

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5679458号
(P5679458)

(45) 発行日 平成27年3月4日 (2015.3.4)

(24) 登録日 平成27年1月16日 (2015.1.16)

(51) Int.Cl. F I

A 6 1 K 31/423 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 D 263/58 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/423

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 43/00

C O 7 D 263/58

A 6 1 P 3/04

1 O 5

請求項の数 4 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-533064 (P2011-533064)	(73) 特許権者	000163006
(86) (22) 出願日	平成22年9月27日 (2010.9.27)		興和株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2010/066678		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(87) 国際公開番号	W02011/037223	(74) 代理人	110000084
(87) 国際公開日	平成23年3月31日 (2011.3.31)		特許業務法人アルガ特許事務所
審査請求日	平成25年6月5日 (2013.6.5)	(74) 代理人	100077562
(31) 優先権主張番号	特願2009-222853 (P2009-222853)		弁理士 高野 登志雄
(32) 優先日	平成21年9月28日 (2009.9.28)	(74) 代理人	100096736
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内臓脂肪重量の低下剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、 (R) - 2 - [3 - [[N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、これらの塩及びこれらの溶媒和物から選ばれる化合物を有効成分とする F G F 2 1 産生促進剤。

【請求項2】

(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、 (R) - 2 - [3 - [[N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、これらの塩及びこれらの溶媒和物から選ばれる化合物を有効成分とする内臓脂肪重量の低下剤。

【請求項3】

(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、 (R) - 2 - [3 - [[N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、これらの塩及びこれらの溶媒和物から選ばれる化合物、並びに薬学的に許容される担体を含有してなる F G F 2 1 産生促進用医薬組成物。

【請求項4】

(R) - 2 - [3 - [[N - (ベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、(R) - 2 - [3 - [[N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸、これらの塩及びこれらの溶媒和物から選ばれる化合物、並びに薬学的に許容される担体含有してなる内臓脂肪重量の低下用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (P P A R ; P e r o x i s o m e P r o l i f e r a t o r - A c t i v a t e d R e c e p t o r) のうち タイプ (P P A R) を選択的に活性化する化合物 (1) を有効成分とする F G F 2 1 産生促進剤、内臓脂肪重量の低下剤、並びに肥満、メタボリックシンドロームの予防及び/又は治療剤に関する。

10

【背景技術】

【0002】

P P A R は核内受容体ファミリーに属する受容体の一つである。P P A R は標的遺伝子の特定の部位 (P P R E : p e r o x i s o m e p r o l i f e r a t o r r e s p o n s e e l e m e n t s) に結合し、遺伝子の転写を正または負に調節する。この受容体には現在までに3つのサブタイプ (、 、) の存在が知られている (非特許文献1) 。

20

【0003】

これらのうち、P P A R は主に肝臓に発現しており、P P A R が活性化されるとリポプロテインリパーゼ (L P L) の阻害タンパクであるアポ C - I I I の産生が抑制され、次いで L P L が活性化されて、その結果、脂肪が分解される。

P P A R アゴニストとしては、不飽和脂肪酸やフィブラート系薬剤、例えばフェノフィブラート、ベザフィブラート、ゲムフィブロジル等の薬剤が知られている (非特許文献2) 。P P A R アゴニストは、脂肪酸の酸化に關与するアセチル - C o A カルボキシラーゼ (A C C) やカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (C P T - 1) を活性化することも報告されている。

【0004】

30

一方、線維芽細胞増殖因子 (F G F s : F i b r o b l a s t g r o w t h f a c t o r s) は、アミノ酸配列の相同性からヒトにおいて現在22種類存在することが明らかにされている (特許文献1) 。その作用は、単に線維芽細胞に対する増殖活性のみならず、形態形成、血管形成、腫瘍形成、創傷治癒、神経生存維持、代謝調節等多様な生命現象に深く関与していることが知られている (非特許文献3 - 4) 。N i s h i m u r a がヒト F G F 2 1 を同定したこと (非特許文献5) を契機として、F G F 2 1 が、脂肪の分解促進と蓄積の抑制、高コレステロール血症、糖尿病 (高血糖、インスリン抵抗性) 及び肥満を改善することが報告されている (非特許文献6) 。

