



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119546300 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 28

(21) 申请号 202380054016.8

(22) 申请日 2023.07.14

(30) 优先权数据

2022-113930 2022.07.15 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.01.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/025980 2023.07.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/014524 JA 2024.01.18

(71) 申请人 兴和株式会社

地址 日本

(72) 发明人 谷川亮平

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

11322

专利代理师 龙淳 狄茜

(51) Int.Cl.

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

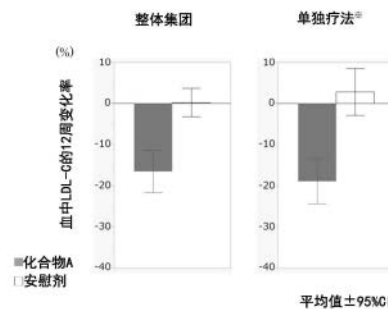
权利要求书2页 说明书7页 附图3页

(54) 发明名称

血中LDL胆固醇降低剂

(57) 摘要

本发明提供一种新型的预防和/或治疗剂，可用于预防和/或治疗通过降低血中LDL-C而期待治疗效果的疾病。本发明涉及一种用于预防和/或治疗通过降低血中LDL-C而可期待治疗效果的疾病的医药品，其包含对治疗有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。



	整体集团		单独疗法 [※]	
	化合物A	安慰剂	化合物A	安慰剂
n	58	60	37	30
初始值 (mg/dL)	131.1 (28.8)	122.2 (28.7)	135.4 (28.4)	134.2 (29.8)
12周变化率 (%)	-16.5 [-21.6, -11.3]	0.23 [-3.21, 3.67]	-18.8 [-24.3, -13.4]	2.80 [-2.88, 8.48]
12周变化率的安慰剂差 (%)	-16.7	—	-21.6	—

※未使用其他LDL-C降低药的基团

平均值 (SD) [95%CI]

1. 一种血中LDL胆固醇降低剂,其特征在于:
其以(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物作为有效成分。
2. 如权利要求1所述的血中LDL胆固醇降低剂,其特征在于:
其用于授予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物授予受到限制的患者。
3. 一种高胆固醇血症的预防和/或治疗剂,其特征在于:
其以(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物作为有效成分。
4. 一种高LDL胆固醇血症的预防和/或治疗剂,其特征在于:
其以(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物作为有效成分。
5. 如权利要求3或4所述的预防和/或治疗剂,其特征在于:
其用于授予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物授予受到限制的患者。
6. 一种降低血中LDL胆固醇的方法,其特征在于:
将有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物授予至需要其的患者。
7. 如权利要求6所述的方法,其特征在于:
授予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物授予受到限制的患者。
8. 一种高胆固醇血症的预防和/或治疗方法,其特征在于:
将有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物授予至需要其的患者。
9. 一种高LDL胆固醇血症的预防和/或治疗方法,其特征在于:
将有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物授予至需要其的患者。
10. 如权利要求8或9所述的预防和/或治疗剂,其特征在于:
授予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物授予受到限制的患者。
11. (R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于制造血中LDL胆固醇降低剂的应用。
12. 如权利要求11所述的应用,其特征在于:
其是用于授予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物授予受到限制的患者血中LDL胆固醇降低剂。
13. (R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于制造医药组合物的应用,所述医药组合物用于预防和/或治疗高胆固醇血症。
14. (R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]

丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于制造医药组合物的应用,所述医药组合物用于预防和/或治疗高LDL胆固醇血症。

15. 如权利要求13或14所述的应用,其特征在于:

其为用于投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者的医药组合物。

16. 用于在降低血中LDL胆固醇中使用的、(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。

17. 如权利要求16所述的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物,其特征在于:

其投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

18. 用于在预防和/或治疗高胆固醇血症中使用的、(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。

19. 用于在预防和/或治疗高LDL胆固醇血症中使用的、(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。

20. 如权利要求18或19所述的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物,其特征在于:

