(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115003306 A
(43)申请公布日 2022.09.02

(21)申请号 202180008640.5
(22)申请日 2021.01.07
(30)优先权数据
62/958,474 2020.01.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/000006 2021.01.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/140418 EN 2021.07.15
(71)申请人 雷斯韦洛吉克斯公司
地址 加拿大艾伯塔
(72)发明人 K·E·莱贝达 C·R·A·哈利迪 A·N·卡恩
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 安佩东 黄革生
(51)Int.Cl.
*A61K 31/517*(2006.01)
*C07D 209/52*(2006.01)
*C07D 239/91*(2006.01)
*C07D 401/04*(2006.01)
*C07D 417/14*(2006.01)
*C07D 473/06*(2006.01)
*C07D 487/04*(2006.01)
*A61K 31/40*(2006.01)
*A61K 31/403*(2006.01)
*A61K 31/427*(2006.01)
*A61K 31/4985*(2006.01)
*A61K 31/513*(2006.01)
*A61K 31/522*(2006.01)
*A61K 38/095*(2006.01)
*A61P 9/00*(2006.01)
*A61P 9/10*(2006.01)
*C07D 207/16*(2006.01)

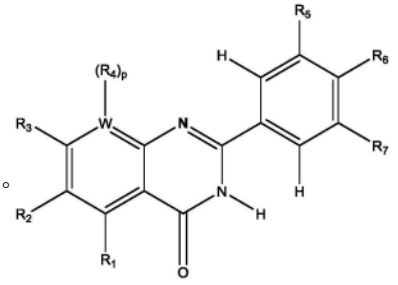
权利要求书3页 说明书16页 附图15页

(54)发明名称

# 用BET溴结构域抑制剂和二肽基肽酶4抑制剂的组合治疗和/或预防主要不良心血管事件(MACE)的方法

(57)摘要

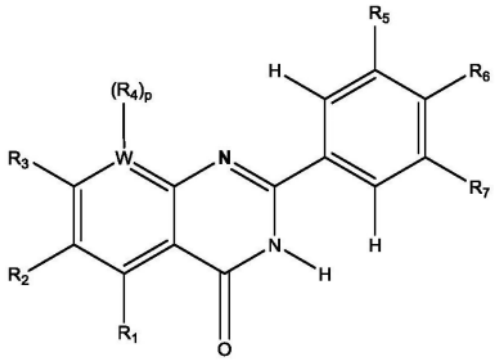
本文描述了用于通过向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合来治疗和/或预防主要不良心血管事件(MACE)的方法,其中式(I)的变量如本文所定义。



式I

CN 115003306 A

1.一种用于治疗和/或预防主要不良心血管事件(MACE)的方法,所述方法包括向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物,其中:



式I

$R_1$和$R_3$各自独立地选自烷氧基、烷基、氨基、卤素和氢;

$R_2$选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、卤素和氢;

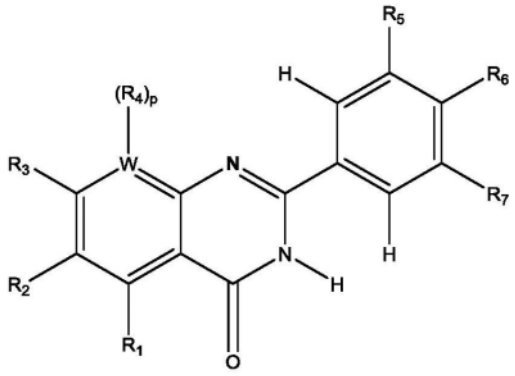
$R_5$和$R_7$各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢;

$R_6$选自氨基、酰胺、烷基、氢、羟基、哌嗪基和烷氧基;

W选自C和N,其中如果W是N,则p是0或1,并且如果W是C,则p是1;并且

对于W-$(R_4)_p$,W是C,p是1并且$R_4$是H,或W是N并且p是0。

2.一种用于治疗和/或预防MACE的任何单独组成部分的方法,所述方法包括向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物,其中:



式I

$R_1$和$R_3$各自独立地选自烷氧基、烷基、氨基、卤素和氢;

$R_2$选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、卤素和氢;

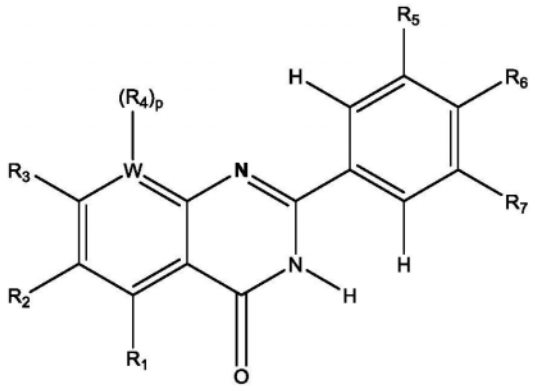
$R_5$和$R_7$各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢;

$R_6$选自氨基、酰胺、烷基、氢、羟基、哌嗪基和烷氧基;

W选自C和N,其中如果W是N,则p是0或1,并且如果W是C,则p是1;并且

对于W-$(R_4)_p$,W是C,p是1并且$R_4$是H,或W是N并且p是0。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述式I化合物选自式Ia化合物:




式 Ia

或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物，

其中：

$R_1$和$R_3$各自独立地选自烷氧基、烷基和氢；

$R_2$选自烷氧基、烷基和氢；

$R_5$和$R_7$各自独立地选自烷基、烷氧基和氢；

$R_6$选自烷基、羟基和烷氧基；

W选自C和N，其中如果W是N，则p是0或1，并且如果W是C，则p是1；并且

对于$W-(R_4)_p$，W是C，p是1并且$R_4$是H，或W是N并且p是0。

4.根据权利要求1到3中任一项所述的方法，其中所述式I或式Ia化合物是2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1到4中任一项所述的方法，其包括以200mg的每日剂量向有需要的个体施用2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮或等效量的其药学上可接受的盐。

6.根据权利要求5所述的方法，其中每日两次向有需要的个体施用100mg2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮或等效量的其药学上可接受的盐。

7.根据权利要求1到6中任一项所述的方法，其中所述DPP-4抑制剂选自阿格列汀(alogliptin)、利格列汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、替格列汀(teneligliptin)和维达列汀(vildagliptin)。

8.根据权利要求1到7中任一项所述的方法，其中所述个体是人。

9.根据权利要求1到8中任一项所述的方法，其中所述个体是患有2型糖尿病和低HDL胆固醇(男性低于40mg/dL，女性低于45mg/dL)以及近期急性冠状动脉综合征(ACS)的人。

10.根据权利要求1到9中任一项所述的方法，其中所述个体正在接受他汀疗法。

11.根据权利要求1到10中任一项所述的方法，其中所述MACE选自非致死性心肌梗塞、心血管死亡、中风和因心血管疾病事件而住院。

12.根据权利要求11所述的方法，其中所述心血管疾病事件是充血性心力衰竭。

13.根据权利要求11所述的方法，其中所述因心血管疾病事件而住院是因充血性心力衰竭而住院。

14.根据权利要求1到10中任一项所述的方法,其中所述MACE选自非致死性心肌梗塞、心血管死亡和中风。

# 用BET溴结构域抑制剂和二肽基肽酶4抑制剂的组合治疗和/或预防主要不良心血管事件(MACE)的方法

[0001] 本申请要求于2020年1月8日提交的美国临时申请第62/958,474号的优先权权益，所述美国临时申请的全部公开内容通过引用并入本文。

[0002] 本公开涉及通过向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的组合来治疗和/或预防主要不良心血管事件(MACE)(包含非致死性心肌梗塞、心血管死亡、中风和因心血管疾病(CVD)事件而住院)的方法。

[0003] 尽管使用了包含及时冠状动脉血运重建术、双联抗血小板疗法和强化降脂疗法在内的现代循证疗法，但在急性冠状动脉综合征(ACS)后，主要不良心血管事件(MACE)仍高频率复发。患有2型糖尿病(T2DM)的患者具有特定的高风险，并且代表约三分之一的ACS病例(Cannon等人2015;Schwartz等人2013;Schwartz等人2018)。二肽基肽酶4或DPP-4抑制剂是一类抑制酶DPP-4的口服糖尿病药物。这些疗法通过抑制肠促胰岛素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)的降解而起作用，并且因此可以潜在地通过多重效应影响葡萄糖调节(Thornberry和Gallwitz.2009)。在患有既定心血管疾病、糖尿病、慢性肾病和ACS的患者中，DPP-4抑制治疗已表现出心血管相关病症风险的非劣效性风险(Rosenstock等人2019;Green等人2015;Scirica等人2013;White等人2013)。然而，尚未表明DPP-4抑制剂可减少患有近期ACS的患者的MACE，并且此群体仍存在巨大的残余风险。最好的情况下，已表明，DPP-4抑制剂在评估DPP-4抑制剂的心血管安全性的临床试验中对MACE具有中性效应。例如，SAVOR-TIMI-53和EXAMINE表明，沙格列汀(saxagliptin)和阿格列汀(alogliptin)对心血管死亡、心肌梗塞或缺血性中风的3点MACE复合结果具有中性效应。类似地，在评估西格列汀(sitagliptin)的安全性的TECOS试验中，发现DPP-4抑制剂在3点[风险比(HR)0.99;95％置信区间(CI)0.89-1.10)和4点(HR 0.98;95％CI 0.89-1.08)MACE复合结果两者方面均不劣于安慰剂(Karagiannis等人2015)。

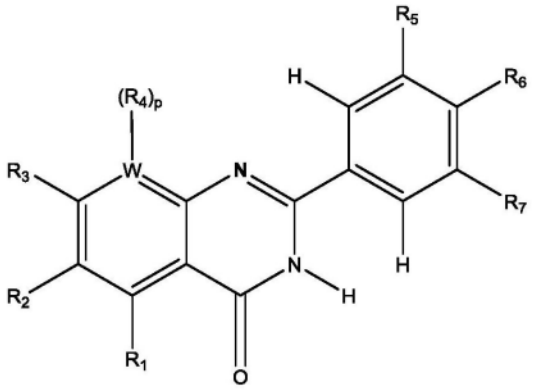
[0004] 阿贝他酮(apabetalone,RVX-208或RVX000222)是与超末端(BET)蛋白(例如，BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)的第二溴结构域选择性结合以预防BET蛋白易位并且由此抑制驱动慢性疾病的基因的转录的同类首创溴结构域和BET抑制剂(BETi)。最近完成的临床3期试验(BETonMACE;NCT02586155)在患有低HDL胆固醇(男性低于40mg/dL，女性低于45mg/dL)和近期ACS(之前7-90天)的2型糖尿病患者中评估了阿贝他酮(RVX-208)对MACE的影响。所有患者均接受了高强度或最大耐受他汀治疗。研究招募了2,425名患者并且评估MACE结果的全分析集(FAS)群体由2,418名患者组成。共有169名患者接受了RVX-208和DPP-4抑制剂两者;共有167名接受了DPP-4抑制剂，但未接受RVX-208;共有1,043名接受了RVX-208，但未接受DPP-4抑制剂;共有1,039名既未接受RVX-208，又未接受DPP-4抑制剂。

[0005] 令人惊讶的是，如在实施例2中所详述的，发现与仅用任一种疗法进行的治疗相比，用RVX-208和DPP-4抑制剂的组合进行治疗的患者表现出心血管相关病症和心血管疾病(CVD)事件的显著减少，如通过MACE减少所测量的。如上所讨论的，尚未表明DPP-4抑制剂可减少MACE。实施例2中所讨论的结果一致地表明，和DPP-4抑制剂一样，阿贝他酮本身不会降

低患有MACE事件(作为事件——非致死性心肌梗塞、心血管死亡、中风和任选地因心血管疾病而住院——的单个复合终点)和具体MACE事件——心肌梗塞、心血管死亡和因心血管疾病而住院——的患者的风险比或数量(参见图2、5、8和11)。然而,当将阿贝他酮与DPP-4抑制剂组合时,与阿贝他酮单一疗法或DPP-4抑制剂单一疗法相比,总体上患有MACE事件或患有具体的单独MACE事件的患者数量出乎意料且一致地在达到统计学显著性的程度上减少(例如,减少至少约30%并且至多约80%;参见图1、3、4、6、7、9、10、12、13和15)。

[0006] 因此,由本公开所提供的技术解决方案包含通过向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物来治疗和/或预防主要不良心血管事件(MACE)(包含非致死性心肌梗塞、心血管死亡、中风和因CVD事件而住院)的方法。

[0007] 式I化合物先前已经在美国专利8,053,440中进行描述,所述美国专利通过引用并入本文。式I化合物包括:

[0008] 


式I

[0009] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物,

[0010] 其中:

[0011] $R_1$和$R_3$各自独立地选自烷氧基、烷基、氨基、卤素和氢;

[0012] $R_2$选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、卤素和氢;

[0013] $R_5$和$R_7$各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢;

[0014] $R_6$选自氨基、酰胺、烷基、氢、羟基、哌嗪基和烷氧基;

[0015] W选自C和N,其中如果W是N,则p是0或1,并且如果W是C,则p是1;并且

[0016] 对于$W-(R_4)_p$,W是C,p是1并且$R_4$是H,或W是N并且p是0。

[0017] 阿贝他酮(RVX-208或RVX000222)是式I的代表性实例。

[0018] 在一些实施方案中,本发明提供了通过向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物来预防心血管死亡的方法。

[0019] 在一些实施方案中,本发明提供了通过向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物来治疗和/或预防因CVD事件而住院的方法。

