

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
A61K 31/66

(45) 공고일자 1994년01월05일
(11) 공고번호 특 1994-0000008

(21) 출원번호	특 1987-0015255	(65) 공개번호	특 1988-0007085
(22) 출원일자	1987년 12월 29일	(43) 공개일자	1988년 08월 26일
(30) 우선권 주장	313267/86 1986년 12월 29일 일본 (JP) 317246/87 1987년 12월 14일 일본 (JP)		
(71) 출원인	가부시끼가이샤 오오쓰까세이아꾸 고우쥬 오오쓰까 아끼히코 일본국 도쿠시마켄 나루토시 무야쥬 다테이와 구구하라 115		
(72) 발명자	두뚜미 가즈히코 일본국 도쿠시마시 가미스께또쥬 덴진 482-7 스기모또 다구이 일본국 도쿠시마켄 이따노군 기따지마쥬 신기라이 아자기따하리 1-89 두다 요시히코 일본국 나루토시 무야쥬 고꾸와지마 아자마에하마 127		
(74) 대리인	이준구		

심사관 : 이병현 (특허공보 제3504호)

(54) 고지질혈증 치료용의 약학 조성물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

고지질혈증 치료용의 약학 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 고지질혈증 치료용의 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 활성성분으로서 특수한 카르복사미드 화합물을 함유하는 고지질혈증 치료용의 약학 조성물이다.

최근, 생활 조건의 향상 및 식생활의 서구화에 기인하여, 또한 고령층의 증가로 인하여, 고지질혈증 환자 및 그로인한 동맥경화증 환자의 수가 급증하고 있음이 보고되고 있다.

일반으로, 고지질혈증은 혈청지질의 비정상적인 증가, 따라서, 혈중에 함유된 콜레스테롤, 트리글리세라이드 포스포리피드 또는 자유 지방산 중의 어느 하나의 비정상적인 증가에 기인하는 발병상태로 정의된다. 더욱이, 고지질혈증은 동맥경화, 특히 관상동맥경화의 주요 위험인자로 여겨지므로, 상기 질병의 치료 및 예방법의 개발은 이러한 병에 걸린 환자의 수가 증가함으로 인하여 사회적인 과제가 되고 있다.

한편, 고지질혈증을 치료하는 방법으로서, 식이요법, 치료적 운동 및 약물요법 등과 같은 여러가지 치료법이 적용된다. 전술된 약물요법을 위하여 수많은 약물들이 연구 개발되어 졌으며, 이들중 일부는 현재 시판되고 있다. 이러한 시판되는 약물의 예로서, 콜레스테롤, 트리글리세라이드와 같은 지질의 혈중 농도를 낮출 목적으로 개발된 전형적인 것으로 클로피브레이트계 약물이 있다. 이들 공지된 약물은 그의 약리학적 기전에 따라 다음과 같이 분류한다 :

- (1) 지질 흡수 억제제
- (2) 지질 생합성 억제제
- (3) 지방분해-분비촉진제
- (4) 지질 단백질의 대사 개선제 및
- (5) 과산화 지질 저하제

고지질혈증 치료용 약물은 특히 가능하면 더 큰 그의 안전성을 필요로 한다. 왜냐하면, 이들 약물은 질병의 특성의 견지에서 오랜 기간동안 투여되어야 하기 때문이다.

그러나, 클로피브레이트와 같은 선행 기술에 공지되어 있고 널리 사용되는 고지질혈증의 치료용 약물은 발진, 근육통, 민감, 간기능장애를 유발시키는 것과 같은 몇가지 단점과 부작용을 나타내며, 따라서 이들 약물을 사용함에 있어 상당한 주의가 필요하다. 외국에서 행해진 동물 시험의 결과에

대한 보고서에 따르면, 과량의 장시간 동안의 전술된 클로피브레이트의 투여중에 간 종양의 형성이 관찰되었다[참고 : YAKKYOKU(Pharmacy), Vol. 31, No. 11, page 31, (1980)].

전술한 클로피브레이트계 약물을 제외한 고지질혈증 치료용의 다른 약물의 안전성이 충분하지 않아서, 이들중 일부가 부작용으로서 간장해를 유발하므로 장기간의 투여로 인하여 심각한 문제를 유발할 수 있다.

더구나, 고지질혈증 치료용의 시판 약물 중 어느것도 지질 저하 활성을 나타낼 수 없고, 더욱 뛰어난 약리활성을 가지는 약물이 개발될 것으로 기대된다.

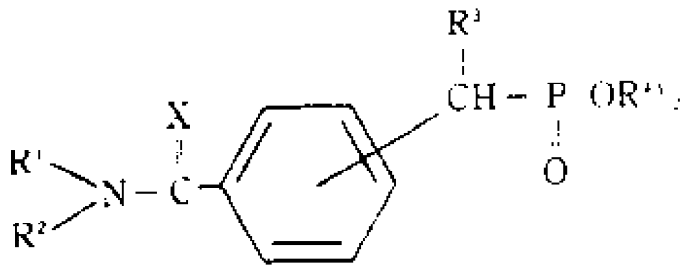
본 발명의 목적은 뛰어난 약리적 활성을 가지는, 특히 상용의 공지된 약물로 나타나는 모든 단점을 제거시킴으로 인하여 높은 안전성(적은 부작용)으로 혈중의 지질을 저하시키는 활성을 가지는 고지질혈증 치료용의 신규의 약물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 활성성분으로서 특수한 카르복사미드 화합물을 함유하는 고지질혈증 치료용의 약한 조성물을 제공하는 것이다.

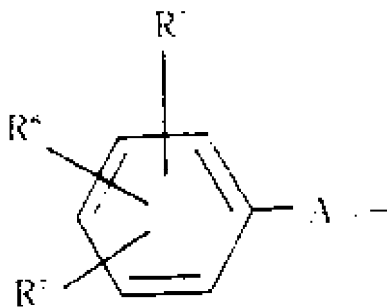
본 발명의 또 다른 목적은 특수한 카르복사미드 화합물을 투여하여 고지질혈증을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

고지질혈증 치료용의 공지의 약물의 전술된 환경의 견지에서, 본 발명자들은 약물을 개발하고자 하는 광범위한 연구를 행한 결과 하기의 일반식(1)로 표시되는 특수한 카르복사미드 화합물이 고지질혈증 치료용의 약물에 적절한 약리적 활성을 가지며, 특히 혈중 지질 농도를 저하시키는 뛰어난 활성을 가지며, 또한, 높은 안전성을 가지는 낮은 독성을 갖는다는 사실을 발견하였고, 따라서 본 발명이 성취되었다.

본 발명은 활성성분으로 하기 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물을 함유하는 고지질혈증 치료용의 약학 조성물에 관계한다.

