



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0008440
(43) 공개일자 2008년01월23일

- (51) Int. Cl.
A61K 31/16 (2006.01) A61K 31/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7000175(분할)
(22) 출원일자 2008년01월03일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2005-7017449
원출원일자 2005년09월16일
심사청구일자 2006년01월17일
번역문제출일자 2008년01월03일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/003585
국제출원일자 2004년03월17일
(87) 국제공개번호 WO 2004/082593
국제공개일자 2004년09월30일
(30) 우선권주장
60/455,293 2003년03월17일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
니뽀 다바코 산교 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 미나토구 도라노몽 2-2-1
(72) 발명자
스나미 마사키
일본 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1-1 센트럴
파마슈티컬리서치 인스티튜트 니뽀 다바코 산교
가부시키키가이샤 나이
세리가노 다카노리
일본 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1-1 센트럴
파마슈티컬리서치 인스티튜트 니뽀 다바코 산교
가부시키키가이샤 나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

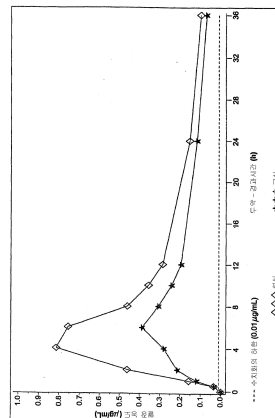
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) CETP 억제제의 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제를 함유하는 약제학적 조성물을 제공하며, 이것은 향상된 생체이용률을 나타낸다. 본 발명은 또한 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물의 투여를 포함하는 심혈관 장애 치료 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

60/460,521	2003년04월04일	미국(US)
60/477,202	2003년06월10일	미국(US)
60/493,649	2003년08월08일	미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제 및 크로스포비돈을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제의 대부분이 결정체인 약제학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 실질적으로 결정체인 약제학적 조성물.

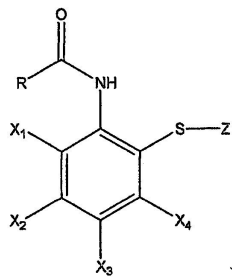
청구항 4

제 1 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 결정체인 약제학적 조성물.

청구항 5

실질적으로 결정체 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제를 함유하며, 상기 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 하기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 프로드러그 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 수화물, 또는 용매화물인 약제학적 조성물:

[화학식 I]



(식 중 R은 치환 또는 비치환 C₆₋₁₀ 시클로알킬기 또는 치환 또는 비치환 C₆₋₈ 시클로알케닐기를 표시하고;

각 X₁, X₂, X₃, 및 X₄는 동일 또는 상이할 수 있고, 수소 원자; 할로겐 원자; C₁₋₄ 알킬기; 할로-C₁₋₄ 알킬기; C₁₋₄ 알콕시기; 시아노기; 니트로기; 아실기; 또는 아릴기를 표시하고;

Z는 수소 원자; -YR₁ (여기서 Y는 -CO- 또는 -CS- 를 표시하고, R₁은 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기; C₁₋₄ 알콕시기; C₁₋₄ 알킬티오기; 치환 또는 비치환 아미노기; 치환 또는 비치환 우레이도기; 치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬기; 치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기; 치환 또는 비치환 아릴기; 치환 또는 비치환 아르알킬기; 치환 또는 비치환 아릴알케닐기; 치환 또는 비치환 아릴티오기; 1-3개의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 치환 또는 비치환 5- 또는 6-원 헤테로시클릭기; 또는 치환 또는 비치환 5- 또는 6-원 헤테로아릴알킬기를 표시함); 또는 -SR₂ (여기서 R₂ 는 치환 또는 비치환 C₁₋₄ 알킬기 또는 치환 또는 비치환 아릴기를 표시함)를 표시함).

청구항 6

제 5 항에 있어서, 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제가 결정체인 조성물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제의 중량비가 약 2:1 내지 약 9:1인 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 수-불용성 농도-증가 첨가제가 크로스포비돈인 조성물.

청구항 9

제 5 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 프로드러그 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물인 조성물:

N-(2-메르캅토펜)-1-이소펜틸시클로헥산카르복사미드;

N-(2-메르캅토펜)-1-메틸시클로헥산카르복사미드;

N-(2-메르캅토펜)-1-이소펜틸시클로펜탄카르복사미드;

N-(2-메르캅토펜)-1-이소프로필시클로헥산카르복사미드;

N-(4,5-디클로로-2-메르캅토펜)-1-이소펜틸시클로헥산카르복사미드;

N-(4,5-디클로로-2-메르캅토펜)-1-이소펜틸시클로펜탄카르복사미드;

N-(2-메르캅토-5-메틸페닐)-1-이소펜틸시클로헥산카르복사미드;

N-(2-메르캅토-4-메틸페닐)-1-이소펜틸시클로헥산카르복사미드;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 티오아세테이트;

S-[2-(1-메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-아세틸아미노-3-페닐티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 3-피리딘티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 클로로티오아세테이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 메톡시티오아세테이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 페녹시티오아세테이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-메틸티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 4-클로로페녹시티오아세테이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 시클로프로판티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-아세틸아미노-4-카르바모일티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-히드록시-2-메틸티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로펜탄카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로펜탄카르보닐아미노)페닐] 티오아세테이트;

S-[4,5-디클로로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;

S-[4,5-디클로로-2-(1-이소펜틸시클로펜탄카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)-4-트리플루오로메틸페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;

O-메틸 S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 모노티오프로피오네이트;

S-[2-(1-메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] S-페닐 디티오프로피오네이트;

S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] N-페닐티오프로피오네이트;

S-[4,5-디클로로-2-(1-시클로프로필시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;

S-[4,5-디클로로-2-(1-펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;

S-[4,5-디클로로-2-(1-시클로프로필메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[4,5-디클로로-2-(1-시클로헥실메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[4,5-디클로로-2-(1-이소프로필시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[4,5-디클로로-2-(1-이소펜틸시클로헥탄카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[4,5-디클로로-2-(1-이소펜틸시클로부탄카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)-4-니트로페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[4-시아노-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[4-클로로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[5-클로로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[4-플루오로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[4,5-디플루오로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[5-플루오로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 N-(2-메르캅토펜)-1-에틸시클로헥산카르복사미드;
 N-(2-메르캅토펜)-1-프로필시클로헥산카르복사미드;
 N-(2-메르캅토펜)-1-부틸시클로헥산카르복사미드;
 N-(2-메르캅토펜)-1-이소부틸시클로헥산카르복사미드;
 S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 시클로헥산티오키아르복실레이트;
 S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 티오벤조에이트;
 S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 5-카르복시티오펜타노에이트;
 S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)-4-메틸페닐] 티오아세테이트;
 N-(2-메르캅토펜)-1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르복사미드;
 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트;
 S-[2-(1-이소부틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-메틸티오프로피오네이트;
 S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 1-아세틸피페리딘-4- 티오키아르복실레이트;
 S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 티오아세테이트;
 S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트;
 S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 메톡시티오아세테이트;
 S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 2-히드록시-2-메틸프로피오네이트;
 S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 4-클로로페녹시티오아세테이트;
 S-[2-(1-이소부틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 4-클로로페녹시티오아세테이트; 및
 S-[2-(1-이소부틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 1-아세틸피페리딘-4-티오키아르복실레이트.

청구항 10

제 5 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 생체내에서 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 티올을 형성하는 프로드러그인 조성물.

청구항 11

제 5 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아

미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트인 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 결정체인 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서, 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제의 중량비가 약 2:1 내지 약 9:1인 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 수-불용성 농도-증가 첨가제가 크로스포비돈인 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 함유하는 심혈관 장애의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 심혈관 장애가 죽상동맥경화, 말초혈관질환, 이상지질혈증, 고베타지질단백혈증, 저알파지질단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 가족성-고콜레스테롤혈증, 협심증, 허혈, 심허혈, 뇌졸중, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관성형 재발협착증, 고혈압, 및 당뇨, 비만 또는 내독소혈증의 혈관합병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 17

제 15 항에 있어서, 심혈관 장애가 심혈관질환, 관상심장질환, 관상동맥질환, 저알파지질단백혈증, 고베타지질단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화, 고혈압, 고중성지방혈증, 고지질단백혈증, 말초혈관질환, 협심증, 허혈, 및 심근경색증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 18

제 15 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 600 mg의 일일 용량으로 음식과 함께 투여되는 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트일 때, 포유동물의 혈류에서 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제, 또는 그의 활성형의 최대 농도가 처리전에 비해서 처리후 약 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 조성물.

청구항 19

제 15 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 900 mg의 일일 용량으로 음식과 함께 투여되는 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트일 때, 포유동물의 혈류에서 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제, 또는 그의 활성형의 최대 농도가 처리전에 비해서 처리후 약 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 조성물.

청구항 20

제 15 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 600 mg의 일일 용량으로 음식과 함께 투여되는 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트일 때, 포유동물의 혈류에서 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제, 또는 그의 활성형의 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 이 처리전에 비해서 처리후 약 3.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 이상인 조성물.

청구항 21

제 15 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 900 mg의 일일 용량으로 음식과 함께 투여되는 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트일 때, 포유동물의 혈류에서 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제, 또는 그의 활성형의 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 이 처리전

에 비해서 처리후 약 7.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상인 조성물.

청구항 22

제 15 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 600 mg의 일일 용량으로 음식과 함께 투여되는 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐 2-메틸프로판티오에이트일 때, 포유동물의 혈류에서 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 활성이 처리전 CETP 활성에 비해서 처리후 약 25% 이상 억제되는 조성물.

