

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291005 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.15(51) Int. Cl. A61K 31/517 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.11.04

(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

(72) Изобретатель:

(32) 2019.11.05

Лебиода Кеннет Юджин, Халлидей

(33) US

Кристофер Росс Армстронг, Хан Азиз

(86) PCT/IB2020/000912

Наим (СА)

(87) WO 2021/090061 2021.05.14

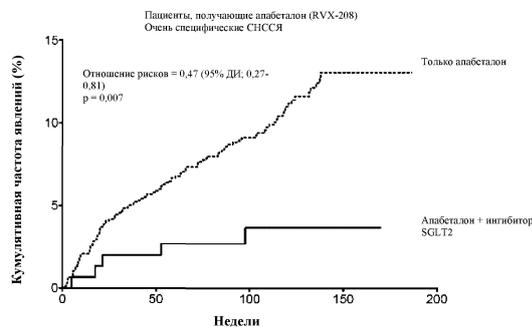
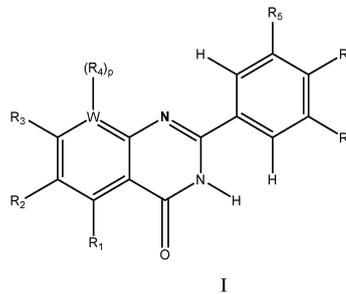
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Нилова М.И. (RU)

РЕСВЕРЛОДЖИКС КОРП. (СА)

(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 соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где заместители в формуле I определены в настоящем изобретении.



A1

202291005

202291005

A1

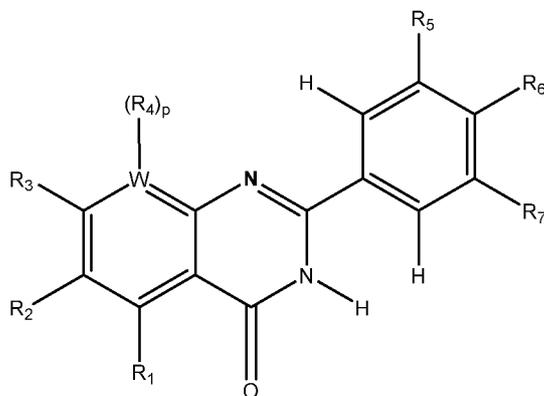
**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРЬЕЗНЫХ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЯВЛЕНИЙ (СНССЯ) С
ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА БРОМОДОМЕНА ВЕТ И
ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА**

5

[0001] 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.

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения
10 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 соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера,
15 фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

[0003] Соединения формулы I ранее были описаны в патенте США 8,053,440, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Соединения формулы I включают:



Формула I

20 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат,
где:

каждый из R₁ и R₃ независимо выбран из алкокси, алкила, amino, галогена и водорода;
R₂ выбран из алкокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, amino, галогена и водорода;
каждый из R₅ и R₇ независимо выбран из алкила, алкокси, amino, галогена и водорода;
25 R₆ выбран из amino, амида, алкила, водорода, гидроксила, пиперазинила и алкокси;

W выбран из C и N, при этом если W представляет собой N, тогда p равно 0 или 1, и если W представляет собой C, тогда p равно 1; и

в $W-(R_4)_p$ W представляет собой C, p представляет собой 1 и R_4 представляет собой N, или W представляет собой N и p представляет собой 0.

5 [0004] 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
10 особенно высокий риск и составляют около одной трети случаев ОКС (Cannon et al. 2015; Schwartz et al. 2013; Schwartz et al. 2018).

[0005] 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 сердечно-
15 сосудистых 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.

20 [0006] Способность ингибиторов SGLT2 снижать частоту СНССЯ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучалась в нескольких клинических исследованиях, таких как EMPA-REG OUTCOME для эмпаглифозина (NCT01131676); программа CANVAS для канаглифозина (NCT01032629 и NCT01989754); и DECLARE-TIMI (NCT01730534) для дапаглифозина. На основании полученных данных можно заключить, что эмпаглифозин
25 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),
30 эмпаглифозин 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 канаглифозин 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

канаглифозин 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.

[0007] 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 сердечно-сосудистых 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 сердечно-сосудистой 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.

5 [0008] 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)].

10 [0009] 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 соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

15 [0010] 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 соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

20 [0011] 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 соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

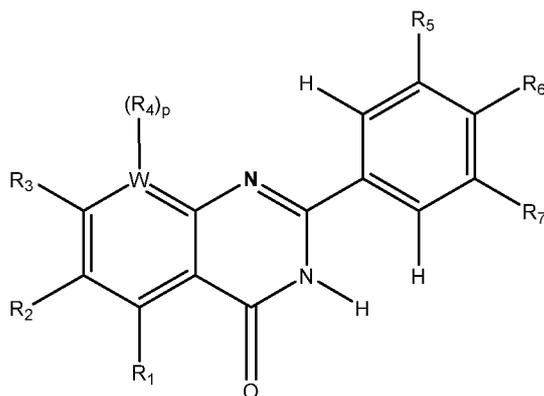
25 [0012] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения нелетального инфаркта миокарда путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

30 [0013] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I вводится одновременно с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I вводится последовательно с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I вводится в одной фармацевтической

композиции с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I и ингибитор SGLT2 применяют в виде отдельных композиций.

[0014] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы Ia выбрано из

5



Формула Ia

или их стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, при этом:

10 каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила и водорода;

R_2 выбран из алкокси, алкила и водорода;

каждый из R_5 и R_7 независимо выбран из алкила, алкокси и водорода;

R_6 выбран из алкила, гидроксила и алкокси;

15 W выбран из C и N, при этом, если W представляет собой N, тогда p равно 0 или 1, и, если W представляет собой C, тогда p равно 1; и

в $W-(R_4)_p$ W представляет собой C, p представляет собой 1 и R_4 представляет собой H, или W представляет собой N и p представляет собой 0.

[0015] В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой 2-(4-(2-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0016] В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ремоглифлозин, ипраглифлозин или НМ41322. В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 представляет собой бексаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин, люзоглифлозин или тофоглифлозин.

25 [0017] 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.

5 [0018] В некоторых вариантах 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.

Краткое описание графических материалов

10 [0019] **Фигура 1** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения очень специфических СНССЯ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

[0020] **Фигура 2** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения очень специфических СНССЯ у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

15 [0021] **Фигура 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.

[0022] **Фигура 4** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения СНССЯ в широком понимании у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и 20 пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

[0023] **Фигура 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.

[0024] **Фигура 6** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения 25 СНССЯ в широком понимании у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

[0025] **Фигура 7** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения нелетального инфаркта миокарда у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

30 [0026] **Фигура 8** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты возникновения нелетального инфаркта миокарда у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

[0027] **Фигура 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.

5 [0028] **Фигура 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.

[0029] **Фигура 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.

10 [0030] **Фигура 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.

[0031] **Фигура 13** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты госпитализации вследствие ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, 15 получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

[0032] **Фигура 14** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты госпитализации вследствие ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

[0033] **Фигура 15** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты госпитализации 20 вследствие ССЗ у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

[0034] **Фигура 16** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты застойной сердечной недостаточности у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и 25 пациентов, получавших плацебо с ингибиторами SGLT2.

[0035] **Фигура 17** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты застойной сердечной недостаточности у пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2, и 30 пациентов, получавших плацебо без ингибиторов SGLT2.

[0036] **Фигура 18** иллюстрирует сравнение кумулятивной частоты застойной сердечной недостаточности у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, и 30 пациентов, получавших RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

Определения

[0037] 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. Например, «необязательно замещенный арил» включает понятия «арил» и «замещенный арил», как указано ниже. Специалисты в данной области техники осведомлены о том, что любые группы, содержащие один или более заместителей, не предназначены для включения какого-либо замещения или выполнения способов замещения, которые приводят к стерически затрудненным, не синтезируемым на практике и/или нестабильным соединениям.

[0038] Термин «гидрат», используемый в настоящей заявке, относится к кристаллической форме, включающей стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды.

[0039] Термин «алкенил» в настоящей заявке относится к ненасыщенному неразветвленному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, такому как неразветвленная или разветвленная группа из 2-8 атомов углерода, обозначенная в настоящей заявке как (C₂-C₈) алкенил. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил, бутенил, пентенил, гексенил, бутаденил, пентаденил, гексаденил, 2-этилгексенил, 2-пропил-2-бутенил и 4-(2-метил-3-бутен)-пентенил.

[0040] Термин «алкокси», используемый в настоящей заявке, относится к алкильной группе, присоединенной к кислороду (О-алкил). «Алкокси»-группы также включают алкенильные группы, присоединенные к кислороду («алкенилокси») или алкинильные группы, присоединенные к кислороду («алкинилокси»). Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, группы с алкильной, алкенильной или алкинильной группой, состоящей из 1-8 атомов углерода, обозначенные в настоящей заявке как (C₁-C₈) алкокси. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси и этокси.

[0041] Термин «алкил» в настоящей заявке относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду, такому как линейная или разветвленная группа, состоящая из 1-8 атомов углерода, обозначенная в настоящей заявке как (C₁-C₈) алкил. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-

2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил.

[0042] Термин «амид», используемый в настоящей заявке, относится к форме $NR_aC(O)(R_b)$ или $C(O)NR_bR_c$, где каждый из R_a , R_b и R_c независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила и водорода. Амид может быть присоединен к другой группе через атом углерода, азота, R_b или R_c . Амид также может быть циклическим, например, R_b и R_c , и может быть соединен с образованием 3-8-членного кольца, например, 5- или 6-членного кольца. Термин «амид» включает группы, такие как сульфонамид, мочевина, уреидо, карбамат, карбаминовая кислота и их циклические варианты. Термин «амид» также включает амидную группу, присоединенную к карбоксильной группе, например, амид- $COOH$ или солям, таким как амид- $COONa$, аминокгруппе, присоединенной к карбоксильной группе (например, аминокгруппе $COOH$ или солям, таким как аминокгруппе $COONa$).