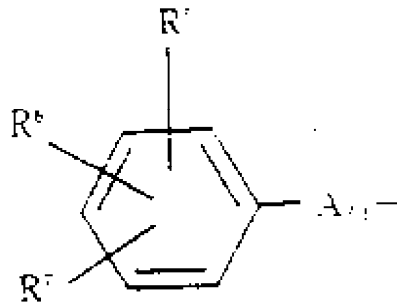


식중에서, R^1 및 R^2 각각의 수소원자, C_{1-15} 알킬기, C_{3-8} 시클로알킬기, 디페닐 C_{-6} 알킬기 또는 하기식의 기 :

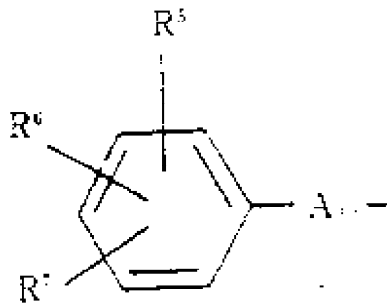


(식중에서, R^5, R^6 및 R^7 각각은 수소원자, 할로겐 원자, 니트로기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시카르보닐기, C_{1-6} 알킬기, 할로겐-치환된 C_{1-6} 알킬기, 시아노기, 카르복실기 또는 히드록시기이고, A 는 C_{1-4} 알킬렌기이며, l 은 0 또는 1이다)이고 ; 더우기 R^1 및 R^2 는 결합되어 있는 질소원자와 함께, 추가의 질소원자 또는 산소원자와 함께 또는 이것없이, 헤테로시클릭기를 형성하며, 상기 헤테로시클릭기는 비치환되어 있거나, 또는 C_{1-6} 알킬기, 페닐기 C_{1-6} 알킬기, 페닐기, 또는 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 할로겐 원자 및 할로겐-치환된 C_{1-6} 알킬기로 이루어진 군으로 부터 선택되는 치환기를 가지는 치환된 페닐기로 치환되어 있으며 ; R^3 는 수소원자, C_{1-15} 알킬기 또는 페닐- C_{1-6} 알킬기이고, R^4 는 C_{1-6} 알킬기 또는 페닐기이며, X 는 산소 또는 황원자이다.

구체적으로, 고지질혈증 치료용 약학 조성물은 식중에서, R^1 및 R^2 각각은 수소원자, C_{1-6} 알킬기, C_{3-8} 시클로알킬기 또는 하기식의 기 :



(식중, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 각각은 수소원자, 할로겐 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 할로겐-치환된 C₁₋₆ 알킬기, 시아노기 또는 니트로기이며, A는 C₁₋₄ 알킬렌기이고 ; ℓ 은 0 또는 1이다)이며, R³는 수소원자이고, R⁴는 C₁₋₆ 알킬기인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물을 활성성분으로 함유한다. 더욱이, 고지질혈증 치료용 약학 조성물은 식중에서, R¹ 및 R² 각각은 수소원자, C₁₋₆ 알킬기, 또는 하기식의 기 :



(식중에서, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 각각은 수소원자, 할로겐 원자, C₁₋₆ 알킬기, 할로겐-치환된 C₁₋₆ 알킬기 또는 시아노기이며 ; A는 C₁₋₆ 알킬렌기이고 ; ℓ 은 0 또는 1이다)이며 ; R³는 수소원자이고, R⁴는 C₁₋₆ 알킬기인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물을 활성 성분으로 함유한다.

본 발명에 다른 고지질혈증 치료용 약학 조성물은 특히 활성성분으로서 다음의 군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 카르복사미드 화합물을 함유한다 :

4-디에톡시포스피닐메틸-N-페닐벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-브로모페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-요오도페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-플루오로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-트리플루오로메틸페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-시아노페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(3,4-디클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(4-클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로벤질)-N-(4-클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(4-트리플루오로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(3,4-디클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(4-클로로-3-메틸페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로페닐)-N-메틸벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-메틸페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-니트로페닐)-벤즈아미드, 4-디에소프로톡시포스피닐메틸-N-(2-페닐에틸)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로페닐)-N-시클로펜틸벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(4-니트로페닐)-벤즈아미드.

전술된 일반식(1)에서, R¹ 내지 R⁷, A 및 X의 기호로 표시되는 치환기는 다음과 같이 예시된다.

C₁₋₁₅ 알킬기로서, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실 및 펜틸데실기가 있다.

C₃₋₈ 시클로알킬기로서, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥티기 등이 있다.

할로겐 원자로서, 불소원자, 염소원자, 브롬원자 및 요오드 원자가 있다.

C₁₋₆ 알콕시기로서, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실

옥시기가 있다.

C₁₋₆ 알콕시카르보닐기로서, 메톡시-카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐 및 헥실옥시카르보닐기가 있다.

C₁₋₆ 알킬기로서, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실기 등이 있다.

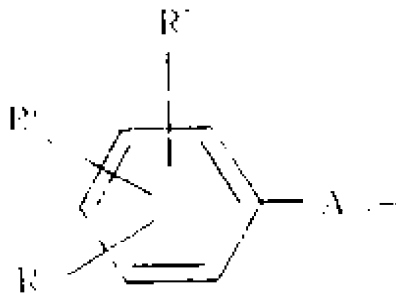
할로겐-치환된 C₁₋₆ 알킬기로서, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-브로모부틸, 5-클로로펜틸, 6-플루오로헥실기 등이 있다.

디페닐-C₁₋₆ 알킬기로서, 디페닐메틸, 2,2-디페닐에틸, 3,3-디페닐프로필, 4,4-디페닐부틸, 3,5-디페닐펜틸 및 4,6-디페닐헥실기 등이 있다.

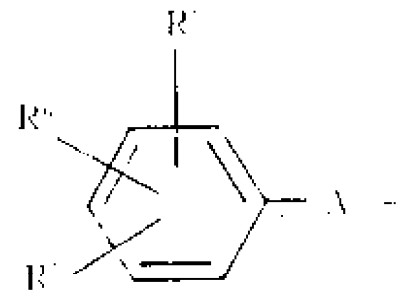
페닐 -C₁₋₆ 알킬기로서, 벤질, α-펜에틸, β-펜에틸, 3-페닐프로필, 4-페닐부틸, 2-메틸-2-페닐에틸, 2-메틸-3-페닐프로필, 5-페닐펜틸 및 6-페닐헥실기 등이 있다.

C₁₋₄ 알킬렌기로서, 메틸렌, 에틸렌, 메틸메틸렌, 1-메틸에틸렌, 트리메틸렌, 2-메틸-프로필렌 및 테트라메틸렌기가 있다.

C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 할로겐 원자 및 할로겐-치환된 C₁₋₆ 알킬기로 이루어진 군으로 부터 선택되는 치환기를 가지는 치환된 페닐기로서, 페닐기 외에도, 4-메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,4,5-트리메틸페닐, 2-에틸페닐, 4-트리클로로메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,4,5-트리메톡시페닐, 3-에톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-프로필페닐, 3-t-부틸페닐, 4-펜틸페닐, 4-헥실페닐, 4-프로폭시페닐, 3-t-부톡시페닐, 4-펜틸옥시페닐, 4-헥실옥시페닐, 4-(2-브로모에틸) 페닐, 3-(3-클로로프로필) 페닐, 4-(4-플루오로부틸) 페닐, 4-(5-클로로펜틸) 페닐, 4-(6-브로모헥실) 페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 3,4,5-트리클로로페닐, 3,4-디브로모페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로-2-메틸페닐 및 3,4-디메톡시-2-클로로페닐기 등이 있다.



