

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 α 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 α activator as its active ingredients.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(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	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
	31/192		4 C 0 8 6
	31/216		4 C 2 0 6
	31/437		
	31/4468		

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-15602(P2001-15602)	(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
(22) 出願日	平成13年1月24日 (2001.1.24)	(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療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は 脂肪肝の予防およ

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 (Fenofibrate)、WY-14643、ベザフィブラート (Bezafibrate)、クロフィブラート (Cinofibrate)、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、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-103
757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 (microsom
al triglyceride transfer p

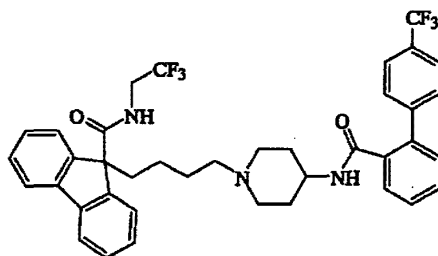
rotein)〕阻害剤の投与患者に用いられ、PPA
R α (Peroxisome proliferato
r-activated receptor α) 活性
化剤とを有効成分として含有することに1つの大きな特
徴がある。本発明の予防および/または治療剤は、前記
有効成分を有するため、MTP阻害剤投与患者において
副作用として発現する肝臓における脂肪蓄積(脂肪肝発
症)を抑制し、かつ血中脂質を低下させることができ
るという優れた性質を発現しうる。

【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、BMS20103
8、BMS212122、BMS197636、BMS
200150、BMS192951、GR32871
3、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98-541
35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-201
038、BAY13-9952、CP-10447、R
103757、WM-1159、JTT-722、G
R-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】

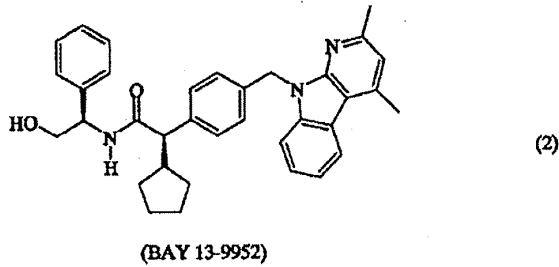


(BMS-201038)

(1)

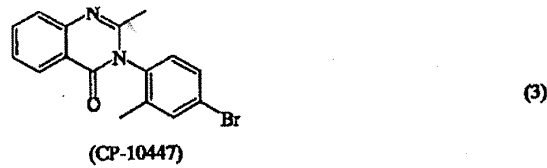
【0012】

【化2】



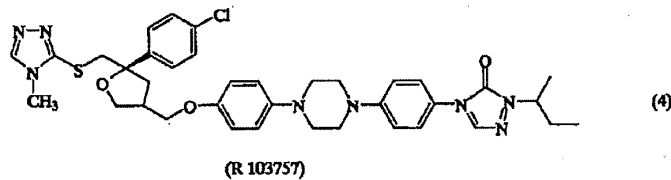
【0013】

【化3】



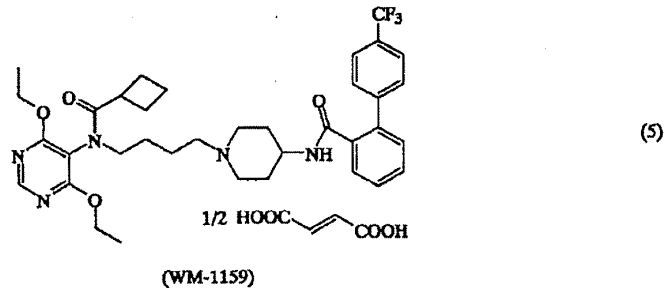
【0014】

【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阻害作用を発揮しうるものであれば、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（ルシフェラーゼ遺伝子を使用）により、化合物の非添加および添加時におけるレポーター遺伝子の活性を調べることにより選別できる。

【0018】本発明に用いられるPPAR α 活性化剤と

しては、フィブレート系化合物、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、フェノフィブレート、ゲンフィプロジル、クロフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート、クリノフィブレート等のフィブレート系化合物、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。

【0019】本発明の予防および／または治療剤におけるPPAR α 活性化剤の含有量は、患者の年齢、体重、疾患の状態などにより適宜設定され得、成人1日あたり 約10～約6000mg/日であり 好ましく

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.