметить, что монотерапия апабеталон уменьшала число пациентов с очень специфическими СНССЯ в любой момент времени на 16% в сравнении с пациентами, не получавшими лечения (см. фиг. 2). Таким образом, было неожиданно, что комбинация апабеталона и SGLT2 приводила к значительному снижению числа пациентов с очень специфическими СНССЯ в любой момент времени на 60% в сравнении с монотерапией SGLT2.

СНССЯ в широком понимании.

На каждой из фиг. 4-6 приводится сравнение кумулятивной частоты возникновения СНССЯ в широком понимании (т.е. в виде отдельной комбинированной конечной точки, включающей нескольких первичных конечных точек, определяемых как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нелетальный инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)) между теми же двумя группами пациентов, описанными выше для фиг. 1-3.

На фиг. 4, на которой показаны данные для пациентов, получавших ингибиторы SGLT2 и либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 снижала комбинированную конечную точку СНССЯ в широком понимании в сравнении с монотерапией ингибитором SGLT2, в частности, за счет снижения числа пациентов с СНССЯ в широком понимании в любой момент времени на 50% (отношение рисков [ОР], 0,50; 95% ДИ, 0,22-1,11; P=0,09).

На фиг. 5, на которой показаны данные для пациентов, не получавших ингибитор SGLT2, но получавших либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что монотерапия апабеталон незначительно снижала комбинированную конечную точку СНССЯ в широком понимании в сравнении с отсутствием лечения, в частности, за счет снижения числа пациентов с СНССЯ в широком понимании в любой момент времени на 13% (отношение рисков [ОР], 0,87; 95% ДИ, 0,69-1,10; P=0,25).

Как показано на фиг. 6, у пациентов, получавших комбинацию апабеталона и ингибитора SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими только апабеталон, наблюдалось значимое отношение рисков 0,54 (95% ДИ, 0,33-0,89; P=0,02) для комбинированной конечной точки СНССЯ в широком понимании. Это означает, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 снижает число пациентов с СНССЯ в широком понимании в любой момент времени на 46% в сравнении с монотерапией апабеталон.

В заключение необходимо отметить, что с учетом незначительного снижения числа пациентов с СНССЯ в широком понимании при использовании монотерапии апабеталон в любой момент времени на 13% в сравнении с отсутствием лечения (см. фиг. 5), было удивительно и неожиданно, что комбинация апабеталона и SGLT2 значительно снижала число пациентов с СНССЯ в широком понимании в любой момент времени на 50% в сравнении с монотерапией SGLT2.

Нелетальный инфаркт миокарда.

На каждой из фиг. 7-9 приводится сравнение кумулятивной частоты нелетального инфаркта миокарда между теми же двумя группами пациентов, описанными выше для фиг. 1-3.

На фиг. 7, на которой показаны данные для пациентов, получавших ингибиторы SGLT2 и либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 значительно снижала конечную точку нелетального инфаркта миокарда в сравнении с монотерапией ингибитором SGLT2, в частности, за счет снижения числа пациентов с нелетальным инфарктом миокарда в любой момент времени на 69% (отношение рисков [OP], 0,31; 95% ДИ, 0,11-0,88; P=0,03).

На фиг. 8, на которой показаны данные для пациентов, не получавших ингибитор SGLT2, но получавших либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что монотерапия апабеталоном снижала конечную точку нелетального инфаркта миокарда в сравнении с отсутствием лечения, в частности, за счет снижения числа пациентов с нелетальным инфарктом миокарда в любой момент времени на 15% (отношение рисков [OP], 0,85; 95% ДИ, 0,61-1,17; P=0,31).

Как показано на фиг. 9, у пациентов, получавших комбинацию апабеталона и ингибитора SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими только апабеталон, наблюдалось значимое отношение рисков 0,47 (95% ДИ, 0,33-0,89; P=0,03) для конечной точки нелетального инфаркта миокарда. Это означает, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 снижает число пациентов с нелетальным инфарктом миокарда в любой момент времени на 53% в сравнении с монотерапией апабеталоном.

В заключение необходимо отметить, что с учетом того, что монотерапия апабеталоном снижает число пациентов с нелетальным инфарктом миокарда в любой момент времени на 15% в сравнении с пациентами, не получавшими лечение (см. фиг. 8), было неожиданно, что комбинация апабеталона и SGLT2 значительно уменьшает число пациентов с нелетальным инфарктом миокарда в любой момент времени на 69% в сравнении с монотерапией SGLT2.

Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии.

На каждой из фиг. 10-12 приводится сравнение кумулятивной частоты смерти по причине сердечно-сосудистой патологии между теми же двумя группами пациентов, описанными выше для фиг. 1-3.

На фиг. 10, на которой показаны данные для пациентов, получавших ингибиторы SGLT2 и либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 значительно снижала конечную точку смерти по причине сердечно-сосудистой патологии в сравнении с монотерапией ингибитором SGLT2, в частности, за счет снижения числа пациентов, умерших по причине сердечно-сосудистой патологии, в любой момент времени на 60% (отношение рисков [OP], 0,40; 95% ДИ, 0,06-2,88; P=0,36).

На фиг. 11, на которой показаны данные для пациентов, не получавших ингибитор SGLT2, но получавших либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что монотерапия апабеталоном снижала конечную точку смерти по причине сердечно-сосудистой патологии в сравнении с отсутствием лечения, в частности, за счет снижения числа пациентов, умерших по причине сердечно-сосудистой патологии, в любой момент времени на 16% (отношение рисков [OP], 0,84; 95% ДИ, 0,56-1,25; P=0,39).

