(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월28일
(11) 등록번호 10-1129456
(24) 등록일자 2012년03월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/32 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7024005(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년10월20일
심사청구일자 2010년11월25일
(85) 번역문제출일자 2010년10월26일
(65) 공개번호 10-2010-0120244
(43) 공개일자 2010년11월12일
(62) 원출원 특허 10-2007-7009257
원출원일자(국제) 2005년10월20일
심사청구일자 2007년07월09일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2005/019744
(87) 국제공개번호 WO 2006/046623
국제공개일자 2006년05월04일
(30) 우선권주장
60/631,894 2004년11월30일 미국(US)
JP-P-2004-310254 2004년10월25일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP2003321424 A
JP2003321424 A*
KR1020040077852 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤
일본 도쿄도 미나도쿠 도라노몽 2-2-1
(72) 발명자
야마네, 소고
일본 569-1125 오사까후 다까쯔끼시 무라사끼쪼 1반 1고 니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤 이야꾸 소고 겡뀨조 내
야마네, 히로푸미
일본 569-1125 오사까후 다까쯔끼시 무라사끼쪼 1반 1고 니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤 이야꾸 소고 겡뀨조 내
스나미, 마사끼
일본 569-1125 오사까후 다까쯔끼시 무라사끼쪼 1반 1고 니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤 이야꾸 소고 겡뀨조 내
(74) 대리인
위혜숙, 주성민

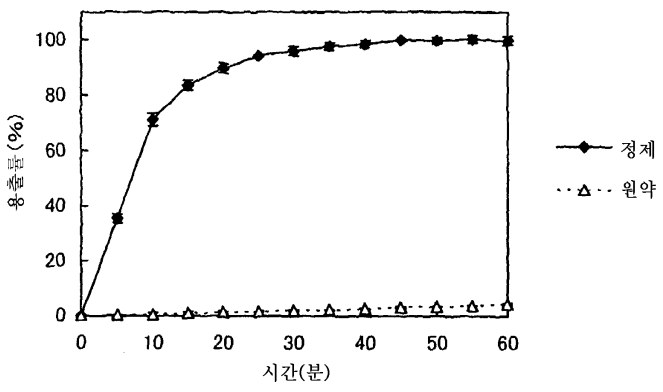
전체 청구항 수 : 총 33 항 심사관 : 김문경

(54) 발명의 명칭 **용해성 및 안정성이 개선된 고형 제제 및 그의 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 제제적 고안을 더함으로써 제제의 안정성을 유지한 채로 용해성을 향상시킨 고형 제제에 관한 것이다. 구체적으로는 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질, 수용성 고분자 물질 및 무기 다공성 물질을 포함하는 고형 제제이며, (1) 상기 수난용성 화학 물질이 상기 수용성 고분자 물질과 함께 고체 분산체를 형성하고, (2) 상기 고체 분산체를 형성하는 수용성 고분자 물질이 미세편상이며, 또한 (3) 상기 미세편상의 수용성 고분자 물질이 상기 무기 다공성 물질 표면에 흡착 및/또는 접착된 상태로 유지되어 있는 것을 특징으로 하는 수용해성이 개선된 고형 제제이다. 이들 고형 제제는, 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질과 수용성 고분자 물질을 유기 용매에 용해시켜 얻어지는 용액과 무기 다공성 물질을 교반 혼합한 후, 조립하여 건조시킴으로써 제조할 수 있다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질, 수용성 고분자 물질 및 무기 다공성 물질을 포함하는 고형 제제이며,

(1) 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질이 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 또는 그의 염이며,

(2) 상기 수난용성 화학 물질이 상기 수용성 고분자 물질과 함께 고체 분산체를 형성하고,

(3) 상기 고체 분산체를 형성하는 수용성 고분자 물질이 미세편상이며, 또한

(4) 상기 미세편상의 수용성 고분자 물질이 상기 무기 다공성 물질 표면에 흡착된 상태 또는 접착된 상태로 유지되어 있는 것을 특징으로 하는 수용해성이 개선된 고형 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 코폴리비돈, 한천, 덱스트린, 젤라틴 또는 이들의 혼합물인 고형 제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필셀룰로오스인 고형 제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈인 고형 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 100배량인 고형 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학물질에 대해서 중량비로 3 내지 50 배량인 고형 제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이며, 한편 상기 폴리비닐피롤리돈이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학물질에 대해서 중량비로 3 내지 50 배량인 고형 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이며, 상기 폴리비닐피롤리돈이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학물질에 대해서 중량비로 3 내지 20 배량인 고형 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이며, 상기 폴리비닐피롤리돈이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학물질에 대해서 중량비로 8 내지 12 배량인 고형 제제.

청구항 10

제5항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 히드록시프로필셀룰로오스이며, 상기 히드록시프로필셀룰로오스가 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학물질에 대해서 중량비로 6 내지 15 배량인 고형 제제.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 무기 다공성 물질이 규산칼슘, 경질 무수 규산, 규산마그네슘, 규산알루민산 마그네슘, 메타규산알루민산 마그네슘, 규산알루미늄 마그네슘, 합성 규산알루미늄, 함수 이산화규소, 또는 이들의 혼합물인 고형 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 무기 다공성 물질이 경질 무수 규산인 고형 제제.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 무기 다공성 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 4 내지 100배량인 고형 제제.

청구항 14

제13항에 있어서, 무기 다공성 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 6 내지 50배량인 고형 제제.

청구항 15

제14항에 있어서, 무기 다공성 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 7 내지 20배량인 고형 제제.

청구항 16

의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질과 수용성 고분자 물질을 유기 용매에 용해시켜 얻어지는 용액과 무기 다공성 물질을 교반 혼합한 후, 조립하여 건조시키는 것을 특징으로 하는, 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질, 수용성 고분자 물질 및 무기 다공성 물질을 포함하는 고형 제제이며,

(1) 수난용성 화학 물질이 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 또는 그의 염이며,

(2) 상기 수난용성 화학 물질이 상기 수용성 고분자 물질과 함께 고체 분산체를 형성하고,

(3) 상기 고체 분산체를 형성하는 수용성 고분자 물질이 미세편상이며, 또한

(4) 상기 미세편상의 수용성 고분자 물질이 상기 무기 다공성 물질 표면에 흡착된 상태 또는 접착된 상태로 유지되어 있는 것을 특징으로 하는 수용해성이 개선된 고형 제제의 제조 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 코폴리비돈, 한천, 덱스트린, 젤라틴 또는 이들의 혼합물인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필셀룰로오스인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 100배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 50배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이며, 또한 상기 폴리비닐피롤리돈이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 50배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이며, 또한 상기 폴리비닐피롤리돈이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 20배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이며, 또한 상기 폴리비닐피롤리돈이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 8 내지 12배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 히드록시프로필셀룰로오스이며, 또한 상기 히드록시프로필셀룰로오스가 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 6 내지 15배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 26

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 무기 다공성 물질이 규산칼슘, 경질 무수 규산, 규산마그네슘, 규산알루민산 마그네슘, 메타규산알루민산 마그네슘, 규산알루미늄 마그네슘, 합성 규산알루미늄, 함수 이산화규소, 또는 이들의 혼합물인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 무기 다공성 물질이 경질 무수 규산인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 28

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 무기 다공성 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 4 내지 100배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 무기 다공성 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 6 내지 50배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 무기 다공성 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 7 내지 20배량인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 31

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 용매량이 수용성 고분자 물질의 1 내지 2 중량배인 고형 제제의 제조 방법.

청구항 32

의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학물질, 수용성 고분자 물질 및 무기 다공성 물질을 포함한 정제이며,

의약 유효 성분으로서의 화학물질이 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 또는 그의 염이며, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이며, 무기 다공성 물질이 경질 무수 규산이고, 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학물질이 수용성 고분자 물질과 함께 고체분산체를 형성하는 정제.

청구항 33

의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학물질, 수용성 고분자 물질 및 무기 다공성 물질을 포함한 고형 제제이며,

수난용성 화학물질로서의 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 또는 그의 염과 수용성 고분자 물질로서의 폴리비닐피롤리돈을 유기 용매에 용해해 얻어지는 용액과 무기 다공성 물질로서의 경질 무수 규산을 교반 혼합한 후 조립해 건조하는 것을 특징으로 하는,

2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 또는 그의 염이 폴리비닐피롤리돈과 함께 고체분산체를 형성하고 있는 고형 제제의 제조 방법.

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 개선된 용해성과 안정성을 갖는 고형 제제 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

[0002] 보다 구체적으로는 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질, 수용성 고분자 물질 및 무기 다공성 물질을 포함하는 고형 제제이며,

[0003] (1) 상기 수난용성 화학 물질이 상기 수용성 고분자 물질과 함께 고체 분산체를 형성하고,

[0004] (2) 상기 고체 분산체를 형성하는 수용성 고분자 물질이 미세편상(微細片狀)이며, 또한

[0005] (3) 상기 미세편상의 수용성 고분자 물질이 상기 무기 다공성 물질 표면에 흡착 및/또는 접착된 상태로 유지되어 있는 것을 특징으로 하는 수용해성이 개선된 고형 제제 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

[0006] 본 발명의 고형 제제는 용해성이 우수하고, 생체 이용률(Bioavailability)(생물학적 이용능)이 높으며 매우 소량의 투여량으로 의약 유효 성분으로서의 본래의 활성을 충분히 발휘하는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명의 고형 제제를 환자에게 투여한 경우, 환자에의 부담이 적으며 부작용의 우려도 감소시키는 것이 가능하다. 또한, 본 고형 제제는 우수한 안정성을 가지고, 또한 이들 고형 제제는 본 발명의 제조 방법에 의해 매우 효율적이면서 또한 용이하게 제조할 수 있다.

[0007] 또한, 본 발명의 고형 제제는 빠르면서 또한 완전히 체내에 흡수되기 때문에, 이 기술을, 예를 들면 미크로솜 트리글리세리드 전송 단백(MTP; microsomal triglyceride transfer protein) 저해 물질 등에 적용하면, 단순한 투여량의 감소나 생체 이용률 향상의 효과에 머물지 않고, 타겟인 소장의 MTP를 선택적으로 저해함으로써 지방간 등의 부작용이 경감된, 우수한 고지혈증, 동맥 경화증, 관동맥 질환, 비만증, 당뇨병 또는 고혈압증의 치료약 또는 예방약이 될 수 있다.

배 경 기 술

[0008] 이하, 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질의 용해성을 개선하기 위한 제제화에 관한 배경 기술, 및 본 발명의 고형 제제에 적용하는 데 최적이라고 생각되는 의약품의 일례로서의 MTP 저해 물질에 관한 그의 배경 기술을 설명한다.

[0009] 1. 제제화 기술에 대하여

[0010] 1-1. 약제와 용해성 및 안정성

[0011] 의약용 고형 제제, 특히 경구 제제의 설계에 있어서 생체 이용률을 충분히 높게 설계하는 것이 약제의 유효성 면에서 중요시되고 있다.

[0012] 경구 투여에서의 생체 이용률에 대해서는 많은 인자가 영향을 주고 있다. 이들 인자로는 수용해도, 소화관 전체에서의 약제 흡수성, 투여 강도 및 첫회 통과 효과 등이 있지만, 특히 수난용성 약품(藥物)에서는 그의 용해 속도가 흡수의 율속(律束) 단계가 되는 것으로 알려져 있기 때문에, 의약품의 개발에서는 물에 대한 용해도가 가장 중요하면서 또한 우선도가 높은 인자로 되어 있다.

[0013] 그러나, 유감스럽게도 많은 의약품용 화학 물질은 물에 난용성이고, 그 때문에 경구 투여하더라도 투여량 중 극히 약간밖에 혈중에 이행·흡수되지 않기 때문에, 그의 생체 이용률은 매우 낮다고 하는 결점을 가지고 있다.

[0014] 단백 제제 등을 제외한 상시(上市)된 338개의 경구 투여 의약품 화합물에 대하여 일본 약방의 용해성 시험을 행하여, 「매우 녹기 쉽다」부터 「거의 녹지 않는다」까지 구분하여 집계한 결과, 「거의 녹지 않는다」로 분류되는 용해도가 0.1 mg/ml 이하인 화합물이 150 검체이고, 전체의 약 40 %를 차지하였다고 하는 보고도 나와 있다.

[0015] 약품으로서는, 상기한 대로 그의 약효를 발휘하기 위해서는 생물학적 이용능, 즉 용해성이 높아야만 하지만, 한편으로는 약제는 장기에 걸쳐 보존되기 때문에 그의 안정성도 매우 중요한 요건이다.

[0016] 일반적으로, 화학 물질의 결정체는 그의 비정체에 비해 안정성은 우수하지만, 용해성의 점에서 열악하다. 이와 같이, 안정성의 해결과 용해성의 해결은 서로 상반되는 관계에 있고, 안정성과 용해성의 문제를 동시에 해결하는 것은 극히 어려운 일이었다.

[0017] 1-2. 난용성 약제의 용해성 개선에 대하여

[0018] 이들 난용성 약제의 용해성을 개선하기 위해서, 염 화합물로의 변환, 용매화물의 형성, 결정 다형, 약품의 미분말화, 부형제와의 혼합 분쇄 등 다양한 제제적 고안이 나와 있다.

[0019] 그러나, 안정성을 계속 유지하면서 용해성을 향상시키는 것과 같은 제제화 기술, 특히 어떠한 약품에 대해서도 적용할 수 있는 범용성이 있는 제제화 기술은 아직 발견되지 않았다.

[0020] 난용성 약품의 용해성 개선 수단으로서 고체 분산체(Solid Dispersion)가 널리 사용되고, 많은 난용성 약품이 고체 분산체 제제로서 실용화되어 왔다. 고체 분산체는 「용융법, 용매법 또는 용융-용매법에 의해 제조된, 고체 상태로 불활성인 담체 또는 그의 매트릭스 중에 1종 또는 그 이상의 활성 성분이 분산된 것」으로 정의되어 있다(비특허 문헌 1 참조).

[0021] 즉, 고체 분산체는 무기 다공성 물질이나 고분자 물질로 이루어지는 담체와 함께 약품을 유기 용매에 용해시킴으로써 균일한 액상을 형성시킨 후에 건조시키거나, 또는 고분자 물질과 약품을 둘다 용융시킨 후에 그것을 고화시킨다고 하는 조작에 의해 얻어지는 고체 혼합물로, 약품은 담체 매트릭스 중 또는 그의 표면에 미세 결정, 또는 분자 크기, 즉 단분자 상태로 균일하게 분산되어 있다. 일반적으로 비정질은 결정에 비교하여 고에너지 상태에 있고, 용해 속도가 향상되거나, 또는 수용액 중의 약품 농도가 상승하기 때문에, 그 결과 흡수율이 상승하여 혈중 농도를 높일 수 있다(예를 들면 특허 문헌 1 및 2 참조).

[0022] 1-3. 고체 분산체의 제조 방법에 대하여

[0023] 상기 고체 분산체의 제조 방법에도 여러 종류의 방법이 제안되어 있지만, 특히 실제적인 방법으로서는 용매법, 용융법, 분무 건조법(스프레이 드라이법), 혼합 분쇄법 등을 들 수 있다. 이 중, 용융법과 용매법에 대하여 이하에 서술한다.

[0024] (A) 용융법

[0025] 용융법은 무기 다공성 물질이나 고분자 물질로 이루어지는 담체와 활성 성분인 약품을 가열 용융시켜 고체 분산

체를 얻는 방법이다. 예를 들면, 트리아졸계 항진균제인 이트라코나졸과, 규산칼슘, 경질 무수 규산, 규산마그네슘, 규산알루민산 마그네슘, 메타규산알루민산 마그네슘, 규산알루미늄 마그네슘, 합성 규산알루미늄, 함수 이산화규소로 이루어지는 군에서 선택되는 무기 다공성 물질을 혼합한 후, 가열하여 용융시키고, 얻어진 용융체를 냉각시키는 것을 특징으로 하는, 이트라코나졸 및 무기 다공성 물질로 이루어지는 고체 분산체의 제조 방법이 보고되어 있다(예를 들면 특허 문헌 3 참조). 이와는 달리, 이트라코나졸와 수용성 중합체를 포함하는 혼합물을 용융 압출시키고, 이어서 상기 용융 압출된 혼합물을 마쇄하는 방법도 보고되어 있다(예를 들면 특허 문헌 4 참조).

[0026] (B) 용매법

[0027] 용매법은 약품과 담체인 수용성 고분자를 유기 용제 등의 용매 중에 용해시킨 후에 용매를 증류 제거하여 고체 분산체를 제조하는 방법이다. 수난용성 약품을 용매 중에서 용해시킴으로써 약품이 비정질화되고, 이 상태로 담체 중에 분산되기 때문에 용해성 및 생물학적 이용능을 개선할 수 있다고 생각되었다(예를 들면 특허 문헌 5 참조).

[0028] 구체적인 예로서는, 젖당 등을 히드록시프로필셀룰로오스와 같은 수용성 고분자로 조립(造粒)한 세립 상에, 수난용성 약품인 니페디핀과 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등의 고분자 기제를 유기 용제로 용해시킨 액을 분무, 건조시켜 고체 분산체를 얻는, 소위 분무 건조법이 알려져 있다(예를 들면 특허 문헌 6 및 7 참조).

[0029] 또한, 시클로헵타딘류 등의 수난용성 약품과 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 수용성 고분자 등을 물/알코올계에 용해시킨 후, 젖당에 분무 조립함으로써 고체 분산체를 제조하는 것도 보고되어 있다(예를 들면 특허 문헌 5 참조).

[0030] 또한, 「특정 수난용성 약품에 대해서는, 유기 용매에 약품을 용해시켜 무기 다공성 물질이나 고분자 물질과 혼합하고, 그 후 용매를 증류 제거함으로써 약품을 무기 다공성 물질에 흡착시키는 수법이나 고분자 물질에 분산시키는 수법이 알려져 있다. 그러나, 이러한 방법이 난용성 약품 모두에 적응 가능한 것도 아니고, 또한 난용성 약품의 물성을 상세하게 검토하여 최적인 것을 시행 착오적으로 결정해야만 하였다.」라는 보고도 나와 있다(예를 들면 특허 문헌 8 참조).

[0031] 또한, 3-비스(4-메톡시페닐)메틸렌-2-인돌리논을 고분자 물질 및/또는 무기 다공성 물질 존재하에 비정질화시킴으로써, 용해성 및 흡수성이 개선된 의약 조성물 및 그의 제조 방법에 대해서도 알려져 있고, 또한 그의 구체적 제조 방법으로서, TAS-301을 무기 다공성 물질을 이용하여 가열 용융법 또는 용매법에 의해 비정질화하는 방법, 및 고분자 물질을 이용한 용매법으로 비정질화하는 방법이 알려져 있다. 그러나, 고분자 물질 및 무기 다공성 물질의 둘다를 동시에 사용하는 것의 기술적 의의 등에 대해서는 전혀 구체적으로 알려져 있지 않았다(예를 들면 특허 문헌 8 참조).

[0032] (C) 고체 분산체에 있어서의 담체

[0033] 고체 분산체를 위한 담체에는 고분자 물질과 무기 다공성 물질의 2개의 종류가 있다.

[0034] 고분자 물질로서는, 통상적으로 물 또는 약 염기성 내지 강 염기성 완충액에 용해되고, 약학적으로 허용되는 것을 사용할 수 있지만, 그의 종류는 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(신에츠 가가꾸; 상품명 TC-5), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(BASF사; 상품명 콜리돈), 폴리에틸렌글리콜, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 공중합체 또는 메타크릴산 공중합체 등, 또는 이들의 혼합물이 사용되었다(예를 들면 특허 문헌 8 참조).

[0035] 다른 한편, 무기 다공성 물질 I, 미세한 공극을 다수개 갖는 미립자 내지 분체이고, 유효 성분의 가열 용융 온도에서 안정하다면 특별히 한정되지 않는다고 되어 있으며, 예를 들면 규산칼슘, 경질 무수 규산, 규산마그네슘, 규산알루민산 마그네슘, 메타규산알루민산 마그네슘, 규산알루미늄 마그네슘, 합성 규산알루미늄, 함수 이산화규소 등이 사용되었다. 입경은 0.01 μ 내지 100 μ이고, 평균적으로는 0.1 내지 10 μ이다.

[0036] 이들 고분자 물질 및/또는 무기 다공성 물질의 사용량은 특별히 한정되지 않지만, 사용되는 약품이나 담체의 종류에 따라서 다르지만, 많은 경우, 약제 1에 대하여 0.5 내지 5배량(중량비) 정도인 것이 적당하다고 되어 있다

(예를 들면 특허 문헌 8 참조).

[0037] 또한, 이와는 달리, 소수성 부형제, 안정제 및 붕괴제를 배합한 제제도 알려져 있다.

[0038] 예를 들면, (a) 상태에서는 결정성이면서 또한 주위 압력 및 주위 온도에서 약간 수용성인, 무정형의 제약상 활성인 약제 및 제약상 허용 가능한 소수성 부형제의 고용체, (b) 폴리에틸렌글리콜, 당, 소르비톨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈, 또는 1 이상의 셀룰로오스에테르로 이루어지는 안정제, 및 (c) 크로스카르멜로스나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 또는 가교된 폴리아크릴레이트로 이루어지는 붕괴제를 포함하는 것을 특징으로 하는 입상화 입자가 알려져 있다(예를 들면 특허 문헌 9 및 10 참조).

