

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-520795

(P2014-520795A)

(43) 公表日 平成26年8月25日 (2014. 8. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/41 (2006. 01)	A 6 1 K 31/41	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/506 (2006. 01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/44 (2006. 01)	A 6 1 K 31/44	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

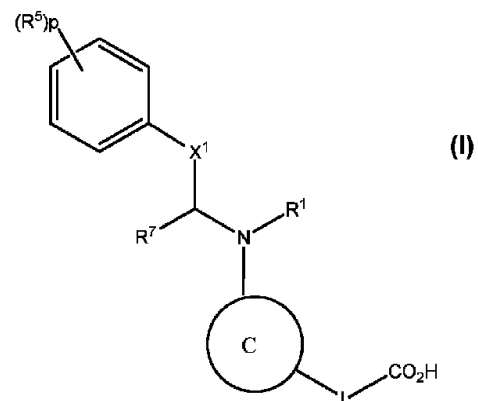
(21) 出願番号	特願2014-518058 (P2014-518058)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成24年7月6日 (2012. 7. 6)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月6日 (2014. 3. 6)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/053479		3 5
(87) 国際公開番号	W02013/008164	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成25年1月17日 (2013. 1. 17)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/505, 584	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成23年7月8日 (2011. 7. 8)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100104282
(31) 優先権主張番号	61/657, 061		弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成24年6月8日 (2012. 6. 8)	(72) 発明者	荒井 由江
(33) 優先権主張国	米国 (US)		東京都港区西麻布4-17-30 ノバル
			ティス ファーマ株式会社
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 高トリグリセリド対象においてアテローム性動脈硬化症を治療する方法

(57) 【要約】

本発明は、高トリグリセリドレベルを有する対象における C E T P 活性に関連した疾患及び状態、例えばアテローム性動脈硬化症及び脂質異常症などの治療、改善及び／又は予防における使用のための式 I (式中、 R^1 、 X^1 、 R^7 、 R^5 、C、L及び p は、本明細書に定義されている) の化合物を提供する。本発明は、高トリグリセリドレベルを有する対象における C E T P 活性に関連した疾患及び状態、例えばアテローム性動脈硬化症及び脂質異常症などの治療、改善及び／又は予防における使用のための薬理的に活性な薬剤の組合せをさらに提供する。

【選択図】 なし

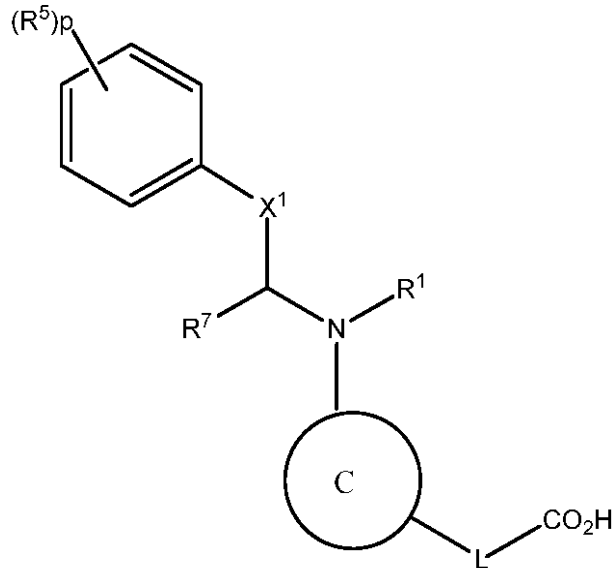


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高トリグリセリドレベルを有する対象において、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症を治療、予防又は改善する方法、あるいはHDL-Cを上昇及び／又はLDL-Cを低下させる方法であって、治療有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象に投与することを含む方法：

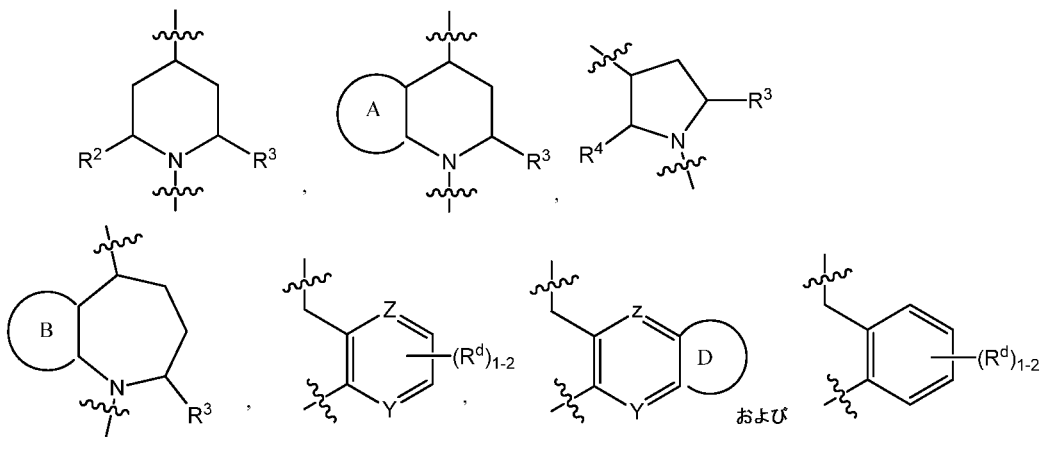
【化 6 4】



式中、

C は、

【化 6 5】



から選択されるコア構造であり、

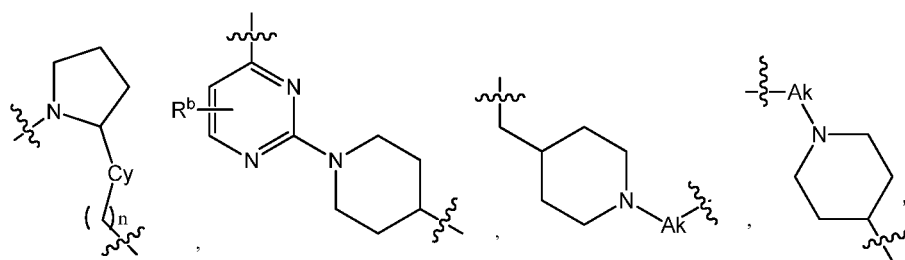
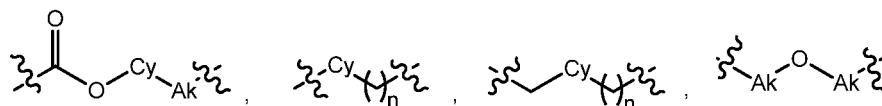
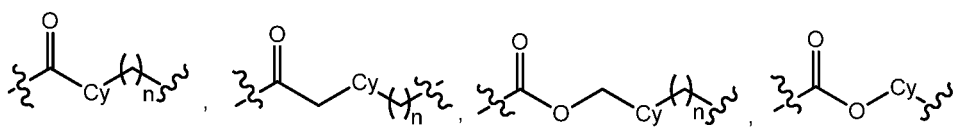
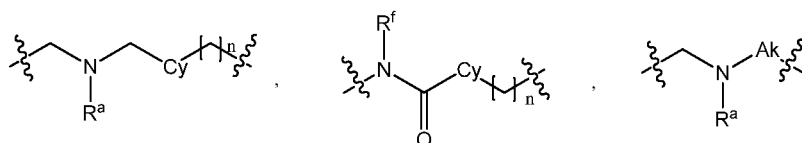
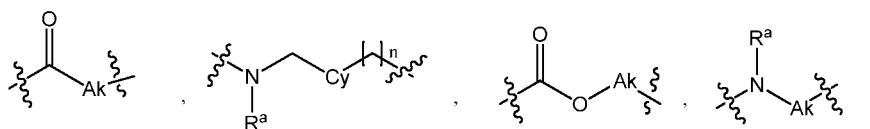
Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ハロー C₁ ~ 7 アルキル、ハロー C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立

に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており；

D は、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁～7 アルキル、C₁～7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃～7 シクロアルキル-C₁～7 アルキル、ハロ、ハロ-C₁～7 アルキル、ハロ-C₁～7 アルコキシ、アミノ、C₁～7 アルキルアミノ、ジ-C₁～7 アルキルアミノ、C₃～7 シクロアルキル及び C₃～7 シクロアルコキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており；

L は、C₁～7 アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は
【化 66-1】

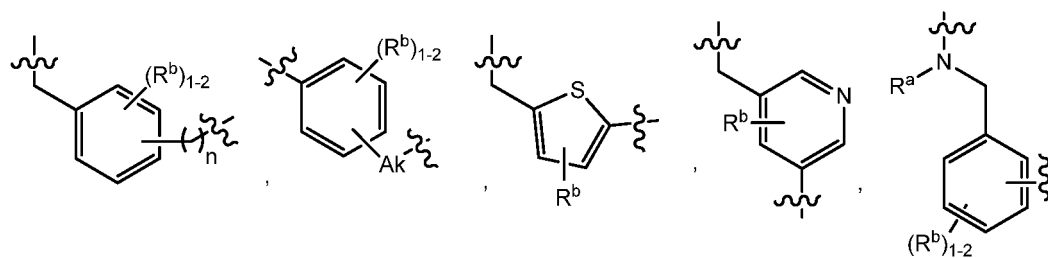


10

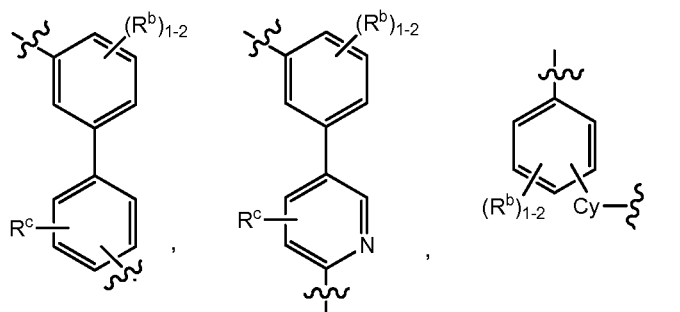
20

30

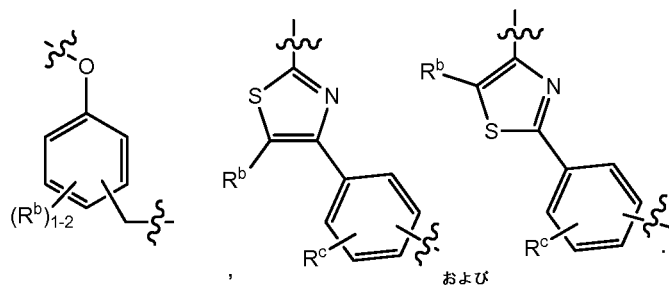
【化 6 6 - 2】



10



20



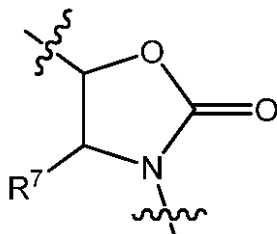
および

から選択されるリンカーであるが、コア C 及び L は、N-N 結合も N-O 結合も形成しないことを条件とし；

30

X¹ は、存在しないか C R⁶ であり、ここで、R⁶ は、R¹ と一緒に次の環：

【化 6 7】



40

を形成し、

R¹ は、C₁ ~ 7 アルキル、ヒドロキシ-C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ (C₁ ~ 7 アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ若しくは-S(O)₂-C₁ ~ 4 アルキルで任意に置換されている)；アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、アミノ-C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルキルアミノ-C₁ ~ 7 アルキル、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ-C₁ ~ 7 アルキル、(ヒドロキシC₁ ~ 7 アルキル) アミノ、ヒドロキシ-C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアル (ここで、それぞれのヘテロアリアル及びヘテロシクリルは、オ

50

キソ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基で任意に置換されている) から独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)$ -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり；

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^7 は、 H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^a は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim 7$ アルキル、 $C(O)O-C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CN 、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリール又はヒドロキシであり；

R^f は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；

Ak は、 $C_1 \sim 6$ 直鎖又は分枝アルキルであり；

Cy は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである。

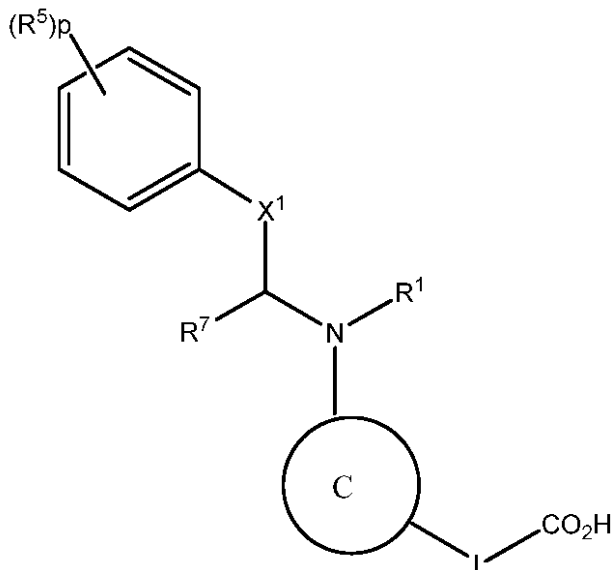
【請求項 2】

アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症を治療する方法、あるいは $HDL-C$ を上昇及び／又は $LDL-C$ を低下させる方法であって、

1. 高トリグリセリドレベルを有する対象を選択することと、
2. 前記対象に治療有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することと

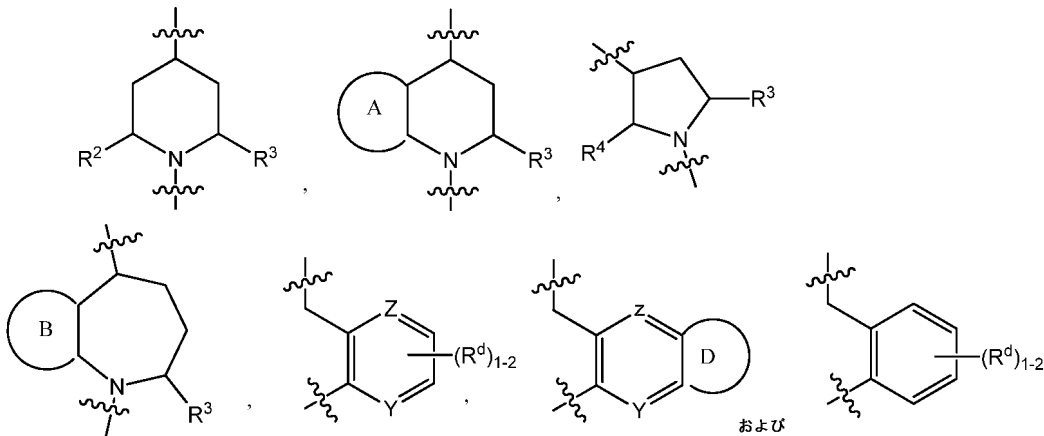
を含む方法：

【化 68】



式中、
C は、

【化 6 9】



10

から選択されるコア構造であり、

Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

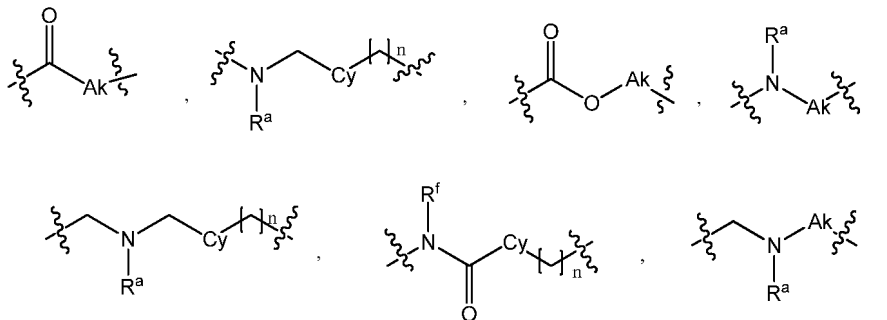
環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立

20

に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；
D は、C₃ ~ 7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃ ~ 7 シクロアルキル-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

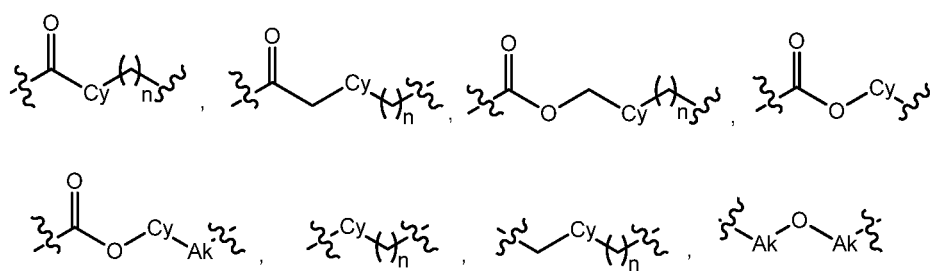
L は、C₁ ~ 7 アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【化 7 0 - 1】

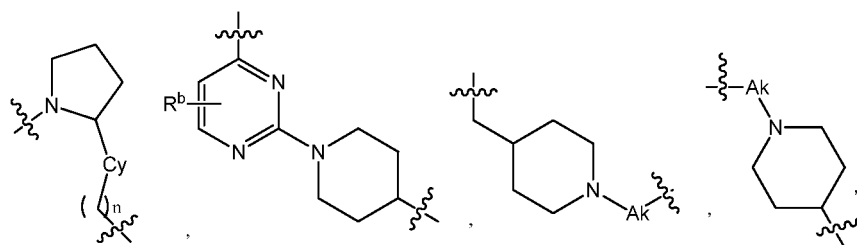


30

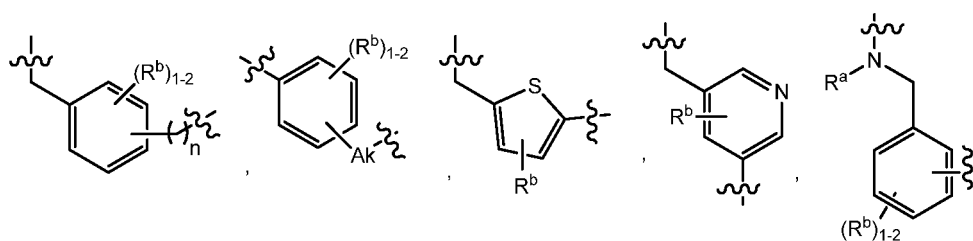
【化 7 0 - 2】



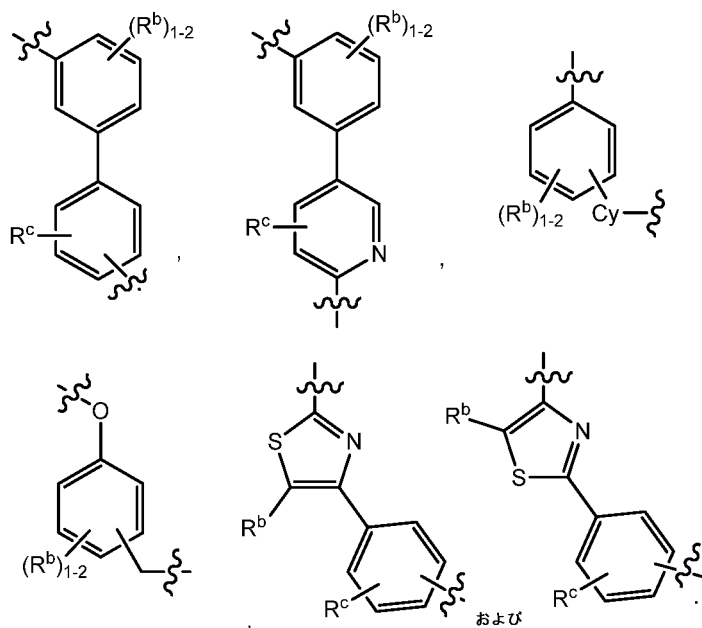
10



20



30

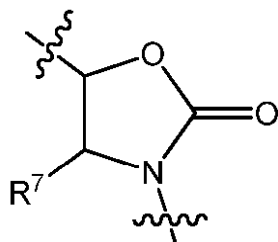


40

から選択されるリンカーであるが、コア C 及び L は、N-N 結合も N-O 結合も形成しないことを条件とし；

X¹ は、存在しないか C R⁶ であり、ここで、R⁶ は、R¹ と一緒に次の環：

【化 7 1】



10

を形成し、

R^1 は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、アミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーール(ここで、それぞれのヘテロアリーール及びヘテロシクリルは、オキソ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている) から独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)$ -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーールであり；

20

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_6 \sim 10$ アリーール- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^7 は、 H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^a は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim 7$ アルキル、 $C(O)O-C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CN 、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリーール又はヒドロキシであり；

30

R^f は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；

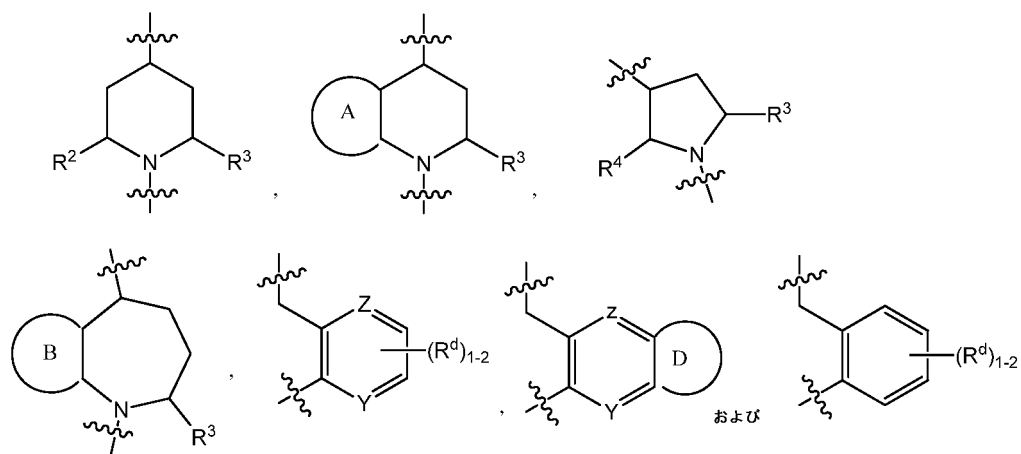
Ak は、直鎖若しくは分枝の $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Cy は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである。

【請求項 3】

C が、

【化 7 2】



10

から選択されるコア構造であり、

Y 及び Z が、独立に CH 又は N であり；

環 A 及び B が、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

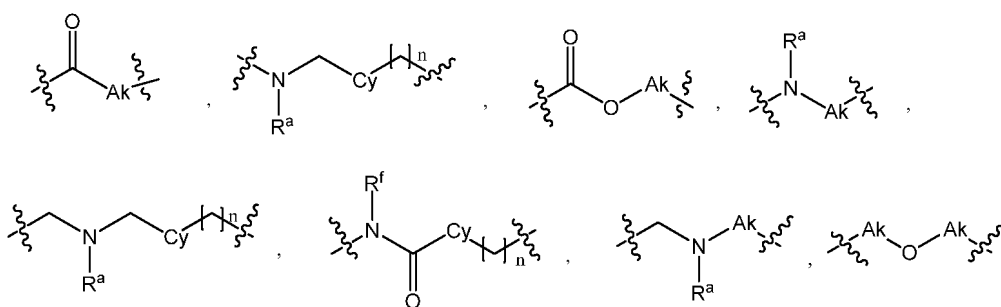
20

D が、C₃ ~ 7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃ ~ 7 シクロアルキル-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

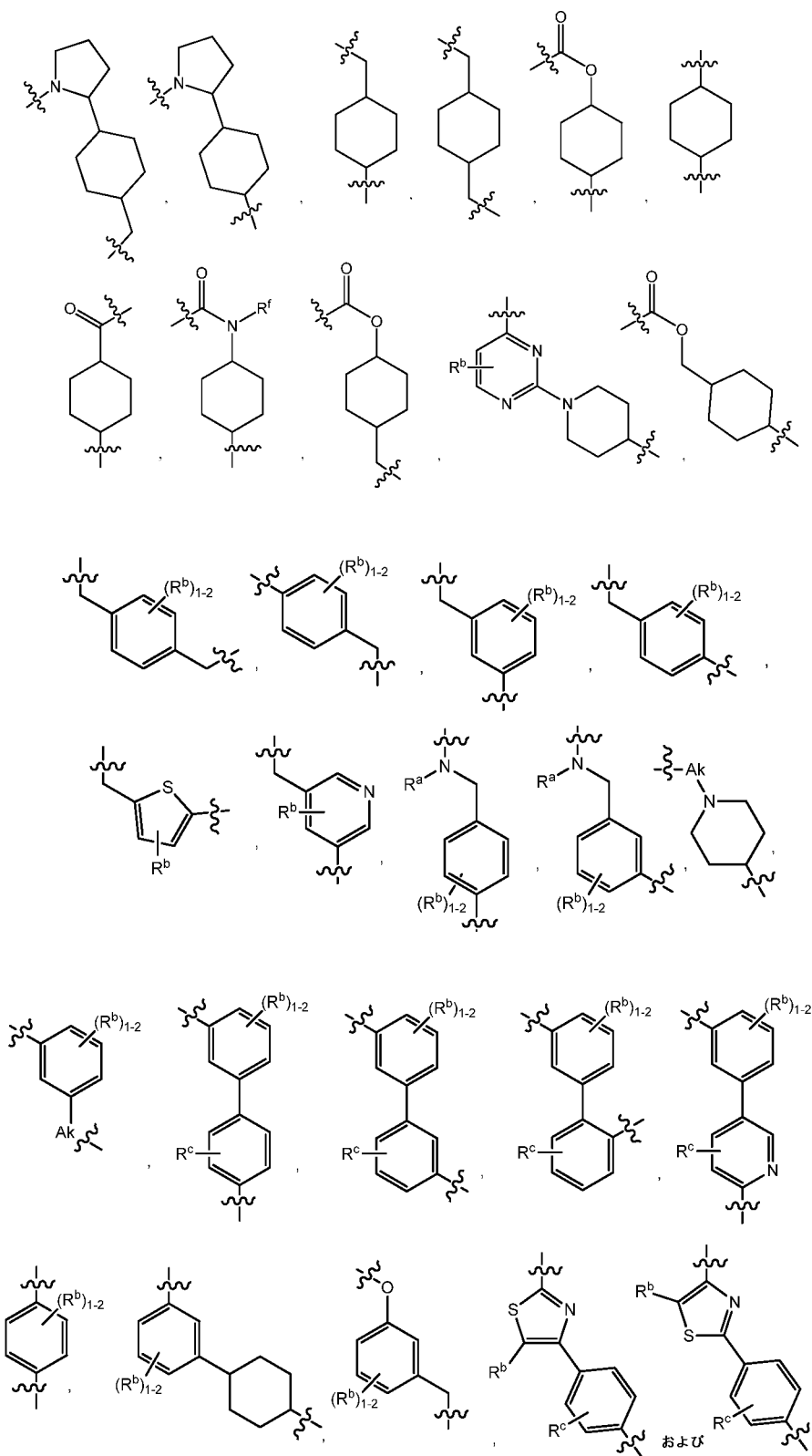
L が、直鎖又は分枝の C₁ ~ 7 アルキルから選択されるリンカー又は

【化 7 3 - 1】

30



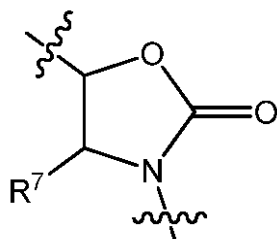
【化 7 3 - 2】



から選択されるリンカーであるが、コア C 及び L は、N-N 結合も N-O 結合も形成しないことを条件とし；

X¹ が、存在しないか C R⁶ であり、ここで、R⁶ は、R¹ と一緒に次の環：

【化 7 4】



10

を形成し、

R^1 が、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、アミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、(ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーール (ここで、それぞれのヘテロアリーール及びヘテロシクリルは、オキソ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されている) から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)$ -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーールであり；

20

R^5 が、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p が、0、1 又は 2 であり；

n が、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_6 \sim 10$ アリーール- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^7 が、 H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^a が、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim 7$ アルキル、 $C(O)O-C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d が、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CN 、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリーール又はヒドロキシであり；

30

R^f が、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；

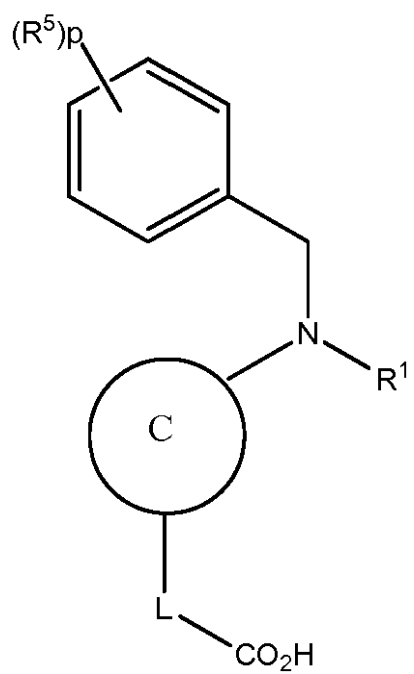
Ak が、直鎖若しくは分枝の $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Cy が、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記化合物が、式 I I：

【化 7 5】



10

20

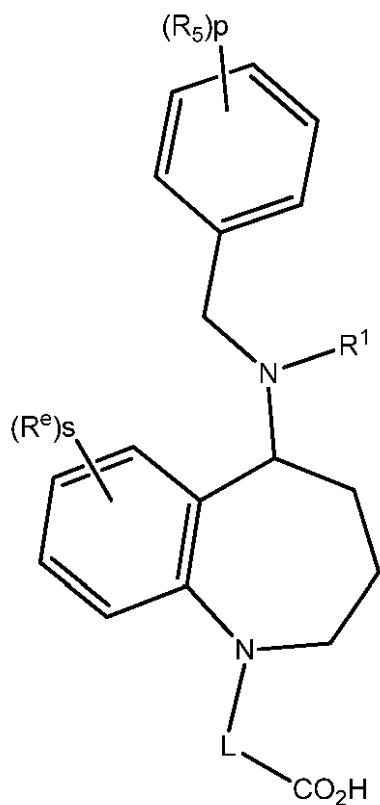
II,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記化合物が、式 I I I A :

【化 7 6】



10

20

IIIA

(式中、 R^e は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロー $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロー $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ヒドロキシであり、 s は、0、1、2 又は 3 である)、又は薬

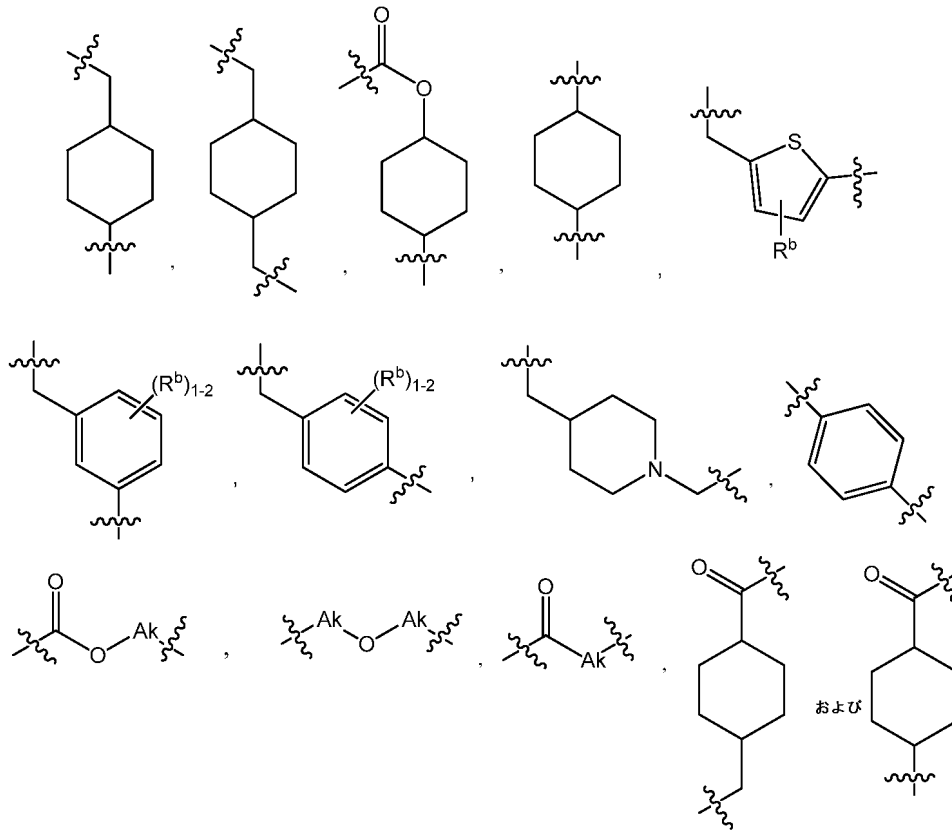
30

学的に許容されるその塩を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記リンカー L が、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は

【化 7 7】



10

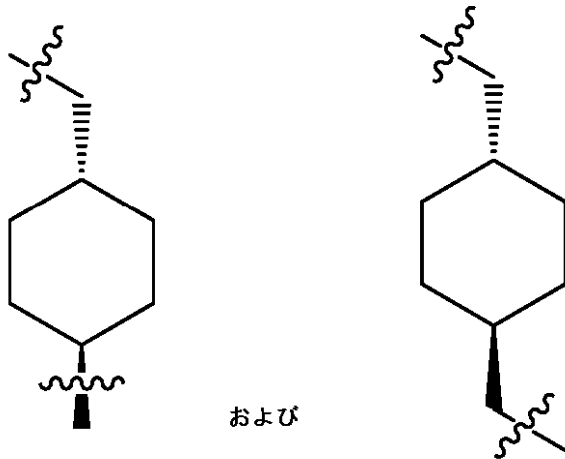
20

から選択されるリンカーである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

L が、

【化 7 8】



30

40

から選択される、請求項 5 又は 6 に記載の方法。

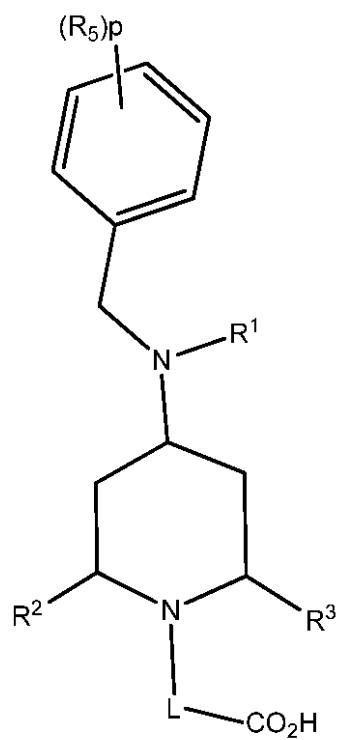
【請求項 8】

R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで任意に置換されているテトラゾールである、請求項 4 から 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

前記化合物が、式 I V：

【化 7 9】



10

20

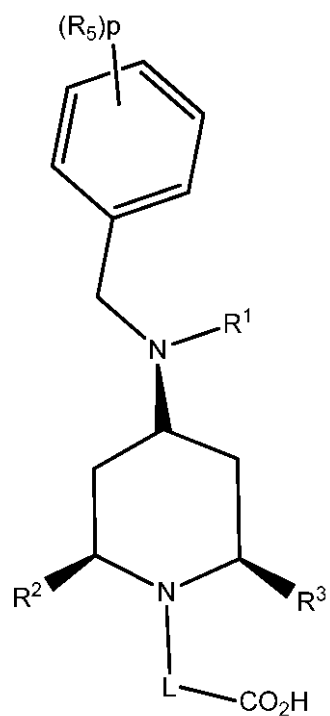
IV,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記化合物が、式 I V A：

【化 8 0】



10

20

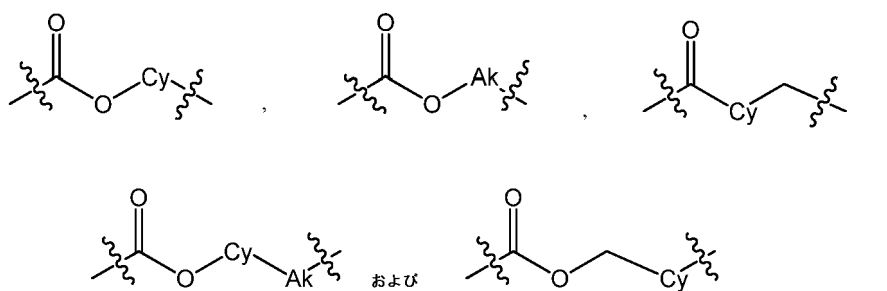
IVA,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

L が、

【化 8 1】



30

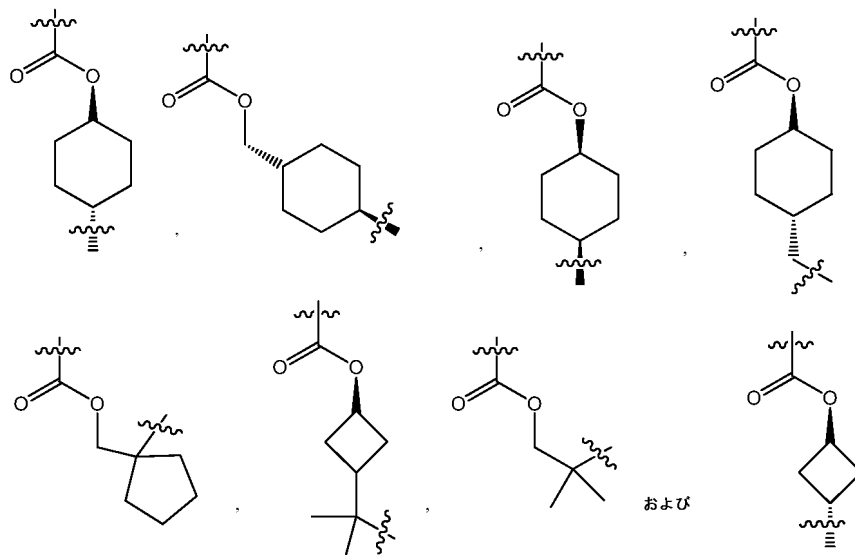
から選択される、請求項 9 又は 1 0 に記載の方法。

40

【請求項 1 2】

L が、

【化 8 2】



10

から選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

R^1 が、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールから選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており、ここで、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル又はヒドロキシから選択される 1～3 個の置換基でさらに任意に置換されている、請求項 9～1 2 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 1 4】

R^1 が、モルホリノ、イミダゾリル、ピラゾリル又はテトラゾリルで置換されているピリミジンであり、ここで、イミダゾリル、ピラゾイル及びテトラゾリルは、 $C_1 \sim 7$ アルキルで任意に置換されている、請求項 1 3 に記載の方法。

30

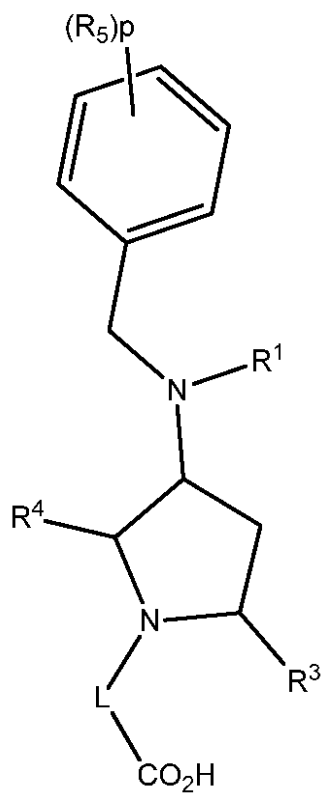
【請求項 1 5】

R^2 及び R^3 が、独立に $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項 9～1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6】

前記化合物が、式 V：

【化 8 3】



10

20

V,

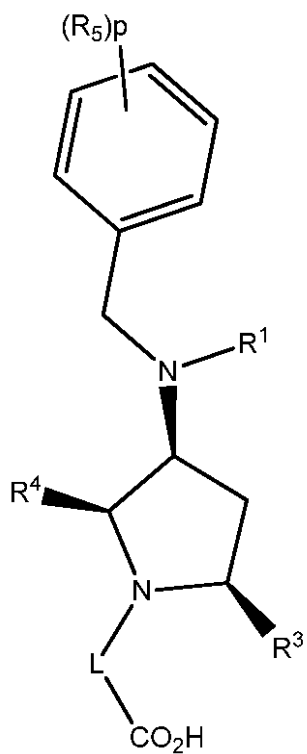
又は薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

30

前記化合物が、式 V A：

【化 8 4】



10

20

VA,

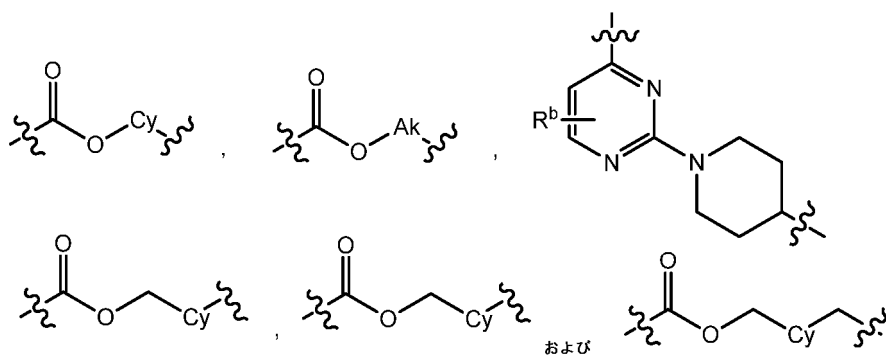
又は薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