Как показано на фиг. 12, у пациентов, получавших комбинацию апабеталона и ингибитора SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими только апабеталон, наблюдалось значимое отношение рисков 0,39 (95% ДИ, 0,16-0,95; P=0,04) для конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии. Это означает, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 снижает число пациентов, умерших по причине сердечно-сосудистой патологии, в любой момент времени на 61% в сравнении с монотерапией апабеталоном.

В заключение необходимо отметить, что с учетом того, что монотерапия апабеталоном снижает число пациентов, умерших по причине сердечно-сосудистой патологии, в любой данный момент времени по меньшей мере на 16% в сравнении с пациентами, получавшими только плацебо (см. фиг. 11), стало неожиданностью, что комбинация апабеталона и SGLT2 значительно уменьшает число пациентов, имеющих нелетальный инфаркт миокарда, в любой момент времени на 60% в сравнении с монотерапией SGLT2.

Госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

На каждой из фиг. 13-15 приводится сравнение кумулятивной частоты госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых заболеваний между теми же двумя группами пациентов, описанными выше для фиг. 1-3.

На фигуре 13, на которой показаны данные для пациентов, получавших ингибиторы SGLT2 и либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 значительно снижала конечную точку госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с монотерапией ингибитором SGLT2, в частности, за счет снижения числа пациентов, находящихся в стационаре вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, в любой момент времени на 52% (отношение рисков [OP], 0,48; 95% ДИ, 0,18-1,27; P=0,14).

На фиг. 14, на которой показаны данные для пациентов, не получавших ингибитор SGLT2, но получавших либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что монотерапия апабеталоном незначительно снижала конечную точку госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с

отсутствием лечения, в частности, за счет снижения числа пациентов, находящихся в стационаре вследствие сердечнососудистых заболеваний, в любой момент времени на 13% (отношение рисков [ОР], 0,87; 95% ДИ, 0,60-1,27; P=0,47).

Как показано на фиг. 15, у пациентов, получавших комбинацию апабеталона и ингибитора SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими только апабеталон, наблюдалось значимое отношение рисков 0,70 (95% ДИ, 0,32-1,52; P=0,37) в конечной точке госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Это означает, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 снижала число пациентов, госпитализированных вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в любой момент времени, на 30% в сравнении с монотерапией апабеталоном.

В заключение необходимо отметить, что с учетом того, что монотерапия апабеталоном снижает число пациентов, госпитализированных вследствие сердечнососудистых заболеваний в любой данный момент времени, на 13% в сравнении с пациентами, не получавшими лечение (см. фиг. 14), было неожиданно, что комбинация апабеталона и SGLT2 значительно уменьшает число пациентов, госпитализированных вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в любой момент времени, на 52% в сравнении с монотерапией SGLT2.

Госпитализация вследствие застойной сердечной недостаточности.

На каждой из фиг. 16-18 приводится сравнение кумулятивной частоты госпитализаций вследствие застойной сердечной недостаточности между теми же двумя группами пациентов, описанными выше для фиг. 1-3.

На фиг. 16, на которой показаны данные для пациентов, получавших ингибиторы SGLT2 и либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 значительно снижала конечную точку госпитализации вследствие застойной сердечной недостаточности в сравнении с монотерапией ингибитором SGLT2, в частности, за счет снижения числа пациентов, находящихся в стационаре вследствие застойной сердечной недостаточности, в любой момент времени на 51% (отношение рисков [ОР], 0,49; 95% ДИ, 0,05-4,73; P=0,54).

На фиг. 17, на которой показаны данные для пациентов, не получавших ингибитор SGLT2, но получавших либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что монотерапия апабеталоном снижала конечную точку госпитализации вследствие застойной сердечной недостаточности в сравнении с отсутствием лечения, в частности, за счет снижения числа пациентов, находящихся в стационаре вследствие застойной сердечной недостаточности, в любой момент времени на 39% (отношение рисков [ОР], 0,61; 95% ДИ, 0,38-0,97; P=0,04).

Как можно видеть на фиг. 18, у пациентов, получавших комбинацию апабеталона и ингибитора SGLT2, в сравнении с пациентами, получавшими только апабеталон, отношение рисков составляло 0,44 (95% ДИ, 0,14-1,33; P=0,14) для конечной точки госпитализации вследствие застойной сердечной недостаточности. Это означает, что комбинация апабеталона и ингибитора SGLT2 снижала число пациентов, госпитализированных вследствие застойной сердечной недостаточности в любой момент времени, на 56% в сравнении с монотерапией апабеталоном.

В заключение необходимо отметить, что с учетом того, что монотерапия апабеталоном позволяла снижать число пациентов, госпитализированных вследствие застойной сердечной недостаточности в любой данный момент времени, на 39% в сравнении с пациентами, получавшими только плацебо (см. фиг. 17), было неожиданно, что комбинация апабеталона и SGLT2 позволила значительно уменьшить число пациентов, госпитализированных вследствие застойной сердечной недостаточности в любой момент времени, на 51% в сравнении с монотерапией SGLT2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения и/или предотвращения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

2. Способ лечения и/или предотвращения любого отдельного компонента СНССЯ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (RVX-208 или RVX000222) или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

3. Способ по любому из пп.1-2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она в суточной дозе 200 мг или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ по п.3, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 100 мг 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли два раза в сутки.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что ингибитор SGLT2 выбран из эмпаглифло-

зина, канаглифлозина, ремоглифлозина, ипраглифлозина, НМ41322 и дапаглифлозина.

6. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что ингибитор SGLT2 выбран из бексаглифлозина, эртуглифлозина, сотаглифлозина, люзоглифлозина и тофоглифлозина.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека с сахарным диабетом 2 типа и уровнем холестерина ЛПВП менее 40 мг/дл у мужчин и менее 45 мг/дл у женщин и перенесенным в предшествующие 7-90 дней острым коронарным синдромом (ОКС).