其投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

血中LDL胆固醇降低剂

技术领域

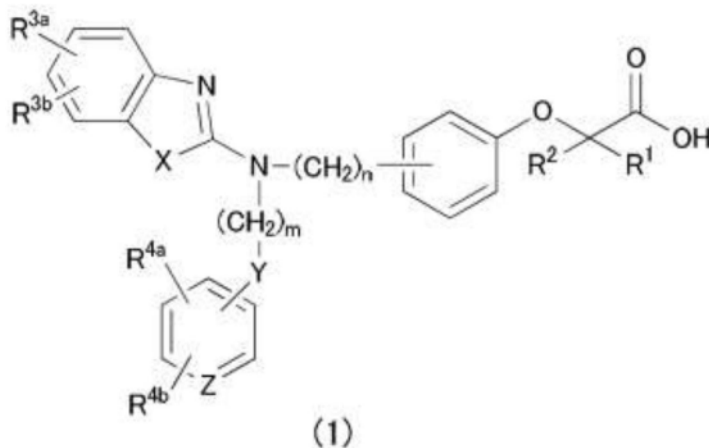
[0001] 本发明涉及一种血中LDL胆固醇降低剂。

背景技术

[0002] 许多流行病学调查显示,随着血中LDL胆固醇(LDL-C)的升高,冠状动脉疾病的发病率、死亡率也增加。进而,近年来,相继有报告通过积极降低血中LDL-C可抑制具有冠状动脉疾病发病风险的患者发生心血管事件,血中LDL-C的降低疗法在临床中被认为很重要。在这样的背景下,各国的诊疗指南中根据冠状动脉疾病发病风险而设定了血中LDL-C的管理目标(非专利文献1~3)。

[0003] 血中LDL-C的管理,以饮食疗法或运动疗法为代表的的生活习惯改善是基本的,但是对于仅通过改善生活习惯而难以进行血中LDL-C管理的患者而言,其则需要药物治疗。药物治疗中,推荐HMG-CoA还原酶抑制剂(以下记做他汀类药物)作为第一选择药物,但仅通过他汀类药物仍无法达成血中LDL-C的管理目标值的患者也较多,对于这些患者,则需要追加依泽替米贝(Ezetimibe)或PCSK9抑制药等他汀类药物以外的治疗药物(非专利文献1~3)。此外,有一定数量由于肌肉相关或肝损伤等副作用而无法继续投予他汀类药物的患者,对于这些患者,也需要依泽替米贝或PCSK9抑制药等除他汀类药物以外的治疗药物(非专利文献4、5)。然而,以降低血中LDL-C为目的的药物治疗的选项有限,因此可考虑使用新型的治疗药物以充分地管理血中LDL-C。

[0004] 另一方面,专利文献1中公开了以下的式(1)所示的化合物、其盐或它们的溶剂合物具有选择性PPAR α 活化作用,其作为不会伴随包含人类在内的哺乳类的体重增加或肥胖的糖尿病、糖尿病并发症(糖尿病肾病等)、炎症、心脏疾病等的预防和/或治疗药是有用的。



[0005]

[0006] (式中, R^1 和 R^2 相同或不同,表示氢原子、甲基或乙基; R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 相同或不同,表示氢原子、卤素原子、硝基、羟基、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰氧基、二- C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基或 C_{1-4} 烷基硫基,或 R^{3a} 与 R^{3b} 或者 R^{4a} 与 R^{4b} 键结,表示烷撑二氧基;X表示氧原子、硫原子或N- R^5 (R^5 表示氢原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基);Y表示氧原子、S(O) $_1$ 基(1表示0~2的数)、羰基、羰基氨基、氨

基羰基、磺酰基氨基、氨基磺酰基或NH基;Z表示CH或N;n表示1~6的数;m表示2~6的数)

[0007] 然而,这些化合物对血中LDL-C可发挥何种作用没有记载或教导。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:国际公开第2005/023777号

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献1:日本动脉硬化学会(编):动脉硬化性疾病预防指南2017年版,日本动脉硬化学会,2017

[0013] 非专利文献2:Grundy SM,Stone NJ,Bailey AL,et al.2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol:A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.Circulation.2019Jun 18;139(25):e1082-e1143

[0014] 非专利文献3:Authors/Task Force Members 2019ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias:Lipid modification to reduce cardiovascular risk.Atherosclerosis 2019Nov;290:140-205

[0015] 非专利文献4:Rodrigo Alonso1,Ada Cuevas1,Alberto Cafferata.Diagnosis and Management of Statin Intolerance.J Atheroscler Thromb,2019;26:207-215