식 (식중, $l=0$ 이다)의 기로서, 상기 예시된 페닐기 및 치환된 페닐기 외에도, 니트로기, 히드록시기, 시아노기, 카르복실기로 이루어진 군으로 부터 선택되는 치환기를 가지는 치환된 페닐기, 예를들어, 4-니트로페닐, 2-니트로페닐, 2-메톡시카르보닐페닐, 2-히드록시-4-메톡시카르보닐페닐, 4-시아노페닐, 2-시아노페닐, 2-카르복시페닐, 4-카르복시페닐, 2-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 2-히드록시-4-메틸페닐, 4-메톡시카르보닐페닐, 4-프로폭시카르보닐페닐, 3-펜틸-옥시카르보닐페닐, 4-부톡시카르보닐페닐 및 3-헥실옥시카르보닐페닐기가 있다.



식 (식중, $l=1$ 이다)의 기로서, 벤질, α-펜에틸, β-펜에틸, 3-페닐프로필, 4-페닐부틸, 4-메틸벤질, 2,5-디메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 2-에틸벤질, 4-트리클로로메틸벤질, α-(2-메톡시페닐) 에틸, β-(3,4-디메톡시페닐) 에틸, 3-에톡시벤질, 4-메톡시벤질, 4-클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, β-(2,6-디클로로페닐) 에틸, 3,4-디브로모벤질, α-(4-플루오로페닐)에틸, 2-플루오로벤질, 2-클로로벤질, 3,4-디메톡시-2-클로로벤질, 2-니트로벤질, 3-(4-니트로페닐) 프로필, 4-니트로벤질, 4-(2-브로모에틸) 벤질, 3-(3-클로로프로필) 벤질, 4-(4-플루오로부틸)벤질, 4-(5-클로로펜틸) 벤질, 4-(6-브로모헥실) 벤질, α-(4-프로필페닐) 에틸, 4-(t-부틸페닐)벤질, 3-(펜틸페닐) 벤질, β-(4-헥실페닐) 에틸, 4-(프로폭시) 벤질, 3-(t-부톡시) 벤질, 4-(펜틸옥시) 벤질 및 4-(헥실옥시) 벤질기 등이 있다.

R¹ 및 R² 와 여기에서 결합되어 있는 질소원자를 함께, 추가의 질소원자 또는 산소원자와 함께 또는 이것없이 결합시켜 형성되는 헤테로시클릭기로서, 1-피롤리디닐, 피페리디노, 1-피페라지닐 및 모르폴리노기 등이 있다.

C₁₋₆ 알킬기, 페닐 -C₁₋₆ 알킬기, 페닐기, 또는 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 할로겐원자 및 할로겐-치환된 C₁₋₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 가지는 치환된 페닐기로 치환된 전술된 헤테로시클릭기로서, 4-에틸-1-피페라지닐, 4-에틸-1-피페라지닐, 4-t-부틸-1-피페라지닐, 4-페닐-1-피페라지닐, 4-벤질-1-피페라지닐, 4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐, 4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐, 4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐, 4-(4-클로로페닐)-1-피페라지닐, 4-(2-플루오로페닐)-1-피페라지닐, 4-(4-브로모페닐)-1-피페라지닐, 4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐, 4-(2-메틸페닐)-1-피페라지닐, 4-(4-에틸페닐)-1-피페라지닐, 4-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라지닐, 4-(β-펜에틸)-1-피페라지닐, 4-메틸피페리디노, 4-페닐피페리디노, 4-펜틸-1-피페라지닐, 4-헥실-1-피페라지닐, 4-(3-페닐프로필)-1-피페라지닐, 4-(6-페닐헥실)-1-피페라지닐, 4-(2-프로폭시페닐)-1-피페라지닐, 4-(4-펜틸옥시페닐)-1-피페라지닐, 4-(3-헥실옥시페닐)-1-피페라지닐, 4-(4-헥실페닐)-1-피페라지닐, 4-[3-(2-클로로에틸) 페닐]-1-피페라지닐, 4-[4-(4-브로모부틸) 페닐]-1-피페라지닐, 4-[4-(6-플루오로헥실) 페닐]-1-피페라지닐, 3-메틸-2-모르폴리노, 6-페닐-3-모르폴리노, 2-벤질-3-모르폴리노, 5-(4-클로로페닐)-3-모르폴리노, 3-메톡시-1-피페리디닐, 3-메틸-1-피페리디닐, 3-메틸-1-피롤리디닐 및 2-벤질-1-피롤리디닐기 등이 있다.

전기 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물은 본 발명자 등에 의하여 발견되고 개발되어진 공지의 화합물로서, 이들 화합물은 일본국 특허 공개 제 61-151199(1986)호의 명세서에 기술된 방법으로 제조되어질 수 있다. 상기 명세서에서는 그의 약리적 활성으로서, 이들 화합물이 항염 효과 및 칼슘길항 효과를 지녀서, 이들이 항염증제, 협심증, 심근경색, 부정맥 등과 같은 허혈성 심장질환의 예방 및 치료제, 및 고혈압의 예방 및 치료제로서 유용하다는 것만을 설명한다.

한편, 이들 화합물의 전술된 용도에 관련된 약리적 호라성은 본 발명에 따른 고지질혈증 치료제에 관련된 약리활성과는 전혀 무관하다. 실제로, 전술된 일본국 특허 공개 제 61-51199(1986)호의 명세서는 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 혈중의 지질농도 저하 활성을 가지며, 고지질혈증 치료제로 유용하다는 것을 설명하고 있지 않다.

본 발명에 따른 고지질혈증 치료용 약학 조성물은 이들의 뛰어난 약리활성, 특히 혈중의 지질 농도 저하 효과, 예를들어, 혈중의 콜레스테롤 농도 저하 효과, 혈중의 중성 지질의 농도 저하 효과, 혈중의 인지질의 농도 저하 효과 등에 기인하여, 고지질 혈중의 여러가지 질환, 예를들어, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고인지질혈증, 고유리지방산혈증 등의 치료 및 예방에 매우 유효하다. 더우기, 본 발명에 따른 고지질혈증 치료용 약학 조성물은 또한 전술된 고지질혈증의 질환에 유도되는 동맥경화증의 예방 및 치료에 매우 유효하다.

그외에도, 본 발명에 따른 고지질혈증의 치료용 약학 조성물은 그의 약리적 활성이 어떤 기간동안 연장되어질 수 있고 또한 더 낮은 독성을 가지므로, 전술된 질환의 치료 약물로서 매우 적절함을 특징지워진다.