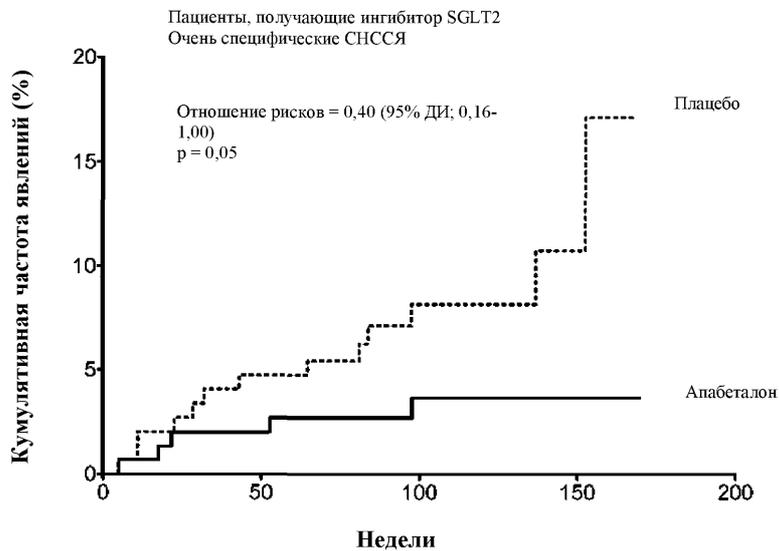
9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что указанный субъект получает лечение статинами.

10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что СНССЯ выбрано из нелетального инфаркта миокарда, смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта и госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

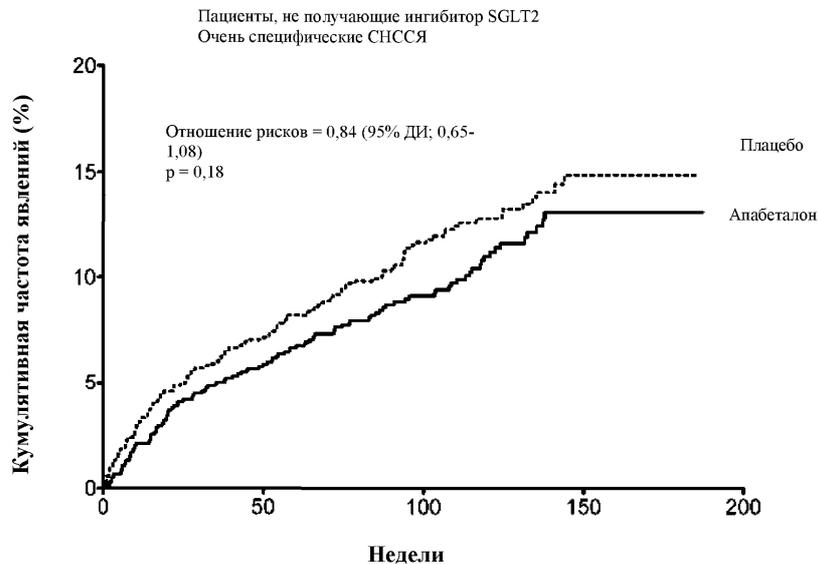
11. Способ по п.10, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой застойную сердечную недостаточность.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой госпитализацию вследствие застойной сердечной недостаточности.

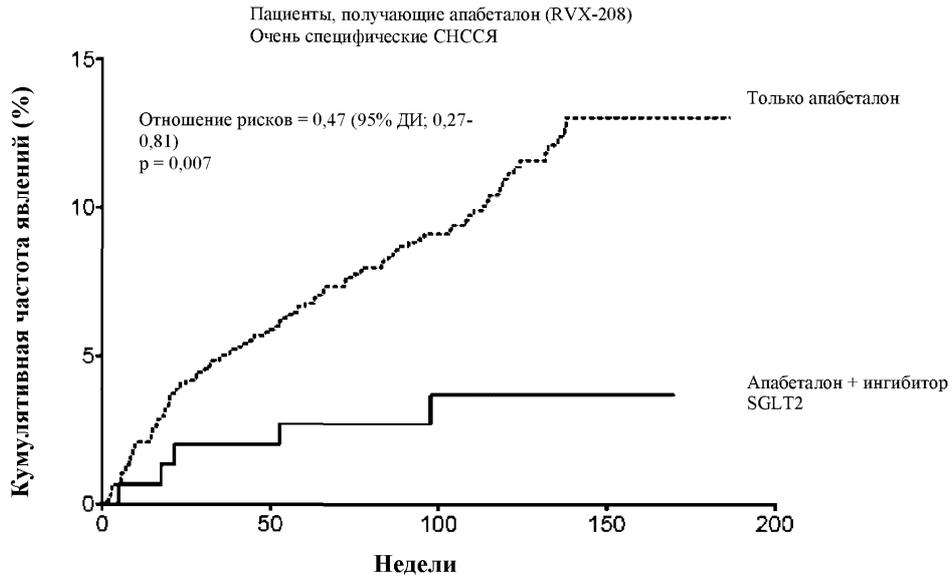
13. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что СНССЯ выбрано из нелетального инфаркта миокарда, смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и инсульта.