L が、

30

【化 8 5】



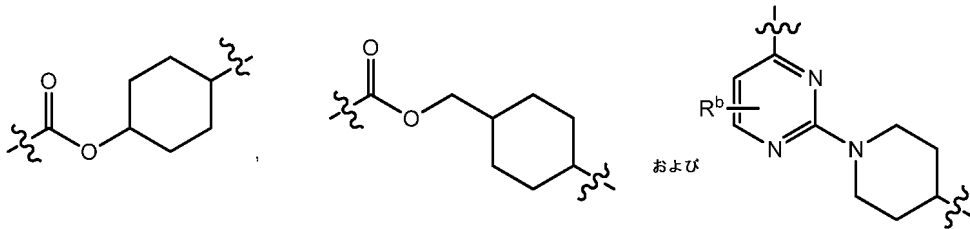
40

から選択される、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 19】

L が、

【化 8 6】



から選択される、請求項 18 に記載の方法。

10

【請求項 20】

R^3 がアルキルであり、 R^4 が H である、請求項 16 ～ 19 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

R^1 が、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールから選択される 1 ～ 3 個の置換基で任意に置換されており、ここで、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル又はヒドロキシから選択される 1 ～ 3 個の置換基でさらに任意に置換されている、請求項 16 ～ 20 のいずれかに記載の方法。

20

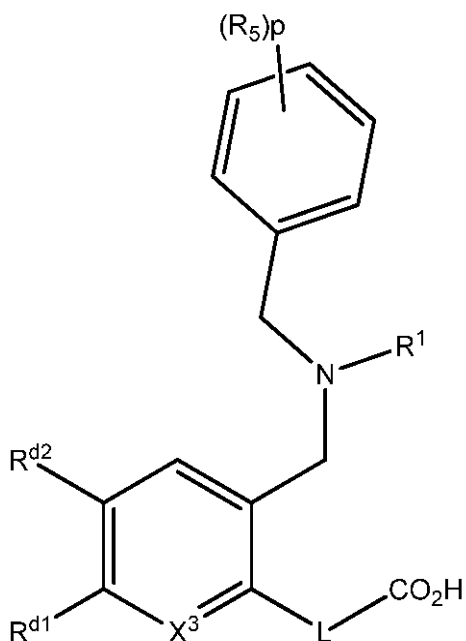
【請求項 22】

R^1 が、モルホリノ、イミダゾリル、ピラゾイル又はテトラゾリルで置換されているピリミジンであり、ここで、イミダゾリル、ピラゾイル及びテトラゾリルは、 $C_1 \sim 7$ アルキルで任意に置換されている、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記化合物が、式 VI 又は薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法：

【化 8 7】



30

40

式中、

X^3 は、CH又はNであり；

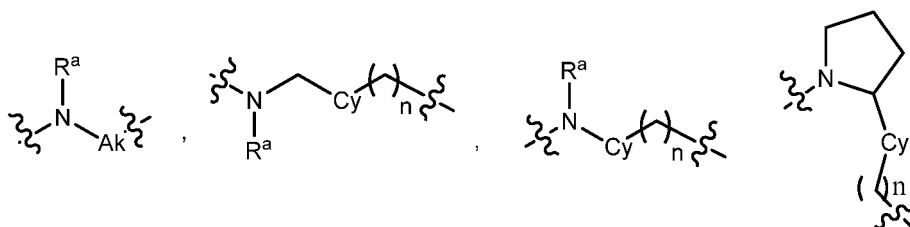
R^{d1} 及び R^{d2} は、H、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルから独立に選択され；又は、 R^{d1} 及び R^{d2} は、それらが結合している原子と一緒に、ハロ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルから独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基で任意に置換されているフェニルを形成する。

【請求項 24】

L が、

【化 88】

10



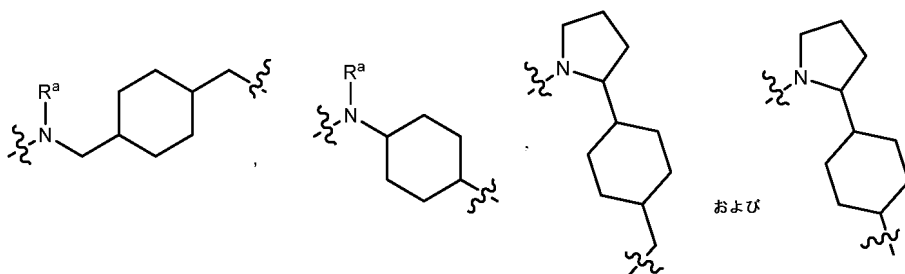
から選択される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

20

L が、

【化 89】



30

から選択される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

R^1 が、 $C_1 \sim 4$ アルキルで任意に置換されているテトラゾールである、請求項 23 ～ 25 のいずれかに記載の方法。

【請求項 27】

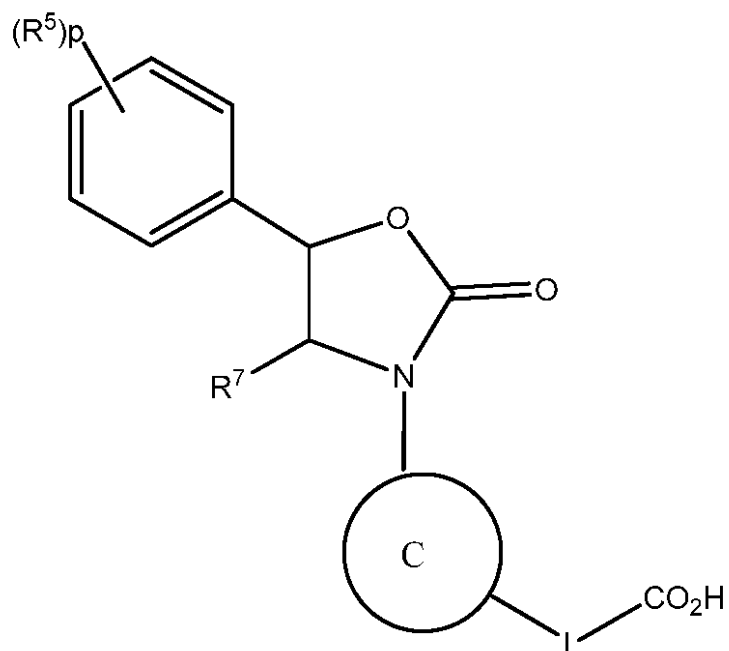
X^3 が N であり、 R^{d1} が H であり、 R^{d2} がハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；又は、 R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合している原子と一緒に、ハロ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルから独立に選択される 1 ～ 2 個の置換基で任意に置換されているフェニルを形成する、請求項 23 ～ 26 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 28】

式 VII I：

【化 9 0】



10

20

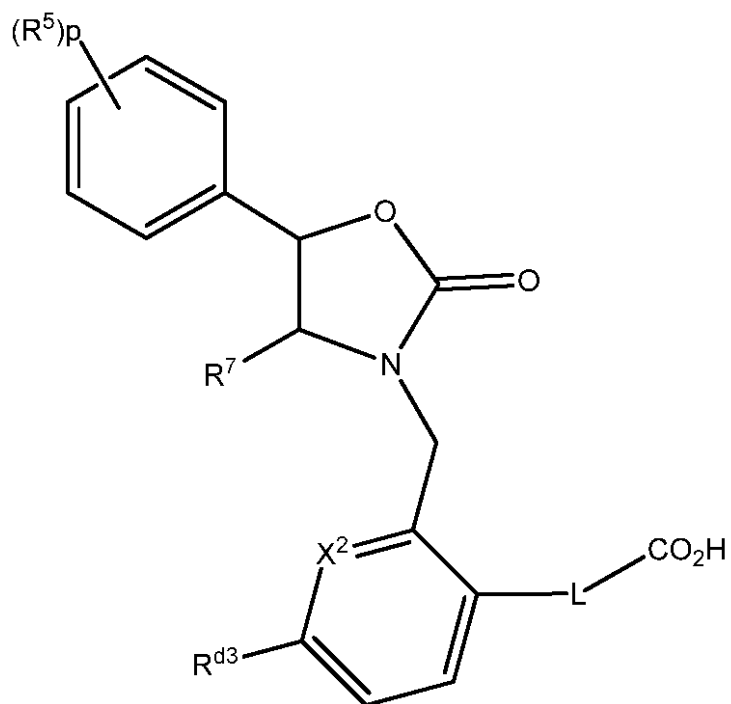
VII,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 29】

式 V I I A 又は薬学的に許容されるその塩を有する、請求項 28 に記載の方法：

【化 9 1】



10

20

VIIA

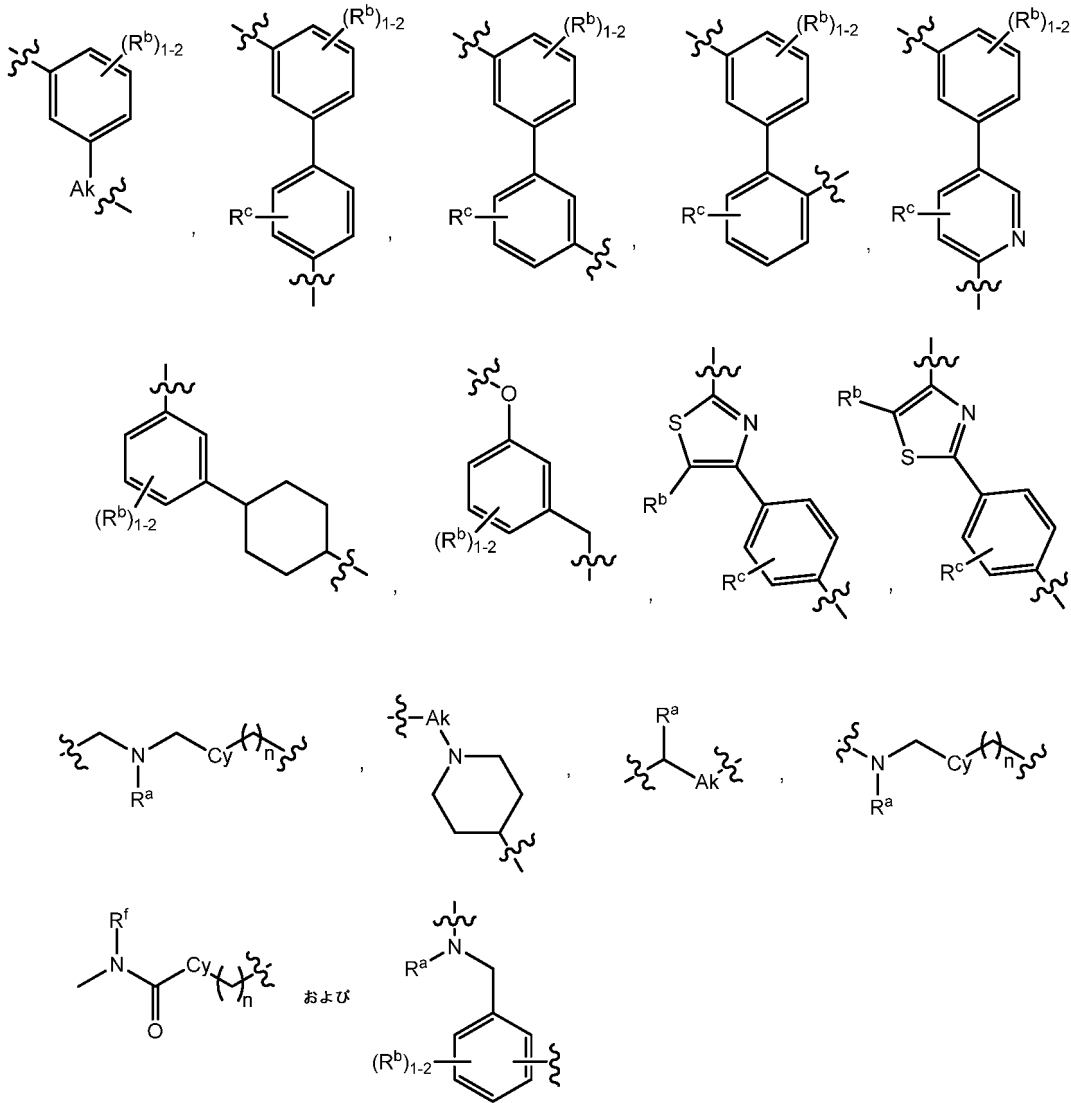
(式中、 X^2 は、 CR^{d4} 又は N であり、 R^{d3} は、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルコキシであり、 R^{d4} は、 H であり、又は、 R^{d3} 及び R^{d4} は、一緒になって、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリール、フェニル又はシクロアルキルを形成し得る)。

【請求項 30】

30

L が、

【化 9 2】

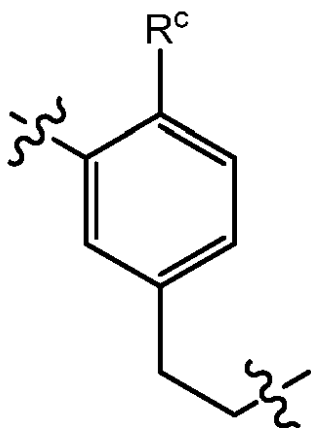


から選択される、請求項 28 又は 29 に記載の方法。

【請求項 31】

L が、

【化 9 3】



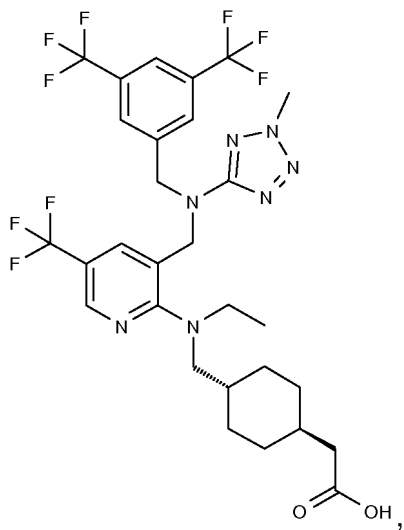
(式中、 R^c は、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ又はハロー $C_1 \sim 7$ アルコキシである) である、請

求項 28～30 のいずれかに記載の方法。

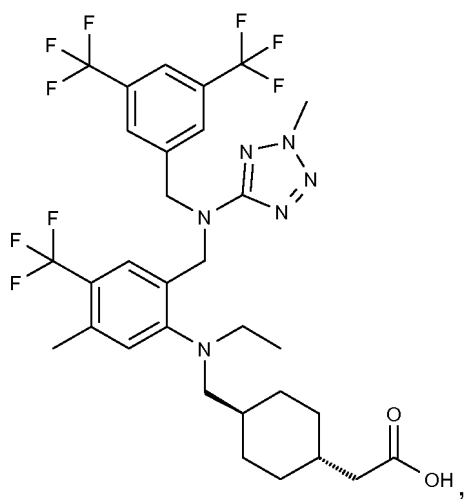
【請求項 32】

前記化合物が、

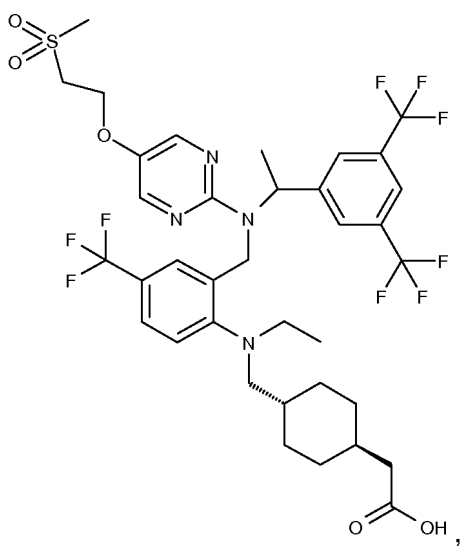
【化 94-1】



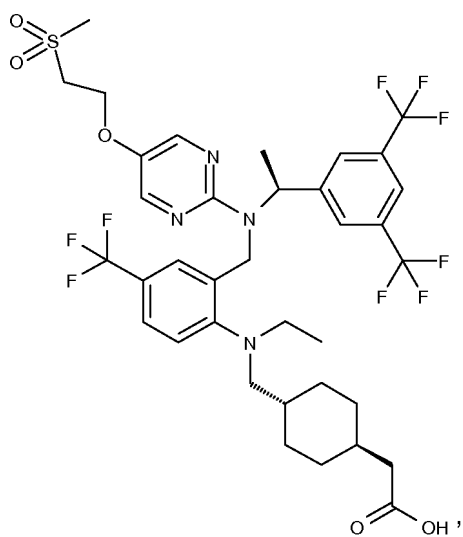
10



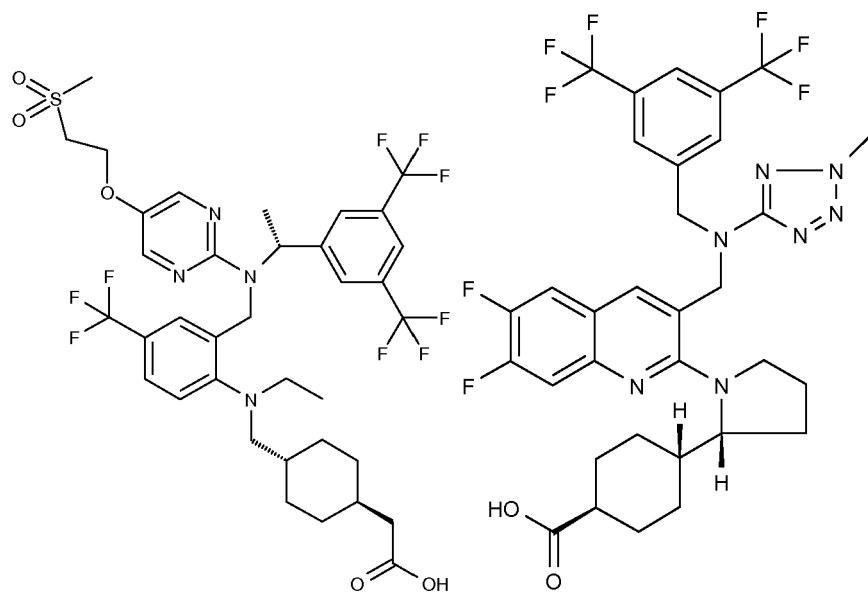
20



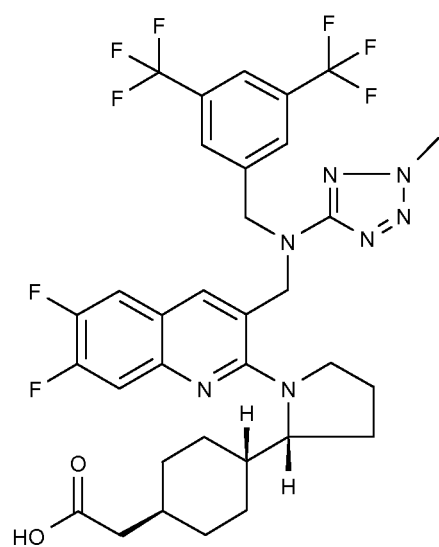
30



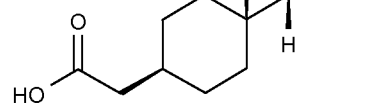
【化 9 4 - 2】



10



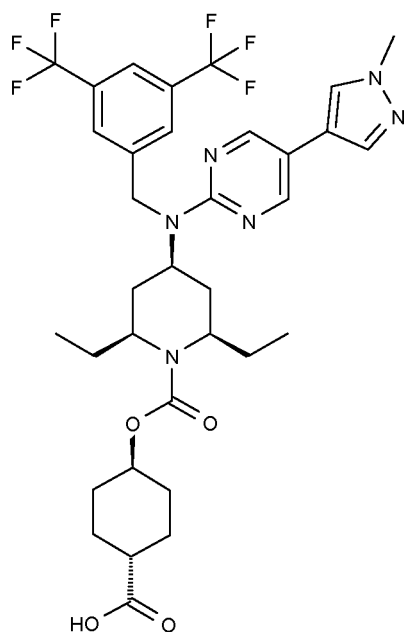
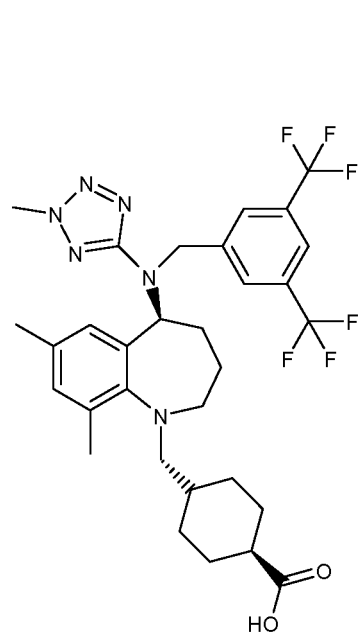
20



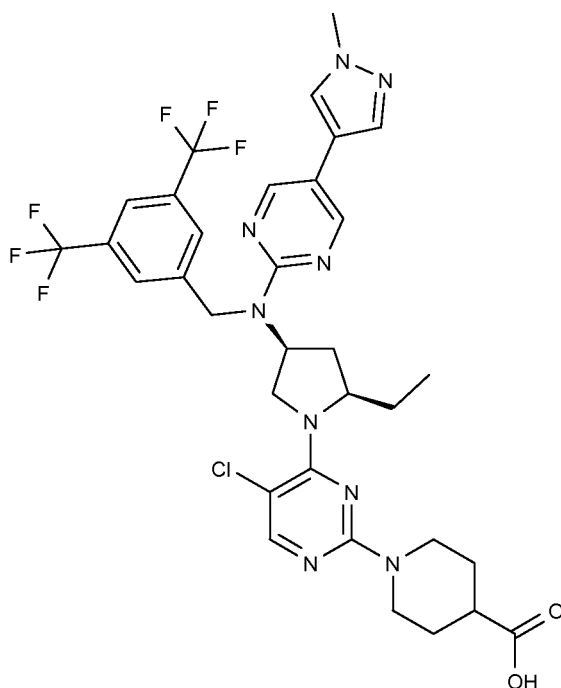
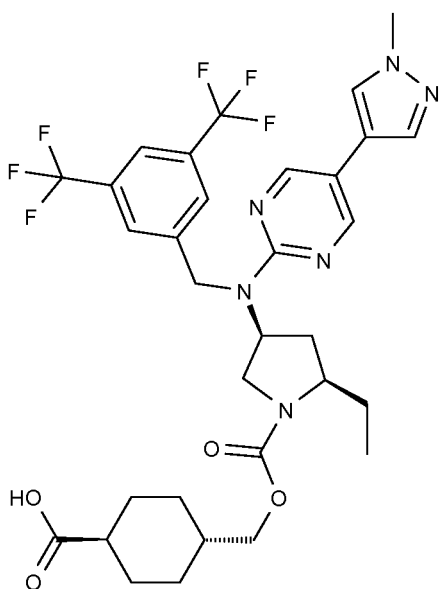
30

40

【化 9 4 - 3】



10

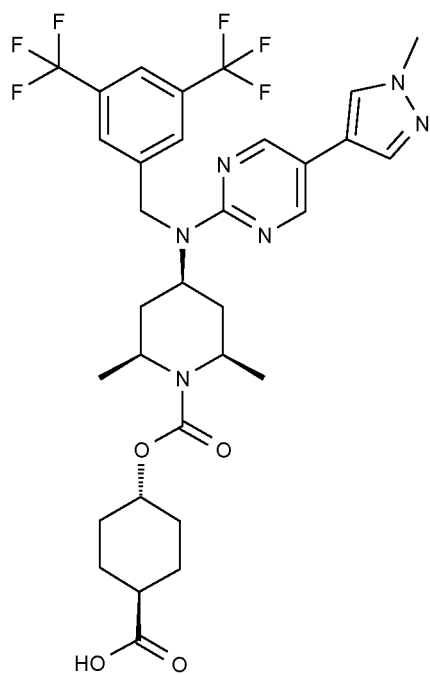


20

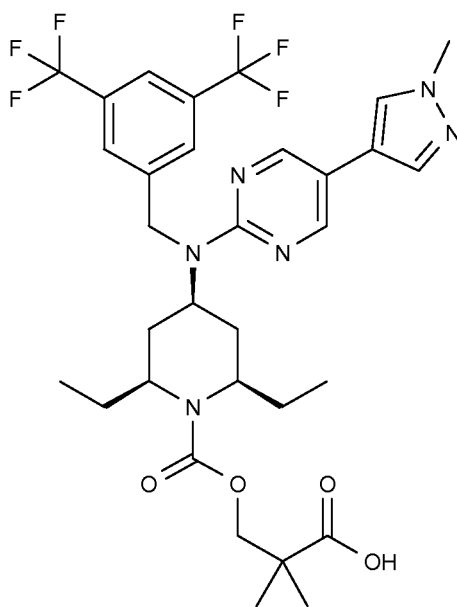
30

40

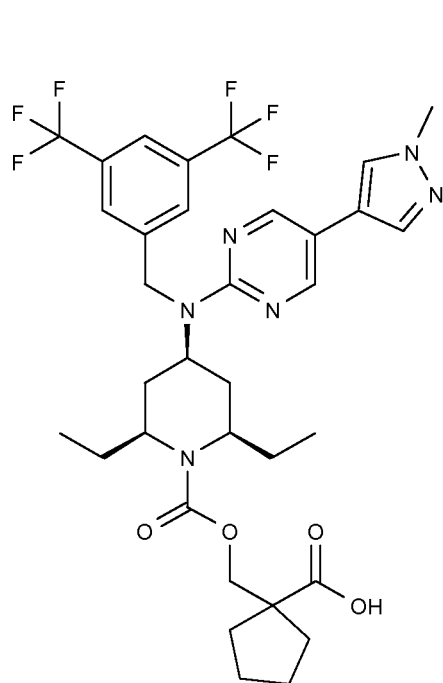
【化 9 4 - 4】



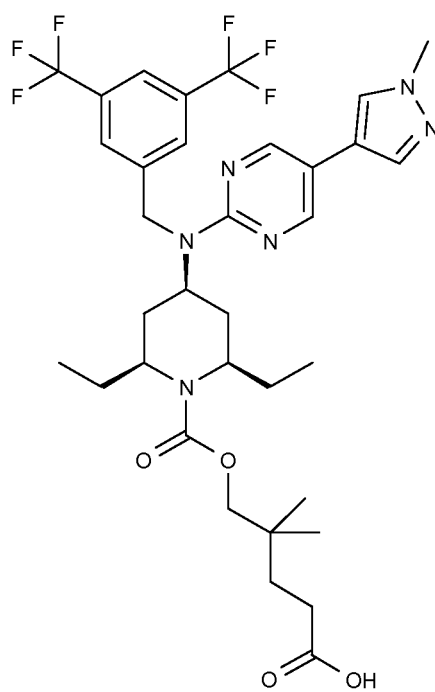
10



20

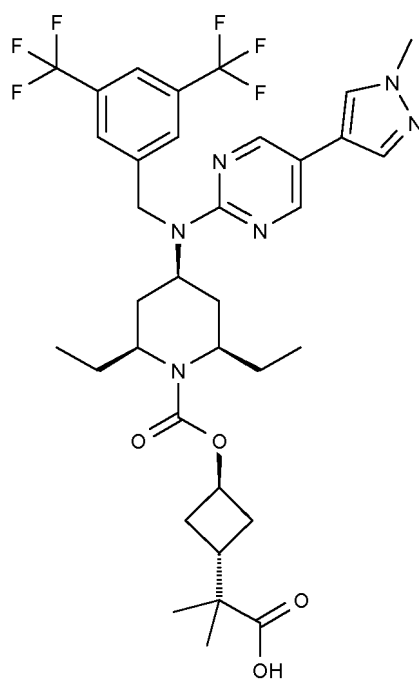
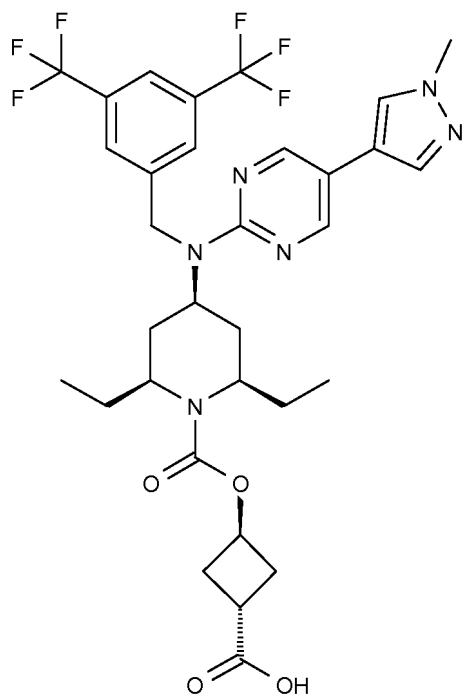


30



40

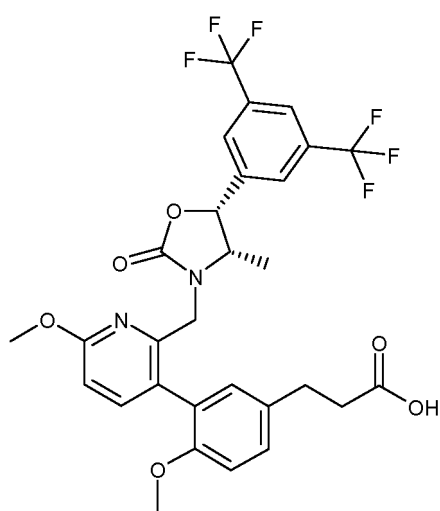
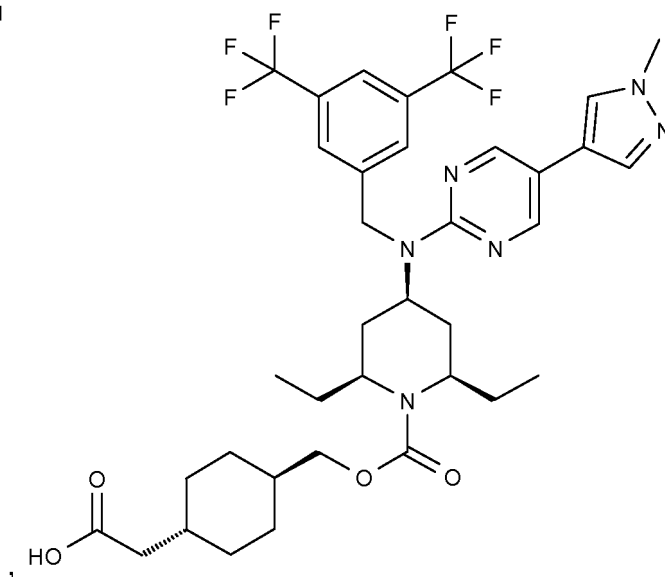
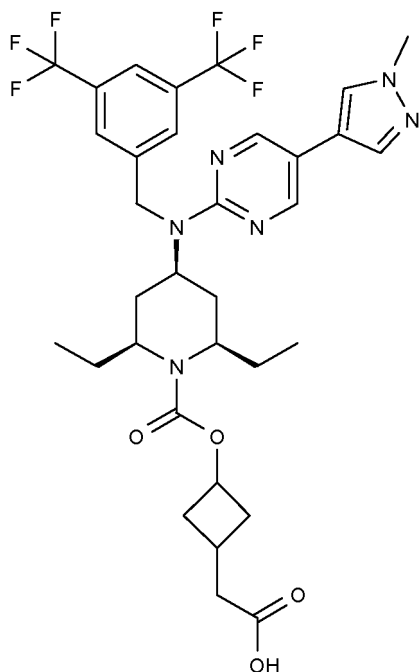
【化 9 4 - 5】



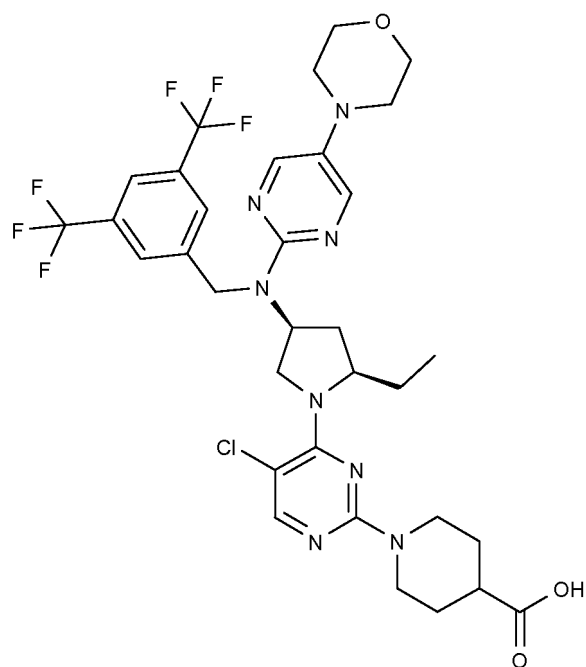
10

20

【化 9 4 - 6】



および



10

20

30

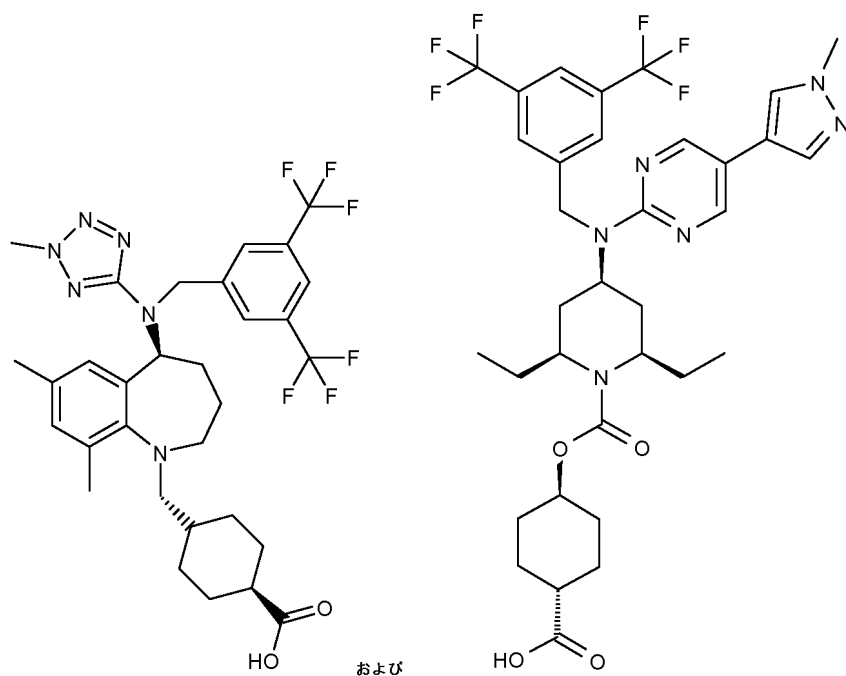
40

又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記化合物が、

【化 9 5】



10

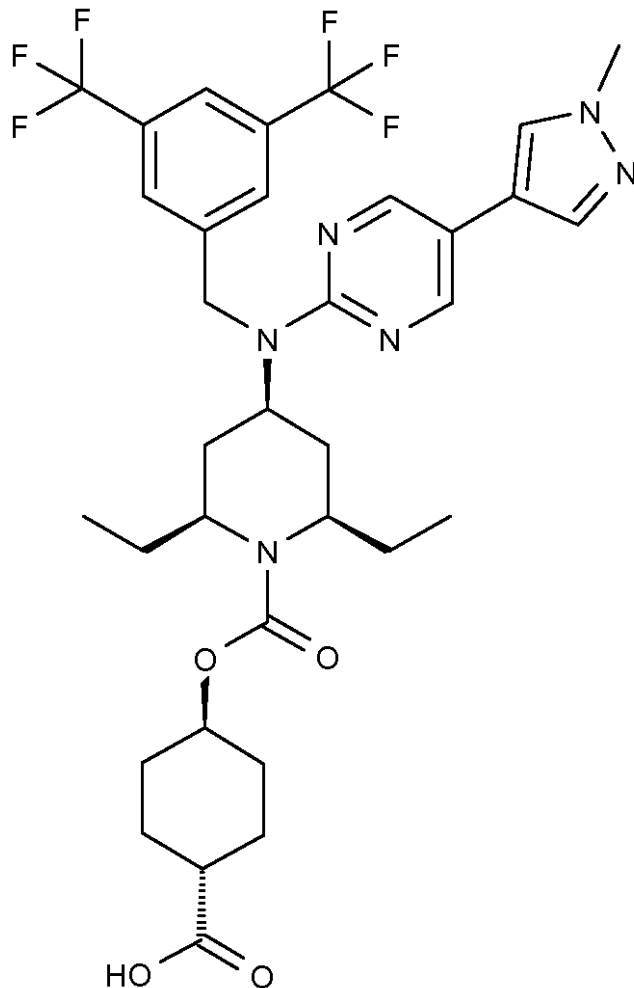
20

又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記化合物が、

【化 9 6】



10

20

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

30

【請求項 3 5】

少なくとも 1 種の他の治療薬と組み合わせて、式 I の化合物を前記対象に投与することを含む、請求項 1～3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

他の治療薬が、スタチン、コレステロール吸収阻害剤、アポ A-I 上方調節因子／誘導因子、プレーベータ HDL 模倣薬、ABCA1 安定剤又は誘導剤、LXR アゴニスト、FXR アゴニスト、リン脂質転移タンパク質 (PLTP) 阻害剤、アルドステロン合成酵素阻害剤 (ASI)、フィブリン酸誘導体、魚油、DGAT1 阻害剤及び内皮リパーゼ阻害剤、又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項 3 5 に記載の方法。

40

【請求項 3 7】

前記トリグリセリドレベルが、150 mg/dL を超える空腹時トリグリセリドレベルである、請求項 1～3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記トリグリセリドレベルが、200 mg/dL を超える空腹時トリグリセリドレベルである、請求項 1～3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記トリグリセリドレベルが、500 mg/dL を超える空腹時トリグリセリドレベルである、請求項 1～3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

HDL-C レベルを 100% 上昇させるための、請求項 1～3 9 のいずれか一項に記載

50

の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高密度リポタンパク質（HDL）コレステロールを含む特定の血漿中脂質レベルを上昇させ、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールなどの他の血漿中脂質レベルを低下させるための、従って、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症及び循環器疾患などの、低レベルのHDLコレステロール及び／又は高レベルのLDLコレステロールによって影響を受ける疾患を治療するための、高トリグリセリドレベルを有する対象におけるコレステリルエステル転送タンパク（CETP）の阻害剤の使用方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

アテローム性動脈硬化症及びその臨床的帰結である冠状動脈性心疾患は、工業化社会における主な死亡原因である。循環リポタンパク質プロファイルの変化が、アテローム性動脈硬化症及び冠状動脈性心疾患のリスクと関連があることが、長い間認められてきた。高いLDL-Cは、脂質異常症の最も認められた形態であり得るが、低いHDL-Cも、冠状動脈性心疾患の知られているリスク要因である。

リポタンパク質レベルの代謝調節は、多くの因子を巻き込む複雑で動的なプロセスである。多くの因子の中で、ヒトにおける1つの重要な代謝調節は、コレステリルエステル転送タンパク（CETP）である。

20

【0003】

CETPは、74KDの糖ペプチドであり、それは肝臓によって分泌され、様々な血漿中のリポタンパク質の間で脂質の転送を促進する上での中心的存在である。CETPの主要な機能は、高密度リポタンパク質（HDL）、低密度リポタンパク質（LDL）、超低密度リポタンパク質（VLDL）、及びカイロミクロンを含むリポタンパク質粒子の間でコレステリルエステル（CE）及びトリグリセリドを再分配することである。Assmann, Gら、「HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis」、Circulation、109巻：1118-1114頁(2004年)を参照されたい。CETP活性の最終結果は、HDLコレステロールの低下及びLDLコレステロールの増加である。リポタンパク質プロファイルへのこの効果は、特に脂質プロファイルが冠状動脈性心疾患の増加したリスクを構成する対象において、アテローム誘発性（pro-atherogenic）であることが示されている。冠状動脈性心疾患リスクに関するCETP活性の自然変異の効果に関する多数の疫学研究が実施されている（Hirano, K.I.ら、(2000年)、「Pros and Cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein」、Curr. Opin. Lipidol. 11巻(6号)、589-596頁を参照されたい）。これらの研究は、血漿HDL-C濃度とCETP活性との間の逆相関関係を明らかに実証しており（Inazu A.ら、(2000年)、「Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis」、Curr. Opin. Lipidol. 11巻(4号)、389-396頁を参照されたい）、CETP脂質転送活性の薬理的阻害は、LDLの濃度を低下させると同時にHDL-Cのレベルを増加させる上でヒトに有益であるという仮説をもたらす。

30

【発明の概要】

40

【0004】

Merckによって開発されたCETP阻害剤であるアナセトラピブ（Anacetrapib）は、現在、脂質異常症及び冠状動脈性心疾患の治療のための第III相臨床開発中である。インビトロデータは、アナセトラピブは、高いトリグリセリド濃度の対象から得られた血漿中においてCETP阻害のその有効性を保持しないことを示している。これは、脂質異常症の対象のかなりの部分を構成する高トリグリセリドを有する患者におけるアナセトラピブの効力低下につながり得る。概して、米国の成人人口の31%が、高い血漿トリグリセリド濃度（ $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ）を有する（Carroll MD. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002, Journal of the American Medical Association 2005年；294巻：1773-81頁）。高い（ $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ）及び非常に高い（ ≥ 500