[0039] (D) 고체 분산체에서의 약품과 담체의 배합 비율에 대하여

[0040] 고체 분산체에서의 약품과 기제(담체)의 비율에 대해서는, 예를 들면 협심증이나 고혈압증의 예방 및 치료에 범용되는 칼슘 길항약 중 하나인 니페디핀의 경우, 약품(니페디핀)에 대한 고분자 물질(히드록시프로필메틸셀룰로오스)의 비율은 1.5 내지 3 중량부인 것이 적합하다고 하는 보고가 나와 있다. 이러한 배합비로 하는 그 이유는, 기제의 배합량이 니페디핀 1 중량부에 대하여 1 중량부 이하이면, 고체 분산체 형상의 조성물이 얻어지지 않고, 7 중량부 이상이면, 조성물의 용량이 커지고, 나아가서 이것을 이용하여 제조되는 제제가 대형이 되어 바람직하지 않기 때문이다(예를 들면 특허 문헌 11 참조).

[0041] 상기 고체 분산체의 기술은 우수한 기술이지만, 이 고체 분산체 기술도 절대적인 것이 아니고, 항상 비정질을 얻을 수 있다고 할 수는 없어, 그 결과 약품의 용해율을 증가시키지 못하는 경우도 있다. 예를 들면, 중합체와 유효 성분과의 상호 작용, 이들의 비율 및 채용되는 생산 기술과 같은 몇몇의 매개 변수는, 얻어지는 고체 분산체의 화학-물리학적인 특징에 영향을 준다. 이 때문에, 각각 특정 유효 성분에 대하여, 비정질 형태로의 전환을 일으키는 분산체의 제조 및 제품의 비정질 형태의 유지를 위해 중합체와 조작 조건의 둘다를 선택할 필요가 있다는 보고도 있다(예를 들면 특허 문헌 12 참조).

[0042] 또한, 상기 용융법 및 용매법 중 어느 것을 채용한 경우에도, 이와 같이 하여 얻어진 고체 분산체는 분쇄, 체질되고, 필요에 따라서 다른 물질을 혼합하여 과립제, 정제 등의 제제로 할 필요가 있었다(예를 들면 특허 문헌 13 참조). 특히, 용매법은, 제조 조건에 따라서는 분산체가 필름상이 되는 경우도 있고, 이 경우, 상기 필름을 재단하여 미세화할 필요가 있었다.

[0043] 1-4. 안정성에 대하여

[0044] 제제의 안정성은 의약품의 유효성 및 품질을 담보하기 위한 중요한 요인 중 하나이다.

[0045] 의약품의 제조 승인 신청시에도, 의약품의 저장 방법 및 유효 기간의 설정에 필요한 정보를 얻기 위해서 원약 및 그의 제제에 대한 장기 보존 시험, 가속 시험 및 과혹(過酷) 시험 등의 안정성 시험이 필요하다고 되어 있다.

[0046] 일반적으로, 화학 물질은 비정질보다 결정인 것이 안정하다. 그러나, 용해성의 관점에서, 안정한 결정형을 구성하는 약품일수록 용해되기 어렵다고 하는 문제를 가지고 있다.

[0047] 2. MTP에 대하여

[0048] 이하, 수난용성 약제의 일례로서 지질 흡수 저해제, 특히 MTP 저해 물질을 예로 들어 서술한다.

[0049] MTP는 간장 및 소장의 두 기관에서 발현되고, 트리글리세리드, 콜레스테릴에스테르 및 포스파티딜콜린이 작은 단층 소포체 사이를 이동하는 것을 촉매하는 전송 단백질이며, 리포단백을 생성한다.

[0050] 이와 같이, MTP는 간장내에서 새롭게 합성된 아포 B-100을 지질화할 뿐만 아니라, 장내에서 새롭게 합성된 아포 B-48을 지질화할 수 있다.

[0051] 따라서, 각각 VLDL(초저비중 리포단백) 및 카이로미크론 등의 트리글리세리드에 풍부한 리포 입자를 생성하게 된다. 이렇게 하여, MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질은 LDL-c 및 트리글리세리드의 혈장 중 농도를 감소시키고, 또한 장에서의 지질 흡수를 감소시키는 효과를 기대할 수 있다.

[0052] 따라서, MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질은, 비인슐린 의존성 진성 당뇨병, 관동맥 심질환, 췌염, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 고지질혈증, 혼합 이지질혈증, 식후 고지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증 및 비만의 치료에 사용할 수 있다.

[0053] 2-1. MTP 및 Apo B와 혈중 지질

[0054] 종래부터 동맥 경화증에 있어서는 고지혈증과 당뇨병, 고혈압 등이 그의 위험 인자 중 하나로 되어 있다. 고지혈증은 혈액 중에 콜레스테롤 등의 지질이 매우 증가된 상태를 말하고, 그의 성인(成因)으로서는 저비중 리포단백(LDL)의 대사에 관여하는 효소나 단백, 리포단백 수용체 등의 유전적 이상에 의해 발생하는 원발성 고지혈증, 다양한 질환이나 약품 투여에서 기인하여 발생하는 이차성 고지혈증, 영양 과다를 기반으로 하는 후천적인 고지혈증 등이 있다.

[0055] 식사에 의해 섭취된 지질은 담즙산의 작동에 의해 소장에서 흡수되고, 카이로미크론으로서 임파관 경유로 혈중에 분비된다. 분비된 카이로미크론은 모세 혈관에 존재하는 리포단백 리파제(LPL)의 작동에 의해 그 트리글리세리드 (TG) 부분이 유리 지방산으로 분해되어, 콜레스테릴에스테르(CE)의 함유량이 높은 카이로미크론이 되고, 간장의 카이로미크론 수용체를 통해 간장에 취입된다. 또한, 간장에서 그 취입된 카이로미크론은 CE 및 TG로 변환되고, 조면 소포체 상에서 합성된 아폴리포 단백 B와 회합하여 VLDL을 형성한다. 이 VLDL이 골지(Golgi) 장치로 운반되어 수식을 받은 후, 세포밖에 분비되어 LPL의 작동으로 중간 비중 리포단백(IDL)이 되고, 간성 트리글리세리드 리파제(HTGL)에 의해 LDL로 전환되어, 지질이나 말초 조직에 분배된다.

[0056] 이들 소장에서의 카이로미크론 또는 간장에서의 VLDL 형성시에, 소장이나 간장의 미크로솜 분획에 TG나 CE의 전송 활성을 갖는 단백의 존재가 이전부터 지적되었지만, 1985년에 웨테로 등에 의해 소 간장의 미크로솜 분획으로부터 그의 단백, 즉 MTP가 간장 및 장으로부터 정제 분리되었다(비특허 문헌 2 참조). 그러나, 이 MTP가 임상 의학의 분야에서 각광을 받게 된 것은, 1993년에 무 β 리포단백 혈증의 원인이 MTP의 결손이라는 보고가 된 이후이다. 즉, 본 증상은 아폴리포 단백 B에 관한 유전자에는 이상이 없지만, 아폴리포 단백 B가 혈청 중에 거의 검출되지 않고, 혈청 콜레스테롤은 50 mg/dL 이하이며, 혈청 트리글리세리드도 극단으로 낮은 값을 나타내고, 또한 카이로미크론나 VLDL, LDL 등 아폴리포 단백 B를 포함하는 리포단백이 전혀 혈액 중에 존재하지 않는 것이 특징이다. 이에 의해 MTP가 아폴리포 단백 B와 TG, CE와의 회합, 즉 VLDL이나 카이로미크론의 형성에 불가결한 단백이고, 이들의 분비에 기간적인 기능을 하는 것이 개시되었다.

[0057] 본래, 지질은 물에 불용성이기 때문에, 혈중에서의 지질은 아폴리포 단백이라고 불리는 친수성 단백과 회합하여, 소위 리포단백으로서 존재한다. 고지혈증에 관한 VLDL, IDL, LDL 또는 카이로미크론 등은 모두 리포단백이다. MTP는 간세포 및 소장 상피 세포의 미크로솜 분획에 존재하고, 세포내에서의 TG나 CE의 전송을 담당하고 있다. 간장 및 소장에서는, 아폴리포 단백 B(간장에서는 아폴리포 단백 B100, 소장에서는 아폴리포 단백 B48)의 합성에 따라서, TG나 CE가 MTP의 전송 작용에 의해 각각의 아폴리포 단백 B에 회합하여 VLDL 또는 카이로미크론이 형성된다. 그 결과, 간장에서는 VLDL, 소장에서는 카이로미크론으로서, 이들 리포단백이 세포밖에 분비된다.

[0058] MTP는 이 리포단백의 구축에 불가결하다고 할 수 있다. 즉, MTP의 활성을 저해함으로써 아폴리포 단백에의 TG나 CE 등의 지질의 전송이 저해되어, 리포단백의 형성을 저해할 수 있다.

[0059] 한편, 일반적으로 동맥 경화증의 진전에는 LDL이 밀접하게 관여되어 있는 것이 밝혀져 있고, LDL이 혈관 내피를 투과하여, 혈관벽의 세포간 매트릭스에 침착되고, 거기에서 산화 변성이 일어나, 과산화지질이나 변성 단백이 일련의 염증 반응을 야기하여, 혈관벽에 매크로파지의 침입과 지질 침착·포말화, 평활근 세포의 유주·증식, 또한 세포간 매트릭스의 증가 등이 초래되고, 동맥 경화소를 형성한다. 따라서, LDL을 감소시킴으로써 동맥 경화증, 관동맥 질환, 고혈압증의 예방 또는 치료를 행할 수 있다고 생각된다.

[0060] 이와 같이, MTP는 간장내에서 새롭게 합성된 아포 B-100을 지질화할 뿐만 아니라, 소장내에서 새롭게 합성된 아포 B-48을 지질화할 수 있다.

[0061] 따라서, MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질은 카이로미크론, VLDL, LDL 등의 리포단백의 형성을 저해하여 LDL-c 및 트리글리세리드의 혈장 중 농도를 감소시키고, 또한 장에서의 지질 흡수를 감소시킴으로써 새로운 유형의 고지혈증, 동맥 경화증, 관동맥 질환, 당뇨병, 비만증 또는 고혈압증의 예방 또는 치료약, 또한 췌염, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증 등의 치료약 또는 예방약으로서도 기대된다.

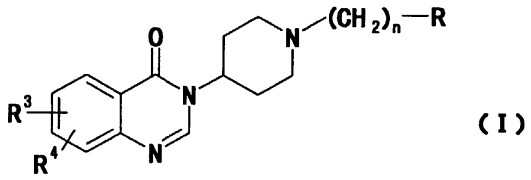
[0062] 한편, MTP 저해약의 개발이 진행됨에 따라서, MTP 저해 물질은 혈중 지질의 저하 작용을 발휘하지만, 간장에의 지방 축적(지방간)을 야기할 가능성이 지적되어 간 독성이 우려되었다. 따라서, 간장에 이르기 전에 빨리 소장의 MTP만을 선택적으로 저해할 수 있다면, 지방간 등의 부작용을 수반하지 않고 유의하게 혈중의 트리글리세리드 및 콜레스테롤을 저하시킬 수 있다.

[0063] 이로부터, 지방간 등의 부작용이 없는 신규 MTP 저해약이나 그의 개선 제제가 강하게 요망되었다.

[0064] 2-2. MTP 저해 물질

[0065] 상기와 같은 MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질, 특히 MTP 저해 물질로서, 이하와 같은 화합물이 이미 알려져 있다.

[0066] (A) 일본 특허 공개 (평)11-228569호 공보에는 하기 3-피페리딜-4-옥소퀴나졸린 유도체가 기재되어 있다(특허문헌 14 참조).



(I)

[0067]

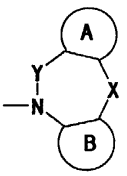
[0068] {식 중, R은 화학식(i)



(i)

[0069]

[0070] [식 중, R^1 및 R^2는 동일하거나 또는 상이할 수도 있고, 수소 원자; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬기; 아랄킬기; 벤조일기; 탄소수 3 내지 7개의 시클로알킬기; 아릴기; 또는 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 3개 포함하여 이루어지는 헤테로아릴기(여기서 이들 시클로알킬기, 아릴기 또는 헤테로아릴기는 할로겐 원자; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬기; 탄소수 1 내지 4개의 저급 할로알킬기; 니트로기; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알콕시기; 아미노기; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬기로 치환된 아미노기; 수산기; 페녹시기; 및 술포기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음)이면서 또한 R^1 또는 R^2 중 하나 이상은 수소 원자가 아님] 또는 화학식(ii)



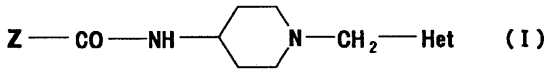
(ii)

[0071]

[0072] [식 중, A 및 B는 동일하거나 또는 상이할 수도 있고, 방향족 탄화수소환; 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 3개 포함하여 이루어지는 방향족 복소환; 탄소수 3 내지 7개의 시클로알칸환; 또는 탄소수 5내지 7개의 시클로알켄환(여기서 이들 방향족 탄화수소환, 방향족 복소환, 시클로알칸환 또는 시클로알켄환은 할로겐 원자; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬기; 탄소수 1 내지 4개의 저급 할로알킬기; 수산기; 니트로기; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알콕시기; 아미노기; 및 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬기로 치환된 아미노기; 및 술포기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음)이고, X는 단결합; 직쇄 또는 분지상의 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬렌기; 직쇄 또는 분지상의 탄소수 2 내지 4개의 저급 알케닐렌기(여기서 이들 저급 알킬렌기 또는 저급 알케닐렌기는 할로겐 원자; 수산기; 니트로기; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알콕시기; 아미노기; 및 술포기로부터 선택되는 기로 치환될 수도 있음); 산소 원자; 황 원자; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬기로 치환될 수도 있는 이미노기; 카르보닐기; -O-Z-; -Z-O-; -S-Z-; -Z-S-; -NH-Z-; $-NR^5$-Z-; -Z-NH-; 또는 -Z-NR^5-(여기서 Z는 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬렌기; 또는 카르보닐기이고, R^5는 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬기임)이고, Y는 단결합; 직쇄 또는 분지상의 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬렌기; 또는 카르보

닐기임]이고, n은 1 내지 4로부터 선택되는 정수이고, R^3 및 R^4는 동일하거나 또는 다를 수도 있고, 수소 원자; 탄소수 1 내지 4개의 저급 알킬기; 할로겐 원자; 탄소수 1 내지 4개의 저급 할로알킬기; 수산기; 아미노기; 또는 니트로기이다.}

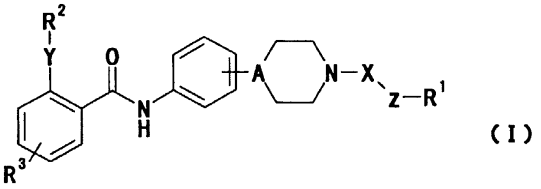
[0073] (B) 일본 특허 공표 2004-514676호 공보(WO2002/042291)에는 하기와 같은 피페리딘환을 갖는 벤즈아미드 화합물로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 15 참조).

[0074] 

[0075] (식 중,

[0076] Z는 2' 위치, 3' 위치, 4' 위치, 5' 위치및 6' 위치에 있어서 트리할로메틸 및 트리할로메톡시로부터 선택되는 1개 또는 복수개의 치환기로 경우에 따라서 치환된 비페닐을 나타내고, Het는 할로, 시아노, 니트로, (C_1 내지 C_6)알킬, (C_6 내지 C_{12})아릴, (C_1 내지 C_6)알콕시, 히드록실, (C_1 내지 C_6)티오알콕시, 카르복실 및 (C_1 내지 C_6)알콕시카르보닐로부터 선택되는 1개 또는 복수개의 치환기로 경우에 따라서 치환된 퀴놀릴 또는 퀴녹살릴 또는 피리딜을 나타낸다.)

[0077] (C) 일본 특허 공표 2003-535900호 공보(WO01/097810)에는 하기 화학식으로 표시되는 벤즈아미드 유도체로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 16 참조).

[0078] 

[0079] [식 중: A는 N 또는 CH이고;

[0080] X는 이하의 군; (i) 1 또는 2개의 이중 결합을 함유할 수도 있으면서, 또한 1 또는 그 이상의 히드록시, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}아실 또는 C_{1-6}아실옥시기로 치환될 수도 있는 -C_{1-6}알킬렌-, (ii) 옥소, 술포닐, 티옥소, (iii) -C_{1-6}알킬렌카르보닐-, -C_{1-6}알킬렌술포닐-, -C_{1-6}알킬렌티옥소-, (iv) -C_{2-6}알킬렌옥시-, -C_{2-6}알킬렌티오-, -C_{2-6}알킬렌(N-H 또는 N-C_{1-6}알킬)아미노-, (v) -C_{1-6}알킬렌카르복시-, -C_{1-6}알킬렌티오아미드-, -C_{1-6}알킬렌(N-H 또는 N-C_{1-6}알킬)카르복사미드 및 (vi) -C_{2-6}알킬렌옥시카르보닐-, -C_{2-6}알킬렌티오카르보닐-, -C_{2-6}알킬렌(N-H 또는 N-C_{1-6}알킬)아미노카르보닐-로 이루어지는 군에서 선택되고;

[0081] Z는 직접 결합이거나 또는 1개의 이중 결합을 함유할 수도 있으면서, 또한 1 또는 그 이상의 히드록시, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}아실 또는 C_{1-6}아실옥시기로 치환될 수도 있는 -C_{1-6}알킬렌-이고;

[0082] R^1은 이하의 군으로부터 선택되고: (i) 수소, C_{1-3}퍼플루오로알킬, (ii) C_{6-10}아릴, C_{3-8}시클로알킬 및 이들의 축합 벤즈 유도체, C_{7-10}폴리시클로알킬, C_{4-8}시클로알케닐, C_{7-10}폴리 시클로알케닐, (iii) 단환 및 축합 다환 부분으로부터 선택되는 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 부분은 총 5 내지 14개의 환 원자를 함유하고, 상기 부분은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 총 1 내지 4개의 헤테로환 원자를 함유하며, 상기 부분의 개개의 환은 독립적으로 포화되어 있을 수도 있고, 부분적으로 불포화일 수도 또는 방향족일 수도 있으며, 또한 (iv) X가 C_{1-6}알킬렌이고, Z가 직접 결합이거나, 또는 Z가 C_{1-6}알킬렌 중 어느 것인 경우, R^1은 부가적으로 할로겐, 시아노, 니트로 또는 C_{1-6}아실기일 수도 있고;

[0083] 여기서, R^1이 1 또는 그 이상의 환을 함유하는 경우, 상기 환은 각각 독립적으로 이하의 군으로부터 독립적으로

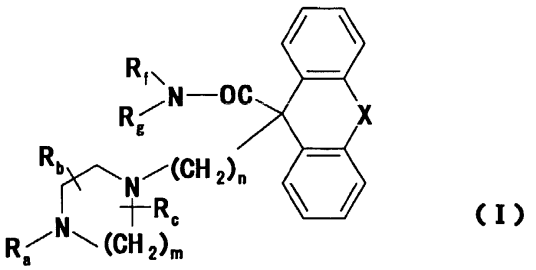
선택되는 0 내지 4개의 치환기를 가질 수도 있고: (i) 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 포르밀, C_{1-6}알킬술포닐아미노, (ii) C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, C_{1-3}퍼플루오로알킬, (iii) C_{1-6}알콕시, 메틸렌디옥시, C_{1-3}퍼플루오로알콕시, C_{1-6}알킬티오, (iv) 아미노, C_{1-6}알킬아미노, 디-C_{1-6}알킬아미노, (v) 페닐, 페녹시, 페닐티오, 할로페닐티오, 벤질, 벤질옥시, (vi) 히드록시카르보닐, C_{1-6}알콕시카르보닐, (vii) 아미노카르보닐, C_{1-6}알킬아미노카르보닐, 디-C_{1-6}알킬아미노카르보닐, 디-C_{1-6}알킬아미노카르보닐 C_{1-6}알콕시, C_{1-3}퍼플루오로알킬아미노카르보닐, (viii) C_{1-6}아실, C_{1-6}아실옥시, C_{1-6}아실옥시 C_{1-6}알킬, C_{1-6}아실아미노, 및 (ix) 단환 부분으로 이루어지는 방향족 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 부분은 5 내지 6개의 환 원자를 함유하고, 상기 부분은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 총 1 내지 4개의 헤테로환 원자를 함유하고, 또한 상기 헤테로시클릴기는 각각 할로겐, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-3}퍼플루오로알킬 및 C_{1-3}퍼플루오로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상의 기에 의해 치환될 수도 있고;

[0084] Y는 직접 또는 옥시 결합, -C_{1-6}알킬렌-, -옥시 C_{1-6}알킬렌- 또는 단환 부분으로 이루어지는 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 부분은 5개의 환 원자를 함유하고, 상기 부분은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 총 1 내지 4개의 헤테로환 원자를 함유하며, 상기 환은 독립적으로 포화일 수도, 부분적으로 불포화일 수도 또는 방향족일 수도 있고;

[0085] R^2는 페닐, C_{3-8}시클로알킬, 또는 단환 부분으로 이루어지는 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 부분은 5 내지 6개의 환 원자를 함유하며, 상기 부분은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 총 1 내지 4개의 헤테로환 원자를 함유하고, 상기 환은 독립적으로 포화일 수도, 부분적으로 불포화일 수도 또는 방향족일 수도 있고, R^2는 각각 할로겐, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, C_{3-8}시클로알킬, C_{1-3}퍼플루오로알킬, C_{1-3}퍼플루오로알콕시, 히드록시카르보닐, C_{1-6}알콕시카르보닐, 시아노, 니트로, C_{1-4}알킬아미노술포닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상의 기에 의해 치환될 수도 있고;

[0086] R^3은 수소이거나, 또는 할로겐, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-3}퍼플루오로알킬 또는 C_{1-3}퍼플루오로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상의 기를 의미한다.]