【0005】

I t o らは、ゼブラフィッシュにおいて F G F 2 1 の機能を抑制し、その形質を解析したところ、当該ゼブラフィッシュでは赤血球が消失又は減少すること、並びにこの赤血球の消失又は減少は、造血幹細胞の赤血球 - 骨髄球系列細胞への分化の抑制によるものであることを見出した (非特許文献7) 。また、ゼブラフィッシュにおける F G F 2 1 の機能抑制より、造血幹細胞のリンパ球系列細胞への分化が促進し得ることを見出した。

40

従って、F G F 2 1 は、造血幹細胞の赤血球 - 骨髄球系列細胞 (例えば、赤血球、巨核球、好酸球、好中球、好塩基球、単球、樹状細胞) への分化、あるいは造血幹細胞のリンパ球系列細胞 (例えば、T細胞、B細胞、NK細胞) への分化を制御し得ると考えられる。また、F G F 2 1 の発現又は機能を調節する物質は、造血幹細胞の赤血球 - 骨髄球系列細胞又はリンパ球系列細胞への分化調節能を有し、血液細胞の異常に起因する疾患 (例えば、造血疾患、免疫疾患、アレルギー疾患) に対する医薬あるいは研究用試薬の開発など

50

に有用であることが報告されている（特許文献１）。

【０００６】

F G F ２１の産生を促進する物質としてP P A R アゴニストの一つであるフェノフィブラートが知られ、フェノフィブラート製剤を２週間、高トリグリセライド血症患者に投与することにより、F G F ２１の血清中濃度が２８％上昇したことが報告されている（非特許文献８）。しかし、フェノフィブラートにより内臓脂肪重量の低下作用を発現させるには、より高用量の投与が必要であるが、フェノフィブラートは高用量投与するとヘモグロビン量の減少、肝細胞の壊死などの有害事象を発現することがラットのモデルで報告されており（非特許文献９）、高用量投与には限界がある。実際に、臨床に於いてフェノフィブラート投与により内臓脂肪重量が低下したとの報告はない。

10

【０００７】

また、近年、フィブラート系薬剤よりも強力且つ選択的にP P A R 活性化作用をもつ化合物が報告されている（特許文献２～１１）が、これらの化合物がF G F ２１の産生を促進するとの報告はなく、また、内臓脂肪重量の低下作用を有するとの報告もない。

これまでに血中のF G F ２１濃度を著明に増加させる方法としては、F G F ２１タンパク質の注射（非特許文献１０）、F G F ２１遺伝子の導入（非特許文献１１）あるいはF G F ２１の発現を促進するもうひとつの転写因子C R E B - Hを遺伝子導入により活性化する方法（非特許文献１２）が報告されているのみである。しかも、これらの方法は、安全性が確立されていない。特に、F G F ２１遺伝子の導入やC R E B - H遺伝子の導入には、ベクターを用いる必要があり、もしヒトに用いた場合には、高い確率で副作用が発現すると考えられる。

20

【０００８】

肥満には、皮下に脂肪がたまるタイプの皮下脂肪型肥満、内臓の周りに脂肪がたまるタイプの内臓脂肪型肥満、見た目は標準だが体脂肪率が高いタイプの隠れ肥満等がある。メタボリックシンドロームとして問題になるのは特に内臓脂肪型肥満であり、重大な疾患に進みやすい危険性をはらんでいる。従って、内臓脂肪重量の低下作用を有する化合物は、肥満、とりわけ内臓脂肪型肥満やメタボリックシンドロームの予防又は治療剤として有用である可能性がある。以上のことから、副作用を伴わない内臓脂肪重量の低下剤が求められている。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【０００９】

【特許文献１】特開２００６－２４６８２３号公報

【特許文献２】W O ２００５／０２３７７７号パンフレット

【特許文献３】W O ２００９／０８０２４８号パンフレット

【特許文献４】W O ２００９／０４７２４０号パンフレット

【特許文献５】W O ２００８／００６０４３号パンフレット

【特許文献６】W O ２００６／０４９２３２号パンフレット

【特許文献７】W O ２００６／０３３８９１号パンフレット

【特許文献８】W O ２００５／００９９４２号パンフレット

40

【特許文献９】W O ２００４／１０３９９７号パンフレット

【特許文献１０】W O ２００５／０９７７８４号パンフレット

【特許文献１１】W O ２００３／０４３９９７号パンフレット

【非特許文献】

【００１０】

【非特許文献１】J . L i p i d R e s e a r c h 37, 907 - 925 (1996)

