

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 4 月 30 日(30.04.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/060422 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/506 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/078324
- (22) 国際出願日: 2014 年 10 月 24 日(24.10.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-221731 2013 年 10 月 25 日(25.10.2013) JP
- (71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP). 宇部興産株式会社(UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者: 寺坂 直生 (TERASAKA, Naoki); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: COMBINATION OF SUBSTITUTED PYRIDINE COMPOUND AND ANOTHER MEDICINE

(54) 発明の名称: 置換ピリジン化合物および他の医薬の組み合わせ

(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of diseases. The present invention provides a pharmaceutical composition which is characterized by being administered by combining a specific substituted pyridine compound or a salt thereof and another medicine.

(57) 要約: 本発明は、疾患の治療または予防のための医薬組成物を提供する。本発明は、特定の置換ピリジン化合物またはその塩および他の医薬が、組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物を提供する。



WO 2015/060422 A1

明 細 書

発明の名称：置換ピリジン化合物および他の医薬の組み合わせ 技術分野

[0001] 本発明は、特定の置換ピリジン化合物またはその塩および他の医薬が、組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、ならびに、特定の置換ピリジン化合物またはその塩および他の医薬の薬理的有効量が、組み合わせて温血動物に投与されることを特徴とする疾患の治療方法に関する。

背景技術

[0002] 血清リポタンパクの濃度は、脂質異常症、動脈硬化症等の疾患と関連することが、多くの疫学的調査の結果より示されている。血中の低比重リポタンパク（以下、LDLという）コレステロールの濃度の増加、および、高比重リポタンパク（以下、HDLという）コレステロールの濃度の減少は、いずれも冠動脈性疾患の危険因子である。

末梢組織のコレステロールは、HDLにより引き抜かれ、HDL上でエステル化されてコレステリルエステル（以下、CEという）となる。コレステリルエステル輸送タンパク（cholesteryl ester transfer protein；以下、CETPという）は、HDL中のCEをLDLへ転送する。したがって、CETPの働きを阻害することにより、HDL中のCEの濃度が増加し、LDL中のCEの濃度が減少する。以上より、CETP活性を阻害する薬剤は、脂質異常症および動脈硬化症等の疾患の治療もしくは予防のための医薬として有用であると考えられる（例えば、非特許文献1）。

[0003] 下記一般式（I-1）で表される化合物またはその塩は、CETP阻害活性を有することが知られている（例えば、特許文献1または2）。また、CETP阻害活性を有する特定の化合物と他の医薬との併用療法が知られている（例えば、特許文献3から10または非特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1 : WO 2 0 1 3 / 1 0 3 1 5 0

特許文献2 : WO 2 0 1 2 / 0 0 5 3 4 3 (対応する米国特許出願 : US 2 0 1 3 / 0 1 0 9 6 5 3)

特許文献3 : WO 2 0 0 6 / 0 1 4 3 5 7 (対応する米国特許 : US 7 6 5 2 0 4 9)

特許文献4 : WO 2 0 0 6 / 0 1 4 4 1 3 (対応する米国特許 : US 7 6 5 2 0 4 9)

特許文献5 : WO 2 0 0 6 / 0 0 2 3 4 2 (対応する米国特許 : US 7 7 8 6 1 0 8)

特許文献6 : WO 2 0 0 6 / 0 1 2 0 9 3

特許文献7 : WO 2 0 1 1 / 0 0 2 6 9 6 (対応する米国特許 : US 8 2 9 9 0 6 0、US 8 3 2 9 6 8 8)

特許文献8 : WO 9 8 / 3 5 9 3 7 (対応する米国特許 : US 6 4 2 6 3 6 5、US 6 7 5 3 3 4 6、US 7 2 7 1 1 9 6、US 7 5 7 9 3 7 9)

特許文献9 : WO 0 0 / 1 7 1 6 4 (対応する米国特許 : US 6 1 9 7 7 8 6、US 6 5 8 6 4 4 8、US 6 9 0 6 0 8 2)

特許文献10 : WO 0 2 / 1 3 7 9 7 (対応する米国特許出願 : US 2 0 0 2 / 0 0 3 5 1 2 5)

非特許文献

[0005] 非特許文献1 : New England Journal of Medicine, 2004年, 第350巻, p.1505-1515

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者等は、特定の置換ピリジン化合物またはその塩および他の医薬が、組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物は、特定の疾患の治療または予防において優れた効果を有することを見出した。

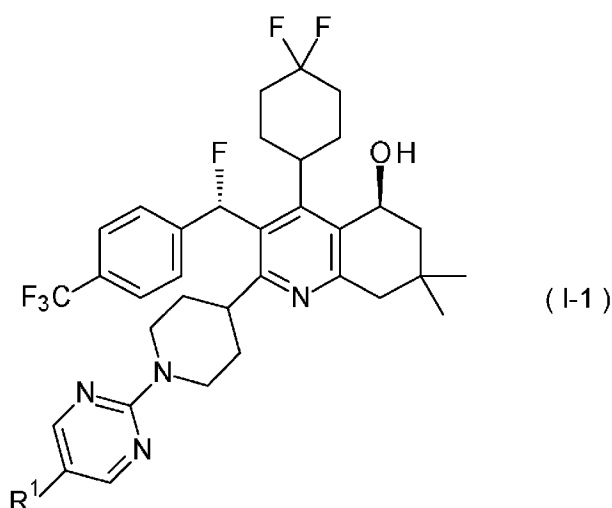
課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、下記一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩および他の医薬が、組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、ならびに、一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩および他の医薬の薬理的有効量が、組み合わせて温血動物に投与されることを特徴とする疾患の治療方法を提供する。

[0008] 本発明は、一つの側面からは以下を提供する。

(1) (i) 一般式 (I-1)

[0009] [化1]



[0010] [式中、R¹は、(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基、(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基、3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ基、3-(メチルスルホニル)プロポキシ基、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ基、または、3-カルボキシフェニル基を示す。] で表される化合物、または、その塩；および、

(ii) 他の医薬 [当該他の医薬は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HMG-CoAシントラーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール生合成阻害剤、胆汁酸吸着イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、LCAT活性化剤、PCSK9阻害剤、AMPキナーゼ活性化剤、プロブコール、高コレステロール血症治療剤、血漿HDL上昇剤、アシル-CoAシンターゼ阻害剤、および、LDL受容

体誘導物質からなる群より選択される 1 以上の医薬である。]

が、組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物。

(2) 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩および他の医薬が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、(1) に記載された医薬組成物。

(3) 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩および他の医薬の双方が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、(1) に記載された医薬組成物。

(4) R^1 が、(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基である、(1) から (3) のいずれかに記載された医薬組成物。

(5) R^1 が、(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基である、(1) から (3) のいずれかに記載された医薬組成物。

(6) R^1 が、3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ基である、(1) から (3) のいずれかに記載された医薬組成物。

(7) R^1 が、3-(メチルスルホニル)プロポキシ基である、(1) から (3) のいずれかに記載された医薬組成物。

(8) R^1 が、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基である、(1) から (3) のいずれかに記載された医薬組成物。

(9) R^1 が、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ基である、(1) から (3) のいずれかに記載された医薬組成物。

(10) R^1 が、3-カルボキシフェニル基である、(1) から (3) のいずれかに記載された医薬組成物。

(11) 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩が、一般式 (I-1) で表される化合物、または、その化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩である、(1) から (10) のいずれかに記載された医薬組成物。

(12) 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩が、一般式 (I-1) で

表される化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩である、(1)から(10)のいずれかに記載された医薬組成物。

(13) 他の医薬が、HMG-CoA還元酵素阻害剤である、(1)から(12)のいずれかに記載された医薬組成物。

(14) 他の医薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、リバスタチン、または、イタバスタチンである、(1)から(12)のいずれかに記載された医薬組成物。

(15) 他の医薬が、アトルバスタチンである、(1)から(12)のいずれかに記載された医薬組成物。

(16) 脂質異常症、低HDLコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための、(1)から(15)のいずれかに記載された医薬組成物。

(17) 脂質異常症の治療もしくは予防のための、(1)から(15)のいずれかに記載された医薬組成物。

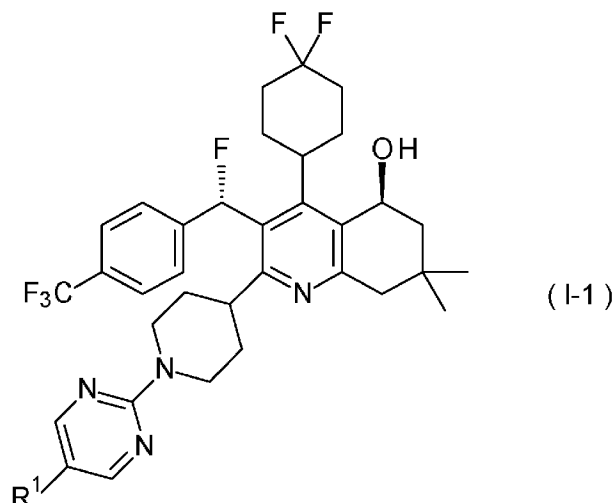
(18) 低HDLコレステロール血症の治療もしくは予防のための、(1)から(15)のいずれかに記載された医薬組成物。

(19) 動脈硬化症の治療もしくは予防のための、(1)から(15)のいずれかに記載された医薬組成物。

(20) (i) 一般式 (I-1)

[0011]

[化2]



[0012] [式中、R¹は、(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基、(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基、3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ基、3-(メチルスルホニル)プロポキシ基、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ基、または、3-カルボキシフェニル基を示す。]で表される化合物、または、その塩；および、

(ii) 他の医薬 [当該他の医薬は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール生合成阻害剤、胆汁酸吸着イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、LCAT活性化剤、PCSK9阻害剤、AMPキナーゼ活性化剤、プロブコール、高コレステロール血症治療剤、血漿HDL上昇剤、アシル-CoA:脂肪酸CoA転移酵素阻害剤、および、LDL受容体誘導物質からなる群より選択される1以上の医薬である。]

の薬理的有効量が、組み合わせて温血動物に投与されることを特徴とする疾患の治療方法。

(21) 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩および他の医薬が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、(20)に記載された方法。

(22) 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩および他の医薬の双方

が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、
(20)に記載された方法。

(23) R¹が、(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基である、(20)から(22)のいずれかに記載された方法。

(24) R¹が、(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基である、(20)から(22)のいずれかに記載された方法。

(25) R¹が、3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ基である、(20)から(22)のいずれかに記載された方法。

(26) R¹が、3-(メチルスルホニル)プロポキシ基である、(20)から(22)のいずれかに記載された方法。

(27) R¹が、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基である、(20)から(22)のいずれかに記載された方法。

(28) R¹が、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ基である、(20)から(22)のいずれかに記載された方法。

(29) R¹が、3-カルボキシフェニル基である、(20)から(22)のいずれかに記載された方法。

(30) 一般式(I-1)で表される化合物またはその塩が、一般式(I-1)で表される化合物、または、その化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩である、(20)から(29)のいずれかに記載された方法。

(31) 一般式(I-1)で表される化合物またはその塩が、一般式(I-1)で表される化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩である、(20)から(29)のいずれかに記載された方法。

(32) 他の医薬が、HMG-CoA還元酵素阻害剤である、(20)から(31)のいずれかに記載された方法。

(33) 他の医薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、リバスタチン、または、イタバスタチンである、(20) から (31) のいずれかに記載された方法。

