

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0077033 (43) 공개일자 2008년08월20일
(51) Int. Cl. <i>A61K 31/397</i> (2006.01) <i>A61P 9/00</i> (2006.01)	(71) 출원인 웨링 코퍼레이션 미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000	
(21) 출원번호 10-2008-7018839(분할)	(72) 발명자 코소글로우 테디 미합중국 펜실베이니아 18929-1178 벅스 카운티 제미슨 프림로즈코트 2457	
(22) 출원일자 2008년07월30일 심사청구일자 없음	레스 루드야드 죠셉 미합중국 뉴저지 08822-5910 플레밍톤 투카미르칸 로드 16 (뒷면에 계속)	
(62) 원출원 특허 10-2003-7009793 원출원일자 2003년07월24일 심사청구일자 2007년01월25일 번역문제출일자 2008년07월30일	(74) 대리인 박병석, 서장찬, 최재철	
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/001196 국제출원일자 2002년01월25일		
(87) 국제공개번호 WO 2002/58731 국제공개일자 2002년08월01일		
(30) 우선권주장 60/264,275 2001년01월26일 미국(US) (뒷면에 계속)		

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 혈관 질환을 치료하기 위한 스테롤 흡수 억제제와 심혈관계제의 조합물

(57) 요약

본 발명은 혈관 질환, 비만증, 당뇨병을 치료하고 스테롤의 혈장 농도를 저하시키는데 유용할 수 있는, (a) 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제; 및 (b) 상기 스테롤 흡수 억제제와는 상이한 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는 조성물, 치료학적 조합물 및 방법을 제공한다.

(72) 발명자

스트로니 존

미합중국 뉴저지 08833 레바논 웨사이어 코트 14

벨트리 엔리코 피.

미합중국 뉴저지 08540 프린스턴 토포트리스 코트
6

하우어 윌리엄

미합중국 뉴저지 07059 워렌 독 와치 할로우 로드
70

(30) 우선권주장

60/264,396 2001년01월26일 미국(US)

60/264,600 2001년01월26일 미국(US)

60/323,842 2001년09월21일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 하나 이상의 하기 화학식 III의 스테롤 흡수 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

(b) 상기한 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 혈관 질환 치료용의 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 약제학적 조성물로서, 여기서 하나 이상의 심혈관 제제가,

i) 펜스피리드 하이드로클로라이드, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 프로록산, 알푸조신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 α -수용체 억제제인 아드레날린 작동성 차단제;

ii) 클렌티아젠 말레에이트, 암로디핀 베실레이트, 이스라디핀, 니모디핀, 펠로디핀, 닐바디핀, 니페디핀, 텔루디핀 하이드로클로라이드, 딜티아젠 하이드로클로라이드, 벨포스딜, 베라파밀 하이드로클로라이드, 포스테딜 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 칼슘 채널 차단제;

iii) 베나제프릴 하이드로클로라이드, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리벤자프릴, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 펜토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 스피라프릴 하이드로클로라이드, 스피라프릴라트, 테프로티드, 에날라프릴 말레에이트, 리시노프릴, 조페노프릴 칼슘, 페린도프릴 에르부민 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 전환 효소 억제제;

iv) 클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 메틸도파 하이드로클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 클로니딘 하이드로클로라이드, 클로니딘, 클로르탈리돈과 클로니딘 하이드로클로라이드의 조합 생성물, 구안파신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아드레날린 작동성 자극제;

v) 알티아지드, 벤즈티아지드, 캅토프릴, 카르베딜롤, 클로로티아지드 나트륨, 클로니딘 하이드로클로라이드, 사이클로티아지드, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 딜레발롤 하이드로클로라이드, 독사조신 베실레이트, 포시노프릴 나트륨, 구안파신 하이드로클로라이드, 메틸도파, 메토프롤롤 석시네이트, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 모나테필 말레에이트, 펠란세린 하이드로클로라이드, 페녹시벤자민 하이드로클로라이드, 프라조신 하이드로클로라이드, 프리미돌롤, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 테라조신 하이드로클로라이드, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베반톨롤 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 혈압 강하제;

vi) 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 칼륨, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 II 수용체 길항제;

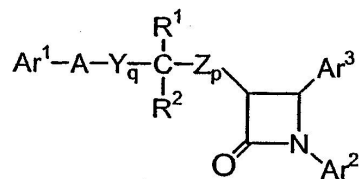
vii) 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베타솔롤 하이드로클로라이드, 베반톨롤 하이드로클로라이드, 부토프로진 하이드로클로라이드, 카르베딜롤, 시네파제트 말레에이트, 메토프롤롤 석시네이트, 몰시도민, 모나테필 말레에이트, 프리미돌롤, 라놀라진 하이드로클로라이드, 토시펜, 베라파밀 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 항협심증제;

viii) 포스테딜, 아자클로르진 하이드로클로라이드, 크로모나르 하이드로클로라이드, 클로니트레이트, 딜티아젠 하이드로클로라이드, 디피리다몰, 드로프레닐라민, 에리트리톨 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 리도플라진, 미오플라진 하이드로클로라이드, 믹시딘, 몰시도민, 니코란딜, 니페디핀, 니솔디핀, 니트로글리세린, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드, 펜트리니트롤, 퍼헭실린 말레에이트, 프레닐아민, 프로파틸 니트레이트, 테로딜린 하이드로클로라이드, 톨라몰롤, 베라파밀 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 관상 혈관확장제; 및

ix) 하이드로클로로티아지드와 스피로놀락톤의 조합 생성물 및 하이드로클로로티아지드와 트리암테렌의 조합 생성물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 이뇨제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는,

혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 약제학적 조성물:

화학식 III



상기식에서,

Ar¹은 R³-치환된 아릴이고;

Ar²는 R⁴-치환된 아릴이며;

Ar³는 R⁵-치환된 아릴이고;

Y 및 Z는 -CH₂-, -CH(저급 알킬)- 및 -C(디-저급 알킬)-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

A는 -O-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-이고;

R¹은 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ 및 -O(CO)NR⁶R⁷로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; R²는 수소, 저급 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나, 또는 R¹과 R²는 함께, =O이고;

q는 1, 2 또는 3이며;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R⁵는 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-저급 알킬, -NR⁶SO₂-아릴, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-알킬, S(O)₀₋₂-아릴, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, o-할로게노, m-할로게노, o-저급 알킬, m-저급 알킬, -(저급 알킬렌)-COOR⁶ 및 -CH=CH-COOR⁶로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이며;

R³ 및 R⁴는 독립적으로, R⁵, 수소, p-저급 알킬, 아릴, -NO₂, -CF₃ 및 p-할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고;

R⁶, R⁷ 및 R⁸은 수소, 저급 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R⁹는 저급 알킬, 아릴 또는 아릴-치환된 저급 알킬이고;

단, 상기 라디칼의 정의에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라하이드로나프틸 또는 인다닐을 나타내고, 저급 알킬 및 저급 알킬렌은 직쇄 또는 측쇄의 C₁-C₆ 알킬 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁-C₆ 알킬렌을 나타낸다.

청구항 2

(a) 하나 이상의 하기 화학식 IV의 스테롤 흡수 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

(b) 상기한 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 혈관 질환 치료용의 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 억제학적 조성물로서, 여기서 하나 이상의 심혈관 제제가,

i) 펜스피리드 하이드로클로라이드, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 프로록산, 알푸조신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 α-수용체 억제제인 아드레날린 작동성 차단제;

ii) 클렌티아젠 말레에이트, 암로디핀 베실레이트, 이스라디핀, 니모디핀, 펠로디핀, 닐바디핀, 니페디핀, 텔루디핀 하이드로클로라이드, 딜티아젠 하이드로클로라이드, 벨포스딜, 베라파밀 하이드로클로라이드, 포스테딜 및

이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 칼슘 채널 차단제;

iii) 베나제프릴 하이드로클로라이드, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리벤자프릴, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 펜도프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 스피라프릴 하이드로클로라이드, 스피라프릴라트, 테프로티드, 에날라프릴 말레에이트, 리시노프릴, 조페노프릴 칼슘, 페린도프릴 에르부민 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 전환 효소 억제제;

iv) 클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 메틸도파 하이드로클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 클로니딘 하이드로클로라이드, 클로니딘, 클로르탈리돈과 클로니딘 하이드로클로라이드의 조합 생성물, 구안파신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아드레날린 작용성 자극제;

v) 알티아지드, 벤즈티아지드, 캅토프릴, 카르베딜롤, 클로로티아지드 나트륨, 클로니딘 하이드로클로라이드, 사이클로티아지드, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 딜레발롤 하이드로클로라이드, 독사조신 메실레이트, 포시노프릴 나트륨, 구안파신 하이드로클로라이드, 메틸도파, 메토프롤롤 석시네이트, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 모나테필 말레에이트, 펠란세린 하이드로클로라이드, 페녹시벤자민 하이드로클로라이드, 프라조신 하이드로클로라이드, 프리미돌롤, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 테라조신 하이드로클로라이드, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베반톨롤 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 혈압 강하제;

vi) 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 칼륨, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 II 수용체 길항제;

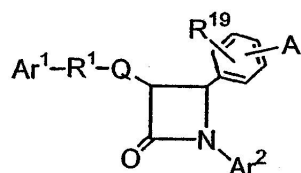
vii) 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베타술롤 하이드로클로라이드, 베반톨롤 하이드로클로라이드, 부토프로진 하이드로클로라이드, 카르베딜롤, 시네과제트 말레에이트, 메토프롤롤 석시네이트, 몰시도민, 모나테필 말레에이트, 프리미돌롤, 라놀라진 하이드로클로라이드, 토시펜, 베라파밀 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 항협심증제;

viii) 포스테딜, 아자클로르진 하이드로클로라이드, 크로모나르 하이드로클로라이드, 클로니트레이트, 딜티아젠펜 하이드로클로라이드, 디피리다몰, 드로프레닐라민, 에리트리틸 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 리도플라진, 미오폴라진 하이드로클로라이드, 믹시딘, 몰시도민, 니코란딜, 니페디핀, 니솔디핀, 니트로글리세린, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드, 펜트리니트롤, 퍼헭실린 말레에이트, 프레닐아민, 프로파틸 니트레이트, 테로딜린 하이드로클로라이드, 톨라몰롤, 베라파밀 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 관상 혈관확장제; 및

ix) 하이드로클로로티아지드와 스피로놀락톤의 조합 생성물 및 하이드로클로로티아지드와 트리암테렌의 조합 생성물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 이뇨제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는,

혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 약제학적 조성물;

화학식 IV

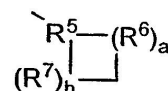


상기식에서,

A는 R²-치환된 헤테로사이클로알킬, R²-치환된 헤테로아릴, R²-치환된 벤조융합된 헤테로사이클로알킬, 및 R²-치환된 벤조융합된 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

Ar¹은 아릴 또는 R³-치환된 아릴이고;

Ar²는 아릴 또는 R⁴-치환된 아릴이며;



Q는 결합이거나, 또는 해당 아제티딘온의 3-위치 환 탄소와 함께, 스피로 그룹 $(R')_b$ 을 형성하고;

$$R^1_{\frac{\circ}{V}}$$

-(CH₂)_q-[여기서, q는 2 내지 6인데, 단 Q가 스피로 환을 형성하면, q는 0 또는 1일 수도 있다];

$-(\text{CH}_2)_e-\text{G}-(\text{CH}_2)_r-$ [여기서, G는 $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, 페닐렌, $-\text{NR}^8-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 이고, e는 0 내지 5이며 r은 0 내지 5 인데, 단 e와 r의 합은 1 내지 6이다];

-(C₂-C₆ 알케닐렌)-; 및

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ [여기서, V는 C₃-C₆ 사이클로알킬렌이고, f는 1 내지 5이며 g는 0 내지 5인데, 단 f와 g의 합은 1 내지 6이다]로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

$$R^5 \text{는 } \overset{|}{-}\text{CH}-, \overset{|}{-}\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{알킬})-, \overset{|}{-}\text{CF}-, \overset{|}{-}\text{C}(\text{OH})-, \overset{|}{-}\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^9)-, \overset{|}{-}\text{N}-, \text{ 또는 } -\overset{|}{\text{N}}\text{O}-$$

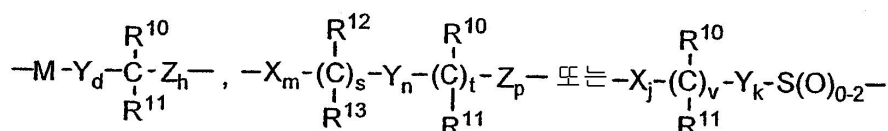
중에서 선택되

며;

R⁶ 및 R⁷은 -CH₂-, -CH(C₁-C₆ 알킬)-, -C(디-(C₁-C₆) 알킬)-, -CH=CH- 및 -C(C₁-C₆ 알킬)=CH-로 이루어진 그룹 중
에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵는 인접한 R⁶과 함께 또는 R⁵는 인접한 R⁷과 함께, -CH=CH- 또는 -CH=C(C₁-
C₆ 알킬)- 그룹을 형성하고;

a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인데, 단 둘 다가 0은 아니며; R⁶이 -CH=CH- 또는 -C(C₁-C₆ 알킬)=CH-이면, a는 1이고; R⁷이 -CH=CH- 또는 -C(C₁-C₆ 알킬)=CH-이면, b는 1이며; a가 2 또는 3이면, R⁶은 동일하거나 상이할 수 있고; b가 2 또는 3이면, R⁷이 동일하거나 상이할 수 있으며;

Q 가 결합이면, R^1 은 또한



중에서 선택될

수 있고;

 M 은 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이며;

X, Y 및 Z는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})-$ 및 $-\text{C}(\text{디}-(\text{C}_1\text{-C}_6) \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{10} 및 R^{12} 는 $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$ 및 $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{11} 및 R^{13} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{10} 과 R^{11} 은 함께, =O이거나 또는 R^{12} 와 R^{13} 은 함께, =O이며;

d 는 1, 2 또는 3이고;

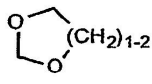
h 는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

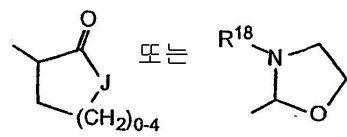
s는 0 또는 1이고; t는 0 또는 1이며; m, n 및 p는 독립적으로 0 내지 4인데, 단 s와 t 중의 하나 이상은 1이고, m, n, p, s 및 t의 합은 1 내지 6이며; p가 0이고 t가 1이면, m, s 및 n의 합은 1 내지 5이고; p가 0이고 s가 1이면, m, t 및 n의 합은 1 내지 5이며;

v는 0 또는 1이고;

j 및 k는 독립적으로 1 내지 5인데, 단 j, k 및 v의 합은 1 내지 5이며;

R^2 는 수소, (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_{10}) 알케닐, (C_2-C_{10}) 알키닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬, (C_3-C_6) 사이클로알케닐, R^{17} -치환된 아릴, R^{17} -치환된 벤질, R^{17} -치환된 벤질옥시, R^{17} -치환된 아릴옥시, 할로게노, $-NR^{14,15}$, $NR^{14,15}$ (C_1-C_6 알킬렌)-, $NR^{14,15}C(O)(C_1-C_6$ 알킬렌)-, $-NHC(O)R^{16}$, OH, C_1-C_6 알콕시, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6) 알콕시(C_1-C_6)알킬, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14,15}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬렌) $COOR^{14}$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택된, 환 탄소 원자 상의 1 내지 3개의 치환체이고; R^2 가 헤테로사이클로알킬 환 상의 치환체인 경우, R^2 는 정

의된 바와 같거나 또는 $=O$ 또는  이고; R^2 가 치환 가능한 환 질소 상의 치환체인 경우, 이는 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴, (C_1-C_6) 알콕시, 아릴옥시, (C_1-C_6) 알킬카보닐, 아릴카보닐, 하이드록시, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18,18}$,



이며; J는 $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

R^3 및 R^4 는 (C_1-C_6) 알킬, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14,15}$, $-NR^{14,15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15,19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14,15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14,15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14,15}$, $-(C_1-C_6$ 알킬렌) $-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^8 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, $-C(O)R^{14}$ 또는 $-COOR^{14}$ 이며;

R^9 및 R^{17} 은 독립적으로, 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14,15}$, OH 및 할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이고;

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{16} 은 (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 R^{17} -치환된 아릴이고;

R^{18} 은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이며;

R^{19} 는 수소, 하이드록시 또는 (C_1-C_6) 알콕시이고;

단, 상기 라디칼의 정의에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라하이드로나프틸 또는 인다닐을 나타낸다.

청구항 3

(a) 하나 이상의 하기 화학식 V의 스테롤 흡수 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

(b) 상기한 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 혈관 질환 치료용의 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 약제학적 조성물로서, 여기서 하나 이상의 심혈관 제제가,

i) 펜스피리드 하이드로클로라이드, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 프로복산, 알푸조신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 α -수용체 억제제인 아드레날린 작용성 차단제;

ii) 클렌티아젠 말레에이트, 암로디핀 베실레이트, 이스라디핀, 니모디핀, 펠로디핀, 닐바디핀, 니페디핀, 텔루

디펜 하이드로클로라이드, 딜티아젠펜 하이드로클로라이드, 벨포스딜, 베라파밀 하이드로클로라이드, 포스테딜 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 칼슘 채널 차단제;

iii) 베나제프릴 하이드로클로라이드, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리벤자프릴, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 펜토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 스피라프릴 하이드로클로라이드, 스피라프릴라트, 테프로티드, 에날라프릴 말레에이트, 리시노프릴, 조페노프릴 칼슘, 페린도프릴 에르부민 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 전환 효소 억제제;

iv) 클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 메틸도파 하이드로클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 클로니딘 하이드로클로라이드, 클로니딘, 클로르탈리돈과 클로니딘 하이드로클로라이드의 조합 생성물, 구안파신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아드레날린 작용성 자극제;

v) 알티아지드, 벤즈티아지드, 캅토프릴, 카르베딜롤, 클로로티아지드 나트륨, 클로니딘 하이드로클로라이드, 사이클로티아지드, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 딜레발롤 하이드로클로라이드, 독사조신 메실레이트, 포시노프릴 나트륨, 구안파신 하이드로클로라이드, 메틸도파, 메토프롤롤 석시네이트, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 모나테필 말레에이트, 펠란세린 하이드로클로라이드, 페녹시벤자민 하이드로클로라이드, 프라조신 하이드로클로라이드, 프리미돌롤, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 테라조신 하이드로클로라이드, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베반톨롤 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 혈압 강하제;

vi) 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 칼륨, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 II 수용체 길항제;

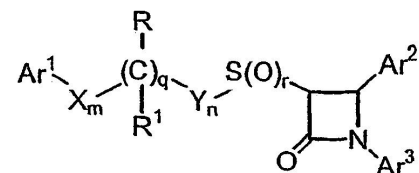
vii) 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베타술롤 하이드로클로라이드, 베반톨롤 하이드로클로라이드, 부토프로진 하이드로클로라이드, 카르베딜롤, 시네파제트 말레에이트, 메토프롤롤 석시네이트, 몰시도민, 모나테필 말레에이트, 프리미돌롤, 라놀라진 하이드로클로라이드, 토시펜, 베라파밀 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 항협심증제;

viii) 포스테딜, 아자클로르진 하이드로클로라이드, 크로모나르 하이드로클로라이드, 클로니트레이트, 딜티아젠펜 하이드로클로라이드, 디피리다몰, 드로프레닐라민, 에리트리틸 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 리도플라진, 미오플라진 하이드로클로라이드, 믹시딘, 몰시도민, 니코란딜, 니페디핀, 니솔디핀, 니트로글리세린, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드, 펜트리니트롤, 퍼헭실린 말레에이트, 프레닐아민, 프로파틸 니트레이트, 테로딜린 하이드로클로라이드, 톨라몰롤, 베라파밀 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 관상 혈관확장제; 및

ix) 하이드로클로로티아지드와 스피로놀락톤의 조합 생성물 및 하이드로클로로티아지드와 트리암테렌의 조합 생성물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 이뇨제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는,

혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 억제학적 조성물;

화학식 V



상기식에서,

Ar¹은 아릴, R¹⁰-치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Ar²는 아릴 또는 R⁴-치환된 아릴이며;

Ar³는 아릴 또는 R⁵-치환된 아릴이고;

X 및 Y는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}$ (저급 알킬)- 및 $-\text{C}$ (디-저급 알킬)-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R은 $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 또는 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 이고; R^1 은 수소, 저급 알킬 또는 아릴이거나 또는 R과 R^1 은 함께, $=\text{O}$ 이고;

q는 0 또는 1이며;

r는 0, 1 또는 2이고;

m 및 n은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인데, 단 m, n 및 q의 합은 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

R^4 는 저급 알킬, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{저급 알킬렌})\text{COOR}^6$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이며;

R^5 는 $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로젠, $-(\text{저급 알킬렌})\text{COOR}^6$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체 이고;

R^6 , R^7 및 R^8 은 수소, 저급 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^9 는 저급 알킬, 아릴 또는 아릴-치환된 저급 알킬이고;

R^{10} 은 저급 알킬, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이며;

단, 상기 라디칼의 정의에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라하이드로나프틸 또는 인다닐을 나타내고, 저급 알킬 및 저급 알킬렌은 직쇄 또는 측쇄의 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 직쇄 또는 측쇄의 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌을 나타낸다.

청구항 4

(a) 하나 이상의 하기 화학식 VI의 스테롤 흡수 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

(b) 상기한 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 혈관 질환 치료용의 하나 이상의 심혈관 제제를 포함 하는, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 약제학적 조성물로서, 여기서 하나 이상의 심혈관 제제가,

i) 펜스피리드 하이드로클로라이드, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 프로록산, 알푸조신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 α -수용체 억제제인 아드레날린 작동성 차단제;

ii) 클렌티아젠 말레에이트, 암로디핀 베실레이트, 이스라디핀, 니모디핀, 펠로디핀, 닐바디핀, 니페디핀, 텔루 디핀 하이드로클로라이드, 딜티아젠 하이드로클로라이드, 벨포스딜, 베라파밀 하이드로클로라이드, 포스테딜 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 칼슘 채널 차단제;

iii) 베나제프릴 하이드로클로라이드, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나 트륨, 리벤자프릴, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 펜토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나 프릴라트, 라미프릴, 스피라프릴 하이드로클로라이드, 스피라프릴라트, 테프로티드, 에날라프릴 말레에이트, 리 시노프릴, 조페노프릴 칼슘, 페린도프릴 에르부민 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐 신 전환 효소 억제제;

iv) 클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 메틸도파 하이드로클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 클로니딘 하이드로클로라이드, 클로니딘, 클로르탈리돈과 클로니딘 하이드로클로라이드의 조합 생성물, 구안파

신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아드레날린 작동성 자극제;

v) 알티아지드, 벤즈티아지드, 캅토프릴, 카르베딜롤, 클로로티아지드 나트륨, 클로니딘 하이드로클로라이드, 사이클로티아지드, 델라프릴 하이드로클로라이드, 딜레발롤 하이드로클로라이드, 독사조신 베실레이트, 포시노프릴 나트륨, 구안파신 하이드로클로라이드, 메틸도파, 메토프롤롤 석시네이트, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 모나테필 말레에이트, 펜란세린 하이드로클로라이드, 페녹시벤자민 하이드로클로라이드, 프라조신 하이드로클로라이드, 프리미돌롤, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 테라조신 하이드로클로라이드, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베반톨롤 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 혈압 강하제;

vi) 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 칼륨, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 II 수용체 길항제;

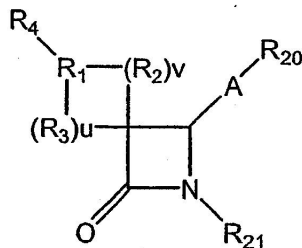
vii) 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베타솔롤 하이드로클로라이드, 베반톨롤 하이드로클로라이드, 부토프로진 하이드로클로라이드, 카르베딜롤, 시네파제트 말레에이트, 메토프롤롤 석시네이트, 몰시도민, 모나테필 말레에이트, 프리미돌롤, 라놀라진 하이드로클로라이드, 토시펜, 베라파밀 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 항협심증제;

viii) 포스테딜, 아자클로르진 하이드로클로라이드, 크로모나르 하이드로클로라이드, 클로니트레이트, 딜티아젠타 하이드로클로라이드, 디피리다몰, 드로프레닐라민, 에리트리틸 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 리도플라진, 미오플라진 하이드로클로라이드, 믹시딘, 몰시도민, 니코란딜, 니페디핀, 니솔디핀, 니트로글리세린, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드, 펜트리니트롤, 퍼헭실린 말레에이트, 프레닐아민, 프로파틸 니트레이트, 테로딜린 하이드로클로라이드, 톨라몰롤, 베라파밀 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 관상 혈관확장제; 및

ix) 하이드로클로로티아지드와 스피로놀락톤의 조합 생성물 및 하이드로클로로티아지드와 트리암테렌의 조합 생성물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 이뇨제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는,

혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 약제학적 조성물;

화학식 VI



상기식에서,

R₁는 $\text{-CH}_2\text{-}$, -C(저급 알킬)- , $\text{-CF}_2\text{-}$, -C(OH)- , $\text{-C(C}_6\text{H}_5\text{)-}$, $\text{-C(C}_6\text{H}_4\text{-R}_{15}\text{)-}$, -N- 또는 $\text{-N}^+\text{O}^-$ 이고;

R₂ 및 R₃은 $\text{-CH}_2\text{-}$, -CH(저급 알킬)- , -C(디-저급 알킬)- , -CH=CH- 및 -C(저급 알킬)=CH- 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁는 인접한 R₂와 함께 또는 R₁는 인접한 R₃과 함께, -CH=CH- 또는 -CH=C(저급 알킬)- 그룹을 형성하고;

u 및 v는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인데, 단 둘 다 0은 아니며;

단, R₂가 -CH=CH- 또는 -C(저급 알킬)=CH- 이면, v는 1이고;

R₃이 -CH=CH- 또는 -C(저급 알킬)=CH- 이면, u는 1이며;

v가 2 또는 3이면, R₂은 동일하거나 상이할 수 있고;

u가 2 또는 3이면, R₃은 동일하거나 상이할 수 있으며;

R₄는 B-(CH₂)_mC(O)-[여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다];

B-(CH₂)_q-[여기서, q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-[여기서, Z는 -O-, -C(O)-, 페닐렌, -N(R₈)- 또는 -S(O)₀₋₂-이고, e는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이며 r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인데, 단 e와 r의 합은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

B-(C₂-C₆ 알케닐렌)-;

B-(C₄-C₆ 알카디에닐렌)-;

B-(CH₂)_t-Z-(C₂-C₆ 알케닐렌)-[여기서, Z는 상기 정의된 바와 같고, t는 0, 1, 2 또는 3인데, 단 상기 알케닐렌쇄 중의 탄소 원자의 수와 t의 합은 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-[여기서, V는 C₃-C₆ 사이클로알킬렌이고, f는 1, 2, 3, 4 또는 5이며 g는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인데, 단 f와 g의 합은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

B-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆ 알케닐렌)- 또는

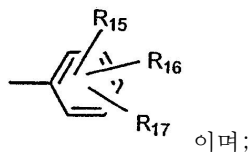
B-(C₂-C₆ 알케닐렌)-V-(CH₂)_t-[여기서, V 및 t는 상기 정의된 바와 같은데, 단 상기 알케닐렌쇄 중의 탄소 원자의 수와 t의 합은 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-[여기서, Z 및 V는 상기 정의된 바와 같고, a, b 및 d는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인데, 단 a, b 및 d의 합은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다]; 또는

T-(CH₂)_s-[여기서, T는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬이고, s는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다] 중에서 선택되거나; 또는

R₁ 및 R₄는 함께, 그룹 $\text{B}-\text{CH}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-$ 을 형성하고;

B는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 헤테로아릴 또는 W-치환된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 옥사졸릴 및 푸라닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 질소-함유 헤테로아릴의 경우에는, 이의 N-옥사이드 또는



W는 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 알콕시카보닐알콕시, (저급 알콕시이미노)-저급 알킬, 저급 알칸디오일, 저급 알킬 저급 알칸디오일, 알릴옥시, -CF₃, -OCF₃, 벤질, R₇-벤질, 벤질옥시, R₇-벤질옥시, 페녹시, R₇-페녹시, 디옥솔라닐, NO₂, -N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-저급 알킬렌-, N(R₈)(R₉)-저급 알킬레닐옥시-, OH, 할로게노, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₈, 3급-부틸디메틸실릴옥시메틸, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -저급 알킬렌-

C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(저급 알킬레닐옥시)-, N(R₈)(R₉)C(O)(저급 알킬레닐옥시)- 및 $\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{R}_{13}$ (환 탄소 원자 상의 치환인 경우)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고, 상기 치환된 헤테로아릴 환 질소 원자 상의 치환체는 존재하는 경우, 저급 알킬, 저급 알콕시, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-저급 알킬렌-, N(R₈)(R₉)-저급 알킬레닐옥시-, -S(O)₂NH₂ 및 2-(트리메틸실릴)-에톡시메틸로 이루어진 그룹 중에서

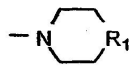
선택되며;

R_7 은 저급 알킬, 저급 알콕시, $-COOH$, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, OH 및 할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이고;

R_8 및 R_9 는 H 또는 저급 알킬 중에서 독립적으로 선택되며;

R_{10} 은 저급 알킬, 페닐, R_7 -페닐, 벤질 또는 R_7 -벤질 중에서 선택되고;

R_{11} 은 OH , 저급 알킬, 페닐, 벤질, R_7 -페닐 또는 R_7 -벤질 중에서 선택되며;

R_{12} 는 H , OH , 알콕시, 페녹시, 벤질옥시, , $-N(R_8)(R_9)$, 저급 알킬, 페닐 또는 R_7 -페닐 중에서 선택되고;

R_{13} 은 $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(\text{저급 알킬})-$ 또는 $-NC(O)R_{19}$ 중에서 선택되며;

R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 H ; 및 W 에 대해 정의된 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R_{15} 는 수소이고 R_{16} 및 R_{17} 은 이들에 부착된 인접한 탄소 원자와 함께, 디옥솔라닐 환을 형성하고;

R_{19} 는 H , 저급 알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이며;

R_{20} 및 R_{21} 은 페닐, W -치환된 페닐, 나프틸, W -치환된 나프틸, 인다닐, 인데닐, 테트라하이드로나프틸, 벤조디옥솔릴, 헤테로아릴, W -치환된 헤테로아릴, 벤조융합된 헤테로아릴, W -치환된 벤조융합된 헤테로아릴 및 사이클로프로필(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

단, 상기 라디칼의 정의에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라하이드로나프틸 또는 인다닐을 나타내고, 저급 알킬 및 저급 알킬렌은 직쇄 또는 측쇄의 C_1-C_6 알킬 또는 직쇄 또는 측쇄의 C_1-C_6 알킬렌을 나타낸다.