50

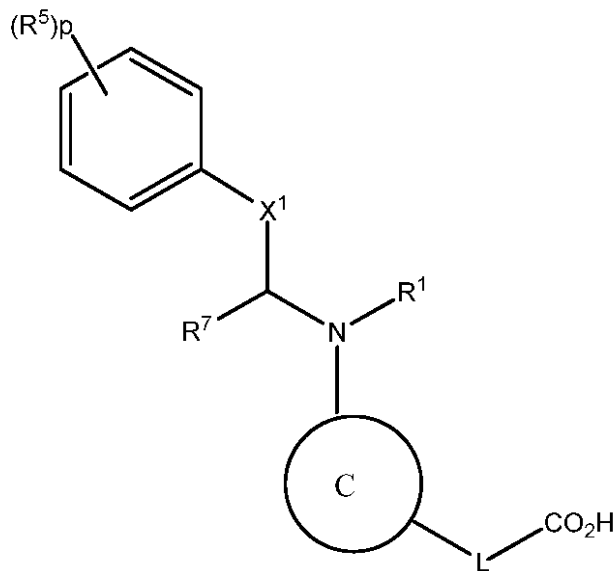
mg/dL) 空腹時トリグリセリドレベルが、それぞれ、成人の 16.2% 及び 1.1% に見い出される。従って、高血漿トリグリセリドを有する患者における CETP 活性に関連する疾患及び状態の治療及び予防のための改善された療法の明らかなニーズが存在する。これまで、Merck は、血漿トリグリセリド濃度によって階層化された患者におけるアナセトラピブの効力についての情報を提供していない。

【0005】

本発明の目的は、高トリグリセリドレベルを有する対象において、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症を治療、予防又は改善する方法、あるいは HDL-C を増加及び／又は LDL-C を低下させる方法であって、治療有効量の次の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を対象に投与することを含む方法を提供することである：

【0006】

【化 1】



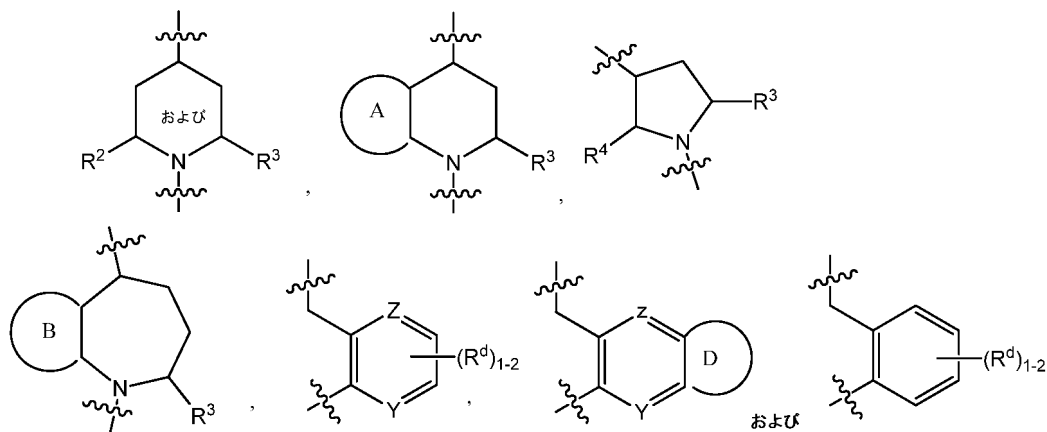
I

式中、

C は、

【0007】

【化 2】



10

20

30

40

50

から選択されるコア構造であり、

Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

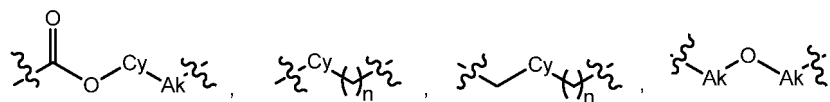
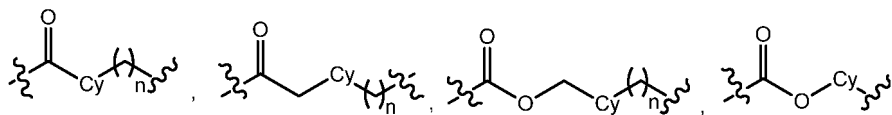
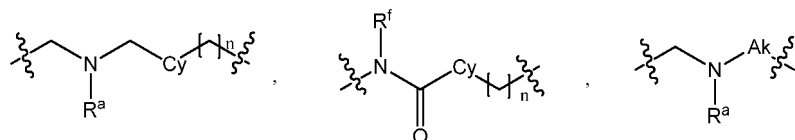
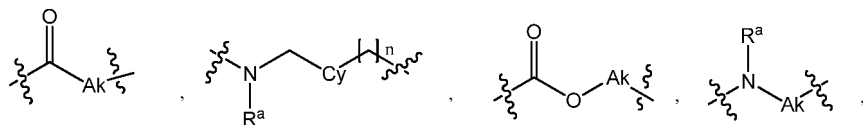
環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

D は、C₃ ~ 7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃ ~ 7 シクロアルキル-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

L は、C₁ ~ 7 アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【0008】

【化 3-1】

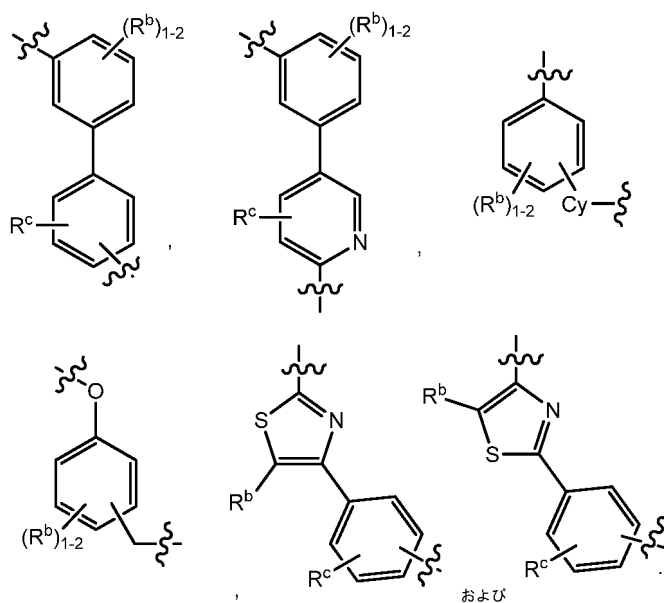
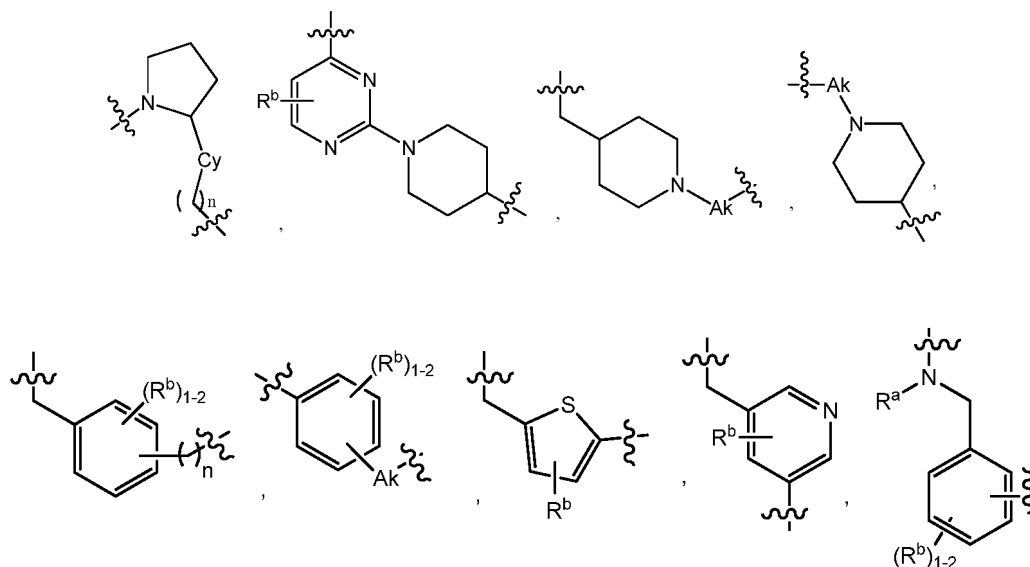


10

20

30

10



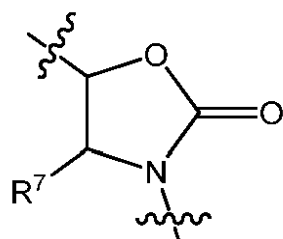
20

30

X^1 は、存在しないか CR^6 であり、ここで、 R^6 は、 R^1 と一緒に次の環：

40

【化 4】



を形成し、

R^1 は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ ($C_1 \sim 7$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ若しくは $-S(O)_2 C_1 \sim 4$ アルキルで任意に置換されている)、アミノ、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、アミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル) アミノ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール (ここで、それぞれのヘテロアリール及びヘテロシクリルは、オキソ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている) から独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)$ -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり；

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^7 は、 H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^a は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim 7$ アルキル、 $C(O)O-C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CN 、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリール又はヒドロキシであり；

R^f は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；

Ak は、直鎖若しくは分枝の $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Cy は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

定義：

本明細書を解釈する目的で、他に特に規定がなければ、以下の定義が当てはまり、適切な場合であれば、単数形で使用される用語は、複数形も含み、逆もまた同様である。

【0011】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、1~20 個の炭素原子を含む完全に飽和した、分枝した又は分枝していない (又は直鎖又は線状) 炭化水素部分を指す。好ましくは、アルキルは、1~7 個の炭素原子、より好ましくは 1~4 個の炭素原子を含む。アルキルの代表例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 s - ec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシル、3-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、2, 3-ジメチルペンチル、 n -ヘプチルが挙げられる。用語「 $C_1 \sim 7$ アルキル」は、1~7 個の炭素原子を有する炭化水素を指す。用語「アルキレン」は、二価アルキル基を指し、ここで、アルキルは、先に定義されたとおりである。

【0012】

本明細書で使用される用語「ハロアルキル」は、本明細書で定義された 1 種以上のハロ基で置換されている、本明細書で定義されたアルキルを指す。好ましくは、ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル又はペルハロアルキルを含むポリハロアルキルであってよい。モノハロアルキルは、アルキル基中に 1 個のヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロを有してよい。ジハロアルキル及びポリハロアルキル基は、アルキル中に同じハロ原子の 2 個以上又は異なるハロ基の組合せを有してよい。好ましくは、ポリハロアルキルは、12、又は 10、又は 8、又は 6、又は 4、又は 3、又は 2 個以下のハロ基を含有する。より好ましくは、ポリハロアルキルは、 CF_3 である。ハロアルキルの代表例は、フ

ルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルである。ペルハロアルキルは、全ての水素原子をハロ原子で置換したアルキルを指す。用語「ハロ-C₁～₇アルキル」は、1～7個の炭素原子を有し、1個以上のハロ基で置換されている炭化水素を指す。

【0013】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシアアルキル」は、ヒドロキシで置換されている本明細書で定義されたアルキルである。

【0014】

本明細書で使用される用語「アミノアルキル」は、アミノ(-NH₂)で置換されている本明細書で定義されたアルキルを指す。同様に、用語「アルキルアミノアルキル」は、アルキルアミノ(アルキル-NH-)で置換されているアルキルを指す。

【0015】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、アルキル-O-を指し、ここで、アルキルは、本明細書で上記に定義されている。アルコキシの代表例としては、それだけには限らないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。好ましくは、アルコキシ基は、約1～7、より好ましくは約1～4個の炭素を有する。

【0016】

本明細書で使用される用語「ハロアルコキシ」は、本明細書で定義された1個以上のハロ基で置換されている本明細書で定義されたアルコキシを指す。好ましくは、ハロアルコキシは、モノハロアルコキシ、ジハロアルコキシ又はペルハロアルコキシを含むポリハロアルコキシであってよい。

【0017】

本明細書で使用される用語「アルコシアルキル」は、本明細書で定義されたアルコキシで置換されている本明細書で定義されたアルキルを指す。用語「C₁～₇アルコキシ-C₁～₇アルキル」は、1～7個の炭素原子を有する炭化水素を指し、この炭化水素は、1～7個の炭素原子を有するアルコキシで置換されている。

【0018】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシアアルコキシ」は、ヒドロキシで置換されている本明細書で定義されたアルコキシを指す。用語「ヒドロキシ-C₁～₇アルコキシ」は、ヒドロキシで置換されている1～7個の炭素原子を有するアルコキシを指す。

【0019】

本明細書で使用される用語「アミノ」は、-NH₂を指す。用語「アルキルアミノ」は、アルキル-NH-を指す、用語「ジアルキルアミノ」は、(アルキル)₂N-を指し、ここで、アルキルは本明細書に定義されたとおりである。

【0020】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、飽和又は部分不飽和単環式炭化水素基を指す。用語「C₃～₇シクロアルキル」は、3～7個の炭素原子を含有する飽和又は部分不飽和単環式炭化水素基を指す。例示的な単環式炭化水素基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル及びシクロヘキセニルが含まれる。

【0021】

本明細書で使用される用語「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキルで置換されている本明細書で定義されたアルキルを指す。用語「C₃～₇シクロアルキル-C₁～₇アルキル」は、環中に3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルで置換されている、1～7個の炭素原子を有する炭化水素を指す。

【0022】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される用語「シクロアルコキシ」又は「シクロアルキルオキシ」は、シクロアルキル- O -を互換的に指し、ここで、シクロアルキルは、本明細書で定義されたとおりである。

【0023】

用語「アリール」は、環部分に6～10個の炭素原子を有する単環式又は二環式芳香族炭化水素基を指す。用語「アリール」は、芳香族環が、シクロアルキル環に縮合している基を指し、ここで、結合基は、芳香族環又は縮合シクロアルキル環上にある。アリールの代表例は、フェニル、ナフチル、ヘキサヒドロインジール、インダニル又はテトラヒドロナフチルである。用語「 $C_{6\sim 10}$ アリール」は、環部分に6～10個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を指す。

10

【0024】

用語「アリールアルキル」は、アリールで置換されているアルキルである。アリールアルキルの代表例は、ベンジル又はフェニル- CH_2CH_2 -である。用語「 $C_{6\sim 10}$ アリール- $C_{1\sim 7}$ アルキル」は、1～7個の炭素原子を有する炭化水素を指し、この炭化水素は、6～10個の炭素原子を有するアリールで置換されている。

【0025】

本明細書で使用される用語「ベンジルオキシ」は、ベンジル- O -を指し、ここで、ベンジルは、フェニル- CH_2 -である。

【0026】

本明細書で使用される用語「アルカノイル」は、アルキル- $C(O)$ -を指し、ここで、アルキルは、本明細書で定義されたとおりである。

20

【0027】

用語「ヘテロアリール」には、炭素原子及び1～5個のヘテロ原子から選択される5～10環員を含有し、各ヘテロ原子が、 O 、 N 又は S （ここで、 S 及び N は、種々の酸化状態に酸化されていてよい）から独立に選択される単環式又は二環式ヘテロアリールが含まれる。単環式ヘテロアリールには、 O 、 N 又は S （ここで、 S 及び N は、種々の酸化状態に酸化されていてよい）から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロアリールが含まれる。二環式ヘテロアリール系について、該系は、完全に芳香族である（即ち、全ての環が芳香族である）。

【0028】

典型的な単環式5又は6員ヘテロアリール基には、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、又はピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピリダジン-4-イル、ピラジン-3-イル、2-ピラジン-2-イル、ピラジン-4-イル、ピラジン-5-イル、2-, 4-, 又は5-ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イルが含まれる。用語「ヘテロアリール」は、芳香族複素環が、1個以上のアリール環と縮合している基も指し、ここで、結合基又は点は、芳香族複素環又は縮合アリール環上にある。二環式ヘテロアリールの代表例は、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、キナキサリニル、フェナントリジニル、フェナトロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、ベンゾイソキノリニル、チエノ[2, 3-b]フラニル、フロ[3, 2-b]-ピラニル、5H-ピリド[2, 3-d]

30

40

50

ーオキサジニル、1H-ピラゾロ[4, 3-d]-オキサゾリル、4H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾリル、ピラジノ[2, 3-d]ピリダジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジニル、7-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサピニル、ベンゾオキサジニル、1H-ピロロ[1, 2-b][2]ベンゾアザピニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、イミダゾ[4, 5-c]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-d]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-d]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジニル、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル、ピリド[4, 3-d]ピリミジニル、ピリド[3, 4-d]ピリミジニル、ピリド[2, 3-d]ピリミジニル、ピリド[2, 3-b]ピラジニル、ピリド[3, 4-b]ピラジニル、ピリミド[5, 4-d]ピリミジニル、ピラジノ[2, 3-b]ピラジニル、又はピリミド[4, 5-d]ピリミジニルである。

10

【0029】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロ」は、4、5、6、又は7員の単環式であり、O、S及びN（ここで、N及びSは、種々の酸化状態に任意に酸化されていてもよい）から選択される少なくとも1種のヘテロ原子を含有する、任意に置換されている飽和又は不飽和の非芳香族（部分不飽和）環を指す。二環式及び三環式ヘテロシクリル環系について、非芳香族環系は、不完全に又は部分的に不飽和な環系であるとして定義される。従って、二環式及び三環式ヘテロシクリル環系には、縮合環の1つは芳香族であるが、その他（複数可）は非芳香族であるヘテロシクリル環系が含まれる。一実施形態において、ヘテロシクリル部分は、5～7個の環原子を含有し、O、S又はNから選択されるさらなるヘテロ原子を任意に含有する飽和単環式環を表す。複素環基は、ヘテロ原子又は炭素原子において結合することができる。複素環の例としては、ジヒドロフラニル、ジオキサニル、ジオキサニル、ジチアニル、ピペラジニル、ピロリジン、ジヒドロピラニル、オキサチオラニル、ジチオラン、オキサチアニル、チオモルホリノ、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、オキセパニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、アゼピニル、オキサピニル、オキサアゼパニル、オキサチアニル、チエパニル、アゼパニル、ジオキセパニル、及びジアゼパニルが挙げられる。

20

30

【0030】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」には、フルオロ、ブロモ、クロロ及びヨードが含まれる。用語「過ハロゲン化された」は、一般的に、全ての水素がハロゲン原子によって置き換えられた部分を指す。

【0031】

用語「ヘテロ原子」には、炭素又は水素以外の任意の元素の原子が含まれる。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄及びリンである。一実施形態において、ヘテロ原子は、N、O及びSから選択される。

40

【0032】

$R_1 \sim R_2$ は、1又は2個のR基を意味する。従って、例えば、 $(R^b)_1 \sim R_2$ は、1又は2個の R^b 基を表し、同様に、 $(R^d)_1 \sim R_2$ は、1又は2個の R^d を表す。

【0033】

本発明の方法のための化合物

本発明の様々な実施形態が本明細書に記載される。各実施形態において特定されている特徴を、他の特定の特徴と組み合わせてさらなる実施形態を提供することができることは理解されよう。

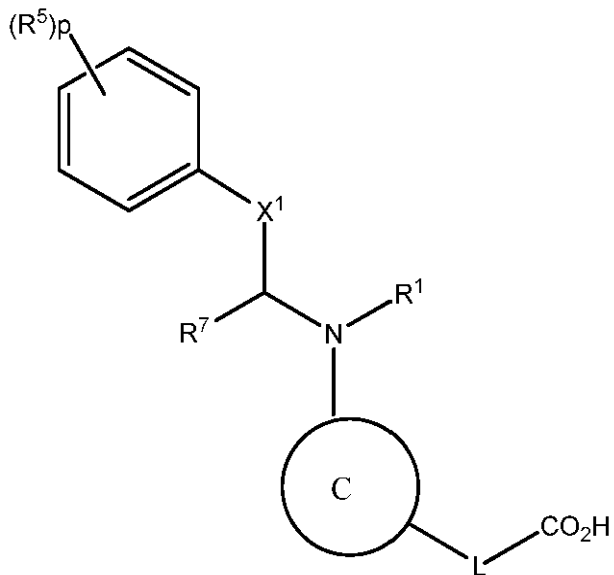
【0034】

50

実施形態 1 において、本発明は、高トリグリセリドレベルを有する対象における、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症の治療、予防及び／又は改善における使用のための、あるいはHDL-Cを増加及び／又はLDL-Cを低下させる上での使用のための、次の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関わる：

【0035】

【化 5】



10

20

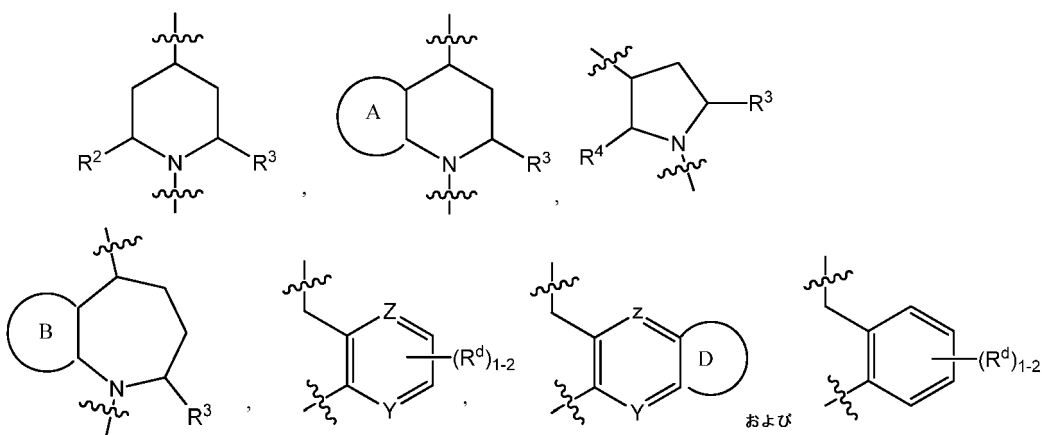
I

式中、

C は、

【0036】

【化 6】



40

から選択されるコア構造であり、

Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立

50

に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており；

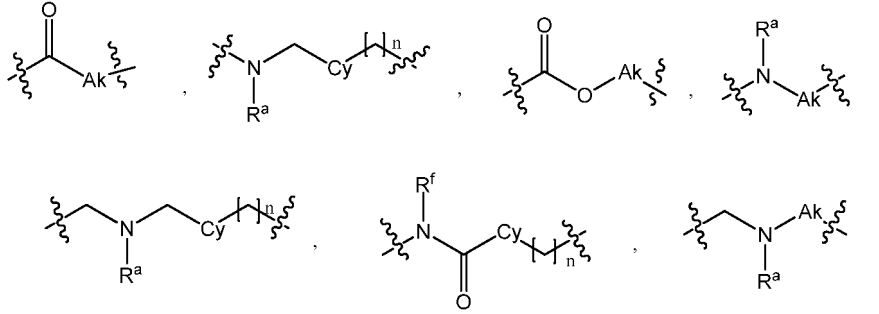
D は、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁～7 アルキル、C₁～7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃～7 シクロアルキル-C₁～7 アルキル、ハロ、ハロ-C₁～7 アルキル、ハロ-C₁～7 アルコキシ、アミノ、C₁～7 アルキルアミノ、ジ-C₁～7 アルキルアミノ、C₃～7 シクロアルキル及び C₃～7 シクロアルコキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており；

L は、C₁～7 アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

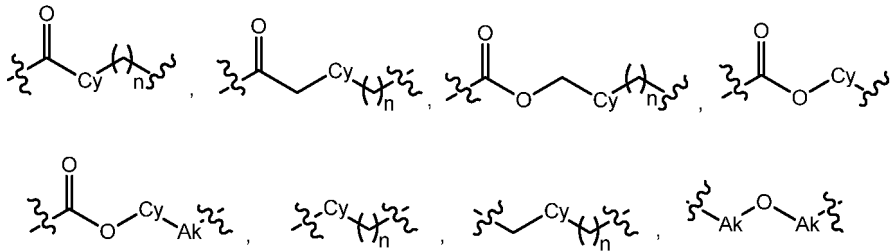
【0037】

【化 7-1】

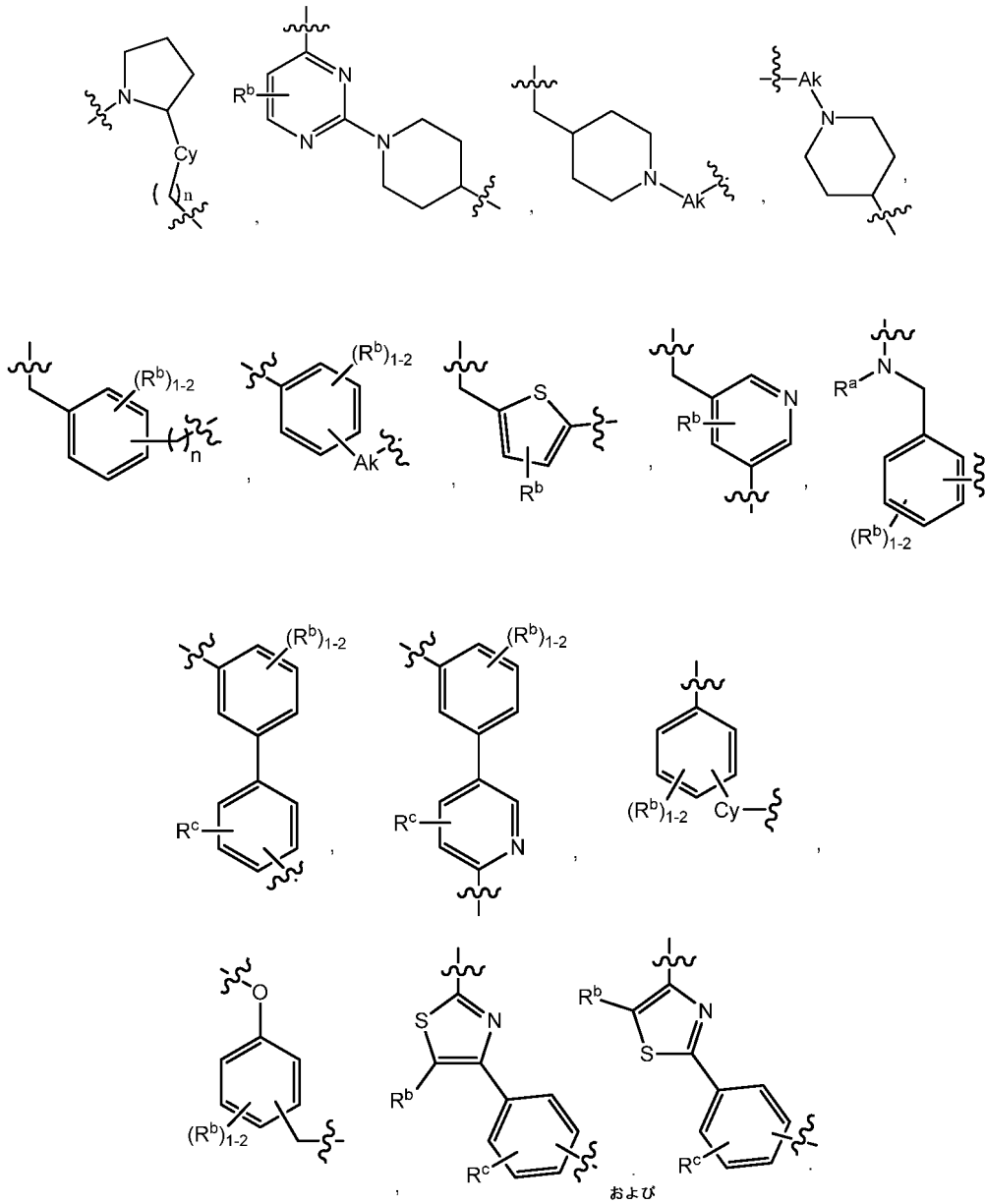
10



20



【化 7 - 2】

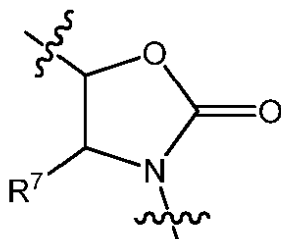


から選択されるリンカーであるが、コア C 及び L は、N-N 結合も N-O 結合も形成しないことを条件とし；

X^1 は、存在しないか C R^6 であり、ここで、 R^6 は、 R^1 と一緒に次の環：

【0038】

【化 8】



を形成し、

R^1 は、C $1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ-C $1 \sim 7$ アルキル、C $1 \sim 7$ アルコキシ、ア

10

20

30

40

50

ミノ、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、アミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5若しくは6員ヘテロシクリル又は5若しくは6員ヘテロアリール(ここで、それぞれのヘテロアリール及びヘテロシクリルは、オキソ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されているC(O)O-アルキル、C(O)-アルキル又は5若しくは6員ヘテロアリールであり；

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 NO_2 又はCNであり；

pは、0、1又は2であり；

nは、0、1又は2であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立にH、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^7 は、H又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^a は、H、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、C(O)- $C_1 \sim 7$ アルキル、C(O)O- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立にH、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、CN、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、フェニル、5若しくは6員環ヘテロアリール又はヒドロキシであり；

R^f は、H、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；

Akは、直鎖若しくは分枝の $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Cyは、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである。

【0039】

実施形態1Aにおいて、本発明は、高トリグリセリドレベルを有する対象においてアテローム性動脈硬化症又は脂質異常症を治療、予防又は改善する方法、あるいはHDL-Cを上昇及び／又はLDL-Cを低下させる方法であって、治療有効量の次の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を対象に投与することを含む方法を提供する；

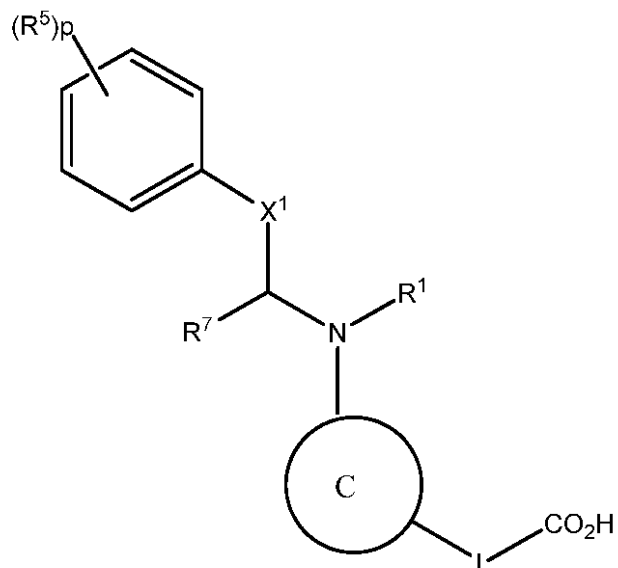
【0040】

10

20

30

【化 9】



10

I

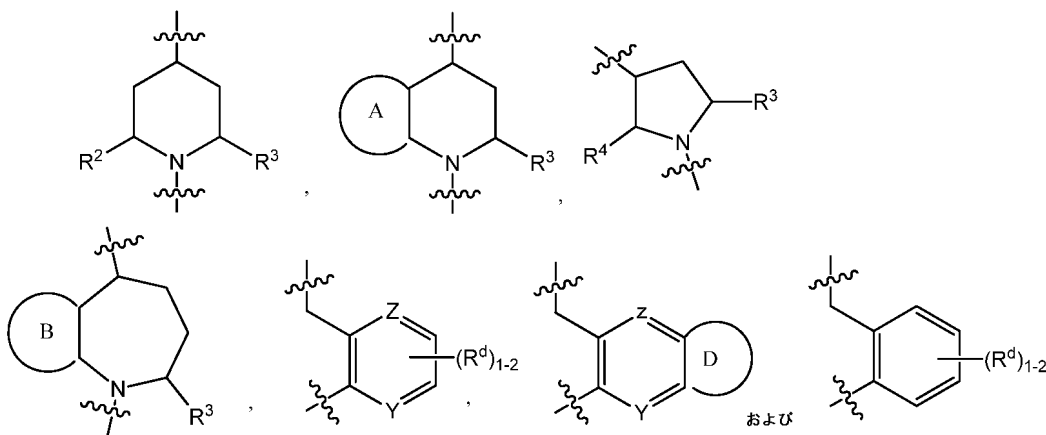
20

式中、

C は、

【0041】

【化10】



30

から選択されるコア構造であり；

40

Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁～7 アルキル、C₁～7 アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁～7 アルキル、ハロ-C₁～7 アルコキシ、アミノ、C₁～7 アルキルアミノ、ジ-C₁～7 アルキルアミノ、C₃～7 シクロアルキル及び C₃～7 シクロアルコキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており；

D は、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁～7 アルキル、C₁～7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃～7 シクロアルキル-C₁～7 アルキル、ハロ、ハロ-C₁～7 アルキル、ハロ-C₁～7 アルコキシ、アミノ、C₁～7 アルキルアミノ、ジ-C₁～7 アルキルアミノ

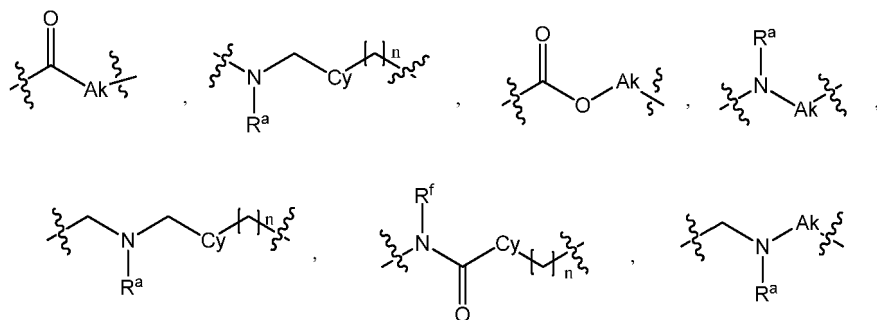
50

、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ シクロアルコキシから独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基で任意に置換されており；

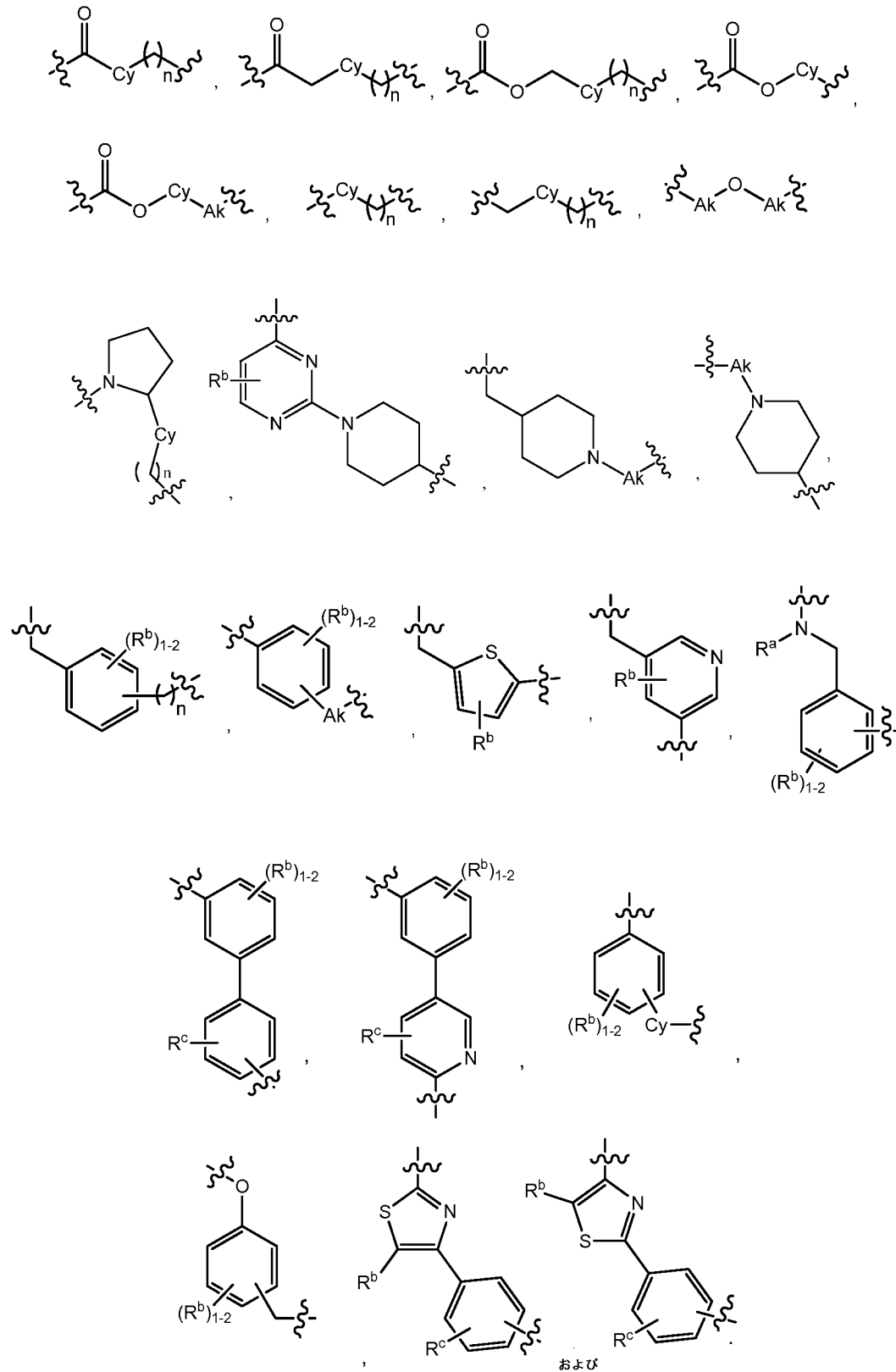
L は、 $C_1 \sim 7$ アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【0042】

【化11-1】



【化 1 1 - 2】



10

20

30

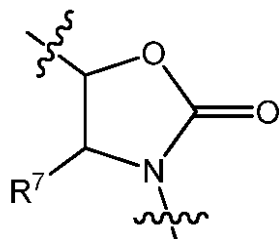
40

から選択されるリンカーであるが、コア C 及び L は、N-N 結合も N-O 結合も形成しないことを条件とし；

X¹ は、存在しないか C R⁶ であり、ここで、R⁶ は、R¹ と一緒に次の環：

【0043】

【化 1 2】



10

を形成し、

R^1 は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、アミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーール(ここで、それぞれのヘテロアリーール及びヘテロシクリルは、オキソ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されている) から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)$ -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーールであり；

20

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_6 \sim 10$ アリーール- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^7 は、 H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^a は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim 7$ アルキル、 $C(O)O-C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CN 、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリーール又はヒドロキシであり；

30

R^f は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；

Ak は、直鎖若しくは分枝の $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Cy は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである。

【0044】

実施形態 2 において、本発明は、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症を治療する方法、あるいは $HDL-C$ を上昇及び／又は $LDL-C$ を低下させる方法であって、

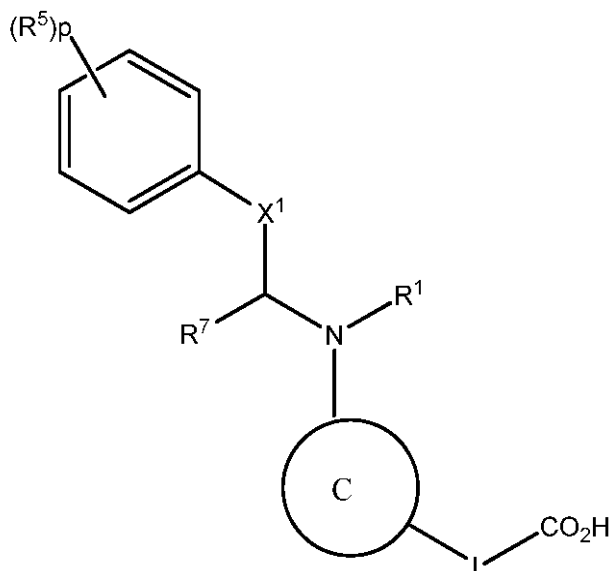
40

1. 高トリグリセリドレベルを有する対象を選択することと、
2. 前記対象に治療有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することと

を含む方法を提供する；

【0045】

【化 1 3】



10

I

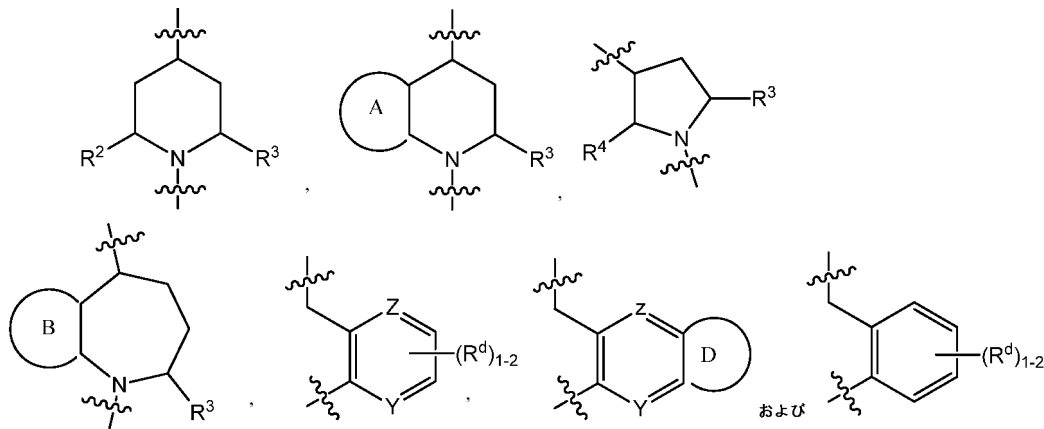
20

式中、

C は、

【 0 0 4 6】

【化 1 4】



30

から選択されるコア構造であり；

Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

40

環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁～7 アルキル、C₁～7 アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁～7 アルキル、ハロ-C₁～7 アルコキシ、アミノ、C₁～7 アルキルアミノ、ジ-C₁～7 アルキルアミノ、C₃～7 シクロアルキル及び C₃～7 シクロアルコキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており；

