



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0034041
(43) 공개일자 2025년03월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 263/58 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 263/58 (2013.01)
A61K 31/423 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7043248
- (22) 출원일자(국제) 2023년07월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년12월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2023/025980
- (87) 국제공개번호 WO 2024/014524
국제공개일자 2024년01월18일
- (30) 우선권주장
JP-P-2022-113930 2022년07월15일 일본(JP)

- (71) 출원인
교와 가부시키키가이사
일본국 아이치-켄 460 나고야시 나카-구 니시키
3-조메 6-29
- (72) 발명자
타니가와 료헤이
일본, 도쿄 1038433, 추오쿠, 니혼바시혼초 3
조메, 4-14, 도쿄 브랜치, 씨/오 교와 가부시키키가
이사
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제

(57) 요약

혈중 LDL-C 저하에 의해 치료 효과가 기대되는 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한, 신규한 예방 및/또는 치료제가 제공된다. 본 발명은 치료에 유효한 양의 (R)-2-[3-[[N-(벤조사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 포함하는, 혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과가 기대되는 질환의 예방 및/또는 치료하기 위한 의약에 관한 것이다.

대표도 - 도1



	전체 집단		단독 요법군	
	화합물 A	플라세보	화합물 A	플라세보
n	58	60	37	30
초깃값 (mg/dL)	131.1 (28.8)	122.2 (28.7)	135.4 (28.4)	134.2 (29.8)
12 주 변화율 (%)	-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 주 변화율 플라세보 차이 (%)	-16.7	-	-21.6	-

* 다른 LDL-C 저하약을 사용하지 않은 집단 Mean (SD) [95%CI]

(52) CPC특허분류
A61P 3/06 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 유효 성분으로 하는, 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제.

청구항 2

제1항에 있어서, 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한, 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제.

청구항 3

(R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 유효 성분으로 하는, 고 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료제.

청구항 4

(R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 유효 성분으로 하는, 고 LDL 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료제.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한, 예방 및/또는 치료제.

청구항 6

(R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 유효량을, 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는, 혈중 LDL 콜레스테롤 저하 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는, 방법.

청구항 8

(R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 유효량을, 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는, 고 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 9

(R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 유효량을, 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는, 고 LDL 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는, 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 11

혈중 LDL 콜레스테롤 저하제를 제조하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미

노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 용도.

청구항 12

제11항에 있어서, 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제인, 용도.

청구항 13

고 콜레스테롤 혈증을 예방 및/또는 치료하기 위한 의약 조성물을 제조하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 용도.

청구항 14

고 LDL 콜레스테롤 혈증을 예방 및/또는 치료하기 위한 의약 조성물을 제조하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 용도.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한 의약 조성물인, 용도.

청구항 16

혈중 LDL 콜레스테롤 저하에 사용하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

청구항 17

제16항에 있어서, 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는 것인, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

청구항 18

고 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

청구항 19

고 LDL 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는 것인, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제에 관한 것이다.

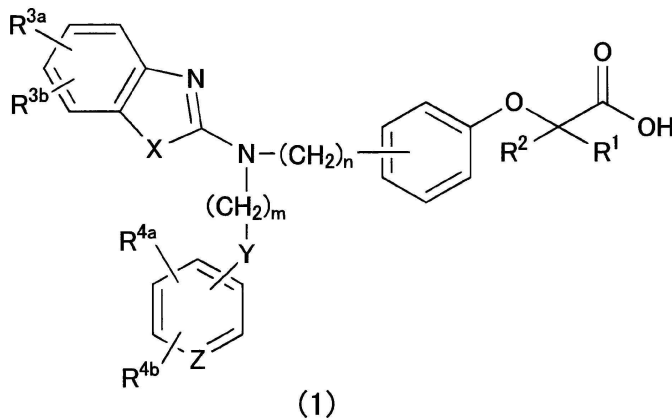
[0001]

배경 기술

[0002] 많은 역학 조사에 의해, 혈중 LDL 콜레스테롤(LDL-C)의 상승에 따라 관동맥 질환의 발증율·사망률이 증가하는 것으로 나타났다. 또한 근년, 혈중 LDL-C를 적극적으로 저하시킴으로써, 관동맥 질환 발증 리스크를 갖는 환자의 심혈관계 이벤트의 발증을 억제한다는 것이 잇따라 보고되어 있고, 혈중 LDL-C의 저하 요법은 임상적으로 중요하다고 되어 있다. 이러한 배경으로부터, 각국의 진료 가이드 라인에서는, 관동맥 질환 발증 리스크에 따라 혈중 LDL-C의 관리 목표가 설정되어 있다(비특허문헌 1 내지 3).