【非特許文献２】T r e n d s i n E n d o c r i n o l o g y M e t a b o l i s m 15, 324 - 330 (2004)

【非特許文献３】G e n o m e B i o l . 21, R E V I E W , 3005 (200

50

1)

【非特許文献4】Trends Genet. 20, 563-569 (2004)

【非特許文献5】Biochim. Biophys. Acta, 1492, 203-206 (2000)

【非特許文献6】Biodrugs, 22(1), 37-44 (2008)

【非特許文献7】EMBO Rep. 7, 649-54 (2006)

【非特許文献8】Cell Metabolism, 8, 169-174 (2008)

【非特許文献9】J. Pharmacol. Ther. 23, 15-36 (1995)

【非特許文献10】Diabetes, 58, 250-259 (2009)

【非特許文献11】J Clin Invest 115, 1627-1635 (2005) 10

【非特許文献12】糖尿病 52 (Suppl. 1), S-157 (2009) 第24回日本糖尿病学会、2009年抄録

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の課題は、副作用が少なく、FGF21の産生を促進し、内臓脂肪重量を低下させ、肥満並びにメタボリックシンドロームの予防及び/又は治療に有用な薬剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

20

【0012】

本発明者らは、斯かる実情に鑑み、鋭意研究した結果、前記特許文献2において、選択的なPPAR活性化作用を有し、ヒトを含む哺乳類における体重増加や肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性腎症等）、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用であることが開示されている下記一般式(1)で表されるフェノキシ酢酸誘導体又はその塩が、血漿中のFGF21濃度を有意に上昇させ、さらには内臓脂肪重量を低下させる効果に優れることを見出し、本発明を完成した。

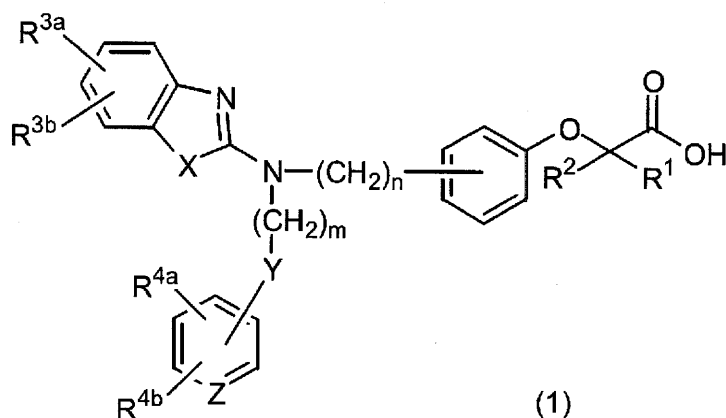
【0013】

すなわち、本発明は、次の一般式(1)：

【0014】

30

【化1】



(1)

40

【0015】

(式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、メチル基又はエチル基を示し；R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及びR^{4b}は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、トリフルオロメチル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基、C₁₋₄アルキルスルフォニルオキシ基、C₁₋₄アルキルスルフォニル基、C₁₋₄アルキルスルフィニル基、又はC₁₋₄アルキルチオ基を示すか、R^{3a}とR^{3b}あるいはR^{4a}とR^{4b}が結合し

50

てアルキレンジオキシ基を示し；Xは酸素原子、硫黄原子又はN - R⁵（R⁵は水素原子、C₁ - 4アルキル基、C₁ - 4アルキルスルフォニル基、C₁ - 4アルキルオキシカルボニル基を示す）を示し；Yは酸素原子、S（O）₁基（1は0～2の数を示す）、カルボニル基、カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、スルフォニルアミノ基、アミノスルフォニル基、又はNH基を示し；ZはCH又はNを示し；nは1～6の数を示し；mは2～6の数を示す。）

で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とするFGF21産生促進剤を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする、内臓脂肪重量の低下剤を提供するものである。

10

【0016】

また、本発明は、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする肥満の予防及び／又は治療剤を提供するものである。より詳細には、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする内臓脂肪型肥満の予防及び／又は治療剤を提供するものである。

【0017】

さらに、本発明は、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とするメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療剤を提供するものである。

【0018】

20

また、本発明は、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、FGF21の産生促進方法を提供するものである。

【0019】

また、本発明は、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、内臓脂肪重量の低下方法を提供するものである。