[0087] (D) 일본 특허 공표 2003-521484호 공보(WO01/047898)에는 하기 화학식으로 표시되는 치환 피페라진 유도체로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 17 참조).



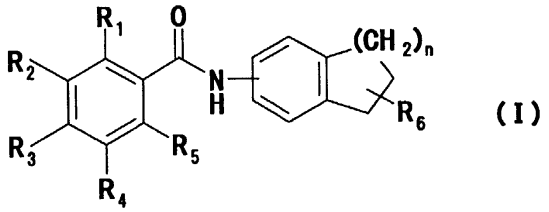
(I)

[0088]

[0089] [식 중, m은 수 2 또는 3을 나타내고, n은 수 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고, X는 탄소-탄소 결합, 산소 원자, 메틸렌기, 에틸렌기, 이미노기 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-이미노기를 나타내고, R_a는 이핵 또는 삼핵 방향족 탄화수소(핵간 메틴기는 질소 원자에 의해 치환될 수도 있음), 탄소 원자를 통해 피페라지노기에 결합된 이핵 또는 삼핵 헤테로 방향족 탄화수소[이것은 1개 또는 2개의 질소 원자 및 비닐렌기를 통해 축합된 시클로펜타디에닐환을 포함하는 5원 헤테로아릴환(메틴기는 질소 원자에 의해 더 치환될 수도 있고, 또한/또는 핵간 메틴기는 질소 원자에 의해 치환될 수도 있음), 필요에 따라서 C_{1-3}-알킬기, 페닐-C_{1-3}-알킬기, 페닐기, 피리디닐기, 피리다지닐기, 피리미디닐기 또는 피라지닐기에 의해 치환될 수도 있는 이미노기, 또는 산소 원자 또는 황 원자, 및 1개 또는 2개의 이용할 수 있는 비닐렌기를 통해 축합된 페닐환 또는 6원 헤테로아릴환(1개, 2개 또는 3개의 질소 원자를 포함하고, 그의 축합환은 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있음), 또는 2개의 이용할 수 있는 비닐렌기 중 하나를 통해 축합된 나프틸환을 포함하는 5원 헤테로아릴환(이렇게 하여 형성된 이환식기 또는 삼환식기 중에서

핵간 탄소 원자는 질소 원자에 의해 더 치환될 수도 있음), 또는 필요에 따라서 C_{1-3}-알킬기, 페닐-C_{1-3}-알킬기, 페닐기, 피리디닐기, 피리다지닐기, 피리미디닐기 또는 피라지닐기에 의해 치환될 수도 있는 이미노기, 또는 산소 원자 또는 황 원자, 및 1개 또는 2개의 질소 원자, 및 이용할 수 있는 비닐렌기를 통해 축합된 페닐환, 나프틸환, 피리딘환, 피리다진환, 피리미딘환 또는 피라진환을 포함하는 5원 헤테로아릴환(핵간 탄소 원자는 질소 원자에 의해 치환될 수도 있음), 1개, 2개 또는 3개의 질소 원자, 및 비닐렌기를 통해 축합된 피리디닐환, 피리다지닐환, 피리미디닐환 또는 피라지닐환을 포함하는 나프틸환 또는 6원 헤테로아릴환(핵간 탄소 원자는 질소 원자에 의해 치환될 수도 있음), 또는 페닐환 및 1개 또는 2개의 이용할 수 있는 비닐렌기를 통해 축합된 6원 헤테로아릴환(1개, 2개 또는 3개의 질소 원자를 포함함)(이들 축합환은 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있고, 이렇게 하여 형성된 이환식기 또는 삼환식기 중에서 핵간 탄소 원자는 질소 원자에 의해 더 치환될 수도 있음), 피리딘환, 피라진환 또는 피리다진환 및 2개의 이용할 수 있는 비닐렌기를 통해 축합된 페닐환 또는 6원 헤테로아릴환(1개, 2개 또는 3개의 질소 원자를 포함함)(이들 축합환은 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있고, 이렇게 하여 형성된 삼환식기 중에서 핵간 탄소 원자는 질소 원자에 의해 더 치환될 수도 있음)로 이루어짐]를 나타내고, R_a에 상기된 이환식기 및 삼환식기는 탄소 골격 중에서 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자, C_{1-3}-알킬기, 히드록시기, C_{1-3}-알콕시기, 카르복시기, C_{1-3}-알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}-알킬아미노카르보닐기 또는 N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노카르보닐기에 의해 더 일치환 또는 이치환될 수도 있고, 이들 치환기는 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있고, 또한 상기 알킬 부분 및 알콕시 부분 중의 수소 원자는 불소 원자에 의해 전부 또는 일부 치환될 수도 있고, R_b 및 R_c는 서로 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 C_{1-3}-알킬기를 나타내고, R_f 및 R_g(이들은 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있음)는 수소 원자 또는 C_{1-6}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 전부 또는 일부 치환될 수도 있음), C_{3-7}-시클로알킬기, 페닐기, C_{1-3}-알콕시-카르보닐-C_{1-2}-알킬기, 카르복시-C_{1-2}알킬기, 메톡시-C_{2-3}-알킬기, 헤테로아릴기, 페닐-C_{1-3}-알킬기 또는 헤테로아릴-C_{1-3}-알킬기를 나타내고, 상기 페닐기 및 헤테로아릴기는 그 탄소 골격 중에서 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}-알킬기 또는 C_{1-3}-알콕시기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 전부 또는 일부 치환될 수도 있음), 히드록시기, 카르복시기, C_{1-3}-알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}-알킬-아미노카르보닐기, N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노카르보닐기, N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노기, 니트로기 또는 아미노기에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수도 있고, 이들 치환기는 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있고, 또한/또는 상기 헤테로아릴기의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 C_{1-3}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 전부 또는 일부 치환될 수도 있음), C_{1-3}-알킬-카르보닐기 또는 C_{1-4}알콕시-카르보닐기에 의해 치환될 수도 있고, 또는 R_f 및 R_g는 이들 사이의 질소 원자와 함께 3원 내지 7원 시클로알킬렌이미노기를 형성하고, 6원 또는 7원 시클로알킬렌이미노기의 4 위치의 메틸렌기는 산소 원자 또는 황 원자, 술피닐기, 술포닐기, 이미노기 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-이미노기에 의해 더 치환될 수도 있고, 상기 화학식(I) 중의 삼환식기는 불소 원자 또는 염소 원자, 메틸기 또는 메톡시기에 의해 일치환 또는 이치환될 수도 있고, 이들 치환기는 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있다.]

[0090] (E) 일본 특허 공표 2003-520270호 공보(WO01/053260)에는 하기 화학식으로 표시되는 벤즈아미드 유도체로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 18 참조).



(I)

[0091]

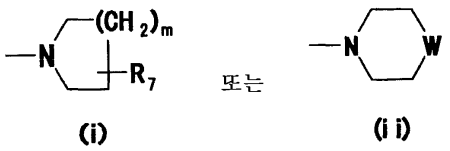
[0092] [식 중, R_2-C, R_3-C, R_4-C 또는 R_5-C는 N으로 치환될 수 있다;

[0093] 또한, 여기서 n은 1, 2 또는 3;

[0094] R_1은 아릴, 헤테로아릴 또는 (아릴 또는 헤테로아릴)-저급 알콕시;

[0095] R_2, R_3, R_4 및 R_5는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸 또는 시아노;

[0096] R_6은



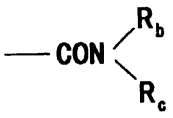
[0097]

[0098] m은 1, 2 또는 3;

[0099] R_7은 수소, 저급 알킬, (아릴 또는 헤테로아릴)-저급 알킬, 저급 알콕시, (아릴 또는 헤테로아릴)-저급 알콕시, 히드록시, 옥소, 저급 알킬렌디옥시 또는 저급 알카노일옥시;

[0100] W는 O, S 또는 NR_8;

[0101] R_8은 $-COR_a$,



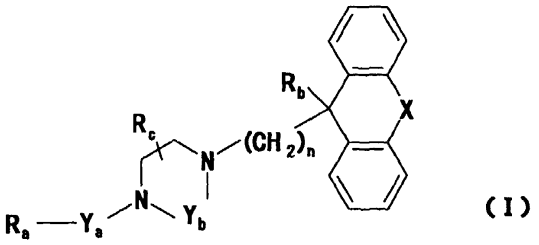
[0102]

[0103] $-COOR_d$, $-SO_2R_e$, 수소, 목적에 따라서 치환될 수도 있는 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴(또는 아릴 또는 헤테로아릴)-저급 알킬;

[0104] R_a, R_d 및 R_e는 독립적으로 목적에 따라서 치환될 수도 있는 저급 알킬, 시클로알킬, 아다만틸, 아릴, 헤테로아릴 또는 (아릴 또는 헤테로아릴)-저급 알킬;

[0105] R_b 및 R_c는 독립적으로 수소, 시클로알킬, 목적에 따라서 치환될 수도 있는 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 (아릴 또는 헤테로아릴)-저급 알킬; 또는 R_b 및 R_c는 함께 저급 알킬렌을 형성하는 것을 의미한다.

[0106] (F) 일본 특허 공표 2003-519131호 공보(WO01/047899)에는 하기 화학식으로 표시되는 치환 피페라진 유도체로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 19 참조).

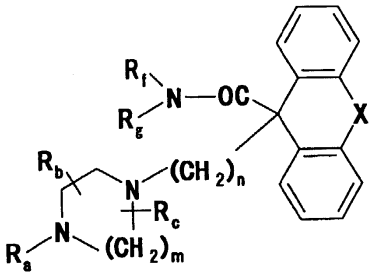


[0107]

[0108] [식 중, n은 수 2, 3, 4 또는 5를 나타내고, X는 탄소-탄소 결합, 산소 원자, 메틸렌기, 에틸렌기, 이미노기 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-이미노기를 나타내고, Y_a는 카르보닐기 또는 술포닐기를 나타내고, Y_b는 기 $-(CH_2)_m-$(식 중, m은 수 2 또는 3을 나타내고, 수소 원자는 C_{1-3}-알킬기에 의해 치환될 수도 있고, 또는 질소 원자에 결합된 메틸렌기는 카르보닐기에 의해 치환될 수도 있음)을 나타내고, R_a는 C_{1-6}-알콕시기, 페닐-C_{1-3}-알콕시기 또는 아미노기(그 아미노기는 C_{1-3}-알킬기, 페닐-C_{1-4}-알킬기 또는 페닐기에 의해 일치환 또는 이치환될 수도 있고, 치환기는 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있음), 페닐기, 나프틸기, 테트라히드로나프틸기, 페녹시기 또는 헤테로아릴기, 필요에 따라서 히드록시기, C_{1-3}-알콕시기, C_{1-4}-알콕시카르보닐기 또는 C_{1-4}-알킬-카르보닐옥시기에 의해 치환될 수도 있는 C_{1-9}알킬기(이것은 그 알킬 부분 중에서 C_{1-3}-알킬기, 1개 또는 2개의 페닐기, 나프틸기, 플루

오레닐기, 페녹시기, 헤테로아릴기 또는 C_{3-7}-시클로알킬기에 의해 치환될 수도 있음), 또는 페닐기에 의해 치환된 C_{3-7}-시클로알킬기, 페닐카르보닐기, 나프틸카르보닐기, 테트라히드로나프틸-카르보닐기, 페녹시카르보닐기 또는 헤테로아릴카르보닐기, C_{1-9}-알킬카르보닐기(이것은 그 알킬 부분 중에서 1개 또는 2개의 페닐기, 나프틸기, 플루오레닐기, 페녹시기, 헤테로아릴기 또는 C_{3-7}-시클로알킬기에 의해 치환될 수도 있음), 또는 페닐기에 의해 치환된 C_{3-7}-시클로알킬카르보닐기를 나타내고, 앞의 R_a에 기재된 모든 페닐 부분, 나프틸 부분 및 헤테로아릴 부분은 기 R_1 및 R_2에 의해 치환될 수도 있고, R_1은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, 시아노기, C_{1-3}-알킬기, C_{2-4}-알케닐기, 페닐기, 히드록시기, C_{1-4}-알콕시기, 페닐-C_{1-3}-알콕시기, 카르복시기, C_{1-3}-알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}-알킬아미노카르보닐기, N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노카르보닐기, 니트로기, 아미노기, C_{1-3}-알킬아미노기, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노기, 페닐-C_{1-3}-알킬아미노기, N-(C_{1-3}-알킬)-페닐-C_{1-3}-알킬아미노기, C_{1-3}-알킬카르보닐아미노기, N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬카르보닐아미노기, C_{1-3}-알킬술포닐아미노기 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬술포닐아미노기를 나타내고, 또한 R_2는 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}-알킬기, 히드록시기 또는 C_{1-4}알콕시기를 나타내고, 기 R_1 및 R_2의 상기 알킬 부분 및 알콕시 부분 중에서, 수소 원자는 불소 원자에 의해 전부 또는 일부 치환될 수도 있고, 또는 R_1 및 R_2는 함께 메틸렌디옥시기를 형성하고, 또는 R_a에 상기된 모든 페닐 부분은 3개의 염소 원자 또는 브롬 원자 또는 3 내지 5개의 불소 원자에 의해 치환될 수도 있고, R_b는 카르복시기, C_{1-6}-알콕시카르보닐기, C_{1-6}-알콕시카르보닐-C_{1-3}-알킬카르보닐기, C_{3-7}-시클로알콕시카르보닐기 또는 페닐-C_{1-3}-알콕시카르보닐기 또는 R_3NR_4-CO기를 나타내고, R_3 및 R_4(이들은 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있음)는 수소 원자, C_{1-6}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 전부 또는 일부 치환될 수도 있고, 또한 C_{1-3}-알킬아미노기의 C_{1-3}-알킬 부분은 카르복시기 또는 C_{1-3}-알콕시카르보닐기에 의해 치환될 수도 있고, 또는 그의 2 위치 또는 3 위치에서 또한 아미노기, C_{1-3}-알킬아미노기 또는 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노기에 의해 치환될 수도 있음), C_{3-7}-시클로알킬기, 피리딜기, 피리디닐-C_{1-3}-알킬기, 페닐기, 나프틸기 또는 페닐-C_{1-3}-알킬기를 나타내고, 상기 페닐기는 각각의 경우에 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 전부 또는 일부 치환될 수도 있음), 히드록시기, C_{1-3}-알콕시기, 카르복시기, C_{1-3}-알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}-알킬아미노카르보닐기, N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노카르보닐기 또는 N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노기에 의해 치환될 수도 있고, 또는 R_3 및 R_4는 이들 사이의 질소 원자와 함께 3 내지 7원 시클로알킬렌이미노기를 형성하고, 6원 또는 7원 시클로알킬렌이미노기의 4 위치의 메틸렌기는 산소 원자 또는 황 원자, 술피닐기, 술포닐기, 이미노기 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-이미노기에 의해 더 치환되어 있을 수도 있으면서, 또한 R_c는 수소 원자 또는 C_{1-3}-알킬기를 나타내고, 상기 화학식(I) 중의 삼환식기는 불소 원자 또는 염소 원자, 메틸기 또는 메톡시기에 의해 더 일치환 또는 이치환될 수도 있고, 이들 치환기는 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있고, 상기 헤테로아릴기는 1개, 2개 또는 3개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로아릴기, 또는 필요에 따라서 C_{1-3}-알킬기에 의해 치환될 수도 있는 이미노기, 산소 원자 또는 황 원자 또는 필요에 따라서 C_{1-3}-알킬기에 의해 치환될 수도 있는 이미노기 및 1개 또는 2개의 질소 원자 또는 산소 원자 또는 황 원자 및 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴기를 의미하고, 페닐환이 비닐렌기를 통해 상기 헤테로아릴기에 축합될 수도 있고, 또한 상기 기의 정의에 기재된 카르복시기는 생체내에서 카르복시기로 변환될 수 있는 기 또는 생리 조건하에서 마이너스로 하전되는 기에 의해 치환될 수도 있고, 또한 2개보다 많은 탄소 원자를 포함하는 모든 상기 포화 알킬 부분 및 알콕시 부분은 특별히 언급하지 않는 한 직쇄 또는 분지일 수도 있다.]

[0109] (G) 일본 특허 공표 2003-509505, WO01/021604에는 하기 화학식으로 표시되는 치환 피페라진 유도체로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 20 참조).

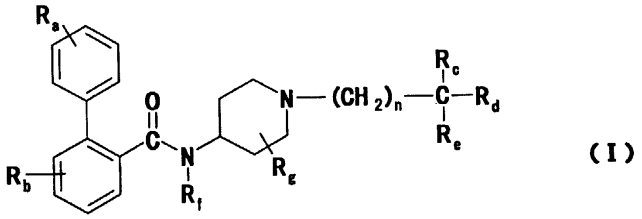


(I)

[0110]

[0111] (식 중, n은 수 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고, m은 수 2 또는 3을 나타내고, X는 탄소-탄소 결합, 산소 원자, 메틸렌기, 에틸렌기, 이미노기 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-이미노기를 나타내고, R_a는 기 R_1 및 기 R_2에 의해 치환된 페닐기 또는 헤테로아릴기를 나타내고, R_1은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음), 히드록시기, C_{1-4}-알콕시기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음), 페녹시기, 헤테로아릴옥시기, 페닐-C_{1-3}-알콕시기, 카르복시기, C_{1-3}-알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}-알킬아미노카르보닐기, N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노카르보닐기, 니트로기, 아미노기, C_{1-3}-알킬아미노기, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노기, 페닐-C_{1-3}-알킬아미노기, N-(C_{1-3}-알킬)-페닐-C_{1-3}-알킬아미노기, C_{1-3}-알킬카르보닐아미노기, N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬카르보닐아미노기, C_{1-3}-알킬술포닐아미노기 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬술포닐아미노기를 나타내고, 기 R_1의 상기 페닐 부분 또는 헤테로아릴 부분은 1 내지 5개의 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음), 히드록시기, 또는 C_{1-4}-알콕시기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음)에 의해 치환될 수도 있으면서, 또한 R_2는 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음), 또는 C_{1-4}-알콕시기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음)를 나타내고, 또는 R_1 및 R_2는 함께 메틸렌디옥시기를 형성하고, 또는 R_a는 단환식 헤테로아릴기 또는 페닐기(이것은 각각의 경우에 페닐기 또는 단환식 헤테로아릴기에 의해 치환되어 있음)를 나타내고, 상기 페닐기 및 헤테로아릴기는 각각의 경우에 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음), 히드록시기, C_{1-3}-알콕시기, 카르복시기, C_{1-3}-알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}-알킬아미노카르보닐기 또는 N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노카르보닐기에 의해 치환될 수도 있고, R_b 및 R_c는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-3}-알킬기를 나타내고, 또한 R_f 및 R_g(이들은 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있음)는 수소 원자, C_{1-6}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음), C_{3-7}-시클로알킬기, 페닐기, 헤테로아릴기, 페닐-C_{1-3}-알킬기 또는 헤테로아릴-C_{1-3}-알킬기를 나타내고, 상기 페닐기 및 헤테로아릴기는 각각의 경우에 1 내지 3개의 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, 1 내지 3개의 C_{1-3}-알킬기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음), 1 내지 3개의 히드록시기, 1 내지 3개의 C_{1-3}-알콕시기(그의 수소 원자는 불소 원자에 의해 완전 또는 부분 치환될 수도 있음), 또는 카르복시기, C_{1-3}-알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}-알킬아미노카르보닐기, N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노카르보닐기, N,N-디-(C_{1-3}-알킬)-아미노기, 니트로기 또는 아미노기에 의해 치환될 수도 있고, 또는 R_f 및 R_g는 이들 사이의 질소 원자와 함께 3 내지 7원 시클로알킬렌이미노기를 형성하고, 6원 또는 7원 시클로알킬렌이미노기의 4 위치의 메틸렌기는 산소 원자 또는 황 원자, 술피닐기, 술포닐기, 이미노기 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-이미노기에 의해 더 치환될 수도 있고, 상기 화학식(I) 중의 삼환식기는 불소 원자 또는 염소 원자, 메틸기 또는 메톡시기에 의해 일치환 또는 이치환될 수도 있고, 또한 이들 치환기는 동일할 수도 있으며 또한 상이할 수도 있고, 상기 헤테로아릴기는 1개, 2개 또는 3개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로아릴기, 또는 1 내지 4개의 헤테로 원자, 예를 들면 질소, 산소 및 황을 포함할 수도 있는 5원 헤테로아릴기를 의미하고, 질소에 결합된 수소 원자는 필요에 따라서 C_{1-3}-알킬기에 의해 치환될 수도 있다.)