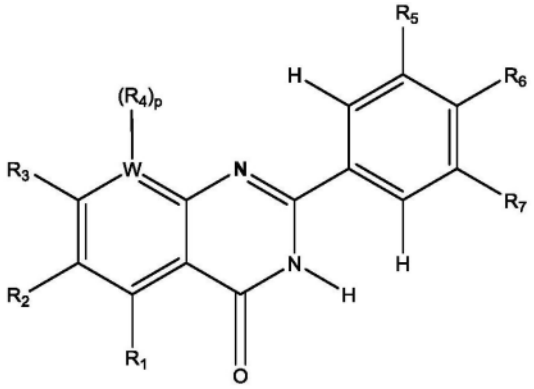
[0020] 在一些实施方案中,本发明提供了通过向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物来治疗和/

或预防非致死性心肌梗塞的方法。

[0021] 在一些实施方案中，式I化合物与DPP-4抑制剂同时施用。在一些实施方案中，式I化合物与DPP-4抑制剂按顺序施用。在一些实施方案中，式I化合物与DPP-4抑制剂以单一药物组合物的形式施用。在一些实施方案中，式I化合物和DPP-4抑制剂以分开的组合物的形式施用。

[0022] 在一些实施方案中，式Ia的化合物选自

[0023]




式Ia

[0024] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物，

[0025] 其中：

[0026] $R_1$和$R_3$各自独立地选自烷氧基、烷基和氢；

[0027] $R_2$选自烷氧基、烷基和氢；

[0028] $R_5$和$R_7$各自独立地选自烷基、烷氧基和氢；

[0029] $R_6$选自烷基、羟基和烷氧基；

[0030] W选自C和N，其中如果W是N，则p是0或1，并且如果W是C，则p是1；并且

[0031] 对于$W-(R_4)_p$，W是C，p是1并且$R_4$是H，或W是N并且p是0。

[0032] 在一些实施方案中，式I化合物是2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其药学上可接受的盐。

[0033] 在一些实施方案中，DPP-4抑制剂是西格列汀、沙格列汀、利格列汀(linagliptin)、阿格列汀(alopgliptin)、维达列汀(vildagliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奥格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)、戈格列汀(gosogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、替格列汀(teneligliptin)或度格列汀(dutogliptin)。

[0034] 在一些实施方案中，MACE终点被狭窄地定义为心血管(CV)死亡、非致死性心肌梗塞或中风的单个复合终点。

[0035] 在一些实施方案中，MACE终点被广泛地定义为心血管(CV)死亡、非致死性心肌梗塞、因CVD事件而住院或中风的单个复合终点。在一个实施方案中，CVD是充血性心力衰竭。在一个实施方案中，因心血管疾病事件而住院是因充血性心力衰竭而住院。

## 附图说明

[0036] 图1描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的狭义MACE的累积发生率与施用安

慰剂和DPP-4抑制剂的患者的狭义MACE的累积发生率的比较。

[0037] 图2描绘了施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的狭义MACE的累积发生率与施用安慰剂但不施用DPP-4抑制剂的患者的狭义MACE的累积发生率的比较。

[0038] 图3描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的狭义MACE的累积发生率与施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的狭义MACE的累积发生率的比较。

[0039] 图4描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的广义MACE的累积发生率与施用安慰剂和DPP-4抑制剂的患者的广义MACE的累积发生率的比较。

[0040] 图5描绘了施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的广义MACE的累积发生率与施用安慰剂但不施用DPP-4抑制剂的患者的广义MACE的累积发生率的比较。

[0041] 图6描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的广义MACE的累积发生率与施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的广义MACE的累积发生率的比较。

[0042] 图7描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的非致死性心肌梗塞的累积发生率与施用安慰剂和DPP-4抑制剂的患者的非致死性心肌梗塞的累积发生率的比较。

[0043] 图8描绘了施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的非致死性心肌梗塞的累积发生率与施用安慰剂但不施用DPP-4抑制剂的患者的非致死性心肌梗塞的累积发生率的比较。

[0044] 图9描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的非致死性心肌梗塞的累积发生率与施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的非致死性心肌梗塞的累积发生率的比较。

[0045] 图10描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的CV死亡的累积发生率与施用安慰剂和DPP-4抑制剂的患者的CV死亡的累积发生率的比较。

[0046] 图11描绘了施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的CV死亡的累积发生率与施用安慰剂但不施用DPP-4抑制剂的患者的CV死亡的累积发生率的比较。

[0047] 图12描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的CV死亡的累积发生率与施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的CV死亡的累积发生率的比较。

[0048] 图13描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的因充血性心力衰竭而住院的累积发生率与施用安慰剂和DPP-4抑制剂的患者的因充血性心力衰竭而住院的累积发生率的比较。

[0049] 图14描绘了施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的因充血性心力衰竭事件而住院的累积发生率与施用安慰剂但不施用DPP-4抑制剂的患者的因充血性心力衰竭而住院的累积发生率的比较。

[0050] 图15描绘了施用RVX-208和DPP-4抑制剂的患者的因充血性心力衰竭事件而住院的累积发生率与施用RVX-208但不施用DPP-4抑制剂的患者的因充血性心力衰竭而住院的累积发生率的比较。

[0051] 定义

[0052] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且所述描述包含事件或情况发生的情况和其中不发生的情况。例如，“任选取代的芳基”涵盖如下文所定义的“芳基”和“经取代的芳基”两者。本领域技术人员应当理解，对于含有一个或多个取代基的任何基团，这些基团无意引入空间上不切实际、合成上不可行和/或内在不稳定的任何取代或取代模式。

[0053] 如本文所使用的，术语“水合物”是指晶体结构中掺入了化学计算量或非化学计算量的水的晶体形式。

[0054] 如本文所使用的，术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链烃，如具有2-8个碳原子的直链或支链基团，在本文中称为($C_2$-$C_8$)烯基。示例性烯基包括但不限于乙烯基、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-丁烯基和4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

[0055] 如本文所使用的，术语“烷氧基”是指连接到氧的烷基(O-烷基)。“烷氧基”还包含连接到氧的烯基(“烯氧基”)或连接到氧的炔基(“炔氧基”)基团。示例性烷氧基包括但不限于具有含1-8个碳原子的烷基、烯基或炔基的基团，在本文中称为($C_1$-$C_8$)烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基和乙氧基。

[0056] 如本文所使用的，术语“烷基”是指饱和直链或支链烃，如具有1-8个碳原子的直链或支链基团，在本文中称为($C_1$-$C_8$)烷基。示例性烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、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、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。

[0057] 如本文所使用的，术语“酰胺”指$NR_aC(O)(R_b)$或$C(O)NR_bR_c$的形式，其中$R_a$、$R_b$和$R_c$各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。酰胺可以通过碳、氮、$R_b$或$R_c$连接到另一个基团。酰胺还可以是环状的，例如$R_b$和$R_c$可以连接以形成3到8元环，如5元或6元环。术语“酰胺”涵盖如磺酰胺、脲、脲基、氨基甲酸酯、氨基甲酸及其环状形式等基团。术语“酰胺”还涵盖连接到羧基的酰胺基，例如，酰胺-COOH或盐，如酰胺-COONa、连接到羧基的氨基(例如，氨基-COOH或盐，如氨基-COONa)。

[0058] 如本文所使用的，术语“胺”或“氨基”是指$NR_dR_e$或$N(R_d)R_e$的形式，其中$R_d$和$R_e$独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环和氢。氨基可以通过氮连接到母体分子基团。氨基还可以是环状的，例如，$R_d$和$R_e$中的任何两个可以与N连接在一起以形成3元到12元环(例如，吗啉基或哌啶基)。术语氨基还包含任何氨基的对应季铵盐。示例性氨基包括烷氨基，其中$R_d$和$R_e$中的至少一个是烷基。在一些实施例中，$R_d$和$R_e$各自可以任选地被羟基、卤素、烷氧基、酯或氨基取代。

[0059] 如本文所使用的，术语“芳基”是指单碳环、双碳环或多碳环芳香环体系。芳基可以任选地与选自芳基、环烷基和杂环基中的一个或多个环稠合。本公开的芳基可以被选自以下的基团取代：烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸盐、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。示例性芳基包括但不限于苯基、甲苯基、蒽基、茚基、茚基、奠基和萘基，以及苯并稠合的碳环部分，如5,6,7,8-四氢萘基。示例性芳基还包括但不限于单环芳香环体系，其中所述环包含6个碳原子，在本文中称为“($C_6$)芳基”。

[0060] 如本文所使用的，术语“芳烷基”是指具有至少一个芳基取代基的烷基(例如，芳基-烷基)。示例性芳烷基包括但不限于具有单环芳香环体系的芳烷基，其中所述环包含6个碳原子，在本文中称为“($C_6$)芳烷基”。

[0061] 如本文所使用的，术语“氨基甲酸酯”是指$R_gOC(O)N(R_h)$、$R_gOC(O)N(R_h)R_i$或$OC(O)$

$NR_hR_i$的形式，其中$R_g$、$R_h$和$R_i$各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。示例性氨基甲酸酯包括但不限于芳基氨基甲酸酯或杂芳基氨基甲酸酯(例如，其中$R_g$、$R_h$和$R_i$中的至少一个独立地选自芳基或杂芳基，如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪)。

[0062] 如本文所使用的，术语“碳环”是指芳基或环烷基。

[0063] 如本文所使用的，术语“羧基”是指COOH或其对应的羧酸盐(例如，COONa)。术语羧基还包含“羧基羰基”，例如，连接到羰基的羧基，例如，C(O)-COOH或盐，如C(O)-COONa。

[0064] 如本文所使用的，术语“环烷氧基”是指连接到氧的环烷基。

[0065] 如本文所使用的，术语“环烷基”是指衍生自环烷烃的具有3-12个碳或3-8个碳的饱和或不饱和环状、双环或桥连双环烃基，在本文中称为“$(C_3-C_8)$环烷基”。示例性环烷基包括但不限于环己烷、环己烯、环戊烷和环戊烯。环烷基可以被以下取代：烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫醚、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。环烷基可以与其它环烷基饱和或不饱和芳基或杂环基稠合。

[0066] 如本文所使用的，术语“二羧酸”是指含有至少两个羧酸基团，如饱和和不饱和烃二羧酸及其盐的基团。示例性二羧酸包含烷基二羧酸。二羧酸可以被以下取代：烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、氢、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫醚、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。二羧酸包含但不限于琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、马来酸、邻苯二甲酸、天冬氨酸、谷氨酸、丙二酸、富马酸、(+)/(-)-苹果酸、(+)/(-)酒石酸、间苯二甲酸和对苯二甲酸。二羧酸进一步包含其羧酸衍生物，如酸酐、酰亚胺、酰肼(例如，琥珀酸酐和琥珀酰亚胺)。

[0067] 术语“酯”是指结构$C(O)O-$、$C(O)OR_j$、$R_kC(O)O-R_j$或$R_kC(O)O-$，其中O不与氢结合，并且$R_j$和$R_k$可以独立地选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、环烷基、醚、卤代烷基、杂芳基和杂环基。$R_k$可以是氢，但$R_j$不能是氢。酯可以是环状的，例如碳原子和$R_j$、氧原子和$R_k$、或$R_j$和$R_k$可以连接以形成3元到12元环。示例性酯包含但不限于烷基酯，其中$R_j$和$R_k$中的至少一个是烷基，如O-C(O)烷基、C(O)-O-烷基和烷基C(O)-O-烷基。示例性酯还包含芳基或杂芳基酯，例如，其中$R_j$和$R_k$中的至少一个是杂芳基，如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪，如烟酸酯。示例性酯还包括具有结构$R_kC(O)O-$的反向酯(reverse ester)，其中氧与母体分子结合。示例性反向酯包括琥珀酸盐、D-精氨酸、L-精氨酸、L-赖氨酸和D-赖氨酸。酯还包括羧酸酐和酸卤化物。

[0068] 如本文所使用的，术语“卤基”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0069] 如本文所使用的，术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。“卤代烷基”还涵盖被一个或多个卤素原子取代的烯基或炔基。

[0070] 如本文所使用的，术语“杂芳基”是指含有一个或多个如氮、氧和硫等杂原子，例如1到3个杂原子的单环、双环或多环芳香环体系。杂芳基可以被一个或多个取代基取代，所述取代基包含烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫醚、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。杂芳基还可以与非芳香环稠合。杂芳基的说明

性实例包括但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基和(1,2,4)-三唑基,吡嗪基,嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、异噁唑基和噁唑基。示例性杂芳基包括但不限于单环芳香环,其中所述环包括2-5个碳原子和1-3个杂原子,在本文中称为“($C_2$-$C_5$)杂芳基”。

[0071] 如本文所使用的,术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”是指含有一个、两个或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和的3元、4元、5元、6元或7元环。杂环可以是芳香族的(杂芳基)或非芳香族的。杂环可以被一个或多个取代基取代,所述取代基包含烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫醚、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。杂环还包含双环、三环和四环基团,其中上述杂环中的任一个与独立地选自芳基、环烷基和杂环的一个或两个环稠合。示例性杂环包括吖啶基、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、二氢呋喃基、二氢吲哚基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二噻唑基、呋喃基、高哌啶基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑啉基、异噁唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑烷基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidinyl或pyrimidyl)、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹喔啉甲酰基(quinoxaloyl)、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四唑基、噻唑烷基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫代吗啉基、噻喃基和三唑基。

[0072] 如本文所使用的,术语“羟基(hydroxy或hydroxyl)”是指-OH。

[0073] 如本文所使用的,术语“羟烷基”是指连接到烷基的羟基。

[0074] 如本文所使用的,术语“羟基芳基”是指连接到芳基的羟基。

[0075] 如本文所使用的,术语“酮”是指结构C(O)-$R_n$(如乙酰基C(O)$CH_3$)或$R_n$-C(O)-$R_o$。酮可以通过$R_n$或$R_o$连接到另一个基团。$R_n$和$R_o$可以是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基或芳基,或者$R_n$和$R_o$可以连接以形成3元到12元环。