【0020】

また、本発明は、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、肥満の予防及び／又は治療方法を提供するものである。より詳細には、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、内臓脂肪型肥満の予防及び／又は治療方法を提供するものである。

30

【0021】

さらに、本発明は、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、メタボリックシンドロームの予防及び／又は治療方法を提供するものである。

【0022】

また、本発明は、FGF21の産生促進剤を製造するための、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の使用を提供するものである。

40

【0023】

また、本発明は、内臓脂肪重量の低下剤を製造するための、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の使用を提供するものである。

【0024】

また、本発明は、肥満の予防及び／又は治療剤を製造するための、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の使用を提供するものである。より詳細には、内臓脂肪型肥満の予防及び／又は治療剤を製造するための、前記一般式（1）で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の使用を提供するものである。

【0025】

50

また、本発明は、メタボリックシンドロームの予防及び／又は治療剤を製造するための、前記一般式(1)で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物の使用を提供するものである。

また、本発明は、FGF21産生促進のための、前記一般式(1)で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を提供するものである。

また、本発明は、内臓脂肪重量の低下のための、前記一般式(1)で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を提供するものである。

また、本発明は、肥満、より詳細には、内臓脂肪型肥満の予防及び／又は治療のための、前記一般式(1)で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を提供するものである。

10

さらに、本発明は、メタボリックシンドロームの予防及び／又は治療のための、前記一般式(1)で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物を提供するものである。

【発明の効果】

【0026】

本発明の薬剤は、優れたFGF21の産生促進作用及び内臓脂肪重量の低下作用を有し、且つ安全性も高いため、肥満、とりわけ内臓脂肪型肥満や、その上流に位置するメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0027】

20

【図1】化合物A及びフェノフィブラートの血漿中トリグリセリド(TG)に対する作用を示す図である。

【図2】化合物A及びフェノフィブラートの血漿中FGF21に対する作用を示す図である。

【図3】化合物A及びフェノフィブラートにおける血漿中FGF21濃度と血漿トリグリセリド(TG)値との相関を示す図である。

【図4】化合物A及びフェノフィブラートの精巣上体脂肪重量に対する作用を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

30

一般式(1)中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。このうちフッ素原子と塩素原子が特に好ましい。

【0029】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及び R^5 の C_{1-4} アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。このうちメチル基が特に好ましい。

【0030】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} の C_{1-4} アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等が挙げられる。このうちメトキシ基が特に好ましい。

40

【0031】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} の C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基としては、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、*n*-プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、ブチルカルボニルオキシ基等が挙げられる。このうちメチルカルボニルオキシ基が特に好ましい。

【0032】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} のジ- C_{1-4} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。このうちジメチルアミノ基が特に好ましい。

50

【0033】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} の C_{1-4} アルキルスルフォニルオキシ基としては、メチルスルフォニルオキシ基、エチルスルフォニルオキシ基等が挙げられる。このうちメチルスルフォニルオキシ基が特に好ましい。

【0034】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及び R^5 の C_{1-4} アルキルスルフォニル基としては、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基等が挙げられる。このうちメチルスルフォニル基が特に好ましい。

【0035】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} の C_{1-4} アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等が挙げられる。このうちメチルスルフィニル基が特に好ましい。

10

【0036】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} の C_{1-4} アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基等が挙げられる。このうちメチルチオ基が特に好ましい。

【0037】

R^{3a} と R^{3b} あるいは R^{4a} と R^{4b} が結合してできるアルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等が挙げられる。このうちメチレンジオキシ基が特に好ましい。

【0038】

R^5 の C_{1-4} アルキルオキシカルボニル基としては、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基等が挙げられる。このうちメチルオキシカルボニル基が特に好ましい。

20

【0039】

R^1 及び R^2 としては、同時に水素原子であるか、同時にメチル基である場合、又はそれぞれメチル基と水素原子、エチル基と水素原子である場合が特に好ましい。

【0040】

Xは酸素原子、硫黄原子又は $N-R^5$ を示すが、酸素原子が好ましい。また、Yは酸素原子、 $S(O)_1$ 、カルボニル基、カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、スルフォニルアミノ基、アミノスルフォニル基又はNH基を示すが、酸素原子が好ましい。ZはCH又はNを示すが、CHが好ましい。1は0～2の数を示すが、2が好ましい。nは1～6の数を示すが、1～3の数が好ましい。mは2～6の数を示すが、2～4、特に2又は3が好ましい。

