

4318

REMEDIAL AGENT FOR FATTY LIVER**Publication number:** JP2002220345**Publication date:** 2002-08-09**Inventor:** NOGUCHI TAKESHI; HIROTA KOTARO; TANAKA MASASHI**Applicant:** SUMITOMO PHARMA**Classification:**

- international: **A61K45/00; A61K31/192; A61K31/216; A61K31/437; A61K31/4468; A61K31/496; A61K31/513; A61K45/06; A61P1/16; A61P3/06; A61K45/00; A61K31/185; A61K31/21; A61K31/4353; A61K31/4468; A61K31/496; A61K31/513; A61P1/00; A61P3/00; (IPC1-7); A61K45/00; A61K31/192; A61K31/216; A61K31/437; A61K31/4468; A61K31/496; A61K31/513; A61K45/06; A61P1/16; A61P3/06**

- European:**Application number:** JP20010015602 20010124**Priority number(s):** JP20010015602 20010124[Report a data error here](#)**Abstract of JP2002220345**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicine for preventing and/or treating fatty liver that can prevent or cure fat accumulation in liver, decrease blood lipid, and can be used for a patient to whom a MTP inhibitor is administered, and also to provide a medicine for treating hyperlipidemia. **SOLUTION:** This invention relates to a medicine for preventing and/or treating fatty liver containing a PPAR&alpha activator as an active ingredient for a patient to whom a MTP inhibitor is administered, and also a medicine for treating hyperlipidemia containing a MTP inhibitor and PPAR&alpha activator as its active ingredients.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-220345
(P2002-220345A)

(43) 公開日 平成14年8月9日(2002.8.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	FI	テームコード [*] (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
31/192		31/192	4 C 0 8 6
31/216		31/216	4 C 2 0 6
31/437		31/437	
31/4468		31/4468	

審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全10頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-15602(P2001-15602)

(22) 出願日 平成13年1月24日(2001.1.24)

(71) 出願人 000183370
住友製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 野口 毅
大阪市此花区春日出中3-1-98 住友製薬株式会社内

(72) 発明者 廣田 浩太郎
大阪市此花区春日出中3-1-98 住友製薬株式会社内

(74) 代理人 100095832
弁理士 細田 芳徳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪肝改善剤

(57) 【要約】

【課題】 肝臓における脂肪蓄積を予防もしくは治療することができ、かつ血中脂質を低下させることができる、MTP阻害剤の投与患者に用いられる、脂肪肝の予防および/または治療剤；ならびに高脂血症を治療することができる、高脂血症治療剤を提供すること。

【解決手段】 MTP阻害剤の投与患者に用いられる、PPAR α 活性化剤を有効成分として含有してなる、脂肪肝の予防および/または治療剤；ならびにMTP阻害剤とPPAR α 活性化剤とを有効成分として含有してなる高脂血症治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 MTP (ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質; microsomal triglyceride transfer protein) 阻害剤の投与患者に用いられる、PPAR α (ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター α ; Peroxisome proliferator-activated receptor α) 活性化剤を有効成分として含有してなる、脂肪肝の予防および/または治療剤。

【請求項2】 MTP阻害剤が、BMS-201038、BAY13-9952、CP-10447、R 103757およびWM-1159からなる群より選択された化合物である、請求項1記載の予防および/または治療剤。

【請求項3】 PPAR α 活性化剤が、フェノフィブラート (Fenofibrate)、WY-14643、ベザフィブラート (Bezafibrate)、クロフィブラート (Clofibrate)、クリノフィブラート (Cinofibrate)、8 (S)-HETE、シプロフィブラート (Ciprofibrate) およびゲンフィブロジル (Gemfibrozil) からなる群より選ばれた化合物である、請求項1もしくは2記載の予防および/または治療剤。

【請求項4】 PPAR α 活性化剤が、クリノフィブラートである、請求項1~3いずれかに記載の予防および/または治療剤。

【請求項5】 脂肪肝が、MTP阻害剤の副作用として惹起される脂肪肝である、請求項1~4いずれかに記載の予防および/または治療剤。

【請求項6】 MTP阻害剤とPPAR α 活性化剤とを有効成分として含有してなる高脂血症治療剤。

【請求項7】 MTP阻害剤が、BMS-201038、BAY13-9952、CP-10447、R 103757およびWM-1159からなる群より選択された化合物である、請求項6記載の高脂血症治療剤。

【請求項8】 PPAR α 活性化剤が、フェノフィブラート (Fenofibrate)、WY-14643、ベザフィブラート (Bezafibrate)、クロフィブラート (Clofibrate)、クリノフィブラート (Cinofibrate)、8 (S)-HETE、シプロフィブラート (Ciprofibrate) およびゲンフィブロジル (Gemfibrozil) からなる群より選ばれた化合物である、請求項6もしくは7記載の高脂血症治療剤。

