



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I867086 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109138504

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : A61K31/517 (2006.01)

A61K31/351 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/05 美國

62/930,860

(71)申請人：加拿大商瑞斯弗洛吉克斯公司(加拿大) RESVERLOGIX CORP. (CA)

加拿大

(72)發明人：勒碧歐達 肯尼斯 尤金 LEBIODA, KENNETH EUGENE (CA)；哈里戴 克里斯

多夫 洛斯 阿姆斯壯 HALLIDAY, CHRISTOPHER ROSS ARMSTRONG (CA)；

坎 亞茲 納伊 KHAN, AZIZ NAEEM (PK)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 Ghosh GC, Bhadra R, Ghosh RK, Banerjee K, Gupta A. RVX 208: A novel BET protein inhibitor, role as an inducer of apo A-I/HDL and beyond. *Cardiovasc Ther.* 2017/04/19

期刊 Deedwania P, Acharya T. Cardiovascular Protection with Anti-hyperglycemic Agents. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019/02/15

審查人員：藍羿軒

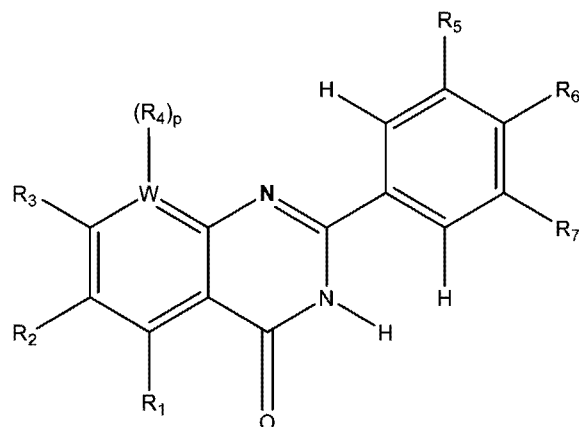
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：18 共 57 頁

(54)名稱

以 RVX-208 及 SGLT2 抑制劑治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE)的方法

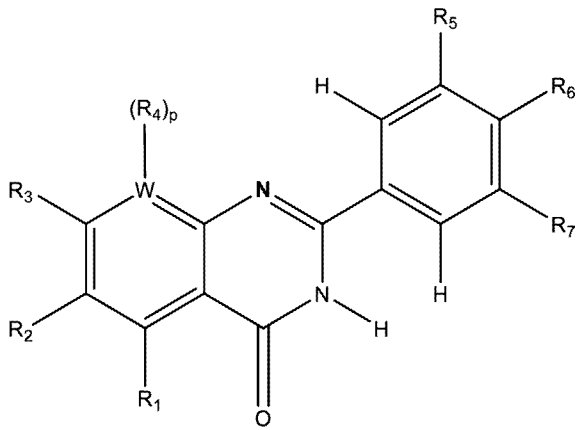
(57)摘要

本文描述藉由向有需要個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白 2 (SGLT2)抑制劑及式 I 化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物之組合來治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE)之方法，其中式 I 之變量係如本文定義。



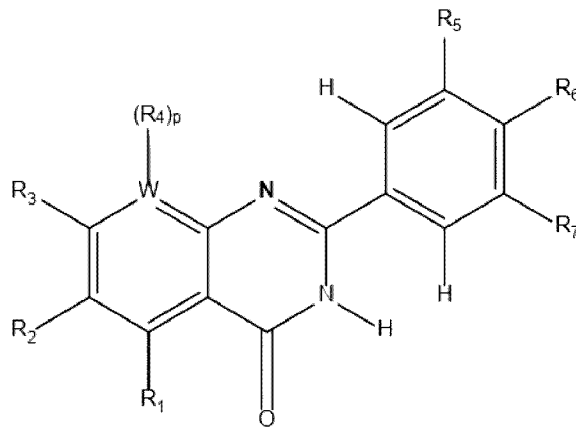
式I

Described herein are methods of for treating and/or preventing Major adverse cardiovascular events (MACE). by administering to a subject in need thereof, a combination of a sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitor and a compound of Formula I or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt, or hydrate thereof, wherein the variables of Formula I are as defined herein.



Formula I

特徵化學式：



式I



I867086

【發明摘要】

【中文發明名稱】

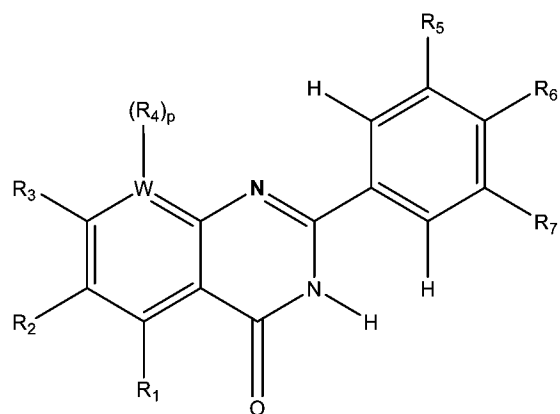
以RVX-208及SGLT2抑制劑治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE)的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATMENT AND/OR PREVENTION OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE) WITH RVX-208 AND SGLT2 INHIBITORS

【中文】

本文描述藉由向有需要個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物之組合來治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE)之方法，其中式I之變量係如本文定義。

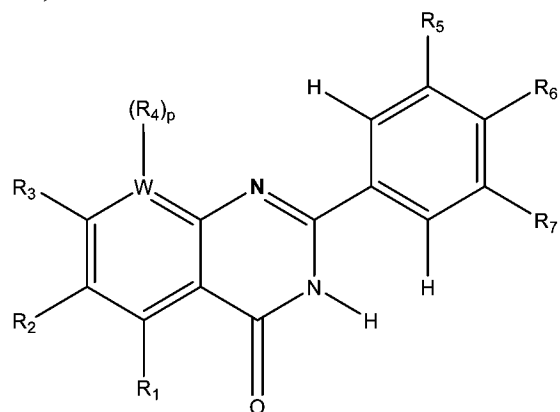


式I

【英文】

Described herein are methods of for treating and/or preventing Major adverse cardiovascular events (MACE). by administering to a subject in need thereof, a combination of a sodium-glucose transport

protein 2 (SGLT2) inhibitor and a compound of Formula I or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt, or hydrate thereof, wherein the variables of Formula I are as defined herein.



Formula I

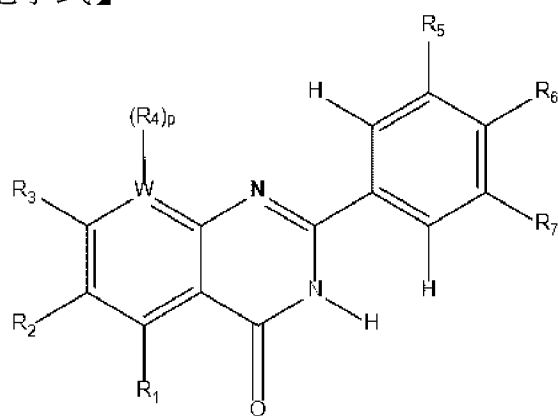
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以RVX-208及SGLT2抑制劑治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE)的方法

【英文發明名稱】

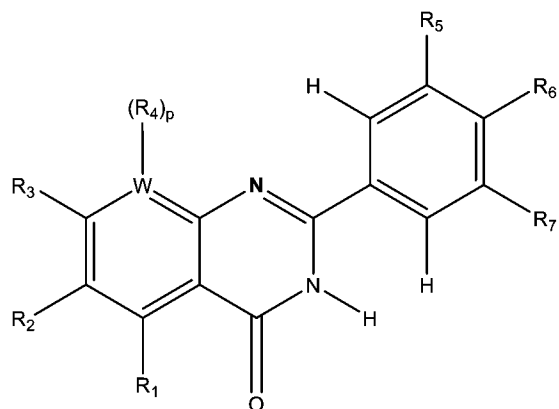
METHODS OF TREATMENT AND/OR PREVENTION OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE) WITH RVX-208 AND SGLT2 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於藉由向有需要個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2(SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物之組合來治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE) (包括非致命性心肌梗塞、心血管死亡、中風及因心血管疾病(CVD)事件住院)之方法。

【先前技術】

【0002】 式I化合物先前已描述於美國專利8,053,440中，美國專利8,053,440以引用之方式併入本文中。式I化合物包括：



式I

或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物，

其中：

R_1 及 R_3 係各獨立地選自烷氧基、烷基、胺基、鹵素及氫；

R_2 係選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、鹵素及氫；

R_5 及 R_7 係各獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

R_6 係選自胺基、醯胺、烷基、氫、羥基、哌嗪基及烷氧基；

W 係選自C及N，其中若 W 係N，則 p 係0或1，及若 W 係C，則 p 係1；

及

對於 $W-(R_4)_p$ ， W 係C， p 係1及 R_4 係H，或 W 係N及 p 係0。

【0003】 儘管使用包括瞬發冠狀動脈血管重建、雙重抗血小板療法及強化降脂療法之現代實證療法，但主要不良心血管事件(MACE)在急性冠狀動脈症候群(ACS)後高頻復發。患有2型糖尿病(T2DM)之病患具有特定高風險並表示ACS病例之約三分之一(Cannon等人，2015；Schwartz等人，2013；Schwartz等人，2018)。

【0004】 藉由抑制鈉葡萄糖轉運蛋白2誘導在尿液中分泌葡萄糖之新穎療法(諸如SGLT2抑制劑) (Zinman等人，2015；Neal等人，2017；Perkovic等人，2019)已顯示在患有既定心血管疾病、糖尿病及慢性腎病之病患中降低心血管相關疾患風險(Zinman等人，2015；Neal等人，2017；Perkovic等人，2019)。然而，已顯示無糖尿病藥物減少患有近期ACS之病患之MACE且此群體仍存在較大殘餘風險。

【0005】 已在數個臨床試驗中研究SGLT2抑制劑減少2型糖尿病病患之MACE之能力，諸如EMPA-REG OUTCOME針對恩格列淨(empaglifozin) (NCT01131676)；CANVAS Program針對卡格列淨

(canaglifozin) (NCT01032629 及 NCT01989754)；及 DECLARE-TIMI (NCT01730534)針對達格列淨(dapaglifozin)。總而言之，顯示恩格列淨具有將狹義MACE輕度減少14% (風險比[HR]，0.86；95% CI，0.74至0.99)及將廣義MACE輕度減少11% (HR 0.89，95% CI，0.78至1.01)之能力 (Guettier, J.M. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) Meeting, June 28, 2016, U.S. Food and Drug Administration (FDA))。然而，除心血管死亡(HR 0.62，95% CI，0.49至0.77)外，恩格列淨在個別MACE事件中未顯示任何減少(即，HR 1.0) (Rastogi等人，(2017) *Diabetes Ther*, 8:1245-1251)。亦顯示卡格列淨具有將狹義MACE輕度減少14% (HR 0.86，95% CI，0.75至0.97)之能力 (Carbone等人，(2019) *Cardiovasc Diabetol*, 18(64):1-13)。儘管卡格列淨係與個別MACE事件中之減少相關聯，但此等個別效應未達成統計意義 (Carbone等人)。如針對達格列淨，使用此SGLT2之治療不導致比安慰劑更高或更低之狹義MACE之發生率(HR 0.93，95% CI，0.82至1.04)，但導致心血管死亡或因心臟衰竭住院適度減少17% (HR 0.83，95% CI，0.73至0.95) (Wiviott等人，*N Engl J Med*, 380(4):347-357)。近期完成之臨床第3階段試驗(BETonMACE；NCT02586155)在患有低HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL及女性低於45 mg/dL)及近期ACS (在7至90天之前)之2型糖尿病病患中評估阿帕貝龍(apabetalone) (RVX-208)對MACE之影響。所有病患接受高強度司他汀劑(statin)治療及其他實證治療。該研究登記2,425個病患及MACE結果群體由2,418個病患構成。總計150個病患接受RVX-208及SGLT2抑制劑兩者；總計148個病患接受SGLT2抑制劑，但未接受RVX-208；總計1,062個病患接受RVX-208，但未接受SGLT2抑制

劑；總計1,058既不接受RVX-208抑不接受SGLT2抑制劑。

【發明內容】

【0006】 意外地，如實例2中詳細描述，吾人發現如由MACE減少量測，相較於使用單獨任一療法之治療，使用組合RVX-208及SGLT2抑制劑治療之病患顯示心血管相關疾患及心血管疾病(CVD)事件顯著減少。實例2中討論之結果一致證實阿帕貝龍本身具有能力降低風險比或減少患有MACE事件(作為事件非致命性心肌梗塞、心血管死亡、中風及視需要因心血管疾病住院之單一複合終點)或特定MACE事件(諸如心肌梗塞、心血管死亡、因心血管疾病住院及因鬱血性心力衰竭住院)之病患之數量(參見圖2、5、8、11、14及17)。然而，當阿帕貝龍與SGLT2抑制劑組合時，如上文描述整體患有MACE事件或特定個別MACE事件之病患之數量意外且一致減少至達成統計意義且遠遠超過阿帕貝龍及SGLT2抑制劑個別(例如，至少約50%及高達約70%；參見圖1、3、4、6、7、9、10、12、13、15、16及18)及上文描述之SGLT2單一療法臨床試驗結果之累加效應之程度。

【0007】 共投與RVX-208及SGLT2抑制劑之效應(使用由獨立醫學諮詢委員會裁決之心血管相關疾患定量)闡述相較於安慰劑及SGLT2抑制劑，事件顯著減少[HR = 0.40 (95% CI, 0.16至1.00；p=0.05)]。

【0008】 本發明提供藉由向有需要個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物來治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE) (包括非致命性心肌梗塞、心血管死亡、中風及因CVD事件住院)之方法。

【0009】 在一些實施例中，本發明提供藉由向有需要個體投與鈉-葡

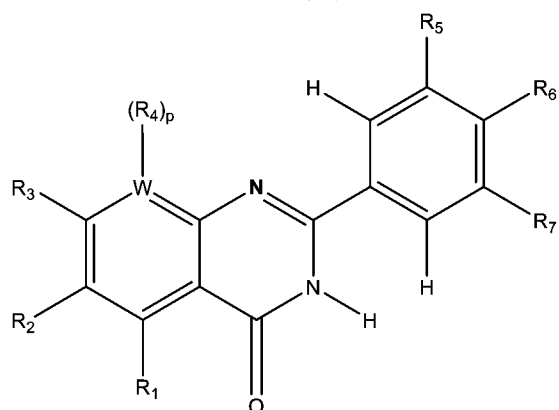
葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物來預防心血管死亡之方法。

【0010】 在一些實施例中，本發明提供藉由向有需要個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物來治療及/或預防因CVD事件住院之方法。

【0011】 在一些實施例中，本發明提供藉由向有需要個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物來治療及/或預防非致命性心肌梗塞之方法。