D は、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁～7 アルキル、C₁～7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃～7 シクロアルキル-C₁～7 アルキル、ハロ、ハロ-C₁～7 アルキル、ハロ-C₁～7 アルコキシ、アミノ、C₁～7 アルキルアミノ、ジ-C₁～7 アルキルアミノ、C₃～7 シクロアルキル及び C₃～7 シクロアルコキシから独立に選択される 1～3 個

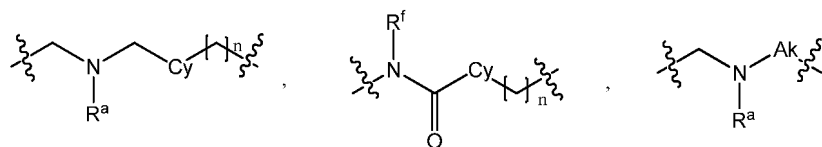
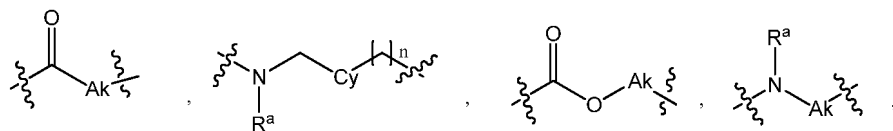
50

の置換基で任意に置換されており；

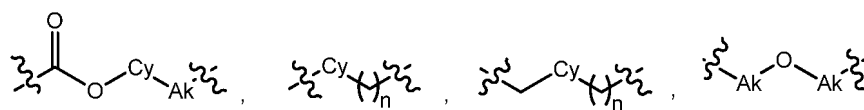
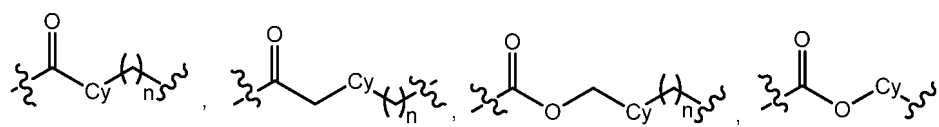
Lは、C₁～₇アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【0047】

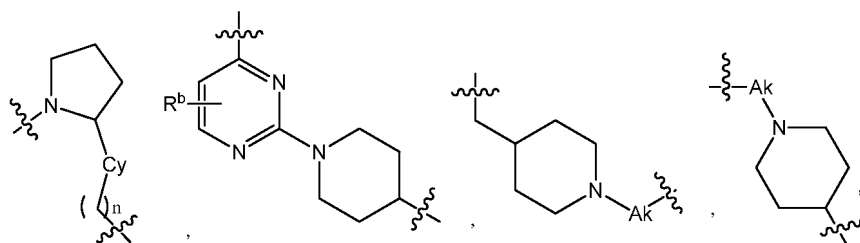
【化15-1】



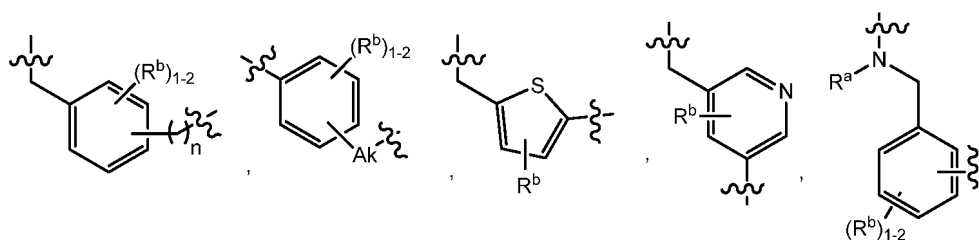
10



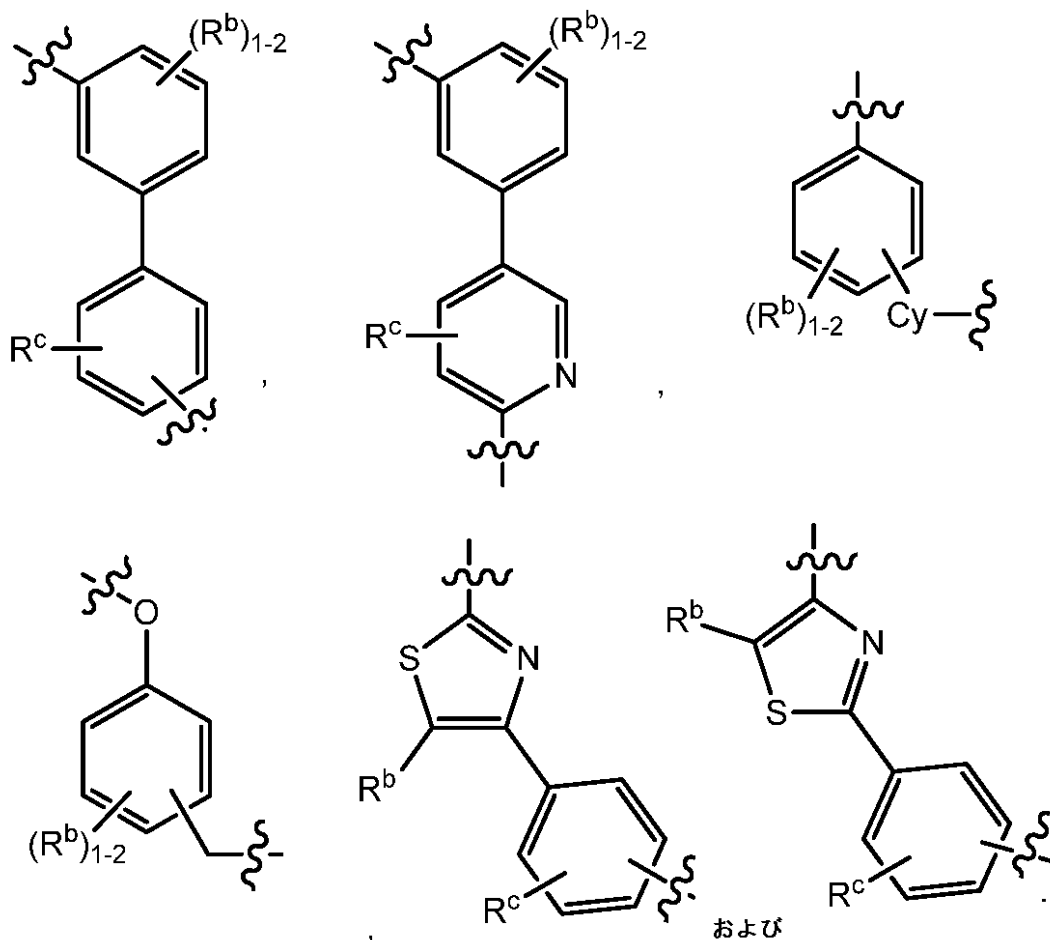
20



30



【化 1 5 - 2】



10

20

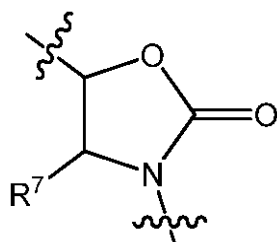
から選択されるリンカーであるが、コア C 及び L は、N-N 結合も N-O 結合も形成しないことを条件とし；

30

X¹ は、存在しないか C R⁶ であり、ここで、R⁶ は、R¹ と一緒に次の環：

【0 0 4 8】

【化 1 6】



40

を形成し、

R¹ は、C₁ ~ 7 アルキル、ヒドロキシ-C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、アミノ-C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルキルアミノ-C₁ ~ 7 アルキル、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ-C₁ ~ 7 アルキル、(ヒドロキシ C₁ ~ 7 アルキル) アミノ、ヒドロキシ-C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール（ここで、それぞれのヘテロアリール及びヘテロシクリルは、オキソ、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任

50

意に置換されている) から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている C (O) O-アルキル、C (O) -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり；

R⁵ は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、NO₂ 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R²、R³ 及び R⁴ は、独立に H、C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ-C₁ ~ 7 アルキル又は C₆ ~ 10 アリール-C₁ ~ 7 アルキルであり；

R⁷ は、H 又は C₁ ~ 7 アルキルであり；

R^a は、H、C₁ ~ 7 アルキル又は C₃ ~ 7 シクロアルキル、C (O) -C₁ ~ 7 アルキル、C (O) O-C₁ ~ 7 アルキルであり；

R^b、R^c 及び R^d は、独立に H、C₁ ~ 7 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、CN、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、C₃ ~ 7 シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリール又はヒドロキシであり；

R^f は、H、C₁ ~ 7 アルキル又は C₃ ~ 7 シクロアルキルであり；

Ak は、直鎖若しくは分枝の C₁ ~ 6 アルキルであり；

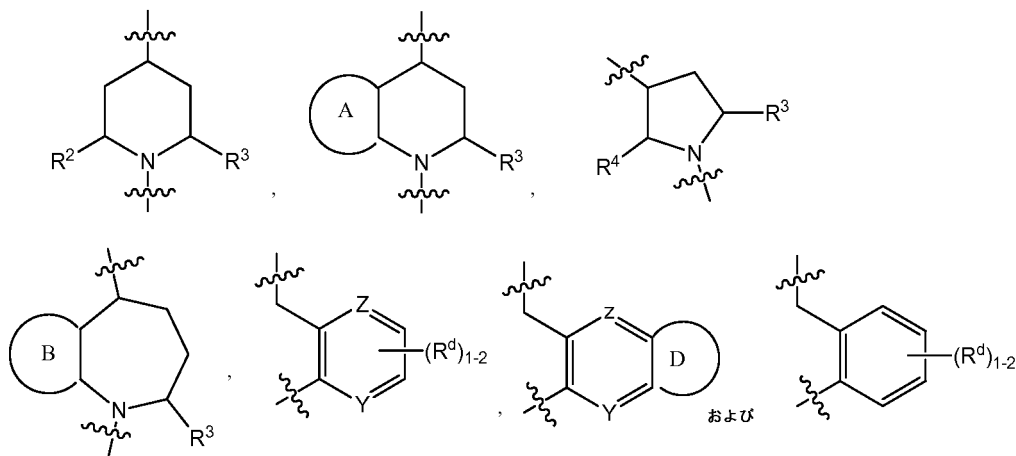
Cy は、C₃ ~ 7 シクロアルキルである。

【0049】

実施形態 3 において、本発明は、C が、

【0050】

【化 17】



から選択されるコア構造であり、

Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

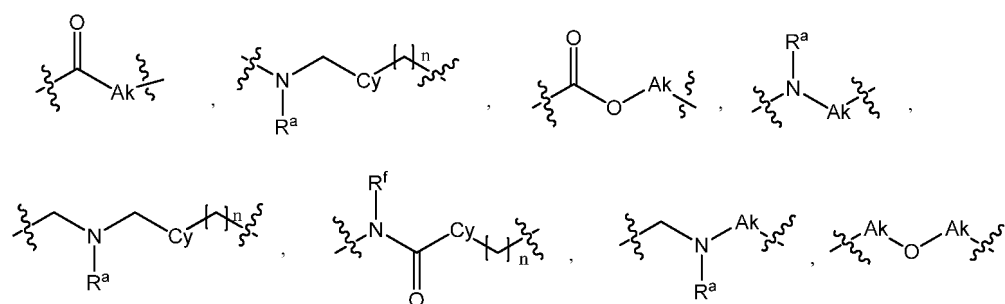
環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

D は、C₃ ~ 7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃ ~ 7 シクロアルキル-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ、ハロ-C₁ ~ 7 アルキル、ハロ-C₁ ~ 7 アルコキシ、アミノ、C₁ ~ 7 アルキルアミノ、ジ-C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル及び C₃ ~ 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

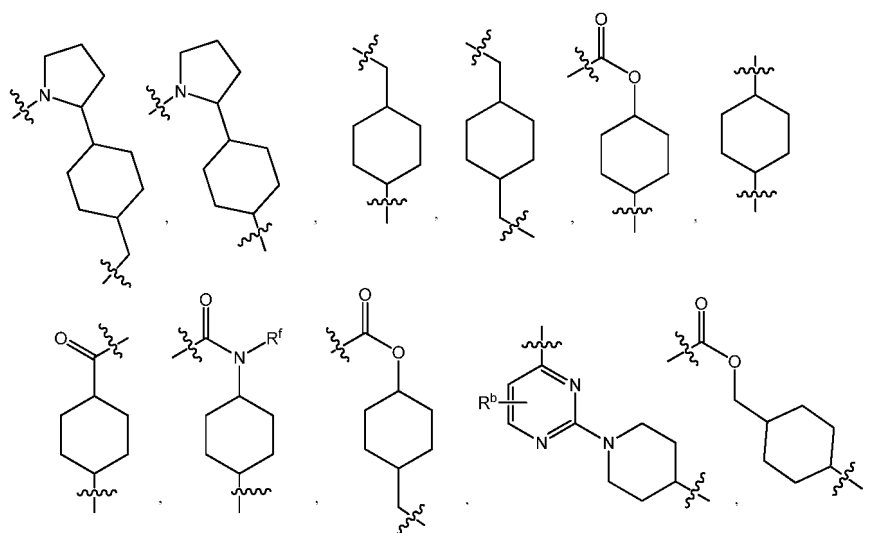
L は、C₁ ~ 7 アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【 0 0 5 1 】

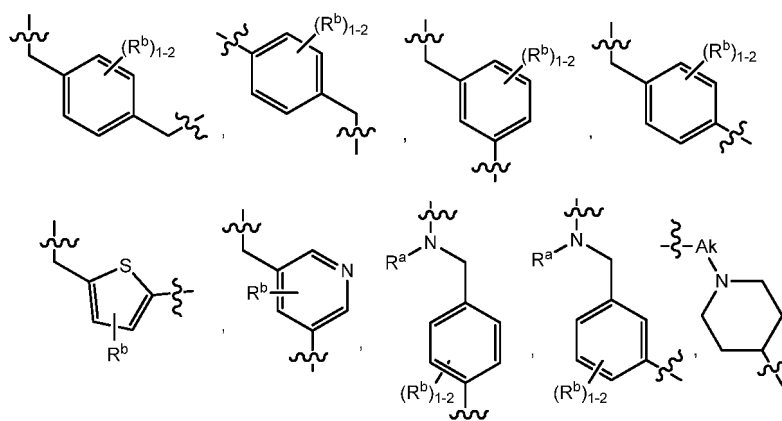
【 化 1 8 - 1 】



10



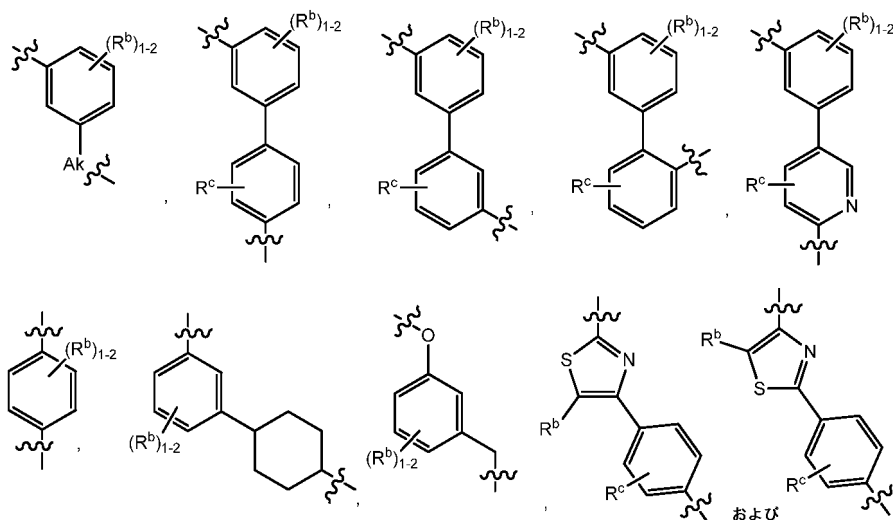
20



30

40

【化 18-2】



10

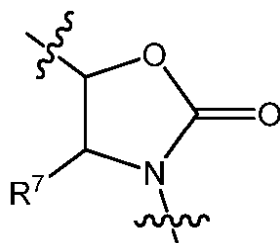
から選択されるリンカーであるが、コア C 及び L は、N-N 結合も N-O 結合も形成しないことを条件とし；

X^1 は、存在しないか CR^6 であり、ここで、 R^6 は、 R^1 と一緒に次の環：

【0052】

【化 19】

20



30

を形成し、

R^1 は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、アミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ- $C_1 \sim 7$ アルキル、(ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール（ここで、それぞれのヘテロアリール及びヘテロシクリルは、オキソ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されている）から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)$ -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり；

40

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ- $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^7 は、H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^a は、H、 $C_1 \sim 7$ アルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim 7$ アルキル、 $C(O)O-C_1 \sim 7$ アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CN

50

、ハロー-C₁～₇アルキル、C₁～₇アルコキシ、ハロ、ハロー-C₁～₇アルコキシ、C₃～₇シクロアルキルオキシ、フェニル、5若しくは6員環ヘテロアリール又はヒドロキシであり；

R^fは、H、C₁～₇アルキル又はC₃～₇シクロアルキルであり；

Akは、直鎖若しくは分枝のC₁～₆アルキルであり；

Cyは、C₃～₇シクロアルキルである；又は薬学的に許容されるその塩である、実施形態1、1A又は2による方法又は使用に関する。

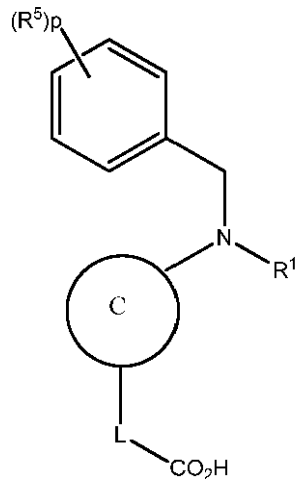
【0053】

実施形態4において、本発明は、化合物が、式I I

【0054】

10

【化20】



20

II,

(式中、R¹、R⁵、C、L及びpは、上記の実施形態1、1A、2及び3に定義されたとおりである)又は薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態1、1A、2及び3のいずれか1つによる方法又は使用に関する。

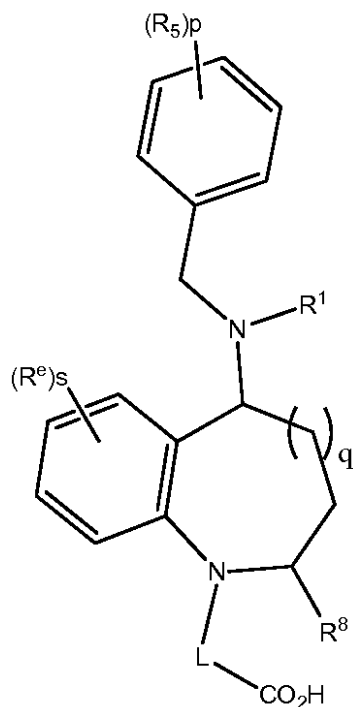
30

【0055】

実施形態5において、本発明は、化合物が、式I I I又は薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態1、1A、2、3及び4のいずれか1つによる方法又は使用に関する：

【0056】

【化 2 1】



10

20

III

(式中、 R^1 、 R^5 、 L 及び p は、上記の実施形態1、1A、2又は3に定義されたとおりであり； R^e は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロー $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロー $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシであり、 q は、0又は1であり； s は、0、1、2又は3であり、 R^8 は、 H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルである)。

【0057】

30

実施形態5Aにおいて、本発明は、それらのそれぞれが、参照により本明細書に組み込まれている米国出願US 2007/244095及びUS 2008/269284 (WO 2006/002342に対応する)及びPCT国際出願公開WO 2011/002696に開示された、化合物が、 q が1である式IIIの化合物である実施形態5による方法又は使用に関する。WO 2006/002342に開示された式IIIの化合物の例は、実施例31、32、89、91、92、94、101、111、122、123、125、130、134、141~143、153、154、175、176、197、198及び201~204の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩である。

【0058】

40

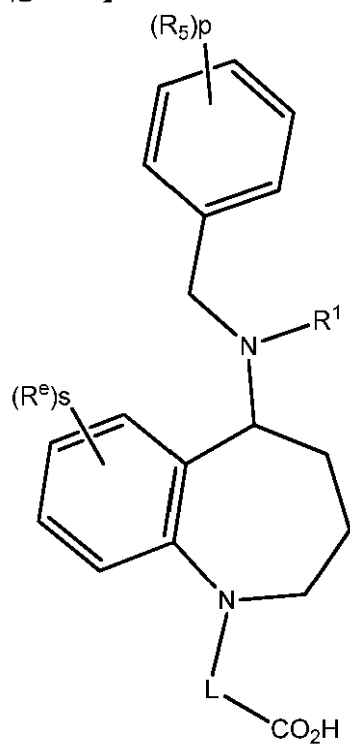
実施形態5Bにおいて、本発明は、参照により組み込まれているUS 2006/0063803に開示された、化合物が、 q が0である式IIIの化合物である実施形態5による方法又は使用に関する。US 2006/0063803に開示された式IIIの化合物の例は、実施例5、6、7、10、18、26、69、70~74、78及び82~84の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩である。

【0059】

実施形態5Cにおいて、本発明は、式IIIA：

【0060】

【化 2 2】



10

20

IIIA,

(式中、 R^5 、 R^1 、 L 、 R^e 、 p 及び s は、上記の実施形態 1、1A、2、3、4 及び 5 に定義されたとおりである) 又は薬学的に許容されるその塩によって表される、 q が 1 であり R^8 が H である実施形態 5 による方法又は使用に関する。

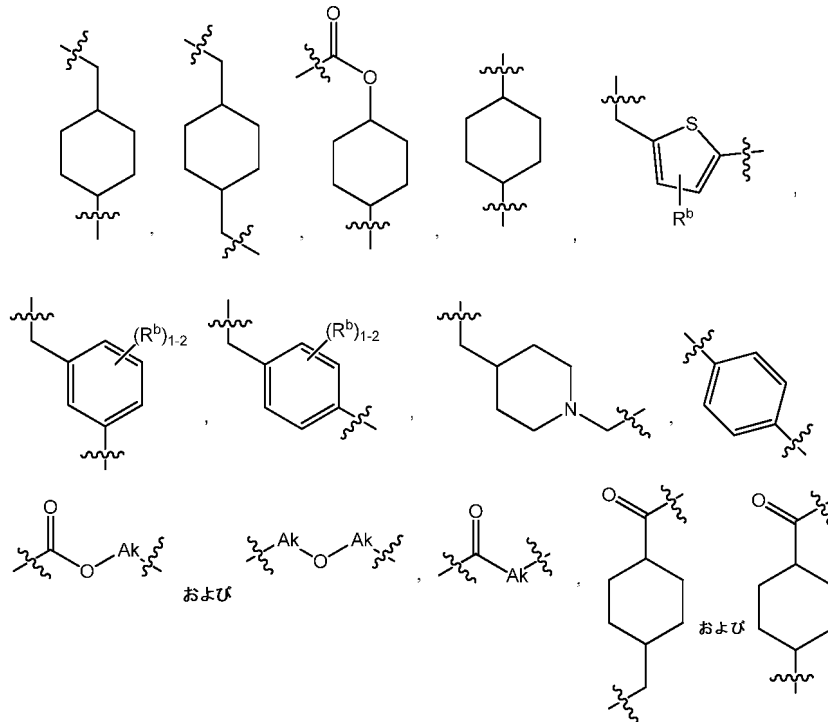
【0061】

実施形態 6 において、本発明は、リンカー L が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は

30

【0062】

【化 2 3】



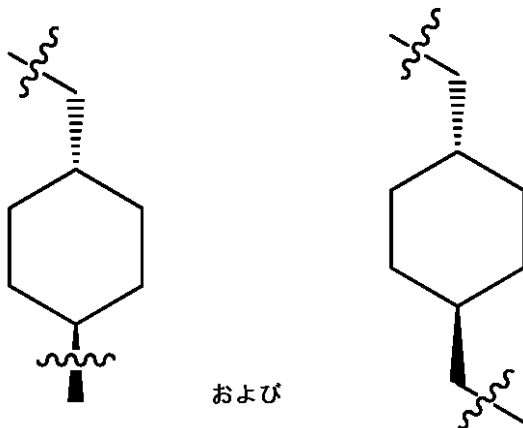
から選択されるリンカーである、実施形態 5 又は 5 C に関する。

【0063】

実施形態 7 において、本発明は、L が、

【0064】

【化 2 4】



から選択される、実施形態 5、5 C 又は 6 による方法又は使用に関する。

【0065】

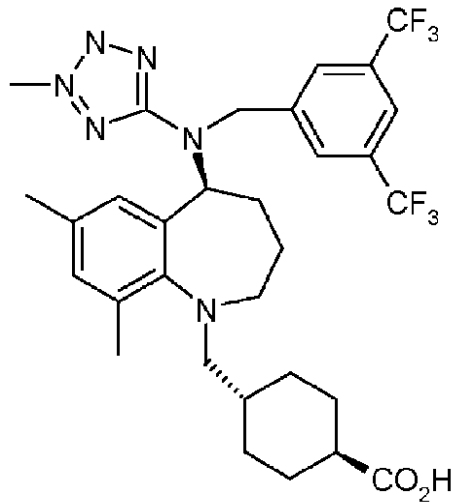
実施形態 8 において、本発明は、 R^1 が、 $C_1 \sim 4$ アルキルで任意に置換されているテトラゾールである；又は薬学的に許容されるその塩である、実施形態 4～7 までのいずれかによる方法又は使用に関する。

【0066】

実施形態 8 A において、本発明は、式 I I I の化合物が、

【0067】

【化 2 5】



10

である実施形態 8 の方法又は使用に関する。

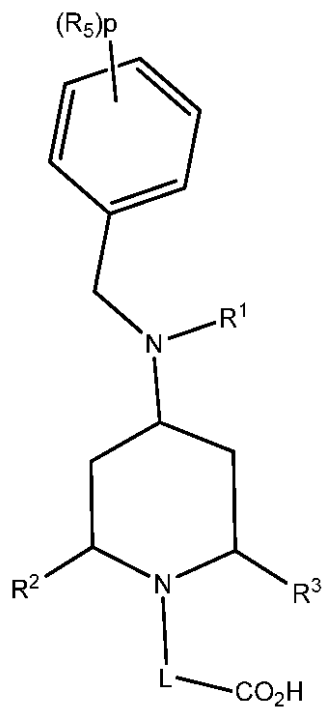
【 0 0 6 8 】

実施形態 9 において、本発明は、化合物が、式 I V :

【 0 0 6 9 】

【化 2 6】

20



30

40

IV,

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 L 及び p は、上記の実施形態 1、1 A 又は 2 に定義されたとおりである) 又は薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態 1、1 A、2、3 及び 4 のいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

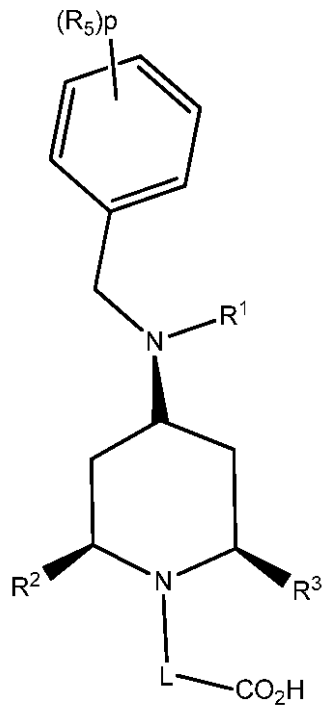
【 0 0 7 0 】

実施形態 1 0 において、本発明は、化合物が、式 I V A :

50

【 0 0 7 1 】

【 化 2 7 】



10

20

IVA,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態 9 による方法又は使用に関する。

【 0 0 7 2 】

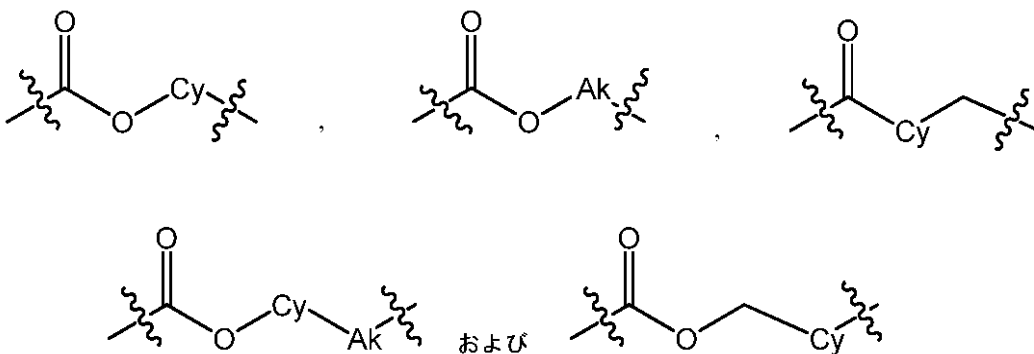
実施形態 10 A において、本発明は、式 IV 又は IVA の化合物が、参照により本明細書に組み込まれている US 2009/0118287 (WO 2009/059943) (30)

【 0 0 7 3 】

実施形態 11 において、本発明は、L が、

【 0 0 7 4 】

【 化 2 8 】



40

から選択される、実施形態 9 又は 10 による方法又は使用に関する。

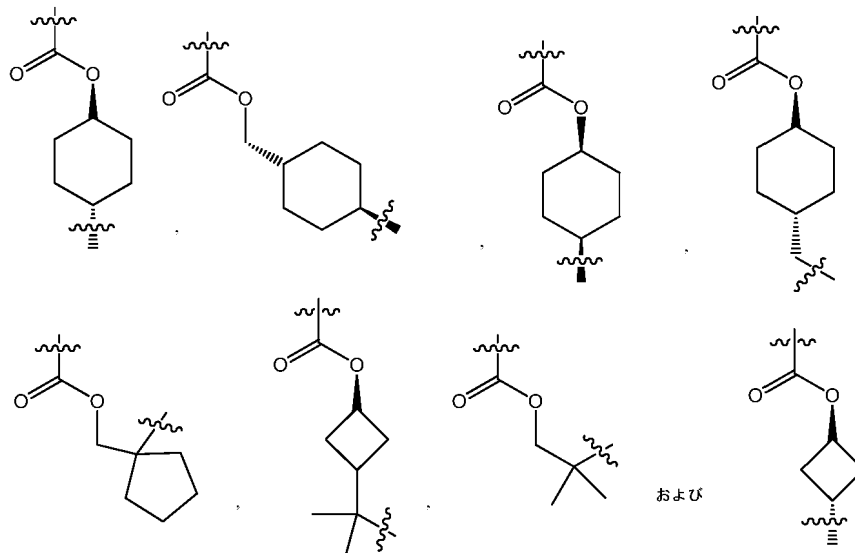
【 0 0 7 5 】

実施形態 12 において、本発明は、L が、

【 0 0 7 6 】

50

【化 29】



10

から選択される、実施形態 11 による方法又は使用に関する。

【0077】

実施形態 13 において、本発明は、 R^1 が 5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、ヒドロキシ- $C_{1\sim 7}$ アルキル、ジ- $C_{1\sim 7}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 7}$ アルコキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールから選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており、ここで、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、 $C_{1\sim 7}$ アルカノイル又はヒドロキシから選択される 1～3 個の置換基でさらに任意に置換されている、実施形態 9～12 までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

20

【0078】

実施形態 14 において、本発明は、 R^1 が、モルホリノ、イミダゾリル、ピラゾイル (pyrazoyl) 又はテトラゾリルで置換されているピリミジンであり、ここで、イミダゾリル、ピラゾイル及びテトラゾリルは、 $C_{1\sim 7}$ アルキルで任意に置換されている、実施形態 13 による方法又は使用に関する。

30

【0079】

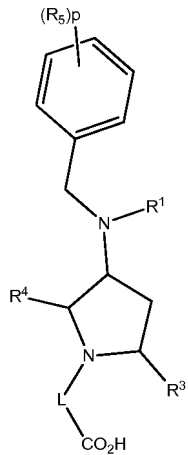
実施形態 15 において、本発明は、 R^2 及び R^3 が、独立に $C_{1\sim 4}$ アルキルである、実施形態 9～14 までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

【0080】

実施形態 16 において、本発明は、化合物が、式 V：

【0081】

【化 3 0】



10

V,

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L 及び p は、上記の実施形態 1、1 A 又は 2 のとおりである) 又は薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態 1、1 A、2、3 及び 4 のいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

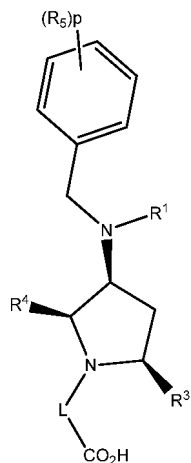
20

【0082】

実施形態 17 において、本発明は、化合物が、式 V A :

【0083】

【化 3 1】



30

V A,

40

又は薬学的に許容されるその塩を有する実施形態 16 による方法又は使用に関する。

【0084】

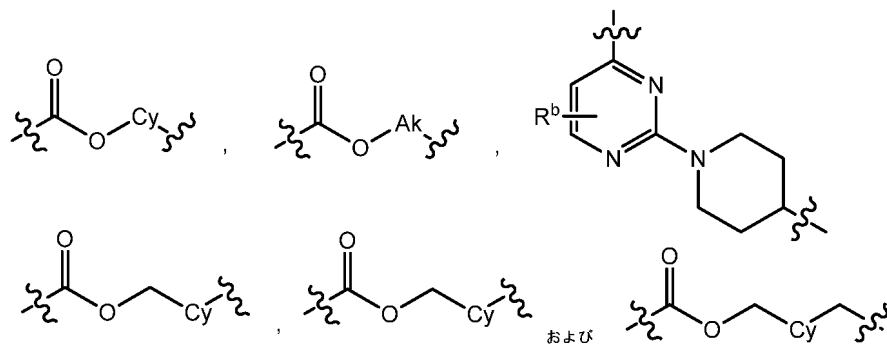
実施形態 17 A において、本発明は、化合物が、参照により本明細書に組み込まれている US 2010/0311750 (WO 2009/071509) に開示された式 V 又は V A の化合物である実施形態 17 による方法又は使用に関する。

【0085】

実施形態 18 において、本発明は、 L が、

【0086】

【化 3 2】



10

から選択される実施形態 16 又は 17 による方法又は使用に関する。

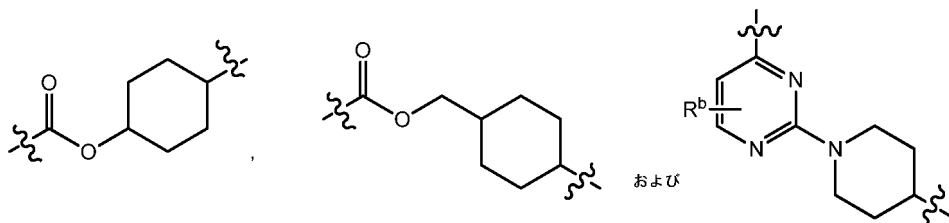
【0087】

実施形態 19 において、本発明は、L が、

20

【0088】

【化 3 3】



30

から選択される実施形態 18 による方法又は使用に関する。

【0089】

実施形態 20 において、本発明は、R³ が、C₁～7 アルキルであり、R⁴ が H である、実施形態 16～19 までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

【0090】

実施形態 21 において、本発明は、R¹ が 5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～7 アルキル、ヒドロキシ-C₁～7 アルキル、ジ-C₁～7 アルキルアミノ、C₁～7 アルコキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールから選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており、ここで、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、C₁～7 アルキル、C₁～7 アルカノイル又はヒドロキシから選択される 1～3 個の置換基でさらに任意に置換されている、実施形態 16～20 までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

40

【0091】

実施形態 22 において、本発明は、R¹ が、モルホリノ、イミダゾリル、ピラゾイル又はテトラゾリルで置換されているピリミジンであり、ここで、イミダゾリル、ピラゾイル及びテトラゾリルは、C₁～7 アルキルで任意に置換されている、実施形態 21 による方法又は使用に関する。

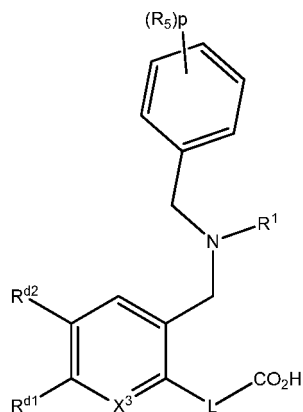
【0092】

実施形態 23 において、本発明は、化合物が、式 VI :

【0093】

50

【化 3 4】



10

VI

(式中、 R^5 、 R^1 、 L 及び p が、上記の実施形態1、1A又は2に定義されたとおりであり； X^3 が、 CH 又は N であり；

R^{d1} 及び R^{d2} が、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ、ハロー $C_1 \sim 7$ アルキルから独立に選択され；又は R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合している原子と一緒にハロ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロー $C_1 \sim 7$ アルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されているフェニルを形成する)又は薬学的に許容されるその塩を有する、実施形態1、1A、2、3又は4による方法又は使用に関する。

20

【0094】

実施形態23Aにおいて、本発明は、化合物が、それらのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれているUS 2009/0075968 (WO 2007/073934)；US 2009/0227580 (WO 2007/128568)及びWO 2004/020393に開示された式VIの化合物である実施形態23による方法又は使用に関する。

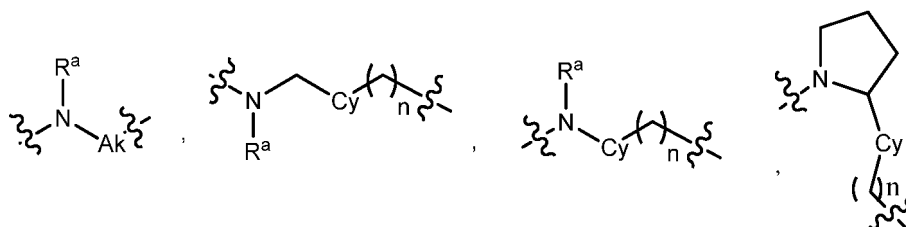
30

【0095】

実施形態24において、本発明は、 L が、

【0096】

【化 3 5】



40

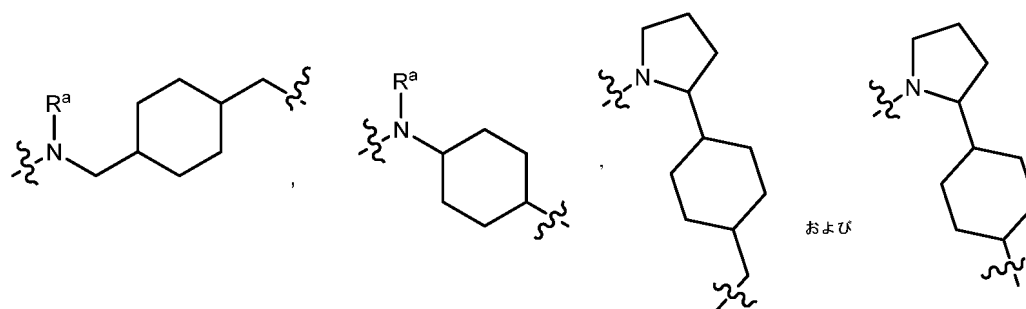
から選択される実施形態23による方法又は使用に関する。

【0097】

実施形態25において、本発明は、 L が、

【0098】

【化 3 6】



10

から選択される実施形態 24 による方法又は使用に関する。

【0099】

実施形態 26 において、本発明は、 R^1 が、 $C_1 \sim 4$ アルキルで任意に置換されているテトラゾールである、実施形態 23～25 までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

20

【0100】

実施形態 27 において、本発明は、 X^3 が N であり、 R^{d1} が H であり、 R^{d2} がハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルであり；又は R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合している原子と一緒にハロ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルから独立に選択される 1～2 個の置換基で任意に置換されているフェニルを形成する、実施形態 23～26 までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

【0101】

実施形態 27A において、本発明は、 X^3 が CH であり、 R^{d1} が H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり、 R^{d2} がハロ又はハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルである実施形態 23～26 までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。実施形態 27A のさらなる一態様において、本発明は、化合物が、WO 2004/020393 に開示された式 VI の化合物である方法又は使用に関する。

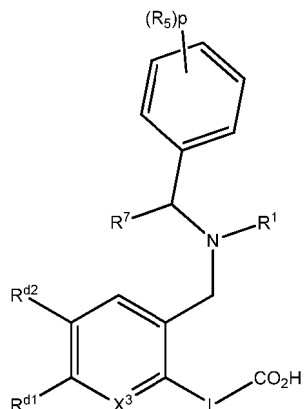
30

【0102】

実施形態 27B において、本発明は、化合物が、式 VIA：

【0103】

【化 3 7】



VIA

10

(式中、 R^5 、 R^7 、 R^1 、 L 及び p は、上記の実施形態1、1A又は2に定義されたとおりであり；

X^3 は、 CH 又は N であり；

R^{d1} 及び R^{d2} は、 H 、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルから独立に選択される)又は薬学的に許容されるその塩を有する実施形態1、1A、2又は3による方法又は使用に関する。