[0016] 非专利文献5:他汀类药物不耐受诊疗指引制作工作组:梶波康二、冢本和久、木庭新治等,关于他汀类药物不耐受的诊疗指引2018

发明内容

[0017] 发明所要解决的技术问题

[0018] 本发明的目的在于提供一种新型的血中LDL-C降低剂,除此以外还提供一种通过降低血中LDL-C而可期待治疗效果的疾病的预防和/或治疗剂。

[0019] 用于解决技术问题的技术方案

[0020] 为了达成上述目的,本发明的发明人进行了深入研究,结果非常意外地发现上述专利文献1中作为实施例85所公开的化合物、即(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸(下文中有时称为“化合物A”或“培马贝特(Pemafibrate)”)可降低血中LDL-C浓度,对预防和/或治疗通过降低血中LDL-C而能够期待治疗效果的疾病有用,从而完成了本发明。

[0021] 即,本发明提供以下[1]~[28]。

[0022] [1]一种血中LDL胆固醇降低剂,其以(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物作为有效成分。

[0023] [2]如[1]所记载的血中LDL胆固醇降低剂,其用于投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0024] [3]一种高胆固醇血症的预防和/或治疗剂,其以(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物作为有效成分。

[0025] [4]一种高LDL胆固醇血症的预防和/或治疗剂,其以(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物作为有效成分。

[0026] [5]如[3]或[4]所记载的预防和/或治疗剂,其用于投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0027] [6]一种用于预防和/或治疗高胆固醇血症的医药组合物,其包含对治疗有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。

[0028] [7]一种用于预防和/或治疗高LDL胆固醇血症的医药组合物,其包含对治疗有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。

[0029] [8]如[6]或[7]所记载的医药组合物,其用于投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0030] [9]一种降低血中LDL胆固醇的方法,其将有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物投予至需要其的患者。

[0031] [10]如[9]所记载的方法,其投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0032] [11]一种高胆固醇血症的预防和/或治疗方法,其是将有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物投予至需要其的患者。

[0033] [12]一种高LDL胆固醇血症的预防和/或治疗方法,其是将有效量的(R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物投予至需要其的患者。

[0034] [13]如[11]或[12]所记载的预防和/或治疗方法,其投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0035] [14](R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于降低血中LDL胆固醇的应用。

[0036] [15]如[14]所记载的应用,其投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0037] [16](R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于预防和/或治疗高胆固醇血症的应用。

[0038] [17](R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于预防和/或治疗高LDL胆固醇血症的应用。

[0039] [18]如[16]或[17]所记载的应用,其投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0040] [19](R)-2-[3-[[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于制造血中LDL胆固醇降低剂的应用。

[0041] [20]如[19]所记载的应用,其为用于投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇

降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者的血中LDL胆固醇降低剂。

[0042] [21] (R) -2-[3-[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于制造医药组合物的应用,所述医药组合物用于预防和/或治疗高胆固醇血症。

[0043] [22] (R) -2-[3-[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物用于制造医药组合物的应用,所述医药组合物用于预防和/或治疗高LDL胆固醇血症。

[0044] [23] 如[21]或[22]所记载的应用,其为用于投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者的医药组合物。

[0045] [24] 用于在降低血中LDL胆固醇中使用的、(R) -2-[3-[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。

[0046] [25] 如[24]所记载的(R) -2-[3-[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物,其投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0047] [26] 用于在预防和/或治疗高胆固醇血症中使用的、(R) -2-[3-[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。

[0048] [27] 用于在预防和/或治疗高LDL胆固醇血症中使用的、(R) -2-[3-[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物。

[0049] [28] 如[26]或[27]所记载的(R) -2-[3-[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸、其盐或它们的溶剂合物,其投予至由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者。

[0050] 发明效果

[0051] 本发明提供一种对于通过降低血中LDL-C而可期待治疗效果的疾病的预防和/或治疗有用的新型药剂。根据本发明,可对由他汀类药物引起的血中LDL-C降低不充分的患者或他汀类药物投予受到限制的患者提供新型的血中LDL-C降低剂,此外,可对通过降低血中LDL-C而可期待对疾病具有治疗效果的患者提供新型的预防和/或治疗选项。