【0012】 在一些實施例中，式I化合物係與SGLT2抑制劑同時投與。在一些實施例中，該式I化合物係與該SGLT2抑制劑循序投與。在一些實施例中，該式I化合物係與該SGLT2抑制劑以單一醫藥組合物投與。在一些實施例中，該式I化合物及該SGLT2抑制劑係作為不同組合物投與。

【0013】 在一些實施例中，式Ia化合物係選自：



式Ia

或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物，

其中：

R_1 及 R_3 係各獨立地選自烷氧基、烷基及氫；

R_2 係選自烷氧基、烷基及氫；

R_5 及 R_7 係各獨立地選自烷基、烷氧基及氫；

R_6 係選自烷基、羥基及烷氧基；

W 係選自C及N，其中若 W 係N，則 p 係0或1，及若 W 係C，則 p 係1；

及

對於 $W-(R_4)_p$ ， W 係C， p 係1及 R_4 係H，或 W 係N及 p 係0。

【0014】 在一些實施例中，式I化合物係2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其醫藥上可接受之鹽。

【0015】 在一些實施例中，SGLT2抑制劑係恩帕列淨(empagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、雷莫列淨(remogliflozin)、依普列淨(ipragliflozin)或HM41322。在一些實施例中，該SGLT2抑制劑係貝格列淨(bexagliflozin)、埃格列淨(ertugliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)、葡格列淨(luseogliflozin)或托格列淨(tofogliflozin)。

【0016】 在一些實施例中，MACE終點係狹義地定義為心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞或中風之單一複合終點。

【0017】 在一些實施例中，MACE終點係廣義地定義為心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞、因CVD事件住院或中風之單一複合終點。

【圖式簡單說明】

【0018】 圖1繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之狹義

MACE之累積發生率與投與安慰劑及SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0019】 圖2繪示投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之狹義MACE之累積發生率與投與安慰劑而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0020】 圖3繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之狹義MACE之累積發生率與投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0021】 圖4繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之廣義MACE之累積發生率與投與安慰劑及SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0022】 圖5繪示投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之廣義MACE之累積發生率與投與安慰劑而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0023】 圖6繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之廣義MACE之累積發生率與投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0024】 圖7繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之非致命性心肌梗塞之累積發生率相比於投與安慰劑及SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0025】 圖8繪示投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之非致命性心肌梗塞之累積發生率與投與安慰劑而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0026】 圖9繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之非致命性心肌梗塞之累積發生率與投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0027】 圖10繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之CV死亡之累積發生率與投與安慰劑及SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0028】 圖11繪示投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之CV死亡之累積發生率與投與安慰劑而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0029】 圖12繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之CV死亡之累積發生率與投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0030】 圖13繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之因CVD事件住院之累積發生率與投與安慰劑及SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0031】 圖14繪示投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之因CVD事件住院之累積發生率與投與安慰劑而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0032】 圖15繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之因CVD事件住院之累積發生率與投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0033】 圖16繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之因鬱血性心力衰竭住院之累積發生率與投與安慰劑及SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0034】 圖17繪示投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之因鬱血性心力衰竭住院之累積發生率與投與安慰劑而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【0035】 圖18繪示投與RVX-208及SGLT2抑制劑之病患之因鬱血性心力衰竭住院之累積發生率與投與RVX-208而無SGLT2抑制劑之病患之比較。

【實施方式】

【0036】 本申請案主張2019年11月5日申請之美國臨時申請案第62/930,860號之優先權，該案之全部揭示內容係以引用之方式併入本文中。

定義

【0037】 「可選」或「視需要」意謂隨後描述之事件或情況可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情況發生之情況及該事件或情況不發生之情況。例如，「視需要經取代之芳基」包含如下文定義之「芳基」及「經取代之芳基」兩者。熟習此項技術者應瞭解，關於含有一或多個取代

基之任何基團，此等基團無意引入空間上不切實際、合成上不可行及/或內在不穩定的任何取代或取代模式。

【0038】 如本文使用，術語「水合物」係指結晶結構內併入化學計量或非化學計量之水之晶形。

【0039】 如本文使用之術語「烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或分支鏈烴，諸如2至8個碳原子之直鏈或分支鏈基團，本文中稱為(C₂-C₈)烯基。例示性烯基包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2丙基2-丁烯基及4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

【0040】 如本文使用之術語「烷氧基」係指結合至氧之烷基(O-烷基)。「烷氧基」亦包括結合至氧之烯基(「烯氧基」)或結合至氧之炔基(「炔氧基」)。例示性烷氧基包括(但不限於)具有1至8個碳原子之烷基、烯基或炔基之基團，本文中稱為(C₁-C₈)烷氧基。例示性烷氧基包括(但不限於)甲氧基及乙氧基。

【0041】 如本文使用之術語「烷基」係指飽和直鏈或分支鏈烴，諸如1至8個碳原子之直鏈或分支鏈基團，本文中稱為(C₁-C₈)烷基。例示性烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基及辛基。

【0042】 如本文使用之術語「醯胺」係指形式NR_aC(O)(R_b)或

$C(O)NR_bR_c$ ，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係各獨立地選自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環基及氫。該醯胺可通過碳、氮 R_b 或 R_c 結合至另一基團。該醯胺亦可為環狀的，例如 R_b 及 R_c 可連接以形成3至8員環，諸如5或6員環。術語「醯胺」包含諸如磺醯胺、尿素、脲基、胺甲酸酯、胺甲酸及其環狀形式之基團。術語「醯胺」亦包含結合至羧基之醯胺基(例如，醯胺-COOH或諸如醯胺-COONa之鹽)、結合至羧基之胺基(例如，胺基-COOH或諸如胺基-COONa之鹽)。

【0043】如本文使用之術語「胺」或「胺基」係指形式 NR_dR_e 或 $N(R_d)R_e$ ，其中 R_d 及 R_e 係獨立地選自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、胺甲酸酯、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環及氫。該胺基可通過氮結合至母體分子基團。該胺基亦可為環狀的，例如 R_d 及 R_e 中之任何兩者可連接在一起或與N連接以形成3至12員環(例如，嗎啉基或哌啶基)。術語胺基亦包括任何胺基之相應之四級銨鹽。例示性胺基包括烷基胺基，其中 R_d 及 R_e 中之至少一者係烷基。在一些實施例中， R_d 及 R_e 各可視需要經羥基、鹵素、烷氧基、酯或胺基取代。

【0044】如本文使用之術語「芳基」係指單、雙或其他多碳環、芳族環系統。該芳基可視需要稠合至選自芳基、環烷基及雜環基之一或多個環。本發明之芳基可經選自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、磷酸根、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮之基團取代。例示性芳基包括(但不限於)苯基、甲苯基、蔥基、萘基、茚基、萵基及萘基及苯并稠合碳環部分(諸如5,6,7,8-四氫萘基)。例示性芳基亦包括(但不限於)單環芳族

環系統，其中該環包含6個碳原子，本文中稱為「(C₆)芳基」。

【0045】如本文使用之術語「芳基烷基」係指具有至少一個芳基取代基之烷基(例如，芳基-烷基)。例示性芳基烷基包括(但不限於)具有單環芳族環系統之芳基烷基，其中該環包含6個碳原子，本文中稱為「(C₆)芳基烷基」。

【0046】如本文使用之術語「胺甲酸酯」係指形式 $R_gOC(O)N(R_h)$ 、 $R_gOC(O)N(R_h)R_i$ 或 $OC(O)NR_hR_i$ ，其中 R_g 、 R_h 及 R_i 係各獨立地選自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環基及氫。例示性胺甲酸酯包括(但不限於)芳基胺甲酸酯或雜芳基胺甲酸酯(例如，其中 R_g 、 R_h 及 R_i 中之至少一者係獨立地選自芳基或雜芳基，諸如吡啶、噁嗪、嘧啶及吡嗪)。

【0047】如本文使用之術語「碳環」係指芳基或環烷基。

【0048】如本文使用之術語「羧基」係指COOH或其相應之羧酸鹽(例如，COONa)。術語羧基亦包括「羧基羰基」，例如結合至羰基之羧基，例如，C(O)-COOH或鹽(諸如C(O)-COONa)。

【0049】如本文使用之術語「環烷氧基」係指結合至氧之環烷基。

【0050】如本文使用之術語「環烷基」係指3至12個碳或3至8個碳之飽和或不飽和環、雙環或橋接雙環烴基，本文中稱為「(C₃-C₈)環烷基」，其自環烷烴衍生。例示性環烷基包括(但不限於)環己烷、環己烯、環戊烷及環戊烯。環烷基可經烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、磷酸根、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮取代。環烷基可稠合至其

他環烷基飽和或不飽和芳基或雜環基。

【0051】 如本文使用之術語「二羧酸」係指含有至少兩個羧酸基團之基團，諸如飽和及不飽和烴二羧酸及其鹽。例示性二羧酸包括烷基二羧酸。二羧酸可經烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺甲酸根、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、氫、羥基、酮、硝基、磷酸根、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮取代。二羧酸包括(但不限於)琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、馬來酸、鄰苯二甲酸、天冬胺酸、麩胺酸、丙二酸、延胡索酸、(+)/(-)-蘋果酸、(+)/(-)酒石酸、間苯二甲酸及對苯二甲酸。二羧酸進一步包括其羧酸衍生物，諸如酸酐、醯亞胺、醯肼(例如，琥珀酸酐及琥珀醯亞胺)。

【0052】 術語「酯」係指結構 $C(O)O-$ 、 $C(O)OR_j$ 、 $R_kC(O)O-R_j$ 或 $R_kC(O)O-$ ，其中O不結合至氫，且 R_j 及 R_k 可獨立地選自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、環烷基、醚、鹵烷基、雜芳基及雜環基。 R_k 可為氫，但 R_j 可不為氫。該酯可為環狀，例如碳原子及 R_j 、氧原子及 R_k 、或 R_j 及 R_k 可連接以形成3至12員環。例示性酯包括(但不限於)烷基酯，其中 R_j 及 R_k 中之至少一者係烷基，諸如 $O-C(O)$ 烷基、 $C(O)-O-$ 烷基及烷基 $C(O)-O-$ 烷基。例示性酯亦包括芳基或雜芳基酯，例如其中 R_j 及 R_k 中之至少一者係雜芳基，諸如吡啶、噁嗪、嘧啶及吡嗪，諸如菸鹼酸酯。例示性酯亦包括具有結構 $R_kC(O)O-$ 之反向酯，其中氧結合至母體分子。例示性反向酯包括琥珀酸酯、D-精胺酸酯、L-精胺酸酯、L-離胺酸酯及D-離胺酸酯。酯亦包括羧酸酐及醯基鹵化物。

【0053】如本文使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

【0054】如本文使用之術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基。「鹵烷基」亦包含經一或多個鹵素原子取代之烯基或炔基。

【0055】如本文使用之術語「雜芳基」係指含有一或多個雜原子，例如1至3個雜原子(諸如氮、氧及硫)之單環、雙環或多環芳族環系統。雜芳基可經一或多個取代基取代，取代基包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、磷酸根、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮。雜芳基亦可稠合至非芳族環。雜芳基之說明性實例包括(但不限於)吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡唑基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-及(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、異噁唑基及噁唑基。例示性雜芳基包括(但不限於)單環芳環，其中該環包含2至5個碳原子及1至3個雜原子，本文中稱為「(C₂-C₅)雜芳基」。

【0056】如本文使用之術語「雜環」、「雜環基」或「雜環」係指含有獨立地選自氮、氧及硫之一、二或三個雜原子之飽和或不飽和3、4、5、6或7員環。雜環可為芳族(雜芳基)或非芳族的。雜環可經一或多個取代基取代，取代基包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、磷酸根、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮。雜環亦包括雙環、三環、

及四環基團，其中上文雜環中之任何一者係稠合至獨立地選自芳基、環烷基及雜環之一或兩個環。例示性雜環包括吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、生物素基、噌啉基、二氫呋喃基、二氫吲哚基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二噻唑基、呋喃基、高哌啶基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑啶基、異噻唑基、異噁唑啶基、異噁唑基、嗎啉基、噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啶基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啶-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹啉噻基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、四唑基、噻二唑基、噻唑啶基、噻唑基、噻吩基、硫嗎啉基、硫哌喃基及三唑基。

【0057】如本文使用之術語「羥基 (hydroxy)」及「羥基 (hydroxyl)」係指-OH。

【0058】如本文使用之術語「羥基烷基」係指結合至烷基之羥基。

【0059】如本文使用之術語「羥基芳基」係指結合至芳基之羥基。

【0060】如本文使用之術語「酮」係指結構C(O)-R_n (諸如乙醯基、C(O)CH₃)或R_n-C(O)-R_o。該酮可通過R_n或R_o結合至另一基團。R_n及R_o可為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基或芳基，或R_n及R_o可連接以形成3至12員環。

【0061】如本文使用之術語「苯基」係指6員碳環芳環。該苯基亦可稠合至環己烷或環戊烷環。苯基可經一或多個取代基取代，取代基包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳

基、雜環基、羥基、酮、磷酸根、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺及硫酮。

【0062】 如本文使用之術語「硫烷基」係指結合至硫之烷基(S-烷基)。

【0063】 「烷基」、「烯基」、「炔基」、「烷氧基」、「胺基」及「醯胺」基團可視需要經選自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺甲酸酯、羰基、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、磷酸根、硫化物、亞磺醯基、磺醯基、磺酸、磺醯胺、硫酮、脲基及N之至少一個基團取代或中斷或分支。該等取代基可分支以形成經取代或未經取代之雜環或環烷基。

【0064】 如本文使用，視需要經取代之取代基上之合適之取代係指不使本發明之化合物或適用於製備其之中間物之合成或醫藥效用無效之基團。合適之取代之實例包括(但不限於)： C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或炔基； C_6 芳基、5或6員雜芳基； C_3-C_7 環烷基； C_1-C_8 烷氧基； C_6 芳氧基；CN；OH；側氧基；鹵基、羧基；胺基，諸如 $NH(C_1-C_8$ 烷基)、 $N(C_1-C_8$ 烷基)₂、 $NH((C_6)$ 芳基)或 $N((C_6)$ 芳基)₂；甲醯基；酮，諸如 $CO(C_1-C_8$ 烷基)、 $-CO((C_6)$ 芳基)酯，諸如 $CO_2(C_1-C_8$ 烷基)及 $CO_2(C_6)$ 芳基)。熟習此項技術者可基於本發明之化合物之穩定性及藥理及合成活性容易選擇合適之取代。

【0065】 如本文使用之術語「醫藥上可接受之組合物」係指包含至少一種如本文描述之化合物與一或多種醫藥上可接受之載劑調配在一起之組合物。

【0066】如本文使用之術語「醫藥上可接受之載劑」係指可與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、等滲劑及吸收延遲劑及類似物。針對醫藥活性物質之此等介質及藥劑之用途係此項技術中熟知。該等組合物亦可含有提供補充、額外或增強之治療功能之其他活性化合物。如本文使用之術語「醫藥上可接受之組合物」係指包含至少一種如本文描述之化合物與一或多種醫藥上可接受之載劑調配在一起之組合物。