[0112] (H) 일본 특허 공표 2003-505373호 공보(WO01/005762)에는 하기 화학식으로 표시되는 벤즈아미드 유도체(비페닐 아미드 유도체)로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 21 참조).



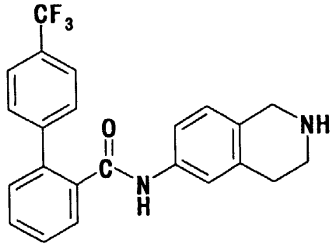
(I)

[0113]

[0114] [식 중, n은 1, 2, 3, 4 또는 5의 수이고, R_a 및 R_b는 동일할 수도 상이할 수도 있으며 각각 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}알킬기(여기서 수소 원자는 전부 또는 일부가 불소 원자로 치환될 수도 있음), 히드록시기, C_{1-3}알콕시기, 아미노기, C_{1-3}알킬아미노기 또는 디(C_{1-3}알킬)아미노기이고, R_c는 수소 원자, C_{1-10}알킬, C_{3-7}시클로알킬기 또는 C_{3-7}시클로알킬-C_{1-3}알킬기(여기서 각각의 경우에서 수소 원자는 전부 또는 일부가 불소 원자로 치환될 수도 있음), 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}알킬기(여기서 수소 원자는 전부 또는 일부가 불소 원자로 치환될 수도 있음), 히드록시기, C_{1-3}알콕시기, C_{1-3}알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}알킬아미노카르보닐기 또는 N,N-디(C_{1-3}알킬)아미노카르보닐기, 3 내지 7원 시클로알킬렌이미노기(여기서 6 또는 7원 시클로알킬렌이미노기에서 4 위치의 메틸렌기는 산소 원자 또는 황 원자로 더 치환될 수도 있음), 술피닐기, 술포닐기, 이미노기 또는 N-(C_{1-3}알킬)이미노기, 니트로기, 아미노기, C_{1-3}알킬아미노기, 디(C_{1-3}알킬)아미노기, C_{1-3}알킬카르보닐아미노기, N-(C_{1-3}알킬)-C_{1-3}알킬카르보닐아미노기, C_{1-3}알킬술포닐아미노기 또는 N-(C_{1-3}알킬)-C_{1-3}알킬술포닐아미노기로 치환될 수도 있는 페닐기, 나프틸기 또는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴기이고, 여기서 6원 헤테로아릴기는 질소 원자 1개, 2개 또는 3개를 가지고, 5원 헤테로아릴기는 C_{1-3}알킬기, 산소 원자 또는 황 원자로 치환될 수도 있는 이미노기, 또는 C_{1-3}알킬기와 산소 원자 또는 황 원자 또는 1개 또는 2개의 질소 원자로 치환될 수도 있는 이미노기를 가지고, 또한 페닐환은 2개의 탄소 원자에 의해 상기 단환식 복소환기와 축합할 수도 있고, R_d는 불소 원자, 염소 원자 또는 브롬 원자, C_{1-3}알킬기(여기서 수소 원자는 전부 또는 일부가 불소 원자로 치환될 수도 있음), 히드록시기, C_{1-3}알콕시기, 카르복시기, C_{1-3}알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, C_{1-3}알킬아미노카르보닐기 또는 N,N-디(C_{1-3}알킬)아미노카르보닐기, 3 내지 7원 시클로알킬렌이미노기(여기서 6 또는 7원 시클로알킬렌이미노기에서 4 위치의 메틸렌기는 산소 원자 또는 황 원자로 더 치환될 수도 있음), 술피닐기, 술포닐기, 이미노기 또는 N-(C_{1-3}알킬)이미노기, 니트로기, 아미노기, C_{1-3}알킬아미노기, 디(C_{1-3}알킬)아미노기, C_{1-3}알킬카르보닐아미노기, N-(C_{1-3}알킬)-C_{1-3}알킬카르보닐아미노기, C_{1-3}알킬술포닐아미노기 또는 N-(C_{1-3}알킬)-C_{1-3}알킬술포닐아미노기로 치환될 수도 있는 페닐기, 나프틸기 또는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴기이고, 여기서 6원 헤테로아릴기는 질소 원자 1개, 2개 또는 3개를 가지고, 5원 헤테로아릴기는 C_{1-3}알킬기, 산소 원자 또는 황 원자로 치환될 수도 있는 이미노기, 또는 C_{1-3}알킬기와 산소 원자 또는 황 원자 또는 1개 또는 2개의 질소 원자로 치환될 수도 있는 이미노기를 가지고, 또한 페닐환은 2개의 인접한 탄소 원자에 의해 상기 단환식 복소환기와 축합할 수도 있고, R_e는 카르복시기, C_{1-6}알콕시카르보닐기 또는 C_{3-7}시클로알콕시카르보닐기(여기서 각각의 경우에서 산소 원자에 대하여 2 위치로부터의 알킬 부분 또는 시클로알킬 부분은 C_{1-3}알콕시기, 아미노기, C_{1-3}알킬아미노기 또는 디(C_{1-3}알킬)아미노기, 페닐-C_{1-3}알콕시카르보닐기 또는 헤테로아릴-C_{1-3}알콕시카르보닐기로 치환되어 있을 수도 있고, 헤테로아릴 부분은 위에서 정의한 대로임)이고, R_f는 수소 원자, C_{1-3}알킬기 또는 페닐-C_{1-3}알킬기이고, R_g는 수소 원자 또는 C_{1-3}알킬기이다.]

[0115] (I) 일본 특허 공표 2000-510483, WO98/47875에는 하기 화학식으로 표시되는 벤즈아미드 유도체, 구체적으로는 4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일)-아미드를 유효 성분으로 하

는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 22 참조).

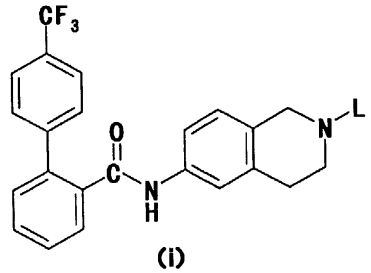


I

[0116]

[0117] (J) 일본 특허 공개 제2001-172180호 공보에는 하기 (i), (ii), (iii), (iv)로 표시되는 벤즈아미드 유도체(비페닐아미드 유도체)로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 23 참조).

[0118] (i) 화학식(1)

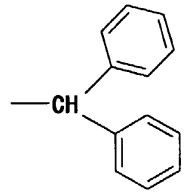


(i)

[0119]

[0120] 상기 식 중, L은 (A) X-Y-Z이고, 여기서 X는 CH_2, CO, CS 또는 SO_2로 이루어지는 군에서 선택되는 부분이고; Y는 직접 결합; 히드록시, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_{10})아실, (C_1-C_{10})아실옥시 또는 (C_6-C_{10})아릴로 모노치환될 수도 있는 20개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족 히드로카르빌렌기; NH; 및 O로 이루어지는 군에서 선택되는 부분이고, 단 X가 CH_2이면, Y는 직접 결합이고; 또한 Z는 하기의 기로 이루어지는 군에서 선택되는 부분이고; (1) 수소, 할로겐, 시아노, (2) 히드록시, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_1-C_{10})아실, 티오페닐카르보닐, (C_1-C_{10})알콕시카르보닐, (3) (C_1-C_{10})알킬아미노, 디(C_1-C_{10})알킬아미노, (C_6-C_{10})아릴(C_1-C_{10})알킬아미노, 단 Y는 O 또는 NH가 아니며, (4) 비치환 비닐, (C_6-C_{10})아릴, (C_3-C_8)시클로알킬 및 이들의 축합 벤즈 유도체, (C_7-C_{10})폴리시클로알킬, (C_4-C_8)시클로알케닐, (C_7-C_{10})폴리시클로알케닐, (5) (C_6-C_{10})아릴옥시, (C_6-C_{10})아릴티오, (C_6-C_{10})아릴(C_1-C_{10})알콕시, (C_6-C_{10})아릴(C_1-C_{10})알킬티오, (C_3-C_8)시클로알킬옥시, (C_4-C_8)시클로알케닐옥시, (6) 단환식기 및 축합 다환식기로 이루어지는 군에서 선택되는 복소환식기, 상기 기는 총 5 내지 14개의 환 원자를 포함하고, 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 총 1 내지 4개의 환 복소 원자를 포함하며, 상기 기의 개개의 환은 독립적으로 포화, 부분 불포화 또는 방향족일 수도 있고, 단, X가 CH_2이면, Z는 H이거나 또는 군 (4) 및 (6)으로부터 선택되고, 여기서 Z가 1개 이상의 환을 포함할 때, 상기 환은 각각 할로, 히드록시, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 아미노술포닐, 페닐, 페녹시, 페닐티오, 할로페닐티오, 벤질, 벤질옥시, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_{10})알콕시카르보닐, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_1-C_{10})알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_{10})알킬아미노, 디(C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_{10})알킬아미노(C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_3)퍼플루오로알킬, (C_1-C_3)퍼플루오로알콕시, (C_1-C_{10})아실, (C_1-C_{10})아실옥시, (C_1-C_{10})아실옥시(C_1-C_{10})알킬 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 치환기를 독립적으로 포함할 수도 있고; 또는 (B) G, 여기서 G는 하기 기로 이루어지는 군에서 선택되고; (a) 페닐, 또는 총 3 내지 14개의 환 원자를 포함하는 복소환식 환, 상기 복소환식 환은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 총 1 내지 4개의 환복소 원자를 포함하고, 복소환식 환의 개개의 환은 독립적으로 포화, 부분 포화 또는 방향족일 수도 있고, 각 페닐 또는 복소환식 환은 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 아미노술포닐, 페닐, 페녹시, 페닐티오, 벤질, 벤조일, 벤질옥시, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_4)퍼플루오로알콕시, (C_1-C_{10})알콕시카르보닐, (C_7-C_{10})알킬티오, (C_1-C_{10})알킬아미노, 디(C_1-C_{10})알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, (C_1-

C_{10})아실, (C_1-C_4)퍼플루오로아실, (C_1-C_{10})아실옥시, (C_1-C_6)아실아미노 및 (C_1-C_6)퍼플루오로아실아미노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기를 포함할 수도 있고; (b)-CH_2CN, (c)

(c) 

[0121]

[0122] (d) 하기 치환기로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 (C_2-C_{12})알킬 또는 (C_2-C_{12})퍼플루오로알킬: (1) 페닐, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록시, -NR^1R^2, -$OCOR^3$, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)퍼플루오로알콕시, (C_1-C_4)티오알콕시 또는 (C_1-C_4)퍼플루오로티오알콕시, 여기서 -NR^1R^2의 R^1 및 R^2는 각각 수소, 포르밀, 페닐, 벤질, 벤조일, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알케닐, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, (C_1-C_{10})알콕시카르보닐, (C_1-C_6)아실, (C_1-C_6)퍼플루오로아실, 아미노카르보닐, (C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 아미노술포닐, (C_1-C_4)알킬아미노술포닐, 디(C_1-C_4)알킬아미노술포닐, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬아미노술포닐, 디(C_1-C_4)퍼플루오로알킬아미노술포닐, (C_1-C_4)알킬술포닐 및 (C_1-C_4)퍼플루오로알킬술포닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^1 및 R^2는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화, 부분 포화 또는 방향족 복소환식 환을 형성하고, 상기 복소환식 환은 총 3 내지 14개의 환 원자를 포함하며, 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 환 복소 원자를 더 포함할 수도 있고, 상기 복소환식 환은 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 아미노술포닐, 페닐, 페녹시, 페닐티오, 벤질, 벤조일, 벤질옥시, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_4)퍼플루오로알콕시, (C_1-C_{10})알콕시카르보닐, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_1-C_{10})알킬아미노, 디(C_1-C_{10})알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, (C_1-C_{10})아실, (C_1-C_{10})퍼플루오로아실, (C_1-C_{10})아실아미노 및 (C_1-C_{10})아실옥시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기를 포함할 수도 있고, -$OCOR^3$의 R^3은 -NR^1R^2, 페닐, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_{10})퍼플루오로알킬, (C_1-C_6)알콕시 및 (C_1-C_6)퍼플루오로알콕시로부터 선택되고, (2) (C_3-C_8)시클로알킬 또는 (C_3-C_8)시클로알케닐, 여기서 상기 (C_3-C_8)시클로알킬 또는 (C_3-C_8)시클로알케닐의 각각은 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 아미노술포닐, 페닐, 페녹시, 페닐티오, 벤질, 벤조일, 벤질옥시, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_4)퍼플루오로알콕시, (C_1-C_{10})알콕시카르보닐, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_1-C_{10})알킬아미노, 디(C_1-C_{10})알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, (C_1-C_{10})아실, (C_1-C_{10})퍼플루오로아실, (C_1-C_{10})아실아미노, (C_1-C_{10})퍼플루오로아실아미노 및 (C_1-C_{10})아실옥시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기를 포함할 수도 있고, (3) 총 3 내지 14개의 환 원자를 포함하는 포화, 부분 포화 또는 방향족 복소환식 환, 여기서 상기 복소환식 환은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 총 1 내지 4개의 환 복소 원자를 포함하고, 상기 복소환식 환은 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 아미노술포닐, 페닐, 페녹시, 페닐티오, 벤질, 벤조일, 벤질옥시, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_4)퍼플루오로알콕시, (C_1-C_{10})알콕시카르보닐, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_1-C_{10})알킬아미노, 디(C_1-C_{10})알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, (C_1-C_{10})아실, (C_1-C_{10})퍼플루오로아실, (C_1-C_{10})아실아미노, (C_1-C_{10})퍼플루오로아실아미노 및 (C_1-C_{10})아실옥시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기를 포함할 수도 있고, (e) (C_3-C_8)시클로알킬 또는 (C_3-C_8)시클로알케닐, 여기서 상기 (C_3-C_8)시클로알킬 및 (C_3-C_8)시클로알케닐의 각각은 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 아미노술포닐, 페닐, 페녹시, 페닐티오, 벤질, 벤조일, 벤질옥시, (C_1-C_{10})알킬, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, (C_1-C_{10})알콕시, (C_1-C_4)퍼플루오로알콕시, (C_1-C_{10})알콕시카르보닐, (C_1-C_{10})알킬티오, (C_1-C_{10})알킬아미노, 디(C_1-C_{10})알킬아미노, (C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_{10})알킬아미노카르보닐, (C_1-C_{10})아실, (C_1-C_{10})퍼플루오로아실, (C_1-C_{10})아실아미노, (C_1-C_{10})퍼플루오로아실아미

노 및 (C_1-C_{10})아실옥시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기를 포함할 수도 있고, (f) -$(CH_2)_nCOR^4$, 여기서 -$(CH_2)_nCOR^4$의 R^4는 히드록시, 페닐, -NR^1R^2, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)퍼플루오로알콕시, (C_3-C_8)시클로알킬 및 (C_3-C_8)시클로알케닐로부터 선택되고, n은 1 내지 4의 정수이다.

[0123] (ii) BMS-197636(9-[4-[4-(2,3-디히드로-1-옥소-1H-이소인돌-2-일)-1-피페리디닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복사미드) 및 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0124] (iii) 화합물 BMS-200150(2-[1-(3,3-디페닐프로필)-4-피페리디닐]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온) 및 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0125] (iv) 화합물 BMS-201038(9-[4-(4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)벤조일아미노]피페리딘-1-일)부틸]-N-2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복사미드) 및 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0126] 또한, 동특허 문헌 23에는 이하의 화합물의 구체적인 예로서 기재되어 있다.

[0127] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-(2-부틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-아미드,

[0128] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(2-아세틸아미노에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-아미드,

[0129] ·9-[4-[4-(2,3-디히드로-1-옥소-1H-이소인돌-2-일)-1-피페리디닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복사미드,

[0130] ·2-[1-(3,3-디페닐프로필)-4-피페리디닐]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온,

[0131] (K) 일본 특허 공개 제2000-169395호 공보에는 하기와 같이 벤즈아미드 유도체로 이루어지는 MTP 저해 물질이 기재되어 있다(특허 문헌 24 참조).

[0132] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일]-아미드,

[0133] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(2-아세틸아미노에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일]-아미드,

[0134] ·9-(4-[4-[4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)아미노]-피페리딘-1-일}부틸)-9H-플루오렌-9-카르복실산-(2,2,2-트리플루오로에틸)-아미드,

[0135] ·9-[4-[4-(2-벤조티아졸-2-일-벤조일아미노)피페리딘-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복실산-(2,2,2-트리플루오로에틸)아미드,

[0136] ·[11a-R]-8-[(4-시아노페닐)메톡시]-2-시클로펜틸-7-(프로프-2-에닐)-2,3,11,11a-테트라히드로-6H-피라지노[1,2b]이소퀴놀린-1,4-디온,

[0137] ·[11a-R]-2-시클로펜틸-7-(프로프-2-에닐)-8-[(피리딘-2-일)메톡시]-2,3,11,11a-테트라히드로-6H-피라지노[1,2b]이소퀴놀린-1,4-디온,

[0138] ·2-시클로펜틸-2-[4-(2,4-디메틸피리드[2,3-b]인돌-9-일메틸)페닐]-N-(2-히드록시-1-페닐에틸)아세트아미드,

[0139] ·2-시클로펜틸-N-(2-히드록시-1-페닐에틸)-2-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-페닐]아세트아미드.

[0140] 2-3. MTP 저해 물질에 있어서의 과제

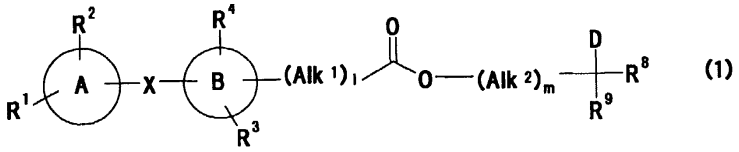
[0141] 여기서, 상기한 대로 각종 MTP 저해 물질이 알려지게 되었지만, 한편으로는 MTP의 저해약의 개발이 진행됨에 따라 MTP 저해 물질은 혈중 지질의 저하 작용을 발휘하지만, 간장에의 지방 축적(지방간)을 야기할 가능성이 지적

되어 간독성이 우려되었다(특허 문헌 25 참조).

[0142] 이 때문에, 지방간 등의 부작용이 없는 충분한 예방 및 치료 효과를 신규 MTP 저해약이 강하게 요망되었다.

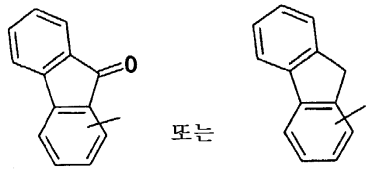
[0143] (L) 최근에는 소장의 MTP를 선택적으로 저해하는 화합물의 연구도 활발히 행해졌고, 일본 특허 공개 제2003-321424 공보에는 하기 화학식(1)로 표시되는 소장 선택적인 MTP 저해를 위한 화합물도 보고되었다(특허 문헌 26 참조).