[0043] Термин «амин» или «амино» в настоящей заявке относится к форме NR_dR_e или $N(R_d)R_e$, где R_d и R_e независимо выбраны из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, карбамата, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероцикла и водорода. Аминогруппа может быть присоединена к основной группе молекулы через атом азота. Аминогруппа также может быть циклической, например, любые два из R_d и R_e могут быть соединены вместе или с атомом N с образованием 3-12-членного кольца (например, морфолино или пиперидинила). Термин «амино» также включает соответствующую четвертичную аммониевую соль любой аминокгруппы. Примеры аминокгрупп включают алкиламинокгруппы, где по меньшей мере один из R_d и R_e представляет собой алкильную группу. В некоторых вариантах реализации каждый R_d и R_e может быть необязательно замещен гидроксилом, галогеном, алкокси, сложным эфиром или аминокгруппой.

[0044] Термин «арил», используемый в настоящей заявке, относится к моно-, би- или другим мульти-карбоциклическим, ароматическим кольцевым системам. Арильная группа может быть необязательно сконденсирована с одним или более кольцами, выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклилов. Арильные группы согласно настоящему изобретению могут быть замещены группами, выбранными из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, аминокгруппы, арила, арилалкила, карбамата, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, гидроксила, кетона, нитро, фосфата, сульфида, сульфинила, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида и тиокетона. Примеры арильных групп

включают, но не ограничиваются ими, фенил, толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и нафтил, а также бензо-конденсированные карбоциклические остатки, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил. Примеры арильных групп также включают, но не ограничиваются ими, моноциклическую ароматическую кольцевую систему, в которой кольцо содержит 6 атомов углерода, обозначенную в настоящей заявке как «(C₆) арил».

[0045] В настоящей заявке термин «арилалкил» относится к алкильной группе, имеющей по меньшей мере один арильный заместитель (например, арил-алкил). Примеры арилалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, арилалкилы, имеющие моноциклическую ароматическую кольцевую систему, причем кольцо содержит 6 атомов углерода, обозначенные в настоящей заявке как «(C₆) арилалкил».

[0046] Термин «карбамат», используемый в настоящей заявке, относится к форме R_gOC(O)N(R_h), R_gOC(O)N(R_h)R_i или OC(O)NR_hR_i, где каждый из R_g, R_h и R_i независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила и водорода. Примеры карбаматов включают, но не ограничиваются ими, арилкарбаматы или гетероарилкарбаматы (например, где по меньшей мере один из R_g, R_h и R_i независимо выбран из арила или гетероарила, такого как пиридин, пиридазин, пиримидин и пиразин).

[0047] В настоящей заявке термин «карбоцикл» относится к арильной или циклоалкильной группе.

[0048] В настоящей заявке термин «карбоксы» относится к COOH или соответствующим карбоксилатным солям (например, COONa). Термин «карбоксы» также включает «карбоксикарбонил», например, карбоксильную группу, присоединенную к карбонильной группе, например, C(O)-COOH, или соли, такие как C(O)-COONa.

[0049] В настоящей заявке термин «циклоалкокси» относится к циклоалкильной группе, присоединенной к кислороду.

[0050] Термин «циклоалкил», используемый в настоящей заявке, относится к насыщенной или ненасыщенной циклической, бициклической или соединенной мостиковой связью бициклической углеводородной группе, состоящей из 3-12 атомов углерода или 3-8 атомов углерода, обозначенной в настоящей заявке как «(C₃-C₈)циклоалкил», образуемый из циклоалкана. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклогексаны, циклогексены, циклопентаны и циклопентены. Циклоалкильные группы могут быть замещены алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амином, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбоксы, циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым

эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилом, гетероциклилом, гидроксидом, кетоном, нитро, фосфатом, сульфидом, сульфенилом, сульфонилом, сульфоновой кислотой, сульфонамидом и тиокетоном. Циклоалкильные группы могут быть сконденсированы с другими насыщенными или ненасыщенными циклоалкильными группами, арильными группами или гетероарильными группами.

[0051] В настоящей заявке термин «дикарбоновая кислота» относится к группе, содержащей по меньшей мере две группы карбоновых кислот, таких как насыщенные и ненасыщенные углеводородные дикарбоновые кислоты и их соли. Примеры дикарбоновых кислот включают алкилдикарбоновые кислоты. Дикарбоновые кислоты могут быть замещены алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амино, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбокси, циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилом, гетероциклилом, водородом, гидроксидом, кетоном, нитро, фосфатом, сульфидом, сульфенилом, сульфонилом, сульфоновой кислотой, сульфонамидом и тиокетоном. Дикарбоновые кислоты включают, но не ограничиваются ими, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, адипиновую кислоту, суберовую кислоту, себациновую кислоту, азелаиновую кислоту, малеиновую кислоту, фталевую кислоту, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, малоновую кислоту, фумаровую кислоту, (+)/(-)-маловую кислоту, (+)/(-)-винную кислоту, изофталевую кислоту и терефталевую кислоту. Дикарбоновые кислоты дополнительно включают производные карбоновых кислот, такие как ангидриды, имиды, гидразиды (например, янтарный ангидрид и сукцинимид).

[0052] Термин «сложный эфир» относится к структуре $C(O)O-$, $C(O)OR_j$, $R_kC(O)O-R_j$ или $R_kC(O)O-$, где O не связан с водородом, а R_j и R_k могут быть независимо выбраны из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амино, арила, арилалкила, циклоалкила, простого эфира, галогеналкила, гетероарила и гетероциклила. R_k может представлять собой водород, при этом R_j не может быть атомом водорода. Сложный эфир может быть циклическим, например, атом углерода и R_j , атом кислорода и R_k , или R_j и R_k могут быть соединены с образованием 3-12-членного кольца. Примеры сложных эфиров включают, но не ограничиваются ими, алкиловые эфиры, в которых по меньшей мере один из R_j и R_k представляет собой алкил, такой как $O-C(O)$ алкил, $C(O)-O$ -алкил и алкил $C(O)-O$ -алкил. Примеры сложных эфиров также включают арильные или гетероарильные сложные эфиры, например, в которых по меньшей мере один из R_j и R_k представляет собой гетероарильную группу, такую как пиридин, пиридазин, пиримидин и пиразин, такую как никотиновый сложный эфир. Примеры сложных эфиров также включают обратные сложные эфиры,

имеющие структуру $R_kC(O)O-$, в которой кислород связан с исходной молекулой. Примеры обратных сложных эфиров включают сукцинат, D-аргинат, L-аргинат, L-лизинат и D-лизинат. Сложные эфиры также включают ангидриды карбоновых кислот и галогениды кислот.

5 [0053] Термины «гало» или «галоген», используемые в настоящей заявке, относятся к F, Cl, Br или I.

[0054] В настоящем документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими атомами галогена. «Галогеналкилы» также включают алкенильные или алкинильные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена.

10 [0055] Термин «гетероарил», используемый в настоящей заявке, относится к моно-, би- или другой мульти-карбоциклической, ароматической кольцевой системе, содержащей один или более гетероатомов, например, 1-3 гетероатома, таких как азот, кислород или сера. Гетероарилы могут быть замещены одним или более заместителями, включающими алкокси, арилокси, алкил, алкенил, алкинил, амид, амино, арил, арилалкил, карбамат, карбокси, циано, 15 циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон, нитро, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфоновая кислота, сульфонамид и тиокетон. Гетероарилы также могут быть сконденсированы с неароматическими кольцами. Наглядные примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, пиридазинил, пиримидил, пиразил, триазинил, пирролил, 20 пиразолил, имидазолил, (1,2,3)- и (1,2,4)-триазолил, пиразинил, пиримидил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, фурил, фенил, изоксазолил и оксазолил. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, моноциклическое ароматическое кольцо, причем кольцо содержит 2-5 атомов углерода и 1-3 гетероатома и обозначается в настоящей заявке как «(C₂-C₅) гетероарил».

25 [0056] Термины «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклический», используемые в настоящей заявке, относятся к насыщенному или ненасыщенному 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членному кольцу, содержащему один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероциклы могут быть ароматическими (гетероарилы) или неароматическими. Гетероциклы могут содержать один или более заместителей, включающих 30 алкокси, арилокси, алкил, алкенил, алкинил, амид, амино, арил, арилалкил, карбамат, карбокси, циано, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон, нитро, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфоновая кислота, сульфонамид и тиокетон. Гетероциклы также включают бициклические,

трициклические и тетрациклические группы, в которых любой из указанных выше гетероциклических колец сконденсирован с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арила, циклоалкила и гетероцикла. Примеры гетероциклов включают акридинил, бензимидазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиенил, бензоксазолил, биотинил, циннолин, дигидрофурил, дигидроиндолил, дигидропиранил, дигидротиенил, диатиазолил, фурил, гомопиперидинил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, индолил, изохинолил, изотиазолидинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пиразинил, пиразолил, пиразолинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пиримидил, пирролидинил, пирролидин-2-оил, пирролинил, пирролил, хинолинил, хиноксалоил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолил, тетрагидропиранил, тетрагидрохинолил, тетразолил, тиadiaзолил, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тиоморфолинил, тиопиранил и триазолил.

[0057] Термины «гидрокси» и «гидроксил» в настоящем документе относятся к -ОН.

[0058] В настоящей заявке термин «гидроксиалкил» относится к гидроксигруппе, присоединенной к алкильной группе.

[0059] В настоящей заявке термин «гидроксиарил» относится к гидроксигруппе, присоединенной к арильной группе.

[0060] В настоящей заявке термин «кетон» обозначает структуру $C(O)-R_n$ (такую как ацетил, $C(O)CH_3$) или $R_n-C(O)-R_o$. Кетон может быть присоединен к другой группе через R_n или R_o . R_n и R_o могут представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил или арил или R_n и R_o могут быть соединены с образованием 3-12-членного кольца.

[0061] В настоящей заявке термин «фенил» относится к 6-членному карбоциклическому ароматическому кольцу. Фенильная группа также может быть сконденсирована с циклогексановым или циклопентановым кольцом. Фенил может быть замещен одним или более заместителями, включающими алкокси, арилокси, алкил, алкенил, алкинил, амид, амино, арил, арилалкил, карбамат, карбокси, циано, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфоновая кислота, сульфонамид и тиокетон.

[0062] В настоящей заявке термин «тиоалкил» относится к алкильной группе, присоединенной к атому серы (S-алкил).