[0003] 혈중 LDL-C의 관리는, 식사 요법이나 운동 요법을 비롯한 생활 습관의 개선이 기본이지만, 생활 습관의 개선만으로는 혈중 LDL-C의 관리가 곤란한 환자에 대해서는 약물 요법이 필요해진다. 약물 요법은, HMG-CoA 환원 효소 저해제(이하, 스타틴)가 제1 선택약으로서 권장되고 있지만, 스타틴만으로는 혈중 LDL-C의 관리 목표값을 달성할 수 없는 환자도 많고, 이러한 환자에게는, 에제티미브나 PCSK9 저해약 등의 스타틴 이외의 치료약의 추가가 필요해진다(비특허문헌 1 내지 3). 또한, 근육 관련이나 간장 장애 등의 부작용에 의해 스타틴의 투여를 계속할 수 없는 환자가 일정 수 존재하고 있고, 이들 환자에게도 에제티미브나 PCSK9 저해약 등의 스타틴 이외의 치료약이 필요해진다(비특허문헌 4, 5). 그러나, 혈중 LDL-C의 저하를 목적으로 한 약물 요법의 선택지는 한정되어 있고, 혈중 LDL-C를 충분히 관리하기 위해서는 신규한 치료약이 유용하다고 생각된다.

[0004] 한편, 특허문헌 1에는, 다음 식 (1):



[0005]

[0006] (식 중, R¹ 및 R²는 동일하거나 상이하며 수소 원자, 메틸기 또는 에틸기를 나타내고; R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} 및 R^{4b}는 동일하거나 상이하며 수소 원자, 할로젠 원자, 니트로기, 수산기, C₁₋₄ 알킬기, 트리플루오로메틸기, C₁₋₄ 알콕시기, C₁₋₄ 알킬카르보닐옥시기, 디-C₁₋₄ 알킬아미노기, C₁₋₄ 알킬술포닐옥시기, C₁₋₄ 알킬술포닐기, C₁₋₄ 알킬술포닐기, 또는 C₁₋₄ 알킬티오기를 나타내거나, R^{3a}와 R^{3b} 혹은 R^{4a}와 R^{4b}가 결합하여 알킬렌디옥시기를 나타내고; X는 산소 원자, 황 원자 또는 N-R⁵(R⁵는 수소 원자, C₁₋₄ 알킬기, C₁₋₄ 알킬술포닐기, C₁₋₄ 알킬옥시카르보닐기를 나타낸다.)를 나타내고; Y는 산소 원자, S(O)₁기(1은 0 내지 2의 수를 나타낸다.), 카르보닐기, 카르보닐아미노기, 아미노카르보닐기, 술포닐아미노기, 아미노술포닐기, 또는 NH기를 나타내고; Z는 CH 또는 N을 나타내고; n은 1 내지 6의 수를 나타내고; m은 2 내지 6의 수를 나타낸다.)

[0007] 로 표시되는 화합물, 이것들의 염 또는 이것들의 용매화물이, 선택적인 PPAR α 활성화 작용을 갖고 있고, 인간을 포함하는 포유류에 있어서의 체중 증가나 비만을 수반하지 않는, 당뇨병, 당뇨병 합병증(당뇨병성 신증 등), 염증, 심질환 등의 예방 및/또는 치료약으로서 유용하다는 것이 개시되어 있다.