(34) 他の医薬が、アトルバスタチンである、(20) から (31) のいずれかに記載された方法。

(35) 疾患が、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患である、(20) から (34) のいずれかに記載された方法。

(36) 疾患が、脂質異常症である、(20) から (34) のいずれかに記載された方法。

(37) 疾患が、低HDLコレステロール血症である、(20) から (34) のいずれかに記載された方法。

(38) 疾患が、動脈硬化症である、(20) から (34) のいずれかに記載された方法。

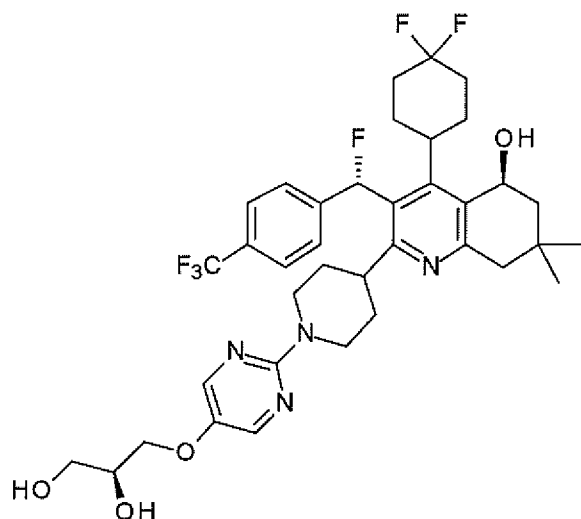
(39) 温血動物が、ヒトである、(20) から (38) のいずれかに記載された方法。

[0013] 本発明の一般式 (I-1) で表される化合物 [以下、化合物 (I-1) ともいう] またはその塩は、WO 2013/103150、または、WO 2012/005343 (対応する米国特許出願: US 2013/0109653) に記載されている。

本発明の化合物 (I-1) は、以下の (a-1) から (a-7) に示される化合物を包含する。

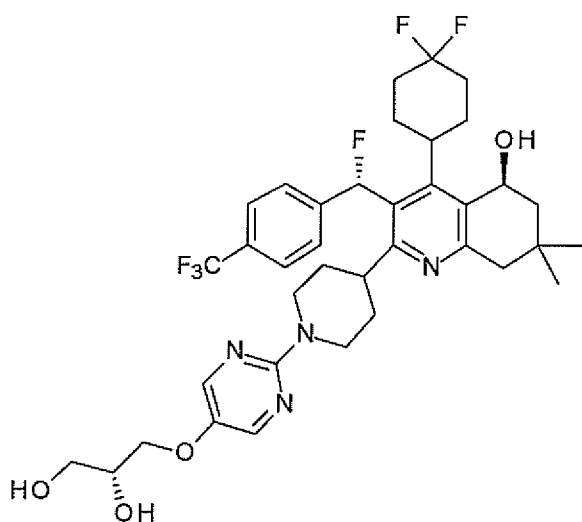
(a-1) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール

[0014] [化3]



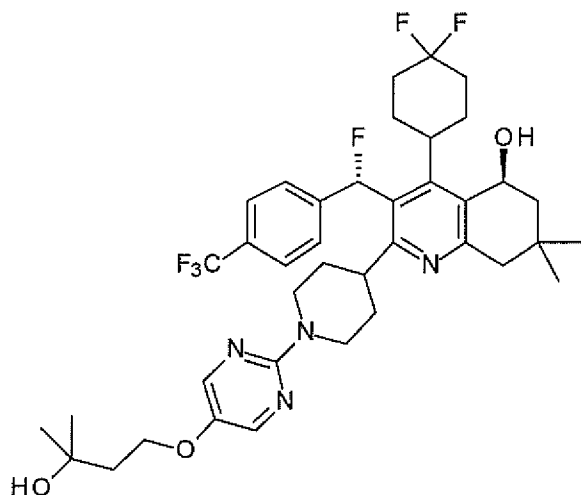
[0015] (a-2) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール

[0016] [化4]



[0017] (a-3) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール

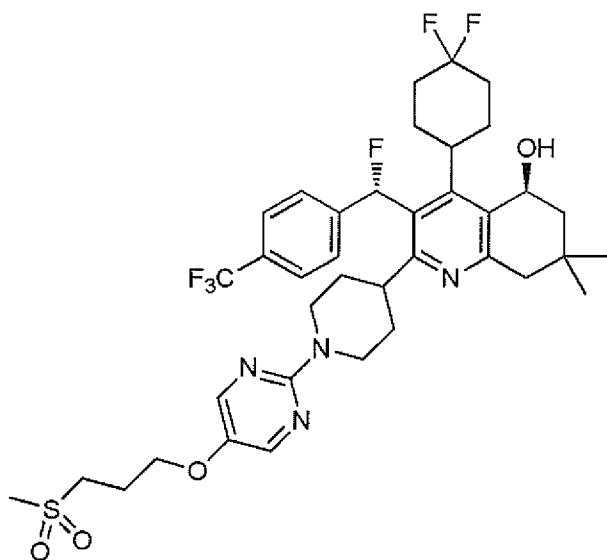
[0018] [化5]



[0019] (a-4) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-2-(1-{5-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール

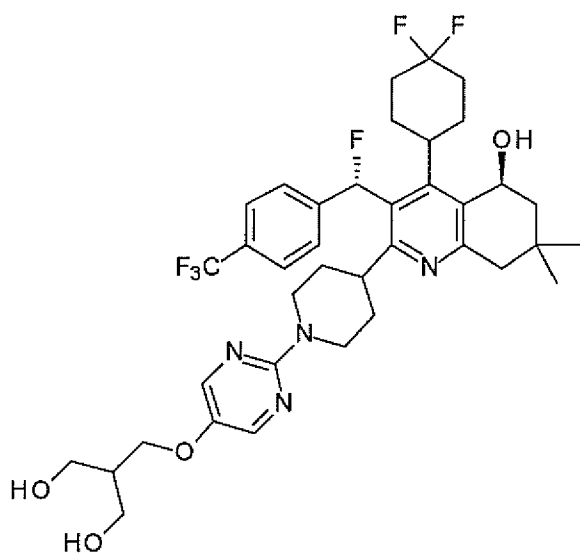
[0020]

[化6]



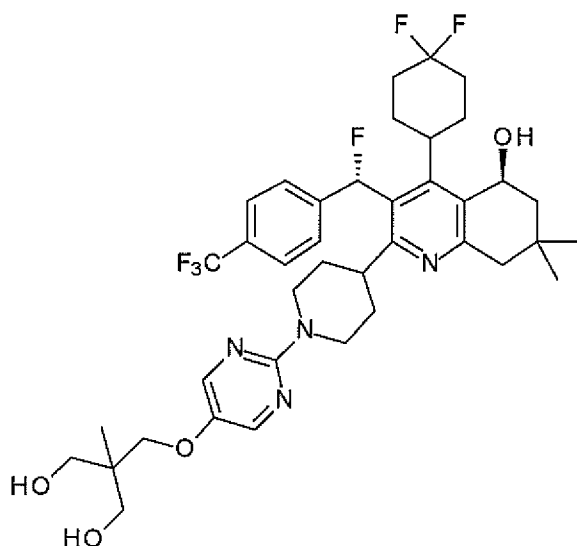
[0021] (a-5) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-(1-{5-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール

[0022] [化7]



[0023] (a-6) (5S)-4-(4-(4-jifuroshikrohekishiru)-3-{(S)-fuloro[4-(trifulorometchuru)fueniru]metchuru}-2-(1-{5-[3-hidrokishi-2-(hidrokishimetchuru)-2-metchuruprokoshiru]pirimizhin-2-ilu}piperezhin-4-ilu)-7,7-jimetchuru-5,6,7,8-tetrahidrokinoirin-5-ooru

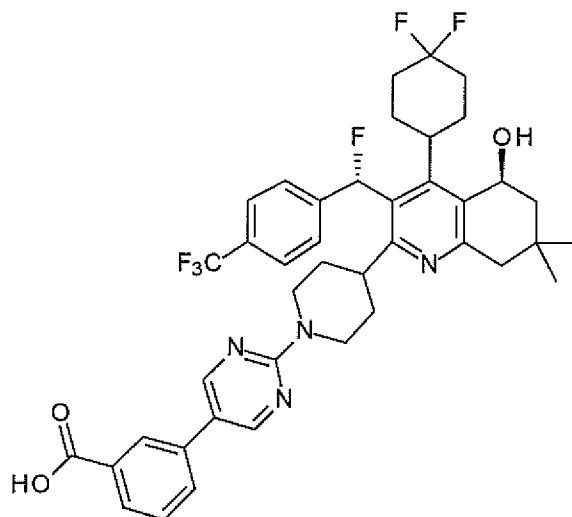
[0024] [化8]



[0025] (a-7) (5S)-2-{1-[5-(3-カルボキシフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール

[0026]

[化9]



[0027] 本発明の化合物 (I-1) の塩は、以下の (b-1) から (b-7) に示される化合物の塩を包含する。

(b-1) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オールの塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または、マレイン酸塩；

(b-2) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オールの塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または、マレイン酸塩；

(b-3) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オールの塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または、マレイン酸塩；

(b-4) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-2-(1-{5-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オールの塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または、マレイン酸塩；

(b-5) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-(1-{5-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オールの塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または、マレイン酸塩；

(b-6) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-(1-{5-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オールの塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または、マレイン酸塩；

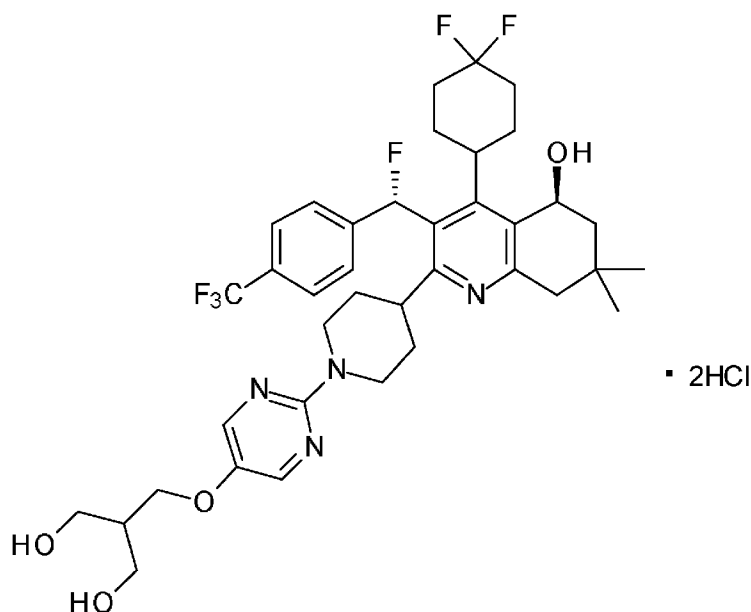
(b-7) (5S)-2-{1-[5-(3-カルボキシフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または、マレイン酸塩。

[0028] 本発明の化合物(I-1)の塩は、上記(a-1)から(a-7)より選択される化合物と、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される、各化合物の各塩を包含する。