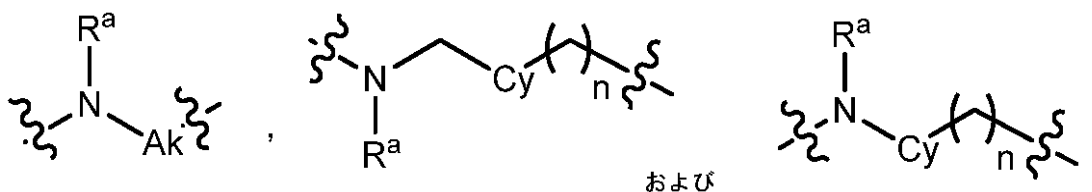
20

【0104】

実施形態27Cにおいて、本発明は、 L が、

【0105】

【化 3 8】



30

から選択される実施形態27Bによる方法又は使用に関する。

【0106】

実施形態27Dにおいて、本発明は、化合物が、参照により本明細書に組み込まれているUS2009/082352に開示された式VIAの化合物である方法又は使用に関する。

【0107】

実施形態27Eにおいて、本発明は、 R^7 が、アルキルであり、 R^1 が、 $C_1 \sim 7$ アルコキシで任意に置換されているピリミジンであり、ここで、アルコキシが、 $-S(O)_2-C_1 \sim 4$ アルキルでさらに任意に置換されている、実施形態27B、27C又は27Dによる方法又は使用に関する。

40

【0108】

実施形態27Fにおいて、本発明は、 X^3 が、 CH であり、 R^{d1} が、 H 又は $C_1 \sim 7$ アルキルであり、 R^{d2} が、ハロ- $C_1 \sim 7$ アルキルである、実施形態27B、27C、27D又は27Eによる方法又は使用に関する。

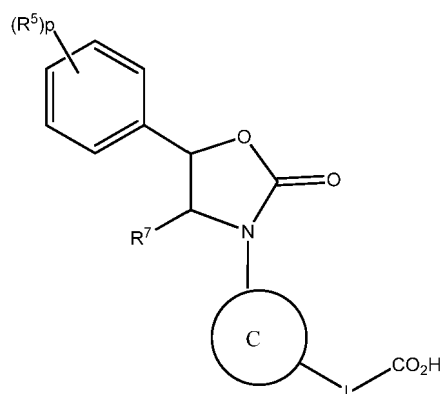
【0109】

実施形態28において、本発明は、式VII：

50

【 0 1 1 0 】

【 化 3 9 】



10

VII,

(式中、 R^5 、 R^7 、 L 及び p は、上記の実施形態1、1A又は2に定義されたとおりである)又は薬学的に許容されるその塩を有する実施形態1、1A、2又は3による方法又は使用に関する。

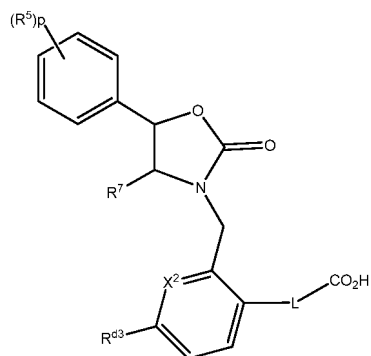
20

【 0 1 1 1 】

実施形態29において、本発明は、式VIIA:

【 0 1 1 2 】

【 化 4 0 】



30

VIIA,

40

(式中、 X^2 は、 CR^{d4} 若しくは N であり、 R^{d3} は、 $C_{1\sim7}$ アルコキシ、 $C_{1\sim7}$ アルキル、ハロ- $C_{1\sim7}$ アルキル、ハロ- $C_{1\sim7}$ アルコキシであり、 R^{d4} は、 H であり、又は R^{d3} 及び R^{d4} は、一緒になって5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル、フェニル又はシクロアルキルを形成し得る)又は薬学的に許容されるその塩を有する実施形態28による方法又は使用に関する。

【 0 1 1 3 】

実施形態29Aにおいて、本発明は、化合物が、それらのそれぞれが参照により組み込まれている米国出願US2009/075979(WO2007/081571に対応する)及びUS2009/042892(WO2007/081569に対応する)に開示

50

された式 V I I の化合物である実施形態 29 による方法又は使用に関する。WO 2007/081571 に開示された式 V I I の化合物の例は、実施例 13～15、63～67、69～77、79～82、84、87 及び 89 の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩である。WO 2007/081569 に開示された式 V I I の化合物の例は、実施例 62、64、108～111、113～118、120、121、123、125 及び 127 の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩である。

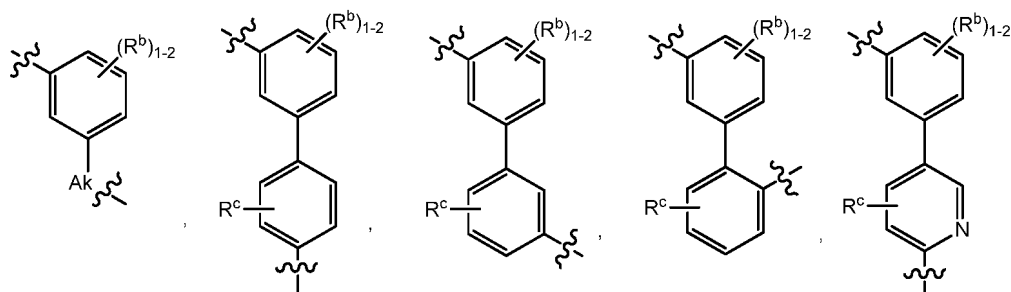
【0114】

実施形態 30 において、本発明は、L が、

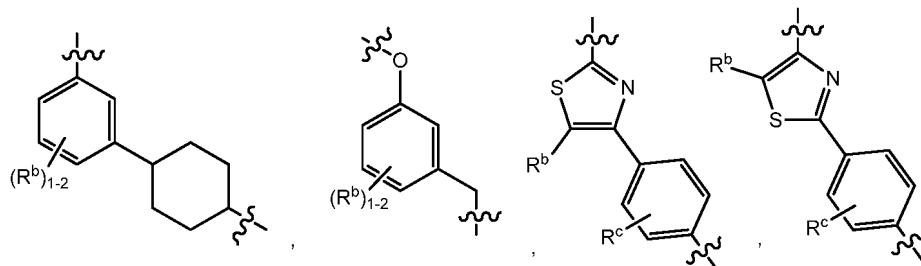
【0115】

【化 41】

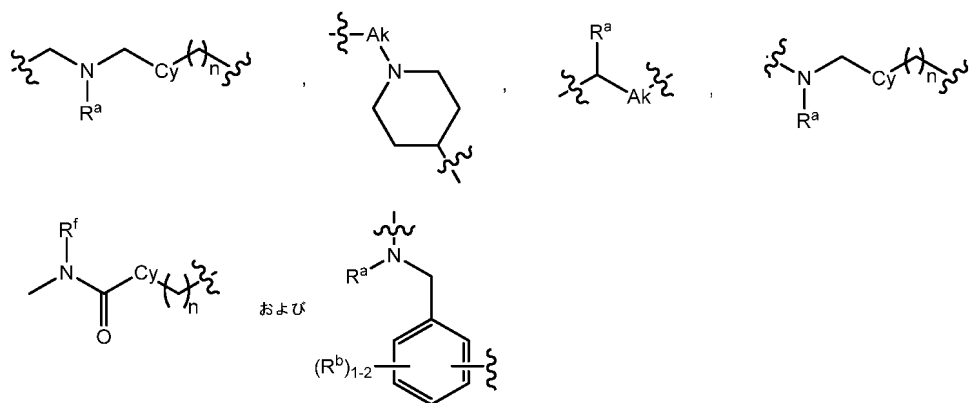
10



20



30



から選択される請求項 28 又は 29 に記載の方法又は使用に関する。

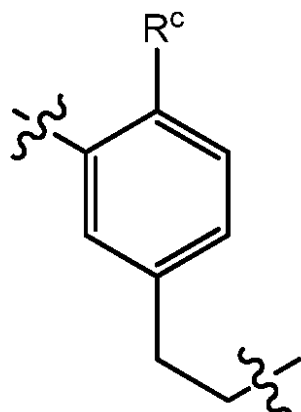
40

【0116】

実施形態 31 において、本発明は、L が、

【0117】

【化 4 2】



10

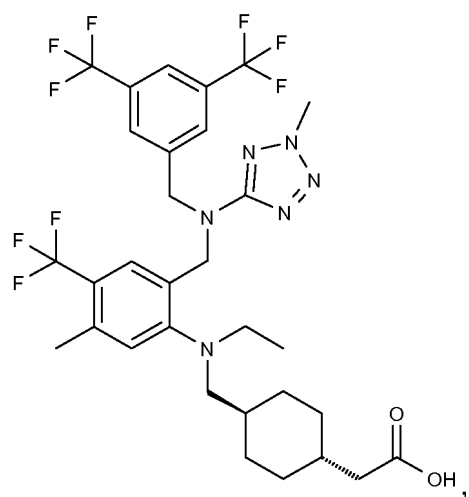
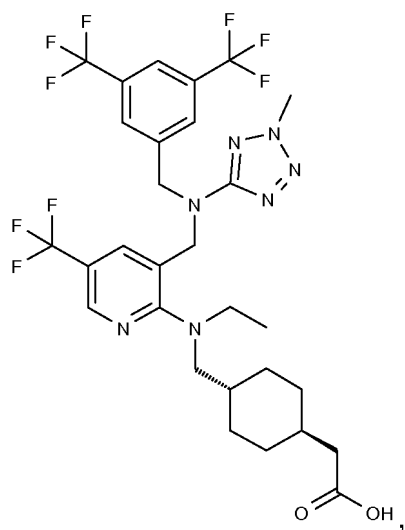
（式中、 R^c は、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ又はハロー $C_1 \sim 7$ アルコキシである）である実施形態 28 ～ 30 までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

【0118】

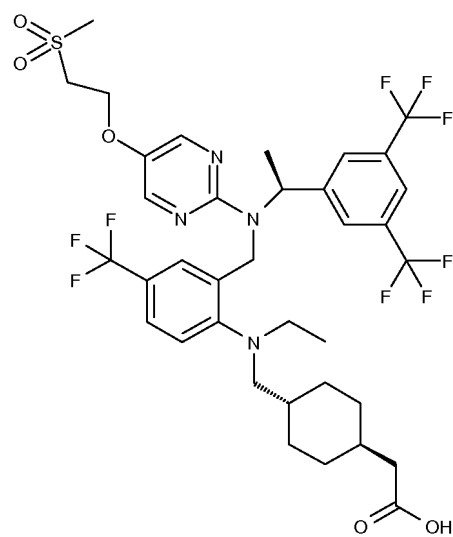
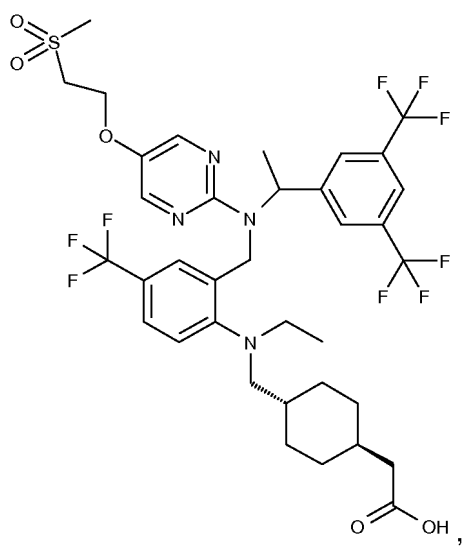
実施形態 32 において、本発明は、化合物が、

【0119】

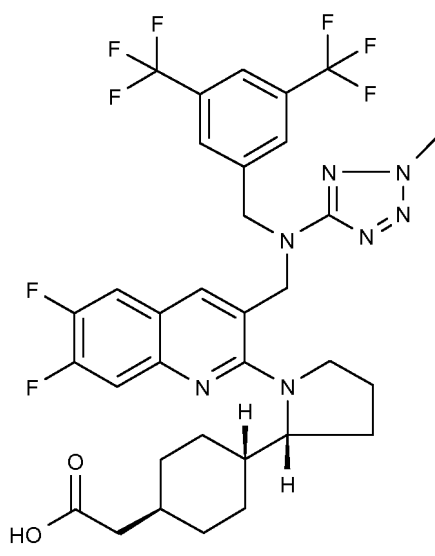
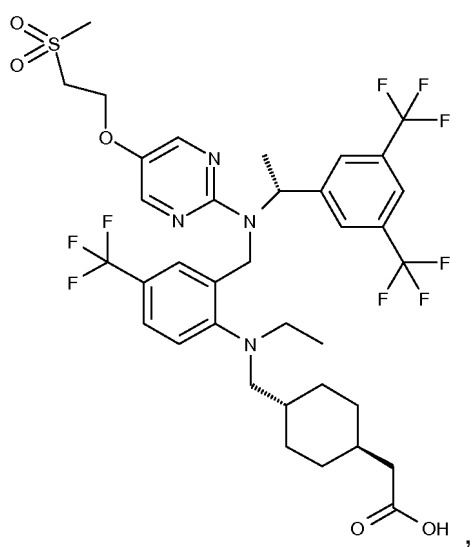
【化 4 3 - 1】



10



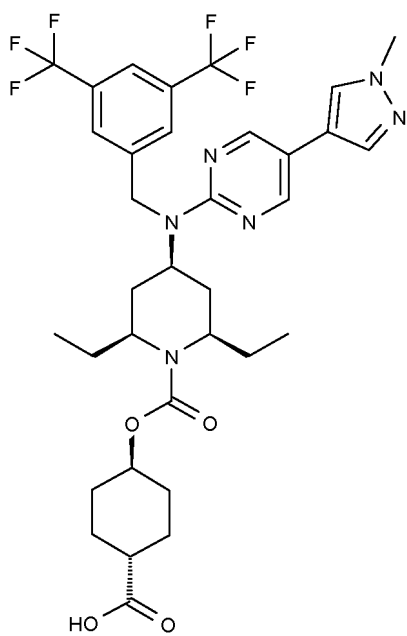
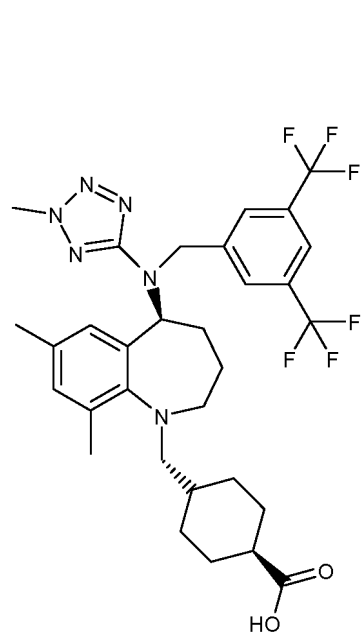
20



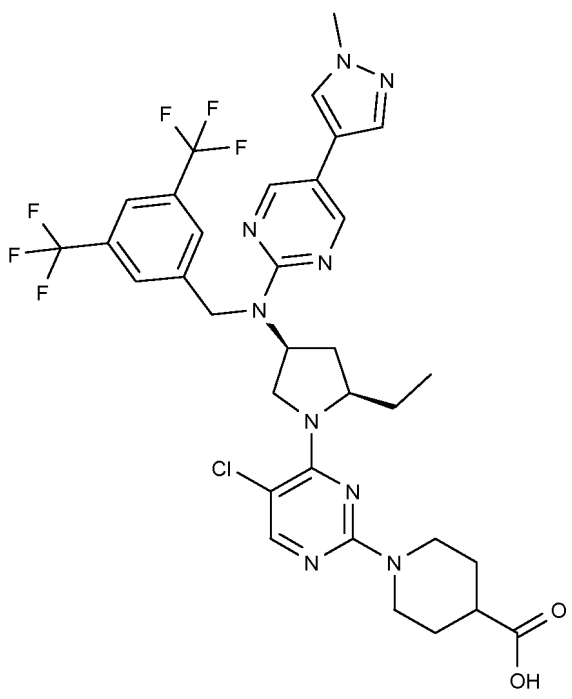
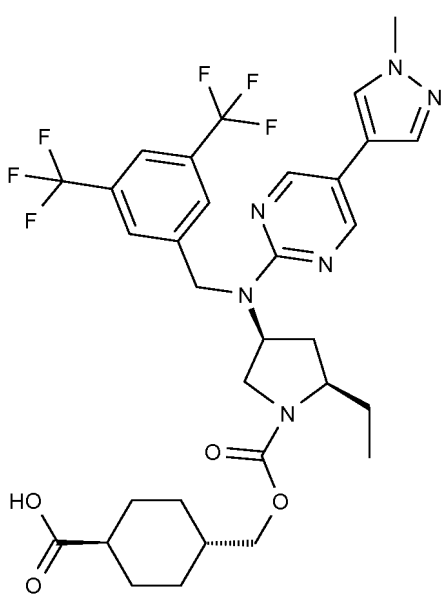
30

40

【化 4 3 - 2】



10

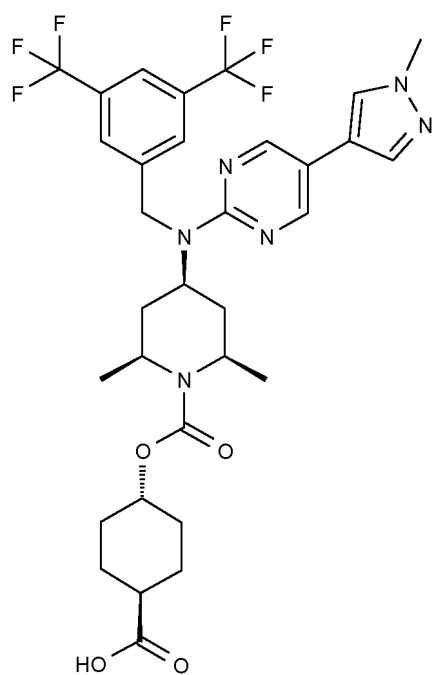


20

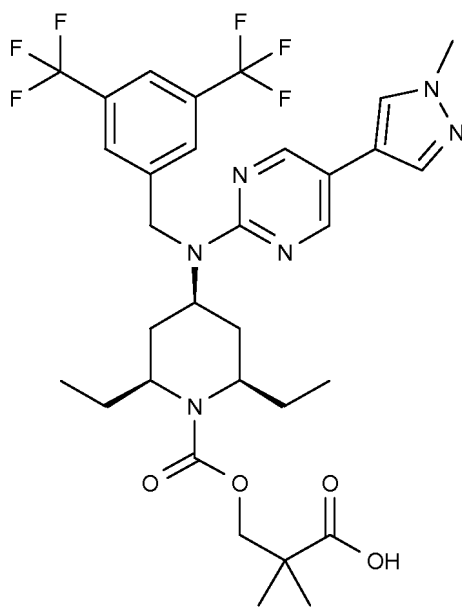
30

40

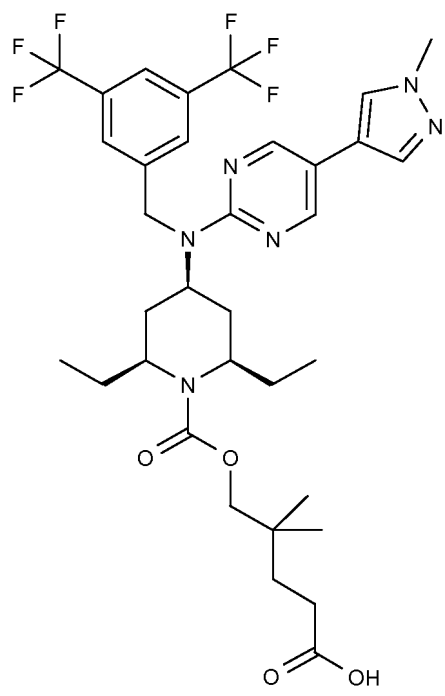
【化 4 3 - 3】



10



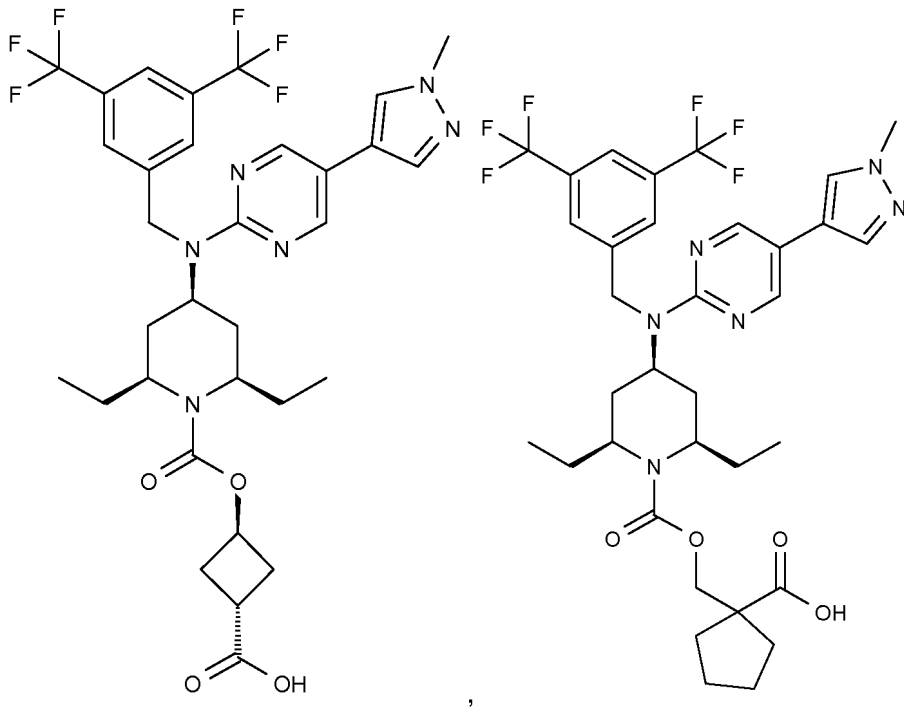
20



30

40

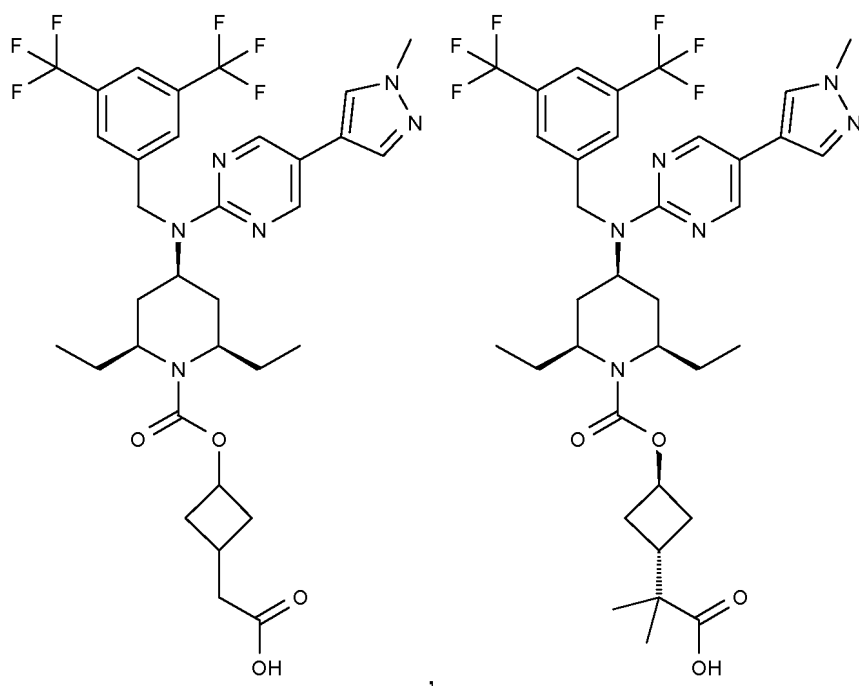
【化 4 3 - 4】



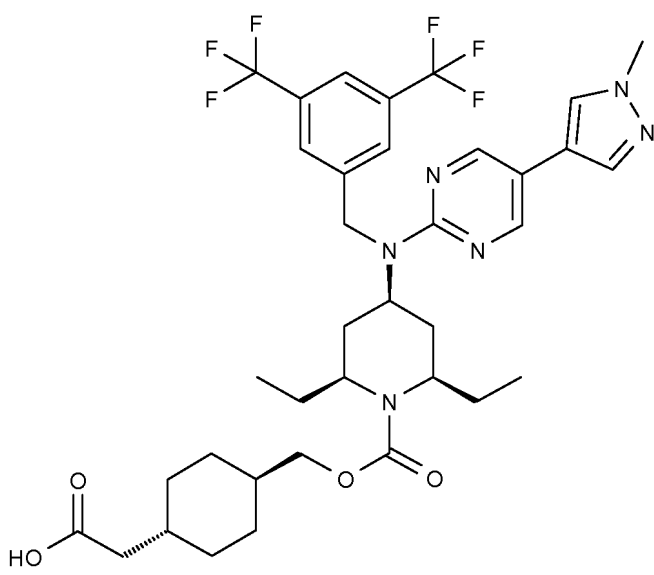
10

20

【化 4 3 - 5】



10



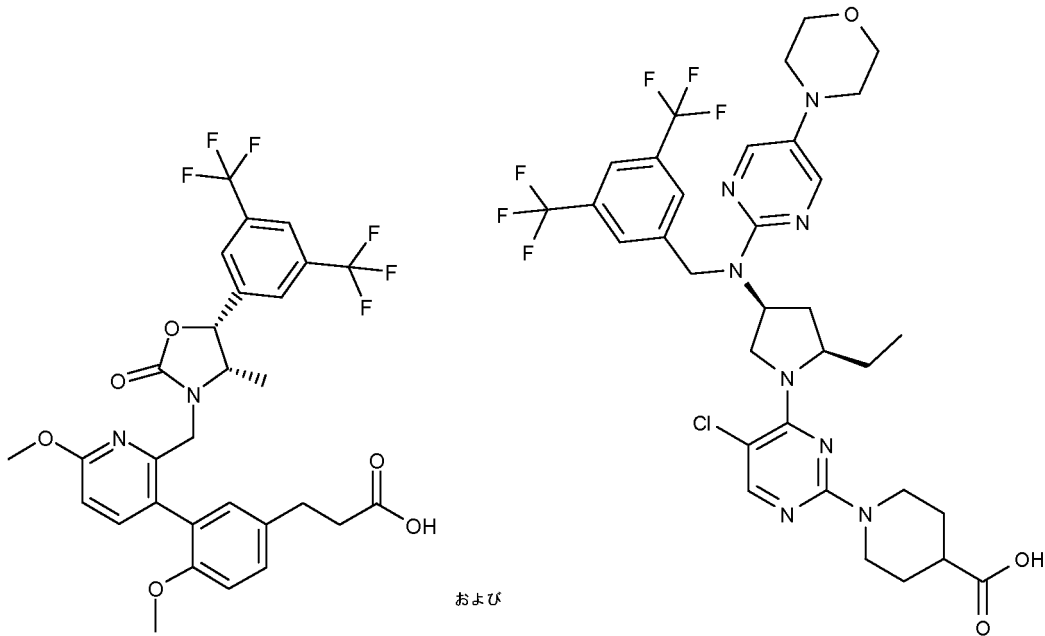
20



30

40

【化 4 3 - 6】



10

20

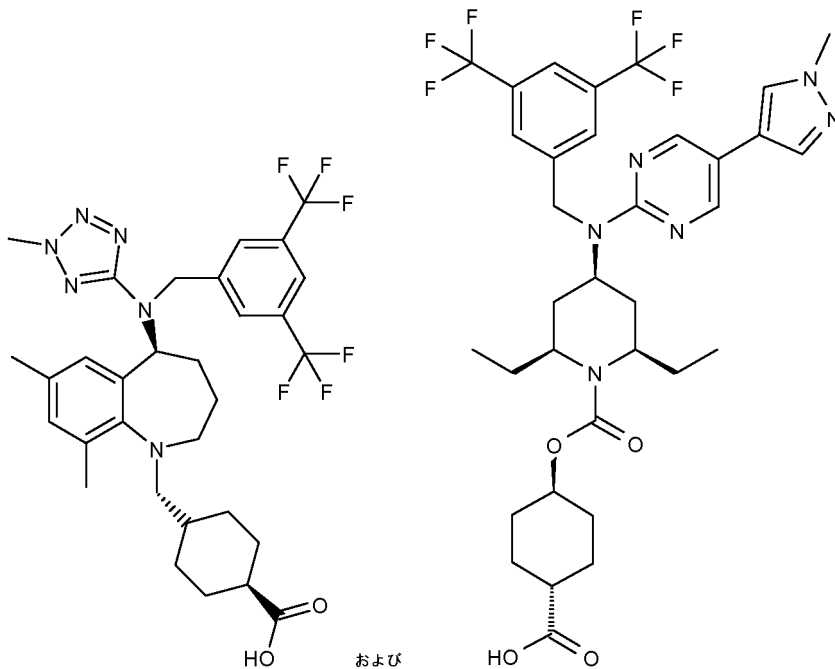
から選択される実施形態 1、1 A 又は 2 による方法又は使用に関する。

【0 1 2 0】

実施形態 3 4 において、本発明は、化合物が、

【0 1 2 1】

【化 4 4】



30

40

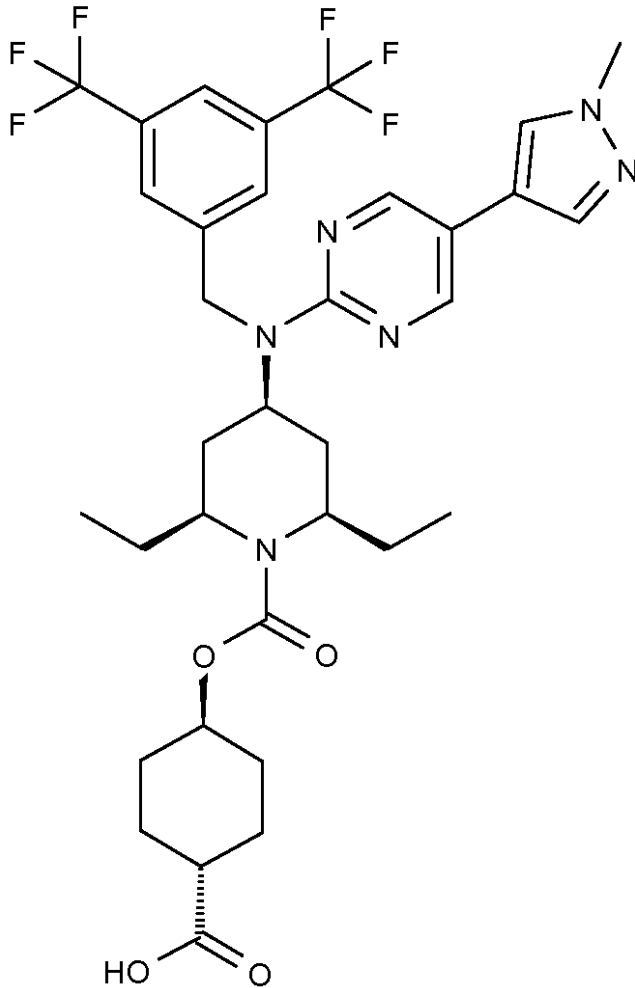
又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される実施形態 1、1 A 又は 2 による方法又は使用に関する。

【0 1 2 2】

実施形態 3 4 A において、本発明は、化合物が、

【0 1 2 3】

【化 4 5】



10

20

又は薬学的に許容されるその塩である実施形態 1、1 A 又は 2 による方法又は使用に関する。

30

【0124】

実施形態 35 において、本発明は、治療における同時、個別又は逐次使用のための複合製剤として、少なくとも 1 種の他の治療薬と組み合わせた、前述の実施形態のいずれか 1 つによる方法又は化合物の使用に関する。

【0125】

実施形態 36 において、本発明は、他の治療薬が、スタチン、コレステロール吸収阻害剤、アポ A-I 上方調節因子／誘導因子、プレーベータ HDL 模倣薬、ABCA1 安定剤又は誘導剤、LXR アゴニスト、FXR アゴニスト、リン脂質転移タンパク質 (PLTP) 阻害剤、アルドステロン合成酵素阻害剤 (ASI)、フィブリン酸誘導体、魚油、DGAT1 阻害剤及び内皮リパーゼ阻害剤、又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される実施形態 35 による方法又は使用に関する。

40

【0126】

実施形態 37 において、本発明は、トリグリセリドレベルが、150 mg/dL を超える空腹時トリグリセリドレベルである、前述の実施形態のいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

【0127】

実施形態 38 において、本発明は、トリグリセリドレベルが、200 mg/dL を超える空腹時トリグリセリドレベルである、前述の実施形態のいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

50

【0128】

実施形態39において、本発明は、トリグリセリドレベルが、500mg/dLを超える空腹時トリグリセリドレベルである、前述の実施形態のいずれか1つによる方法又は使用に関する。

【0129】

実施形態40において、本発明は、HDL-Cを100%上昇させる前述の実施形態のいずれか1つによる方法又は使用に関する。

【0130】

本発明における使用のための化合物のいくつかの構造は、不斉炭素原子を含むことに気付かれよう。従って、このような不斉に起因する異性体（例えば、全ての鏡像異性体及びジアステレオマー）は、他に指示がない限り、本発明の範囲に含まれることは理解されたい。このような異性体は、伝統的な分離技術及び立体化学的に制御された合成によって実質的に純粋な形態で得ることができる。さらに、本出願において考察された構造及び他の化合物及び部分は、全てのそれらの互変異性体も含む。

【0131】

本明細書で使用される用語「異性体」は、同じ分子式を有するが、原子の配列及び配置が異なる様々な化合物を指す。本明細書で同様に使用される用語「光学異性体」又は「立体異性体」は、本発明の所与の化合物のために存在し得る様々な立体異性配置のいずれも指し、幾何異性体を含む。置換基は、炭素原子のキラル中心に結合し得ることは理解される。従って、本発明は、化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー又はラセミ化合物を含む。「鏡像異性体」は、重ね合わせることができない互いの鏡像である一組の立体異性体である。一組の鏡像異性体の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合にラセミ混合物を表すために使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有する立体異性体であるが、互いの鏡像ではない。絶対立体化学は、カーン-インゴルド-プレローグR-Sシステムに従って規定される。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、それぞれのキラル炭素における立体化学は、R又はSのいずれかによって規定することができる。絶対配置が知られていない分割された化合物は、それらが、ナトリウムD線の波長において平面偏光を回転させる方向（右旋性又は左旋性の）に応じて（+）又は（-）を指定することができる。本明細書に記載された化合物のいくつかは、1つ以上の不斉中心又は軸を含有し、従って、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び（R）又は（S）として絶対立体化学に関して定義され得る他の立体異性形態を生じ得る。本発明は、ラセミ混合物、任意に光学的に純粋な形態及び中間混合物を含む全てのこのような可能な異性体を含むことを意図する。光学活性（R）及び（S）異性体は、キラルシントーン又はキラル試薬を使用して調製し、又は従来技術を使用して分割することができる。化合物が、二重結合を含有する場合、置換基は、E又はZ配置であり得る。化合物が、二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、シス又はトランス配置を有し得る。全ての互変異性形態も含まれることを意図されている。

【0132】

本発明の化合物（複数可）の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミで又は鏡像異性的に濃縮された、例えば（R）、（S）又は（R、S）配置で存在し得る。いくつかの実施形態において、それぞれの不斉原子は、（R）又は（S）配置において、少なくとも50%の鏡像異性体過剰率、少なくとも60%の鏡像異性体過剰率、少なくとも70%の鏡像異性体過剰率、少なくとも80%の鏡像異性体過剰率、少なくとも90%の鏡像異性体過剰率、少なくとも95%の鏡像異性体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像異性体過剰率を有する。不飽和結合を有する原子における置換基は、可能なら、シス（Z）又はトランス（E）形態で存在してよい。

【0133】

従って、本明細書で使用される本発明の化合物は、例えば、実質的に純粋な幾何（シス又はトランス）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ化合物又はそれらの混合物として、可能な異性体、回転異性体、アトロブ異性体、互変異性体又はそれ

らの混合物の1つの形態であってよい。

【0134】

任意の得られる異性体の混合物は、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶法によって、成分の物理化学的な差異に基づいて、純粋な又は実質的に純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物に分離することができる。

【0135】

最終生成物又は中間体の任意の得られるラセミ化合物は、既知の方法によって、例えば、光学活性酸又は塩基を用いて得られるそれらのジアステレオマー塩の分離及び光学活性酸又は塩基化合物を遊離させることによって光学対掌体に分割することができる。特に、従って、塩基性部分は、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジーO、O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー-10-スルホン酸を用いて形成された塩の分別結晶法によって、本発明の化合物をそれらの光学対掌体に分割するために使用することができる。ラセミ生成物は、同様に、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用する高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割することができる。

【0136】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、生物学的効果及び本発明の化合物の特性を保持し、典型的には、生物学的に又は他の面で有害ではない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ及び／又はカルボキシル基又はそれらに類似の基の存在によって酸性塩及び／又は塩基性塩を形成し得る。

【0137】

本発明における使用のための薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を用いて形成することができ、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヒプル酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素／リン酸二水素、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、次サリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩であり得る。

【0138】

それらから塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。

それらから塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機塩基を用いて形成することができる。それらから塩を誘導することができる無機塩基には、例えば、アンモニウム塩及び周期表のI列～XI列の金属が含まれる。いくつかの実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅から誘導され；特に好適な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩が含まれる。

【0139】

それらから塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然由来の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。いくつかの有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート（cholate）、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが含まれる。

【0140】

本発明における使用のための薬学的に許容される塩は、従来の化学的手法によって親化合物、塩基性又は酸性部分から合成することができる。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を、化学量論量の適切な塩基（Na、Ca、Mg、若しくはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることによって、又はこれらの化合物の遊離塩基形態を、化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。このような反応は、典型的に、水中で又は有機溶媒中で、又は両方の混合物中で実施される。一般的に、実際的な場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。さらなる好適な塩のリストは、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第20版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、(1985年)；及びStahl and Wermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、Weinheim、ドイツ、2002年)に見い出すことができる。

10

【0141】

本明細書に与えられた任意の式は、同様に、化合物の標識されていない形態及び同位体標識された形態を表すことを意図されている。例えば、本明細書の式のいずれにもおける「H」で表された任意の水素は、水素の全ての同位体形態（例えば、 ^1H 、 ^2H 又はD、 ^3H ）を表すことを意図されており；本明細書の式のいずれにもおける「C」で表された任意の炭素は、炭素の全ての同位体形態（例えば、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C ）を表すことを意図されており；「N」によって表された任意の窒素は、窒素の全ての同位体形態（例えば、 ^{14}N 、 ^{15}N ）を表すことを意図されている。本発明に含まれる同位体の他の例としては、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I などの酸素、硫黄、リン、フッ素、ヨウ素及び塩素の同位体が挙げられる。本発明は、本明細書で定義された様々な同位体標識された化合物、例えば、それらの中に ^3H 、 ^{13}C 、及び ^{14}C などの放射性同位体が存在するものなどを含む。一実施形態において、本明細書の式中の原子は、それらの天然存在量で存在する。別の実施形態において、1種以上の水素原子に、 ^2H を豊富にすることができ；又は／且つ、1種以上の炭素原子に、 ^{11}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C を豊富にすることができ；又は／且つ、1種以上の窒素に、 ^{14}N を豊富にすることができる。このような同位体標識された化合物は、代謝研究（ ^{14}C を用いる）、反応速度論研究（例えば、 ^2H 又は ^3H を用いる）、検知又は撮像技術、例えば陽電子放出型断層撮影（PET）又は薬物又は基質組織分布アッセイを含む単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）、又は患者の放射活性処置において有用である。特に、 ^{18}F 又は標識された化合物は、PET又はSPECT研究に特に望ましいことがある。本発明の同位体標識された化合物及びそれらのプロドラッグは、一般的に、容易に入手できる同位体標識された試薬で、同位体標識されていない試薬を置換することによって、下記に記載されたスキーム又は実施例及び調製に開示された手順を実施することによって調製することができる。

20

30

【0142】

さらに、重い同位体、特に重水素（即ち、 ^2H 又はD）の濃縮は、より大きい代謝的安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば、増加したインビボ半減期又は減少した必要用量又は治療指数における改善を提供し得る。これに関連して重水素は、式I～VIIAまでのいずれか1つによる化合物の置換基としてみなされると理解される。このような重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって規定することができる。本明細書で使用される用語「同位体濃縮係数」は、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との比を意味する。本発明の化合物における置換基が、重水素を表す場合、このような化合物は、少なくとも3500（それぞれの指定された重水素原子における52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素組み込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組み込み）、少なくとも6466

40

50

． 7（97％の重水素組み込み）、少なくとも6600（99％の重水素組み込み）、又は少なくとも6633．3（99．5％の重水素組み込み）のそれぞれの指定された重水素の同位体濃縮係数を有する。

式I～VIIAまでのいずれか1つによる同位体濃縮された化合物は、一般的に、以前に使用された濃縮されていない試薬の代わりに適切に同位体濃縮された試薬を使用して、当業者に知られている従来技術によって又は添付の実施例及び調製に記載されたものと類似のプロセスによって調製することができる。

【0143】

本発明による薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化溶媒が、同位体で置換され得る、例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOであるものを含む。