본 발명에 따른 고지질혈증 치료용의 약학 조성물은 필수 인자로서 전술된 일반식(1)로 표시되는 1종 이상의 카르복사미드 화합물을 함유한다. 일반적으로, 상기 약학 조성물은 투여방법에 따라 상용되는 약학적으로 허용되는 무독성의 담체를 카르복사미드 화합물과 혼합하여 여러가지 형태의 약제형으로 제조되어지며, 제조된 약학 조성물은 치료제로서 고지질혈증환자 및/또는 동맥경화증 환자에 투여되거나, 또는 이들 질환의 예방제로서 투여되어진다.

여러가지 제형에 따라 상용되는 약학적으로 허용되는 담체로서, 모든 형태의 희석제 또는 용매, 충전제, 비산제, 결합제, 분산제, 붕해제, 계면활성제, 윤활제, 부형제 및 습윤제가 있다. 더우기, 필요시, 상용되는 용해 보조제, 완충제, 보존제, 착색제, 향료, 감미제 등도 상기 약제에 가할 수 있다.

본 발명에 따른 약학 조성물의 투여 단위 형태는 구체적으로 제한되지 않으며, 여러가지 치료 목적에 따라 널리 선택되어질 수 있으며, 예를들어, 정제, 캡슐제, 과립제, 환제, 시럽제, 액제, 유제, 현탁제 등과 같은 경구 투여제, 주사제(피하주사, 정맥주사, 근육주사, 복강주사 등) 및 좌제와 같은 비경구투여제가 있다. 이들, 제제 중에서, 경구 투여 제제가 특히 바람직하다.

전술된 여러가지 형태의 약제는 통상의 방법으로 제조될 수 있다 예를들어, 정제, 캡슐제, 과립제 및 환제와 같은 경구 투여 제제를 제조함에 있어서, 이들은 백당, 락토오스, 글루코오스, 전분, 만니톨과 같은 부형제 ; 시럽, 아라비아 고무, 솔비톨, 트리가칸트 고무, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 결합제 ; 전분, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 그의 칼슘염, 미결정 셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 붕해제 ; 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 실리카 등과 같은 윤활제 ; 소듐라우레이트, 글리세롤 등과 같은 습윤제를 이용하여 통상의 방법으로 제조될 수 있다.

주사제, 액제, 유제, 현탁제 및 시럽제를 제조함에 있어서, 이들은, 통상의 방법에 의하여, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 카스터오일 등과 같은 활성성분 용해용의 용매 ; 솔비톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌에스테르, 수소화된 카스터 오일의 폴리옥시에틸렌 에테르, 레시틴 등과 같은 계면활성제 ; 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 유도체, 트리가칸트 고무, 아라비아 고무 등과 같은 천연 고무등의 현탁화제, 파라옥시벤조산의 에스테르, 벤잘코늄 클로라이드, 솔비탄 지방산염 등과 같은 보존제를 적절히 사용하여 제조될 수 있다.

좌제를 제조함에 있어서, 이들은 통상의 방법을 사용하여 폴리에틸렌 글리콜, 라놀린, 코코넛 오일 등과 같은 부형제를 사용하여 제조될 수 있다.

본 발명에 따른 고지질혈증 치료용의 목적의 약학 조성물의 용량은 투여방법, 제제형태, 환자의 나이, 환자의 체중, 환자의 감수성, 질환의 상태에 따라 적절하게 선택되어질 수 있으며, 구체적으로

제한된 것은 아니다. 일반적으로, 이들 각각의 약학 조성물 중에 함유된 활성성분의 양은 1일 체중 kg 당 약 0.05 내지 80mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 50mg이다. 물론, 활성 성분의 투여량이 전술된 범위를 벗어난 양일 수도 있다.

본 발명은 고지질혈증 치료용의 약학제제에 관한 다음의 실시예 및 약학조성물 중에 함유된 활성성분에 관한 약리적 시험결과를 예시함으로써 더욱 상세하게 설명되어질 것이다.

[약학제제의 실시예 -1]

[정제의 제조]

활성성분으로서 250mg의 4-디에톡시포스포닐메틸-N-(4-클로로페닐) 벤즈아미드(이하, “화합물 A”라 칭한다)를 각각 함유하는 정제(1,000정)를 다음의 조성으로 제조한다.

성분	양 (g)
화합물 A	250
락토오스(일본 약전 등급)	33.3
옥수수 전분(일본 약전 등급)	16.4
칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스(일본 약전 등급)	12.8
메틸 셀룰로오스(일본 약전 등급)	6.0
마그네슘 스테아레이트(일본 약전 등급)	1.5
전체량	320g

전술된 조성에 일치시켜서, 화합물 A, 락토오스, 옥수수 전분 및 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스를 철저하게 혼합시키고, 이어서 혼합물을 메틸 셀룰로오스의 수용액을 사용하여 과립형으로 성형한 다음, 수득된 과립을 체(24호)로 통과시키고, 체과된 과립을 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 타정한다.

[약학 제제의 실시예 -2]

[캡슐의 제조]

활성성분으로서 4-디에톡시포스포닐메틸-N-벤질-N-(4-클로로페닐) 벤즈아미드(이하, “화합물 B”라 칭한다)를 각각 함유하는 경질 겔라틴 캡슐(1,000 캡슐)을 다음의 조성으로 제조한다.

성분	양 (g)
화합물 B	250
결정성 셀룰로오스(일본 약전 등급)	30
옥수수 전분(일본 약전 등급)	17
탐크(일본 약전 등급)	2
마그네슘 스테아레이트(일본 약전 등급)	1
전체량	300g

상기 성분 각각을 미세하게 분쇄하고, 이어서 철저하게 혼합시켜 균일한 혼합물을 형성한다. 혼합물을 목적의 크기를 가지는 경구 투여용 겔라틴 캡슐 중에 채워서 캡슐제제를 제조한다.

[약학 제제의 실시예 -3]

[과립의 제제]

활성성분으로서 500mg/g의 4-디에톡시포스포닐메틸-N-페닐벤즈아미드(이하, “화합물 C”라 칭한다)를 함유하는 과립(1,000g)을 다음의 조성으로 제조한다.