청구항 23

제 15 항에 있어서, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제가 900 mg의 일일 용량으로 음식과 함께 투여되는 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐 2-메틸프로판티오에이트일 때, 포유동물의 혈류에서 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 활성이 처리전 CETP 활성에 비해서 처리후 약 35% 이상 억제되는 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 CETP 억제제를 포함하는 심혈관 장애를 치료 또는 예방하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 총 콜레스테롤 및 저밀도 지질단백 (LDL) 콜레스테롤의 증가된 농도와 관련된 과지질성(hyperlipidemic) 상태는 관상심장질환, 및 죽상동맥경화에 특히 주요 위험 인자이다. 게다가, 수많은 연구가 낮은 혈장 농도의 고밀도 지질단백 (HDL) 콜레스테롤이 죽상동맥경화의 진행에 강력한 위험 인자이라는 것을 증명한다.
- <3> 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP)은 혈액에서, 다양한 지질단백사이에 콜레스테릴 에스테르 및 트리글리세라이드의 이동을 용이하게 하는 혈장 단백질이다. CETP에 의한 HDL로부터 LDL로 콜레스테릴 에스테르의 이동은 HDL 콜레스테롤을 감소시키고, LDL 콜레스테롤을 증가시키는 효과를 갖는다. CETP 억제제에 의한 CETP 활성의 억제는 혈장 HDL 콜레스테롤을 높이고, 혈장 LDL 콜레스테롤을 줄임으로써 플라즈마 HDL/LDL 비를 효과적으로 조절하는 것을 나타낸다.
- <4> 효과적이기 위해, CETP 억제제는 혈액내로 흡수되어야 한다. 효과적이기 위해, 상기 CETP 억제제를 정기적으로, 예컨대 매일 섭취해야 하기 때문에 CETP 억제제의 경구 투약이 바람직하다. CETP 억제제, 특히 높은 결합활성을 가지는 것들은, 일반적으로 소수성이고, 극저수용성이고, 통상적으로 투약될 때 낮은 경구 생체이용률을 갖는다. 상기 화합물은 일반적으로 높은 생체이용률을 성취하는 그런 경구 투여를 위해 제형화되기 어렵다고 증명되었다.
- <5> 국제 특허 출원 제 WO 02/11710 호에서 낮은 생체이용률의 문제를 인지하고, 비결정형으로 CETP 억제제의 고체 분산 및 사용 환경에서 CETP 억제제의 농도를 증가시키는 수용성 중합체를 함유하는 조성물을 제형화함으로써 상기 문제를 해결하기 위한 시도를 했다. 그러나, 다수의 CETP 억제제가 결정형이기 때문에, 결정성 CETP 억제제의 개선된 조성물에 대한 지속적인 요구가 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <6> 사용 환경에서 CETP 억제제의 생체이용률을 증가시키는 결정형의 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물에 대한 요구가 남아있다. 본 발명은 상기 약제학적 조성물 및 상기 약제학적 조성물을 사용하는 심혈관 장애의 치료 방법을 제공한다. 부가적인 발명의 특징 뿐 아니라, 본 발명의 상기 및 기타 이점은 여기에 제공되는 본 발명의 기재로부터 명백할 것이다.

과제 해결수단

<7> 발명의 개시

- <8> 본 발명은 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제, 예컨대 크로스포비돈을 함

유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

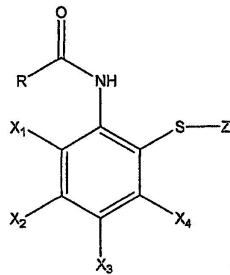
<9> 본 발명은 또한 본 발명에 의해 제공되는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 상기 치료를 필요로 하는 포유 동물에 투여하여 포유동물에서 심혈관 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<10> 본 발명은 하나 이상의 CETP 억제제 및 하나 이상의 수-불용성 농도-증가 첨가제의 조성물을 제공하고, 여기서 첨가제는, 첨가제의 부재시 CETP 억제제의 투여에 비해, CETP 억제제 또는 그의 활성형의 생체이용률을 바람직하게 증가시킨다.

<11> CETP 억제제는 CETP를 억제하거나, CETP를 억제하는 활성형을 형성하는 임의의 화합물을 의미한다. 임의의 적합한 CETP 억제제는, 예컨대 미국 특허 제 6,140,342 호, 제 6,140,343 호, 제 6,147,089 호, 제 6,147,090 호, 제 6,197,786 호, 및 제 6,426,365 호; 유럽 특허 출원 제 EP 796846 A1 호 및 제 EP 818448 A1 호; 및 국제 특허 출원 제 WO 98/04528 호, 제 WO 98/35937 호, 제 WO 99/14174 호, 제 WO 99/14204 호, 제 WO 99/14215 호, 제 WO 99/41237 호, 및 제 WO 02/11710호에 기재된 것들이 본 발명의 문맥에서 사용될 수 있다

<12> 바람직하게는, CETP 억제제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 프로드러그 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 수화물, 또는 용매화물이다.

<13> [화학식 I]



<14> 화학식 I에서, R은 치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 또는 치환 또는 비치환 C₅₋₈ 시클로알케닐기를 표시한다.

<15> 각 X₁, X₂, X₃, 및 X₄는 동일 또는 상이할 수 있고, 하나 이상의 하기를 표시한다: 수소 원자; 할로젠 원자; C₁₋₄ 알킬기; 할로-C₁₋₄ 알킬기; C₁₋₄ 알콕시기; 시아노기; 니트로기; 아실기; 또는 아릴기. Z는 수소 원자, -YR₁ (식 중 Y는 -CO- 또는 -CS-를 표시하고, R₁은 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기; C₁₋₄ 알콕시기; C₁₋₄ 알킬티오기; 치환 또는 비치환 아미노기; 치환 또는 비치환 우레이도기; 치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬기; 치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기; 치환 또는 비치환 아릴기; 치환 또는 비치환 아르알킬기; 치환 또는 비치환 아릴알케닐기; 치환 또는 비치환 아릴티오기; 1-3개의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 또는 치환 또는 비치환 5- 또는 6-원 시클릭기; 치환 또는 비치환 5- 또는 6-원 헤테로아릴알킬기를 표시함), 또는 -SR₂ (식 중 R₂는 치환 또는 비치환 C₁₋₄ 알킬기 또는 치환 또는 비치환 아릴기를 표시함)를 표시한다.

<16> 본 명세서에서 사용되는 용어 "직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기"는 선형 또는 분지형일 수 있는 1-10 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다. 이의 구체적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, tert-펜틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1-프로필부틸, 1,1-디메틸부틸, 1-이소부틸-3-메틸부틸, 1-에틸펜틸, 1-프로필펜틸, 1-이소부틸펜틸, 2-에틸펜틸, 2-이소프로필펜틸, 2-tert-부틸펜틸, 3-에틸펜틸, 3-이소프로필펜틸, 4-메틸펜틸, 1,4-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 1-에틸-4-메틸펜틸, 헥실, 1-에틸헥실, 1-프로필헥실, 2-에틸헥실, 2-이소프로필헥실, 2-tert-부틸헥실, 3-에틸헥실, 3-이소프로필헥실, 3-tert-부틸헥실, 4-에틸헥실, 5-메틸헥실, 헵틸, 1-에틸헵틸, 1-이소프로필헵틸, 2-에틸헵틸, 2-이소프로필헵틸, 3-프로필헵틸, 4-프로필헵틸, 5-에틸헵틸, 6-메틸헵틸, 옥틸, 1-에틸옥틸, 2-에틸옥틸, 노닐, 1-메틸노닐, 2-메틸노닐, 데실 등의 군을 포함한다. 1-8 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬기가 바람직하다.

<17> 본 명세서에서 사용되는 용어 "C₁₋₄ 저급 알킬기"는 1-4 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미하고, 구체적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등의 군을 포함한다.

<18> 용어 "직쇄 또는 분지형 C₂₋₁₀ 알케닐기"는 선형 또는 분지형일 수 있는, 하나 이상의 이중 결합이 있는 2-10 탄소 원자를 갖는 알케닐기를 의미한다. 이의 구체적인 예는 알릴, 비닐, 이소프로페닐, 1-프로페닐, 1-메틸-

2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 1-메틸-1-부테닐, 크로틸, 1-메틸-3-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1,3-디메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 1-메틸-2-펜테닐, 1-에틸-3-펜테닐, 4-펜테닐, 1,3-펜타디에닐, 2,4-펜타디에닐, 1-헥세닐, 1-메틸-2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 1-부틸-5-헥세닐, 1,3-헥사디에닐, 2,4-헥사디에닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 5-헵테닐, 6-헵테닐, 1,3-헵타디에닐, 2,4-헵타디에닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 4-옥테닐, 5-옥테닐, 6-옥테닐, 7-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 4-노네닐, 5-노네닐, 6-노네닐, 7-노네닐, 8-노네닐, 9-데세닐, 등의 군을 포함한다. 선형 또는 분지형일 수 있는, 2-8 탄소 원자를 갖는 알케닐기가 바람직하다.

<19> 용어 "할로젠 원자"는 불소, 염소, 및 브롬 원자를 의미한다.

<20> 용어 "할로-C₁₋₄ 알킬기"는 동일 또는 상이할 수 있는 1-3 할로젠으로 치환된 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알킬기를 의미한다. 이의 구체적인 예는 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 클로로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 펜타클로로에틸, 브로모프로필, 디클로로프로필, 트리플루오로부틸, 등의 군을 포함한다. 트리플루오로메틸 및 클로로에틸이 바람직하다.

<21> 용어 "C₁₋₄ 저급 알콕시기"는 상기 기술한 바와 같이 C₁₋₄ 저급 알킬기를 함유하는 알콕시기를 의미한다. 이의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 등의 군을 포함한다.

<22> 용어 "C₁₋₄ 저급 알킬티오기"는 상기 기술한 바와 같이 C₁₋₄ 저급 알킬기를 포함하는 알킬티오기를 의미한다. 이의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 이소부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 등의 군을 포함한다.

<23> 용어 "C₃₋₁₀ 시클로알킬기"는 단환 또는 다환일 수 있는, 3-10 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 의미한다. 이의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 옥타히드로인덴일, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 아다만틸, 등의 군을 포함한다. 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헵틸을 포함하는, 5-7 탄소 원자를 갖는 것들이 바람직하다.

<24> 용어 "C₅₋₈ 시클로알케닐기"는 고리상에 하나 이상의 이중 결합이 있는 5-8 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐기를 의미한다. 이의 예는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타디에닐, 시클로옥타디에닐, 등의 군을 포함한다. 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 및 시클로헵테닐을 포함하는, 5-7 탄소 원자를 갖는 것들이 바람직하다.