10

【0144】

水素結合の供与体及び／又は受容体として機能を果たし得る、本発明における使用のための化合物、即ち、基を含有する式I～VIIAまでのいずれか1つによる化合物は、好適な共結晶形成剤（co-crystal former）と共に共結晶を形成することができる。これらの共結晶は、既知の共結晶形成手順によって式I～VIIAまでのいずれか1つによる化合物から調製することができる。このような手順には、粉碎、加熱、共昇華、共融解、又は式I～VIIAまでのいずれか1つによる化合物を溶液中において結晶化条件下で共結晶形成剤と接触させ、それにより形成された共結晶を単離することが含まれる。好適な共結晶形成剤には、WO 2004/078163に記載されたものが含まれる。従って、本発明は、式I～VIIAまでのいずれか1つによる化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む共結晶をさらに提供する。

20

【0145】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される担体」には、当業者に知られているように（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Printing Company、1990年、1289-1329頁を参照されたい）、いずれか及び全ての溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、染料など及びそれらの組合せが含まれる。任意の通常の担体が、活性成分と相溶性がない場合を除いて、治療又は医薬組成物におけるその使用が考えられる。

【0146】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的又は医学的反応、例えば、酵素若しくはタンパク質活性の低減若しくは阻害、又は症状の改善、状態の軽減、緩慢な若しくは遅れた疾患の進行、又は疾患の予防などを誘発する本発明の化合物の量を指す。限定されない一実施形態において、用語「治療有効量」は、対象に投与された場合、（1）（i）CETPの阻害によって改善される若しくは（ii）CETP活性に関連する、若しくは（iii）CETPの異常活性によって特徴付けられる状態、障害若しくは疾患若しくはそれらの症状を少なくとも部分的に軽減、阻害、予防及び／若しくは改善するために；又は（2）CETPの活性を低減若しくは阻害するために；又は（3）CETPの発現を低減若しくは阻害するために有効である本発明の化合物の量を指す。別の限定されない実施形態において、用語「治療有効量」は、細胞、又は組織、又は非細胞性生体物質、又は培地に投与された場合、CETPの活性を少なくとも部分的に低減若しくは阻害するために；又はCETPの発現を少なくとも部分的に低減若しくは阻害するために有効である本発明の化合物の量を指す。

30

40

【0147】

本明細書で使用される用語「対象」は、動物を指す。典型的には、動物は、哺乳動物である。対象は、同様に、例えば、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥などを指す。特定の実施形態において、対象は霊長類である。さらに別の実施形態において、対象はヒトである。

本明細書で使用される用語「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」は、所与の状態、症状、若しくは障害、若しくは疾患の低減若しくは抑止、又は生物活性若しくはプロセ

50

スのベースライン活性の著しい減少を指す。

【0148】

任意の疾患又は障害の本明細書で使用される用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、一実施形態において、疾患又は障害を改善すること（即ち、疾患又はその臨床症状の少なくとも1つの発生を遅らせること又は止めること又は低減すること）を指す。別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、患者によって認識できないものを含む少なくとも1つの身体的パラメーターを軽減すること又は改善することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、身体的（例えば、認識できる症状の安定化）、生理的（例えば、身体的パラメーターの安定化）のいずれかで、又は両方で疾患若しくは障害を調節することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害の発症又は発生又は進行を妨げること又は遅らせることを意味する。

10

【0149】

本明細書で使用される対象は、このような対象が、このような治療から生物学的に、医学的に又は生活の質において利益を受ける場合、治療を「必要としている」。

【0150】

本明細書で使用される本発明の関連において（特に特許請求の範囲の関連において）使用される用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「前記(the)」及び類似の用語は、本明細書で他に指示がない限り又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数形及び複数形の両方を包含するものと解釈されるべきである。

20

【0151】

本明細書に記載された全ての方法は、本明細書で他に指示がない限り又は文脈によって別の面で明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順で実施することができる。本明細書に提供される、いずれか及び全ての例、又は例示的な言葉（例えば、「～などの」）の使用は、単に本発明をより良く明らかにすることを意図されており、別に特許請求の範囲に記載された本発明の範囲に制限を提示するものではない。

【0152】

本発明における使用のための化合物は、遊離形態で、それらの塩として使用される。

【0153】

塩基性基及び酸性基の両方が、同一分子に存在する場合、本発明の化合物は、分子内塩(internal salt)、例えば、両性イオン分子を形成することもある。

30

【0154】

さらに、本発明の化合物は、それらの塩を含めて、それらの水和物の形態で得ることもでき、又はそれらの結晶化のために使用される他の溶媒を含むこともできる。

【0155】

別の態様において、本発明は、高トリグリセリドレベルを有する対象におけるアテローム性動脈硬化症若しくは脂質異常症の予防、改善若しくは治療における使用のための、又はHDL-Cを上昇及び／若しくはLDL-Cを低下させるための、本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、経口投与、非経口投与、及び直腸投与などの特定の投与経路のために処方することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤又は坐剤を含むがこれらに限定されない）に、又は液体形態（液剤、懸濁剤又は乳剤を含むがこれらに限定されない）に作ることができる。医薬組成物は、滅菌などの通常の製薬工程にかけることができ、且つ／又は通常の不活性希釈剤、滑沢剤、又は緩衝剤、及びアジュバント、例えば保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤及び緩衝液などを含有することができる。

40

【0156】

典型的には、医薬組成物は、活性成分を、

a) 希釈剤、例えば、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン；

50

b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウム又はカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコール；錠剤用に同様に

c) 結合剤、例えば、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン；必要に応じて

d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩、又は発泡混合物；及び／又は

e) 吸収剤、着色剤、着香料及び甘味料
と一緒に含む錠剤又はゼラチンカプセル剤である。

【0157】

錠剤は、当技術分野で知られている方法に従ってフィルムコート又は腸溶コートすることができる。

【0158】

経口投与に適する組成物は、錠剤、舐剤、水性若しくは油性懸濁剤、分散性散剤若しくは顆粒剤、乳剤、硬若しくは軟カプセル剤、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤の形態の有効量の本発明の化合物を含む。経口用途を対象とした組成物は、医薬組成物の製造のための技術分野で知られている任意の方法に従って調製され、このような組成物は、薬学的に上質の味のよい製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1種以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適する非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して活性成分を含有することができる。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は、コートされていないか、又は胃腸管中で崩壊及び吸収を遅らせ、それによって長期間にわたって持続した作用を提供するために既知の技術によってコートされている。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用することができる。経口用途の製剤は、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセル剤として、又は活性成分が、水若しくは油性媒体、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセル剤として提供することができる。

【0159】

特定の注射組成物は、水性の等張液又は懸濁液であり、坐剤は、脂肪乳濁液又は懸濁液から有利に調製される。前記組成物は、滅菌することができ、且つ／又はアジュバント、例えば、保存剤、安定化剤、湿潤剤若しくは乳化剤、溶解促進剤 (solution promoter)、浸透圧を調節するための塩及び／若しくは緩衝液を含有することができる。さらに、それらは、他の治療に有益な物質を含有することもできる。前記組成物は、それぞれ、通常の混合、造粒又はコーティング法によって調製され、約0.1～75%の活性成分を含有し、又は1～50%の活性成分を含有する。

【0160】

経皮塗布に適した組成物は、好適な担体と共に有効量の本発明の化合物を含む。経皮送達に適する担体は、宿主の皮膚を通した通過を助けるための吸収性の薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏当て部材、任意に担体と共に化合物を含有する貯蔵器、任意に長期間にわたって制御された所定の速度で宿主の皮膚の化合物を送達するための速度調節バリア、及び皮膚にデバイスを固定する手段を含む包帯の形態をしている。

【0161】

例えば、皮膚及び眼への局所適用に適する組成物には、水性液剤、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤又は、例えばエアゾールなどによる送達のための噴霧用製剤が含まれる。このような局所送達系は、特に、皮膚適用に適する。従って、それらは、当技術分野で

10

20

30

40

50

よく知られている化粧料を含む局所製剤における使用に特に適する。このようなものは、可溶化剤、安定剤、張性増強剤 (tonicity enhancing agent)、緩衝液及び保存料を含有することができる。

【0162】

本明細書で使用される局所適用は、吸入又は鼻腔内適用に関わることもある。それらは、粉末剤吸入器からの粉末剤（単独で、混合物、例えば乳糖とのドライブレンド、又は例えばリン脂質との混合成分粒子として）の形態で、又は好適な噴射剤を用いた又は用いない、加圧容器、ポンプ、噴霧、噴霧器又はネブライザーからのエアゾールスプレープレゼンテーション (aerosol spray presentation) の形態で好都合に送達することができる。

【0163】

水が特定の化合物の分解を促進することがあるため、本発明は、本発明における使用のための、活性成分として本発明の化合物を含む無水医薬組成物及び剤形をさらに提供する。

【0164】

本発明における使用のための無水医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含有成分を使用し、低水分又は低湿度条件を使用して調製することができる。無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製及び保存することができる。従って、無水組成物は、それらが適切な処方キット (formulary kit) に含まれ得るように、水への曝露を防ぐことが知られている材料を使用して包装する。好適な包装の例としては、それだけには限らないが、密封ホイル (hermetically sealed foil)、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリストアパック、及びストリップパック (strip pack) が挙げられる。

【0165】

本発明は、活性成分としての本発明の化合物が分解する速度を減少させる1種以上の薬剤を含む医薬組成物及び剤形をさらに提供する。本明細書で「安定剤」と呼ばれるこのような薬剤には、それだけには限らないが、アスコルビン酸などの酸化防止剤、pH緩衝剤、又は塩緩衝剤が含まれる。

【0166】

好適な医薬組成物には、熱溶融押出プロセス (hot melting extrusion process) によって調製される固体非晶質分散体 (solid amorphous dispersion) を含む組成物が含まれる。固体非晶質分散体の例が以下に示されている。

【0167】

【表A】

配合例1:実施例8の化合物の固体非晶質分散体

配合	% wt
顆粒内	
遊離形態の実施例8の化合物	20
コポビドン(copovidone)	50
顆粒外	
微結晶性セルロース	24
ステアリン酸マグネシウム	0.5
クロスボビドン(crospovidone)	5
コロイド状二酸化ケイ素(Aerosil)	0.5
合計	100

【0168】

【表 B】

配合例2:実施例17の化合物の固体非晶質分散体

配合	% wt
顆粒内	
遊離形態の実施例17の化合物	25
コポビドン(copovidone)	75
合計	100

10

【0169】

本発明における使用のための化合物

本発明の化合物は、それらのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれている以下の出願、US 2009/0075968、US 2009/0227580、US 2006/0063803、US 2009/075979、US 2009/042892、US 2007/244095、WO 2011/028395、WO 2009/027785及びUS 2008/269284に記載された方法を使用して合成することができる。

20

【0170】

遊離形態又は薬学的に許容される塩形態の、本発明の方法における使用のための式 I ~ V I I A のいずれか 1 つによる化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩は、有用な薬理学的特性、例えば、次節で提供されるインビトロ及びインビボ試験で示された CETP 阻害特性を示し、従って、高トリグリセリドレベルを有する対象において、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症の治療、改善及び／又は予防、あるいは HDL-C を上昇及び／若しくは LDL-C を低下させることが意図される。

本発明の方法における使用のための本発明の医薬組成物又は組合せは、約 50 ~ 70 kg の対象について約 1 ~ 1000 mg の活性成分（複数可）、又は約 1 ~ 500 mg 又は約 1 ~ 250 mg 又は約 1 ~ 150 mg 又は約 0.5 ~ 100 mg、又は約 1 ~ 50 mg の活性成分の単位用量であってよい。化合物、医薬組成物、又はそれらの組合せの治療上有効な用量は、対象の種、体重、年齢及び個別の状態、障害の重症度によって決まる。当業者である内科医、臨床医又は獣医は、障害又は疾患の進行を予防、治療又は阻害するために必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定することができる。

30

【0171】

上述された用量の特性は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は単離された器官、組織及びそれらの組織標本を有利に使用して、インビトロ及びインビボ試験で実証できる。本発明の化合物は、溶液、例えば水性溶液の形態で、インビトロで適用することができ、また、例えば、懸濁剤として又は水性液剤として、経腸的に、非経口で、有利には静脈内にインビボで適用することができる。インビトロの用量は、約 10^{-3} モル ~ 10^{-9} モル濃度の範囲にわたり得る。インビボの治療有効量は、投与の経路に応じて、約 0.1 ~ 500 mg/kg、又は約 1 ~ 100 mg/kg の範囲にわたり得る。

40

【0172】

発明の方法：

インビトロ及びインビボアッセイ：

ヒトプロアポリポタンパク質 A-I（プロアポ A-I）の調製

ヒトプロアポ A I（NCBI 受託番号：NM_000039）の cDNA を、ヒト肝臓 Quick-Clone（商標）cDNA（Clontech、CA、カタログ番号 7113-1）からクローニングし、細菌発現のために pET28a ベクター（Novagen、ドイツ）に挿入した。BL-21 Gold（DE3）（Stratagene、C

50

A)におけるN末端における6xHisタグとの融合タンパク質としての発現タンパク質を、HiTrap Chelating (GE Healthcare、CT)を使用して精製した。

【0173】

ドナーマイクロエマルジョンの調製

ドナー粒子としてマイクロエマルジョンを含有するプロアポA-1を、先の報告書(J. Biol. Chem., 280:14918-22)に従って調製した。グリセリルトリオレエート(500ug、Sigma-Aldrich、カタログ番号T7140)、3-sn-ホスファチジルコリン(4680ug、Sigma、カタログ番号P2772)、及びコレステリルBODIPY FL C12(2mg、Invitrogen、CA、カタログ番号C-3927MP)を、1.5mLのクロロホルム中に溶解した。溶液を蒸発させ、残った溶媒を、室温で1時間超、真空下で除去した。乾燥した脂質混合物を、7mLのアッセイ緩衝液(150mMのNaCl及び2mMのEDTAを含有する50mMのトリス-HCl(pH7.4))中に溶解し、水浴中で1時間、超音波処理した。溶液をそれぞれ3.5mLの2本の管に分けた。それぞれの管を、10分間(25秒おきに)、出力006でmicrotip(MICROSON™ ULTRASONIC CELL DISRUPTOR、Misonix、Farmingdale、NY)を用いて50℃で超音波処理した。溶液を40℃に冷却し、400ugのプロアポA-1を、各管(4mLの合計体積)に添加した。次いで、溶液を、20分間(30秒おきに)、出力004で超音波処理した。最終濃度：グリセリルトリオレエート：62.5ug/mL、PC：585ug/mL、Bodipy CE：250ug/mL、プロアポA-1：100ug/mL。5分間、5200×gで溶液を遠心分離し、4℃で上清を保存する。

【0174】

(1) インビトロ実験：

ヒト血清試料

ヒト血清試料を、Novartis Institutes for Biomedical Research donor program(正常なトリグリセリド試料)から入手するか、Bioreclamation(Westbury、NY)又はUnglobe(Reseda、CA)から購入した。ヒト血清ドナーへの一般要求事項は、以下を含んだ。20~55歳の、脂質を変化させる薬物治療を現在受けておらず、採血時に空腹ではなく、200~300mg/dLの総コレステロールレベルである男性。ドナー試料は、主として血清トリグリセリドレベルに基づいて、次の分類：正常トリグリセリド(<150mg/dL)；高トリグリセリド(300~500mg/dL)；及び非常に高いトリグリセリド(750~1200mg/dL)を使用して選択した。各分類からの4つの個別の血清試料の合計をこれらの実験で使用した。3つのトリグリセリド分類のそれぞれについて、2つの血清試料プールを用意した。プールの平均血漿トリグリセリド濃度(mg/dL)は、正常：101.35；高：347.5；非常に高い1、868.45；非常に高い2、1269.35であった。

【0175】

ヒト血漿中のインビトロCETP活性アッセイ

ドナー溶液を、アッセイ緩衝液によるドナーマイクロエマルジョンの希釈(1.7ulドナー+8.3ul緩衝液)によって調製する。ヒト血清(25μL)、アッセイ緩衝液(14μL)及び100%ジメチルスルホキシド中に溶解された50×試験化合物(1μL)を、384ウェル黒色透明底プレート(NUNC、Thermo Fisher #242764)の各ウェルに加える。反応を、ドナー溶液(10μL)の各ウェルへの添加によって開始する。蛍光強度を、Molecular Devices(Sunnyvale、CA)製SpectraMax M5を使用して、80分間にわたって、485nmの励起波長及び515nmの発光波長で37℃において10分毎に測定する。CETP活性(RFU/分)は、蛍光強度の40から70分への変化として定義される。CETP阻害パーセントは、次のように計算される。(100%Act-Wellcompnd

) / 100 % Act)) * 100。IC₅₀値を、GraphPad Prism 5ソフトウェアを用いて計算した。

【0176】

試験アッセイ（上述された）を使用して、本発明の化合物は、以下に示された表1による阻害効率を示した。

【0177】

【表1】

表1 化合物の阻害活性

実施例番号	CETPIC ₅₀ (nM)			
	TG=101.35 mg/dL	TG=374.5 mg/dL	TG=868.45 mg/dL	TG=1269.35 mg/dL
実施例8	88.39	51.88	44.54	61.44
実施例49	22.06	42.68	37.06	46.43
実施例53	48.68	49.77	54.43	92.3
実施例17	114	62.75	40.15	29.62
実施例19	71.87	116.5	212.5	540.1
実施例57A	300.7	154.7	91.68	29.44
実施例57B	669.3	1297	2304	2701
実施例58	82.18	151.3	280	371.9
アナセトラピブ(Merck)	23.95	52.48	156.8	1263

10

【0178】

これらのデータは、本発明の化合物は、アナセトラピブ（現在、Merckによって開発されている）と対照的に、高トリグリセリド血症のヒトの対象から単離された血漿中でCETP阻害活性を保持することを実証している。データは、正常なトリグリセリドの（triglyceridemic）血漿からの高トリグリセリドの血漿へのIC₅₀シフトが、アナセトラピブについての対応するIC₅₀シフトと比べて小さいことを示している。IC₅₀シフトは、

20

【0179】

【数1】

$$\text{IC}_{50}\text{シフト} = \frac{\text{正常なトリグリセリドのヒトの血漿から単離された血漿におけるIC}_{50}}{\text{高トリグリセリドのヒトの血漿から単離された血漿におけるIC}_{50}}$$

30

として定義される。

【0180】

式Iの化合物のIC₅₀シフトは、5未満、10未満、20未満又は30未満である。好ましくは、本発明の化合物のIC₅₀シフトは、5未満である。

【0181】

（2）インビボ実験

動物及び実験条件

9～10週齢の雄のゴールデンシリアンハムスターを、Japan SLC Inc.（静岡、日本）から購入した。動物は、次の条件下の1週間を超える順応期間を経験した。8：00／20：00明／暗サイクル、室温23±2℃（範囲）、55±15%（範囲）の湿度。この時間中、動物は、自由に濾過した（0.5μm）水及び標準の固形飼料を受けた。

40

【0182】

血漿トリグリセリドレベルレベルの急激な増加を誘発するために、Triton WR-1339（カタログ番号35418-12、ナカライテスク株式会社、京都、日本）を、2.5～10%（重量／重量）の濃度で生理食塩水（Otsuka Normal S

50

aline、大塚製薬、徳島、日本)に溶解し、イソフラン(FORANE(登録商標)、アボットジャパン株式会社、東京、日本)の吸入麻酔下で尺側皮静脈から2 mL/kgの体積で静脈内投与した。全血試料を、イソフラン(アボットジャパン株式会社)の吸入麻酔下で静脈穿刺によって腹部静脈からヘパリン洗浄したシリンジ(ヘパリンナトリウム注射液「Ajinomoto」;味の素、東京、日本)を使用して採取した。4℃における10分間の15,000 rpmの遠心分離後、ヘパリン添加血漿を調製し、使用するまで-80℃で保存した。

【0183】

化合物(CE TP阻害剤)を、0.5%メチルセルロース(メチルセルロース400 cP、カタログ番号138-05072、和光純薬工業、大阪、日本)溶液中に懸濁し、これを、ビヒクルとして使用した。化合物又はビヒクル(10 mL/kg)を、Triton WR-1339の投与の5時間前に経口胃管栄養法によって1回投与した。

【0184】

血漿中の総コレステロール及びトリグリセリド濃度の測定

血漿及び血清中のコレステロール及びトリグリセリド濃度を、キット(Cholesterol E-test、カタログ番号439-17501、及びTriglyceride E-test、カタログ番号432-40201、和光純薬、大阪、日本)を用いて手動で測定した。

【0185】

血漿中のエクスピボCE TP活性

エクスピボの血漿CE TP活性を、次のとおり測定した。50 µLのハムスター血漿(最終80%血漿)を、96ウェルハーフエリア黒色平底プレート(カタログ番号3686、Corning、Corning、NY)中で150 mMのNaCl及び2 mMのEDTAを含有する50 mMのトリス-HCl(pH 7.4)からなるアッセイ緩衝液で希釈された10 µLのドナー溶液と混合した。蛍光強度を、ARVO SX+L(PerkinElmer、Wellesley、MA)を使用して、37℃で120分間、485 nmの励起波長及び535 nmの発光波長で15分毎に測定した。CE TP活性(RFU/分)は、30から90分への蛍光強度の変化として定義された。

【0186】

血漿CE TP濃度

血漿CE TP濃度を、酵素免疫測定法(ELISA)キット(カタログ番号278181、第一化学薬品、東京、日本)を使用して測定した。組換えヒトCE TPタンパク質を、標準として使用した。ハムスター血漿を、キット中の希釈緩衝液によって250倍に希釈し、次いで、CE TP濃度を、製造者の手順に従って測定した。

【0187】

ハムスター血漿中のリポタンパク質分析のための高速液体クロマトグラフィー(HPLC)システム

脂質のオンライン酵素二重検出システムを備えたHPLCサイズ排除クロマトグラフィーシステムを、リポタンパク質分析のために使用した。血漿試料を、濾過(0.45 µm、Millipore Co、カタログ番号UFC30HV00)後の生理食塩水で希釈(5倍)し、オートサンプラーを使用して95分毎に100 µL(20 µLの血漿として)の体積でHPLCシステムに注入した。血漿リポタンパク質を、0.5 mL/分の流速で単一のSuperose 6カラム及び濾過したリン酸緩衝生理食塩水(0.45 µm、Millipore Co.、Bedford、MA、カタログ番号SJHVM4710;PBS、大日本製薬、大阪、日本、カタログ番号28-103-05 FN)を使用して分離した。各酵素試薬を、0.25 mL/分の流速で、ポンプで注入した。両方の酵素反応が、カラムオープン中で、リアクターコイル(Teflon tube、15 m×0.4 mm内径)中で37℃において進んだ。酵素反応後に生じた色を、580 nmにおいて測定し、電気シグナルをモニターした(0.5秒毎に)。

【0188】

対照であるプールしたEDTA-血漿試料を、リポタンパク質中のコレステロール及びリン脂質レベルを標準化するために使用した。対照血漿中のコレステロール及びリン脂質レベルを、キット（それぞれ、Cholesterol E-test、カタログ番号439-17501、及びPhospholipid C-test、カタログ番号433-36201、和光純薬工業）を用いて手動で測定し、濃度は、それぞれ121.8及び216.8mg/dLであった。VLDL、LDL、及びHDLのコレステロール及びリン脂質のレベルを、対照ハムスター血漿試料について観察されたクロマトグラム面積を使用して計算した。この方法を用いて、対照ハムスターのVLDL、LDL、及びHDLの保持時間は、それぞれ、18.5～24.0、24.0～30.5、及び31.5～42.0分であった。

10

【0189】

データ分析

データは、平均及び平均の標準誤差（SEM）として表される。複数群についての統計的有意性を評価するために、一元配置分散分析（ANOVA）の後、ダネットの多重比較試験を使用した。2つの群間の統計分析のために、スチューデントt検定を使用した。統計的有意性は、 $P < 0.05$ として定義された。

【0190】

ハムスターにおける急性高トリグリセリド血症

インビボのCETP活性への血漿トリグリセリドレベルの急激な変化の効果を求めるために、Triton WR-1339を、標準固形飼料で飼われたハムスターに静脈注射した。Triton WR-1339は、リポタンパク質リパーゼ経路の阻害によって血漿トリグリセリドレベル及び、同様に、VLDL脂肪分解を増加させる（Borensztajn、Rone、及びKotlar、「The inhibition in vivo of lipoprotein lipase (clearing-factor lipase) activity by triton WR-1339」、Biochem J. 1976年; 156巻:539-543頁）。

20

【0191】

50、100、又は200mg/kgの用量におけるTriton WR-1339の静脈内投与は、生理食塩水で処理された群と比較して血漿トリグリセリドレベルの用量依存的な増加をもたらした。トリグリセリドレベルの最大増加は、Tritonの投与8時間後に観察された。トリグリセリドレベルの増加と共に、血漿CETP活性も用量依的に増加した。これらの結果に基づき、薬力学的パラメーターは、後続の研究においてTriton WR-1339の投与3時間後に求めた。

30

【0192】

投与3時間後、50及び100mg/kgの用量におけるTriton WR-1339は、統計的有意性を伴って、トリグリセリドの血漿濃度（2.0及び4.0倍）、総コレステロール（1.2及び1.4倍）及びCETP活性（1.7及び3.7倍）を増加させた。CETP活性の増加は、総コレステロールレベルの変化に比べてトリグリセリドレベルの変化とより強く関連した。興味深いことに、Triton WR-1339は、いずれの用量においても血漿CETP濃度に有意に影響を与えず、Triton WR-1339によるCETP活性の増加は、コレステロール転換プロセスにおける受容体の急激な増加によるが、CETPタンパクの産生の増加によるものではないことを示唆している。

40

【0193】

血漿リポタンパク質プロファイルへのTriton WR-1339の静脈内投与の効果は、HPLC分析によって求めた。生理食塩水の群と比較して、Triton WR-1339は、VLDLのコレステロール含有率を増加させ、VLDL粒径を増加させた。特に、HDL-コレステロールは、50mg/kgの処理によって変化しなかったが、100mg/kgの群において減少した。LDL-コレステロールは、Triton WR-1339の投与によって減少した。これらの結果は、Triton WR-1339処理は、主としてトリグリセリド高含有粒子を増加させることによってCETP活性を増加させたことを示唆している。

50

【0194】

トルセトラピブ (Torcetrapib) による C E T P 活性の阻害への T r i t o n W R - 1 3 3 9 による処理の影響

トルセトラピブの血漿 C E T P 活性、トリグリセリド及び総コレステロールレベルを変える能力に対する、インビボの血漿トリグリセリドの急激な増加 (トリグリセリド高含有粒子の急激な増加) の影響を調査した。3、10若しくは30mg/kgの用量のトルセトラピブ又はビヒクルを、標準固形飼料で飼われたハムスターに胃管栄養法によって1回投与した。T r i t o n W R - 1 3 3 9 (50若しくは100mg/kg) 又は生理食塩水を、トルセトラピブの投与5時間後に静脈注射した。血漿パラメーターを、T r i t o n W R - 1 3 3 9 の注射3時間後に測定した。

10

【0195】

トルセトラピブは、用量依存的、且つ有意に、生理食塩水の群における血漿 C E T P 活性を阻害した。3、10及び30mg/kgの用量における阻害効果は、それぞれ、38、74、及び88%であった。生理食塩水の群と比べて、トルセトラピブの C E T P 活性を阻害する能力は、W R - 1 3 3 9 で処理された動物において減少した。トルセトラピブの3、10、及び30mg/kgの用量で観察された阻害の程度における生理食塩水群と W - 1 3 3 9 群との差異は、それぞれ、5.5%、13%、35% ($P < 0.01$) であった。さらに、10mg/kgの用量におけるトルセトラピブの阻害効果は、T r i t o n W R - 1 3 3 9 による処理によって減少した。生理食塩水群 (74%阻害) と比べて、阻害の程度は、それぞれ50及び100mg/kgの用量において44及び13%減少した。

20

【0196】

生理食塩水群及び T r i t o n W R - 1 3 3 9 群における血漿トリグリセリド及び総コレステロールレベルに対するトルセトラピブの影響も求めた。トルセトラピブ処理は、3及び30mg/kg用量において生理食塩水群における血漿トリグリセリドレベルを、わずかに、しかし有意に低下させた。他方、トルセトラピブは、T r i t o n W R - 1 3 3 9 処理群において血漿トリグリセリドレベルに影響を与えなかった。総コレステロールレベルは、生理食塩水群又は T r i t o n W R - 1 3 3 9 群のいずれにおいてもトルセトラピブによる処理によって変化しなかった。

【0197】

これらの結果に基づき、T r i t o n W R - 1 3 3 9 の100mg/kg用量が、C E T P 阻害剤のさらなる比較研究用に選択された。

30

【0198】

アナセトラピブ、実施例49の化合物及び実施例8の化合物によって引き起こされる C E T P 活性の阻害に対する T r i t o n W R - 1 3 3 9 の影響

トルセトラピブ、アナセトラピブ、実施例49の化合物又は実施例8の化合物によって引き起こされる C E T P 阻害の程度に対するインビボの血漿トリグリセリドの急激な増加の影響を調査した。化合物又はビヒクルを、標準固形飼料で飼われたハムスターに胃管栄養法によって1回投与した。T r i t o n W R - 1 3 3 9 (100mg/kg) 又は生理食塩水を、化合物の投与5時間後に静脈注射した。血漿パラメーターを、T r i t o n W R - 1 3 3 9 の注射3時間後に測定した。各阻害剤に2つの用量が選択された。生理食塩水群における C E T P 活性の約55~75% (低用量) 又は75~80% (高用量) 阻害。

40

【0199】

低用量群において、トルセトラピブ (5mg/kg)、アナセトラピブ (1.5mg/kg)、実施例49の化合物 (1.5mg/kg) 及び実施例8の化合物 (0.75mg/kg) は、それぞれ、生理食塩水群において、60、56、63、及び72%だけ、C E T P 活性を有意に阻害した。T r i t o n W R - 1 3 3 9 は、ビヒクル群と比べて統計的有意性を伴わず、それぞれ、最大で13、8、26、及び20%まで、全ての化合物の阻害効果を減少させた。

50

【0200】

低用量群と対照的に、高用量群において、トルセトラピブ（10 mg/kg）、アナセトラピブ（3 mg/kg）、実施例49の化合物（3 mg/kg）及び実施例8の化合物（1.5 mg/kg）は、それぞれ、生理食塩水群において75、78、77、及び79%だけCETP活性を有意に阻害した。Triton WR-1339は、ビヒクル群と比べて統計的有意性を伴わず、それぞれ、最大で8及び13%、CETP活性におけるトルセトラピブ及びアナセトラピブの阻害効果を著しく減少させた。しかし、Triton WR-1339の投与が、穏やかにそれらの阻害効果を減少させて、実施例49の化合物及び実施例8の化合物は、38及び47%だけCETP活性を有意に阻害した。

【0201】

これらの結果は、トルセトラピブ及びアナセトラピブによるCETP活性の阻害は、高用量においてさえ、Triton-WR-1339で処理されたハムスターにおける血漿トリグリセリドの急激な増加によって減少したことを示唆している。トルセトラピブ及びアナセトラピブと比べて、高トリグリセリド血症は、CETP阻害に関して、実施例49の化合物及び実施例8の化合物の有効性に対して少ししか影響を有さなかった。

【0202】

最大阻害を求めるため、エクスピボアッセイにおいて、トルセトラピブ又は実施例49の化合物を、外から添加した（なぜなら、アッセイ条件の差異が、インビトロ（50%血漿）とエクスピボ（80%血漿）血漿CETP活性アッセイとの間にあったからである。10 µMの濃度における両方の化合物は、生理食塩水群においてほぼ100%阻害した。Triton WR-1339群において、実施例49の化合物は、ほぼ100%阻害したが、トルセトラピブによる阻害は、約75%であった。これらの結果は、インビボ研究における化合物による選択的なCETP阻害は、CETP活性の化合物に依存する減少した阻害によるものではなく、他の機序によるようであることを示唆した。

【0203】

さらに、高炭水化物飼料で飼われた正常なサルにおいて実施例8及びアナセトラピブ（Merck）の曝露及び効力を評価するために、インビボ実験を行った。

【0204】

動物及び飼料

8～14 kgの体重の正常な雄カニクイザル（n=17）を、高炭水化物、低脂肪飼料で飼育する。飼料のカロリー組成は、約13.4%のタンパク質、79.1%の炭水化物（糖デンプン比 50：50）及び7.5%の脂肪である。カロリーは、タンパク質及び脂肪の所要量を満たすために必要な量の標準サル飼料（Lab Diet（登録商標）5047、PMI、Richmond、IN又はLab Diet（登録商標）5000、Balanced Fiber diet、PMI、Richmond、IN）から得、残りのカロリーは、砂糖入りシリアル、キャンディ、及び果物（バナナ、オレンジ、カンタルーメロン、カンロメロン、パイナップル）によって得られた。高炭水化物（CHO）飼料を、18日間（4日の投薬前飼料、14日の投薬処理）与え、この後、それらを、14日の洗浄期間、それらの正常な飼料に戻し、次いで、研究の第二の14日の投薬段階（正常な飼料）を行う。

【0205】

【表C】

化合物	投薬レベル (mg/kg)	動物の数
実施例8	3	n=9
アナセトラピブ	10	n=8

【0206】

10

20

30

40

50

化合物処理群の割り当ては、高炭水化物飼料の3日間に対するトリグリセリド反応に基づく。動物は、高CHO投薬段階及び正常固形飼料投薬段階の間、それら自体の対照の機能を果たす。

【0207】

化合物配合

実施例8の化合物を、1MのNaOH+エタノール：コーン油グリセリド (maisoel glyceride)：プロピレングリコール：クレモフォールRH40 (10：36：9：45)中に30mg/mLで溶解し、ddH₂O中に1：10で希釈する。アナセトラピブを、クレモフォールEL：Span80：トウモロコシ油 (1：1：1)中に85mg/mLで溶解し、ddH₂O中に10mg/mLに希釈する。配合物を、毎日調製 (週末の用量は、金曜日に調製する) し、投薬するまで室温で光から保護し攪拌しながら保存する。人工香料及び着色料は、調製時に用量に添加する。

10

【0208】

化合物の投与

動物は、毎日、ほぼ午前8時にそれらの生育ケージで提供されるプラスチックシリンジから任意に化合物 (1mL/kg) を摂取する。動物は、用量が投与されて60分後に飼料を与えられる。

【0209】

血液採取

血液採取は、それぞれの投薬段階において毎週行われる。動物は、血液採取の前、一晚 (約16時間) 絶食させる。血液試料は、伏在静脈から針とシリンジによって採取し、2mLのEDTAコートした管に入れ、これらの管は、直ちに遠心分離まで冷蔵される。試料は、20分間、3,000rpmで遠心分離する。血漿を回収し、アリコート (以下に列挙された) に分け、分析まで-70℃で保存する。

20

【0210】

試料分配

100µl 血漿薬物濃縮物 150µl FPLC

100µl TG、アポA-I、アポB (Chad) 100µl 予備の血漿
(×2又は3)

100µl TC、HDL-C、LDL-C、TG (Dan)

100µl C

30

ETP活性

【0211】

体重

飼料を与えられていない体重 (BW) が、研究所の動物科によって毎週1回、測定され記録される。

結果を下表2に要約する。

【0212】

【表 2】

表2

	実施例8		アナセトラピブ	
	通常の固形 飼料 (n=9)	高炭水化物 飼料 (n=7)	通常の固形 飼料 (n=8)	高炭水化物 飼料 (n=8)
<u>血漿[薬物]</u>				
<u>ng/mL</u>				
7日	983±408	1706±949	272±74	1836±3694
14日	1015±398	1709±800	320±93	1437±2935
<u>CETP活性</u>				
<u>0日に対する増分%</u>				
7日	-78±7	-72±7	-62±15	-33±23
14日	-73±9	-66±10	-59±19	-24±22
<u>HDL-C</u>				
<u>0日に対する増分%</u>				
7日	144±57	210±24	141±45	172±34
14日	142±33	241±29	136±28	184±45

結果は平均±SD(標準偏差)によって表されている。

10

【0213】

結果は、飼料に誘発された高トリグリセリド血症のサル ($TG > 500 \text{ mg/dL}$) において、実施例8の化合物は、CETP阻害活性を保持し、アナセトラピブと比べた場合、CETP活性のより大きな最大阻害値を示したことを示している。

20

【0214】

結論として、インビボ及びインビトロデータは、本発明の化合物は、現在又は以前に開発された他のCETP阻害剤化合物（アナセトラピブ及びトルセトラピブ）とは対照的に阻害活性を保持していることを示している。

【0215】

臨床実験

初期の概念実証 (PoC) 研究において、混合型脂質異常症及び重篤な高グリセリド血症を有し、急性冠症候群 (ACS)、冠動脈疾患 (CAD)、心筋梗塞 (MI)、又は脳卒中の履歴がない対象を登録する。これらの患者における空腹時脂質パラメーターは、次の基準を満たさなければならない。LDL-C $100 \sim 150 \text{ mg/dL}$ 、HDL-C $< 40 \text{ mg/dL}$ 、 $TG > 500 \text{ mg/dL}$ 。PoC研究は、血圧、血漿アルドステロン及びコルチゾール濃度への影響を評価するための同時の携帯型24時間血圧モニター (ABPM) と共に、高トリグリセリド血症 ($TG > 500 \text{ mg/dL}$) 患者における薬物動態及び薬力学パラメーターを評価するための無作為化、二重盲式、プラセボ対照2期間クロスオーバー計画（各期間における14日の処理及び中間の14日の洗浄）として計画される。

30

【0216】

式IのCETP阻害剤による処理後、脂質パラメーターを、正常な空腹時トリグリセリドレベルの患者及び高い空腹時トリグリセリドレベルの人について求め、比較する。本明細書に示されたインビトロ及びインビボデータに基づき、高い又は非常に高いトリグリセリド患者における式Iの化合物の薬力学効果は、正常なトリグリセリドレベルの患者と比べてCETP阻害及びHDL増加において類似していることが予想される。

40

【0217】

この研究は、高トリグリセリド患者における式Iの化合物の保持されたCETP阻害効率及び標的とする患者集団における安全性（増加した血圧又はアルドステロンの非存在）を実証することを目的としている。保持されたCETP阻害効率は、正常な血漿トリグリセリドを有する対象と比べた場合、高血漿トリグリセリドを有する対象において、CETP阻害活性の $\geq 50\%$ 、好ましくは $\geq 65\%$ 、又はより好ましくは、 $\geq 75\%$ 以上を維持

50

する式 I の化合物の能力として定義することができる。好ましい一実施形態において、保持された CETP 阻害効率は、正常な血漿トリグリセリドを有する対象と比べた場合、高血漿トリグリセリドを有する対象において、用量増加を必要とせず、CETP 阻害活性の $\geq 50\%$ 、好ましくは $\geq 65\%$ 、又はより好ましくは、 $\geq 75\%$ 以上の阻害を維持する式 I の化合物の能力として定義することができる。この研究は、式 I の化合物が、高トリグリセリドレベル ($> 300 \text{ mg/dL}$) を有する患者及び、最も好ましくは、非常に高いトリグリセリドレベル ($> 750 \text{ mg/dL}$) を有する患者において HDL-C レベルを、 80% 、 90% 又は 100% だけ増加することを実証することも目的としている。

【0218】

高いトリグリセリドレベルを有する対象には、空腹時血清トリグリセリドレベルが、 150 mg/dL (ミリグラム毎デシリットル) より高い患者が含まれる。高い及び非常に高い空腹時トリグリセリドレベルは、それぞれ、 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ 及び $\geq 500 \text{ mg/dL}$ と定義される。

【0219】

NCEP (National Cholesterol Education Program (全米コレステロール教育プログラム)) に従った空腹時トリグリセリドレベルについての現在の指定は次のとおりである。 $150 \sim 199 \text{ mg/dL}$ は高境界値であり； $200 \sim 499 \text{ mg/dL}$ は高く、 $\geq 500 \text{ mg/dL}$ は非常に高いとみなされる (Triglyceride and cardiovascular diseases, Journal of the American Heart Association, Circulation, 2011年、123巻、2293-2333頁)。

【0220】

高トリグリセリドレベルを有する対象には、空腹時血清トリグリセリドレベルが、 150 mg/dL (ミリグラム毎デシリットル) より高い患者が含まれる。一実施形態において、高トリグリセリドレベルを有する対象には、空腹時トリグリセリドレベルが、 200 mg/dL より高い、又は 300 mg/dL より高い、又は 750 mg/dL より高い患者が含まれる。

【0221】

患者集団：

疫学的及び比較臨床試験の証拠は、トリグリセリドレベルは、体重状態及び体脂肪分布によって著しく影響を受けることを実証している。Ford ES、Li C、Zhao G、Pearson WS、Mokdad AH、Hyperglycemia and its pharmacologic treatment among US adults、Arch Intern Med、2009年；169巻：572-578頁。この研究において、過体重 ($\text{BMI } 25 \sim 30 \text{ Kg/m}^2$) 及び肥満 ($\text{BMI} > 30 \text{ Kg/m}^2$) と分類された参加者の 80% は、 150 mg/dL を超えるトリグリセリドレベルを有し、トリグリセリドレベル $> 200 \text{ mg/dL}$ の切点で、参加者の 83% は、過体重に分類されたことが実証された。

【0222】

高トリグリセリド血症は、低 HDL-C をしばしば伴う、まれな遺伝性疾患である脂肪異常栄養症を有する多くの患者に見られる (Simha V、Gard A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism、Curr Opin Lipidol、2006年；77巻：162-169頁)。