[0063] «Алкильная», «алкенильная», «алкинильная», «алкокси», «амино» и «амидная» группы могут быть необязательно замещены или разомкнуты или разветвлены по меньшей мере одной группой, выбранной из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амино, арила, арилалкила, карбамата, карбонила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, гидроксила, кетона, фосфата, сульфида, сульфенила, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида, тиокетона, уреида и N. Заместители могут быть разветвлены с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла или циклоалкила.

[0064] В рамках настоящей заявки соответствующее замещение на необязательно замещенном заместителе относится к группе, которая не ухудшает синтетическую или фармацевтическую пригодность соединений согласно настоящему изобретению или промежуточных соединений, пригодных для синтеза. Примеры подходящих замещений включают, но не ограничиваются ими: C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил или алкинил; C₆ арил, 5- или 6-членный гетероарил; C₃-C₇ циклоалкил; C₁-C₈ алкокси; C₆ арилокси; CN; OH; оксо; галоген, карбокси; аминогруппа, такая как NH(C₁-C₈ алкил), N(C₁-C₈ алкил)₂, NH((C₆)арил) или N((C₆)арил)₂; формил; кетоны, такие как CO(C₁-C₈ алкил), -CO((C₆ арил)-сложные эфиры, такие как CO₂(C₁-C₈ алкил) и CO₂(C₆ арил). Специалист в данной области техники сможет легко подобрать подходящую замену с учетом стабильности и фармакологической и синтетической активности соединения согласно настоящему изобретению.

[0065] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая композиция» относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящей заявке, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

[0066] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» согласно настоящей заявке 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 настоящей заявке, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

[0067] Термин «фармацевтически приемлемые пролекарства», используемый в настоящей заявке, 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 соотношением польза /риск и эффективны для предполагаемой области применения, а также цвиттер-ионные формы, где применимо, соединений формулы I. 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.

[0068] 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 ограничиваются ими, сульфат, цитрат, малат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, 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.

[0069] Кроме того, если соединения, описанные в настоящей заявке, 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.

[0070] Соединения формулы I или Ia 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 настоящей заявке, 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.

[0071] Отдельные стереоизомеры соединений могут быть синтезированы из коммерчески доступного исходного сырья, содержащего ассиметрические 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 оптических 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 ассиметрического синтеза.

[0072] В соединениях формулы I или Ia 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.

[0073] 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-».

[0074] Соединения формулы I, описанные в настоящей заявке, 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.

[0075] В рамках настоящей заявки 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.

[0076] В контексте настоящей заявки, «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.

[0077] В настоящей заявке термин «профилактика» или «предупреждение» относится к снижению риска появления данного заболевания или нарушения, или симптома данного заболевания или нарушения.

[0078] Термин «очень специфические СНССЯ» определяется как отдельная комбинированная конечная точка смерти по причине сердечно-сосудистых (СС) патологий, нелетального инфаркта миокарда или инсульта.

[0079] 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.

[0080] В настоящей заявке 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 сердечно-сосудистой 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

W выбран из C и N, при этом если W представляет собой N, тогда p равно 0 или 1, и если W представляет собой C, тогда p равно 1; и

в W-(R₄)_p W представляет собой C, p представляет собой 1 и R₄ представляет собой H, или W представляет собой N и p представляет собой 0.

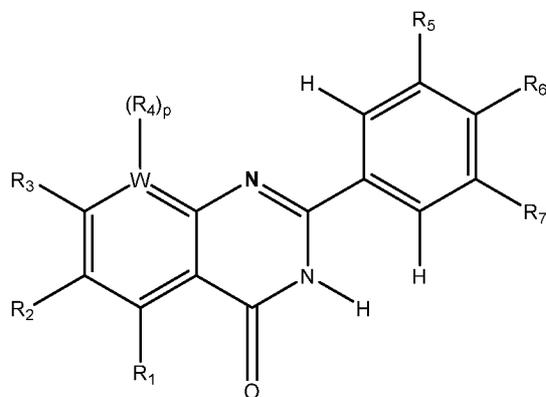
5 [0083] В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4 (3H)-он (RVX-208 или RVX000222) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0084] В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 выбран из эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина и НМ41322. В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 выбран из бексаглифлозина, эртуглифлозина, сотаглифлозина, люзеоглифлозина и тофоглифлозина.

[0085] В одном из вариантов реализации конечная точка СНССЯ является очень специфической как отдельная комбинированная конечная точка смерти по причине сердечно-сосудистых (СС) патологий, нелетального инфаркта миокарда или инсульта.

15 [0086] 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.

[0087] 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 соединения формулы Ia или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где:



Формула Ia

каждый из R₁ и R₃ независимо выбран из алкокси, алкила и водорода;

R₂ выбран из алкокси, алкила и водорода;

каждый из R₅ и R₇ независимо выбран из алкила, алкокси, amino, галогена и водорода;

R₆ выбран из алкила, гидроксила и алкокси;

5 W выбран из C и N, при этом если W представляет собой N, тогда p равно 0 или 1, и если W представляет собой C, тогда p равно 1; и

в W-(R₄)_p W представляет собой C, p представляет собой 1 и R₄ представляет собой H, или

W представляет собой N и p представляет собой 0.

10 [0088] В одном варианте реализации соединение формулы I вводится одновременно с ингибитором SGLT2.

[0089] В одном из вариантов реализации соединение формулы I вводится последовательно с ингибитором SGLT2.

[0090] В одном из вариантов реализации соединение формулы I вводится в одной фармацевтической композиции с ингибитором SGLT2.

15 [0091] В одном из вариантов реализации соединение формулы I и ингибитор SGLT2 вводятся в виде отдельных композиций.

[0092] В одном из вариантов реализации субъекту, нуждающемуся в этом, вводится 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4 (3H)-он в дозе 200 мг в сутки или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли.

20 [0093] В одном варианте реализации изобретения субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4 (3H)-он в дозе 100 мг или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли два раза в сутки.

[0094] Согласно одному из вариантов реализации субъект является человеком.

25 [0095] 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).

[0096] Согласно одному из вариантов реализации субъект является человеком с сахарным диабетом 2 типа.

30 [0097] 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).

[0098] В одном из вариантов реализации субъект представляет собой человека с недавно перенесенным ОКС (за 7-90 дней до начала исследования).

[0099] Согласно одному из вариантов реализации субъект является человеком, получающим статины.

5

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.

10 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.

15 Neal B., Perkovic V., Mahaffey, K. W., et al. (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377(7), 644-657.

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.

20 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.

25 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

30 [0100] 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.

[0101] 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.

20 **Пример 2: Апостериорный анализ**

[0102] 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.

[0103] Распределения конечных точек в группах апабеталона и плацебо сравнивали с использованием двустороннего логарифмического рангового критерия (ЛРТ) с уровнем значимости $\alpha = 0,05$. Кумулятивная частота возникновения показана в виде 1-КМ (оценка Каплана-Мейера) для частоты явлений.

5 *Очень специфические СНССЯ*

[0104] 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 апабеталоном (контроль) (фиг. 3).

[0105] 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; $P = 0,05$).

[0106] 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 апабеталоном 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).

[0107] 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 апабеталоном.

[0108] В заключение необходимо отметить, что монотерапия апабеталоном 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

[0109] 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.

[0110] 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).

5 [0111] На фиг. 5, на которой показаны данные для пациентов, не получавших ингибитор SGLT2, но получавших либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что монотерапия апабеталоном 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).

10 [0112] 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
15 понимании в любой момент времени на 46% в сравнении с монотерапией апабеталоном.

[0113] В заключение необходимо отметить, что с учетом незначительного снижения числа пациентов с СНССЯ в широком понимании при использовании монотерапии апабеталоном в любой момент времени на 13% в сравнении с отсутствием лечения (см. фиг. 5), было удивительно и неожиданно, что комбинация апабеталона и SGLT2 значительно
20 снижала число пациентов с СНССЯ в широком понимании в любой момент времени на 50% в сравнении с монотерапией SGLT2.

Нелетальный инфаркт миокарда

[0114] На каждой из фиг. 7-9 приводится сравнение кумулятивной частоты нелетального инфаркта миокарда между теми же двумя группами пациентов, описанными
25 выше для фиг. 1-3.

[0115] 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
30 пациентов с нелетальным инфарктом миокарда в любой момент времени на 69% (отношение рисков [ОР], 0,31; 95% ДИ, 0,11-0,88; P = 0,03).

[0116] 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 [ОР], 0,85; 95% ДИ, 0,61-1,17; P = 0,31).

5 [0117] 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
10 момент времени на 53% в сравнении с монотерапией апабеталоном.

[0118] 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
15 с нелетальным инфарктом миокарда в любой момент времени на 69% в сравнении с монотерапией SGLT2.

Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии

[0119] На каждой из фиг. 10-12 приводится сравнение кумулятивной частоты смерти по причине сердечно-сосудистой патологии между теми же двумя группами пациентов,
20 описанными выше для фиг. 1-3.

[0120] 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
25 частности, за счет снижения числа пациентов, умерших по причине сердечно-сосудистой патологии, в любой момент времени на 60% (отношение рисков [ОР], 0,40; 95% ДИ, 0,06-2,88; P = 0,36).

[0121] На фиг. 11, на которой показаны данные для пациентов, не получавших ингибитор SGLT2, но получавших либо апабеталон, либо плацебо, можно видеть, что
30 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 [ОР], 0,84; 95% ДИ, 0,56-1,25; P = 0,39).

[0122] 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.

[0123] 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

[0124] 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.

[0125] 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 [ОР], 0,48; 95%ДИ, 0,18-1,27; P = 0,14).

[0126] На фигуре 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 сердечно-сосудистых заболеваний, в любой момент времени на 13% (отношение рисков [ОР], 0,87; 95% ДИ, 0,60-1,27; P = 0,47).

[0127] Как показано на фигуре 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.

[0128] В заключение необходимо отметить, что с учетом того, что монотерапия апабеталоном снижает число пациентов, госпитализированных вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в любой данный момент времени, на 13% в сравнении с пациентами, не получавшими лечение (см. фигуру 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

[0129] 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.

[0130] На фигуре 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 [OR], 0,49; 95%ДИ, 0,05-4,73; P = 0,54).