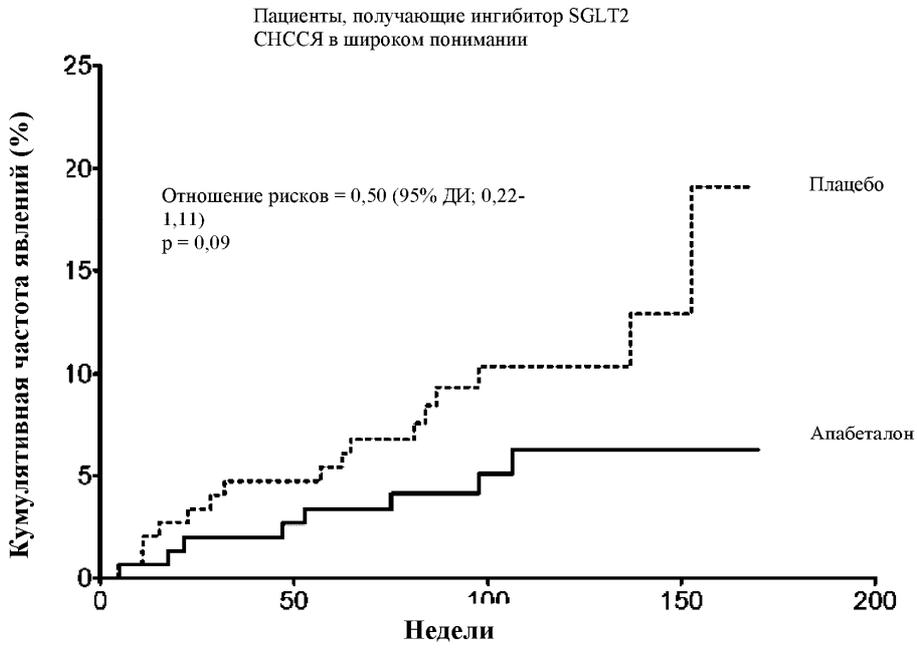
Фиг. 1



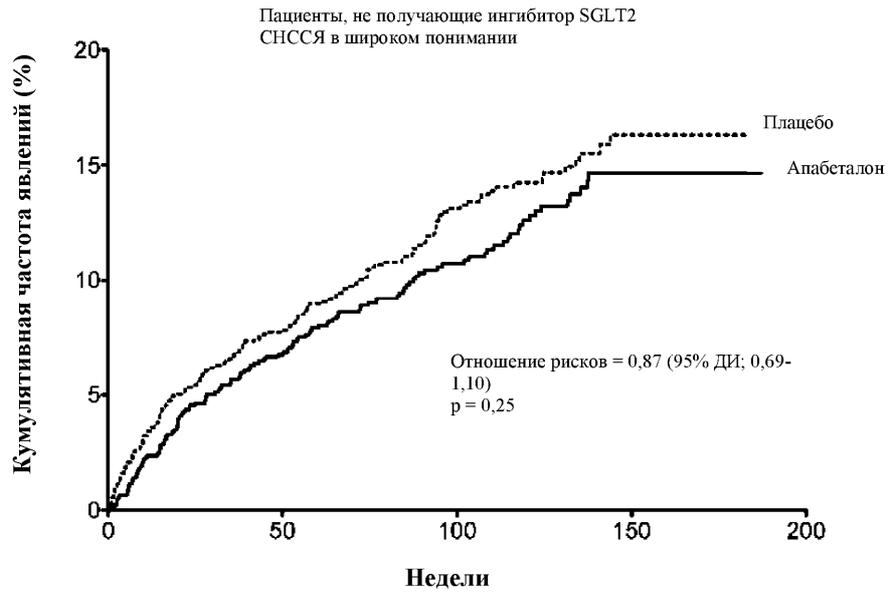
Фиг. 2