[0144] 화학식(1)



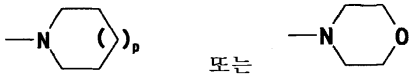
[0145]

[0146] [식 중, R^1 및 R^2는 수소 원자, C_{1-6}알킬기, C_{3-7}시클로알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로 C_{1-6}알킬기, 할로 C_{1-6}알킬옥시기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기, 치환될 수도 있는 C_{1-6}아랄킬기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴옥시기, 치환될 수도 있는 C_{7-16}아랄킬옥시기, 치환될 수도 있는 C_{7-15}아릴카르보닐기, 치환될 수도 있는 헤테로환기, C_{2-7}알콕시카르보닐기, 할로겐 원자, C_{2-6}알케닐기, $-N(R^{40})(R^{41})$(여기서 R^{40} 및 R^{41}은 동일하거나 또는 다르며 수소 원자 또는 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기임)이고; 환 A는 C_{6-14}아릴기, 헤테로환기, 또는



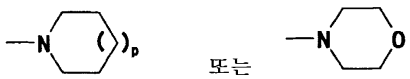
[0147]

[0148] 이고; X는 $-COO-(CH_2)_n-$, $-CON(R^{10})-(CH_2)_n-$ 또는 $-N(R^{10})-CO-(CH_2)_n-$(여기서 R^{10}은 수소 원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{3-7}시클로알킬기이고, n은 0 또는 1 내지 3의 정수임)이고; R^3 및 R^4는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, 수산기, 할로겐 원자, 치환될 수도 있는 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로 C_{1-6}알킬기, C_{7-16}아랄킬옥시기, C_{1-6}아실기, 치환될 수도 있는 헤테로환기, $-CON(R^{11})(R^{12})$(여기서 R^{11} 및 R^{12}는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기, 치환될 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, C_{1-6}알콕시기이고, 또는 결합되는 질소 원자와 함께



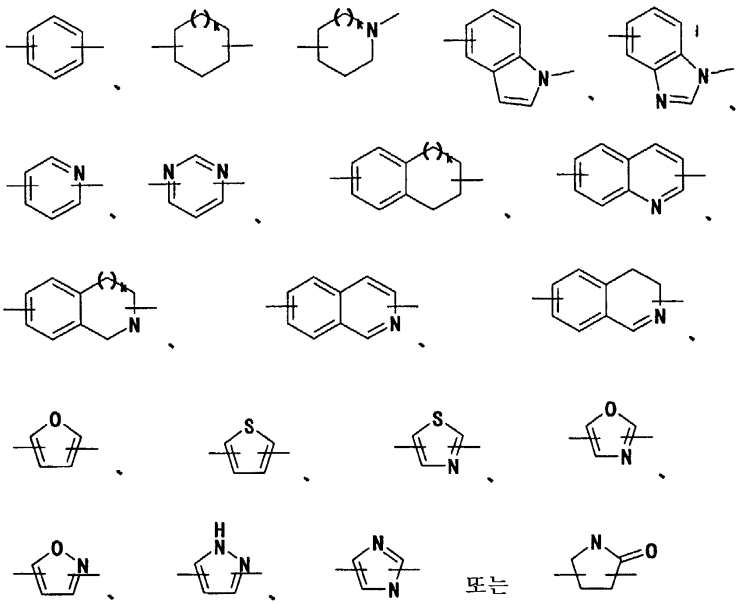
[0149]

[0150] (여기서 p는 0 또는 1 내지 2의 정수임)를 형성할 수도 있음), $-(CH_2)_q-N(R^{13})(R^{14})$(여기서 R^{13} 및 R^{14}는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, C_{2-7}알콕시카르보닐기, C_{1-6}아실기이고, 또는 결합되는 질소 원자와 함께

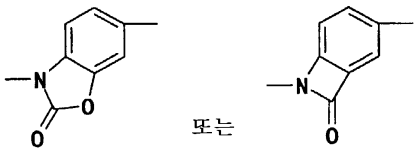


[0151]

[0152] (여기서 p는 상기와 동일함)를 형성할 수도 있고, q는 0 또는 1 내지 3의 정수임) 또는 $-CO(R^{15})$(여기서 R^{15}는 수산기, C_{1-6}알콕시기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴옥시기, 치환될 수도 있는 C_{7-16}아랄킬옥시기 또는 C_{1-6}알킬기임)이고; 환 B는

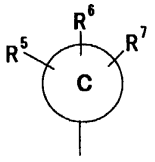
[0153] 

[0154] (여기서 K는 0 또는 1 내지 2의 정수임)이고, 또는 R^3과 R^{10}과 R^{10}이 결합되어 있는 질소 원자와 환 B가 함께

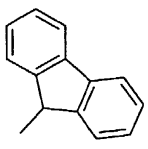
[0155] 

[0156] 를 형성할 수도 있고; $Alk1^1$은 알칸디일 또는 알켄디일이고; $Alk1^2$는 알칸디일 또는알켄디일이고; l은 0 또는 1 내지 3의 정수이고; m은 0 또는 1 내지 3의 정수이고; D는 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-7}알콕시카르보닐기, $-N(R^{42})-CO(R^{43})$(여기서 R^{42}는 수소 원자 또는 C_{1-6}알킬기이고, R^{43}은 C_{6-14}아릴기 또는 C_{7-16}아랄킬기임) 또는 하기

[0157] 화학식;

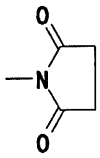
[0158] 

[0159] (식 중, R^5, R^6 및 R^7은 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-7}알콕시카르보닐기, 카르복실기, 할로겐 원자, 시아노기, 니트로기, 할로 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}아실기, 수산기, 아미노기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기 또는 $-(CH_2)_r-CON(R^{16})(R^{17})$(여기서 R^{16} 및 R^{17}은 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기 또는 할로 C_{1-6}알킬기이고, r은 0 또는 1 내지 3의 정수임)이고; 환 C는 C_{6-14}아릴기, C_{7-15}아릴카르보닐아미노기, C_{8-17}아랄킬카르보닐아미노기, 헤테로환 잔기, C_{3-7}시클로알킬기, C_{7-16}아랄킬기, 또는 환 C와 R^7과 R^8이 함께

[0160] 

[0161] 를 형성할 수도 있음)로 표시되는 기이고; R^8 및 R^9는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기, 히드록시 C_{1-6}알킬기, $-CON(R^{18})(R^{19})$(여기서 R^{18} 및 R^{19}는 동일하거나 또는 다르며 수소

원자, C_{1-6}알킬기, C_{3-7}시클로알킬기, 할로 C_{1-6}알킬기, C_{2-12}알콕시알킬기 또는 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기임), $-COO(R^{20})$ 또는 $-(CH_2)_s-OCO(R^{20})$(여기서 R^{20}은 수소 원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{3-7}시클로알킬기이고, s는 0 또는 1 내지 3의 정수임), $-N(R^{21})(R^{22})$(여기서 R^{21} 및 R^{22}는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}아실기, C_{1-6}알킬술포닐기, 또는 R^{21} 및 R^{22}가 결합되는 질소 원자와 함께

[0162] 

[0163] 을 형성할 수도 있음)이고, 또는 R^8과 R^9가 함께 C_{3-7}시클로알킬기를 형성할 수도 있다.]로 표시되는 에스테르 화합물 또는 그의 프로드러그 또는 이들의 제약상 허용되는 염.

[0164] 또한, 동특허 문헌에는 구체적인 화합물로서 하기 화합물이 기재되어 있다.

[0165] ·2-(2-{3-메틸-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0166] ·2-(2-{4-[메틸-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0167] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0168] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디이소프로필에스테르,

[0169] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디메틸에스테르,

[0170] ·2-시클로펜틸-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0171] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디시클로헥실에스테르,

[0172] ·2-벤질-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0173] ·2-(2-{2-메틸-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0174] ·2-시클로헥실-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0175] ·2-페닐-2-(2-{2-트리플루오로메틸-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0176] ·2-피리딘-2-일-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0177] ·2-피리딘-3-일-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0178] ·2-페닐-2-(2-{3-트리플루오로메틸-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0179] ·2-(2-{4-[(4'-메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0180] ·2-(2-{4-[(4'-메톡시-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0181] ·2-페닐-2-(2-{4-[(3'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0182] ·2-(2-{4-[이소프로필-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0183] ·2-(2-{4-[시클로헥실-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0184] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산디프로필에스테르,

[0185] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디이소부틸에스테르,

[0186] ·2-(2-{4-[에틸-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0187] ·2-(2-{3-에틸-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0188] ·2-(2-{3-이소프로필-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0189] ·2-(2-{3-이소부틸-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0190] ·2-(2-{3-클로로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0191] ·2-(2-{3-브로모-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0192] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0193] ·2-(2-{3-디에틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0194] ·2-(2-{3-디이소프로필카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0195] ·2-(2-{3-(에틸-메틸카르바모일)-4-[(4'트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0196] ·{3-(에틸-메틸카르바모일)-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세트산 2,2-비스-에틸카르바모일-2-페닐-에틸에스테르,

[0197] ·{3-(피롤리딘-1-카르보닐)-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세트산 2,2-비스-에틸카르바모일-2-페닐-에틸에스테르,

[0198] ·2-페닐-2-(2-{3-(피롤리딘-1-카르보닐)-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0199] ·2-페닐-2-(2-{3-(피페리딘-1-카르보닐)-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0200] ·2-[2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0201] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-플루오로-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,,

[0202] ·2-(2-{4-[(4'-브로모-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0203] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디메틸에스테르,

[0204] ·2-시클로펜틸-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0205] ·2-시클로헥실-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0206] ·2-(2-{4-[(4'-클로로-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0207] ·2-(2-{4-[(4'-아세틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0208] ·2-(2-{4-[(4'-시아노-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0209] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0210] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0211] ·2-[3-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-프로필]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0212] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0213] ·2-(2-{4-[(5-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0214] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0215] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디 2,2,2-트리플루오로에틸에스테르,

[0216] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(2'-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0217] ·2-(2-{5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0218] ·2-(2-{3-브로모-5-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0219] ·2-(2-{3-클로로-5-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0220] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(3'-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0221] ·2-(2-{4-[(3'-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0222] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(5-니트로-피리딘-2-일)-말론산 디에틸에스테르,

[0223] ·2-(5-아미노-피리딘-2-일)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0224] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-피리딘-2-일-말론산 디에틸에스테르,

[0225] ·2-(2-{3-클로로-5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0226] ·2-(2-{3-브로모-5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0227] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-o-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0228] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-m-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0229] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-p-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0230] ·2-(2-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0231] ·2-(3-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0232] ·2-(4-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0233] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-숙신산 디에틸에스테르,

[0234] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(2-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0235] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(3-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0236] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(4-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0237] ·2-(2-{4-[(5,4'-비스-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0238] ·2-(2-{4-[(6-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0239] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0240] ·2-[2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0241] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-에톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0242] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-이소프로폭시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0243] ·2-[2-(2-{4-[(5,4'-비스-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0244] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-메톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0245] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(3-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0246] ·2-{2-[4-(2,4-비스-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-3-디메틸카르바모일-페닐]-아세톡시메틸}-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0247] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0248] ·2-(2-[3-디메틸카르바모일-4-(2-에틸-4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-페닐]-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0249] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-에틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0250] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-이소프로페닐-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0251] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-이소프로필-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0252] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-티오펜-2-일-말론산 디에틸에스테르,

[0253] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-티오펜-3-일-말론산 디에틸에스테르,

[0254] ·2-(2-{4-디메틸카르바모일-5-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-피리딘-2-일}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0255] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(3-메틸-티오펜-2-일)-말론산 디에틸에스테르,

[0256] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-말론산 디에틸에스테르,

[0257] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-티아졸-2-일-말론산 디에틸에스테르,

[0258] ·2-(2-{3-에톡시-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0259] ·2-(2-{3-메톡시-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0260] ·2-(2-{3-이소프로폭시-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0261] ·2-(2-{3-벤질옥시-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르.

[0262] ·2-(2-{3-히드록시-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0263] ·2-페닐-2-(2-{3-피페리딘-1-일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0264] ·2-페닐-2-(2-{3-피롤리딘-1-일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0265] ·2-(2-{3-디메틸아미노-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0266] ·2-(2-{3-모르폴린-4-일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0267] ·2-(2-{3-디에틸아미노-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0268] ·2-(2-{2-클로로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-벤조일옥시}-에틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0269] ·2-(2-{3-에톡시카르보닐-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0270] ·2-(3-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-프로피오닐옥시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0271] ·2-(2-{3-벤질옥시카르보닐-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0272] ·2-(2-{3-카르복시-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0273] ·2-(2-{3-이소프로폭시카르보닐-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0274] ·2-(2-{3-메톡시카르보닐-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0275] ·2-(2-{3-아세틸아미노-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0276] ·2-(2-{3-메톡시카르보닐아미노-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0277] ·2-(2-{3-(4-메틸-티아졸-2-일)-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0278] ·2-페닐-2-(2-{6-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-비페닐-3-일}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0279] ·2-(2-{3-포르밀-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0280] ·2-(2-{3-디메틸아미노메틸-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0281] ·2-(2-{3-(메톡시-메틸카르바모일)-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0282] ·2-(2-{3-이소부티릴-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 및

[0283] ·2-(2-{3-(1-히드록시-2-메틸-프로필)-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르.

[0284] 상기 화합물군 중, 특히 대표적인 비페닐아미드 유도체는 다음과 같다.

[0285] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디이소부틸 에스테르,

[0286] ·2-(2-{4-[에틸-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸 에스테르,

[0287] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0288] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디메틸에스테르,

[0289] ·2-시클로펜틸-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0290] ·2-시클로헥실-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0291] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0292] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0293] ·2-[3-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-프로필]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0294] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0295] ·2-(2-{4-[(5-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0296] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0297] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디 2,2,2-트리플루오로에틸에스테르,

[0298] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(2'-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0299] ·2-(2-{5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0300] ·2-(2-{3-브로모-5-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0301] ·2-(2-{3-클로로-5-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0302] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(3'-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0303] ·2-(2-{4-[(3'-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0304] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(5-니트로-피리딘-2-일)-말론산 디에틸에스테르,

[0305] ·2-(5-아미노-피리딘-2-일)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0306] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-피리딘-2-일-말론산 디에틸에스테르,

[0307] · 2-(2-{3-클로로-5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0308] · 2-(2-{3-브로모-5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0309] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-o-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0310] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-m-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0311] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-p-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0312] · 2-(2-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0313] · 2-(3-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0314] · 2-(4-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0315] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-숙신산 디에틸에스테르,

[0316] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(2-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0317] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(3-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0318] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(4-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0319] · 2-(2-{4-[(5,4'-비스-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0320] · 2-(2-{4-[(6-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0321] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0322] · 2-[2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0323] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-에톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0324] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-이소프로폭시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0325] · 2-[2-(2-{4-[(5,4'-비스-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0326] · 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-메톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 및

[0327] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(3-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르

[0328] 특허 문헌 1; 일본 특허 공개 제2000-281561호 공보

[0329] 특허 문헌 2; 일본 특허 공개 (평)9-309834호 공보

[0330] 특허 문헌 3; 일본 특허 공개 제2004-10575호 공보

[0331] 특허 문헌 4; 일본 특허 공표 평11-509238호 공보

[0332] 특허 문헌 5; 일본 특허 공개 제2003-73261호 공보

[0333] 특허 문헌 6; 일본 특허 공고 (평)3-1288호 공보

[0334] 특허 문헌 7; 일본 특허 공고 (평)3-28404호 공보

[0335] 특허 문헌 8; 일본 특허 공개 (평)11-246404호 공보

[0336] 특허 문헌 9; 일본 특허 공표 2003-531099호 공보

[0337] 특허 문헌 10; WO00/056726호 공보

[0338] 특허 문헌 11; 일본 특허 공개 (평)08-208476호 공보

[0339] 특허 문헌 12; WO2002/051385호 공보

[0340] 특허 문헌 13; 일본 특허 공개 (평)9-59159호 공보

[0341] 특허 문헌 14; 일본 특허 공개 (평)11-228569호 공보

[0342] 특허 문헌 15; 일본 특허 공표 2004-514676호 공보(WO2002/042291)

[0343] 특허 문헌 16; 일본 특허 공표 2003-535900호 공보(WO01/097810)

[0344] 특허 문헌 17; 일본 특허 공표 2003-521484호 공보(WO01/047898)

[0345] 특허 문헌 18; 일본 특허 공표 2003-520270호 공보(WO01/053260)

[0346] 특허 문헌 19; 일본 특허 공표 2003-519131호 공보(WO01/047899)

[0347] 특허 문헌 20; 일본 특허 공표 2003-509505호 공보(WO01/021604)

[0348] 특허 문헌 21; 일본 특허 공표 2003-505373호 공보(WO01/005762)

[0349] 특허 문헌 22; 일본 특허 공표 2000-510483호 공보(WO98/47875)

[0350] 특허 문헌 23; 일본 특허 공개 제2001-172180호 공보

[0351] 특허 문헌 24; 일본 특허 공개 제2000-169395호 공보

[0352] 특허 문헌 25; 일본 특허 공개 제2002-220345호 공보

[0353] 특허 문헌 26; 일본 특허 공개 제2003-321424호 공보

[0354] 비특허 문헌 1; W. L. Chiou and S. Riegelman; Pharmaceutical application of solid dispersion systems, 「J. Pharm. Sci.」(vol.60, 1281-1302,1971)

[0355] 비특허 문헌 2; 「웨테라우·앤드·지르바스미트의 「Chem. Phys. Lipids」(38, 205-222 페이지, 1985년)]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0356] <발명의 개시>

[0357] 의약품은 의약품 본래의 목적으로부터 충분한 유효성이 요구되었고, 또한 그의 안전성의 관점에서 고도의 안정성이 요구되었다. 유효성, 즉 약효에 관하여 말하면, 의약용 고형 제제, 특히 경구 제제의 설계에서는 생체 이

용률을 충분히 높게 설계하는 것이 중요하다. 상기와 같이 생체 이용률에 영향을 주는 인자로서는 수용해도, 소화관 전체에서의 약제 흡수성, 투여 강도 및 첫회 통과 효과 등이 있지만, 특히 수난용성 약품에서는 그의 용해 속도가 흡수의 율속 단계가 되는 것으로 알려져 있기 때문에, 의약품의 개발에서는 물에 대한 용해도가 가장 중요하면서 우선도가 높은 인자이다.

[0358] 그러나, 유감스럽게도 많은 의약품용 화학 물질은 물에 난용성이고, 그 때문에 경구 투여하더라도 투여량 중 극히 약간밖에 혈중에 이행·흡수되지 않기 때문에, 그의 생체 이용률은 매우 낮다고 하는 결점을 가지고 있었다.

[0359] MTP 저해 물질에 대해서도 전적으로 동일하다고 할 수 있다. 또한, 종래의 많은 MTP 저해 물질은 소장에서 선택적으로 작용하지 않으며 지방간 등의 부작용을 야기할 의심이 가는 간장에도 작용한다고 하는 결점을 가지고 있었다.

[0360] 또한, 고체 분산체의 제조 방법에 대해서도, 용매법을 채용한 경우에는 상기한 대로 제조 조건에 따라서는 고체 분산체가 필름상이 되는 경우가 있기 때문에 이것을 정밀하게 재단하는 공정이 필요하거나, 또한 용융법을 채용한 경우에는 얻어지는 고체 분산체가 펠릿상이 되기 때문에 분쇄 등의 한층 더 가공이 필요하였다. 또한, 분무건조법을 채용한 경우에는 대량의 용매가 필요하고, 또한 얻어지는 과립의 내부가 중공이 되기 때문에 부피가 커지게 되어 취급성이 나쁠 뿐 아니라, 다른 배합제 사이에 비중차가 생겨 타정시의 균질성을 유지할 수 없게 되는 등의 결점을 가지고 있었다.

[0361] 따라서, 본 발명의 목적은 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질(예를 들면 MTP 저해제와 같은 지질 흡수 저해제)에 제제적 고안을 더함으로써 용해성이 개선되어 생체 이용률이 향상되면서 또한 우수한 고도의 안정성을 갖는 신규 고형 제제 및 그의 효과적인 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0362] 발명자는 우수한 용해 특성, 즉 높은 생체 이용률을 가지고, 또한 안정성도 우수한 의약품, 예를 들면 MTP 저해제를 제공하기 위해서, 주로 제제면에서 더욱 예의 검토하였다. 그 결과, 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질)과 폴리비닐피롤리돈이나 히드록시프로필셀룰로오스 등의 수용성 고분자 물질을 유기 용매에 용해시키고, 또한 이 용액과 무기 다공성 물질을 교반 혼합한 후, 조립 가공하여 건조시킴으로써 얻어지는 고형 제제가, 탁월한 용해성과 우수한 안정성을 갖는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0363] 본 발명은 구체적으로 이하와 같다.

[0364] 1. 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질, 수용성 고분자 물질 및 무기 다공성 물질을 포함하는 고형 제제이며,

[0365] (1) 상기 수난용성 화학 물질이 상기 수용성 고분자 물질과 함께 고체 분산체를 형성하고,

[0366] (2) 상기 고체 분산체를 형성하는 수용성 고분자 물질이 미세편상이며, 또한

[0367] (3) 상기 미세편상의 수용성 고분자 물질이 상기 무기 다공성 물질 표면에 흡착 및/또는 접착된 상태로 유지되어 있는 것을 특징으로 하는 수용해성이 개선된 고형 제제.

[0368] 2. 상기 1에 있어서, 수용성 고분자 물질이 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 코폴리비돈, 한천, 덱스트린, 젤라틴 또는 이들의 혼합물인 고형 제제.

[0369] 3. 상기 2에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필셀룰로오스인 고형 제제.

[0370] 4. 상기 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 100배량인 고형 제제.

[0371] 5. 상기 4에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이면서 또한 상기 폴리비닐피롤리돈이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 50배량인 고형 제제.

[0372] 6. 상기 4에 있어서, 수용성 고분자 물질이 히드록시프로필셀룰로오스이면서 또한 상기 히드록시프로필셀룰로오스가 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 6 내지 15배량인 고형 제제.

[0373] 7. 상기 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 무기 다공성 물질이 규산칼슘, 경질 무수 규산, 규산마그네슘, 규산알루민산 마그네슘, 메타규산알루민산 마그네슘, 규산알루미늄 마그네슘, 합성 규산알루미늄, 함수 이산화규소,

또는 이들의 혼합물인 고형 제제.

[0374] 8. 상기 7에 있어서, 무기 다공성 물질이 경질 무수 규산인 고형 제제.

[0375] 9. 상기 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 무기 다공성 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 4 내지 14배량인 고형 제제.

[0376] 10. 상기 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질이 지질 흡수 저해제인 고형 제제.

[0377] 11. 상기 10에 있어서, 지질 흡수 저해제가 아폴리포 단백질 B(Apo B) 분비 저해제, 트리글리세리드 (TG) 전송 단백질 저해제 또는 콜레스테릴에스테르 전송 단백질(CETP) 저해제인 고형 제제.

[0378] 12. 상기 10에 있어서, 지질 흡수 저해제가 MTP 저해제, 리파제 저해제 또는 ACAT 저해제인 고형 제제.

[0379] 13. 상기 12에 있어서, 지질 흡수 저해제가 MTP 저해제인 고형 제제.

[0380] 14. 상기 13에 있어서, MTP 저해제가 치환 피페라진 유도체 또는 그의 염인 고형 제제.

[0381] 15. 상기 13에 있어서, MTP 저해제가 벤즈아미드 유도체 또는 그의 염인 고형 제제.

[0382] 16. 상기 15에 있어서, MTP 저해제가 하기로부터 선택되는 벤즈아미드 유도체 또는 그의 염인 고형 제제.