청구항 5

(a) 하나 이상의 하기 화학식 VIIA 또는 VIIB의 스테롤 흡수 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

(b) 상기한 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 혈관 질환 치료용의 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 억제학적 조성물로서, 여기서 하나 이상의 심혈관 제제가,

i) 펜스피리드 하이드로클로라이드, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 프로복산, 알푸조신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 α -수용체 억제제인 아드레날린 작용성 차단제;

ii) 클렌티아젠 말레에이트, 암로디핀 베실레이트, 이스라디핀, 니모디핀, 펠로디핀, 닐바디핀, 니페디핀, 텔루디핀 하이드로클로라이드, 딜티아젠 하이드로클로라이드, 벨포스딜, 베라파밀 하이드로클로라이드, 포스테딜 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 칼슘 채널 차단제;

iii) 베나제프릴 하이드로클로라이드, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리벤자프릴, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 펜토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 스피라프릴 하이드로클로라이드, 스피라프릴라트, 테프로티드, 에날라프릴 말레에이트, 리시노프릴, 조페노프릴 칼슘, 페린도프릴 에르부민 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 전환 효소 억제제;

iv) 클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 메틸도파 하이드로클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 클로니딘 하이드로클로라이드, 클로니딘, 클로르탈리돈과 클로니딘 하이드로클로라이드의 조합 생성물, 구안파신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아드레날린 작용성 자극제;

v) 알티아지드, 벤즈티아지드, 캅토프릴, 카르베딜롤, 클로로티아지드 나트륨, 클로니딘 하이드로클로라이드, 사이클로티아지드, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 딜레발롤 하이드로클로라이드, 독사조신 베실레이트, 포시노프릴 나트륨, 구안파신 하이드로클로라이드, 메틸도파, 메토프롤롤 석시네이트, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 모나테필 말레에이트, 펠란세린 하이드로클로라이드, 페녹시벤자민 하이드로클로라이드,

프라조신 하이드로클로라이드, 프리미돌롤, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 테라조신 하이드로클로라이드, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베반톨롤 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 혈압 강하제;

v) 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 칼륨, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 II 수용체 길항제;

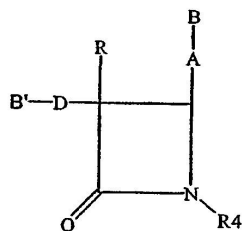
vii) 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베타술롤 하이드로클로라이드, 베반톨롤 하이드로클로라이드, 부토프로진 하이드로클로라이드, 카르베딜롤, 시네파제트 말레에이트, 메토프롤롤 석시네이트, 몰시도민, 모나테필 말레에이트, 프리미돌롤, 라놀라진 하이드로클로라이드, 토시펜, 베라파밀 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 항협심증제;

viii) 포스테딜, 아자클로르진 하이드로클로라이드, 크로모나르 하이드로클로라이드, 클로니트레이트, 딜티아젠프 하이드로클로라이드, 디피리다몰, 드로프레닐라민, 에리트리틸 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 리도플라진, 미오플라진 하이드로클로라이드, 믹시딘, 몰시도민, 니코란딜, 니페디핀, 니솔디핀, 니트로글리세린, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드, 펜트리니트롤, 퍼헭실린 말레에이트, 프레닐아민, 프로파틸 니트레이트, 테로딜린 하이드로클로라이드, 톨라몰롤, 베라파밀 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 관상 혈관확장제; 및

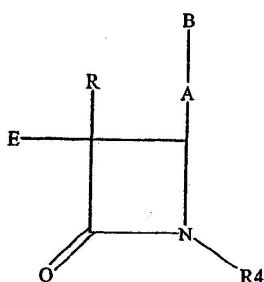
ix) 하이드로클로로티아지드와 스피로놀락톤의 조합 생성물 및 하이드로클로로티아지드와 트리암테렌의 조합 생성물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 이뇨제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는,

혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 억제학적 조성물;

화학식 VIIA

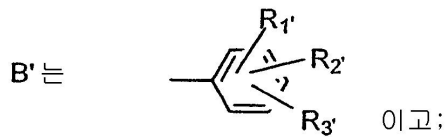
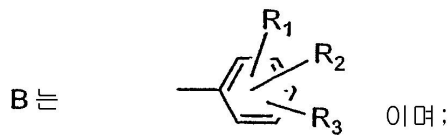


화학식 VIIB



상기식에서,

A는 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_p-$ [여기서, p는 0, 1 또는 2이다]이고;

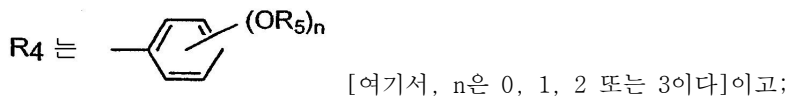


D는 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_q-$ [여기서, m은 1, 2, 3 또는 4이고, q는 2, 3 또는 4이다]이며;

E는 C_{10} 내지 C_{20} 알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_9 \text{ 내지 } \text{C}_{19})-$ 알킬이고, 여기서 알킬은 직쇄 또는 측쇄의 포화되거나 또는 1개 이상의 이중 결합을 함유하며;

R은 수소, C_1 - C_{15} 알킬(직쇄 또는 측쇄의 포화되거나 또는 1개 이상의 이중 결합을 함유한다), 또는 $\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$ [여기서, r은 0, 1, 2 또는 3이다]이고;

R_1 , R_2 , R_3 , R_1' , R_2' 및 R_3' 는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 카복시, NO_2 , NH_2 , OH, 할로게노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;



R_5 는 저급 알킬이며;

R_6 는 OH, 저급 알킬, 페닐, 벤질 또는 치환된 페닐 [여기서, 치환체는 저급 알킬, 저급 알콕시, 카복시, NO_2 , NH_2 , OH, 할로게노, 저급 알킬아미노 및 디-저급 알킬아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이다]이고;

단, 상기 라디칼의 정의에서, 저급 알킬은 직쇄 또는 측쇄의 C_1 - C_6 알킬을 나타낸다.

청구항 6

(a) 하나 이상의 하기 화학식 VIII의 스테롤 흡수 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

(b) 상기한 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 혈관 질환 치료용의 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 약제학적 조성물로서, 여기서 하나 이상의 심혈관 제제가,

i) 펜스피리드 하이드로클로라이드, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 프로복산, 알푸조신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 α -수용체 억제제인 아드레날린 작용성 차단제;

ii) 클렌티아젠 말레에이트, 암로디핀 베실레이트, 이스라디핀, 니모디핀, 펠로디핀, 닐바디핀, 니페디핀, 텔루디핀 하이드로클로라이드, 딜티아젠 하이드로클로라이드, 벨포스딜, 베라파밀 하이드로클로라이드, 포스테딜 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 칼슘 채널 차단제;

iii) 베나제프릴 하이드로클로라이드, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 텔라프릴 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리벤자프릴, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 펜토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 스피라프릴 하이드로클로라이드, 스피라프릴라트, 테프로티드, 에날라프릴 말레에이트, 리시노프릴, 조페노프릴 칼슘, 페린도프릴 에르부민 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 전환 효소 억제제;

iv) 클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 메틸도파 하이드로클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 클로니딘 하이드로클로라이드, 클로니딘, 클로르탈리돈과 클로니딘 하이드로클로라이드의 조합 생성물, 구안파신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아드레날린 작용성 자극제;

v) 알티아지드, 벤즈티아지드, 캅토프릴, 카르베딜롤, 클로로티아지드 나트륨, 클로니딘 하이드로클로라이드, 사이클로티아지드, 델라프릴 하이드로클로라이드, 딜레발롤 하이드로클로라이드, 독사조신 베실레이트, 포시노프릴 나트륨, 구안파신 하이드로클로라이드, 메틸도파, 메토프롤롤 석시네이트, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 모나데필 말레에이트, 펠란세린 하이드로클로라이드, 페녹시벤자민 하이드로클로라이드, 프라조신 하이드로클로라이드, 프리미돌롤, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 테라조신 하이드로클로라이드, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베반톨롤 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 혈압 강하제;

vi) 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 칼륨, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 II 수용체 길항제;

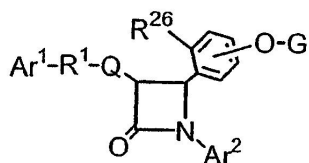
vii) 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베타술롤 하이드로클로라이드, 베반톨롤 하이드로클로라이드, 부토프로진 하이드로클로라이드, 카르베딜롤, 시네파제트 말레에이트, 메토프롤롤 석시네이트, 몰시도민, 모나데필 말레에이트, 프리미돌롤, 라놀라진 하이드로클로라이드, 토시펜, 베라파밀 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 항협심증제;

viii) 포스테딜, 아자클로르진 하이드로클로라이드, 크로모나르 하이드로클로라이드, 클로니트레이트, 딜티아젠펜 하이드로클로라이드, 디피리다몰, 드로프레닐라민, 에리트리톨 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 리도플라진, 미오플라진 하이드로클로라이드, 믹시딘, 몰시도민, 니코란딜, 니페디핀, 니솔디핀, 니트로글리세린, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드, 펜트리니트롤, 퍼헭실린 말레에이트, 프레닐아민, 프로파틸 니트레이트, 테로딜린 하이드로클로라이드, 툴라몰롤, 베라파밀 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 관상 혈관확장제; 및

ix) 하이드로클로로티아지드와 스피로놀락톤의 조합 생성물 및 하이드로클로로티아지드와 트리암테렌의 조합 생성물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 이뇨제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는,

혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 억제학적 조성물;

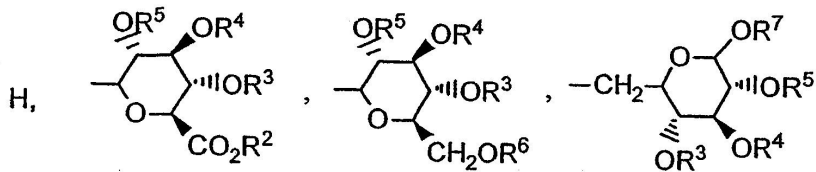
화학식 VIII



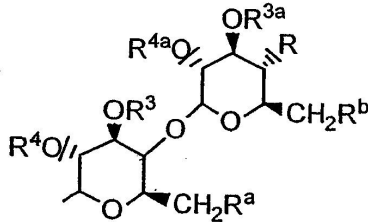
상기식에서,

R^{26} 는 H 또는 OG^1 이고;

G 및 G^1 은



및



로 이루어진 그룹 중에

서 독립적으로 선택되는데, 단 R^{26} 이 H 또는 OH인 경우, G는 H가 아니며;

R , R^a 및 R^b 는 H, -OH, 할로게노, -NH₂, 아지도, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알콕시 또는 -W- R^{30} 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

W는 -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -NH-C(O)-N(R^{31})- 및 -O-C(S)-N(R^{31})-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^2 및 R^6 은 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₆)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} 및 R^{4a} 는 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -C(O)(C₁-C₆)알킬 및 -C(O)아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{30} 은 R^{32} -치환된 T, R^{32} -치환된-T-(C₁-C₆)알킬, R^{32} -치환된-(C₂-C₄)알케닐, R^{32} -치환된-(C₁-C₆)알킬, R^{32} -치환된-(C₃-C₇)사이클로알킬 및 R^{32} -치환된-(C₃-C₇)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R^{31} 은 H 및 (C₁-C₄)알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

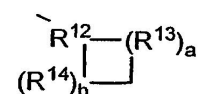
T는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 피리디로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R^{32} 는 할로게노, (C₁-C₄)알킬, -OH, 페녹시, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)알콕시, 메틸렌디옥시, 옥소, (C₁-C₄)알킬설퍼닐, (C₁-C₄)알킬설퍼닐, (C₁-C₄)알킬설폰, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)알킬, -C(O)-N((C₁-C₄)알킬)₂, -C(O)-(C₁-C₄)알킬, -C(O)-(C₁-C₄)알콕시 및 피롤리디닐카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{32} 는 공유 결합이고, 질소가 부착된 R^{31} 은 R^{32} 와 함께, 피롤리디닐, 피페리디닐, N-메틸-피페라지닐, 인돌리닐 또는 모르폴리닐 그룹, 또는 (C₁-C₄)알콕시카보닐-치환된 피롤리디닐, 피페리디닐, N-메틸피페라지닐, 인돌리닐 또는 모르폴리닐 그룹을 형성하며;

Ar^1 은 아릴 또는 R^{10} -치환된 아릴이고;

Ar^2 는 아릴 또는 R^{11} -치환된 아릴이며;

Q는 결합이거나, 또는 아제티딘온의 3-위치 환 탄소와 함께, 스피로 그룹



을 형성하고;

R^1 은

$-(CH_2)_q-$ [여기서, q는 2 내지 6인데, 단 Q가 스피로 환을 형성하면, q는 0 또는 1일 수도 있다];

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$ [여기서, E는 $-O-$, $-C(O)-$, 페닐렌, $-NR^{22}-$ 또는 $-S(O)_{0-2}-$ 이고, e는 0 내지 5이며 r은 0 내지 5인데, 단 e와 r의 합은 1 내지 6이다];

$-(C_2-C_6)$ 알케닐렌-; 및

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ [여기서, V는 C_3-C_6 사이클로알킬렌이고, f는 1 내지 5이며 g는 0 내지 5인데, 단 f와 g의 합은 1 내지 6이다]로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R^{12} 는 $-\overset{|}{CH}-$, $-\overset{|}{C}(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-\overset{|}{CF}-$, $-\overset{|}{C}(OH)-$, $-\overset{|}{C}(C_6H_4-R^{23})-$, $-\overset{|}{N}-$, 또는 $-\overset{|}{N}O-$

이

며;

R^{13} 및 R^{14} 는 $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-C(\text{디}-(C_1-C_6)\text{알킬})-$, $-CH=CH-$ 및 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{12} 는 인접한 R^{13} 과 함께, 또는 R^{12} 는 인접한 R^{14} 와 함께, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=C(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ 그룹을 형성하며;

a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인데, 단 둘 다가 0은 아니고;

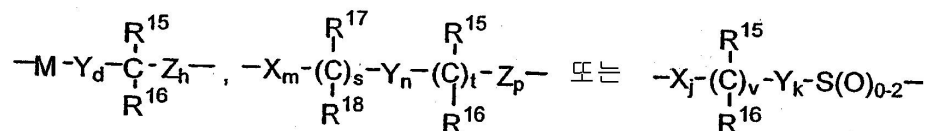
단, R^{13} 이 $-CH=CH-$ 또는 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 인 경우, a는 1이며;

R^{14} 이 $-CH=CH-$ 또는 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 인 경우, b는 1이고;

a가 2 또는 3인 경우, R^{13} 은 동일하거나 상이할 수 있고;

b가 2 또는 3인 경우, R^{14} 는 동일하거나 상이할 수 있으며;

Q가 결합인 경우, R^1 은 또한



일 수 있고;

M은 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_{0-2}-$ 이며;

X, Y 및 Z는 $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ 및 $-C(\text{디}-(C_1-C_6)\text{알킬})-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 (C_1-C_6) 알킬, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

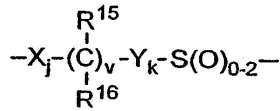
R^{15} 및 R^{17} 은 $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$ 및 $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{16} 및 R^{18} 은 H, (C_1-C_6) 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{15} 과 R^{16} 은 함께, $=O$ 이거나 또는 R^{17} 과 R^{18} 은 함께, $=O$ 이며;

d는 1, 2 또는 3이고;

h는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

s는 0 또는 1이고; t는 0 또는 1이며; m, n 및 p는 독립적으로 0 내지 4인데,
 단 s와 t 중의 하나 이상은 1이고, m, n, p, s 및 t의 합은 1 내지 6이며;
 p가 0이고 t가 1이면, m, s 및 n의 합은 1 내지 5이고;
 p가 0이고 s가 1이면, m, t 및 n의 합은 1 내지 5이며;
 v는 0 또는 1이고;
 j 및 k는 독립적으로 1 내지 5인데, 단 j, k 및 v의 합은 1 내지 5이며;



Q가 결합이고, R¹이 이면, Ar¹은 또한, 피리딜, 이속사졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 피라지닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐일 수 있고;

R¹⁹ 및 R²⁰은 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴 및 아릴-치환된 (C₁-C₆)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R²¹은 (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 R²⁴-치환된 아릴이고;

R²²는 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -C(O)R¹⁹ 또는 -COOR¹⁹이며;

R²³ 및 R²⁴는 독립적으로, H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, -COOH, NO₂, -NR^{19,20}, -OH 및 할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이고;

R²⁵는 H, -OH 또는 (C₁-C₆)알콕시이며;

단, 상기 라디칼의 정의에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라하이드로나프틸 또는 인다닐을 나타낸다.

청구항 7

(a) 하나 이상의 하기 화학식 IX의 스테롤 흡수 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

(b) 상기한 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 혈관 질환 치료용의 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 억제학적 조성물로서, 여기서 하나 이상의 심혈관 제제가,

i) 펜스피리드 하이드로클로라이드, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 프로록산, 알푸조신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 α-수용체 억제제인 아드레날린 작동성 차단제;

ii) 클렌티아젠 말레에이트, 암로디핀 베실레이트, 이스라디핀, 니모디핀, 펠로디핀, 닐바디핀, 니페디핀, 텔루디핀 하이드로클로라이드, 딜티아젠 하이드로클로라이드, 벨포스딜, 베라파밀 하이드로클로라이드, 포스테딜 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 칼슘 채널 차단제;

iii) 베나제프릴 하이드로클로라이드, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 델라프릴 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리벤자프릴, 모엑시프릴 하이드로클로라이드, 펜토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 스피라프릴 하이드로클로라이드, 스피라프릴라트, 테프로티드, 에날라프릴 말레에이트, 리시노프릴, 조페노프릴 칼슘, 페린도프릴 에르부민 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안지오텐신 전환 효소 억제제;

iv) 클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 메틸도파 하이드로클로로티아지드와 메틸도파의 조합 생성물, 클로니딘 하이드로클로라이드, 클로니딘, 클로르탈리돈과 클로니딘 하이드로클로라이드의 조합 생성물, 구안파신 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아드레날린 작동성 자극제;

v) 알티아지드, 벤즈티아지드, 캅토프릴, 카르베딜롤, 클로로티아지드 나트륨, 클로니딘 하이드로클로라이드, 사이클로티아지드, 델라프릴 하이드로클로라이드, 딜레발롤 하이드로클로라이드, 독사조신 베실레이트, 포시노프릴 나트륨, 구안파신 하이드로클로라이드, 메틸도파, 메토프롤롤 석시네이트, 모엑시프릴

하이드로클로라이드, 모나테필 말레에이트, 펠란세린 하이드로클로라이드, 페녹시벤자민 하이드로클로라이드, 프라조신 하이드로클로라이드, 프리미돌롤, 퀴나프릴 하이드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 테라조신 하이드로클로라이드, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베반톨롤 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 혈압 강하제;

vi) 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄 칼륨, 칸데사르탄 실렉세틸, 텔미사르탄 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 안ジオ텐신 II 수용체 길항제;

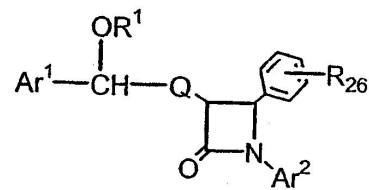
vii) 암로디핀 베실레이트, 암로디핀 말레에이트, 베타솔롤 하이드로클로라이드, 베반톨롤 하이드로클로라이드, 부토프로진 하이드로클로라이드, 카르베딜롤, 시네파제트 말레에이트, 메토프롤롤 석시네이트, 몰시도민, 모나테필 말레에이트, 프리미돌롤, 라놀라진 하이드로클로라이드, 토시펜, 베라파밀 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 항협심증제;

viii) 포스테딜, 아자클로르진 하이드로클로라이드, 크로모나르 하이드로클로라이드, 클로니트레이트, 딜티아젠펜 하이드로클로라이드, 디피리다몰, 드로프레닐라민, 에리트리틸 테트라니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 리도플라진, 미오플라진 하이드로클로라이드, 믹시딘, 몰시도민, 니코란딜, 니페디핀, 니솔디핀, 니트로글리세린, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드, 펜트리니트롤, 퍼헉실린 말레에이트, 프레닐아민, 프로파틸 니트레이트, 테로딜린 하이드로클로라이드, 톨라몰롤, 베라파밀 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 관상 혈관확장제; 및

ix) 하이드로클로로티아지드와 스피로놀락톤의 조합 생성물 및 하이드로클로로티아지드와 트리암테렌의 조합 생성물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 이뇨제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는,

혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 약제학적 조성물;

화학식 IX



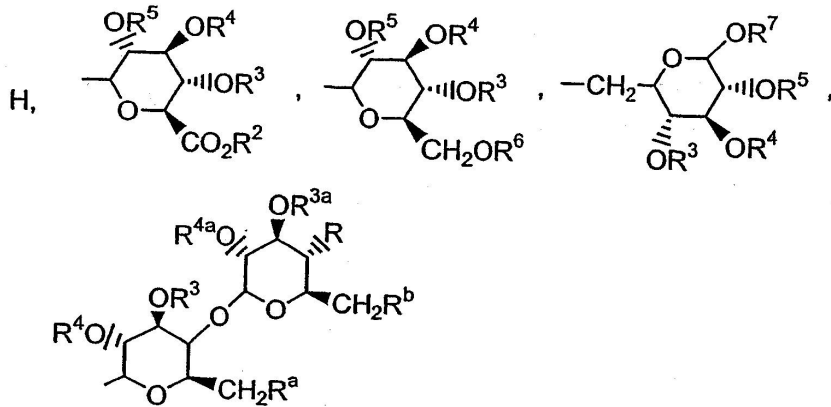
상기식에서,

R²⁶은

- (a) OH;
- (b) OCH₃;
- (c) 불소 및
- (d) 염소

로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R¹은



, -SO₃H; 천연 아

미노산 및 천연이 아닌 아미노산으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

R, R^a 및 R^b는 H, -OH, 할로게노, -NH₂, 아지도, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)-알콕시 및 -W-R³⁰으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

W는 -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- 및 -O-C(S)-N(R³¹)-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R² 및 R⁶은 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₆)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} 및 R^{4a}는 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, -C(O)(C₁-C₆)알킬 및 -C(O)아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R³⁰은 R³²-치환된 T, R³²-치환된-T-(C₁-C₆)알킬, R³²-치환된-(C₂-C₄)알케닐, R³²-치환된-(C₁-C₆)알킬, R³²-치환된-(C₃-C₇)사이클로알킬 및 R³²-치환된-(C₃-C₇)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R³¹은 H 및 (C₁-C₄)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

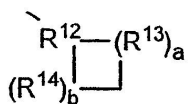
T는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 피리딜로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R³²는 H, 할로게노, (C₁-C₄)알킬, -OH, 페녹시, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)알콕시, 메틸렌디옥시, 옥소, (C₁-C₄)알킬설페닐, (C₁-C₄)알킬설페닐, (C₁-C₄)알킬설포닐, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)알킬, -C(O)-N((C₁-C₄)알킬)₂, -C(O)-(C₁-C₄)알킬, -C(O)-(C₁-C₄)알콕시 및 피롤리디닐카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R³²는 공유 결합이고, 질소가 부착된 R³¹은 R³²와 함께, 피롤리디닐, 피페리디닐, N-메틸-피페라지닐, 인돌리닐 또는 모르폴리닐 그룹, 또는 (C₁-C₄)알콕시카보닐-치환된 피롤리디닐, 피페리디닐, N-메틸피페라지닐, 인돌리닐 또는 모르폴리닐 그룹을 형성하며;

Ar¹은 아릴, R¹⁰-치환된 아릴; 피리딜, 이속사졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 피라지닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐이고;

Ar²는 아릴 또는 R¹¹-치환된 아릴이며;

Q는 -(CH₂)_q-[여기서, q는 2 내지 6이다]이거나, 또는 아세트딘온의 3-위치 환 탄소와 함께, 스피로 그룹



을 형성하고;

R^{12} 는 $\begin{array}{c} | \\ -CH- \\ | \end{array}$, $\begin{array}{c} | \\ -C(C_1-C_6 \text{ 알킬})- \\ | \end{array}$, $\begin{array}{c} | \\ -CF- \\ | \end{array}$, $\begin{array}{c} | \\ -C(OH)- \\ | \end{array}$, $\begin{array}{c} | \\ -C(C_6H_4-R^{23})- \\ | \end{array}$,
 $\begin{array}{c} | \\ -N- \\ | \end{array}$, 또는 $\begin{array}{c} | \\ -N^+O^- \\ | \end{array}$ 이며;

R^{13} 및 R^{14} 는 $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-C(\text{디}-(C_1-C_6)\text{알킬})-$, $-CH=CH-$ 및 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 로 이루어진 그룹 중
 에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{12} 는 인접한 R^{13} 과 함께, 또는 R^{12} 는 인접한 R^{14} 와 함께, $-CH=CH-$ 또는
 $-CH=C(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ 그룹을 형성하며;

a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인데, 단 둘 다가 0은 아니고; R^{13} 이 $-CH=CH-$ 또는 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 인 경
 우, a는 1이며; R^{14} 이 $-CH=CH-$ 또는 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 인 경우, b는 1이고; a가 2 또는 3인 경우, R^{13} 은 동일하
 거나 상이할 수 있고; b가 2 또는 3인 경우, R^{14} 는 동일하거나 상이할 수 있으며;

R^{10} 및 R^{11} 은 (C_1-C_6) 알킬, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19,20}$, $-NR^{19,20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$,
 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20,25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19,20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19,20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-$
 $COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19,20}$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ 및 할로겐으로 이루어진 그
 룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{19} 및 R^{20} 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{21} 은 (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 R^{24} -치환된 아릴이고;

R^{22} 는 H, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-C(O)R^{19}$ 또는 $-COOR^{19}$ 이며;

R^{23} 및 R^{24} 는 독립적으로, H, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{19,20}$, $-OH$ 및 할로게노로 이루어진 그
 룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이고;

R^{25} 는 H, $-OH$ 또는 (C_1-C_6) 알콕시이며;

단, 상기 라디칼의 정의에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라하이드로나프틸 또는 인다닐을 나타낸다.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 아드레날린 작용성 차단제가 아세부톨롤, 아세부톨롤 하이드로클로
 라이드, 알프레놀롤 하이드로클로라이드, 아테놀롤, 부놀롤 하이드로클로라이드, 카르테올롤 하이드로클로라이
 드, 셀리프롤롤 하이드로클로라이드, 세타몰롤 하이드로클로라이드, 시클로프롤롤 하이드로클로라이드, 텍스프
 로프라놀롤 하이드로클로라이드, 디아세톨롤 하이드로클로라이드, 딜레발롤 하이드로클로라이드, 에스몰롤 하
 이드로클로라이드, 엑사프롤롤 하이드로클로라이드, 플레스톨롤 설페이트, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 레보베
 탁솔롤 하이드로클로라이드, 레보부놀롤 하이드로클로라이드, 메탈롤 하이드로클로라이드, 메토프롤롤, 메토프
 롤롤 타르트레이트, 나돌롤, 파마톨롤 설페이트, 펜부톨롤 설페이트, 프락톨롤, 프로프라놀롤 하이드로클로라이
 드, 소탈롤 하이드로클로라이드, 티몰롤, 티몰롤 말레에이트, 티프레놀롤 하이드로클로라이드, 톨라몰롤, 비소
 프롤롤, 비소프롤롤 푸마레이트, 네비볼롤 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 β -수용체 억제제
 인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 아드레날린 작용성 차단제가 브레틸륨 토실레이트, 디하이드로에르
 고타민 메실레이트, 펜톨라민 메실레이트, 솔리페르틴 타르트레이트, 졸레르틴 하이드로클로라이드,
 카르베딜롤, 라베탈롤 하이드로클로라이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약제학적

조성물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 심혈관 제제가 라베탈롤 하이드로클로라이드인 억제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관 질환 치료용의, 하나 이상의 심혈관 제제가, 포유류에게 50 내지 3000mg/일의 범위의 양으로 투여되는 억제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 III 내지 화학식 IX의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제가, 포유류에게 0.1 내지 1000mg/일의 범위의 양으로 투여되는 억제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 콜레스테롤 생합성 억제제로서, 로바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 리바스타틴, 세리바스타틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 HMG CoA 리덕타제 억제제를 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 하나 이상의 HMG CoA 리덕타제 억제제가 심바스타틴을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레세벨람 하이드로클로라이드, 3,3-이오엔, N-(사이클로알킬)알킬아민 및 폴리글루탐, 불용성 4급화 폴리스티렌, 사포닌 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 담즙산 격리제를 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 아바시미베([2,4,6-트리스(1-메틸에틸)페닐]아세틸)설파산, 2,6-비스(1-메틸에틸)페닐 에스테르), HL-004, 레시미비드(DuP-128) 및 CL-277082(N-(2,4-디플루오로페닐)-N-[[4-(2,2-디메틸프로필)페닐]메틸]-N-헵틸우레아)로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 아실CoA:콜레스테롤 0-아실트랜스퍼라제 억제제를 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 프로부콜을 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 저밀도 지단백질 수용체 활성화제로서의 HOE-402를 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 오메가 3 지방산을 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 사일륨(PSYLLIUM), 구아, 귀리 및 펙틴으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 천연 수용성 섬유를 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 프로부콜, 토코페롤, 아스코르브산, β -카로텐 및 셀레늄으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 산화방지제, 또는 비타민 B₆ 및 비타민 B₁₂로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 비타민을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

2개의 별개의 단위들을 포함하며, 여기서, 하나의 단위는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 화학식 III 내지 화학식 IX의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고,

다른 단위는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증, 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증 또는 당뇨병 치료용 키트.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 관련 출원 참조

<2> 본 출원은 2001년 9월 21일자로 출원된 미국 가특허원 제60/323,842호, 2001년 1월 26일자로 출원된 미국 가특허원 제60/264,396호, 2001년 1월 26일자로 출원된 미국 가특허원 제60/264,600호 및 2001년 1월 26일자로 출원된 미국 가특허원 제60/264,275호(이들 각각이 본원에 참조문헌으로써 삽입되어 있다)로부터 우선권의 이권을 청구하고 있다.

배경 기술

<3> 본 발명은 포유류에게서 죽상경화증(atherosclerosis), 관상 동맥 질병 및 기타 혈관 질환을 치료하기 위한, 특정의 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제를 포함하는 방법, 조성물 및 치료학적 조합물(therapeutic combination)에 관한 것이다.

<4> 혈관 질병은 소동맥 및 소정맥과 대동맥 및 대정맥을 포함한 혈관, 및 혈류에 대한 모든 장애를 광범위하게 포괄하는 용어이다. 가장 빈번하게 발생하는 혈관 질병 형태는 동맥벽이 두꺼워져 경화되는 것과 연관된 질환인 동맥경화증이다. 대 혈관(large vessel)의 동맥경화증이 죽상경화증으로 지칭된다. 죽상경화증은 혈관 장애, 예를 들면, 관상 동맥 질병, 대동맥 동맥류, 하지의 동맥성 질병 및 뇌혈관 질병에 있어 우위를 차지하는 근본(underlying) 요인이다.

<5> 동맥경화증에 걸리게 하는 주요 위험 요인중의 하나가 높은 혈청 콜레스테롤 수치이다. 225 내지 250mg/dl을 초과하는 콜레스테롤 총 농도가 혈관 질병, 특히 관상 심장 질병의 실제적인(상당한) 발병 상승과 연관이 있다.

<6> 콜레스테릴 에스테르가 죽상경화증 병변의 주요 성분이고, 이는 동맥벽 세포에서의 콜레스테롤의 주 저장 형태이다. 콜레스테릴 에스테르가 형성되는 것이 또한, 식이 콜레스테롤의 장내 흡수에 있어서의 한 단계이다. 따라서, 콜레스테릴 에스테르 형성을 억제시키고 혈청 콜레스테롤 농도를 저하시키면, 죽상경화증성 병변 형성의 진행을 억제시킬 수 있고, 동맥벽에 콜레스테릴 에스테르가 축적되는 것을 감소시킬 수 있으며 식이 콜레스테롤의 장내 흡수를 차단시킬 수 있다.

<7> 포유류와 동물에게서 전신 콜레스테롤 항상성(homeostasis)을 조절하는 것은 식이 콜레스테롤의 조절, 및 콜레스테롤 생합성의 조정, 담즙산 생합성 조정 및 콜레스테롤-함유 혈장 지단백질의 이화 작용의 조정과 관련이 있다. 콜레스테롤 생합성과 이화 작용에 관여하는 주요 기관이 간(liver)이므로, 이러한 이유로 인해, 간은 혈장 내 콜레스테롤 농도의 가장 중요한 결정 인자이다. 간은 극히 저밀도의 지단백질(VLDL)의 합성 및 분비 부위인데, 이러한 VLDL은 후속 순환 동안 저밀도 지단백질(LDL)로 대사된다. LDL은 혈장 내에서 우선적으로 콜레스테롤을 운반해주는 지단백질이고, 이의 농도 증가는 죽상경화증의 악화와 상관이 있다. 어떠한 수단에 의해서든지, 장내 콜레스테롤 흡수를 감소시키면, 보다 적은 양의 콜레스테롤이 간으로 전달된다. 이로 인해, 간내 지단백질(VLDL) 생성이 저하되고, 대개 LDL로서의 혈장 콜레스테롤의 간내 청소율(clearance)이 증가하게 된다. 따라서, 장내 콜레스테롤 흡수 억제에 따른 전반적인 효과는 혈장 콜레스테롤 농도의 감소이다.