[0076] 如本文所使用的,术语“苯基”是指6元碳环芳香环。苯基还可以与环己烷或环戊烷环稠合。苯基可以被一个或多个取代基取代,所述取代基包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、磷酸酯、硫醚、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。

[0077] 如本文所使用的,术语“硫代烷基”是指连接到硫的烷基(S-烷基)。

[0078] “烷基”、“烯基”、“炔基”、“烷氧基”、“氨基”和“酰胺”基团可以任选地被选自以下的至少一个基团取代或中断或支化:烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯、羰基、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、磷酸酯、硫醚、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺、硫酮、脲基和N。取代基可以被支化以形成经取代或未经取代的杂环或环烷基。

[0079] 如本文所使用的,在任选取代的取代基上的合适取代是指不会使本公开的化合物或可用于制备其的中间体的合成或药物效用无效的基团。合适的取代的实例包括但不限于:$C_1$-$C_8$烷基、$C_2$-$C_8$烯基或炔基;$C_6$芳基、5元或6元杂芳基;$C_3$-$C_7$环烷基;$C_1$-$C_8$烷氧基;$C_6$芳氧基;CN;OH;氧基;卤基、羧基;氨基,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)$_2$;甲酰基;酮,如CO($C_1$-$C_8$烷基)、-CO(($C_6$芳基)酯,如$CO_2$($C_1$-$C_8$烷基)和$CO_2$($C_6$芳

基)。本领域技术人员可以容易地基于本公开的化合物的稳定性以及药理学和合成活性来选择合适的取代。

[0080] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的组合物”是指包含与一种或多种药学上可接受的载体一起调配的如本文所公开的至少一种化合物的组合物。

[0081] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”是指与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域所熟知的。组合物还可以含有提供补充的、另外的或增强的治疗功能的其它活性化合物。如本文所使用的,术语“药学上可接受的组合物”是指包括与一种或多种药学上可接受的载体一起调配的如本文所公开的至少一种化合物的组合物。

[0082] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的前药”表示在合理的医学判断的范围内,适用于与人类和低等动物的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应,与合理的利益/风险比相称,并且对于其预期用途有效的本发明化合物的那些前药,以及在可能的情况下,式I化合物的两性离子形式。在Higuchi等人,“作为新型递送系统的前药(Prodrugs as Novel Delivery Systems),”《ACS会议系列丛书(ACS Symposium Series)》,第14卷,以及在Roche,E.B编辑,《药物设计中的生物可逆性载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,美国医药协会和佩加蒙出版社(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press),1987中提供了讨论,所述文献两者均通过引用并入本文。

[0083] 术语“药学上可接受的盐”是指可以存在于本发明的组合物中使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本发明的组合物中所包含的性质上为碱性的化合物能够与各种无机和有机酸形成各种各样的盐。可以用于制备此类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒的酸加成盐的那些酸,即,含有药理学上可接受的阴离子的盐,包含但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。除了上述酸之外,本发明的组合物中所包含的包含氨基部分的化合物还可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本发明的组合物中所包含的性质上为酸性的化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。此类盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,并且具体是钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐以及铁盐。

[0084] 另外,如果获得了呈酸加成盐形式的本文所描述的化合物,则可以通过对酸盐的溶液进行碱化来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可以根据用于从碱性化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸对所述溶液进行处理来制造加成盐,特别是药学上可接受的加成盐。本领域的技术人员将认识到可以用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0085] 式I或Ia的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键,并且因此作为立体异构体,如几何异构体、对映异构体或非对映异构体存在。当在本文中使用时,术语“立体异构体”由所有几何异构体、对映异构体或非对映异构体组成。这些化合物可以由符号“R”或“S”标示,这取决于立体碳原子周围的取代基的构型。本发明涵盖这些化合物及其混合物的各

种立体异构体。立体异构体包含对映异构体和非对映异构体。在命名法中，对映异构体或非对映异构体的混合物可以被指定为“(±)”，但是熟练的业内人士将认识到，结构可以隐含地指代手性中心。

[0086] 用于本发明的方法中的化合物的单独的立体异构体可以由含有不对称中心或立体中心的可商购获得的起始材料来合成制备，或者通过制备外消旋混合物，随后根据本领域普通技术人员所熟知的拆分方法来制备。这些拆分方法的例子有：(1)将对映异构体混合物连接到手性助剂上，通过重结晶或色谱法分离所得的非对映异构体混合物，并从助剂中释放光学纯产物，(2)使用光学活性拆分剂形成盐，或(3)在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体混合物。立体异构混合物也可以通过公知的方法拆分成它们的组分立体异构体，例如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、将化合物结晶为手性盐络合物或将化合物在手性溶剂中结晶。立体异构体也可以通过公知的不对称合成方法从立体异构纯的中间体、试剂和催化剂获得。

[0087] 式I或Ia化合物也可存在几何异构体。本发明包括由取代基围绕碳-碳双键的排列或取代基围绕碳环的排列产生的各种几何异构体及其混合物。碳-碳双键周围的取代基指定为“Z”或“E”构型，其中术语“Z”和“E”根据IUPAC标准使用。除非另有说明，描绘双键的结构包括E和Z异构体两者。

[0088] 或者，碳-碳双键周围的取代基还可以被称为“顺式”或“反式”，其中“顺式”表示取代基在双键的同一侧，“反式”表示取代基在双键的相对侧。碳环周围取代基的排列被标示为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示取代基在环平面的同一侧，术语“反式”表示取代基在环平面的相对侧。其中取代基位于环平面的同侧和相对侧的化合物的混合物被称为“顺式/反式”。

[0089] 本文所公开的式I化合物可以作为互变异构体存在，并且两种互变异构形式预期由本发明的范围涵盖，即使仅描绘了一种互变异构结构。

[0090] 如本文所使用的，术语“二肽基肽酶4抑制剂”或“DPP-4抑制剂”是指具有抑制酶二肽基肽酶4(DPP-4)的活性的物质，如小分子有机化学化合物(≤1kDa)或大生物分子如肽(例如，可溶性肽)、蛋白质(例如，抗体)、核酸(例如，siRNA)或组合前述任何两种或更多种物质的缀合物。DPP-4抑制剂的非限制性实例包括西格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀、维达列汀、阿拉格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀、吉格列汀、替格列汀或度格列汀，或前述任一种抑制剂的药学上可接受的盐。

[0091] 如本文所使用的，“治疗”是指疾病或病症或其至少一种可辨别的症状的改善。在另一个实施方案中，“治疗”是指患者不一定能辨别的至少一个可测量物理参数的改善。在又一个实施方案中，“治疗”是指在物理上，例如，使不可辨别的症状稳定、生理上，例如，使物理参数稳定或两者上减少疾病或病症的进展。在又一个实施方案中，“治疗”是指延迟疾病或病症的发作或进展。例如，治疗胆固醇病症可以包括降低血液胆固醇水平。

[0092] 如本文所使用的，“预防”是指降低获得给定疾病或病症或给定疾病或病症的症状的风险。

[0093] 术语“狭义MACE”被定义为心血管(CV)死亡、非致死性心肌梗塞或中风的单个复合终点。

[0094] 术语“广义MACE”被定义为心血管(CV)死亡、非致死性心肌梗塞、因CVD事件而住院

或中风的单个复合终点。

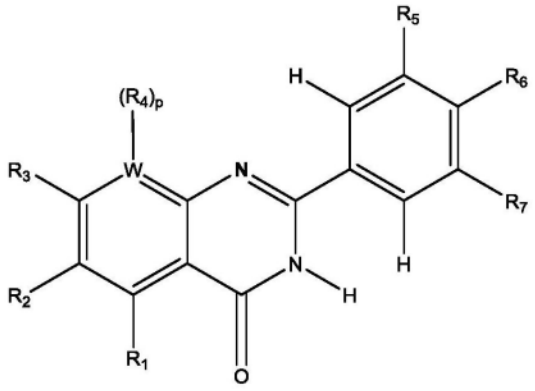
[0095] 如本文所使用的，“心血管疾病事件”或“CVD事件”是心血管相关病症的物理表现，并且包括诸如中风、非致死性心肌梗塞、心血管死亡以及因CVD事件而住院和充血性心力衰竭等事件。如本文所使用的，“因CVD事件而住院”被定义为因不稳定型心绞痛、进行性阻塞性冠状动脉疾病的症状、在任何时间的急诊血运重建手术，或在随机化前的指数事件后≥30天的紧急血运重建手术而住院。在一些实施方案中，“因CVD事件而住院”包括因心血管相关病症的物理表现而住院，包含充血性心力衰竭。在一个实施方案中，因CVD事件而住院是因充血性心力衰竭而住院。

[0096] 如本文所使用的，“心血管相关病症”包括：心血管死亡、非致死性心肌梗塞、中风、因CVD事件而住院，所述CVD事件包括不稳定型心绞痛、进行性阻塞性冠状动脉疾病的症状、在任何时间的急诊血运重建手术，或在指数事件后≥30天的紧急血运重建手术，以及充血性心力衰竭。

[0097] 如本文所使用的，“近期急性冠状动脉综合征”或“近期ACS”是指在个体在用选自他汀(高强度他汀治疗或最大耐受的他汀治疗)、阿贝他酮和本文所定义的DPP-4抑制剂中的至少一种物质治疗之前7-90天时，发生的与流向心脏的血液突然减少相关联的病状或一系列病状。一种此类病状是当细胞死亡导致心脏组织损伤或破坏时，心脏病发作或心肌梗塞。另一个此类病状是当流向心脏的血液突然减少时不会引起细胞死亡，但改变了心脏如何工作并且是心脏病发作的高风险的病征。ACS的病征和症状通常突然开始，包括但不限于：胸痛(心绞痛)或不适，通常被描述为疼痛、压迫、紧绷或灼热；疼痛从胸部蔓延到肩膀、手臂、上腹部、背部、颈部或下巴；恶心和呕吐；消化不良；呼吸短促(呼吸困难)；突然大量出汗(发汗)；头晕目眩、头晕或昏厥；异常或无法解释的疲劳；并感到不安或忧虑。

[0098] 本发明的示例性实施方案

[0099] 在一个实施方案中，本发明提供了通过向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式I化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物来治疗和/或预防主要不良心血管事件(MACE)，包括非致死性心肌梗塞、CV死亡、中风和因CVD事件而住院的方法，其中：

[0100] 


式I

[0101] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物，

[0102] 其中：

[0103] $R_1$和$R_3$各自独立地选自烷氧基、烷基、氨基、卤素和氢；

[0104] $R_2$选自烷氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、卤素和氢；

[0105] $R_5$和$R_7$各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢；

[0106] $R_6$选自氨基、酰胺、烷基、氢、羟基、哌嗪基和烷氧基；

[0107] W选自C和N，其中如果W是N，则p是0或1，并且如果W是C，则p是1；并且

[0108] 对于$W-(R_4)_p$，W是C，p是1并且$R_4$是H，或W是N并且p是0。

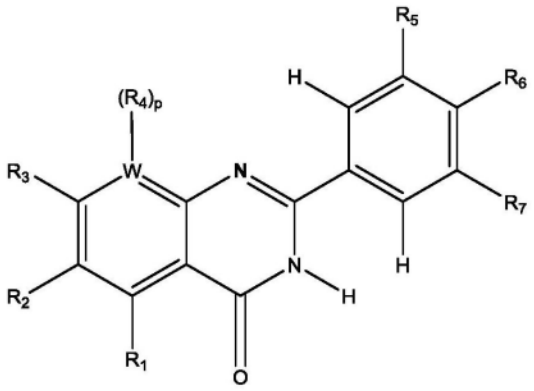
[0109] 在一个实施方案中，式I化合物是2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(RVX-208或RVX000222)或其药学上可接受的盐。

[0110] 在一个实施方案中，DPP-4抑制剂选自西格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀、维达列汀、阿拉格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀、吉格列汀、替格列汀或度格列汀。

[0111] 在一个实施方案中，MACE终点被狭义地定义为心血管(CV)死亡、非致死性心肌梗塞或中风的单个复合终点。

[0112] 在一个实施方案中，MACE终点被广义地定义为心血管(CV)死亡、非致死性心肌梗塞、因CVD事件而住院或中风的单个复合终点。

[0113] 在一个实施方案中，所述方法用于通过向有需要的个体施用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂和式Ia的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物来治疗和/或预防MACE的任何单个组成部分，所述MACE包括心血管(CV)死亡、非致死性心肌梗塞、因CVD事件而住院，或中风，其中：

[0114] 


式 Ia

[0115] $R_1$和$R_3$各自独立地选自烷氧基、烷基和氢；

[0116] $R_2$选自烷氧基、烷基和氢；

[0117] $R_5$和$R_7$各自独立地选自烷基、烷氧基、氨基、卤素和氢；

[0118] $R_6$选自烷基、羟基和烷氧基；

[0119] W选自C和N，其中如果W是N，则p是0或1，并且如果W是C，则p是1；并且

[0120] 对于$W-(R_4)_p$，W是C，p是1并且$R_4$是H，或W是N并且p是0。

[0121] 在一个实施方案中，式I化合物与DPP-4抑制剂同时施用。

[0122] 在一个实施方案中，式I化合物与DPP-4抑制剂顺序施用。

[0123] 在一个实施方案中，式I化合物与DPP-4抑制剂以单一药物组合物施用。

[0124] 在一个实施方案中，式I化合物和DPP-4抑制剂作为分开的组合物施用。

[0125] 在一个实施方案中，每日向有需要的个体施用200mg的2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,

5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮或等效量的其药学上可接受的盐。

[0126] 在一个实施方案中,每日两次向有需要的个体施用100mg的2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮或等效量的其药学上可接受的盐。