附图说明

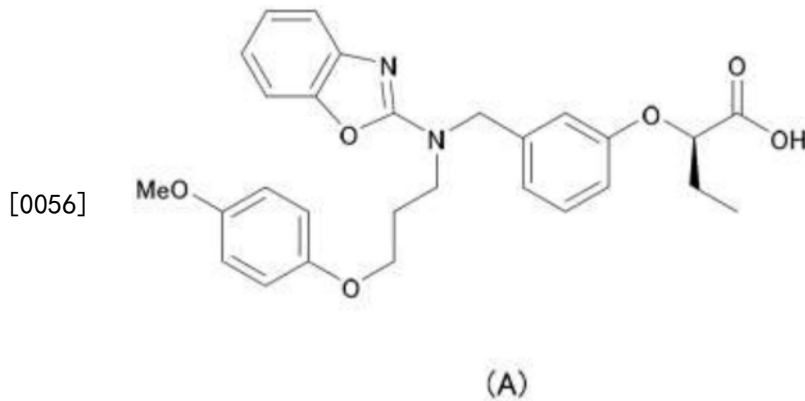
[0052] 图1表示对非酒精性脂肪性肝病患者投予化合物A(每天0.4mg)时的空腹时血中LDL-C浓度的变化率。

[0053] 图2表示对非酒精性脂肪性肝病患者投予化合物A(每天0.4mg)时的空腹时血中LDL-C浓度的变化率。

[0054] 图3表示对非酒精性脂肪性肝病患者投予化合物A(每天0.4mg)时的空腹时血中7-烯胆甾烷醇(lathosterol)浓度、血中谷甾醇浓度及血中菜油甾醇浓度相对于基线的变化率。

具体实施方式

[0055] 本发明中所使用的(R) -2-[3-[N-(苯并噁唑-2-基)-N-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基甲基]苯氧基]丁酸(化合物A)由以下的化学式(A)表示。



[0057] 该化合物A例如可根据国际公开第2005/023777号公报等所记载的方法来制造。此外,也可根据文献中记载的方法进行制剂化。此外,含有化合物A的制剂在日本被核准为高脂血症治疗剂“Parmodia(注册商标)片”,也可以使用该“Parmodia片”。

[0058] 此外,在本发明的一个实施方式中,也可使用化合物A的盐或溶剂合物。盐和溶剂合物可通过常规方法制造。化合物A的盐并无特别限制,只要为药学上可接受的盐即可,例如可例举:钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、镁盐等碱土金属盐;铵盐、三烷基胺盐等有机碱盐;盐酸盐、硫酸盐等无机酸盐;醋酸盐等有机酸盐等。作为化合物A或其盐的溶剂合物,可例举水合物、醇合物(例如乙醇合物)等。

[0059] 如下述的实施例所示,其显示化合物A可降低血中的LDL-C浓度,进而使胆固醇的合成标志物及吸收标志物均降低。根据该情况,被认为化合物A具有通过抑制体内合成LDL-C以及从饮食吸收胆固醇,而降低血中LDL-C的作用。因此,化合物A、其盐或它们的溶剂合物可成为血中LDL-C降低剂的有效成分。此外,化合物A、其盐或它们的溶剂合物通过其对血中LDL-C浓度的降低,可用于预防和/或治疗通过降低血中LDL-C而可期待治疗效果的疾病。

[0060] 在本说明书中,除非特别说明,否则“血中LDL-C降低剂”为指对于例如通过其应用而降低血中LDL-C,由此而可期待治疗效果的疾病等的药剂。具体而言,例如为指对于通过阻碍生物体中的LDL-C的合成或胆固醇的吸收而降低血中LDL-C,由此可期待治疗效果的疾病等的药剂。LDL-C降低的方式并无特别限制,例如可例举:抑制LDL-C的合成、阻碍胆固醇的吸收、促进胆固醇的排泄等。

[0061] 在本说明书中,“通过降低血中LDL-C而可期待治疗效果的疾病”例如可例举:高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症(纯合子)、家族性高胆固醇血症(杂合子)等。这些之中,在本发明中优选高胆固醇血症,更优选高LDL胆固醇血症。这些疾病的患者中,包括现有的LDL-C降低药的效果不充分的患者,例如由他汀类药物引起的血中LDL-C降低不充分的患者。此外,包括不适合通过现有的LDL-C降低药进行治疗的患者,例如他汀类药物授予受到限制的患者。此处,由他汀类药物引起的血中LDL-C降低不充分的患者,是即便授予了他汀类药物也无法充分地达成血中LDL-C的降低的患者。此外,他汀类药物授予受到限制的患者,是指因肌肉相关的副作用或肝损伤等禁忌而使他汀类药物授予受到限制的患者。

[0062] 在本发明中,授予对象没有特别限制,从提供以降低血中LDL-C为目的的药物疗法的新选项的观点出发,优选为由他汀类药物引起的血中LDL胆固醇降低不充分的患者或他汀类药物授予受到限制的患者。

