






4325

**AGENT ENHANCING LIPID-LOEWING EFFECT****Publication number:** WO2005051382**Publication date:** 2005-06-09**Inventor:** MORITANI HIROSHI (JP); SUGA AKIRA (JP); MIURA MASANORI (JP); KUBOTA HIDEKI (JP); SASUGA DAISUKE (JP)**Applicant:** YAMANOUCI PHARMA CO LTD (JP); MORITANI HIROSHI (JP); SUGA AKIRA (JP); MIURA MASANORI (JP); KUBOTA HIDEKI (JP); SASUGA DAISUKE (JP)**Classification:**

- International: **A61K31/366; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/437; A61K31/438; C07D405/10; C07D471/04; A61K31/366; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/4353; A61K31/438; C07D405/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/438; C07D405/10; C07D471/04; C07D519/00; A61K31/403; A61K31/366; A61K31/40; A61K31/437; A61K45/00**

- European: **A61K31/366; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/437; A61K31/438; C07D405/10; C07D471/04**

**Application number:** WO2004JP17899 20041125**Priority number(s):** JP20030398273 20031128**Cited documents:**

 JP2002155080  
 WO0071502  
 JP10036349  
 JP8225526  
 JP2002155083  
more >>

Report a data error here

**Abstract of WO2005051382**

It is intended to provide a drug which has an excellent effect of inhibiting the secretion of apoB-related lipoproteins and enhances the lipid-lowering effect of another lipid-lowering agent, i.e., an agent enhancing lipid-lowering effect. It is found out that a derivative having tetrahydropyran represented by the following general formula (I): (I) wherein each symbol is as defined in the description; has a potent activity of inhibiting the secretion of apoB-related lipoproteins and can enhance the lipid-lowering effect of another lipid-lowering agent, when used together with such an agent. When used together with another lipid-lowering agent, the above drug is useful as an agent enhancing lipid-lowering effect for familial hypercholesterolemia and a remedy for intractable hyperlipemia with the coincidence of diabetes.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年6月9日 (09.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/051382 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/403, 31/40, 31/366, 45/00, 31/437 // 31/438, C07D 405/10, 471/04, 519/00

3058585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/017899

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1748612 東京都板橋区蓮根三丁目1 7 番 1 号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004年11月25日 (25.11.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2003-398273  
2003年11月28日 (28.11.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

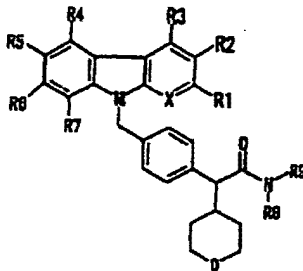
(72) 発明者: および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 盛谷 浩史 (MORITANI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 須賀 亮 (SUGA, Akira) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 三浦 理憲 (MIURA, Masanori) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 久保田 秀樹 (KUBOTA, Hideki) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 流石 大輔 (SASUGA, Daisuke) [JP/JP]; 〒

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT ENHANCING LIPID-LOEWING EFFECT

(54) 発明の名称: 脂質低下作用増強剤



(I)

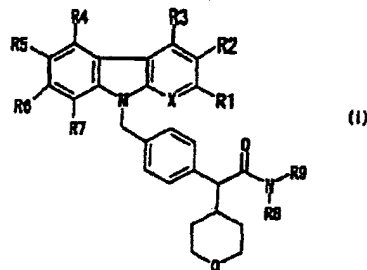
(57) Abstract: It is intended to provide a drug which has an excellent effect of inhibiting the secretion of apoB-related lipoproteins and enhances the lipid-lowering effect of another lipid-lowering agent, i.e., an agent enhancing lipid-lowering effect. It is found out that a derivative having tetrahydropyran represented by the following general formula (I): (I) wherein each symbol is as defined in the description; has a potent activity of inhibiting the secretion of apoB-related lipoproteins and can enhance the lipid-lowering effect of another lipid-lowering agent, when used together with such an agent. When used together with another lipid-lowering agent, the above drug is useful as an agent enhancing lipid-lowering effect for familial hypercholesterolemia and a remedy for intractable hyperlipemia with the coincidence of diabetes.

