



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101742907 A

(43) 申请公布日 2010. 06. 16

(21) 申请号 200880023061. 2

(22) 申请日 2008. 05. 02

(30) 优先权数据

60/915, 910 2007. 05. 03 US

60/969, 591 2007. 08. 31 US

11/874, 869 2007. 10. 18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 12. 31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/062577 2008. 05. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02008/137803 EN 2008. 11. 13

(71) 申请人 安塞拉制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 若阿金·特里亚斯 科林·希斯洛普

保罗·特鲁科斯 伯娜丁·法拉斯

德布拉·奥丁克 斯科特·查德威克

肯尼思·古尔德 帕特里克·伊丘

玛丽安·莫肖尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司
11240

代理人 吴贵明 张英

(51) Int. Cl.

A01N 37/10 (2006. 01)

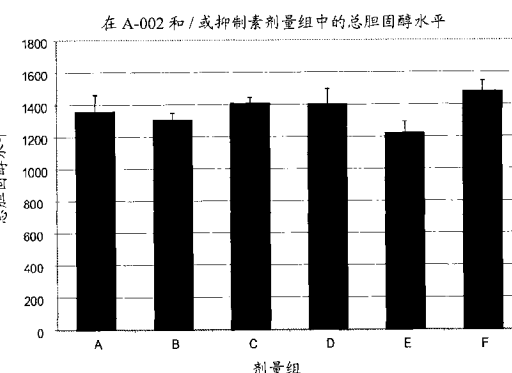
A61K 31/19 (2006. 01)

(54) 发明名称

采用分泌型磷脂酶 A₂ (sPLA₂) 抑制剂和 sPLA₂ 抑制剂组合治疗心血管疾病和血脂异常

(57) 摘要

人们已经发现, 给予 sPLA₂ 抑制剂能够降低小鼠的胆固醇水平、减少动脉粥样硬化斑块和主动脉瘤的形成, 并能够降低人体内的胆固醇和甘油三酯水平。有趣的是, 即使是每日仅给予一次 sPLA₂ 抑制剂, 也发现能够降低胆固醇水平。因此, 本申请中提供了通过给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂而治疗血脂异常、CVD 和与 CVD 有关的病症如动脉粥样硬化和代谢综合征的方法。值得关注的是, 给予 sPLA₂ 抑制剂和用于治疗 CVD 的各种化合物, 例如他汀类药物, 会以协同模式导致 LDL 和 LDL 颗粒水平更大地降低。另外, 给予 sPLA₂ 抑制剂和他汀类药物会导致斑块的协同性减少。因此, 本申请中还提供了包含一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物例如他汀类药物的组合物, 以及使用这些组合物治疗血脂异常、CVD 和与 CVD 有关的病症如动脉粥样硬化和代谢综合征的方法。



1. 一种治疗需要这种治疗的受治疗者体内血脂异常的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致胆固醇水平降低。
3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致总胆固醇水平降低。
4. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致非-HDL 胆固醇水平降低。
5. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 LDL 水平降低。
6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 LDL 颗粒水平降低。
7. 根据权利要求 6 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致小 LDL 颗粒水平降低。
8. 根据权利要求 5 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致氧化 LDL 水平降低。
9. 根据权利要求 5 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致载脂蛋白 B 水平降低。
10. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 LDL 颗粒尺寸增加。
11. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 HDL 水平升高。
12. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 HDL/LDL 比升高。
13. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致甘油三酯水平降低。
14. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致一种或多种炎性标志物水平降低。
15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中,所述一种或多种炎性标志物选自由 sPLA₂、CRP 和 IL-6 组成的组。
16. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自由 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。
17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中,所述前药衍生物选自由 [[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。
18. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

20. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

21. 一种降低需要治疗的受治疗者体内的胆固醇水平的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂,其中所述给药导致胆固醇水平降低。

22. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致总胆固醇水平降低。

23. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致非-HDL 胆固醇水平降低。

24. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 LDL 水平降低。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 LDL 颗粒水平降低。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致小 LDL 颗粒水平降低。

27. 根据权利要求 24 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致氧化 LDL 水平降低。

28. 根据权利要求 24 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致载脂蛋白 B 水平降低。

29. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 LDL 颗粒尺寸增加。

30. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 HDL/LDL 比升高。

31. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自自由((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中,所述前药衍生物选自自由[[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

33. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

34. 根据权利要求 33 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

35. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

36. 一种降低需要治疗的受治疗者体内的甘油三酯水平的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂,其中所述给药导致甘油三酯水平降低。

37. 根据权利要求 36 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自自由 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

38. 根据权利要求 37 所述的方法, 其中, 所述前药衍生物选自自由 [[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

39. 根据权利要求 36 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

40. 根据权利要求 39 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

41. 根据权利要求 36 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

42. 一种提高需要治疗的受治疗者体内的 HDL 水平的方法, 包括向所述受治疗者给予治疗有量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂, 其中所述给药导致 HDL 水平升高。

43. 根据权利要求 42 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自自由 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

44. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中, 所述前药衍生物选自自由 [[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

45. 根据权利要求 42 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致 HDL/ LDL 比升高。

46. 根据权利要求 42 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

47. 根据权利要求 46 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

48. 根据权利要求 42 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

49. 一种治疗需要治疗的受治疗者中的心脑血管疾病或与心脑血管疾病有关的病症的方法, 包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂。

50. 根据权利要求 49 所述的方法, 其中, 所述心脑血管疾病选自自由动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、冠心病、与冠状动脉疾病或冠心病有关的病症、脑血管疾病、与脑血管疾病有关的病症、周围血管疾病、与周围血管疾病有关的病症、动脉瘤、血管炎、静脉血栓形成、糖尿病和代谢综合征组成的组。

51. 根据权利要求 49 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自自由 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

52. 根据权利要求 51 所述的方法,其中,所述前药衍生物选自由[[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

53. 根据权利要求 49 所述的方法,其中,给予所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致一种或多种炎性标志物水平降低。

54. 根据权利要求 53 所述的方法,其中,所述一种或多种炎性标志物选自由 sPLA₂、CRP 和 IL-6 组成的组。

55. 根据权利要求 49 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

56. 根据权利要求 55 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

57. 根据权利要求 49 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

58. 一种治疗需要这种治疗的受治疗者体内的代谢综合征的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂。

59. 根据权利要求 58 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自由((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

60. 根据权利要求 59 所述的方法,其中,所述前药衍生物选自由[[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

61. 根据权利要求 58 所述的方法,其中,给予所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致降低一种或多种炎性标志物的水平降低。

62. 根据权利要求 61 所述的方法,其中,所述一种或多种炎性标志物选自由 sPLA₂、CRP 和 IL-6 组成的组。

63. 根据权利要求 58 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

64. 根据权利要求 63 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

65. 根据权利要求 58 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

66. 一种组合物,包含一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物。

67. 根据权利要求 66 所述的组合物,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物。

68. 根据权利要求 67 所述的组合物,其中,所述一种或多种他汀类药物选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝 + 辛伐他汀、及它们的药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成

的组。

69. 根据权利要求 66 所述的组合物,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类组合药物。

70. 根据权利要求 69 所述的组合物,其中,所述一种或多种他汀类组合药物选自自由阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特、和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。

71. 根据权利要求 66 所述的组合物,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自自由胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂、和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

72. 根据权利要求 66 所述的组合物,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自自由 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成的组。

73. 根据权利要求 72 所述的组合物,其中,所述前药衍生物选自自由 [[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

74. 根据权利要求 66 所述的组合物,进一步包含一种或多种药用载体。

75. 一种治疗需要这种治疗的受治疗者体内的血脂异常的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物。

76. 根据权利要求 75 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致胆固醇水平降低。

77. 根据权利要求 76 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致总胆固醇水平降低。

78. 根据权利要求 76 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致非-HDL 胆固醇水平降低。

79. 根据权利要求 76 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 LDL 水平降低。

80. 根据权利要求 79 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 LDL 颗粒水平降低。

81. 根据权利要求 80 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致小 LDL 颗粒水平降低。

82. 根据权利要求 79 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致氧化 LDL 水平降低。

83. 根据权利要求 79 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致载脂蛋白 B 水平降低。

84. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 LDL 颗粒尺寸增加。

85. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 HDL 水平升高。

86. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 HDL/LDL 比升高。

87. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致甘油三酯水平降低。

88. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 给予所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致一种或多种炎性标志物的水平降低。

89. 根据权利要求 88 所述的方法, 其中, 所述一种或多种炎性标志物选自由 sPLA₂、CRP 和 IL-6 组成的组。

90. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自由 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

91. 根据权利要求 90 所述的方法, 其中, 所述前药衍生物选自由 [[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

92. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物。

93. 根据权利要求 92 所述的方法, 其中, 所述一种或多种他汀类药物选自由阿托伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝 + 辛伐他汀及它们的药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成的组。

94. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类组合药物。

95. 根据权利要求 94 所述的方法, 其中, 所述一种或多种他汀类组合药物选自由阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。

96. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自由胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

97. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物同时给药。

98. 根据权利要求 97 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用

于治疗 CVD 的化合物以同一制剂给药。

99. 根据权利要求 75 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物按序给药。

100. 根据权利要求 75 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

101. 根据权利要求 100 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

102. 根据权利要求 75 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

103. 一种降低需要这种治疗的受治疗者体内的胆固醇水平的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物,其中所述给药导致胆固醇水平降低。

104. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致总胆固醇水平降低。

105. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致非-HDL 胆固醇水平降低。

106. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 LDL 水平降低。

107. 根据权利要求 106 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 LDL 颗粒水平降低。

108. 根据权利要求 107 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致小 LDL 颗粒水平降低。

109. 根据权利要求 106 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致氧化 LDL 水平降低。

110. 根据权利要求 106 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致载脂蛋白 B 水平降低。

111. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 LDL 颗粒尺寸增加。

112. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 HDL/LDL 比增加。

113. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自自由((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

114. 根据权利要求 113 所述的方法,其中,所述前药衍生物选自自由[[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

115. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物。

116. 根据权利要求 115 所述的方法,其中,所述一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝 + 辛伐他汀及它们的药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成的组。

117. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类组合药物。

118. 根据权利要求 117 所述的方法,其中,所述一种或多种他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。

119. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

120. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物同时给药。

121. 根据权利要求 120 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物以同一制剂给药。

122. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物按序给药。

123. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

124. 根据权利要求所述的方法 123,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

125. 根据权利要求 103 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

126. 一种降低需要这种治疗的受治疗者体内的甘油三酯水平的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物,其中所述给药导致甘油三酯水平降低。

127. 根据权利要求 126 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自 ((3-(2-氨基 -1,2- 二氧代乙基) -2- 乙基 -1-(苯基甲基) -1H- 吡啶 -4- 基) 氧) 乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

128. 根据权利要求 127 所述的方法,其中,所述前药衍生物选自 [[3-(2-氨基 -1,2- 二氧代乙基) -2- 乙基 -1-(苯基甲基) -1H- 吡啶 -4- 基] 氧] 乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基 -1,2- 二氧代乙基) -2- 甲基 -1-(苯基甲基) -1H- 吡啶 -4- 基) 氧) 乙酸 N- 吗啉基乙酯组成的组。

129. 根据权利要求 126 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物。

130. 根据权利要求 129 所述的方法,其中,所述一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝 + 辛伐他汀及它们的药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成的组。

131. 根据权利要求 126 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类组合药物。

132. 根据权利要求 131 所述的方法,其中,所述一种或多种他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。

133. 根据权利要求 126 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

134. 根据权利要求 126 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物同时给药。

135. 根据权利要求 134 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物以同一制剂给药。

136. 根据权利要求 126 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物按序给药。

137. 根据权利要求 126 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

138. 根据权利要求 137 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

139. 根据权利要求 126 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

140. 一种提高需要这种治疗的受治疗者体内的 HDL 水平的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物,其中所述给药导致 HDL 水平升高。

141. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

142. 根据权利要求 141 所述的方法,其中,所述前药衍生物选自 [[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

143. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物。

144. 根据权利要求 143 所述的方法,其中,所述一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝 + 辛伐他汀及它们的药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成的组。

145. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类组合药物。

146. 根据权利要求 145 所述的方法,其中,所述一种或多种他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。

147. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

148. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物同时给药。

149. 根据权利要求 148 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物以同一制剂给药。

150. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物按序给药。

151. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

152. 根据权利要求 151 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

153. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

154. 根据权利要求 140 所述的方法,其中,所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 HDL/LDL 比增加。

155. 一种治疗需要这种治疗的受治疗者中的心脑血管疾病或与心脑血管疾病有关的病症的方法,包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效量的一种或多种他汀类药物。

156. 根据权利要求 155 所述的方法,其中,所述心脑血管疾病选自动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、冠心病、与冠状动脉疾病或冠心病有关的病症、脑血管疾病、与脑血管疾病有关的病症、周围血管疾病、与周围血管疾病有关的病症、动脉瘤、血管炎、静脉血栓形成、糖尿病和代谢综合征组成的组。

157. 根据权利要求 155 所述的方法,其中,所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

158. 根据权利要求 157 所述的方法, 其中, 所述前药衍生物选自自由 [[3-(2-氨基-1, 2-二氧化乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基] 氧] 乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1, 2-二氧化乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基) 氧) 乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

159. 根据权利要求 155 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物。

160. 根据权利要求 159 所述的方法, 其中, 所述一种或多种他汀类药物选自自由阿托伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝 + 辛伐他汀及它们的药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成的组。

161. 根据权利要求 155 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类组合药物。

162. 根据权利要求 161 所述的方法, 其中, 所述一种或多种他汀类组合药物选自自由阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。

163. 根据权利要求 155 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自自由胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

164. 根据权利要求 155 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物同时给药。

165. 根据权利要求 164 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物在相同制剂中给药。

166. 根据权利要求 155 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物按序给药。

167. 根据权利要求 155 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

168. 根据权利要求 167 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

169. 根据权利要求 155 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

170. 根据权利要求 155 所述的方法, 其中, 给予所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致一种或多种炎症标志物水平降低。

171. 根据权利要求 170 所述的方法, 其中, 所述一种或多种炎症标志物选自自由 sPLA₂、CRP 和 IL-6 组成的组。

172. 一种治疗需要这种治疗的受治疗者中的代谢综合征的方法, 包括向所述受治疗者给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效量的一种或多种他汀类药物。

173. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自自由 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

174. 根据权利要求 173 所述的方法, 其中, 所述前药衍生物选自自由 [[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

175. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物。

176. 根据权利要求 175 所述的方法, 其中, 所述一种或多种他汀类药物选自自由阿托伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝 + 辛伐他汀及它们的药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成的组。

177. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类组合药物。

178. 根据权利要求 177 所述的方法, 其中, 所述一种或多种他汀类组合药物选自自由阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。

179. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自自由胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

180. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物同时给药。

181. 根据权利要求 180 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物以同一制剂给药。

182. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物按序给药。

183. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

184. 根据权利要求 183 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

185. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

186. 根据权利要求 172 所述的方法, 其中, 给予所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致一种或多种炎性标志物水平降低。

187. 根据权利要求 186 所述的方法, 其中, 所述一种或多种炎性标志物选自自由 sPLA₂、

CRP 和 IL-6 组成的组。

188. 一种提高一种或多种用于治疗 CVD 的化合物在受治疗者体内的效力的方法, 包括向所述受治疗者给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂。

189. 根据权利要求 188 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂选自 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸及其药用盐、多晶型物、共晶物、溶剂化物或前药衍生物组成的组。

190. 根据权利要求 189 所述的方法, 其中, 所述前药衍生物选自 [[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯和 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯组成的组。

191. 根据权利要求 188 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物。

192. 根据权利要求 191 所述的方法, 其中, 所述一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、依泽替米贝 + 辛伐他汀及它们的药用盐、溶剂化物、立体异构体或前药衍生物组成的组。

193. 根据权利要求 188 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类组合药物。

194. 根据权利要求 193 所述的方法, 其中, 所述一种或多种他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。

195. 根据权利要求 188 所述的方法, 其中, 所述一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

196. 根据权利要求 188 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物同时给药。

197. 根据权利要求 196 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物以同一制剂给药。

198. 根据权利要求 188 所述的方法, 其中, 所述一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物按序给药。

199. 根据权利要求 188 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次或更多次。

200. 根据权利要求 199 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施两次。

201. 根据权利要求 188 所述的方法, 其中, 所述给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日实施一次。

采用分泌型磷脂酶 A₂ (sPLA₂) 抑制剂和 sPLA₂ 抑制剂组合法治疗心血管疾病和血脂异常

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求享有 2007 年 10 月 18 日提交的美国专利申请第 11/874,869 号、2007 年 8 月 31 日提交的美国临时专利申请第 60/969,591 号和 2007 年 5 月 3 日提交的美国临时专利申请第 60/915,910 号的优先权。这些申请每一个的公开内容以其全文,包括附图,结合于本文作为参考。

背景技术

[0003] 在 2004 年,据估计,超过 7 千 5 百万美国人患有一种或多种形式的心(脑)血管疾病(CVD)。冠心病(CHD)和冠状动脉疾病(CAD)是最常见的 CVD 类型。当向心脏供血的冠状动脉由于动脉粥样硬化而变硬变窄时,就会发生 CHD 和 CAD。目前采用各种治疗选择来治疗 CVD 和与 CVD 有关的病症。许多这些疗法选择通过降低胆固醇,尤其是 LDL 水平发挥作用。在这些疗法选择中最常用的和有效的是他汀类药物,其是一类抑制胆固醇生物合成和预防形成动脉斑块的化合物。已经证明给予他汀类药物能够降低 LDL 和甘油三酯水平并实质上降低由 CVD 导致的冠状动脉事件和死亡。然而,单独给予他汀类药物的疗法不足以完全地治疗 CVD。因此,本领域仍需要更有效的疗法来治疗 CVD 和与 CVD 相关的病症。

发明内容

[0004] 在某些实施方式中,提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂治疗需要这种治疗的受治疗者中的血脂异常的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以进一步包含一种或多种药用载体的组合物的形式给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物(co-crystal)或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致胆固醇和 / 或甘油三酯水平降低。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致总胆固醇、非-HDL 胆固醇、LDL、LDL 颗粒、小 LDL 颗粒、氧化 LDL 和 / 或 ApoB 水平降低。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致 HDL 水平升高和 / 或 LDL 颗粒尺寸增加。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致一种或多种炎性标志物的水平降低。在某些实施方式中,炎性标志物可以包括但不限于,sPLA₂、CRP 和 / 或 IL-6。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致 HDL/LDL 比得以改进。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以向受治疗者每天给药两次或多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每天给药两次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂向受治疗者给药以每天 1 次为准。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50 至约 500mg 的剂量给药。

[0005] 在某些实施方式中,提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以降低需要这种治疗的受治疗者体内的胆固醇水平的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以进一步包含一种或多种药用载体的组合物的形式给药。在某些实施方式中,

一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致总胆固醇、非-HDL 胆固醇、LDL、LDL 颗粒、小 LDL 颗粒、氧化 LDL 和 / 或 ApoB 水平降低。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致改善 HDL/LDL 比。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以对受治疗者每天给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药两次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准对受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50 至约 500mg 的剂量给药。

[0006] 在某些实施方式中,提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以降低需要这种治疗的受治疗者体内的甘油三酯水平的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以进一步包含一种或多种药用载体的组合物的形式给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其是 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂向受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准对受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。

[0007] 在某些实施方式中,提供了通过给药治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以提高需要这种治疗的受治疗者体内的 HDL 水平的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以进一步包含一种或多种药用载体的组合物的形式给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致改善 HDL/LDL 比。在某些实施方式中,HDL/LDL 比的改善进一步通过降低 LDL 水平来实现。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂对受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其它实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准对受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。

[0008] 在某些实施方式中,提供了通过给药治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以治疗需要这种治疗的受治疗者体内的 CVD 或与 CVD 相关的病症的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以进一步包含一种或多种药用载体的组合物的形式给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂对受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准对受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。在某些实施方式中,给药一种或多种 sPLA₂ 抑制剂导致一种或多种炎性标志物的水平降低。在某些实施方式中,炎性标志物可以包括但不限于,sPLA₂、CRP 和 / 或 IL-6。在某些实施方式中,CVD 或与 CVD 相关的病症包括但不限于,动脉粥样硬化、代谢综合征、冠状动脉疾病、冠心病、脑血管疾病、周围血管疾病,和 /

或与冠状动脉疾病、冠心病、脑血管疾病或周围血管疾病相关的病症。

[0009] 在某些实施方式中,提供了通过给药治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以治疗需要这种治疗的受治疗者中的代谢综合征的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以进一步包含一种或多种药用载体的组合物的形式给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂向受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准对受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致一种或多种炎性标志物的水平降低。在某些实施方式中,炎性标志物可以包括但不限于, sPLA₂、CRP 和 / 或 IL-6。

[0010] 在某些实施方式中,提供了包含一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物的组合物。在某些实施方式中,该组合物进一步包含一种或多种药用载体。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀,及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中,他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物 (fibrates)、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。

[0011] 在某些实施方式中,提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 PLA₂ 抑制剂和治疗有效剂量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物来治疗需要这种治疗的受治疗者体内的血脂异常的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其是 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀,及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中,他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀

类药物 +TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自自由胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物会导致胆固醇水平和 / 或甘油三酯水平降低。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物会导致总胆固醇、非-HDL 胆固醇、LDL、LDL 颗粒、小 LDL 颗粒、氧化 LDL 和 / 或 ApoB 的水平降低。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物会导致 HDL 水平升高和 / 或 LDL 颗粒尺寸增加。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物会导致使 HDL/LDL 比得以改善。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以同时给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以以单一的制剂进行给药,而在其它实施方式中,这些化合物可以以两种或多种制剂同时给药。在这些实施方式中的每一种中,该制剂可以进一步包含一种或多种药用载体。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以按序给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂向受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准对受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物会导致一种或多种炎症标志物的水平降低。在某些实施方式中,炎症标志物可以包括但不限于, sPLA₂、CRP 和 / 或 IL-6。

[0012] 在某些实施方式中,提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效剂量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物来降低需要这种治疗的受治疗者体内的胆固醇水平的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包括 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自自由阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀,及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中,他汀类组合药物选自自由阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自自由胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。在某些实施方式中,给药一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物会导致总胆固醇、非-HDL 胆固醇、LDL、LDL 颗粒、小 LDL 颗粒水平、

氧化 LDL 和 / 或 ApoB 的水平降低。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物会导致 LDL 颗粒尺寸增大。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物会导致 HDL/LDL 比得以改善。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以同时给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以以单一的制剂的形式给药,而在其他实施方式中,这些化合物可以以两种或多种制剂同时给药。在这些实施方式的每一种中,制剂可以进一步包含一种或多种药用载体。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以按序给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂向受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其它实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准对受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。

[0013] 在某些实施方式中,提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效剂量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物来降低需要这种治疗的受治疗者体内的甘油三酯水平的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀,及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中,他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、β - 肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的非他汀类化合物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以同时给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以以单一的制剂的形式给药,而在其他实施方式中,这些化合物可以以两种或多种制剂同时给药。在这些实施方式的每一种中,制剂可以进一步包含一种或多种药用载体。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以按序给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂对受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准对受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。

[0014] 在某些实施方式中,提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效剂量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物来提高需要这种治疗的受治疗者中的 HDL 水平的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用

前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀,及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中,他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的非他汀类化合物。在某些实施方式中,给药一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物导致 HDL/LDL 比得以改善。在某些实施方式中, HDL/LDL 比的改善进一步通过降低 LDL 的水平来实现。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以同时给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以以单一的制剂的形式给药,而在其他实施方式中,这些化合物可以以两种或多种制剂同时给药。在每一个这些实施方式中,制剂可以进一步包含一种或多种药用载体。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以按序给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂对受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准向受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。

[0015] 在某些实施方式中,提供了通过给药治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物来治疗需要这种治疗的受治疗者中的 CVD 或与 CVD 相关的病症的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀,及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中,他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的非他汀类化合物。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致一种或多种

炎性标志物的水平降低。在某些实施方式中,炎性标志物可以包括但不限于, sPLA₂、CRP 和 / 或 IL-6。在某些实施方式中, CVD 或与 CVD 相关的病症包括但不限于, 动脉粥样硬化、代谢综合征、冠状动脉疾病、冠心病、脑血管疾病、周围血管疾病和 / 或与冠状动脉疾病、冠心病、脑血管疾病或周围血管疾病有关的病症。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以同时给药。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以以单一的制剂的形式给药, 而在其他实施方式中, 这些化合物可以以两种或多种制剂同时给药。在这些实施方式中的每一种中, 制剂可以进一步包含一种或多种药用载体。在其他实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以按序给药。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂对受治疗者每日给药 2 次或更多次, 而在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准向受治疗者给药。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。

[0016] 在某些实施方式中, 提供了通过给药治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物来治疗需要这种治疗的受治疗者中的代谢综合征的方法。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包括 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002, 其为 A-001 的前药。在某些实施方式中, 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中, 一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀, 及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中, 他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中, 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、β - 肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的非他汀类化合物。在某些实施方式中, 给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂会导致一种或多种炎症标志物的水平降低。在某些实施方式中, 炎性标志物可以包括但不限于, sPLA₂、CRP 和 / 或 IL-6。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以同时给药。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以以单一的制剂的形式给药, 而在其他实施方式中, 这些化合物可以以两种或多种制剂同时给药。在每一个这些实施方式中, 制剂可以进一步包含一种或多种药用载体。在其他实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多用于治疗 CVD 的化合物可以按序给药。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂向受治疗者每日给药 2 次或更多次, 而在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准向受治疗者给药。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。

[0017] 在某些实施方式中, 提供了通过向所述受治疗者给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂来

提高治疗受治疗者中用于治疗 CVD 化合物的疗效的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包括 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,用于治疗 CVD 的化合物可以是他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,他汀类药物可以选自由阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中,他汀类组合药物可以选自由阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,用于治疗 CVD 的化合物可以是选自由胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的非他汀类化合物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以与用于治疗 CVD 的化合物同时给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和用于治疗 CVD 的化合物可以以单一制剂的形式给药,而在其他实施方式中,这些化合物可以以两种或多种制剂同时给药。在这些实施方式的每一种中,制剂可以进一步包含一种或多种药用载体。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和用于治疗 CVD 的化合物可以按序给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂对受治疗者每日给药 2 次或更多次,而在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂每日给药 2 次。在其他实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以每天 1 次为准向受治疗者给药。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以以约 50mg 至约 500mg 的剂量给药。

[0018] 在某些实施方式中,提供了一种或多种 sPLA₂ 抑制剂在制备用于治疗受治疗者体内的血脂异常、治疗 CVD 和与 CVD 有关的病症、降低胆固醇水平、降低甘油三酯水平、提高 HDL 水平和改善 HDL/LDL 比的药物中的用途。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包括 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,这些药物进一步包含一种或多种药用载体。

[0019] 在某些实施方式中,提供了一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物在制备用于治疗受治疗者体内血脂异常、治疗 CVD 和与 CVD 有关的病症、降低胆固醇水平、降低甘油三酯水平、提高 HDL 水平和 / 或改善 HDL/LDL 比的药物中的用途。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-002,其为 A-001 的前药。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自由阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀,及其各种盐、溶剂化物、立体异构体和前药衍生物组成的组。在某些实施方式中,他汀类组合药物选自由阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他

汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包括一种或多种选自由胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的非他汀类化合物。在某些实施方式中,这些药物进一步包含一种或多种药用载体。

[0020] 除了以上描述的典型实施方式外,其他实施方式和方面参照附图和以下描述的研究将会变得显而易见。

附图说明

[0021] 图 1:给予 A-002 对小鼠体重的影响。对 ApoE^{-/-} 小鼠在 16 周内按照每日 2 次仅给予赋形剂、给予 30mg/kg A-002 或给予 90mg/kg A-002。每周测量体重。

[0022] 图 2:给予 A-002 对小鼠血浆总胆固醇水平的影响。水平在 0 周、4 周、8 周、12 周和 16 周测量总血浆胆固醇。

[0023] 图 3:给予 A-002 对小鼠体内动脉粥样硬化斑块覆盖率的影响。ApoE^{-/-} 小鼠在 16 周内每日 2 次仅给予赋形剂、给予 30mg/kg A-002 或给予 90mg/kg A-002。在第 16 周测量动脉粥样硬化斑块覆盖率。

[0024] 图 4:给予 A-002 对血管紧张素 II- 介导的动脉粥样硬化斑块的形成和主动脉瘤的影响。对 ApoE^{-/-} 小鼠按照盐水 + 水、水赋形剂的血管紧张素 II、阿拉伯胶赋形剂的血管紧张素 II 或阿拉伯胶赋形剂的血管紧张素 II+30mg/kg A-002 进行给药。在第 4 周测量动脉粥样硬化斑块的覆盖率。

[0025] 图 5:在 A-002 和 / 或他汀类药物剂量组中的正面观损伤 (en face lesion)。在 12 周内对高脂肪饮食的 ApoE^{-/-} 小鼠给予各种剂量的 A-002、他汀类药物或 A-002+ 他汀类药物,并采用数字成像法测量 en 表面损伤的含量。损伤大小表示为整个组织样品的百分比覆盖率。A:低剂量 A-002 ;B:高剂量 A-002 ;C:他汀类药物 ;D:低剂量 A-002+ 他汀类药物 ;E:高剂量 A-002+ 他汀类药物 ;和 F:仅给予赋形剂。

[0026] 图 6:A-002 和 / 或他汀类药物剂量组中的总血浆胆固醇水平。在 12 周内对高脂肪饮食的 ApoE^{-/-} 小鼠按照各种剂量的 A-002、他汀类药物或 A-002+ 他汀类药物给药,并测量总胆固醇水平。A:低剂量 A-002 ;B:高剂量 A-002 ;C:他汀类药物 ;D:低剂量 A-002+ 他汀类药物 ;E:高剂量 A-002+ 他汀类药物 ;和 F:仅给予赋形剂。

[0027] 图 7:A-002 和 / 或他汀类药物剂量组中的 HDL 水平。在 12 周内对高脂肪饮食的 ApoE^{-/-} 小鼠按照各种剂量的 A-002、他汀类药物或 A-002+ 他汀类药物给药,并测量 HDL 水平。A:低剂量 A-002 ;B:高剂量 A-002 ;C:他汀类药物 ;D:低剂量 A-002+ 他汀类药物 ;E:高剂量 A-002+ 他汀类药物 ;和 F:仅给予赋形剂。

[0028] 图 8:A-002/ 辛伐他汀组合片剂制备方案。

[0029] 图 9:HPLC 分布。A. 辛伐他汀。B. A-002。C. A-002/ 辛伐他汀组合片剂编号 19。D. A-002/ 辛伐他汀组合片剂编号 27。

具体实施方式

[0030] 本发明以下描述仅仅是意在举例说明本发明的各种实施方式。同样,所讨论的具体修改并不能认为是对本发明范围加以限制。对于本领域的普通技术人员而言,能够进行各种等同替换、变化和修改而不偏离本发明范围是显而易见的,并且应该理解,这种等价的实施方式都应包含在本发明中。

[0031] 缩写:

[0032] AA,花生四烯酸;ACE,血管紧张素转化酶;Ang,血管紧张素;ApoB,载脂蛋白B;ARB,血管紧张素受体阻断剂;BID,每日两次;BMI,身体质量指数;CAD,冠状动脉疾病;CETP,胆固醇酯转运蛋白;cfm,立方英尺/分钟;CHD,冠心病;CRP,C-反应性蛋白;CVD,心(脑)血管疾病;ECG,心电图;ERN,缓释烟酸;HDL,高密度脂蛋白;HMG-CoA,羟甲基戊二酰辅酶A;HPLC,高效液相色谱;ICAM-1,胞间粘附分子1;IDL,中密度脂蛋白;IL,白细胞介素(例如,IL-6、IL-8);ITT,意图治疗;LDL,低密度脂蛋白;LPA,溶血磷脂酸;MCP-1,单核细胞趋化蛋白-1;MI,心肌梗死;MIP-1 α ,巨噬细胞炎性蛋白1 α ;MTP,微粒体甘油三酯转运蛋白;PAD,周围动脉疾病;PAF,血小板活化因子;PLA₂,磷脂酶A₂;QD,每日一次;sPLA₂,分泌型磷脂酶A₂;TEAE,紧急治疗的不良事件;TG,甘油三酯;TIA,短暂性脑缺血发作;TNF α ,肿瘤坏死因子 α ;VCAM-1,血管细胞粘附分子1;VLDL,极低密度脂蛋白。

[0033] 本文中所使用的关于病症的术语“治疗”是指防止病症发生,减慢病症发展的发作或速率,降低发展病症的风险,预防或延迟与病症有关的症状的发展,减轻或终止与病症有关的症状,致使病症完全或部分消退,或者其一些组合作用。例如,对于动脉粥样硬化,“治疗”是指降低动脉粥样硬化斑块沉积发展的可能性,降低沉积发展的速率,降低现存沉积的数量或尺寸,或改善斑块的稳定性。类似地,与血脂异常有关的“治疗”可以是指脂质水平、胆固醇水平和/或甘油三酯(TG)水平的降低。

[0034] 本文中所使用的术语“受治疗者”是指任何哺乳动物,优选人类。

[0035] 在某些实施方式中,“需要这种治疗的受治疗者”是指被诊断为患有CVD或表现出一种或多种与CVD有关的病症的受治疗者,已经确诊患有或表现出一种或多种与CVD有关的病症的受治疗者,或由于遗传或环境因素的原因被认为在未来具有CVD或一种或多种与CVD相关病症的患病风险的受治疗者。本文中所使用术语“心(脑)血管疾病”或“CVD”,包括例如动脉粥样硬化,包括冠状动脉粥样硬化和颈动脉粥样硬化、冠状动脉疾病(CAD)、冠心病(CHD)、与CAD和CHD有关的病症、脑血管疾病和与脑血管疾病有关的病症、周围血管疾病和与周围血管疾病有关的病症、动脉瘤、血管炎、静脉血栓形成、糖尿病、以及代谢综合征。本文中所使用的“与CAD和CHD有关的病症”,例如,包括心绞痛和心肌梗死(MI;心脏病突发)。本文中所使用的“与脑血管疾病有关的病症”包括,例如,短暂性脑缺血发作(TIA)和中风。本文中所使用的“与周围血管疾病有关的病症”包括,例如,跛行。本文中所使用的“与CVD有关的病症”包括,例如,血脂异常,诸如例如高脂血症(血脂水平过高)、高胆固醇血症(胆固醇水平过高)和高甘油三酯血症(TG水平过高)、葡萄糖水平过高、低HDL/LDL比、和高血压。因此,在某些实施方式中,需要这种治疗的受治疗者可以是表现出血脂异常的受治疗者或在过去曾经表现出血脂异常或被认为在未来具有成血脂异常的患病风险的受治疗者。在某些实施方式中,该受治疗者可以表现出胆固醇水平过高,或可以在过去已经表现出胆固醇水平过高或被认为在未来具有发展成胆固醇水平过高的风险。类似地,在某

些实施方式中,该受治疗者可以表现出甘油三酯水平过高,或可以在过去曾经表现出甘油三酯水平过高或在未来被认为具有发展成甘油三酯水平过高的风险。在某些实施方式中,需要这种治疗的受治疗者可以患有与发炎相关的病症,可以是过去已经诊断出患有这种病症,或可以是被认为在未来具有发展成这种病症的风险。除了动脉粥样硬化和 CVD 的某些其他形式,与炎症有关的病症包括,例如,多发性硬化症 (Cunningham2006)、阿尔茨海默氏症 (Moses 2006)、镰状细胞 (Styles 1996)、风湿性关节炎,和骨关节炎 (Jama1 1998)。在这些实施方式中,需要这种治疗的受治疗者可以表示出 sPLA₂ 水平升高,可以是在过去已经表现出 sPLA₂ 水平升高,或可以是被认为在未来具有发展成 sPLA₂ 水平升高的风险。在其他实施方式中,需要这种治疗的受治疗者可以表现出 sPLA₂ 水平下降到正常的范围内。在某些实施方式中,需要这种治疗的受治疗者可以表现出一种或多种与发炎有关的其他标志物的水平升高,包括但不限于 CRP、IL-6、MCP-1、TNF α 、IL-8、ICAM-1、VCAM-1、和 MIP-1 α 。

[0036] 本文中所使用的术语“胆固醇水平”是指血液胆固醇水平、血清胆固醇水平、血浆胆固醇水平或来自另一种生物学流体的胆固醇水平。本文中所使用的胆固醇水平的降低可以是指总胆固醇水平的降低或总胆固醇、非-HDL 胆固醇、LDL、VLDL 和 / 或 IDL 水平中的一种或多种的降低。在本文中所使用的 LDL 降低可以是指总 LDL 的降低,LDL 颗粒的减少,小 LDL 颗粒的减少,氧化 LDL 水平的降低和 / 或 ApoB 水平的降低。本文中所使用的 VLDL 减少可以是指总 VLDL 的减少或一种或多种 VLDL 亚颗粒 V1 至 V6 水平的降低。本文中所使用的 HDL/LDL 比的改善是指 HDL/LDL 比的升高,这可以通过 LDL 水平的降低,LDL 水平的升高或它们的一些组合来实现的。本文中所使用的 LDL 颗粒尺寸的增加是指平均颗粒直径的增加。

[0037] 本文中所使用的术语“胆固醇水平的升高”是指胆固醇水平超过了可接受的正常阈值水平,如由 National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) National cholesterol Education Program (NCEP) 颁布的标准胆固醇阈值水平。可接受的正常阈值胆固醇水平会根据基于各种风险因素例如受治疗者之前的 CVD 病史而有所不同。在某些实施方式中,表现出胆固醇水平升高的受治疗者所具有的血液 LDL 水平可以大于或等于 70mg/dl。在某些实施方式中,表现出胆固醇水平升高的受治疗者所具有的血液 LDL 水平可以大于或等于 100mg/dl,在其他实施方式中大于或等于 130mg/dl,在其他实施方式中大于或等于 160mg/dl,而在另外的其他实施方式中大于或等于 190mg/dl。在某些实施方式中,表现出胆固醇水平升高的受治疗者所具有的血液总胆固醇水平可以大于或等于 200mg/dl。在某些实施方式中,表现出胆固醇水平升高的受治疗者所具有的血液总胆固醇水平可以大于或等于 240mg/dl。

[0038] 本文中所使用的术语“甘油三酯水平”是指血液甘油三酯水平,血清甘油三酯水平,血浆甘油三酯水平,或来自另一生物学流体的甘油三酯水平。本文中所使用的术语“甘油三酯水平升高”是指甘油三酯水平超过了可接受的标准阈值水平。可接受的标准阈值甘油三酯水平会根据基于各种风险因素例如受治疗者之前的 CVD 病史而有所不同。在某些实施方式中,表现出甘油三酯水平升高的受治疗者所具有的血液甘油三酯水平可以大于或等于 150mg/dl。在某些实施方式中,表现出甘油三酯水平升高的受治疗者所具有的血液甘油三酯水平可以大于或等于 200mg/dl,在其他实施方式中可以大于或等于 300mg/dl,在其他实施方式中可以大于或等于 400mg/dl,而在其他实施方式中为大于或等于 500mg/dl。

[0039] 本文中所使用的术语“他汀类药物”是指抑制 HMG-CoA 还原酶的任何化合物,

HMG-CoA 还原酶是一种催化 HMG-CoA 转化为甲羟戊酸酯的酶。

[0040] 本文中所使用的术语“sPLA₂ 抑制剂”是指抑制 sPLA₂ 活性的任何化合物或其前药。

[0041] 本文中所使用的化合物的“治疗有效剂量”是指组合物的含量能够在受治疗者体内产生所需的治疗疗效,如治疗的目标病症。准确的治疗有效剂量在既定的受治疗者体内根据组合物的治疗效能将会产生最有效的结果的量。量会根据各种因素而不同,这些因素包括但不限于,治疗组合物的特性(包括,例如,活性,药物(代谢)动力学,药物效应动力学,和生物利用度),受治疗者的生理条件(包括,例如,年龄、体重、性别、疾病类型和阶段、治疗史、一般身体状况、对所给剂量的响应度和其他目前的药物治疗),组合物中药用载体或赋形剂的性质,以及给药途径。临床和制药技术领域中的普通技术人员能够通过常规的实验,即通过监控受治疗者对所给予的组合物的响应而调节相应的剂量,就能够确定治疗有效剂量。对于其他指导,参见例如,Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Univ. of Sciences in Philadelphia (USIP), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005, 和 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, McGraw-Hill, New York, NY, 2006, 这些文献的全部公开内容结合于此作为参考。

[0042] 本文中所使用的“药用载体”是指与从一个组织、器官或身体的一部分向另一组织、器官或身体的部分承载或转运所关心的化合物有关的药用物质、组合物或赋形剂。这样的载体可以包括,例如,液体、固体或半固体填料、溶剂、表面活性剂、稀释剂、赋形剂、佐剂、粘合剂、缓冲剂、溶解助剂、溶剂、胶囊囊封物质、螯合剂、分散剂、防腐剂、润滑剂、崩解剂、增稠剂、乳化剂、抗微生物剂、抗氧化剂、稳定剂、着色剂或它们的组合。载体的每一种组分必须是“药用的”是指其必须是与组合物其他成分相容的并且必须适用于与其可能遇到的身体的任何组织、器官或的部分相接触,意指其决不能带来毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或过度超过其治疗益处的其他并发症的风险。本文中所公开的药物组合物的药用载体的实例包括但不限于,稀释剂如微晶纤维素或乳糖(例如,无水乳糖、一水合乳糖(lactose fast flo)), 粘结剂如凝胶、聚乙二醇、蜡、微晶纤维素,合成胶如聚乙烯吡咯烷酮,或纤维素聚合物如羟丙基纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)), 润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸或微晶纤维素,崩解剂如淀粉、交联聚合物或纤维素(例如,交联羧甲基纤维素钠(CCNa)), 填料如二氧化硅、二氧化钛、微晶纤维素或粉末状纤维素,表面活性剂或乳化剂如聚山梨醇酯(例如,聚山梨醇酯 20、40、60 或 80; 司盘 20、40、60、65 或 80), 抗氧化剂如丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、没食子酸丙酯,或抗坏血酸(游离酸或其盐形式), 缓冲剂如磷酸盐或柠檬酸缓冲液,螯合剂如乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇四乙酸酯(EGTA) 或乙二胺四乙酸二钠盐,分散剂如羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素,聚维酮或聚乙烯吡咯烷酮,溶解助剂如碳酸钙,以及赋形剂如水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇、柠檬酸、焦亚硫酸钙、乳酸、马来酸、琥珀酸或酒石酸。

[0043] 代谢综合征是一种以一组代谢风险因素为特征的功能障碍。这些因素包括,例如,血脂异常、腹部肥胖、血压升高(高血压)、胰岛素耐受性或葡萄糖耐受性、血栓前状态和促炎症反应状态。受治疗者如果满足以下 5 个标准中的 3 个一般就会被分类为患有代谢综合征: 1) 腹部肥胖(女性腰围 > 35 英寸, 男性 > 40 英寸); 2) 低 HDL 水平(女性 < 50mg/dl, 男性 < 40mg/dl); 3) 高血压($\geq 130/85$ mmHg) 或目前采用抗高血压药治疗; 4) 高甘油三脂

血症 (TG 水平 $\geq 150\text{mg/dl}$) ;和 5) 空腹血糖受损 (血糖水平 $\geq 110\text{mg/dl}$)。代谢综合征与各种炎性标志物如 CRP 或 IL-6 水平升高有关。患有代谢综合征的受治疗者患与 CAD、CHD、与 CAD 和 CHD 有关的病症和 2 型糖尿病的风险增加。

[0044] 随着时间的推移,高胆固醇血症和高甘油三酯血症能够导致在内部动脉衬里上经由动脉粥样硬化过程而发展称为动脉粥样硬化斑块,而这又会导致动脉粥样硬化。动脉粥样硬化导致动脉中的血流量显著降低,而这又会导致发展成为 CAD、CHD 和与 CAD 和 CHD 有关的病症。

[0045] 已经证明胆固醇水平的降低,尤其是 LDL 水平和 / 或 TG 水平的降低能够延迟动脉粥样硬化的发作并减慢其发展,从而降低了发展成 CAD 和 CHD 的风险。在某些情况下,足够的胆固醇和 / 或 TG 降低可以通过调整饮食来实现。然而,在其他情况下,这种足够的降低需要给予一种或多种用于治疗 CVD 的化合物。用于治疗 CVD 的化合物包括降低胆固醇水平和 / 或增加 HDL 水平的化合物,例如他汀类药物、胆酸螯合剂如胆胺树脂 (**Questran®**, **Prevalite®**)、盐酸考来替泊 (**Colestid®**)或盐酸考来维仑 (**WelChol®**, **Cholestagel®**),贝特类药物如苯扎贝特 (**Bezalip®**)、环丙贝特 (**Modalim®**)、安妥明、吉非贝齐 (**Lopid®**)或非诺贝特 (**Antara®**, **TriCor®**, **ABT-335**),烟酸或烟酸衍生物如烟酸占替诺 (xanthinol niacinate)、烟酸速释剂 (**Niacor®**)、烟酸缓释剂形式 (ERN) (**Niaspan®**, **Niaspan MF**, 或 **Niaspan CF**) 或缓释烟酸组合剂 (例如,缓释烟酸 +DP-1 拮抗剂拉罗匹仑 (MK-0524), 已知为 MK-0524A 并市售商标为的 **Cordaptive®** 的组合物)、胆固醇吸收抑制剂如依泽替米贝 (**Zetia®**)、**AVE 5530** 或 **MD-0727**,胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂如 **JTT-705/R04607381 (R1658)**、**CP-529414 (Torcetrapib®)** 或 **MK-0859**、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂如 **AEGR-733** 和 **AEGR-733** 的组合 (例如, **AEGR-733+ 依泽替米贝**), 鲨烯合成酶抑制剂如醋酸拉帕斯他 (lapaquistat acetate) (**TAK-475**) 和醋酸拉帕斯他组合 (例如, **TAK-475+ 一种或多种他汀类药物**), 和其它各种化合物如右旋甲状腺素、**ISIS 301012**, 心脏保护剂 (cardioprotectant) 如 **MC-1** 抗体,糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂如盐酸替罗非班 (**Aggrastat®**)、**TG100-115**、**AEGR 773**、**AEGR 427**、固醇或甾醇。除了降低胆固醇水平或提高 HDL 水平的化合物以外,用于治疗 CVD 的化合物包括,例如,ACE 抑制剂如赖诺普利、卡托普利、依那普利,亚硝化的 ACE 抑制剂,或 ACE 抑制剂的组合 (例如,赖诺普利 +MC-1 抗体,称之为 **MC-4232**),血管紧张素 II 受体拮抗剂,亚硝化的血管紧张素 II 受体拮抗剂,或血管紧张素 II 受体拮抗剂组合 (例如,血管紧张素受体阻断剂 (ARB)+MC-1,该组合称之为 **MC-4262**), β -肾上腺素阻滞剂或亚硝化的 β -肾上腺素阻滞剂,钙通道阻滞剂,或抗血栓药如阿司匹林或亚硝化的阿司匹林。

[0046] 在 CVD 治疗中最为人们熟知且常用化合物是他汀类药物。他汀类药物是抑制 HMG-CoA 还原酶催化 HMG-CoA 转化成甲羟戊酸的化合物,这是胆固醇生物合成路径中的一个决速步骤。类似地,他汀类药物起到了脂蛋白降低剂的作用。他汀类药物的给药显著地降低了血液 LDL 水平,并适当降低血液 TG 水平。另外,已经提到了他汀类药物能够通过改进内皮细胞功能、调节炎性应答、维持斑块稳定性和防止血栓形成而预防 CVD。可以连同本发明中公开的组合物和方法一起使用的他汀类药物的实例包括但不限于,阿托伐他

汀或阿托伐他汀钙（以 **Lipitor®** 或 **Torvast®** 销售；参见，例如，美国专利第 4,681,893 号或第 5,273,995 号）和阿托伐他汀组合物（例如，阿托伐他汀 + 氨氯地平（销售为 **Norvasc®**），该组合物以 **Caduet®** 销售，参见，例如，美国专利第 6,455,574 号；阿托伐他汀 + CP-529414（以 **Torcetrapib®** 销售）；阿托伐他汀 + APA-01；阿托伐他汀 + 依泽替米贝）、西立伐他汀（以 **Lipobay®** 或 **Baycol®** 销售）、弗伐他汀（以 **Lescol®** 销售；美国专利第 4,739,073 号），络伐他汀（以 **Mevacor®** 或 **Altacor®** 销售；参见，例如，美国专利第 4,231,938 号）、络伐他汀组合（例如，络伐他汀 + **Niaspan®**，该组合物以 **Advicor®** 销售）、美伐他汀、匹伐他汀（以 **Livalo®** 或 **Pitava®** 销售）、普伐他汀（以 **Pravachol®**，**Mevalotin®**，**Selektine®**，或 **Lipostat®** 销售；参见，例如，美国专利 4,346,227）、普伐他汀组合物（例如，普伐他汀 + 非诺贝特）、罗苏伐他汀（以 **Crestor®** 销售）、罗苏伐他汀组合物（例如，罗苏伐他汀 + **TriCor®**）、辛伐他汀（以 **Zocor®** 或 **Lipex®** 销售；参见，例如，美国专利第 4,444,784 号；第 4,916,239 号；和第 4,820,850 号）、和辛伐他汀组合物（例如，辛伐他汀 + 依泽替米贝，该组合物以 **Vytorin®** 销售，参见，例如，美国专利第 7,229,982 号；辛伐他汀 + **Niaspan®**，该组合物以 **Simcor®** 销售；辛伐他汀 + MK-0524A，该组合物被称为 MK-0524B），以及以上所列化合物的各种药用盐、溶剂化物、盐、立体异构体、前药衍生物或硝基衍生物。在一些情况下，例如辛伐他汀、他汀类药物的活性形式是在给药后在受治疗者体内形成的代谢物。在其他情况下，他汀类药物以其活性形式给药。

[0047] 磷脂酶 A_2 (PLA_2) 是一族催化磷脂的 sn-2 脂肪酰基酯键水解而产生游离脂肪酸和溶血磷脂如花生四烯酸 (AA) 和溶血磷脂酰胆碱的酶。然后，AA 能够转化为二十碳化合物如前列腺素、白细胞三烯、血栓素和脂氧素，同时溶血磷脂酰胆碱能够代谢成溶血磷脂酸 (LPA) 或血小板活化因子 (PAF)。已经基于一些因素如细胞定位、氨基酸序列、分子质量和酶活性的钙需求将 PLA_2 分类成几组 (Ramoner 2005)。

[0048] 分泌型磷脂酶 A_2 ($sPLA_2$) 是在诱导发炎中其作用的 PLA_2 一种胞外或分泌的亚组。已经在动脉粥样硬化发展的各个阶段都观察到 IIA、IID、IIE、IIF、III、V 和 X 型 $sPLA_2$ 水平升高，并且基于其降解磷脂的能力已经间接表明动脉粥样硬化形成 (Kimura-Matsumoto 2007)。已经发现 IIA 型 $sPLA_2$ 在血管平滑肌细胞和人动脉硬化损伤的泡沫细胞中表达，而这种表达被认为与动脉硬化的发展相关 (Menschikowski 1995 ; Elinder 1997)。表达高水平人类 IIA 型 $sPLA_2$ 的转基因小鼠具有升高的 LDL 水平、降低的 HDL 水平和动脉硬化损伤 (Ivandic 1999 ; Tietge 2000)，并且与正常小鼠相比，当给予高脂肪饮食时会以更高的速率发展为动脉硬化症 (Ivandic 1999)。采用 $sPLA_2$ 的治疗使 LDL 脂蛋白改性，以至于它们对胞外基质蛋白具有更高的亲和力 (Camejo 1998 ; Sartipy 1999 ; Hakala 2001)，导致 LDL 颗粒在动脉壁上滞留增加。另外，还有一些证据认为 $sPLA_2$ 能够使 HDL 改性，从而导致 HDL 分解代谢 (Pruzanski 1998)。已经证明在小鼠体内的 V 型 $sPLA_2$ 表达增加加速了动脉粥样硬化形成，同时也已经证明 V 型 $sPLA_2$ 的缺乏会减少动脉粥样硬化形成 (Rosengren 2006 ; Bostrom 2007)。

[0049] $sPLA_2$ 表达还与 CAD 发展风险增加有关。与对照患者相比，在有 CAD 记录的患者体表内的 $sPLA_2$ 循环系统水平更高，而 IIA 型 $sPLA_2$ 尤其如此 (Kugiyama 1999 ; Liu 2003 ; Boekholdt 2005 ; Chait 2005 ; Hartford 2006)。另外，已经发现更高循环水平的 $sPLA_2$ 提供

了健康人群中发展 CAD 的准确预测的指示信号 (Mallat 2007)。已经示出了 sPLA₂ 活性的测定是患有急性冠状动脉综合症的受治疗者死亡和新发或复发心肌梗死的独立预测信号, 并且比仅测定 IIA 型的浓度提供的预测更为精确 (Mallat 2005)。也有人已经提出, sPLA₂ 在缺血性事件中可能具有有害作用。这主要是基于在梗死的人的心肌坏死中心发现存在有 sPLA₂ 沉积 (Nijmeijer 2002)。