[0063] 在本发明中,化合物A、其盐或它们的溶剂合物由于其自身降低血中的LDL-C浓度,

因此可以单剂的形式使用,在本发明的一个实施方式中,从降低血中LDL-C的观点出发,可将化合物A、其盐或它们的溶剂合物与以降低血中LDL-C为目的的其他LDL-C降低药并用。作为这样的药剂,例如可例举:阴离子交换树脂(resin)、他汀类药物、小肠胆固醇转运蛋白抑制剂、PCSK9抑制药等。

[0064] 作为阴离子交换树脂(resin),例如可例举消胆胺(Cholestyramine)、考来替兰(Colestimide)等。作为消胆胺,例如可取得市售药的Questran(注册商标)粉末44.4%等。作为考来替兰,例如可取得市售药的Cholebine(注册商标)片500mg等。作为他汀类药物,例如可例举:普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀或者它们的盐或它们的溶剂合物等。

[0065] 作为小肠胆固醇转运蛋白抑制剂,例如可例举依泽替米贝等。作为依泽替米贝,例如可取得市售药的益适纯(Zetia)(注册商标)片10mg等。作为PCSK9抑制药,例如可例举人类抗PCSK-9单克隆抗体制剂等。作为人类抗PCSK-9单克隆抗体制剂,例如可取得市售药的瑞百安(Repatha)(注册商标)140mg皮下注射笔等。

[0066] 在本发明的一个实施方式中,在使用化合物A、其盐或它们的溶剂合物作为医药品时,可视需要使用其他药学上可接受的载体,以制成片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂、洗剂、软膏剂、注射剂、栓剂等剂型。这些制剂可通过公知的方法制造。作为药学上接受的载体,可例示:赋形剂、崩解剂、结合剂、润滑剂、可塑剂、助流剂、稀释剂、助溶剂、悬浮剂、等张剂、pH调整剂、缓冲剂、稳定剂、包衣剂、着色剂、矫味剂、矫臭剂等。

[0067] 在本发明的一个实施方式中,化合物A、其盐或它们的溶剂合物可通过口服投予或非口服投予进行投予,优选为口服投予。此外,化合物A、其盐或它们的溶剂合物的对治疗有效的量和投予次数根据患者的体重、年龄、性别、症状等而不同,其可由本领域技术人员适当设定。例如,在普通成人的情况下,以化合物A计,可将0.05~0.8mg每天分成1~3次投予,优选为将0.1~0.4mg每天分成1次或2次投予,更佳为将0.2~0.4mg每天分成1次或2次投予。

[0068] 实施例

[0069] 以下,通过实施例进一步详细地说明本发明,但这些实施例并不用来限制本发明。

[0070] 实施例1:化合物A对血中LDL-C的作用的研究

[0071] 以非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者为对象,将化合物A以每天0.4mg(将化合物A 0.2mg片1天2次在空腹时投予,58例)口服投予12周,将此时对血中LDL-C的作用与安慰剂投予(60例)进行比较研究。

[0072] 图1表示在开始投予12周后的时间点时的血中LDL-C浓度相对于基线的变化率(%),图2表示每一个血中LDL-C初始值的变化率(%)。

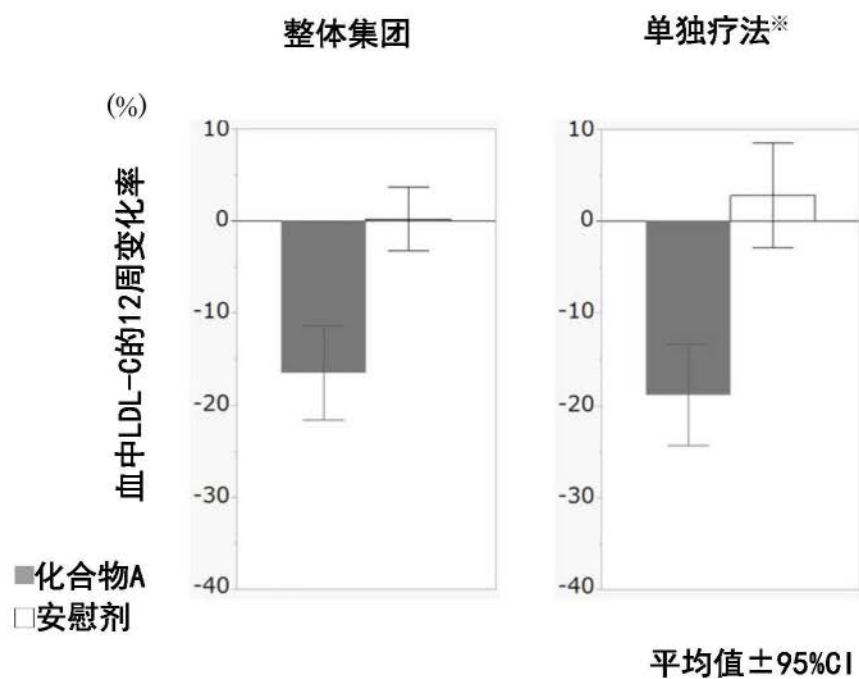
[0073] 图3表示在开始投予8周后的时间点时的血中7-烯胆固醇浓度相对于基线的变化率(%)、血中谷甾醇浓度相对于基线的变化率(%)、血中菜油甾醇浓度相对于基线的变化率(%)。