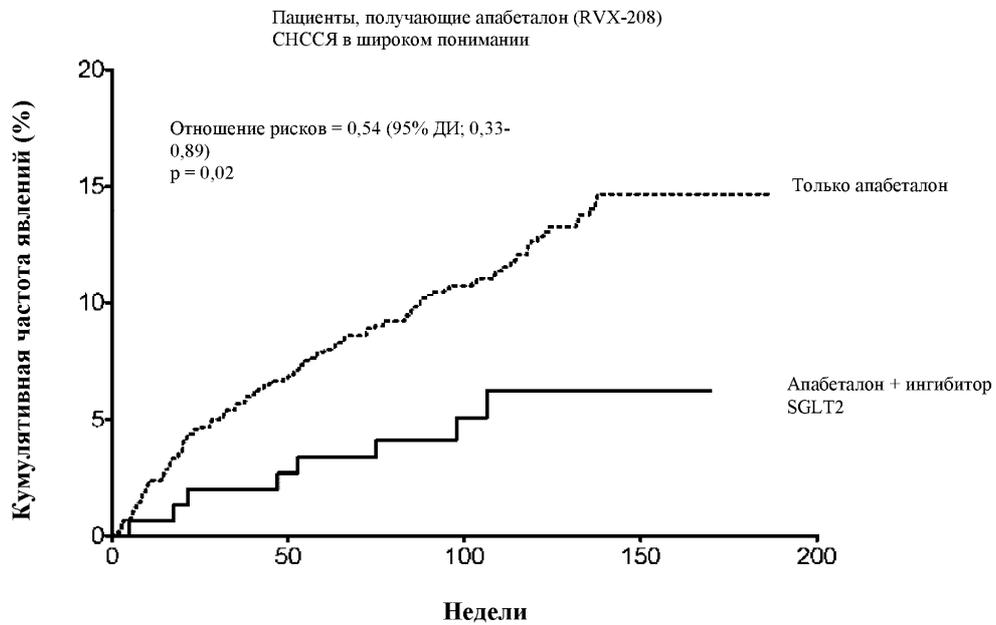
Фиг. 3



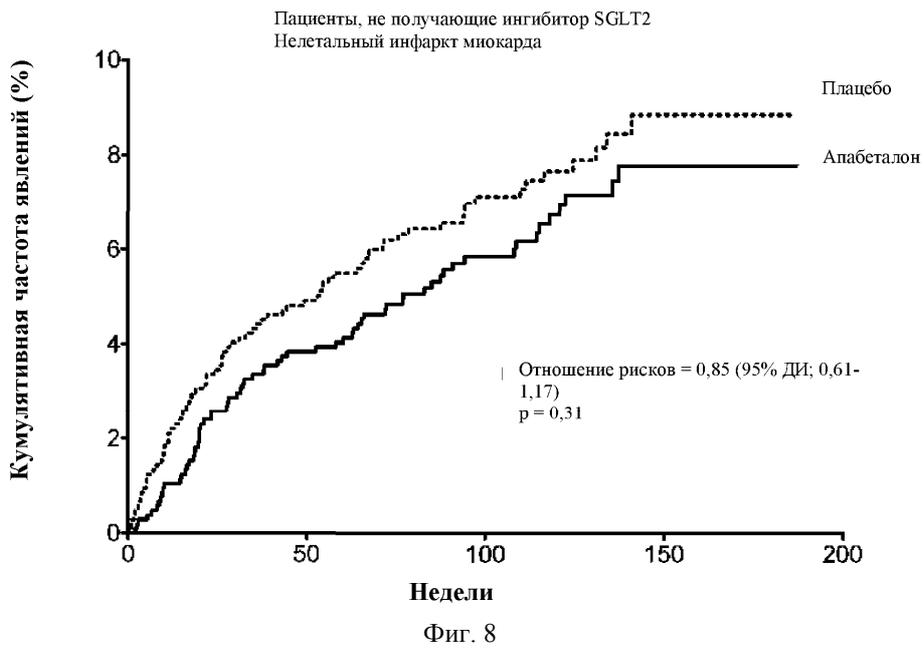
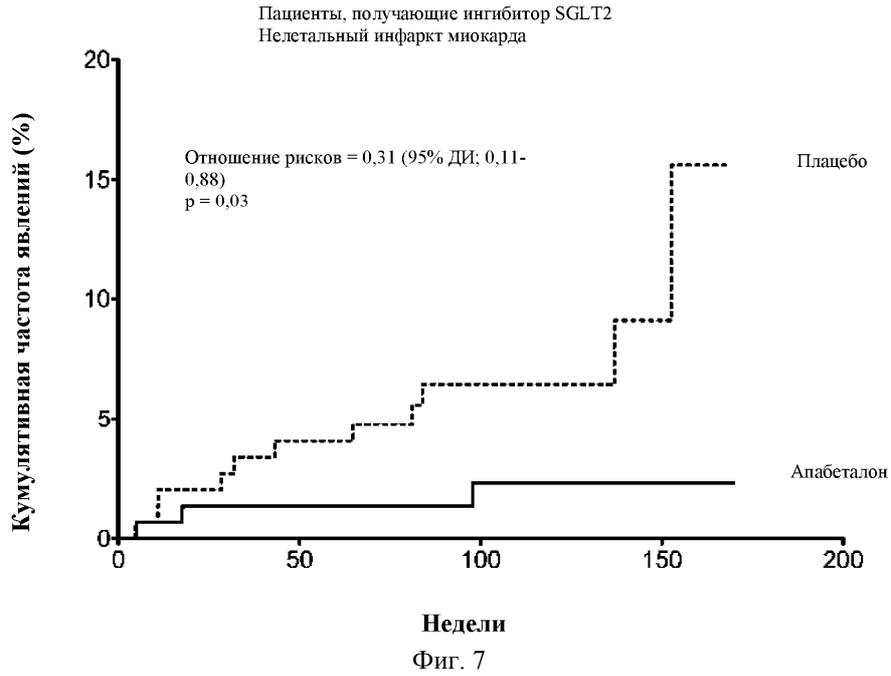
Фиг. 4