【0067】如本文使用之術語「醫藥上可接受之前藥」表示本發明之化合物之彼等前藥，其等係於合理之醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、與合理之受益/風險比相稱且針對其等預期用途有效，及式I化合物之兩性離子形式(在可能之情況下)。討論係提供於Higuchi等人，「Prodrugs as Novel Delivery Systems」，ACS Symposium Series，第14卷中，及提供於Roche, E.B. 編，Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and pergamon Press, 1987中，其等中之兩者均以引用之方式併入本文中。

【0068】術語「醫藥上可接受之鹽」係指可存在於本發明組合物中使用之化合物中之酸性或鹼性基團之鹽。包括於本發明組合物中之本質上鹼性之化合物可與各種無機酸及有機酸形成各種鹽。可用於製備此等鹼性化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽之酸係彼等形成無毒酸加成鹽者，即，含有藥理上可接受之陰離子之鹽，包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞

血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))鹽。包括於本發明組合物中之包括胺基部分之化合物可與各種胺基酸(除上文提及之酸外)形成醫藥上可接受之鹽。包括於本發明組合物中之本質上酸性之化合物可與各種藥理上可接受之陽離子形成鹼鹽。此等鹽之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，及特定言之鈣、鎂、鈉、鋰、鋅、鉀及鐵鹽。

【0069】 另外，若本文描述之化合物係作為酸加成鹽獲得，則游離鹼可藉由鹼化酸鹽之溶液獲得。相反地，若產物為游離鹼，則加成鹽，特定言之醫藥上可接受之加成鹽可藉由根據用於自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，使該游離鹼溶解於合適之有機溶劑中並用酸處理該溶液產生。熟習此項技術者應知曉可用於製備無毒醫藥上可接受之加成鹽之各種合成方法。

【0070】 式I或Ia化合物可含有一或多個對掌性中心及/或雙鍵，並因此，作為立體異構體諸如幾何異構體、對映體或非對映體存在。當本文使用術語「立體異構體」時，立體異構體由所有幾何異構體、對映體或非對映體構成。取決於取代基圍繞立體碳原子之構型，此等化合物可由符號「R」或「S」指定。本發明包含此等化合物之各種立體異構體及其混合物。立體異構體包括對映體及非對映體。對映體或非對映體之混合物可以命名法指定「(±)」，但熟習技工應知曉結構可隱含表示對掌性中心。

【0071】 用於本發明之方法中之化合物之個別立體異構體可自含有非對稱或立體中心之市售起始材料合成製備，或藉由外消旋混合物之製

備，接著一般技術者熟知的分解方法。此等分解方法係藉由以下例示：
(1)對映體之混合物結合至對掌性助劑，藉由重結晶或層析術分離非對映體之所得混合物並自該助劑釋放光學純產物，(2)採用光學活性分解劑形成鹽，或(3)在對掌性層析管柱上直接分離光學對映體之混合物。立體異構體混合物亦可藉由熟知方法諸如對掌性氣相層析術、對掌性高效液相層析術、使該化合物結晶為對掌性鹽錯合物或在對掌性溶劑中結晶該化合物分解為其等組分立體異構體。立體異構體亦可藉由熟知的非對稱合成方法自立體純中間物、試劑及觸媒獲得。

【0072】 幾何異構體亦可存在於式I或Ia化合物中。本發明包含由取代基圍繞碳-碳雙鍵之排列或取代基圍繞碳環之排列產生之各種幾何異構體及其混合物。圍繞碳-碳雙鍵之取代基指定為呈「Z」或「E」構型，其中術語「Z」及「E」係根據IUPAC標準使用。除非另有規定，否則繪示雙鍵之結構包含E及Z異構體兩者。

【0073】 或者，圍繞碳-碳雙鍵之取代基可稱為「順式」或「反式」，其中「順式」表示取代基位於雙鍵同側及「反式」表示取代基位於雙鍵對側。取代基圍繞碳環之排列指定為「順式」或「反式」。術語「順式」表示取代基位於該環平面之同側及術語「反式」表示取代基位於該環平面之對側。其中取代基排列在環平面之同側及對側之化合物之混合物均指定為「順式/反式」。

【0074】 本文揭示之式I化合物可作為互變異構體存在且即使繪示僅一種互變異構體結構，但兩種互變異構體形式均預期包含於本發明之範圍內。

【0075】 如本文使用，術語「SGLT2抑制劑」係指具有抑制鈉-葡

葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)之活性之物質，諸如小分子有機化學化合物(≤ 1 kDa)，或大生物分子諸如肽(例如，可溶性肽)、蛋白質(例如，抗體)、核酸(例如，siRNA)或組合前述中之任何兩者或更多者之結合物。SGLT2抑制劑之非限制性實例包括恩帕列淨、卡格列淨、達格列淨、雷莫列淨、依普列淨、HM41322、貝格列淨、埃格列淨、索格列淨、葡格列淨、托格列淨或前述中之任何一者之醫藥上可接受之鹽。SGLT2抑制劑之額外實例係揭示於 WO01/027128 、 WO04/013118 、 WO04/080990 、 EP1852439A1 、 WO01/27128 、 WO03/099836 、 WO2005/092877 、 WO2006/034489 、 WO2006/064033 、 WO2006/117359 、 WO2006/117360 、 WO2007/025943 、 WO2007/028814 、 WO2007/031548 、 WO2007/093610 、 WO2007/128749 、 WO2008/049923 、 WO2008/055870及WO2008/055940中，其等中之各者係以全文引用之方式併入本文中。

【0076】 如本文使用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」係指改善疾病或疾患，或其至少一種可辨別症狀。在另一實施例中，「治療(treatment)」或「治療(treating)」係指改善患者不一定可辨別之至少一種可量測物理參數。在又另一實施例中，「治療(treatment)」或「治療(treating)」係指減少疾病或疾患在物理上(例如，可辨別症狀之穩定)、生理上(例如，物理參數之穩定)或兩者之進展。在又另一實施例中，「治療(treatment)」或「治療(treating)」係指延遲疾病或疾患之發作或進展。例如，治療膽固醇紊亂可包括降低血膽固醇含量。

【0077】 如本文使用，「預防(prevention)」或「預防(preventing)」係指降低獲得給定疾病或疾患或給定疾病或疾患之症狀之風險。

【0078】術語「狹義MACE」係定義為心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞或中風之單一複合終點。

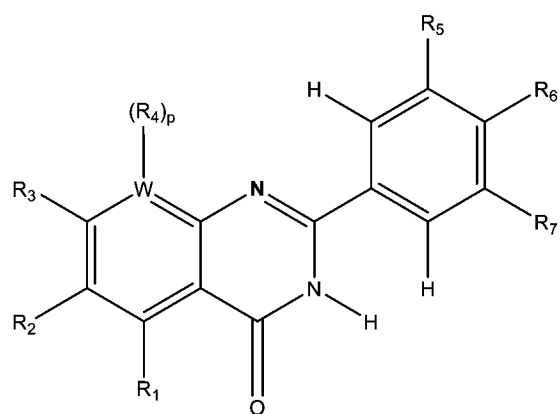
【0079】術語「廣義MACE」係定義為心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞、因CVD事件住院或中風之單一複合終點。

【0080】如本文使用，「心血管疾病事件」或「CVD事件」係心血管相關疾患之物理表現，且包括諸如中風、非致命性心肌梗塞、心血管死亡及因CVD事件及鬱血性心力衰竭住院之事件。如本文使用，「因CVD事件住院」係定義為因不穩定型心絞痛、進行性阻塞性冠心病之症狀、隨時緊急血運重建程序或索引事件後 ≥ 30 天在隨機化前之緊急血運重建程序之住院。在一些實施例中，「因CVD事件住院」包括因心血管相關疾患之物理表現住院，包括鬱血性心力衰竭。在一項實施例中，因CVD事件住院係因鬱血性心力衰竭住院。

【0081】如本文使用，「心血管相關疾患」包括：心血管死亡、非致命性心肌梗塞、中風、因CVD事件住院，其包括不穩定型心絞痛、進行性阻塞性冠心病之症狀、隨時緊急血運重建程序或索引事件後 ≥ 30 天之緊急血運重建程序及鬱血性心力衰竭。

本發明之例示性實施例

【0082】在一項實施例中，本發明提供藉由向有需要個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式I化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物之組合來治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE)之方法，該等主要不良心血管事件包括非致命性心肌梗塞、CV死亡、中風及因CVD事件住院，其中：



式I

或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物，

其中：

R_1 及 R_3 係各獨立地選自烷氧基、烷基、胺基、鹵素及氫；

R_2 係選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、鹵素及氫；

R_5 及 R_7 係各獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

R_6 係選自胺基、醯胺、烷基、氫、羥基、哌嗪基及烷氧基；

W 係選自C及N，其中若 W 係N，則 p 係0或1，及若 W 係C，則 p 係1；

及

對於 $W-(R_4)_p$ ， W 係C， p 係1及 R_4 係H，或 W 係N及 p 係0。

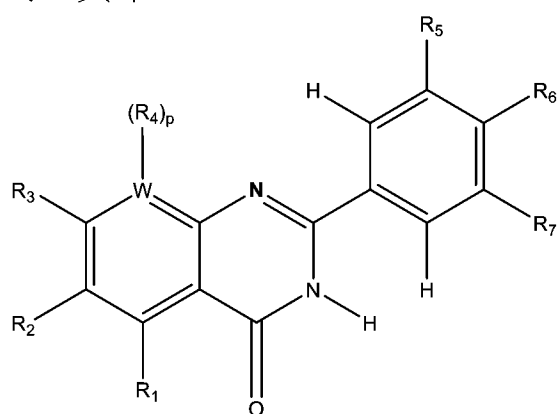
【0083】 在一項實施例中，式I化合物係2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其醫藥上可接受之鹽。

【0084】 在一些實施例中，SGLT2抑制劑係選自恩帕列淨、卡格列淨、達格列淨及HM41322。在一些實施例中，該SGLT2抑制劑係選自貝格列淨、埃格列淨、索格列淨、葡格列淨及托格列淨。

【0085】 在一項實施例中，MACE終點係狹義地定義為心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞或中風之單一複合終點。

【0086】 在一項實施例中，MACE終點係廣義地定義為心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞、因CVD事件住院或中風之單一複合終點。

【0087】 在一項實施例中，藉由向有需要個體投與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑及式Ia化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物來治療及/或預防MACE之任何個別組分之方法，該等個別組分包括心血管(CV)死亡、非致命性心肌梗塞、因CVD事件住院或中風，其中：



式Ia

R_1 及 R_3 係各獨立地選自烷氧基、烷基及氫；

R_2 係選自烷氧基、烷基及氫；

R_5 及 R_7 係各獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

R_6 係選自烷基、羥基及烷氧基；

W係選自C及N，其中若W係N，則p係0或1，及若W係C，則p係1；

及

對於W-(R_4)_p，W係C，p係1及 R_4 係H，或W係N及p係0。

【0088】 在一項實施例中，式I化合物係與SGLT2抑制劑同時投與。

【0089】 在一項實施例中，式I化合物係與SGLT2抑制劑循序投

與。

【0090】 在一項實施例中，式I化合物係與SGLT2抑制劑以單一醫藥組合物投與。

【0091】 在一項實施例中，式I化合物係與SGLT2抑制劑作為不同組合物投與。

【0092】 在一項實施例中，每天給予有需要個體200 mg之2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或等效量之其醫藥上可接受之鹽。

【0093】 在一項實施例中，每天兩次給予有此需要之個體100 mg之2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或等效量之其醫藥上可接受之鹽。

【0094】 在一項實施例中，個體係人類。

【0095】 在一項實施例中，個體係患有2型糖尿病及低HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL及女性低於45 mg/dL)及近期急性冠狀動脈症候群(ACS)(在7至90天之前)之人類。

【0096】 在一項實施例中，個體係患有2型糖尿病之人類。

【0097】 在一項實施例中，個體係患有低HDL膽固醇(即，男性低於40 mg/dL及女性低於45 mg/dL)之人類。

【0098】 在一項實施例中，個體係患有近期ACS(在7至90天之前)之人類。

【0099】 在一項實施例中，個體係正進行司他汀劑療法之人類。

參考文獻

Cannon, C. P.、Blazing, M. A.、Giugliano, R. P.等人，(2015)

Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med, 372(25), 2387-97。

Schwartz, G. G.、Olsson, A. G.及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.等人，(2018) Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med, 379(22), 2097-107。

Zinman, B.、Wanner, C.、Lachin, J. M. 等人，(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.等人，(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.等人，(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. 等人，(2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-357。

實例

實例1：臨床研發

【0100】 在近期完成之臨床第3階段試驗 (BETonMACE；NCT02586155)中評估阿帕貝龍(RVX-208)對患有低HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL及女性低於45 mg/dL)及近期急性冠狀動脈症候群(ACS) (在7至90天之前)之2型糖尿病病患之MACE之影響。所有病患接受高強度司他汀劑治療及其他實證治療。

【0101】 由先前7至90天患有ACS，患有2型糖尿病及低HDL膽固醇 (男性 ≤ 40 mg/dl，女性 ≤ 45 mg/dl)，正接受使用阿托伐司他汀 (atorvastatin)或羅蘇伐司他汀(rosuvastatin)之強化或最大耐受療法之病患 (n = 2425)，以雙盲方式分配接受阿帕貝龍100 mg每天經口投藥兩次或匹配之安慰劑。基線特性包括女性(25%)、作為索引ACS事件之心肌梗塞(74%)、索引ACS之冠狀動脈血管重建(76%)、使用雙重抗血小板療法(87%)及腎素-血管緊張素系統抑制劑(91%)之治療、每分升中位數LDL膽固醇65 mg及中位數HbA1c 7.3%。主要效用度量係首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞或中風之時間。假定包括安慰劑組中每年7%之主要事件率及1.5年之追蹤中位數。追蹤病患直至已發生至少250個主要終點

事件，提供80%功效，偵測到使用阿帕貝龍之主要終點減少30%。

實例2：事後分析

【0102】 在BETonMACE臨床研究中，除使用RVX-208與指定之司他汀劑療法(阿托伐司他汀及羅蘇伐司他汀)及其他指南定義之治療外，對總計N=298個病患(阿帕貝龍治療組中N=150及安慰劑治療組中N=148)投與SGLT2抑制劑(恩帕列淨、達格列淨或卡格列淨)。經隨機分組且在首次發生事件當天之前接受過至少一個劑量之SGLT2治療之病患在確診事件當天作為MACE事件審查。在首次發生事件當天後接受至少一個劑量之SGLT2治療之彼等病患係作為非MACE事件審查及以最後一次接觸之日期用作審查日期。對於在研究期間未接受SGLT2治療之所有病患，首次事件之時間係使用審查個體之隨機分組日期及確診事件之日期或最後一次接觸之日期計算。