本発明の化合物(I-1)の塩は、好適には、以下の(c-1)から(c-21)に示される塩化合物(およびそれらの水和物)である。

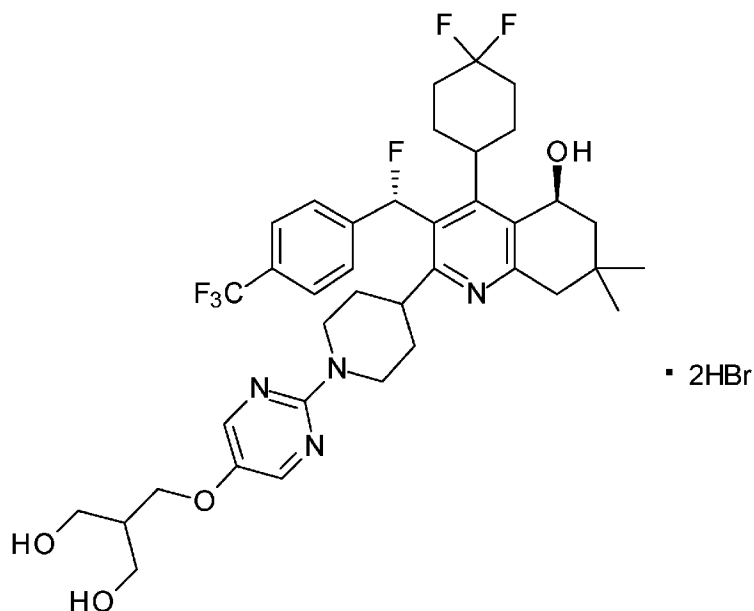
(c-1) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-(1-{5-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二塩酸塩

[0029] [化10]



[0030] (c-2) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-(1-{5-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二臭化水素酸塩

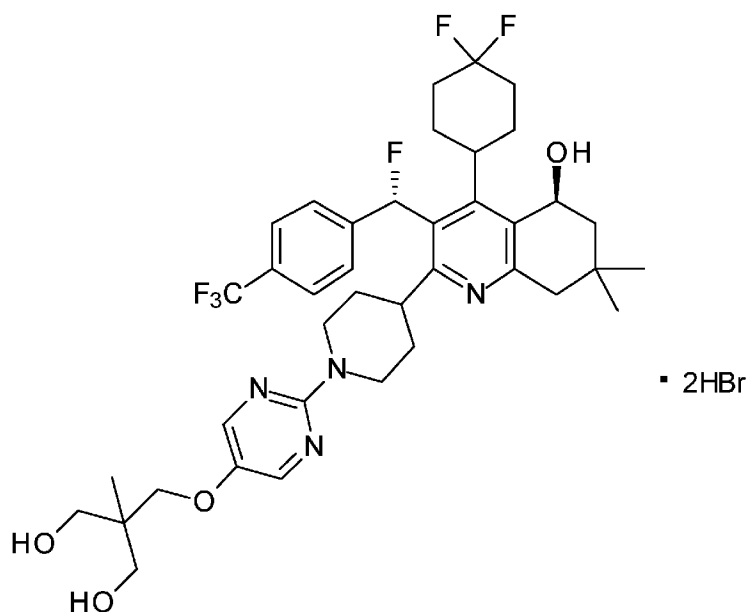
[0031] [化11]



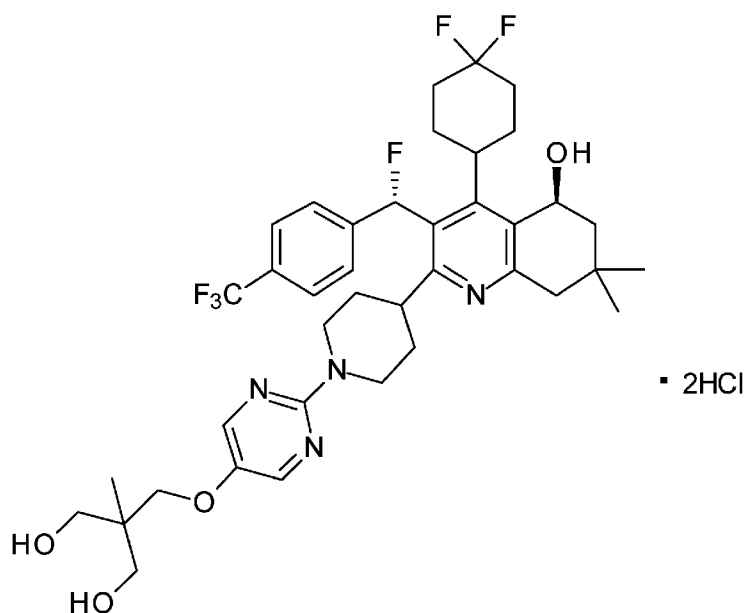
[0032] (c-3) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-(1-{5-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二臭化水素酸塩

[0033]

[化12]

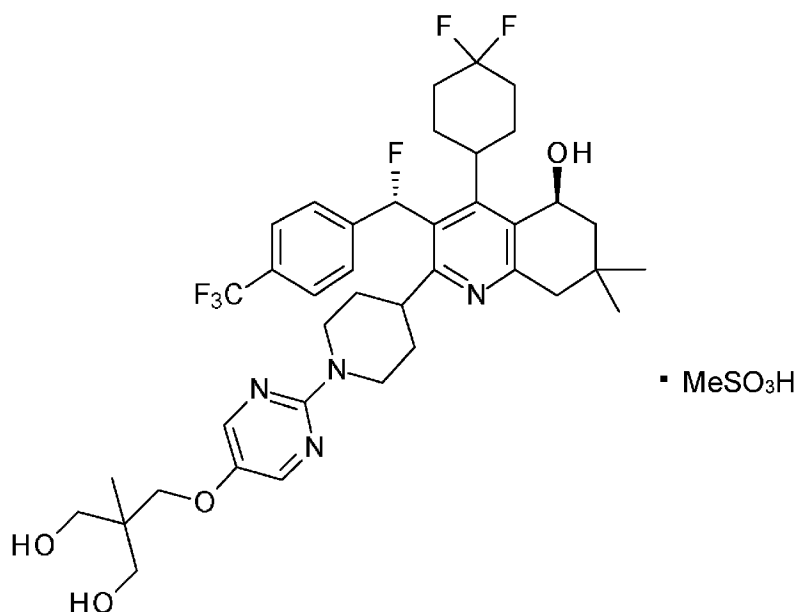
[illegible]

[0035] [化13]



[0036] (c-5) (5S)-4-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-(1-{5-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール)メタンスルホン酸塩

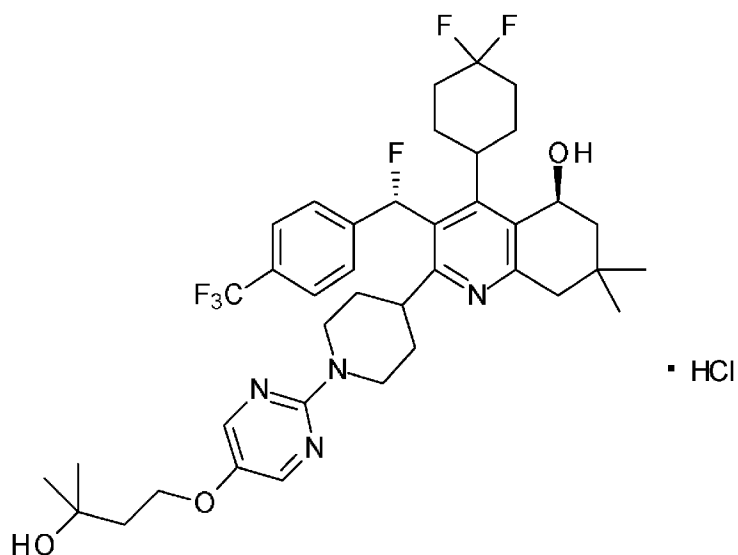
[0037] [化14]



[0038] (c-6) (5S)-4-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール)塩酸塩

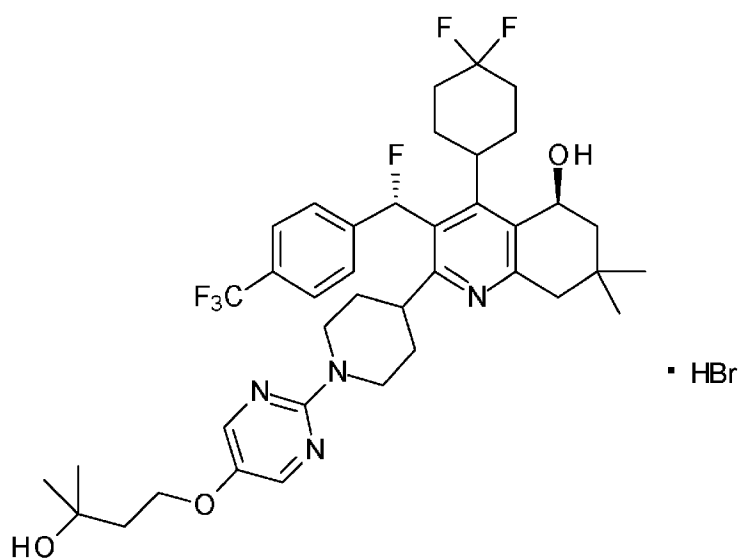
[0039]

[化15]



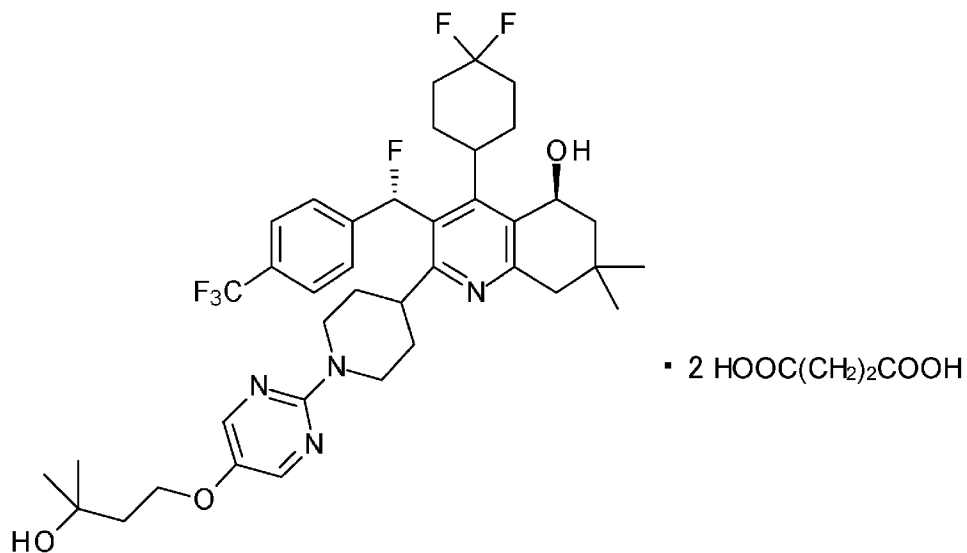
[0040] (c-7) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 臭化水素酸塩

[0041] [化16]