<25> 용어 "C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기"는 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬기로 치환된 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기를 의미한다. 이의 구체적인 예는 시클로프로필메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로헥실 시클로펜틸메틸, 디시클로헥실메틸, 1-시클로펜틸에틸, 1-시클로헥실에틸, 2-시클로프로필에틸, 2-시클로펜틸에틸, 2-시클로헥실에틸, 2-시클로헵틸에틸, 1-시클로헥실-1-메틸에틸, 1-시클로헥실프로필, 2-시클로펜틸프로필, 3-시클로부틸프로필, 3-시클로펜틸프로필, 3-시클로헥실프로필, 3-시클로헵틸프로필, 1-시클로프로필-1-메틸프로필, 1-시클로헥실-2-메틸프로필, 1-시클로펜틸부틸, 1-시클로헥실부틸, 3-시클로헥실부틸, 4-시클로프로필부틸, 4-시클로부틸부틸, 4-시클로펜틸부틸, 1-시클로헥실-1-메틸부틸, 1-시클로펜틸-2-에틸부틸, 1-시클로헥실-3-메틸부틸, 1-시클로펜틸펜틸, 1-시클로헥실펜틸, 1-시클로헥실메틸펜틸, 2-시클로헥실펜틸, 2-시클로헥실메틸펜틸, 3-시클로펜틸펜틸, 1-시클로헥실-4-메틸펜틸, 5-시클로펜틸펜틸, 1-시클로펜틸헥실, 1-시클로헥실헥실, 1-시클로펜틸메틸헥실, 2-시클로펜틸헥실, 2-시클로프로필에틸헥실, 3-시클로펜틸헥실, 1-시클로헥실헵틸, 1-시클로펜틸-1-메틸헵틸, 1-시클로헥실-1,6-디메틸헵틸, 1-시클로헵틸옥틸, 2-시클로펜틸옥틸, 3-시클로헥실옥틸, 2-시클로펜틸메틸옥틸, 1-시클로펜틸노닐, 1-시클로헥실노닐, 3-시클로프로필노닐, 1-시클로펜틸데실, 1-시클로헥실운데실, 1-시클로펜틸트리데실, 2-시클로헥실트리데실, 등의 군을 포함한다.

<26> "아릴기"는 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트릴, 비페닐, 등의 군을 포함한다. 페닐, 나프틸, 및 비페닐기가 바람직하다.

<27> "아르알킬기"는 상기 기술한 바와 같이 하나 이상의 아릴기로 치환된 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알킬기를 의미한다. 이의 예는 벤질, 벤즈히드릴, 트리틸, 페네틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 4-페닐부틸, 나프틸메틸, 2-나프틸에틸, 4-비페닐메틸, 3-(4-비페닐) 프로필, 등의 군을 포함한다.

- <28> "아릴알케닐기"는 상기 기술한 아릴기로 치환된 2-4 탄소 원자를 갖는 알케닐기를 의미한다. 이의 예는 2-페닐비닐, 3-페닐-2-프로페닐, 3-페닐-2-메틸-2-프로페닐, 4-페닐-3-부테닐, 2-(1-나프틸)비닐, 2-(2-나프틸)비닐, 2-(4-비페닐)비닐, 등의 군을 포함한다.
- <29> "아릴티오기"는 상기 기술한 아릴기를 포함하는 아릴티오기를 의미하고, 구체적으로 페닐티오, 나프틸티오, 등의 군을 포함한다.
- <30> "헤테로시클릭기"는 질소, 산소, 및 황 원자로부터 선택되는 하나 이상, 구체적으로 1-4, 바람직하게는 1-3, 헤테로 원자를 포함하는 5- 및 6-원 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 의미한다. 이의 구체적인 예는 방향족 헤테로시클릭 고리, 예컨대 티아트리아졸릴, 테트라졸릴, 디티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 테트라지닐, 트리아지닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리딜, 등의 군 및 비-방향족 헤테로시클릭 고리 예컨대 디옥소라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티에닐, 디티아디아지닐, 티아디아지닐, 모르폴리노, 모르폴리닐, 옥사지닐, 티아지닐, 피페라지닐, 피페리딜, 피페리디노, 피라닐, 티오피라닐, 등의 군을 포함한다. 바람직한 군은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리딜, 등을 포함하는 방향족 헤테로시클릭(헤테로아릴)기 및 피롤리디닐, 테트라히드로푸릴, 피페라지닐, 피페리딜, 피페리디노, 등의 군을 포함하는 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 비-방향족 헤테로시클릭기이다.
- <31> "헤테로아릴알킬기"는 상기 기술한 5- 또는 6-원 방향족 헤테로시클릭 (헤테로아릴)기로 치환된 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알킬기를 의미하고, 구체적으로 2-티에닐메틸, 2-푸릴메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 2-티에닐-2-에틸, 3-푸릴-1-에틸, 2-피리딜-3-프로필, 등의 군을 포함한다.
- <32> "아실기"는 구체적으로 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일, 아크틸로일, 프로피올로일, 메트아크틸로일, 크로토노일, 벤조일, 나프토일, 톨루오일, 히드로아트로포일, 아트로포일, 신나모일, 푸로일, 테노일, 니코티노일, 이소니코티노일, 글루콜로일, 락토일, 글리세로일, 트로포일, 벤질로일, 살리실로일, 안이소일, 바닐로일, 베라토로일, 피페로니로일, 프로토크아테코일, 갈로일, 시클로헥탄카르보닐, 시클로헥산카르보닐, 시클로헥탄카르보닐, 1-메틸 시클로헥산카르보닐, 1-이소펜틸시클로헥탄카르보닐, 1-이소펜틸 시클로헥산카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐티오카르보닐, 등의 군을 포함한다. 아세틸, tert-부톡시카르보닐, 벤조일, 1-메틸시클로헥산카르보닐, 1-이소펜틸시클로헥탄카르보닐, 1-이소펜틸시클로헥산카르보닐, 및 2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐티오카르보닐이 바람직하다.
- <33> *R, R₁, 등에 대해 기술되는 "치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬기", "치환 또는 비치환 C₅₋₈ 시클로알케닐기", 및 "치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기"의 용어 "치환 또는 비치환"은 동일 또는 상이할 수 있고, 임의의 위치가 임의의 제한 없이 자유롭게 치환될 수 있는 1-4 치환기로 치환될 수 있는 군을 의미한다. 상기 군의 구체적인 예는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기; 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₂₋₁₀ 알케닐기; 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬기; 상기 기술한 C₁₋₁₀ 시클로알케닐기; 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기; 상기 기술한 아릴기; 아미노기; C₁₋₄ 저급 알킬아미노기 예컨대 메틸아미노, 에틸아미노, 등의 군; 아실아미노기 예컨대 아세틸아미노, 프로피오닐아미노, 벤질아미노, 등의 군; 옥소기; 상기 기술한 아르알킬기; 상기 기술한 아릴알케닐기, 등이다.
- <34> 상기 치환기가 R에 대한 치환기로서 추천된다. 이 중에서, R₁에 대해 바람직한 것은 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기, 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬기, 상기 기술한 C₅₋₈ 시클로알케닐기, 상기 기술한 아릴기, 및 상기 기술한 아미노기이다.
- <35> R, R₁, 등에 관련해 기술된 "치환 또는 비치환 아릴기", "1-3개의 질소, 산소, 또는 황 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭기", "치환 또는 비치환 아르알킬기", "치환 또는 비치환 아릴알케닐기", "치환 또는 비치환 아릴티오기", 및 "치환 또는 비치환 5- 또는 6-원 헤테로아릴알킬기"의 용어 "치환 또는 비치환"은 동일 또는 상이할 수 있고, 임의의 위치가 특별한 제약 없이 자유롭게 치환될 수 있는 1-4, 바람직하게는 1-3, 치환기로 치환된 군을 의미한다. 상기 군의 예는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬기; 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₂₋₁₀ 알케닐기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지형 C₂₋₆ 알

케닐기; 상기 기술한 할로젠 원자; 니트로기; 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬기 또는 상기 기술한 아실기로 치환될 수 있는 상기 기술한 아미노기; 히드록시기; 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알콕시기; 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬티오기; 상기 기술한 할로- G_{-4} 저급 알킬기; 상기 기술한 아실기; 옥소기, 등을 포함한다.

<36> 상기 치환기가 주로 R_1 에 대한 치환기로서 추천된다. 이 중에서, R에 대해 바람직한 것은 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C_{1-6} 알킬기, 상기 기술한 할로젠 원자, 및 니트로기이다.

<37> R_1 등에 관련해 기술된 "치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬기"의 "치환 또는 비치환"은 동일 또는 상이할 수 있고, 임의의 위치가 특별한 제약 없이 자유롭게 치환될 수 있는 1-3 치환기로 치환될 수 있는 군을 의미한다. 상기 군의 예는 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알콕시기; 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬기; 아실 또는 히드록시기로 치환될 수 있는 상기 기술한 아미노기; 상기 기술한 저급 C_{1-4} 알킬티오기; 카르바모일기; 히드록시기; 상기 기술한 할로젠 원자; 아실기를 포함하는 상기 기술한 아실옥시기; 카르복실기; 상기 기술한 아실기; 치환될 수 있는 아릴기를 포함하는 상기 기술한 아릴옥시기; 등이다.

<38> R_2 등에 관련해 기술된 " C_{1-4} 저급 알킬기"의 "치환 또는 비치환"은 동일 또는 상이할 수 있고, 임의의 위치가 특별한 제약 없이 자유롭게 치환될 수 있는 1-3 치환기로 치환될 수 있는 군을 의미한다. 상기 군의 예는 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알콕시기; 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬기 또는 상기 기술한 아실기로 치환될 수 있는 상기 기술한 아미노기; 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬티오기; 카르바모일기; 히드록시기; 카르복실기; 상기 기술한 아실기; 상기 기술한 헤테로시클릭기 (특히 방향족 헤테로시클릭기 예컨대 티에닐 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 예컨대 테트라히드로푸릴); 등을 포함한다.