【0103】 終點於阿帕貝龍及安慰劑組內之分佈係使用顯著性水平為 $\alpha = 0.05$ 之雙面對數秩檢驗(LRT)比較。累積發生率係顯示為事件率之1-KM (卡普蘭-麥爾(Kaplan-Meier))估值。

狹義MACE

【0104】 圖1至3各比較兩組病患(測試組及對照組)間之狹義MACE (即，作為定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞或中風之多個主要終點之單一複合終點)之累積發生率，其等係如下描述：

- i. 使用SGLT2抑制劑及阿帕貝龍(測試)治療之病患及使用SGLT2抑制劑治療並接受安慰劑(對照)之病患(圖1)；
- ii. 未使用SGLT2抑制劑治療但使用阿帕貝龍(測試)治療之病患及未使用SGLT2抑制劑治療但接受安慰劑(對照)之病患(圖2)；及

iii. 使用阿帕貝龍及SGLT2抑制劑(測試)治療之病患及使用僅阿帕貝龍(對照)治療之病患(圖3)。

【0105】 在圖1中，在病患係使用SGLT2抑制劑治療並接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，存在總計18個主要終點：阿帕貝龍組中5 (3.3%)個及安慰劑組中13 (8.9%)個，表示18個月時阿帕貝龍組中2.7%及安慰劑組中5.4%之卡普蘭-麥爾估計事件率。此意謂18個月時，使用僅SGLT2抑制劑治療之病患具有5.4%之估計之狹義MACE事件率，但當病患係使用阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合治療時，該估計之狹義MACE事件率減半為2.7%。如圖1中繪示，相較於使用單獨SGLT2抑制劑之治療，組合阿帕貝龍及SGLT2抑制劑顯著減少狹義MACE之複合終點，具體言之在任何給定時間下將患有狹義MACE事件之病患之數量減少60% (風險比[HR]，0.40；95% CI，0.16至1.00；P = 0.05)。

【0106】 在圖2中，在病患未使用SGLT2抑制劑治療但接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，存在總計214個主要終點：阿帕貝龍組中111 (10.5%)個及安慰劑組中130 (12.3%)個，表示18個月時阿帕貝龍組中卡普蘭-麥爾估計事件率為8.0%及安慰劑組中為9.8%。此意謂18個月時，使用僅阿帕貝龍治療之病患具有10.5%之估計之狹義MACE事件率，而未使用阿帕貝龍或SGLT2抑制劑治療之病患具有12.3%之估計之狹義MACE事件率。如圖2中繪示，相較於未治療，阿帕貝龍單一療法略微減少狹義MACE之複合終點，具體言之在任何給定時間下將患有狹義MACE事件之病患之數量減少16% (風險比[HR]，0.84；95% CI，0.65至1.08；P = 0.18)。

【0107】 如圖3中繪示，當相較於使用單獨阿帕貝龍治療之病患

時，使用阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合治療之病患針對狹義MACE之複合終點顯示0.47之顯著風險比(95% CI, 0.27至0.81; P = 0.007)。此意謂相較於使用單獨阿帕貝龍之治療，阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合在任何給定時間下將患有狹義MACE事件之病患之數量減少53%。

【0108】總之，相較於未治療，阿帕貝龍單一療法可在任何給定時間下將患有狹義MACE事件之病患之數量減少16% (參見圖2)。因此，出乎意料地，相較於SGLT2單一療法，阿帕貝龍及SGLT2之組合療法在任何給定時間下導致患有狹義MACE事件之病患之數量顯著減少60%。

廣義MACE

【0109】圖4至6各比較與上文針對圖1至3描述相同之兩組病患之間之廣義MACE (即，作為定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞、中風或因心血管疾病(CVD)住院之多個主要終點之單一複合終點)之累積發生率。

【0110】在圖4中，在病患使用SGLT2抑制劑治療並接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於使用單獨SGLT2抑制劑之治療，組合阿帕貝龍及SGLT2抑制劑減少廣義MACE之複合終點(具有趨勢統計意義)，具體言之在任何給定時間下將患有廣義MACE事件之病患之數量減少50% (風險比[HR], 0.50; 95% CI, 0.22至1.11; P = 0.09)。

【0111】在圖5中，在病患未使用SGLT2抑制劑治療但接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於未治療，阿帕貝龍單一療法略微減少廣義MACE之複合終點，具體言之在任何給定時間下將患有廣義MACE事件之病患之數量減少13% (風險比[HR], 0.87; 95% CI, 0.69至1.10; P = 0.25)。

【0112】如圖6中繪示，當相較於使用單獨阿帕貝龍治療之病患時，使用阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合治療之病患針對廣義MACE之複合終點顯示0.54之顯著風險比(95% CI, 0.33至0.89; P = 0.02)。此意謂相較於使用單獨阿帕貝龍之治療，阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合在任何給定時間下將患有廣義MACE事件之病患之數量減少46%。

【0113】總之，鑒於相較於未治療，儘管阿帕貝龍單一療法在任何給定時間下將患有廣義MACE事件之病患之數量適度減少13%之適度能力(參見圖5)，但令人驚訝且出乎意料地，相較於SGLT2單一療法，阿帕貝龍及SGLT2之組合療法在任何給定時間下將患有廣義MACE事件之病患之數量顯著減少50%。

非致命性心肌梗塞

【0114】圖7至9各比較與上文針對圖1至3描述相同之兩組病患之間之非致命性心肌梗塞之累積發生率。

【0115】在圖7中，在病患係使用SGLT2抑制劑治療並接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於使用單獨SGLT2抑制劑之治療，組合阿帕貝龍及SGLT2抑制劑顯著減少非致命性心肌梗塞之終點，具體言之在任何給定時間下將患有非致命性心肌梗塞事件之病患之數量減少69% (風險比[HR], 0.31; 95% CI, 0.11至0.88; P = 0.03)。

【0116】在圖8中，在病患未使用SGLT2抑制劑治療但接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於未治療，阿帕貝龍單一療法減少非致命性心肌梗塞之終點，具體言之在任何給定時間下將患有非致命性心肌梗塞事件之病患之數量減少15% (風險比[HR], 0.85; 95% CI, 0.61至1.17; P = 0.31)。

【0117】如圖9中繪示，當相較於使用單獨阿帕貝龍治療之病患時，使用阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合治療之病患針對非致命性心肌梗塞之終點顯示0.47之顯著風險比(95% CI, 0.33至0.89; P = 0.03)。此意謂相較於使用單獨阿帕貝龍之治療，阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合在任何給定時間下將患有非致命性心肌梗塞事件之病患之數量減少53%。

【0118】總之，鑑於相較於未治療，阿帕貝龍單一療法在任何給定時間下將患有非致命性心肌梗塞事件之病患之數量適度減少15% (參見圖8)，因此出乎意料地，相較於SGLT2單一療法，阿帕貝龍及SGLT2之組合療法在任何給定時間下將患有非致命性心肌梗塞事件之病患之數量顯著減少69%。

心血管死亡

【0119】圖10至12各比較與上文針對圖1至3描述相同之兩組病患之間之心血管死亡之累積發生率。

【0120】在圖10中，在病患係使用SGLT2抑制劑治療並接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於使用單獨SGLT2抑制劑之治療，組合阿帕貝龍及SGLT2抑制劑顯著減少心血管死亡之終點，具體言之在任何給定時間下將患有心血管死亡事件之病患之數量減少60% (風險比[HR]，0.40; 95% CI, 0.06至2.88; P = 0.36)。

【0121】在圖11中，在病患未使用SGLT2抑制劑治療但接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於未治療，阿帕貝龍單一療法減少心血管死亡之終點，具體言之在任何給定時間下將患有心血管死亡事件之病患之數量減少16% (風險比[HR]，0.84; 95% CI, 0.56至1.25; P = 0.39)。

【0122】如圖12中繪示，當相較於使用單獨阿帕貝龍治療之病患

時，使用阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合治療之病患針對心血管死亡之終點顯示0.39之顯著風險比(95% CI, 0.16至0.95; P = 0.04)。此意謂相較於使用單獨阿帕貝龍之治療，阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合在任何給定時間下將患有心血管死亡事件之病患之數量減少61%。

【0123】總之，鑑於相較於接受僅安慰劑之病患，阿帕貝龍單一療法在任何給定時間下將患有心血管死亡事件之病患之數量適度減少16% (參見圖11)，出乎意料地，相較於SGLT2單一療法，阿帕貝龍及SGLT2之組合療法導致在任何給定時間下將患有非致命性心肌梗塞事件之病患之數量顯著減少60%。

因心血管疾病住院

【0124】圖13至15各比較與上文針對圖1至3描述相同之兩組病患之間之因心血管疾病住院之累積發生率。

【0125】在圖13中，在病患係使用SGLT2抑制劑治療並接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於使用單獨SGLT2抑制劑之治療，組合阿帕貝龍及SGLT2抑制劑顯著減少因心血管疾病住院之終點，具體言之在任何給定時間下將因心血管疾病事件住院之病患之數量減少52% (風險比[HR], 0.48; 95% CI, 0.18至1.27; P = 0.14)。

【0126】在圖14中，在病患未使用SGLT2抑制劑治療但接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於未治療，阿帕貝龍單一療法略微減少因心血管疾病住院之終點，具體言之在任何給定時間下將因心血管疾病事件住院之病患之數量減少13% (風險比[HR], 0.87; 95% CI, 0.60至1.27; P = 0.47)。

【0127】如圖15中繪示，當相較於使用單獨阿帕貝龍治療之病患

時，使用阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合治療之病患針對因心血管疾病住院之終點顯示0.70之顯著風險比(95% CI，0.32至1.52；P = 0.37)。此意謂相較於使用單獨阿帕貝龍之治療，阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合在任何給定時間下將因心血管疾病事件住院之病患之數量減少30%。

【0128】 總之，鑑於相較於未治療，阿帕貝龍單一療法在任何給定時間下將因心血管疾病事件住院之病患之數量減少13% (參見圖14)，因此出乎意料地，相較於SGLT2單一療法，阿帕貝龍及SGLT2之組合療法在任何給定時間下將因心血管疾病事件住院之病患之數量顯著減少52%。

因鬱血性心力衰竭住院

【0129】 圖16至18各比較與上文針對圖1至3描述相同之兩組病患之間之因鬱血性心力衰竭住院之累積發生率。

【0130】 在圖16中，在病患係使用SGLT2抑制劑治療並接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於使用單獨SGLT2抑制劑之治療，組合阿帕貝龍及SGLT2抑制劑顯著減少因鬱血性心力衰竭住院之終點，具體言之在任何給定時間下將因鬱血性心力衰竭事件住院之病患之數量減少51% (風險比[HR]，0.49；95% CI，0.05至4.73；P = 0.54)。

【0131】 在圖17中，在病患未使用SGLT2抑制劑治療但接受阿帕貝龍或安慰劑之情況下，可見相較於未治療，阿帕貝龍單一療法減少因鬱血性心力衰竭住院之終點，具體言之在任何給定時間下將因鬱血性心力衰竭事件住院之病患之數量減少39% (風險比[HR]，0.61；95% CI，0.38至0.97；P = 0.04)。

【0132】 如圖18中繪示，當相較於使用單獨阿帕貝龍治療之病患，使用阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合治療之病患針對因鬱血性心力衰竭住

院之終點顯示0.44之風險比(95% CI, 0.14至1.33; P = 0.14)。此意謂相較於使用單獨阿帕貝龍之治療，阿帕貝龍及SGLT2抑制劑之組合在任何給定時間下將因鬱血性心力衰竭事件住院之病患之數量減少56%。

【0133】總之，鑑於相較於接受僅安慰劑之病患，阿帕貝龍單一療法可在任何給定時間下將因鬱血性心力衰竭事件住院之病患之數量僅減少39% (參見圖17)，因此出乎意料地，相較於SGLT2單一療法，阿帕貝龍及SGLT2之組合療法可在任何給定時間下將因鬱血性心力衰竭事件住院之病患之數量顯著減少51%。

【發明申請專利範圍】**【請求項1】**

一種2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物於製備藥物之用途，該藥物係與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑組合使用，以用於有需要個體以治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE)，其中該個體已接受司他汀劑療法。

【請求項2】

一種2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物於製備藥物之用途，該藥物係與鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑組合使用，以用於有需要個體以治療及/或預防MACE之任何個別組分，其中該個體已接受司他汀劑療法，進一步其中該MACE之個別組分係選自心血管死亡、非致命性心肌梗塞、因心血管疾病(CVD)事件住院及中風。

【請求項3】

一種鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑於製備藥物之用途，該藥物係與2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物組合使用，以用於有需要個體以治療及/或預防主要不良心血管事件(MACE)，其中該個體已接受司他汀劑療法。

【請求項4】

一種鈉-葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT2)抑制劑於製備藥物之用途，該藥

物係與2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或水合物組合使用，以用於有需要個體以治療及/或預防MACE之任何個別組分，其中該個體已接受司他汀劑療法，進一步其中該MACE之個別組分係選自心血管死亡、非致命性心肌梗塞、因心血管疾病(CVD)事件住院及中風。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或其醫藥上可接受之鹽係以以下之劑量存在：向個體投與每日劑量200 mg之2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或等量之其醫藥上可接受之鹽。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或其醫藥上可接受之鹽係以以下之劑量存在：向個體投與100 mg之2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮或等量之其醫藥上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該SGLT2抑制劑係選自恩帕列淨(empagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、雷莫列淨(remogliflozin)、依普列淨(ipragliflozin)、HM41322及達格列淨(dapagliflozin)。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該SGLT2抑制劑係選自貝格列

淨(bexagliflozin)、埃格列淨(ertugliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)、葡
格列淨(luseogliflozin)及托格列淨(tofogliflozin)。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該個體係人類。

【請求項10】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該個體係患有2型糖尿病及低
HDL膽固醇(男性低於40 mg/dL及女性低於45 mg/dL)及近期急性冠狀動
脈症候群(ACS) (在7至90天之前)之人類。

【請求項11】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該MACE係選自非致命性心肌
梗塞、心血管死亡、中風及因心血管疾病事件住院。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該心血管疾病事件係鬱血性心力衰竭。

【請求項13】

如請求項11之用途，其中因心血管疾病事件住院係因鬱血性心力衰
竭住院。

【請求項14】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該MACE係選自非致命性心肌
梗塞、心血管死亡及中風。