- <8> 미국 특허 제5,767,115호, 제5,624,920호, 제5,668,990호, 제5,656,624호 및 제5,688,787호에는 각각, 포유류 동맥벽에서 콜레스테롤-함유 병변의 형성을 억제시키고/시키거나 콜레스테롤 농도를 저하시키는데 유용한 하이드록시-치환된 아제티딘은 화합물 및 치환된 β -락탐 화합물이 기재되어 있다. 미국 특허 제5,846,966호 및 제5,661,145호에는 각각, 죽상경화증을 예방 또는 치료하고 혈장 콜레스테롤 수준을 저하시키기 위해 HMG CoA 리덕타제 억제제와 조합하는 하이드록시-치환된 아제티딘은 화합물 또는 치환된 β -락탐 화합물이 기재되어 있다.
- <9> PCT 국제공개공보 제WO 00/38725호에는 피브르산 유도체, 니코틴산 유도체, 마이크로솜성(microsomal) 트리글리세라이드 전이 단백질 억제제, 콜레스테롤 흡수 길항제, 피토스테롤, 스타놀, 혈압 강하제 또는 담즙산 격리제와 조합하여, 회장 담즙산 수송 억제제 또는 콜레스테롤 에스테르 수송 단백질 억제제를 포함한 심혈관의 치료학적 조합물이 기재되어 있다.
- <10> 미국 특허 제5,698,527호에는 고콜레스테롤혈증 및 관련 장애의 치료에 유용한, 단독으로 사용되거나 특정의 기타 콜레스테롤 저하제와 조합하여 사용되는, 콜레스테롤 흡수 억제제로서 이당류에 의해 치환된 에르고스타논 유도체가 기재되어 있다.
- <11> 기타 혈관 질환은 종종, 죽상경화증과 연관된 콜레스테롤 수준과 공존한다. 이들에는 고혈압, 협심증 및/또는 부정맥이 포함될 수 있다. 예를 들어, 남성과 여성 모두에게서 죽상경화증, 심혈관 질병 및 뇌혈관 질병에 대한 위험 요인으로서의 혈압 상승 관련성이 다수의 역학적 연구 조사에서 명확히 밝혀졌다.
- <12> 예를 들어, 칼슘 채널 차단제를 포함한 심혈관 제제를 사용하여 혈압을 강하시키기 위한 임상 시도는 초기 아테롬성 병변을 치료하는데 유용한 것으로 밝혀졌다[참조: 예를 들어, Lichtien, R.R. et al.: Lancet, 335:1109-1113 (1990) 및 Waters, D. et al. Circulation 82:1940-1953 (1990)]. PCT 국제공개공보 제WO 99/11260호(Scott)에는 죽상경화증과 기타 혈관 질병 위험 증상을 치료하기 위한, HMG CoA 리덕타제 억제제와 혈압 강하제의 조합물이 기재되어 있다. 부가적으로, PCT 국제공개공보 제WO 96/40255호(Egon et al)에는 심혈관 질병을 치료하기 위한, 에플레레논 및 안지오텐신 II 길항제를 포함한 혈압 강하제의 조합 치료법이 기재되어 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <13> 혈관 질병을 치료하는데 있어서의 최근의 개선 노력에도 불구하고, 당해 분야에서는, 죽상경화증, 기타 혈관 질병, 및 고혈압, 죽상경화증 및 고지질혈증과 같은 혈관 질병과 연관된 기타 질병 및 질환에 대한 개선된 조성물 및 치료법이 지속적으로 요망된다.

과제 해결수단

- <14> 발명의 요약
- <15> 한 양태에 있어서, 본 발명은 (a) 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제의 프로드럭 또는 이의 염 또는 용매화물의 프로드럭; 및 (b) 상기 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 혈관 질환, 당뇨병 또는 비만증을 치료하고/하거나 포유류의 혈장 중의 스테롤의 농도를 저하시키기 위한 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- <16> 또한, (a) 제1 량의 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제의 프로드럭 또는 이의 염 또는 용매화물의 프로드럭; 및 (b) 제2 양의, 상기 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제와는 상이한, 포유류에게서 혈관 질환을 치료하기 위한 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는(여기서, 상기 제1 량과 제2 량은 함께, 혈관 질환, 당뇨병 또는 비만증을 치료 또는 예방하고/하거나 또는 포유류의 혈장 중의 스테롤의 농도를 저하시키는데 있어 치료학적으로 유효한 양을 포함한다), 치료학적 조합물이 제공된다.
- <17> 치료학적으로 유효한 양의 상기 조성물 또는 치료학적 조합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 혈관 질환, 당뇨병 또는 비만증을 치료 또는 예방하고/하거나 포유류의 혈장 중의 스테롤의 농도를 저하시키기 위한 약제학적 조성물이 또한 제공된다.
- <18> 치료가 필요한 포유류에게, 유효량의 상기 조성물 또는 치료학적 조합물을 투여하는 단계를 포함하여, 혈관 질환, 당뇨병 또는 비만증을 치료 또는 예방하거나 또는 포유류의 혈장 중의 스테롤의 농도를 저하시키는 방법이 또한 제공된다.

- <19> 작동 실시예에 제시된 것 이외에 또는 달리 지시되는 경우, 해당 성분들, 반응 조건 등의 양을 표현하기 위해 본 명세서 및 청구의 범위에 사용된 모든 숫자는 모든 경우에 있어 "약"이란 용어가 수식되는 것으로 인지해야 한다.
- <20> 발명의 상세한 설명
- <21> 한 양태에 있어서, 본 발명은 (a) 다음에 상세히 논의된 치환된 아제티딘은 스테롤 흡수 억제제 또는 치환된 β -락탐 스테롤 흡수 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제의 프로드럭 또는 이의 염 또는 용매화물의 프로드럭; 및 (b) 상기 스테롤 흡수 억제제(성분 (a))와는 상이한 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는 조성물, 약제학적 조성물, 치료학적 조합물, 키트(kit), 및 이를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.
- <22> 본 발명의 조성물 및 치료학적 조합물은 치료가 필요한 포유류에게, 혈관 질환, 예를 들어, 죽상경화증, 고지질혈증(고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 시토스테롤혈증이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다), 고혈압, 혈관 염증, 협심증, 심부전증 또는 뇌졸중(stroke) 뿐만 아니라 당뇨병 또는 비만증을 치료하고/하거나 혈장 중의 스테롤(들)의 수준을 저하시키는 데 치료학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있다. 당해 조성물 및 치료물은, 이들 화합물을 포유류 또는 사람 신체 중의 작용 부위, 예를 들어, 혈장, 간 또는 소장과 접촉시켜 주는 적합한 어떠한 수단에 의해서도 투여할 수 있다.
- <23> 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 혈관 질환, 비만증 또는 당뇨병을 치료하고/하거나 혈장 중의 스테롤의 수준을 저하시키는데 사용될 수 있는 "심혈관 제제"는 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신-II 수용체 길항제, 이뇨제, 아드레날린 작동성 차단제(베타-아드레날린 작동성 수용체 차단제 및 알파-아드레날린 작동성 수용체 차단제 포함), 아드레날린 작동성 자극제, 관상 혈관확장제, 혈압 강하제, 이뇨제, 항협심증제 및 이들의 조합물을 포함한 상이한 부류의 구성원이다. 본원에 사용된 바와 같은 "심혈관 제제"에는 HMG CoA 리덕타제 억제제가 포함되지 않는다. 상기 규정된 바와 같은 심혈관 제제는 다음에 논의된 스테롤 흡수 억제제와는 화학적 또는 구조적으로 상이한데, 예를 들어, 이들 제제는 하나 이상의 상이한 원자를 함유하고, 다음에 논의된 스테롤 흡수 억제제와는 상이한 원자 배열 또는 상이한 수의 하나 이상의 원자를 갖는다.
- <24> 유용한 "아드레날린 작동성 차단제"에는 β -수용체 억제제 및/또는 α -수용체 억제제인 화합물이 포함된다. β -수용체 억제제인 아드레날린 작동성 차단제에는 고혈압, 협심증, 및 심부전증에서 카테콜아민의 심혈관 효과를 길항시키는 부류의 약물이 포함된다. β -아드레날린 작동성 수용체 차단제에는 부놀롤 하이드로클로라이드(1(2H)-나프탈렌, 5-[3-(1,1-디메틸에틸)아미노]-2-하이드록시프로폭시]-3,4-디하이드로-하이드로클로라이드, CAS RN 31969-05-8; 이는 Parke-Davis로부터 취득될 수 있다); 아세부톨롤($\pm$ N-[3-아세틸-4-[2-하이드록시-3-[(1-메틸에틸)아미노]프로폭시]페닐]-부탄아מיד, 또는 ($\pm$)-3'-아세틸-4'-[2-하이드록시-3-(이소프로필아미노)프로폭시]부티르아닐리드); 아세부톨롤 하이드로클로라이드(예: N-[3-아세틸-4-[2-하이드록시-3-[1-메틸-에틸)아미노]프로폭시]페닐]-, 모노하이드로클로라이드, ($\pm$); 3'-아세틸-4'-[2-하이드록시-3-(이소프로필아미노)프로폭시]부티르아닐리드 모노하이드로클로라이드, 예를 들면, Wyeth-Ayerst로부터 입수 가능한 SECTRAL[®] 캡셀제); 알프레놀롤 하이드로클로라이드(2-프로판올, 1-[(1-메틸에틸)아미노]-3-[2-(2-프로페닐)페녹시]-, 하이드로클로라이드, CAS RN 13707-88-5(참조: 네덜란드 특허 제6,605,692호)); 아테놀롤(예: 벤젠아세트아מיד 4-[2'-하이드록시-3'-[(1-메틸에틸)아미노]프로폭시]-, 예를 들면, AstraZeneca로부터 입수 가능한 TENORMIN[®] 정맥내 주사제); 카르테올롤 하이드로클로라이드(예: 5-[3-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-2-하이드록시프로폭시]-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀리논 모노하이드로클로라이드, 예를 들면, Abbott로부터 입수 가능한 Cartrol[®] Filmtab[®] 정제); 셀리프롤롤 하이드로클로라이드(3-[3-아세틸-4-[3-(3-급-부틸아미노)-2-하이드록시프로폭시]페닐]-1,1-디에틸우레아 모노하이드로클로라이드, CAS RN 57470-78-7, 참조: 미국 특허 제4,034,009호); 세타몰롤 하이드로클로라이드(아세트아מיד, 2-[2-[3-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-2-하이드록시프로폭시]-페녹시]-N-메틸-, 모노하이드로클로라이드, CAS RN 77590-95-5, 참조: 미국 특허 제4,059,622호); 라베탈롤 하이드로클로라이드(예: 5-[1-하이드록시-2-[(1-메틸-3-페닐프로필)아미노]에틸]살리실아מיד 모노하이드로클로라이드, 예를 들면, Schering로부터 입수 가능한 NORMODYNE[®] 정제); 에스몰롤 하이드로클로라이드(($\pm$)-메틸 p-[2-하이드록시-3-(이소프로필아미노)프로폭시]하이드로신나메이트 하이드로클로라이드, 예를 들면, Baxter로부터 입수 가능한 BREVIBLOC[®] 주사제); 레보베탉솔롤 하이드로클로라이드(예: (S)-1-[p-[2-(사이클로프로필메톡시)에틸]페녹시]-3-(이소프로필아미노)-2-프로판올 하이드로클로라이드, 예를 들면, Alcon로부터 입수 가능한 BETAXON[™] 안과용

현탁제); 레보부놀롤 하이드로클로라이드(예: (-)-5-[3-(3급-부틸아미노)-2-하이드록시프로폭시]-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논 하이드로클로라이드, 예를 들면, Allergan로부터 입수 가능한 C CAP[®] 컴플라이언스 캡을 갖는 BETAGAN[®] Liquifilm[®]); 나돌롤(예: 1-(3급-부틸아미노)-3-[(5,6,7,8-테트라하이드로-시스-6,7-디하이드록시-1-나프틸)옥시]-2-프로판올, 예를 들면, Mylan로부터 입수 가능한 나돌롤 정제); 프락톨롤(아세트아미드, N-[4-[2-하이드록시-3-[1-메틸에틸]-아미노]프로폭시]페닐]-, CAS RN 6673-35-4, 참조: 미국 특허 제3,408,387호); 프로프라놀롤 하이드로클로라이드(1-(이소프로필아미노)-3-(1-나프틸옥시)-2-프로판올 하이드로클로라이드, CAS RN 318-98-9); 소탈롤 하이드로클로라이드(예: d,l-N-[4-[1-하이드록시-2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸]-페닐]메탄-설폰아미드 모노하이드로클로라이드, 예를 들면, Berlex로부터 입수 가능한 BETAPACE AF[™] 정제); 티몰롤(2-프로판올, 1-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-3-[[4-(4-모르폴리닐)-1,2,5-티아디아졸-3-일]옥시]-, 헤미하이드레이트, (S)-, CAS RN 91524-16-2); 티몰롤 말레에이트((S)-1-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-3-[[4-(4-모르폴리닐)-1,2,5-티아디아졸-3-일]옥시]-2-프로판올(Z)-2-부텐디오에이트 (1:1) 염, CAS RN 26921-17-5); 비소프롤롤(2-프로판올, 1-[4-[[2-(1-메틸에톡시)에톡시]메틸]페녹실]-3-[(1-메틸에틸)아미노]-, (±), CAS RN 66722-44-9); 비소프롤롤 푸마레이트(예: (±)-1-[4-[[2-(1-메틸에톡시)에톡시]메틸]페녹시]-3-[(1-메틸에틸)아미노]-2-프로판올 (E)-2-부텐디오에이트 (2:1)(염), 예를 들면, Lederle Consumer로부터 입수 가능한 ZEBETA[™] 정제); 네비발롤(2H-1-벤조피란-2-메탄올, α α'-[이미노비스(메틸렌)]비스[6-플루오로-3,4-디하이드로-, CAS RN 99200-09-6, 참조: 미국 특허 제4,654,362호); 시클로프로필 하이드로클로라이드(예: 2-프로판올, 1-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)에톡시]페녹시]-3-[1-메틸에틸]아미노]-, 하이드로클로라이드, A.A.S. RN 63686-79-3); 및 텍스프로프라놀롤 하이드로클로라이드(2-프로판올, 1-[1-메틸에틸]-아미노]-3-(1-나프탈레닐옥시)-하이드로클로라이드 CAS RN 13071-11-9); 디아세톨롤 하이드로클로라이드(아세트아미드, N-[3-아세틸-4-[2-하이드록시-3-[(1-메틸-에틸)아미노]프로폭시]페닐]-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 69796-04-9); 디레발롤 하이드로클로라이드(벤즈아미드, 2-하이드록시-5-[1-하이드록시-2-[1-메틸-3-페닐프로필]아미노]에틸]-, 모노하이드로클로라이드, CAS RN 75659-08-4); 엑사프롤롤 하이드로클로라이드(2-프로판올, 1-(2-사이클로헥실페녹시)-3-[(1-메틸에틸)아미노]-, 하이드로클로라이드 CAS RN 59333-90-3); 플레스톨롤 설페이트(벤조산, 2-플루오로-, 3-[[2-[아미노카보닐]아미노]-1-디메틸에틸]아미노]-2-하이드록시프로필 에스테르, (±)-설페이트 (1:1)(염), CAS RN 88844-73-9); 메탈롤 하이드로클로라이드(메탄설폰아미드, N-[4-[1-하이드록시-2-(메틸아미노)프로필]페닐]-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 7701-65-7); 메토프롤롤(2-프로판올, 1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-[1-메틸에틸]아미노]-, CAS RN 37350-58-6); 메토프롤롤 타르트레이트(예: 2-프로판올, 1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-[(1-메틸에틸)아미노]-, 예를 들면, Novartis로부터 입수 가능한 LOPRESSOR[®]); 과마톨롤 설페이트(카밤산, [2-[4-[2-하이드록시-3-[(1-메틸에틸)아미노]프로폭시]페닐]-에틸]-, 메틸 에스테르, (±)설페이트(염)(2:1), CAS RN 59954-01-7); 펜부톨롤 설페이트(2-프로판올, 1-(2-사이클로헥실페녹시)-3-[1,1-디메틸에틸]아미노]1,(S)-, 설페이트 (2:1)(염), CAS RN 38363-32-5); 프락톨롤(아세트아미드, N-[4-[2-하이드록시-3-[(1-메틸에틸)아미노]-프로폭시]페닐]-, CAS RN 6673-35-4); 티프레놀롤 하이드로클로라이드(프로판올, 1-[(1-메틸에틸)아미노]-3-[2-(메틸티오)-페녹시]-, 하이드로클로라이드, (±), CAS RN 39832-43-4); 톨라몰롤(벤즈아미드, 4-[2-[[2-하이드록시-3-(2-메틸페녹시)-프로필]아미노]에톡시]-, CAS RN 38103-61-6)이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

<25> α-수용체 억제제인 아드레날린 작동성 수용체는 내인성 카테콜아민에 의해 유도된 혈관수축을 차단시키는 작용을 한다. 이로써 말초 내성이 저하되어 평균 혈압을 강하시켜 준다. 이러한 효과 정도는 해당 길항제가 투여되는 시점에서의 교감신경계 톤(sympathetic tone)의 정도에 좌우된다.

<26> α-수용체 억제제로서 적합한 아드레날린 작동성 수용체에는 펜스피리드 하이드로클로라이드(본원에 참조문헌으로써 삽입된 미국 특허 제3,399,192호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다); 프로록산(CAS RN 33743-96-3); 알푸조신 하이드로클로라이드(CAS RN 81403-68-1); 및 상기 언급된 바와 같은 라베탈롤 하이드로클로라이드, 또는 이들의 조합물이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

<27> 본 발명에 사용될 수 있는 α 및 β-수용체 억제제 활성을 나타내는 아드레날린 작동성 차단제에는 브레틸륨 토실레이트(CAS RN 61-75-6); 디하이드로에르그타민 메실레이트(예: 에르고타민-3',6',18-트리온, 9',-10-디하이드로-12'-하이드록시-2'-메틸-5'-(페닐메틸)-, (5'(알파))-, 모노메탄설폰에이트, 예를 들면, Novartis로부터 입수 가능한 DHE 45[®] 주사제); 카르베디롤(예: (±)-1-(카르바졸-4-일옥시)-3-[[2-(o-메톡시페녹시)에틸]아미노]-2-프로판올, 예를 들면, SmithKline Beecham로부터 입수 가능한 COREG[®] 정제); 라베탈롤(예: 5-[1-하이드

록시-2-[(1-메틸-3-페닐프로필)아미노]에틸]살리실아미드 모노하이드로클로라이드, 예를 들면, Schering로부터 입수 가능한 NORMODYNE[®] 정제); 브레틸륨 토실레이트(벤젠메탄아민, 2-브로모-N-에틸-N,N-디메틸-, 4-메틸벤젠설포나산과의 염(1:1) CAS RN 61-75-6); 펜톨아민 메실레이트(페놀, 3-[[4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일]메틸](4-메틸페닐)아미노]-, 모노메탄설포네이트(염) CAS RN 65-28-1); 솔리페르틴 타르테이트(5H-1,3-디옥솔롤[4,5-f]인돌, 7-[2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]에틸]-, (2R,3R)-2,3-디하이드록시부탄디오에이트 (1:1) CAS RN 5591-43-5); 졸레르틴 하이드로클로라이드(피페라진, 1-페닐-4-[2-(1H-테트라졸-5-일)에틸]-, 모노하이드로클로라이드 (8Cl, 9Cl) CAS RN 7241-94-3)이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

<28>

혈관 질환은 고혈압에 의해 유발될 수 있거나 이에 의해 악화될 수 있다. 고혈압은 혈압이 지속적으로 높은 상태로 정의된다. 일반적으로, 성인은 수축기 혈압이 지속적으로 140mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90mmHg 이상인 경우에 고혈압인 것으로 분류된다. 심혈관 사망물에 대한 장기간의 위험 요인은 지속적인 혈압 증가와 직접적인 상관이 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 혈압 강하제의 적합한 예에는 알티아지드(2H-1,2,4-벤조티아디아진-7-설포아미드, 6-클로로-3,4-디하이드로-3-[(2-프로페닐티오)메틸]-, 1,1-디옥사이드 CAS RN 5588-16-9); 벤조티아지드(2H-1,2,4-벤조티아디아진-7-설포아미드, 6-클로로-3-[(페닐메틸)티오]메틸]-, 1,1-디옥사이드 CAS RN 91-33-8); 캅토프릴(L-프롤린, 1-[(2S)-3-머캅토-2-메틸-1-옥소프로필]- CAS RN 62571-86-2); 카르베딜롤(2-프로판올, 1-(9H-카르바졸-4-일옥시)-3-[[2-(2-메톡시페녹시)에틸]아미노]- CAS RN 72956-09-3), 클로르티아지드(나트륨 2-프로판올, 1-(9H-카르바졸-4-일옥시)-3-[[2-(2-메톡시페녹시)에틸]아미노]- CAS RN 72956-09-3); 클로니딘 하이드로클로라이드(1H-이미다졸-2-아민, N-(2,6-디클로로페닐)-4,5-디하이드로-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 4205-91-8); 사이클로티아지드(2H-1,2,4-벤조티아디아진-7-설포아미드-, 3-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일-6-클로로-3,4-디하이드로-, 1,1-디옥사이드, CAS RN 2259-96-3); 텔라프릴 하이드로클로라이드(2H-1,2,4-벤조티아디아진-7-설포아미드, 3-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일-6-클로로-3,4-디하이드로-, 1,1-디옥사이드, CAS RN 2259-96-3); 델레발롤 하이드로클로라이드(2H-1,2,4-벤조티아디아진-7-설포아미드, 3-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일-6-클로로-3,4-디하이드로-, 1,1-디옥사이드, CAS RN 2259-96-3); 텔라프릴 하이드로클로라이드(글리신, N-[(1S)-1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]-L-알라닌-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 83435-67-0); 독사조신 메실레이트(피페라진, 1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-[(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)카보닐]-, 모노메탄설포네이트 CAS RN 77883-43-3); 포시노프릴 나트륨(L-프롤린, 4-사이클로헥실-1-[(R)-[(1S)-2-메틸-1-(1-옥소프로폭시)프로폭스]; 모엑시프릴 하이드로클로라이드(3-이소퀴놀린카복실산, 1-[(2S)-2-[(1S)-1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-, 모노하이드로클로라이드, (3S)- CAS RN 82586-52-5); 모나테필 말레에이트(1-피페라진부탄아미드, N-(6,11-디하이드로디벤조(b,e)티에핀-11-일)-4-(4-플루오로페닐)-, (±)-, (Z)-2-부텐디오에이트 (1:1) (±)-N-(6,11-디하이드로디벤조(b,e)티에핀-11-일)-4-(p-플루오로페닐)-1-피페라진부탄아미드 말레에이트 (1:1) CAS RN 132046-06-1); 메토프롤롤 석시네이트(부탄디오산, 1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-[(1-메틸에틸)아미노]-2-프로판올과의 화합물 (1:2) CAS RN 98418-47-4); 구안파신 하이드로클로라이드(벤젠아세트아미드, N-(아미노이미도메틸)-2,6-디하이드로-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 29110-48-3); 메틸도파(L-티로신, 3-하이드록시-알파-메틸- CAS RN 555-30-6); 퀴나프릴라트(3-이소퀴놀린카복실산, 2-[(2S)-2-[(1S)-1-카복시-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로-, (3S)- CAS RN 82768-85-2); 퀴나프릴 하이드로클로라이드(3-이소퀴놀린카복실산, 2-[(2S)-2-[(1S)-1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로-, 모노하이드로클로라이드, (3S)- CAS RN 82586-55-8); 프리미돌롤(2,4(1H,3H)-피리미딘디온, 1-[2-[[2-하이드록시-3-(2-메틸페녹시)프로필]아미노]에틸]-5-메틸- CAS RN 67227-55-8); 프라조신 하이드로클로라이드(피페라진, 1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-(2-푸라닐카보닐)-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 19237-84-4); 펠란세린 하이드로클로라이드(2,4(1H,3H)-퀴나졸린디온, 3-[3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로필]-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 42877-18-9); 페녹시벤자민 하이드로클로라이드(벤젠메탄아민, N-(2-클로로에틸)-N-(1-메틸-2-페녹시에틸)-, 하이드로클로라이드 CAS RN 63-92-3); 칸데사르탄 실렉세틸(1H-벤즈이미다졸-7-카복실산, 2-에톡시-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)[1,1'-비페닐]-4-일]메틸]-, 1-[[[사이클로헥실옥시]카보닐]옥시]에틸 에스테르 CAS RN 145040-37-5); 텔미사르탄(1,1'-비페닐)-2-카복실산, 4'-[(1,4'-디메틸-2'-프로필[2,6'-비-1H-벤즈이미다졸]-1'-일)메틸]- CAS RN 144701-48-4); 칸데사르탄(1H-벤즈이미다졸-7-카복실산, 2-에톡시-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)[1,1'-비페닐]-4-일]메틸]- CAS RN 139481-59-7); 암로디핀 베실레이트(3,5-피리딘디카복실산, 2-[(2-아미노에톡시)메틸]-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸-, 3-에틸 5-메틸 에스테르, 모노벤젠설포네이트 CAS RN 111470-99-6); 암로디핀 말레에이트(3,5-피리딘디카복실산, 2-[(2-아미노에톡시)메틸]-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸-, 3-에틸 5-메틸 에스테르, (2Z)-2-부텐디오에이트 (1:1) CAS RN 88150-47-

4); 테라조신 하이드로클로라이드(피페라진, 1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-[(테트라하이드로-2-푸라닐)카보닐]-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 63074-08-8); 베반톨롤 하이드로클로라이드(2-프로판올, 1-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]아미노]-3-(3-메틸페녹시)-, 하이드로클로라이드 CAS RN 42864-78-8); 라미프릴(사이클로펜타[b]피롤-2-카복실산, 1-[(2S)-2-[[1-(1S)-1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]옥타하이드로-, (2S,3aS,6aS)- CAS RN 87333-19-5)이 포함된다.

<29>

안지오텐신 시스템 억제제는 안지오텐신 II의 기능, 합성 또는 이화 작용을 방해하는 제제이다. 본 발명에 사용될 수 있는 이들 제제에는 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 길항제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 II의 이화 작용을 활성화시키는 제제, 및 궁극적으로 안지오텐신 II가 유도되는 안지오텐신 I의 합성을 방지시키는 제제가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 레닌-안지오텐신 시스템은 혈류역학, 및 물과 전해질 발란스의 조절에 관여한다. 혈액 용량, 신장 프로퓨전(renal perfusion), 또는 혈장 중의 Na^+ 농도를 저하시키는 인자는 상기 시스템을 활성화시키는 경향이 있는 반면, 이들 파라미터를 증가시키는 인자는 이의 기능을 억제시키는 경향이 있다. 안지오텐신 I 및 안지오텐신 II는 효소적 레닌-안지오텐신 경로에 의해 합성된다. 이러한 합성 과정은 상기 효소 레닌이 혈장 중의 슈도글로불린(pseudoglobulin)인 안지오텐시노겐 상에서 작용하여 세카펜티드 안지오텐신 I을 생성시킬 때 개시된다. 안지오텐신 I은 안지오텐신-전환 효소(ACE)에 의해 안지오텐신 II로 전환된다. 후자는 각종 포유류 중에서 몇 가지 형태의 고혈압의 원인이 되는 유발제로서 밀접한 영향을 미치고 있는 활성 승압제 물질이다.

<30>

"안지오텐신 II 수용체 길항제"는 안지오텐신 II 수용체와 결합하여 이의 활성을 방해함으로써 안지오텐신 II의 활성을 방해하는 화합물이다. 본 발명에 사용될 수 있는 널리 공지된 안지오텐신 II 수용체 길항제에는 펩티드 화합물 및 비-펩티드 화합물이 포함된다. 안지오텐신 II 수용체 길항제의 비-제한적 예에는 다음이 포함된다: 칸데사르탄 실렉세틸(1H-벤즈이미다졸-7-카복실산, 2-에톡시-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)[1,1'-비페닐]-4-일]메틸-, 1-[[[(사이클로헥실옥시)카보닐]옥시]에틸 에스테르] CAS RN 145040-37-5); 텔미사르탄([1,1'-비페닐]-2-카복실산, 4'-[(1,4'-디메틸-2'-프로필[2,6'-비-1H-벤즈이미다졸]-1'-일)메틸]- CAS RN 144701-48-4); 칸데사르탄(1H-벤즈이미다졸-7-카복실산, 2-에톡시-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)[1,1'-비페닐]-4-일]메틸- CAS RN 139481-59-7); 로사르탄 칼륨(1H-이미다졸-5-메탄올, 2-부틸-4-클로로-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)[1,1'-비페닐]-4-일]메틸]-, 모노칼륨 이르베사탄 1,3-디아자스피로[4.4]논-1-엔-4-온, 2-부틸-3-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)[1,1'-비페닐]-4-일]메틸]- CAS RN 138402-11-6).