[0008] 그러나, 이러한 화합물이 혈중 LDL-C에 대하여 어떤 작용을 하는지에 대해서는 기제도 시사도 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2005/023777호

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) 일본 동맥 경화 학회(편): 동맥 경화성 질환 예방 가이드 라인 2017년판. 일본 동맥 경화 학회, 2017

(비특허문헌 0002) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/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. 2019 Jun 18; 139(25): e1082-e1143

(비특허문헌 0003) Authors/Task Force Members 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019 Nov; 290: 140-205

(비특허문헌 0004) Rodrigo Alonso¹, Ada Cuevas¹, Alberto Cafferata. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. J Atheroscler Thromb, 2019; 26: 207-215

(비특허문헌 0005) 스타틴 불내 진료 지침 작성 워킹 그룹: 가지나미 고지, 츠카모토 가즈히사, 고바 신지 et al. 스타틴 불내에 관한 진료 지침 2018

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은, 신규한 혈중 LDL-C 저하제를 제공하는 것에 더하여, 혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과를 기대할 수 있는 질환의 예방 및/또는 치료제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위해서, 본 발명자들이 예의 검토를 행했더니, 완전히 의외로 상기 특허문헌 1에서 실시 예 85로서 개시되어 있는 화합물, 즉 (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산(이하, "화합물 A"또는 "페마피브레이트"라고 칭하는 경우가 있다.)이, 혈중 LDL-C 농도를 저하시켜, 혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과를 기대할 수 있는 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

[0013] 즉, 본 발명은 이하의 [1] 내지 [28]을 제공한다.

[0014] [1] (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 유효 성분으로 하는, 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제.

[0015] [2] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한, [1]에 기재된 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제.

[0016] [3] (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 유효 성분으로 하는, 고 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료제.

[0017] [4] (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 유효 성분으로 하는, 고 LDL 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료제.

[0018] [5] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한, [3] 또는 [4]에 기재된 예방 및/또는 치료제.

[0019] [6] 치료에 유효한 양의 (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 포함하는, 고 콜레스테롤 혈증을 예방 및/또는 치료하기 위한 의약 조성

물.

- [0020] [7] 치료에 유효한 양의 (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 포함하는, 고 LDL 콜레스테롤 혈증을 예방 및/또는 치료하기 위한 의약 조성물.
- [0021] [8] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한, [6] 또는 [7]에 기재된 의약 조성물.
- [0022] [9] (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 유효량을, 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는, 혈중 LDL 콜레스테롤 저하 방법.
- [0023] [10] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는, [9]에 기재된 방법.
- [0024] [11] (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 유효량을, 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는, 고 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료 방법.
- [0025] [12] (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 유효량을, 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는, 고 LDL 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료 방법.
- [0026] [13] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는, [11]또는 [12]에 기재된 예방 및/또는 치료 방법.
- [0027] [14] 혈중 LDL 콜레스테롤 저하를 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 사용.
- [0028] [15] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는 것인, [14]에 기재된 사용.
- [0029] [16] 고 콜레스테롤 혈증을 예방 및/또는 치료하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 사용.
- [0030] [17] 고 LDL 콜레스테롤 혈증을 예방 및/또는 치료하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 사용.
- [0031] [18] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는 것인, [16] 또는 [17]에 기재된 사용.
- [0032] [19] 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제를 제조하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 사용.
- [0033] [20] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하제인, [19]에 기재된 사용.
- [0034] [21] 고 콜레스테롤 혈증을 예방 및/또는 치료하기 위한 의약 조성물을 제조하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 사용.
- [0035] [22] 고 LDL 콜레스테롤 혈증을 예방 및/또는 치료하기 위한 의약 조성물을 제조하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 사용.
- [0036] [23] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하기 위한 의약 조성물인, [21] 또는 [22]에 기재된 사용.
- [0037] [24] 혈중 LDL 콜레스테롤 저하에 사용하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.
- [0038] [25] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투

여하는 것인, [24]에 기재된 (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

[0039] [26] 고 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

[0040] [27] 고 LDL 콜레스테롤 혈증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

[0041] [28] 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자에게 투여하는 것인, [26] 또는 [27]에 기재된 (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산, 그 염, 또는 그것들의 용매화물.

발명의 효과

[0042] 본 발명은 혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과를 기대할 수 있는 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한, 신규한 약제를 제공한다. 본 발명에 따르면, 스타틴에 의한 혈중 LDL-C 저하가 충분하지 않은 환자나 스타틴 투여가 제한되는 환자에 대하여 신규한 혈중 LDL-C 저하제를 제공하는 것, 또한, 혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과를 기대할 수 있는 질환의 환자에 대하여 신규한 예방 및/또는 치료의 선택지를 제공하는 것이 가능해진다.