[0042] (c-8) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール ニコハク酸塩

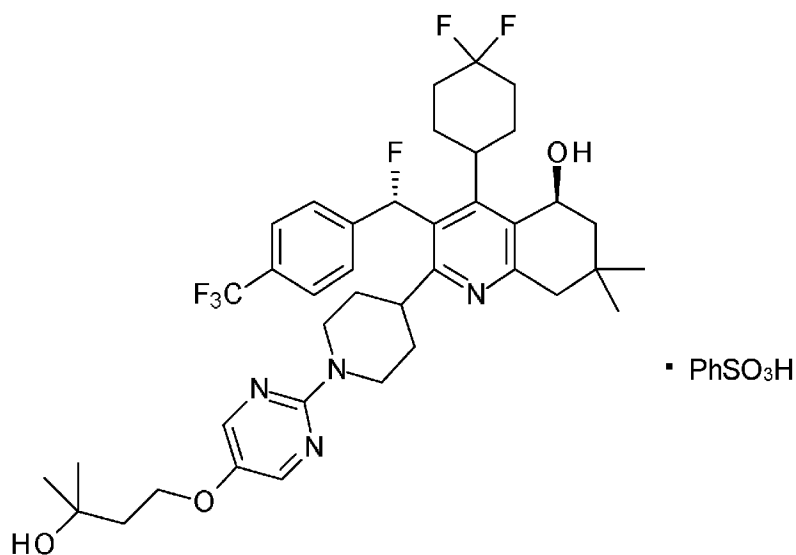
[0043] [化17]



[0044] (c-9) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール ベンゼンスルホン酸塩

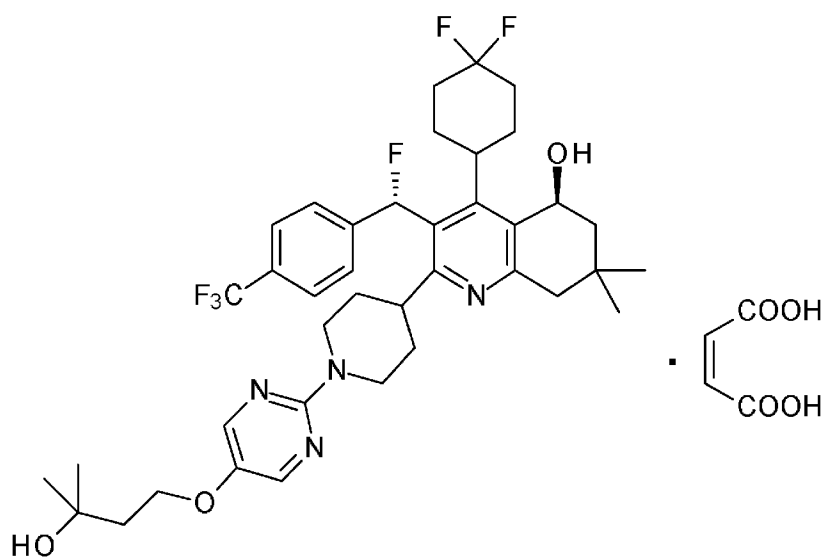
[0045]

[化18]



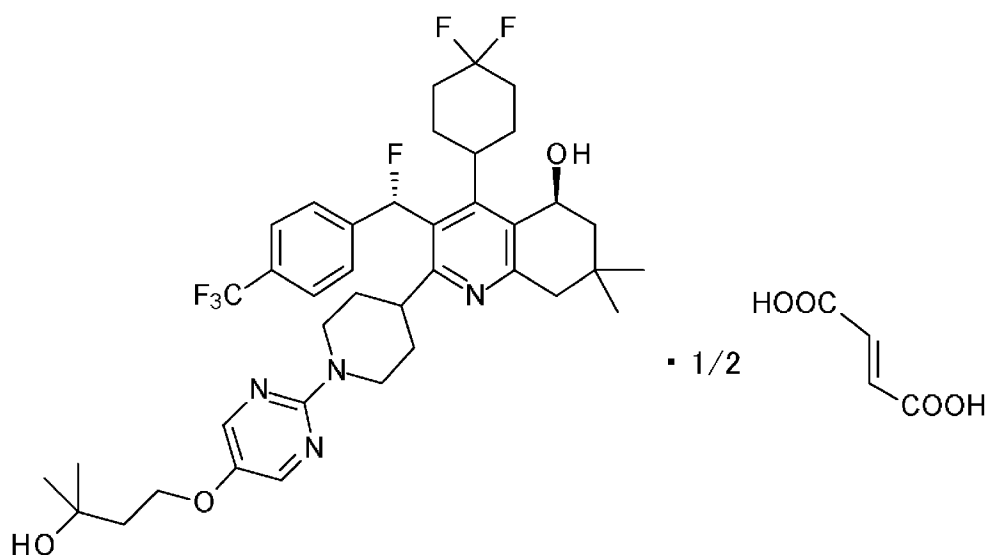
[0046] (c-10) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-
 -{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-
 2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-
 -イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テ
 トラヒドロキノリン-5-オール マレイン酸塩

[0047] [化19]



[0048] (c-11) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-
 -{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-
 2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-
 -イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テ
 トラヒドロキノリン-5-オール 1/2フマル酸塩

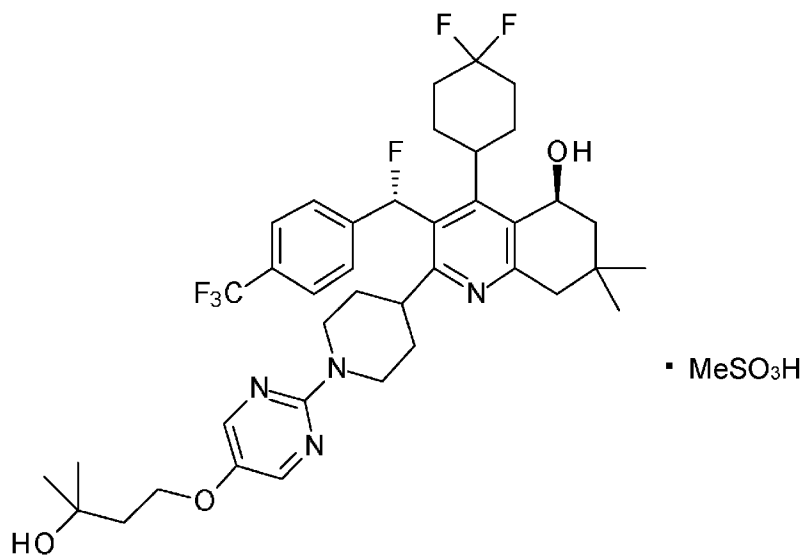
[0049] [化20]



[0050] (c-12) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-
 -{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-
 2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-
 -イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テ
 トラヒドロキノリン-5-オール メタンスルホン酸塩

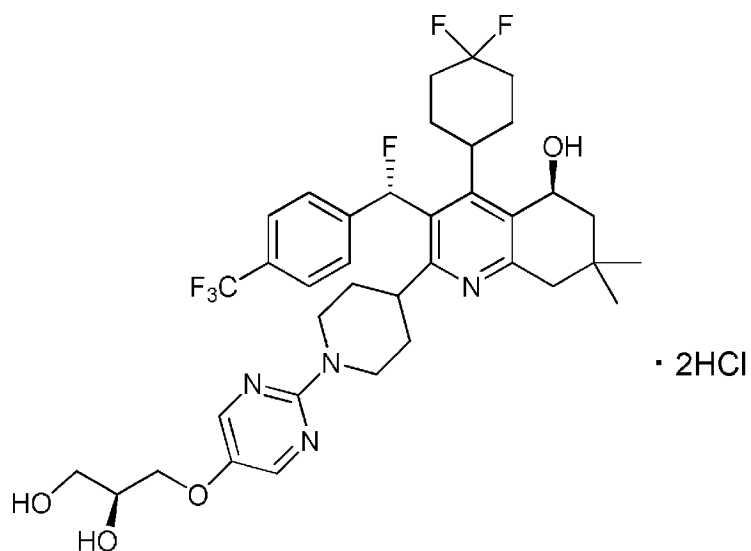
[0051]

[化21]



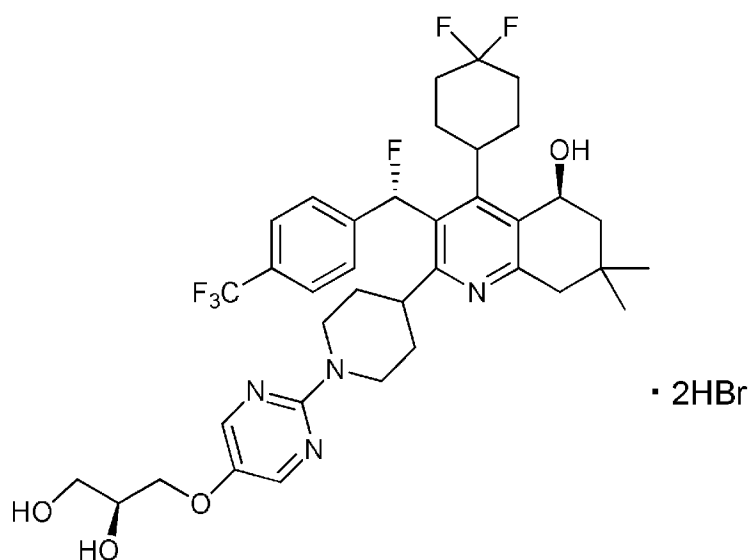
[0052] (c-13) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-
-[1-(5-{[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピ
リミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3-{(S)-フルオロ[
4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,
6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二塩酸塩

[0053] [化22]



[0054] (c-14) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二臭化水素酸塩

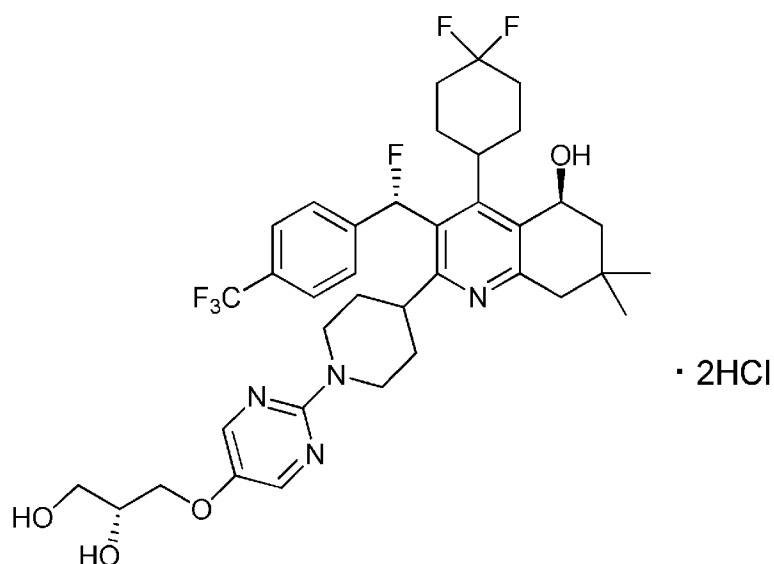
[0055] [化23]