<31>

"안지오텐신-전환 효소(ACE)"는 안지오텐신 I을 안지오텐신 II로 전환시키는 것을 촉매하는 효소이다. 본 발명에 사용될 수 있는 ACE 억제제에는 ACE의 활성을 억제함으로써 승압제 물질 안지오텐신 II의 형성을 감소시키거나 없앴으로써 레닌-안지오텐신 시스템에 개입하는 ACE에 대한 항체, 아미노산 및 이의 유도체, 및 펩티드(디 및 트리 펩티드 포함)가 포함된다. ACE 억제제는 고혈압, 울혈성 심부전증, 심근 경색증 및 신장 질병을 치료하기 위해 의학적으로 사용되어 왔다. 적합한 ACE 억제제에는 벤나제프릴 하이드로클로라이드(예: 3-[[1-(에톡시카보닐)-3-페닐-(1S)-프로필]아미노]-2,3,4,5-테트라하이드로-2-옥소-1H-1-(3S)-벤자제핀-1-아세트산 모노하이드로클로라이드, 예를 들면, Novartis로부터 입수 가능한 LOTREL[®] 캡슐제); 캅토프릴(예: 1-[(2S)-3-머캅토-2-메틸프로피오닐]-L-프롤린, 예를 들면, Mylan로부터 입수 가능한 CAPTOPRIL 정제); 포시노프릴(예: L-프롤린, 4-사이클로헥실-1-[[[2-메틸-1-(1-옥소프로폭시)프로폭시](4-페닐부틸)포스포닐]아세틸]-, 나트륨 염, 트랜스-, 예를 들면, Bristol-Myers Squibb로부터 입수 가능한 MONOPRIL[®] 정제); 모엑시프릴 하이드로클로라이드(예: [3S-[2[R*(R*)],3R*]]-2-[2-[[1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-3-이소퀴놀린카복실산, 모노하이드로클로라이드, 예를 들면, Schwarz로부터 입수 가능한 UNIRETIC[®] 정제); 페린도프릴 에르부민(예: (2S,3aS,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-카복시부틸]알라닐]헥사하이드로-2-인돌린카복실산, 1-에틸 에스테르, 3급-부틸아민과의 화합물 (1:1), 예를 들면, Solvay로부터 입수 가능한 ACEON[®] 정제); 퀴나프릴(예: [3S-[2[R*(R*)],3R*]]-2-[2-[[1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로-3-이소퀴놀린카복실산, 모노하이드로클로라이드, 예를 들면, Parke-Davis로부터 입수 가능한 ACCURETIC[®] 정제); 라미프릴(예: 2-아자-바이사이클로[3.3.0]옥탄-3-카복실산 유도체, 예를 들면, Monarch로부터 입수 가능한 ALTACE[®] 캡슐제); 에날라프릴 말레이이트(예: (S)-1-[N-[1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]-L-알라닐]-L-프롤린, (Z)-2-부텐디옥사이드 염 (1:1), 예를 들면, Merck로부터 입수 가능한 VASOTEC[®] 정제); 리시노프릴(예: (S)-1-[N-2-(1-카복시-3-페닐프로필)-L-리실]-L-프롤린 디하이드레이트, 예를 들면,

Merck로부터 입수 가능한 PRINZIDE[®] 정제); 텔라프릴(이는 미국 특허 제4,385,051호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 및 스피라프릴(이는 미국 특허 제4,470,972호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 베나제프릴라트(1H-1-벤자제핀-1-아세트산, 3-[[[(1S)-1-카복시-3-페닐프로필]아미노]-2,3,4,5-테트라하이드로-2-옥소-, (3S)- CAS RN 86541-78-8); 텔라프릴 하이드로클로라이드(글리신, N-[(1S)-1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]-L-알라닌-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 83435-67-0); 포시노프릴 나트륨(L-프롤린, 4-사이클로헥실-1-[[[(R)-[(1S)-2-메틸-1-(1-옥소프로폭시)프로폭시](4-페닐부틸)포스포닐]아세틸]-, 나트륨 염, (4S)- CAS RN 88889-14-9); 리벤자프릴(1H-1-벤자제핀-1-아세트산, 3-[[[(1S)-5-아미노-1-카복시펜틸]아미노]-2,3,4,5-테트라하이드로-2-옥소-, (3S)- CAS RN 109214-55-3); 펜토프릴(1H-인돌-1-펜타노산, 2-카복시-2,3-디하이드로-알파, 감마-디메틸-델타-옥소-, 알파-에틸 에스테르, (알파 R, 감마 R, 2S)- CAS RN 82924-03-6); 페린도프릴(1H-인돌-2-카복실산, 1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(에톡시카보닐)부틸]아미노]-1-옥소프로필]옥타하이드로-, (2S,3aS,7aS)- CAS RN 82834-16-0); 퀴나프릴 하이드로클로라이드(3-이소퀴놀린카복실산, 2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로-, 모노하이드로클로라이드, (3S)- CAS RN 82586-55-8); 퀴나프릴라트(3-이소퀴놀린카복실산, 2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-카복시-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로-, (3S)- CAS RN 82768-85-2); 스피라프릴 하이드로클로라이드(1,4-디티아-7-아자스피로[4.4]노난-8-카복실산, 7-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(에톡시카보닐)-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-, 모노하이드로클로라이드, (8S)- CAS RN 94841-17-5); 스피라프릴라트(1,4-디티아-7-아자스피로[4.4]노난-8-카복실산, 7-[(2S)-2-[[[(1S)-1-카복시-3-페닐프로필]아미노]-1-옥소프로필]-, (8S)- CAS RN 83602-05-5); 테프로티드(브라디키닌 효능화제 BPP9a CAS RN 35115-60-7); 리시노프릴(L-프롤린, N2-[(1S)-1-카복시-3-페닐프로필]-L-리실- CAS RN 76547-98-3); 조페노프릴(L-프롤린, 1-[(2S)-3-벤조일티오]-2-메틸-1-옥소프로필]-4-(페닐티오)-, 칼슘 염 (2:1), (4S)- CAS RN 81938-43-4)이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

<32>

"칼슘 채널 차단제"는 고혈압, 협심증, 및 심부전증과 같은 몇몇 심혈관 장애를 포함한 각종 질병을 제어하는데 있어서 중요한 치료학적 가치를 지닌 화학적으로 다양한 부류의 화합물이다[참조: Fleckenstein, Cir. Res. V. 52 (suppl.1), p.13-16 (1983); Fleckenstein, Experimental Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, New York (1983); McCall, D., Curr. Pract Cardiol., v. 10, p.1-11 (1985); 이들 각각이 본원에 참조문헌으로써 삽입되어 있다]. 칼슘 채널 차단제는 세포성 칼슘 채널을 조절함으로써 칼슘이 세포 내로 유입되는 것을 방지하거나 이를 느리게 하는 이종(heterogeneous) 그룹의 약물이다[참조: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, Eaton, PA, p.963 (1995); 본원에 참조문헌으로써 삽입되어 있다]. 본 발명에 유용한 칼슘 채널 차단제에는 암로디핀의 베실레이트 염(예: 3-에틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸-3,5-피리딘디카복실레이트 벤젠설포네이트, 예를 들면, Pfizer로부터 입수 가능한 NORVASC[®]); 클렌티아젠 말레이트(1,5-벤조티아제핀-4(5H)-온, 3-(아세틸옥시)-8-클로로-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디하이드로-2-(4-메톡시페닐)-(2S-시스)-, (Z)-2-부텐디옥사이드 (1:1), 미국 특허 제4,567,195호 참조); 이소라디핀(3,5-피리딘디카복실산, 4-(4-벤조푸라자닐)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-, 메틸 1-메틸에틸 에스테르, (+)-4-(4-벤조푸라자닐)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-3,5-피리딘디카복실레이트, 참조: 미국 특허 제4,466,972호); 니모디핀(예: 이소프로필 (2-메톡시에틸)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)-3,5-피리딘-디카복실레이트, 예를 들면, Bayer로부터 입수 가능한 NIMOTOP[®]); 펠로디핀(예: 에틸 메틸 4-(2,3-디클로로페닐)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-3,5-피리딘디카복실레이트, 예를 들면, AstraZeneca LP로부터 입수 가능한 PLENDIL[®] 연장-방출형 정제); 닐바디핀(3,5-피리딘디카복실산, 2-시아노-1,4-디하이드로-6-메틸-4-(3-니트로페닐)-, 3-메틸 5-(1-메틸에틸)에스테르, 참조: 미국 특허 제3,799,934호); 니페디핀(예: 3,5-피리딘디카복실산, 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(2-니트로페닐)-, 디메틸 에스테르, 예를 들면, Pfizer로부터 입수 가능한 PROCARDIA XL[®] 연장-방출형 정제); 딜티아젠 하이드로클로라이드(예: 1,5-벤조티아제핀-4(5H)-온, 3-(아세틸옥시)-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디하이드로-2-(4-메톡시페닐)-, 모노하이드로클로라이드, (+)-시스, 예를 들면, Forest로부터 입수 가능한 TIZAC[®] 캡셀제); 베라파밀 하이드로클로라이드(예: 벤젠아세트로니트릴, (알파)-[[3-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로필]-3,4-디메톡시-(알파)-(1-메틸에틸) 하이드로클로라이드, 예를 들면, Knoll Labs로부터 입수 가능한 ISOPTIN[®] SR 정제); 텔루디핀 하이드로클로라이드(3,5-피리딘디카복실산, 2-[(디메틸아미노)메틸]-4-[2-[(1E)-3-(1,1-디메틸에톡시)-3-옥소-1-프로페닐]페닐]-1,4-디하이드로-6-메틸-, 디에틸 에스테르, 모노 하이드로클로라이드, CAS RN 108700-03-4); 벨포스틸(포스포산, [2-(2-페녹시에틸)-1,3-프로판디일]비스-, 테트라부틸 에스테르 CAS RN 103486-79-

9); 포스테딜(포스폰산, [[4-(2-벤조티아졸릴)페닐]메틸-, 디에틸 에스테르 CAS RN 75889-62-2)이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

<33>

"항협심증제"로서 작용하기도 하는 본 발명의 심혈관 제제가 본 발명에 유용하다. 협심증에는 심근 산소 이용 가능한 양이 심근 산소 요구량을 충족시키기에 불충분한 경우에 발생하는 증상이 포함된다. 이들 제제의 비-제한적 예에는 다음이 포함된다: 라놀라진 하이드로클로라이드(1-피페라진아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-4-[2-하이드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-, 디하이드로클로라이드 CAS RN 95635-56-6); 베타솔롤 하이드로클로라이드(2-프로판올, 1-[4-[2-(사이클로프로필메톡시)에틸]페녹시]-3-[(1-메틸에틸)아미노]-, 하이드로클로라이드 CAS RN 63659-19-8); 부토프로진 하이드로클로라이드(메탄올, [4-[3(디부틸아미노)프로폭시]페닐](2-에틸-3-인돌리지닐)-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 62134-34-3); 시네파제트 말레에이트(1-피페라진아세트산, 4-[1-옥소-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-프로페닐]-, 에틸 에스테르, (2Z)-2-부텐디오에이트 (1:1) CAS RN 50679-07-7); 토시펜(벤젠설포아미드, 4-메틸-N-[[[(1S)-1-메틸-2-페닐에틸]아미노]카보닐]- CAS RN 32295-18-4); 베라파밀 하이드로클로라이드(벤젠아세토니트릴, 알파-[3-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로필]-3,4-디메톡시-알파-(1-메틸에틸)-, 모노하이드로클로라이드 CAS RN 152-11-4); 몰시도민(1,2,3-옥사디아졸류, 5-[(에톡시카보닐)아미노]-3-(4-모르폴리닐)-, 내부 염 CAS RN 25717-80-0); 라놀라진 하이드로클로라이드(1-피페라진아세트아미드, N-(2,6-디메틸페닐)-4-[2-하이드록시-3-(2-메톡시페녹시)프로필]-, 디하이드로클로라이드 CAS RN 95635-56-6); 토시펜(벤젠설포아미드, 4-메틸-N-[[[(1S)-1-메틸-2-페닐에틸]아미노]카보닐]- CAS RN 32295-18-4).

<34>

"관상 혈관확장제"는 심장에 대한 산소 공급을 증가시킴으로써 앵기나 시스템(angina system)을 저하시키는 작용을 할 수 있다. 본 발명에 유용한 관상 혈관확장제에는 딜티아젠티 하이드로클로라이드(예: 1,5-벤조티아제핀-4(5H)-온, 3-(아세틸옥시)-5[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디하이드로-2(4-메톡시페닐)-, 모노하이드로클로라이드, (+)-시스, 예를 들면, Forest로부터 입수 가능한 TIZAC[®] 캡슐제); 이소소르비드 디니트레이트(예: 1,4:3,6-디안하이드로-D-글루시톨 2,5-디니트레이트, 예를 들면, Wyeth-Ayerst로부터 입수 가능한 ISORDIL[®] TITRADOSE[®] 정제); 소소르비드 모노니트레이트(예: 1,4:3,6-디안하이드로-D-글루시톨, 5-니트레이트, 유기 니트레이트, 예를 들면, Wyeth-Ayerst로부터 입수 가능한 Isomo[®] 정제); 니트로글리세린(예: 2,3-프로판 트리올 트리니트레이트, 예를 들면, Parke-Davis로부터 입수 가능한 NITROSTAT[®] 정제); 베라파밀 하이드로클로라이드(벤젠아세토니트릴, (±)-(알파)-[3-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로필]-3,4-디메톡시-(알파)-(1-메틸에틸) 하이드로클로라이드, 예를 들면, Searle로부터 입수 가능한 COVERA HS[®] 연장-방출형 정제); 크로모나르(이는 미국 특허 제 3,282,938호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 클로니테이트(Annalen 1870 155); 드로프레닐아민(이는 독일 특허 제2,521,113호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 리도플라진(이는 미국 특허 제3,267,104호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 프레닐아민(이는 미국 특허 제3,152,173호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 프로파틸 니트레이트(이는 프랑스 특허 제1,103,113호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 미오플라진 하이드로클로라이드(1-피페라진아세트아미드, 3-(아미노카보닐)-4-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-N-(2,6-디클로로페닐)-, 디하이드로클로라이드 CAS RN 83898-67-3); 믹시딘(벤젠에탄아민, 3,4-디하이드록시-N-(1-메틸-2-피롤리디닐렌)-피롤리딘, 2-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]이미노]-1-메틸-1-메틸-2-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]이미노]피롤리딘 CAS RN 27737-38-8); 몰시도민(1,2,3-옥사디아졸류, 5-[(에톡시카보닐)아미노]-3-(4-모르폴리닐)-, 내부 염 CAS RN 25717-80-0); 이소소르비드 모노니트레이트(D-글루시톨, 1,4:3,6-디안하이드로-, 5-니트레이트 CAS RN 16051-77-7); 에리트릴 테트라니트레이트(1,2,3,4-부탄테트올, 테트라니트레이트, (2R,3S)-rel-CAS RN 7297-25-8); 클로니테이트(1,2-프로판디올, 3-클로로-, 디니트레이트(7C1, 8C1, 9C1) CAS RN 2612-33-1); 디피리다몰 에탄올(2,2',2'',2'''-[4,8-디-1-피페리디닐피리미도[5,4-d]피리미딘-2,6-디일]디니트릴로)테트라키스- CAS RN 58-32-2); 니코란딜(CAS RN 65141-46-03-); 피리딘카복사아미드(N-[2-(니트로옥시)에틸]- ;니솔디핀(3,5-피리딘디카복실산, 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(2-니트로페닐)-, 메틸 2-메틸프로필 에스테르 CAS RN 63675-72-9); 니페디핀(3,5-피리딘디카복실산, 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(2-니트로페닐)-, 디메틸 에스테르 CAS RN 21829-25-4); 퍼렉실린 말레에이트(피페리딘, 2-(2,2-디사이클로헥실에틸)-, (2Z)-2-부텐디오에이트 (1:1) CAS RN 6724-53-4); 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드(2-프로판올, 1-[(1-메틸에틸)아미노]-3-[2-(2-프로페닐옥시)페녹시]-, 하이드로클로라이드 CAS RN 6452-73-9); 펜트리니트롤(1,3-프로판디올, 2,2-비스[(니트로옥시)메틸]-, 모노니트레이트(에스테르) CAS RN 1607-17-6); 베라파밀(벤젠아세토니트릴, 알파-[3-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로필]-3,4-디메톡시-알파-(1-메틸에틸)- CAS RN 52-53-9)이 포함되지만, 이에 제한되지 않는

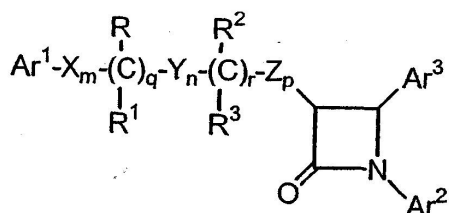
다.

- <35> "이노제"란 용어에는 용질(주로 NaCl)과 물의 배출을 증가시키는 화합물이 포함된다. 일반적으로, 이노제 요법의 주요 목적은 혈압을 강하시키거나 또는 과량의 간질성 유체(부종)를 체 내로부터 제거하기 위해 세포의 유체 용량을 감소시키는 것이다. 본 발명의 범위 내에서 사용될 수 있는 이노제의 비-제한적 예에는 알티아지드(이는 영국 특허 제902,658호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 벤즈티아지드(이는 미국 특허 제3,108,097호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 부티아지드(이는 영국 특허 제861,367호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 클로로티아지드(이는 미국 특허 제2,809,194호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다); 스피로놀락톤(CAS 번호 52-01-7); 및 트리암테렌(CAS 번호 396-01-0)이 포함된다.
- <36> 본 발명에서 심혈관 제제로서 유용한 "아드레날린 작동성 자극제"에는 구안파신 하이드로클로라이드(예: N-아미디노-2-(2,6-디클로로페닐)아세트아미드 하이드로클로라이드, 예를 들면, Robins로부터 입수 가능한 TENEX[®] 정제); 하이드로클로로티아지드(예: 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1,2,4-벤조티아디아진-7-설폰아미드 1,1-디옥사이드)와 조합된 메틸도파-하이드로클로로티아지드(예: 레보-3-(3,4-디하이드록시페닐)-2-메틸알라닌)(예를 들어, Merck로부터 입수 가능한 ALDORIL[®] 정제로서의 조합물); 메틸도파-클로로티아지드(예: 6-클로로-2H-1,2,4-벤조티아디아진-7-설폰아미드 1,1-디옥사이드 및 상기 언급된 바와 같은 메틸도파, 예를 들면, Merck로부터 입수 가능한 ALDOCLOR[®] 정제); 클로니딘 하이드로클로라이드(예: 2-(2,6-디클로로페닐아미노)-2-이미다졸린 하이드로클로라이드 및 클로르탈리돈(예: 2-클로로-5-(1-하이드록시-3-옥소-1-이소인돌리닐)벤젠설폰아미드), 예를 들면, Boehringer Ingelheim로부터 입수 가능한 COMBIPRES[®] 정제); 클로니딘 하이드로클로라이드(예: 2-(2,6-디클로로페닐아미노)-2-이미다졸린 하이드로클로라이드, 예를 들면, Boehringer Ingelheim으로부터 입수 가능한 CATAPRES[®] 정제); 클로니딘(1H-이미다졸-2-아민, N-(2,6-디클로로페닐)-4,5-디하이드로- CAS RN 4205-90-7)이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.
- <37> 일반적으로, 상기 언급된 제제 또는 약제의 총 투여량은 1 내지 3,000mg/일, 바람직하게는 약 1 내지 1,000mg/일, 보다 바람직하게는 약 1 내지 200mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <38> 혈관 질환을 치료하는데 유용한 심혈관 제제는 상기 명시된 질환을 치료하는데 치료학적으로 유효한 양으로 투여하는데, 예를 들면, 1일 용량은 바람직하게는 약 1 내지 약 3000mg, 보다 바람직하게는 약 5 내지 약 200mg의 범위일 수 있는데, 이를 단일 용량으로 투여하거나 2 내지 4회분으로 나누어 투여한다. 그러나, 정확한 용량은 담당의에 의해 결정되며, 이는 투여된 화합물의 효능, 환자의 연령, 체중, 상태 및 반응에 좌우된다.
- <39> "치료학적 유효량"이란 용어는 치료받고자 하는 질환 또는 질병 증상을 완화시키고, 상기 질환(예를 들면, 상기 논의된 바와 같은 혈관 질환)을 예방하고, 이의 진행을 느리게 하거나 중지시키는 것을 포함하는, 투여자(예: 연구자, 의사 또는 수의사)가 추구하는 특정 조직, 시스템, 동물 또는 포유류의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발시킬, 당해 조성물의 치료학적 제제의 양, 예를 들면, 심혈관 제제, 스테롤 흡수 억제제, 및 다음에 기재된 기타 약리학적 또는 치료학적 제제의 양을 의미한다.
- <40> 본원에 사용된 바와 같은 "조합 치료법" 또는 "치료학적 조합물"은 혈관 질환, 예를 들어, 고지질혈증(예: 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증 또는 시토스테롤혈증), 뇌졸중, 당뇨병, 비만증을 예방 또는 치료하고/하거나 혈장 중의 스테롤의 수준을 저하시키기 위해, 둘 이상의 상이한 치료학적 제제, 예를 들면, 심혈관 제제와 스테롤 흡수 억제제를 투여하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 "혈관"은 심혈관, 뇌혈관 및 이들의 조합을 포함한다. 이러한 투여에는 이들 치료학적 제제를 실질적으로 동시 방식으로, 예를 들면, 고정된 비의 활성 성분을 갖는 단일 정제 또는 캡슐제로 함께 투여하거나, 또는 각각의 치료학적 제제에 대한 별개의 다중 캡슐제로 함께 투여하는 것이 포함된다. 또한, 이러한 투여에는 각 유형의 치료학적 제제를 순차적인 방식으로 사용하는 것이 포함된다. 어느 경우에서든, 조합 치료법을 이용하는 치료는 혈관 질환 및 상기 언급된 바와 같은 기타 질환을 치료하는데 유리한 결과를 제공해줄 것이다. 본원에 논의된 조합 치료법의 잠재적인 이점은 혈관 질환을 치료하는데 유효한 치료학적 화합물의 총 량 또는 개개의 치료학적 화합물의 요구량을 감소시킬 수 있다는 것이다. 치료학적 제제의 조합물을 사용함으로써, 개개 화합물의 부작용이 단일 치료법과 비교해서 감소될 수 있기 때문에, 환자의 승낙을 얻기가 쉽다. 또한, 치료학적 제제는 광범위한 보충 효과 또는 상보적 작용 양식을 제공하도록 선택될 수 있다.
- <41> 상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 조성물, 약제학적 조성물 및 치료학적 조합물은 다음에 상세히 논의된 치환

된 아제티딘은 스테롤 흡수 억제제 또는 치환된 β -락탐 스테롤 흡수 억제제와 같은 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "스테롤 흡수 억제제"는 포유류 또는 사람에게 치료학적으로 유효한(스테롤 흡수를 억제시키는) 양으로 투여되는 경우, 하나 이상의 스테롤[콜레스테롤, 피토스테롤(예: 시토스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤 및 아베노스테롤), 5 α -스타놀(예: 콜레스타놀, 5 α -캄페스타놀, 5 α -시토스타놀) 및 이들의 혼합물이 포함하지만, 이에 제한되지 않는다]의 흡수를 억제시킬 수 있는 화합물을 의미한다.

<42> 바람직한 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 화합물의 이성체, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 이성체의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 I의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 I의 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

<43> [화학식 I]



<44>

<45> 상기식에서,

<46> Ar¹ 및 Ar²는 아릴 및 R⁴-치환된 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<47> Ar³은 아릴 또는 R⁵-치환된 아릴이고;

<48> X, Y 및 Z는 -CH₂-, -CH(저급 알킬)- 및 -C(디-저급 알킬)-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<49> R 및 R²는 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ 및 -O(CO)NR⁶R⁷로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<50> R¹ 및 R³은 수소, 저급 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<51> q는 0 또는 1이며;

<52> r는 0 또는 1이고;

<53> m, n 및 p는 0, 1, 2, 3 또는 4 중에서 독립적으로 선택되는데, 단 q 및 r 중의 하나 이상은 1이고, m, n, p, q 및 r의 합은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며; p가 0이고 r이 1이면, m, q 및 n의 합은 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

<54> R⁴는 저급 알킬, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(저급 알킬렌)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CN, -NO₂ 및 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이고;

<55> R⁵는 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(저급 알킬렌)COOR⁶ 및 -CH=CH-COOR⁶로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이며;

<56> R⁶, R⁷ 및 R⁸은 수소, 저급 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<57> R⁹는 저급 알킬, 아릴 또는 아릴-치환된 저급 알킬이다.

<58> 바람직하게는, R⁴는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 치환체이고, R⁵는 바람직하게는 1 내지 3개의 독립적으로

선택된 치환체이다.

- <59> 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬" 또는 "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬을 의미하고, "알콕시"는 유사하게, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 그룹을 지칭한다. 적합한 저급 알킬 그룹의 비-제한적 예로는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 그룹이 있다.
- <60> "알케닐"은 공액되거나 공액되지 않은, 쇠 내에 하나 이상의 이중 결합을 갖는 탄소 직쇄 또는 측쇄를 의미한다. 유사하게, "알키닐"은 쇠 내에 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 탄소 직쇄 또는 측쇄를 의미한다. 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쇠가 2개의 기타 변수와 결합하여 2가인 경우에는, 용어 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌이 사용된다.
- <61> "사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 6의 포화 탄소 환을 의미하는 반면, "사이클로알킬렌"은 상응하는 2가 환을 지칭하는데, 기타 그룹에 대한 부착점에는 모든 위치 이성체가 포함된다.
- <62> "할로게노"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 라디칼을 지칭한다.
- <63> "아릴"은 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라하이드로나프틸 또는 인다닐을 의미한다.
- <64> "페닐렌"은 오르토, 메타 및 파라-치환을 포함한 2가 페닐 그룹을 의미한다.
- <65> 예를 들어, R , R^1 , R^2 및 R^3 가 치환체 그룹 중에서 독립적으로 선택된다고 언급한 내용은 R , R^1 , R^2 및 R^3 가 독립적으로 선택된다는 것을 의미할 뿐만 아니라 R , R^1 , R^2 및 R^3 변수가 분자 내에 1회 이상 존재하는데, 이때마다 독립적으로 선택된다는 것을 의미한다(예를 들어, R 이 $-OR^6$ 이고 R^6 가 수소인 경우, R^2 은 $-OR^6$ 이고 R^6 가 저급 알킬일 수 있다). 당업자는 치환체(들)의 크기와 종류가, 존재할 수 있는 치환체의 수에 영향을 받을 것이라는 것을 인식할 것이다.
- <66> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가지므로, 화학식 I 내지 XI의 화합물의 에난티오머, 입체 이성체, 로타머(rotamer), 호변이성체, 라세메이트를 포함한 모든 이성체(존재하는 경우)가 본 발명의 일부로서 고려된다. 본 발명은 순수한 형태의 d 및 l 이성체와 혼합물 형태(라세믹 혼합물 포함) 모두를 포함한다. 이성체는 광학적으로 순수하거나 광학적으로 풍부한 출발 물질을 반응시키거나 또는 화학식 I 내지 XI의 화합물의 이성체를 분리시킴으로써, 통상적인 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 이성체는 또한, 예를 들어, 이중 결합이 존재하는 경우에는, 기하 이성체를 포함할 수도 있다.
- <67> 당업자는 화학식 I 내지 XI의 화합물 중의 몇몇의 경우에는, 하나의 이성체가 다른 이성체 보다 더 큰 약리학적 활성을 나타낼 것이라는 것을 인지할 것이다.
- <68> 아미노 그룹을 갖는 본 발명의 화합물은 유기 및 무기 산과 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 염 형성에 적합한 산의 예는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산, 및 당업자에게 널리 공지된 기타 무기 산 및 카복실산이다. 염은 자유 염기 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 염을 생성시킴으로써 제조한다. 이러한 자유 염기 형태는, 상기 염을 적합한 묽은 수성 염기 용액, 예를 들면, 묽은 수성 중탄산나트륨으로 처리함으로써 재생시킬 수 있다. 자유 염기 형태는 특정한 물리적 성질, 예를 들면, 극성 용매 중에서의 용해도 측면에 있어서 이의 각각의 염 형태와 다소 상이하지만, 상기 염은 본 발명의 목적상 이의 각각의 자유 염기 형태와 등가물이다.
- <69> 본 발명의 특징의 화합물은 산성(예를 들면, 카복실 그룹을 갖는 화합물)이다. 이들 화합물은 무기 및 유기 염기와 약제학적으로 허용되는 염을 형성한다. 이러한 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 금 및 은 염이다. 또한, 약제학적으로 허용되는 아민, 예를 들면, 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민, N-메틸글루카민 등과 형성된 염이 포함된다.
- <70> 본원에 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 용매의 분자 또는 이온과, 용질(예를 들면, 하나 이상의 화학식 I 내지 XI의 화합물, 화학식 I 내지 XI의 화합물의 이성체, 및 화학식 I 내지 XI의 화합물의 프로드럭)의 분자 또는 이온과의 분자상 또는 이온상 복합체를 의미한다. 유용한 용매의 비-제한적 예로는 극성의 양성자성 용매, 예를 들면, 물 및 알코올(예: 메탄올)이 있다.
- <71> 본원에 사용된 바와 같은 용어 "프로드럭"은 환자에게 투여된 후, 몇몇 화학적 또는 생리적 과정을 통하여 생체 내에서 약물을 방출시키는 약물 전구체 화합물을 의미한다(예를 들어, 생리학적 pH로 될 때 또는 효소 작용을 통하여 프로드럭은 목적하는 약물 형태로 전환된다).

<72> Ar^1 이 페닐 또는 R^4 -치환된 페닐, 보다 바람직하게는 $(4-R^4)$ -치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이 바람직하다. Ar^2 는 바람직하게는 페닐 또는 R^4 -치환된 페닐, 보다 바람직하게는 $(4-R^4)$ -치환된 페닐이다. Ar^3 은 바람직하게는 R^5 -치환된 페닐, 보다 바람직하게는 $(4-R^5)$ -치환된 페닐이다. Ar^1 이 $(4-R^4)$ -치환된 페닐인 경우, R^4 은 바람직하게는 할로젠이다. Ar^2 및 Ar^3 이 각각 R^4 - 및 R^5 -치환된 페닐인 경우, R^4 는 바람직하게는 할로젠 또는 $-OR^6$ 이고 R^5 는 바람직하게는 $-OR^6$ 이며, R^6 은 저급 알킬 또는 수소이다. Ar^1 및 Ar^2 가 각각 4-플루오로페닐이고, Ar^3 이 4-하이드록시페닐 또는 4-메톡시페닐인 화합물이 특히 바람직하다.

<73> X, Y 및 Z는 각각 바람직하게는 $-CH_2-$ 이다. R^1 및 R^3 은 각각 바람직하게는, 수소이다. R 및 R^2 이 바람직하게는 $-OR^6$ 이고, R^6 이 수소, 또는 하이드록실로 용이하게 대사 가능한 그룹(예를 들면, 상기 정의된 $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ 및 $-O(CO)NR^6R^7$)이다.

<74> m, n, p, q 및 r의 합은 바람직하게는 2, 3 또는 4, 보다 바람직하게는 3이다. m, n 및 r이 각각 0이고, q가 1이며 p가 2인 화합물이 바람직하다.

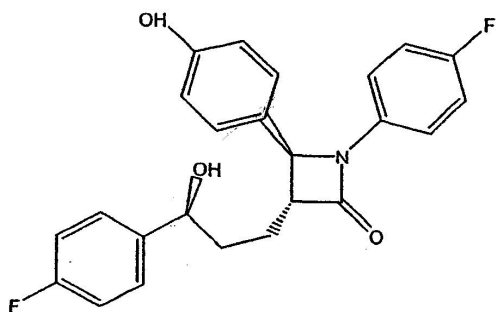
<75> 또한, p, q 및 n이 각각 0이고, r이 1이며, m이 2 또는 3인 화학식 I의 화합물이 바람직하다. m, n 및 r이 각각 0이고, q가 1이며, p가 2이고, Z가 $-CH_2-$ 이며, R이 $-OR^6$, 특히 R^6 이 수소인 화합물이 보다 바람직하다.

<76> 또한, p, q 및 n이 각각 0이고, r이 1이며, m이 2이고, X가 $-CH_2-$ 이며, R^2 이 $-OR^6$, 특히 R^6 이 수소인 화합물이 보다 바람직하다.

<77> 바람직한 화학식 I의 화합물 중의 또 다른 그룹은 Ar^1 이 페닐 또는 R^4 -치환된 페닐이고, Ar^2 가 페닐 또는 R^4 -치환된 페닐이며, Ar^3 이 R^5 -치환된 페닐인 화합물이다. 또한, Ar^1 이 페닐 또는 R^4 -치환된 페닐이고, Ar^2 가 페닐 또는 R^4 -치환된 페닐이며, Ar^3 이 R^5 -치환된 페닐이고, m, n, p, q 및 r의 합이 2, 3 또는 4, 보다 특히 3인 화합물이 바람직하다. Ar^1 이 페닐 또는 R^4 -치환된 페닐이고, Ar^2 가 페닐 또는 R^4 -치환된 페닐이며, Ar^3 이 R^5 -치환된 페닐이고, m, n 및 r이 각각 0이고, q가 1이며, p가 2이거나 또는 p, q 및 n이 각각 0이고, r이 1이며, m이 2 또는 3인 화합물이 보다 바람직하다.