[0074] 根据图1可知,与安慰剂投予相比,服用现有的LDL-C降低药的患者整体集团、以及未服用现有的LDL-C降低药的患者两者均因化合物A的投予而使空腹时血中LDL-C浓度降低。此外,根据图2可知,投予前的血中LDL-C浓度越高,则由化合物A引起的LDL-C的降低效果越大。根据图3可知,与安慰剂投予相比,因投予化合物A而使作为胆固醇合成标志物的空

腹时血中7-烯胆甾烷醇的浓度降低。此外,可知与安慰剂投予相比,因投予化合物A而使作为胆固醇吸收标志物的空腹时血中谷甾醇浓度和血中菜油甾醇浓度降低。

[0075] 产业上的可利用性

[0076] 本发明是基于首次发现化合物A具有明显降低空腹时血中LDL-C浓度的作用而完成的,作为用于预防和/或治疗通过降低血中LDL-C而期待治疗效果的疾病的医药品是有用的。

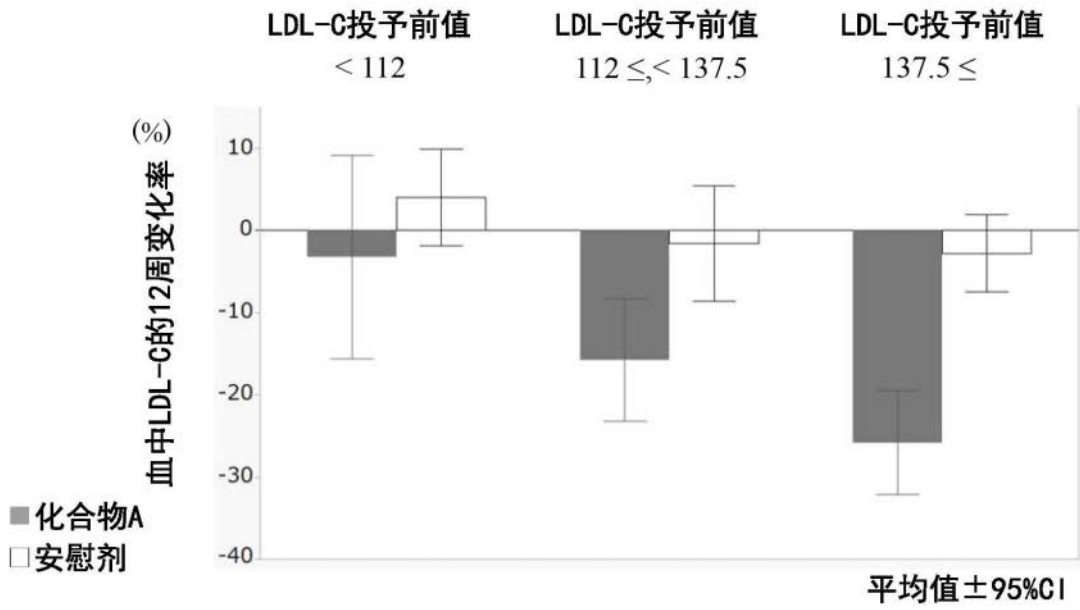


	整体集团		单独疗法*	
	化合物A	安慰剂	化合物A	安慰剂
n	58	60	37	30
初始值 (mg/dL)	131.1 (28.8)	122.2 (28.7)	135.4 (28.4)	134.2 (29.8)
12周变化率 (%)	-16.5 [-21.6, -11.3]	0.23 [-3.21, 3.67]	-18.8 [-24.3, -13.4]	2.80 [-2.88, 8.48]
12周变化率的 安慰剂差 (%)	-16.7	—	-21.6	—