[0050] 正如本文中的公开内容, 给予 sPLA₂ 抑制剂 A-002 (其为 A-001 的前药形式) 在小鼠体内能够降低血浆总胆固醇水平、提高血浆 HDL 水平、并降低动脉粥样硬化斑块和主动脉瘤的形成。在患有 CVD 的人群中, 每日给药 A-002 两次能够降低血清 LDL、LDL 颗粒、小 LDL 颗粒、总胆固醇和 TG 水平。在糖尿病分组人群以及表现出基线 LDL 水平升高的分组人群中已经观察到 LDL 的降低, 同时在代谢综合征的分组人群中也已经观察到 TG 水平的降低。另外, 已经发现给予 A-002 能够降低炎症标志物 sPLA₂、CRP 和 IL-6 的血清水平。出人意料的是, 采用每天 1 次给予 A-002 也获得了类似的结果, 导致 LDL、非-HDL 胆固醇、总胆固醇、小 LDL 颗粒、氧化 LDL、甘油三酯和 ApoB 水平降低以及 LDL 颗粒尺寸增大。另外, 每天 1 次定剂量给予 A-002 防止了在安慰剂组中观察到的 CRP 水平的较大增高。基于本文中公开的实验结果表明, 给予 sPLA₂ 抑制剂降低了小鼠体内的总胆固醇水平、减少了动脉粥样硬化斑块和主动脉瘤的形成, 降低了人体内的总胆固醇、非-HDL 胆固醇、LDL、LDL 颗粒、小 LDL 颗粒、氧化 LDL 颗粒、TG 和 ApoB 的水平, 并增加了人体内的 LDL 颗粒尺寸, 给予治疗有效量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂能够用于治疗 CVD 和与有关的病症 CVD, 例如血脂异常、动脉粥样硬化、代谢综合征、CAD、CHD 和与 CAD 和 CHD 有关的病症。

[0051] 在某些实施方式中, 本发明提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂来治疗需要这种治疗的受治疗者体内的 CVD 和与 CVD 有关的病症的方法。在某些实施方式中, 除其他作用之外, 给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂能够可以使胆固醇水平降低、TG 水平降低、LDL 颗粒尺寸增加和 / 或改善 HDL/LDL 比。因此, 本文中还提供了治疗需要这种治疗的受治疗者的血脂异常的方法。在某些实施方式中, 在这些方法中所使用的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物。在某些实施方式中, 药用前药是 A-002。在某些实施方式中, 给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以导致一种或多种与炎症有关的标志物下降。这种标志物包括但不限于, sPLA₂、CRP 和 IL-6。本发明还提供了包含在本发明中披露的方法中使用的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂的例如用于治疗 CVD、与有关的病症 CVD 和 / 或血脂异常或降低总胆固醇、LDL、非-HDL 胆固醇、LDL 颗粒、小 LDL 颗粒、氧化 LDL、ApoB 和 / 或甘油三酯水平或提高 HDL 水平的组合物。在某些实施方式中, 这些组合物进一步包含一种或多种药用载体。

[0052] 包含在本发明公开的方法中所使用的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂的组合物, 可以以一次为准对受治疗者给药或多次给药。在这些按多次给药这些组合物的实施方式中, 组合物可以在预先确定的特定时间周期内以设定的时间间隔进行给药, 或无限制给予这些组合物或直至达到特定的治疗基准, 例如直到受治疗者表现出胆固醇水平低于指定的阈值。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以按照每天 1 次或多次到每周 1 次、每月 1 次或几个月 1 次来给药。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以按照每天 2 次给药, 而在其它实施方式中一种或多种 sPLA₂ 抑制剂可以按照每天 1 次给药。正如本文中所披露的, 每天 2 次和每天 1 次给予 A-002 均会导致血清脂质水平显著下降。

[0053] 在某些实施方式中,提供包含一种或多种 sPLA₂ 抑制剂的试剂盒。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物,而在某些实施方式中,该药用前药是 A-002。在某些实施方式中,试剂盒提供了用法说明,例如剂量或给药说明。

[0054] 正如本文中所披露的内容,已经证实每日两次给予 A-002 使小鼠体内的胆固醇水平进一步降低以及使接受他汀类药物治疗的人体内的 LDL、LDL 颗粒和小 LDL 颗粒水平下降。类似地,已经证实 A-002 使接受依泽替米贝治疗的人体内的血清 LDL 水平进一步降低。当 A-002 连同他汀类药物一起每天 1 次给药时,获得了类似结果。这些结果表明,给予 sPLA₂ 抑制剂出人意料地导致了接受过用于 CVD 治疗中的另一种化合物如他汀类药物治疗的受治疗者体内的胆固醇水平降低。正如本文中进一步披露的内容,连同他汀类药物一起给予 A-002,导致小鼠体内总胆固醇水平和主动脉损伤形成的出人意料的协同下降,以及人体内 LDL 和小 LDL 颗粒水平出人意料的协同降低。在作为整体的他汀类药物亚群中观察到了在共同给予 A-002 和他汀类药物后产生 LDL 的协同下降作用。另外,尽管对每一种他汀类药物的有限次试验和安慰剂受治疗者进行这种效应的统计分析很复杂,但是协同效应看起来也出现在 A-002 和一般他汀类药物亚群中每一种他汀类药物之间。这些结果表明通过共同给予 A-002 和他汀类药物所产生的 LDL 水平的协同降低并不仅限于某种特定的他汀类药物,而是在所有他汀类药物范围内发生。连同依泽替米贝一起给予 A-002 导致了 LDL 水平的类似协同降低,这表明 A-002 和用于治疗 CVD 的化合物之间的协同效应并不仅限于他汀类药物。因此,本文中提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效剂量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物例如他汀类药物,来治疗需要这种治疗的受治疗者体内的 CVD 和与 CVD 有关的病症的方法,包括血脂异常和动脉粥样硬化。本发明还提供了通过连同用于治疗 CVD 的化合物一起给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂来增加用于治疗 CVD 化合物例如他汀类药物的效力的方法。

[0055] 在某些实施方式中,本文中提供了通过给予治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效剂量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物来治疗需要这种治疗的受治疗者体内的血脂异常症的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物,而在某些实施方式中该药用前药是 A-002。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀和匹伐他汀组成的组,而他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包括依泽替米贝。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种他汀类药物会

导致胆固醇水平降低,而在某些实施方式中胆固醇水平的降低要大于单独给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂或一种或多种他汀类药物后观察到的结果。在某些实施方式中,胆固醇水平的降低是协同性的,意思是这种降低作用大于一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种他汀类药物预期的加和效应。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种他汀类药物,通过降低 LDL 水平、增加 HDL 水平,或者同时低 LDL 水平且增加 HDL 水平,从而导致 HDL/LDL 比得以改善。

[0056] 在某些实施方式中,本文中提供了通过给药治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效剂量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物来治疗需要这种治疗的受治疗者体内的 CVD 或与 CVD 有关的病症的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包括 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物,而在某些实施方式中,该药用前药是 A-002。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀和匹伐他汀组成的组,而他汀类组合药物选自阿托伐他汀+依泽替米贝、阿托伐他汀+氨氯地平、阿托伐他汀+CP-529414、阿托伐他汀+APA-01、辛伐他汀+依泽替米贝、辛伐他汀+缓释烟酸、辛伐他汀+MK-0524A、络伐他汀+缓释烟酸、罗苏伐他汀+非诺贝特、普伐他汀+非诺贝特和他汀类药物+TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包括选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包括依泽替米贝。在某些实施方式中,CVD 或与 CVD 相关的病症的治疗可以与胆固醇水平的降低有关。然而,在其他实施方式中,某些形式的 CVD 的治疗与胆固醇水平伴随降低无关。例如,sPLA₂ 抑制剂和他汀类药物的给药可以导致动脉粥样硬化斑块的形成减少,而没有经由诸如发炎之类的抑制作用的机制发生胆固醇水平的可测量降低。在这些实施方式中,CVD 的治疗可以与一种或多种炎性标志物例如 sPLA₂、CRP 和 / 或 IL-6 水平的降低相关。在某些实施方式中,给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种他汀类药物的组合,比单独给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂或他汀类药物产生了更大程度的治疗效力。在某些实施方式中,治疗效力程度是协同性的,意思是治疗的效力程度大于一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种他汀类药物的加和效力。

[0057] 在某些实施方式中,本文中提供了通过连同用于治疗 CVD 的化合物一起给予一种或多种 sPLA₂ 抑制剂以提高用于治疗 CVD 化合物的效力的方法。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物,而在某些实施方式中,该药用前药是 A-002。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀和匹伐他汀组成的组,而他汀类组合药物选自阿托伐他汀+依泽替米贝、阿托伐他汀+氨氯地平、阿托伐他汀+CP-529414、阿托伐他汀+APA-01、辛伐他汀+依泽替米贝、辛伐他汀+缓释烟酸、辛伐他汀+MK-0524A、络伐他汀+缓释烟酸、罗苏伐他汀+非诺

贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中, 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。在某些实施方式中, 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包括依泽替米贝。本文中所使用的用于治疗 CVD 的化合物的效力增加是指, 该化合物治疗效果的增加, 获得特定治疗效果的所需的化合物的剂量减少, 或者是这两种情况的组合。例如, 本文中所使用的他汀类药物效力的增加可以是指给予特定剂量的他汀类药物后 LDL 水平发生了较大下降, 产生特定的 LDL 水平下降的所需他汀类药物的剂量减少, 或者是这两种情况的组合。

[0058] 类似地, 在某些实施方式中, 提供了通过给予一种或多种用于治疗 CVD 的化合物而提高 sPLA₂ 抑制剂的效力的方法。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物, 而在某些实施方式中, 该药用前药是 A-002。在某些实施方式中, 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中, 一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀和匹伐他汀组成的组, 而他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中, 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。在某些实施方式中, 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含依泽替米贝。

[0059] 在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物例如一种或多种他汀类药物, 可以单独给药, 即作为独立的组合物对受治疗者给药。在这些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以同时给药或按序给药。另外, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以以不同的次数给药, 且一种化合物可以比另一种化合物给药更频繁。在某些实施方式中, 其中的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物是他汀类药物且其中 sPLA₂ 抑制剂和 / 或他汀类药物多次给药时, 一者或两者都可以按照每天 1 次或多次到每周 1 次, 每月 1 次, 或每几个月 1 次给药。在某些优选实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和 / 或他汀类药物可以每天给药 2 次, 而在其他的优选实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和 / 或他汀类药物可以每天 1 次给药。

[0060] 在某些实施方式中, 提供了包含一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物的试剂盒。在某些实施方式中, 一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物, 而在某些实施方式中, 该药用前药是 A-002。在某些实施方式中, 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他

汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀和匹伐他汀组成的组,而他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。在试剂盒中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物可以被分成单独的格。例如,试剂盒可以包括多个瓶或包,其中每瓶或每包包含一种或多种 sPLA₂ 抑制剂或一种或多种用于治疗 CVD 的化合物。在其他实施方式中,该一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物装在一个未分隔的容器内。在某些实施方式中,试剂盒提供用法说明,如剂量或给药说明。

[0061] 在某些实施方式中,提供了包含治疗有效剂量的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和治疗有效剂量的一种或多种用于治疗 CVD 的化合物的药用组合物。在某些实施方式中,一种或多种 sPLA₂ 抑制剂包含 A-001 或 A-001 的药用前药、盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物,而在某些实施方式中,该药用前药是 A-002。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含一种或多种他汀类药物或他汀类组合药物。在某些实施方式中,一种或多种他汀类药物选自阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、弗伐他汀、美伐他汀和匹伐他汀组成的组,而他汀类组合药物选自阿托伐他汀 + 依泽替米贝、阿托伐他汀 + 氨氯地平、阿托伐他汀 + CP-529414、阿托伐他汀 + APA-01、辛伐他汀 + 依泽替米贝、辛伐他汀 + 缓释烟酸、辛伐他汀 + MK-0524A、络伐他汀 + 缓释烟酸、罗苏伐他汀 + 非诺贝特、普伐他汀 + 非诺贝特和他汀类药物 + TAK-457 组成的组。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含选自胆酸螯合剂、贝特类药物、烟酸或烟酸衍生物、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β -肾上腺素阻滞剂、钙通道阻滞剂和抗血栓药组成的组中的一种或多种非他汀类化合物。在某些实施方式中,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物包含依泽替米贝。

[0062] 包含一种或多种 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物,例如一种或多种他汀类药物的药物组合物,可以以 1 次为准对受治疗者给药或多次给药。在这些实施方式中,其中当组合物多次给药时,组合物可以在预先确定的特定时间周期内以设定的时间间隔进行给药,或无限地给予这些组合物或直至达到特定的治疗基准,诸如例如直到受治疗者表现出胆固醇水平、甘油三酯水平或炎性标志物水平低于指定的阈值。在某些实施方式中,组合物可以按照每天 1 次或多次到每周 1 次,每月 1 次或几个月 1 次进行给药。在某些实施方式中,组合物每天给药 1 次或 2 次。

[0063] 包含如本文中所披露的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂,一种或多种用于治疗 CVD 的化合物,或一种或多种 sPLA₂ 抑制剂 + 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物的药物组合物,可以通过本领域的任何已知的给药途径向受治疗者递送,包括但不限于口服、气雾剂、经肠的、

经鼻的、经眼的、非经肠的或经皮肤的（例如，局部施用霜剂或软膏剂、贴剂）。“非经肠的”是指给药途径一般与注射有关，包括眶下的、浸渍、动脉内的、囊内的，心内的、皮内的、肌内的、腹膜内的、肺内的、脊柱内的、胸骨内的、椎管内的、子宫内的、静脉内的、蛛网膜下的、囊下的、皮下的、经粘膜的或经气管的。正如本文中所公开的 sPLA₂ 抑制剂、他汀类药物或组合的 sPLA₂ 抑制剂和他汀类药物组合物可以以任何药用形式给药，包括例如以固体、液体溶液、混悬液、乳液、分散液、胶束或脂质体。注射制剂可以包括注射备用的无菌溶液、无菌干燥可溶产品，如使用前随时与溶剂混合的冻干粉末，包括皮下片剂、无菌混悬液，使用前随时与赋形剂混合的无菌干燥不可溶产品，以及无菌乳液。溶液可以是水溶液或非水溶液。在某些实施方式中，组合物可以包含一种或多种药用载体或可以连同一种或多种药用载体一起给药。

[0064] 在某些实施方式中，包含如本文中所披露的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂，一种或多种用于治疗 CVD 的化合物，或一种或多种 sPLA₂ 抑制剂 + 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物药用组合物可以形成口服剂量单位，例如片剂、丸剂或胶囊剂。这种口服剂量单位可以包含活性成分（例如，A-002 和一种或多种他汀类药物）和一种或多种药用载体。如本文中所披露的内容，这样的口服剂量单位的可行性通过生产一批次含 A-002 和辛伐他汀作为活性成分的片剂得以证实。每一片采用 250mg A-002 和 40mg 的辛伐他汀配制而成。在片剂配制中所使用的药用载体包括无水乳糖、一水合乳糖 (lactosefast flo)，以及作为稀释剂的微晶纤维素、作为粘合剂的羟丙基纤维素、作为崩解剂的交联羧甲基纤维素钠、作为抗氧化剂的丁基化羟基苯甲醚、作为润滑剂的硬脂酸镁和作为表面活性剂的聚山梨醇酯 80。当配制成片剂时使用水作为溶剂。最后得到的片剂根据 HPLC 分析测定含有高浓度的两种活性成分，这表明 sPLA₂ 抑制剂和一种或多种用于治疗 CVD 的化合物，例如一种或多种他汀类药物，可以配制成单一口服剂量单位。本文中所披露的特定片剂制剂仅仅提供作为举例。本领域的普通技术人员了解，在制剂中所使用的治疗用载体可以是不同的，而这种变体在本领域中是常规的。类似地，活性成分也可以是不同的。正如本文中所披露的内容，与各种他汀类药物联合给药 A-002 会导致血清脂质水平的协同降低。因此，在某些实施方式中，A-002 可以与本领域内已知的任何他汀类药物，包括但不限于阿托伐他汀或阿托伐他汀钙、西立伐他汀、弗伐他汀、络伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀和 / 或辛伐他汀组合。在某些实施方式中，口服剂量单位可以包含包覆活性成分和药用载体的涂层。

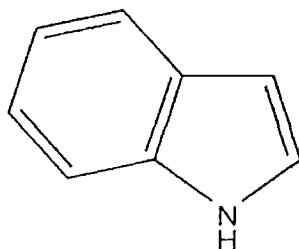
[0065] 在某些实施方式中，包含如本文中所公开的一种或多种 sPLA₂ 抑制剂，一种或多种用于治疗 CVD 的化合物，或一种或多种 sPLA₂ 抑制剂 + 一种或多种用于治疗 CVD 的化合物的药物组合物可以经由随时间释放的递送载体，例如随时间释放口服剂量单位来给药。本文中所使用的“时间控释载体”是指给药后在某一时间或给药后一段时期内释放活性成分（例如，A-002 和一种或多种他汀类药物）而不是一旦给药就立即释放活性成分的任何递送载体。时间控释可以通过在给药后使载体上涂层在设定时间范围内溶解而获得。在某些实施方式中，时间控释载体可以包含多层活性成分与多层涂层交替的多层形式，以使得随着每一层涂层溶解时而释放一定量的活性成分。在其他实施方式中，sPLA₂ 抑制剂、他汀类药物或组合的 sPLA₂ 抑制剂和他汀类药物组合物可以经由立即释放递送载体给药。

[0066] 可以对于每一种化合物分别地决定本发明中公开的方法或组合物中所使用的 sPLA₂ 抑制剂或用于治疗 CVD 的化合物的治疗有效剂量。例如，他汀类药物或他汀类组合药

物可以进行给药或以本领域众所周知降低胆固醇水平的剂量包含在药物组合物中进行给药。本领域的技术人员将会认知到,在这些实施方式中,其中一种或多种用于治疗 CVD 的化合物在单一组合物中与一种或多种 sPLA₂ 抑制剂进行组合给药时,由于例如该化合物与一种或多种 sPLA₂ 抑制剂之间的相互作用,构成治疗有效剂量的用于治疗 CVD 的化合物用量或许不同于单独给药时构成治疗有效剂量的化合物用量。例如,组合疗法中所使用的他汀类药物的有效剂量可以低于单独给药他汀类药物时的标准剂量。在这种情况下,本领域的技术人员将能够采用本领域众所周知的方法易于确定组合疗法的组合物的治疗有效剂量。在某些实施方式中,单独使用或组合使用一种或多种用于治疗 CVD 的化合物的治疗有效剂量的 sPLA₂ 抑制剂可以为约 5mg/ 剂量至约 10000mg/ 剂量。在某些实施方式中,sPLA₂ 抑制剂的治疗有效剂量可以为约 25mg/ 剂量至约 5000mg/ 剂量,而在某些实施方式中,治疗有效剂量可以为约 50mg/ 剂量至约 500mg/ 剂量。

[0067] 在某些实施方式中,如在本文中所披露的组合物和方法中所使用的 sPLA₂ 抑制剂可以是吲哚基的 sPLA₂ 抑制剂,意指该化合物含有包含以下结构的吲哚核:

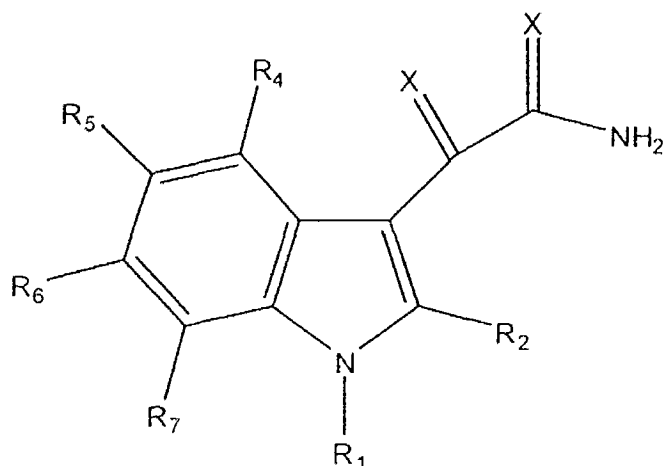
[0068]



[0069] 各种吲哚基的 sPLA₂ 抑制剂在本领域中是已知的。例如,可以与本发明结合使用的吲哚基 sPLA₂ 抑制剂包括但不限于,在美国专利第 5,654,326 号 (Bach);第 5,733,923 号 (Bach);第 5,919,810 号 (Bach);第 5,919,943 号 (Bach);第 6,175,021 号 (Bach);第 6,177,440 号 (Bach);第 6,274,578 号 (Denney);和第 6,433,001 号 (Bach) 中所列出的那些,这些专利的全部公开内容结合于此作为参考。制备吲哚基 sPLA₂ 抑制剂的方法列于,例如美国专利第 5,986,106 号 (Khau);第 6,265,591 号 (Anderson);和第 6,380,397 号 (Anderson) 中,这些专利的全部披露内容结合于本文作为参考。在本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂可以采用这些合成方法来生产,或采用本领域已知的任何其他合成方法来生产。在某些实施方式中,本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂可以是 IIA 型、V 型和 / 或 X 型 sPLA₂ 抑制剂。吲哚基 sPLA₂ 抑制剂的各种实例如下。这些实例仅仅作为举例说明可以结合本发明使用的抑制剂类型而提供,因而并不意味着仅限于此。本领域普通技术人员知晓,可以使用各种其他吲哚基 sPLA₂ 抑制剂。

[0070] 在某些实施方式中,本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂是具有以下结构的 1H-吲哚-3-乙醛酰胺:

[0071]



[0072] 其中：

[0073] X 各自独立地是氧或硫；

[0074] R₁ 选自由 (a)、(b) 和 (c) 组成的组，其中：

[0075] (a) 是 C₇-C₂₀ 烷基、C₇-C₂₀ 烯基、C₇-C₂₀ 炔基、碳环基或杂环基；

[0076] (b) 是用一种或多种独立地选自无位阻 (non-interfering) 取代基取代的 (a) 中一员；和

[0077] (c) 是基团 -(L)-R₈₀，其中 -(L)- 是 1 至 12 个选自碳、氢、氧、氮和硫原子的二价连接基团，其中在 -(L)- 中的原子组合选自由 (i) 仅碳和氢，(ii) 仅硫，(iii) 仅氧，(iv) 仅氮和氢，(v) 仅碳、氢和硫，和 (vi) 仅碳、氢和氧组成的组；且其中 R₈₀ 选自 (a) 或 (b)；

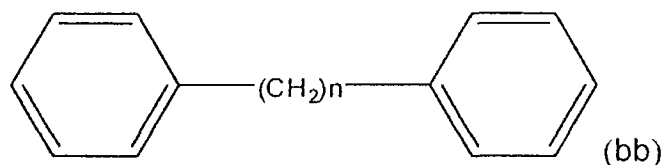
[0078] R₂ 是氢、卤素、C₁-C₃ 烷基，C₃-C₄ 环烷基，C₃-C₄ 环烯基，-O-(C₁-C₂ 烷基)，-S-(C₁-C₂ 烷基)，或除氢之外总共具有 1 至 3 个原子的无位阻取代基；

[0079] R₄ 和 R₅ 独立地选自由氢、无位阻取代基和 -(L_a)-(酸性基团) 组成的组，其中 -(L_a)- 是具有 1 至 4 个酸性连接子 (acid linker) 长度的酸性连接子；条件是 R₄ 和 R₅ 至少之一必须是 -(L_a)-(酸性基团)；

[0080] R₆ 和 R₇ 每一个独立地选自氢、无位阻取代基、碳环基、无位阻取代基取代的碳环基、杂环基和无位阻取代基取代的杂环基；

[0081] 条件是针对基团 R₁、R₆ 和 R₇ 中的任一者，碳环基选自由环烷基、环烯基、苯基、萘基、降冰片基 (norbornanyl)、双环庚二烯基、甲苯基、二甲苯基、茚基、茛基、联三苯基、二苯基亚乙基、苯基-环己烯基、苊基和蒽基、联苯基、联苄基 (bibenzyl) 和由结构式 (bb) 表示的有关联苄基的同系物组成的组；

[0082]



[0083] 其中 n 是 1 至 8 的整数，条件是针对基团 R₁、R₆ 和 R₇ 中的任一种，杂环基选自由吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、苯基咪唑基、三唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、呋喃基、9H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶基、氮杂吡啶基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基、二苯并噻吩基、吡唑基、咪唑 (1,2-A) 吡啶基、苯并三唑基、氨基苯甲基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并三唑基、嘌呤基、吡啶基、联吡啶基、苯基吡啶基、苄基吡

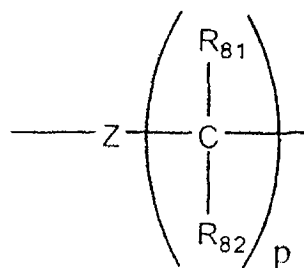
啉基、嘧啉基、苯基嘧啉基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基和喹噁啉基组成的组；和

[0084] 条件是对 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 ，无位阻取代基选自由 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_7 - C_{12} 烷芳基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_2 - C_6 炔氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷氧基 (alkoxyalkyloxy)、 C_2 - C_{12} 烷基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_2 - C_{12} 烷基硫代羰基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_2 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、苄氧基、苯氧基、苯硫基、 $-(CONHSO_2R)$ 、 $-CHO$ 、氨基、脒基、溴、氨甲酰基、羧基、烷氧羰基、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、氯、氰基、氰基胍基、氟、胍基、酰肼、胍基、酰肼基、羟基、羟氨基、碘、硝基、膦酰基、 $-SO_3H$ 、硫代缩醛、硫代羰基和 C_1 - C_6 羰基组成的组，其中 n 为 1 至 8；

[0085] 以及它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物、互变异构体或光学异构体。

[0086] 在某些实施方式中， $-(L)-$ 具有下式的结构：

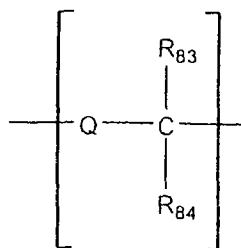
[0087]



[0088] 其中 R_{81} 和 R_{82} 每一个独立地选自由氢、 C_1 - C_{10} 烷基、羧基、烷氧羰基和卤原子组成的组； p 是 1 至 5 的整数；而 Z 选自由键、 $-(CH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$ 组成的组。

[0089] 在某些实施方式中，其中 R_4 是 $-(L_a)-$ (酸性基团)，酸性连接子 $-(L_a)-$ 具有下式的结构：

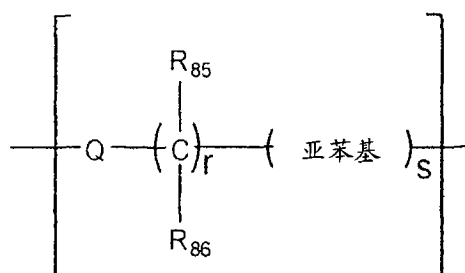
[0090]



[0091] 其中 Q 选自由 $-(CH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$ 组成的组；而 R_{83} 和 R_{84} 每一个独立地选自由氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷芳基、 C_1 - C_{10} 芳烷基、羟基和卤素组成的组。

[0092] 在某些实施方式中，其中 R_5 是 $-(L_a)-$ (酸性基团)，酸性连接子 $-(L_a)-$ 具有下式的结构：

[0093]