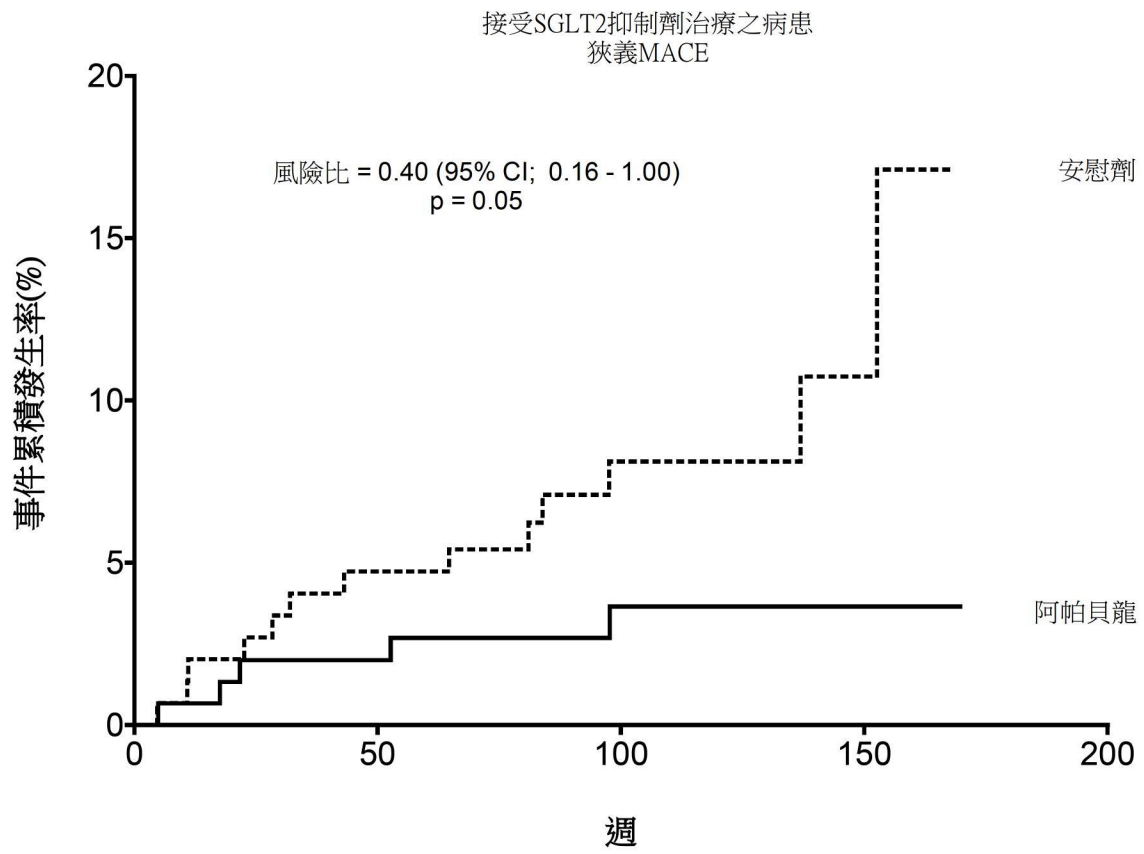
【請求項15】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二
甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮係與該SGLT2抑制劑作為不同組
合物投與。

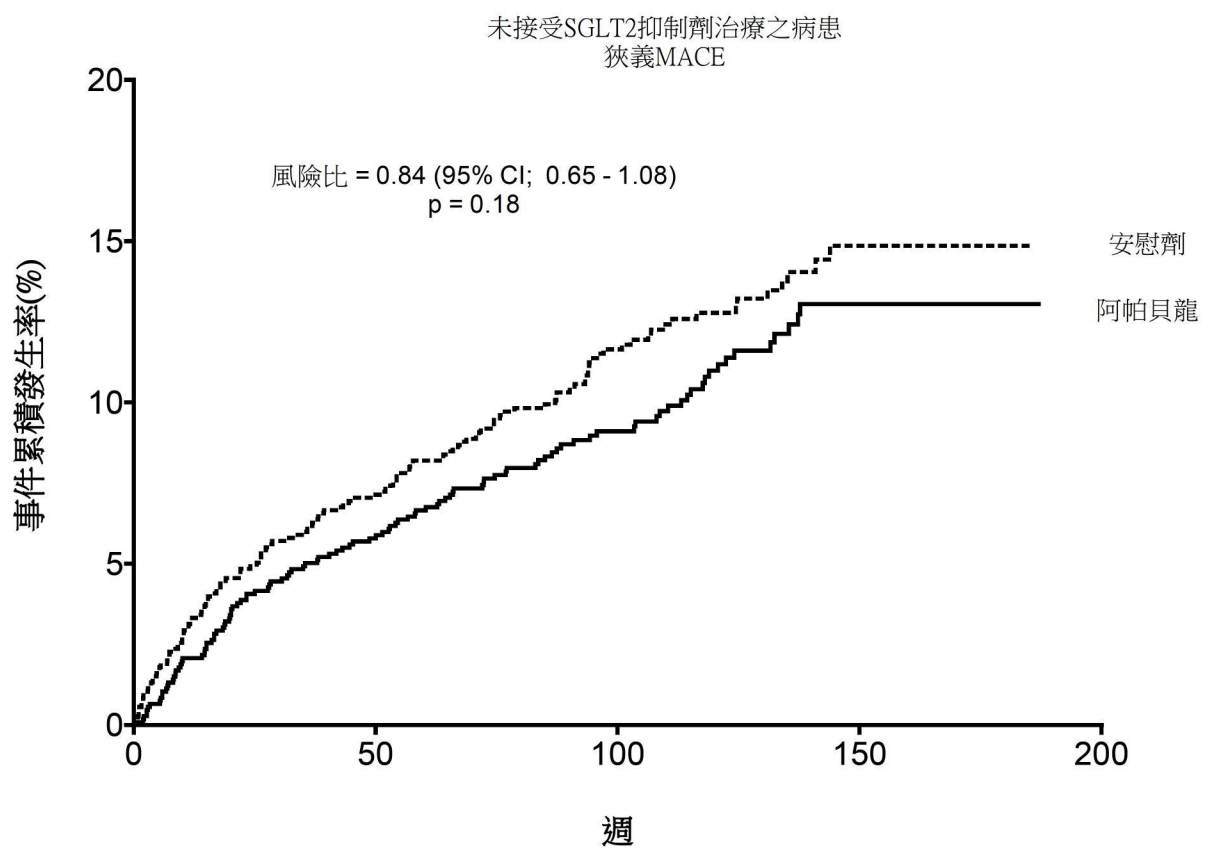
【請求項16】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該2-(4-(2-羥基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮係與該SGLT2抑制劑作為單一組合物投與。