[0127] 在一个实施方案中,所述个体是人。

[0128] 在一个实施方案中,所述个体是患有2型糖尿病和低HDL胆固醇(男性低于40mg/dL,女性低于45mg/dL)以及近期急性冠状动脉综合征(ACS)的人。

[0129] 在一个实施方案中,所述个体是患有2型糖尿病的人。

[0130] 在一个实施方案中,所述个体是患有低HDL胆固醇(即,男性低于40mg/dL,女性低于45mg/dL)的人。

[0131] 在一个实施方案中,所述个体是患有近期ACS的人。

[0132] 在一个实施方案中,所述个体是接受他汀疗法的人。在一个实施方案中,所述个体是接受高强度或最大耐受的他汀疗法的人。在一个实施方案中,高强度他汀治疗或疗法是指至少20mg、或至少40mg、或20-80mg、或20-40mg或40-80mg的每日剂量。在一个实施方案中,最大耐受他汀治疗或疗法是指至少40mg、或40mg到80mg或80mg的每日剂量。在一个实施方案中,所述个体正在接受瑞舒伐他汀(rosuvastatin)疗法。在一个实施方案中,所述个体正在接受阿托伐他汀(atorvastatin)疗法。

[0133] 参考文献

[0134] Cannon,C.P.,Blazing,M.A.,Giugliano,R.P等人,(2015)在急性冠状动脉综合征后,将依折麦布(Ezetimibe)添加到他汀疗法中(Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes)。《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》,372(25),2387-97。

[0135] Schwartz,G.G.,Olsson,A.G.和Barter,P.J.(2013)患有急性冠状动脉综合征的患者中的达塞曲匹(Dalcetrapib in patients with an acute coronary syndrome)。《新英格兰医学杂志》,368(9),869-70。

[0136] Schwartz,G.G.,Steg,P.G.,Szarek,M.等人,(2018)急性冠状动脉综合征后的阿莫罗布单抗(Alirocumab)和心血管结果(Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome.)《新英格兰医学杂志》,379(22),2097-107。

[0137] Thornberry,N.A.,and Gallwitz,B.(2009)二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂的作用机制(Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4(DPP-4).)《临床内分泌与代谢的临床实践与研究(Best Pract Res Clin Endocrinol Metab)》,23(4),479-86。

[0138] Rosenstock,J.,Perkovic,V.,Johansen,O.E.等人,(2019)利格列汀与安慰剂对患有2型糖尿病和高心血管和肾风险的成人中的主要心血管事件的影响(Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk.)《美国医学会杂志(JAMA),321(1),69-79。

[0139] Green,J.B.,Bethel,M.A.,Armstrong,P.W.等人,(2015)西格列汀对2型糖尿病中的心血管结果的影响(Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.)《新英格兰医学杂志》,373,232-42。

[0140] Scirica,B.M.,Bhatt,D.L.,Braunwald,E.等人,(2013)沙格列汀和患有2型糖尿

病患者的心血管结结果(Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.)《新英格兰医学杂志》,369,1317-26。

[0141] White,W.B.,Cannon,C.P.,Heller,S.R.等人,(2013)患有2型糖尿病的患者在发生急性冠状动脉综合征后的阿格列汀(Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes.)《新英格兰医学杂志》,369,1327-35。

[0142] Karagiannis,T.,Bekiari,E.,Boura,P.等人,(2015)DPP-4抑制剂的心血管风险:最新证据和临床意义(Cardiovascular Risk with DPP-4 Inhibitors:Latest Evidence and Clinical Implications.)《用药安全治疗进展(Ther Adv Drug Saf)》,7(2),36-38。

## 实施例

[0143] 实施例1:临床开发

[0144] 在最近完成的临床3期试验(BETonMACE;NCT02586155)中评估了阿贝他酮(RVX-208)对患有低HDL胆固醇(男性低于40mg/dL,女性低于45mg/dL)和近期急性冠状动脉综合征(ACS)的2型糖尿病患者的MACE的影响。所有患者均接受了高强度他汀治疗,即每日20-40mg或40mg的最大每日剂量的瑞舒伐他汀,或每日40-80mg或80mg的最大每日剂量的阿托伐他汀。

[0145] 在前7到90天内患有ACS、患有2型糖尿病和低HDL胆固醇(男性≤40mg/dl,女性≤45mg/dl)、接受阿托伐他汀或瑞舒伐他汀的强化或最大耐受疗法的患者(n=2425)被以双盲方式分配以接受每日两次口服阿贝他酮100mg或匹配的安慰剂。基线特征包括女性(25%)、作为指数ACS事件的心肌梗塞(74%)、针对指数ACS的冠状动脉血运重建术(76%)、用双联抗血小板疗法治疗(87%)和肾素-血管紧张素系统抑制剂(91%)、每分升中值LDL胆固醇65mg和中值HbA1c 7.3%。主要功效测量是距离首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗塞或中风的时间。假设包括安慰剂组中每年7%的主要事件率和1.5年的随访中位数。对患者进行随访,直到发生至少250起主要终点事件,提供80%的统计功效,检测到使用阿帕他隆后主要终点减少30%。。

[0146] 实施例2:事后分析

[0147] 在BETonMACE临床研究中,除了RVX-208与指定的他汀疗法(阿托伐他汀或瑞舒伐他汀)和其他指南规定的治疗外,还向总共N=336名患者(在阿贝他酮治疗组中N=169,在安慰剂治疗组N=167)施用DPP-4抑制剂(选自阿格列汀、利格列汀、沙格列汀、西格列汀、替格列汀和维达列汀)。在事件首次发生之日之前被随机化并接受至少一剂DPP-4抑制剂治疗的患者在确认事件之日作为MACE事件进行审查。在事件首次发生之日之后接受至少一剂DPP-4抑制剂治疗的患者作为非MACE事件进行审查,并且最后一次接触的日期作为审查日期。对于在研究期间未接受DPP-4抑制剂治疗的患者,使用随机化日期和确认事件的日期,或审查个体的最后一次接触日期来计算距离首次事件的时间。

[0148] 使用具有α=0.05显著性水平的双侧对数秩检验(LRT)比较阿贝他酮和安慰剂组内的终点分布。累积发生率示出为事件率的1-KM(Kaplan-Meier)估计值。

[0149] 狭义MACE

[0150] 图1-3各自比较了两组患者、即测试组与对照组之间狭义MACE(即,定义为心血管死亡、非致死性心肌梗塞或中风的多个主要终点的单个复合终点)的累积发生率,其描述如

下：

[0151] i.接受DPP-4抑制剂治疗的患者：施用阿贝他酮(测试)或安慰剂(对照)(图1)；

[0152] ii.未接受DPP-4抑制剂治疗的患者：施用阿贝他酮(测试)或安慰剂(对照)(图2)；以及

[0153] iii.接受阿贝他酮治疗的患者：施用DPP-4抑制剂(测试)或未施用DPP-4抑制剂(对照)(图3)。

[0154] 在图1中，患者用DPP-4抑制剂治疗并且接受了阿贝他酮或安慰剂，在第18个月时总共有36个主要终点：阿贝他酮组10个(5.9％)和安慰剂组26个(15.6％)，从而表示阿贝他酮组4.8％的Kaplan-Meier估计事件率和安慰剂组11.8％的Kaplan-Meier估计事件率。这意味着在第18个月时，仅用DPP-4抑制剂治疗的患者估计的狭义MACE事件率为11.8％，但是当患者用阿贝他酮和DPP-4抑制剂组合治疗时，估计的狭义MACE事件率降低了近60％，为4.8％。如在图1中所描绘的，与单独用DPP-4抑制剂的治疗相比，将阿贝他酮与DPP-4抑制剂组合显著减少了狭义MACE的复合终点，具体而言，将在任何给定时间患有狭义MACE事件的患者数量减少了62％(风险比[HR]，0.38；95％CI，0.20-0.74；P＝0.004)。

[0155] 在图2中，患者未用DPP-4抑制剂治疗并且接受了阿贝他酮或安慰剂，在第18个月时总共有228个主要终点：阿贝他酮组114个(10.9％)和安慰剂组114个(11.0％)，从而表示阿贝他酮组8.0％的Kaplan-Meier估计事件率和安慰剂组8.3％的Kaplan-Meier估计事件率。这意味着在第18个月时，仅用阿贝他酮治疗的患者的估计狭义MACE事件率为10.9％，而未用阿贝他酮或DPP-4抑制剂治疗的患者的估计狭义MACE事件率为11.0％。如在图2中所描绘的，与非治疗相比，阿贝他酮单一疗法未减少狭义MACE的复合终点(风险比[HR]，0.99；95％CI，0.77-1.29；P＝0.96)。

[0156] 如在图3中所描绘的，当与单独用阿贝他酮治疗的患者相比，用阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合治疗的患者对于狭义MACE的复合终点显示出0.59(95％CI，0.36-0.97；P＝0.04)的显著风险比。这意味着与单独用阿贝他酮治疗相比，在任何给定时间，阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合使患有狭义MACE事件的患者数量减少了41％。

[0157] 总之，与非治疗相比，在任何给定时间，阿贝他酮单一疗法并未减少患有狭义MACE事件的患者数量(参见图2)。另外，如本公开的背景技术所述，尚未表明DPP-4抑制剂对降低MACE有任何作用。因此，各自作为单一疗法均无效的阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合疗法导致在任何给定时间患有狭义MACE事件的患者数量的任何减少都是出人意料的，更不用说与DPP-4抑制剂单一疗法相比显著减少62％，或与阿贝他酮单一疗法相比显著减少59％。

[0158] 广义MACE

[0159] 图4-6各自比较了如上文针对图1-3所描述的在相同的两组患者之间广义MACE(即，定义为心血管死亡、非致死性心肌梗塞、中风或因心血管疾病而住院(CVD)的多个主要终点的单个复合终点)的累积发生率。

[0160] 在图4中，在患者用DPP-4抑制剂治疗并且接受了阿贝他酮或安慰剂的情况下，可以看出与单独用DPP-4抑制剂治疗相比，将阿贝他酮与DPP-4抑制剂组合减少了广义MACE的复合终点(具有统计显著性趋势)，具体而言，将在任何给定时间患有广义MACE事件的患者数量减少56％(风险比[HR]，0.44；95％CI，0.23-0.82；P＝0.01)。

[0161] 在图5中，在患者未用DPP-4抑制剂治疗但接受了阿贝他酮或安慰剂的情况下，可

以看出与非治疗相比，阿贝他酮单一疗法未减少广义MACE的复合终点(风险比[HR]；1.00；95％CI，0.79-1.28；P＝0.99)。

[0162] 如在图6中所描绘的，当与单独用阿贝他酮治疗的患者相比，用阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合治疗的患者对于广义MACE的复合终点显示出0.61(95％CI，0.38-0.97；P＝0.04)的显著风险比。这意味着与单独用阿贝他酮治疗相比，在任何给定时间，阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合使患有广义MACE事件的患者数量减少了39％。

[0163] 总之，与非治疗相比，在任何给定时间，阿贝他酮单一疗法并未减少患有广义MACE事件的患者数量(参见图5)。另外，如本公开的背景技术所述，尚未表明DPP-4抑制剂对降低MACE有任何作用。因此，各自作为单一疗法均无效的阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合疗法导致在任何给定时间患有广义MACE事件的患者数量的任何减少都是出人意料的，更不用说与DPP-4抑制剂单一疗法相比显著减少56％，或与阿贝他酮单一疗法相比显著减少39％。

[0164] 非致死性心肌梗塞

[0165] 图7-9各自比较了如上文针对图1-3所描述的相同的两组患者之间的非致死性心肌梗塞的累积发生率。

[0166] 在图7中，在患者用DPP-4抑制剂治疗并且接受了阿贝他酮或安慰剂的情况下，可以看出与单独用DPP-4抑制剂治疗相比，将阿贝他酮与DPP-4抑制剂组合显著减少了非致死性心肌梗塞的终点，具体而言，将在任何给定时间患有非致死性心肌梗塞事件的患者数量减少58％(风险比[HR]，0.42；95％CI，0.20-0.89；P＝0.02)。

[0167] 在图8中，在患者未用DPP-4抑制剂治疗但接受了阿贝他酮或安慰剂的情况下，可以看出与非治疗相比，阿贝他酮单一疗法未减少非致死性心肌梗塞的终点(风险比[HR]；0.99；95％CI，0.71-1.39；P＝0.96)。

[0168] 如在图9中所描绘的，当与单独用阿贝他酮治疗的患者相比，用阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合治疗的患者对于非致死性心肌梗塞的终点显示出0.72(95％CI，0.38-1.06；P＝0.31)的风险比。这意味着与单独用阿贝他酮治疗相比，在任何给定时间，阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合使患有非致死性心肌梗塞事件的患者数量减少了28％。

[0169] 总之，与非治疗相比，在任何给定时间，阿贝他酮单一疗法并未减少患有非致死性心肌梗塞事件的患者数量(参见图8)。另外，如本公开的背景技术所述，尚未表明DPP-4抑制剂对降低MACE有任何作用。因此，各自作为单一疗法均无效的阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合疗法导致在任何给定时间患有非致死性心肌梗塞事件的患者数量的任何减少都是出人意料的，更不用说与DPP-4抑制剂单一疗法相比显著减少58％，或与阿贝他酮单一疗法相比减少28％。

[0170] 心血管死亡

[0171] 图10-12各自比较了如上文针对图1-3所描述的相同的两组患者之间的心血管死亡的累积发生率。

[0172] 在图10中，在患者用DPP-4抑制剂治疗并且接受了阿贝他酮或安慰剂的情况下，可以看出与单独用DPP-4抑制剂治疗相比，将阿贝他酮与DPP-4抑制剂组合显著减少了心血管死亡的终点，具体而言，将在任何给定时间患有心血管死亡事件的患者数量减少77％(风险比[HR]，0.23；95％CI，0.05-1.02；P＝0.05)。