도면의 간단한 설명

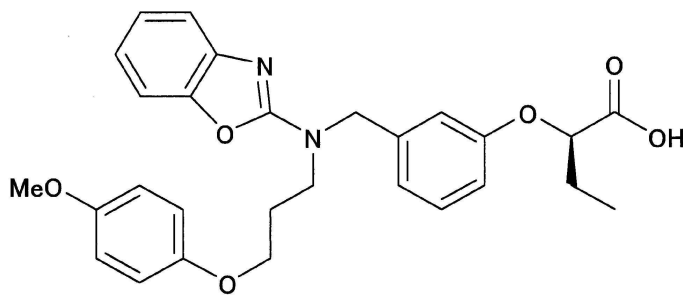
[0043] 도 1은 비알콜성 지방성 간질환 환자에 대하여 화합물 A(1일당 0.4mg)를 투여했을 때의 공복 시 혈중 LDL-C 농도의 변화율을 나타낸다.

도 2는 비알콜성 지방성 간질환 환자에 대하여 화합물 A(1일당 0.4mg)를 투여했을 때의 공복 시 혈중 LDL-C 농도의 변화율을 나타낸다.

도 3은 비알콜성 지방성 간질환 환자에 대하여 화합물 A(1일당 0.4mg)를 투여했을 때의 공복 시 혈중 라토스테롤 농도, 혈중 시토스테롤 농도 및 혈중 캄페스테롤 농도의 베이스라인으로부터의 변화율을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본 발명에 사용하는 (R)-2-[3-[[N-(벤족사졸-2-일)-N-3-(4-메톡시페녹시)프로필]아미노메틸]페녹시]부티르산(화합물 A)은 이하의 화학식 (A):



(A)

[0045] 에 의해 표시된다. 당해 화합물 A는, 예를 들어 국제 공개 제2005/023777호 팜플릿 등에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 또한, 문헌에 기재된 방법에 준하여 제제화할 수도 있다. 또한, 화합물 A를 함유하는 제제는, 일본에서 고지혈증 치료제 "파모디아(등록 상표)정"으로서 승인되어 있고, 당해 "파모디아정"을 사용할 수도 있다.

[0047] 또한, 본 발명의 일 실시 양태에 있어서, 화합물 A의 염 또는 용매화물을 사용할 수도 있다. 염 및 용매화물은 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물 A의 염으로서, 약학적으로 허용할 수 있는 것이라면 특별히 제한은 없지만, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토류 금속염; 암모늄염, 트리알킬아민염 등의 유기 염기염; 염산염, 황산염 등의 광산염; 아세트산염 등의 유기산염 등을 들

수 있다. 화합물 A, 혹은 그 염의 용매화물로서는, 수화물, 알코올화물(예를 들어 에탄올화물) 등을 들 수 있다.