[0056] (c-15) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二塩酸塩

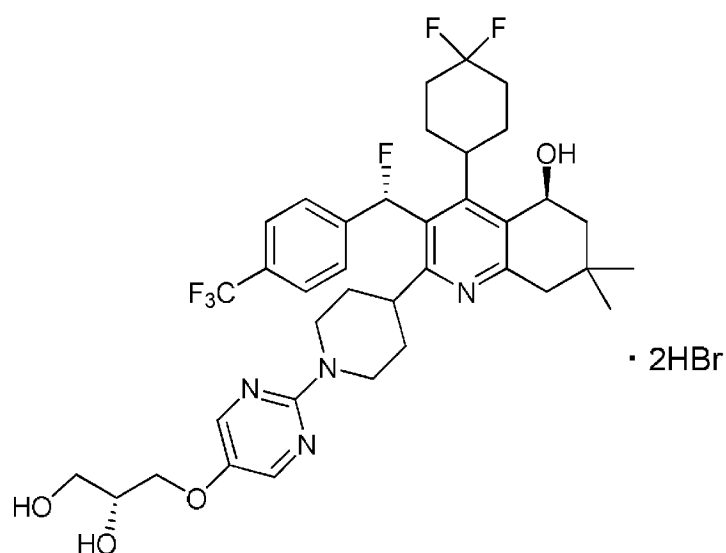
[0057]

[化24]



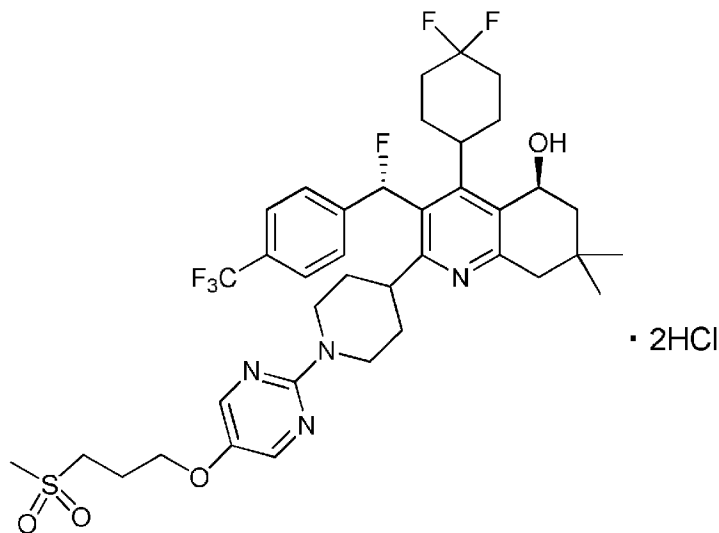
[0058] (c-16) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二臭化水素酸塩

[0059] [化25]



[0060] (c-17) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-
 -{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-
 7,7-ジメチル-2-(1-{5-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]
 ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テ
 トラヒドロキノリン-5-オール 二塩酸塩

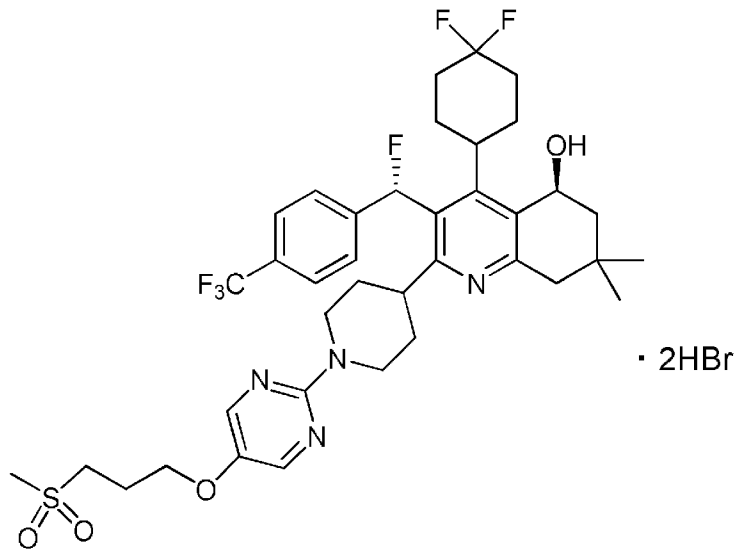
[0061] [化26]



[0062] (c-18) (5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-
 -{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-
 7,7-ジメチル-2-(1-{5-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]
 ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テ
 トラヒドロキノリン-5-オール 二臭化水素酸塩

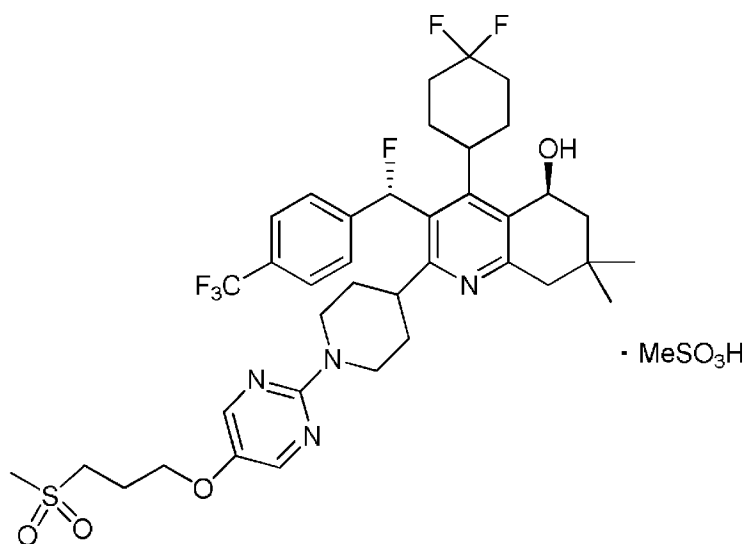
[0063]

[化27]



[0064] (c-19) (5S)-4-(4-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-((S)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(1-((5-(3-(methylsulfonyl)propoxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl)methyl)-2HBr

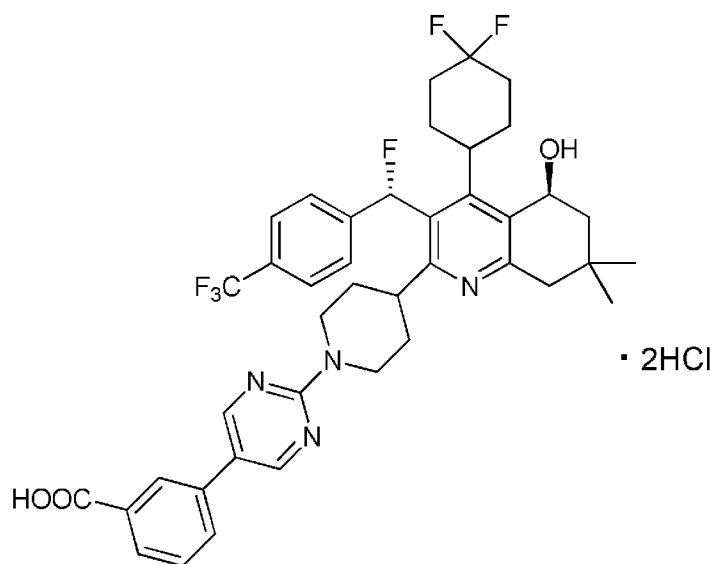
[0065] [化28]



[0066] (c-20) (5S)-2-{1-[5-(3-carboxyphenyl)pi

リミジン-2-イル} ピペリジン-4-イル} -4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二塩酸塩

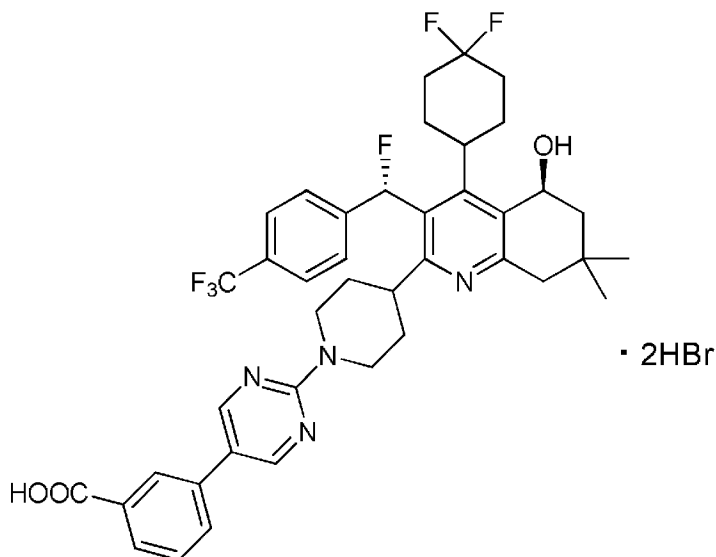
[0067] [化29]



[0068] (c-21) (5S)-2-{1-[5-(3-carboxyphenyl)ピリミジン-2-イル} ピペリジン-4-イル} -4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール 二臭化水素酸塩

[0069]

[化30]

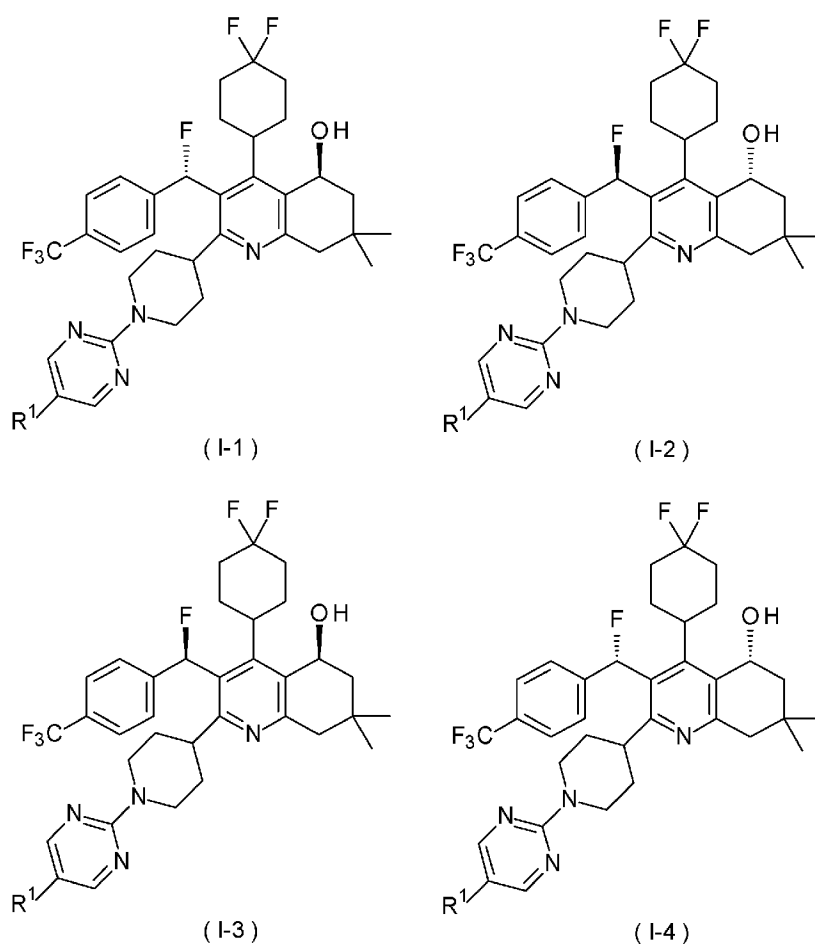


[0070] 本発明の化合物（I-1）またはその塩は、好適には、化合物（I-1）、または、その化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩であり、より好適には、化合物（I-1）と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩である。