30

【0041】

本発明化合物のうち、より好ましい化合物としては、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸、又は(R)-2-[3-[N-(5-フルオロベンズオキサゾール-2-イル)-N-2-フェノキシエチル]アミノメチル]フェノキシ]酪酸を挙げることができる。

【0042】

本発明の一般式(1)で表される化合物は、例えば、WO2005/023777号パブリケーションに記載の方法に従って製造することができる。

40

【0043】

また、本発明では一般式(1)で表される化合物の塩若しくは溶媒和物を用いることもできる。塩及び溶媒物は常法により、製造することができる。

【0044】

本発明の一般式(1)で表される化合物の塩としては、薬学的に許容できるものであれば特に制限はないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリアルキルアミン塩等の有機塩基塩；塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

50

【0045】

本発明の一般式(1)で表される化合物若しくはその塩の溶媒和物としては、水和物、アルコール和物(例えば、エタノール和物)等が挙げられる。

【0046】

本発明の一般式(1)で表される化合物は不斉炭素有しているためR体及びS体の光学異性体が存在するが、それらはすべて本発明に包含される。

【0047】

後述する実施例において示されるように、前記一般式(1)で表される化合物は、多食による肥満を伴い高脂血症を呈するZucker fatty ラットを用いた評価系及びKK-Ayマウスを用いた評価系において、血漿中トリグリセリドを顕著に低下させ、FGF21濃度を有意に上昇させる作用を示した。また、内臓脂肪重量を有意に低下させた。従って、本発明の薬剤は、肥満、とりわけ内臓脂肪型肥満や、その上流に位置するメタボリックシンドロームの予防及び/又は治療に有用である。

【0048】

本発明の一般式(1)で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物は単独又は他の薬学的に許容される担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、ローション剤、軟膏剤、注射剤、座剤等の剤型とすることができる。これらの製剤は、公知の方法で製造することができる。例えば、経口投与用製剤とする場合には、トラガントガム、アラビアガム、ショ糖脂肪酸エステル、レシチン、オリーブ油、大豆油、PEG400等の溶解剤；澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等を適宜組み合わせることで処方することにより製造することができる。

【0049】

本発明の一般式(1)で表される化合物、若しくはその塩又はこれらの溶媒和物は、経口投与又は非経口投与により投与される。本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、化合物(1)として一日0.01~1000mg、好ましくは0.1~1000mgを1~3回に分けて投与するのが好ましい。

【実施例】

【0050】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

【0051】

実施例1 Zucker fatty ラットに対する作用

本試験には、前記特許文献2に実施例14として開示されている化合物の光学活性体である、(R)-2-[3-[N-(ベンズオキサゾール-2-イル)-N-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノメチル]フェノキシ酪酸(以下、化合物Aと表記する)を使用した。化合物A及びフェノフィブラートをZucker fatty ラットに投与したときの血漿中トリグリセリド(TG)、血漿中FGF21濃度、及び精巢上体脂肪重量に対する効果を、次法に従って測定した。

【0052】

1. 供試動物及び飼育環境

多食による肥満を伴い高脂血症を呈するZucker fatty ラット(Crlj:ZUC-Lepr^{fa} Genotype:fa/fa)及び肥満を呈さないZucker lean ラット(Crlj:ZUC-Lepr^{fa} Genotype:fa/+ or +/+)を日本チャールス・リバー株式会社より購入し、8週齢で供試した。

実験期間を通じて、明暗サイクル(室内光による明るい期間:午前7時~午後7時)、温度23±3℃、湿度55±15%に維持された飼育室で飼育し、固形飼料(CE-2;

10

20

30

40

50

オリエンタル酵母工業（株））及び水道水を自由摂取させた。

【 0 0 5 3 】

2 . 薬物調製

化合物 A 及びフェノフィブラートのそれぞれを、メチルセルロース（メトロース（商標登録）、SM - 400、信越化学工業（株））の 0 . 5 質量 % 水溶液に懸濁し、水溶液の投与量が 2 mL / kg になるように調製した。懸濁液は遮光ビンにて冷蔵（ 4 ）保存し、調製は 7 日ごとに行った。