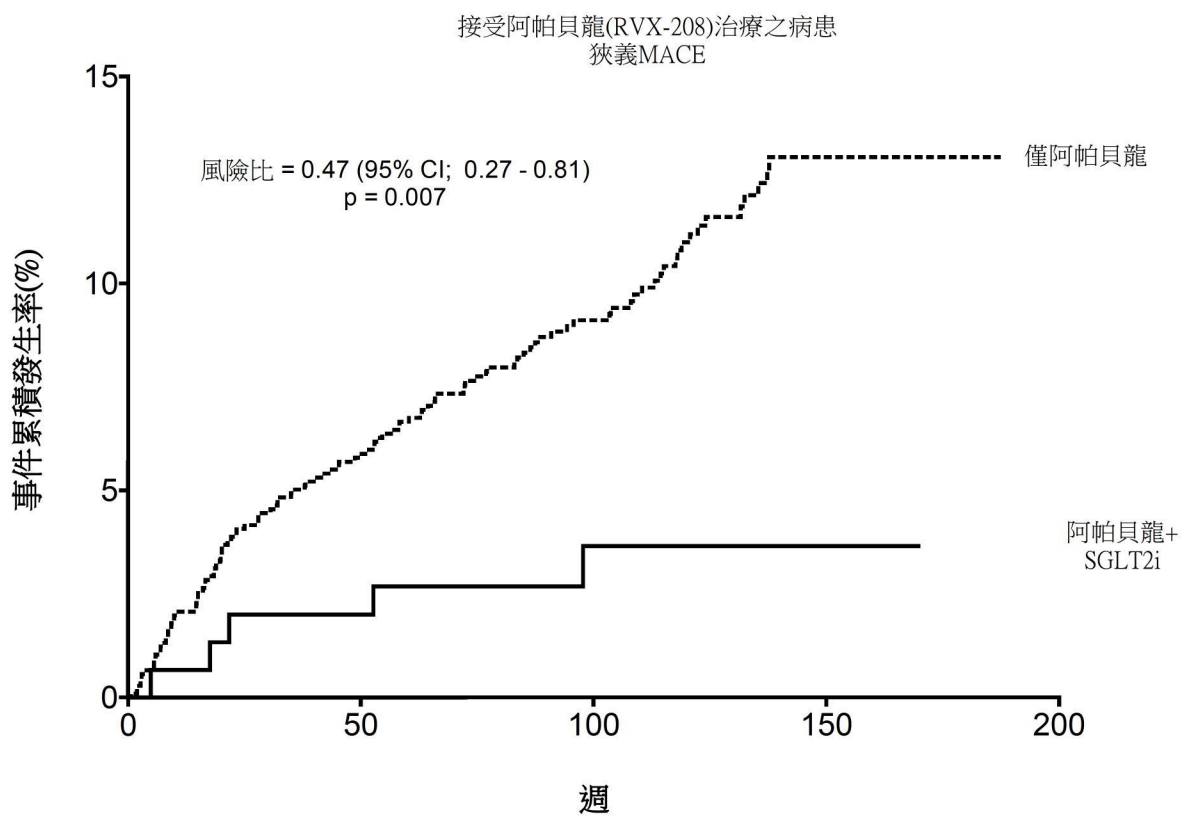
【發明圖式】



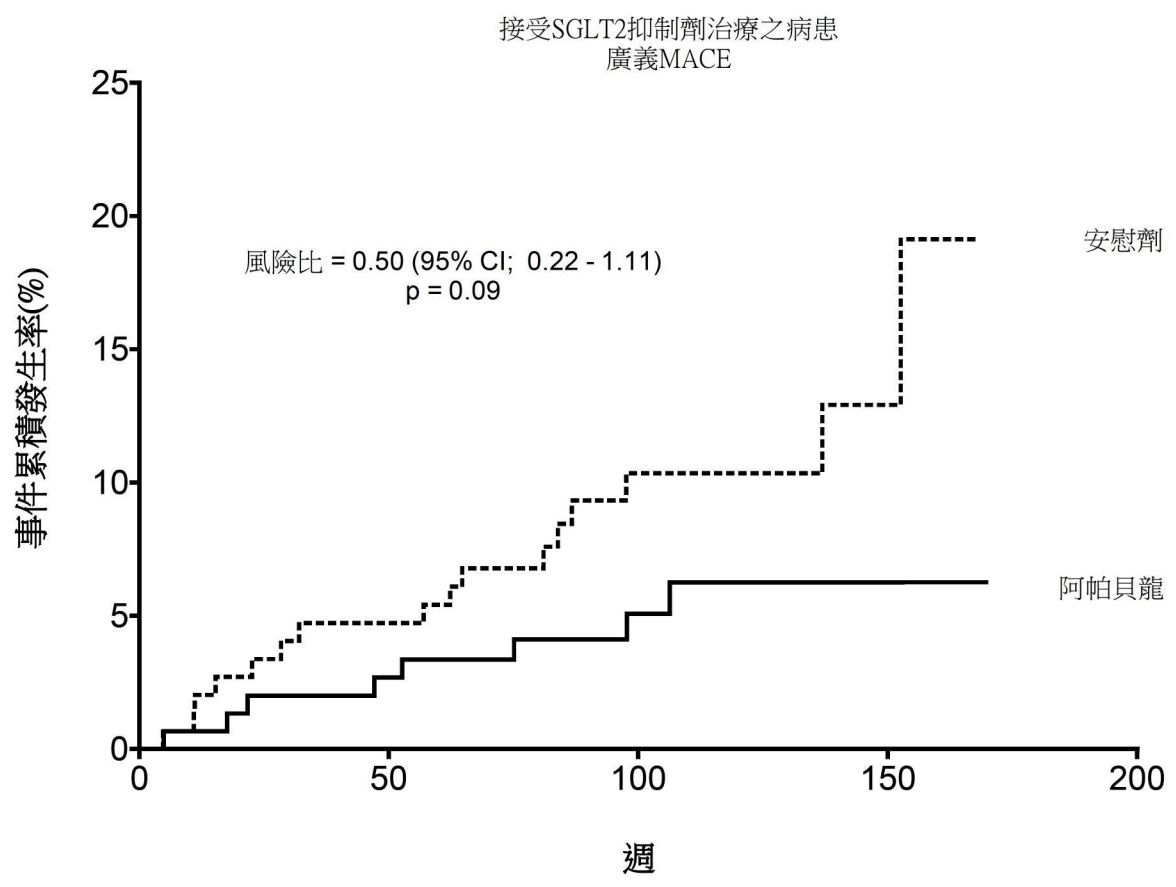
【圖1】



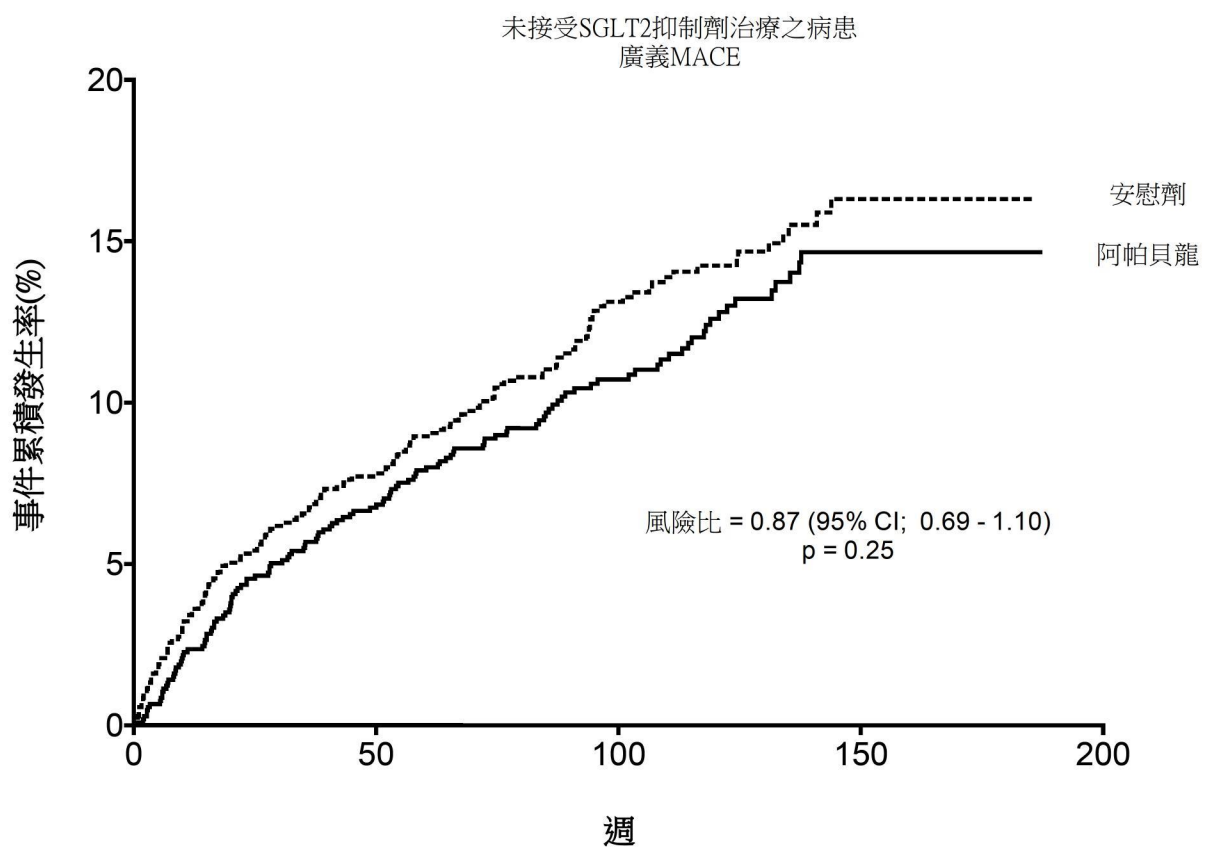
【圖2】



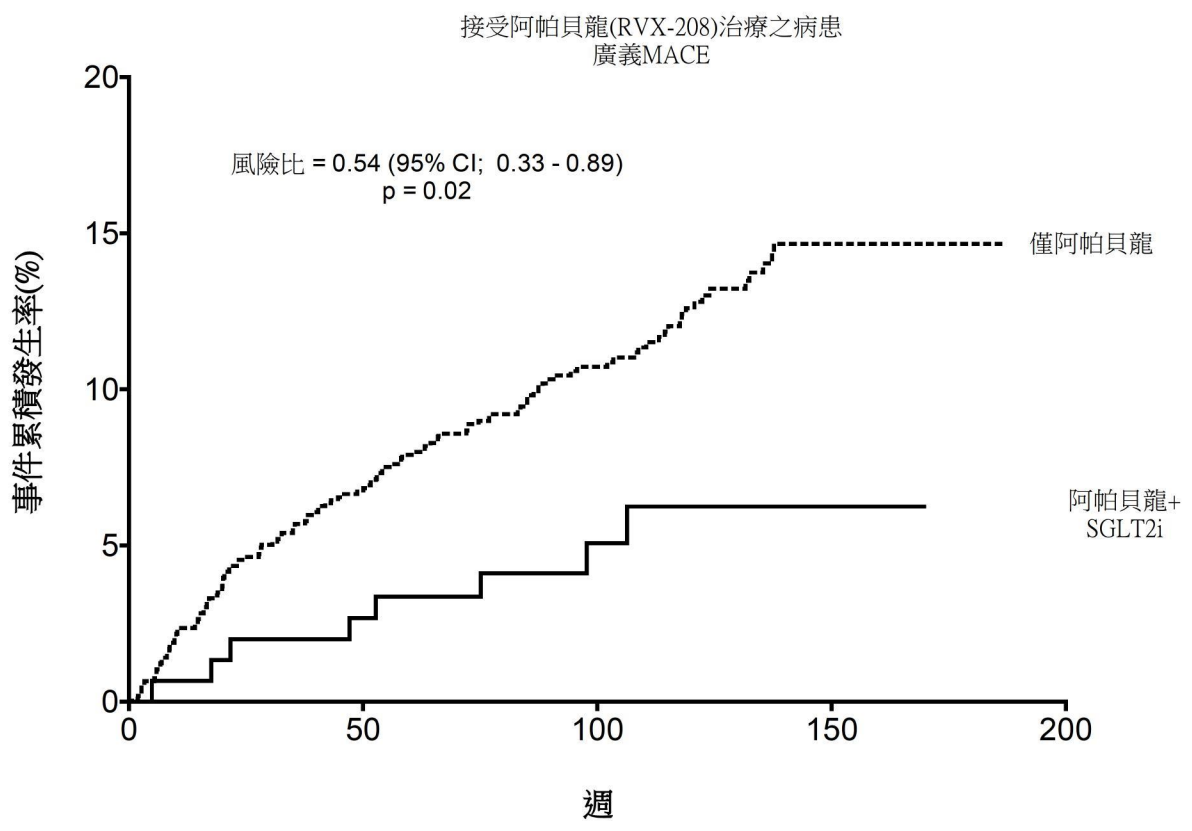
【圖3】



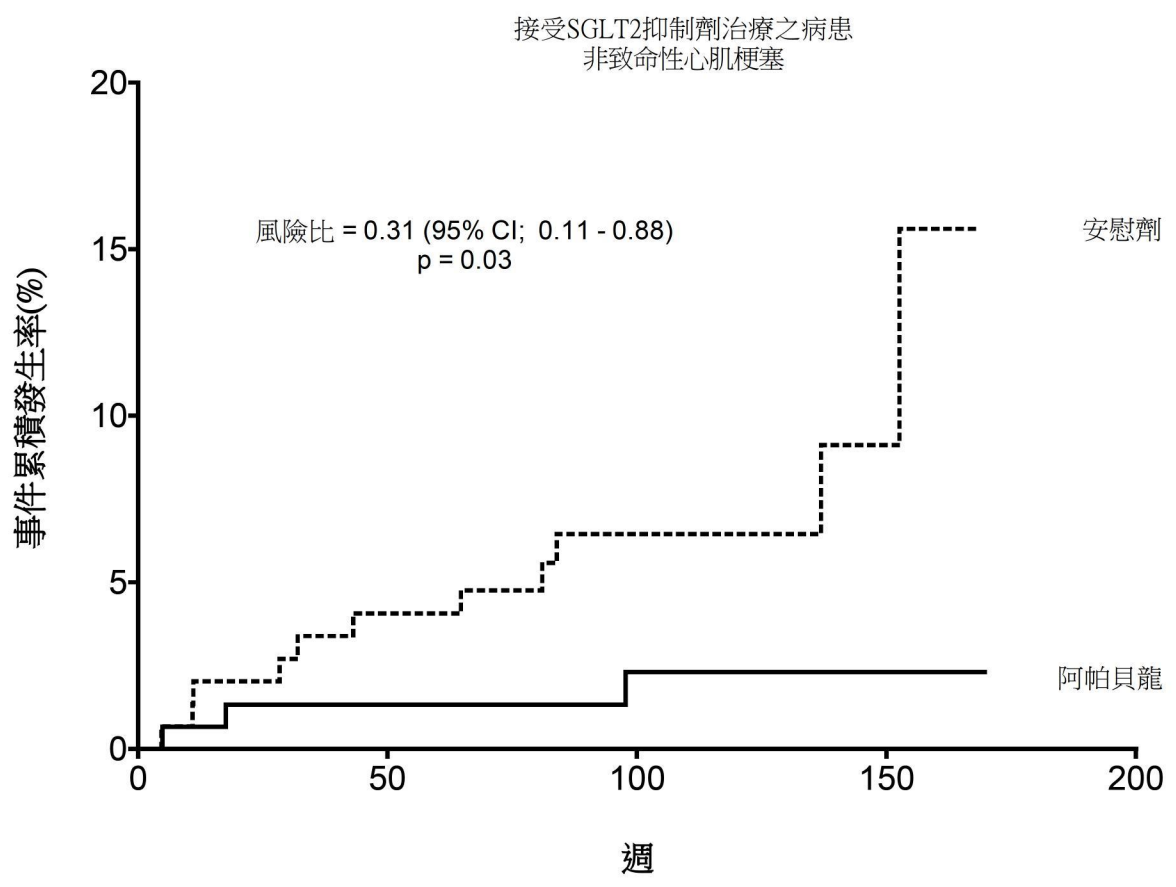
【圖4】



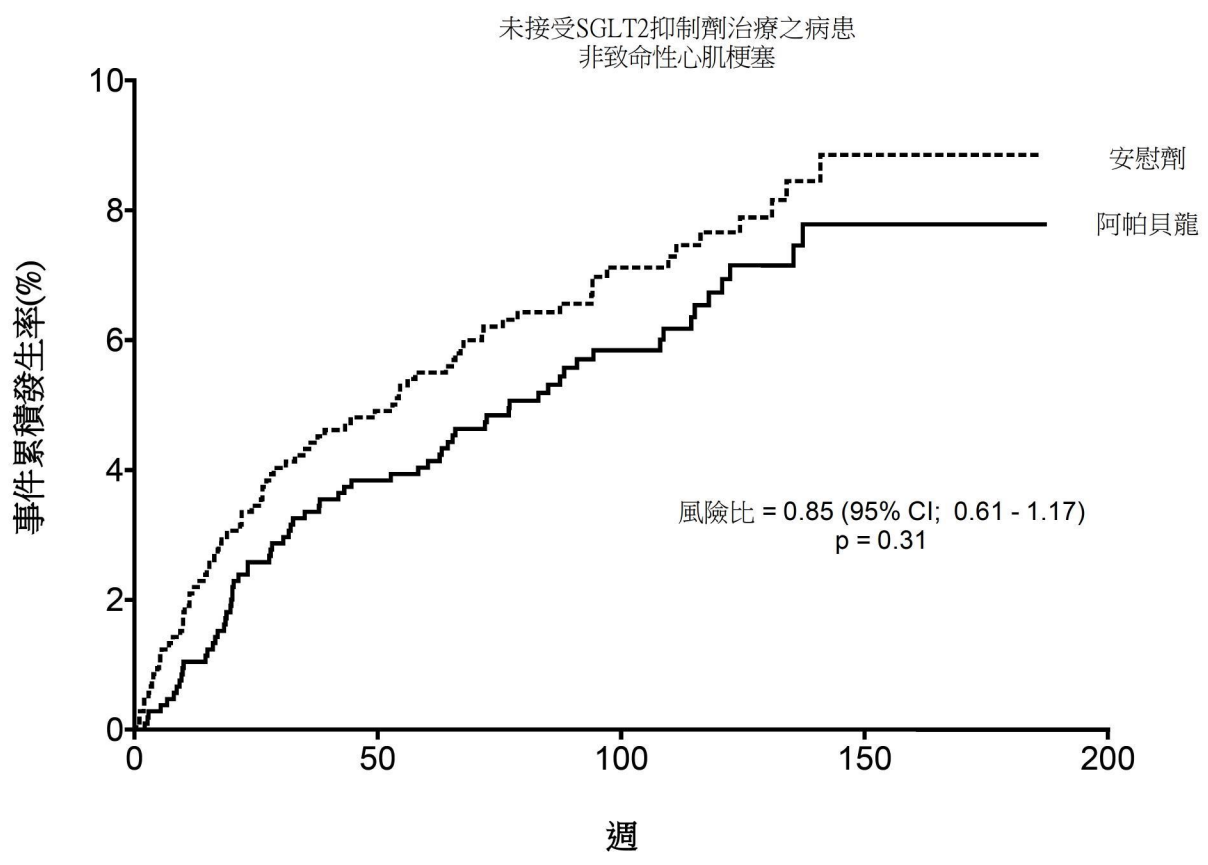