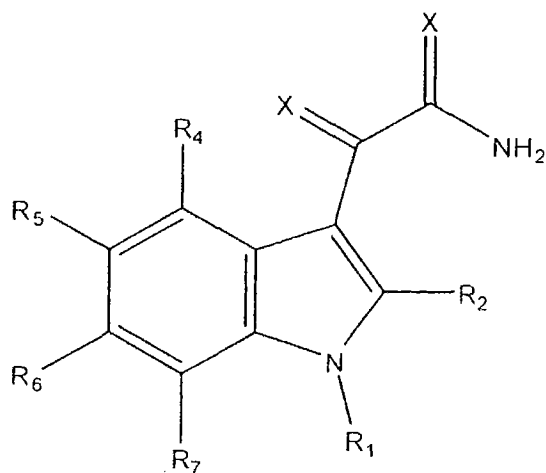


[0094] 其中 r 是 2 至 7 的整数； s 为 0 或 1； Q 选自由 $-(CH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$ 组成的组；而 R_{85} 和 R_{86} 每一个独立地选自由氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷芳基、 C_1 - C_{10} 芳烷基、羧基、烷氧羰基和卤素组成的组。

[0095] 在某些实施方式中，在本发明中所使用的化合物 1H- 吡啶 -3- 乙醛酰胺选自由以下化合物组成的组：((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；[[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧]乙酸甲酯；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；dl-2-((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)丙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-3-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-4-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((2,6-二氯苯基)甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-(4-氟苯基)甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-((1-萘基)甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((3-氯苯基)甲基)-2-乙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-乙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-丙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-环丙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-环丙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸；和 4-((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-5-基)氧)丁酸，或它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物、互变异构体、或光学异构体。

[0096] 在某些实施方式中，在本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂是具有以下结构的 1H- 吡啶 -3- 乙醛酰胺化合物：

[0097]

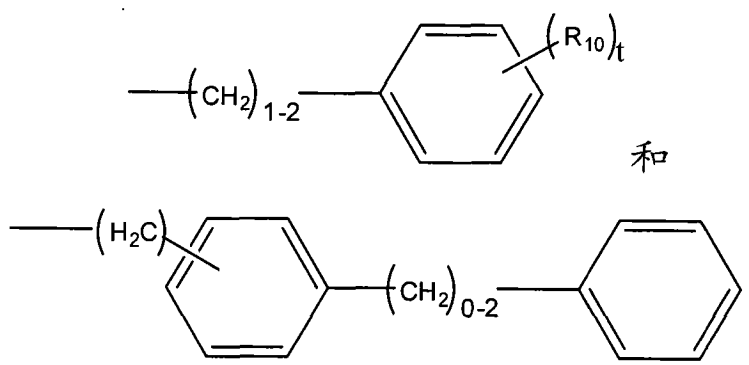


[0098] 其中：

[0099] 两个 X 都是氧；

[0100] R_1 选自由以下基团组成的组：

[0101]

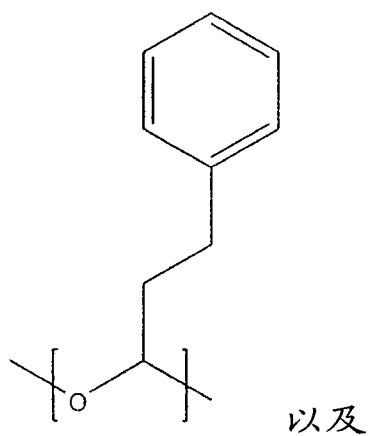
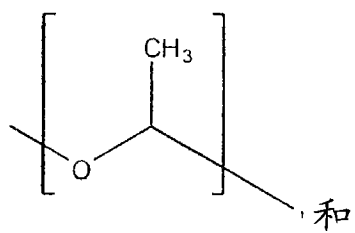
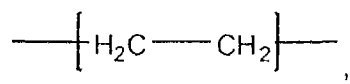
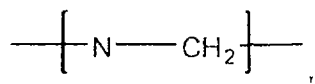
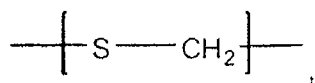
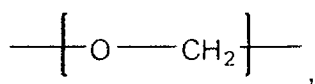


[0102] 其中， R_{10} 是独立地选自卤素、 C_1-C_{10} 烷氧基、 $-S-(C_1-C_{10})$ 烷基) 和 C_1-C_{10} 卤代烷基的基团，而 t 是 0 至 5 的整数；

[0103] R_2 选自由卤素、环丙基、甲基、乙基和丙基组成的组；

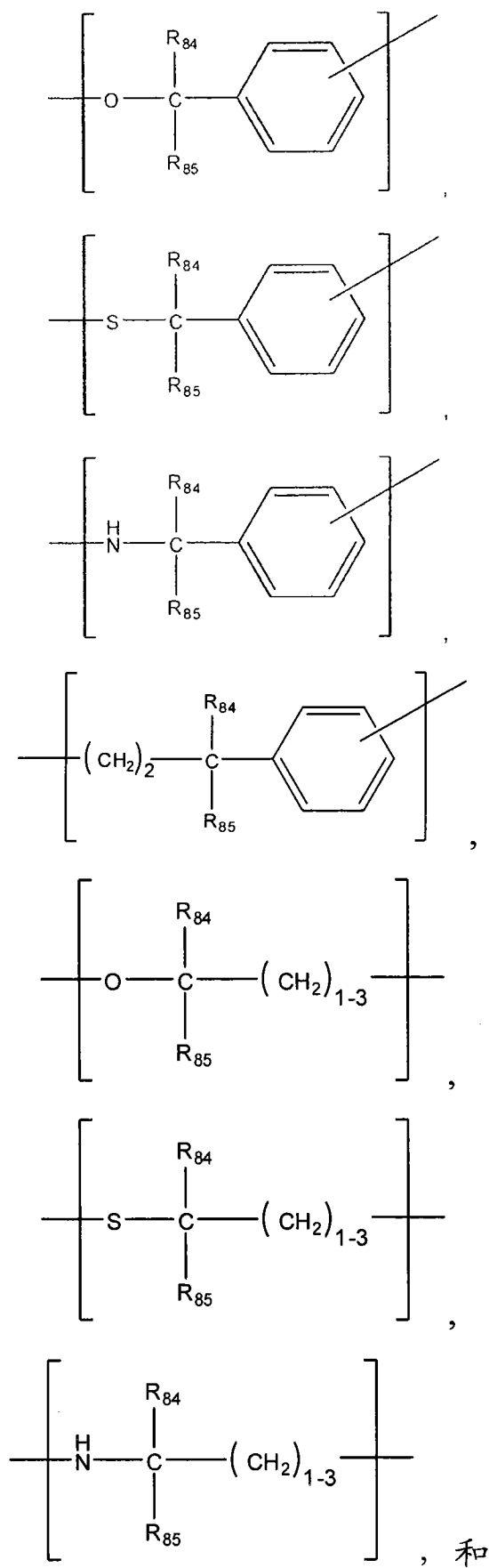
[0104] R_4 和 R_5 独立地选自由氢、无位阻取代基和 $-(L_a)-($ 酸性基团) 组成的组，其中 $-(L_a)-$ 是酸性连接子；条件是 R_4 的该酸性连接子 $-(L_a)-$ 选自由以下基团组成的组：

[0105]

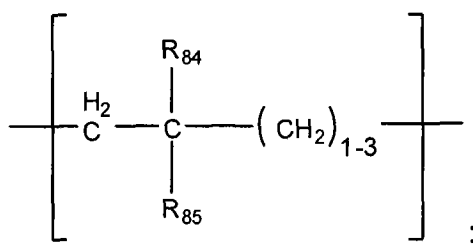


[0106] 条件是 R_5 的酸性连接子 $-(L_a)-$ 选自由以下基团组成的组：

[0107]



[0108]



[0109] 其中, R_{84} 和 R_{85} 每一个独立地选自由氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷芳基、 C_1 - C_{10} 芳烷基、羧基、烷氧羰基和卤素组成的组;条件是 R_4 和 R_5 中的至少一个必须是 $-(L_a)-$ (酸性基团), 且 R_4 或 R_5 的 $-(L_a)-$ (酸性基团) 上的 (酸性基团) 选自 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

[0110] R_6 和 R_7 每一个独立地选自由氢和无位阻取代基组成的组, 而无位阻取代基选自由以下基团组成的组: C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_7 - C_{12} 烷芳基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_2 - C_6 炔氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_{12} 烷基硫代羰基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_2 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、苄氧基、苯氧基、苯硫基、 $-(\text{CONHSO}_2\text{R})$ 、 $-\text{CHO}$ 、氨基、脒基、溴、氨甲酰基、羧基、烷氧羰基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ 、氯、氰基、氰基胍基、氟、胍基、酰肼、肼基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘、硝基、膦酰基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、硫代缩醛、硫代羰基和 C_1 - C_6 羰基;其中 n 为 1 至 8;

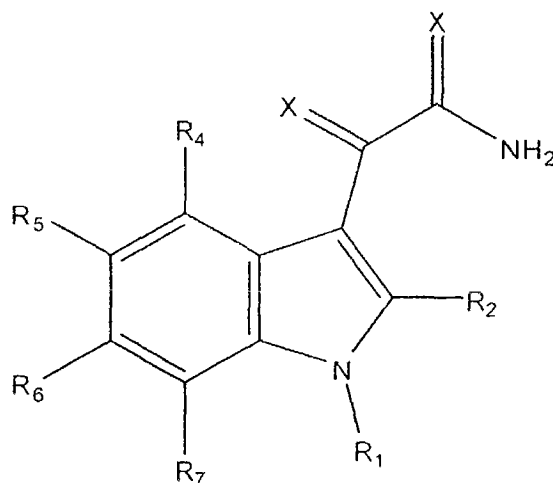
[0111] 以及它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物、互变异构体、或光学异构体。

[0112] 在某些实施方式中, 本发明中所使用的化合物 1H- 吡啶 -3- 乙醛酰胺选自由以下化合物组成的组: ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯; dl-2-((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)丙酸; dl-2-((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)丙酸甲酯; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-3-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-3-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-4-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-4-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((2,6-二氯苯基)甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((2,6-二氯苯基)甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-(4-氟苯基)甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-(4-氟苯基)甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-((1-萘基)甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸; ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-((1-萘基)甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯;

基)-2-甲基-1-((1-萘基)甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((3-氯苯基)甲基)-2-乙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((3-氯苯基)甲基)-2-乙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-乙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-乙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-丙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-丙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-环丙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-环丙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-环丙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸;((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-1-((1,1'-二苯基)-2-基甲基)-2-环丙基-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸甲酯;4-((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-5-基)氧)丁酸;4-((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-5-基)氧)丁酸叔丁酯,或它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物、互变异构体、或光学异构体。

[0113] 在某些实施方式中,本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂是具有以下结构的 1H-吡啶-3-乙醛酰胺化合物:

[0114]



[0115] 其中:

[0116] 每一个 X 独立地是氧或硫;

[0117] R₁ 选自基团 (a)、(b) 和 (c), 其中:

[0118] (a) 是 C₇-C₂₀ 烷基、C₇-C₂₀ 烯基、C₇-C₂₀ 炔基、碳环基、或杂环基;

[0119] (b) 是用一种或多种独立选择的无位阻取代基取代的 (a) 中一员;以及

[0120] (c) 是基团 -(L)-R₈₀, 其中 -(L)- 是选自碳、氢、氧、氮和硫中的 1 至 12 个原子的二价连接基团;其中在 -(L)- 中的原子的组合选自由 (i) 仅碳和氢, (ii) 仅硫, (iii) 仅氧, (iv) 仅氮和氢, (v) 仅碳、氢和硫, 和 (vi) 仅碳、氢和氧组成的组;而其中 R₈₀ 选自 (a) 或 (b) 的基团;

[0121] R₂ 选自由氢、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基、C₃-C₄ 环烯基、-O-(C₁-C₂ 烷

基)、 $-S-(C_1-C_2 \text{ 烷基})$ 和除氢之外总共 1~3 个原子的无位阻取代基组成的组；

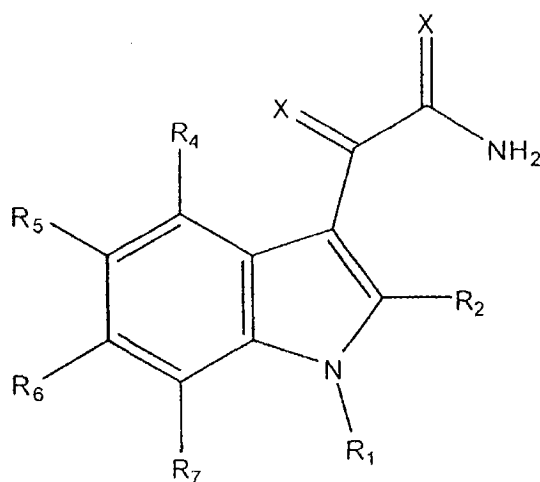
[0122] R_4 和 R_5 独立地选自由氢、无位阻取代基和基团 $-(L_a)-$ (酸性基团) 组成的组, 其中 $-(L_a)-$ 是具有 1 至 4 个酸性连接子长度的酸性连接子; 条件是 R_4 和 R_5 中的至少一个是 $-(L_a)-$ (酸性基团);

[0123] R_6 和 R_7 每一个独立地选自由氢、无位阻取代基、碳环基、用无位阻取代基取代的碳环基、杂环基和用无位阻取代基取代的杂环基组成的组;

[0124] 及它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消化合物、互变异构体、或光学异构体。

[0125] 在某些实施方式中, 本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂是具有以下结构的 1H- 吲哚-3- 乙醛酰胺化合物的甲酯前药衍生物:

[0126]

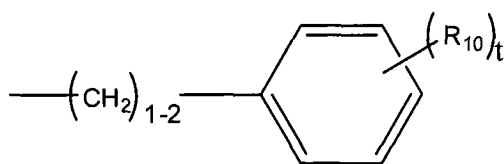


[0127] 其中:

[0128] 两个 X 都是氧;

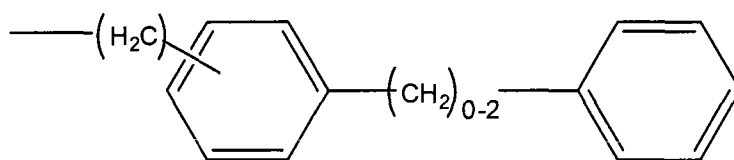
[0129] R_1 选自由以下基团组成的组:

[0130]



和

[0131]

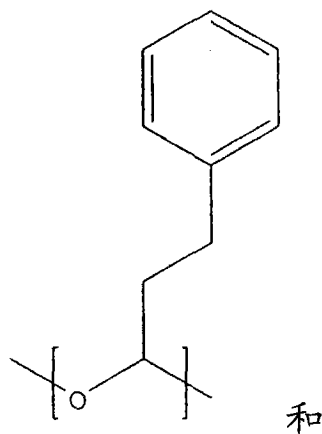
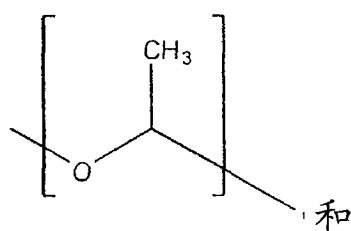
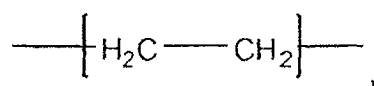
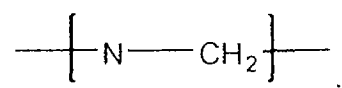
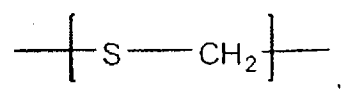
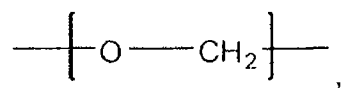


[0132] 其中 R_{10} 为独立地选自卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 $-S-(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 和 C_1-C_{10} 卤代烷基的基团, 而 t 为 0 至 5 的整数;

[0133] R_2 选自由卤素、环丙基、甲基、乙基和丙基组成的组;

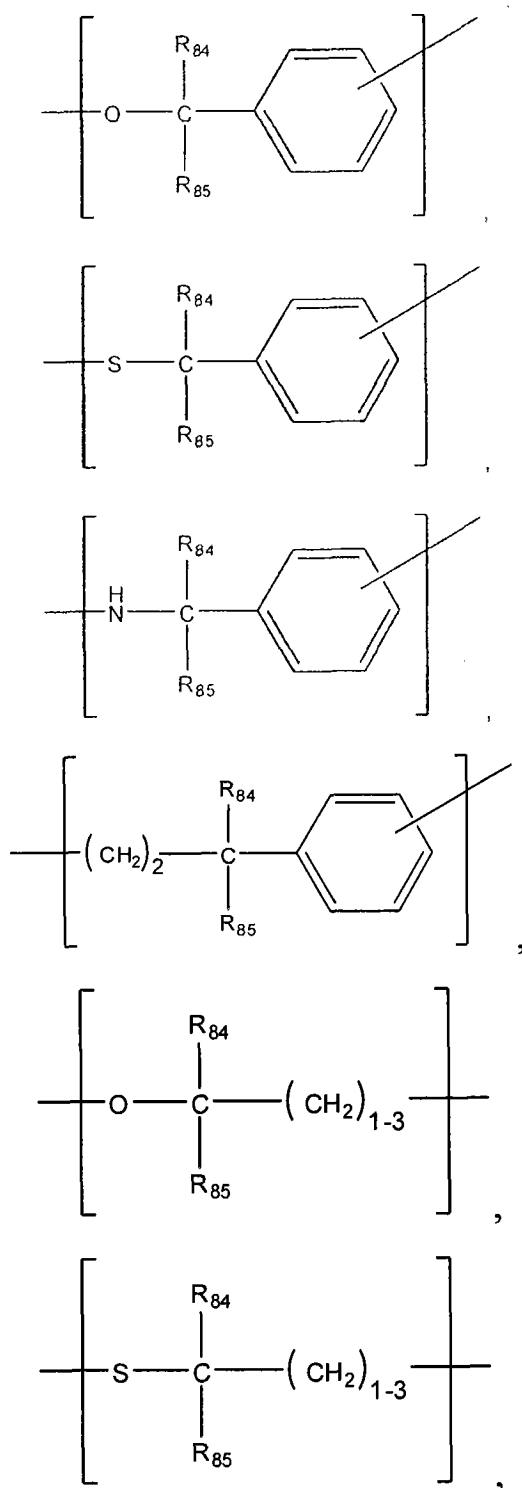
[0134] R_4 和 R_5 独立地选自由氢、无位阻取代基和 $-(L_a)-$ (酸性基团) 组成的组, 其中 $-(L_a)-$ 是酸性连接子; 条件是 R_4 的该酸性连接子 $-(L_a)-$ 选自由以下基团组成的组:

[0135]

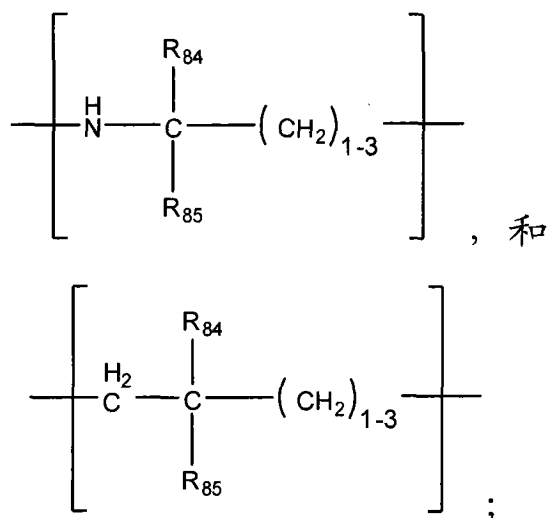


[0136] 条件是 R_5 的酸性连接子 $-(L_a)-$ 选自由以下基团组成的组：

[0137]



[0138]



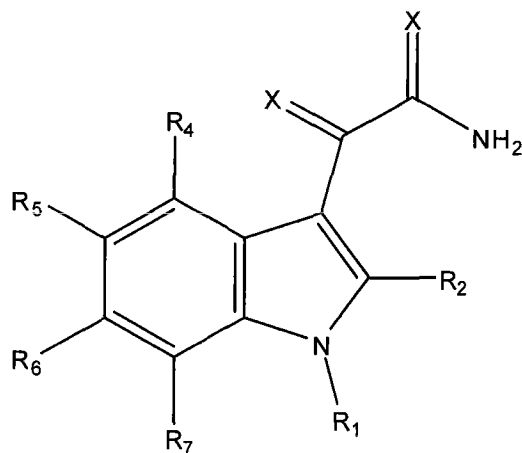
[0139] 其中, R_{84} 和 R_{85} 每一个独立地选自由氢、 C_1 - C_{10} 烷基, 芳基, C_1 - C_{10} 烷芳基、 C_1 - C_{10} 芳烷基、羧基、烷氧羰基和卤素组成的组; 条件是 R_4 和 R_5 中至少一个必须为 $-(\text{L}_a)-$ (酸性基团), 而 R_4 或 R_5 的 $-(\text{L}_a)-$ (酸性基团) 上的 (酸性基团) 选自 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

[0140] R_6 和 R_7 每一个独立地选自由氢和无位阻取代基组成的组, 而无位阻取代基选自由以下基团组成的组: C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_7 - C_{12} 烷芳基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_2 - C_6 炔氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_{12} 烷基硫代羰基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_2 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、苄氧基、苯氧基、苯硫基、 $-(\text{CONHSO}_2\text{R})$ 、 $-\text{CHO}$ 、氨基、脒基、溴、氨甲酰基、羧基、烷氧羰基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ 、氯、氰基、氰基胍基、氟、胍基、酰肼、胼基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘、硝基、膦酰基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、硫代缩醛、硫代羰基和 C_1 - C_6 羰基; 其中 n 为 1 至 8;

[0141] 及它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物, 互变异构体、或光学异构体。

[0142] 在某些实施方式中, 本文中所使用的 sPLA₂ 抑制剂是具有以下结构的 1H-吲哚-3-乙醛酰胺化合物的 (酰氧基) 烷基酯前药衍生物:

[0143]

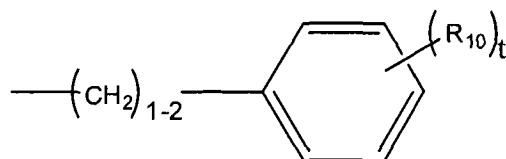


[0144] 其中:

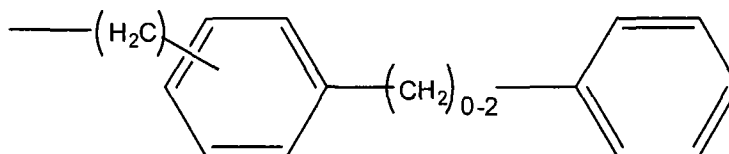
[0145] 两 X 都是氧；

[0146] R_1 选自由以下基团组成的组：

[0147]



和

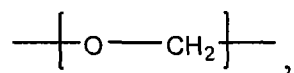


[0148] 其中, R_{10} 为独立地选自卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 $-S-(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 和 C_1-C_{10} 卤代烷基的基团, 而 t 为 0 至 5 的整数；

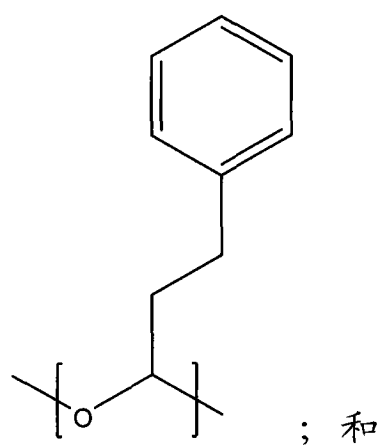
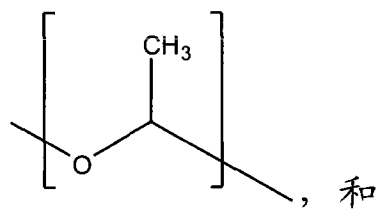
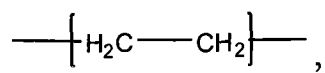
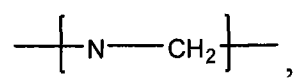
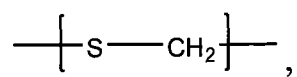
[0149] R_2 选自由卤素、环丙基、甲基、乙基和丙基组成的组；

[0150] R_4 和 R_5 独立地选自由氢、无位阻取代基和 $-(L_a)-$ (酸性基团) 组成的组, 其中 $-(L_a)-$ 是酸性连接子；条件是 R_4 的该酸性连接子 $-(L_a)-$ 选自由以下基团组成的组：

[0151]

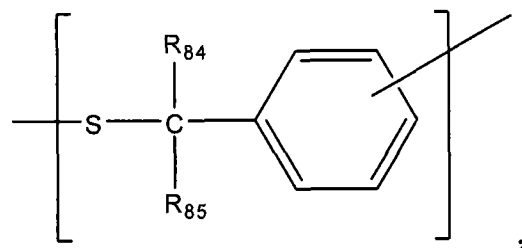
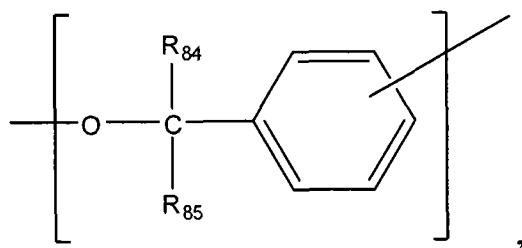


[0152]

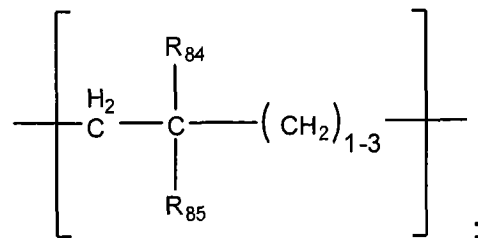
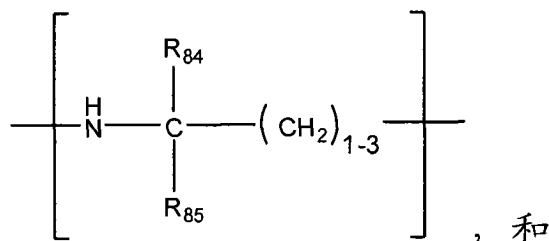
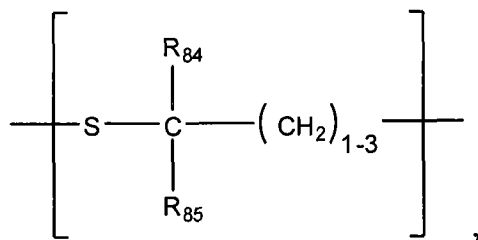
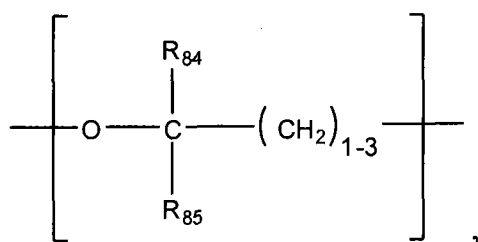
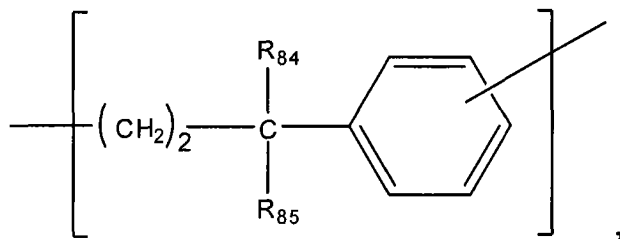
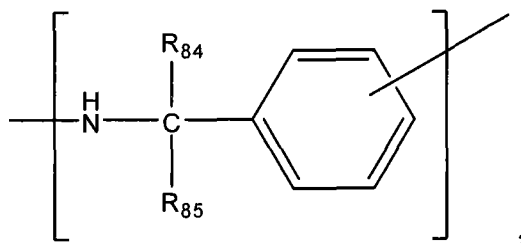