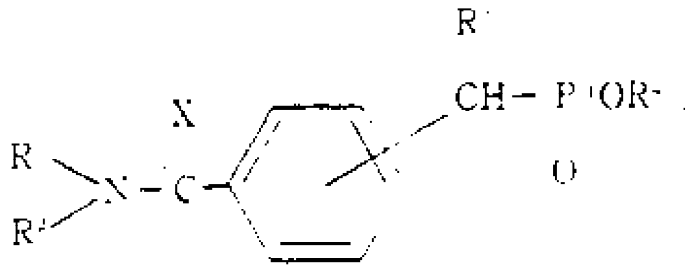
성분	양 g
화합물 C	500
옥수수 전분(일본 약전 등급)	250
락토오스(일본 약전 등급)	100
결정성 셀룰로오스(일본 약전 등급)	100
칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스(일본 약전 등급)	40
히드록시프로필 셀룰로오스(일본 약전 등급)	10
전체량	1,000g


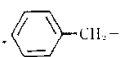
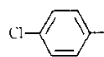
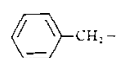
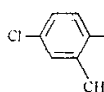
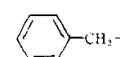
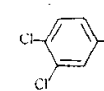
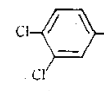


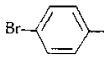
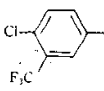
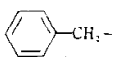
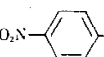
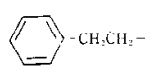
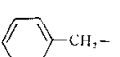
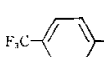
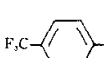
전술된 조성에 일치시켜, 화합물 C, 옥수수 전분, 락토오스, 결정성 셀룰로오스 및 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스를 철저히 혼합하고, 이어서 히드록시프로필 셀룰로오스의 용액을 혼합물에 가하여 반죽하고, 이어서 압출 과립화기를 사용하여 과립을 제조하고, 50℃에서 2시간 동안 건조하여 목적의 과립제제를 제조한다.

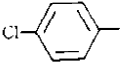



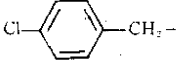
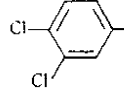
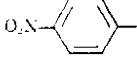
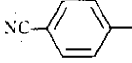
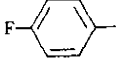
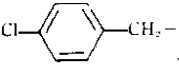
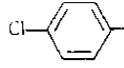
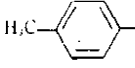
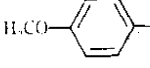
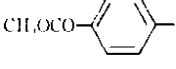

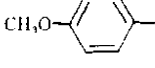
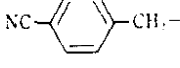
[약리적 시험]

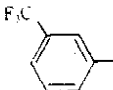

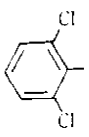

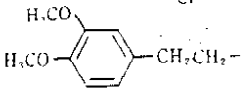
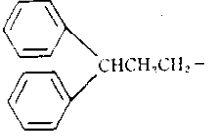







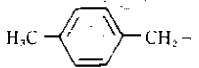

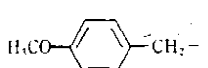

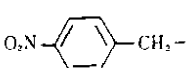

다음의 약리적 시험을 수행하여 본 발명에 따른 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물의 유효성을 나타낸다.

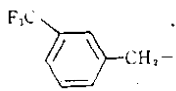

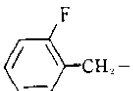

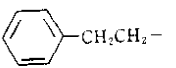

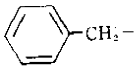
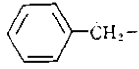

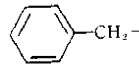
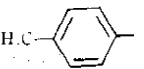
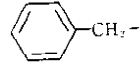

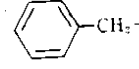
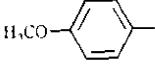
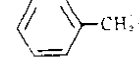
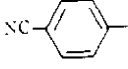
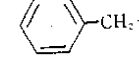
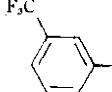
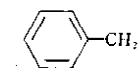
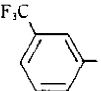
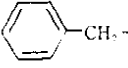
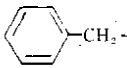
약기적 시험을 행함에 있어서, 다음의 카르복사미드 화합물을 시험 화합물로서 사용한다.

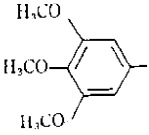
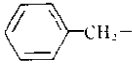
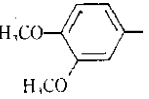
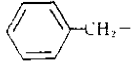
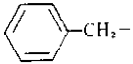
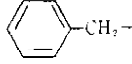
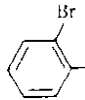
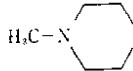
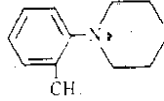
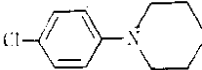
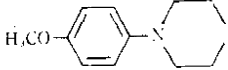
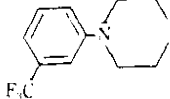
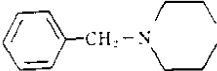


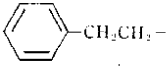
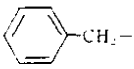

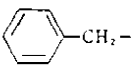

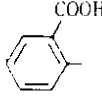

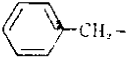
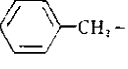
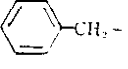

시험화합물 번호	X	제1 고리의 측쇄 의 치환된 위치	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1.	O	4	H	Cl- 	H	에틸
2.	O	4	 -CH ₂ -	Cl- 	H	에틸
3.	O	4	 -CH ₂ -	Cl- 	H	에틸
4.	O	4	 -CH ₂ -	Cl- 	H	에틸
5.	O	4	H	Cl- 	H	에틸
6.	O	4	H		H	에틸
7.	O	4	CH ₃ -		H	에틸
8.	O	4	H	Br- 	H	에틸
9.	O	4	H	Cl- 	H	에틸
10.	O	4	 -CH ₂ -	O ₂ N- 	H	에틸
11.	O	4	H		H	이소프로필
12.	O	4	 -CH ₂ -	F ₃ C- 	H	에틸
13.	O	4	H	F ₃ C- 	H	에틸

14.	O	4	CH_3-		H	에틸
15.	O	4			H	에틸
16.	O	4	H		H	에틸
17.	O	4			H	에틸
18.	O	4	H		H	에틸
19.	O	4	H		H	에틸
20.	O	4	H		H	에틸
21.	O	4			H	에틸
22.	O	4	H		H	에틸
23.	O	4	H		H	에틸
24.	O	4			H	에틸
25.	O	4			H	에틸

26.	O	4	<u>n</u> -헥실	II	CH ₃ - 이소프로필
27.	O	4		H	H 에틸
28.	O	4		H	H 에틸
29.	O	4		H	H 
30.	O	4		H	H 에틸
31.	O	4		H	H 에틸
32.	O	4	이소프로필		H 에틸
33.	O	4	<u>n</u> -옥틸		H 에틸
34.	O	4	<u>n</u> -옥틸		<u>n</u> -옥틸 에틸
35.	O	4			H 에틸
36.	O	4			H 에틸
37.	O	4			H 에틸
38.	O	4			H 에틸
39.	O	4			H 에틸

40.	O	4			H	에틸
41.	O	4			H	에틸
42.	O	4			H	에틸
43.	O	4	CH_3-		H	에틸
44.	O	4	이소프로필		H	에틸
45.	O	4			H	에틸
46.	O	4			H	에틸
47.	O	4			H	에틸
48.	O	4			H	에틸
49.	O	4			H	에틸
50.	O	4			H	에틸
51.	O	4		 		에틸

52.	O	4			H	에틸
53.	O	4			H	에틸
54.	O	4			H	에틸
55.	O	4		H	H	에틸
56.	O	4			H	에틸
57.	O	4			H	에틸
58.	O	4			H	에틸
59.	O	4			H	에틸
60.	O	4			H	에틸
61.	O	4			H	에틸