[0071] 本発明の式 (I-1) で表される化合物は、その異性体である一定量の式 (I-2)、(I-3) もしくは (I-4) で表される化合物を含有し得る。本発明における「式 (I-1) で表される化合物」は、「一定量の式 (I-2)、(I-3) もしくは (I-4) で表される化合物を含有する式 (I-1) で表される化合物」を包含し、好適には、「一定量の式 (I-2) で表される化合物を含有する式 (I-1) で表される化合物」、「一定量の式 (I-3) で表される化合物を含有する式 (I-1) で表される化合物」、および、「一定量の式 (I-4) で表される化合物を含有する式 (I-1) で表される化合物」を包含する。式 (I-1) で表される化合物における式 (I-2)、(I-3) もしくは (I-4) で表される化合物のそれぞれの含有率は、例えば、5%以下であり、好適には、3%以下であり、より好適には、1%以下であり、さらに好適には、0.5%以下であり、さら

により好適には、0.3%以下であり、特に好適には、0.1%以下であり、最も好適には、0.05%以下である。式(I-2)、(I-3)もしくは(I-4)で表される化合物のそれぞれの含有率は、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)におけるピーク面積比、または、重量比により、好適には、HPLCにおけるピーク面積比により計算され得る。

[0072] [化31]



[0073] 本発明の化合物(I-1)は、酸(好適には、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸)と任意の割合で組み合わせられて酸付加塩を形成し得る。その各々の塩またはそれらの混合物は、本発明に包含される。例えば、塩酸塩は、一塩酸塩、二塩酸塩、三塩酸塩等の形成され得る塩を包含し

、フマル酸塩は、一フマル酸塩、1 / 2 フマル酸塩等の形成され得る塩を包含する。本発明の化合物名において、「一酸塩」は、その名称中の「一」が省略されて「酸塩」と表示されることがあり、例えば、「一塩酸塩」は「塩酸塩」と表示されることがある。

[0074] 本発明の化合物 (I-1) の塩は、

(i) その塩基性基がプロトン化された化合物 (I-1) とプロトンが解離した酸とから形成される塩；および、

(ii) その塩基性基がプロトン化されていない化合物 (I-1) とプロトンが解離していない酸とから形成される付加体

のいずれをも包含し、本発明の「塩」は、上記 (i) または (ii) のいずれをも意味し得る。

[0075] 本発明の化合物 (I-1) またはその塩は、水和物または溶媒和物を形成することができ、その各々またはそれらの混合物は、本発明に包含される。本発明の化合物 (I-1) またはその塩が水または溶媒と任意の割合で組み合わせられて形成される水和物または溶媒和物は、本発明に包含される。例えば、一水和物、二水和物、1 / 2 水和物等の形成され得る水和物、および、一溶媒和物、二溶媒和物、1 / 2 溶媒和物等の形成され得る溶媒和物は、本発明に包含される。

[0076] 本発明の化合物 (I-1) またはその塩は、それを構成する1個以上の原子が非天然の比率で同位体原子に置換された同位体化合物を形成することができる。同位体原子は、放射性または非放射性であり得、例えば、重水素 (^2H ; D)、トリチウム (^3H ; T)、炭素-14 (^{14}C)、ヨウ素-125 (^{125}I) 等である。放射性または非放射性の同位体化合物は、疾患の治療または予防のための医薬、研究用試薬 (例えば、アッセイ用試薬)、診断薬 (例えば、画像診断薬) 等として使用され得る。本発明は、放射性または非放射性の同位体化合物を包含する。

[0077] 本発明の化合物 (I-1) は、ヒドロキシ基またはカルボキシ基のようなエステル基を形成し得る基を有する場合、薬理上許容されるエステルおよびその

塩へ変換することができ、この薬理上許容されるエステルまたはその塩は、本発明に包含される。化合物 (I-1) の薬理上許容されるエステルまたはその塩は、化合物 (I-1) のプロドラッグとなり得、温血動物の生体内に投与された際に代謝過程（例えば、加水分解）で分解され、化合物 (I-1) を生成し得る。

[0078] ヒドロキシ基とエステル基を形成し得る基は、例えば、脂肪族アシル [例えば、(C₁–C₂₀アルキル)カルボニル]、芳香族アシル、または、アルコキシカルボニル [例えば、(C₁–C₆アルコキシ)カルボニル] であり得る。カルボキシ基とエステル基を形成し得る基は、例えば、脂肪族アルキル [例えば、C₁–C₆アルキル]、アルキルカルボニルオキシアルキル [例えば、(C₁–C₆アルキル)カルボニルオキシ–(C₁–C₆アルキル)]、シクロアルキルカルボニルオキシアルキル [例えば、(C₃–C₈シクロアルキル)カルボニルオキシ–(C₁–C₆アルキル)]、アルコキシカルボニルオキシアルキル [例えば、(C₁–C₆アルコキシ)カルボニルオキシ–(C₁–C₆アルキル)]、または、シクロアルキルオキシカルボニルオキシアルキル [例えば、(C₃–C₈シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ–(C₁–C₆アルキル)] であり得る。

[0079] 本発明の化合物 (I-1) またはその塩は、WO 2013/103150、または、WO 2012/005343（対応する米国特許出願：US 2013/0109653）に記載された方法にしたがって製造することができる。本発明の化合物 (I-1) またはその塩が CETP 阻害活性を有すること、および、CETP 活性の阻害により治療もしくは予防され得る疾患（好適には、脂質異常症、低 HDL コレステロール血症、高 LDL コレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患）の治療もしくは予防に有用であることは、WO 2013/103150、または、WO 2012/005343（対応する米国特許出願：US 2013/0109653）に記載されている。

[0080] 本発明の化合物 (I-1) またはその塩の命名は、テトラヒドロキノリン構造を中心骨格とする統一された命名法、または、IUPAC 命名法にしたがっ

て行われ得る。両命名法にしたがう化合物名称が異なる場合もあり得るが、いずれの化合物名称も記載された化学構造式により特定される化合物を正しく表す。

本発明の化合物（I-1）またはその塩が医薬として用いられる場合、その目的に応じて他の医薬と組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物を構成することができる。本発明における「組み合わせて投与される」は、被投与対象（特に、ヒト）が、一定期間内に化合物（I-1）またはその塩および他の医薬をその体内に取り込むことを意味する。上記医薬組成物は、

（i）化合物（I-1）またはその塩および他の医薬が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に（好適には、同時に）投与されることを特徴とする医薬組成物；または、

（ii）化合物（I-1）またはその塩および他の医薬の双方が、単一の製剤（配合剤）に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする医薬組成物であり得、好適には、上記（i）の医薬組成物である。

上記（i）の医薬組成物において、化合物（I-1）またはその塩を含有する製剤および他の医薬を含有する製剤の投与時期に限定はなく、上記2つの製剤は、同時に、異なる時間に（別々に）、または、異なる日に（好適には、同時に）投与され得る。上記2つの製剤の投与の順番、回数、経路、および、用量に限定はなく、投与の回数、経路、および、用量は異なり得る。化合物（I-1）またはその塩および他の医薬の一方を投与してから他方を投与するまでの期間に限定はなく、一方の薬理効果が残存する一定期間（例えば、1週間、好適には、2または3日間、より好適には、1日間、さらに好適には、2から6時間、さらにより好適には、1時間）内に他方が投与されればよい。所望の効果を示す限りにおいては化合物（I-1）またはその塩および他の医薬が同時に一定以上の濃度で血液中に存在する必要はなく、一方が投与される際に他方が血液中から消失していてもよい。

[0081] 本発明の医薬組成物の投与形態は、例えば、以下のとおりである。

（a）化合物（I-1）またはその塩を含有する製剤および他の医薬を含有する

製剤（２つの異なる製剤）が同時に投与される；

（b）化合物（I-1）またはその塩を含有する製剤および他の医薬を含有する製剤（２つの異なる製剤）が一定期間をおいて別々に投与される；

（c）化合物（I-1）またはその塩および他の医薬の双方を含有する単一の製剤が投与される。

[0082] 本発明の医薬組成物における他の医薬は、所望の効果（好適には、HDLコレステロールの血中濃度の上昇、または、VLDLコレステロール、LDLコレステロール、もしくは、総コレステロールの血中濃度の低下のような脂質代謝改善効果）を示すものであれば限定はなく、例えば、

（i）HMG-CoA還元酵素阻害剤、HMG-CoAシターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール生合成阻害剤、胆汁酸吸着イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、LCAT活性化剤、PCSK9阻害剤、AMPキナーゼ活性化剤、プロブコール、高コレステロール血症治療剤、血漿HDL上昇剤、アシルーコエンザイムA、または、LDL受容体誘導物質のような脂質代謝改善薬；

（ii）ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、または、抗酸化ビタミンのようなビタミン類；

（iii）アンジオテンシンII受容体拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤、または、 β -ブロッカーのような高血圧症治療薬；

（iv）フィブリノーゲン阻害剤、または、アスピリン；および、

（v）DPP4阻害剤、SGLT-2阻害剤、GPR119作動薬、または、PPAR γ 活性化剤のような糖尿病治療薬

からなる群より選択される１以上の医薬であり得、好適には、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HMG-CoAシターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール生合成阻害剤、胆汁酸吸着イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、LCAT活性化剤、PCSK9阻害剤、AMPキナーゼ活性化剤、プロブコール、高コレステロール血症治療剤、血漿HDL上昇剤、アシルーコエンザイムA、および、LDL受容体誘導物質からなる群より選択される１以上の医薬

(好適には、1または2の医薬、より好適には、1の医薬)であり、最も好適には、HMG-CoA還元酵素阻害剤である。

[0083] 本発明において、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、例えば、プラバスタチン（プラバスタチン ナトリウムを含む）、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン（アトルバスタチン カルシウムを含む）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、リバスタチン、または、イタバスタチンであり得、好適には、プラバスタチン、アトルバスタチン、または、ロスバスタチンであり、より好適には、アトルバスタチンである。

コレステロール吸収阻害剤は、例えば、1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 (R) - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 (S) - ヒドロキシプロピル] - 4 (S) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アゼチジノン（エゼチミブ）であり得る。

[0084] 胆汁酸吸着イオン交換樹脂は、例えば、コレスチラミン、コレスチミド、または、塩酸コレセベラムであり得る。

[0085] フィブラート系薬剤は、例えば、クロフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、または、ゼムフィブラートであり得る。

[0086] ニコチン酸誘導体は、例えば、ナイアシン、ニコチン酸アミド、ニセリトロール、または、ニコモールであり得る。

LCAT活性化剤は、例えば、WO 2008 / 002591 に記載された化合物（例えば、実施例2の化合物）、または、リコンビナントLCATタンパク（AlphaCore社）であり得る。

[0087] PCSK9阻害剤は、例えば、モノクローナル抗体REGN727/SAR236553（Sanofi/Regeneron社）、AMG145（Amgen社）、RN316（Pfizer社）、LGT209（Novartis社）、RG7652（Roche/Genentech社）、または、1D05-IgG2（Merck社）であり得る。

[0088] AMPキナーゼ活性化剤は、例えば、ETC-1002（Esperion社）であり得る。

[0089] アンジオテンシンII受容体拮抗剤は、例えば、オルメサルタン（オルメサ

ルトン メドキシミルを含む)、カンデサルタン(カンデサルタン シレキセチルを含む)、バルサルタン、ロサルタン(ロサルタン カリウムを含む)、イルベサルタン、テルミサルタン、プラトサルタン、エプロサルタン(エプロサルタン メシレートを含む)、または、アジルサルタン(アジルサルタン メドキシミルを含む)であり得る。