[0383] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-(2-부틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-아미드,

[0384] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(2-아세틸아미노에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-아미드,

[0385] ·9-[4-[4-(2,3-디히드로-1-옥소-1H-이소인돌-2-일)-1-피페리디닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복사미드,

[0386] ·2-[1-(3,3-디페닐프로필)-4-피페리디닐]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온,

[0387] ·9-[4-(4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)벤조일아미노]피페리딘-1-일)부틸]-N-2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복사미드,

[0388] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-1,2,3.4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일]-아미드,

[0389] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(2-아세틸아미노에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일]-아미드,

[0390] ·9H-(4-[4-[4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)아미노]-피페리딘-1-일}부틸)-9H-플루오렌-9-카르복실산-(2,2,2-트리플루오로에틸)-아미드,

[0391] ·9-[4-[4-(2-벤조티아졸-2-일-벤조일아미노)피페리딘-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복실산-(2,2,2-트리플루오로에틸)아미드,

[0392] ·[11a-R]-8-[(4-시아노페닐)메톡시]-2-시클로펜틸-7-(프로프-2-에닐)-2,3,11,11a-테트라히드로-6H-피라지노[1,2b]이소퀴놀린-1,4-디온,

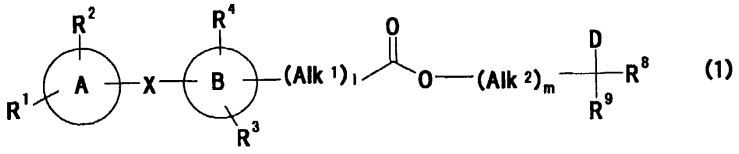
[0393] ·[11a-R]-2-시클로펜틸-7-(프로프-2-에닐)-8-[(피리딘-2-일)메톡시]-2,3,11,11a-테트라히드로-6H-피라지노[1,2b]이소퀴놀린-1,4-디온,

[0394] ·2-시클로펜틸-2-[4-(2,4-디메틸피리드[2,3-b]인돌-9-일메틸)페닐]-N-(2-히드록시-1-페닐에틸)아세트아미드 및

[0395] ·2-시클로펜틸-N-(2-히드록시-1-페닐에틸)-2-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-페닐]아세트아미드.

[0396] 17. 상기 15에 있어서, 벤즈아미드 유도체가 하기 화학식 1로 표시되는 화합물(여기서 X는 $-CON(R^{10})-(CH_2)_n-$을 의미함)인 고형 제제.

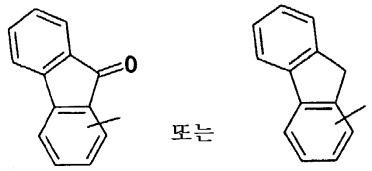
[0397] <화학식 1>



(1)

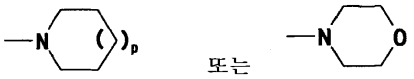
[0398]

[0399] [식 중, R^1 및 R^2는 수소 원자, C_{1-6}알킬기, C_{3-7}시클로알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로 C_{1-6}알킬기, 할로 C_{1-6}알킬옥시기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기, 치환될 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴옥시기, 치환될 수도 있는 C_{7-16}아랄킬옥시기, 치환될 수도 있는 C_{7-15}아릴카르보닐기, 치환될 수도 있는 헤테로환기, C_{2-7}알콕시카르보닐기, 할로겐 원자, C_{2-6}알케닐기, $-N(R^{40})(R^{41})$(여기서 R^{40} 및 R^{41}은 동일하거나 또는 다르며 수소 원자 또는 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기임)이고; 환 A는 C_{6-14}아릴기, 헤테로환기, 또는



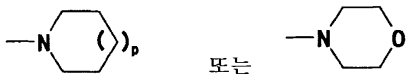
[0400]

[0401] 이고; X는 $-CON(R^{10})-(CH_2)_n-$(여기서 R^{10}은 수소 원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{3-7}시클로알킬기이고, n은 0 또는 1 내지 3의 정수임)이고; R^3 및 R^4는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, 수산기, 할로겐 원자, 치환될 수도 있는 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, 할로 C_{1-6}알킬기, C_{7-16}아랄킬옥시기, C_{1-6}아실기, 치환될 수도 있는 헤테로환기, $-CON(R^{11})(R^{12})$(여기서 R^{11} 및 R^{12}는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기, 치환될 수도 있는 C_{7-16}아랄킬기, C_{1-6}알콕시기이고, 또는 결합되는 질소 원자와 함께



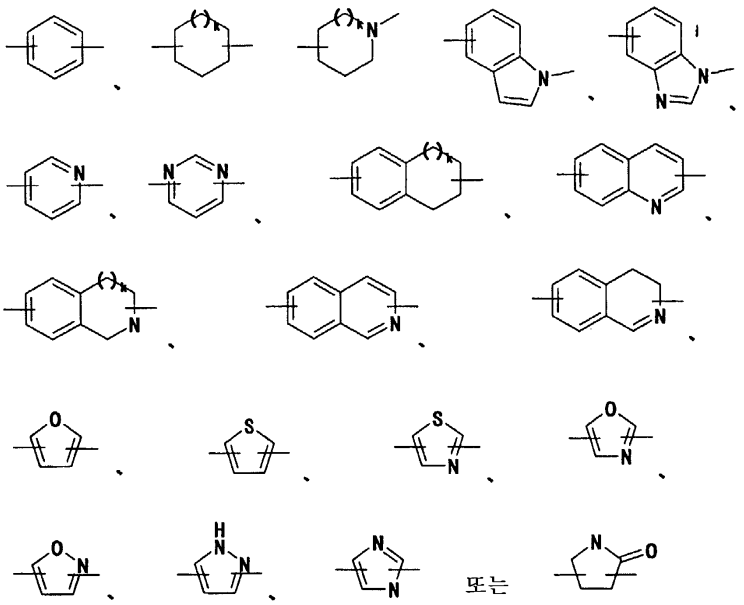
[0402]

[0403] (여기서 p는 0 또는 1 내지 2의 정수임)를 형성할 수도 있음), $-(CH_2)_q-N(R^{13})(R^{14})$(여기서 R^{13} 및 R^{14}는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, C_{2-7}알콕시카르보닐기, C_{1-6}아실기이고, 또는 결합되는 질소 원자와 함께

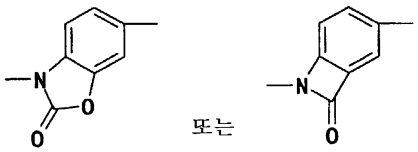


[0404]

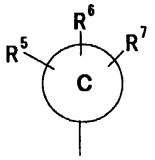
[0405] (여기서 p는 상기와 동일함)를 형성할 수도 있고, q는 0 또는 1 내지 3의 정수임) 또는 $-CO(R^{15})$(여기서 R^{15}는 수산기, C_{1-6}알콕시기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴옥시기, 치환될 수도 있는 C_{7-16}아랄킬옥시기 또는 C_{1-6}알킬기임)이고; 환 B는

[0406] 

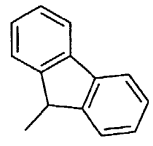
[0407] (여기서 K는 0 또는 1 내지 2의 정수임)이고, 또는 R^3과 R^{10}과 R^{10}이 결합되어 있는 질소 원자와 환 B가 함께

[0408] 

[0409] 를 형성할 수도 있고; $Alk1^1$은 알칸디일 또는 알켄디일이고; $Alk1^2$는 알칸디일 또는알켄디일이고; l은 0 또는 1 내지 3의 정수이고; m은 0 또는 1 내지 3의 정수이고; D는 C_{1-6}알킬기, C_{2-6}알케닐기, C_{2-7}알콕시카르보닐기, $-N(R^{42})-CO(R^{43})$(여기서 R^{42}는 수소 원자 또는 C_{1-6}알킬기이고, R^{43}은 C_{6-14}아릴기 또는 C_{7-16}아랄킬기임) 또는 하기 화학식;

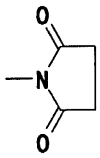
[0410] 

[0411] (식 중, R^5, R^6 및 R^7은 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}알콕시기, C_{2-7}알콕시카르보닐기, 카르복실기, 할로겐 원자, 시아노기, 니트로기, 할로 C_{1-6}알킬기, C_{1-6}아실기, 수산기, 아미노기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기 또는 $-(CH_2)_r-CON(R^{16})(R^{17})$(여기서 R^{16} 및 R^{17}은 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기 또는 할로 C_{1-6}알킬기이고, r은 0 또는 1 내지 3의 정수임)이고; 환 C는 C_{6-14}아릴기, C_{7-15}아릴카르보닐아미노기, C_{8-17}아랄킬카르보닐아미노기, 헤테로환 잔기, C_{3-7}시클로알킬기, C_{7-16}아랄킬기, 또는 환 C와 R^7과 R^8이 함께

[0412] 

[0413] 를 형성할 수도 있음)로 표시되는 기이고; R^8 및 R^9는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기, 히드록시 C_{1-6}알킬기, $-CON(R^{18})(R^{19})$(여기서 R^{18} 및 R^{19}는 동일하거나 또는 다르며 수소

원자, C_{1-6}알킬기, C_{3-7}시클로알킬기, 할로 C_{1-6}알킬기, C_{2-12}알콕시알킬기 또는 치환될 수도 있는 C_{6-14}아릴기임), -COO(R^{20}) 또는 -$(CH_2)_s$-OCO(R^{20})(여기서 R^{20}은 수소 원자, C_{1-6}알킬기 또는 C_{3-7}시클로알킬기이고, s는 0 또는 1 내지 3의 정수임), -N(R^{21})(R^{22})(여기서 R^{21} 및 R^{22}는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자, C_{1-6}알킬기, C_{1-6}아실기, C_{1-6}알킬술포닐기, 또는 R^{21} 및 R^{22}가 결합되는 질소 원자와 함께

[0414] 

[0415] 을 형성할 수도 있음)이고, 또는 R^8과 R^9가 함께 C_{3-7}시클로알킬기를 형성할 수도 있다.]로 표시되는 에스테르 화합물 또는 그의 프로드러그 또는 이들의 제약상 허용되는 염.

[0416] 18. 상기 15에 있어서, 벤즈아미드 유도체가

[0417] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디이소부틸 에스테르,

[0418] ·2-(2-{4-[에틸-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸 에스테르,

[0419] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0420] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디메틸에스테르,

[0421] ·2-시클로펜틸-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0422] ·2-시클로헥실-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0423] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0424] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0425] ·2-[3-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-프로필]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0426] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0427] ·2-(2-{4-[(5-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0428] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0429] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디 2,2,2-트리플루오로에틸에스테르,

[0430] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(2'-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0431] ·2-(2-{5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시

메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0432] ·2-(2-{3-브로모-5-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0433] ·2-(2-{3-클로로-5-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0434] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(3'-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0435] ·2-(2-{4-[(3'-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0436] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(5-니트로-피리딘-2-일)-말론산 디에틸에스테르,

[0437] ·2-(5-아미노-피리딘-2-일)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0438] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-피리딘-2-일-말론산 디에틸에스테르,

[0439] ·2-(2-{3-클로로-5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0440] ·2-(2-{3-브로모-5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0441] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-o-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0442] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-m-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0443] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-p-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0444] ·2-(2-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0445] ·2-(3-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0446] ·2-(4-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0447] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-숙신산 디에틸에스테르,

[0448] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(2-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0449] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(3-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0450] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(4-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0451] ·2-(2-{4-[(5,4'-비스-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0452] ·2-(2-{4-[(6-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메

틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0453] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0454] ·2-[2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0455] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-에톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0456] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-이소프로폭시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0457] ·2-[2-(2-{4-[(5,4'-비스-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0458] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-메톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 및

[0459] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(3-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르

[0460] 로부터 선택되는 화합물인 고형 제제.

[0461] 19. 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질과 수용성 고분자 물질을 유기 용매에 용해시켜 얻어지는 용액과 무기 다공성 물질을 교반 혼합한 후, 조립하여 건조시키는 것을 특징으로 하는, 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질, 수용성 고분자 물질 및 무기 다공성 물질을 포함하는 고형 제제이며,

[0462] (1) 상기 수난용성 화학 물질이 상기 수용성 고분자 물질과 함께 고체 분산체를 형성하고,

[0463] (2) 상기 고체 분산체를 형성하는 수용성 고분자 물질이 미세편상이며, 또한

[0464] (3) 상기 미세편상의 수용성 고분자 물질이 상기 무기 다공성 물질 표면에 흡착 및/또는 접착된 상태로 유지되어 있는 것을 특징으로 하는 수용해성이 개선된 고형 제제의 제조 방법.

[0465] 20. 상기 19에 있어서, 수용성 고분자 물질이 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 코폴리비돈, 한천, 덱스트린, 젤라틴 또는 이들의 혼합물인 고형 제제의 제조 방법.

[0466] 21. 상기 20에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필셀룰로오스인 고형 제제의 제조 방법.

[0467] 22. 상기 19 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 고분자 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 100배량인 고형 제제의 제조 방법.

[0468] 23. 상기 22에 있어서, 수용성 고분자 물질이 폴리비닐피롤리돈이면서 또한 상기 폴리비닐피롤리돈이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 3 내지 50배량인 고형 제제의 제조 방법.

[0469] 24. 상기 22에 있어서, 수용성 고분자 물질이 히드록시프로필셀룰로오스이면서 또한 상기 히드록시프로필셀룰로오스가 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 6 내지 15배량인 고형 제제의 제조 방법.

[0470] 25. 상기 19 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 무기 다공성 물질이 규산칼슘, 경질 무수 규산, 규산마그네슘, 규산알루민산 마그네슘, 메타규산알루민산 마그네슘, 규산알루미늄 마그네슘, 합성 규산알루미늄, 함수 이산화규소, 또는 이들의 혼합물인 고형 제제의 제조 방법.

[0471] 26. 상기 25에 있어서, 무기 다공성 물질이 경질 무수 규산인 고형 제제의 제조 방법.

[0472] 27. 상기 19 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 무기 다공성 물질이 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질에 대하여 중량비로 4 내지 14배량인 고형 제제의 제조 방법.

[0473] 28. 상기 19 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 유기 용매량이 수용성 고분자 물질의 1 내지 2 중량배인 고형 제

제의 제조 방법.

[0474] 29. 상기 19 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질이 지질 흡수 저해제인 고형 제제의 제조 방법.

[0475] 30. 상기 29에 있어서, 지질 흡수 저해제가 아폴리포 단백질 B(Apo B) 분비의 저해제, 트리글리세리드 (TG) 전송 단백질 저해제 또는 콜레스테릴에스테르 전송 단백질(CETP) 저해제인 고형 제제의 제조 방법.

[0476] 31. 상기 29에 있어서, 지질 흡수 저해제가 MTP 저해제, 리파제 저해제 또는 ACAT 저해제인 고형 제제의 제조 방법.

[0477] 32. 상기 31에 있어서, 지질 흡수 저해제가 MTP 저해제인 고형 제제의 제조 방법.

[0478] 탁월한 용해성을 갖는 본 발명의 고형 제제는 생체 이용률이 각별히 향상되어, 매우 소량의 투여량으로 그 의약품이 본래 갖는 기능을 충분하면서 또한 효과적으로 발휘시킬 수 있고, 또한 안정성도 우수하였다. 또한, 본 발명의 용해성 개선 효과는 약제 고유의 화학적인 성질에서 기인하는 것이 아니라 물리학적 효과에서 기인하는 것이라고 생각되기 때문에, 각종 폭넓은 의약품에의 응용을 기대할 수 있다.

[0479] 예를 들면, 본 발명 기술을 MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질에 적용한 경우에는, 투여 후 체내에서 신속하면서 또한 완전히 용해되기 때문에, 투여량을 감소시킬 수 있을 뿐 아니라 소량의 약제가 소장에 신속하게 작용함으로써 여분의 MTP 저해 물질이 간장에 도달하여 지방간 등의 부작용이나 예기하지 않은 부작용을 야기할 우려를 감소시키는 것도 기대할 수 있다. 따라서, 본 발명 기술을 적용한 MTP 저해제는 지금까지 없었던 우수한 고지혈증, 동맥 경화증, 관동맥 질환, 비만증, 당뇨병 또는 고혈압증의 치료약 또는 예방약이 될 수 있을 것이다.

[0480] 이들 고형 제제는, 유효 성분으로서의 화학 물질이 수용성 고분자 물질과 함께 미세편상의 고체 분산체를 형성하고, 또한 상기 미세편상의 수용성 고분자 물질이 상기 무기 다공성 물질 표면에 흡착 및/또는 접착된 상태로 유지되어 있음으로써 용해성의 향상에 기여하는 것으로 추정된다.

[0481] 또한, 본 발명의 제조 방법에 의해 얻어지는 고체 분산체는 미세편상이면서 또한 부피가 크고·중질(고밀도)이기 때문에, 용매법이나 용융법과 같이 얻어진 고체 분산체를 재단하거나 파쇄할 필요도 없고, 또한 건조 작업에서도 과립이 용기에 부착되거나 비산하지 않으며 취급성이 우수하고, 분무 건조법에 의해 얻어진 과립에 비해 함량 균일성이 확보되기 쉽고, 그대로 하드 캡슐제에의 충전이나 정제화가 가능하다.

발명의 효과

[0482] 본 발명의 고형 제제는 놀랍게도 용해 특성을 가질 뿐 아니라 안정성도 우수하고, 또한 제조가 심플하며 효과적이기 때문에, 지금까지 실용화가 곤란하였던 수난용성 약제에 폭넓게 적용할 수 있다.

[0483] 따라서, 본 발명의 고형 제제 기술을, 예를 들면 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질 등의 지질 흡수 저해제에 응용한 경우에는, 지방간이나 예기하지 않은 부작용의 우려가 없는, 지금까지 한층 더 우수한 고지혈증, 동맥 경화증, 관동맥 질환, 비만증, 당뇨병 또는 고혈압증의 치료약 또는 예방약이 될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0484] 도 1은 실시예 1에서 얻어진 고형 제제의 용출 시험 결과를 나타낸 그래프이다.(실시예 2)

도 2는 실시예 3-2에서 얻어진 비정질 고형 제제의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 그래프이다.(실시예 5)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0485] <발명을 실시하기 위한 최선의 형태>

[0486] 본 발명에서의 각 용어의 의미는 이하와 같다.

[0487] 「고체 분산체」란, 활성 성분으로서의 화학 물질이 단분자상, 비정질 상태(다소의 결정의 존재는 허용됨)로 고분자 물질 중에 분산되어 있는 고체 혼합물을 의미한다.

[0488] 「수난용성」이란, 약품이 물에 대하여 난용성이며 통상적인 제제화 방법에 의해서는 의약품으로서 사용할 수 없는 상태를 의미하는 것이고, 구체적으로는 약20 ℃에서 30 분 이내에 1 g의 약품을 녹이는 데 소요되는 물의

양으로 표시할 수 있다.

[0489] 일반적으로, 1 g의 약품을 녹이는 데 소요되는 물의 양이 100 mL 이상 1000 mL 미만인 경우를 「녹기 어렵다」고 하고, 그것에 소요되는 물의 양이 1000 mL 이상 10000 mL 미만인 경우를 「매우 녹기 어렵다」고 하며, 그것이 10000 mL 이상인 경우를 「거의 녹지 않는다」고 한다. 여기서 「수난용성」이란, 상기 「녹기 어렵다」, 「매우 녹기 어렵다」 및 「거의 녹지 않는다」는 상태를 말하고, 협의로는 「매우 녹기 어렵다」 및 「거의 녹지 않는다」는 상태를 말한다.

[0490] 「수용해성이 개선된」이란, 상기와 같이 난용성 약제가 수용해성이 개선됨으로써 통상적인 제제화 방법에 의해서는 의약품으로서 사용할 수 있는 상태가 되는 것을 의미하는 것이다. 구체적으로는 약 20 ℃에서의 물에 대한 용해도가 약 5배, 바람직하게는 약 10배, 보다 바람직하게는 100배 이상으로 향상되는 것을 말한다.

[0491] 「비정질」이란 「결정」에 반대되는 용어이고, 고체 분산체에서의 유효 성분으로서의 화학 물질, 예를 들면 MTP 저해 물질이 수용성 고분자 물질로 이루어지는 담체 매트릭스 중에 분자 크기, 즉 단분자 상태(다소의 결정의 존재는 허용됨)로 균일하게 분산되어 있는 상태를 의미한다.

[0492] 비정질인가 아닌가는 통상의 분석 수단인 분말 X선 회절 또는 시차 주사 열량 분석(이하, DSC)에 의해 확인할 수 있다.

[0493] 「고형 제제」란 액제, 주사제 등에 반대되는 용어이고, 고체 형태의 제제를 의미한다. 고형 제제라면 특별히 제한은 없고, 통상법에 따라서 산제, 세립제, 과립제, 환제, 정제 등 다양한 제형으로 변환시켜 사용할 수 없다.

[0494] 「수용성 고분자 물질」이란, 유효 성분으로서의 화학 물질, 예를 들면 MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질과 함께 고체 분산체를 형성하기 위한 고분자 물질이다. 수용성 고분자 물질로서는, 이들 화학 물질과 고체 분산체를 형성할 수 있는 것이라면 특별히 제한은 없다. 구체적인 예로서는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 코폴리비돈, 한천, 덱스트린, 젤라틴 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필셀룰로오스이고, 특히 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈이다. 등급적으로는 포비돈 K30이 바람직하다.