62.	O	4			H.C- - 에틸
63.	O	4	n-	H	H.C- 에틸
64.	O	4		H	H 에틸
65.	O	4			H 에틸
66.	O	4		H	H 에틸
67.	O	4		H.C-	H 에틸
68.	O	4		H.C-	H 에틸
69.	O	4			H 에틸
70.	O	4		H	H 에틸

[(A) 약리적 시험 -1]

[쥐의 트리톤 WR-1339-유도 고지혈증에서의 지질 저하 효과의 측정 시험]

시험 동물로서 생후 5~9주의 위스타-종 숫쥐를 사용한다. 한 시험군은 6마리의 쥐로 이루어진다. 400밀리그램/kg의 트리톤 WR-1339(미합중국 롬앤하스사 제조 옥시에틸화된 3급 옥틸페놀 포름알데히드 중합체의 상표명)을 시험쥐의 꼬리 정맥에 투여한 다음, 투여후 3 내지 6시간에 0.5% CMC-Na 수용액 중에 현탁된 50mg/kg의 각각의 시험 화합물을 경구적으로 쥐에 투여한다. 위와같은 방법으로 대조군의 각각의 여섯 마리의 쥐에 트리톤 WR-1339를 투여하고, 또한 시험 화합물을 함유하지 않는 0.5% CMC-Na 수용액을 경구적으로 투여한다.

트리톤 WR-1339 투여후 24시간 및 48시간에 각각의 시험 쥐로부터 혈액시료를 취한 다음, 콜레스테롤 C-시험 와꼬의 시험시액 및 트리글리세라이드 G-시험 와꼬의 시험시액(둘다 와꼬퓨어 케미칼사에서 제조)을 사용하여 전체 혈청 콜레스테롤 및 혈청 트리글리세라이드를 각각 결정한다.

트리톤 WR-1339 투여후 각각 24시간 및 48시간에 시험군의 총 혈청 콜레스테롤 및 혈청 트리글리세라이드의 저하 효과는 대조군의 총 혈청 콜레스테롤 및 혈청 트리글리세라이드에 기준하여 다음의 식으로부터 저하율(%)로 계산된다.

$$\text{저하율(\%)} = \frac{[a] - [b]}{[a]}$$

(식중에서, [a]는 대조군으로부터 얻어진 측정치이고, [b]는 시험군으로부터 얻어진 측정치이다)

시험을 수행함에 있어서, 시험동물로서 사용되는 쥐에게 트리톤 WR-1339의 투여전부터 최종 혈액 샘플링까지 절식시키며, 물은 자유롭게 먹게한다.

참고 화합물로서 클리노피브레이트(즉, 2,2-[시클로헥실리덴비스(4,1-페닐렌옥시)]-비스[2-메틸부타노산])가 사용되는 결과를 표 1 및 2에 나타낸다.

표 1은 트리톤 WR-1339의 투여후 총 혈청 콜레스테롤에 대한 시험 화합물에 의하여 성취된 저하비를 나타내며, 표 2는 트리톤 WR-1339의 투여후 혈청 트리글리세라이드에 대한 시험 화합물에 의하여 성취된 저하비를 나타낸다.

표 1 및 표 2에 나타난 데이터로부터 알 수 있듯이, 총 혈청 콜레스테롤(표 1) 및 혈청 트리글리세라이드(표 2)는 본 발명에 따른 카르복사미드 화합물을 사용하여 현저하게 저하되어지며, 따라서,

본 발명에 따른 카르복사미드 화합물은 강한 혈청 지질 저하 활성을 갖는다. 또한, 이들 카르복사미드 화합물은 일정기간동안 그의 약리활성을 지속시키므로, 본 발명에 따른 카르복사미드 화합물을 사용하는 임상용의 고지질혈증의 예방 및 치료에 유용한 약제를 기대할 수 있다.

[표 1]

트리톤 WR-1339의 투여후 총 혈청 콜레스테롤에 대한 저하효과

시험 화합물 번호	트리톤 WR-1339 투여후		시험 화합물 번호	트리톤 WR-1339 투여후	
	24시간	48시간		24시간	48시간
1.	51.6	67.9	13.	33.7	64.4
2.	42.5	69.4	14.	29.3	49.4
3.	11.0	16.9	15.	9.8	22.6
4.	26.4	56.3	16.	64.0	75.1
5.	17.4	49.6	17.	27.8	64.4
6.	49.1	58.9	18.	32.7	37.5
7.	38.0	50.0	19.	60.6	63.6
8.	52.2	63.6	20.	27.0	55.1
9.	11.7	42.3	21.	15.9	52.3
10.	0	16.1	22.	6.9	29.0
11.	13.5	32.6	23.	17.3	32.5
12.	36.9	-	콜리노피브레이트 참고 혼합물	9.8	1.9

[표 2]

트리톤 WR-1339의 투여후 총 혈청 콜레스테롤에 대한 저하효과

시험 화합물 번호	트리톤 WR-1339 투여후		시험 화합물 번호	트리톤 WR-1339 투여후	
	24시간	48시간		24시간	48시간
1.	85.3	95.9	13.	73.9	95.4
2.	69.3	94.5	14.	46.0	-
3.	43.4	27.6	15.	23.0	55.8
4.	61.4	89.1	16.	94.1	95.3
5.	32.8	85.4	17.	56.8	94.1
6.	73.8	90.8	18.	54.4	74.9
7.	64.9	75.3	19.	90.5	94.7
8.	86.8	92.5	20.	57.3	90.5
9.	11.3	68.4	21.	47.9	89.1
10.	26.9	68.7	22.	38.6	28.1
11.	0	56.8	23.	25.5	27.6
12.	60.4	83.9	콜리노피브레이트 참고 혼합물	13.6	1.1

[(B) 약리적 시험 -2]

[콜레스테롤 합성 경로에서의 억제효과 측정시험]

각 하나씩의 시험 화합물을 쥐 간 마이크로솜 분획(0.2mg의 단백질 함유) 및 가용성 분획(2mg의 단백질)에 가한 다음, 혼합물의 부피를 0.1M-인산 칼륨 완충액(pH 7.4)을 가하여 100마이크로 리터로 조정한다. 상기 혼합물을 37°C에서 10분 동안 저장한다.

저장후, 1mM APT, 10mM 글루코오스-1-포스페이트, 6mM 글루타티온, 6mM MgCl₂, 40마이크로몰 CoA, 0.25mM NAD, 0.25mM NADP 및 1mM[1-¹⁴C]아세트산 나트륨(3.0mCi/mM)을 함유하는 용액 200마이크로리터로 가하여 반응을 출발시킨다.