【 0 0 5 4 】

3 . 試験方法

ラットを体重、血漿中総コレステロール濃度及びトリグリセライド濃度が平均化されるように、以下の 4 群（各群 6 匹）、すなわち、第一群として対照群、第二群として化合物 A（1 mg / kg）投与群、第三群として化合物 A（3 mg / kg）投与群、第四群としてフェノフィブラート（300 mg / kg）投与群に群分けした。また、陰性対照群として *zucker lean rat*（5 匹）を用いた。

各薬剤は、1 日 1 回（午前中）に 14 日間反復経口投与した。第一群の対照群には、メチルセルロース 0 . 5 質量 % 水溶液 2 mL / kg を経口投与した。

投与開始から 14 日目に、投与より 4 時間絶食した後、採血を行い、血漿中のトリグリセライド濃度を酵素法により、FGF 21 濃度を ELISA 法（Human FGF - 21 ELISA Kit, Biovender 社）にて測定した。採血の翌日、麻酔下を開腹後、精巣脂肪上体脂肪を摘出し、その重量を測定した。なお、精巣上体脂肪重量は、内臓脂肪の全体重量と高く相関していることから、薬剤の内臓脂肪重量を評価するための指標として使用される（FASEB J. 20, 1203 - 1205（2006））。

【 0 0 5 5 】

4 . 統計解析及びデータ処理法

結果は、平均値 ± 標準誤差で示した。対照群と *Zucker lean* ラットとの比較は *unpaired Student's t - test* で行い、対照群と薬物投与群との比較は *Dunnett* の多重比較検定または *Tukey* の多重比較検定で行い、危険率 5 % 未満を有意差ありと判定した。

【 0 0 5 6 】

5 . 試験結果

図 1 に血漿中トリグリセライドの濃度を示す。横軸は左側から第一群の対照群、第二群の化合物 A（1 mg / kg）投与群、第三群の化合物 A（3 mg / kg）投与群、第四群のフェノフィブラート（300 mg / kg）投与群、及び陰性対照群（*zucker lean rat*）である。図 1 中の * 印は $p < 0 . 0 5$ 、# は $p < 0 . 0 0 1$ で有意差があることを示している。

その結果、血漿中のトリグリセライド濃度は、第三群では対照群に比べて大幅な低下が認められ、危険率 $p < 0 . 0 5$ で明らかな血漿トリグリセライド低下作用を示した。一方、第四群では僅かに低下傾向を示すに過ぎなかった。

【 0 0 5 7 】

図 2 に血漿中 FGF 21 の濃度を示す。横軸は左側から第一群の対照群、第二群の化合物 A（1 mg / kg）投与群、第三群の化合物 A（3 mg / kg）投与群、第四群のフェノフィブラート（300 mg / kg）投与群、及び陰性対照群（*zucker lean rat*）である。図 2 中の *** 印は $p < 0 . 0 0 1$ で有意差があることを示している。

その結果、血漿中の FGF 21 濃度は、第三群では対照群に比べて大幅な上昇が認められ、危険率 $p < 0 . 0 0 1$ で明らかな血漿 FGF 21 産生促進作用を示した。一方、第四群では対照群に比して僅かに上昇傾向を示すに過ぎなかった（ $P = 0 . 2$ ）。

【 0 0 5 8 】

図 3 に、血漿中トリグリセライド濃度と血漿中 FGF 21 濃度の相関関係を調べた結果を示す。その結果、両者の間には有意な負の相関が認められた。

以上のデータが示すように、本モデル動物において化合物 A は血漿中の T G を低下させ、新規の糖・脂質代謝改善因子である F G F 2 1 の発現を著しく増大させる作用を有することが確認され、化合物 A は高度な脂質代謝異常を有する病態でも血漿中の F G F 2 1 濃度を増大させて脂質代謝を改善できる可能性が示唆された。

【 0 0 5 9 】

図 4 に内臓脂肪重量の指標である、精巣上体脂肪重量の測定結果を示す。その結果、化合物 A (3 m g / k g) 投与群において、対照群に比べて強力で、なおかつ統計学的にも有意な精巣上体脂肪重量の低下が認められた (* : p < 0 . 0 5) 。また、投与期間中に特に有害事象は確認されなかった。一方、フェノフィブラートの精巣上体脂肪重量に対する効果は僅かであり、統計学的な有意差も認められなかった。ところで、フェノフィブラートはラットに 3 0 m g / k g 以上の投与で種々の有害事象が発現することが報告されている (非特許文献 9) 。ラットの摂餌量を検討したところ、フェノフィブラート 3 0 0 m g / k g を投与した群において、投与から 1 0 日間は対照群と同等であったが、 1 1 日後から 1 4 日後における摂餌量が 1 4 % 低下したことから、毒性が懸念された。しかし、このような状態であっても脂肪重量は僅かに減少する傾向を示すに留まった。