[0495] 이들 수용성 고분자 물질, 특히 폴리비닐피롤리돈은, 결합제나 안정제로서도 알려져 있고, 단순히 고체 분산체를 형성할 뿐 아니라 고체 분산체에 비정질 분자로서 존재하는 화학 물질의 안정화에도 기여하는 것으로 생각된다.

[0496] 본 발명의 목적을 효과적으로 달성하기 위해서는, 이들 수용성 고분자 물질은 수난용성 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질)에 대하여 3 내지 100 중량배, 특히 3 내지 50 중량배인 것이 바람직하다. 수용성 고분자 물질로서 폴리비닐피롤리돈을 사용하는 경우에는, 바람직하게는 3 내지 50 중량배, 특히 바람직하게는 3 내지 20 중량배, 더욱 바람직하게는 8 내지 12 중량배의 범위로 사용될 수 있다. 이 범위에서 벗어난 경우에는, 충분한 제제적인 효과, 예를 들면 적절한 투여량, 적절한 용해 특성을 얻을 수 없다.

[0497] 수용성 고분자 물질로서 히드록시프로필셀룰로오스를 사용하는 경우에는, 바람직하게는 6 내지 15 중량배의 범위로 사용될 수 있다. 6 중량배 이하인 경우에는 다소 안정성이 떨어지기 때문이다.

[0498] 고체 분산체를 제조하기 위한 「유기 용매」로서는, 유효 성분으로서의 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질) 및 PVP 등의 수용성 고분자 물질을 둘다 용해시킬 수 있는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 비교적 저비점의 용매를 이용하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로필알코올, 부탄올, 모노메톡시에탄올, 에틸렌글리콜 모노메틸에테르 등의 알코올; 디에틸에테르, 디부틸에테르, 디이소부틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 에틸렌글리콜 등의 에테르류; n-헥산, 시클로헥산, n-헵탄과 같은 지방족 탄화수소류; 벤젠, 톨루엔, 크실렌과 같은 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산, 프로피온산 등의 유기산류; 아세트산에틸 등의 에스테르류, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름 등의 지방족 할로겐화 탄화수소류; 아세톤, 메틸케톤 등의 케톤류; 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 등의 아미드류; 또는 이들의 적당한 비율의 혼합액 등을 사용할 수 있다. 그 중에서도 아세톤 등의 케톤류, 무수 에탄올 등의 알코올류 등의 저비점의 용제가 바람직하고, 특히 아세톤, 무수 에탄올이 바람직하다.

[0499] 「부형제」란, 일반적으로는 산제나 이것을 적절하게 성형한 과립제 및 정제등의 고형 제제의 처방 중에 적절하게 첨가되는 의약품 첨가물이며, 산제의 처방 또는 정제의 부피를 증가시키거나, 압축성이나 용해성을 촉진 또는 억제하는 작용을 기대하는 경우에 사용할 수 있는 것이다.

[0500] 「무기 다공성 물질」이란, 미세한 공극을 다수개 갖는 무기 물질이고, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 규산칼슘, 경질 무수 규산, 규산마그네슘, 규산알루민산 마그네슘, 메타규산알루민산 마그네슘, 규산알루미늄 마그네슘, 합성 규산알루미늄, 함수 이산화규소 또는 그의 혼합물을 들 수 있다. 바람직하게는 규산칼슘 또는 경질 무수 규산, 특히 경질 무수 규산이 바람직하다. 여기서, 규산칼슘 또는 경질 무수 규산은 그의 종류는 특별히 한정되지 않지만, 규산칼슘은 의약품 첨가물 규격(1998)에 기재된 것이 바람직하고, 경질 무수 규산은 일본 약방(제14 개정)에 기재된 것이 바람직하다. 입경에 대해서는, 본 발명의 목적으로부터 그의 70 % 이상 바람직하게는 80 % 이상이 0.01 μ 내지 100 μ의 범위에 속하는 것이 바람직하고, 최적으로는 그의 70 % 이상 바람직하게는 80 % 이상이 0.1 내지 10 μ의 범위에 속하는 것이 바람직하다.

[0501] 이들 무기 다공성 물질과 유효 성분으로서의 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질)과의 중량 비율은 특별히 한정되지 않지만, 본 발명의 고체 분산체에서의 무기 다공성 물질의 배합비는 부형제로서의 충분한 효과를 얻기 위해서는, 유효 성분으로서의 화학 물질에 대하여 중량비로 4 내지 100배량이 바람직하고, 6 내지 50배량이 더욱 바람직하고, 7 내지 20배량인 것이 특히 바람직하다. 무기 다공성 물질의 양이 유효 성분으로서의 화학 물질의 양에 대하여 4보다 적은 경우에는 바람직한 효과적인 고체 분산체를 얻을 수 없어 바람직하지 않다. 무기 다공성 물질의 양이 유효 성분으로서의 화학 물질의 양 1에 대하여 100보다 많은 경우에는, 고체 분산체를 얻을 수는 있어도, 치료학적으로 필요한 MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질의 양을 얻고자 하면 필연적으로 사용되는 고체 분산체의 양이 많아져, 환자에게 투여하는 경우에 1회당 투여량의 증가를 초래하기 때문에 바람직하지 않다.

[0502] 「미세편상」이란, 대략 편평하고 미세한 조각, 즉 미세한 박편을 의미한다. 단, 구상 또는 사상(絲狀)의 것을 제외하는 것은 아니고, 그의 70 % 이상, 바람직하게는 80 % 이상이 상기와 같이 박편상의 조각에 해당할 수 있다. 또한, 그의 크기는 대체로 무기 다공성 물질의 입경의 0.01배 내지 100배, 특히 0.1배 내지 10배인 것이 바람직하고, 또한 미세편의 70 % 이상, 바람직하게는 80 % 이상이 0.01 μ 내지 100 μ, 특히 0.1 μ 내지 10 μ 범위내에 속하는 것이 바람직하다.

[0503] 「흡착 및/또는 접착된 상태로 유지되어 있는」이란, 고체 분산체를 형성하는 미세편상의 수용성 고분자 물질과 무기 다공성 물질의 둘다가 단순히 혼합 상태로 존재하는 것은 아니라, 서로 흡착 및/또는 접착된 상태로 유지되어 있는 것을 의미한다.

[0504] 상기 미세편의 형성 및 흡착·접착 상태의 실현은 활성 성분과 수용성 고분자 물질을 용해시킨 용액을 무기 다공성 물질과 함께 교반 혼합하여 조립, 건조시킴으로써 달성된다.

[0505] 용어 「의약 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질」에서의 「수난용성」에 대해서는 상기에 정의한 것과 같다. 「의약 유효 성분으로서의 화학 물질」이란, 의약품으로서의 작용을 발휘하기 위한 주요 성분을 구성하는 화학 물질이다. 여기서 말하는 화학 물질은 화학적 합성에 의해 얻어진 물질 외에 천연물도 포함하는 것이다.

[0506] 본 발명의「고형 제제」에 대해서는, 그의 정의는 상기한 바와 같지만, 필요에 따라서 그 밖의 「부형제」, 「활택제」, 「결합제」, 「붕괴제」, 「계면 활성제」, 「방부제」, 「항산화제」, 「착색제」, 「감미제」 등의 제제 첨가물을 이용할 수도 있다. 다른 「부형제」의 적합한 예로서는, 예를 들면 젖당, 백당, D-만니톨, 전분, 결정 셀룰로오스, 전분, 만니톨, 규산칼슘(상품명; 플로우라이트 RE), 메타규산알루민산 마그네슘(상품명; 노이실린), 백당·전분 구상 과립(품명; 논파렐), 결정 셀룰로오스·카르복시메틸셀룰로오스(상품명; 아비셀 RC), 히드록시프로필스타치 등이 사용된다. 「활택제」의 바람직한 예로서는, 예를 들면 결정 셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 탈크, 콜로이드 실리카, 옥수수 전분, 산화마그네슘 등을 들 수 있다. 다른 「결합제」의 바람직한 예로서는, 예를 들면 결정 셀룰로오스, 백당, D-만니톨, 덱스트린, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 들 수 있다. 「붕괴제」의 바람직한 예로서는, 예를 들면 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 카르복시메틸스타치나트륨, 메틸셀룰로오스(상품명; 메트로즈 SM), 크로스카르멜로스나트륨, 카르멜로스칼슘, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 전분 글리콜산나트륨, 부분 알파화 전분 등이 사용된다. 특히 바람직하게는 카르복시메틸셀룰로오스칼슘이다. 「계면 활성제」로서는, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌글리콜(상품명; 플루로닉), 글리세린 지방산 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리소르베이트 80, 세타놀 등이 사용된다. 「방부제」의 바람직한 예로서는, 예를 들면 파라옥시벤조산에스테르류, 클로로부탄올, 벤질알코올, 페네틸알코올, 데히드로아세트산, 소르브산 등이 사용된다. 「항산화제」의 바람직한 예로서는, 예를 들면 아황산염, 아스코르브산 등이 사용된다. 이들 첨가제는 단독으로 또

는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수도 있다.

[0507] 본 발명에서의 「지질 흡수 저해제」란, 작용 메카니즘의 여하에 관계없이 지질의 흡수를 저해 내지 억제하는 약품(유효 성분으로서의 화학 물질. 천연물일 수도 있음)이라면 특별히 제한은 없다. 구체적으로는 아폴리포 단백질 B(Apo B) 분비의 저해제, 트리글리세리드 (TG) 전송 단백질 저해제 및 콜레스테릴에스테르 전송 단백질 (CETP)」저해제로 이루어지는 군에서 선택되는 지질 흡수 저해제, 및 MTP 저해제, 리파제 저해제 및 ACAT 저해제로 이루어지는 군에서 선택되는 지질 흡수 저해제 등을 들 수 수 있다.

[0508] 본 발명에서의 「MTP 저해 물질(MTP 저해제)」, 「Apo B 분비 저해 물질(Apo B 분비 저해제)」란, 각각 MTP 저해 작용, Apo B 분비 저해 작용을 갖는 물질, 특히 화학적으로 합성된 물질, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 프로드러그, 또는 그의 염을 의미하는 것이고, 특별히 한정되지 않으며, 모든 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질을 의미하는 것이다.

[0509] 본 발명에서의 「MTP 저해 물질이 3-피페리딜-4-옥소퀴나졸린 유도체 또는 그의 염」이란, 상기 및/또는 하기 화학식(A)로 정의되는 화합물 및 그의 염을 의미한다.

[0510] 본 발명에서의 「MTP 저해 물질이 치환 피페라진 유도체 또는 그의 염이다」란, 상기 또는 하기 화학식(D), (F) 및/또는 (G)로 정의되는 화합물 및 그의 염을 의미한다.

[0511] 본 발명에서의 「MTP 저해 물질이 벤즈아미드 유도체 또는 그의 염이다」란, 상기 또는 하기 화학식(B), (C), (E), (H), (I), (J), (K) 및/또는 (L)로 정의되는 벤즈아미드 유도체 또는 그의 염을 의미한다.

[0512] 이들 (A) 내지 (L)의 「MTP 저해 물질」은 구체적으로는 이하와 같다.

[0513] (A) 일본 특허 공개 (평)11-228569호 공보에 기재·정의되는 3-피페리딜-4-옥소퀴나졸린 유도체(상기 (A) 및 특허 문헌 14 참조).

[0514] (B) 일본 특허 공표 2004-514676호 공보(WO2002/042291)에 기재·정의되는 피페리딘 골격을 갖는 화합물군(상기 (B) 및 특허 문헌 15 참조).

[0515] (C) 일본 특허 공표 2003-535900호 공보(WO01/097810)에 기재·정의되는 벤즈아미드 유도체(상기 (C) 및 특허 문헌 16 참조).

[0516] (D) 일본 특허 공표 2003-521484호 공보(WO01/047898)에 기재·정의되는 치환 피페라진 유도체(상기 (D) 및 특허 문헌 17 참조).

[0517] (E) 일본 특허 공표 2003-520270호 공보(WO01/053260)에 기재·정의되는 벤즈아미드 유도체(상기 (E) 및 특허 문헌 18 참조).

[0518] (F) 일본 특허 공표 2003-519131호 공보(WO01/047899)에 기재·정의되는 치환 피페라진 유도체(상기 (F) 및 특허 문헌 19 참조).

[0519] (G) 일본 특허 공표 2003-509505, WO01/021604에 기재·정의되는 치환 피페라진 유도체(상기 (G) 및 특허 문헌 20 참조).

[0520] (H) 일본 특허 공표 2003-505373호 공보(WO01/005762)에 기재·정의되는 벤즈아미드 유도체(비페닐아미드 유도체)(상기 (H) 및 특허 문헌 21 참조).

[0521] (I) 일본 특허 공표 2000-510483, WO98/47875에 기재·정의되는 벤즈아미드 유도체, 예를 들면 4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일)-아미드(상기 (I) 및 특허 문헌 22 참조).

[0522] (J) 일본 특허 공개 제2001-172180호 공보의 (i), (ii), (iii), (iv)에 기재·정의되는 벤즈아미드 유도체(비페닐아미드 유도체)(상기 (J) 및 특허 문헌 23 참조).

[0523] (K) 일본 특허 공개 제2000-169395호 공보에 기재·정의되는 벤즈아미드 유도체(상기 (K) 및 특허 문헌 24 참조).

[0524] (L) 일본 특허 공개 제2003-321424호 공보에 기재·정의되는 벤즈아미드 유도체(상기 (L) 및 특허 문헌 26 참조).

[0525] 이 외, 하기 구체적 화합물도 본 발명에 포함된다.

[0526] 일본 특허 공개 제2001-172180호 공보에 기재되는 하기 화합물(특허 문헌 23참조).

[0527] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-(2-부틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-아미드,

[0528] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(2-아세틸아미노에틸)-1.2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-아미드,

[0529] ·9-[4-[4-(2,3-디히드로-1-옥소-1H-이소인돌-2-일)-1-피페리디닐]부틸]-N-프로필-9H-플루오렌-9-카르복사미드,

[0530] ·2-[1-(3,3-디페닐프로필)-4-피페리디닐]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온,

[0531] ·9-[4-(4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)벤조일아미노]피페리딘-1-일)부틸]-N-2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복사미드.

[0532] 일본 특허 공개 제2001-172180호 공보에 기재되는 하기 화합물(특허 문헌 23 참조).

[0533] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-1,2,3.4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일]-아미드,

[0534] ·4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산-[2-(2-아세틸아미노에틸)-1.2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일]-아미드,

[0535] ·9-(4-[4-[4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)아미노]-피페리딘-1-일}부틸)-9H-플루오렌-9-카르복실산-(2,2,2-트리플루오로에틸)-아미드,

[0536] ·9-[4-[4-(2-벤조티아졸-2-일-벤조일아미노)피페리딘-1-일]부틸]-9H-플루오렌-9-카르복실산-(2,2,2-트리플루오로에틸)아미드,

[0537] ·[11a-R]-8-[(4-시아노페닐)메톡시]-2-시클로펜틸-7-(프로프-2-에닐)-2,3,11,11a-테트라히드로-6H-피라지노[1,2b]이소퀴놀린-1,4-디온,

[0538] ·[11a-R]-2-시클로펜틸-7-(프로프-2-에닐)-8-[(피리딘-2-일)메톡시]-2,3,11,11a-테트라히드로-6H-피라지노[1,2b]이소퀴놀린-1,4-디온,

[0539] ·2-시클로펜틸-2-[4-(2,4-디메틸피리드[2,3-b]인돌-9-일메틸)페닐]-N-(2-히드록시-1-페닐에틸)아세트아미드,

[0540] ·2-시클로펜틸-N-(2-히드록시-1-페닐에틸)-2-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)-페닐]아세트아미드.

[0541] 상기 외에, BAY13-9952, CP-10447, R1037570 또는 WM-1159도 본원 발명에 포함된다.

[0542] 특히 바람직한 「MTP 저해 물질」로서는, 상기 항목(L)에 기재되는 화합물 중, 특히 X가 $-CON(R^{10})-(CH_2)_n-$인 화합물을 들 수 있다. 또한, 이들 (L)에 기재되는 화합물을 더욱 구체적인 화합물명으로 열거하면, 하기와 같은 화합물을 예로 들 수 있다.

[0543] ·2-페닐-2-(2-{4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디이소부틸에스테르,

[0544] ·2-(2-{4-[에틸-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0545] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0546] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디메틸에스테르,

[0547] ·2-시클로펜틸-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0548] ·2-시클로헥실-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0549] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0550] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0551] ·2-[3-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-프로필]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0552] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0553] ·2-(2-{4-[(5-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0554] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0555] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디 2,2,2-트리플루오로에틸에스테르,

[0556] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(2'-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0557] 2-(2-{5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0558] ·2-(2-{3-브로모-5-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0559] ·2-(2-{3-클로로-5-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0560] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4'-[(3'-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0561] ·2-(2-{4-[(3'-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0562] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(5-니트로-피리딘-2-일)-말론산 디에틸에스테르,

[0563] ·2-(5-아미노-피리딘-2-일)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0564] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-피리딘-2-일-말론산 디에틸에스테르,

[0565] ·2-(2-{3-클로로-5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0566] ·2-(2-{3-브로모-5-디메틸카르바모일-2-플루오로-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0567] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-o-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0568] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-m-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0569] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-p-톨릴-말론산 디에틸에스테르,

[0570] ·2-(2-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0571] ·2-(3-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0572] ·2-(4-클로로-페닐)-2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-말론산 디에틸에스테르,

[0573] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-숙신산 디에틸에스테르,

[0574] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(2-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0575] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(3-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0576] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-(4-메톡시-페닐)-말론산 디에틸에스테르,

[0577] ·2-(2-{4-[(5,4'-비스-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0578] ·2-(2-{4-[(6-클로로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0579] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-플루오로-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0580] ·2-[2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0581] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-에톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0582] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(5-이소프로폭시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0583] ·2-[2-(2-{4-[(5,4'-비스-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3-디메틸카르바모일-페닐}-아세톡시)-에틸]-2-페닐-말론산 디에틸에스테르,

[0584] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(6-메톡시-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르 및

[0585] ·2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(3-메틸-4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르

[0586] 또한, MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질을 구성하는 화합물의 염으로서는, 약학적으로 허용되는 염이 바람직하고, 예를 들면 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등을 들 수 있다. 무기 염기와의 염의 바람직한 예로서는, 예를 들면 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토류 금속염; 알루미늄염; 암모늄염 등을 들 수 있다. 유기 염기와의 염의 바람직한 예로서는, 예를 들면 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민 등과의 염을 들 수 있다. 무기산과의 염의 바람직한 예로서는, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염을 들 수 있다. 유기산과의 염의 바람직한 예로서는, 예를 들면 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸말산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염을 들 수 있다. 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예로서는, 예를 들면 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염을 들 수 있고, 산성 아미

노산과의 염의 바람직한 예로서는, 예를 들면 아스파라긴산, 글루탐산 등과의 염을 들 수 있다.

[0587] 본 발명의 고형 제제의 제조 방법은 하기와 같다.

[0588] 1. 조립 공정

[0589] (1) 활성 성분으로서의 적량의 수난용성 화학 물질, 예를 들면 MTP 저해 물질을 아세톤, 무수 에탄올 등의 적당한 유기 용매 또는 이들 혼합 용매에 용해시킨다. 상기 유기 용매는 후속 공정에서 첨가되는 고분자 물질을 용해시키는 데 충분한 양으로 한다. 그러나, 불필요하게 많은 용매를 사용한 경우, 이후의 조작이 번잡해질 뿐 아니라 제제에도 악영향을 미치기 때문에, 용매의 사용량은 고분자 물질의 1 중량배량 내지 2 중량배량이 적절하다. 교반 용해는 예를 들면 프로펠라 믹서를 이용함으로써 행할 수 있다.

[0590] (2) 적량의 화학 물질을 용해시킨 유기 용매 중에 수용성 고분자 물질을 첨가하고, 더 교반 혼합하여 화학 물질과 수용성 고분자 물질의 둘다를 충분히 용해시킨다. 이 때, 용해를 촉진시키기 위해서 필요에 따라서 용매를 가열할 수도 있다.

[0591] (3) 이와는 달리, 혼합 교반기 등을 이용하여, 부형제로서의 경질 무수 규산 등의 무기 다공성 물질과 필요에 따라서 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 등의 붕괴제를 교반 혼합하여 둔다.

[0592] (4) 다음에, 상기 (3)에서 준비한 무기 다공성 물질과 붕괴제로 이루어지는 혼합물과, (2)에서 얻어진 화학 물질과 고분자 물질의 둘다를 용해시킨 용액을 혼합하고, 통상법에 따라서 이것을 조립한다.

[0593] 조작성의 관점에서 볼 때, (3)에서 얻어진 혼합물에 대하여 (2)의 용액을 첨가하여 혼합하는 것이 바람직하지만, 특별히 제한되는 것이 아니고, (2)의 용액 중에 (3)의 혼합물을 첨가하여 혼합할 수도 있다.

[0594] (5) 이어서, 이것을 조립하고, 계속해서 진공 건조 등에 의해 감압하 또는 상압하에서 유기 용매를 증류 제거하여 건조시킨다.

[0595] (6) 마지막으로, 체 등을 이용하여 건조 조립물을 정립(整粒)한다.