- [0048] 후술하는 실시예에 나타내는 바와 같이, 화합물 A는, 혈중의 LDL-C 농도를 저하시키고, 추가로 콜레스테롤의 합성 마커 및 흡수 마커 모두 저하시키는 것으로 나타났다. 이것으로부터, 화합물 A는, 체내에 있어서의 LDL-C의 합성 및 식사로부터의 콜레스테롤의 흡수를 억제함으로써, 혈중 LDL-C를 저하시키는 작용을 갖는 것으로 생각된다. 따라서, 화합물 A, 그 염, 또는 그것들의 용매화물은, 혈중 LDL-C 저하제의 유효 성분이 될 수 있다. 또한, 화합물 A, 그 염, 또는 그것들의 용매화물은, 그 혈중 LDL-C 농도의 저하를 통하여 혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과를 기대할 수 있는 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다.
- [0049] 본 명세서에 있어서, 특별히 명시되어 있는 경우를 제외하고, "혈중 LDL-C 저하제"란, 예를 들어 그 적용에 의해 혈중 LDL-C를 저하시킴으로써 치료 효과를 기대할 수 있는 질환 등에 대한 약제를 말한다. 구체적으로는, 예를 들어 생체에 있어서의 LDL-C의 합성이나 콜레스테롤의 흡수를 저해하는 것에 의한 혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과를 기대할 수 있는 질환 등에 대한 약제를 말한다. LDL-C 저하의 양태로서는, 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 LDL-C의 합성 억제, 콜레스테롤의 흡수 저해, 콜레스테롤의 배설 촉진, 등을 들 수 있다.
- [0050] 본 명세서에 있어서, "혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과를 기대할 수 있는 질환"이란, 예를 들어 고 콜레스테롤 혈증, 가족성 고 콜레스테롤 혈증(동형 접합체), 가족성 고 콜레스테롤 혈증(हे테로 접합체) 등을 들 수 있다. 이것들 중, 본 발명에 있어서 바람직하게는 고 콜레스테롤 혈증이며, 보다 바람직하게는 고 LDL 콜레스테롤 혈증이다.
- [0051] 이러한 질환의 환자 중에는, 기존의 LDL-C 저하약으로는 효과가 불충분한 환자, 예를 들어 스타틴에 의한 혈중 LDL-C 저하가 충분하지 않은 환자가 포함된다. 또한, 기존의 LDL-C 저하약에 의한 치료가 적합하지 않은 환자, 예를 들어 스타틴 투여가 제한되는 환자가 포함된다. 여기에서, 스타틴에 의한 혈중 LDL-C 저하가 충분하지 않은 환자란, 스타틴 투여 하에 있어서도 혈중 LDL-C의 저하가 충분히 달성되지 않는 환자이다. 또한, 스타틴 투여가 제한되는 환자란, 근육 관련 부작용이나 간 장애 등의 금기에 의해 스타틴 투여가 제한되는 환자를 말한다.
- [0052] 본 발명에 있어서 투여 대상자는 특별히 제한은 없지만, 혈중 LDL-C의 저하를 목적으로 한 약물 요법의 신규한 선택지를 제공하는 관점에서, 바람직하게는 스타틴에 의한 혈중 LDL 콜레스테롤 저하가 충분하지 않은 환자 또는 스타틴 투여가 제한되는 환자이다.
- [0053] 본 발명에 있어서, 화합물 A, 그 염, 또는 그것들의 용매화물은, 그 자체가 혈중의 LDL-C 농도를 저하시키기 때문에, 단제로 사용할 수 있지만, 본 발명의 일 양태에 있어서, 혈중 LDL-C를 저하시키는 관점에서, 화합물 A, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을, 혈중 LDL-C 저하를 목적으로 한 다른 LDL-C 저하약과 병용해도 된다. 그러한 약제로서, 예를 들어 음이온 교환 수지(레진), 스타틴, 소장 콜레스테롤 트랜스포터 저해제, PCSK9 저해약 등을 들 수 있다.
- [0054] 음이온 교환 수지(레진)로서는, 예를 들어 콜레스티라민, 콜레스티미드 등을 들 수 있다. 콜레스티라민으로서, 예를 들어 퀘스트란(등록 상표) 분말 44.4% 등을 시판약으로서 입수할 수 있다. 콜레스티미드로서는, 예를 들어 콜레바인(등록 상표)정 500mg 등을 시판약으로서 입수할 수 있다.
- [0055] 스타틴으로서, 예를 들어 프라바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴 혹은 그것들의 염 또는 그것들의 용매화물 등을 들 수 있다.
- [0056] 소장 콜레스테롤 트랜스포터 저해제로서는, 예를 들어 에제티미브 등을 들 수 있다. 에제티미브로서는, 예를 들어 제티아(등록 상표)정 10mg 등을 시판약으로서 입수할 수 있다.
- [0057] PCSK9 저해약으로서, 예를 들어 인간 항PCSK-9 모노클로날 항체 제제 등을 들 수 있다. 인간 항PCSK-9 모노클로날 항체 제제로서는, 예를 들어 레파사(등록 상표) 피하주 140mg펜 등을 시판약으로서 입수할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 일 양태에 있어서, 화합물 A, 그 염, 또는 그것들의 용매화물을 의약으로서 사용함에 있어서는, 필요에 따라 다른 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여 정제, 캡슐제, 과립제, 분말제, 로션제, 연고제, 주사제, 좌제 등의 제형으로 만들 수 있다. 이러한 제제는, 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체로서는 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제, 가소제, 유동화제, 희석제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, pH 조정제, 완충제, 안정화제, 코팅제, 착색제, 교미제, 교취제 등을 예시할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 일 양태에 있어서, 화합물 A, 그 염, 또는 그것들의 용매화물은, 경구 투여 또는 비경구 투여에 의해

투여될 수 있지만, 경구 투여가 바람직하다. 또한, 화합물 A, 그 염, 또는 그것들의 용매화물의 치료에 유효한 양 및 투여 횟수는 환자의 체중, 연령, 성별, 증상 등에 따라 다르지만, 당업자라면 적절히 설정할 수 있다. 예를 들어 통상 성인의 경우, 화합물 A로서 1일당 0.05 내지 0.8mg을 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있고, 바람직하게는 1일당 0.1 내지 0.4mg을 1회 또는 2회로 나누어, 보다 바람직하게는 1일당 0.2 내지 0.4mg을 1회 또는 2회로 나누어 투여한다.