<39> R_1 에 관련해 기술된 "치환 또는 비치환 아미노기" 및 "치환 또는 비치환 우레이도기"의 용어 "치환 또는 비치환"은 동일 또는 상이할 수 있고, 임의의 위치가 특별한 제약 없이 자유롭게 치환될 수 있는 하나 이상, 바람직하게는 1-2, 치환기로 치환될 수 있는 군을 의미한다. 상기 군의 예는 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬기; 히드록시기; 상기 기술한 아실기; 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알콕시기로 치환될 수 있는 상기 기술한 아릴기; 등이다.

<40> 더욱 구체적으로, R에 대한 "직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬기"로 바람직한 것은 메틸, 에틸, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 헵틸, 1-프로필부틸, 및 1-이소부틸-3-메틸부틸이다.

<41> R로 언급되는 "직쇄 또는 분지형 C_{2-10} 알케닐기"는 바람직하게는 알릴, 비닐, 이소프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 1-메틸-1-부테닐, 크로틸, 1,3-디메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 및 1-메틸-2-펜테닐이다.

<42> R에 대해 "할로- C_{1-4} 저급 알킬기"는 C_{1-4} 저급 알킬기, 특히 바람직하게는 상기 기술한 할로젠 원자, 특히 바람직하게는 불소 및 염소로 치환된 메틸기를 의미하며, 트리플루오로메틸기가 바람직하다.

<43> R에 대해 "치환 또는 비치환 C_{3-10} 시클로알킬기"는, 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬기 (특히 바람직하게는 C_{1-8} 알킬기 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 2,2-디메틸프로필, 4-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 등), 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C_{2-10} 알케닐기 (특히 바람직하게는 C_{2-8} 알케닐기 예컨대 1-메틸비닐, 2-메틸비닐, 3-메틸-3-프로페닐, 등), 상기 기술한 C_{3-10} 시클로알킬기 (특히 바람직하게는 C_{3-7} 시클로알킬기 예컨대 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 등), 상기 기술한 C_{5-8} 시클로알케닐기 (특히 바람직하게는 C_{5-6} 시클로알케닐기 예컨대 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 등), 상기 기술한 C_{3-10} 시클로알킬 C_{1-10} 알킬기 (특히 바람직하게는 C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬기 예컨대 시클로프로필메틸, 2-시클로프로필에틸, 2-시클로펜틸에틸, 시클로헥실메틸, 2-시클로헥실에틸, 등), 상기 기술한 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐기), 옥소기, 상기 기술한 아르알킬기 (특히 바람직하게는 페닐 C_{1-4} 저급 알킬기 예컨대 벤질, 페네틸, 등), 및 상기 기술한 아릴알케닐기 (특히 바람직하게는 2-페닐비닐기)로부터 선택되는 1-4 치환기로 치환될 수 있는, C_{3-10} 시클로알킬기 (특히 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 옥타히

드로인데닐, 데카히드로나프틸, 아다만틸, 및 비시클로[2.2.1]헵틸)을 의미한다. 이의 바람직한 예는 2,2,3,3-테트라메틸시클로프로필, 1-이소펜틸시클로부틸, 1-이소프로필시클로펜틸, 1-이소부틸시클로펜틸, 1-이소펜틸시클로펜틸, 1-시클로헥실메틸시클로펜틸, 시클로헥실, 1-메틸시클로헥실, 1-에틸시클로헥실, 1-프로필시클로헥실, 1-이소프로필시클로헥실, 1-부틸시클로헥실, 1-이소부틸시클로헥실, 1-펜틸시클로헥실, 1-이소펜틸시클로헥실, 1-(2,2-디메틸프로필)시클로헥실, 1-(4-메틸펜틸)시클로헥실, 1-(2-에틸부틸)시클로헥실, 4-tert-부틸-1-이소펜틸시클로헥실, 1-시클로프로필시클로헥실, 1-비시클로헥실, 1-페닐시클로헥실, 1-시클로프로필메틸시클로헥실, 1-시클로헥실메틸시클로헥실, 1-(2-시클로프로필에틸)시클로헥실, 1-(2-시클로펜틸에틸)시클로헥실, 1-(2-시클로헥실에틸)시클로헥실, 4-메틸시클로헥실, 4-프로필시클로헥실, 4-이소프로필시클로헥실, 4-tert-부틸시클로헥실, 4-펜틸시클로헥실, 4-비시클로헥실, 1-이소펜틸시클로헵틸, 3a-옥타히드로인데닐, 4a-데카히드로나프틸, 1-아다만틸, 및 7,7-디메틸-1-(2-옥소)-비시클로[2.2.1]헵틸을 포함한다. 치환 위치는 구체적으로 한정되지 않지만, 특히 바람직하게는 위치 1이다. 상기 기술된 바와 같이 임의의 치환기가 사용될 수 있지만, 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기가 특히 바람직하다.

<44>

치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬기의 특히 바람직한 예는 1-치환된-C₃₋₁₀ 시클로알킬기이다. "1-치환된-C₃₋₁₀ 시클로알킬기"는, 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기 (특히 바람직하게는 C₁₋₈ 알킬기 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 2,2-디메틸프로필, 4-메틸펜틸, 또는 2-에틸부틸), 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₂₋₁₀ 알케닐기 (특히 바람직하게는 C₂₋₈ 알케닐기 예컨대 1-메틸비닐, 2-메틸비닐, 또는 3-메틸-3-프로페닐), 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬 (특히 바람직하게는 C₃₋₇ 시클로알킬기 예컨대 시클로프로필, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실), 상기 기술한 C₅₋₈ 시클로알케닐기 (특히 바람직하게는 C₅₋₆ 시클로알케닐기 예컨대 시클로펜테닐 또는 시클로헥세닐), 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기 (특히 바람직하게는 C₃₋₇ 시클로알킬 C₁₋₄ 저급 알킬기 예컨대 시클로프로필메틸, 2-시클로프로필에틸, 2-시클로펜틸에틸, 시클로헥실메틸, 또는 2-시클로헥실에틸), 상기 기술한 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐기), 상기 기술한 아르알킬기 (특히 바람직하게는 페닐 C₁₋₄ 저급 알킬기, 예를 들어 벤질 및 페네틸), 및 아릴알케닐기 (특히 바람직하게는 2-페닐비닐)로부터 선택되는 치환기로 위치 1에 치환되는, 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헵틸, 바람직하게는 C₅₋₇ 시클로알킬기, 특히 바람직하게는 시클로헥실기)를 의미한다.

1-치환된-C₃₋₁₀ 시클로알킬기의 바람직한 예는 1-이소펜틸시클로부틸, 1-이소프로필시클로펜틸, 1-이소부틸시클로펜틸, 1-이소펜틸 시클로펜틸, 1-시클로헥실메틸시클로펜틸, 1-메틸시클로헥실, 1-에틸시클로헥실, 1-프로필시클로헥실, 1-이소프로필시클로헥실, 1-부틸시클로헥실, 1-이소부틸시클로헥실, 1-펜틸시클로헥실, 1-이소펜틸시클로헥실, 1-(2,2-디메틸프로필)시클로헥실, 1-(4-메틸펜틸)시클로헥실, 1-(2-에틸부틸)시클로헥실, 1-시클로프로필시클로헥실, 1-비시클로헥실, 1-페닐시클로헥실, 1-시클로프로필메틸시클로헥실, 1-시클로헥실메틸시클로헥실, 1-(2-시클로프로필에틸)시클로헥실, 1-(2-시클로펜틸에틸)시클로헥실, 1-(2-시클로헥실에틸)시클로헥실, 및 1-이소펜틸시클로헵틸을 포함한다. 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기가 위치 1에 치환기로서 특히 바람직하다.

<45>

R에 대한 "치환 또는 비치환 C₅₋₈ 시클로알케닐기"에 대한 치환기는 상기 "치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬기"에 대한 것과 동일하다. 구체적으로, 그것은 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기 (특히 바람직하게는 C₁₋₈ 알킬기 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 2,2-디메틸프로필, 4-메틸펜틸, 등), 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₂₋₁₀ 알케닐기 (특히 바람직하게는 C₂₋₈ 알케닐기 예컨대 1-메틸비닐, 2-메틸비닐, 3-메틸-3-프로페닐, 등), 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (특히 바람직하게는 C₃₋₇ 시클로알킬기 예컨대 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 등), 상기 기술한 C₅₋₈ 시클로알케닐기 (특히 바람직하게는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 등과 같은 C₅₋₆ 시클로알케닐기), 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기 (특히 바람직하게는 C₃₋₇ 시클로알킬 C₁₋₄ 저급 알킬기 예컨대 시클로프로필 메틸, 2-시클로프로필에틸, 2-시클로펜틸에틸, 시클로헥실메틸, 2-시클로헥실에틸, 등), 상기 기술한 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐기), 옥소기, 상기 기술한 아르알킬기 (특히 바람직하게는 페닐 C₁₋₄ 저급 알킬기 예컨대 벤질, 페네틸, 등), 및 아릴알케닐기 (특히 바람직하게는 2-페닐비닐)로부터 선택되는 1-4 치환기를 가질 수 있는 시클로알케닐기 (특히 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐)를 의미한다. 시클로알케닐기의 바람직한 예는 1-이소프로필-2-시클로펜테닐, 1-이소프로필-3-시클로펜테닐, 1-이소부틸-2-시클로펜테닐, 1-이소부틸-3-시클로펜테닐, 1-이소펜틸-2-시클로펜테닐, 1-이소펜틸-