[0596] 상기 조작(1)에서 사용되는 유기 용매로서는, 유효 성분으로서의 수난용성 내지 불용성 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질) 및 고분자 물질을 용해할 수 있는 것이라면 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로필알코올, 부탄올, 모노메톡시에탄올, 에틸렌글리콜 모노메틸에테르 등의 알코올; 아세톤, 메틸케톤 등의 케톤류, 또는 이들의 혼합액 등을 사용할 수 있다. 아세톤 등의 케톤류, 무수 에탄올 등의 알코올류 등의 저비점의 용제가 바람직하고, 특히 아세톤, 무수 에탄올 또는 이들의 혼합액이 바람직하다. 필요에 따라서 물을 첨가할 수도 있다.

[0597] 2. 타정 공정

[0598] 정제를 원할 때는, 또한 상기 조립 공정에서 얻어진 정립된 입상물에 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 가교 폴리비닐폴리돈 등의 붕괴제와 스테아르산마그네슘 등의 활택제를 첨가하여 균일하게 혼합한 후, 통상법에 따라서 타정함으로써 정제를 얻을 수 있다.

[0599] 고형 제제에 함유시켜야 하는 유효 성분으로서의 화학 물질량은 제형, 투여 방법, 담체 또는 피투여자의 연령, 체중 등에 의해 다르고, 각각의 조건, 환경에 따라서 결정할 수 있으며 특별히 한정되는 것은 아니다. MTP 저해 물질의 경우는 제제 전량에 대하여 통상 0.1 내지 20 %(w/w), 바람직하게는 1 내지 8 %(w/w)이다. 0.1 %(w/w) 이하이면 약제로서의 효과를 기대할 수 없고, 또한 20 %(w/w) 이상의 경우에는 고체 분산체로서의 충분한 효과를 발휘할 수 없다.

[0600] 본 발명의 고형 제제에서의 수용성 고분자 물질의 배합량은 고체 분산체로서의 충분한 효과를 얻기 위해서는, 유효 성분으로서의 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질)에 대하여 중량비로 3 내지 100 배량, 바람직하게는 3 내지 50배량, 더욱 바람직하게는 3 내지 20배량이고, 폴리비닐피롤리돈의 경우에는 중량비로 3 내지 20배량, 보다 바람직하게는 중량비로 8 내지 12배량이며, 또한 히드록시프로필셀룰로오스의 경우에는 특히 바람직하게는 6 내지 15배량이다.

[0601] 본 발명의 고형 제제로서의 충분한 효과를 얻기 위해서는, 무기 다공성 물질은 유효 성분으로서의 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질)에 대하여 중량비로 4 내지 14배량인 것이 바람직하고, 6 내지 13배량인 것이 더욱 바람직하며, 7 내지 11배량인 것이 특히 바람직하다.

[0602] 본 발명의 고형 제제로서의 충분한 효과를 얻기 위해서는, 붕괴제는 유효 성분으로서의 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질)에 대하여 중량비로 1 내지 10배량인 것이 바람직하고, 3 내지 7배량인 것이 특히 바람직하다. 또한, 바람직한 붕괴제는 가교 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈)이다.

[0603] 이와 같이 하여 얻어진 「고형 제제」는 중질(고밀도)이고, 정제 외에 그 자체 경구 투여용 의약 제제로서 사용할 수 있다. 또한, 통상법에 따라서 세립제, 미세 과립, 과립, 캡슐제, 액제 등의 의약 제제로 할 수도 있다. 산제, 과립제, 캡슐제 등의 제제를 원할 때는, 상기 방법에 의해 얻어진 정립된 약제 입자를 필요에 따라서 적절한 부형제, 붕괴제, 활택제, 계면 활성제 등을 첨가하여 통상법에 따라서 제조함으로써 용이하게 얻을 수 있다. 이들 제제의 제조 방법은 당업자에게 주지되어 관용되어 있고, 제제의 형태에 따라서 적절한 방법을 채용하는 것이 가능하다.

[0604] 또한, 당의정 등을 원하는 경우에는, 제제 표면을 적당한 코팅 조성물로 코팅할 수도 있다.

[0605] 통상, 의약 유효 성분으로서의 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질이나 Apo B 분비 저해 물질)은 수난용성 내지 불용성이기 때문에, 경구 투여한 경우, 투여량 중 실제로 혈중에 흡수되는 비율이 작기 때문에 생체 이용률이 낮다고 하는 결점을 가지고 있었다. 그러나, 본 발명의 고형 제제는 우수한 용해도, 경구 흡수성, 혈액 중에의 흡수성을 가지고, 이에 따라 수난용성을 갖는 상기 화학 물질의 생체 이용률이 비약적으로 개량되었다.

[0606] 또한, 본 발명의 고형 제제는 용해성의 개선뿐 아니라 탁월한 안정성을 유지하였다.

[0607] 본 발명의 고형 제제는 다른 의약품 제제와 병용할 수 있다. 예를 들면 MTP 저해 물질이나 Apo B 분비 저해 물질을 유효 성분으로 하는 본 발명의 고형 제제는, 이와는 별도의 다른 고지혈증 치료약과 병용할 수 있다. 이 경우, MTP 저해 물질이나 Apo B 분비 저해 물질의 고형 제제와 다른 고지혈증 치료약을 각각 이용할 수도 있고, 또는 이들 둘다를 일체화하여 합제로서 이용할 수도 있다.

[0608] <실시예>

[0609] 실시예 1

[0610] 이하에 실시예 및 시험예로써 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명이 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[0611] 이하의 실시예에서는 유효 성분으로서의 수난용성 화학 물질로서, 벤즈아미드 유도체로 이루어지는 MTP 저해 물질인 2-(2-{3-디메틸카르바모일-4-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-아세톡시메틸)-2-페닐-말론산 디에틸에스테르(이하, 간단하게 「MTP 저해 화합물」이라 함)를 이용하였다.

[0612] 1. 조립;

[0613] (1) 유효 성분으로서의 화학 물질의 용해;

[0614] 418.5 g의 아세톤과 46.5 g의 무수 에탄올(중량%비; 9:1)을 프로펠라 믹서기에 주입하여 교반 혼합하여 얻어진 아세톤/무수 에탄올 혼합 용액에 수난용성 화학 물질로서 30.0 g의 상기 MTP 저해 화합물을 첨가하여 충분히 용해시켰다.

[0615] (2) 고분자 물질의 용해;

[0616] MTP 저해 화합물이 용해된 상기 용매 중에 수용성 고분자 물질로서 300.0 g의 폴리비닐피롤리돈(포피돈 K30)을 서서히 첨가하여 더욱 교반 혼합하여 용해시켰다.

[0617] (3) 부형제의 준비;

[0618] 이와는 별도로, 혼합 교반기를 이용하고, 부형제로서의 경질 무수 규산 239.1 g과 붕괴제로서의 150.0 g의 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 혼합 교반 조립기를 이용하여 균일하게 교반 혼합해두었다.

[0619] (4) 부형제와 고분자 물질 용액의 혼합;

[0620] (2)의 공정에서 준비해 둔 MTP 저해 화합물과 폴리비닐피롤리돈을 용액시킨 유기 혼합 용매를, (3)의 공정에서 준비한 경질 무수 규산 혼합물에 서서히 첨가하여 균질하게 될 때까지 혼합 교반 하였다.

[0621] (5) 조(粗) 조립;

[0622] 상기 (4)에서 얻어진 혼합물을 통상법에 따라서 이것을 조립하고, 이어서 이것을 진공 건조기에서 건조시켰다.

[0623] (6) 정립;

[0624] 또한, 입도를 균일하게 하기 위해서 메쉬 600 ㎛의 체를 이용하여 통상법에 따라서 정립 조작을 행하였다.

[0625] 2. 타정;

[0626] 상기 조립 공정을 2회 반복하고, 그 결과 얻어진 입상물 1438.2 g에 붕괴제로서의 가교 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈) 150.0 g과 활택제로서의 스테아르산마그네슘 7.8 g을 첨가하여 W형 혼합기를 이용하여 균일하게 혼합한 후, 로터리 타정기를 이용하여 타정함으로써 1정당 약 133 mg(유효 성분으로서의 MTP 저해 화합물은 약 5 mg/정)의 정제를 약 1,200정 제조하였다.

[0627] 실시예 2

[0628] 용출 시험;

[0629] 일국 용출 시험법 제2법(퍼들법, 50 rpm)에 준하여 탈기한 0.1 w/v% 라우릴황산나트륨 용액(900 mL, 37 ℃)을 이용하여 용출 시험을 행하였다. 실시예 1에서 제조한 정제(133.00 mg/정; 원약 5 mg 함유)를 그대로 시험액에 투입하였다. 비교 대조로서는, 결정으로 이루어지는 원약을 그대로 시험액에 투입하여 행하였다. 온도는 37±0.1 ℃로 조정하였다. 결과는 도 1에 나타낸 대로였다.

[0630] 도 1에 나타내는 대로, 비교 대조의 화합물(결정)은 60 분 후에도 용해되지않은 것에 대하여, 본 발명의 고형 제제는 불과 15 분 후에 95.45 %가 용해되었다.

[0631] 입으로 먹은 음식물 등이 약 15 분 내지 30 분 후에 소장에 도달한다고 되어 있는 것을 고려하면, 본 발명 제제는 소장에 도달하는 시점에서 완전히 용해되었고, 매우 효율적으로 소장에 흡수되므로, 특히 소장을 타겟으로 하는 약제로서는 이상적이라고 할 수 있다.

[0632] 또한, 용해성이 우수하기 때문에, 약제의 투여량을 감소, 즉 필요 최저한의 투여가 가능해지고, 또한 용해성이 향상됨으로써 약제의 혈중으로의 이행량을 효과적으로 증가시키는 것이 가능해진다. 이에 의해, 혈중에 분해되지 않은 무용(無用)의 약제가 간장으로 이행되는 것을 방지하고, 그 결과 약제에서 유래하는 리스크(예를 들면 MTP 저해 물질에 의한 간 지방의 우려), 때로는 예기하지 않은 리스크를 미연에 방지하는 것이 가능하였다.

[0633] 또한, 이들 용해성 개선의 효과는 유효 성분 화합물의 화학적 특성에서 유래하는 것이 아니라, 유효 성분으로서의 화학 물질이 수용성 고분자 물질과 함께 미세편상의 고체 분산체를 형성하고, 또한 상기 미세편상의 수용성 고분자 물질이 상기 무기 다공성 물질 표면에 흡착 및/또는 접착된 상태로 유지됨으로써 용해성의 향상에 기여하는 것으로 추정된다.

[0634] 따라서, 본 발명의 제제 기술은 유효 성분으로서의 약제의 화학적 성질에 좌우되지 않으며 폭넓은 약제 화합물에 대하여 적용하는 것이 가능하다.

[0635] 실시예 3

[0636] 안정성 시험 및 비정질의 확인 시험을 위한 제제;

[0637] 본 고형 제제의 안정성 및 비정질의 확인을 위해서 하기 방법에 따라서 시험용 제제를 제조하였다.

[0638] 또한, 안정성 및 결정성에 미치는 주된 원인은 수용성 고분자 물질과 수난용성 화학 물질의 조합에 의존한다고 생각되기 때문에, 이들 두 물질로 이루어지는 고체 분산체를 시험용 제제로 하였다. 또한, 수난용성 화학 물질로서 상기 MTP 저해 화합물을 이용하였다.

[0639] 시험용 제제는, 하기와 같이 적당하면서 또한 적량의 용매에 적량의 MTP 저해 화합물을 첨가하고, 또한 시험해야하는 고분자 물질을 서서히 첨가하여 충분히 용해시켜, 이것을 분무 건조시킴으로써 제조하였다.

[0640] 실시예 3-1

[0641] MTP 저해 화합물 5 g과 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 30, BASF 제조) 15 g을 아세톤 108 g 및 물 72 g의 혼합 용매에 용해시키고, 분무 건조시킴으로써 산제를 얻었다.

[0642] 실시예 3-2

[0643] MTP 저해 화합물 5 g과 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 30, BASF 제조) 50 g을 아세톤 270 g 및 물 180 g의 혼합 용매에 용해시키고, 분무 건조시킴으로써 산제를 얻었다.

[0644] 실시예 3-3

[0645] MTP 저해 화합물 5 g과 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-SSL, 니혼 소다 제조) 15 g을 아세톤 180 g에 용해시키고, 분무 건조시킴으로써 산제를 얻었다.

[0646] 실시예 3-4

[0647] MTP 저해 화합물 5 g과 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-SSL, 니혼 소다 제조) 50 g을 아세톤 450 g에 용해시키고, 분무 건조시킴으로써 산제를 얻었다.

[0648] 실시예 3-5

[0649] MTP 저해 화합물 5 g과 히드록시프로필메틸셀룰로오스(TC-5EW, 신에츠 가가꾸 고교 제조) 15 g을 아세톤 135 g 및 물 60 g의 혼합 용매에 용해시키고, 분무 건조시킴으로써 산제를 얻었다.

[0650] 실시예 3-6

[0651] MTP 저해 화합물 5 g과 히드록시프로필메틸셀룰로오스(TC-5EW, 신에츠 가가꾸 고교 제조) 50 g을 아세톤 375 g 및 물 150 g의 혼합 용매에 용해시키고, 분무 건조시킴으로써 산제를 얻었다.

[0652] 실시예 4

[0653] 가온 조건하에서의 안정성 시험;

[0654] 실시예 3에서 얻어진 각 산제를 80 ℃의 가온 조건하에서 시험하였다. 순도는 고속 액체 크로마토그래피(측정 파장; 242 nm)에 의해서 측정하였다. 또한, 결정화 상태는 분말 X선 회절에 의해 확인하였다. 그 결과는 하기 표 1과 같았다.

[0655] 또한, 표 1에서의 용어 「최대」는 1개 이상의 불순물 중 가장 높은 피크를 나타내었지만 퍼센테이지를 의미하고, 「합계」는 전체 불순물의 총 퍼센테이지를 의미한다.

표 1

분무 건조법에 의해 얻어진 MTP 저해 화합물 산제의 안정성

고분자 물질	혼합비 MTP 저해 화합물/고분자 물질	제제화 직후			80℃, 개방, 3일후		
		불순물		결정 상태	불순물		결정 상태
		최대 (%)	합계 (%)		최대 (%)	합계 (%)	
MTP저해 화합물		0.28	0.40		0.08	0.24	
PVP (콜리돈 30)	1/3	0.28	0.70	비정질	0.34	1.35	비정질
	1/10	0.12	0.53	비정질	0.19	1.09	비정질
HPC (HPC-SSL)	1/3	0.08	0.43	비정질	0.25	0.69	결정
	1/10	0.08	0.46	비정질	0.36	0.68	비정질
HPMC (TC-5EW)	1/3	0.12	0.71	비정질	0.41	0.93	비정질
	1/10	0.23	0.79	비정질	0.99	1.62	비정질

PVP : 폴리비닐피롤리돈(포비돈 K30)

HPC : 히드록시프로필셀룰로오스

HPMC : 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910

[0656]

[0657] 상기 표 1로부터 밝혀진 바와 같이, 제제화 초기는 물론, 80 ℃의 가온 조건하에서도 본 발명 제제는 비정질(amorphous) 상태를 유지하였고, 안정성을 유지하였다.

[0658] 실시예 5

[0659] 비정질의 확인;

[0660] 실시예 3-2에서 얻어진 제제의 비정질(amorphous) 상태를 관찰하기 위해서, 제제화 직후, 및 40 ℃, 1 개월, 각종 습도의 조건하(11 %, 32 %, 53 %, 75 %)에서 분말 X선 회절법에 의해 측정하였다. 시험은 시료 적량을 깊이 0.2 mm의 알루미늄 셀에 넣고, 매분 5° 의 주사 속도로 분말 X선 회절 패턴을 측정함으로써 행하였다. 결과를 도 2에 나타내었다.

[0661] 도 2로부터 분명한 바와 같이, 본 발명 제제는 이와 같은 조건하에서도 양호한 비정질 상태를 유지하며 우수한 안정성을 가졌다.

[0662] 실시예 6

[0663] 가습 조건하에서의 안정성 시험;

[0664] 실시예 3에서 얻어진 각 제제를 40 ℃, 가습 조건하에서 시험하였다. 결과는 하기 표 2와 같았다.

표 2

분무 건조법에 의해 얻어진 MTP 저해 화합물 산제의 안정성

고체 분산체 고분자 물질 MTP 저해 화합물/ 고분자 물질		제제화 직후	40℃ 11% RH 1개월	40℃ 32% RH 1개월	40℃ 53% RH 1개월
MTP 저해 화합물	A	0.11			
	B	0.40			
PVP 1/3	A	0.11	0.10	0.09	0.09
	B	0.55	0.52	0.50	0.54
	C	비정질	비정질	비정질	비정질
PVP 1/10	A	0.08	0.09	0.09	0.09
	B	0.50	0.51	0.52	0.53
	C	비정질	비정질	비정질	비정질
HPC 1/3	A	0.08	0.08	0.10	0.09
	B	0.43	0.45	0.50	0.50
	C	비정질	비정질	비정질	결정
HPC 1/10	A	0.08	0.08	0.22	0.21
	B	0.46	0.48	0.67	0.64
	C	비정질	비정질	비정질	비정질
HPMC2910 1/3	A	0.12	0.18	0.65	1.19
	B	0.71	0.18	0.65	1.19
	C	비정질	비정질	비정질	비정질
HPMC2910 1/10	A	0.23	0.39	2.36	4.20
	B	0.79	1.04	3.05	4.85
	C	비정질	비정질	비정질	비정질

A;불순물 최대(%)

B;불순물 합계(%)

C;결정의 상태

RH;상대 습도

[0665]

[0666] 상기 표 2로부터 밝혀진 바와 같이, 폴리비닐피롤리돈과 히드록시프로필셀룰로오스, 특히 폴리비닐피롤리돈이 각종 습도 조건하에서도 우수한 안정성을 나타내었다.

산업상 이용가능성

[0667] 상기 안정성 시험의 결과로부터 밝혀진 바와 같이, 본 발명의 고형 제제, 특히 고분자 물질로서 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필셀룰로오스, 특히 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈을 이용하고, 또한 이들 고분자 물질을 유효 성분으로서의 화학 물질(예를 들면 MTP 저해 물질이나 Apo B 분비 저해 물질)에 대하여 약 3 내지 100 중량배, 바람직하게는 PVP의 경우, 약 3 내지 20 중량배, 특히 바람직하게는 약 8 내지 12 중량배, 또한 HPC의 경우, 6 내지 15 중량배의 범위에서 적용한 고형 제제는 탁월한 수용해 특성을 가지고, 또한 안정성이 우수하였다.

[0668] 상기한 대로, 본 발명의 고형 제제는 탁월한 수용해 특성을 가지고, 그렇기 때문에 고도한 이용률의 실현이 가능해졌다. 이 사실은 3 가지의 중요한 의미를 가지고 있다. 첫째는 고도한 이용률의 실현에 의해 유효 성분으로서의 많은 난용성 화학 물질, 예를 들면 MTP 저해 물질 및/또는 Apo B 분비 저해 물질의 약제로서의 실용화가 가능하게 된 것, 둘째는 빠르게 용해되기 때문에 약제의 흡수 부위인 소장에서 빠르게 흡수되는 것, 특히 소장을 타겟 부위로 하는 약제는 소장에 선택적으로 작용하는 것, 셋째로 발군에 개량된 용해성을 갖기 때문에 투여

량이 종래에 비해 각별히 적어지고, 그 만큼 간장에의 부담이 적어져 지방간 등의 부작용, 또는 예기되지 않은 부작용의 우려가 감소되는 것이다.

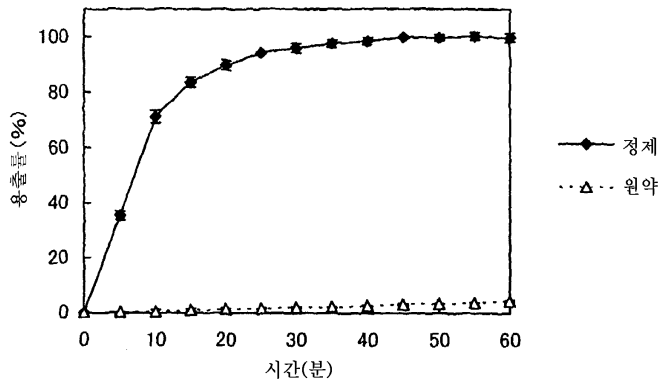
[0669] 또한, 제조 방법 그 자체도 매우 단순하고, 또한 효과적이다.

[0670] 이와 같이, 본 발명의 고형 제제는 놀랍게도 용해 특성을 가질 뿐 아니라 안정성도 우수하고, 또한 제조가 심플하며 효과적이기 때문에, 지금까지 실용화가 곤란하였던 수난용성 약제에 폭넓게 적용할 수 있다.

[0671] 따라서, 본 발명의 고형 제제 기술을, 예를 들면 MTP 저해 물질, Apo B 분비 저해 물질 등의 지질 흡수 저해제에 응용한 경우에는, 지방간이나 예기하지 않은 부작용의 우려가 없는, 지금까지 한층 더 우수한 고지혈증, 동맥 경화증, 관동맥 질환, 비만증, 당뇨병 또는 고혈압증의 치료약 또는 예방약이 될 수 있다.

도면

도면1



도면2