[0173] 在图11中，在患者未用DPP-4抑制剂治疗但接受了阿贝他酮或安慰剂的情况下，可

以看出与非治疗相比,阿贝他酮单一疗法未减少心血管死亡的终点(风险比[HR];0.97;95%CI,0.64-1.47;P=0.89)。

[0174] 如在图12中所描绘的,当与单独用阿贝他酮治疗的患者相比,用阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合治疗的患者对于心血管死亡的终点显示出0.37(95%CI,0.16-0.85;P=0.02)的显著风险比。这意味着与单独用阿贝他酮治疗相比,在任何给定时间,阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合使患有心血管死亡事件的患者数量减少了63%。

[0175] 总之,与非治疗相比,在任何给定时间,阿贝他酮单一疗法并未减少患有心血管死亡事件的患者数量(参见图11)。另外,如本公开的背景技术所述,尚未表明DPP-4抑制剂对降低MACE有任何作用。因此,各自作为单一疗法均无效的阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合疗法导致在任何给定时间患有心血管死亡事件的患者数量的任何减少都是出人意料的,更不用说与DPP-4抑制剂单一疗法相比显著减少77%,或与阿贝他酮单一疗法相比显著减少63%。

[0176] 因充血性心力衰竭而住院

[0177] 图13-15各自比较了如上文针对图1-3所描述的相同的两组患者之间的因充血性心力衰竭而住院的累积发生率。

[0178] 在图13中,在患者用DPP-4抑制剂治疗并且接受了阿贝他酮或安慰剂的情况下,可以看出与单独用DPP-4抑制剂治疗相比,将阿贝他酮与DPP-4抑制剂组合显著减少了因充血性心力衰竭而住院的终点,具体而言,将在任何给定时间患有因充血性心力衰竭而住院事件的患者数量减少80%(风险比[HR],0.20;95%CI,0.05-0.75;P=0.02)。

[0179] 在图14中,在患者未用DPP-4抑制剂治疗但接受了阿贝他酮或安慰剂的情况下,可以看出与非治疗相比,阿贝他酮单一疗法减少了因充血性心力衰竭而住院的终点,具体而言,将在任何给定时间患有因充血性心力衰竭而住院事件的患者数量减少27%(风险比[HR],0.73;95%CI,0.46-1.19;P=0.20),

[0180] 如在图15中所描绘的,当与单独用阿贝他酮治疗的患者相比,用阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合治疗的患者对于因充血性心力衰竭而住院的终点显示出0.41(95%CI,0.14-1.19;P=0.10)的风险比。这意味着与单独用阿贝他酮治疗相比,在任何给定时间,阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合使患有因充血性心力衰竭而住院事件的患者数量减少了59%。

[0181] 总之,与仅接受安慰剂的患者相比,在任何给定时间,阿贝他酮单一疗法能够使患有因充血性心力衰竭而住院事件的患者数量减少27%(参见图14)。另外,如本公开的背景技术所述,尚未表明DPP-4抑制剂对降低MACE有任何作用。因此,令人意外的是,阿贝他酮和DPP-4抑制剂的组合疗法(当后者作为单一疗法无效时)导致与DPP-4抑制剂单一疗法相比,在任何给定时间患有因充血性心力衰竭而住院的患者数量显著减少80%,或与阿贝他酮单一疗法相比减少59%。

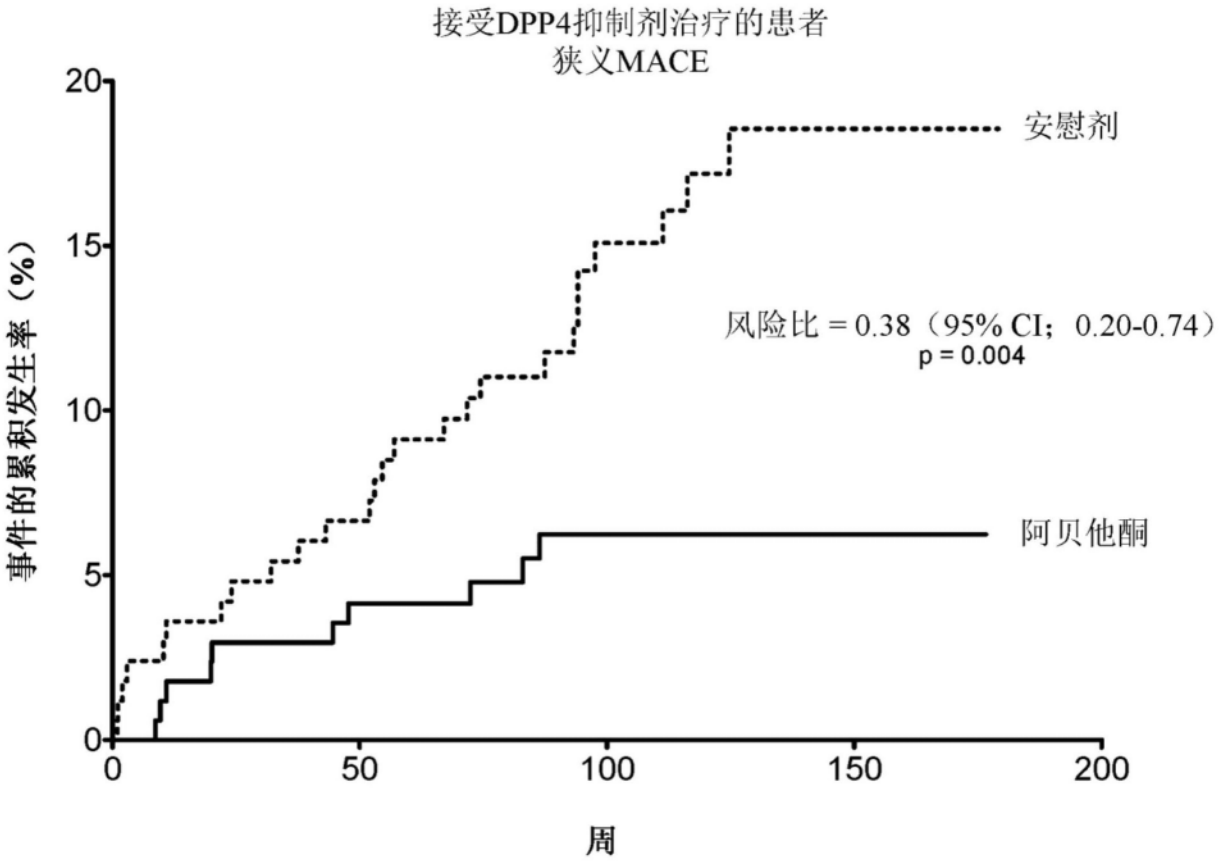

接受DPP4抑制剂治疗的患者
狭义MACE
事件的累积发生率（%）
20
15
10
5
0
0
50
100
150
200
周
安慰剂
阿贝他酮
风险比 = 0.38（95% CI；0.20-0.74）
p = 0.004

图1

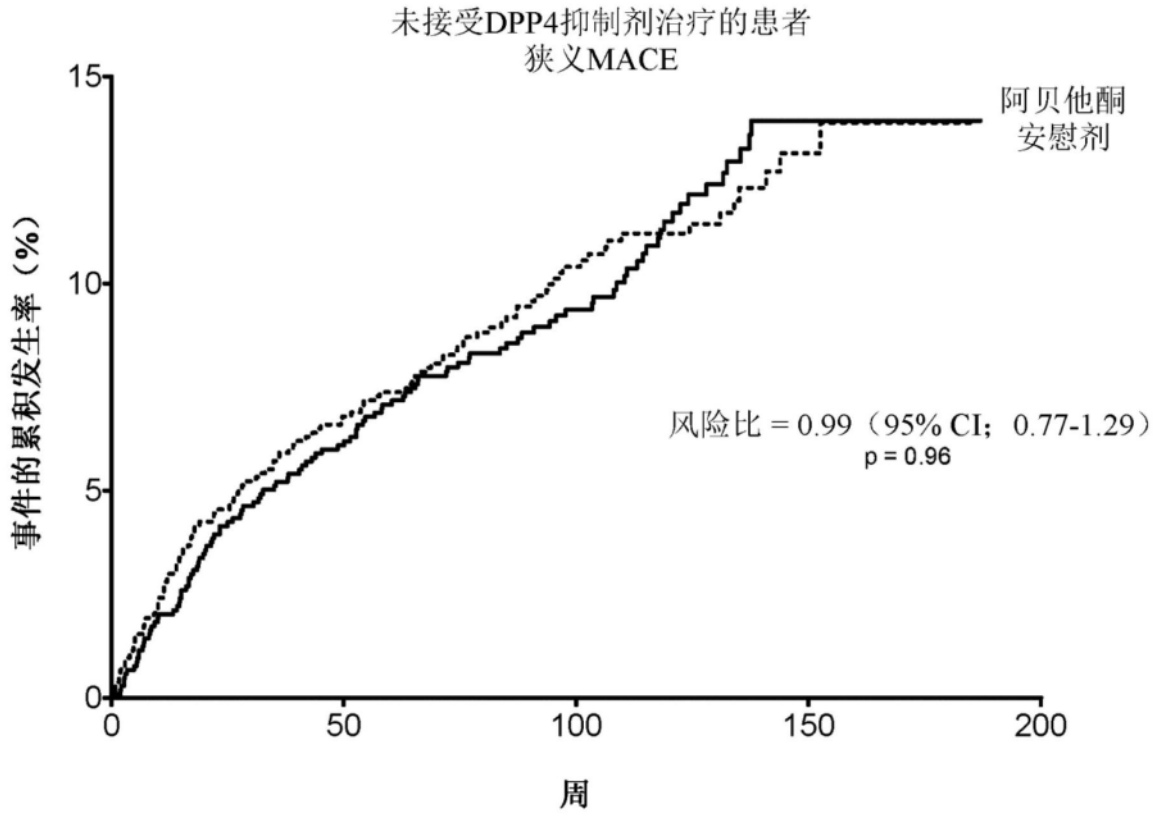

未接受DPP4抑制剂治疗的患者
狭义MACE
阿贝他酮
安慰剂
风险比 = 0.99（95% CI；0.77-1.29）
p = 0.96
事件的累积发生率（%）
15
10
5
0
0
50
100
150
200
周

图2

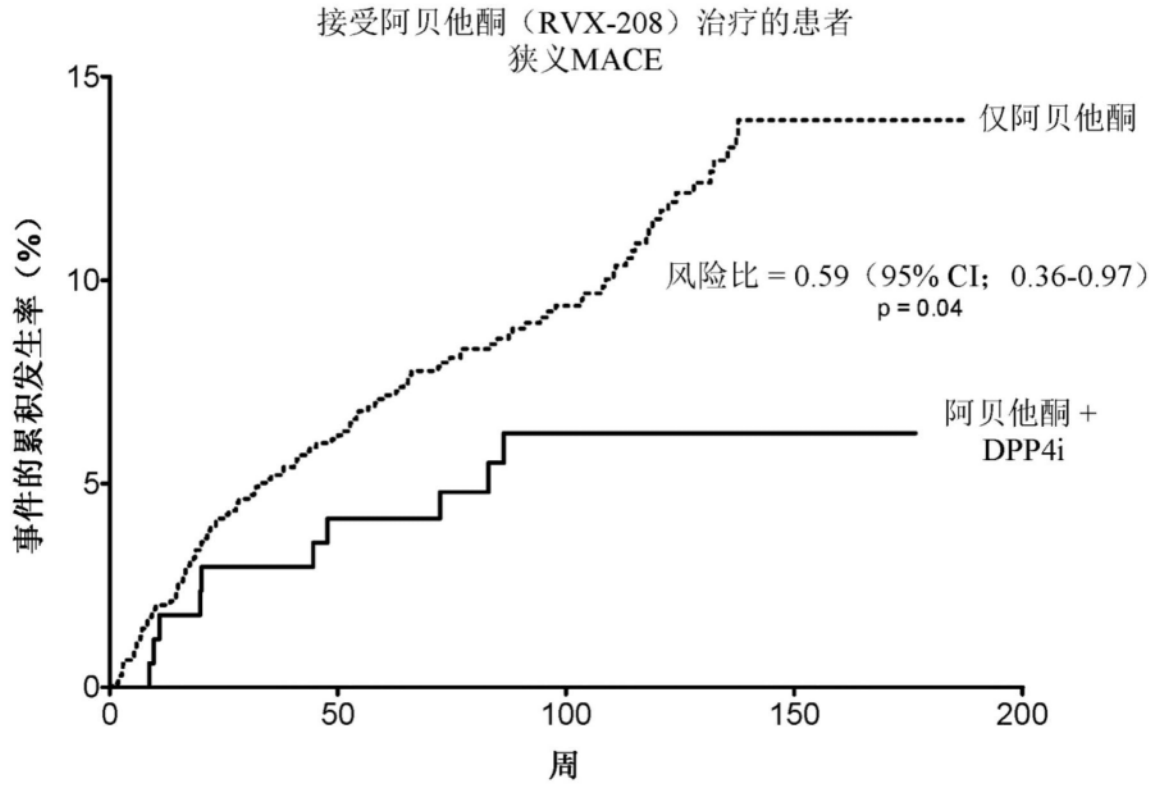

接受阿贝他酮（RVX-208）治疗的患者
狭义MACE
事件的累积发生率（%）
15
10
5
0
0
50
100
150
200
周
仅阿贝他酮
风险比 = 0.59（95% CI；0.36-0.97）
p = 0.04
阿贝他酮 +
DPP4i