[0090] 利尿剤は、例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、ピレタニド、または、アゾセミドであり得る。

[0091] DPP4阻害剤は、例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、リナグリプチン、または、テネリグリプチンであり得る。

[0092] SGLT-2阻害剤は、例えば、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、カナグリフロジン、トホグリフロジン、エンパグリフロジン、または、ダパグリフロジンであり得る。

[0093] GPR119作動薬は、例えば、APD597A (rena/J&J社)、PSN632408 (OSI Prosidion/アステラス社)、GSK1292263 (GSK社)、または、MBX-2982 (Sanofi社)であり得る。

[0094] PPAR γ 活性化剤は、例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、バラグリタゾン、リボグリタゾン、ファルグリタザール、ナベグリタザール、または、メタグリダセンであり得る。

[0095] 本発明において、「脂質異常症」(dyslipidemia)は、高脂血症(hyperlipidemia)を包含する。「動脈硬化症」は、(i)喫煙、遺伝のような種々の要因(複合的な要因を含む)に起因する動脈硬化症;および、(ii)脂質異常症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、脂質関連疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、または、高血圧症のような動脈硬化症を引き起こし得る疾患に起因する動脈硬化症を包含し、例えば、アテローム性動脈硬化症、細動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症、および、粥状動脈硬化症を包含する。「動脈硬化性心疾患」は、動脈硬化症が一つの原因となって発症する心血管性疾患を示す。「冠状動脈性心疾患」は、動脈硬化症または他の疾患が一つの原因となって発症する心血管性疾患を示し、例えば、心不全

、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害、または、血管形成性再狭窄を包含する。「脳血管疾患」は、例えば、脳卒中、または、脳梗塞を包含する。

「末梢血管疾患」は、例えば、糖尿病血管合併症を包含する。

[0096] 本発明の化合物 (I-1) またはその塩および他の医薬は、(i) それ自体を原末として；(ii) 適宜の薬理学的に許容される賦形剤、希釈剤等と混合して製造される、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、もしくは、シロップ剤等の製剤として経口的に；または、(iii) 上記と同様に製造される、注射剤、もしくは、坐剤等の製剤として非経口的に、投与することができる。経口的に投与されることが好適である。本発明の化合物 (I-1) またはその塩および他の医薬は、それぞれ別異の製剤に含有されてもよく、双方が単一の製剤に含有されてもよい。

[0097] これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、または、注射剤用溶剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。

[0098] 賦形剤は、例えば、有機系賦形剤、または、無機系賦形剤であり得る。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、もしくは、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；または、プルラン等であり得る。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸、もしくは、合成珪酸アルミニウムのような珪酸塩誘導体；または、硫酸カルシウムのような硫酸塩等であり得る。

[0099] 結合剤は、例えば、上記の賦形剤において示された化合物；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；または、ポリエチレングリコール等であり得る。

[0100] 崩壊剤は、例えば、上記の賦形剤において示された化合物；クロスカルメロースナトリウム、もしくは、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾された、デンプンもしくはセルロース誘導体；または、架橋ポリビニルピロリドン等であり得る。

[0101] 滑沢剤は、例えば、タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、もしくは

、ゲイロウのようなワックス類；グリコール；D, L-ロイシン；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；または、上記の賦形剤におけるデンプン誘導体等であり得る。

[0102] 乳化剤は、例えば、ベントナイト、もしくは、ビーガムのようなコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；または、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのような非イオン界面活性剤等であり得る。

[0103] 安定剤は、例えば、メチルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール；または、チメロサル等であり得る。

[0104] 矯味矯臭剤は、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、または、香料等であり得る。

[0105] 希釈剤は、例えば、水、エタノール、または、プロピレングリコール等であり得る。

[0106] 注射剤用溶剤は、例えば、水、エタノール、または、グリセリン等であり得る。

[0107] 本発明の有効成分である化合物（I-1）またはその塩および他の医薬それぞれの投与量は、患者の症状、年齢等により異なる。化合物（I-1）またはその塩および他の医薬それぞれは、経口投与の場合には、1回当たり下限0.01 mg/kg（好適には、0.05 mg/kg）、上限500 mg/kg（好適には、50 mg/kg）を、非経口投与の場合には、1回当たり下限0.001 mg/kg（好適には、0.005 mg/kg）、上限50 mg/kg（好適には、5 mg/kg）を、成人に対して、1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与され得る。

発明の効果

[0108] 本発明の医薬組成物は、HDLコレステロール濃度の上昇作用、LDLコレステロール、VLDLコレステロール、または、総コレステロールの濃度の低下作用、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、溶解性、経口

吸収性、血中濃度、細胞膜透過性、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティ（BA）、薬物相互作用、安全性等の点で優れた性質を有し、温血動物用（特に、ヒト用）の医薬として有用である。特に本発明の医薬組成物は、化合物（I-1）またはその塩および他の医薬がそれぞれ単独で投与されたときの薬理効果の和を超える薬理効果を示す点で有用である。上記医薬組成物は、好適には、脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害、および、血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中、および、脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（糖尿病血管合併症を含む）、または、肥満症、より好適には、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患、さらに好適には、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患、さらにより好適には、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、または、動脈硬化症、の治療もしくは予防のための医薬組成物である。

[0109] 本発明の治療方法は、同様の優れた性質を有し、好適には、上記疾患の治療方法として有用であり、また、温血動物用（特に、ヒト用）の治療方法として有用である。

発明を実施するための形態

[0110] 以下、実施例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0111] （実施例1）マウス薬効試験

（1）化合物の投与

試験化合物をpropylene glycol-Tween 80（商品名）混合溶媒 [4/1（v/v）] に溶解し、CETP/apoB Tgマウスに、14日間経口投与した。投与14日目に血液を採取した。

(2) 血漿中総コレステロール含有量の測定

総コレステロール含有量は、市販の測定キット（コレステロールーEワコー、和光純薬製）を用いて測定した。

(3) VLDLコレステロール、LDLコレステロール、および、HDLコレステロールの含有量の測定

リポタンパク質プロファイルを、ゲルろ過-HPLC（カラム：Lipopropack XL、東ソー製）によって分析した。VLDLコレステロール、LDLコレステロール、および、HDLコレステロールの含有量は、各ピークの面積比より算出した。

(4) 結果

試験化合物として(5S)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-{(S)-フルオロ[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-{1-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール ベンゼンスルホン酸塩[上記(c-9)の塩化合物；以下、化合物Aとも記す]、アトルバスタチン（アトルバスタチン カルシウム；以下、化合物Bとも記す）、または、それらの組み合わせを使用した場合の総コレステロール、VLDLコレステロール、LDLコレステロール、および、HDLコレステロールの含有量、ならびに、その減少率または増加率をそれぞれ表1から4に示す。表1から4において、一つの群は6匹のマウスで構成される。表1から4の群6から8において、化合物Aおよび化合物Bは、同時に投与された。

[0112]

[表1]

[* $P < 0.05$; 群 2 から 5 は群 1 と、群 6 から 8 は群 5 とそれぞれ比較検定された]

群	化合物Aの 用量 (mg/kg/day)	化合物Bの 用量 (mg/kg/day)	総コレステ ロール含有 量 (mg/dL)	減少率 (%)	<i>P</i> 値
1	0	0	108.86	0	—
2	1	0	103.76	4.7	0.6056
3	3	0	98.39	9.6	0.1110
4	10	0	96.97	10.9	0.0631
5	0	50	99.54	8.6	0.0471*
6	1	50	92.22	15.3	0.0792
7	3	50	80.77	25.8	<0.0001*
8	10	50	80.53	26.0	<0.0001*

[0113]

[表2]

[* $P < 0.05$; 群 2 から 5 は群 1 と、群 6 から 8 は群 5 とそれぞれ比較検定された]

群	化合物Aの 用量 (mg/kg/day)	化合物Bの 用量 (mg/kg/day)	VLDLコ レステロー ル含有量 (mg/dL)	減少率 (%)	P 値
1	0	0	17.22	0	—
2	1	0	15.32	11.0	0.5743
3	3	0	10.32	40.1	0.0022*
4	10	0	10.92	36.6	0.0049*
5	0	50	12.95	24.8	0.0333*
6	1	50	7.67	55.5	0.0060*
7	3	50	6.10	64.6	0.0005*
8	10	50	4.99	71.0	0.0001*

[0114]

[表3]

[* $P < 0.05$; 群 2 から 5 は群 1 と、群 6 から 8 は群 5 とそれぞれ比較検定された]

群	化合物Aの 用量 (mg/kg/day)	化合物Bの 用量 (mg/kg/day)	LDLコレ ステロール 含有量 (mg/dL)	減少率 (%)	<i>P</i> 値
1	0	0	54.79	0	—
2	1	0	43.05	21.4	0.0006*
3	3	0	34.79	36.5	<0.0001*
4	10	0	31.27	42.9	<0.0001*
5	0	50	49.50	9.7	0.0971
6	1	50	32.10	41.4	<0.0001*
7	3	50	26.46	51.7	<0.0001*
8	10	50	22.92	58.2	<0.0001*

[0115]

[表4]

[* $P < 0.05$; 群 2 から 5 は群 1 と、群 6 から 8 は群 5 とそれぞれ比較検定された]

群	化合物Aの 用量 (mg/kg/day)	化合物Bの 用量 (mg/kg/day)	HDLコレ ステロール 含有量 (mg/dL)	増加率 (%)	<i>P</i> 値
1	0	0	36.56	0	—
2	1	0	45.18	23.6	0.2448
3	3	0	53.12	45.3	0.0108*
4	10	0	54.52	49.1	0.0058*
5	0	50	36.97	0.01	0.4652
6	1	50	52.38	43.3	0.0015*
7	3	50	48.15	31.7	0.0197*
8	10	50	52.57	43.8	0.0014*

[0116] 表 1 から 4 の群 2、5 および 6、群 3、5 および 7、または、群 4、5 および 8 の間での比較により示されるとおり、化合物 A および B が組み合わせて投与された場合（群 6 から 8）の総コレステロール、VLDL コレステロール、もしくは、LDL コレステロールの含有量の減少率、または、HDL コレステロール含有量の増加率は、化合物 A および B がそれぞれ単独で同用量で投与された場合（群 2 から 5）の当該減少率の和または当該増加率の和より大きい傾向を示す。

本発明の化合物（I-1）またはその塩（例えば、化合物 A）および他の医薬（例えば、化合物 B）が、組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物は、化合物（I-1）またはその塩および他の医薬がそれぞれ単独で投与されたときの薬理効果の和を超える薬理効果を示し、脂質異常症、低 HDL コレステロール血症、高 LDL コレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心

疾患、または、冠状動脈性心疾患などの治療のための医薬として有用である。

(製剤例1) 錠剤

化合物AまたはB (50 mg)、コロイド性二酸化ケイ素 (0.2 mg)、ステアリン酸マグネシウム (0.2 mg)、微結晶性セルロース (0.2 mg)、デンプン (0.2 mg)、および、ラクトース (100 mg) を用いて、製剤学の分野で周知の方法にしたがって化合物AまたはBのいずれかを含有する錠剤を製造する。得られた錠剤には、必要に応じてコーティングを施すことができる。