<78> 바람직한 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 화학식 I의 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 II의 화합물(예제티미베), 상기 화학식 II의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 II의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 II의 화합물의 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

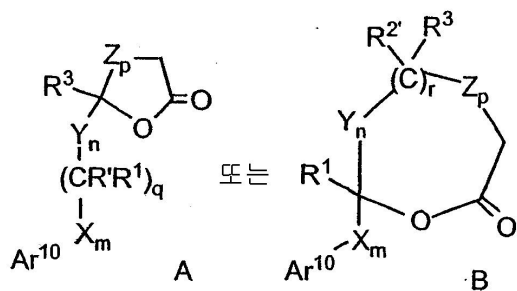
<79> [화학식 II]



<80>

<81> 화학식 I의 화합물은 당업자에게 널리 공지된 각종 방법, 예를 들면, 미국 특허 제5,631,365호, 제5,767,115호, 제5,846,966호, 제6,207,822호, 미국 가특허원 제60/279,288호(2001. 3. 28자로 출원됨) 및 PCT 국제공개공보 제WO 93/02048호(이들 각각이 본원에 참조문헌으로 삽입됨), 및 다음 실시예에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 적합한 화학식 I의 화합물은

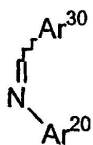
<82> (a) 다음 구조



<83>

<84> [여기에서, R' 및 R^{2'}는 각각 R 및 R²이거나, 또는 적합하게 보호된 하이드록시 그룹이고; Ar¹⁰은 Ar¹, 적합하게 보호된 하이드록시-치환된 아릴 또는 적합하게 보호된 아미노-치환된 아릴이며; 나머지 변수들은 상기 화학식 I에 대해 정의된 바와 같으나, 단 구조 B의 락톤에서, n 및 r이 각각 0이면, p는 1 내지 4이다]의 락톤을 강염기로 처리하는 단계;

<85> (b) 단계 (a)의 생성물을 다음 구조



<86>

<87> [여기에서, Ar²⁰은 Ar², 적합하게 보호된 하이드록시-치환된 아릴 또는 적합하게 보호된 아미노-치환된 아릴이고; Ar³⁰은 Ar³, 적합하게 보호된 하이드록시-치환된 아릴 또는 적합하게 보호된 아미노-치환된 아릴이다]의 이민과 반응시키는 단계;

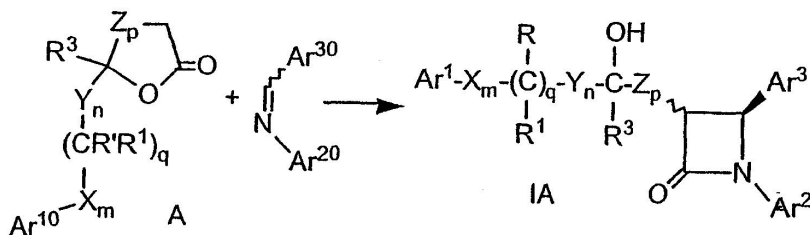
<88> (c) 상기 반응물을 산으로 급냉시키는 단계;

<89> (d) 임의로, 존재하는 경우 R', R^{2'}, Ar¹⁰, Ar²⁰ 및 Ar³⁰으로부터 보호 그룹을 제거하는 단계;

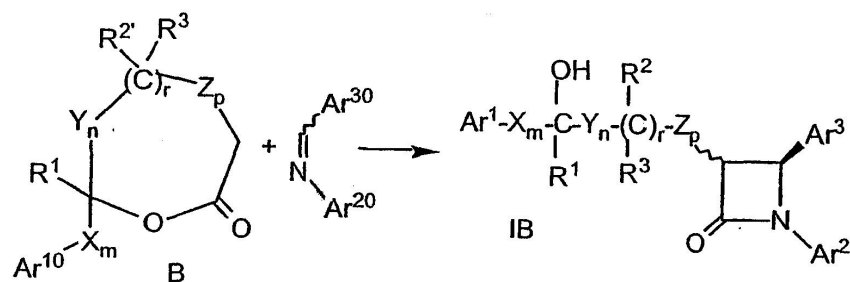
<90> (e) 임의로, R, R², Ar¹, Ar² 및 Ar³에서 하이드록시 또는 아미노 치환체를 작용성화하는 단계

<91> 를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

<92> 상기 제시된 락톤을 사용하여, 다음 구조식 IA 및 IB의 화합물을 다음과 같이 수득한다:



<93>

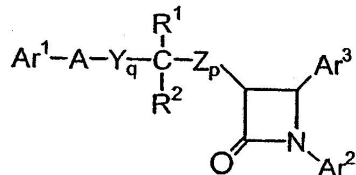


<94>

<95> 상기식에서, 변수들은 상기 정의된 바와 같다.

<96> 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 또 다른 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 III의 화합물, 화학식 III의 화합물의 이성체, 상기 화학식 III의 화합물 또는 이의 이성체의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 III의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 III의 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

<97> [화학식 III]



<98>

<99> 상기식에서,

<100> Ar¹은 R³-치환된 아릴이고;

<101> Ar²는 R⁴-치환된 아릴이며;

<102> Ar³는 R⁵-치환된 아릴이고;

<103> Y 및 Z는 -CH₂-, -CH(저급 알킬)- 및 -C(디-저급 알킬)-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<104> A는 -O-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-이고;

<105> R¹은 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ 및 -O(CO)NR⁶R⁷로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; R²는 수소, 저급 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나, 또는 R¹과 R²는 함께, =O이고;

<106> q는 1, 2 또는 3이며;

<107> p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

<108> R⁵는 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-저급 알킬, -NR⁶SO₂-아릴, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-알킬, S(O)₀₋₂-아릴, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, o-할로게노, m-할로게노, o-저급 알킬, m-저급 알킬, -(저급 알킬렌)-COOR⁶ 및 -CH=CH-COOR⁶로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이며;

<109> R³ 및 R⁴는 독립적으로, R⁵, 수소, p-저급 알킬, 아릴, -NO₂, -CF₃ 및 p-할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고;

<110> R⁶, R⁷ 및 R⁸은 수소, 저급 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<111> R⁹는 저급 알킬, 아릴 또는 아릴-치환된 저급 알킬이다.

<112> 바람직한 화학식 III의 화합물에는 Ar¹이 R³-치환된 페닐, 특히 (4-R³)-치환된 페닐인 화합물이 포함된다. Ar²가 바람직하게는 R⁴-치환된 페닐, 특히 (4-R⁴)-치환된 페닐이다. Ar³이 바람직하게는 R⁵-치환된 페닐, 특히 (4-R⁵)-치환된 페닐이다. Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각의 일치환이 바람직하다.

<113> Y 및 Z는 각각, 바람직하게는 -CH₂-이다. R²가 바람직하게는 수소이다. R¹이 바람직하게는 -OR⁶이고, R⁶이 수소, 또는 하이드록실로 용이하게 대사 가능한 그룹(예를 들면, 상기 정의된 -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ 및 -O(CO)NR⁶R⁷)이다. 또한, R¹과 R²가 함께 =O인 화합물이 바람직하다.

<114> q와 p의 합이 바람직하게는 1 또는 2, 보다 바람직하게는 1이다. p가 0이고 q가 1인 화합물이 바람직하다. p가 0이고, q가 1이며, Y가 -CH₂-이고 R¹이 -OR⁶, 특히 R⁶이 수소인 화합물이 보다 바람직하다.

<115> 또 다른 바람직한 화합물 그룹은 Ar¹이 R³-치환된 페닐이고, Ar²가 R⁴-치환된 페닐이며, Ar³이 R⁵-치환된 페닐인 화합물이다.

<116> 또한, Ar¹이 R³-치환된 페닐이고, Ar²가 R⁴-치환된 페닐이며, Ar³이 R⁵-치환된 페닐이고, p와 q의 합이 1 또는 2, 특히 1인 화합물이 바람직하다. Ar¹이 R³-치환된 페닐이고, Ar²가 R⁴-치환된 페닐이며, Ar³이 R⁵-치환된 페닐이며, p가 0이고 q가 1인 화합물이 보다 바람직하다.

<117> A는 바람직하게는 -O-이다.

<118> R³이 바람직하게는 -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-알킬, S(O)₀₋₂-아릴, NO₂ 또는 할로게노이다. R³에 대한 보다 바람직한 정의는 할로게노, 특히 플루오로 또는 클로로이다.

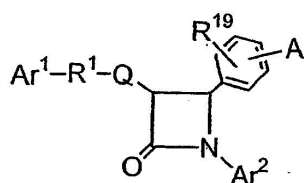
<119> R⁴가 바람직하게는 수소, 저급 알킬, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, COR⁶ 또는 할로게노이고, R⁶ 및 R⁷이 바람직하게는, 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R⁹가 바람직하게는 저급 알킬이다. R⁴에 대한 보다 바람직한 정의는 수소 또는 할로게노, 특히 플루오로 또는 클로로이다.

<120> R⁵가 바람직하게는 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -(저급 알킬렌)-COOR⁶ 또는 -CH=CH-COOR⁶이고, R⁶ 및 R⁷이 바람직하게는, 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R⁹가 바람직하게는 저급 알킬이다. R⁵에 대한 보다 바람직한 정의는 -OR⁶, -(저급 알킬렌)-COOR⁶ 또는 -CH=CH-COOR⁶이고, R⁶이 바람직하게는 수소 또는 저급 알킬이다.

<121> 화학식 III의 화합물의 제조 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 적합한 방법의 비-제한적 예가 미국 특허 제5,688,990호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재되어 있다.

<122> 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 IV의 화합물, 화학식 IV의 화합물의 이성체, 상기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 이성체의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 IV의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 IV의 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

<123> [화학식 IV]



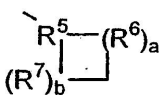
<124>

<125> 상기식에서,

<126> A는 R²-치환된 헤테로사이클로알킬, R²-치환된 헤테로아릴, R²-치환된 벤조융합된 헤테로사이클로알킬, 및 R²-치환된 벤조융합된 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

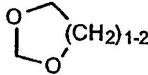
<127> Ar¹은 아릴 또는 R³-치환된 아릴이고;

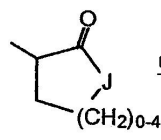
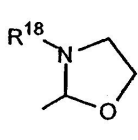
<128> Ar²는 아릴 또는 R⁴-치환된 아릴이며;

<129> Q는 결합이거나, 또는 해당 아제티딘온의 3-위치 환 탄소와 함께, 스피로 그룹  을 형성하고;

- <130> R^1 은
- <131> $-(CH_2)_q-$ [여기서, q는 2 내지 6인데, 단 Q가 스피로 환을 형성하면, q는 0 또는 1일 수도 있다];
- <132> $-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$ [여기서, G는 $-O-$, $-C(O)-$, 페닐렌, $-NR^8-$ 또는 $-S(O)_{0-2}-$ 이고, e는 0 내지 5이며 r은 0 내지 5인데, 단 e와 r의 합은 1 내지 6이다];
- <133> $-(C_2-C_6 \text{ 알케닐렌})-$; 및
- <134> $-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ [여기서, V는 C_3-C_6 사이클로알킬렌이고, f는 1 내지 5이며 g는 0 내지 5인데, 단 f와 g의 합은 1 내지 6이다]로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;
- <135> R^5 는 $-\overset{|}{\underset{|}{CH}}-$, $-\overset{|}{\underset{|}{C}}(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-\overset{|}{\underset{|}{CF}}-$, $-\overset{|}{\underset{|}{C}}(OH)-$, $-\overset{|}{\underset{|}{C}}(C_6H_4-R^9)-$, $-\overset{|}{\underset{|}{N}}-$, 또는 $-\overset{|}{\underset{|}{NO}}-$ 중에서 선택되며;
- <136> R^6 및 R^7 은 $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $-C(\text{디}-(C_1-C_6) \text{ 알킬})-$, $-CH=CH-$ 및 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 는 인접한 R^6 과 함께 또는 R^5 는 인접한 R^7 과 함께, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=C(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ 그룹을 형성하고;
- <137> a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인데, 단 둘 다가 0은 아니며; R^6 이 $-CH=CH-$ 또는 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 이면, a는 1이고; R^7 이 $-CH=CH-$ 또는 $-C(C_1-C_6 \text{ 알킬})=CH-$ 이면, b는 1이며; a가 2 또는 3이면, R^6 은 동일하거나 상이할 수 있고; b가 2 또는 3이면, R^7 이 동일하거나 상이할 수 있으며;
- <138> Q가 결합하면, R^1 은 또한
- <139>
$$-M-Y_d-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{C}}-Z_h-, -X_m-\overset{\overset{R^{12}}{|}}{\underset{\underset{R^{13}}{|}}{(C)_s}}-Y_n-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{(C)_t}}-Z_p- \text{ 또는 } -X_j-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{(C)_v}}-Y_k-S(O)_{0-2}-$$
 중에서 선택될 수 있고;
- <140> M은 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이며;
- <141> X, Y 및 Z는 $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ 및 $-C(\text{디}-(C_1-C_6) \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- <142> R^{10} 및 R^{12} 는 $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$ 및 $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;
- <143> R^{11} 및 R^{13} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{10} 과 R^{11} 은 함께, $=O$ 이거나 또는 R^{12} 와 R^{13} 은 함께, $=O$ 이며;
- <144> d는 1, 2 또는 3이고;
- <145> h는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;
- <146> s는 0 또는 1이고; t는 0 또는 1이며; m, n 및 p는 독립적으로 0 내지 4인데, 단 s와 t 중의 하나 이상은 1이고, m, n, p, s 및 t의 합은 1 내지 6이며; p가 0이고 t가 1이면, m, s 및 n의 합은 1 내지 5이고; p가 0이고 s가 1이면, m, t 및 n의 합은 1 내지 5이며;
- <147> v는 0 또는 1이고;
- <148> j 및 k는 독립적으로 1 내지 5인데, 단 j, k 및 v의 합은 1 내지 5이며;
- <149> R^2 는 수소, (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_{10}) 알케닐, (C_2-C_{10}) 알키닐, (C_3-C_6) 사이클로알킬, (C_3-C_6) 사이클로알케닐, R^{17} -치환

된 아릴, R^{17} -치환된 벤질, R^{17} -치환된 벤질옥시, R^{17} -치환된 아릴옥시, 할로게노, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}$ (C_1-C_6 알킬렌)-, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6$ 알킬렌)-, $-NHC(O)R^{16}$, OH , C_1-C_6 알콕시, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬렌) $COOR^{14}$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택된, 환 탄소 원자 상의 1 내지 3개의 치환체이고; R^2 가 헤테로사이클로알킬 환 상의 치환체인 경우, R^2 는 정

의된 바와 같거나 또는 $=O$ 또는  이고; R^2 가 치환 가능한 환 질소 상의 치환체인 경우, 이는 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴, (C_1-C_6)알콕시, 아릴옥시, (C_1-C_6)알킬카보닐, 아릴카보닐, 하이드록시, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,

 또는  이며; J는 $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

<150> R^3 및 R^4 는 (C_1-C_6)알킬, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<151> R^8 은 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, $-C(O)R^{14}$ 또는 $-COOR^{14}$ 이며;

<152> R^9 및 R^{17} 은 독립적으로, 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH 및 할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이고;

<153> R^{14} 및 R^{15} 는 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴 및 아릴-치환된 (C_1-C_6)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<154> R^{16} 은 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 R^{17} -치환된 아릴이고;

<155> R^{18} 은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이며;

<156> R^{19} 는 수소, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시이다.

<157> 상기 화학식 IV에서 사용된 바와 같이, "A"는 바람직하게는, 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는, R^2 -치환된 6원의 헤테로사이클로알킬 환이다. 바람직한 헤테로사이클로알킬 환은 피페리딘, 피페라지닐 및 모르폴리닐 그룹이다. 환 "A"는 바람직하게는, 환 질소를 통하여 페닐 환에 연결된다. 바람직한 R^2 치환체는 수소 및 저급 알킬이다. R^{19} 는 바람직하게는 수소이다.

<158> Ar^2 는 바람직하게는 페닐 또는 R^4 -페닐, 특히 ($4-R^4$)-치환된 페닐이다. R^4 에 대한 바람직한 정의는 저급 알콕시, 특히 메톡시, 및 할로게노, 특히 플루오로이다.

<159> Ar^1 은 바람직하게는 페닐 또는 R^3 -치환된 페닐, 특히 ($4-R^3$)-치환된 페닐이다.

<160> $-R^1-Q-$ 조합 변수에 대해 다음과 같이 몇 가지 바람직하게 정의된다:

<161> Q가 결합이고 R^1 이 저급 알킬렌, 바람직하게는 프로필렌이고;

<162> Q가 상기 정의된 바와 같은 스피로 그룹이고, 바람직하게는 R^6 및 R^7 이 각각 에틸렌이며 R^5 가

$\text{-}\overset{\text{I}}{\text{CH}}\text{-}$ 또는 $\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}(\text{OH})\text{-}$ 이며;

<163> Q가 결합이고 R^1 이 $\text{-M-Y}_d\text{-}\overset{\text{R}^{10}}{\underset{\text{R}^{11}}{\text{C}}}\text{-Z}_h\text{-}$ [여기서, 변수들은 R^1 이 $\text{-O-CH}_2\text{-CH(OH)-}$ 이 되도록 선택된다]이며;

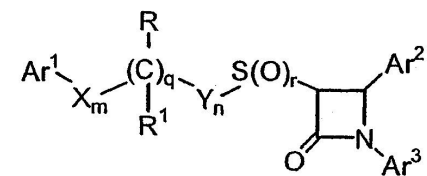
<164> Q가 결합이고 R^1 이 $\text{-X}_m\text{-(}\overset{\text{R}^{12}}{\underset{\text{R}^{13}}{\text{C}}}\text{)}_s\text{-Y}_n\text{-(}\overset{\text{R}^{10}}{\underset{\text{R}^{11}}{\text{C}}}\text{)}_t\text{-Z}_p\text{-}$ [여기서, 변수들은 R^1 이 $\text{-CH(OH)-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ 이 되도록 선택된다]이고;

<165> Q가 결합이고 R^1 이 $\text{-X}_j\text{-(}\overset{\text{R}^{10}}{\underset{\text{R}^{11}}{\text{C}}}\text{)}_v\text{-Y}_k\text{-S(O)}_{0-2}\text{-}$ [여기서, 변수들은 R^1 이 $\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-S(O)}_{0-2}\text{-}$ 이 되도록 선택된다]이다.

<166> 화학식 IV의 화합물의 제조 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 적합한 방법의 비-제한적 예가 미국 특허 제5,656,624호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재되어 있다.

<167> 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 V의 화합물, 화학식 V의 화합물의 이성체, 상기 화학식 V의 화합물 또는 이의 이성체의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 V의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 V의 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

<168> [화학식 V]



<169> 상기식에서,

<171> Ar^1 은 아릴, R^{10} -치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

<172> Ar^2 는 아릴 또는 R^4 -치환된 아릴이며;

<173> Ar^3 는 아릴 또는 R^5 -치환된 아릴이고;

<174> X 및 Y는 $\text{-CH}_2\text{-}$, -CH(저급 알킬)- 및 -C(디-저급 알킬)- 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<175> R은 -OR^6 , -O(CO)R^6 , -O(CO)OR^9 또는 $\text{-O(CO)NR}^6\text{R}^7$ 이고; R^1 은 수소, 저급 알킬 또는 아릴이거나 또는 R과 R^1 은 함께, $=\text{O}$ 이고;

<176> q는 0 또는 1이며;

<177> r은 0, 1 또는 2이고;

<178> m 및 n은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인데, 단 m, n 및 q의 합은 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

<179> R^4 는 저급 알킬, -OR^6 , -O(CO)R^6 , -O(CO)OR^9 , $\text{-O(CH}_2\text{)}_{1-5}\text{OR}^6$, $\text{-O(CO)NR}^6\text{R}^7$, $\text{-NR}^6\text{R}^7$, $\text{-NR}^6(\text{CO)R}^7$, $\text{-NR}^6(\text{CO)OR}^9$, $\text{-NR}^6(\text{CO)NR}^7\text{R}^8$, $\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, -COOR^6 , $\text{-CONR}^6\text{R}^7$, -COR^6 , $\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S(O)}_{0-2}\text{R}^9$, $\text{-O(CH}_2\text{)}_{1-10}\text{-COOR}^6$, $\text{-O(CH}_2\text{)}_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, -(저급 알킬렌)COOR^6 및 -CH=CH-COOR^6 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이며;

<180> R^5 는 $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, 할로젠, $-(\text{저급 알킬렌})COOR^6$ 및 $-CH=CH-COOR^6$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이고;

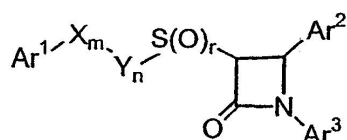
<181> R^6 , R^7 및 R^8 은 수소, 저급 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<182> R^9 는 저급 알킬, 아릴 또는 아릴-치환된 저급 알킬이고;

<183> R^{10} 은 저급 알킬, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이다.

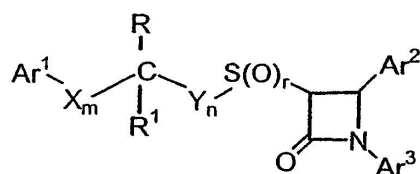
<184> 화학식 V의 범위 내에는 2가지 바람직한 구조가 있다. 화학식 VA에서는, q가 0이고 나머지 변수가 상기 정의된 바와 같고, 화학식 VB에서는, q가 1이고 나머지 변수가 상기 정의된 바와 같다:

<185> [화학식 VA]



<186>

<187> [화학식 VB]



<188>

<189> R^4 , R^5 및 R^{10} 은 각각 바람직하게는, 상기 제시된 바와 같은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 치환체이다. Ar^1 이 페닐, R^{10} -치환된 페닐 또는 티에닐, 특히 $(4-R^{10})$ -치환된 페닐 또는 티에닐인 화학식 V의 화합물이 바람직하다. Ar^2 는 바람직하게는 R^4 -치환된 페닐, 특히 $(4-R^4)$ -치환된 페닐이다. Ar^3 은 바람직하게는 페닐 또는 R^5 -치환된 페닐, 특히 $(4-R^5)$ -치환된 페닐이다. Ar^1 이 R^{10} -치환된 페닐인 경우, R^{10} 은 바람직하게는 할로게노, 특히 플루오로이다. Ar^2 이 R^4 -치환된 페닐인 경우, R^4 는 바람직하게는 $-OR^6$, 특히 R^6 이 수소 또는 저급 알킬이다. Ar^3 이 R^5 -치환된 페닐인 경우, R^5 은 바람직하게는 할로게노, 특히 플루오로이다. Ar^1 이 페닐, 4-플루오로페닐 또는 티에닐이고, Ar^2 이 4-(알콕시 또는 하이드록시)페닐이며 Ar^3 이 페닐 또는 4-플루오로페닐인 화학식 V의 화합물이 특히 바람직하다.

<190> X 및 Y는 각각 바람직하게는 $-CH_2-$ 이다. m, n 및 q의 합은 바람직하게는 2, 3 또는 4, 보다 바람직하게는 2이다. q가 1인 경우, n은 바람직하게는 1 내지 5이다.

<191> X, Y, Ar^1 , Ar^2 및 Ar^3 에 대한 바람직한 정의는 화학식 VA 및 VB 각각에 대해 동일하다.

<192> 화학식 VA의 화합물에서, m 및 n의 합은 바람직하게는 2, 3 또는 4, 보다 바람직하게는 2이다. m 및 n의 합이 2이고 r이 0 또는 1인 화합물이 또한 바람직하다.

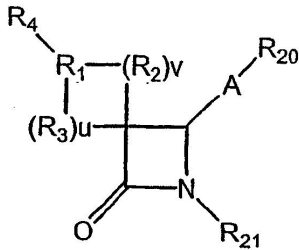
<193> 화학식 VB의 화합물에서, m 및 n의 합은 바람직하게는 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 1이다. m이 0이고 n이 1인 화합물이 특히 바람직하다. R^1 이 바람직하게는 수소이고, R이 바람직하게는 $-OR^6$ 이고, R^6 이 수소, 또는 하

이드록실로 용이하게 대사 가능한 그룹(예를 들면, 상기 정의된 $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ 및 $-O(CO)NR^6R^7$)이거나, 또는 R과 R¹이 함께 =O 그룹을 형성한다.

<194> 화학식 V의 화합물의 제조 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 적합한 방법의 비-제한적 예가 미국 특허 제5,624,920호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재되어 있다.

<195> 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 VI의 화합물, 화학식 VI의 화합물의 이성체, 상기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 이성체의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 VI의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 VI의 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

<196> [화학식 VI]



<197>

<198> 상기식에서,

R₁는 $-\overset{|}{\text{CH}}-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{저급 알킬})-$, $-\overset{|}{\text{CF}}-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_{15})-$, $-\overset{|}{\text{N}}-$ 또는 $-\overset{|}{\text{N}}\text{O}^-$ 이고;

<199>

<200> R₂ 및 R₃은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{저급 알킬})-$, $-\text{C}(\text{디-저급 알킬})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 및 $-\text{C}(\text{저급 알킬})=\text{CH}-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁는 인접한 R₂과 함께 또는 R₁는 인접한 R₃과 함께, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{CH}=\text{C}(\text{저급 알킬})-$ 그룹을 형성하고;

<201> u 및 v는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인데, 단 둘 다가 0은 아니며;

<202> 단, R₂이 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}(\text{저급 알킬})=\text{CH}-$ 이면, v는 1이고;

<203> R₃이 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}(\text{저급 알킬})=\text{CH}-$ 이면, u는 1이며;

<204> v가 2 또는 3이면, R₂은 동일하거나 상이할 수 있고;

<205> u가 2 또는 3이면, R₃은 동일하거나 상이할 수 있으며;

<206> R₄는 $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ [여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다];

<207> $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ [여기서, q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

<208> $\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$ [여기서, Z는 $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, 페닐렌, $-\text{N}(\text{R}_8)-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 이고, e는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이며 r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인데, 단 e와 r의 합은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

<209> $\text{B}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ 알케닐렌})-$;

<210> $\text{B}-(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ 알카디에닐렌})-$;

<211> $\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ 알케닐렌})-$ [여기서, Z는 상기 정의된 바와 같고, t는 0, 1, 2 또는 3인데, 단 상기 알케닐렌 채 중의 탄소 원자의 수와 t의 합은 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

<212> $\text{B}-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$ [여기서, V는 C₃-C₆ 사이클로알킬렌이고, f는 1, 2, 3, 4 또는 5이며 g는 0, 1, 2, 3, 4

또는 5인데, 단 f와 g의 합은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

<213> B-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆ 알케닐렌)- 또는

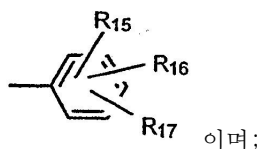
<214> B-(C₂-C₆ 알케닐렌)-V-(CH₂)_t-[여기서, V 및 t는 상기 정의된 바와 같은데, 단 상기 알케닐렌 쇠 중의 탄소 원자의 수와 t의 합은 2, 3, 4, 5 또는 6이다];

<215> B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-[여기서, Z 및 V는 상기 정의된 바와 같고, a, b 및 d는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인데, 단 a, b 및 d의 합은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다]; 또는

<216> T-(CH₂)_s-[여기서, T는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬이고, s는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다] 중에서 선택되거나; 또는

<217> R₁ 및 R₄는 함께, 그룹 $\text{B}-\text{CH}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-$ 을 형성하고;

<218> B는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 헤테로아릴 또는 W-치환된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 옥사졸릴 및 푸라닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 질소-함유 헤테로아릴의 경우에는, 이의 N-옥사이드 또는



<219> W는 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 알콕시카보닐알콕시, (저급 알콕시이미노)-저급 알킬, 저급 알칸디오일, 저급 알킬 저급 알칸디오일, 알릴옥시, -CF₃, -OCF₃, 벤질, R₇-벤질, 벤질옥시, R₇-벤질옥시, 페녹시, R₇-페녹시, 디옥솔라닐, NO₂, -N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-저급 알킬렌-, N(R₈)(R₉)-저급 알킬레닐옥시-, OH, 할로게노, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₈, 3급-부틸디메틸실릴옥시메틸, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -저급 알킬렌-

C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(저급 알킬레닐옥시)-, N(R₈)(R₉)C(O)(저급 알킬레닐옥시)- 및 $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{R}_{13}$ (환 탄소 원자 상의 치환인 경우)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고, 상기 치환된 헤테로아릴 환 질소 원자 상의 치환체는 존재하는 경우, 저급 알킬, 저급 알콕시, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-저급 알킬렌-, N(R₈)(R₉)-저급 알킬레닐옥시-, -S(O)₂NH₂ 및 2-(트리메틸실릴)-에톡시메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

<220> R₇은 저급 알킬, 저급 알콕시, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH 및 할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이고;

<221> R₈ 및 R₉는 H 또는 저급 알킬 중에서 독립적으로 선택되며;

<222> R₁₀은 저급 알킬, 페닐, R₇-페닐, 벤질 또는 R₇-벤질 중에서 선택되고;

<223> R₁₁은 OH, 저급 알킬, 페닐, 벤질, R₇-페닐 또는 R₇-벤질 중에서 선택되며;

<224> R₁₂는 H, OH, 알콕시, 페녹시, 벤질옥시, $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{R}_{13}$, -N(R₈)(R₉), 저급 알킬, 페닐 또는 R₇-페닐 중에서 선택되고;

<225> R₁₃은 -O-, -CH₂-, -NH-, -N(저급 알킬)- 또는 -NC(O)R₁₉ 중에서 선택되며;

<226> R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은 H; 및 W에 대해 정의된 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁₅는 수

소이고 R₁₆ 및 R₁₇은 이들에 부착된 인접한 탄소 원자와 함께, 디옥솔라닐 환을 형성하고;

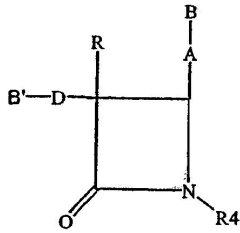
- <227> R₁₉는 H, 저급 알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이며;
- <228> R₂₀ 및 R₂₁은 페닐, W-치환된 페닐, 나프틸, W-치환된 나프틸, 인다닐, 인데닐, 테트라하이드로나프틸, 벤조디옥솔릴, 헤테로아릴, W-치환된 헤테로아릴, 벤조융합된 헤테로아릴, W-치환된 벤조융합된 헤테로아릴 및 사이클로프로필(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.
- <229> 바람직한 화학식 VI의 화합물 중의 한 그룹은 R₂₁이 페닐, W-치환된 페닐, 인다닐, 벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 테트라하이드로나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 퀴놀릴 또는 사이클로프로필이고,
- <230> W가 저급 알킬, 저급 알콕시, OH, 할로게노, -N(R₈)(R₉), -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂-(저급 알킬), -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -COR₁₂, 페녹시, 벤질옥시, -OCF₃, -CH=C(O)R₁₂ 또는 3급-부틸디메틸실릴 옥시이며, R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ 및 R₁₉가 화학식 VI에 대해 정의된 바와 같은 화합물이다. W가 2 또는 3개의 치환체인 경우, 이러한 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다.
- <231> 바람직한 화학식 VI의 화합물 중의 또 다른 그룹은 R₂₀이 페닐 또는 W-치환된 페닐이고, W의 바람직한 의미가 상기 R₂₁의 바람직한 정의에 대해 정의된 바와 같은 화합물이다.
- <232> 보다 바람직한 화학식 VI의 화합물은 R₂₀이 페닐 또는 W-치환된 페닐이고, R₂₁이 페닐, W-치환된 페닐, 인다닐, 벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 테트라하이드로나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 퀴놀릴 또는 사이클로프로필이며, W가 저급 알킬, 저급 알콕시, OH, 할로게노, -N(R₈)(R₉), -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂-(저급 알킬), -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -COR₁₂, 페녹시, 벤질옥시, -CH=CHC(O)R₁₂, -OCF₃ 또는 3급-부틸디메틸실릴옥시이며, W가 2 또는 3개의 치환체인 경우, 이러한 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ 및 R₁₉가 화학식 VI에 대해 정의된 바와 같은 화합물이다.
- <233> 또한, 바람직한 화학식 VI의 화합물은 R₁이 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} | \\ \text{C}(\text{OH}) \\ | \end{array}$ 인 화합물이다.
- <234> 바람직한 화학식 VI의 화합물 중의 또 다른 그룹은 R₂ 및 R₃이 각각 -CH₂-이고, u와 v의 합이 2, 3 또는 4이며, 보다 바람직하게는 u=v=2인 화합물이다.
- <235> R₄는 바람직하게는 B-(CH₂)_q- 또는 B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-[여기서, B, Z, q, e 및 r은 상기 정의된 바와 같다]이다.
-
- B는 바람직하게는 [여기서, R₁₆ 및 R₁₇은 각각 수소이고, R₁₅는 바람직하게는 H, OH, 저급 알콕시, 특히 메톡시, 또는 할로게노, 특히 클로로이다]이다.
- <236> 바람직하게는, Z가 -O-이고, e가 0이며 r이 0이다.
- <237> 바람직하게는, q가 0 내지 2이다.
- <238> R₂₀은 바람직하게는 페닐 또는 W-치환된 페닐이다.
- <239> R₂₀에 대한 바람직한 W 치환체는 저급 알콕시, 특히 메톡시 및 에톡시, OH 및 -C(O)R₁₂이고, R₁₂는 바람직하게는 저급 알콕시이다.
- <240> R₂₁에 대한 바람직한 정의는 페닐, 저급 알콕시-치환된 페닐 및 F-페닐이다.
- <241> 특히 바람직한 화학식 VI의 화합물은 R₁이 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} | \\ \text{C}(\text{OH}) \\ | \end{array}$ 이고, R₂ 및 R₃이 각각 -CH₂-이며, u=v=2이고, R₄가 B-(CH₂)_q-이며, B가 페닐, 또는 저급 알콕시 또는 클로로에 의해 치환된 페닐이고, q가 0 내지 2이며, R₂₀이

페닐, OH-페닐, 저급 알콕시-치환된 페닐 또는 저급 알콕시카보닐-치환된 페닐이고, R_{21} 이 페닐, 저급 알콕시-치환된 페닐 또는 F-페닐인 화합물이다.