图3

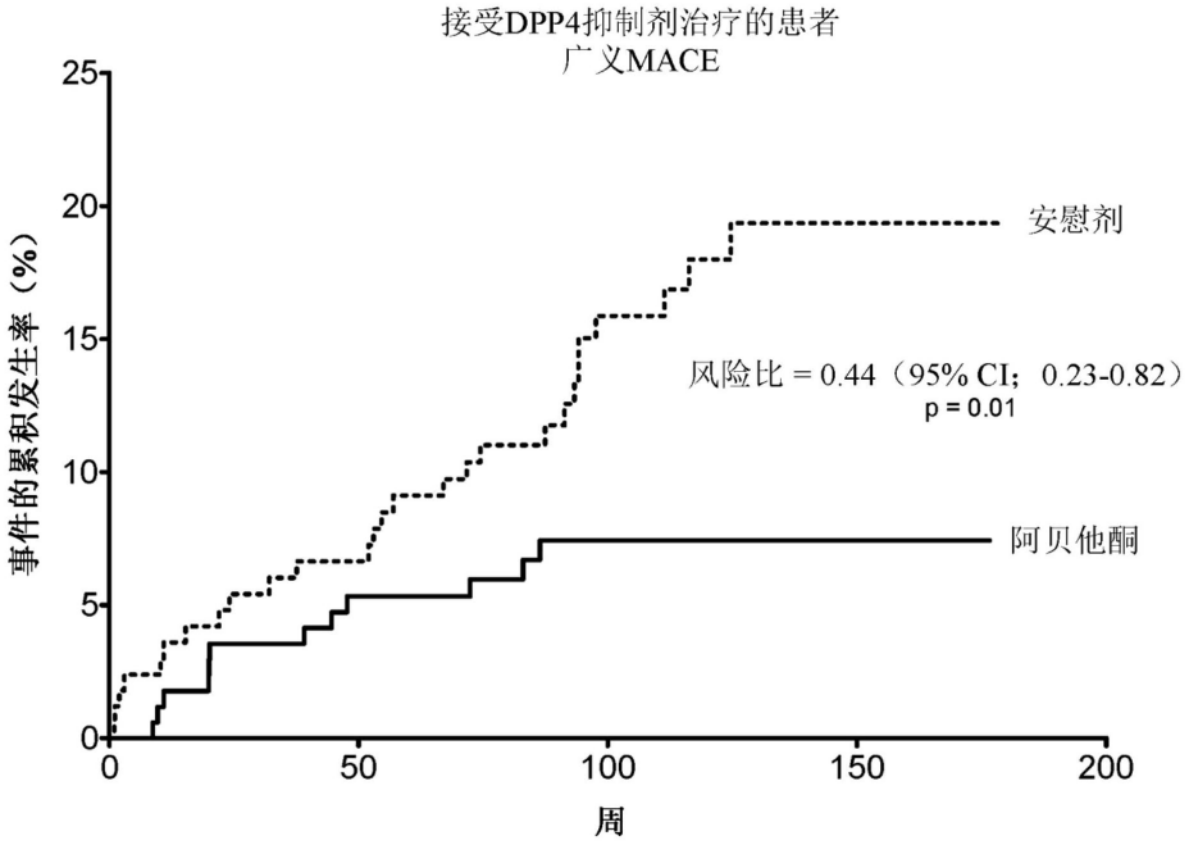

接受DPP4抑制剂治疗的患者
广义MACE
事件的累积发生率（%）
25
20
15
10
5
0
0
50
100
150
200
周
安慰剂
阿贝他酮
风险比 = 0.44（95% CI；0.23-0.82）
p = 0.01

图4

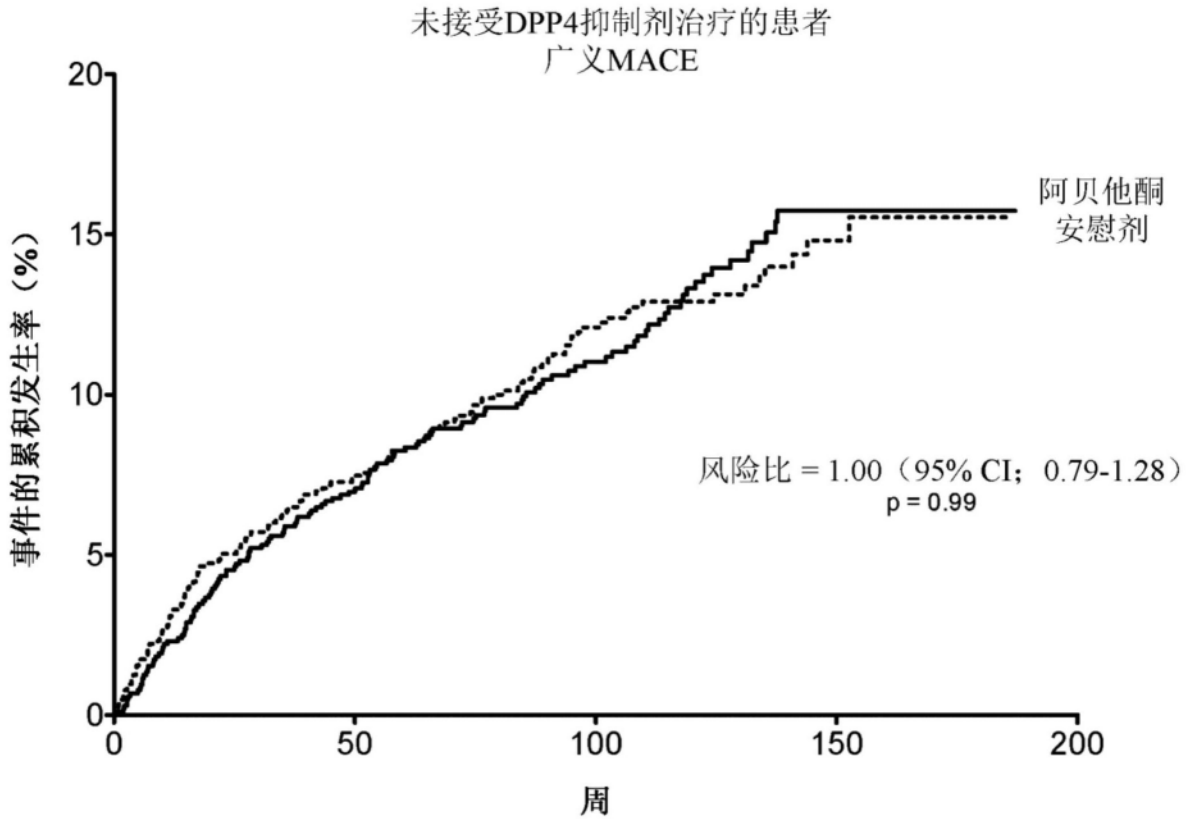

未接受DPP4抑制剂治疗的患者
广义MACE
事件的累积发生率（%）
20
15
10
5
0
0
50
100
150
200
周
阿贝他酮
安慰剂
风险比 = 1.00（95% CI；0.79-1.28）
p = 0.99

图5

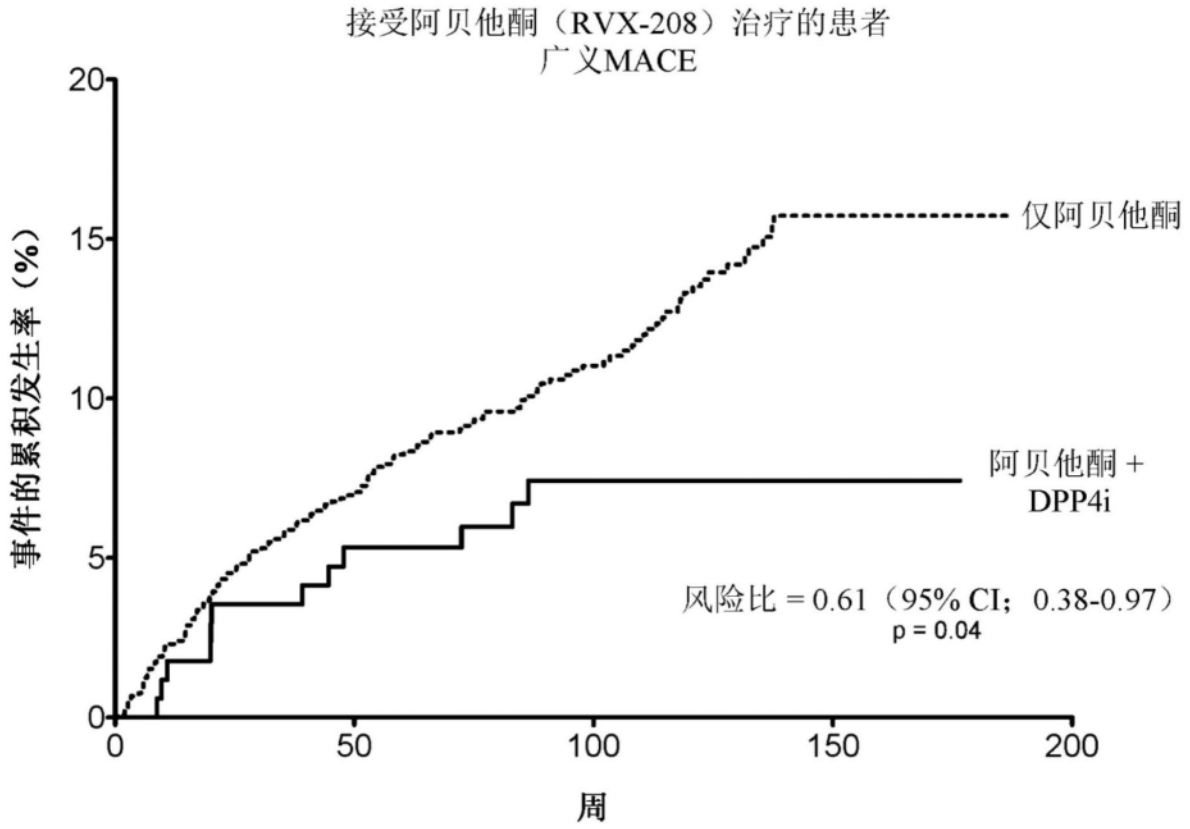

接受阿贝他酮（RVX-208）治疗的患者
广义MACE
事件的累积发生率（%）
20
15
10
5
0
0
50
100
150
200
周
仅阿贝他酮
阿贝他酮 +
DPP4i
风险比 = 0.61（95% CI；0.38-0.97）
p = 0.04

图6

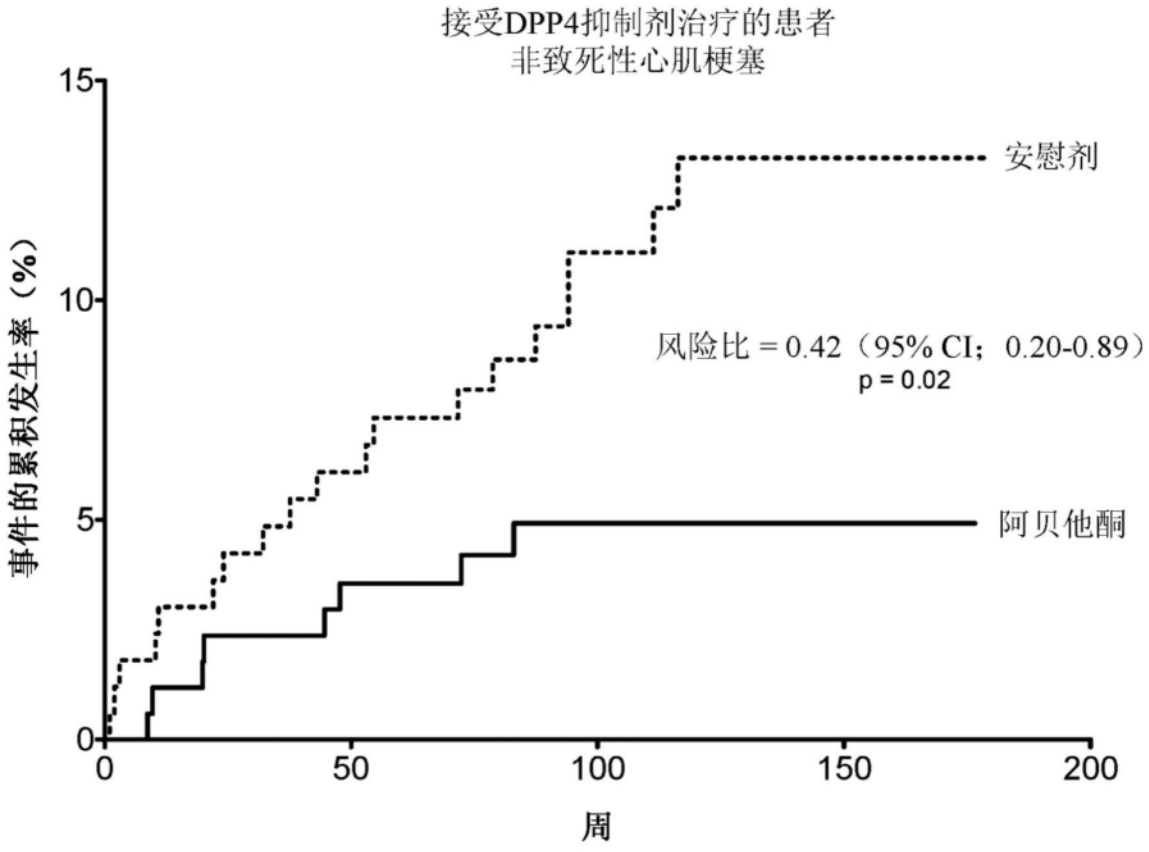

接受DPP4抑制剂治疗的患者
非致死性心肌梗塞
事件的累积发生率（%）
15
10
5
0
0
50
100
150
200
周
安慰剂
阿贝他酮
风险比 = 0.42（95% CI；0.20-0.89）
p = 0.02