[0131] На фигуре 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 [OR], 0,61; 95%ДИ, 0,38-0,97; P = 0,04),

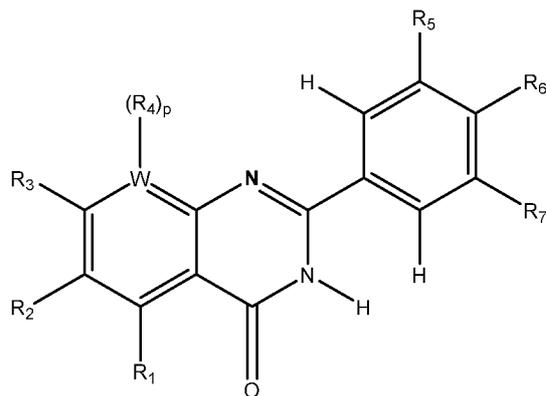
[0132] Как можно видеть на фигуре 18, у пациентов, получавших комбинацию апабеталона и ингибитора SGLT2, в сравнении с пациентами, получавшими только апабеталон, отношение рисков составляло 0,44 (95% ДИ, 0,14-1,33; P = 0,14) для конечной точки госпитализации вследствие застойной сердечной недостаточности. 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.

[0133] 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. фигуру 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.

15

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 соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где:

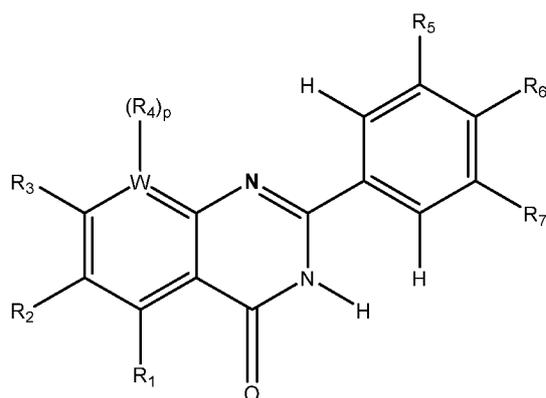


Формула I

- каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила, amino, галогена и водорода;
10 R_2 выбран из алкокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, amino, галогена и водорода;
каждый из R_5 и R_7 независимо выбран из алкила, алкокси, amino, галогена и водорода;
 R_6 выбран из amino, амида, алкила, водорода, гидроксила, пиперазинила и алкокси;
 W выбран из C и N, при этом если W представляет собой N, тогда p равно 0 или 1, и если
 W представляет собой C, тогда p равно 1; и
15 в $W-(R_4)_p$ W представляет собой C, p представляет собой 1 и R_4 представляет собой H, или
 W представляет собой N и p представляет собой 0.

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 соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где:

- 20



Формула I

каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила, амино, галогена и водорода;

R_2 выбран из алкокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амино, галогена и водорода;

5 каждый из R_5 и R_7 независимо выбран из алкила, алкокси, амино, галогена и водорода;

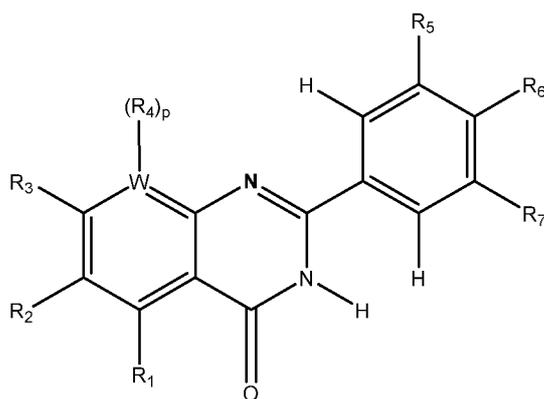
R_6 выбран из амино, амида, алкила, водорода, гидроксила, пиперазинила и алкокси;

W выбран из C и N , при этом если W представляет собой N , тогда p равно 0 или 1, и если W представляет собой C , тогда p равно 1; и

в $W-(R_4)_p$ W представляет собой C , p представляет собой 1 и R_4 представляет собой H , или

10 W представляет собой N и p представляет собой 0.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что соединение формулы I выбрано из соединений формулы Ia:



Формула Ia

или их стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, при этом:

каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила и водорода;

R_2 выбран из алкокси, алкила и водорода;

15

каждый из R₅ и R₇ независимо выбран из алкила, алкокси и водорода;

R₆ выбран из алкила, гидроксила и алкокси;

W выбран из C и N, при этом если W представляет собой N, тогда p равно 0 или 1, и если W представляет собой C, тогда p равно 1; и

5 в W-(R₄)_p W представляет собой C, p представляет собой 1 и R₄ представляет собой H, или W представляет собой N и p представляет собой 0.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что соединение формулы I или Ia
10 представляет собой 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по любому из пп. 1-4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, 2-
15 (4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она в суточной дозе 200 мг или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ по п. 5, 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.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что ингибитор SGLT2 выбран из
20 эмпаглифлозина, канаглифлозина, ремоглифлозина, ипраглифлозина, НМ41322 и дапаглифлозина.

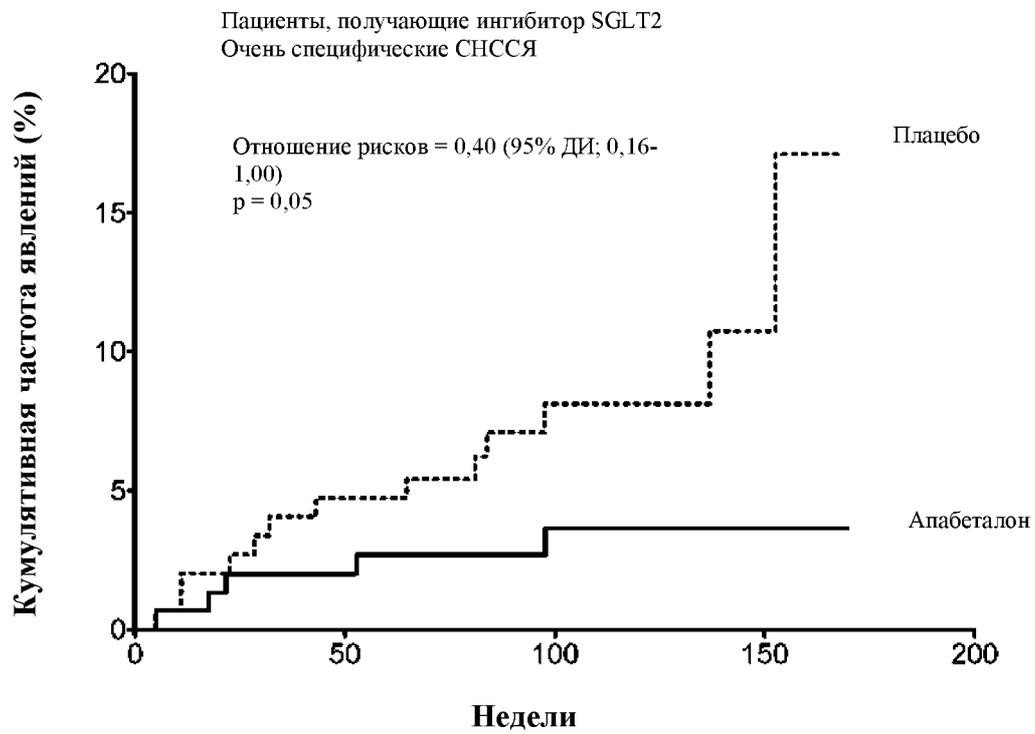
8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что ингибитор SGLT2 выбран из
25 бексаглифлозина, эртуглифлозина, сотаглифлозина, лозеоглифлозина и тофоглифлозина.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

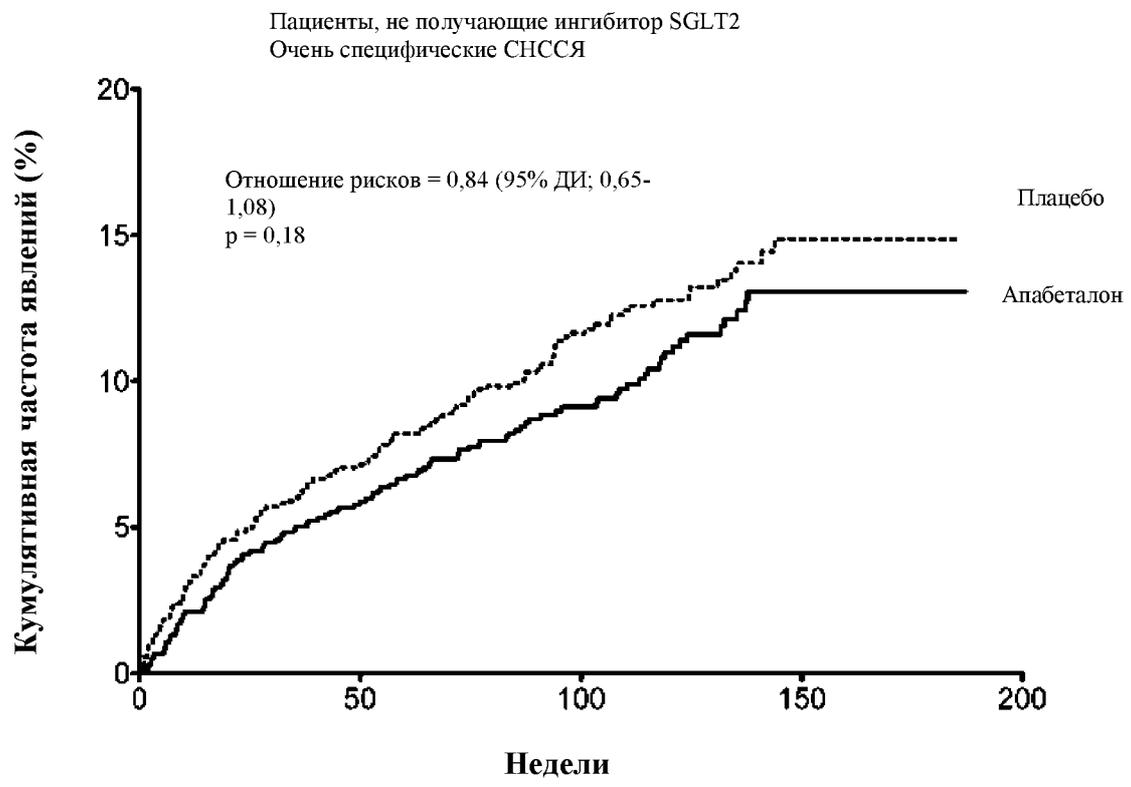
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека с сахарным диабетом 2 типа и низким уровнем холестерина ЛПВП (менее 40 мг/дл у мужчин и менее 45 мг/дл у женщин) и недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) (в предшествующие 7-90 дней).