전체 혼합물을 37°C에서 90분 동안 저장한 후, 1mM의 15% KOH(95% 에탄올 용액)을 가하여 반응을 종료시키고, 이어서 여기에 2mg의 콜레스테롤을 가하고, 75°C에서 1시간동안 비누화시키고, 석유 에

테르로 콜레스테롤을 추출하고, 추출물을 농축건조시킨다. 얻어진 잔류물에 아세톤-디에틸에테르(1 : 1)의 혼합물 2.5ml 및 1% 디기토닌(50% 에탄올 용액) 2.5ml를 가한 다음, 상기 용액을 빙수를 사용하는 냉각 조건에서 1시간동안 방치하여 콜레스테롤을 침전시킨다. 침전물을 아세톤, 아세톤-디에틸에테르(1 : 1)의 혼합물 및 디에틸에테르 차례로 세척하고, 이어서, 액체 신틸레이션 계수기를 사용하여 잔류물의 방사활성을 측정한다.

각각의 시험 화합물을 사용하지 않는다는 것을 제외하고는 시험군에서 전술된 바와 유사한 방법으로 대조시험을 수행한다.

각각의 시험 화합물로 성취된 콜레스테롤의 생합성 경로의 억제효과는 대조군의 방사활성을 기초로 하여 다음의 식으로부터 억제율(%)로 계산된다 :

$$\text{억제율}(\%) = \frac{c-d}{c} \times 100$$

(식중에서, [c]는 대조군의 방사활성이며, [d]는 시험군의 방사활성이다)

결과는 표 3 및 4에 나타낸다. 표 3은 식중 X=0인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물의 억제율을 나타내며, 표 4는 식중 X=S인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물의 억제율을 나타낸다.

[표 3]

콜레스테롤 생합성에 대한 억제 효과			
시험 화합물 번호	콜레스테롤 생합성의 억제율	시험 화합물 번호	콜레스테롤 생합성의 억제율
	(10 ⁻⁴ M)		(10 ⁻⁴ M)
24.	21.6	41.	84.2
25.	20.1	42.	86.7
26.	67.4	43.	23.8
22.	32.2	44.	46.2
1.	56.6	45.	76.9
27.	36.2	46.	59.1
28.	22.1	2.	88.0
29.	35.8	47.	67.2
11.	67.4	48.	63.7
30.	28.9	10.	75.6
31.	65.4	49.	75.2
7.	65.8	50.	78.2
32.	36.4	51.	70.4
33.	89.6	4.	95.2
34.	85.2	3	87.1
35.	39.2	52.	65.6
36.	61.1	53.	59.0
37.	82.8	54.	69.7
38.	85.2	55.	57.1
39.	74.6	56.	23.6
40.	91.6	57.	41.9
58.	58.4	61.	58.3
59.	55.1	62.	80.2
60.	24.9	63.	58.9

[표 4]

시험 화합물 번호	콜레스테롤 생합성의 억제율	시험 화합물 번호	콜레스테롤 생합성의 억제율
	(10 ⁻⁴ M)		(10 ⁻⁴ M)
67.	32.5	69.	85.3
68.	75.2		

[(C) 약리적 시험 -3]

[아실 CoA : 콜레스테롤 아실트랜스페라제(ACAT)의 효소 활성의 억제효과 측정시험]

50마이크로리터의 각각 하나씩의 시험 화합물을 그의 부피가 0.15M-인산 칼륨 완충액(pH 7.4)을 가하여 150마이크로리터로 조정된 쥐 간 마이크로솜 분획(0.4mg의 단백질 함유)에 가한 다음, 혼합물을 37℃에서 10분동안 저장한다. 저장후, 18nM[1-¹⁴C]올레오일 CoA(10mCi/mM) 및 0.6mg BSA(우혈청 알부민)을 함유하는 1.15M-인산 칼륨 완충액(pH 7.4) 50마이크로리터를 37℃에서 2분 동안 가하여 반응을 출발시킨다. 1ml의 에탄올을 가하여 반응을 종료시키고, 이어서 4ml의 n-헥산을 가하여 진탕하고, n-헥산층(상층)을 질소기체기류 하에서 3ml이 부피로 농축하며, 수득된 콜레스테릴 올레이트를 실리카겔 박막 크로마토그래피[전개용매=석유 에테르 : 디에틸에테르(95 : 5)]로 분리하고, 액체 신타레이션 계수기를 사용하여 방사활성을 측정한다.

시험 화합물을 사용하지 않는다는 것을 제외하고는 시험군에서 전술된 것과 유사한 방법으로 대조시험을 수행한다.

각각의 시험 화합물에 의하여 성취된 아실 CoA : 콜레스테롤 아실트랜스페라제(ACAT)의 효소 활성의 억제 효과는 대조군의 방사활성에 기준하여 다음의 식으로부터 억제율(%)로 계산된다.

$$\text{억제율}(\%) = \frac{[e] - [f]}{[e]}$$

(식중에서, [e]는 대조군의 방사활성이고, [f]는 시험군의 방사활성이다)

결과는 표 5 및 6에 나타낸다. 표 5는 식중 X=0인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물의 억제율을 나타내고, 표 6은 X=S인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물의 억제율을 나타낸다.

[표 5]

ACAT에 대한 억제 효과

시험 화합물 번호	ACAT에 대한 억제 효과	시험 화합물 번호	ACAT에 대한 억제 효과
	(10 ⁻⁴ M)		(10 ⁻⁴ M)
64.	37.6	65.	87.7
26.	88.9	41.	84.0
6.	71.1	2.	91.4
1.	79.2	10.	69.4
27.	39.5	50.	84.8
5.	76.7	4.	96.2
29.	73.9	3.	88.7
11.	83.3	52.	60.5
31.	87.7	58.	56.6
7.	33.7	63.	88.9
32.	20.1	66.	26.0
36.	63.1		

[표 6]

ACAT에 대한 억제효과

시험 화합물 번호	ACAT에 대한 억제효과
	10 ⁻⁴ M
79.	39.4

[(D) 약리적 시험 -4]

[쥐의 스트렙토조토신-유도 당뇨병에 대한 혈청지질 저하 효과 측정 시험]

시험 동물로서 생후 7주의 위스타-종 숫쥐를 사용한다. 하나의 시험군은 여섯마리의 쥐로 이루어진다. 100밀리그램/kg의 스트렙토조토신을 시험쥐의 꼬리 정맥에 투여하고, 스트렙토조신 투여화합물 4일째에 0.5% -CMC-Na 수용액 중에 현탁시킨 각각의 시험 화합물 25mg/kg을 쥐에 경구적으로 투여한다. 대조군의 여섯마리의 쥐 각각에도 시험에서와 같은 방법으로 스트렙토조신을 투여하고, 또한 시험 화합물을 함유하지 않는 0.5% CMC-Na 수용액을 경구적으로 투여한다.

각각의 시험 화합물 투여후 4시간에 혈액 시료를 각 시험쥐로부터 채취하고, 트리글리세라이드 G-시험와꼬(와꼬 퓨어 케미칼사 제조)의 시험 시액을 사용하여 혈청 트리글리세라이드를 측정한다.

[표 7]

시험 화합물 번호	혈청 트리글리세라이드 (mg/dl)
8	471
클리노피브레이트 (참고 화합물)	2.067

표 7에 나타난 데이터로부터 알 수 있는 바와같이, 본 발명에 따른 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물은 참고 화합물로 나타난 것과 비교할때 뛰어난 혈청 지질 저하 효과를 갖는다.