【0223】

高トリグリセリドレベルは、正常又は異常な空腹時血糖値のいずれかを伴うことも知られている。2型糖尿病の成人の 35% は、減少した HDL-C を伴う $> 200 \text{ mg/dL}$ の空腹時トリグリセリドレベルを有する (Resnick HE、Foster GL、Bardsley J、Ratner RE、Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among US adults with diabetes, 1999-2002: The National Health and Nutrition Examination Survey、Diabetes Care、2006年；29巻：531 -537頁)。管理不良の1型糖尿病の患者は、脂質異常症の類似のパターンを示すことがある。糖尿病患者における高トリグリセリド血症の原因は、肝臓 VLDL (超低密度リポタンパク質) の産生増加及びカイロミクロン及び CMR (カイロミクロンレムナント) の不完全な除去を含む (Kreisberg RA、Diabetic dyslipidemia、Am. J. Cardiol. 1998年；82巻：67U-73U)。

【0224】

高トリグリセリドレベルは、増加した胴回り、高空腹時血糖値、高血圧、又は減少したHDL-Cレベルと共に、メタボリックシンドロームのリスク因子であることが知られている(Ninomiya JK、L'ltalien G、Criqui MH、Whyte JL、Gamst A、Chen RS.、Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination Survey、Circulation. 2004年; 109巻:42-46頁)。高トリグリセリドレベルの有病率は、メタボリックシンドロームを有する対象において、メタボリックシンドロームを有さない対象に比べて2倍近い(Schwartz GG、Olson AG、Szarek M、Sasiela WJ.、Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome: and analysis of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) trial、Diabetes Care、2005年; 28巻: 2508-2513頁)。メタボリックシンドロームの構成要素を有する個人において、高トリグリセリドレベルは、高血圧に次いで2番目に最も一般的であった。(Kasai T、Miyachi K、Kurata T、Ohta H、Okazaki S、Miyazaki T、Kajimoto K、Kubota N、Daida H、Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention、Circ. J. 2006年; 70巻:1531 -1537頁)。

【0225】

著しく高いトリグリセリドレベルは、トリグリセリド代謝の遺伝的症候群を有する患者においても見られる。これらの遺伝的症候群には、リポタンパク質リパーゼの欠乏による、又はアポリポタンパク質C-Iの欠乏による又はAPOA5及びGP1 HBP1機能喪失型突然変異体によるカイロミクロン血症候群が含まれる。(Brunzell JD、Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of chylomicronemia syndrome、In: Scriver CRら、The metabolic and molecular base of inherited diseases、New York、NY: McGraw-Hill; 1995年; 1913-1932頁; Priore Oliva C.ら、inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia、Arterioscler Thromb Vasc Biol.、2005年; 25巻:411 -417頁; Olivecrona Gら、Mutation of conserved cysteines in Ly6 domain of GPIHBP1 in familial chylomicronemia、J. Lipid Res. 2010年; 51巻:1535-1545頁; Beigneux APら、Chylomicronemia with a mutant GPIHBP1 (Q115P) which can not bind lipoprotein lipase、Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009年; 29巻:956-962頁)。高トリグリセリド血症を伴う、さらなる遺伝性症候群には、家族性高トリグリセリド血症、家族性複合型脂質異常症又はIII型異ベータリポタンパク血症が含まれる。(Goldstein JLら、genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia、J. Clin. Invest. 1973年; 52巻: 1544-1568頁; Brunzell JDら、Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia、Metabolism. 1976年; 25巻: 313-320頁)。

【0226】

従って、高トリグリセリドレベルを有する対象は、リポタンパク質リパーゼの欠乏による、又はアポリポタンパク質C-Iの欠乏による又はAPOA5及びGP1 HBP1機能喪失型突然変異体による家族性カイロミクロン血症候群の患者、冠動脈疾患の患者、急性冠症候群の患者、心筋梗塞の患者、糖尿病の患者、肥満の患者、リポジストロフィー障害(lipodystrophic disorder)の患者、慢性腎疾患の患者、メタボリックシンドロームの患者、家族性高トリグリセリド血症、家族性複合型脂質異常症又はIII型異ベータリポタンパク血症などのトリグリセリドを上昇させるための後天的原因を通常必要とする他の遺伝性症候群の患者を含むことができる。

【0227】

本発明の使用における化合物は、1種以上の他の治療薬と、同時に、又はその前に、又はその後に投与することができる。本発明の化合物は、他の薬剤と、別々に、同一又は異なる投与経路によって、又は一緒に同じ医薬組成物で投与することができる。

【0228】

一実施形態において、本発明は、治療における同時、個別又は逐次使用のための複合製剤としての、式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び少なくとも 1 種の他の治療薬を含む製品を対象に投与することを含む、実施形態 1 ~ 3 4 A までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。

【0229】

本発明の方法における使用のための複合製剤として提供される製品には、同一医薬組成物中に一緒に式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、及び他の治療薬（複数可）を含む、又は別々の形態、例えば、キットの形態で式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、及び他の治療薬（複数可）を含む組成物が含まれる。

10

【0230】

一実施形態において、本発明は、治療における同時、個別又は逐次使用のための複合製剤として、式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び少なくとも 1 種の他の治療薬を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、実施形態 1 ~ 3 4 A までのいずれか 1 つによる方法又は使用に関する。任意に、本発明の方法における使用のための医薬組成物は、上述された薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。

【0231】

一実施形態において、本発明は、2 種以上の別々の医薬組成物を含み、これらの少なくとも 1 種は、式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物、又は薬学的に許容されるその塩を含有する、本発明の方法における使用のためのキットを提供する。一実施形態において、キットは、前記組成物を別々に保持するための手段、例えば容器、分割ボトル、又は分割ホイルパッケージ（foil packet）などを含む。このようなキットの一例は、錠剤、カプセル剤などの包装に典型的に使用されるブリスターパックである。

20

【0232】

本発明のキットは、異なる剤形、例えば、経口及び非経口を投与するために、異なる投薬間隔で別々の組成物を投与するために、又は別々の組成物を互いに滴定するために使用することができる。コンプライアンスを補助するため、本発明のキットは、投与のための指示書を典型的に含む。

【0233】

本発明の併用療法において、本発明の化合物及び他の治療薬は、同一又は異なる製造者によって製造及び／又は処方され得る。さらに、本発明の化合物及び他の治療薬は、（i）医師への併用製品の公開前に（例えば、本発明の化合物及び他の治療薬を含むキットの場合）；（i i）投与の直前に医師自身によって（又は医師の指導の下に）；（i i i）例えば、本発明の化合物及び他の治療薬の逐次投与の間に患者自身において併用療法にすることができる。

30

【0234】

従って、本発明は、薬剤が別の治療薬との投与のために調製される、式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、実施形態 1 ~ 3 4 A までのいずれか 1 つによる方法又は使用を提供する。

40

【0235】

本発明は、式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物、又は薬学的に許容されるその塩が、別の治療薬との投与のために調製される、本発明の方法における使用のための、式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物、又は薬学的に許容されるその塩も提供する。本発明は、他の治療薬が、式 I ~ V I I A までのいずれか 1 つによる化合物又は薬学的に許容されるその塩との投与のために調製される、本発明の方法における使用のための別の治療薬も提供する。

【0236】

本発明は、患者が、以前に（例えば、24 時間以内に）、別の治療薬で治療されている、高トリグリセリドレベルを有する対象における、アテローム性動脈硬化症若しくは脂質

50

異常症の治療、予防及び／若しくは改善のための、又はHDL-Cを上昇及び／若しくはLDL-Cを低下させるための、式I～VIIAまでのいずれか1つによる化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用も提供する。本発明は、患者が、以前に（例えば、24時間以内に）、式I～VIIAまでのいずれか1つによる化合物、又は薬学的に許容されるその塩で治療されている、高トリグリセリドレベルを有する患者におけるアテローム性動脈硬化症若しくは脂質異常症の治療、予防及び／若しくは改善のための、又はHDL-Cを上昇及び／若しくはLDL-Cを低下させるための、別の治療薬の使用も提供する。

【0237】

一実施形態において、他の治療薬は、スタチン、コレステロール吸収阻害剤、アポA-I 上方調節因子／誘導因子、プレーベータHDL 模倣薬、ABCA1 安定剤又は誘導剤、LXRアゴニスト、FXRアゴニスト、リン脂質転移タンパク質（PLTP）阻害剤、アルドステロン合成酵素阻害剤（ASI）、フィブリン酸誘導体、魚油、DGAT1 阻害剤及び内皮リパーゼ阻害剤から選択される。

10

【0238】

第二の薬剤又は治療「と組み合わせた」という用語は、本発明の化合物（例えば、式I～VIIAのいずれか1つによる化合物又は本明細書に別に記載された化合物）の第二の薬剤又は治療との共投与、最初の本発明の化合物の投与とその後の第二の薬剤又は治療の投与、及び最初の第二の薬剤又は治療の投与とその後の本発明の化合物の投与を含む。

【0239】

用語「第二の薬剤」には、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症の症状を治療、予防、又は低減することが、当技術分野で知られている任意の薬剤が含まれる。

20

【0240】

第二の薬剤の例としては、以下が挙げられる。

- i) スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害剤としても知られている）；
 - ii) コレステロール吸収阻害剤；
 - iii) アポA-I 上方調節因子／誘導因子；
 - iv) プレーベータHDL 模倣薬；
 - v) ABCA1 安定剤又は誘導剤；
 - vi) LXRアゴニスト；
 - vii) FXRアゴニスト；
 - viii) リン脂質転移タンパク（PLTP）阻害剤；
 - ix) アルドステロン合成酵素阻害剤；
 - x) フィブリン酸誘導体；
 - xi) 魚油；
 - xii) DGAT1 阻害剤；
 - xiii) 内皮リパーゼ阻害剤；
- 又は薬学的に許容されるそれらの塩。

30

【0241】

i) スタチン（又はHMG-CoA還元酵素阻害剤）は、肝臓におけるコレステロールの産生において中心的役割を果たすHMG-CoA還元酵素を阻害することによってコレステロールレベルを低減するために使用される薬物のクラスである。増加したコレステロールレベルは、循環器疾患と関連があり、従って、スタチンは、これらの疾患の予防において使用されている。例としては、アトルバスタチン（atorvastatin）、セリバスタチン（cerivastatin）、コンパクチン（compactin）、ダルバスタチン（dalvastatin）、ジヒドロコンパクチン（dihydrocompactin）、フルインドスタチン（fluindostatin）、フルバスタチン（fluvastatin）、ロバスタチン（lovastatin）、ピタバスタチン（pitavastatin）、メバスタチン（mevastatin）、プラバスタチン（pravastatin）、リバスタチン（rivastatin）、シンバスタチン（simvastatin）、及びベロスタチン（velostatin）、又は、薬学的に許容されるそれらの塩が挙げられる。

40

【0242】

50

i i) コレステロール吸収阻害剤は、小腸から循環系へのコレステロールの取り込みを阻み、同様に、血漿LDL-C濃度を低減する化合物のクラスである。増加したコレステロールレベルは、増加したCVDリスクと関連があり；従って、コレステロール吸収阻害剤は、CVDリスクを低減する目的で使用される。コレステロール吸収阻害剤の一例は、以前に「Sch-58235」として知られていたエゼチミブ (Ezetimibe) である。別の例は、Sch-48461である。両方の化合物が、Schering-Ploughによって開発されている。

【0243】

i i i) アポリポタンパク質A-1は、ヒトにおいてAPOA1遺伝子によってコードされるタンパク質である。それは、脂質代謝に特異的な役割を有する。アポリポタンパク質A-1は、血漿中の高密度リポタンパク質 (HDL) の主要なタンパク質成分である。腸細胞から分泌されるカイロミクロンも、ApoA1を含有するが、それは、血流中でHDLに急速に転送される。タンパク質は、排出のための組織から肝臓へのコレステロール流出を促進する。それは、大部分の血漿コレステリルエステルの形成に関与するレシチンコレステロールアシル転移酵素 (LCAT) の補因子である。ヒトへのアポA-1の変異体の注入は、血管内超音波法によって評価して、動脈硬化性プラークを退行させることが示されており；従って、アポA-1は、CVDリスクを低減し、アテローム性動脈硬化症の進行を遅らせると共に、退行を誘発するという両方の能力を有する。アポA-I 上方調節因子／誘導因子の一例は、RVX208である。

【0244】

i v) プレーベータHDL模倣薬の一例は、CER-001である。CER-001は、組換えヒトアポA-1、HDLの主要な構造タンパク質、及びリン脂質の革新的な複合体である。それは、アテローム性動脈硬化症を防ぐと考えられている、プレーベータHDLとしても知られている天然の新生HDLの構造及び機能を模倣するように設計されている。CER-001は、血管壁からのコレステロールの除去を促進することによって、高リスク患者における心血管系イベントをさらに低減すると見込まれる。

【0245】

v) コレステロール排出制御タンパク質 (CERP) としても知られているATP結合カセットトランスポーターABCA1 (ヒトトランスポーターサブファミリーABCAのメンバー1) は、ヒトにおいてABCA1遺伝子によってコードされるタンパク質である。このトランスポーターは、細胞コレステロール及びリン脂質恒常性の主要な調節因子である。ABCA1調節因子の一例は、プロブコールである。プロブコールは、LDL異化の速度を増加することによって血流中のコレステロールのレベルを低下させる。さらに、プロブコールは、コレステロール合成を阻害し、コレステロール吸収を遅らせることがある。プロブコールは、LDL中のコレステロールの酸化を阻害する強力な抗酸化剤であり；これは、動脈硬化性プラークの一因となる泡沫細胞の形成を遅らせる。

【0246】

v i) 肝臓X受容体 (LXR) は、転写因子の核内受容体ファミリーのメンバーであり、PPAR、FXR及びRXRなどの核内受容体と密接な関係がある。肝臓X受容体 (LXR) は、コレステロール、脂肪酸及びグルコース恒常性の重要な調節因子である。LXRアゴニストは、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、消炎及びアルツハイマー病のマウスモデルの治療に有効である。LXRアゴニスト (ヒポコラミド (hypocholamide)、T0901317、GW3965、又はN, N-ジメチル-3-ベーターヒドロキシコレンアミド (DMHCA)) による処理は、血清及び肝臓中のコレステロールレベルを低下させ、マウス疾患モデルにおけるアテローム性動脈硬化症の発生を阻害する。LXRアゴニストの例は、GW3965 (合成非ステロイド系肝臓X受容体 (LXR) アゴニスト／アクチベーター) 及びT0901317 (二重LXR、FXRアゴニスト) である。

【0247】

v i i) NR1H4 (核内受容体サブファミリー1、グループH、メンバー4) としても知られているファルネソイドX受容体 (FXR) は、エストロゲン又はプロゲステロン

10

20

30

40

50

などの他のステロイド受容体に見られるものと類似した活性を有するが、形態において P P A R、L X R 及び R X R により類似している核ホルモン受容体である。核内受容体 F X R の活性化は、高血糖症及び脂質異常症を改善することが知られている。F X R アゴニストの一例は、G W 4 0 6 4 (3-(2, 6-ジクロロフェニル)-4-(3'-カルボキシ-2-クロロステイル) オキシメチル-5-イソプロピルイソオキサゾール) である。

【0248】

v i i i) リン脂質転移タンパク質 (P L T P) は、ヒトにおける P L T P 遺伝子によってコードされるタンパク質である。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、ヒトの血漿中に見いだされた少なくとも2種の脂質転移タンパク質の1つであり、C E T P がもう1つである。コードされるタンパク質は、リン脂質を、トリグリセリド高含有リポタンパク質から高密度リポタンパク質 (H D L) に転送する。H D L 粒子のサイズを調節することに加えて、このタンパク質は、コレステロール代謝に関与し得る。異なるイソ型をコードする少なくとも2種の転写変異体が、この遺伝子について見い出されている。P L T P が、トリグリセリド高含有リポタンパク質及び H D L の両方の代謝に影響を与えるので、この輸送タンパク質の調節は、循環器疾患リスクを変える潜在力を有する。

【0249】

i x) アルドステロン合成酵素阻害剤のクラスは、ステロイド系及び非ステロイド系アルドステロン合成酵素阻害剤の両方を含み、後者が最も好ましい。

【0250】

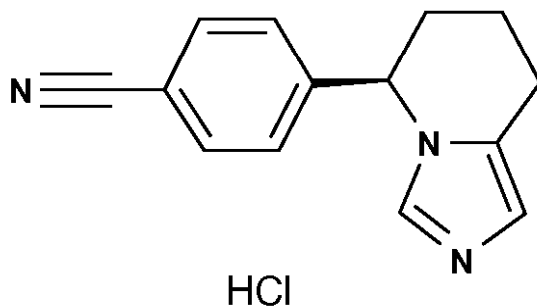
好ましいのは、市販のアルドステロン合成酵素阻害剤又は保健機関によって承認されているアルドステロン合成酵素阻害剤である。

【0251】

アルドステロン合成酵素阻害剤のクラスは、異なる構造的特徴を有する化合物を含む。最も好ましい非ステロイド系アルドステロン合成酵素阻害剤は、式

【0252】

【化46】



のファドロゾール (米国特許第 4 6 1 7 3 0 7 号及び 4 8 8 9 8 6 1 号) の塩酸塩又は、適切な場合、薬学的に許容されるその塩の (+) - 鏡像異性体である。

【0253】

前記組合せにおいて有用なアルドステロン合成酵素阻害剤は、例えば、U S 2 0 0 7 / 0 0 4 9 6 1 6、特に、化合物の特許請求の範囲及び実施例の最終製品に一般的且つ具体的に開示された化合物及び類似体であり、最終製品の目的物、医薬製剤及び特許請求の範囲は、この公開の参照により、これによって本出願に組み込まれている。本発明における使用に適する好ましいアルドステロン合成酵素阻害剤には、4-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)-3-メチルベンズニトリル; 5-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-カルボン酸(4-メトキシベンジル)メチルアミド; 4'-フルオロ-6-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1, 5-a]アゼピン-5-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル; 5-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-

6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-カルボン酸ブチルエステル; 4-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシベンゾニトリル; 5-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-カルボン酸4-フルオロベンジルエステル; 5-(4-シアノ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル; 5-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-カルボン酸2-イソプロポキシエチルエステル; 4-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)-2-メチルベンゾニトリル; 4-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)-2-メチルベンゾニトリル; 4-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシベンゾニトリル; 3-フルオロ-4-(7-メチレン-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-5-イル)ベンゾニトリル; cis-3-フルオロ-4-[7-(4-フルオロベンジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]ベンゾニトリル; 4'-フルオロ-6-(9-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1, 5-a]アゼピン-5-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル; 4'-フルオロ-6-(9-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1, 5-a]アゼピン-5-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル又は、いずれの場合も、それらの(R)若しくは(S)鏡像異性体; 又は、適切な場合、薬学的に許容されるそれらの塩が含まれるがこれらに限定されない。

10

20

【0254】

アルドステロン合成酵素阻害剤という用語には、WO2008/076860、WO2008/076336、WO2008/076862、WO2008/027284、WO2004/046145、WO2004/014914、WO2001/076574に開示された化合物及び類似体も含まれる。

【0255】

さらに、アルドステロン合成酵素阻害剤は、米国特許出願US2007/0225232、US2007/0208035、US2008/0318978、US2008/0076794、US2009/0012068、US20090048241及びPCT国際出願公開WO2006/005726、WO2006/128853、WO2006128851、WO2006/128852、WO2007065942、WO2007/116099、WO2007/116908、WO2008/119744及び欧州特許出願EP1886695に開示された化合物及び類似体も含まれる。本発明における使用に適する好ましいアルドステロン合成酵素阻害剤には、Speedelによって開発された8-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン; 4-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)-2-フルオロベンゾニトリル; 4-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)-2, 6-ジフルオロベンゾニトリル; 4-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)-2-メトキシベンゾニトリル; 3-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)ベンゾニトリル; 4-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)フタロニトリル; 4-(8-(4-シアノフェニル)-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)ベンゾニトリル; 4-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル; 8-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン又は、それぞれの場合において、それらの(R)若しくは(S)鏡像異性体; 又は、適切な場合

30

40

50

、薬学的に許容されるそれらの塩が含まれるがこれらに限定されない。

【0256】

前記組合せにおいて有用なアルドステロン合成酵素阻害剤は、例えば、WO 2009/156462 及び WO 2010/130796 に、特に、化合物の特許請求の範囲及び実施例の最終製品、最終製品の目的物、医薬製剤及び特許請求の範囲に一般的且つ具体的に開示された化合物及び類似体である。本発明における組合せに適する好ましいアルドステロン合成酵素阻害剤には、3-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル塩酸塩、1-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール、2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール、5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸エチルエステル、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド、ピロリジン-1-スルホン酸 5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル、N-メチル-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド、6-クロロ-1-メチル-2-{5-[(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-1H-インドール-3-カルボニトリル、6-クロロ-2-[5-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル、6-クロロ-1-メチル-2-{5-[(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-1H-インドール-3-カルボニトリル、モルホリン-4-カルボン酸 [5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド、N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド、C, C, C-トリフルオロ-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド、N-[5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-ピリジン-3-イル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド、N-[5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-ピリジン-3-イル]-1-フェニル-メタンスルホンアミド、N-(5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)ピリジン-3-イル)ブタン-1-スルホンアミド、N-(1-(5-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)エチル)エタンスルホンアミド、N-((5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メチル)エタンスルホンアミド、N-(シクロプロピル(5-(1H-インドール-5-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド、N-(シクロプロピル(5-ナフタレン-1-イル-ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド、エタンスルホン酸 [5-(6-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド及びエタンスルホン酸 { [5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-ピリジン-3-イル]-シクロプロピル-メチル } -エチル-アミドが含まれる。

【0257】

x) フィブリン酸誘導体は、トリグリセリドを低下させ、HDL コレステロールを上昇させる。それらは、LDL コレステロールへの効果をほとんど有さないことがある。例えば、ゲムフィブロジル又はフェノフィブラートが、非常に高いトリグリセリドを有する又は低いHDL 及び高トリグリセリドを有する人に処方される。ゲムフィブロジルは、低いHDL 及び高トリグリセリドを有する冠動脈疾患(CAD)の人における心臓発作のリスクを低減するために使用することができる。

【0258】

xi) 魚油は、油分の多い魚の組織から得られる油である。魚油は、多くの健康上の利益を有することが知られている、オメガ3 脂肪酸 エイコサペンタエン酸(EPA)、及びドコサヘキサエン酸(DHA)、エイコサノイドの前駆体を含有する。魚油及び他のオ

10

20

30

40

50

メガ3源は、次の状態：高トリグリセリド血症、続発性循環器疾患及び高血圧の予防に最も高く推奨される。例えば、L o v a z a は、血液中の非常に高いトリグリセリド（脂肪）を低下させるために低脂肪及び低コレステロールの食事と一緒に使用される。

【0259】

x i i) D G A T は、トリアシルグリセロール生合成の最終ステップを触媒する酵素である。D G A T は、1, 2-ジアシルグリセロールの脂肪酸アシル C o A とのカップリングを触媒し、補酵素 A 及びトリアシルグリセロールをもたらす。D G A T 活性を示す2つの酵素が確認されている。D G A T 1（アシル c o A-ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1、Cases ら、Proc. Natl. Acad. Sci. 95 巻:13018-13023 頁、1998 年を参照されたい）及び D G A T 2（アシル c o A-ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2、Cases ら、J. Biol. Chem. 276 巻:38870-38876 頁、2001 年を参照されたい）。D G A T 1 及び D G A T 2 は、著しいタンパク質配列の一致を共有しない。重要なことには、D G A T 1 ノックアウトマウスは、高脂肪飼料によって誘発される体重増及びインスリン耐性から保護される（Smith ら、Nature Genetics 25 巻:87-90 頁、2000 年）。D G A T 1 ノックアウトマウスの表現型は、D G A T 1 阻害剤は、肥満及び肥満に関連した合併症の治療に有用性を有することを示唆している。前記組合せにおいて有用な D G A T 1 阻害剤は、例えば、W O 2 0 0 7 / 1 2 6 9 5 7 及び W O 2 0 0 9 / 0 4 0 4 1 0 に、特に、化合物の特許請求の範囲及び実施例の最終製品、最終製品の目的物、医薬製剤及び特許請求の範囲に一般的且つ具体的に開示された化合物及び類似体である。本発明における使用に適する好ましい D G A T 1 阻害剤には、{ 4 - [4 - (3 - メトキシ - 5 - フェニルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - フェニル] - シクロヘキシル } - 酢酸、(4 - { 4 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸、(4 - { 4 - [5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸、(4 - { 5 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - スピロシクロヘキシリデニル - 1, 1' - インダニル } - 酢酸、(4 - { 4 - [5 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸、4 - (4 - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酪酸、(4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸、(6 - { 4 - [4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘキシル] - フェニル } - ピリダジン - 3 - イル) - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アミン、3 - (4 - { 4 - [6 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イル] - フェニル } - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン、(1 - { 4 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - ピリダジン - 3 - イル] - フェニル } - ピペリジン - 4 - イル) - 酢酸、(4 - { 4 - [4 - メチル - 6 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸、(4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピラジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸、6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、6 - (5 - シクロヘキシル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、6 - (5 - ブチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、2 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - 6 - [5 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール、6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - (2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - (3,

10

20

30

40

50

5-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール、3-(4-{5-[5-(4-メトキシフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-3,5-ジメチルフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸、3-(4-{6-[5-(4-メトキシフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-3,5-ジメチルフェニル)-プロピオン酸、3-(4-{6-[5-(4-メトキシフェニルアミノ)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-3,5-ジメチルフェニル)-プロピオン酸、[3-(4-{6-[5-(4-クロロフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-3,5-ジメチルフェニル)-プロピル]-ホスホン酸、2-(2,6-ジクロロフェニル)-6-(4,5-ジフェニル-オキサゾール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール、(4-{6-[5-(4-クロロフェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-3,5-ジメチルフェノキシ)-酢酸、2-(2,6-ジクロロフェニル)-6-(5-ピロリジン-1-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール、及び3,5-ジメチル-4-{6-[5-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-フェノールが含まれる。

10

【0260】

x i i i) 内皮リパーゼ (EL) 活性は、HDL 異化、血管炎症、及びアテローム発生に関わっている。EL ノックアウトマウスは、野生型マウスに比べてHDLコレステロールの目立った上昇を有する。従って、阻害剤が、循環器疾患の治療に有用であると期待される。

20

【0261】

特に興味深い第二の薬剤には、スタチン及びコレステロール吸収阻害剤が含まれる。

【実施例】

【0262】

発明の例示

以下の実施例は、本発明を例示することを意図されており、それに対する制限であると解釈されるべきではない。

30

【0263】

発明の例示：

実施例1~27は、US 2009/0118287 (WO 2009/059943) で米国において開示された化合物である。

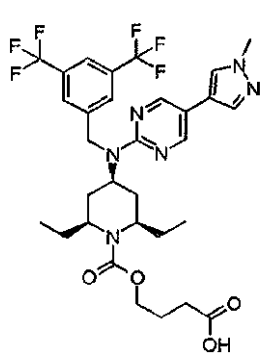
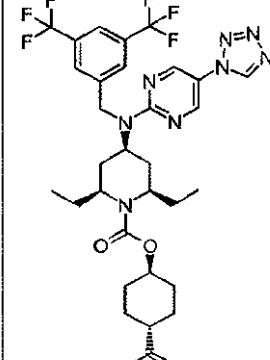
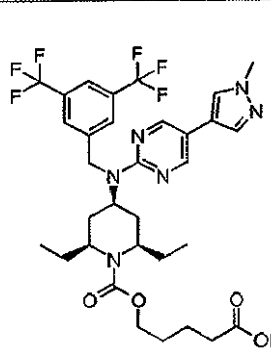
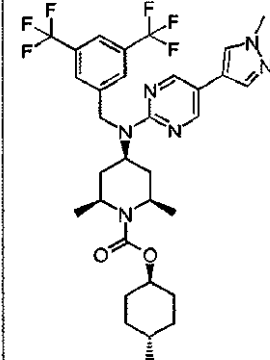
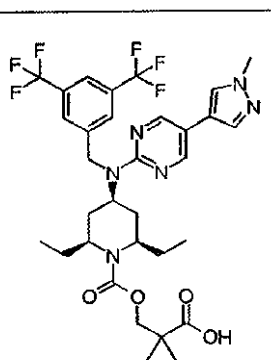
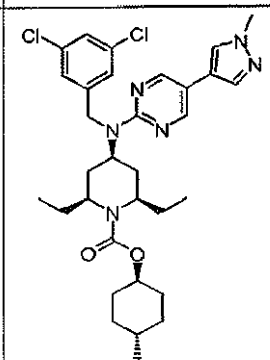
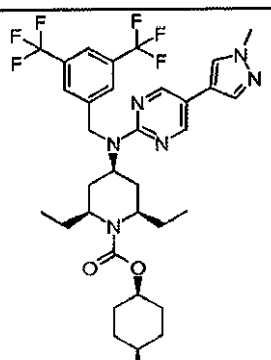
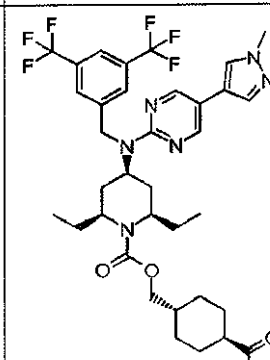
【0264】

10

20

30

【表 3 - 2】

4		18	
5		19	
6		20	
7		21	

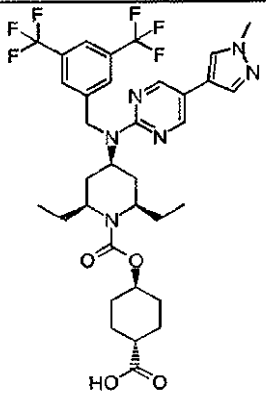
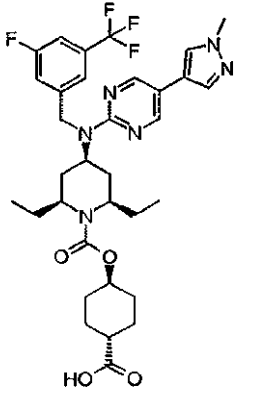
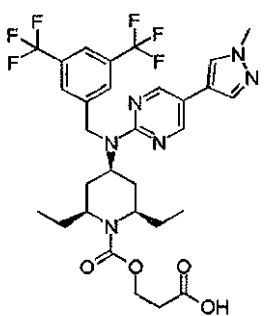
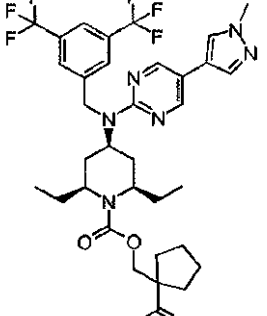
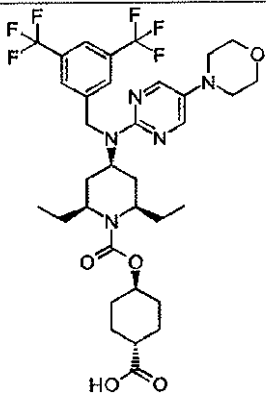
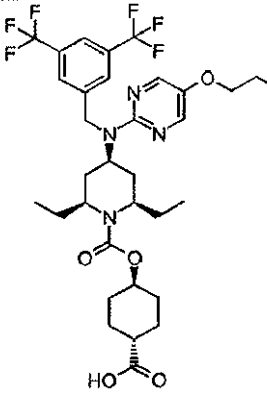
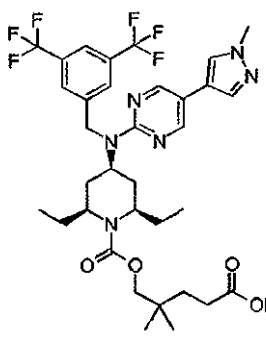
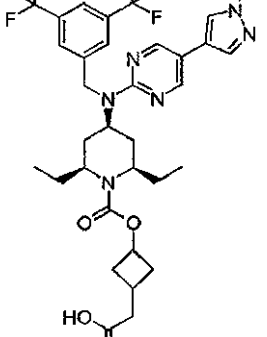
10

20

30

40

【表 3 - 3】

8		22	
9		23	
10		24	
11		25	

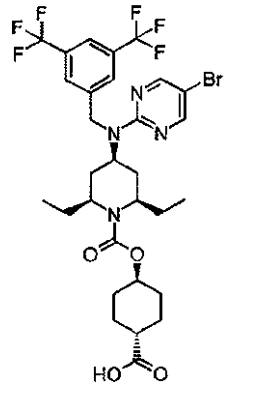
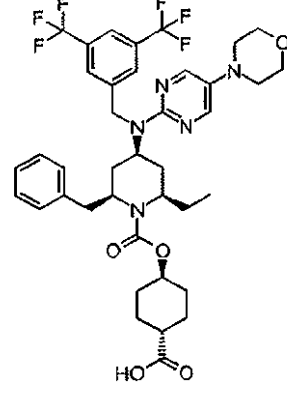
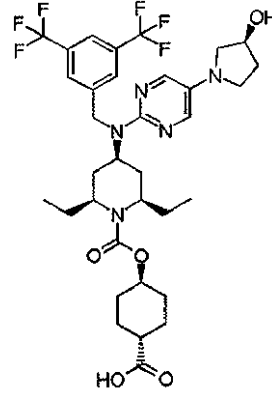
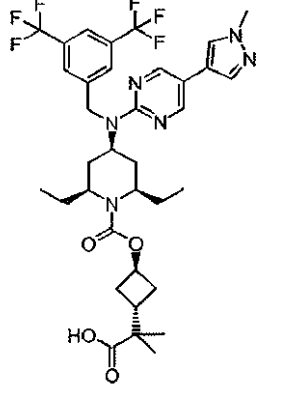
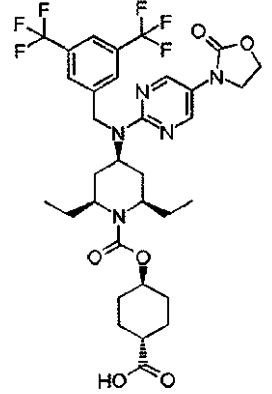
10

20

30

40

【表 3 - 4】

12		26	
13		27	
14			

10

20

30

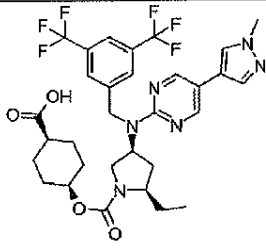
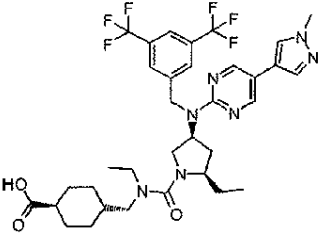
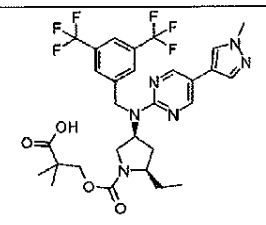
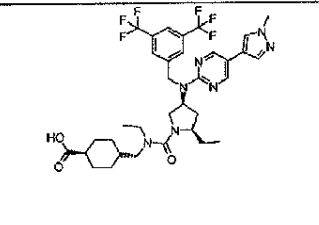
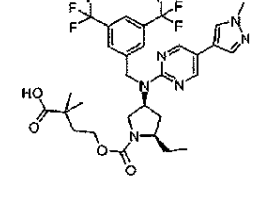
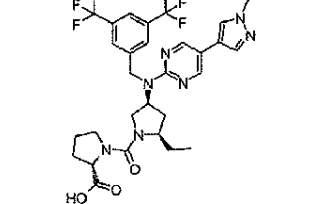
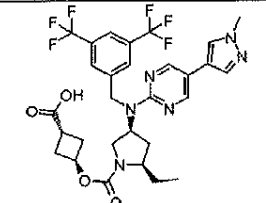
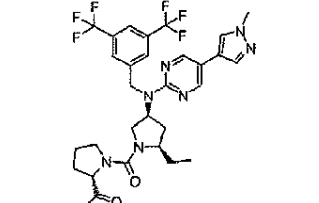
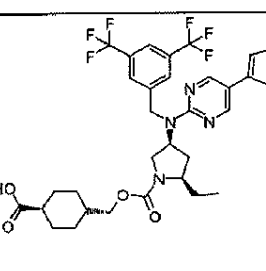
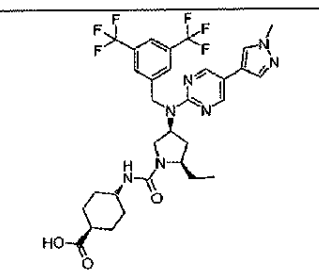
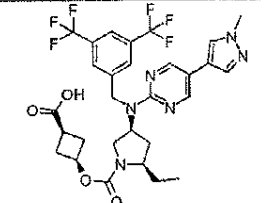
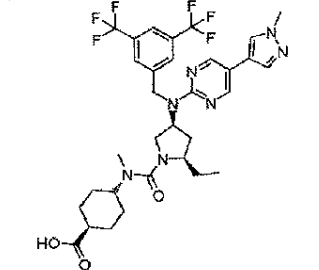
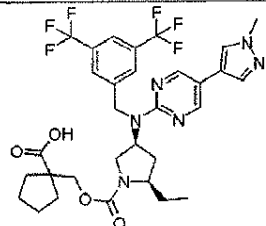
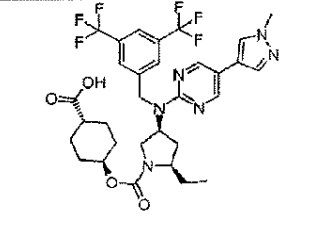
【0265】

実施例 28～41は、US 2010/0311750 (WO 2009/07150 9) に開示された化合物である。

【0266】

40

【表 4】

28		35	
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	

10

20

30

40

50

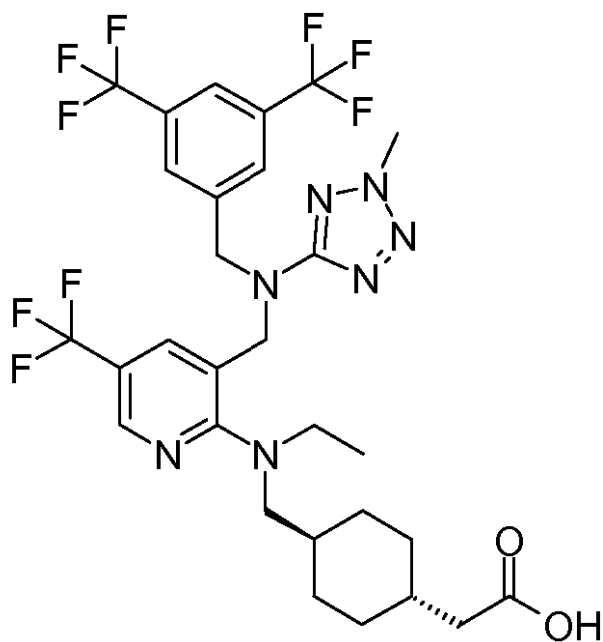
【 0 2 6 7 】

実施例 4 2 ～ 4 6 は、U S 2 0 0 9 / 0 0 7 5 9 6 3 (W O 2 0 0 7 / 0 7 3 9 3 4) に開示された化合物である。

実施例 4 2

【 0 2 6 8 】

【 化 4 7 】



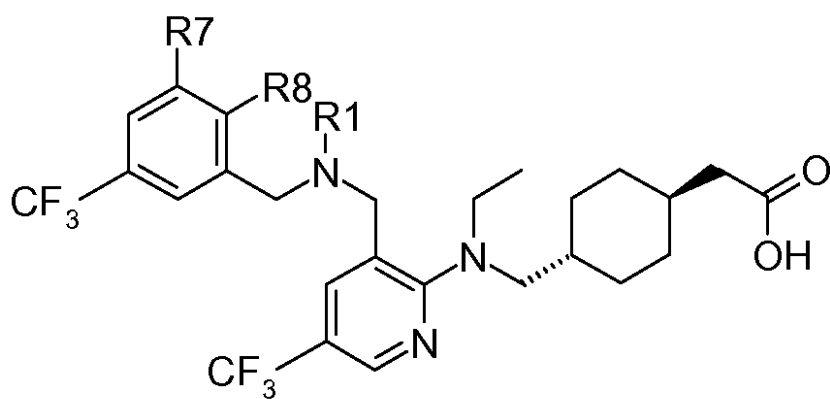
10

20

実施例 4 3

【 0 2 6 9 】

【 化 4 8 】

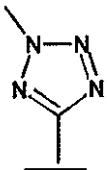
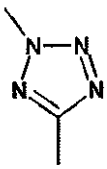
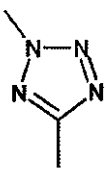
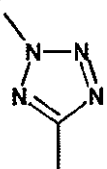
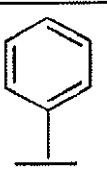
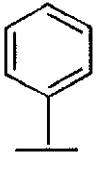
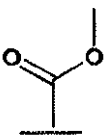
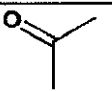


30

40

【 0 2 7 0 】

【表 5 - 1】

No.	R ₇	R ₈	R ₁
43-1	Cl	H	
43-2	NO ₂	H	
43-3	CN	H	
43-4	Cl	F	
43-5	CF ₃	H	
43-6	Cl	H	
43-7	CF ₃	H	
43-8	CF ₃	H	

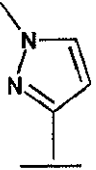
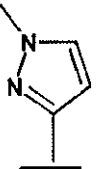
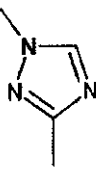
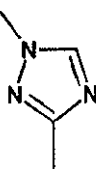
10