[0153] 条件是 R_5 的酸性连接子 $-(L_a)-$ 选自由以下基团组成的组：

[0154]



[0155]



[0156] 其中, R_{84} 和 R_{85} 每一个独立地选自由氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 芳烷基、羧基、烷氧羰基和卤素组成的组;条件是 R_4 和 R_5 中至少一个必须为 $-(\text{L}_a)-$ (酸性基团), 而 R_4 或 R_5 的 $-(\text{L}_a)-$ (酸性基团) 上的 (酸性基团) 选自 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

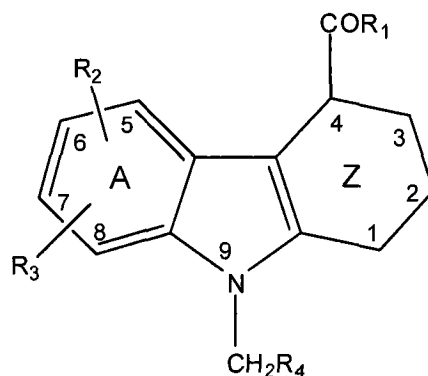
[0157] R_6 和 R_7 每一个独立地选自由氢和无位阻取代基组成的组, 而无位阻取代基选自由以下基团组成的组: $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 芳烷基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 烷芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$

环烷基、 C_3-C_8 环烯基、苯基、甲基、二甲基、联苯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷氧基、 C_2-C_{12} 烷基羰基、 C_2-C_{12} 烷基羰基氨基、 C_2-C_{12} 烷氧基氨基、 C_2-C_{12} 烷氧基氨基羰基、 C_2-C_{12} 烷基氨基、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_2-C_{12} 烷基硫代羰基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_2-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基、 C_2-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、苄氧基、苯氧基、苯硫基、 $-(CONHSO_2R)$ 、 $-CHO$ 、氨基、脒基、溴、氨甲酰基、羧基、烷氧羰基、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、氯、氰基、氰基胍基、氟、胍基、酰肼、胍基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘、硝基、膦酰基、 $-SO_3H$ 、硫代缩醛、硫代羰基和 C_1-C_6 羰基；其中 n 为 1 至 8；

[0158] 及它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物、互变异构体、或光学异构体。

[0159] 在某些实施方式中，本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂是具有以下结构的取代的三环化合物：

[0160]



[0161] 其中：

[0162] R_1 选自自由 $-NHNH_2$ 和 $-NH_2$ 组成的组；

[0163] R_2 选自自由 $-OH$ 和 $-O(CH_2)_mR_5$ 组成的组；其中 R_5 选自自由 H 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、四唑基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2R_{15}$ 、 $-CONHSO_2R_{15}$ 、苯基、 $-CO_2H$ 或 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 取代的苯基和

[0164] $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}P(R_6R_7) \end{array}$ 组成的组；

[0165] 其中 R_6 和 R_7 每一个独立地选自自由 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 组成的组； R_{15} 选自自由 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-CF_3$ 组成的组；且 m 为 1 至 3；

[0166] R_3 选自自由 H 、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、卤素、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、苯基、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 苯基、由 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、卤素或 $-CF_3$ 取代的苯基、 $-CH_2OSi(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、呋喃基、苯硫基、 $-(C_1-C_6 \text{ 羟基烷基})$ 和 $-(CH_2)_nR_8$ 组成的组；其中 R_8 选自自由 H 、 $-CONH_2$ 、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-CN$ 和苯基组成的组；其中 R_9 和 R_{10} 每一个独立地是 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $- \text{苯基}$ ($C_1-C_4 \text{ 烷基}$)；且 n 为 1 至 8；

[0167] R_4 选自自由 H 、 $-(C_5-C_{14} \text{ 烷基})$ 、 $-(C_3-C_{14} \text{ 环烷基})$ 、吡啶基、苯基和由 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基硫基})$ 、苯基 ($C_1-C_4 \text{ 烷基}$)、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 苯基、苯基、苯氧基或萘基取代的苯基组成的组；

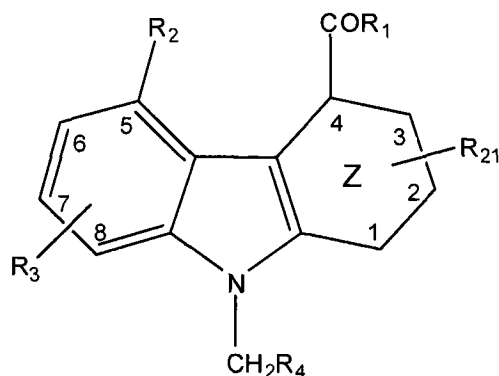
[0168] A 选自自由苯基和氮位于 5-、6-、7- 或 8- 位的吡啶基组成的组；

[0169] Z 选自由环己烯基、苯基、氮位于 1-、2- 或 3- 位的吡啶基以及在 1-、2- 或 3- 位上具有选自硫和氧杂原子且在 1-、2-、3- 或 4- 位上具有氮杂原子或其中杂环上的一个碳可选地由 =O 取代的 6- 元杂环,组成的组;且其中 A 或 Z 之一是杂环;

[0170] 及它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物、互变异构体、或光学异构体。

[0171] 在某些实施方式中,本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂是具有以下结构的取代三环化合物:

[0172]



[0173] 其中:

[0174] Z 选自由环己烯基和苯基组成的组;

[0175] R₂₁ 是无位阻取代基;

[0176] R₁ 为 -NHNH₂ 或 -NH₂;

[0177] R₂ 选自由 -OH 和 -O(CH₂)_mR₅ 组成的组;其中 R₅ 选自由 H、-CO₂H、-CONH₂、-CO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₃H、-SO₃(C₁-C₄ 烷基)、四唑基、-CN、-NH₂、-NHSO₂R₁₅、-CONHSO₂R₁₅、苯基、由 -CO₂H 或 -CO₂(C₁-C₄) 烷基取代的苯基和

[0178] $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P(R}_6\text{R}_7\text{)} \end{array}$ 组成的组,

[0179] 其中, R₆ 和 R₇ 每一个独立地选自由 -OH、-O(C₁-C₄) 烷基组成的组;R₁₅ 选自由 -(C₁-C₆) 烷基和 -CF₃ 组成的组;且 m 为 1 至 3;

[0180] R₃ 选自由 H、-O(C₁-C₄) 烷基、卤素、-(C₁-C₆) 烷基、苯基、-(C₁-C₄) 烷基苯基、-(C₁-C₆) 烷基、卤素或 -CF₃ 取代的苯基、-CH₂OSi(C₁-C₆) 烷基、呋喃基、苯硫基、-(C₁-C₆) 羟烷基和 -(CH₂)_nR₈ 组成的组;其中, R₈ 选自由 H、-CONH₂、-NR₉R₁₀、-CN 和苯基组成的组;R₉ 和 R₁₀ 每一个独立地选自由 H、-CF₃、苯基、-(C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基苯基和 -苯基 (C₁-C₄) 烷基组成的组;且 n 为 1 至 8;

[0181] R₄ 选自由 H、-(C₅-C₁₄) 烷基、-(C₃-C₁₄) 环烷基、吡啶基、苯基和由 -(C₁-C₆) 烷基、卤素、-CF₃、-OCF₃、-(C₁-C₄) 烷氧基、-CN、-(C₁-C₄) 烷硫基、-苯基 (C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基苯基、苯基、苯氧基和萘基取代的苯基组成的组;

[0182] 及它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物、互变异构体、或光学异构体。

[0183] 在某些实施方式中,本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂选自由以下基团组成的组:

{9-[(苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;9-苄基-5,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酸酞肼;9-苄基-5,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;[9-苄基-4-氨甲酰基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;[9-苄基-4-氨甲酰基-7-甲氧基咪唑-5-基]羟乙酸;甲基[9-苄基-4-氨甲酰基-7-甲氧基咪唑-5-基]羟乙酸;9-苄基-7-甲氧基-5-氰基甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-7-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基-甲基)氧)-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;{9-[(苯基)甲基]-5-氨甲酰基-2-甲基-咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基-2-甲基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基-2-甲基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(苯基)甲基]-5-氨甲酰基-2-(4-三氟甲基苯基)-咪唑-4-基}羟乙酸;9-苄基-5-(2-甲磺酰胺基)乙氧基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-4-(2-甲磺酰胺基)乙氧基-2-甲氧基咪唑-5-羧酰胺;9-苄基-4-(2-三氟甲磺酰胺基)乙氧基-2-甲氧基咪唑-5-羧酰胺;9-苄基-5-甲磺酰胺基甲氧基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-4-甲磺酰胺基甲氧基-咪唑-5-羧酰胺;[5-氨甲酰基-2-戊基-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-2-(1-甲基乙基)-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-[(三-(1-甲基乙基)甲硅烷基)氧甲基]咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-2-苯基-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-2-(4-氯苯基)-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-2-(2-呋喃基)-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-[(三-(1-甲基乙基)甲硅烷基)氧甲基]咪唑-4-基]羟乙酸;{9-[(2-氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-三氟甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-苄基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(1-萘基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-氰基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-氰基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-碘苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-氯苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2,3-二氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2,6-二氯苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-二苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-二苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸甲酯;[9-苄基-4-氨甲酰基-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;{9-[(2-吡啶基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-吡啶基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;[9-苄基-4-氨甲酰基-8-甲基-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;[9-苄基-5-氨甲酰基-1-甲基咪唑-4-基]羟乙酸;[9-苄基-4-氨甲酰基-8-氟-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;[9-苄基-4-氨甲酰基-8-氯-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-[(丙烯-3-基)氧]甲基]咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-[(丙氧基)甲基]咪唑-4-基]羟乙酸;9-苄基-7-甲氧基-5-((甲酰胺基甲基)氧)-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-7-甲氧基-5-氰基甲氧基-咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-7-甲氧基-5-((1H-四唑-5-基-甲基)氧)-咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-7-甲氧基-5-((甲酰胺基甲基)氧)-咪唑-4-羧酰胺;[9-苄基-4-氨甲酰基-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟

乙酸;{9-[(苯基)甲基]-5-氨甲酰基-2-甲基-咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基-2-甲基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基-2-甲基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(苯基)甲基]-5-氨甲酰基-2-(4-三氟甲基苯基)-咪唑-4-基}羟乙酸;9-苄基-5-(2-甲磺酰胺基)乙氧基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-4-(2-甲磺酰胺基)乙氧基-2-甲氧基咪唑-5-羧酰胺;9-苄基-4-(2-三氟甲磺酰胺基)乙氧基-2-甲氧基咪唑-5-羧酰胺;9-苄基-5-甲磺酰胺基甲氧基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-4-甲磺酰胺基甲氧基-咪唑-5-羧酰胺;[5-氨甲酰基-2-戊基-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-2-(1-甲基乙基)-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-[(三(-1-甲基乙基)甲硅烷基)氧甲基]咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-2-苯基-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-2-(4-氯苯基)-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-2-(2-呋喃基)-9-(苯基甲基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-[(三(-1-甲基乙基)甲硅烷基)氧甲基]咪唑-4-基]羟乙酸;{9-[(3-氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-氯苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-苯氧基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-三氟甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-苄基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-三氟甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(1-萘基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-氰基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-氰基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-碘苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-氯苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2,3-二氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2,6-二氯苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-三氟甲氧基苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-二苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(2-二苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸甲酯;9-苄基-4-氨甲酰基-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;{9-[(2-吡啶基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;{9-[(3-吡啶基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基}羟乙酸;9-苄基-4-氨甲酰基-8-甲基-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;[9-苄基-5-氨甲酰基-1-甲基咪唑-4-基]羟乙酸;[9-苄基-4-氨甲酰基-8-氟-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;[9-苄基-5-氨甲酰基-1-氟咪唑-4-基]羟乙酸;[9-苄基-4-氨甲酰基-8-氯-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;[9-苄基-5-氨甲酰基-1-氯咪唑-4-基]羟乙酸;[9-[(环己基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基]羟乙酸;[9-[(环戊基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-(2-噻吩基)咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-[(丙烯-3-基)氧]甲基]咪唑-4-基]羟乙酸;[5-氨甲酰基-9-(苯基甲基)-2-[(丙氧基)甲基]咪唑-4-基]羟乙酸;9-苄基-7-甲氧基-5-((甲酰胺基甲基)氧)-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-7-甲氧基-5-氰

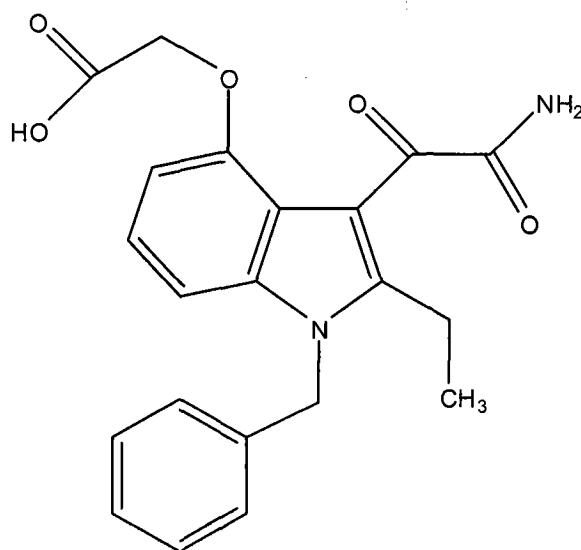
基甲氧基-咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-7-甲氧基-5-((1H-四唑-5-基-甲基)氧)-咪唑-4-羧酰胺;9-苄基-7-甲氧基-5-((甲酰胺基甲基)氧)-咪唑-4-羧酰胺;[9-苄基-4-氮甲酰基-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基]羟乙酸;(R,S)-(9-苄基-4-氮甲酰基-1-氧-3-硫代-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基)羟乙酸;(R,S)-(9-苄基-4-氮甲酰基-3-硫代-1,2,3,4-四氢咪唑-5-基)羟乙酸;氯化2-(4-氧-5-甲酰胺基-9-苄基-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基)乙酸;[N-苄基-1-氮甲酰基-1-氮杂-1,2,3,4-四氢咪唑-8-基]羟乙酸;4-甲氧基-6-甲氧基羰基-10-苯基甲基-6,7,8,9-四氢吡啶并[1,2-a]咪唑;(4-甲酰胺基-9-苯基甲基-4,5-二氢噻喃并[3,4-b]咪唑-5-基)羟乙酸;3,4-二氢-4-甲酰胺基-5-甲氧基-9-苯基甲基吡喃并[3,4-b]咪唑-5-基)羟乙酸;2-[(2,9-双-苄基-4-氮甲酰基-1,2,3,4-四氢-β-咪唑-5-基)氧]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2-甲基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3-甲基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-甲基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-叔丁基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-五氟苄基-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2-氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3-氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,6-二氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3,4-二氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,5-二氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3,5-二氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,4-二氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,3-二氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[2-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[2-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[3-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[4-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[3,5-二(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[2,4-二(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(a-甲基萘基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(b-甲基萘基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3,5-二甲基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,4-二甲基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2-苯基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3-苯基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-苯基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(1-苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2-氟-3-甲基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3-苯甲酰基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2-苯氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺

基-9-(3-苯氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-苯氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[3-[2-(氟苯氧基)苄基]]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[3-[4-(氟苯氧基)苄基]]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[2-氟-5-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[4-氟-2-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[4-氟-3-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,3,6-三氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,3,5-三氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,4,5-三氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,4,6-三氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,3,4-三氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3,4,5-三氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[3-(三氟甲氧基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[4-(三氟甲氧基)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[4-甲氧基(四氟)苄基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2-甲氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3-甲氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-甲氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-乙基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-异丙基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3,4,5-三甲氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3,4-甲基亚甲二氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(3,5-二甲氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2,5-二甲氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(4-乙氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(环己基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(环戊基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-乙基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(1-丙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2-丙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(1-丁基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(2-丁基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-异丁基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[2-(1-苯基乙基)]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-[3-(1-苯基丙基)]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺

基-9-[4-(1-苯基丁基)]-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(1-戊基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;2-[4-氧-5-甲酰胺基-9-(1-己基)-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑基]乙酸;4-[(9-苄基-4-氨甲酰基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]丁酸;3-[(9-苄基-4-氨甲酰基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]丙基膦酸;2-[(9-苄基-4-氨甲酰基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]甲基苯甲酸;3-[(9-苄基-4-氨甲酰基-7-正辛基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]丙基膦酸;4-[(9-苄基-4-氨甲酰基-7-乙基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]丁酸;3-[(9-苄基-4-氨甲酰基-7-乙基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]丙基膦酸;3-[(9-苄基-4-氨甲酰基-7-乙基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]丙基膦酸;(S)-(+)-4-[(9-苄基-4-氨甲酰基-7-乙基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]丁酸;4-[9-苄基-4-氨甲酰基-6-(2-氰基乙基)-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基]羟丁酸;4-[9-苄基-4-甲酰胺基-7-(2-苯基乙基)-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基]羟丁酸;4-[9-苄基-4-甲酰胺基咪唑-6-基]羟丁酸;甲基2-[(9-苄基-4-氨甲酰基-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基)氧]甲基苯甲酸酯;4-[9-苄基-4-氨甲酰基-7-(2-氰基乙基)-1,2,3,4-四氢咪唑-6-基]羟丁酸;9-苄基-7-甲氧基-5-氰基甲氧基-1,2,3,4-四氢咪唑-4-羧酰胺;[9-苄基-4-氨甲酰基-8-甲基-咪唑-5-基]羟乙酸;和[9-苄基-4-氨甲酰基-咪唑-5-基]羟乙酸,或它们的药用盐、溶剂化物、前药衍生物、外消旋化合物、互变异构体、或光学异构体。

[0184] 在某些优选实施方式中,本发明中所使用的 sPLA₂ 抑制剂是((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-咪唑-4-基)氧)乙酸,本文中称之为化合物 A-001。化合物 A-001 在本领域内也称之为 S-5920 或 LY315920,具有如下结构:

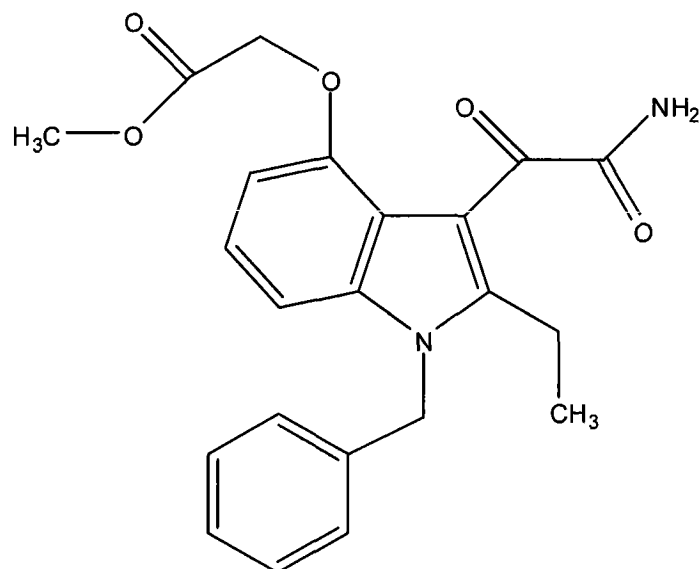
[0185]



[0186] A-001 竞争性地抑制 sPLA₂。

[0187] 在某些其他优选实施方式中,本发明所使用的 sPLA₂ 抑制剂是[[3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]氧]乙酸甲酯,也称之为化合物 A-002。化合物 A-002 具有以下结构:

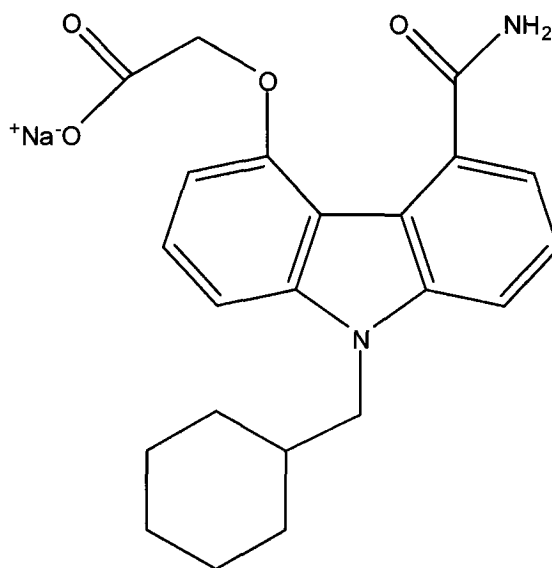
[0188]



[0189] 化合物 A-002 在本领域内有时也称之为 S-3013 或 LY333013, 其是 A-001 的前药形式, 能够在向受治疗者给药后迅速吸收并水解为 A-001。

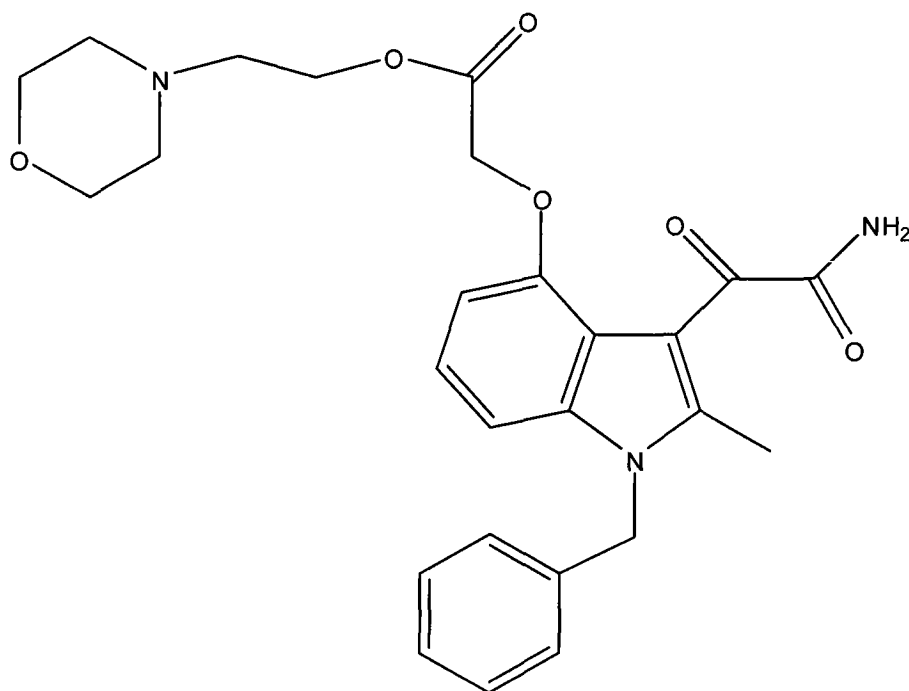
[0190] 在某些其他优选实施方式中, 本发明所使用的 sPLA₂ 抑制剂是 {9-[(苯基)甲基]-5-氨甲酰基咪唑-4-基} 羟乙酸, 本文中也称之为 A-003 或 LY433771。化合物 A-003 具有以下结构:

[0191]



[0192] 在另外的其他优选实施方式中, 本发明所使用的 sPLA₂ 抑制剂是 ((3-(2-氨基-1,2-二氧代乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-咪唑-4-基)氧)乙酸 N-吗啉基乙酯, 本文中也称之为 421079。化合物 421079 具有以下结构:

[0193]



[0194] 像 A-002 一样, 化合物 421079 也是 A-001 的前药。

[0195] 以下提供的实施例仅用于更好地举例说明要求保护的本发明, 而不应该解释为对本发明范围的限制。对于所提及的特定物质的程度, 这仅仅是举例说明之目的, 而不是限制本发明。在没有实施本发明的能力且不偏离本发明的范围的前提下, 本领域的技术人员可以开发出等价方法或反应物。应该理解到, 根据本文中描述的方法就能够作出许多变体, 同时仍属于本发明的范围之内。本发明的期望是这样的变体都包含在本发明的范围内。

实施例

[0196] 实施例 1: 给药 A-002 对小鼠体内的血浆胆固醇水平和动脉粥样硬化斑块形成的影响:

[0197] 以高脂肪饮食饲喂雄性 ApoE^{-/-} 小鼠, 使其随意进食 (21% 脂肪, 0.15% 胆固醇, 19.5% 酪蛋白) 两周而适应这种饮食。测量血浆胆固醇水平和体重以获得基线水平, 基于这些测量结果将这些小鼠随机分成 3 组, 每组 20 只小鼠。适应一段时间后, 保持小鼠的高脂肪饮食并通过口服强饲法每天给予 A-002 (30mg/kg 或 90mg/kg) 或仅给予载体 (5% 阿拉伯胶)) 1 次并持续 16 周。

[0198] 在开始 A-002 给药后的第 4、8、12 和 16 周测量血浆胆固醇水平和体重。对重复测量采用双向方差分析 (ANOVA) 来比较试验小鼠和对照小鼠之间每一时间段的测定值, 接着对于显著性进行事后 Bonferroni 检验。

[0199] 在第 16 周末, 处死小鼠并收集血浆样品、心脏组织和从心脏约 3mm 远端多末梢到肋骨分叉的主动脉。将主动脉放置于显微镜载玻片上并用 Oil Red O 染色以用于进行动脉粥样硬化病灶尺寸的扫描和成像分析。采用 Microtek Scanmaker 9600XL 扫描仪 (Microtek, Carson, CA) 和 Photoshop 6.0 软件 (Adobe Systems Inc., San Jose, CA) 捕获脉管图像。采用 Image-Pro 加上软件来量化脉管包括弓形纹 (arch) 的整个长度的动脉粥样硬化斑块覆盖率。对从第一肋骨间的分枝到肋骨分叉 (不包括弓形纹) 的区域中的下

腹主动脉的脉管的斑块覆盖率也进行分析。斑块含量表示为主动脉表面积的百分数。对于试验小鼠和对照小鼠之间动脉粥样硬化斑块含量显著性的评价,采用方差检验进行单方向分析,接着采用邦费罗尼事后检验法 (Bonferroni post-hoc test)。

[0200] 三组小鼠 (对照, 30mg/kg A-002 和 90mg/kg A-002) 全都具有类似的基线体重 (图 1)。相对于对照族, 在 16 周的测试时间期间内 30mg/kg A-002 和 90mg/kg A-002 体重分别增加约 155%, 150%, 和 141% (图 1)。三组之间不存在体重的统计显著性差异。