3-시클로펜테닐, 1-시클로헥실메틸-2-시클로펜테닐, 1-시클로헥실메틸-3-시클로펜테닐, 1-시클로헥세닐, 2-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 1-메틸-2-시클로헥세닐, 1-메틸-3-시클로헥세닐, 1-에틸-2-시클로헥세닐, 1-에틸-3-시클로헥세닐, 1-프로필-2-시클로헥세닐, 1-프로필-3-시클로헥세닐, 1-이소프로필-2-시클로헥세닐, 1-이소프로필-3-시클로헥세닐, 1-부틸-2-시클로헥세닐, 1-부틸-3-시클로헥세닐, 1-이소부틸-2-시클로헥세닐, 1-이소부틸-3-시클로헥세닐, 1-펜틸-2-시클로헥세닐, 1-펜틸-3-시클로헥세닐, 1-이소펜틸-2-시클로헥세닐, 1-이소펜틸-3-시클로헥세닐, 1-(2,2-디메틸프로필)-2-시클로헥세닐, 1-(2,2-디메틸프로필)-3-시클로헥세닐, 1-(4-메틸펜틸)-2-시클로헥세닐, 1-(4-메틸펜틸)-3-시클로헥세닐, 1-시클로프로필-2-시클로헥세닐, 1-시클로프로필-3-시클로헥세닐, 1-시클로헥실-2-시클로헥세닐, 1-시클로헥실-3-시클로헥세닐, 1-페닐-2-시클로헥세닐, 1-페닐-3-시클로헥세닐, 1-시클로프로필메틸-2-시클로헥세닐, 1-시클로프로필메틸-3-시클로헥세닐, 1-시클로헥실메틸-2-시클로헥세닐, 1-시클로헥실메틸-3-시클로헥세닐, 1-(2-시클로프로필에틸)-2-시클로헥세닐, 1-(2-시클로프로필에틸)-3-시클로헥세닐, 1-(2-시클로펜틸에틸)-2-시클로헥세닐, 1-(2-시클로펜틸에틸)-3-시클로헥세닐, 1-(2-시클로헥실메틸)-2-시클로헥세닐, 및 1-(2-시클로헥실메틸)-3-시클로헥세닐을 포함한다. 치환 위치상에 특정 제한은 없지만, 특히 바람직한 위치는 위치 1이다. 상기 치환기의 임의의 하나를 사용할 수 있지만, 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기 또는 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₄ 알킬기가 특히 바람직하다.

<46> 치환된 C₅₋₈ 시클로알케닐기의 특히 바람직한 예는 1-치환된-C₅₋₈ 시클로알케닐기이다. "1-치환된-C₅₋₈ 시클로알케닐기"는, 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기 (특히 바람직하게는 C₁₋₈ 알킬기 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 2,2-디메틸 프로필, 및 4-메틸펜틸), 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₂₋₁₀ 알케닐기 (특히 바람직하게는 C₂₋₈ 알케닐기 예컨대 1-메틸비닐, 2-메틸비닐, 또는 3-메틸-3-프로페닐), 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (특히 바람직하게는 C₃₋₇ 시클로알킬기 예컨대 시클로프로필, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실), 상기 기술한 C₅₋₈ 시클로알케닐기 (특히 바람직하게는 C₅₋₆ 시클로알케닐기 예컨대 시클로펜테닐 또는 시클로헥세닐), 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기 (특히 바람직하게는 C₃₋₇ 시클로알킬 C₁₋₄ 저급 알킬기 예컨대 시클로프로필메틸, 2-시클로프로필에틸, 2-시클로펜틸에틸, 시클로헥실메틸, 또는 2-시클로헥실메틸), 상기 기술한 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐기), 상기 기술한 아르알킬기 (특히 바람직하게는 페닐 C₁₋₄ 저급 알킬기 예컨대 벤질 또는 페네틸), 및 상기 기술한 아릴알케닐기 (특히 바람직하게는 2-페닐비닐기)로부터 선택되는 치환기로 위치 1에 치환되는 시클로알케닐기 (특히 바람직하게는 C₅₋₆ 시클로알케닐기 예컨대 시클로펜테닐 또는 시클로헥세닐)를 의미한다. 1-치환된-C₅₋₈ 시클로알케닐기의 바람직한 예는 1-이소프로필-2-시클로펜테닐, 1-이소프로필-3-시클로펜테닐, 1-이소부틸-2-시클로펜테닐, 1-이소부틸-3-시클로펜테닐, 1-이소펜틸-2-시클로펜테닐, 1-이소펜틸-3-시클로펜테닐, 1-시클로헥실메틸-2-시클로펜테닐, 1-시클로헥실메틸-3-시클로펜테닐, 1-메틸-2-시클로헥세닐, 1-메틸-3-시클로헥세닐, 1-에틸-2-시클로헥세닐, 1-에틸-3-시클로헥세닐, 1-프로필-2-시클로헥세닐, 1-프로필-3-시클로헥세닐, 1-이소프로필-2-시클로헥세닐, 1-이소프로필-3-시클로헥세닐, 1-부틸-2-시클로헥세닐, 1-부틸-3-시클로헥세닐, 1-이소부틸-2-시클로헥세닐, 1-이소부틸-3-시클로헥세닐, 1-펜틸-2-시클로헥세닐, 1-펜틸-3-시클로헥세닐, 1-이소펜틸-2-시클로헥세닐, 1-이소펜틸-3-시클로헥세닐, 1-(2,2-디메틸프로필)-2-시클로헥세닐, 1-(2,2-디메틸프로필)-3-시클로헥세닐, 1-(4-메틸펜틸)-2-시클로헥세닐, 1-(4-메틸펜틸)-3-시클로헥세닐, 1-시클로프로필-2-시클로헥세닐, 1-시클로프로필-3-시클로헥세닐, 1-시클로헥실-2-시클로헥세닐, 1-시클로헥실-3-시클로헥세닐, 1-페닐-2-시클로헥세닐, 1-페닐-3-시클로헥세닐, 1-시클로프로필메틸-2-시클로헥세닐, 1-시클로프로필메틸-3-시클로헥세닐, 1-시클로헥실메틸-2-시클로헥세닐, 1-시클로헥실메틸-3-시클로헥세닐, 1-(2-시클로프로필에틸)-2-시클로헥세닐, 1-(2-시클로프로필에틸)-3-시클로헥세닐, 1-(2-시클로펜틸에틸)-2-시클로헥세닐, 1-(2-시클로펜틸에틸)-3-시클로헥세닐, 1-(2-시클로헥실메틸)-2-시클로헥세닐, 및 1-(2-시클로헥실메틸)-3-시클로헥세닐을 포함한다. 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬기가 위치 1에 치환기로서 특히 바람직하다.

<47> R에 대한 "치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기"는 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기 (특히 바람직하게는 시클로헥실메틸, 1-시클로헥실메틸, 1-시클로헥실-1-메틸에틸, 1-시클로헥실-2-메틸프로필, 1-시클로헥실-3-메틸부틸, 1-시클로헥실헥실, 1-시클로헥실-4-메틸펜틸, 및 1-시클로헥실헵틸), 직쇄 또는 분지형이고, 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (특히 바람직하게는 C₃₋₇ 시클로알킬기 예컨대 시클로펜틸 또는 시클로헥실), 상기 기술한 C₅₋₈ 시클로알케닐기 (특히 바람직하게는 C₅₋₇ 시클로알케닐기 예컨대 시클로펜테닐 또는 시클로헥세닐), 및 상기 기술한 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐기)로부터 선택되는 1-4 치환기를 가질 수 있는 C₁₋₁₀ 알킬기를 의미한다.

치환 위치상에 특별한 제약은 없다. 상기 기술한 치환기는 직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬 부분에 위치할 수 있다. C_{3-10} 시클로알킬 C_{1-10} 알킬기의 바람직한 예는 시클로헥실메틸, 1-시클로헥실에틸, 시클로헥실시클로펜틸메틸, 디시클로헥실메틸, 1-시클로헥실-1-메틸에틸, 1-시클로헥실-2-메틸프로필, 1-시클로헥실-3-메틸부틸, 1-시클로헥실-4-메틸펜틸, 1-시클로헥실헥실, 및 1-시클로헥실헵틸을 포함한다.

<48> R에 대한 "치환 또는 비치환 아릴기"는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C_{1-6} 알킬기 (특히 바람직하게는 tert-부틸기), 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 및 니트로기로부터 선택된 1-4 치환기를 가질 수 있는 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐기)를 의미한다. 아릴기의 바람직한 예는 페닐, 2-클로로페닐, 4-니트로페닐, 및 3,5-디-tert-부틸페닐이다.

<49> R에 대한 "치환 또는 비치환 아르알킬"은 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 니트로기, 및 히드록시기로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 아르알킬기 (특히 바람직하게는 벤질, 벤즈히드릴, 및 트리틸)를 의미하고, 여기서 C_{1-4} 저급 알킬기는 직쇄 또는 분지형이다. 치환 위치상에 특별한 제약은 없다. 직쇄 또는 분지형 C_{1-4} 저급 알킬 부분은 치환될 수 있다. 아르알킬기의 바람직한 예는 벤질 및 트리틸이다.

<50> R에 대한 "1-3개의 질소, 산소 또는 황 원자를 갖는 치환 또는 비치환 5- 또는 6-원 헤테로시클릭기"는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C_{1-6} 알킬기 (특히 바람직하게는 tert-부틸기), 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 및 니트로기로부터 선택되는 1-4 치환기를 가질 수 있는 상기 기술한 헤테로시클릭기를 의미한다. 헤테로시클릭기는 바람직하게는 방향족 헤테로시클릭기, 특히 바람직하게는 푸릴, 티에닐, 및 피리딜이다.

<51> R_1 에 대한 "치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬기"는 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알콕시기 (특히 바람직하게는 메톡시기), 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸기)로 치환될 수 있는 아미노기, 상기 기술한 아실기 (특히 바람직하게는 아세틸기), 또는 히드록시기, 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬티오기 (특히 바람직하게는 메틸티오기), 카르바모일기, 히드록시기, 상기 기술한 아실기를 갖는 아실옥시기 (특히 바람직하게는 아세틸옥시기), 카르복실기, 아실기 (특히 바람직하게는 메톡시카르보닐기), 및 상기 기술한 치환 또는 비치환 아릴기를 갖는 아릴옥시기 (특히 바람직하게는 페녹시기 및 4-클로로페녹시기)로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬기를 의미한다.