以上のことから、化合物 A が F G F 2 1 を著明に増加させ、なおかつ、その結果として、内臓脂肪重量を強力に低下させることが確認された。さらに、これらの効果が既存のフィブラート、すなわち P P A R アゴニストで最も優れているフェノフィブラートと比較しても、明らかに強力であり、高い安全性を示すことが確認された。

【 0 0 6 0 】

実施例 2 K K - A y マウスに対する内臓脂肪重量低下作用

本試験には、前記化合物 A、及び前記特許文献 2 に実施例 2 2 9 として開示されている化合物の光学活性体である、(R) - 2 - [3 - [[N - (5 - フルオロベンズオキサゾール - 2 - イル) - N - 2 - フェノキシエチル] アミノメチル] フェノキシ] 酪酸 (以下、化合物 B と表記する) を使用した。化合物 A、化合物 B 及びフェノフィブラートを K K - A y マウスに投与したときの精巣上体脂肪重量、腸間膜脂肪重量に対する効果を、次法に従って測定した。

【 0 0 6 1 】

1 . 供試動物及び飼育環境

方法：雄性 K K - A y マウス (K K - A y / T a J c l) を日本クレアより購入し、 1 0 週齢で供試した。マウスに化合物を 4 週間、 1 日 1 回経口投与した。実験期間を通じて、明暗サイクル (室内光による明るい期間：午前 7 時 ~ 午後 7 時) 、温度 23 ± 3 、湿度 55 ± 15 % に維持された飼育室で飼育し、固形飼料 (C E - 2 ; オリエンタル酵母工業 (株)) 及び水道水を自由摂取させた。

【 0 0 6 2 】

2 . 薬物調製

化合物 A、B 及びフェノフィブラートのそれぞれを、メチルセルロース (メトロース (商標登録) 、 S M - 4 0 0 、信越化学工業 (株)) の 0 . 5 質量 % 水溶液に懸濁し、水溶液の投与量が 5 m L / k g になるように調製した。懸濁液は遮光ビンにて冷蔵 (4) 保存し、調製は 7 日ごとに行った。

【 0 0 6 3 】

3 . 試験方法

動物を、以下の 4 群 (各群 6 匹) 、すなわち、第一群として対照群、第二群として化合物 A (1 m g / k g) 投与群、第三群として化合物 B (3 m g / k g) 投与群、第四群としてフェノフィブラート (3 0 0 m g / k g) 投与群に群分けした。

各薬剤は、 1 日 1 回 (午前中) に 3 5 日間反復経口投与した。第一群の対照群には、メチルセルロース 0 . 5 質量 % 水溶液 5 m L / k g を経口投与した。

投与終了後に、精巣上体脂肪及び腸間膜脂肪を摘出し、重量を測定した。

【 0 0 6 4 】

4 . 計解析及びデータ処理法

結果は、対照群における脂肪重量に対する各化合物投与群における脂肪重量の低下率について、平均値で示した。

【 0 0 6 5 】

5. 試験結果

表 1 に結果を示す。化合物 A (1 m g / k g) 投与群及び化合物 B (3 m g / k g) 投与群は、フェノフィブラート (3 0 0 m g / k g) 投与群よりも強力な脂肪重量の低下作用を有していた。なお、化合物 A 及び化合物 B の投与期間中に特に有害事象は確認されなかった。

【 0 0 6 6 】

【表 1】

10

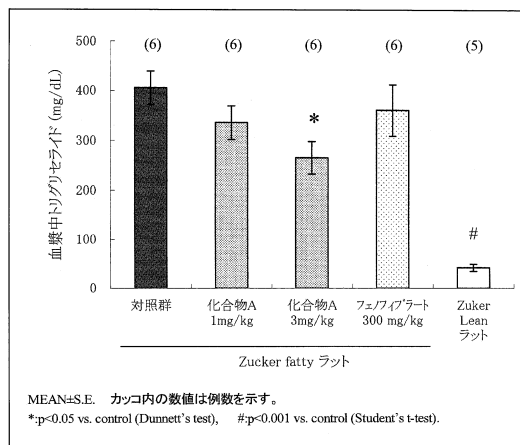
肥満モデルマウス (KK-A^yマウス) における脂肪重量低下作用

化合物名 (用量)	化合物A (1mg/kg)	化合物B (3mg/kg)	フェノフィブラート (300mg/kg)
精巣上体脂肪重量	2 7 %	—	1 5 %
腸間膜脂肪重量	2 0 %	1 7 %	1 3 %