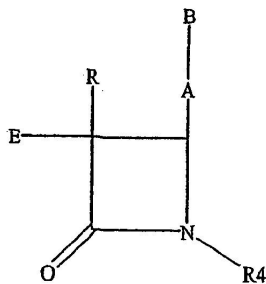
<242> 화학식 VI의 화합물의 제조 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 적합한 방법의 비-제한적 예가 미국 특허 제5,698,548호(이는 본원에 참조문헌으로써 삼입됨)에 기재되어 있다.

<243> 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 VIIA 및 VIIB의 화합물, 화학식 VIIA 또는 VIIB의 화합물의 이성체, 상기 화학식 VIIA 또는 VIIB의 화합물 또는 이의 이성체의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 VIIA 또는 VIIB의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 VIIA 또는 VIIB의 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

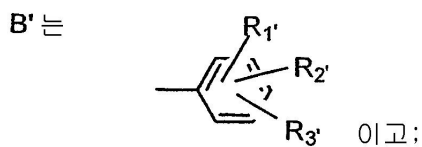
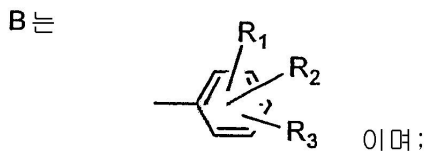
<244> [화학식 VIIA]



<245> [화학식 VIIB]



<247> 상기식에서,
 <248> A는 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_p-$ [여기서, p는 0, 1 또는 2이다]이고;
 <249> B는



<250> D는 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_q-$ [여기서, m은 1, 2, 3 또는 4이고, q는 2, 3 또는 4이다]이며;
 <251> E는 C_{10} 내지 C_{20} 알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_9 \text{ 내지 } \text{C}_{19})-$ 알킬이고, 여기서 알킬은 직쇄 또는 측쇄의 포화되거나 또는 1 개 이상의 이중 결합을 함유하며;
 <253> R은 수소, C_1 - C_{15} 알킬(직쇄 또는 측쇄의 포화되거나 또는 1개 이상의 이중 결합을 함유한다), 또는 $\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$ [여기서, r은 0, 1, 2 또는 3이다]이고;
 <254> R_1 , R_2 , R_3 , R_1' , R_2' 및 R_3' 는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 카복시, NO_2 , NH_2 , OH, 할로게노, 저급

알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R₄는



[여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다]이고;

R₅는 저급 알킬이며;

R₆은 OH, 저급 알킬, 페닐, 벤질 또는 치환된 페닐[여기서, 치환체는 저급 알킬, 저급 알콕시, 카복시, NO₂, NH₂, OH, 할로게노, 저급 알킬아미노 및 디-저급 알킬아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이다]이다.

R이 수소, 포화 또는 모노-불포화 C₁-C₁₀ 알킬 또는 페닐인 화학식 VIIA의 화합물이 바람직하다. 바람직한 화학식 VIIA의 화합물 중의 또 다른 그룹은 D가 프로필[즉, $-(\text{CH}_2)_q-$ (여기서, q는 3이다)]인 화합물이다. 바람직한 화학식 VIIA의 화합물 중의 제3의 그룹은 R₄가 p-메톡시페닐 또는 2,4,6-트리메톡시페닐인 화합물이다. 바람직한 화학식 VIIA의 화합물 중의 또 다른 그룹은 A가 에틸렌 또는 결합[즉, $-(\text{CH}_2)_p-$ (여기서, p는 0이다)]인 화합물이다. R₁, R₂ 및 R₃는 바람직하게는 각각, 수소이고, 바람직하게는, R₁이 수소, 하이드록시, 니트로, 저급 알콕시, 아미노 또는 t-부톡시카보닐-아미노이며 R₂ 및 R₃이 각각 수소이다.

R₁, R₂ 및 R₃이 각각 수소이고; R₁이 수소, 하이드록시, 니트로, 저급 알콕시, 아미노 또는 t-부톡시카보닐-아미노이며 R₂ 및 R₃이 각각 수소이고; R이 수소, 에틸 또는 페닐이며; D가 프로필이고; R₄가 p-메톡시페닐 또는 2,4,6-트리메톡시페닐이며; A가 에틸렌 또는 결합인 화학식 VIIA의 화합물이 특히 바람직하다.

B가 페닐인 바람직한 화학식 VIIA의 화합물이 다음 표에 제시되어 있다:

D	R	A	B	R ₄
$-(\text{CH}_2)_3-$	H	---	p-MeO- 페닐	p-MeO-페닐
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$	페닐	---	페닐	p-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	H	---	페닐	p-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	H	---	p-OH- 페닐	p-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	H	에틸렌	p-MeO- 페닐	p-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	H	---	3-MeO- 페닐	p-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	에틸	---	페닐	p-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	페닐	---	페닐	p-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	에틸	---	페닐	2,4,6-트리-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	메틸	---	페닐	p-MeO- 페닐
$-(\text{CH}_2)_3-$	H	---	p-NH ₂ - 페닐	p-MeO-페닐

(3R,4S) 절대 입체화학을 지닌 상기 표의 제1-열거된 화합물이 보다 바람직하다.

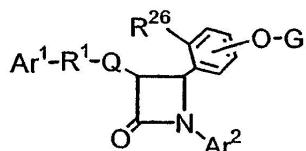
<263> 바람직한 화학식 VIIB의 화합물은 R이 수소, 메틸, 에틸, 페닐 또는 페닐프로필인 화합물이다. 바람직한 화학식 VIIB의 화합물 중의 또 다른 그룹은 R₄가 p-메톡시페닐 또는 2,4,6-트리메톡시페닐인 화합물이다. 바람직한 화학식 VIIB의 화합물 중의 또 다른 그룹은 A가 에틸렌 또는 결합인 화합물이다. 바람직한 화학식 VIIB의 화합물 중의 또 다른 그룹은 E가 데실, 올레오일 또는 7-Z-헥사데세닐인 화합물이다. 바람직하게는, R₁, R₂ 및 R₃이 각각 수소이다.

<264> 보다 바람직한 화학식 VIIB의 화합물은 R이 수소, 메틸, 에틸, 페닐 또는 페닐프로필이고; R₄가 p-메톡시페닐 또는 2,4,6-트리메톡시페닐이며; A가 에틸렌 또는 결합이고; E가 데실, 올레오일 또는 7-Z-헥사데세닐이며; R₁, R₂ 및 R₃이 각각 수소인 화합물이다.

<265> 바람직한 화학식 VIIB의 화합물은 E가 데실이고, R이 수소이며, B-A가 페닐이고, R₄가 p-메톡시페닐인 화합물이다.

<266> 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 VIII의 화합물, 화학식 VIII의 화합물의 이성체, 상기 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 이성체의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 VIII의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 VIII의 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

<267> [화학식 VIII]

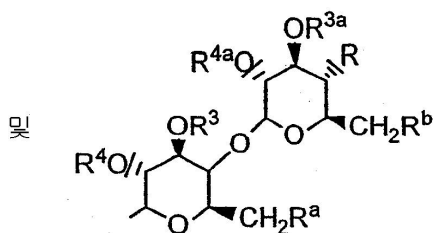
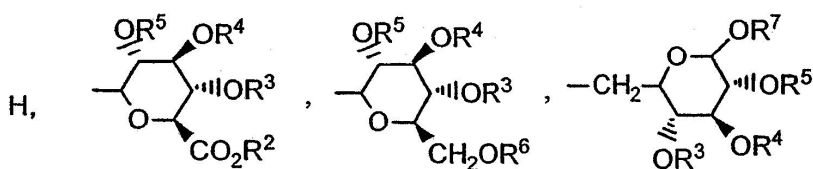


<268>

<269> 상기식에서,

<270> R²⁶는 H 또는 OG¹이고;

<271> G 및 G¹은



<272>

로 이루어진 그룹 중

에서 독립적으로 선택되는데, 단 R²⁶이 H 또는 OH인 경우, G는 H가 아니며;

<273> R, R^a 및 R^b는 H, -OH, 할로게노, -NH₂, 아지도, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알콕시 또는 -W-R³⁰으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<274> W는 -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- 및 -O-C(S)-N(R³¹)-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<275> R² 및 R⁶은 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₆)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<276> R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} 및 R^{4a} 는 H, (C_1-C_6) 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-C(O)$ 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<277> R^{30} 은 R^{32} -치환된 T, R^{32} -치환된-T- (C_1-C_6) 알킬, R^{32} -치환된- (C_2-C_4) 알케닐, R^{32} -치환된- (C_1-C_6) 알킬, R^{32} -치환된- (C_3-C_7) 사이클로알킬 및 R^{32} -치환된- (C_3-C_7) 사이클로알킬(C_1-C_6)알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

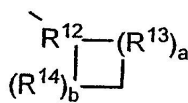
<278> R^{31} 은 H 및 (C_1-C_4) 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

<279> T는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 피리딜로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

<280> R^{32} 는 할로게노, (C_1-C_4) 알킬, $-OH$, 페녹시, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) 알콕시, 메틸렌디옥시, 옥소, (C_1-C_4) 알킬설퍼닐, (C_1-C_4) 알킬설퍼닐, (C_1-C_4) 알킬설포닐, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-N((C_1-C_4)알킬)_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)알킬$, $-C(O)-(C_1-C_4)알콕시$ 및 피롤리디닐카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{32} 는 공유 결합이고, 질소가 부착된 R^{31} 은 R^{32} 와 함께, 피롤리디닐, 피페리디닐, N-메틸-피페라지닐, 인돌리닐 또는 모르폴리닐 그룹, 또는 (C_1-C_4) 알콕시카보닐-치환된 피롤리디닐, 피페리디닐, N-메틸피페라지닐, 인돌리닐 또는 모르폴리닐 그룹을 형성하며;

<281> Ar^1 은 아릴 또는 R^{10} -치환된 아릴이고;

<282> Ar^2 은 아릴 또는 R^{11} -치환된 아릴이며;

<283> Q는 결합이거나, 또는 아제티딘온의 3-위치 환 탄소와 함께, 스피로 그룹  을 형성하고;

<284> R^1 은

<285> $-(CH_2)_q-$ [여기서, q는 2 내지 6인데, 단 Q가 스피로 환을 형성하면, q는 0 또는 1일 수도 있다];

<286> $-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$ [여기서, E는 $-O-$, $-C(O)-$, 페닐렌, $-NR^{22}-$ 또는 $-S(O)_{0-2}-$ 이고, e는 0 내지 5이며 r은 0 내지 5인데, 단 e와 r의 합은 1 내지 6이다];

<287> $-(C_2-C_6)알케닐렌-$; 및

<288> $-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ [여기서, V는 C_3-C_6 사이클로알킬렌이고, f는 1 내지 5이며 g는 0 내지 5인데, 단 f와 g의 합은 1 내지 6이다]로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

<289> R^{12} 는 $-\overset{|}{CH}-$, $-\overset{|}{C}(C_1-C_6 알킬)-$, $-\overset{|}{CF}-$, $-\overset{|}{C}(OH)-$, $-\overset{|}{C}(C_6H_4-R^{23})-$, $-\overset{|}{N}-$, 또는 $-\overset{|}{N}O-$ 이며;

<290> R^{13} 및 R^{14} 는 $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 알킬)-$, $-C(디-(C_1-C_6)알킬)-$, $-CH=CH-$ 및 $-C(C_1-C_6 알킬)=CH-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{12} 는 인접한 R^{13} 과 함께, 또는 R^{12} 는 인접한 R^{14} 와 함께, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=C(C_1-C_6 알킬)-$ 그룹을 형성하며;

<291> a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인데, 단 둘 다 0은 아니고;

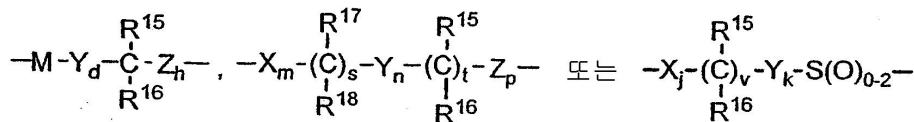
<292> 단, R^{13} 이 $-CH=CH-$ 또는 $-C(C_1-C_6 알킬)=CH-$ 인 경우, a는 1이며;

<293> R^{14} 이 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})=\text{CH}-$ 인 경우, b는 1이고;

<294> a가 2 또는 3인 경우, R^{13} 은 동일하거나 상이할 수 있고;

<295> b가 2 또는 3인 경우, R^{14} 는 동일하거나 상이할 수 있으며;

<296> Q가 결합인 경우, R^1 은 또한



<297> 일 수 있고;

<298> M은 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 이며;

<299> X, Y 및 Z는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})-$ 및 $-\text{C}(\text{디}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬}))$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<300> R^{10} 및 R^{11} 은 (C_1-C_6) 알킬, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19} \text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19} \text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20} \text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{19} \text{R}^{20}$, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19} \text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19} \text{R}^{20}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<301> R^{15} 및 R^{17} 은 $-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$ 및 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19} \text{R}^{20}$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<302> R^{16} 및 R^{18} 은 H, (C_1-C_6) 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{15} 과 R^{16} 은 함께, $=\text{O}$ 이거나 또는 R^{17} 과 R^{18} 은 함께, $=\text{O}$ 이며;

<303> d는 1, 2 또는 3이고;

<304> h는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

<305> s는 0 또는 1이고; t는 0 또는 1이며; m, n 및 p는 독립적으로 0 내지 4인데,

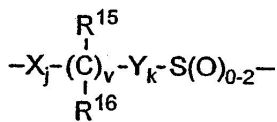
<306> 단 s와 t 중의 하나 이상은 1이고, m, n, p, s 및 t의 합은 1 내지 6이며;

<307> p가 0이고 t가 1이면, m, s 및 n의 합은 1 내지 5이고;

<308> p가 0이고 s가 1이면, m, t 및 n의 합은 1 내지 5이며;

<309> v는 0 또는 1이고;

<310> j 및 k는 독립적으로 1 내지 5인데, 단 j, k 및 v의 합은 1 내지 5이며;



<311> Q가 결합이고, R^1 이 Ar^1 이면, Ar^1 은 또한, 피리딜, 이속사졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 피라지닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐일 수 있고;

<312> R^{19} 및 R^{20} 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<313> R^{21} 은 (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 R^{24} -치환된 아릴이고;

<314> R^{22} 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 또는 $-\text{COOR}^{19}$ 이며;

<315> R^{23} 및 R^{24} 는 독립적으로, H, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}^{19} \text{R}^{20}$, $-\text{OH}$ 및 할로게노로 이루어진 그

룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이고;

<316> R^{25} 는 H, -OH 또는 (C_1-C_6) 알콕시이다.

<317> Ar^2 는 바람직하게는 페닐 또는 R^{11} -페닐, 특히 $(4-R^{11})$ -치환된 페닐이다. R^{11} 의 바람직한 정의는 저급 알콕시, 특히 메톡시, 및 할로게노, 특히 플루오로이다.

<318> Ar^1 은 바람직하게는 페닐 또는 R^{10} -치환된 페닐, 특히 $(4-R^{10})$ -치환된 페닐이다. R^{10} 의 바람직한 정의는 할로게노, 특히 플루오로이다.

<319> $-R^1-Q-$ 조합 변수에 대해 다음과 같이 몇 가지 바람직하게 정의된다:

<320> Q가 결합이고 R^1 이 저급 알킬렌, 바람직하게는 프로필렌이고;

<321> Q가 상기 정의된 바와 같은 스피로 그룹이고, 바람직하게는 R^{13} 및 R^{14} 이 각각 에틸렌이며, R^{12} 가 $\begin{smallmatrix} | \\ -CH- \end{smallmatrix}$ 또는 $\begin{smallmatrix} | \\ -C(OH)- \end{smallmatrix}$ 이고 R^1 이 $-(CH_2)_q$ [여기서, q는 0 내지 6이다]이며;

<322> Q가 결합이고 R^1 이 $\begin{array}{c} R^{15} \\ | \\ -M-Y_d-C-Z_h- \\ | \\ R^{16} \end{array}$ [여기서, 변수들은 R^1 이 $-O-CH_2-CH(OH)-$ 이 되도록 선택된다]이며;

<323> Q가 결합이고 R^1 이 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ -X_m-(C)_s-Y_n-(C)_t-Z_p- \\ | \quad | \\ R^{18} \quad R^{16} \end{array}$ [여기서, 변수들은 R^1 이 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ 이 되도록 선택된다]이고;

<324> Q가 결합이고 R^1 이 $\begin{array}{c} R^{15} \\ | \\ -X_j-(C)_v-Y_k-S(O)_{0-2}- \\ | \\ R^{16} \end{array}$ [여기서, 변수들은 R^1 이 $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$ 이 되도록 선택된다]이다.

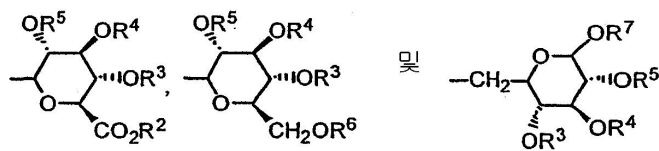
<325> 따라서, 바람직한 화학식 VIII의 화합물은, G 및 G^1 이 상기 정의된 바와 같고, 나머지 변수가 다음 정의를 갖는 화합물이다:

<326> Ar^1 이 페닐 또는 R^{10} -치환된 페닐이고, R^{10} 이 할로게노이며;

<327> Ar^2 가 페닐 또는 R^{11} -페닐이고, R^{11} 이 C_1-C_6 알콕시 및 할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고;

<328> Q가 결합이고 R^1 이 저급 알킬렌이거나; Q가 아제티딘온의 3-위치 환 탄소와 함께, 그룹 $\begin{array}{c} R^{12}-(R^{13})_a \\ | \\ (R^{14})_b \end{array}$ 을 형성하고, 바람직하게는 R^{13} 및 R^{14} 는 각각 에틸렌이며, a 및 b는 각각 1이고, R^{12} 는 $\begin{smallmatrix} | \\ -CH- \end{smallmatrix}$ 또는 $\begin{smallmatrix} | \\ -C(OH)- \end{smallmatrix}$ 이거나; Q가 결합이고 R^1 이 $-O-CH_2-CH(OH)-$ 이거나; Q가 결합이고 R^1 이 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ 이거나; 또는 Q가 결합이고 R^1 이 $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$ 이다.

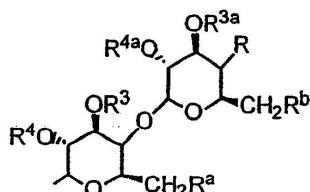
<329> 다음 구조



다:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 벤질 및 아세틸로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

다음 구조



의 G 및 G^1 그룹에 대한 바람직한 변수는 다음과 같다:

R^3 , R^{3a} , R^4 및 R^{4a} 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 벤질 및 아세틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R , R^a 및 R^b 는 H, -OH, 할로게노, $-NH_2$, 아지도, (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) -알콕시 및 $-W-R^{30}$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고,

W는 $-O-C(O)-$ 또는 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 이며, R^{31} 은 H이고, R^{30} 은 (C_1-C_6) 알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, T, T- (C_1-C_6) 알킬, 또는 T 또는 T- (C_1-C_6) 알킬[여기서, T는 1개 또는 2개의 할로게노 또는 (C_1-C_6) 알킬 그룹에 의해 치환된다]이다.

바람직한 R^{30} 치환체는 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디클로로페닐, 2-메틸페닐, 2-티에닐메틸, 2-메톡시-카보닐메틸, 티아졸-2-일-메틸, 2-푸릴, 2-메톡시카보닐부틸 및 페닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

R , R^a 및 R^b 의 바람직한 조합은 다음과 같다:

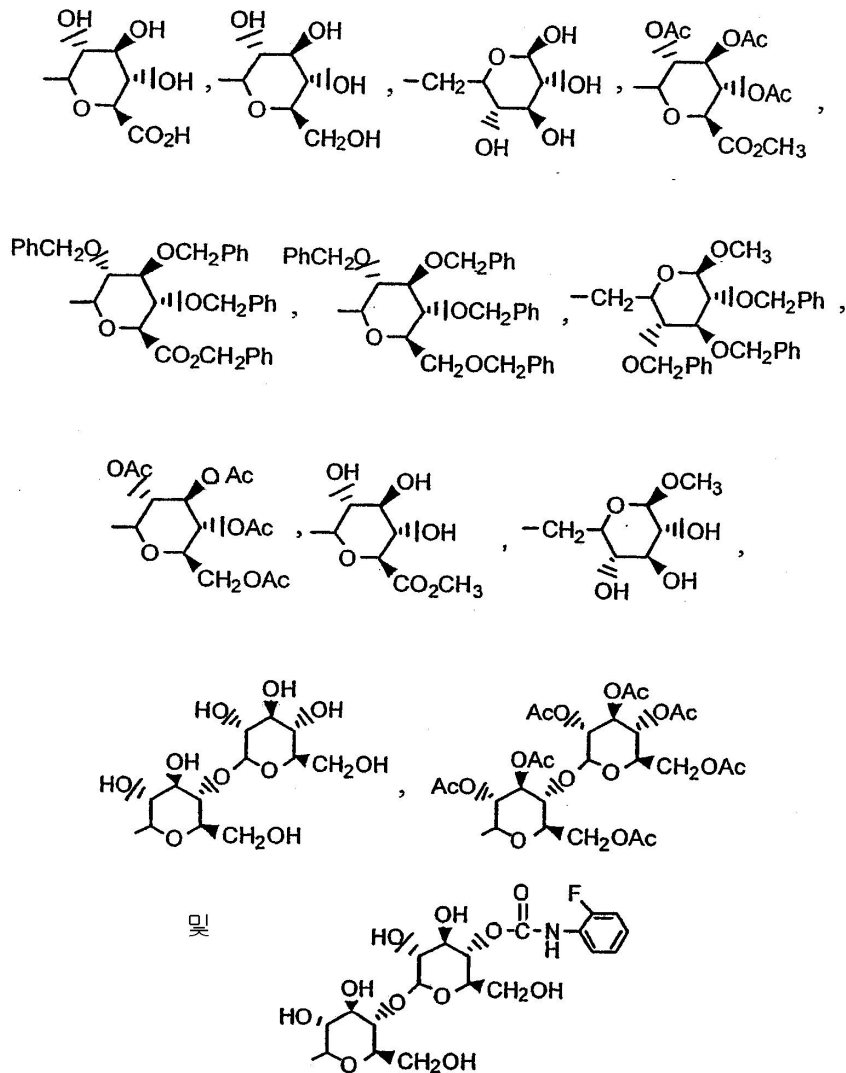
1) R , R^a 및 R^b 는 독립적으로 -OH 또는 $-O-C(O)-NH-R^{30}$ 이고, 특히 R^a 는 -OH이고 R 및 R^b 는 $-O-C(O)-NH-R^{30}$ 이며, R^{30} 은 상기 명시된 바람직한 치환체 중에서 선택되거나 또는 R 및 R^a 는 각각 -OH이고, R^b 는 $-O-C(O)-NH-R^{30}$ 이고, R^{30} 은 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디클로로페닐이고;

2) R^a 는 -OH, 할로게노, 아지도 또는 (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알콕시이고, R^b 는 H, 할로게노, 아지도 또는 (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알콕시이며, R 은 $-O-C(O)-NH-R^{30}$ 인데, 특히 R^a 가 -OH이고, R^b 가 H이며, R^{30} 이 2-플루오로페닐이며;

3) R , R^a 및 R^b 는 독립적으로 -OH 또는 $-O-C(O)-R^{30}$ 이고, R^{30} 은 (C_1-C_6) 알킬, T, 또는 1개 또는 2개의 할로게노 또는 (C_1-C_6) 알킬 그룹에 의해 치환된 T이며, 특히 R 이 -OH이고, R^a 및 R^b 가 $-O-C(O)-R^{30}$ 이고, R^{30} 이 2-푸릴이며;

4) R , R^a 및 R^b 는 독립적으로 -OH 또는 할로게노이다. 3가지 부가 부류의 바람직한 화합물은 $C^{1'}$ 아노머성 옥시가 베타이고, $C^{2'}$ 아노머성 옥시가 베타이며, R 그룹이 알파인 화합물이다.

<343> G 및 G¹ 그룹은 바람직하게는, 다음 구조 중에서 선택된다:



<344>

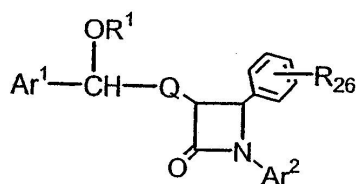
<345> 상기 구조에서,

<346> Ac는 아세틸이고 Ph는 페닐이다.

<347> 바람직하게는, R²⁶이 H 또는 OH, 보다 바람직하게는 H이다. -O-G 치환체는 바람직하게는, 이에 부착된 페닐 환의 4-위치에 있다.

<348> 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 유용한 스테롤 흡수 억제제는 다음 화학식 IX의 화합물, 화학식 IX의 화합물의 이성체, 상기 화학식 IX의 화합물 또는 이의 이성체의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 IX의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 IX의 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸다:

<349> [화학식 IX]



<350>

<351> 상기식에서,

<352> R^{26} 은

<353> (a) OH;

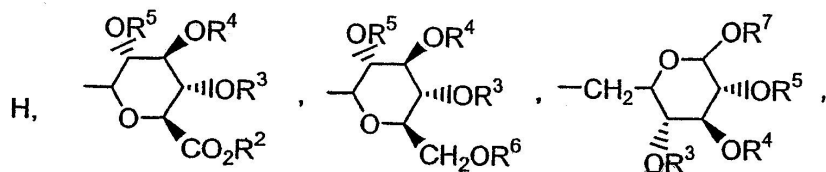
<354> (b) OCH_3 ;

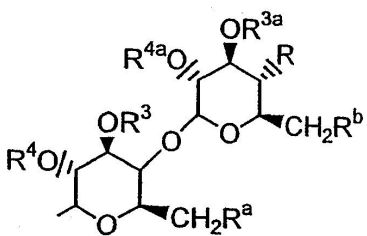
<355> (c) 불소 및

<356> (d) 염소

<357> 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

<358> R^1 은



<359> , $-SO_3H$; 천연 아미노산 및 천연이 아닌 아미노산으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

<360> R , R^a 및 R^b 는 H, $-OH$, 할로게노, $-NH_2$, 아지도, (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) -알콕시 및 $-W-R^{30}$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<361> W 는 $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ 및 $-O-C(S)-N(R^{31})-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<362> R^2 및 R^6 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 및 아릴 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<363> R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} 및 R^{4a} 는 H, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-C(O)$ 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<364> R^{30} 은 R^{32} -치환된 T, R^{32} -치환된-T (C_1-C_6) 알킬, R^{32} -치환된- (C_2-C_4) 알케닐, R^{32} -치환된- (C_1-C_6) 알킬, R^{32} -치환된- (C_3-C_7) 사이클로알킬 및 R^{32} -치환된- (C_3-C_7) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

<365> R^{31} 은 H 및 (C_1-C_4) 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<366> T는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 피리딜로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

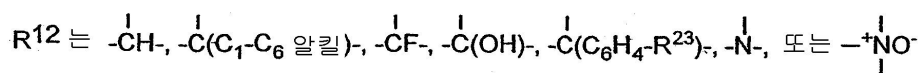
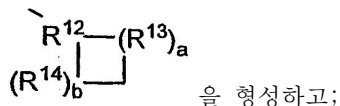
<367> R^{32} 는 H, 할로게노, (C_1-C_4) 알킬, $-OH$, 페녹시, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) 알콕시, 메틸렌디옥시, 옥소, (C_1-C_4) 알킬설페닐, (C_1-C_4) 알킬설페닐, (C_1-C_4) 알킬설포닐, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-N((C_1-C_4)알킬)_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)알킬$, $-C(O)-(C_1-C_4)알콕시$ 및 피롤리디닐카보닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{32} 는 공유 결합이고, 질소가 부착된 R^{31} 은 R^{32} 와 함께, 피롤리디닐, 피페리디닐, N-메틸-피페라지닐, 인돌리닐 또는 모르폴리닐 그룹, 또는 (C_1-C_4) 알콕시카보닐-치환된 피롤리디닐,

피페리디닐, N-메틸피페라지닐, 인돌리닐 또는 모르폴리닐 그룹을 형성하며;

<368> Ar^1 은 아릴 또는 R^{10} -치환된 아릴이고;

<369> Ar^2 은 아릴 또는 R^{11} -치환된 아릴이며;

<370> Q는 $-(CH_2)_q-$ [여기서, q는 2 내지 6이다]이거나, 또는 아제티딘온의 3-위치 환 탄소와 함께, 스피로 그룹



<371>이며;

<372> R^{13} 및 R^{14} 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})-$, $-\text{C}(\text{디}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 및 $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})=\text{CH}-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{12} 는 인접한 R^{13} 과 함께, 또는 R^{12} 는 인접한 R^{14} 와 함께, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{CH}-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})-$ 그룹을 형성하며;

<373> a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인데, 단 둘 다가 0은 아니고; R^{13} 이 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})=\text{CH}-$ 인 경우, a는 1이며; R^{14} 이 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})=\text{CH}-$ 인 경우, b는 1이고; a가 2 또는 3인 경우, R^{13} 은 동일하거나 상이할 수 있고; b가 2 또는 3인 경우, R^{14} 는 동일하거나 상이할 수 있으며;

<374> R^{10} 및 R^{11} 은 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ 및 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<375> Ar^1 은 또한, 피리딜, 이속사졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 피라지닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐일 수 있고;

<376> R^{19} 및 R^{20} 은 H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, 아릴 및 아릴-치환된 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

<377> R^{21} 은 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, 아릴 또는 R^{24} -치환된 아릴이고;

<378> R^{22} 은 H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, 아릴 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 또는 $-\text{COOR}^{19}$ 이며;

<379> R^{23} 및 R^{24} 는 독립적으로, H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알콕시}$, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{OH}$ 및 할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹이고;

<380> R^{25} 은 H, $-\text{OH}$ 또는 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알콕시}$ 이다.

<381> Ar^2 는 바람직하게는 페닐 또는 R^{11} -페닐, 특히 $(4-R^{11})$ -치환된 페닐이다. R^{11} 의 바람직한 정의는 저급 알콕시, 특히 메톡시, 및 할로게노, 특히 플루오로이다.

<382> Ar^1 은 바람직하게는 페닐 또는 R^{10} -치환된 페닐, 특히 $(4-R^{10})$ -치환된 페닐이다. R^{10} 의 바람직한 정의는 할로게노, 특히 플루오로이다.

<383> 바람직하게는, Q가 저급 알킬 또는 상기 정의된 바와 같은 스피로 그룹이고, 바람직하게는 R^{13} 및 R^{14} 가 각각 에

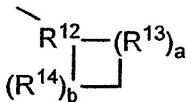
틸렌이고 R¹²가 $\overset{|}{\text{CH}}$ - 또는 $\overset{|}{\text{C(OH)}}$ - 이다.