알킬기의 바람직한 예는 메틸, 클로로메틸, 에틸, 이소프로필, 1-메틸-2-펜틸, 옥틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 아세틸아미노메틸, 1-아세틸 아미노에틸, 1-아세틸아미노-2-메틸프로필, 1-아세틸아미노-3-메틸부틸, 1-아세틸아미노-3-메틸티오프로필, 1-아세틸아미노-3-카르바모일프로필, 1-히드록시-1-메틸에틸, 1-아세틸옥시-1-메틸에틸, 4-카르복시부틸, 2-메톡시카르보닐에틸, 페녹시메틸, 및 4-클로로페녹시메틸을 포함한다.

<52> R_1 에 대한 " C_{1-4} 저급 알콕시기"는 바람직하게는 메톡시기 및 tert-부톡시기이다.

<53> R_1 에 대한 " C_{1-4} 저급 알킬티오기"는 바람직하게는 메틸티오기이다.

<54> R_1 에 대한 "치환 또는 비치환 아미노기"는 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬기 (특히 바람직하게는 에틸, 이소프로필, 및 tert-부틸), 상기 기술한 아실기 (특히 바람직하게는 아세틸 및 벤조일), 및 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알콕시기로 치환될 수 있는 상기 기술한 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐 및 4-메톡시페닐)로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 아미노기를 의미한다. 아미노기의 바람직한 예는 에틸아미노, 이소프로필아미노, tert-부틸아미노, 페닐아미노, 및 4-메톡시페닐아미노이다.

<55> R_1 에 대한 "치환 또는 비치환 우레이도기"는 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸 및 에틸), 상기 기술한 아실기 (특히 바람직하게는 아세틸 및 벤조일), 및 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알콕시기로 치환될 수 있는 상기 기술한 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐 및 4-메톡시페닐)로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 우레이도기를 의미하고, N,N'-디페닐우레이도기인 것이 바람직하다.

<56> R_1 에 대한 "치환 또는 비치환 C_{3-10} 시클로알킬기"는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C_{1-10} 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸, tert-부틸, 및 이소펜틸), 아미노기, 상기 기술한 C_{1-4} 저급 알킬 또는 아실기로 치환될 수 있는 아

미노기 (특히 바람직하게는 메틸아미노, 에틸아미노, 아세틸아미노, 및 벤질아미노)로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (특히 바람직하게는 시클로프로필 및 시클로헥실)를 의미한다. 시클로알킬기의 바람직한 예는 시클로프로필, 시클로헥실, 1-메틸시클로헥실, 1-이소펜틸시클로헥실, 1-아미노시클로헥실, 1-아세틸아미노시클로헥실, 및 4-tert-부틸시클로헥실이다.

<57> R₁에 대한 "치환 또는 비치환 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기"는 상기 기술한 C₃₋₁₀ 시클로알킬기 (특히 바람직하게는 시클로펜틸 및 시클로헥실), 상기 기술한 C₅₋₈ 시클로알케닐기 (특히 바람직하게는 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐), 및 상기 기술한 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐기)로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기를 의미하고, 여기서 C₁₋₁₀ 알킬 부분은 직쇄 또는 분지형이다. 치환 위치상에 특별한 제약은 없다. 직쇄 또는 분지형 C₁₋₁₀ 알킬 부분은 치환될 수 있다. 시클로헥실메틸기가 C₃₋₁₀ 시클로알킬 C₁₋₁₀ 알킬기로서 바람직하다.

<58> R₁에 대한 "치환 또는 비치환 아릴기"는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸 및 tert-부틸기), 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 니트로기, 히드록시기, 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알콕시기 (특히 바람직하게는 메톡시기), 및 상기 기술한 아실기 (특히 바람직하게는 2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐티오카르보닐기)로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 아릴기 (특히 바람직하게는 페닐 및 나프틸)를 의미한다. 아릴기의 바람직한 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,6-디메틸페닐, 2-메톡시페닐, 2-니트로페닐, 4-니트로페닐, 3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐, 및 4-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐티오카르보닐]페닐을 포함한다.

<59> R₁에 대한 "치환 또는 비치환 아르알킬기"는 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 니트로기, 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알킬기 또는 상기 기술한 아실기로 치환될 수 있는 아미노기 (특히 바람직하게는 아미노, 아세틸아미노, 피발로일아미노, 1-메틸시클로헥산카르보닐아미노, tert-부톡시카르보닐아미노, 및 벤조일아미노), 및 히드록시기로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 아르알킬기 (특히 바람직하게는 벤질, 페네틸, 3-페닐프로필, 나프틸메틸, 및 비페닐메틸)를 의미하고, 여기서 C₁₋₄ 저급 알킬기는 직쇄 또는 분지형이다. 치환 위치상에 특별한 제약은 없다. 직쇄 또는 분지형 C₁₋₄ 저급 알킬 부분은 치환될 수 있다. 아르알킬기의 바람직한 예는 벤질, 페네틸, 3-페닐프로필, 2-나프틸메틸, 4-비페닐메틸, 벤즈히드릴, 2-클로로페닐메틸, 3-클로로페닐메틸, 4-클로로페닐메틸, 2-니트로페닐메틸, 4-니트로페닐메틸, 2-피발로일아미노페닐메틸, 2-(1-메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐메틸, 2-tert-부톡시-카르보닐아미노페닐메틸, 3-아세틸아미노페닐메틸, 3-(1-메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐메틸, α-아미노벤질, α-아세틸아미노벤질, α-(1-메틸시클로헥산카르보닐아미노)벤질, α-벤조일아미노벤질, α-아미노페네틸, α-아세틸아미노페네틸, 및 1-아세틸아미노-2-(4-히드록시페닐) 에틸을 포함한다.

<60> R₁에 대한 "치환 또는 비치환 아릴알케닐기"는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₆ 저급 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸 및 tert-부틸), 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 니트로기, 및 히드록시기로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 아릴알케닐기 (특히 페닐비닐)를 의미하고, 2-페닐비닐기가 바람직하다.

<61> R₁에 대한 "치환 또는 비치환 아릴티오기"는 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 니트로기, 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알킬기 또는 상기 기술한 아실기로 치환될 수 있는 아미노기 (특히 바람직하게는 아미노, 아세틸아미노, 피발로일아미노, 1-메틸시클로헥산카르보닐아미노, 및 벤조일아미노), 히드록시기, 및 상기 기술한 할로-C₁₋₄ 저급 알킬기 (특히 바람직하게는 트리플루오로메틸기)로부터 선택되는 치환기를 가질 수 있는 아릴티오기 (특히 바람직하게는 페닐티오기)를 의미한다. 아릴티오기의 바람직한 예는 페닐티오, 2-피발로일아미노페닐티오, 2-(1-메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐티오, 및 2-(1-메틸 시클로헥산카르보닐아미노-4-트리플루오로메틸)페닐티오를 포함한다.

<62> R₁에 대한 "1-3개의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 치환 또는 비치환 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리"는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸기), 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소), 상기 기술한 아실기 (특히 바람직하게는 아세틸 및 벤조일), 및 옥소기로부터 선택되는 치환기를 가

질 수 있는 헤테로시클릭 고리기 (특히 바람직하게는 방향족 헤테로시클릭기 예컨대 피리디닐 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 예컨대 피페리디닐 또는 피롤리디닐)를 의미한다. 이의 바람직한 예는 3-피리디닐, 1-메틸-4-피페리디닐, 1-아세틸-4-피페리디닐, 5-옥소-2-피롤리디닐, 1-아세틸-2-피롤리디닐, 및 1-벤조일-2-피롤리디닐이다. 4-피페리디닐기 예컨대 1-메틸-4-피페리디닐 또는 1-아세틸-4-피페리디닐기가 특히 바람직하다.

<63> R₁에 대한 "치환 또는 비치환 5- 또는 6-원 헤테로아릴알킬기"는 상기 기술한 직쇄 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸기) 및 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소)로 치환될 수 있는 상기 기술한 헤테로아릴알킬기 (특히 바람직하게는 2-티에닐기)를 의미한다. 2-티에닐기가 바람직하다.

<64> R₂에 대한 "치환 또는 비치환 C₁₋₄ 저급 알킬기"는 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알콕시기 (특히 바람직하게는 메톡시기), 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알킬 또는 아실기로 치환될 수 있는 아미노기 (특히 바람직하게는 디메틸아미노기), 상기 기술한 C₁₋₄ 저급 알킬티오기 (특히 바람직하게는 메틸티오기), 카르바모일기, 히드록시기, 카르복실기, 상기 기술한 아실기 (특히 바람직하게는 메톡시카르보닐기), 및 상기 기술한 헤테로시클릭기 (특히 바람직하게는 방향족 헤테로시클릭기 예컨대 티에닐 또는 비-방향족 헤테로시클릭기 예컨대 테트라히드로푸릴)로부터 선택되는 1-3 치환기를 가질 수 있는 C₁₋₄ 저급 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸기)를 의미한다. 테트라히드로푸릴 메틸기가 바람직하다.

<65> R₂에 대한 "치환 또는 비치환 아릴기"는 R₁에 대한 것과 동일하다. 이의 바람직한 예는 페닐기, 할로젠화 페닐기, 아실아미노-치환된 페닐기, 등이다.

<66> X₁, X₂, X₃, 및 X₄에 대한 "할로젠 원자"는 불소, 염소, 브롬, 등을 포함하는 할로젠 원자를 의미하고, 불소 및 염소가 바람직하다.

<67> X₁, X₂, X₃, 및 X₄에 대한 "C₁₋₄ 저급 알킬기"는 바람직하게는 메틸기이다.

<68> X₁, X₂, X₃, 및 X₄에 대한 "할로-C₁₋₄ 저급 알킬기"는 상기 기술한 할로젠 원자 (특히 바람직하게는 불소 및 염소)로 치환되는 C₁₋₄ 저급 알킬기 (특히 바람직하게는 메틸기)를 의미한다. 트리플루오로메틸기가 바람직하다.

<69> X₁, X₂, X₃, 및 X₄에 대한 "C₁₋₄ 저급 알콕시기"는 바람직하게는 메톡시기이다.