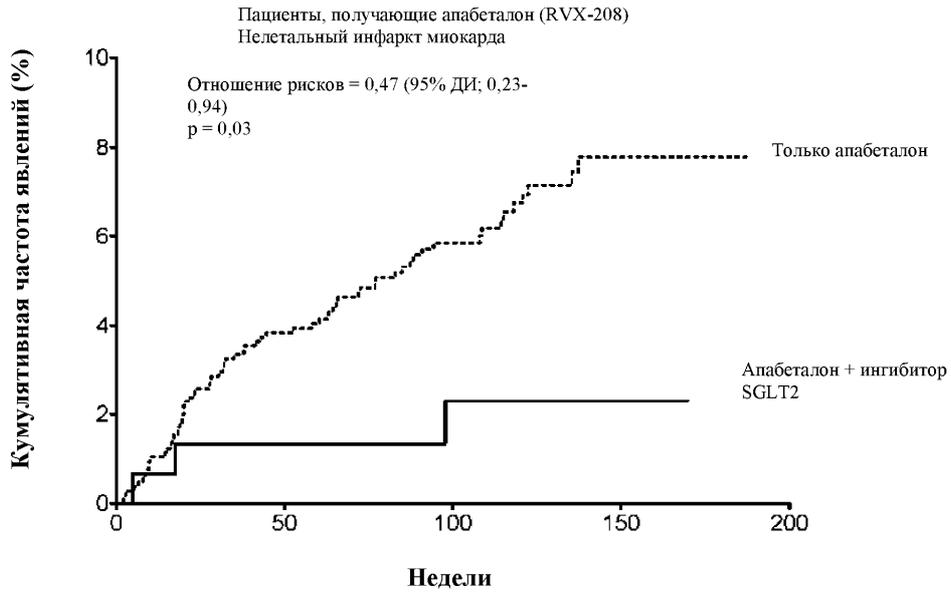


Фиг. 5

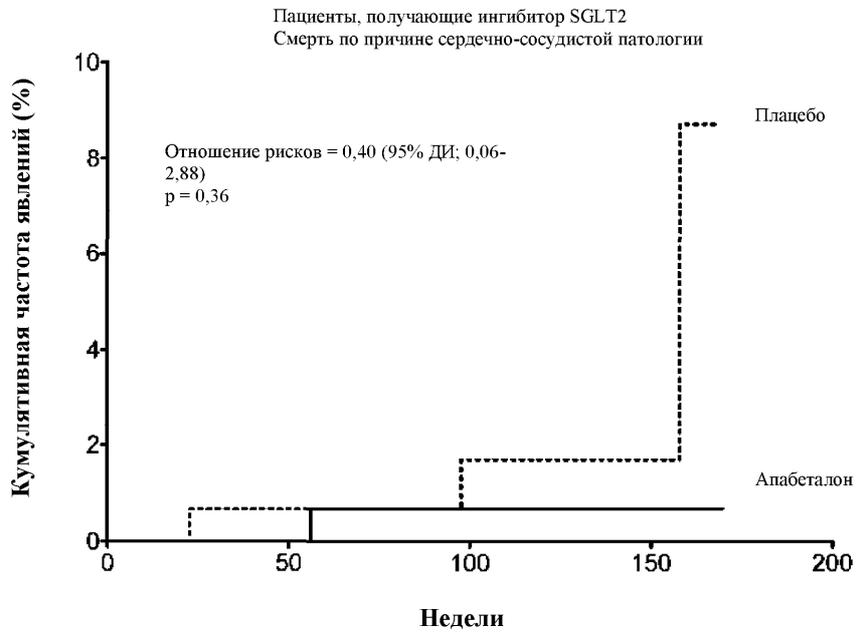


Фиг. 6

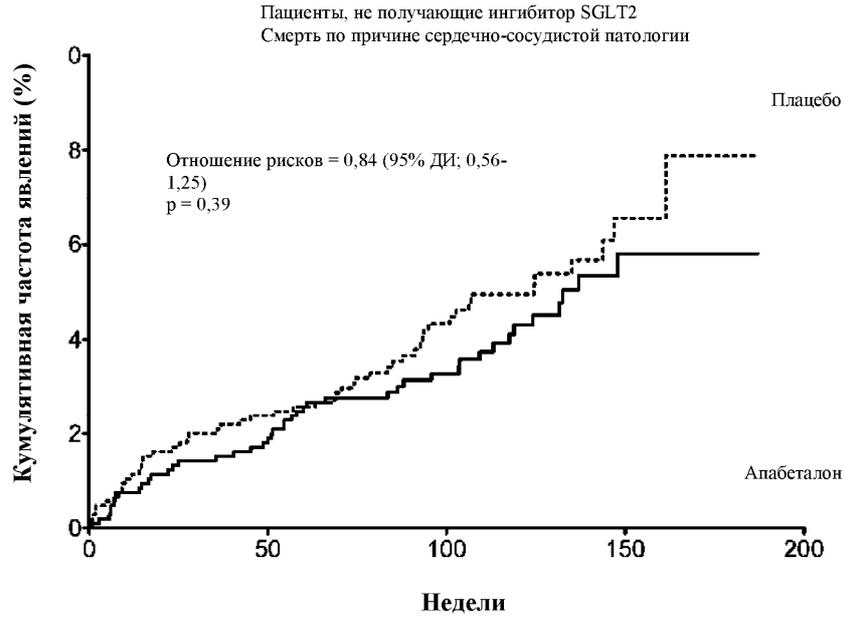




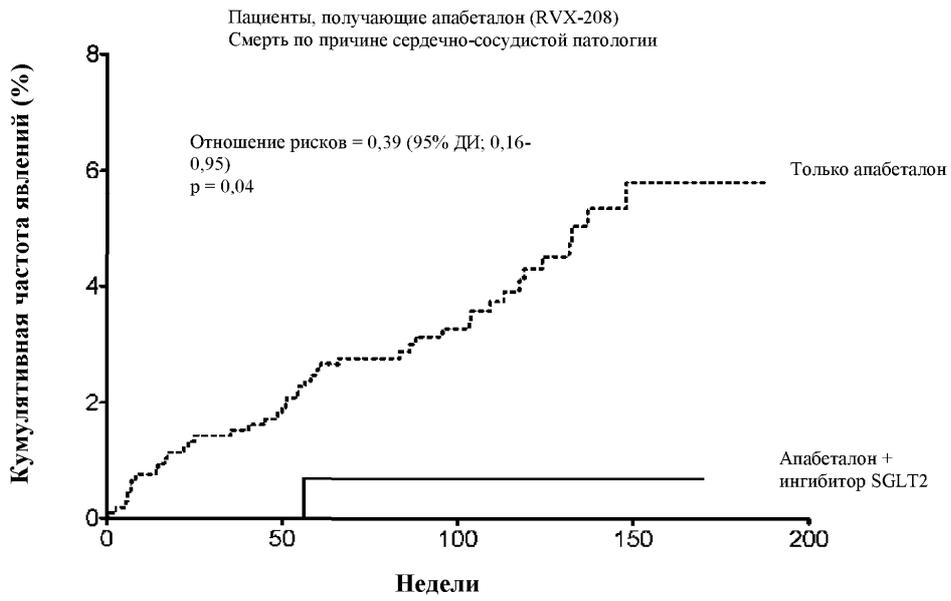