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанный субъект получает лечение статинами.
- 5 12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что СНССЯ выбрано из нелетального инфаркта миокарда, смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта и госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.
- 10 13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой застойную сердечную недостаточность.
14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что госпитализация вследствие сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой госпитализацию вследствие застойной сердечной недостаточности.
- 15 15. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что СНССЯ выбрано из нелетального инфаркта миокарда, смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и инсульта.

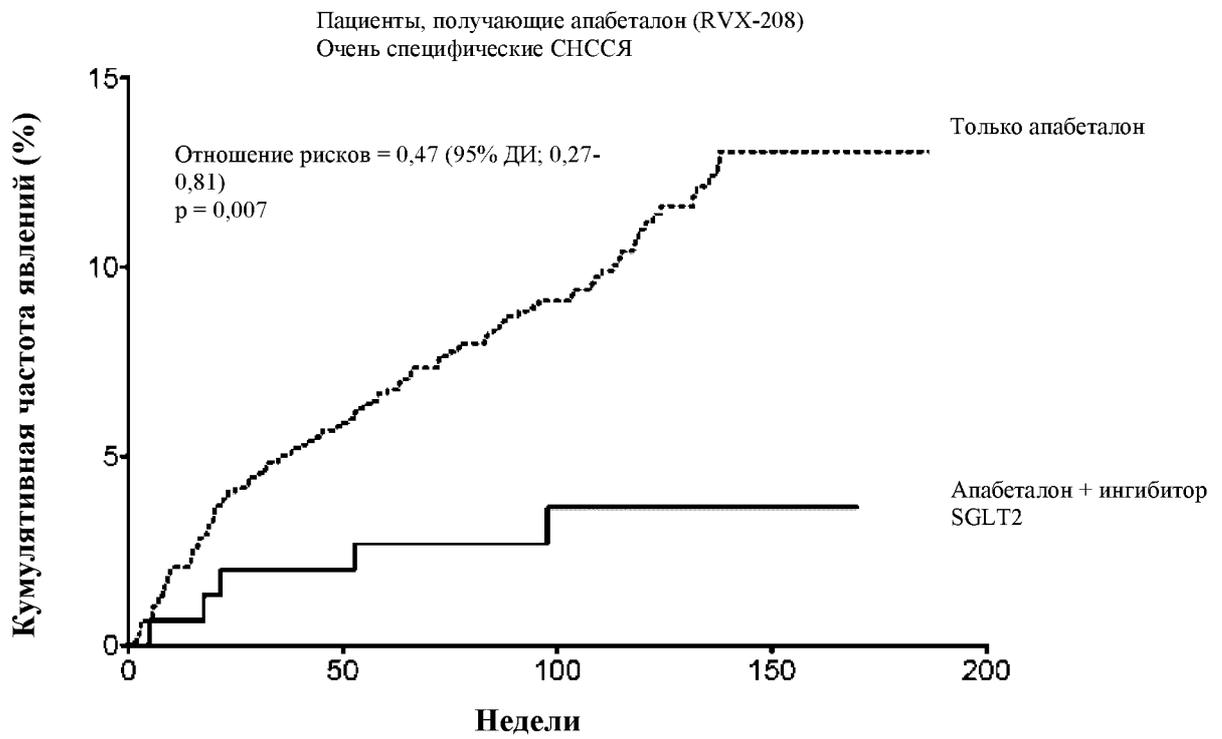
20



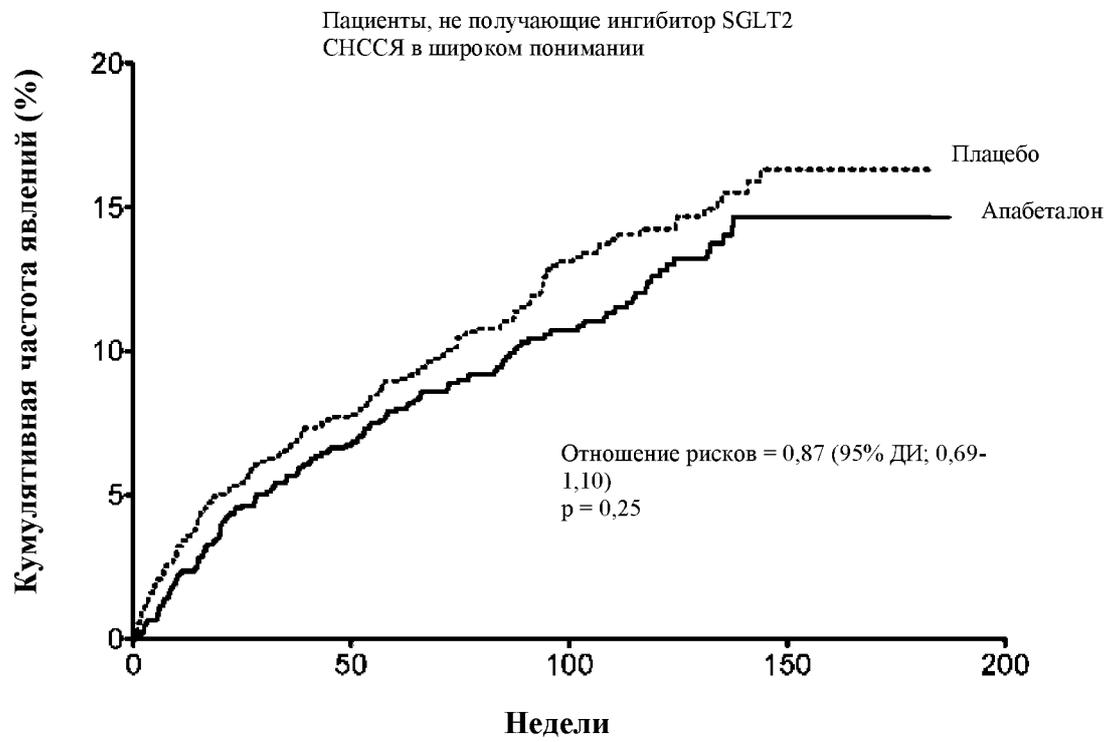
Фигура 1



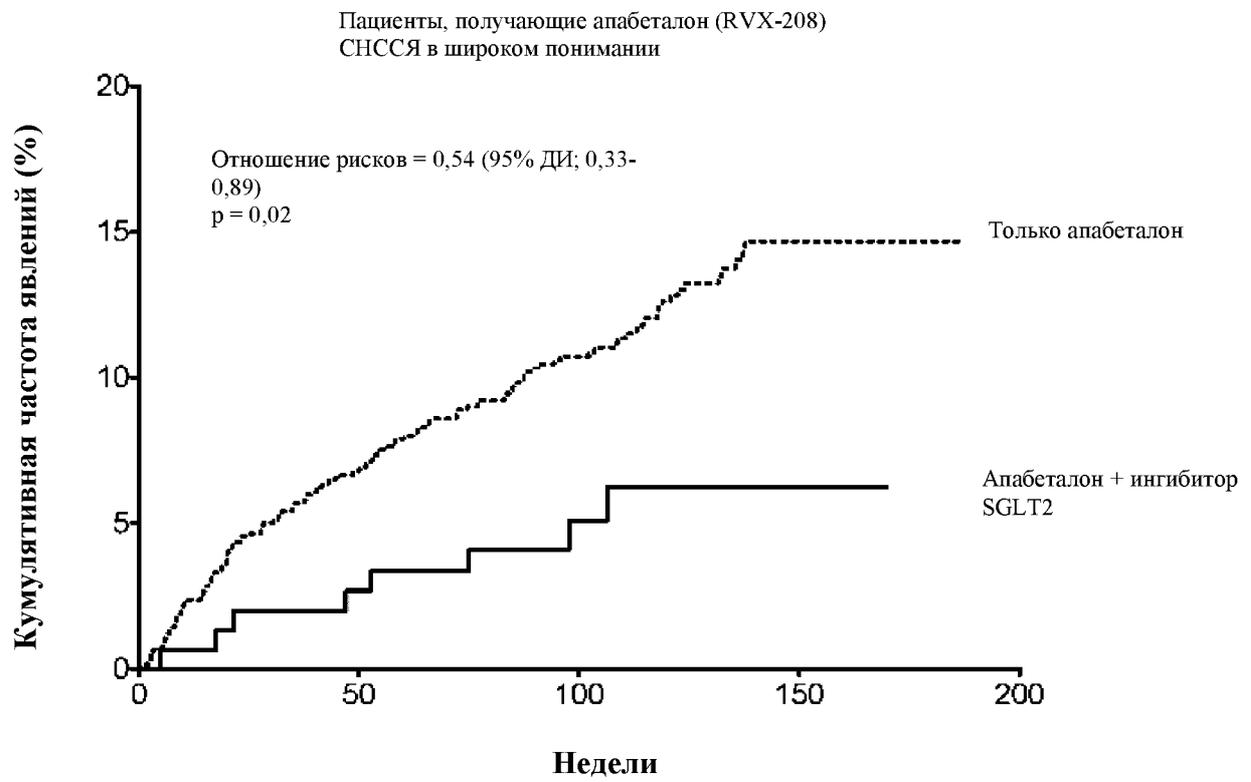
Фигура 2



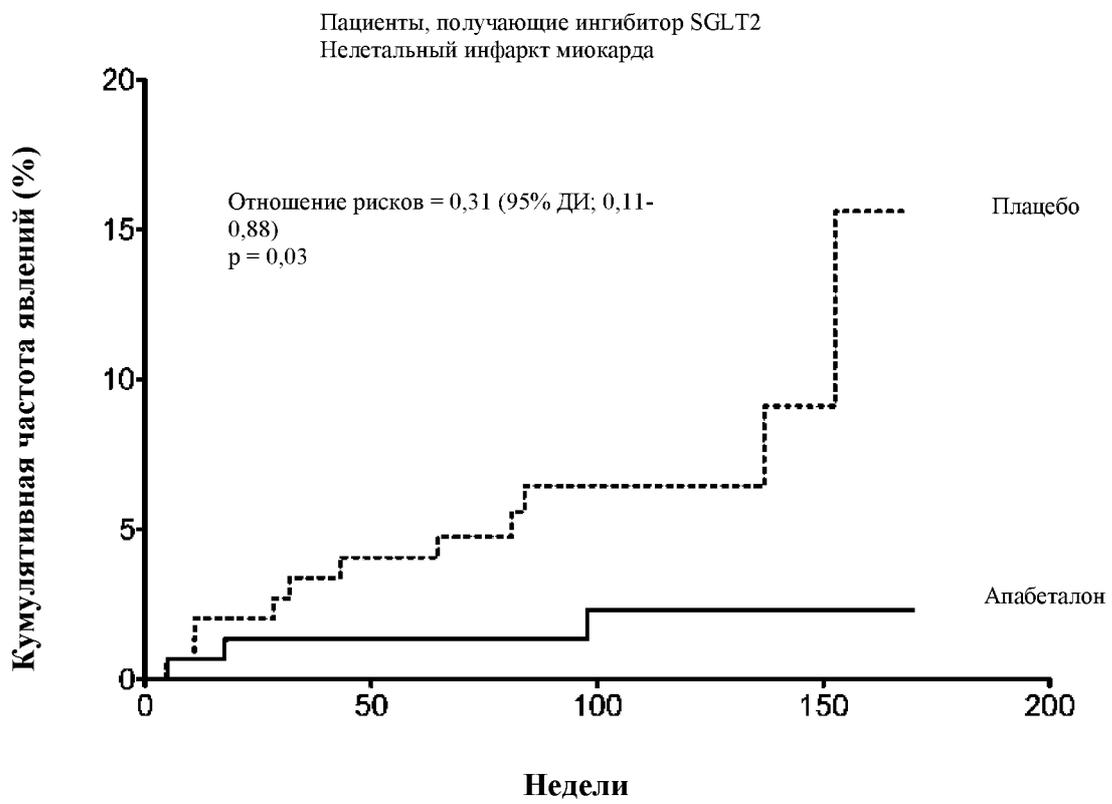
Фигура 3



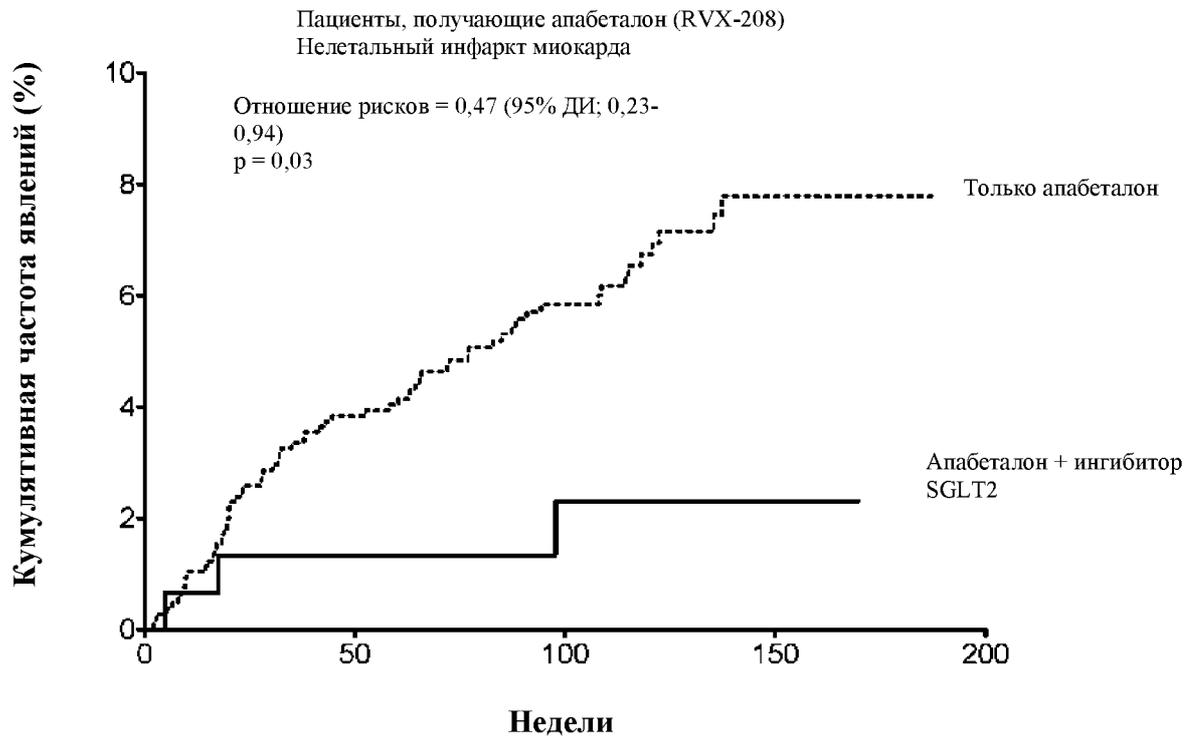
Фигура 5



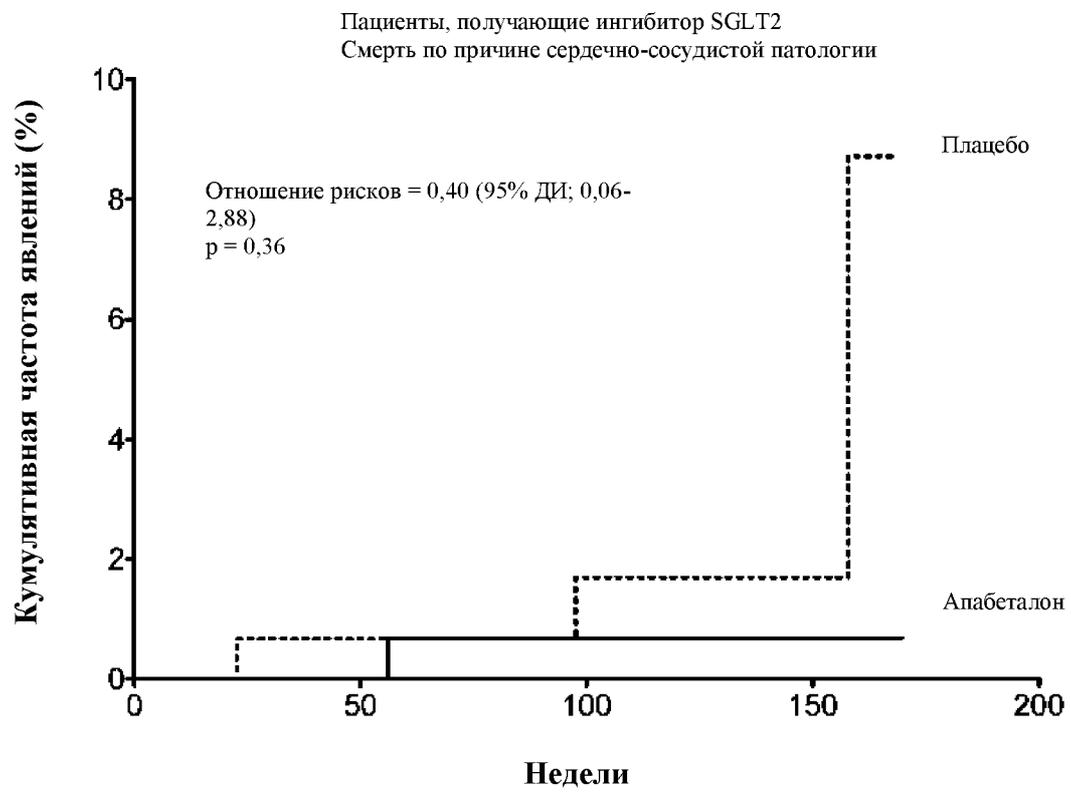
Фигура 6



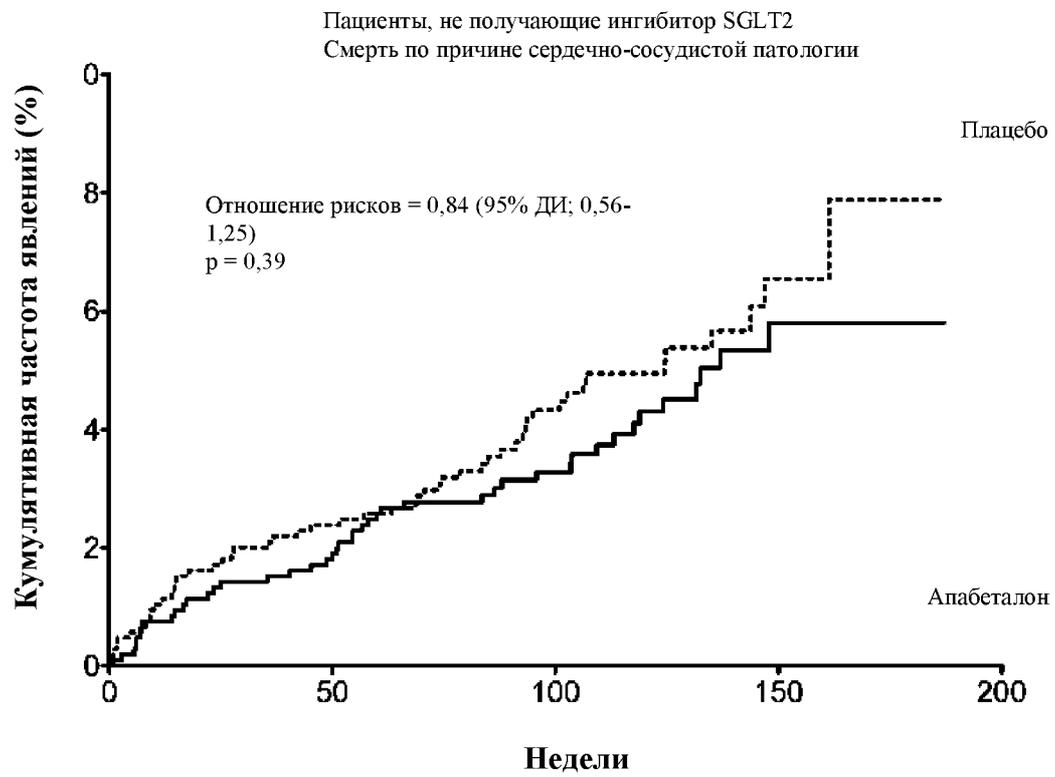
Фигура 7