【圖5】



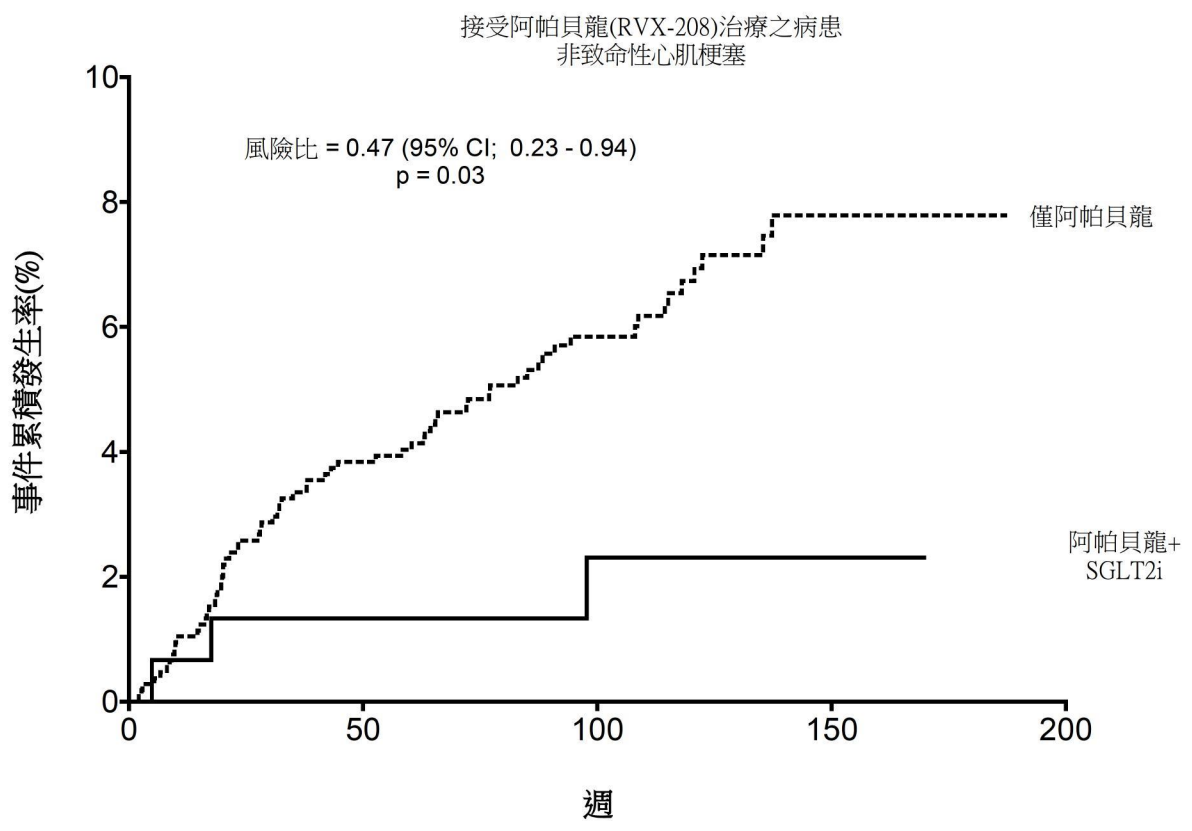
【圖6】



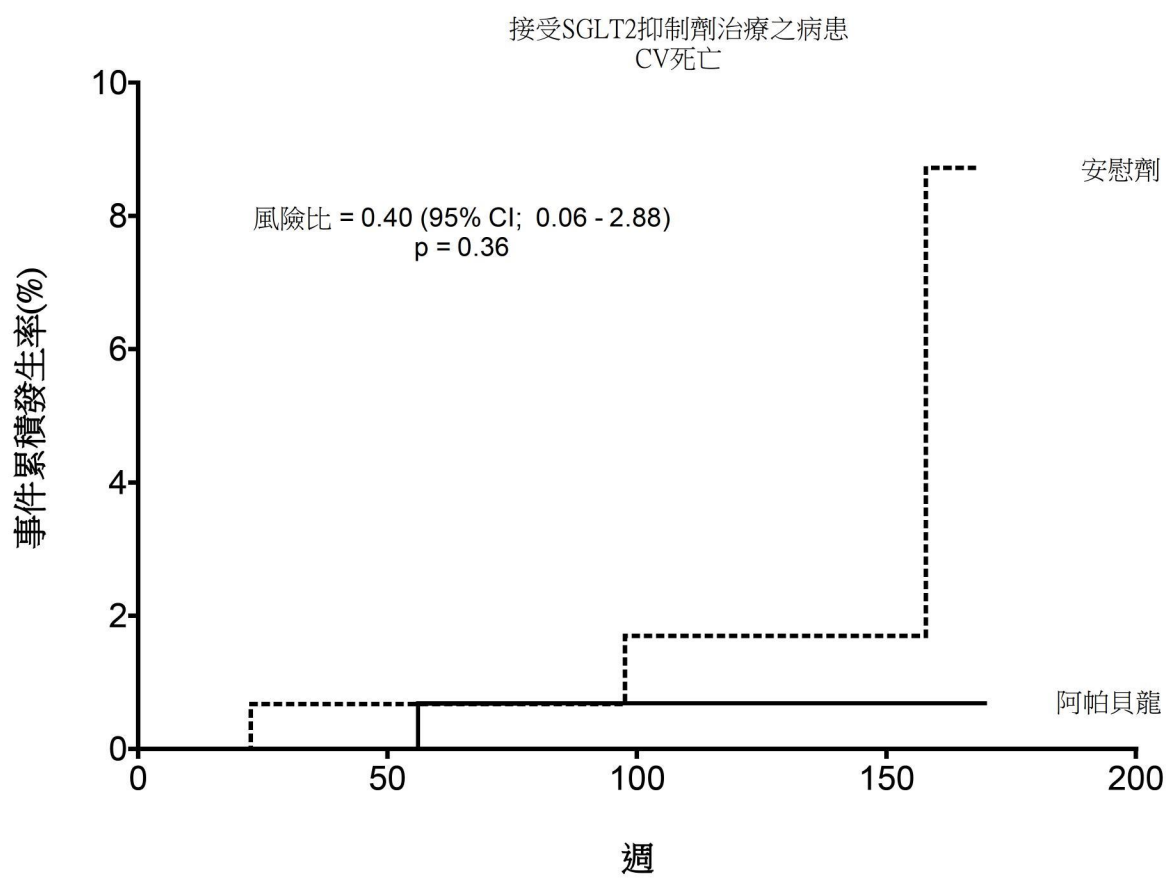
【圖7】



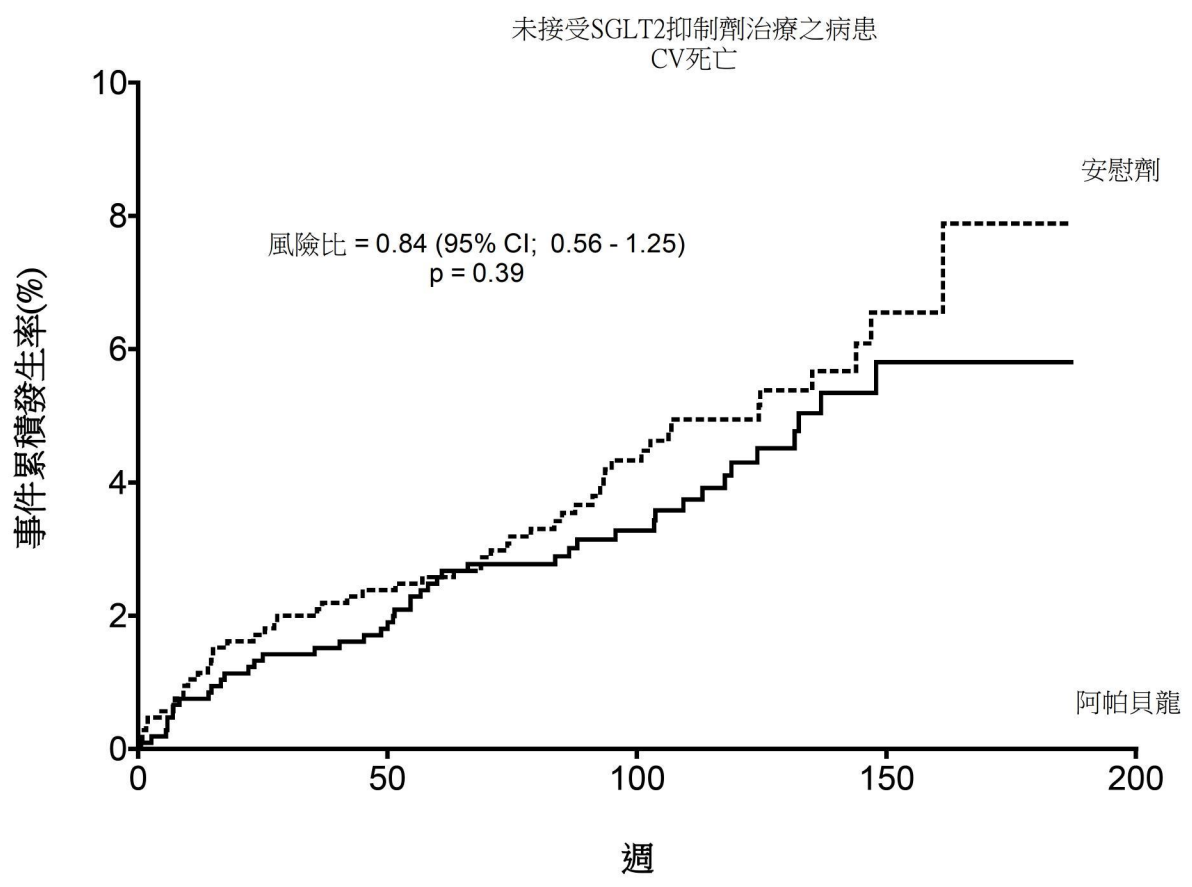
【圖8】



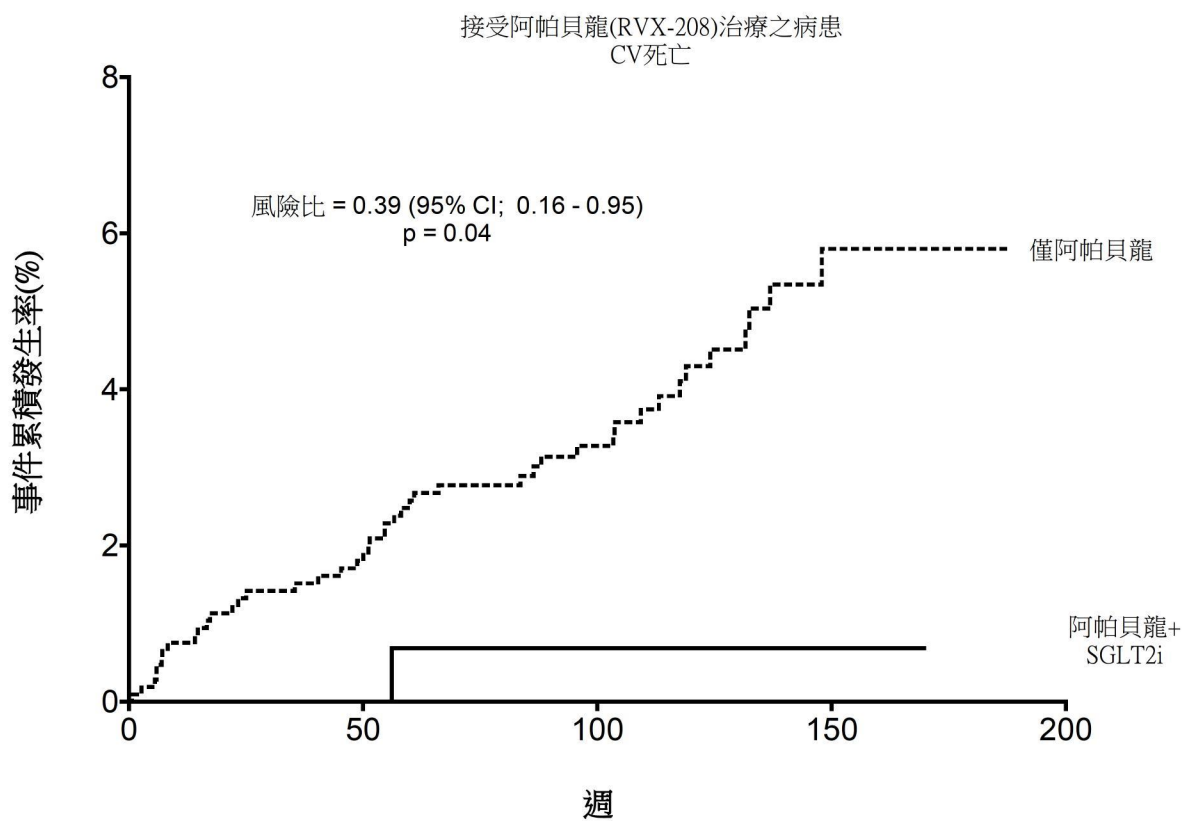
【圖9】



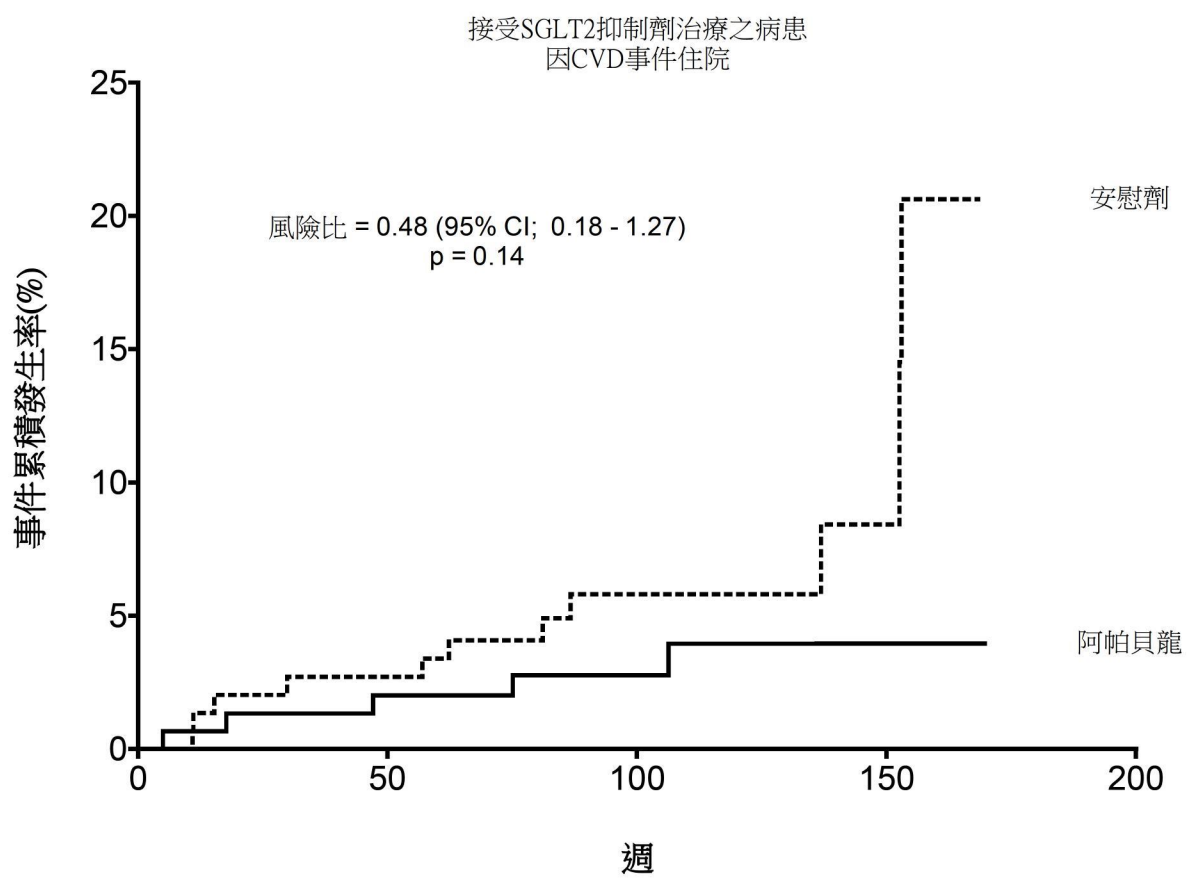
【圖10】