Фиг. 9



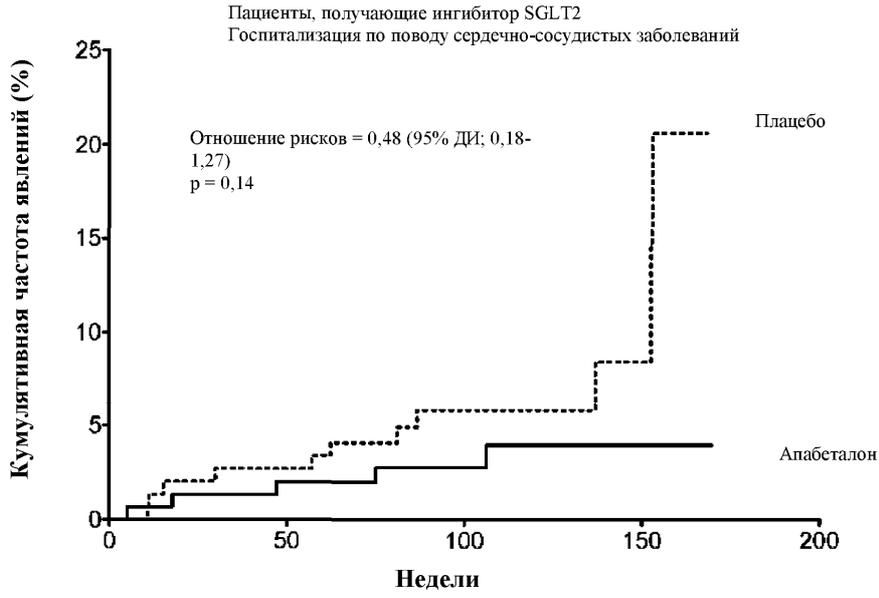
Фиг. 10



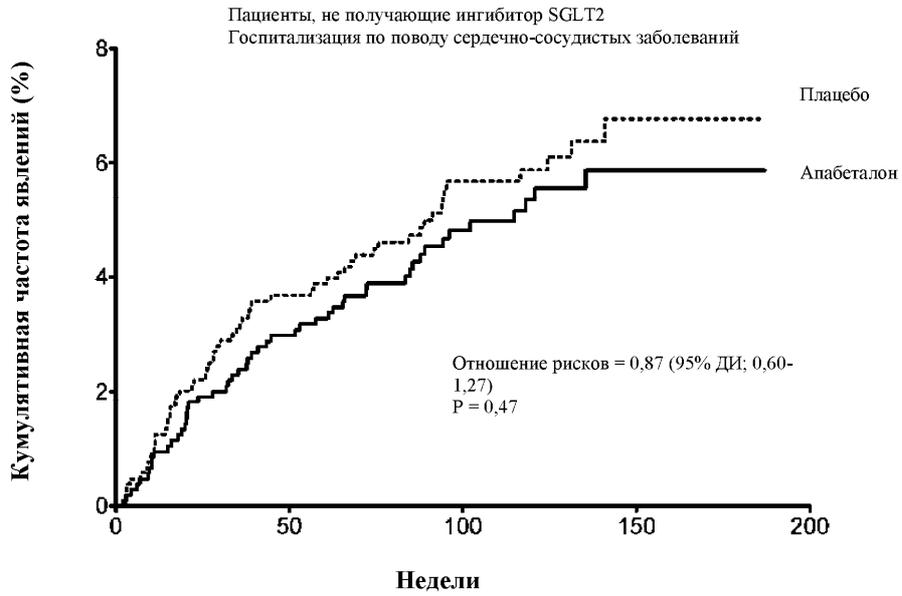
Фиг. 11



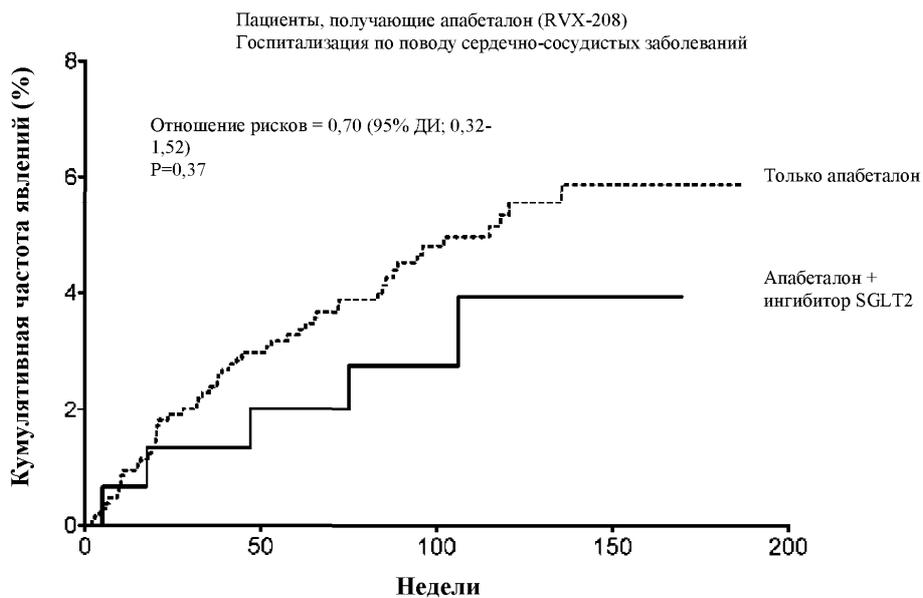
Фиг. 12