【請求項9】 PPAR α 活性化剤が、クリノフィブラートである、請求項6~8いずれかに記載の高脂血症治

び/または治療剤、ならびに高脂血症治療剤に関する。さらに詳しくは、肝臓における脂肪蓄積を予防もしくは治療することができ、かつ血中脂質を低下させることができる脂肪肝の予防および/または治療剤、ならびに高脂血症の治療が可能であり、肝臓における脂質の蓄積を抑制することができる高脂血症治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、肥満の増加とともに、高脂血症を罹患した患者が増加している。かかる高脂血症に対する薬剤としては、血中脂質 (コレステロール、トリグリセリドなど) 濃度を下げするために、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質 (microsomal triglyceride transfer protein) 阻害剤 (以下、MTP阻害剤という) が適用される。

【0003】しかしながら、前記MTP阻害剤は、血中脂質の低下作用を発揮するものの、肝臓への脂肪蓄積 (脂肪肝) を惹起する場合がある。

【0004】したがって、脂肪肝を惹起することなく、十分な予防及び治療効果を得ることが可能な医薬品の開発が望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、肝臓における脂肪蓄積を予防もしくは治療することができ、かつ血中脂質を低下させることができる、MTP阻害剤の投与患者に用いられる、PPAR α 活性化剤を有効成分として含有した、脂肪肝の予防および/または治療剤を提供することを目的とする。また、本発明は、高脂血症を治療することができる、MTP阻害剤とPPAR α 活性化剤とを有効成分として含有した高脂血症治療剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、
〔1〕 MTP (ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質; microsomal triglyceride transfer protein) 阻害剤の投与患者に用いられる、PPAR α (ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター α ; Peroxisome proliferator-activated receptor α) 活性化剤を有効成分として含有してなる、脂肪肝の予防および/または治療剤、〔2〕 MTP阻害剤が、BMS-201038、BAY13-9952、CP-10447、R 103757およびWM-1159からなる群より選択された化合物である、前記〔1〕記載の予防および/または治療剤、〔3〕 PPAR α 活性化剤が、フェノフィブラート (Fenof

ラート (Ciprofibrate) およびゲンフィブロジル (Gemfibrozil) からなる群より選ばれた化合物である、前記〔1〕もしくは〔2〕記載の予防および/または治療剤、〔4〕 PPAR α 活性化剤が、クリノフィブラートである、前記〔1〕～〔3〕いずれかに記載の予防および/または治療剤、〔5〕 脂肪肝が、MTP阻害剤の副作用として惹起される脂肪肝である、前記〔1〕～〔4〕いずれかに記載の予防および/または治療剤、〔6〕 MTP阻害剤とPPAR α 活性化剤とを有効成分として含有してなる高脂血症治療剤、〔7〕 MTP阻害剤が、BMS-201038、BAY13-9952、CP-10447、R 103757およびWM-1159からなる群より選択された化合物である、前記〔6〕記載の高脂血症治療剤、〔8〕 PPAR α 活性化剤が、フェノフィブラート、WY-14643、ベザフィブラート、クロフィブラート、クリノフィブラート、8(S)-HETE、シプロフィブラートおよびゲンフィブロジルからなる群より選ばれた化合物である、前記〔6〕もしくは〔7〕記載の高脂血症治療剤、ならびに〔9〕 PPAR α 活性化剤が、クリノフィブラートである、前記〔6〕～〔8〕いずれかに記載の高脂血症治療剤、に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明者らは、動物および人において、血中脂質を低下させるが、肝臓への脂肪蓄積を惹起することが従来知られているMTP阻害剤であるキナゾリン誘導体と、フィブラート系薬剤とを投与することにより、予想外にも、肝臓における脂肪蓄積を抑制し、かつ血中脂質を低下させることができるという驚くべき知見に基づく。

【0008】すなわち、本発明の脂肪肝の予防および/または治療剤(脂肪肝改善剤)は、ミクロソームトリグリセライド輸送タンパク質〔MTP (microsomal triglyceride transfer p

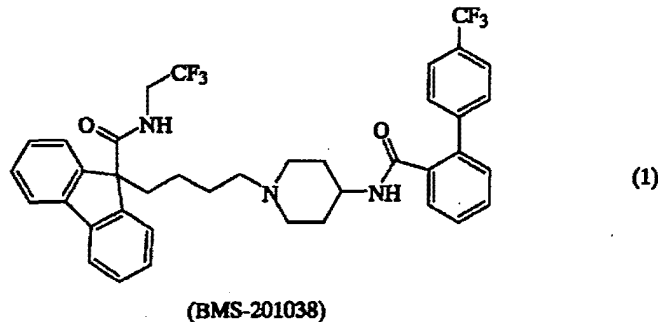
rotein)〕阻害剤の投与患者に用いられ、PPAR α (Peroxisome proliferator-activated receptor α) 活性化剤とを有効成分として含有することに1つの大きな特徴がある。本発明の予防および/または治療剤は、前記有効成分を有するため、MTP阻害剤投与患者において副作用として発現する肝臓における脂肪蓄積(脂肪肝発症)を抑制し、かつ血中脂質を低下させることができるという優れた性質を発現しうる。