[0060] 실시예

[0061] 이하, 실시예으로써 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 이러한 실시예는 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

[0062] **실시예 1: 화합물 A의 혈중 LDL-C에 대한 작용의 검토**

[0063] 비알콜성 지방성 간질환(NAFLD) 환자를 대상으로 하여 화합물 A를 1일당 0.4mg(화합물 A 0.2mg정을 1일 2회, 공복 시 투여, 58예), 12주일 경구 투여했을 때의 혈중 LDL-C에 대한 작용을, 플라세보 투여(60예)와 비교 검토하였다.

[0064] 도 1에, 투여 개시 후 12주 시점에서의 혈중 LDL-C 농도의 베이스라인으로부터의 변화율(%)을 나타내고, 도 2에, 혈중 LDL-C 초깃값마다의 변화율(%)을 나타낸다.

[0065] 도 3에, 투여 개시 후 8주 시점에서의 혈중 라토스테롤 농도의 베이스라인으로부터의 변화율(%), 혈중 시토스테롤 농도의 베이스라인으로부터의 변화율(%), 혈중 캄페스테롤 농도의 베이스라인으로부터의 변화율(%)을 나타낸다.

[0066] 도 1로부터, 기존의 LDL-C 저하약을 복용하고 있는 환자를 포함하는 전체 집단, 기존의 LDL-C 저하약을 복용하고 있지 않은 환자의 쌍방 모두, 플라세보 투여에 비교하여, 화합물 A의 투여에 의해, 공복 시의 혈중 LDL-C 농도가 저하되는 것이 명확해졌다. 또한, 도 2로부터, 화합물 A에 의한 LDL-C의 저하 효과는, 투여 전의 혈중 LDL-C 농도가 높을수록 크다는 것이 명확해졌다.

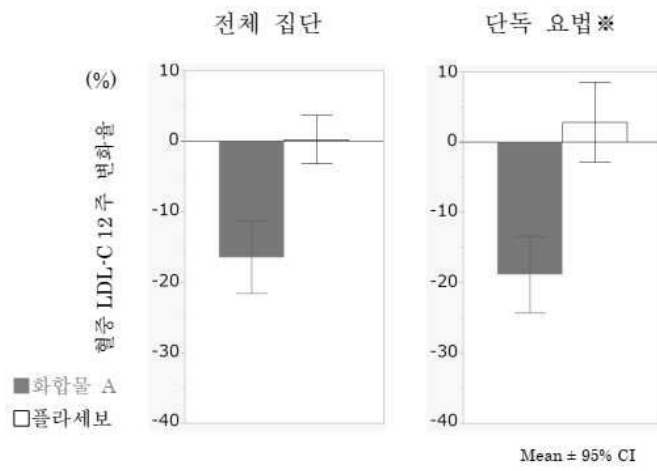
[0067] 도 3으로부터, 플라세보 투여에 비교하여, 화합물 A의 투여에 의해, 콜레스테롤의 합성 마커인 공복 시의 혈중 라토스테롤 농도가 저하되는 것이 명확해졌다. 또한, 플라세보 투여에 비교하여, 화합물 A의 투여에 의해, 콜레스테롤의 흡수 마커인 공복 시의 혈중 시토스테롤 농도 및 혈중 캄페스테롤 농도가 저하되는 것이 명확해졌다.

[0068] <산업상의 이용 가능성>

[0069] 본 발명은 화합물 A가 공복 시의 혈중 LDL-C 농도의 명확한 저하 작용을 갖고 있는 것을 처음으로 발견한 것에 기초하여 완성된 것이며, 혈중 LDL-C의 저하에 의해 치료 효과가 기대되는 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 의약으로서 유용하다.