20

30

40

【表 5 - 2】

No.	R ₇	R ₈	R ₁
43-9	CF ₃	H	
43-10	Cl	H	
43-11	CF ₃	H	
43-12	Cl	H	

10

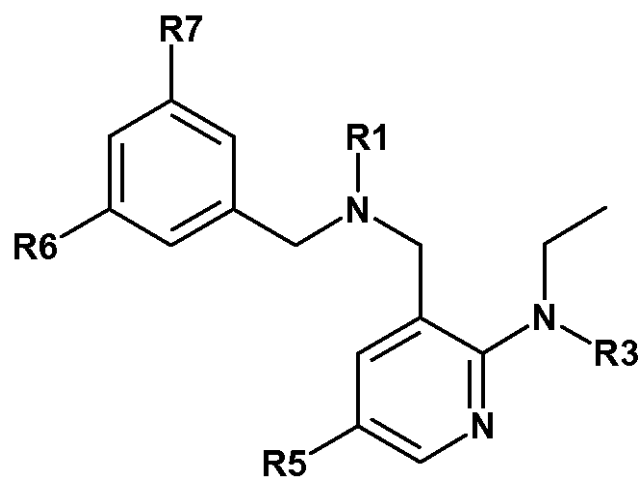
20

実施例 4 4

【 0 2 7 1】

【化 4 9】

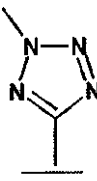
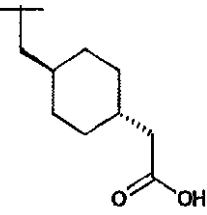
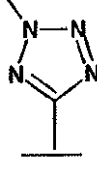
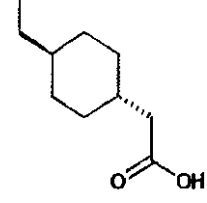
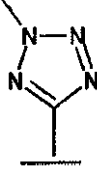
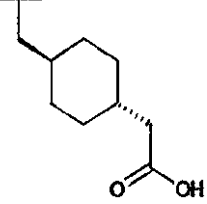
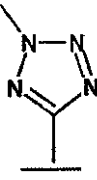
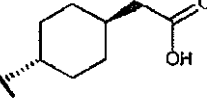
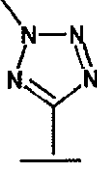
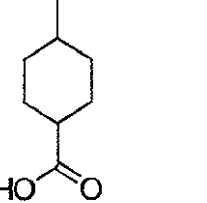
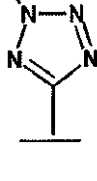
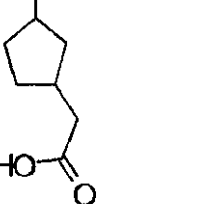
30



40

【 0 2 7 2】

【表 6】

No.	R7	R6	R1	R3	R5
44-1	CF ₃	CF ₃			Br
44-2	CF ₃	CF ₃			Ph
44-3	CF ₃	CF ₃			ピリジン-3-イル
44-4	CF ₃	CF ₃			Cl
44-5	CF ₃	CF ₃			CF ₃
44-6	CF ₃	CF ₃			CF ₃

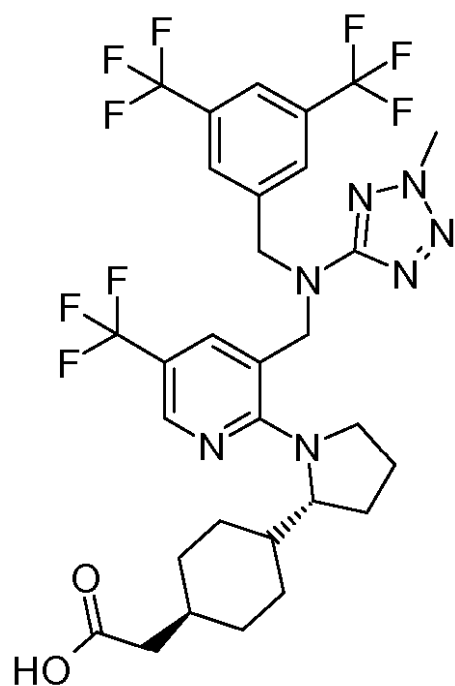
10

20

30

40

【化 5 0】



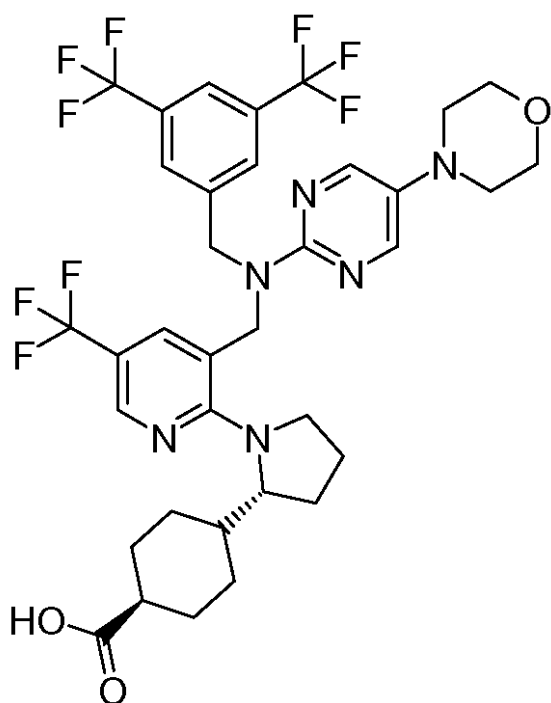
10

20

実施例 4 6

【 0 2 7 4】

【化 5 1】



30

40

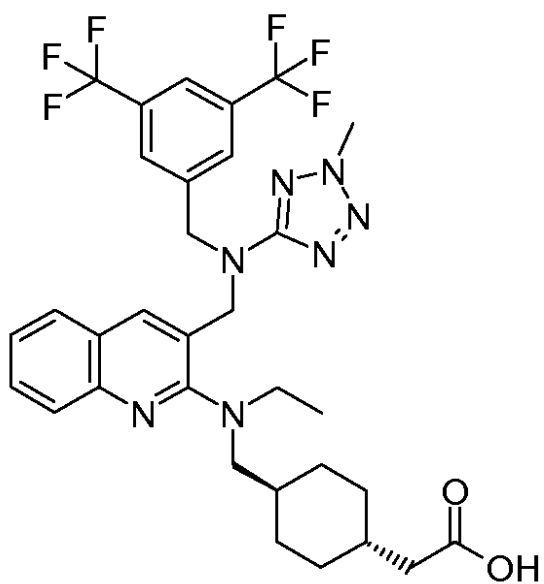
【 0 2 7 5】

実施例 4 7 ~ 5 2 は、US 2009/0227580 (WO 2007/12856 8) に開示された化合物である。

実施例 4 7

【 0 2 7 6】

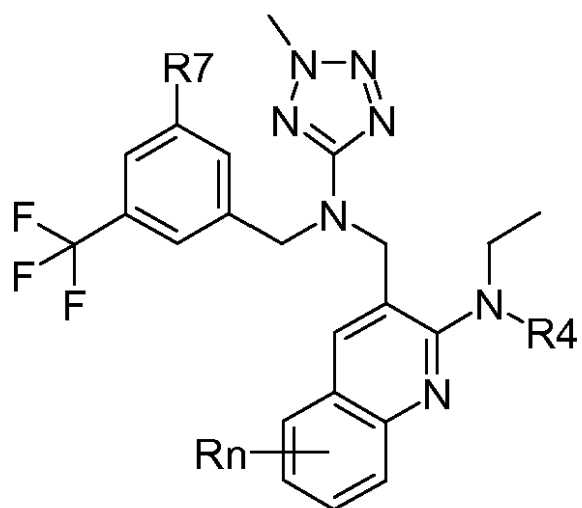
10



20

20

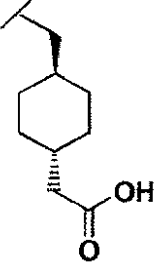
20



30

30

【表 7】

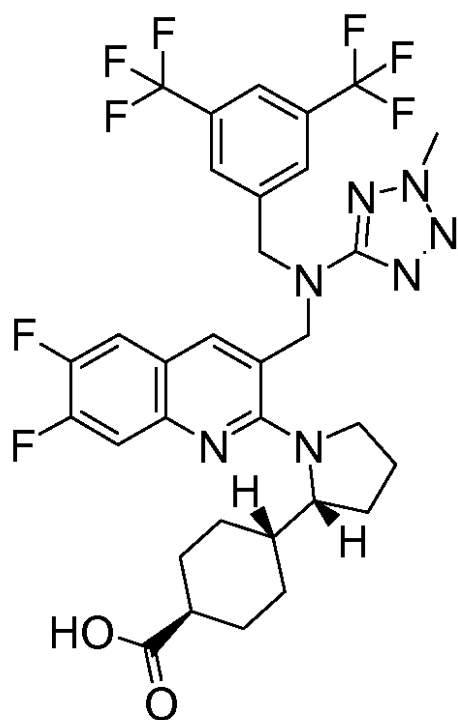
R _n	R ₄	R ₇
6,7- ジフルオロ		CF ₃

10

実施例 4 9

【 0 2 7 9 】

【化 5 4】



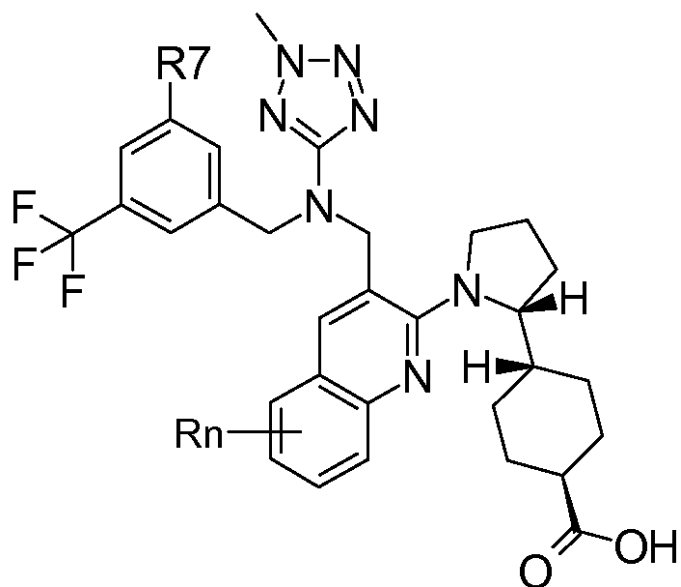
20

30

実施例 5 0

【 0 2 8 0 】

【化 5 5】



10

【 0 2 8 1】

【表 8】

20

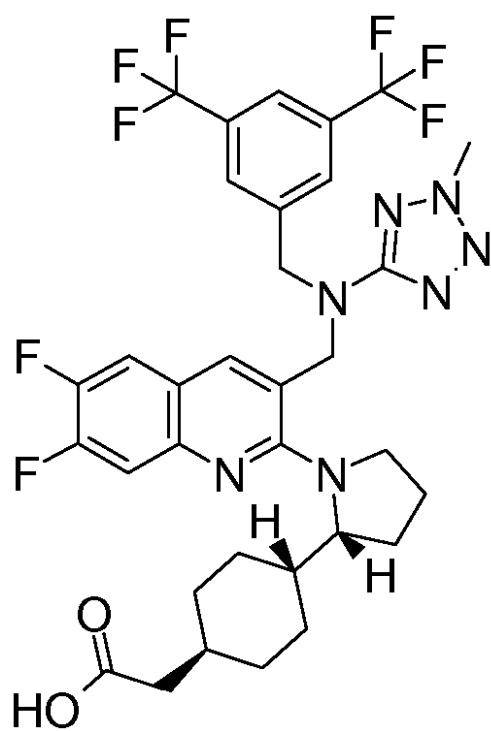
No.	R _n	R ₇
50-1	7-F	CF ₃
50-2	7-F	Cl
50-3	6,7-ジフルオロ	Cl

30

実施例 5 1

【 0 2 8 2】

【化 5 6】



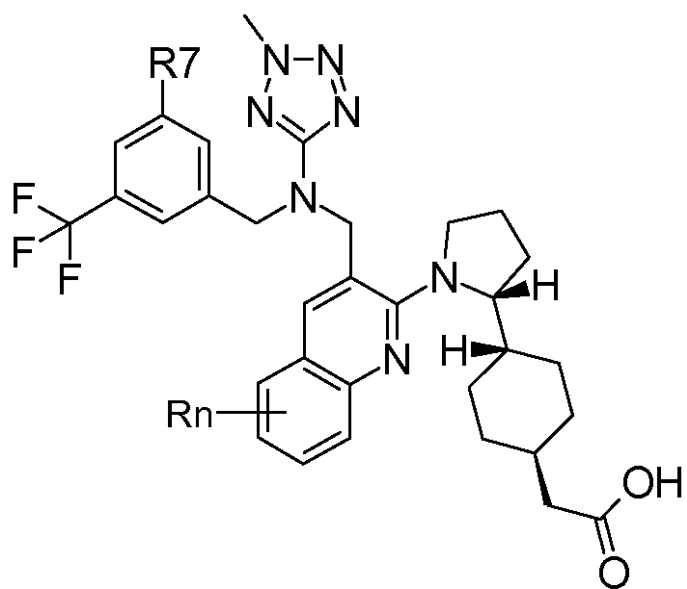
10

20

実施例 5 2

【 0 2 8 3】

【化 5 7】



30

40

【 0 2 8 4】

【表 9】

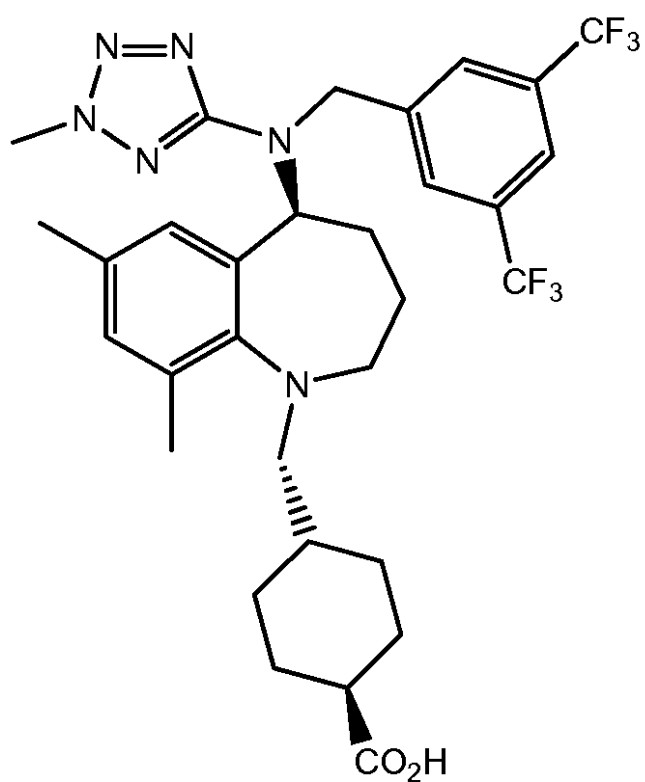
No.	R _n	R ₇
52-1	7-F	CF ₃
52-2	7-F	Cl
52-3	6,7- ジフルオロ	Cl

10

実施例 5 3

WO 2006/002342 (US 2008/269284) に開示されている
【0285】

【化 5 8】



20

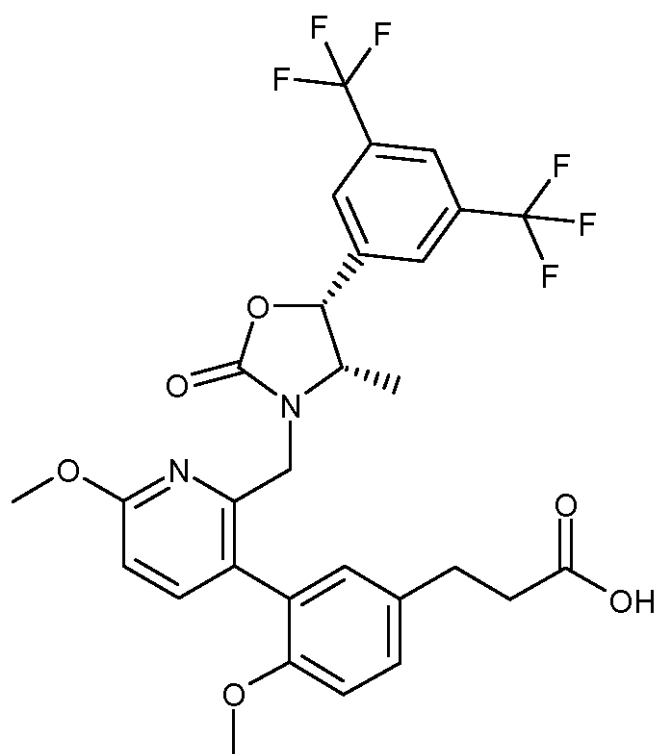
30

実施例 5 4

WO 2007/081569 (US 2009/042892) に開示されている
【0286】

40

【化 5 9】



10

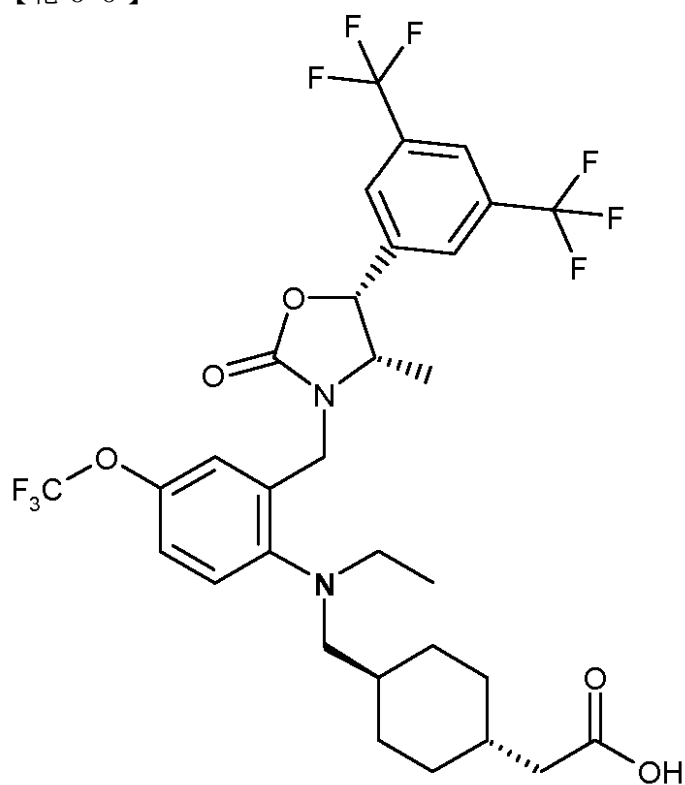
20

実施例 5 5

WO 2007/081571 (US 2009/075979) - 実施例 6 4 に開示されている

【0 2 8 7】

【化 6 0】



30

40

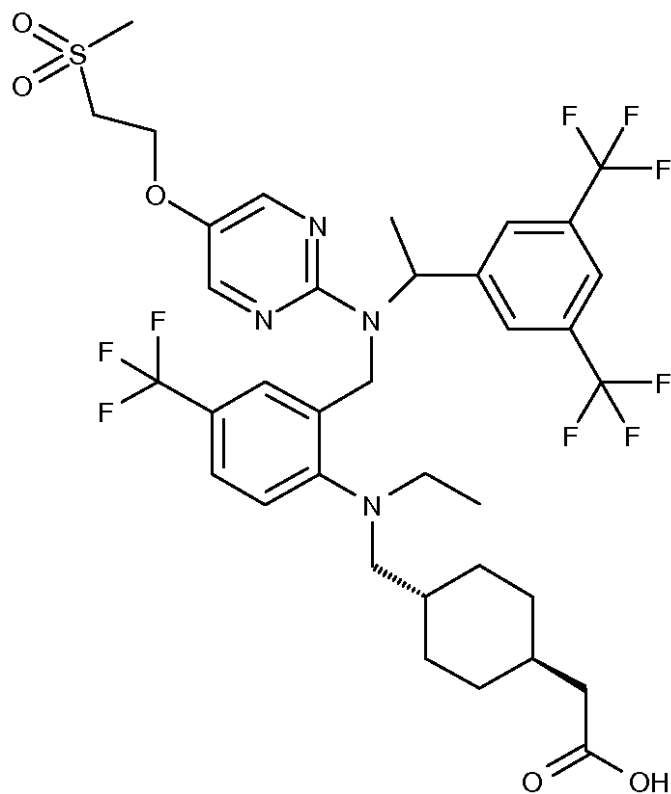
実施例 5 6

50

WO 2009/082352-実施例45に開示されている

【0288】

【化61】



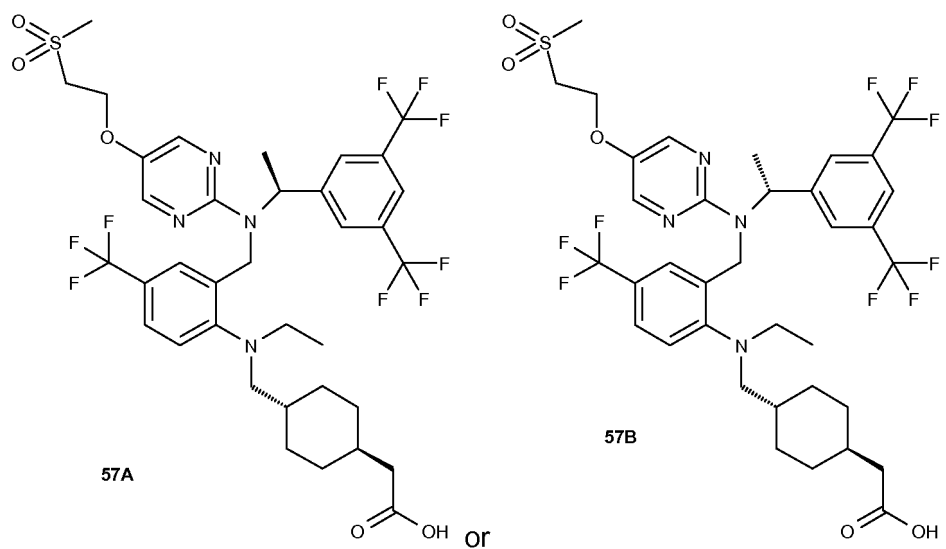
10

20

実施例57

【0289】

【化62】



30

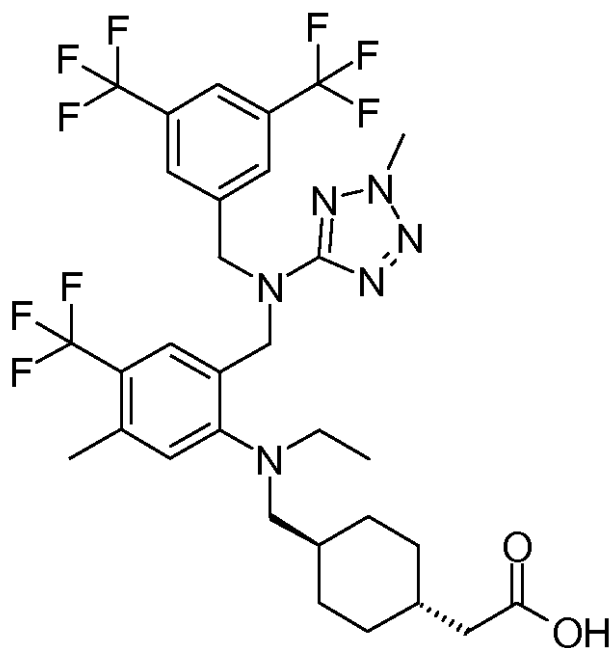
40

実施例58

WO 2004/020393に開示されている

【0290】

【化 6 3】



10

20

【0291】

本発明の化合物は、高トリグリセリドレベルを有する対象において、CETP阻害剤として有用であり、本明細書に開示された疾患などのCETP活性に関連した疾患及び状態の治療において有用であることがわかる。

【0292】

本発明が、例示の目的でのみ記載されてきたが、本発明の範囲及び精神にとどまったまま変更を行い得ることは理解されよう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/053479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4025 A61K31/4709 A61K31/506 A61K31/55 A61P9/10
A61P3/06

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/059943 A1 (NOVARTIS AG [CH]; MOGI MUNETO [US]; YAMADA KEN [US]; YASOSHIMA KAYO [U] 14 May 2009 (2009-05-14) cited in the application The preferred compounds of formula I, IV and IVa of the present application, including the relevant compounds 8, 17 and 19, as CETP inhibitors and their use in the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis, and hypertriglyceridemia (i.e. for treating subjects affected by hypertriglyceridemia): see page 2, 2nd and 3rd paragraph; page 42 second paragraph, in particular treatment of hypertriglyceridemia, see page 21, raising HDL - C and see compounds 8, 17, 19 in the table at pages 48-52 ----- -/--	1-4, 8-15, 32-40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2013

Date of mailing of the international search report

05/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, Andrea

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/053479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/009435 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; IMASE HIDETOMO [JP]; IWAK) 24 January 2008 (2008-01-24) See the CETP inhibitors described in claims and examples. -----	1
X	WO 2007/128568 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; KISHIDA MASASHI [JP]; MAT) 15 November 2007 (2007-11-15) The preferred compounds of formula VIa of the present application, as CETP inhibitors and their use in the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis, and hypertriglyceridemia (i.e. for treating subjects affected by hypertriglyceridemia): see pages 15-16 and see in particular treatment of hypertriglyceridemia, and see compounds of the examples (e.g. examples 4, 22 29 and claims) -----	1
X	WO 2009/071509 A1 (NOVARTIS AG [CH]; MOGI MUNETO [US]; KAWANAMI TOSHIO [US]; YAMADA KEN []) 11 June 2009 (2009-06-11) The preferred compounds of formula V and Va of the present application, as CETP inhibitors and their use in the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis, and hypertriglyceridemia (i.e. for treating subjects affected by hypertriglyceridemia): see page 3, first paragraph; page 21-22 and 51 and see in particular treatment of hypertriglyceridemia, raising of HDL - C and see compounds of the examples (e.g. examples from 4-1 to 4-13, pg 60 ff; 8, 13, 24-1; 26, 28, 32, 33, -----	1
X	WO 2007/073934 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SAKAKI JUNICHI [JP]; KISH) 5 July 2007 (2007-07-05) The preferred compounds of formula VI of the present application, as CETP inhibitors and their use in the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis, and hypertriglyceridemia (i.e. for treating subjects affected by hypertriglyceridemia): see pages 8 and 11 and see in particular treatment of hypertriglyceridemia, and see compounds of the examples (e.g. examples 15, 16, 31, 32; claims) ----- -/--	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/053479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WOLFE M L ET AL: "Cholesteryl ester transfer protein and coronary artery disease: An observation with therapeutic implications", CIRCULATION 20040914 US LNKD-DOI:10.1161/01.CIR.0000143047.52724.BB, vol. 110, no. 11, 14 September 2004 (2004-09-14), pages 1338-1340, XP002686456, ISSN: 0009-7322 See abstract and in particular page 1339 right hand column, first paragraph. -----	1-4, 8-15, 32-40
Y	BOEKHOLDT S MATTHIJS ET AL: "Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition)-Norfolk population study.", CIRCULATION 14 SEP 2004 LNKD-PUBMED:15337694, vol. 110, no. 11, 14 September 2004 (2004-09-14), pages 1418-1423, XP002686457, ISSN: 1524-4539 CETP inhibition may reduce the risk of cardiovascular events, but only in patient having increased TG levels (See abstract and page 1422 right -hand column, conclusions). -----	1-4, 8-15, 32-40
X	BORGGREVE SUSANNA E ET AL: "High plasma cholesteryl ester transfer protein levels may favour reduced incidence of cardiovascular events in men with low triglycerides.", EUROPEAN HEART JOURNAL APR 2007 LNKD-PUBMED:17409111, vol. 28, no. 8, April 2007 (2007-04), pages 1012-1018, XP002686458, ISSN: 0195-668X	1-4, 8-15, 32-36
Y	CETP concentration is predictive of cardiovascular diseases only in patients having high plasma TG (see abstract and page 1013, right hand column) ----- -/--	1-4, 8-15, 32-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/053479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/002696 A1 (LILLY CO ELI [US]; CHEN XINCHAO [US]; FRANK SCOTT ALAN [US]; REMICK DA) 6 January 2011 (2011-01-06) Preferred compounds of invention N.3, having formula I, where C has formula IIIA, for use in the treatment of diseases as defined in claim 1, including hypertriglyceridemia: see page 2, lines 3-21; page 8, lines 8-14; and see CEPT assays at pages 45-49. -----	1-8,33, 35-40
X	WO 2006/002342 A1 (LILLY CO ELI [US]; CHEN XINCHAO [US]; CIOFFI CHRISTOPHER LAWRENCE [US]) 5 January 2006 (2006-01-05) cited in the application Preferred compounds of invention N.3, having formula I, where C has formula IIIA, for use in the treatment of diseases as defined in claim 1: see the compounds of claims and examples and see pages 9, 41-44, their use as CETP inhibitors for treating atherosclerosis and hyperlipidemia, including hypertriglyceridemia -----	1-8,33, 35-40
X	US 2009/082352 A1 (OHGIYA TADAAKI [JP] ET AL) 26 March 2009 (2009-03-26) Compounds of formula I, as defined in invention 5, as CETP inhibitors for use in the treatment of diseases as defined in claim, in particular to treat hypertriglyceridemia (see claims, paragraph 0032 and compounds 44, 45) -----	1-4,8, 23-27, 32,35-40
X	WO 2006/056854 A1 (PFIZER PROD INC [US]; CHANG GEORGE [US]; DIDIUK MARY THERESA [US]; DOR) 1 June 2006 (2006-06-01) Compounds of formula I, as defined in invention 5, as CETP inhibitors, for use in the treatment of diseases as defined in claim, in particular to treat hypertriglyceridemia (see claims, page 5, lines 25-30, page 46 and e.g. compounds 98, 102, 103, 104, 143). ----- -/--	1-4,8, 23-27, 32,35-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/053479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/059810 A1 (MAEDA KIMIYA [JP] ET AL) 17 March 2005 (2005-03-17) Compounds of formula I, as defined in invention 5, as CETP inhibitors for use in the treatment of diseases as defined in claim, in particular to treat hypertriglyceridemia, alone or in combination with other agents (see claims, paragraphs 27-28, 565, and e.g. compounds 38, 39, 40, 41, 44, 45, 48, 50-53, 56-60, 62, 65-72, 76-123, 126-132) -----	1-4, 8, 23-27, 32, 35-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/053479

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009059943 A1	14-05-2009	AR 069165 A1	06-01-2010
		AT 550333 T	15-04-2012
		AU 2008324243 A1	14-05-2009
		CA 2704633 A1	14-05-2009
		CN 101910150 A	08-12-2010
		DK 2207775 T3	18-06-2012
		EA 201000750 A1	30-12-2010
		EP 2207775 A1	21-07-2010
		EP 2463282 A1	13-06-2012
		ES 2381518 T3	29-05-2012
		HR P20120476 T1	30-06-2012
		JP 2011503026 A	27-01-2011
		KR 20100094986 A	27-08-2010
		PE 09822009 A1	13-08-2009
		PT 2207775 E	11-05-2012
		SI 2207775 T1	31-05-2012
		TW 200924779 A	16-06-2009
		US 2009118287 A1	07-05-2009
		US 2012208816 A1	16-08-2012
		US 2012264773 A1	18-10-2012
		WO 2009059943 A1	14-05-2009
WO 2008009435 A1	24-01-2008	AR 061926 A1	01-10-2008
		AU 2007276433 A1	24-01-2008
		CA 2657258 A1	24-01-2008
		CL 21072007 A1	06-06-2008
		CO 6150155 A2	20-04-2010
		CR 10478 A	02-02-2009
		EC SP099078 A	27-02-2009
		EP 2049517 A1	22-04-2009
		GT 200900010 A	24-06-2009
		JP 5042311 B2	03-10-2012
		JP 2009543827 A	10-12-2009
		KR 20090031579 A	26-03-2009
		MA 30638 B1	03-08-2009
		PE 04042008 A1	27-06-2008
		TW 200813022 A	16-03-2008
		US 2009286790 A1	19-11-2009
		WO 2008009435 A1	24-01-2008
WO 2007128568 A1	15-11-2007	AR 060873 A1	16-07-2008
		AU 2007247385 A1	15-11-2007
		CA 2650954 A1	15-11-2007
		CL 13252007 A1	18-07-2008
		CR 10420 A	02-02-2009
		EC SP088891 A	30-12-2008
		EP 2024356 A1	18-02-2009
		GT 200800242 A	29-04-2009
		KR 20090017580 A	18-02-2009
		MA 30427 B1	04-05-2009
		TW 200813009 A	16-03-2008
		US 2009227580 A1	10-09-2009
		US 2012225874 A1	06-09-2012
		WO 2007128568 A1	15-11-2007
WO 2009071509 A1	11-06-2009	AT 528289 T	15-10-2011
		AU 2008333272 A1	11-06-2009
		CA 2707651 A1	11-06-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/053479

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		CN 101878199 A	03-11-2010	
		EA 201000884 A1	28-02-2011	
		EP 2229356 A1	22-09-2010	
		EP 2404901 A1	11-01-2012	
		ES 2375527 T3	01-03-2012	
		JP 2011505405 A	24-02-2011	
		KR 20100093103 A	24-08-2010	
		PT 2229356 E	20-01-2012	
		US 2010311750 A1	09-12-2010	
		WO 2009071509 A1	11-06-2009	

WO 2007073934	A1	05-07-2007	AU 2006331032 A1	05-07-2007
			BR P10620754 A2	22-11-2011
			CA 2634833 A1	05-07-2007
			EP 1968941 A1	17-09-2008
			JP 2009522224 A	11-06-2009
			KR 20080086917 A	26-09-2008
			US 2009075968 A1	19-03-2009
			WO 2007073934 A1	05-07-2007

WO 2011002696	A1	06-01-2011	AR 077208 A1	10-08-2011
			AU 2010266537 A1	02-02-2012
			CA 2764425 A1	06-01-2011
			CN 102639528 A	15-08-2012
			CO 6480934 A2	16-07-2012
			CR 20110669 A	16-03-2012
			DO P2011000405 A	15-01-2012
			EA 201270099 A1	30-05-2012
			EP 2448933 A1	09-05-2012
			JP 2012532106 A	13-12-2012
			KR 20120027426 A	21-03-2012
			MA 33385 B1	01-06-2012
			PE 05382012 A1	09-05-2012
			SG 177413 A1	28-02-2012
			TW 201113275 A	16-04-2011
			US 2010331309 A1	30-12-2010
			US 2012058990 A1	08-03-2012
			WO 2011002696 A1	06-01-2011

WO 2006002342	A1	05-01-2006	AT 528304 T	15-10-2011
			AU 2005258241 A1	05-01-2006
			AU 2005267436 A1	02-02-2006
			BR P10512516 A	11-03-2008
			BR P10512523 A	11-03-2008
			CA 2570673 A1	05-01-2006
			CA 2570688 A1	02-02-2006
			CN 1972932 A	30-05-2007
			CR 8831 A	13-11-2008
			DK 1761522 T3	02-01-2012
			EA 200700119 A1	26-10-2007
			EA 200700120 A1	29-06-2007
			EC SP067095 A	26-01-2007
			EC SP067098 A	26-01-2007
			EP 1761521 A1	14-03-2007
			EP 1761522 A1	14-03-2007
			EP 2479175 A1	25-07-2012
			ES 2372291 T3	18-01-2012
			HK 1104528 A1	24-08-2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/053479

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		HR P20110761 T1	30-11-2011	
		IL 180277 A	31-08-2011	
		JP 4836945 B2	14-12-2011	
		JP 2008504266 A	14-02-2008	
		JP 2008504277 A	14-02-2008	
		KR 20070041452 A	18-04-2007	
		MA 28729 B1	02-07-2007	
		MA 28730 B1	02-07-2007	
		NZ 550978 A	27-08-2010	
		PT 1761522 E	21-12-2011	
		RS 52064 B	30-06-2012	
		SI 1761522 T1	29-02-2012	
		US 2007244095 A1	18-10-2007	
		US 2008269284 A1	30-10-2008	
		US 2010204207 A1	12-08-2010	
		WO 2006002342 A1	05-01-2006	
		WO 2006012093 A1	02-02-2006	

US 2009082352	A1	26-03-2009	AU 2008241904 A1	30-10-2008
			CA 2683534 A1	30-10-2008
			CN 101679309 A	24-03-2010
			EA 200970943 A1	30-04-2010
			EP 2149563 A1	03-02-2010
			KR 20100016332 A	12-02-2010
			NZ 580777 A	27-05-2011
			TW 200906804 A	16-02-2009
			US 2009082352 A1	26-03-2009
			WO 2008129951 A1	30-10-2008

WO 2006056854	A1	01-06-2006	AR 053784 A1	23-05-2007
			AU 2005308584 A1	01-06-2006
			BR P10518476 A2	18-11-2008
			CA 2589322 A1	01-06-2006
			CR 9089 A	30-05-2007
			EA 200700924 A1	26-10-2007
			EP 1817297 A1	15-08-2007
			GT 200500339 A	22-06-2006
			JP 2008520645 A	19-06-2008
			KR 20070069213 A	02-07-2007
			MA 29039 B1	01-11-2007
			NL 1030486 A1	24-05-2006
			NL 1030486 C2	24-10-2006
			PE 11242006 A1	13-10-2006
			US 2009239865 A1	24-09-2009
			UY 29222 A1	30-06-2006
			WO 2006056854 A1	01-06-2006

US 2005059810	A1	17-03-2005	AT 353870 T	15-03-2007
			AU 2003261826 A1	19-03-2004
			BR 0306208 A	13-10-2004
			CA 2464846 A1	11-03-2004
			CN 1617850 A	18-05-2005
			CZ 20040627 A3	13-10-2004
			DE 60311821 T2	31-10-2007
			DK 1533292 T3	04-06-2007
			EP 1533292 A1	25-05-2005
			EP 1829858 A2	05-09-2007
			ES 2277142 T3	01-07-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/053479

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		HK 1077567 A1	14-09-2007
		IL 161559 A	24-12-2009
		MX PA04005350 A	27-09-2004
		NO 328886 B1	07-06-2010
		NZ 532494 A	31-03-2006
		PT 1533292 E	31-05-2007
		RU 2293078 C2	10-02-2007
		SI 1533292 T1	31-08-2007
		SK 2332004 A3	01-12-2004
		TR 200401413 T1	21-06-2005
		US 2005059810 A1	17-03-2005
		US 2008146620 A1	19-06-2008
		WO 2004020393 A1	11-03-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2012/053479**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-15

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2012/ 053479

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 9-15, 34(completely); 1-4, 8, 32, 33, 36-40(partially)

Compounds of formula I, where C is the first or the second core structure as defined in claim 1 and where X1 is absent, and in particular compounds of formula IV and IVA, for use in the treatment of diseases as defined in claim 1

2. claims: 16-22(completely); 1-4, 8, 32, 35-40(partially)

Compounds of formula I, where C is the third core structure as defined in claim 1 and where X1 is absent, and in particular compounds of formula V and VA, for use in the treatment of diseases as defined in claim 1

3. claims: 5-7(completely); 1-4, 8, 35-40(partially)

Compounds of formula I, where C is the fourth core structure as defined in claim 1 and where X1 is absent, and in particular compounds of formula IIIA, for use in the treatment of diseases as defined in claim 1

4. claims: 1-4, 8, 23-27, 32, 33, 35-40(all partially)

Compounds of formula I, where C is the fifth and sixth core structure as defined in claim 1, where at least one of Z and Y is N and where X1 is absent, and in particular compounds of formula VI and VIA, for use in the treatment of diseases as defined in claim 1

5. claims: 1-4, 8, 23-27, 32, 35-40(all partially)

Compounds of formula I, where C is the fifth, sixth and seventh core structure as defined in claim 1, where none of Y or Z is N and where X1 is absent, for use in the treatment of diseases as defined in claim 1

6. claims: 28-31(completely); 1-4, 8, 32, 35-40(partially)

Compounds of formula I, where X1 is CR6 and R6 and R1 form a ring, and in particular the compound of formula VII and VIIA for use in the treatment of diseases as defined in claim 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	A 6 1 P 43/00	1 0 5

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(72)発明者 ブロッソー, マーガレット エリザベス
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, テクノロジー スクエア 1
0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポ
レイテッド

(72)発明者 グ, ジェシー
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 2 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ イン
コーポレイテッド

(72)発明者 林 朋子
東京都港区西麻布 4-17-30 ノバルティス ファーマ株式会社

(72)発明者 三谷 博信
東京都港区西麻布 4-17-30 ノバルティス ファーマ株式会社

(72)発明者 茂木 宗人
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, テクノロジー スクエア 1
0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポ
レイテッド

(72)発明者 野々村 和彦
茨城県つくば市西大橋 6-6-1 ディー

(72)発明者 山田 健
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, テクノロジー スクエア 1
0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポ
レイテッド

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA45 ZC331 ZC411 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC36 BC42 BC60 BC62 BC69 BC73
GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA45 ZC33
ZC41 ZC75