【0009】脂肪肝とは、肝臓内に脂質、主に、トリグリセリド(以下、TGと記載する場合がある)などの中性脂肪が過剰に蓄積した状態、すなわち、肝細胞のほぼ半数以上に脂肪空胞が認められる状態をいう。脂肪肝は、肝臓におけるトリグリセリド合成及びVLDL(超低密度リポタンパク質)合成・分泌のいずれかの過程で障害が生じた際に発症すると考えられている。

【0010】MTP阻害剤としては、BMS201038、BMS212122、BMS197636、BMS200150、BMS192951、GR328713、CP-10447、WN-1159、BAY-13-9952、R-103757、JTT-722、あるいは国際公開第2000-05201号パンフレットに記載のN-ベンゾシクロアミド誘導体、国際公開第99-31085号パンフレットに記載の3-ピペリジル-4-オキソキナゾリン誘導体、国際公開第98-54135号パンフレットに記載のApoB分泌阻害剤、特開平11-35555号公報に記載のアミノメチル置換環状アミンなどが挙げられ、具体的には、BMS-201038、BAY13-9952、CP-10447、R 103757、WM-1159、JTT-722、GR-328713などが挙げられる。なかでも、作用効果の観点から、下記式(1)～(5)：

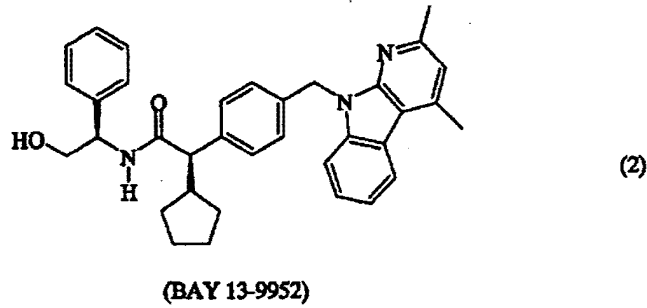
【0011】

【化1】



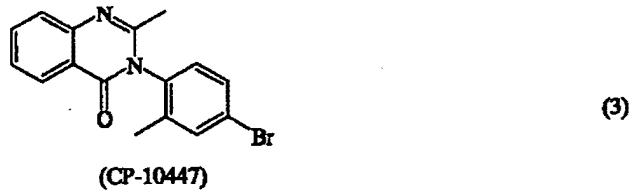
【0012】

【化2】



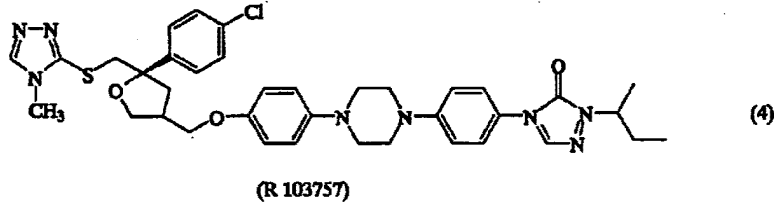
【0013】

【化3】



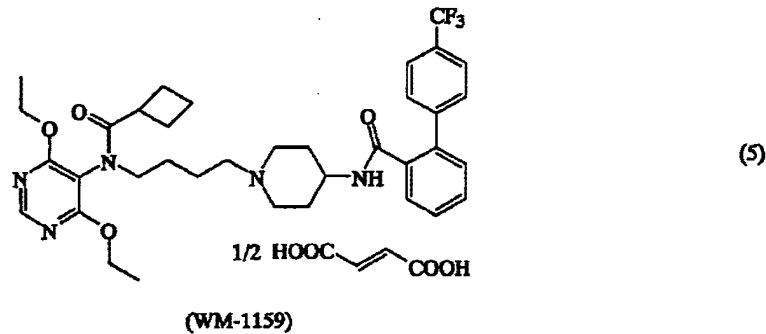
【0014】

【化4】



【0015】

【化5】



【0016】のそれぞれで示される化合物：BMS-201038、BAY13-9952、CP-10447、R 103757およびWM-1159が好ましい。前記MTP阻害剤は、MTP阻害作用を発揮するものであれば、薬理上許容されうる塩であってもよい。前記薬理上許容されうる塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩などが挙げられる。

【0017】本発明に用いられるPPAR α 活性化剤は、 β 酸化系を亢進させ、血清トリグリセリドを低下させる化合物であればよく、後述の実施例に記載のように、PPAR α 活性化作用のレポーター遺伝子評価系

としては、フィブラート系化合物、PPAR α およびPPAR γ のアゴニストなどが挙げられ、具体的には、例えば、フェノフィブラート、ゲンフィプロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート等のフィブラート系化合物、例えば、MCC-555、KRP-297等のPPAR α およびPPAR γ のアゴニストなどが挙げられる。また、前記PPAR α 活性化剤は、PPAR α 活性化作用を発揮する化合物であれば、薬理上許容されうる塩であってもよい。前記薬理上許容されうる塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩などが挙げられる。

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.