도면

도면1

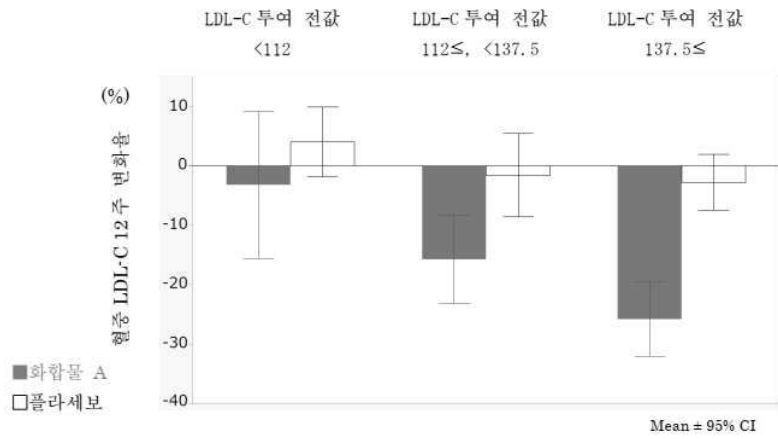


	전체 집단		단독 요법*	
	화합물 A	플라세보	화합물 A	플라세보
n	58	60	37	30
초기값 (mg/dL)	131.1 (28.8)	122.2 (28.7)	135.4 (28.4)	134.2 (29.8)
12 주 변화율 (%)	-16.5 [-21.6, -11.3]	0.23 [-3.21, 3.67]	-18.8 [-24.3, -13.4]	2.80 [-2.88, 8.48]
12 주 변화율 플라세보 차이 (%)	-16.7	-	-21.6	-

* 다른 LDL-C 저하약을 사용하지 않은 집단

Mean (SD) [95%CI]

도면2

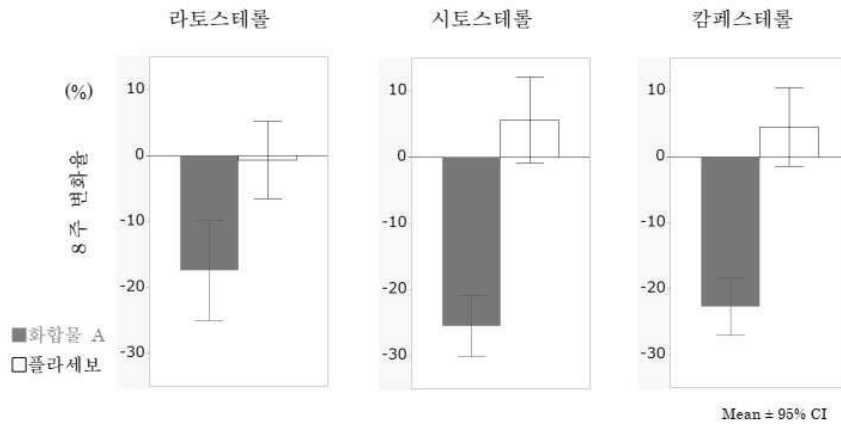


	LDL-C 초깃값 <112		LDL-C 초깃값 112 ≥, <137.5		LDL-C 초깃값 ≥137.5	
	화합물 A	플라세보	화합물 A	플라세보	화합물 A	플라세보
n	16	23	18	21	24	16
초깃값 (mg/dL)	97.7 (7.67)	94.8 (10.7)	123.4 (6.06)	123.5 (7.20)	159.2 (18.6)	159.8 (18.8)
12 주 변화율 (%)	-3.25 [-15.6, 9.09]	4.02 [-1.84, 9.88]	-15.8 [-23.2, -8.34]	-1.60 [-8.58, 5.39]	-25.9 [-32.2, -19.6]	-2.81 [-7.50, 1.87]
12 주 변화율 플라세보 차이 (%)	-7.27	-	-14.2	-	-23.0	-

*LDL-C의 투여 전값의 구획: 전체 집단의 3분위점

Mean (SD) [95%CI]

도면3



	라토스테롤		시토스테롤		캄페스테롤	
	화합물 A	플라세보	화합물 A	플라세보	화합물 A	플라세보
n	58	60	58	60	58	60
초깃값 (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 주 변화율 (%)	-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 주 변화율 플라세보 차이 (%)	-16.7	-	-31.2	-	-27.3	-

Mean (SD) [95%CI]