图7

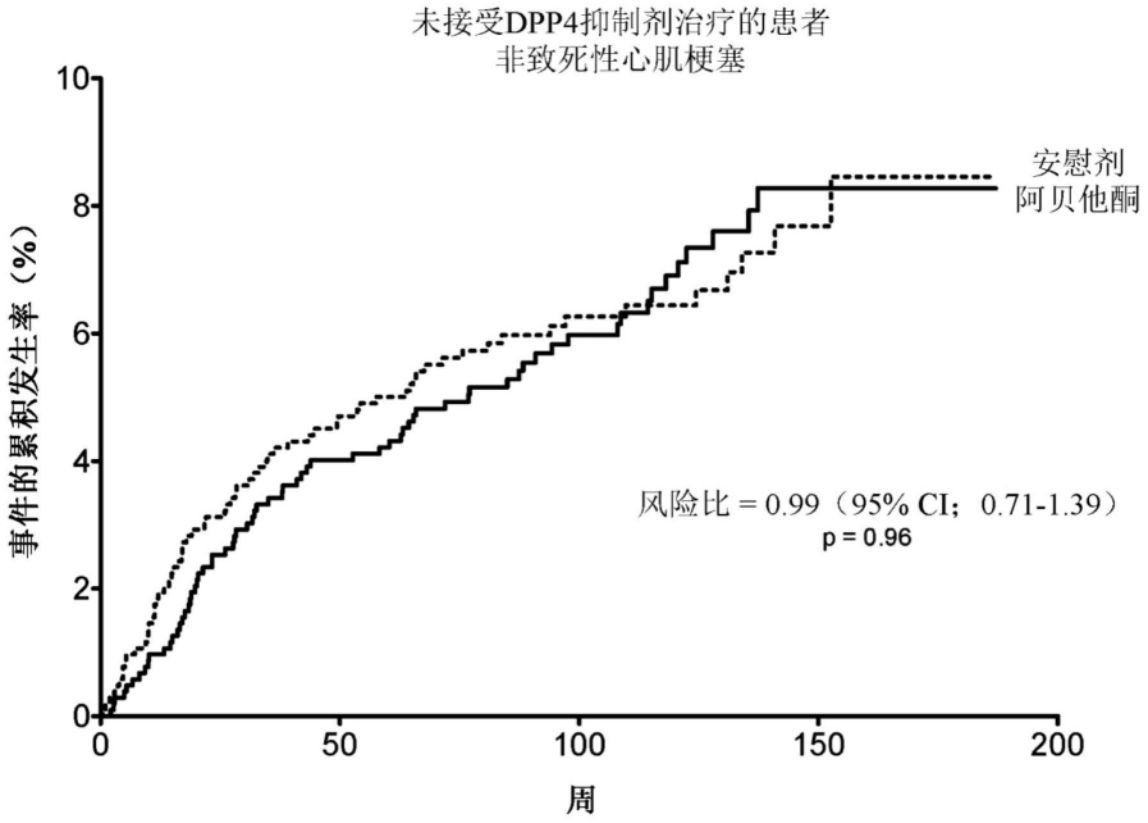

未接受DPP4抑制剂治疗的患者
非致死性心肌梗塞
事件的累积发生率（%）
10
8
6
4
2
0
0
50
100
150
200
周
安慰剂
阿贝他酮
风险比 = 0.99（95% CI；0.71-1.39）
p = 0.96

图8

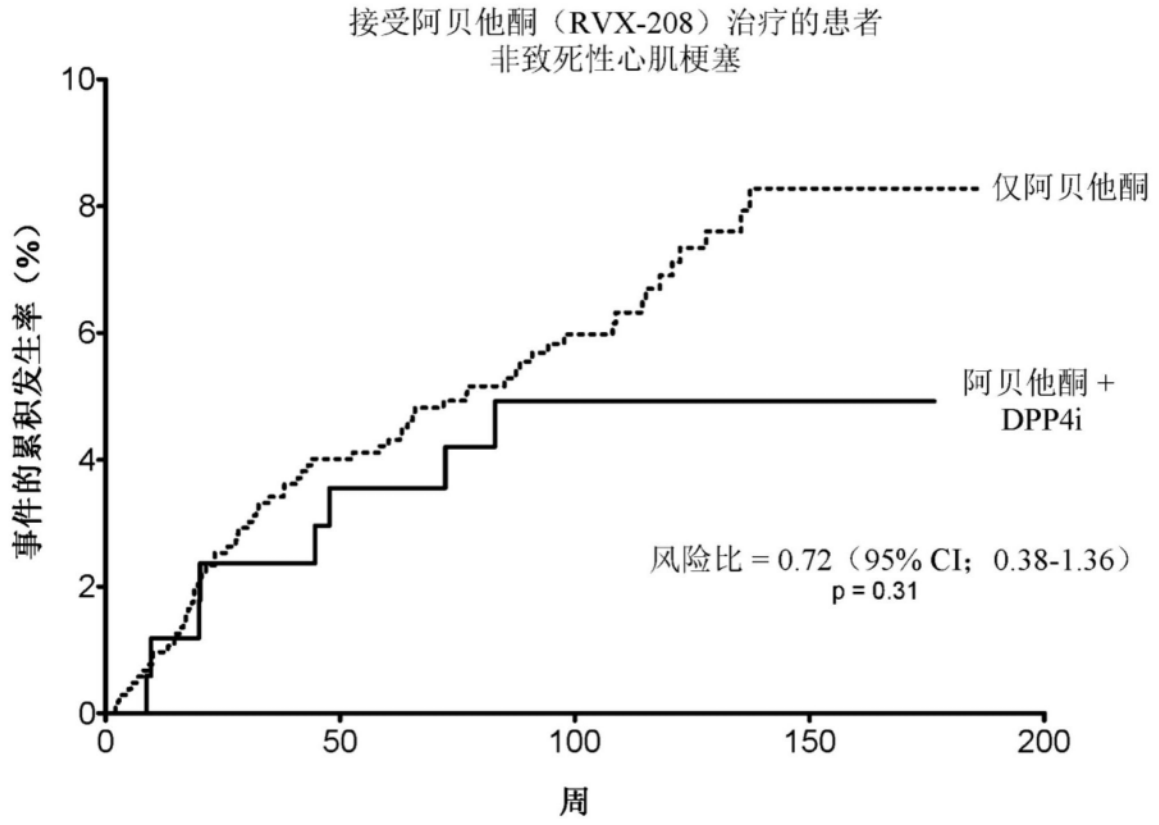

接受阿贝他酮（RVX-208）治疗的患者
非致死性心肌梗塞
事件的累积发生率（%）
10
8
6
4
2
0
0
50
100
150
200
周
仅阿贝他酮
阿贝他酮 +
DPP4i
风险比 = 0.72（95% CI；0.38-1.36）
p = 0.31

图9

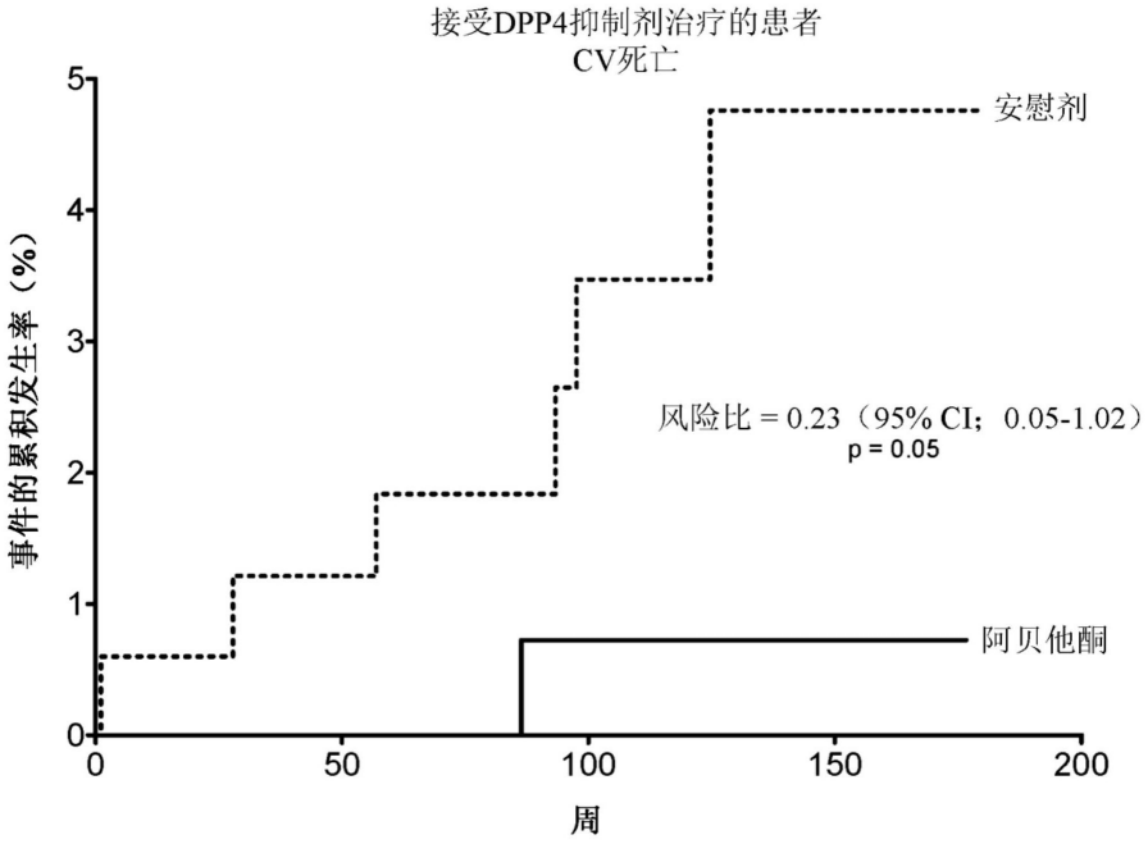

接受DPP4抑制剂治疗的患者
CV死亡
安慰剂
风险比 = 0.23（95% CI；0.05-1.02）
p = 0.05
阿贝他酮
事件的累积发生率（%）
0
1
2
3
4
5
0
50
100
150
200
周

图10

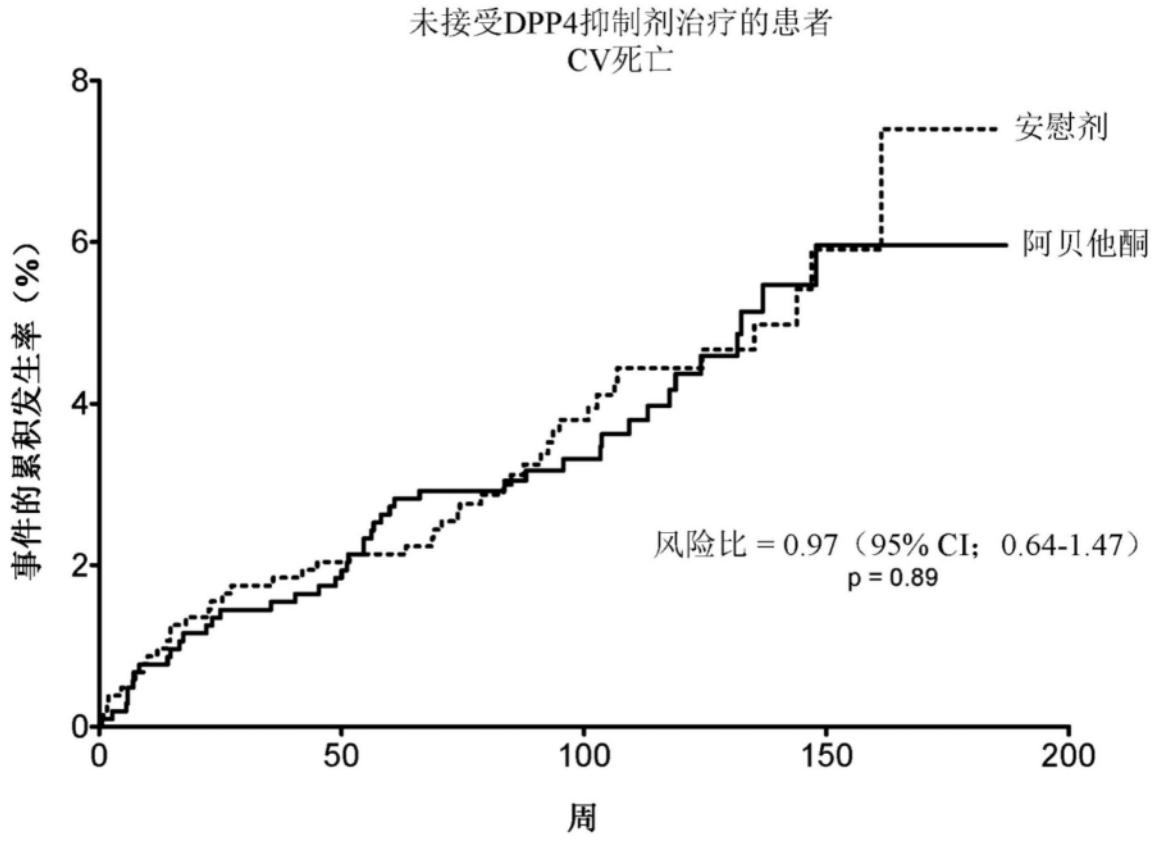

未接受DPP4抑制剂治疗的患者
CV死亡
安慰剂
阿贝他酮
风险比 = 0.97（95% CI；0.64-1.47）
p = 0.89
事件的累积发生率（%）
0
2
4
6
8
0
50
100
150
200
周