[0201] 在三组之间不存在基线总血浆胆固醇水平的显著性差异 (图 2)。在四周时, 接受每一剂量的 A-002 小鼠表现出总胆固醇显著下降。这种效应在整个 16 周的其余试验时期内保持一致。在 16 周时, 总胆固醇从基线产生的变化在对照、30mg/kg A-002 和 90mg/kgA-002 小鼠中分别为 +15%, -10%, 和 -12% (图 2)。没有明显的剂量响应效应。

[0202] 在 16 周时对照小鼠在主动脉组织中表现出约 13% 的斑块覆盖率 (图 3)。30mg/kg A-002 和 90mg/kg A-002 小鼠分别表现出 6.3% 和 6.8% 斑块覆盖率。因此, A-002 治疗导致了斑块含量显著降低。

[0203] 实施例 2 : 给予 A-002 对血管紧缩素 II- 介导的动脉粥样硬化斑块形成和动脉瘤形成的影响

[0204] 加速动脉粥样硬化的小鼠模型用于测定给予 A-002 对动脉粥样硬化的形成和动脉瘤形成的影响。对适应与实施例 1 中所使用的相同高脂肪饮食的 ApoE^{-/-} 小鼠与水一起给予血管紧缩素 II、与 5% 阿拉伯胶一起给予血管紧缩素, 或盐水灌输和水每日两次, 实施 4 周。已经证明血管紧缩素 II 在 apoE 缺乏的小鼠体内加速了动脉粥样硬化和动脉瘤的形成 (Daugherty 2000)。在试验时期结束时, 由三位独立评价者来评价斑块覆盖率, 并取他们的评价的平均来确定斑块覆盖率。

[0205] 含水或 5% 阿拉伯胶的血管紧缩素 II 导致斑块覆盖率 (图 4) 和动脉瘤 (表 1) 具有相似的比率。在 30mg/kg 每日两次给予 A-002 在血管紧缩素 II/ 阿拉伯胶小鼠体内的斑块含量和主动脉水平动脉瘤显著降低 (图 4)。

[0206] 表 1 : 给予 A-002 对动脉瘤率的影响

[0207]

治疗组	动脉瘤率 (%)
血管紧缩素 II+5%阿拉伯胶	22% (2/9)
血管紧缩素 + 水	25% (5/20)
盐水 + 水	0% (0/25)
血管紧缩素 II+5%阿拉伯胶 +30mg/kg A-002	0% (0/16)

[0208] 实施例 3 : A-002 或 A-002+ 他汀类药物对小鼠体内损伤形成和组成的影响

[0209] 测量 6 组 12 只 ApoE^{-/-} 小鼠的体重、血浆总胆固醇和血浆 HDL 水平。然后将小鼠置于高脂肪饮食持续 12 周以使其形成显著的脂肪性动脉粥样硬化斑块。高脂肪饮食改为西方饮食 (Western diet) 的版本 (TD. 88137, Harlan Teklad, Madison, WI), 其由酪蛋

白 (195g/kg)、DL- 蛋氨酸 (3g/kg)、葡萄糖 (341.44g/kg)、玉米淀粉 (150g/kg)、无水乳脂 (210g/kg)、胆固醇 (1.5g/kg)、纤维素 (50g/kg)、矿物质混合物 AIN-76 (Teklad ;35g/kg)、碳酸钙 (4g/kg)、维生素混合物 (Teklad 编号 40060 ;10g/kg)、乙氧喹啉 (抗氧化剂,0.04g/kg)、以及 0.0156g/kg (“低剂量”)A-002 (组 A)、1.56g/kg (“高剂量”)A-002 (组 B)、0.02g/kg 普伐他汀 (组 C)、低剂量 A-002+0.02g/kg 普伐他汀 (组 D)、高剂量 A-002+0.02g/kg 普伐他汀 (组 E),或仅仅只有赋形剂 (组 F) 组成。按照盲法对小鼠给予饮食 A ~ F,且食物随意提供。饮食是基于假设每一只小鼠的体重为 22.5g 且每天进食 4.5g 而开始制备的。基于体重和食物消耗量,在 12 周的治疗时间段内修改饮食以将体重调整为 26g 并将食物摄入量调整为 2.5g/ 天。基于 ApoE^{-/-} 小鼠中的药物 (代谢) 动力学以及毒理学和先前在该模型中所观察到的效能,选择 A-002 的剂量以涵盖 100 倍的范围。

[0210] 12 周之后,处死小鼠并收集血浆、心脏组织和主动脉组织。经由数字成像分析测定正面观 (En face) 损伤尺寸。每一剂量组的损伤覆盖百分率总结于表 2 和图 5 中。斑块含量 (也按照正面观损伤一样进行测量) 在仅给予 A-002、仅给予他汀类药物或给予 A-002 和他汀类药物的组合的小鼠中发生了降低。在给予 A-002+ 他汀类药物的小鼠中,斑块含量的降低显著大于仅给予其中一种化合物 (表 2,比较组 D 与组 A 和 C ;组 E 与组 B 和 C) 的小鼠中产生的斑块含量降低。而且,在给予 A-002+ 他汀类药物的小鼠中斑块含量的降低显著地大于在单独给予 A-002 的小鼠中和单独给予他汀类药物的小鼠中产生斑块含量降低之和。(表 2,比较组 D 的对照与正面观损伤的平均 % 变化 (即, -4.210 %) 和相对于组 A 和组 C 对照的正面观损伤的平均 % 变化之和 (即 -2.241 % +-0.813 %,或 -3.054 %))。因此,给予 A-002+ 他汀类药物以协同方式使斑块含量降低。

[0211] 表 2 :A-002 和 / 或他汀类药物给药对正面观损伤尺寸的影响 :

[0212]

剂量组	小鼠 编号	正面观损伤 的平均 %	相对于对照的正面观 损伤的平均 % 变化	相对于对 照的 P- 值
低 A-002 (A)	11	3.386	-2.241	0.0597
高 A-002 (B)	12	1.469	-4.158	0.0006
他汀类药物 (C)	12	4.814	-0.813	0.4797
低 A-002+ 他汀类药 物 (D)	10	1.417	-4.210	0.0008
高 A-002+ 他汀类药 物 (E)	10	0.774	-4.853	0.0001
对照 (F)	12	5.627	---	---

[0213] 对血浆总胆固醇和 HDL 水平进行了测定。总胆固醇的平均水平在单独给予 A-002 或给予组合他汀类药物的小鼠中发生了降低 (表 3, 图 6)。给予高剂量的 A-002+ 他汀类导致总胆固醇的降低大于单独给予高剂量 A-002 或他汀类的情况 (表 3, 比较相对于组 B 和 C 的组 E ; 图 6)。在给予每种剂量的 A-002 的小鼠中 HDL 的平均水平升高 (表 4)。这种在给予高剂量的 A-002+ 他汀类药物的小鼠中的升高大于单独给予高剂量的 A-002 或他汀类药物的小鼠中的升高 (表 4, 相对于组 B 和 C 比较组 E ; 图 F)。

[0214] 表 3 : 给予 A-002 和 / 或他汀类药物对血浆总胆固醇水平的影响 :

[0215]

剂量组	小鼠 编号	平均总胆固醇浓度 (mg/dl)	相对于对照的 P- 值
低 A-002 (A)	11	1355.545	0.2296
高 A-002 (B)	12	1301.750	0.0792
他汀类药物 (C)	12	1405.417	0.4647
低 A-002+ 他汀类药物 (D)	10	1399.700	0.4521
高 A-002+ 他汀类药物 (E)	10	1219.300	0.0152
对照 (F)	12	1478.083	--

[0216] 表 4 : 给予 A-002 和 / 或他汀类药物对血浆 HDL 水平的影响

[0217]

剂量组	小鼠 编号	平均 HDL 浓度 (mg/dl)	相对于对照的 P- 值
低 A-002 (A)	11	21.000	< 0.0001
高 A-002 (B)	12	17.167	0.0825
他汀类药物 (C)	12	14.500	0.9067
低 A-002+ 他汀类药物 (D)	10	21.300	< 0.0001
高 A-002+ 他汀类药物 (E)	10	18.500	0.0123

剂量组	小鼠	平均 HDL 浓度	相对于对照的
	编号	(mg/dl)	P- 值
对照 (F)	12	14.667	--

[0218] 实施例 4: 给予 A-002 或 A-002+ 他汀类药物对人体内血清脂质水平的影响:

[0219] 对 204 位来自美国的患有 CVD, 尤其是稳定冠状动脉疾病的人类受治疗者在 8 周的给药时间内以 50mg、100mg、250mg、或 500mg 的剂量随机接受每天 2 次口服给予安慰剂或 A-002。在试验开始和每 4 周和 / 或 8 周末测量各种脂质和炎性标志物的水平。对于正态分布的数据组, 分析脂质和炎性标志物的平均水平。对于非正态分布的数据组, 分析中值水平。以全剂量给予 A-002 试验导致了血清 LDL (表 5)、LDL 颗粒 (表 6)、小 LDL 颗粒 (表 7)、总胆固醇 (表 8) 和 TG (表 9) 的平均水平, 以及 sPLA₂ 的中值水平 (表 10) 发生了降低。另外, 给予 A-002 使 CRP 的平均水平降低 (表 11)。所观察到的 LDL 颗粒、小 LDL 颗粒和 CRP 水平的降低幅度是特别显著的, 因为利用安慰剂治疗的受治疗者在试验的过程中显示出这些标志物发生了升高 (表 6、表 7 和表 11)。

[0220] 表 5: 给予 A-002 后, ITT 群中血清 LDL 浓度的变化

[0221]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	154	37
	平均[LDL]	76.8 mg/dl	77.7 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	143	36
	相对于基线平均[LDL]的变化	-8.2 mg/dl	-1.5 mg/dl
	相对于基线的%变化	-10.68%	-1.93%
	P-值相对于基线	<0.0001	0.5456

[0222] 表 6: 给予 A-002 后, ITT 群中血清 LDL 颗粒浓度的变化

[0223]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	158	38
	平均[LDL 颗粒]	1031.6 nmol/L	1004.8 nmol/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	129	33
	相对于基线平均[LDL 颗粒]的变化	-73.6 nmol/L	+47.7 nmol/L
	相对于基线的%变化	-7.13%	+4.75%

[0224] 表 7: 给予 A-002 后, ITT 群中血清小 LDL 颗粒浓度的变化

[0225]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	158	38
	Mean[小 LDL 颗粒]	735.8 nmol/L	661.7 nmol/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	129	33
	相对于基线平均[小 LDL 颗粒]的变化	-61.3 nmol/L	+77.0 nmol/L
	相对于基线的%变化	-8.33%	+11.64%

[0226] 表 8 : 给药 A-002 后, ITT 群中血清总胆固醇浓度的变化

[0227]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	158	39
	平均[总胆固醇]	156.8 mg/dl	156.9 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	146	37
	相对于基线平均[总胆固醇]的变化	-12.8 mg/dl	-4.7 mg/dl
	相对于基线的%变化	-8.16%	-2.99%
	相对于基线的 P-值	<0.0001	0.1130

[0228] 表 9 : 给予 A-002 后, ITT 群中血清 TG 浓度的变化

[0229]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	158	39
	平均[TG]	151.5 mg/dl	150.6 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	146	37
	相对于基线平均[TG]的变化	-10.1 mg/dl	-0.7 mg/dl
	相对于基线的%变化	-6.67%	-0.46%

[0230] 表 10 : 给予 A-002 后, ITT 群中血清 sPLA₂ 浓度的变化

[0231]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	159	41
	中值[sPLA ₂]	2.30 ng/ml	2.20 ng/ml
第 8 周	所观察的受治疗者编号	110	29
	相对于基线的中值[sPLA ₂]变化	-2.00 ng/ml	-0.30 ng/ml
	相对于基线的%变化	-86.96%	-13.64%
	相对于基线的 P-值	<0.0001	0.0207

[0232] 表 11 : 给予 A-002 之后, ITT 群中血清 CRP 浓度的变化

[0233]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	155	38
	Median[CRP]	1.50 mg/L	2.00 mg/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	143	36
	相对于基线的中值[CRP]的变化	-0.20 mg/L	+0.10 mg/L
	相对于基线的%变化	-13.33%	+5.00%
	相对于基线的 P-值	0.0205	0.4478

[0234] 在 204 位来自美国的 ITT 人群受治疗者中的中值基线 LDL 浓度为 72.0mg/dl。A-002 给药导致基线 LDL 水平等于或高于中值浓度的 97 位受治疗者亚群的平均 LDL 水平显著降低（表 12）。另外，给予 A-002 使 53 位患有糖尿病的受治疗者亚群的平均血清 LDL 降低（表 13）。

[0235] 表 12 :给予 A-002 后,基线血清 LDL 浓度大于或等于 72mg/dl 的亚群中的血清 LDL 浓度变化

[0236]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	79	18
	平均[LDL]	95.4 mg/dl	98.0 mg/dl
第 8 周	受治疗者编号	70	16
	相对于基线平均[LDL]的变化	-14.0 mg/dl	-3.5 mg/dl
	相对于基线的%变化	-14.68%	-3.57%
	相对于基线的 P-值	<0.0001	0.3428

[0237] 表 13 :给药 A-002 后,糖尿病亚群中血清 LDL 浓度的变化

[0238]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	43	8
	平均[LDL]	63.7 mg/dl	75.1 mg/dl
第 8 周	受治疗者编号	37	8
	相对于基线平均[LDL]的变化	-10.6 mg/dl	-4.3 mg/dl
	相对于基线的%变化	-16.64%	-5.73%

[0239] 在试验期间接受他汀类药物治疗的美国人群的亚组中观察到平均小 LDL 颗粒水平的降低（表 14），表明给予 A-002+ 他汀类药物比单独给予他汀类药物产生的小 LDL 颗粒水平降低更大。类似地，在表现出基线 LDL 水平升高（即，即基线 LDL 水平大于或等于 72mg/dl）的他汀类药物治疗组的 81 位受治疗者亚群中观察到平均血清 LDL 水平的降低（表 15）。

[0240] 表 14 :给药 A-002 后,他汀类药物治疗亚群中血清小 LDL 颗粒浓度的变化

[0241]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	139	33
	平均[小 LDL 颗粒]	735.3 nmol/L	664.4 nmol/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	114	27
	相对于基线的平均[小 LDL 颗粒]的变化	-66.2 nmol/L	+88.1 nmol/L
	相对于基线的%变化	-9.00%	+13.26%

[0242] 表 15 :给药 A-002 后,基线血清 LDL 浓度大于或等于 72mg/dl 的他汀类药物治疗亚群的血清 LDL 浓度的变化

[0243]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	66	15
	平均[LDL]	92.2 mg/dl	86.3 mg/dl
第 8 周	受治疗者编号	58	13
	相对于基线的平均[LDL]变化	-15.0 mg/dl	-3.8 mg/dl
	相对于基线的%变化	-16.27%	-4.40%
	相对于基线的 P-值	<0.0001	0.3792

[0244] 在 332 位受治疗者人群中进行测试 A-002 和他汀类药物给药对 LDL 水平的组合效应。该人群由原住的 204 位美国受治疗者,加上另外 128 位患有稳定 CAD 并根据美国受治疗者一样的治疗方案而接受安慰剂或给予 A-002 的治疗的来自乌拉圭的受治疗者组成。在 4 周和 8 周时在他汀类药物亚人群中观察到平均血清 LDL 水平的降低(表 16),表明给予 A-002 和他汀类药物导致血清 LDL 水平的降低高于单独给予他汀类药物。类似地, A-002 使得在接受用于治疗 CVD 的各种非他汀类化合物,包括依泽替米贝、AEGR-733/ 依泽替米贝、盐酸考来维纶(WelChol®)、MK-0524A (Cordaptive®)、赖诺普利 /MC-1 抗体 (MC-4232) 和血管紧张素受体阻断剂 (ARB) /MC-1 (MC-4262) 的受治疗者体内的 LDL 水平降低。

[0245] 表 16 :给药 A-002 后,他汀类药物治疗亚人群血清 LDL 浓度的变化

[0246]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	156	36
	平均[LDL]	76.9 mg/dl	74.5 mg/dl
第 4 周	受治疗者编号	152	35
	相对于基线平均[LDL]的变化	-10.8 mg/dl	-2.5 mg/dl
	相对于基线的%变化	-14.04%	-3.36%
第 8 周	受治疗者编号	131	31
	相对于基线平均[LDL]的变化	-9.6 mg/dl	-1.6 mg/dl
	相对于基线的%变化	-12.48%	-2.15%

[0247] 以上他汀类药物治疗亚人群的结果与未接受他汀类治疗的受治疗者结果相比较表明,给予 A-002+ 他汀类药物导致平均血清小 LDL 颗粒和 LDL 水平的降低大于 A-002 和他汀类药物预期的加和效应(表 17 与表 14 相比以及表 18 与表 16 相比)。在美国人群中,在

给予 A-002+ 他汀类药物的受治疗者 (表 14) 中平均血清小 LDL 颗粒水平在第 8 周时下降 9.00%, 与之对照, 在单独给予 A-002 的受治疗者 (表 17) 中下降 3.25%, 而在单独给予他汀类药物的受治疗者 (表 14) 中升高 13.26%。这些结果总结于表 20 中。在美国和乌拉圭的组合人群中, 在给予 A-002+ 他汀类药物的受治疗者 (表 16) 体内的平均血清 LDL 水平在第 4 周下降 14.04%, 与之对照, 在单独给予 A-002 的受治疗者 (表 18) 中下降 6.93% 以及在单独给予他汀类药物的受治疗者 (表 16) 中下降 3.36%。在第 8 周时, 在给予 A-002+ 他汀类药物的受治疗者 (表 16) 中平均血清 LDL 水平下降 12.48%, 与之对照, 在单独给予 A-002 的受治疗者 (表 18) 中下降 4.22% 以及在单独给予他汀类药物的受治疗者 (表 16) 中下降 2.15%。这些结果也总结于表 20 中。因此, 给予 A-002+ 他汀类药物以协同方式使 LDL 和小 LDL 颗粒水平降低。

[0248] 在基线 LDL 浓度为 72mg/dl 或更大的美国人群的受治疗者中也观察到这种协同作用 (表 19 与表 15 比较)。在第 8 周时, 在给予 A-002+ 他汀类药物的受治疗者 (表 15) 中平均血清 LDL 水平下降 16.27%, 与之对照, 单独给予 A-002 的受治疗者 (表 19) 中下降 8.23% 以及在单独给予他汀类药物的受治疗者 (表 15) 中下降 4.40%。这些结果总结于表 20 中。

[0249] 表 17: 给药 A-002 后, 非他汀类药物治疗亚人群中血清小 LDL 颗粒浓度的变化
[0250]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	19	5
	平均[小 LDL 颗粒]	739.5 nmol/L	644.4 nmol/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	15	6
	相对于基线平均[小 LDL 颗粒]的变化	-24.0 nmol/L	+19.4 nmol/L
	相对于基线的%变化	-3.25%	+3.01%

[0251] 表 18: 给药 A-002 后, 非他汀类药物治疗亚人群中血清 LDL 水平的变化
[0252]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	102	21
	平均[LDL]	125.6 mg/dl	135.6 mg/dl
第 4 周	受治疗者编号	86	22
	相对于基线平均[LDL]的变化	-8.7 mg/dl	+0.2 mg/dl
	相对于基线的%变化	-6.93%	+0.15%
第 8 周	受治疗者编号	20	5
	对于基线平均[LDL]的变化相	-5.3 mg/dl	-1.3 mg/dl
	相对于基线的%变化	-4.22%	-0.96%

[0253] 表 19: 给药 A-002 后, 基线血清 LDL 水平大于或等于 72mg/dl 的非他汀类药物治
疗亚人群中血清 LDL 浓度的变化

[0254]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	13	3
	平均[LDL]	111.8 mg/dl	156.3 mg/dl
第 8 周	受治疗者编号	12	3
	相对于基线平均[LDL]的变化	-9.2 mg/dl	-2.3 mg/dl
	相对于基线的%变化	-8.23%	-1.47%
	相对于基线的 P-值	0.0574	0.8021

[0255] 表 20 :A-002 和他汀类药物组合给药相对于单独给予 A-002 或他汀类药物的协同效应的总结

[0256]

	单独给予 A-002 之后 观察到的变 化	单独给予 他汀类药 物之后观 察到的变 化	给予 A-002+ 他汀类 药物预期的变化 (单 独给予 A-002 的变化 + 单独给予他汀类的 变化)	给予 A-002+ 他 汀类药物 的变化
第 8 周时平均血 清 [小 LDL 颗粒]	-3.25% (表 17)	+13.26% (表 14)	+10.01% (-3.25% ++13.26%)	-9.00% (表 14)
第 4 周时平均血 清 [LDL]	-6.93% (表 18)	-3.36% (表 16)	-10.29% (-6.93% +-3.36%)	-14.04% (表 16)
第 8 周时平均血 清 [LDL]	-4.22% (表 18)	-2.15 (表 16)	-6.37% (-4.22% +-2.15%)	-12.48 (表 16)
≥ 72mg/dl 亚人群 第 8 周时平均血 清 [LDL]	-8.23% (表 19)	-4.40% (表 15)	-12.63% (-8.23% +-4.40%)	-16.27% (表 15)

[0257] 基于每一受治疗者所接受的特定他汀类药物对他汀类药物亚人群受治疗者的血清 LDL 数据进行分组。显著代表性他汀类药物包括阿托伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、络伐他汀、普伐他汀、和弗伐他汀,以及他汀类药物组合药物辛伐他汀 / 依泽替米贝 (Vytorin®)、阿托伐他汀 / 依泽替米贝、阿托伐他汀 / 氨氯地平 (Caduet®)、络伐他汀 / 缓释烟酸 (Advicor®)、罗苏伐他汀 / TriCor®、罗苏伐他汀 / ABT-335、辛伐他汀 / 缓释烟酸 (Simcor®)、辛伐他汀 / MK-0524A (MK-0524B)、普伐他汀 / 非诺贝特、阿托伐他汀 / APA-01、和 TAK-457 / 他汀类药物。他汀类药物和他汀类药物组合的剂量在每一个他汀类药物亚组中是不同的。他汀类药物亚人群过大以致于每一个他汀类药物亚组试验和安慰剂受治疗者的数目太小,从而不能进行详细地统计分析。然而,很显然在整个他汀类药物亚人群中观察到的 LDL 水平协同降低的趋势也在几个他汀类药物亚组中观察到相同 LDL 水平

协同降低的趋势,例如对于一定剂量的阿托伐他汀,罗苏伐他汀和辛伐他汀的实施例。这些结果表明,在 A-002 和他汀类药物之间所观察到的协同作用并不限于特定的他汀类药物。

[0258] A-002 和用于治疗 CVD 的化合物对 LDL 水平的协同效应并不仅限于他汀类药物。例如,ITT 人群中的 30 位受治疗者在 A-002 试验的疗程期间还接受 10mg 剂量的依泽替米贝。给予 A-002 导致在第 8 周之后在依泽替米贝治疗的亚人群出现平均血清 LDL 水平下降(表 21),表明给予 A-002+ 依泽替米贝比单独给予依泽替米贝(表 21)产生的 LDL 水平下降更大。如同他汀药物治疗亚人群一样,将依泽替米贝与 A-002 组合给药产生的平均 LDL 水平协同下降高于 A-002 和依泽替米贝预计的加和效应(表 22)。

[0259] 表 21 :给药 A-002 后,依泽替米贝治疗亚人群中血清 LDL 浓度的变化

[0260]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	28	12
	平均[LDL]	81.0 mg/dl	79.6 mg/dl
第 8 周	受治疗者编号	28	12
	相对于基线平均[LDL]的变化	-15.4 mg/dl	-1.0 mg/dl
	相对于基线的%变化	-17.8%	-1.7%

[0261] 表 22 :相对于单独给予 A-002 或依泽替米贝组合给药 A-002 和依泽替米贝的协同效应的总结

[0262]

	单独给给 A-002 之后观察到的变化	单独给予依泽替米贝之后观察到的变化	给予 A-002+ 依泽替米贝的预计变化(单独给予 A-002 的变化 + 单独给予依泽替米贝的变化)	给予 A-002+ 依泽替米贝之后观察到的变化
第 8 周时平均血清[LDL]	-4.22% (表 18)	-1.7% (表 21)	-5.92% (-4.22% + -1.7%)	-17.8% (表 21)

[0263] 在第 8 周时测定诊断患有代谢综合征的 ITT 人群中 86 位受治疗者的血清 TG、CRP 和 IL-6 水平。给予 A-002 导致这些标志物中的每一种的血清水平都发生了下降(表 23 ~ 25)。给予安慰剂的受治疗者表现出 CRP 和 IL-6 水平升高(表 24 ~ 25)。

[0264] 表 23 :给予 A-002 后,代谢综合征亚人群中的血清 TG 浓度变化

[0265]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	70	16
	中值[TG]	171.5 mg/dl	168.0 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	63	13
	相对于基线中值[TG]的变化	-24.0 mg/dl	-3.0 mg/dl
	相对于基线的%变化	-13.99%	-1.79%

[0266] 表 24 :给予 A-002 后,代谢综合征亚人群中的血清 CRP 浓度变化

[0267]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	69	16
	中值[CRP]	2.40 mg/L	2.60 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	62	13
	相对于基线中值[CRP]的变化	-0.3 mg/L	+0.1 mg/L
	相对于基线的%变化	-12.50%	+3.84%

[0268] 表 25 :给予 A-002 之后,代谢综合征亚人群中的血清 IL-6 浓度变化

[0269]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	68	16
	平均[IL-6]	5.60 pg/ml (15.30)	5.17 pg/ml (2.60)
第 8 周	所观察的受治疗者编号	44	10
	相对于基线平均[IL-6]的变化	-0.24 pg/ml	+0.29 pg/ml
	相对于基线的%变化	-4.29%	+5.61%

[0270] 实施例 5 :A-002+ 他汀类药物组合片剂 :

[0271] 含 A-002 和一种或多种他汀类药物的固定剂量片剂可以采用本领域已知的方法生产。例如,含有治疗有效剂量的 A-002(例如,250 或 500mg) 和治疗有效剂量的他汀类药物(例如,10,20,40,或 80mg) 的固定剂量片剂,可以采用表 26 中所列出的那些配方进行生产。本领域的普通技术人员都会知晓,可以向这些一般制剂中添加额外组分。例如,可将诸如碳酸钙之类的化合物加入到制剂中以增强溶出度和溶解度。同样,本领域技术人员都会知晓,这种制剂仅仅是一般 A-002/ 他汀类药物制剂的一个实施例,而在制剂中引述的组分的确认和重量可以进行变化,而无需进行过度实验。

[0272] 表 26 :一般 A-002/ 他汀类药物配方 :

[0273]

组分	典型重量百分数
A-002	根据所需剂量不同
他汀类药物	根据所需剂量不同
无水乳糖	20-50%
一水合乳糖	20-50%
羟丙基纤维素	2-6%
交联羧甲基纤维素钠	0.5-5%
聚山梨醇酯 80	0.1-3%