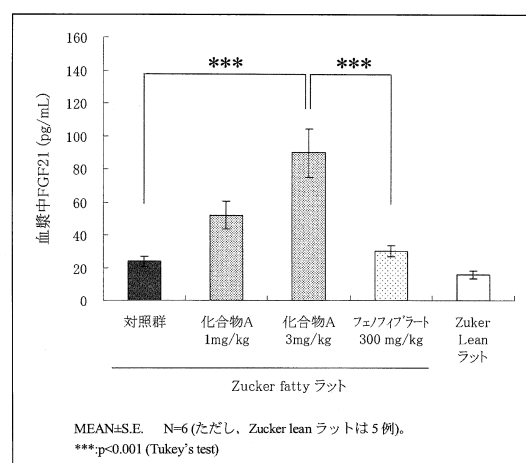
—:未測定

20

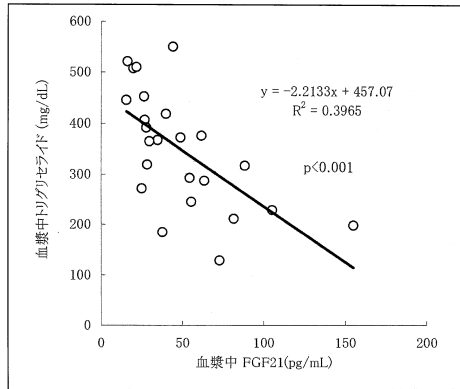
【 図 1 】



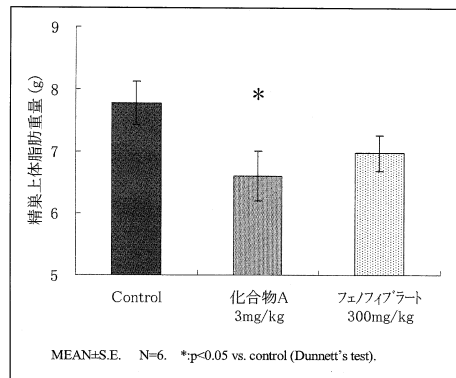
【 図 2 】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 3/06 (2006.01) A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10 (2006.01) A 6 1 P 3/10

(72)発明者 滝沢 俊明
 東京都東村山市野口町 2 - 1 7 - 4 3 興和株式会社東京創薬研究所内
 (72)発明者 村上 健太郎
 東京都東村山市野口町 2 - 1 7 - 4 3 興和株式会社東京創薬研究所内

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 2 3 7 7 7 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 8 / 1 2 0 4 7 2 (W O , A 1)
 YAMAZAKI, Y. et al., Design and synthesis of highly potent and selective human peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, 2 0 0 7 年, Vol.17, No.16, p.4689-4693
 BADMAN, M. K. et al., Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States, CELL METABOLISM, 2 0 0 7 年, Vol.5, p.426-437
 GALMAN, C. et al., The Circulating Metabolic Regulator FGF21 Is Induced by Prolonged Fasting and PPAR Activation in Man, CELL METABOLISM, 2 0 0 8 年, Vol.8, p.169-174
 INAGAKI, T. et al., Endocrine Regulation of the Fasting Response by PPAR -Mediated Induction of Fibroblast Growth Factor 21, CELL METABOLISM, 2 0 0 7 年, Vol.5, p.415-425
 LUNDASEN, T. et al., PPAR is a key regulator of hepatic FGF2, BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 2 0 0 7 年, Vol.360, No.2, p.437-440

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 4 2 3
 A 6 1 P 3 / 0 0
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 A 6 1 P 3 / 0 4
 A 6 1 P 3 / 0 6
 A 6 1 P 3 / 1 0
 C 0 7 D 2 6 3 / 5 8
 C A P l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s (J D r e a m I I I)