图11

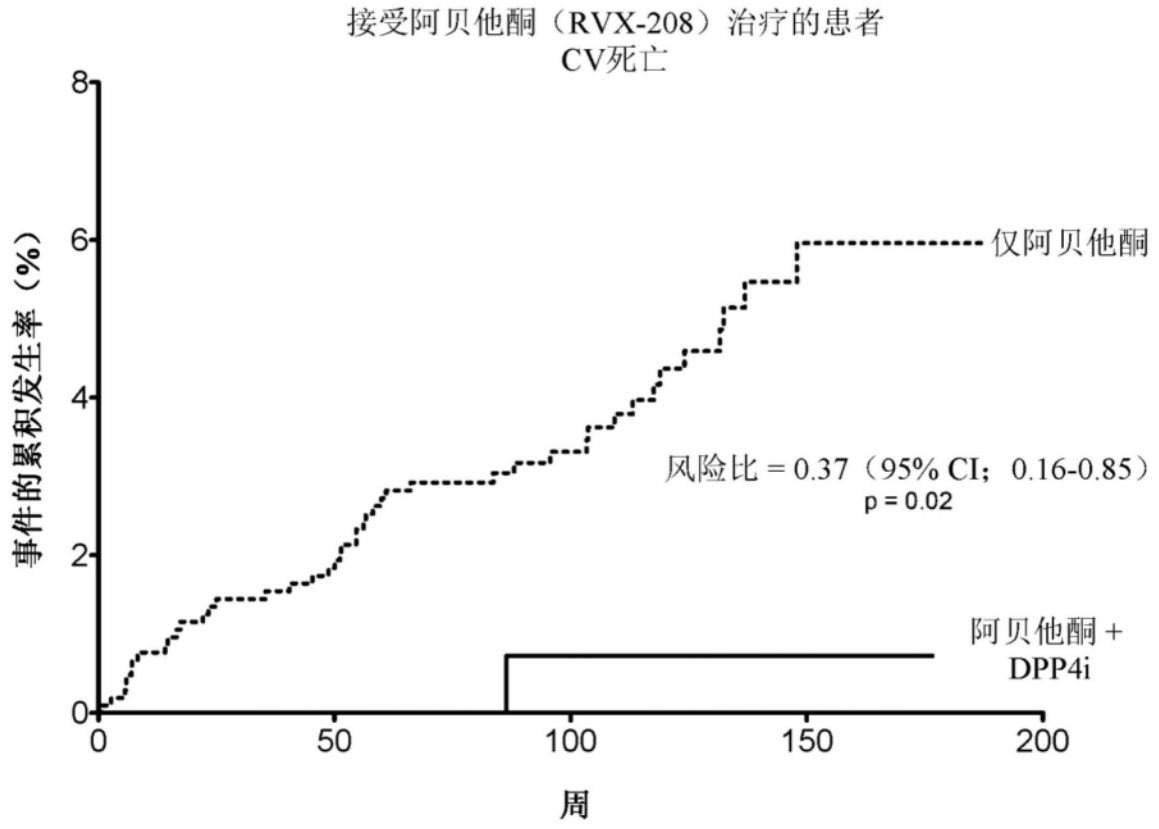

接受阿贝他酮（RVX-208）治疗的患者
CV死亡
事件的累积发生率（%）
8
6
4
2
0
0
50
100
150
200
周
仅阿贝他酮
风险比 = 0.37（95% CI；0.16-0.85）
p = 0.02
阿贝他酮 + DPP4i

图12

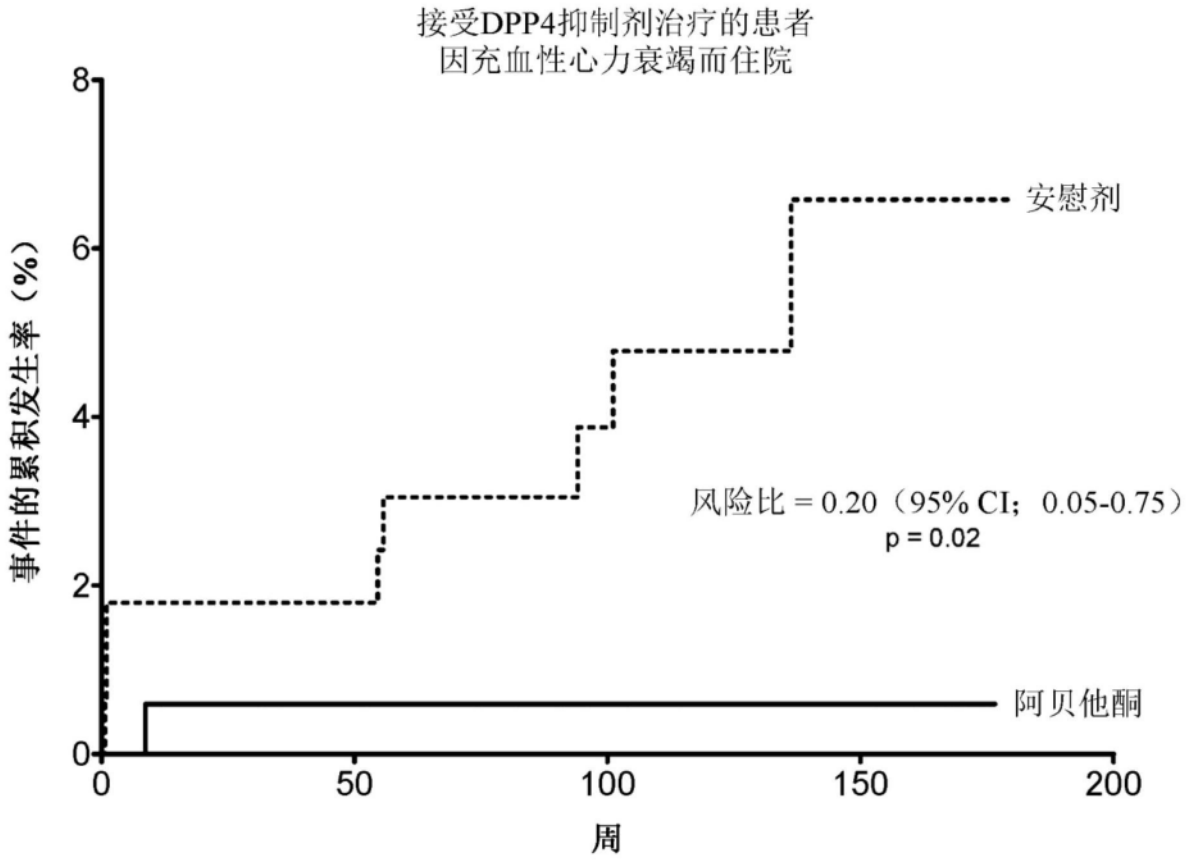

接受DPP4抑制剂治疗的患者
因充血性心力衰竭而住院
事件的累积发生率（%）
8
6
4
2
0
0
50
100
150
200
周
安慰剂
阿贝他酮
风险比 = 0.20（95% CI；0.05-0.75）
p = 0.02

图13

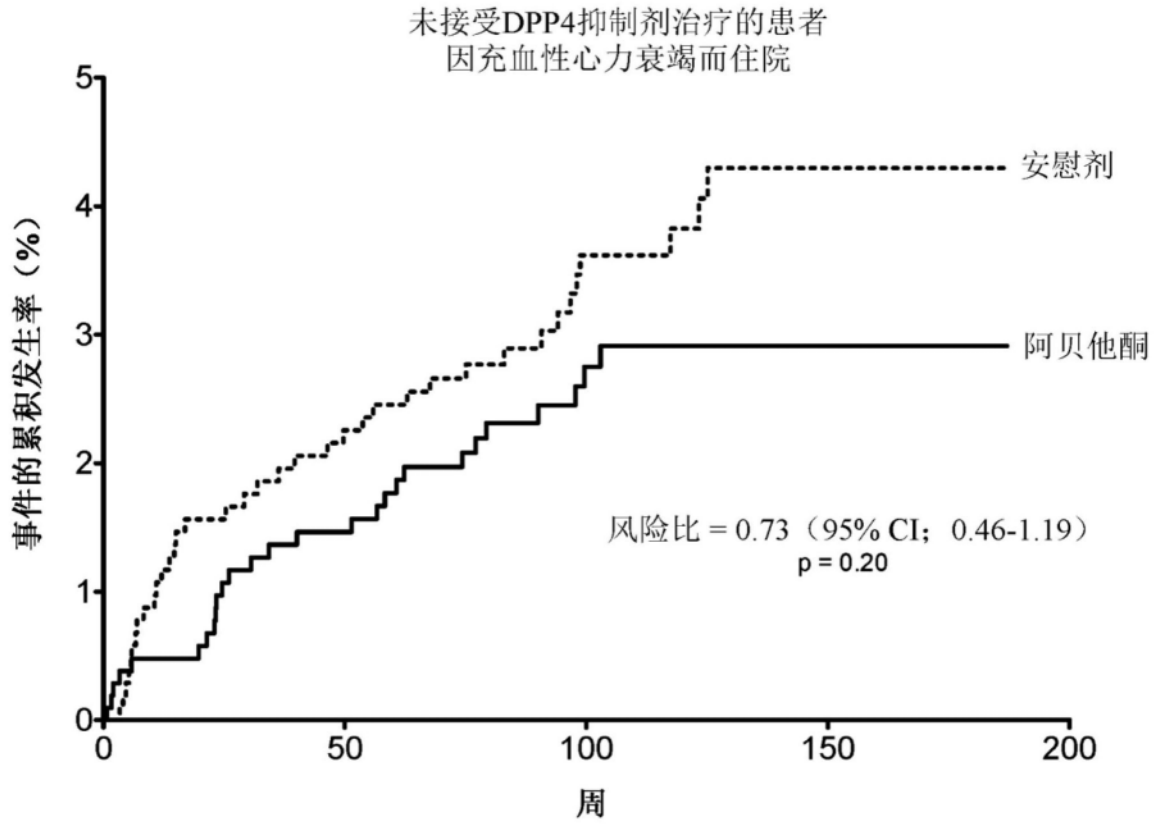

未接受DPP4抑制剂治疗的患者
因充血性心力衰竭而住院
事件的累积发生率（%）
0
1
2
3
4
5
0
50
100
150
200
周
安慰剂
阿贝他酮
风险比 = 0.73（95% CI；0.46-1.19）
p = 0.20

图14

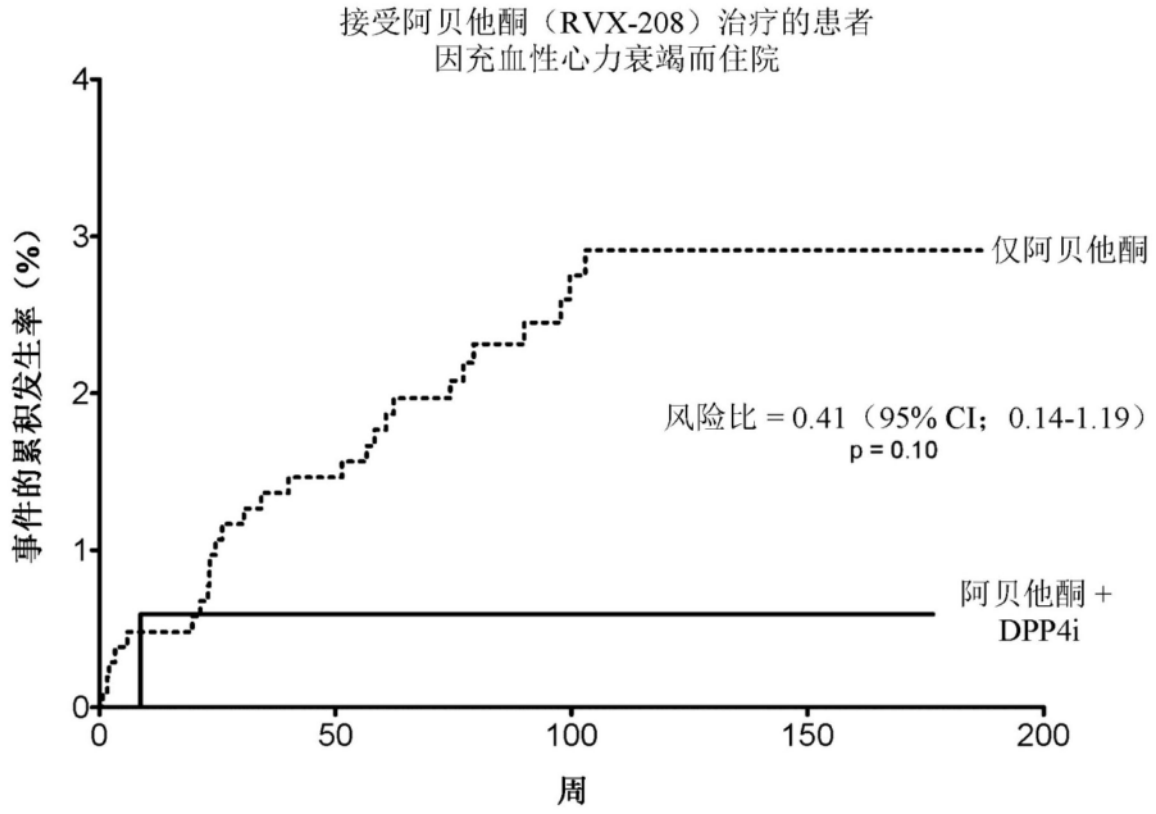

接受阿贝他酮（RVX-208）治疗的患者
因充血性心力衰竭而住院
事件的累积发生率（%）
0
1
2
3
4
0
50
100
150
200
周
仅阿贝他酮
风险比 = 0.41（95% CI；0.14-1.19）
p = 0.10
阿贝他酮 +
DPP4i

图15