组分	典型重量百分数
微晶纤维素	5-20%
硬脂酸镁	0.25-3%

[0274] 为了证实在单一制剂中既包含 A-002 又包含他汀类药物的可行性, 生产了含 250mgA-002 和 40mg 辛伐他汀 (以 **Zocor®** 销售) 的固定剂量片剂。对于这些片剂的单位和批料配方分别列于表 27 和表 28 中。所有惰性成分购自 Spectrum Chemicals。丁基化羟基茴香醚包含于制剂中与辛伐他汀 (**Zocor®**) 的市售形式保持一致。

[0275] 表 27 :A-002/ 辛伐他汀片剂的单位配方 :

[0276]

组分	功能	mg/片
A-002	活性成分	250
辛伐他汀	活性成分	40
无水乳糖	稀释剂	119.18
一水合乳糖	稀释剂	59.58
羟丙基纤维素 (HPC)	粘合剂	13.5
交联羧甲基纤维素钠 (分成内外颗粒两等分)	崩解剂	24.3
山梨酸酯 80	表面活性剂	0.54
丁基化羟基茴香醚 (BHA)	抗氧化剂	0.01%
微晶纤维素 200 (MCC)	稀释剂	70.20
硬脂酸镁	润滑剂	2.70
纯水	溶剂	--
总片剂重量		580 mg

[0277] 表 28 :A-002/ 辛伐他汀片剂批料配方 :

[0278]

组分	功能	g/批料
A-002	活性成分	259
辛伐他汀	活性成分	41
无水乳糖	稀释剂	123
一水合乳糖	稀释剂	62
羟丙基纤维素 (HPC)	粘合剂	14
交联羧甲基纤维素钠 (分成内/外颗粒两等份)	崩解剂	6.6/8.4
山梨酸酯 80	表面活性剂	1
丁基化羟基茴香醚 (BHA)	抗氧化剂	0.1
微晶纤维素 200 (MCC)	稀释剂	62
硬脂酸镁	润滑剂	2.5
纯水	溶剂	93
批料大小		673 g

[0279] 图 8 中示出了详细描述制备以上片剂的一种方法的流程图。将 BHA、山梨酸酯 80 和纯水混合以产生造粒流体,储存过夜。将无水乳糖、一水合乳糖和第一份的交联羧甲基纤维素钠称重并通过粗筛筛分,然后与 A-002 和辛伐他汀(如果有必要也能进行过筛)混合,采用混合机低速干混 1~2 分钟。在该方案的某些实施方式中,干混混合物中可以包含微晶纤维。将羟丙基纤维素与造粒流体混合以大大地提高粘度。将所得的溶液缓慢地加入含有 A-002/辛伐他汀混合物的混合机中。在加料过程中逐渐提高混合速度。当形成精细颗粒且无团块变湿或发粘时,达到造粒终点。

[0280] 将颗粒通过粗筛筛分到垫有箔的托盘上,并放置于环境湿度的 50℃ 炉中约 3 小时。干燥后(并可选地碾磨和/或过筛),将颗粒放置于低密度聚乙烯(LDPE)袋中。约四分之一的干燥颗粒与微晶纤维素和硬脂酸镁在小袋中预混,然后在混合机中将其余颗粒与预混物进行混合。加入第二份的交联羧甲基纤维素钠,将整个混合物混合几分钟。将最终的混合物按约 580mg 称重并进入压片机中以 200~2500psi 压力进行压片(Carver 压片机)。所得的片剂单个称重,且具有约 0.6g 的平均重量。片剂颜色上显示为灰白色到淡棕褐色。

[0281] 对两片典型的片剂(编号 19 和 27)通过反相 HPLC 进行分析。将片剂放置于 25℃/60% RH 的稳定室中。两片片剂的代表性 HPLC 结果列于图 9 中并总结于表 29 中。片剂维持高效力(即高浓度的 A-002 和辛伐他汀),由此确认了生产治疗各种病症的 A-002/他汀类药物组合片剂的可行性。

[0282] 表 29 :A-002/辛伐他汀组合片剂的 HPLC 分析:

[0283]

片剂编号	重量	% A-002 (RT :28.5min)	% 辛伐他汀 (RT :44.5min)
19	0.64g	92%	89%
27	0.60g	88%	86%

[0284] 采用本领域众所周知的方法对 A-002/他汀类药物组合片剂施加薄膜涂层。在一种这样的方法中,通过将薄膜涂层混合物如 Opadry YS-1-18027-A 加入到混合容器的纯水中来制备涂层悬浮液。降低混合速度以避免起泡,并将悬浮液混合 60min 或更长的时间,直至均匀。混合完成后,使悬浮液静置 60 或更长的时间而除去气泡。安装诸如 Accela Coater 的涂膜机,并基于被涂片剂的尺寸和数量计算要喷涂的涂膜悬浮液的理论用量。将片剂加载到涂膜盘上,并校验喷嘴空压(约 80~100psi)、雾化空压(约 25~45psi)、图案空压(约 20~40psi)、递送速率(约 300~400g/min)、涂膜盘速(约 4~10rpm)、以露点设置(约 5~15℃)。打开风扇,并核实校验枪-床距离(约 6~10in.)、供气温度(约 58℃)、排气温度(约 45℃)、进风量(约 1500cfm)和盘负压差。将片剂预热,并称量片剂样品数以确定平均核心药片重量。将涂膜溶液喷涂到药片上,同时稍微混合。在约 5~15min 的各种间隔时间,重新计算平均片剂重量。一旦达到目标片剂重量,就将供风温度降低至约 45℃,且盘在约 5 分钟的时间间隔内缓慢行进以使片剂干燥。使供风温度降低至约 30℃,并手动使片剂缓慢行进约 10 多分钟。然后从涂膜盘出料涂层的片剂。

[0285] 实施例 6 :A-002 或 A-002+ 他汀类药物的一日一次剂量 :

[0286] 135 位年龄超过 18 岁的 CVD, 尤其是稳定 CAD 人类受治疗者, 在 8 周的时间周期内随机接受经由每日一次口服给药的安慰剂或两剂量 A-002 (250mg 或 500mg) 中的一种。使 89 位受治疗者接受 A-002, 而 46 位受治疗者接受安慰剂。接受他汀类药物或其他用于治疗 CVD 的化合物的受治疗者在从试验开始的整个试验中继续接受这些治疗。在试验期间, 135 位受治疗者中的 121 位是涉及他汀类药物。剂量组之间的年龄、身高、体重或 BMI 几乎没有差异。

[0287] 各种脂质和炎性标志物的水平在试验开始和给予 A-002 开始之后第 2 周、第 4 周和 / 或第 8 周进行测定。另外, 在各个间隔时间测量血浆 A-002 水平。测量的脂质包括 LDL、小 LDL 颗粒、氧化 LDL、非-HDL 胆固醇、总胆固醇、ApoB 和甘油三酯。另外, 炎性标志物 CRP 的水平也进行了测定。脂质和炎性标志物水平在每个时间点都与基线测定值进行比较以确定 A-002 给药的疗效。对于呈正态分布的数据组, 分析脂质或炎症标志物的平均水平。对于非正态分布的数据组, 分析中值水平。LDL 颗粒尺寸也进行了评价。

[0288] 在 ITT 人群中以其中的一剂的剂量接受 A-002 的受治疗者在第 8 周表现出平均血清 LDL、非-HDL 胆固醇和总胆固醇水平 (分别在表 30-32 中) 以及中值小 LDL 颗粒、氧化 LDL、TG 和 ApoB 水平 (表 33 ~ 36) 大幅度降低。接受 A-002 的受治疗者也表现出平均 LDL 颗粒尺寸 (表 37) 的升高。另外, 接受 A-002 的受治疗者并未显示出在接受安慰剂的受治疗者中观察到的中值 CRP 水平相同的升高 (表 38)。

[0289] 表 30 :给予 A-002 后, ITT 人群中中的血清 LDL 浓度变化 :

[0290]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	89	46
	平均[LDL]	75.4 mg/dl	82.0 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线平均[LDL]的变化	-7.1 mg/dl	-0.9 mg/dl
	相对于基线的%变化	-8.3%	-0.7%

[0291] 表 31 :给予 A-002 后, ITT 人群中的血清非-HDL 胆固醇浓度变化 :

[0292]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	89	46
	平均[非-HDL 胆固醇]	105.9 mg/dl	112.5 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线平均[非-HDL 胆固醇]的变化	-10.5 mg/dl	-2.1 mg/dl
	相对于基线的%变化	-9.9%	-0.7%

[0293] 表 32 :给药 A-002 后, ITT 人群中的血清总胆固醇浓度变化 :

[0294]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	89	46
	平均[总胆固醇]	154.9 mg/dl	159.9 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线平均[总胆固醇]的变化	-11.5 mg/dl	-3.1 mg/dl
	相对于基线的%变化	-7.3%	-1.7%

[0295] 表 33 :给药 A-002 后, ITT 人群中的血清小 LDL 颗粒浓度变化 :

[0296]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	89	46
	中值[小 LDL 颗粒]	759.0 nmol/L	782.0 nmol/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线中值[小 LDL 颗粒]的变化	-74.0 nmol/L	+2.0 nmol/L
	相对于基线的%变化	-9.1%	+0.6%

[0297] 表 34 :给药 A-002 后, ITT 人群中的血清氧化 LDL 浓度变化 :

[0298]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	89	46
	中值[氧化 LDL]	41.5 U/L	43.3 U/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线中值[氧化 LDL]的变化	-1.4 U/L	+0.3 U/L
	相对于基线的%变化	-3.6%	+0.4%

[0299] 表 35 :给药 A-002 后, ITT 人群中的血清 TG 浓度变化 :

[0300]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	88	45
	中值[TG]	137.5 mg/dl	135.0 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线中值[TG]的变化	-13.0 mg/dl	+3.0 mg/dl
	相对于基线的%变化	-9.8%	+2.6%

[0301] 表 36 :给药 A-002 后, ITT 人群中的血清 ApoB 浓度变化 :

[0302]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	89	46
	中值[ApoB]	68.6 mg/dl	62.8 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线中值[ApoB]的变化	-8.1 mg/dl	+2.5 mg/dl
	相对于基线的%变化	-11.9%	+3.5%

[0303] 表 37 :给药 A-002 后, ITT 人群中的 LDL 颗粒尺寸变化 :

[0304]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	89	46
	平均 LDL 颗粒尺寸	20.50 nm	20.50 nm
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线平均 LDL 颗粒尺寸的变化	+0.11 nm	0.00 nm
	相对于基线的 % 变化	+0.6%	0.0%

[0305] 表 38 :给药 A-002 后, ITT 人群中的血清 CRP 浓度的变化 :

[0306]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	89	46
	中值[CRP]	1.10 mg/L	1.30 mg/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	81	43
	相对于基线中值[CRP]的变化	+0.10 ng/ml	+0.25 ng/ml
	相对于基线的 % 变化	+5.4%	+25.4%

[0307] 在第 8 周时,在 121 位在试验期间接受他汀类药物受治疗者亚人群中都观察到在 ITT 人群中的平均血清 LDL、非-HDL 胆固醇和总胆固醇水平以及中值小 LDL 颗粒、氧化 LDL、TG 和 ApoB 水平的下降,平均 LDL 颗粒尺寸的升高,和比预计低的中值 CRP 水平升高(分别在表 39 ~ 47 中),表明给予 A-002+ 他汀类药物关于这些标志物比单独给予他汀类药物产生了更大的效力。同样地,在 51 位基线 LDL 水平大于 70mg/dl 的他汀类药物治疗亚人群受治疗者中也观察到 LDL、非-HDL 胆固醇、总胆固醇、小 LDL 颗粒、氧化 LDL 和 ApoB 水平的降低,LDL 颗粒尺寸升高,和比预计低的 CRP 水平升高(表 48 ~ 55)。在非他汀类药物治疗的亚人群中受治疗者数目太少从而使得不能进行 A-002 和他汀类药物组合效应相对任意单一化合物效应的详细统计分析。然而,一旦获得其他非他汀类药物对照物,则也会在接受每日 1 次 A-002 的受治疗者中观察到预计类似于每日两次 A-002 给药(实施例 4)之后观察到的 LDL 水平的协同降低。

[0308] 表 39 :给予 A-002 后,他汀类药物亚人群中的血清 LDL 浓度变化 :

[0309]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	81	40
	平均[LDL]	70.5 mg/dl	75.5 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	75	37
	相对于基线平均[LDL]的变化	-6.7 mg/dl	-2.7 mg/dl
	相对于基线的 % 变化	-8.2%	-1.8%

[0310] 表 40 :给药 A-002 后,他汀类药物治疗亚人群中的血清非-HDL 胆固醇浓度的变化 :

[0311]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	81	40
	平均[非-HDL 胆固醇]	100.4 mg/dl	104.8 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	75	37
	相对于基线平均[非-HDL 胆固醇]的变化	-10.1 mg/dl	-3.2 mg/dl
	相对于基线的%变化	-9.9%	-1.3%

[0312] 表 41 :给予 A-002 后,他汀类药物治疗亚人群中的血清总胆固醇浓度变化 :

[0313]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	81	40
	平均[总胆固醇]	149.3 mg/dl	152.6 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	75	37
	相对于基线平均[总胆固醇]变化	-11.2 mg/dl	-4.4 mg/dl
	相对于基线的%变化	-7.3%	-2.3%

[0314] 表 42 :给予 A-002 后,他汀类药物亚人群中的血清小 LDL 颗粒浓度的变化 :

[0315]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	81	40
	中值[小 LDL 颗粒]	743.0 nmol/L	773.5 nmol/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	75	37
	相对于基线中值[小 LDL 颗粒]的变化	-66.0 nmol/L	-6.5 nmol/L
	相对于基线的%变化	-8.2%	-1.0%

[0316] 表 43 :给予 A-002 后,他汀类药物治疗亚人群中的血清氧化 LDL 浓度的变化 :

[0317]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	81	40
	中值[氧化 LDL]	41.1 U/L	42.2 U/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	76	33
	相对于基线中值[氧化 LDL]的变化	-1.1 U/L	+0.3 U/L
	相对于基线的%变化	-2.9%	+0.4%

[0318] 表 44 :给予 A-002 后,他汀类药物治疗亚人群中的血清 TG 浓度变化 :

[0319]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	80	39
	中值[TG]	136.5 mg/dl	130.0 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	75	37
	相对于基线中值[TG]的变化	-13.0 mg/dl	+3.0 mg/dl
	相对于基线的%变化	-10.9%	+2.6%

[0320] 表 45 :给予 A-002 后,他汀类药物治疗亚人群中的血清 ApoB 浓度的变化 :

[0321]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	81	40
	中值[ApoB]	66.1 mg/dl	58.2 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	75	37
	相对于基线中值[ApoB]的变化	-7.9 mg/dl	+2.5 mg/dl
	相对于基线的%变化	-11.9%	+3.5%

[0322] 表 46 :给予 A-002 后,他汀类药物治疗亚人群中的 LDL 颗粒尺寸的变化 :

[0323]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	81	40
	平均 LDL 颗粒尺寸	20.50 nm	20.48 nm
第 8 周	所观察的受治疗者编号	75	37
	相对于基线平均 LDL 颗粒尺寸变化	+0.10 nm	-0.01 nm
	相对于基线的%变化	+0.5%	0.0%

[0324] 表 47 :给予 A-002 后,他汀类药物治疗亚人群中的血清 CRP 浓度的变化 :

[0325]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	81	40
	中值[CRP]	1.10 mg/L	1.30 mg/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	75	37
	相对于基线中值[CRP]的变化	+0.10 mg/L	+0.30 mg/L
	相对于基线的%变化	+8.7%	+40.6%

[0326] 表 48 :给予 A-002 后,基线血清 LDL 水平大于 70mg/dl 的他汀类药物治疗亚人群中的血清 LDL 浓度的变化 :

[0327]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	31	20
	平均[LDL]	91.6 mg/dl	93.2 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	30	18
	相对于基线平均[LDL]的变化	-13.9 mg/dl	-5.0 mg/dl
	相对于基线的%变化	-15.0%	-3.5%

[0328] 表 49 :给予 A-002 后,基线血清 LDL 水平大于 70mg/dl 的他汀类药物治疗亚人群中的血清非-HDL 胆固醇浓度的变化 :

[0329]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	31	20
	平均[非-HDL 胆固醇]	123.3 mg/dl	126.6 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	30	18
	相对于基线平均[非-HDL 胆固醇]的变化	-16.7 mg/dl	-7.2 mg/dl
	相对于基线的%变化	-13.7%	-4.1%

[0330] 表 50 :给予 A-002 后,基线血清 LDL 水平大于 70mg/dl 的他汀类药物治疗亚人群中的血清总胆固醇浓度的变化 :

[0331]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	31	20
	平均[总胆固醇]	172.5 mg/dl	176.6 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	30	18
	相对于基线平均[总胆固醇]的变化	-18.0 mg/dl	-8.6 mg/dl
	相对于基线的%变化	-10.5%	-4.2%

[0332] 表 51 :给予 A-002 后,基线血清 LDL 水平大于 70mg/d 的他汀类药物治疗亚人群中的血清小 LDL 颗粒浓度的变化 :

[0333]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	31	20
	中值[小 LDL 颗粒]	964.0 nmol/L	919.5 nmol/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	30	18
	相对于基线中值[小 LDL 颗粒]的变化	-115.0 nmol/L	-70.0 nmol/L
	相对于基线的%变化	-12.3%	-7.6%

[0334] 表 52 :给予 A-002 后,基线血清 LDL 水平大于 70mg/dl 的他汀类药物治疗亚人群中的血清氧化 LDL 浓度的变化 :

[0335]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	31	20
	中值[氧化 LDL]	47.9 U/L	51.6 U/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	76	33
	相对于基线中值[氧化 LDL]的变化	-2.8 U/L	+1.3 U/L
	相对于基线的%变化	-5.6%	+2.5%

[0336] 表 53 :给予 A-002 后,基线血清 LDL 水平大于 70mg/dl 的他汀类药物治疗亚人群中的血清 ApoB 浓度的变化 :

[0337]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	31	20
	中值[ApoB]	84.6 mg/dl	71.9 mg/dl
第 8 周	所观察的受治疗者编号	30	18
	相对于基线中值[ApoB]的变化	-13.1 mg/dl	+1.1 mg/dl
	相对于基线的%变化	-18.7%	+2.1%

[0338] 表 54:给予 A-002 后,基线血清 LDL 水平大于 70mg/dl 的他汀类药物治疗亚人群中的 LDL 颗粒尺寸的变化:

[0339]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	31	20
	平均 LDL 颗粒尺寸	20.24 nm	20.62 nm
第 8 周	所观察的受治疗者编号	30	18
	相对于基线平均 LDL 颗粒尺寸的变化	+0.19 nm	+0.02 nm
	相对于基线的%变化	+1.0%	+0.1%

[0340] 表 55:给予 A-002 后,基线血清 LDL 水平大于 70mg/dl 的他汀类药物治疗亚人群中的血清 CRP 浓度的变化:

[0341]

		A-002	安慰剂
基线	受治疗者编号	31	20
	中值[CRP]	1.10 mg/L	1.30 mg/L
第 8 周	所观察的受治疗者编号	30	18
	相对于基线中值[CRP]的变化	+0.10 mg/L	+0.45 mg/L
	相对于基线的%变化	+9.1%	+26.0%

[0342] 如上所述,前述内容仅仅预想举例说明本发明的各个实施方式。以上讨论的具体修改并不能解释为本发明范围的限制。对于本领域的技术人员而言,很明显各种等价物、变化和修改都能够作出而不会偏离本发明的范围,而应该理解到,这种等价的实施方式是包含于本申请之内的。本文中所有引述的参考文献就如同其全文列陈而结合于本文中作为参考。

[0343] 参考文献

[0344] 1.Boekholdt et al.2005.Arterioscler Thromb Vasc Biol 25 :839-846.

[0345] 2.Bostrom et al.2007.Arterioscler Thromb Vasc Biol 27 :600-606.

[0346] 3.Camejo et al.1998.Atherosclerosis 139 :205-222.

[0347] 4.Chait, A., et al.2005. J Lipid Res 46 :389-403.

[0348] 5.Daugherty et al.2000. J Clin Invest 105 :1605-1612.

[0349] 6.Elinder et al.1997.Arterioscler Thromb Vasc Biol 17 :2257-2263.

[0350] 7.Hakala et al.2001.Arterioscler Thromb Vasc Biol 21 :1053-1058.

[0351] 8.Hartford et al.2006. J Cardiol 108 :55-62.

[0352] 9.Ivandic et al.1999.Arterioscler Thromb Vasc Biol 19 :1284-1290.

-
- [0353] 10. Jialal, I. 1998. Clin Chem 44 :1827-1832.
- [0354] 11. Kimura-Matsumoto et al. Atherosclerosis Epub March 10, 2007.
- [0355] 12. Kugiyama et al. 1999. Circulation 100 :1280-1284.
- [0356] 13. Liu et al. 2003. Eur Heart J 24 :1824-1832.
- [0357] 14. Mallat et al. 2007. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27 :1177-1183.
- [0358] 15. Mallat et al. 2005. J Am Coll Cardiol 46 :1249-1257.
- [0359] 16. Menschikowski et al. 1995. Atherosclerosis 118 :173-181.
- [0360] 17. Nijmeijer et al. 2002. Cardiovasc Res 53 :138-146.
- [0361] 18. Pruzanski et al. 1998. J Lipid Res 39 :2150-2160.
- [0362] 19. Ramoner et al. 2005. Blood 105 :3583.
- [0363] 20. Rosengren, B., et al. 2006. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26 :1579-1585.
- [0364] 21. Sartipy et al. 1999. J Biol Chem 274 :25913-25920.
- [0365] 22. Szmitko et al. 2003. Circulation 108 :2041.
- [0366] 23. Tietge et al. 2000. J Biol Chem 275 :10077-10084.