<384> 따라서, 바람직한 화학식 IX의 화합물은, R¹이 상기 정의된 바와 같고, 나머지 변수가 다음 정의를 갖는 화합물이다:

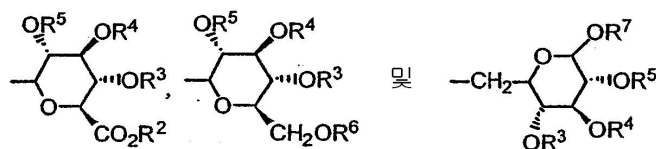
<385> Ar¹이 페닐 또는 R¹⁰-치환된 페닐이고, R¹⁰이 할로게노이며;

<386> Ar²가 페닐 또는 R¹¹-페닐이고, R¹¹이 C₁-C₆ 알콕시 및 할로게노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고;

<387> Q가 저급 알킬(즉, C-1 내지 C-2)인데, Q=C-2가 바람직하거나, 또는 Q가 아세트디온의 3-위치 환 탄소와 함께,

그룹  을 형성하고, 바람직하게는 R¹³ 및 R¹⁴가 각각 에틸렌이며, a 및 b가 각각 1이고, R¹²가 $\overset{|}{\text{CH}}$ - 또는 $\overset{|}{\text{C(OH)}}$ - 이다.

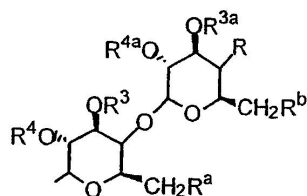
<388> 다음 구조



<389> 의 R¹ 그룹에 대한 바람직한 변수는 다음과 같다:

<390> R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 H, (C₁-C₆)알킬, 벤질 및 아세틸로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

<391> 다음 구조



<392> 의 R¹ 그룹에 대한 바람직한 변수는 다음과 같다:

<393> R³, R^{3a}, R⁴ 및 R^{4a}은 H, (C₁-C₆)알킬, 벤질 및 아세틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

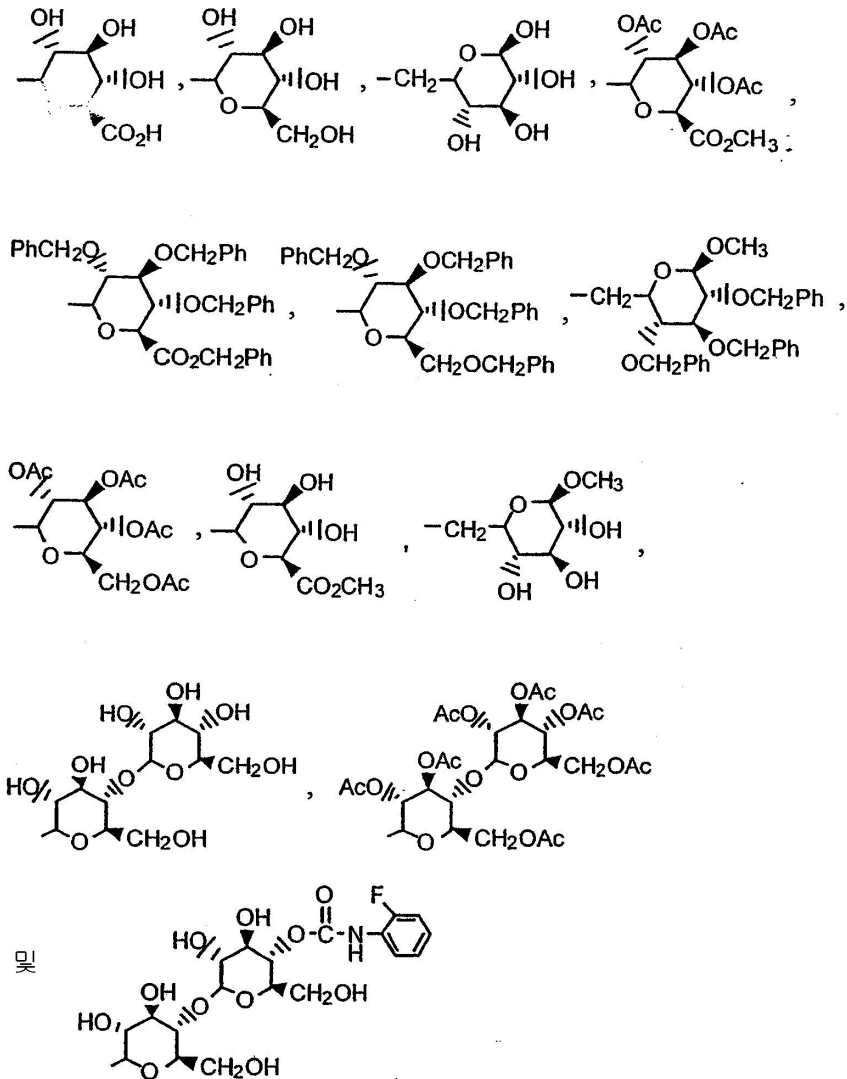
<394> R, R^a 및 R^b는 H, -OH, 할로게노, -NH₂, 아지도, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)-알콕시 및 -W-R³⁰으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, W는 -O-C(O)- 또는 -O-C(O)-N(R³¹)-이며, R³¹은 H이고, R³⁰은 (C₁-C₆)알킬, -C(O)-(C₁-C₄)알콕시(C₁-C₆)알킬, T, T-(C₁-C₆)알킬, 또는 T 또는 T-(C₁-C₆)알킬[여기서, T는 1개 또는 2개의 할로게노 또는 (C₁-C₆)알킬 그룹에 의해 치환된다]이다.

<395> 바람직한 R³⁰ 치환체는 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,6-디클로로페닐, 2-메틸페닐, 2-티에닐메틸, 2-메톡시-카보닐에틸, 티아졸-2-일-메틸, 2-푸릴, 2-메톡시카보닐부틸 및 페닐이다. R, R^a 및 R^b의 바람직한 조합은 다음과 같다: 1) R, R^a 및 R^b는 독립적으로 -OH 또는 -O-C(O)-NH-R³⁰이고, 특히 R^a는 -OH이고 R 및 R^b는 -O-C(O)-NH-R³⁰이며, R³⁰은 상기 명시된 바람직한 치환체 중에서 선택되거나 또는 R 및 R^a는 -OH이고, R^b는 -O-C(O)-NH-R³⁰이고, R³⁰은 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,6-디클로로페닐이고; 2) R^a는 -OH, 할로게노, 아지도 또는 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알콕시이고, R^b는 H, 할로게노, 아지도 또는 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알콕시이며, R은 -O-C(O)-NH-R³⁰인데, 특히 R^a가 -OH이고, R^b가 H이며, R³⁰이 2-플루오로페닐이며; 3) R, R^a 및 R^b는 독립적으로 -OH

또는 $-O-C(O)-R^{30}$ 이고, R^{30} 은 (C_1-C_6) 알킬, T, 또는 1개 또는 2개의 할로게노 또는 (C_1-C_6) 알킬 그룹에 의해 치환된 T이며, 특히 R이 $-OH$ 이고, R^a 및 R^b 는 $-O-C(O)-R^{30}$ 이고, R^{30} 은 2-푸릴이며; 4) R, R^a 및 R^b 는 독립적으로 $-OH$ 또는 할로게노이다. 3가지 부가 부류의 바람직한 화합물은 $C^{1'}$ 아노머성 옥시가 베타이고, $C^{2'}$ 아노머성 옥시가 베타이며, R 그룹이 알파인 화합물이다.

<396>

R^1 은 바람직하게는, 다음 구조 중에서 선택된다:



<397>

<398>

상기 구조에서,

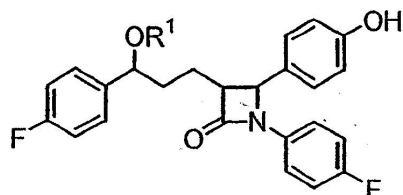
<399>

Ac는 아세틸이고 Ph는 페닐이다.

<400>

본 발명의 유용한 화합물의 한 예는 다음 화학식 X의 화합물, 상기 화학식 X의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 X의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 X의 화합물의 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸 것이다:

<401> [화학식 X]



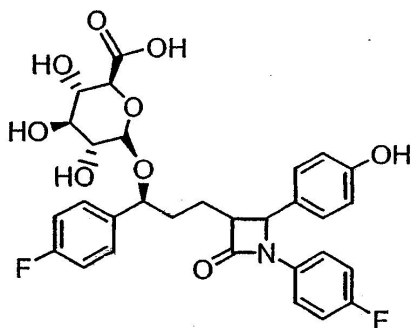
<402>

<403> 상기식에서,

<404> R^1 은 상기 정의된 바와 같다.

<405> 보다 바람직한 화합물은 다음 화학식 XI의 화합물, 상기 화학식 XI의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화학식 XI의 화합물의 프로드럭 또는 화학식 XI의 화합물의 염 또는 용매화물의 프로드럭으로써 나타낸 것이다:

<406> [화학식 XI]



<407>

<408> 또 다른 양태에서, (a) 제1 양의 하나 이상의 심혈관 제제; 및 (b) 제2 양의 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 스테롤 흡수 억제제의 프로드럭 또는 스테롤 흡수 억제제의 염 또는 용매화물의 프로드럭을 포함하는[여기서, 제1 양과 제2 양은 함께(동시에 투여되든지 아니면 연속해서 투여되든지 간에), 혈관 질환, 당뇨병 또는 비만증을 치료 또는 예방하거나 또는 포유류의 혈장 중의 스테롤의 농도를 저하시키는데 치료학적으로 유효한 양을 포함한다], 상기 언급된 바와 같은 조성물, 약제학적 조성물, 치료학적 조합물, 키트 및 치료 방법이 제공된다. 적합한 스테롤 흡수 억제제에는 상기 언급된 화학식 I 내지 XI의 화합물 중의 어느 것과도 같은 치환된 아제티딘온 화합물 또는 치환된 β -락탐 화합물, 상기 치환된 아제티딘온 화합물 또는 치환된 β -락탐 화합물의 이성체, 이러한 치환된 아제티딘온 화합물 또는 치환된 β -락탐 화합물 또는 이의 이성체의 염 또는 용매화물, 또는 상기 치환된 아제티딘온 화합물 또는 치환된 β -락탐 화합물의 프로드럭 또는 치환된 아제티딘온 화합물 또는 치환된 β -락탐 화합물의 이성체, 염 또는 용매화물의 프로드럭이 포함된다. 기타 유용한 치환된 아제티딘온 화합물에는 미국 특허 제4,983,597호에 기재된 바와 같은 N-설포닐-2-아제티딘온, 및 문헌[참조: Ram et al., Indian J. Chem. Sect. B. 29B, 12(1990), p. 1134-7; 본원에 참조문헌으로써 삽입됨]에 기재된 바와 같은 에틸 4-(2-옥소아제티딘-4-일)페녹시-알카노에이트가 포함된다.

<409> 화학식 I 내지 XI의 화합물은 공지된 방법으로 제조할 수 있는데, 예를 들어, 국제공개공보 제WO 93/02048호에는 $-R^1-Q$ 가 알킬렌; 헤테로 원자에 의해 차단된 알케닐렌 또는 알킬렌; 페닐렌; 또는 사이클로알킬렌인 화합물의 제조 방법이 기재되어 있고; 제WO 94/17038호에는 Q가 스피로사이클릭 그룹인 화합물의 제조 방법이 기재되어 있으며; 제WO 95/08532호에는 $-R^1-Q$ 가 하이드록시-치환된 알킬렌 그룹인 화합물의 제조 방법이 기재되어 있고; 국제출원번호 제PCT/US 95/03196호의 공보에는 $-R^1-Q$ 가, $-O-$ 또는 $S(O)_{0-2}-$ 그룹을 통하여 Ar^1 잔기에 부착된 하이드록시-치환된 알킬렌인 화합물이 기재되어 있으며; 미국 특허원 제08/463,619호(1995. 6. 5자 출원)에는 $-R^1-Q$ 가, $-S(O)_{0-2}-$ 그룹에 의해 아제티딘온 환에 부착된 하이드록시-치환된 알킬렌 그룹인 화합물의 제조 방법이 기재되어 있다.

- <410> 스테롤 흡수 억제제의 1일 용량은 약 0.1 내지 약 1000mg/일, 바람직하게는 약 0.25 내지 약 50mg/일, 보다 바람직하게는 약 10mg/일의 범위일 수 있는데, 이를 단일 용량으로 투여하거나 2 내지 4회분으로 나누어 투여한다. 그러나, 정확한 용량은 담당의에 의해 결정되며, 이는 투여된 화합물의 효능, 환자의 연령, 체중, 상태 및 반응에 좌우된다.
- <411> 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 경우, 상기 지시된 중량은 이러한 염으로부터 유도된 치료학적 화합물의 산 등가물 또는 염기 등가물의 중량을 지칭한다.
- <412> 본 발명의 한 양태에서, 당해 조성물 또는 치료학적 조합물은 한 가지 이상의 약리학적 또는 치료학적 제제 또는 약물, 예를 들면, 다음에 논의된 지질 저하제 및/또는 콜레스테롤 생합성 억제제를 추가로 포함할 수 있다.
- <413> 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 및 방법에 사용하기 위한 콜레스테롤 생합성 억제제의 비-제한적 예에는 콜레스테롤 생합성의 속도-제한 단계인 HMG CoA 리덕타제의 경쟁적 억제제, 스쿠알렌 신타제 억제제, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제 및 이들의 혼합물이 포함된다. 적합한 HMG CoA 리덕타제 억제제의 비-제한적 예에는 스타틴, 예를 들면, 로바스타틴(예: Merck & Co.로부터 입수 가능한 MEVACOR[®]), 프라바스타틴(Bristol Meyers Squibb로부터 입수 가능한 PRAVACHOL[®]), 플루바스타틴, 심바스타틴(Merck & Co.로부터 입수 가능한 ZOCOR[®]), 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 로수바스타틴, 리바스타틴(나트륨 7-(4-플루오로페닐)-2,6-디이소프로필-5-메톡시메틸피리딘-3-일)-3,5-디하이드록시-6-헵타노에이트), CI-981 및 피타바스타틴(예: Negma Kowa of Japan의 NK-104); HMG CoA 신테타제 억제제, 예를 들면, L-659,699((E,E)-11-[3'R-(하이드록시-메틸)-4'-옥소-2'R-옥세타닐]-3,5,7R-트리메틸-2,4-운데카디에노산); 스쿠알렌 합성 억제제, 예를 들면, 스쿠알레스타틴 1; 및 스쿠알렌 에폭시다제 억제제, 예를 들면, NB-598((E)-N-에틸-N-(6,6-디메틸-2-헵텐-4-이닐)-3-[(3,3'-바이티오펜-5-일)메톡시]벤젠-메탄아민 하이드로클로라이드), 및 기타 스테롤 생합성 억제제, 예를 들면, DMP-565가 포함된다. 바람직한 HMG CoA 리덕타제 억제제에는 로바스타틴, 프라바스타틴 및 심바스타틴이 포함된다. 가장 바람직한 HMG CoA 리덕타제 억제제는 심바스타틴이다.
- <414> 일반적으로, 콜레스테롤 생합성 억제제의 총 1일 투여량은 약 0.1 내지 약 160mg/일, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 80mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 3회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <415> 또 다른 바람직한 양태에서, 당해 조성물 또는 치료물은 화학식 II의 화합물을, 하나 이상의 심혈관 제제 및 하나 이상의 콜레스테롤 생합성 억제제와 조합하여 포함한다. 바람직하게는, 콜레스테롤 생합성 억제제가 하나 이상의 HMG CoA 리덕타제 억제제, 예를 들면, 로바스타틴, 프라바스타틴 및/또는 심바스타틴을 포함한다.
- <416> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 치료물은 니코틴산(니아신) 및/또는 이의 유도체를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다.
- <417> 본원에 사용된 바와 같은 "니코틴산 유도체"는 이용 가능한 경우, 산 형태, 염, 에스테르, 쯔비티이온 및 호변 이성체를 포함한, 피리딘-3-카복실레이트 구조 또는 피라진-2-카복실레이트 구조를 포함하는 화합물을 의미한다. 니코틴산 유도체의 예에는 니세리트를, 니코푸라노즈 및 아시피록스(5-메틸 피라진-2-카복실산 4-옥사이드)가 포함된다. 니코틴산 및 이의 유도체는 VLDL 및 이의 대사물 LDL의 간에서의 생성을 억제시키고, HDL 및 아포 A-1 수준을 증가시킨다. 적합한 니코틴산 생성물의 예는 Kos로부터 입수 가능한 NIASPAN[®] (니아신 연장된-방출 정제)이다.
- <418> 일반적으로, 니코틴산 또는 이의 유도체의 총 1일 투여량은 약 500 내지 약 10,000mg/일, 바람직하게는 약 1000 내지 약 8000mg/일, 보다 바람직하게는 약 3000 내지 약 6000mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 수회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <419> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 치료물은 LDL 및 VLDL 수준을 저하시킬 수 있는 하나 이상의 아실CoA:콜레스테롤 0-아실트랜스퍼라제("ACAT") 억제제를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다. ACAT는 과량의 세포내 콜레스테롤을 에스테르화하는데 관여하는 효소이고, 이는 콜레스테롤 에스테르화 산물인 VLDL의 합성과, 아포 B-100-함유 지단백질의 과생성을 저하시킬 수 있다.
- <420> 유용한 ACAT 억제제의 비-제한적 예에는 아바시미베([2,4,6-트리스(1-메틸에틸)페닐]아세틸)설파산, 2,6-비스(1-메틸에틸)페닐 에스테르; 전자는 CI-1011로서 공지됨), HL-004, 레시미비드(DuP-128) 및 CL-277082(N-(2,4-

디플루오로페닐)-N-[[4-(2,2-디메틸프로필)페닐]메틸]-N-헵틸우레아)가 포함된다[참조: P. Chang et al., "Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", Drugs 2000 Jul; 60(1); 55-93; 본원에 참조문헌으로써 삽입됨].

- <421> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 치료물은 LDL 수준을 저하시킬 수 있는 프로부콜 또는 이의 유도체(예: 미국 특허 제6,121,319호 및 제6,147,250호에 기재된 AGI-1067 및 기타 유도체)를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다.
- <422> 일반적으로, 프로부콜 또는 이의 유도체의 총 1일 투여량은 약 10 내지 약 2000mg/일, 바람직하게는 약 500 내지 약 1500mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <423> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 치료물은 저밀도 지단백질(LDL) 수용체 활성화제를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다. 적합한 LDL-수용체 활성화제의 비-제한적 예에는 LDL 수용체 활성을 직접적으로 자극하는 이미다졸리딘-피리미딘 유도체인 HOE-402가 포함된다[참조: M. Huettinger et al., "Hypolipidemic activity of HOE-42 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway", Arterioscler. Thromb. 1993; 13:1005-12].
- <424> 일반적으로, LDL 수용체 활성화제의 총 1일 투여량은 약 1 내지 약 1000mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <425> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 치료물은 VLDL 및 트리글리세라이드 수준을 저하시킬 수 있는, 오메가 3 지방산(3-PUFA)를 함유하는 어유(fish oil)를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다. 일반적으로, 어유 또는 오메가 3 지방산의 총 1일 투여량은 약 1 내지 약 30g/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <426> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 치료물은 콜레스테롤 수준을 저하시킬 수 있는 천연 수용성 섬유, 예를 들면, 사일립(psyllium), 구아, 귀리 및 펙틴을, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다. 일반적으로, 천연 수용성 섬유의 총 1일 투여량은 약 0.1 내지 약 10g/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <427> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 치료물은 콜레스테롤 수준을 저하시킬 수 있는, 식물 스테롤, 식물 스타놀 및/또는 식물 스타놀의 지방산 에스테르, 예를 들면, BENECOL[®] 마가린에 사용된 시토스타놀 에스테르를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다. 일반적으로, 식물 스테롤, 식물 스타놀 및/또는 식물 스타놀의 지방산 에스테르의 총 1일 투여량은 약 0.5 내지 약 20g/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <428> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물 또는 치료물은 산화방지제, 예를 들면, 프로부콜, 토코페롤, 아스코르브산, β-카로틴 및 셀레늄, 또는 비타민, 예를 들면, 비타민 B₆ 또는 비타민 B₁₂를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다. 일반적으로, 산화방지제 또는 비타민의 총 1일 투여량은 약 0.05 내지 약 10g/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <429> 또 다른 대체 양태에서, 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 또는 방법은 하나 이상의 담즙산 격리제(불용성 음이온 교환 수지)를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다.
- <430> 담즙산 격리제는 장 내의 담즙산과 결합하여, 담즙산의 장간 순환(enterohepatic circulation)을 방해하고 스테로이드의 대변(fecal) 배출을 증가시킨다. 담즙산 격리제는 이의 비-전신 작용 양상 때문에 이를 사용하는 것이 요망된다. 담즙산 격리제는 간내 콜레스테롤 농도를 저하시킬 수 있고, 혈장으로부터의 LDL과 결합하여 혈중 콜레스테롤 농도를 추가로 저하시키는 아포(apo) B/E(LDL) 수용체의 합성을 증진시킬 수 있다.
- <431> 적합한 담즙산 격리제의 비-제한적 예에는 콜레스티라민[담즙산과 결합할 수 있는 4급 암모늄 양이온성 그룹을

함유하는 스티렌-디비닐벤젠 공중합체, 예를 들면, Bristol-Myers Squibb로부터 입수 가능한 QUESTRAN[®] 또는 QUESTRAN LIGHT[®]], 콜레스티폴[디에틸렌트리아민과 1-클로로-2,3-에폭시프로판의 공중합체, 예를 들면, Pharmacia로부터 입수 가능한 COLESTID[®] 정제], 콜레세벨람 하이드로클로라이드[예를 들면, Sankyo로부터 입수 가능한 WelChol[®] 정제(에피클로로하이드린과 가교결합되고 1-브로모데칸 및 (6-브로모헥실)-트리메틸암모늄 브로마이드로 알킬화시킨 폴리(알릴아민 하이드로클로라이드)], 수용성 유도체, 예를 들면, 3,3-이오엔, N-(사이클로알킬) 알킬아민 및 폴리글루탐, 불용성 4급화 폴리스티렌, 사포닌 및 이들의 혼합물이 포함된다. 기타 유용한 담즙산 격리제가 PCT 국제공개공보 제WO 97/11345호 및 제WO 98/57652호, 및 미국 특허 제3,692,895호 및 제5,703,188호(이들은 본원에 참조문헌으로써 삽입되어 있다)에 기재되어 있다. 적합한 무기 콜레스테롤 격리제에는 비스무트 살리실레이트 + 몬모릴로나이트 점토, 수산화알루미늄 및 탄산칼슘 제산제가 포함된다.

<432> 일반적으로, 담즙산 격리제의 총 1일 투여량은 약 1 내지 약 50g/일, 바람직하게는 1일 약 2 내지 약 16g/일로서, 이는 단일 용량 또는 2 내지 4회분으로 나눈 용량으로 투여한다.

<433> 또한, 페록시솜 증식인자-활성화 수용체(PPAR)에 대한 하나 이상의 활성화제를 추가로 포함할 수 있는 조성물 및 치료학적 조합물이 본 발명에 유용하다. 이들 활성화제는 페록시솜 증식인자-활성화 수용체에 대한 효능제로서 작용한다. 3가지 아유형의 PPAR이 동정되었는데, 이들은 페록시솜 증식인자-활성화 수용체 알파(PPAR α), 페록시솜 증식인자-활성화 수용체 감마(PPAR γ) 및 페록시솜 증식인자-활성화 수용체 델타(PPAR δ)로서 명명된다. PPAR δ 가 PPAR β 로서 및 NUC1로서 당해 분야의 문헌에 지칭되기도 하고, 이들 명칭 각각이 동일한 수용체를 지칭한다는 것을 인지해야 한다.

<434> PPAR α 는 지질 대사를 조절한다. PPAR α 는 피브레이트(fibrate)와 수 많은 중쇄 및 장쇄 지방산에 의해 활성화되고, 이는 지방산의 β -산화 반응을 자극하는데 관여한다. PPAR γ 수용체 아유형은 지방세포 분화 프로그램을 활성화하는데 관여하지만, 간에서의 페록시솜 증식을 자극하는데에는 관여하지 않는다. PPAR δ 는 사람에게서 고밀도 지단백질(HDL) 수준을 증가시키는데 유용한 것으로 동정되었다[참조: 제WO 97/28149호].

<435> PPAR α 활성화제 화합물은 특히, 트리글리세라이드 수준을 저하시키고, LDL 수준을 적당히 저하시키며 HDL 수준을 증가시키는데 유용하다. PPAR α 활성화제의 유용한 예에는 상기 언급된 피브레이트가 포함된다.

<436> 본 발명의 실시예에 유용한 PPAR α 활성화제의 기타 예에는 미국 특허 제6,028,109호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 적합한 플루오로페닐 화합물; 제WO 00/75103호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 특정의 치환된 페닐프로피온성 화합물; 및 제WO 98/43081호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 PPAR α 활성화제 화합물이 포함된다.

<437> PPAR γ 활성화제의 비-제한적 예에는 글리타존 또는 티아졸리딘디온의 적합한 유도체, 예를 들면, 트로글리타존[예: Parke-Davis로부터 시판중인 REZULIN[®] 트로글리타존 (-5-[[4-[3,4-디하이드로-6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일]메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온)]; 로시글리타존[예: SmithKline Beecham으로부터 시판중인 AVANDIA[®] 로시글리타존 말레에이트 (-5-[[4-[2-(메틸-2-피리디닐아미노)에톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온, (Z)-2-부텐디오에이트](1:1)]; 및 피오글리타존[예: Takeda Pharmaceuticals로부터 시판중인 ACTOS[™] 피오글리타존 하이드로클로라이드 (5-[[4-[2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온 모노하이드로클로라이드)]이 포함된다. 기타 유용한 티아졸리딘디온에는 WO 98/05331(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 시글리타존, 엔글리타존, 다르글리타존 및 BRL 49653; 제WO 00/76488호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 PPAR γ 활성화제 화합물; 및 미국 특허 제5,994,554(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 PPAR γ 활성화제 화합물이 포함된다.

<438> 기타 유용한 PPAR γ 활성화제 화합물에는 미국 특허 제5,859,051호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 특정의 아세틸페놀; WO 99/20275(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 특정의 퀴놀린 페닐 화합물; WO 99/38845(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 아릴 화합물; WO 00/63161에 기재된 바와 같은 특정의 1,4-이치환된 페닐 화합물; WO 01/00579(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 특정의 아릴 화합물; WO 01/12612 및 WO 01/12187(이들은 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 벤조산 화합물; 및 WO 97/31907(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 치환된 4-하이드록시-페닐알콘산 화합물이 포함된다.

<439> PPAR δ 화합물은 트리글리세라이드 수준을 저하시키거나 HDL 수준을 증가시키는데 특히 유용하다. 본 발명의

조성물에 유용한 적합한 PPAR δ 활성화제의 비-제한적 예에는 WO 01/00603(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 적합한 티아졸 및 옥사졸 유도체(예: C.A.S. 등록번호 317318-32-4); WO 97/28149(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 특정의 플루오로, 클로로 또는 티오 페녹시 페닐아세트 산; 미국 특허 제5,093,365호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 적합한 비- β -산화 가능한 지방산 동족체; 및 WO 99/04815(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 PPAR δ 활성화제 화합물이 포함된다.

<440> 더우기, PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 의 각종 조합물을 활성화시키기 위한 다중 작용기를 갖는 화합물이 또한, 본 발명의 조성물에 유용하다. 비-제한적 예에는 미국 특허 제6,248,781호; WO 00/23416; WO 00/23415; WO 00/23425; WO 00/23445; WO 00/23451; 및 WO 00/63153(이들 모두가 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 특정의 치환된 아릴 화합물이 포함되고, 이는 유용한 PPAR α 및/또는 PPAR γ 활성화제 화합물로서 기재되어 있다. 유용한 PPAR α 및/또는 PPAR γ 활성화제 화합물의 기타 비-제한적 예에는 WO 97/25042(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 활성화제 화합물; WO 00/63190(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 활성화제 화합물; WO 01/21181(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 활성화제 화합물; WO 01/16120(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 비아릴-옥사(티아)졸 화합물; WO 00/63196 및 WO 00/63209(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 화합물; 미국 특허 제6,008,237호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 치환된 5-아릴-2,4-티아졸리딘디온 화합물; WO 00/78312 및 WO 00/78313G(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 아릴티아졸리딘디온 및 아릴옥사졸리딘디온 화합물; WO 98/05331(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 GW2331 또는 (2-(4-[디플루오로페닐]-1-헵틸우레이도)에틸)페녹시)-2-메틸부티르산 화합물; 미국 특허 제6,166,049호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 아릴 화합물; WO 01/17994(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 옥사졸 화합물; 및 WO 01/25225 및 WO 01/25226(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 디티올란 화합물이 포함된다.

<441> 기타 유용한 PPAR 활성화제 화합물에는 WO 01/14349, WO 01/14350 및 WO 01/04351(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 치환된 벤질티아졸리딘-2,4-디온 화합물; WO 00/50392(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 머캅토카복실성 화합물; WO 00/53563(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 아스코푸란온 화합물; WO 99/46232(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 카복실성 화합물; WO 99/12534(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 화합물; WO 99/15520(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 벤젠 화합물; WO 01/21578(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 α -아니사미드 화합물; 및 WO 01/40192(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 PPAR 활성화제 화합물이 포함된다.

<442> 폐록시슴 증식인자-활성화 수용체 활성화제는 상기 명시된 질환을 치료하는데 치료학적으로 유효한 양으로 투여하는데, 예를 들어, 바람직하게는 약 50 내지 약 3000mg/일, 보다 바람직하게는 1일 약 50 내지 약 2000mg/일을 단일 용량 또는 2 내지 4회분으로 나눈 용량으로 투여한다. 그러나, 정확한 용량은 담당의에 의해 결정되며, 이는 투여된 화합물의 효능, 환자의 연령, 체중, 상태 및 반응과 같은 요인에 좌우된다.

<443> 본 발명의 조성물 또는 치료물은 한 가지 이상의 회장 담즙산 수송("IBAT") 억제제(또는 첨단(apical) 나트륨 공-의존적 담즙산 수송("ASBT") 억제제)를 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제(들)와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다. IBAT 억제제는 담즙산 수송을 억제하여 LDL 콜레스테롤 수준을 저하시킬 수 있다. 적합한 IBAT 억제제의 비-제한적 예에는 벤조티에핀, 예를 들면, PCT 국제공개공보 WO 00/38727(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재된 바와 같은 2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤조티에핀 1,1-디옥사이드 구조를 포함하는 치료학적 화합물이 포함된다.

<444> 일반적으로, IBAT 억제제의 총 1일 투여량은 약 0.01 내지 약 1000mg/일, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.

<445> 본 발명의 조성물 또는 치료물은 하나 이상의 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질("CETP") 억제제를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다. CETP는 VLDL 중의 트리글리세라이드 및 HDL을 운반하는 콜레스테릴 에스테르의 교환 또는 전이에 관여한다.

<446> 적합한 CETP 억제제의 비-제한적 예는 PCT 공개특허공보 WO 00/38721 및 미국 특허 제6,147,090호(이는 본원에 참조문헌으로써 삽입됨)에 기재되어 있다. 췌장성 콜레스테릴 에스테르 하이드롤라제(pCEH) 억제제, 예를

들면, WAY-121898을 또한, 상기 논의된 페록시소 증식인자-활성화 수용체 활성화제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다.