(製剤例2) 錠剤

化合物A (50 mg) および化合物B (50 mg)、コロイド性二酸化ケイ素 (0.2 mg)、ステアリン酸マグネシウム (0.2 mg)、微結晶性セルロース (0.2 mg)、デンプン (0.2 mg)、ならびに、ラクトース (100 mg) を用いて、製剤学の分野で周知の方法に従って化合物AおよびBの双方を含有する錠剤を製造する。得られた錠剤には、必要に応じてコーティングを施すことができる。

(製剤例3) ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルに、粉末状の化合物AまたはB (50 mg)、ラクトース (150 mg)、セルロース (50 mg)、および、ステアリン酸マグネシウム (6 mg) を充填して、化合物AまたはBのいずれかを含有するハードカプセルを製造し、洗浄した後、乾燥する。

(製剤例4) ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルに、粉末状の化合物A (50 mg) および化合物B (50 mg)、ラクトース (150 mg)、セルロース (50 mg)、ならびに、ステアリン酸マグネシウム (6 mg) を充填して、化合物AおよびBの双方を含有するハードカプセルを製造し、洗浄した後、乾燥する。

産業上の利用可能性

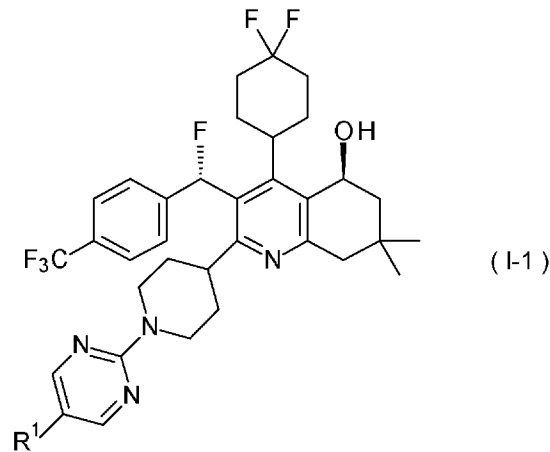
[0117] 本発明の医薬組成物は、HDLコレステロール濃度の上昇作用、LDLコレステロール、VLDLコレステロール、または、総コレステロールの濃度の低下作用、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、溶解性、経口吸収性、血中濃度、細胞膜透過性、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティ（BA）、薬物相互作用、安全性等の点で優れた性質を有し、温血動物用（特に、ヒト用）の医薬として有用である。特に本発明の医薬組成物は、化合物（I-1）またはその塩および他の医薬がそれぞれ単独で投与されたときの薬理効果の和を超える薬理効果を示す点で有用である。上記医薬組成物は、好適には、脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害、および、血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中、および、脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（糖尿病血管合併症を含む）、または、肥満症、より好適には、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、または、冠状動脈性心疾患、さらに好適には、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患、さらにより好適には、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、または、動脈硬化症、の治療もしくは予防のための医薬組成物である。

[0118] 本発明の治療方法は、同様の優れた性質を有し、好適には、上記疾患の治療方法として有用であり、また、温血動物用（特に、ヒト用）の治療方法として有用である。

請求の範囲

[請求項1] (i) 一般式 (I-1)

[化1]



[式中、R¹は、(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基、(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基、3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ基、3-(メチルスルホニル)プロポキシ基、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ基、または、3-カルボキシフェニル基を示す。]で表される化合物、または、その塩；および、

(ii) 他の医薬〔当該他の医薬は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール生合成阻害剤、胆汁酸吸着イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、LCAT活性化剤、PCSK9阻害剤、AMPキナーゼ活性化剤、プロブコール、高コレステロール血症治療剤、血漿HDL上昇剤、アシル-CoAシンターゼ阻害剤、および、LDL受容体誘導物質からなる群より選択される1以上の医薬である。〕

が、組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物。

[請求項2] 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩および他の医薬が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる

時間に投与されることを特徴とする、請求項1に記載された医薬組成物。

[請求項3] 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩および他の医薬の双方が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、請求項1に記載された医薬組成物。

[請求項4] R¹が、(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基である、請求項1から3のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項5] R¹が、(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基である、請求項1から3のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項6] R¹が、3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ基である、請求項1から3のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項7] R¹が、3-(メチルスルホニル)プロポキシ基である、請求項1から3のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項8] R¹が、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基である、請求項1から3のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項9] R¹が、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ基である、請求項1から3のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項10] R¹が、3-カルボキシフェニル基である、請求項1から3のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項11] 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩が、一般式 (I-1) で表される化合物、または、その化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩である、請求項1から10のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項12] 一般式 (I-1) で表される化合物またはその塩が、一般式 (I-1) で表される化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より

選択される酸とから形成される塩である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載された医薬組成物。

【請求項13】 他の医薬が、HMG-CoA還元酵素阻害剤である、請求項1から12のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項14] 他の医薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、リバスタチン、または、イタバスタチンである、請求項1から12のいずれかに記載された医薬組成物。

【請求項15】 他の医薬が、アトルバスタチンである、請求項1から12のいずれかに記載された医薬組成物。

〔請求項16〕 脂質異常症、低HDLコレステロール血症、動脈硬化症、または、冠状動脈性心疾患の治療もしくは予防のための、請求項1から15のいずれかに記載された医薬組成物。

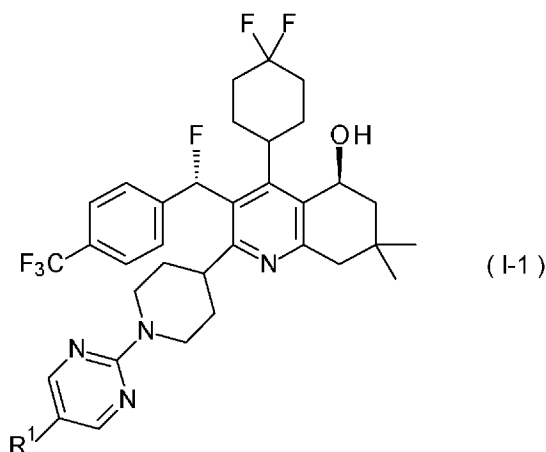
【請求項17】 脂質異常症の治療もしくは予防のための、請求項1から15のいずれかに記載された医薬組成物。

【請求項18】 低HDLコレステロール血症の治療もしくは予防のための、請求項1から15のいずれかに記載された医薬組成物。

【請求項19】 動脈硬化症の治療もしくは予防のための、請求項1から15のいずれかに記載された医薬組成物。

[請求項20] (i) 一般式 (I-1)

[化2]



[式中、R¹は、(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基、(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基、3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ基、3-(メチルスルホニル)プロポキシ基、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ基、または、3-カルボキシフェニル基を示す。]で表される化合物、または、その塩；および、

(ii) 他の医薬[当該他の医薬は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール生合成阻害剤、胆汁酸吸着イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、LCAT活性化剤、PCSK9阻害剤、AMPキナーゼ活性化剤、プロブコール、高コレステロール血症治療剤、血漿HDL上昇剤、アシル-CoエンザイムA、および、LDL受容体誘導物質からなる群より選択される1以上の医薬である。]

の薬理的有効量が、組み合わせて温血動物に投与されることを特徴とする疾患の治療方法。

[請求項21] 一般式(I-1)で表される化合物またはその塩および他の医薬が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項20に記載された方法。

[請求項22] 一般式(I-1)で表される化合物またはその塩および他の医薬の双方が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、請求項20に記載された方法。

[請求項23] R¹が、(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基である、請求項20から22のいずれかに記載された方法。

[請求項24] R¹が、(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基である、請求項20から22のいずれかに記載された方法。

[請求項25] R¹が、3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ基である、請求項20から22のいずれかに記載された方法。

- [請求項26] R¹が、3-(メチルスルホニル)プロポキシ基である、請求項20から22のいずれかに記載された方法。
- [請求項27] R¹が、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基である、請求項20から22のいずれかに記載された方法。
- [請求項28] R¹が、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ基である、請求項20から22のいずれかに記載された方法。
- [請求項29] R¹が、3-カルボキシフェニル基である、請求項20から22のいずれかに記載された方法。
- [請求項30] 一般式(I-1)で表される化合物またはその塩が、一般式(I-1)で表される化合物、または、その化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩である、請求項20から29のいずれかに記載された方法。
- [請求項31] 一般式(I-1)で表される化合物またはその塩が、一般式(I-1)で表される化合物と塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、および、マレイン酸からなる群より選択される酸とから形成される塩である、請求項20から29のいずれかに記載された方法。
- [請求項32] 他の医薬が、HMG-CoA還元酵素阻害剤である、請求項20から31のいずれかに記載された方法。
- [請求項33] 他の医薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、リバスタチン、または、イタバスタチンである、請求項20から31のいずれかに記載された方法。
- [請求項34] 他の医薬が、アトルバスタチンである、請求項20から31のいずれかに記載された方法。
- [請求項35] 疾患が、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、動脈硬化症、

または、冠状動脈性心疾患である、請求項 20 から 34 のいずれかに記載された方法。

[請求項36] 疾患が、脂質異常症である、請求項 20 から 34 のいずれかに記載された方法。

[請求項37] 疾患が、低 HDL コレステロール血症である、請求項 20 から 34 のいずれかに記載された方法。

[請求項38] 疾患が、動脈硬化症である、請求項 20 から 34 のいずれかに記載された方法。

[請求項39] 温血動物が、ヒトである、請求項 20 から 38 のいずれかに記載された方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/078324

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/506(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/506, A61K31/40, A61K45/00, A61P3/06, A61P9/00, A61P9/10, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAlplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/103150 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 11 July 2013 (11.07.2013), entire text; particularly, paragraphs [0027] to [0029]; examples 1 to 21; test example 1; claims & CA 2860601 A & TW 201332993 A	1-19
Y	WO 2012/005343 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 12 January 2012 (12.01.2012), entire text; particularly, paragraphs [0069] to [0071]; table 1; examples 39, 40, 43, 45, 49, 50, 55; test example 1; claims & US 2013/0109653 A1 & EP 2592076 A1	1-19

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December 2014 (19.12.14)

Date of mailing of the international search report
13 January 2015 (13.01.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/078324

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	M. John Chapman, et. al., Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors, European Heart Journal, 2010, Vol. 31, p. 149-164	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/078324

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 20-39
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20-39 involve methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））		
Int.Cl. A61K31/506(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））		
Int.Cl. A61K31/506, A61K31/40, A61K45/00, A61P3/06, A61P9/00, A61P9/10, A61P43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
CAplus/REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2013/103150 A1（第一三共株式会社）2013.07.11, 全文、特に段落[0027]-[0029]、実施例 1-21、試験例 1、請求の範囲 & CA 2860601 A & TW 201332993 A	1-19
Y	WO 2012/005343 A1（第一三共株式会社）2012.01.12, 全文、特に段落[0069]-[0071]、表 1、実施例 39、40、43、45、49、50、55、試験例 1、請求の範囲 & US 2013/0109653 A1 & EP 2592076 A1	1-19
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 19.12.2014	国際調査報告の発送日 13.01.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官（権限のある職員） 高岡 裕美 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 5373

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	M. John Chapman, et. al., Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors, European Heart Journal, 2010, Vol. 31, p. 149-164	1-19

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 20-39 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項20-39は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法を包含するものであって、PCT第17条(2) (a) (i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。