[(E) 약리적 시험 -5]

[급성 독성 시험]

본 발명에 따른 약학 조성물 중에 함유된 활성 성분인 일반식(1)로 표시되는 각각의 카르복사미드 화합물을 5% CMC-Na 수용액 중에 현탁시키고, 생후 7주의 위스타-종 숫쥐(한 시험군은 6마리로 이루어져 있다)에 경구적으로 투여하여 각각의 카르복사미드 화합물의 급성 독성을 관찰한다.

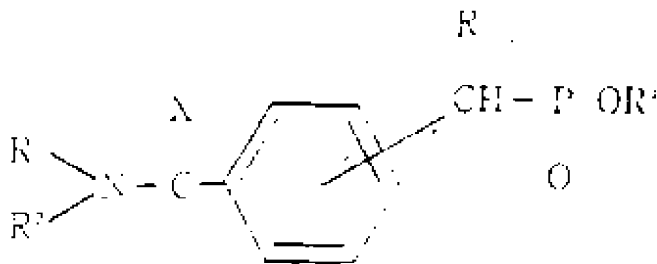
예를들어, 표 1에 나타난 시험 화합물 번호 2 2g/kg을 사용하여 행한 시험에서 치사된 경우를 전혀 볼수 없다. 따라서, 시험 화합물 번호 2의 LD₅₀ 값은 2g/kg 보다 더 높은 것으로 여겨진다.

그러므로, 본 발명에 따른 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물은 매우 안전한 화합물이라 할 수 있다.

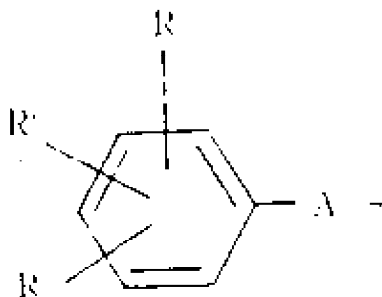
(57) 청구의 범위

청구항 1

활성 성분으로 하기 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물을 함유하는 고지질혈증 치료용의 약학 조성물.



식중에서, R¹ 및 R² 각각은 수소원자, C₁₋₁₅ 알킬기, C₃₋₈ 시클로알킬기, 디페닐 C₁₋₆ 알킬기 또는 하기의 기 :

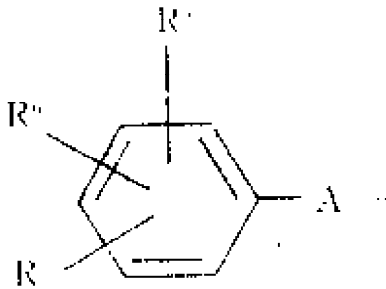


(식중에서, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 각각은 수소원자, 할로겐원자, 니트로기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알콕시카르보닐기, C₁₋₆ 알킬기, 할로겐-치환된 C₁₋₆ 알킬기, 시아노기, 카르복실기 또는 히드록시기이고 ; A는 C₁₋₄ 알킬렌기이며, l은 0 또는 1이다)이고 ; 더욱이, R¹ 및 R²는 결합되어 있는 질소원자와 함께, 추가의 질소원자 또는 산소원자와 함께 또는 이것 없이, 헤테로시클릭기를 형성하며, 상기 헤테로시클릭기는 비치환되어 있거나, 또는 C₁₋₆ 알킬기, 페닐 C₁₋₆ 알킬기, 페닐기, 또는 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 할로겐원자 및 할로겐-치환된 C₁₋₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 가지는 치

환된 페닐기로 치환되어 있으며 ; R^3 는 수소원자, C_{1-15} 알킬기 또는 페닐 C_{1-6} 알킬기이고 ; R^4 는 C_{1-6} 알킬기 또는 페닐기이며, X는 산소 또는 황원자이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 식중에서, R^1 및 R^2 각각이 수소원자, C_{1-6} 알킬기, C_{3-8} 시클로알킬기 또는 하기식의 기 :



(식중에서, R^5 , R^6 및 R^7 각각은 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 할로겐-치환된 C_{1-6} 알킬기, 시아노기 또는 니트로기이며, A는 C_{1-4} 알킬렌기이고, ℓ 은 0 또는 1이다)이며 ; R^3 는 수소원자이고 ; R^4 는 C_{1-6} 알킬기인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성 성분임을 특징으로 하는 고지질혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 식중에서, R^1 및 R^2 각각이 수소원자, C_{1-6} 알킬기, 또는 하기식의 기 : (식중에서, R^5 , R^6 및 R^7 각각이 수소원자, 할로겐원자, C_{1-6} 알킬기, 할로겐-치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 시아노기이며 ; A는 C_{1-4} 알킬렌기이고 ; ℓ 은 0 또는 1이다)이며 ; R^3 는 수소원자이고 ; R^4 는 C_{1-6} 알킬기인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성 성분임을 특징으로 하는 고지질혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 식중에서 R^1 이 수소원자인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성성분임을 특징으로 하는 고지질혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 식중에서 R^1 이 비치환된 페닐 $-C_{1-6}$ 알킬기 또는 페닐고리상의 치환기(들)로서 할로겐원자(들)를 가지는 치환된 페닐 $-C_{1-6}$ 알킬기인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성 성분임을 특징으로 하는 고지질혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 식중에서, R^1 이 C_{1-6} 알킬기인 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성 성분임을 특징으로 하는 고지질혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성성분임을 특징으로 하는 고지질혈증 치료용 약학 조성물 : 4-디에톡시포스피닐메틸-N-페닐벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-브로모페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-요오도페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-플루오로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-트리플루오로메틸페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-시아노페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(3,4-디클로로페닐)-벤즈아미드, 및 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-벤즈아미드.

청구항 8

제5항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성성분임을 특징으로 하는 고지질혈증 치료용 약학 조성물 : 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(4-클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로페닐)-N-(4-클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(4-트리플루오로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(3,4-디클로로페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로벤질)-N-(3,4-디클로로페닐)-벤즈아미드, 및 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(4-클로로-3-메틸페닐)-벤즈아미드.

청구항 9

제6항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성성분임을 특징으로 하는 고지혈증 치료용 약학 조성물 : 4-디에톡시포스피닐메틸-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드, 및 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로페닐)-N-메틸-벤즈아미드.

청구항 10

제2항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 일반식(1)로 표시되는 카르복사미드 화합물이 활성성분임을 특징으로 하는 고지질혈증 치료용 약학 조성물 : 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-메틸페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-니트로페닐)-벤즈아미드, 4-디아소프로폭시포스피닐메틸-N-(2-페닐에틸)-벤즈아미드, 4-디에톡시포스피닐메틸-N-(4-클로로페닐)-N-시클로펜틸벤즈아미드, 및 4-디에톡시포스피닐메틸-N-벤질-N-(4-니트로페닐)벤즈아미드.