- <447> 일반적으로, CETP 억제제의 총 1일 투여량은 약 0.01 내지 약 1000mg/일, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 20mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 수회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <448> 본 발명의 조성물 또는 치료물은 LDL 및 HDL 수준을 저하시킬 수 있는 프로부콜 또는 이의 유도체(예: 미국 특허 제6,121,319호 및 제6,147,250호에 기재된 AGI-1067 및 기타 유도체)를, 상기 논의된 심혈관 제제 및 스테롤 흡수 억제제와 함께 투여하기 위해 추가로 포함하거나 또는 이들과 조합하여 추가로 포함할 수 있다.
- <449> 본 발명의 조성물 또는 치료물은 단구 및 매크로파지(macrophage) 억제제, 예를 들면, 폴리불포화 지방산(PUFA); 트록신 동족체, 예를 들면, CGS-26214(불소화 환을 갖는 티록신 화합물)을 포함한 갑상샘 호르몬; 유전자 요법 및 용도의 재조합 단백질, 예를 들면, 재조합 아포 E를 추가로 포함할 수 있다. 일반적으로, 이들 제제의 총 1일 투여량은 약 0.01 내지 약 1000mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <450> 호르몬 대체제 및 호르몬 대체 조성물을 추가로 포함하는 조성물 또는 치료학적 조합물이 또한 본 발명에 유용하다. 본 발명의 호르몬 대체 요법에 유용한 호르몬 제제 및 조성물에는 안드로겐, 에스트로겐, 프로게스틴, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 유도체가 포함된다. 이들 제제 및 조성물의 조합물도 또한 유용하다.
- <451> 안드로겐과 에스트로겐 조합물의 투여량은 바람직하게는, 안드로겐 약 1mg 내지 약 4mg 및 에스트로겐 약 1mg 내지 약 3mg으로 다양하다. 이의 예에는 에스트라테스트(Estrate)란 상표명으로 Solvay Pharmaceuticals, Inc.(Marietta, GA)로부터 입수 가능한, 에스테르화 에스트로겐(나트륨 에스트론 설페이트 및 나트륨 에컬린 설페이트)와 메틸테스토스테론(17-하이드록시-17-메틸-, (17B)-안드로스트-4-엔-3-온)의 조합물과 같은 안드로겐과 에스트로겐의 조합물이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <452> 에스트로겐 및 에스트로겐 조합물은 0.01 내지 8mg 이하, 바람직하게는 약 0.3 내지 약 3.0mg의 투여량으로 다양할 수 있다. 유용한 에스트로겐 및 에스트로겐 조합물의 예에는 다음이 포함된다:
- <453> (a) 세네스틴(Cenestin)이란 상표명으로 Duramed Pharmaceuticals, Inc.(Cincinnati, OH)로부터 입수 가능한, 나트륨 에스트론 설페이트, 나트륨 에컬린 설페이트, 나트륨 17 α -디하이드로에컬린 설페이트, 나트륨 17 α -에스트라디올 설페이트, 나트륨 17 β -디하이드로에컬린 설페이트, 나트륨 17 α -디하이드로에컬레닌 설페이트, 나트륨 17 β -디하이드로에컬레닌 설페이트, 나트륨 에컬레닌 설페이트 및 나트륨 17 β -에스트라디올 설페이트를 포함한, 9개의 합성 에스트로겐성 물질의 블렌드;
- <454> (b) 에스티닐(Estiny)이란 상표명으로 Schering Plough Corporation(Kenilworth, NJ)로부터 입수 가능한 에티닐 에스트라디올(19-노르-17 α -프레그나-1,3,5(10)-트리엔-20-인-3,17-디올);
- <455> (c) 에스트라탐(Estratab)이란 상표명으로 Solvay로부터 입수 가능하고 메네스트(Menest)란 상표명으로 Monarch Pharmaceuticals(Bristol, TN)으로부터 입수 가능한, 에스테르화 에스트로겐 조합물, 예를 들면, 나트륨 에스트론 설페이트 및 나트륨 에컬린 설페이트;
- <456> (d) 오겐(Ogen)이란 상표명으로 Pharmacia & Upjohn(Peapack, NJ)로부터 입수 가능하고 오르토-에스트(Ortho-Est)란 상표명으로 Women First Health Care, Inc.(San Diego, CA)로부터 입수 가능한, 에스트로피페이트(피페라진 에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온, 3-(설포옥시)-에스트론 설페이트); 및
- <457> (e) 프레마린(Premarin)이란 상표명으로 Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals(Philadelphia, PA)로부터 입수 가능한 공액 에스트로겐(17 α -디하이드로에컬린, 17 α -에스트라디올, 및 17 β -디하이드로에컬린).
- <458> 프로게스틴 및 에스트로겐은 일반적으로 약 0.05 내지 약 2.0mg 프로게스틴 및 약 0.001 내지 약 2mg 에스트로겐, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1mg 프로게스틴 및 약 0.01 내지 약 0.5mg 에스트로겐의 각종 투여량으로 투여할 수도 있다. 투여량 및 섭생에서 다양할 수 있는 프로게스틴 및 에스트로겐 조합물의 예에는 다음이 포함된다:
- <459> (a) 악티벨라(Activella)란 상표명으로 Pharmacia & Upjohn(Peapack, NJ)로부터 입수 가능한, 에스트라디올(에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 β -디올 헤미하이드레이트)과 노르에틴드론(17 β -아세톡시-19-노르-17 α -프레그-4-엔-20-인-3-온)의 조합물;
- <460> (b) 알레세(Alesse)란 상표명으로 Wyeth-Ayerst로부터 입수 가능하고, 레보라(Levora) 및 트리보라(Trivora)란

상표명으로 Watson Laboratories, Inc.(Corona, CA)로부터 입수 가능하며, 노르테테(Nordette)란 상표명으로 Monarch Pharmaceuticals로부터 입수 가능하고 트리파실(Triphasil)이란 상표명으로 Wyeth-Ayerst로부터 입수 가능한, 레보노르게스트렐(d-)-13 β -에틸-17 α -에티닐-17 β -하이드록시곤-4-엔-3-온)과 에티닐 에스트라디올의 조합물;

- <461> (c) 데물렌(Demulen)이란 상표명으로 G.D. Searle & Co.(Chicago, IL)로부터 입수 가능하고 조비아(Zovia)란 상표명으로 Watson으로부터 입수 가능한, 에티노디올 디아세테이트(19-노르-17 α -프레그-4-엔-20-인-3 β ,17-디올 디아세테이트)와 에티닐 에스트라디올의 조합물;
- <462> (d) 데소겐(Desogen) 및 미르세테(Mircette)란 상표명으로 Organon으로부터 입수 가능하고 오르토-셉트(Ortho-Cept)란 상표명으로 Ortho-McNeil Pharmaceutical(Raritan, NJ)로부터 입수 가능한, 데소게스트렐(13-에틸-11-메틸렌-18,19-디노르-17 α -프레그-4-엔-20-인-17-올)과 에티닐 에스트라디올의 조합물;
- <463> (e) 에스트로스텝(Estrostep) 및 켄흐르트(femhrt)란 상표명으로 Parke-Davis(Morris Plains, NJ)로부터 입수 가능하고, 마이크로게스틴(Micrgestin), 네콘(Necon) 및 트리-노리닐(Tri-Norinyl)이란 상표명으로 Watson으로부터 입수 가능하며 모디콘(Modicon) 및 오르토-노뎀(Ortho-Novum)이란 상표명으로 Ortho-McNeil로부터 입수 가능하고 오브콘(Ovcon)이란 상표명으로 Warner Chilcott Laboratories(Rockaway, NJ)로부터 입수 가능한, 노르에틴드론과 에티닐 에스트라디올의 조합물;
- <464> (f) 오브랄(Ovral) 및 로/오브랄(Lo/Ovral)이란 상표명으로 Wyeth-Ayerst로부터 입수 가능하고 오게스트렐(Ogestrel) 및 로우-오게스트렐(Low-Ogestrel)이란 상표명으로 Watson으로부터 입수 가능한, 노르게스트렐(($\pm$)-13-에틸-17-하이드록시-18,19-디노르-17 α -프레그-4-엔-20-인-3-온)과 에티닐 에스트라디올의 조합물;
- <465> (g) 브레비콘(Brevicon) 및 노리닐(Norinyl)이란 상표명으로 Watson으로부터 입수 가능한, 노르에틴드론, 에티닐 에스트라디올 및 메스트라놀(3-메톡시-19-노르-17 α -프레그나-1,3,5(10)-트리엔-20-인-17-올)의 조합물;
- <466> (h) 오르토-프레페스트(Ortho-Prefest)란 상표명으로 Ortho-McNeil로부터 입수 가능한, 17 β -에스트라디올(에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 β -디올)과 미분된 노르게스티메이트(17 α -17-(아세틸옥시)-13-에틸-18,19-디노르프레그-4-엔-20-인-3-온-3-옥심)의 조합물;
- <467> (i) 오르토 사이클렌(Ortho Cyclen) 및 오르토 트리-사이클렌(Ortho Tri-Cyclen)이란 상표명으로 Ortho-McNeil로부터 입수 가능한, 노르게스티메이트(18,19-디노르-17-프레그-4-엔-20-인-3-온, 17-(아세틸옥시)-13-에틸-, 옥심, (17(α)-(+)-)과 에티닐 에스트라디올의 조합물; 및
- <468> (j) 프렘파세(Premphase) 및 프렘프로(Prempro)란 상표명으로 Wyeth-Ayerst로부터 입수 가능한, 공액 에스트로겐(나트륨 에스트론 설페이트 및 나트륨 에틸렌 설페이트)과 메드록시프로게스테론 아세테이트(20-디온, 17-(아세틸옥시)-6-메틸-, (6(α))-프레그-4-엔-3)의 조합물.
- <469> 일반적으로, 프로게스틴의 투여량은, 미분된 프로게스테론이 투여된 경우에는, 약 0.05 내지 약 10mg 또는 약 200mg 이하로 다양할 수 있다. 프로게스틴의 예에는 아이게스틴(Aygestin)이란 상표명으로 ESI Lederle, Inc.(Philadelphia, PA)로부터 입수 가능하고, 마이크로노르(Micronor)이란 상표명으로 Ortho-McNeil로부터 입수 가능하며, 노르(Nor)-QD이란 상표명으로 Watson로부터 입수 가능한 노르에틴드론; 오브레트(Ovrette)란 상표명으로 Wyeth-Ayerst로부터 입수 가능한 노르게스트렐; 프로메트륨(Prometrium)이란 상표명으로 Solvay로부터 입수 가능한 미분된 프로게스테론(프레그-4-엔-3,20-디온); 및 프로베라(Provera)란 상표명으로 Pharmacia & Upjohn으로부터 입수 가능한 메드록시프로게스테론 아세테이트가 포함된다.
- <470> 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 또는 방법은 하나 이상의 비만 제어 약물을 추가로 포함할 수 있다. 유용한 비만 제어 약물에는 에너지 흡수를 감소시키거나 식욕을 억제시키는 약물, 에너지 소모를 증가시키는 약물 및 영양소-분배제가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 적합한 비만 제어 약물에는 노르아드레날린 작동성 제제(예: 디에틸프로피온, 마진돌, 페닐프로파놀아민, 펜테르민, 펜디메트라진, 펜다민, 타르트레이트, 메탐페타민, 펜디메트라진 및 타르트레이트); 세로토닌 작동성 제제(예: 시부트라민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 플루오세틴, 플루복사민 및 파록스틴); 발열제(예: 에페드린, 카페인, 테오필린 및 선택적인 β 3-아드레날린 작동성 효능제); 알파-차단제; 카이나이트 또는 AMPA 수용체 길항제; 렙틴 지질분해 자극된 수용체; 포스포디에스테라제 효소 억제제; 마호가나(mahogany) 유전자의 뉴클레오티드 서열을 갖는 화합물; 섬유아세포 성장인자-10 폴리펩티드; 모노아민 옥시다제 억제제(예: 베플록사톤, 모클로베미드, 브로파로민, 페녹사틴, 에수프론, 베폴, 톨록사톤, 피를린돌, 아미플라민, 세르클로레민, 바지나프린, 라자베미드, 밀라세미드 및 카록사존); 및 지질 대사를 증가시키기 위한 화합물(예: 에보디아민 화합물); 및 리파제 억제제(예: 오를리스타트)가 포함

되지만, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 상기 언급된 비만 제어 약물의 총 1일 투여량은 1 내지 3,000mg/일, 바람직하게는 약 1 내지 1,000mg/일, 보다 바람직하게는 약 1 내지 200mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.

<471> 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 또는 방법은 상기 논의된 스테롤 흡수 억제제(예: 상기 화학식 I 내지 XI의 화합물) 및 심혈관 제제와는 화학적 또는 구조적으로 상이한 하나 이상의 혈액 조절제(blood modifier)를 추가로 포함할 수 있는데, 예를 들어, 이들은 하나 이상의 상이한 원자를 함유하고, 상기 제시된 스테롤 흡수 억제제 및 심혈관 제제와는 상이한 원자 배열 또는 상이한 수의 하나 이상의 원자를 갖는다. 상이한 혈액 조절제에는 항응고제(아르가트로반, 비발리루딘, 달테파린 나트륨, 데시루딘, 디쿠마롤, 리아폴레이트 나트륨, 나파모스타트 메실레이트, 펜프로코우몬, 틴자파린 나트륨, 와르파린 나트륨); 항혈전증제(아나그렐리드 하이드로클로라이드, 비발리루딘, 실로스타졸, 달테파린 나트륨, 다나파로이드 나트륨, 다죽시벤 하이드로클로라이드, 에페가트란 셀레이트, 에녹사파린 나트륨, 플루레토펜, 이페트로반, 이페트로반 나트륨, 라미피반, 로트라피반 하이드로클로라이드, 납사가트란, 오르보피반 아세테이트, 록시피반 아세테이트, 시브라피반, 틴자파린 나트륨, 트리페나그렐, 암시시맙, 졸리모맙 아리톡스); 피브리노겐 수용체 길항제(록시피반 아세테이트, 프라다피반, 오르보피반, 로트라피반 하이드로클로라이드, 티로피반, 섔밀로피반, 모노클로날 항체 7E3, 시브라피반); 혈소판 억제제(실로스타졸, 클로피도그렐 비셀레이트, 에포프로스테놀, 에포프로스테놀 나트륨, 티클로피딘 하이드로클로라이드, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 셀린대, 이도메타신, 메페나메이트, 드록시캅, 디클로페낙, 셀핀피라존, 피록시캅, 디피리다몰); 혈소판 응집 억제제(아가데신, 베라프로스트, 베라프로스트 나트륨, 시프로스텐 칼슘, 이타지그렐, 리파리진, 로트라피반 하이드로클로라이드, 오르보피반 아세테이트, 옥사그렐레이트, 프라다피반, 오르보피반, 티로피반, 섔밀로피반); 혈류성 제제(헤파톡시필린); 지단백질 관련 응고 억제제; 인자 VIIa 억제제(4H-3,1-벤족사진-4-온, 4H-3,1-벤족사진-4-티온, 퀴나졸린-4-온, 퀴나졸린-4-티온, 벤조티아진-4-온, 이미다졸릴-보론산-유도된 펩티드 유사 TFPI-유도된 펩티드, 나프탈렌-2-설폰산 {1-[3-(아미노이미노메틸)-벤질]-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일} 아마이드 트리플루오로아세테이트, 디벤조푸란-2-설폰산 {1-[3-(아미노메틸)-벤질]-5-옥소-피롤리딘-3-일}-아מיד, 톨루엔-4-설폰산 {1-[3-(아미노이미노메틸)-벤질]-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일}-아מיד 트리플루오로아세테이트, 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-설폰산 {1-[3-(아미노이미노메틸)-벤질]-2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일}-아מיד 트리플루오로아세테이트); 인자 Xa 억제제(이치환된 피라졸린, 이치환된 트리아졸린, 치환된 n-[(아미노이미노메틸)페닐]프로필아מיד, 치환된 n-[(아미노메틸)페닐]프로필아מיד, 조직 인자 경로 억제제(TFPI), 저분자량 헤파린, 헤파리노이드, 벤즈이미다졸린, 벤족사졸린온, 벤조피페라진온, 인단온, 2가 (아미디노아릴)프로파노산 유도체, 아미디노페닐-피롤리딘, 아미디노페닐-피롤린, 아미디노페닐-이속사졸리딘, 아미디노인돌, 아미디노아졸, 비스-아릴설폰닐아미노벤즈아מיד 유도체, 펩티드성 인자 Xa 억제제)가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

<472> 본 발명의 조성물, 치료학적 조합물 또는 방법은 사람에게서 혈중 글루코즈 농도를 저하시키기 위한 하나 이상의 항당뇨병제를 추가로 포함할 수 있다. 상이한 항당뇨병제에는 에너지 흡수를 감소시키거나 식욕을 억제시키는 약물, 에너지 소모를 증가시키는 약물 및 영양소-분배제가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 적합한 항당뇨병제에는 설폰닐우레아(예: 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 글리아밀리드, 글리클라지드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 톨라자미드 및 톨부타미드); 메글리티니드(예: 레파글리니드 및 나테글리니드), 비구아니드(예: 메트포르민 및 부포르민), 알파-글루코시다제 억제제(예: 아카르보즈, 미글리톨, 카미글리보즈 및 보글리보즈), 특정 펩티드(예: 암린티드, 프람린티드, 엑센딘, 및 GLP-1 효능성 펩티드), 및 이들의 장내 전달을 위한 경구 투여용 인슐린 또는 인슐린 조성물이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 상기 언급된 항당뇨병제의 총 투여량은 0.1 내지 1,000mg/일로서, 이를 단일 용량으로 투여하거나 또는 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.

<473> 상기 언급된 약리학적 또는 치료학적 제제의 모든 혼합물을 본 발명의 조성물 및 치료학적 조합물에 사용할 수 있다.

<474> 본 발명의 조성물 및 치료학적 조합물은 치료가 필요한 포유류에게, 혈관 질환, 예를 들어, 고혈압을 치료하는데 치료학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있다. 본 발명의 조성물 및 치료물은, 이들 화합물을 포유류 또는 사람 신체 중의 작용 부위, 예를 들어, 혈장, 간 또는 소장과 접촉시켜 주는 적합한 어떠한 수단에 의해서도 투여할 수 있다.

<475> 상기 언급된 각종 조성물 및 치료학적 조합물에 대한 1일 용량은 환자에게 단일 용량으로 투여하거나, 경우에 따라 수회분으로 나누어 투여할 수 있다. 소용량은, 예를 들어, 1일 2 내지 6회 투여할 수 있다. 지속 방출 투여형을 사용할 수 있다. 심혈관 제제와 스테롤 흡수 억제제를 별개의 투여형으로 투여하는 경우에는, 1일 제

공된 각 성분의 투여 횟수가 반드시 동일할 필요는 없는데, 예를 들면, 한 가지 성분의 활성 기간이 보다 길 경우에는, 이를 자주 투여할 필요는 없을 것이다.

<476> 본 발명의 약제학적 치료 조성물 및 치료학적 조합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 하나 이상의 부형제 및/또는 하나 이상의 부가제를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적으로 적합한 담체의 비-제한적 예에는 고형물 및/또는 액상물, 예를 들면, 에탄올, 글리세롤, 물 등이 포함된다. 당해 치료 조성물 중의 담체의 양은 치료 조성물 또는 치료학적 조합물의 총 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 99중량%의 범위일 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제 및 부가제의 비-제한적 예에는 비독성의 상용성 충전제, 결합제, 예를 들면, 전분, 붕해제, 완충제, 방부제, 산화방지제, 윤활제, 향미제, 점증제, 착색제, 유화제 등이 포함된다. 부형제 또는 부가제의 양은 치료 조성물 또는 치료학적 조합물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1 내지 약 90중량%의 범위일 수 있다. 당업자는 담체, 부형제 및 부가제(존재하는 경우)의 양이 다양할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

<477> 본 발명의 치료 조성물은 통상적인 모든 투여형, 바람직하게는 캡셀제, 정제, 산제, 카세트(cachet), 현탁제 또는 용제 등의 경구 투여형으로 투여할 수 있다. 제형 및 약제학적 조성물은 통상적인 약제학적으로 허용되는 및 통상적인 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 투여 제형의 제조 방법에 관한 몇 가지 예가 다음에 제공된다.

<478> 다음 제형이 본 발명의 몇몇 투여형을 예시해준다. 각 제형에서, 용어 "활성 화합물 I"은 스테롤 흡수 억제제를 지칭하고, 용어 "활성 화합물 II"는 상기 언급된 심혈관 제제를 지칭한다.

<479> 실시예 - 정제

<480>	<u>번호</u>	<u>성분</u>	<u>mg/정제</u>
<481>	1	활성 화합물 I	10
<482>	2	락토스 모노하이드레이트 NF	55
<483>	3	미세결정성 셀룰로즈	20
<484>	4	포비돈(K29-32) USP	4
<485>	5	크로스카멜로즈 나트륨 NF	8
<486>	6	나트륨 라우릴 설페이트	2
<487>	7	마그네슘 스테아레이트 NF	1
<488>		총	100

<489> 본 발명에서는, 상기 언급된 정제를, 활성 화합물 II, 예를 들면, 상기 언급된 바와 같은 심혈관 제제의 투여량을 포함하는 정제, 캡셀제 등과 함께 투여할 수 있다.

<490> 제조 방법:

<491> 항목 4를 적합한 혼합기에서 정제수와 혼합하여 결합제 용액을 형성시킨다. 이러한 결합제 용액에 이어 물을, 항목 1, 2, 6 및 일정 부분의 항목 5 상에 유동화상 처리기로 분무하여 상기 성분들을 과립화시킨다. 지속적으로 유동화 처리하여 축축한 과립을 건조시킨다. 이와 같이 건조시킨 과립을 스크리닝하고 항목 3과 나머지 양의 항목 5와 혼합한다. 항목 7을 가하고 혼합한다. 이 혼합물을 적당한 크기로 압착시키고, 적합한 정제기 상에서 칭량한다.

<492> 별개의 정제 또는 캡셀제로 함께 투여하기 위한, 상기 논의된 바와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제를 포함하는 대표적인 제형이 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 상기 논의된 바와 같은 심혈관 제제를 포함하는 대표적인 제형이 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 2가지 활성 성분을 단일 조성물로서 투여하는 경우, 스테롤 흡수 억제제에 대한 투여형은 당업자의 지식을 이용하여 용이하게 변형시킬 수 있는 것으로 고려된다.

<493> 본 발명은 활성 성분의 조합물로 처리함으로써(여기서, 활성 성분은 별개로 투여될 수 있다) 혈장 스테롤(특히, 콜레스테롤) 농도 또는 수준을 저하시키거나 또는 혈관 질환, 뇌졸중 또는 비만증을 치료하는 것에 관한 것이기 때문에, 본 발명은 또한, 별개의 약제학적 조성물을 키트 형태로 조합하는 것에 관한 것이다. 즉, 2개의 별개의 단위, 즉 하나 이상의 심혈관 제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제를 포함하는 별개의 약제학적 조성물을 조합한 키트가 고려된다. 상기 키트는 바람직하게는, 상

기 별개의 성분의 투여에 대한 지시사항을 포함할 것이다. 키트 형태는 별개의 성분을 상이한 투여형(예: 경구 및 비경구)으로 투여해야만 하거나 또는 상이한 투여 간격으로 투여하는 경우에 특히 유리하다.

효 과

- <494> 본 발명의 치료 조성물 및 치료학적 조합물은 다음 실시예에 제시된 바와 같이 포유류에게서 콜레스테롤의 장내 흡수를 억제시킬 수 있고, 혈관 질환, 예를 들면, 혈관 염증, 죽상경화증, 고콜레스테롤혈증 및 시토스테롤혈증, 뇌졸중, 비만증을 치료 및/또는 예방하고 포유류, 특히 사람에게 있어서 콜레스테롤 혈장 수준을 저하시키는데 유용할 수 있다.
- <495> 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물 및 치료학적 조합물은 피토스테롤(예: 시토스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤 및 아베노스테롤), 5 α -스타놀(예: 콜레스타놀, 5 α -캄페스타놀, 5 α -시토스타놀), 콜레스테롤 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 스테롤의 혈장 농도를 저하시킬 수 있고/있거나 스테롤 흡수를 억제시킬 수 있다. 상기 혈장 농도는 상기 논의된 하나 이상의 심혈관 제제 및 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제를 포함하는 한 가지 이상의 치료 조성물 또는 치료학적 조합물의 유효량을, 치료가 필요한 포유류에게 투여함으로써 저하시킬 수 있다. 혈장 중에서의 스테롤 농도 감소율은 약 1 내지 약 70%, 바람직하게는 약 10 내지 약 50%의 범위일 수 있다. 혈청 총 혈중 콜레스테롤치와 총 LDL 콜레스테롤치를 측정하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들면, 본원에 참조문헌으로써 삽입된 PCT 국제공개공보 제WO 99/38498 호(제11면)에 기재된 것이 포함된다. 혈청 중의 기타 스테롤의 수준을 결정하는 방법이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: H. Gylling et al., "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40:593-600 (1999); 본원에 참조문헌으로써 삽입됨].
- <496> 본 발명이 다음 실시예로 예시되긴 하지만, 이로써 본 발명의 범위가 제한되지는 않는다. 달리 지시되지 않는 한, 다음 실시예 뿐만 아니라 명세서 전반에 걸쳐 언급된 모든 부 및 퍼센트는 중량을 기준한 것이다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <497> 실시예
- <498> 화합식 II의 화합물의 제조
- <499> 단계 1): CH_2Cl_2 (200ml) 중의 (S)-4-페닐-2-옥사졸리딘온(41g, 0.25mol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘(2.5g, 0.02mol) 및 트리에틸아민(84.7ml, 0.61mol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨다. 메틸-4-(클로로포밀)부티레이트(50g, 0.3mol)를 CH_2Cl_2 (375ml) 중의 용액으로서 1시간에 걸쳐 적가하고, 반응물을 22°C로 가온시킨다. 17시간 후, 물 및 H_2SO_4 (2N, 100ml)를 가하고, 층을 분리시키며, 유기 층을 NaOH(10%), NaCl(포화) 및 물로 순차적으로 세척한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고 농축시켜 반결성성 생성물을 수득한다.
- <500> 단계 2): 0°C에서 CH_2Cl_2 (600ml) 중의 TiCl_4 (18.2ml, 0.165mol)의 용액에 티타늄 이소프로폭사이드(16.5ml, 0.055mol)를 가한다. 15분 후, 단계 1의 생성물(49.0g, 0.17mol)을 CH_2Cl_2 (100ml) 중의 용액으로서 가한다. 5분 후, 디이소프로필에틸아민(DIPEA)(65.2ml, 0.37mol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키며, 반응 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 4-벤질옥시벤질리딘(4-플루오로)아닐린(114.3g, 0.37mol)을 고체로서 가한다. 이 반응 혼합물을 -20°C에서 4시간 동안 격렬하게 교반시킨 다음, 아세트산을 CH_2Cl_2 중의 용액으로서 15분에 걸쳐 적가하며, 반응 혼합물을 0°C로 가온시키고, H_2SO_4 (2N)을 가한다. 상기 반응 혼합물을 1시간 더 교반시키고, 층을 분리시키며, 물로 세척하고, 분리시키며, 유기 층을 건조시킨다. 조 생성물을 에탄올/물로부터 결정화하여 순수한 중간체를 수득한다.
- <501> 단계 3): 50°C 하에 톨루엔(100ml) 중의 단계 2의 생성물(8.9g, 14.9mmol)의 용액에 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(BSA)(7.50ml, 30.3mmol)를 가한다. 0.5시간 후, 고형의 TBAF(0.39g, 1.5mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 더 교반시킨다. 반응 혼합물을 22°C로 냉각시키고, CH_3OH (10ml)를 가한다. 반응 혼합물을 HCl(1N), NaHCO_3 (1N) 및 NaCl(포화)로 세척하고, 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시킨다.
- <502> 단계 4): CH_3OH (3ml) 중의 단계 3의 생성물(0.94g, 2.2mmol)의 용액에 물(1ml) 및 LiOH· H_2O (102mg, 2.4mmol)을 가한다. 이 반응 혼합물을 22°C에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 부가의 LiOH· H_2O (54mg, 1.3mmol)를 가한다.

총 2시간 후, HCl(1N) 및 EtOAc를 가하고, 층을 분리시키며, 유기 층을 건조시키고 진공 하에 농축시킨다. 이로써 생성된, 22℃ 하의 CH₂Cl₂ 중의 생성물(0.91g, 2.2mmol)의 용액에 ClCOCOC(0.29ml, 3.3mmol)을 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공 하에 제거한다.

<503> 단계 5): 4℃에서 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드(THF 중의 1M, 4.4ml, 4.4mmol) 및 ZnCl₂(0.6g, 4.4mmol)로부터 제조된, 효과적으로 교반된 4-플루오로페닐아연 클로라이드(4.4mmol)의 현탁액에 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0.25g, 0.21mmol)을 가한 다음, THF(2ml) 중의 용액으로서 단계 4의 생성물(0.94g, 2.2mmol)을 가한다. 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 22℃에서 0.5시간 동안 교반시킨다. HCl(1N, 5ml)을 가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 오일로 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 정제하여 1-(4-플루오로페닐)-4(S)-(4-하이드록시페닐)-3(R)-(3-옥소-3-페닐프로필)-2-아세트딘온을 수득한다: C₂₄H₁₉F₂NO₃에 대한 HRMS 계산치: 408.1429, 실측치: 408.1411.

<504> 단계 6): THF(3ml) 중의 단계 5의 생성물(0.95g, 1.91mmol)에 (R)-테트라하이드로-1-메틸-3,3-디페닐-1H,3H-피롤로-[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤(120mg, 0.43mmol)을 가하고, 혼합물을 -20℃로 냉각시킨다. 5분 후, 보로하이드라이드-디메틸설파이드 착물(THF 중의 2M, 0.85ml, 1.7mmol)을 0.5시간에 걸쳐 적가한다. 총 1.5시간 후, CH₃OH를 가한 다음, HCl(1N)을 가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하여 1-(4-플루오로페닐)-3(R)-[3(S)-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4(S)-[4-(페닐메톡시)페닐]-2-아세트딘온(화합물 6A-1)을 오일로서 수득한다. ¹H(CDCl₃ d 중) H3=4.68. J=2.3Hz. C1(M+H) 500.

<505> (S)-테트라하이드로-1-메틸-3,3-디페닐-1H,3H-피롤로-[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤을 사용하여 상응하는 3(R)-하이드록시프로필 아세트딘온(화합물 6B-1)을 수득한다. ¹H(CDCl₃ d 중) H3=4.69. J=2.3Hz. C1(M+H) 500.

<506> 에탄올(2ml) 중의 화합물 6A-1(0.4g, 0.8mmol)의 용액에 10% Pd/C(0.03g)을 가하고, 반응 혼합물을 H₂ 기체 압력(60psi) 하에 16시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 여과시키고, 용매를 농축시켜 화합물 6A를 수득한다: 융점 164-166℃; C1(M+H) 410.

<507> $[\alpha]_D^{25} = -28.1^\circ$ (c 3, CH₃OH). C₂₄H₂₁F₂NO₃에 대한 원소 분석: 계산치: C 70.41; H 5.17; N 3.42; 실측치: C 70.25; H 5.19; N 3.54.

<508> 화합물 6B-1을 유사하게 처리하여 화합물 6B를 수득한다: 융점 129.5-132.5℃; C1(M+H) 410. C₂₄H₂₁F₂NO₃에 대한 원소 분석: 계산치: C 70.41; H 5.17; N 3.42; 실측치: C 70.30; H 5.14; N 3.52.

<509> 단계 6'(대안): 에탄올(2ml) 중의 단계 5의 생성물(0.14g, 0.3mmol)의 용액에 10% Pd/C(0.03g)을 가하고, 반응물을 H₂ 기체 압력(60psi) 하에 16시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 여과시키고, 용매를 농축시켜 화합물 6A와 6B의 1:1 혼합물을 수득한다.

<510> 당업자는 본 발명의 광범위한 발명 상의 개념을 벗어나지 않고서도 상기 언급된 양태에 대한 변화가 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 본 발명은 언급된 특정한 양태로 제한되지 않고, 첨부된 청구의 범위로써 규정된 바와 같은 본 발명의 범위 및 요지 내의 변형을 포괄한다.