<70> X₁, X₂, X₃, 및 X₄에 대한 "아실기"는 바람직하게는 벤조일기이다.

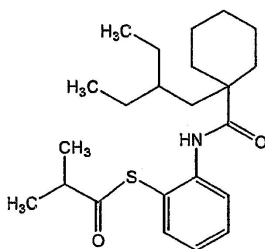
<71> X₁, X₂, X₃, 및 X₄에 대한 "아릴기"는 바람직하게는 페닐기이다.

<72> 바람직하게는, CETP 억제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 프로드러그 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물이다: N-(2-메르캅토펜)-1-이소펜틸시클로헥산카르복사미드; N-(2-메르캅토펜)-1-메틸시클로헥산카르복사미드; N-(2-메르캅토펜)-1-이소펜틸시클로펜탄카르복사미드; N-(2-메르캅토펜)-1-이소프로필시클로헥산카르복사미드; N-(4,5-디클로로-2-메르캅토펜)-1-이소펜틸시클로헥산카르복사미드; N-(4,5-디클로로-2-메르캅토펜)-1-이소펜틸시클로펜탄카르복사미드; N-(2-메르캅토-5-메틸페닐)-1-이소펜틸시클로헥산카르복사미드; N-(2-메르캅토-4-메틸페닐)-1-이소펜틸시클로헥산카르복사미드; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 티오아세테이트; S-[2-(1-메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-아세틸아미노-3-페닐티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 3-피리딘티오카르복실레이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 클로로티오아세테이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 메톡시티오아세테이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 페녹시티오아세테이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-메틸티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 4-클로로페녹시티오아세테이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 시클로프로판티오카르복실레이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-아세틸아미노-4-카르바모일티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-히드록시-2-메틸티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로펜탄카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸프로피오네이트; S-[2-(1-이

소펜틸시클로펜탄카르보닐아미노)페닐] 티오아세테이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-이소펜틸시클로펜탄카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)-4-트리플루오로메틸페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; 0-메틸 S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 모노티오키아보네이트; S-[2-(1-메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] S-페닐 디티오키아보네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] N-페닐티오키아보네이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-시클로프로필시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-시클로프로필메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-시클로헥실메틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-이소프로필시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-이소펜틸시클로헥탄카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4,5-디클로로-2-(1-이소펜틸시클로부탄카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)-4-니트로페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4-시아노-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4-클로로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[5-클로로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4-플루오로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[4,5-디플루오로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[5-플루오로-2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; N-(2-메르캅토펜) 1-에틸시클로헥산카르복사미드; N-(2-메르캅토펜) 1-프로필시클로헥산카르복사미드; N-(2-메르캅토펜) 1-부틸시클로헥산카르복사미드; N-(2-메르캅토펜) 1-이소부틸시클로헥산카르복사미드; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 시클로헥산티오키아보닐레이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 티오벤조에이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 5-카르복시티오펜타노에이트; S-[2-(1-이소펜틸시클로헥산카르보닐아미노)-4-메틸페닐] 티오아세테이트; N-(2-메르캅토펜) 1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르복사미드; S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트; S-[2-(1-이소부틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 2-메틸티오프로피오네이트; S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 1-아세틸피페리딘-4-티오키아보닐레이트; S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 티오아세테이트; S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 2,2-디메틸티오프로피오네이트; S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 메톡시티오아세테이트; S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 2-히드록시-2-메틸프로피오네이트; S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 4-클로로페녹시티오아세테이트; S-[2-(1-이소부틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 4-클로로페녹시티오아세테이트; 및 S-[2-(1-이소부틸시클로헥산카르보닐아미노)페닐] 1-아세틸피페리딘-4-티오키아보닐레이트.

<73> 가장 바람직하게는, CETP 억제제는 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트이다 (이것은 또한 프로판티오산, 2-메틸-, S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐]에스테르; S-[2-[1-(2-에틸부틸)시클로헥산카르보닐아미노]페닐] 2-메틸티오프로피오네이트, 또는 JTT-705라고 알려짐) (여기서 화합물 I으로 언급됨). 화합물 I은 하기 화학식을 갖는다.

<74> [화합물 I]



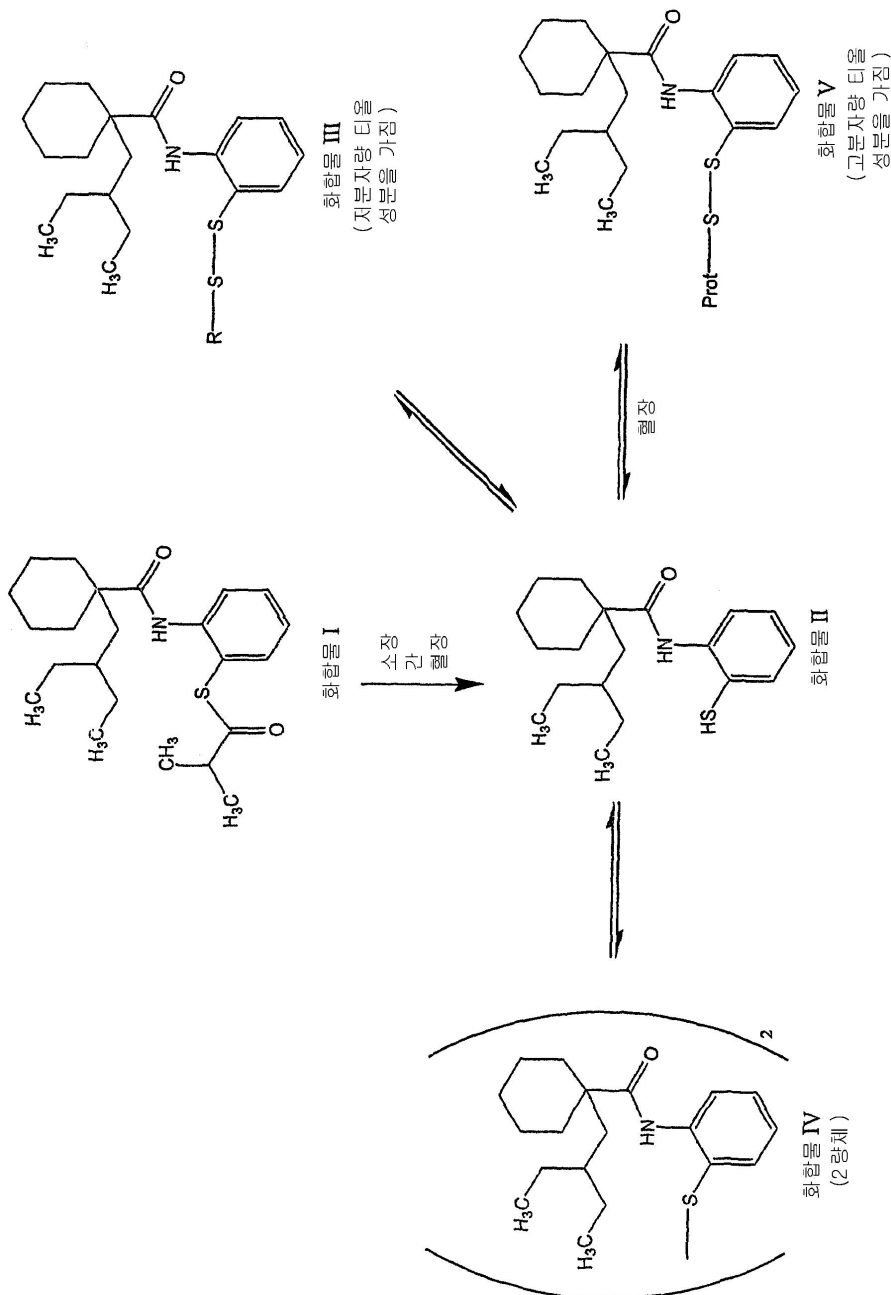
<75>

<76> S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트는 인간 (Grooth 등, *Circulation*, 105, 2159-2165 (2002)) 및 토끼 (Shinkai 등, *J. Med. Chem.*, 43, 3566-3572 (2000); Kobayashi 등, *Atherosclerosis*, 162, 131-135 (2002); 및 Okamoto 등, *Nature*, 406(13), 203-207 (2000))에서 CETP 활성의 억제제로 제시된다. S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트는 인간 (Grooth 등, 상기 논문) 및 토끼 (Shinkai 등, 상기 논문; Kobayashi 등, 상기 논문; Okamoto 등, 상기 논문)에서 혈장 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 것으로 제시된다. 게다가, S-[2-([1-(2-

틸부틸)시클로헥실]카르보닐]아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트는 인간 (Grooth 등, 상기 논문) 및 토끼 (Okamoto 등, 상기 논문)에서 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 것으로 제시된다. 게다가, S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐]아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트는 토끼에서 죽상동맥경화의 진행을 저지한다 (Okamoto 등, 상기 논문). S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐]아미노)페닐]2-메틸프로판티오에이트 뿐 아니라, 화합물의 제조 및 사용 방법이, 미국 특허 제 6,426,365 호에 기재된다.

<77>

임의의 특정한 이론에 구애됨이 없이, 환자의 체내에서 화합물 I은 혈장, 간, 및/또는 소장에서 가수분해되어 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐]아미노)페닐]티올 (여기서 화합물 II로 언급됨)을 형성한다고 가정된다. 저분자량 티올 성분 (즉, R-SH), 예컨대 시스테인 및 글루타티온, 및 고분자량 티올 성분 (즉, Prot-SH), 예컨대 펩타이드 및 단백질 (예, 효소 및 세포막)은, 산화 이황화결합 (S-S 결합)을 분자 사이 또는 분자 내에 포함하는 혼합된 이황화물로서 체내에 존재한다고 알려진다 (참조, 예, Shimada 등, *J. Chromatogr. B*, 659, 227 (1994)). 그러므로, 환자의 체내에서, 화합물 II는 저 또는 고분자량 티올과 결합하여 이황화물 또는 화합물 II의 2량체를 수득하는 것이라고 가정된다. 상기 형태는 화합물 II을 거쳐 상호간에 산화-환원 평형에 있으므로, 화합물 II 뿐 아니라, 상기 형태 모두는 배타적이 아닌 집합적으로, 화합물 I의 활성형으로 간주되고 이하에서 언급된다. 하기 도식은 상기 기술한 가설을 묘사한다.