WO 2005/051382 A1

## (57) 要約:

本発明の目的は、優れたアポB関連リポプロテインの分泌阻害作用を有し、他の脂質低下剤の脂質低下作用を増強する薬剤、即ち脂質低下作用増強剤の提供である。

下記一般式 (I)



(式中の記号は請求の範囲に記載のとおりである。)で示されるテトラヒドロピランを有する誘導体が強いアポB関連リポプロテイン分泌阻害活性を有し、他の脂質低下剤と共に用いることにより、その脂質低下作用を増強できることを見出し、本発明を完成した。

本発明の医薬は、他の脂質低下剤と同時に用いられることにより、脂質低下作用増強剤として家族性高コレステロール血症や、糖尿病を合併した難治性高脂血症の治療剤として有用である。

PENN EX. 2172

明細書  
脂質低下作用増強剤

技術分野

本発明は、アポB関連リポタンパク質分泌阻害作用を有するテトラヒドロピラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする他の脂質低下剤の新規な脂質低下作用増強剤に関する。

背景技術

高脂血症は、糖尿病、高血圧、喫煙などとともに虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の危険因子の一つであり、その改善は当該疾患の治療において有効である[JAMA. 1986;256:2835-2838、JAMA. 1986;256:2823-2828、JAMA. 1993;269:3015-3023]。高コレステロール血症は動脈硬化の危険因子として冠動脈疾患の原因となり、高トリグリセライド血症も心筋梗塞等の虚血性心疾患の原因の一つと考えられている。従って、高脂血症の治療には血中コレステロール及びトリグリセライドを低下させることが望ましい。高脂血症の治療薬としては、これまでに、HMG-CoA還元酵素阻害剤（特にスタチン系薬剤）、陰イオン交換樹脂製剤及びプロブコールなどが主に血液中コレステロールを低下させる薬剤として、一方フィブラートやニコチン酸製剤が主に血液中のトリグリセライドを低下させる薬剤として臨床で用いられている。

小腸で吸収されたコレステロールは、小腸上皮細胞の粗面小胞体内でアポ蛋白B（アポB）、リン脂質及びトリグリセライドとともにカイロミクロン複合体を形成し、リンパ管を經由して血液中に分泌され、肝臓等の組織に運ばれる。また、肝臓で合成されたコレステロールは、肝細胞の粗面小胞体内でアポB、リン脂質及びトリグリセライドとともにVLDL（超低密度リポ蛋白）複合体を形成し、血液中に分泌され、LDL（低密度リポ蛋白）に形を変えて他の組織に運ばれる[New England Journal of Medicine. 1983;309:288-296]。

ここでアポBには、アポB-100、アポB-48の二つの分子種があり、これらは細胞内の粗面小胞体上で合成される。肝臓細胞においてはアポB-100、小腸細胞においてはアポB mRNA editingによりアポB-48が合成され、それぞれVLDL、カ

イロミクロンの構造アポ蛋白となる。滑面小胞体で合成されたコレステロールエステル、トリグリセライドなどがMTPにより転送され、小胞体内でアポBと結合し未成熟リポ蛋白を形成する。この未成熟リポ蛋白はさらなる脂質負荷、ゴルジ体での糖鎖負荷などの過程を経て成熟リポ蛋白となり細胞外に分泌される[Biochem. Biophys. Acta. 1999;1440:1-31、Biochem. Biophys. Acta. 1997;1345:11-26]。

従って小腸及び/または肝臓から血液中へのアポBを構成成分とするアポB関連リポ蛋白(カイロミクロン、VLDL、LDLの総称)の分泌を阻害する化合物は、血液中のコレステロール及びトリグリセライドを低下させることが可能である。

従来、脂質低下剤は世界中で広く用いられているが、その中でもスタチン系薬剤は、高脂血症治療薬シェアの約80~90%を占め、高コレステロール血症の第一選択薬として、その安全性・有効性が確立された薬剤である。

しかしながら、スタチン系の薬剤で目標値までコレステロールを下げられるのは、患者の60%と言われており、家族性高コレステロール血症などの重症高脂血症に対してはその効果は充分ではない。また、一部のスタチン系薬剤では用量増加に伴う副作用(肝酵素上昇等)発現も報告されている(Clinics in Liver Disease. 2003;7:415-433)。

一方、フィブラート系薬剤も高脂血症治療剤として広く用いられており、核内受容体のPPAR $\alpha$ を介して様々な遺伝子発現を調節することが知られている。フィブラート系薬剤による血中脂質の変動としては、TG低下作用、HDL-C上昇作用が認められている。また細胞内脂質代謝への影響として、脂肪酸 $\beta$ 酸化系酵素を誘導することが知られているが、LDL-C低下作用は弱い。

また、高脂血症は、糖尿病などの基礎疾患を有する場合も多く、このような場合には、従来の脂質低下剤による効果は不十分である。例えば、糖尿病患者に合併する高脂血症ではVLDL合成が促進され、リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の低下も伴い、血清トリグリセライド(TG)が増加する。このため、このような疾患に対してはスタチン系薬剤よりもフィブラート系薬剤が用いられる。これはフィブラート系薬剤によって肝臓におけるTG合成が抑制されるほか、LPLが活性化されてVLDLやその中間代謝産物であるレムナントの加水分解が促進されるためである。

しかし、その結果としてレムナントから転化したLDLの増加が懸念されるため、や

# 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.