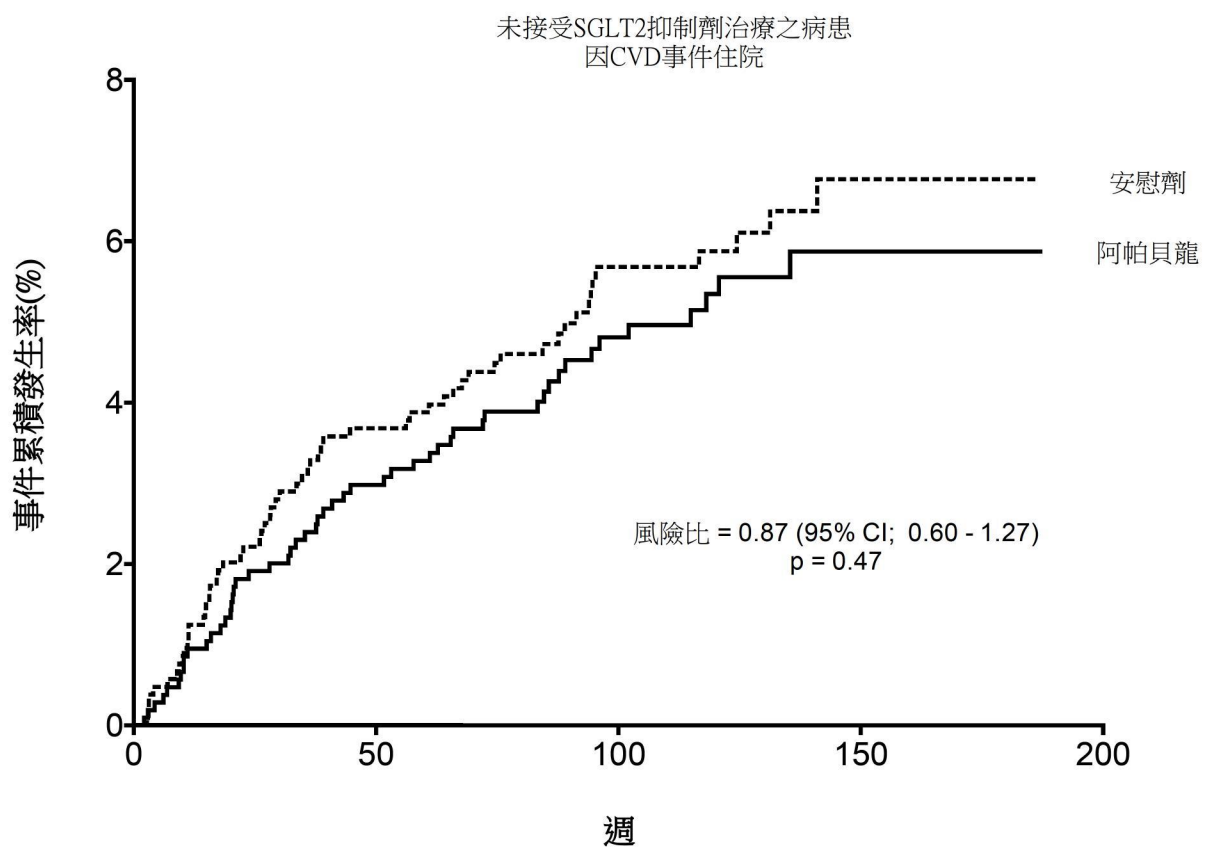
【圖11】



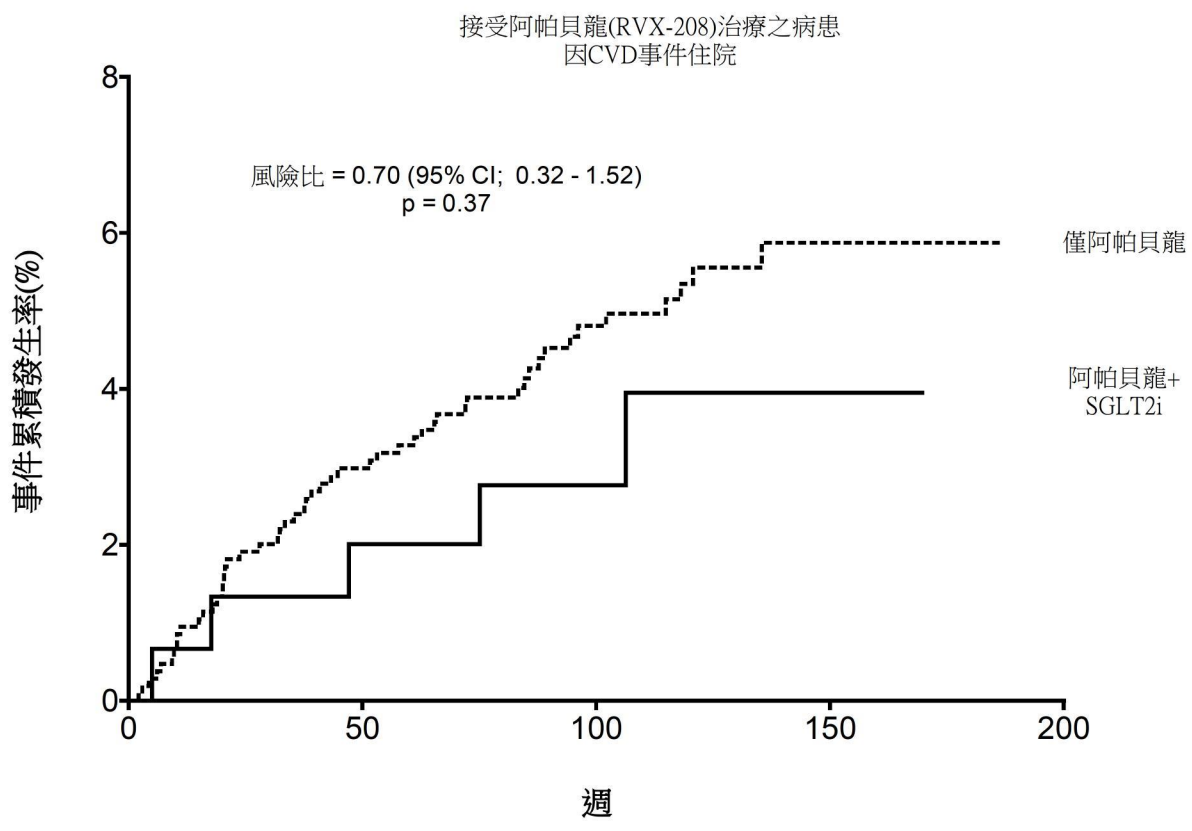
【圖12】



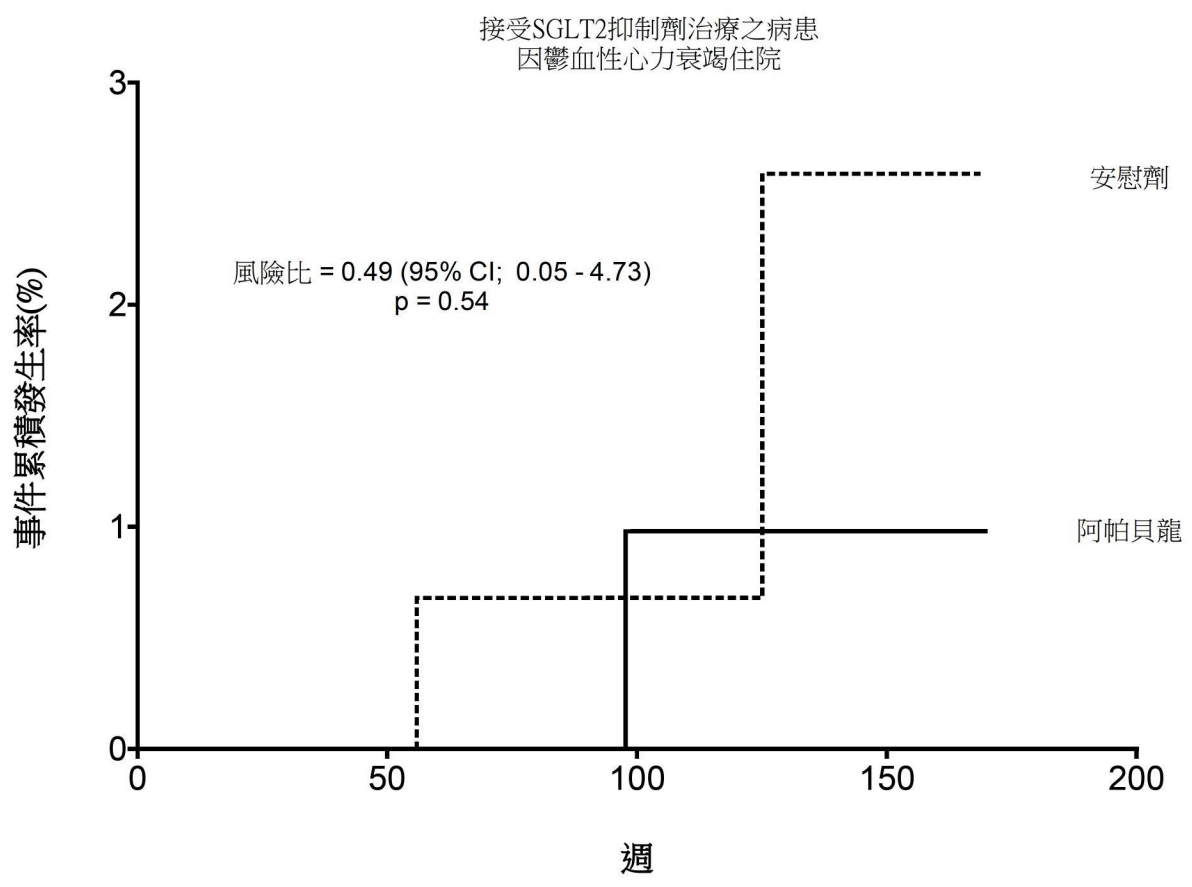
【圖13】



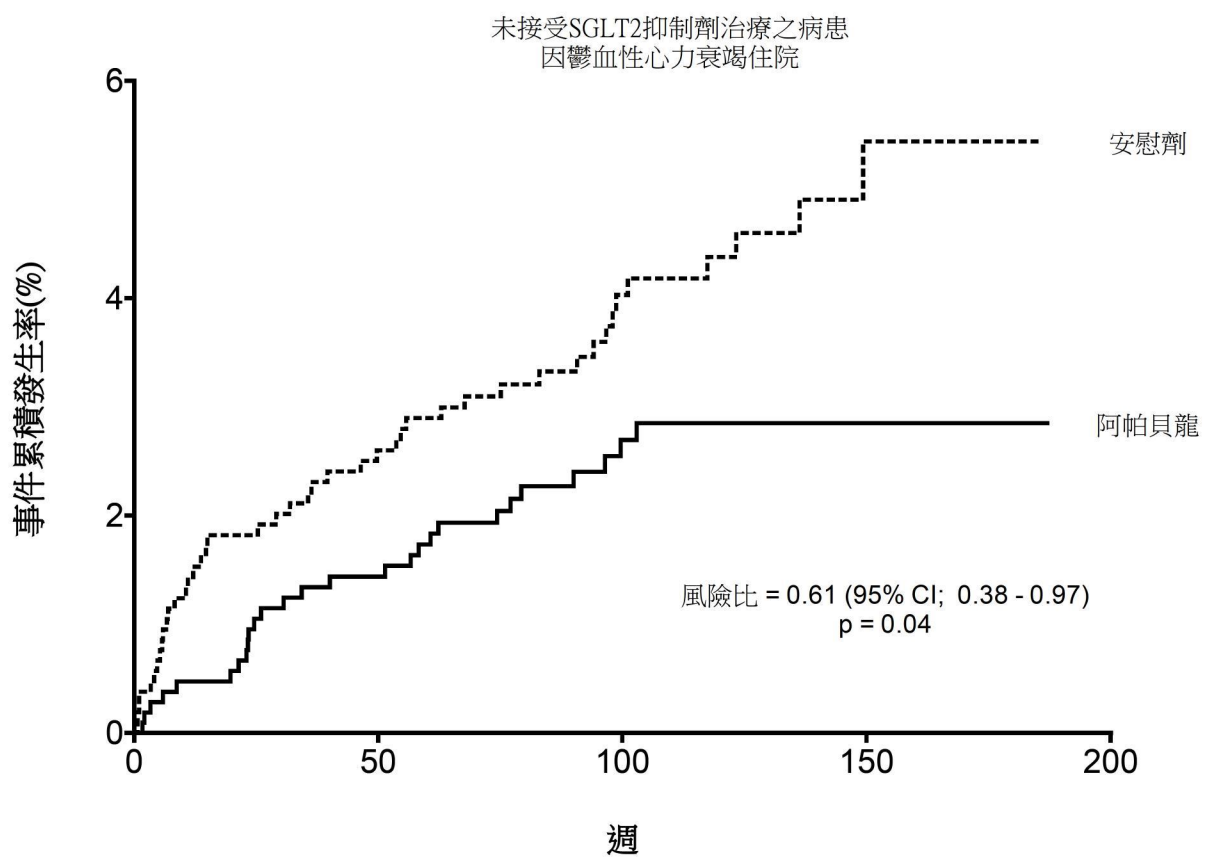
【圖14】



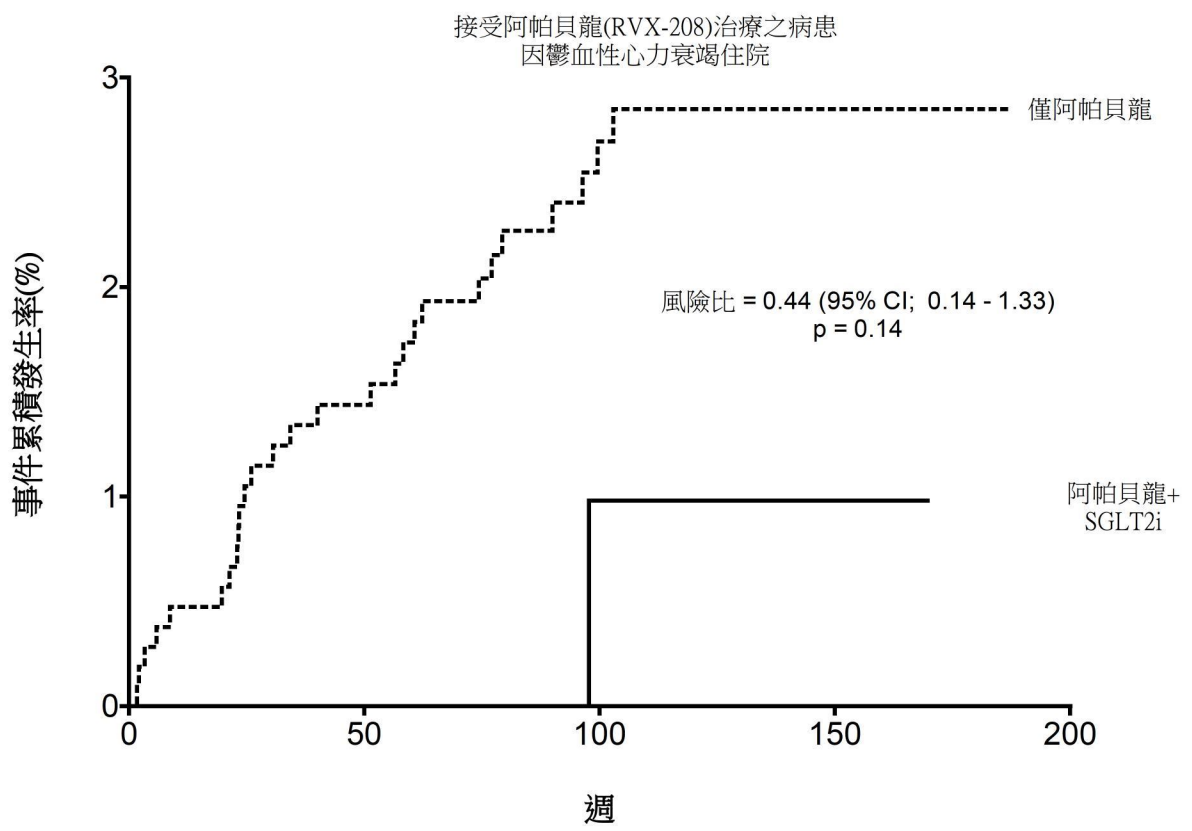
【圖15】



【圖16】



【圖17】



【圖18】