※未使用其他LDL-C降低药的基因

平均值 (SD) [95%CI]

图1

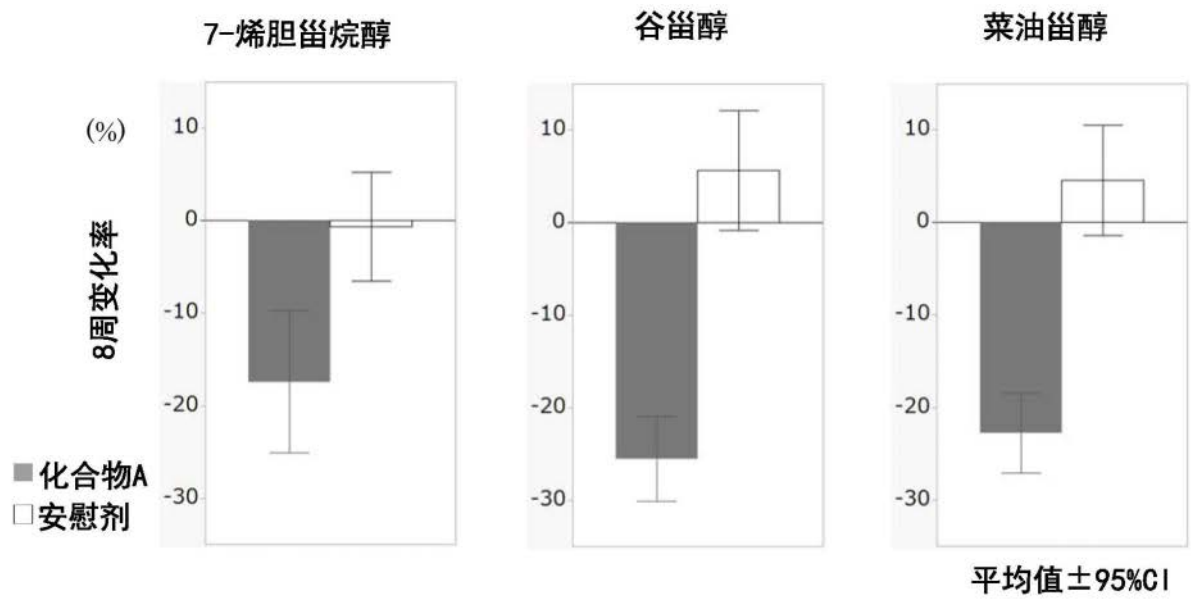


	LDL-C初始值 < 112		LDL-C初始值 112 ≥, < 137.5		LDL-C初始值 ≥ 137.5	
	化合物A	安慰剂	化合物A	安慰剂	化合物A	安慰剂
n	16	23	18	21	24	16
初始值 (mg/dL)	97.7 (7.67)	94.8 (10.7)	123.4 (6.06)	123.5 (7.20)	159.2 (18.6)	159.8 (18.8)
12周变化率 (%)	-3.25 [-15.6, 9.09]	4.02 [-1.84, 9.88]	-15.8 [-23.2, -8.34]	-1.60 [-8.58, 5.39]	-25.9 [-32.2, -19.6]	-2.81 [-7.50, 1.87]
12周变化率的安慰剂差 (%)	-7.27	—	-14.2	—	-23.0	—

平均值 (SD) [95%CI]

※LDL-C投予前值的分区：整体集团的三分位数

图2



	7-烯胆甾烷醇		谷甾醇		菜油甾醇	
	化合物A	安慰剂	化合物A	安慰剂	化合物A	安慰剂
n	58	60	58	60	58	60
初始值 (mg/dL)	3.26 (1.47)	3.67 (2.46)	2.74 (1.45)	2.92 (1.73)	4.30 (2.41)	4.61 (2.83)
8周变化率 (%)	-17.4 [-25.0, -9.78]	-0.68 [-6.57, 5.21]	-25.5 [-30.1, -21.0]	5.66 [-0.82, 12.1]	-22.7 [-27.1, -18.4]	4.57 [-1.42, 10.6]
8周变化率的 安慰剂差 (%)	-16.7	—	-31.2	—	-27.3	—

平均值 (SD) [95%CI]

图3