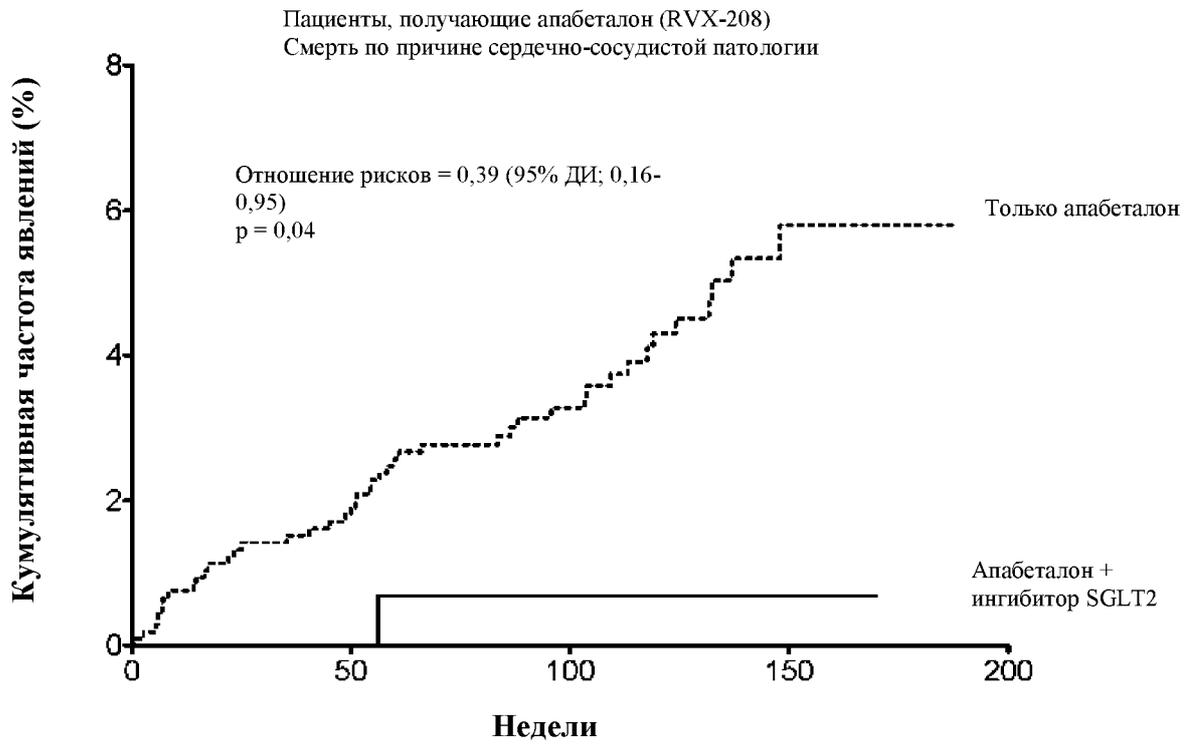
Фигура 9



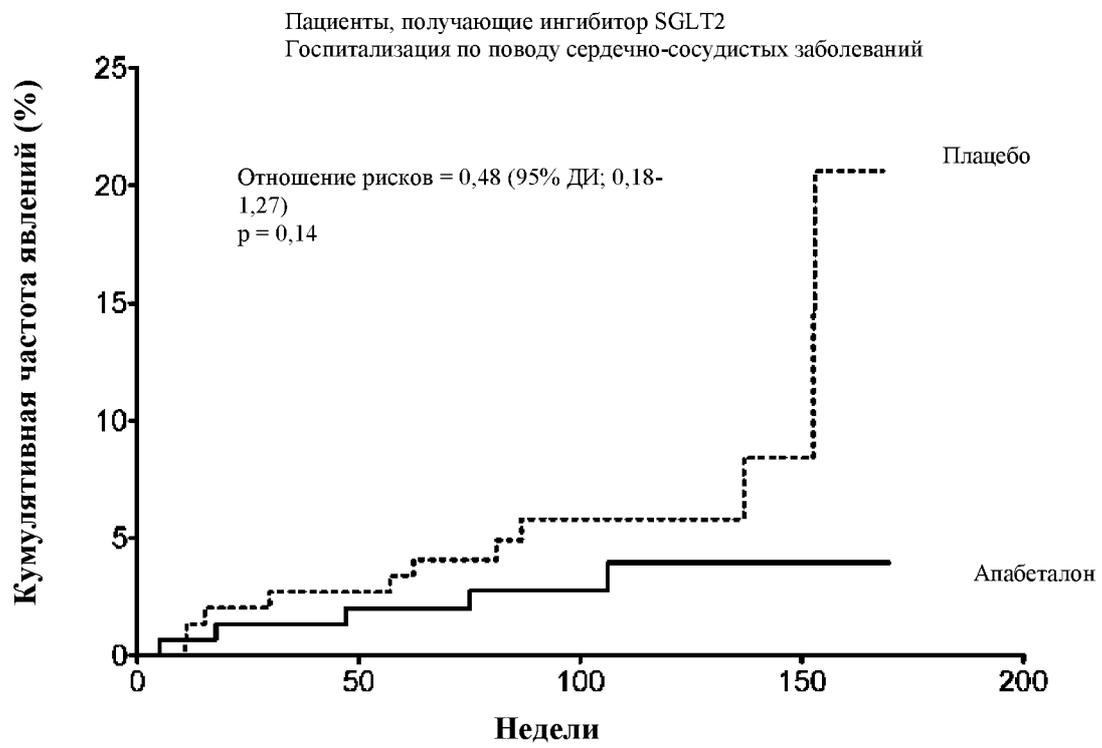
Фигура 10



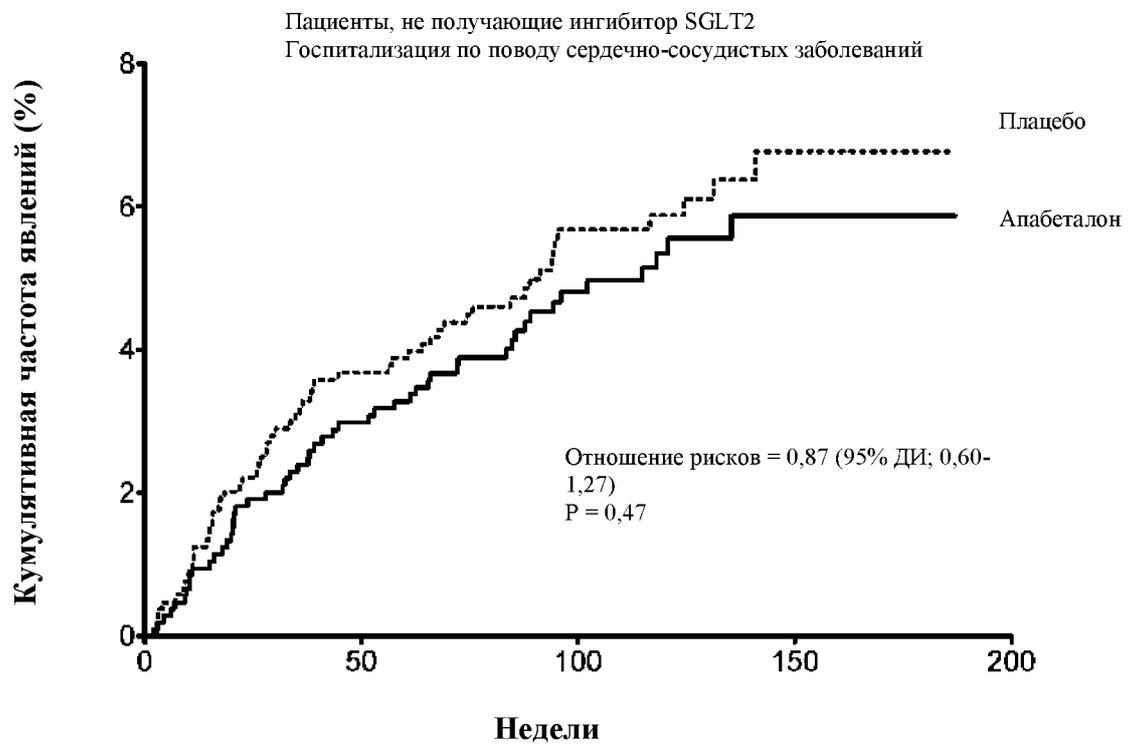
Фигура 11



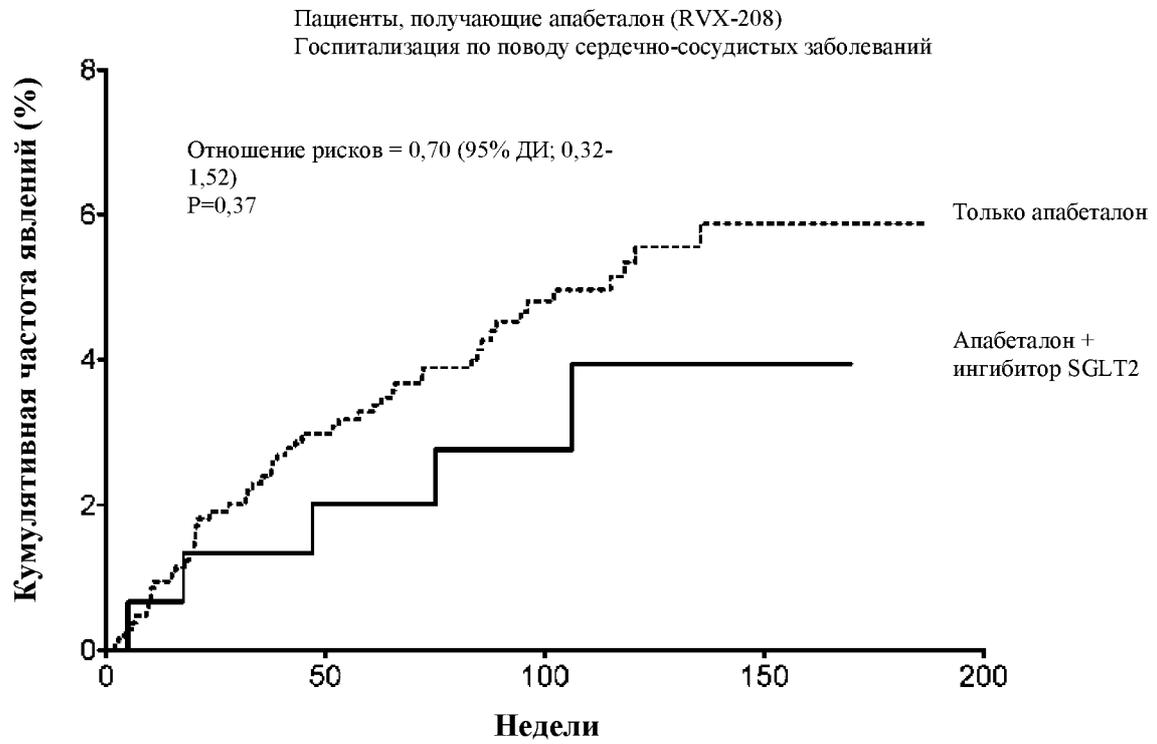
Фигура 12



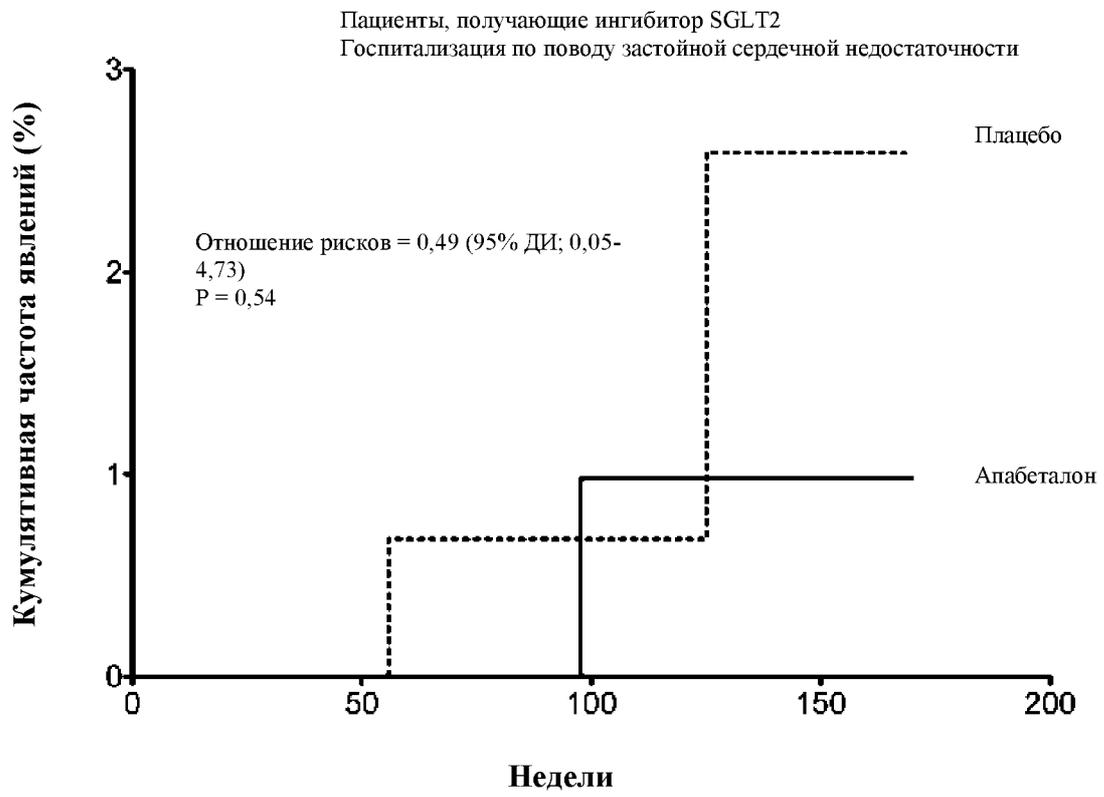
Фигура 13



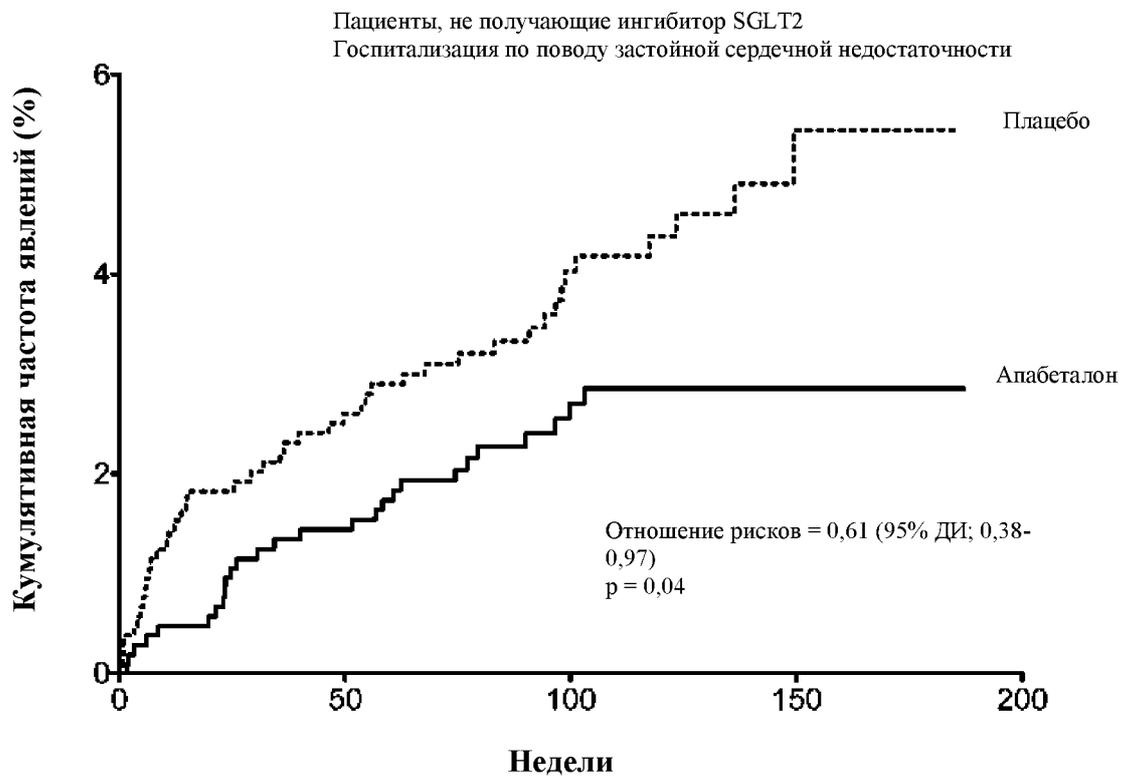
Фигура 14



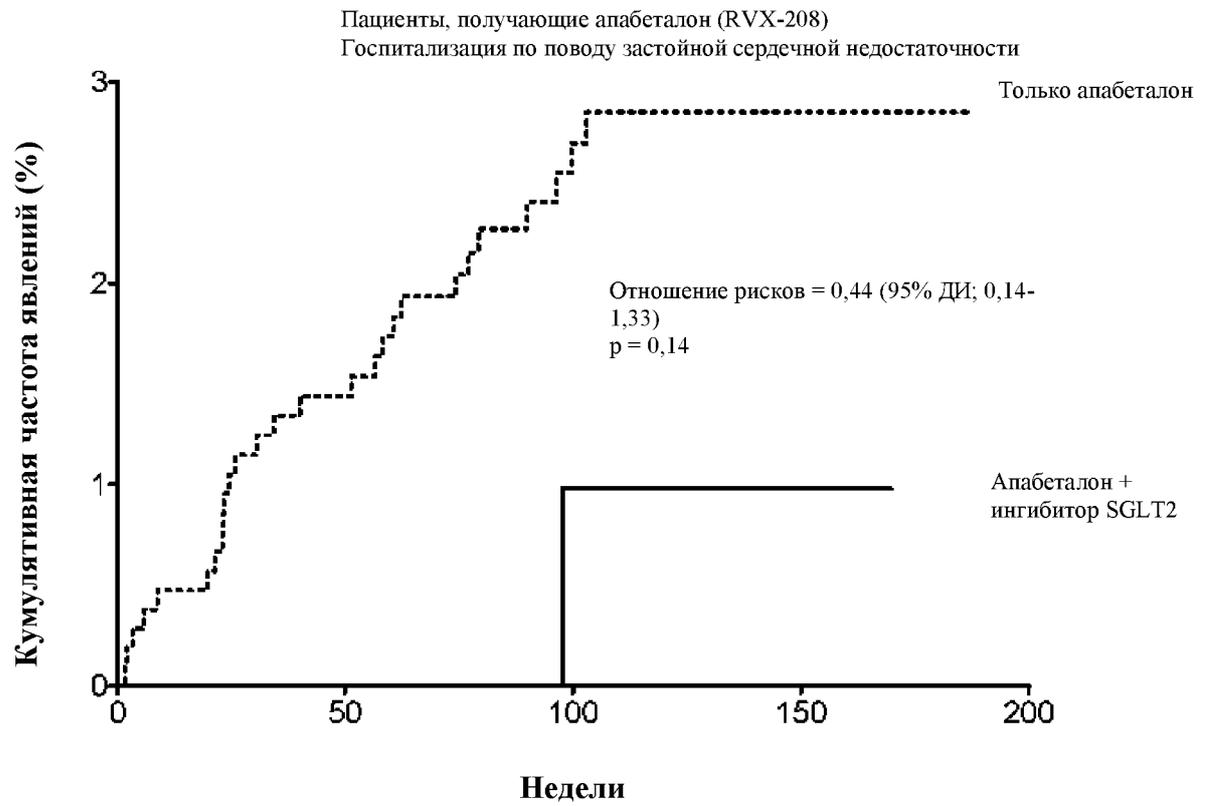
Фигура 15



Фигура 16



Фигура 17



Фигура 18