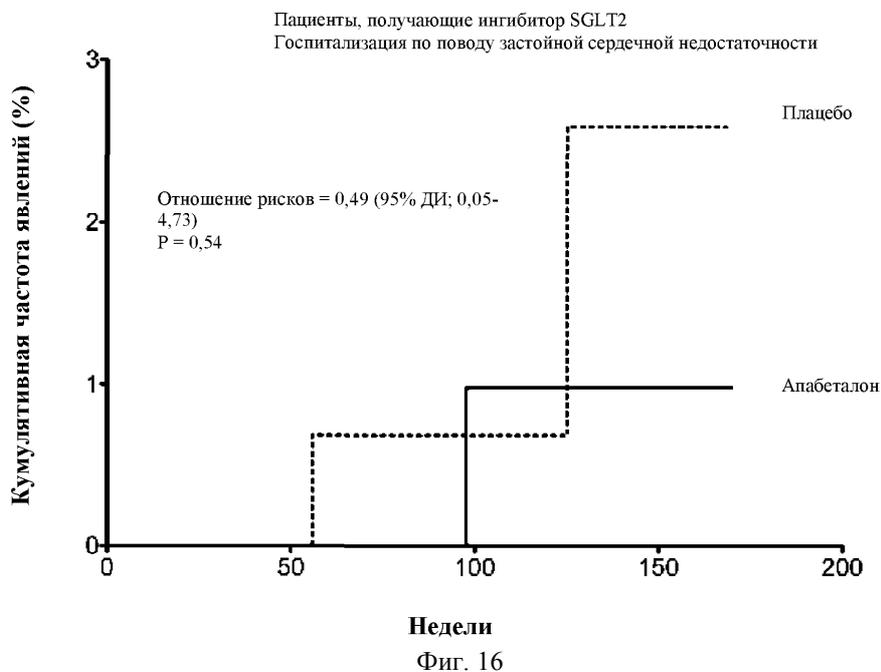
Фиг. 13



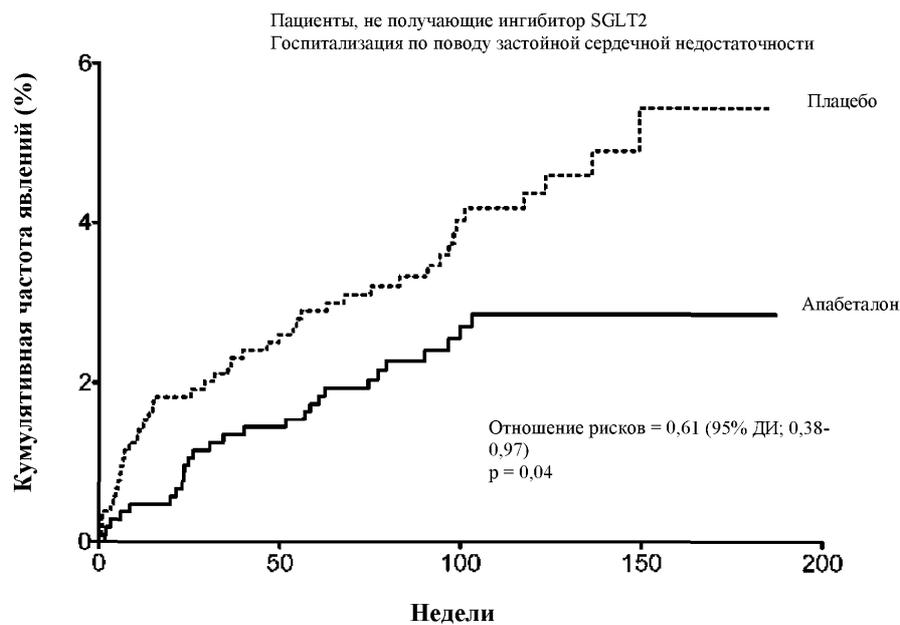
Фиг. 14



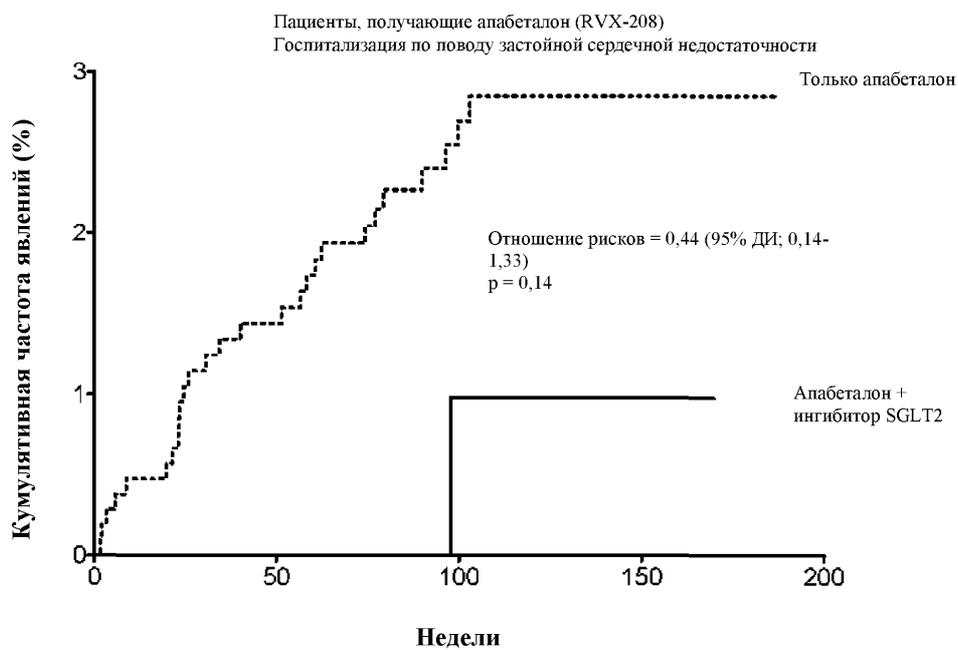
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