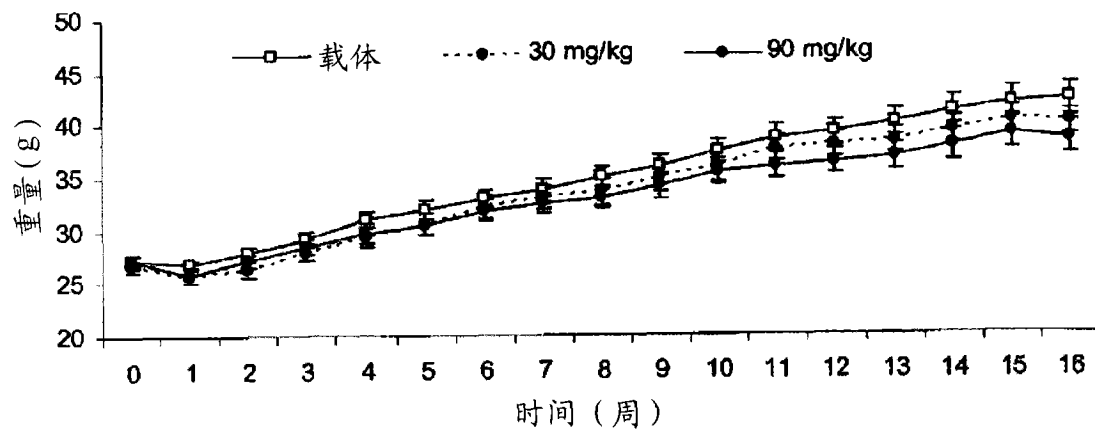


图 1

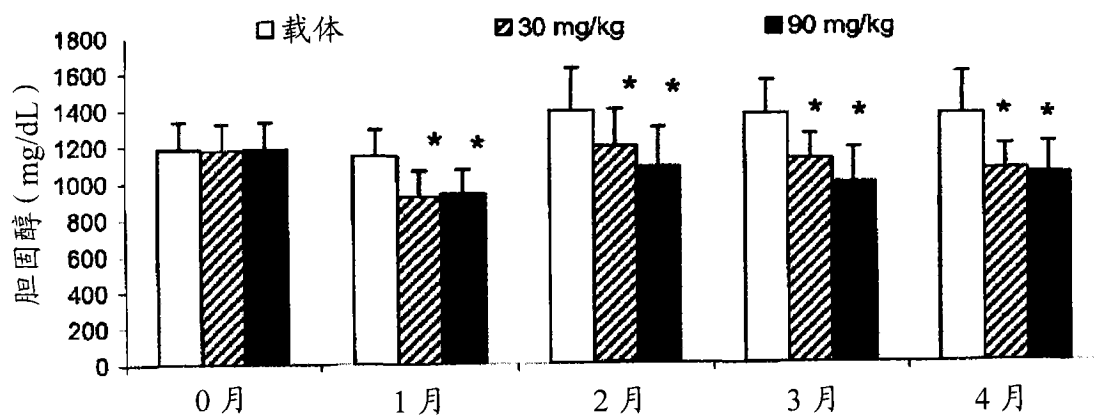


图 2

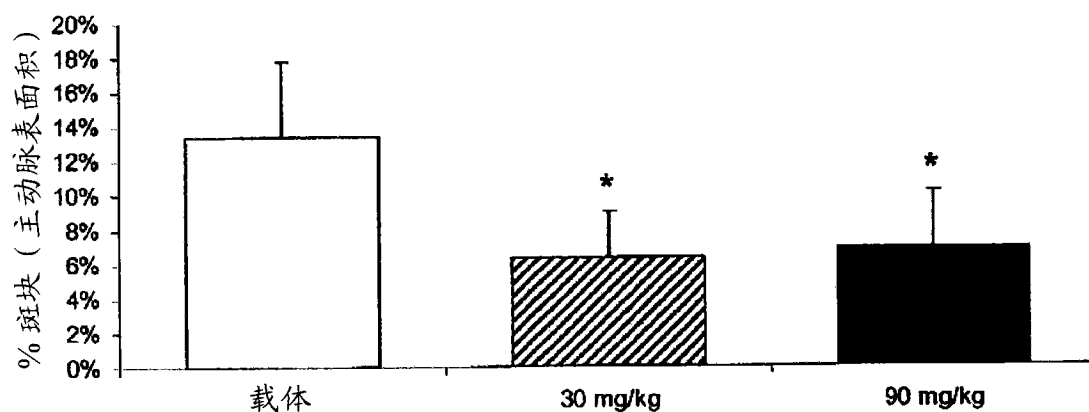


图 3

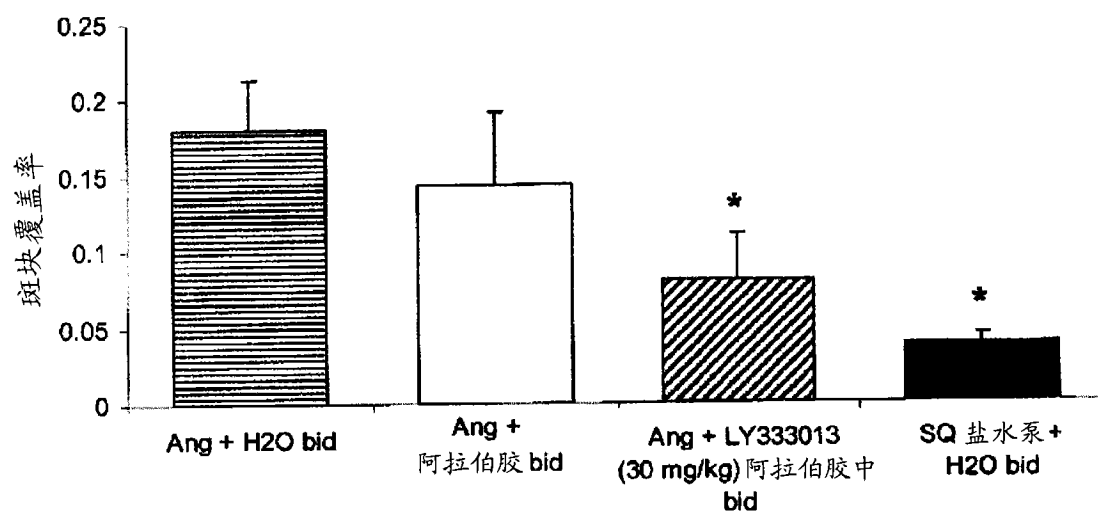


图 4

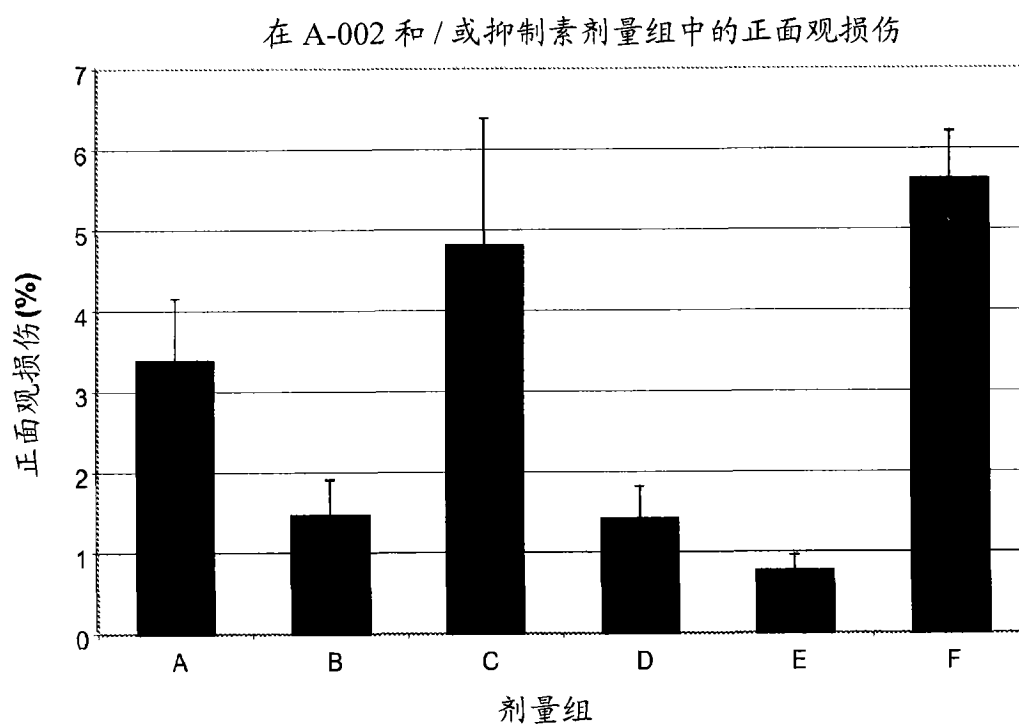


图 5

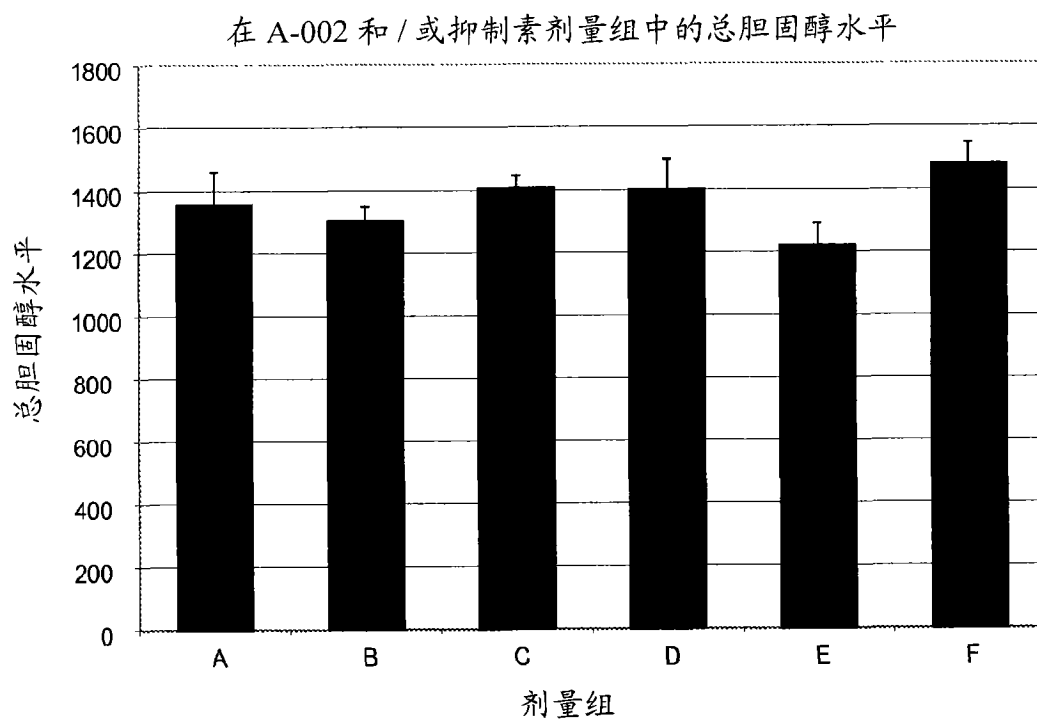


图 6

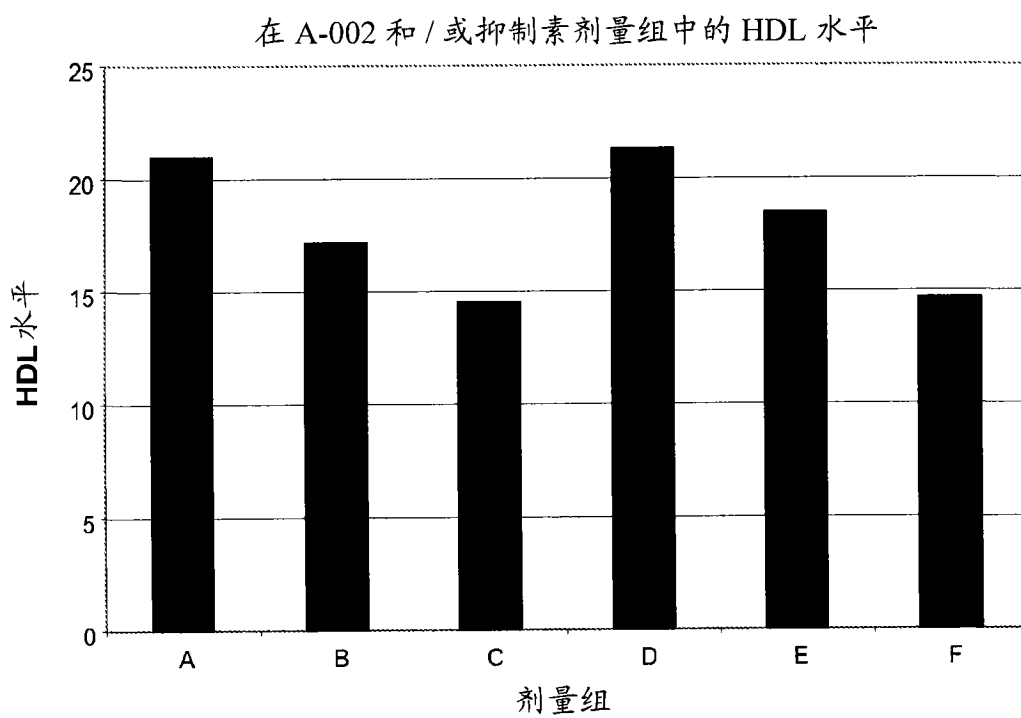


图 7

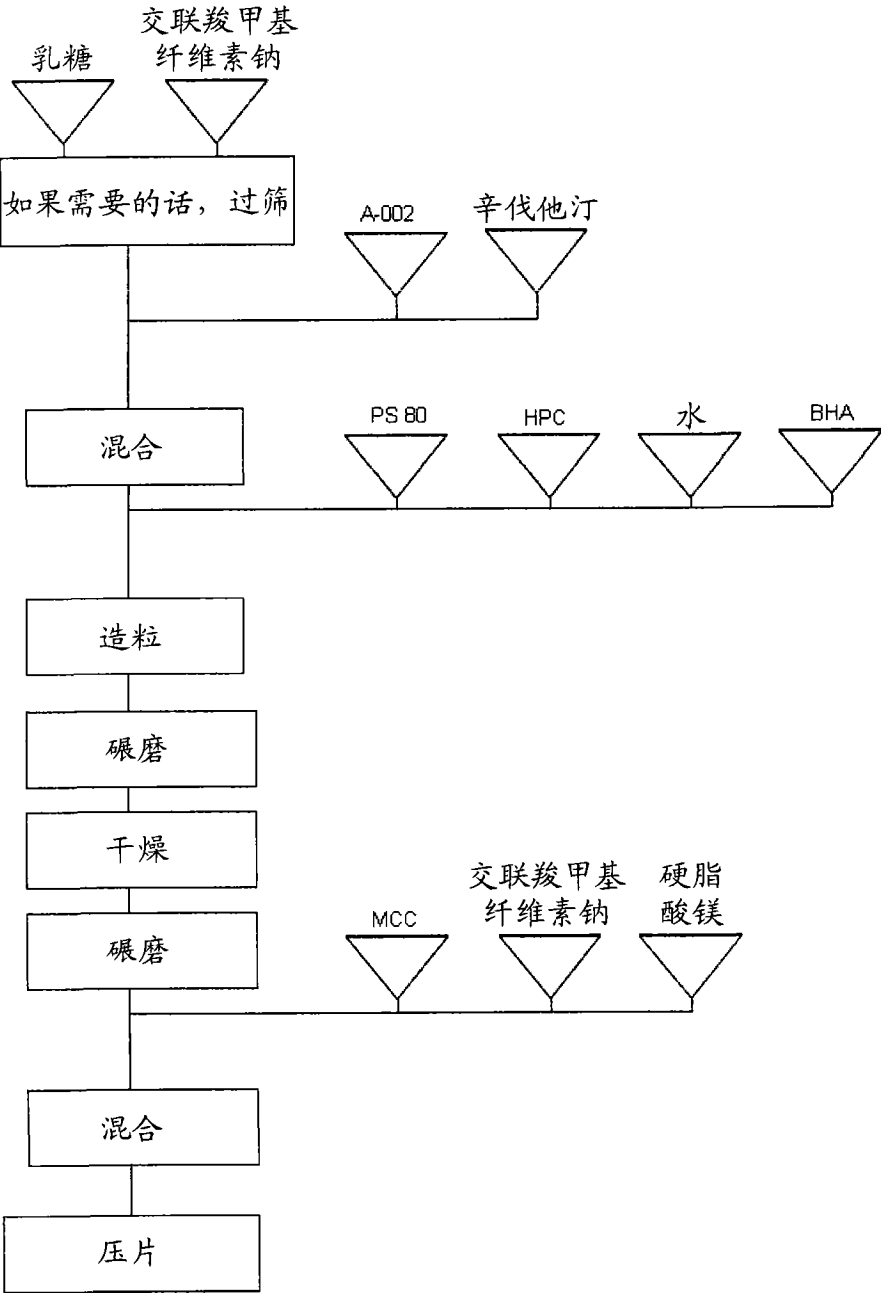


图 8

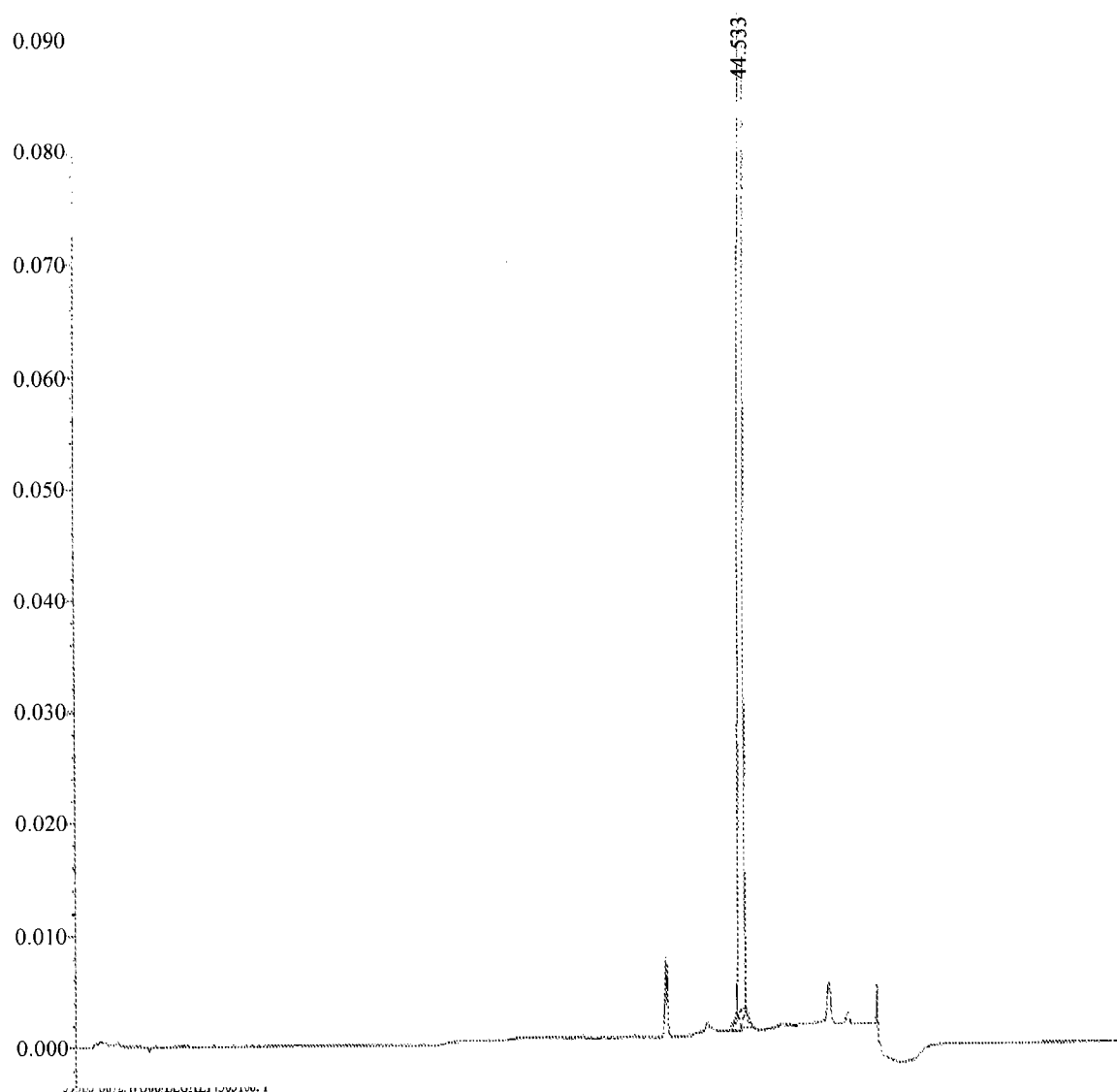


图 9A

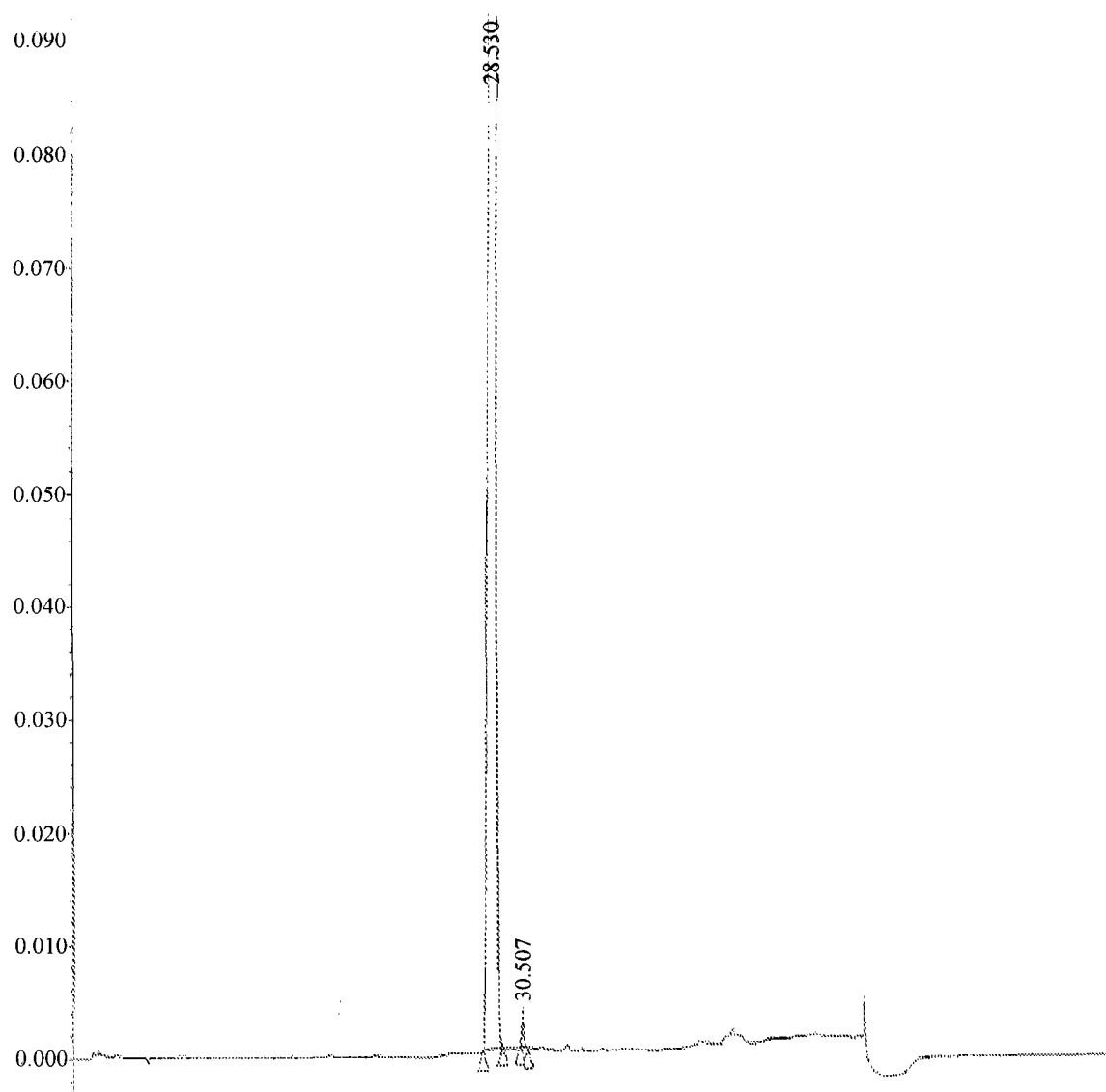


图 9B

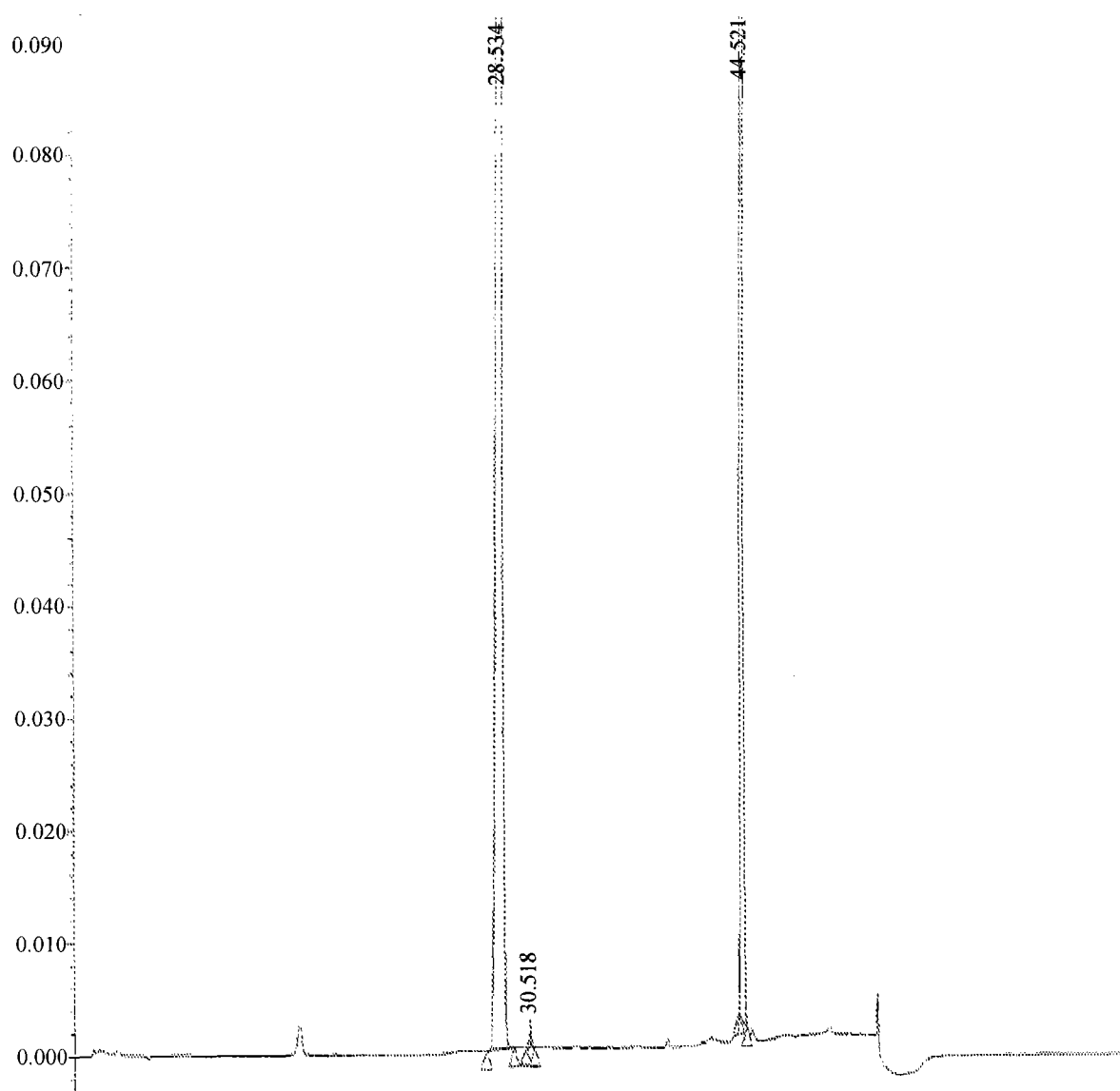


图 9C

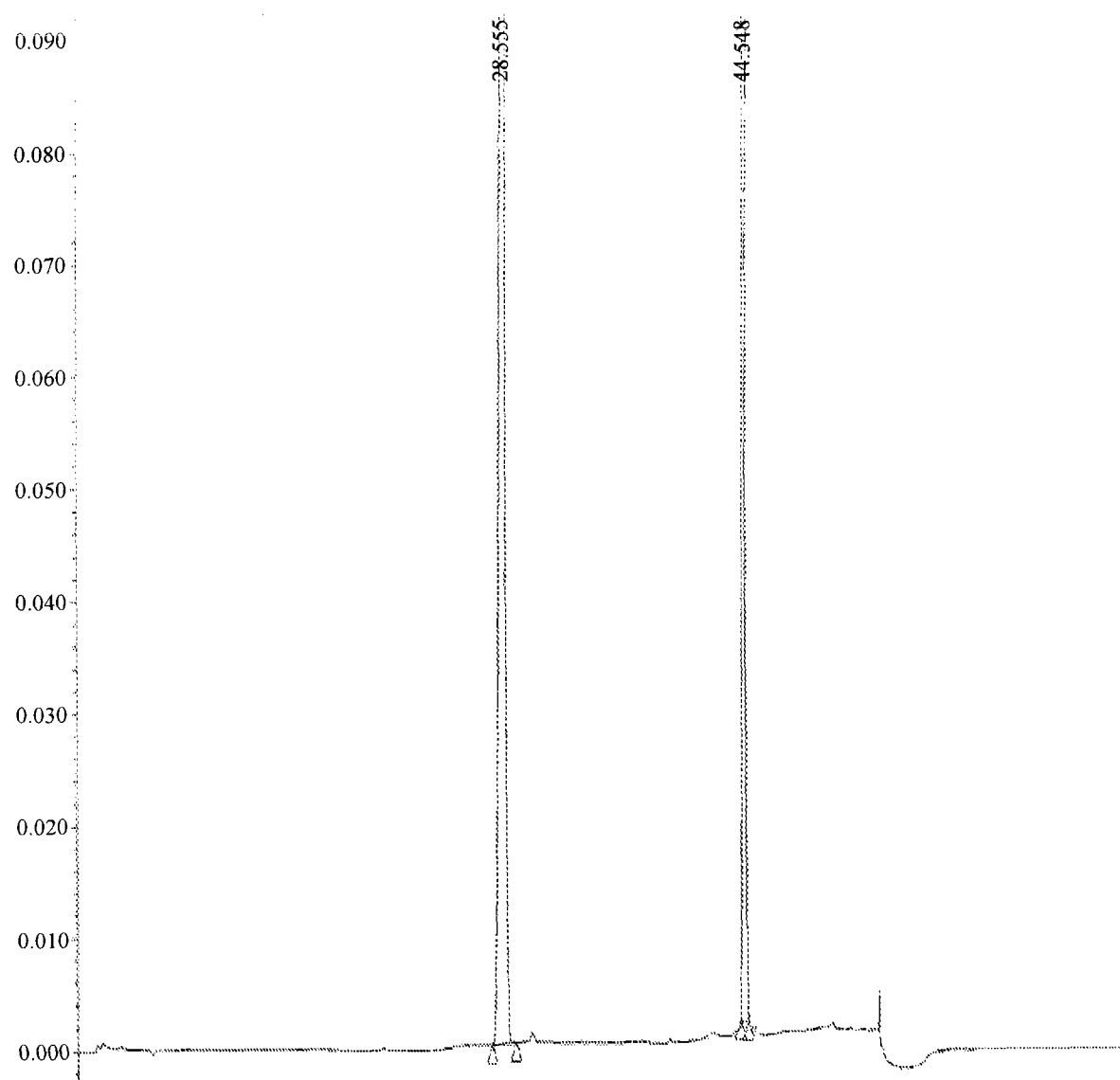


图 9D