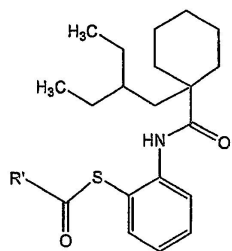
<78>

<79>

화합물 I의 투여가 본 발명의 특히 바람직한 구현인 동시에, 본 발명은 또한 화합물 I의 활성형을 산출할 다른

화합물, 즉, 화합물 I의 활성형의 다른 프로드러그의 투여를 계획한다. 상기 프로드러그는, 예를 들어, 상이한 메르캅토-보호기를 가지지만, 여전히 환자의 체내에서 (즉, 생체내에서) 화합물 I의 활성형 (예, 화합물 II)의 형성을 야기할 수 있는 화합물이 될 수 있다. 용어 "메르캅토-보호기"는 통상적으로 사용되는 메르캅토-보호기를 말한다 (예, Wolman, The Chemistry of the Thiol Group, D. Patai, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1974에 기재된 바와 같음). 생체내에서 분해될 수 있는 임의의 유기 잔기가 특별한 제한 없이 사용될 수 있다. 특히 적합한 메르캅토-보호기의 예는 미국 특허 제 6,426,365 호에 기재된다. 본 발명은 화합물 I의 활성형을 산출하도록 하기 화합물 I' (식 중 R'은 이소프로필기를 제외한 유기 잔기를 의미함)의 투여를 부가로 계획한다.

<80> [화합물 I']



<81>

<82> 게다가, 생체내에서 화합물 II와 평형 상태에 있다고 여겨지는 화합물 III, IV, 및 V (식 중 R은 유기 잔기를 의미하고, Prot는 펩타이드 또는 단백질을 의미함)은, 유사하게 환자에 직접 투여할 수 있다.

<83> CETP 억제제 (예, 화합물 I)는 임의의 적합한 형태 (예, 고체 또는 액체로, 결정체 또는 비결정형으로, 또는 이의 임의의 조합으로)가 될 수 있다. 바람직한 구현에서, CETP 억제제는 결정체 또는 비결정형으로 고체이다. 용어 "비결정"은 비-결정체 상태를 의미한다. CETP 억제제의 비결정 또는 결정체 상태에 적용되는 용어 "이의 조합"은 CETP 억제제의 비결정 및 결정형의 혼합물을 말한다. CETP 억제제의 대부분은 비결정 또는 결정형이 될 수 있다. 여기서 사용된 바와 같이, 용어 CETP 억제제의 "대부분"은 조성물에서 CETP 억제제의 50% 이상을 의미한다. 예를 들어, 조성물에서 CETP 억제제의 대부분은 결정형이 될 수 있다.

대안적으로, 조성물에서 CETP 억제제는 "실질적으로 비결정성" (즉, 결정형으로 CETP 억제제의 양이 약 10%를 초과하지 않음) 또는 "실질적으로 결정성" (즉, 비결정형으로 CETP 억제제의 양이 약 10%를 초과하지 않음) 일 수 있다. 바람직하게는, CETP 억제제는 약 50% 이상 (예, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 또는 실제로 약 100%) 결정체이다. 결정체 CETP 억제제의 양은 파우더 X-레이 회절, 주사전자현미경 (SEM) 분석, 시차주사열량계 (DSC), 또는 임의의 다른 표준 정량 측정에 의해서 측정할 수 있다.

<84> 상당한 수의 CETP 억제제는 저수용성, 낮은 생체이용률, 및/또는 수성 환경에서 사용시 그들의 농도를 바람직하게 증가시키도록 저속의 흡수를 갖는다. 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "생체이용률"은 일반적으로 활성 성분, 또는 그의 활성형이 약품으로부터 흡수되고, 작용 부위에서 이용 가능해지는 비율 및 범위를 의미한다.

미국 연방 규정집(U.S. Code of Federal Regulations), 표제 21, 320.1 권 (2001 ed.) 참조. 경구 투약형에 대해, 생체이용률은 활성 성분이 경구 투약형, 예, 정제로부터 방출되고, 활성형으로 전환되고 (활성 성분이 아직 활성형이 아니라면), 작용 부위로 이동하는, 예, 체순환내로 흡수되는 과정에 관한 것이다.

<85> 다수 CETP 억제제의 경구 전달은 CETP 억제제의 수용성이 극히 낮기때문에 (즉, CETP 억제제가 실질적으로 수-불용성임) 종종 어렵다. 용어 "극저수용성" 및 "실질적으로 수-불용성"은 CETP 억제제가 임의의 생리적으로 관련된 pH (예, pH 1-8) 및 약 22°C에서, 약 10 µg/mL 미만 (예, 약 5 µg/mL 미만, 약 2 µg/mL 미만, 약 1 µg/mL 미만, 약 0.5 µg/mL 미만, 약 0.1 µg/mL 미만, 약 50 ng/mL 미만, 약 20 ng/mL 미만, 또는 약 10 ng/mL 미만)의 최대 수용성을 갖는 것을 의미한다. 예를 들어, 물에서 화합물 I의 용해도는 약 0.0001 mg/mL 미만이다. 상기 저용해도는 CETP에 결합하는 종류의 특정 구조 특성의 직접적인 결과이고, 그러므로 CETP 억제제로서 작용한다. 상기 저용해도는 주로 CETP 억제제의 소수성 특성 때문이다.

<86> 그러므로, CETP 억제제의 소수성 및 불용성 특성은 경구 전달에 있어 특정한 문제점을 가진다. 특정 양의 약물의 경구 투약에 의해 혈액에서 치료 약물 수치를 획득하는 것은 일반적으로 위액에서 약물 농도의 큰 향상 및 야기되는 생체이용률의 큰 향상을 필요로 한다. 게다가, CETP 억제제는 매우 높은 용량-대-용해비를 가질 수 있다. 극저용해도는 약물이 통상적인 방법으로 경구로 투여될 때 종종 위장관의 액으로부터의 약물의 흡수를 나쁘게 또는 느리게 한다. 극저용해도 약물에 대해, 나쁜 흡수는 일반적으로 용량 (경구로 제공된

약물의 질량)이 증가될 수록 점진적으로 더욱 어려워진다.

- <87> CETP 억제제는 저융점으로 특징지워진다. CETP 억제제는 바람직하게는 약 150℃ 이하 (예, 약 140℃ 이하, 약 130℃ 이하, 약 120℃ 이하, 약 110℃ 이하, 약 100℃ 이하, 약 90℃ 이하, 약 80℃ 이하, 또는 약 70℃ 이하)의 융점을 갖는다. 예를 들어, 화합물 I은 약 63-65℃의 융점을 갖는다.
- <88> 하나 이상의 상기 특성의 결과로서, CETP 억제제는 전형적으로 매우 낮은 절대 생체이용률을 갖는다. 구체적으로, 그들의 비분산 상태에서 경구로 투약될 때 CETP 억제제의 절대 생체이용률은 약 10% 미만 (예, 약 9% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 또는 약 6% 미만) 및 더욱 종종 약 5% 미만 (예, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만)이다.
- <89> CETP 억제제와 관련된 매우 낮은 절대 생체이용률을 극복하기 위해, 본 발명은 CETP 억제제 및 하나 이상의 수-불용성 농도-증가 첨가제를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 유리하게, 수-불용성 농도-증가 첨가제의 내포는 CETP 억제제의 생체이용률을 극적으로 향상시킨다는 것을 발견했다.
- <90> 수-불용성 농도-증가 첨가제는 첨가제의 부재에서 CETP 억제제의 투여에 비해서 CETP 억제제의 생체이용률을 향상시키는 임의의 적합한 첨가제일 수 있다. 농도-증가 첨가제는 바람직하게는 중합체이다. "수-불용성" 첨가제는 임의의 생리적으로 관련된 pH (예, pH 1-8) 및 약 22℃에서, 첨가제가 약 10 µg/mL 미만의 최대 수용성을 갖는 것을 의미한다. "농도-증가 첨가제(들)"는 첨가제 (예, 중합체)가 농도-증가 첨가제의 부재시에 CETP 억제제의 투여에 비해서 CETP 억제제의 생체이용률을 향상시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 약제학적 조성물에서 첨가제의 존재는 바람직하게는 수성 환경에서 사용시 (예, 혈장, 특히 인간의) 첨가제의 부재에서 CETP 억제제의 투여와 비교했을 때 CETP 억제제 (또는 그의 활성형)의 농도를 향상시킨다. 그러므로, 첨가제는 "농도-증가 첨가제" 또는, 상기 첨가제가 중합체일 때, "농도-증가 중합체"로 간주될 수 있다.
- <91> CETP 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제를 함유하는 약제학적 조성물은, 약제학적 조성물의 사용 방법의 기재에서 추가로 논의된 바와 같이, 사용 환경에서 (전형적으로 혈장, 특히 인간의 혈장), CETP 억제제의 활성형 (예, 화합물 I의 활성형)의 명확한 최대 농도 및 시간 0부터 양 측정가능한 최종 농도 (0-t_z) 까지 및/또는 시간 0부터 무한 (0-∞) 까지 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)을 수득할 수 있다.
- <92> 약제학적 조성물에 존재하는 CETP 억제제의 양에 관련하여 수-불용성 농도-증가 첨가제의 양은 CETP 억제제 및 농도-증가 첨가제에 따른다. CETP 억제제 대 첨가제의 중량비는 약 1:100 내지 약 10:1 (예, 약 1:50, 약 1:25, 약 1:10, 약 1:5, 약 1:4; 약 1:3, 약 1:2, 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 또는 그의 범위) 일 수 있다. 바람직하게는, CETP 억제제 대 첨가제 중량비는 약 2:1 내지 약 9:1, 더욱 바람직하게는 약 2:1 내지 약 4:1이다. 최적 결과를 산출하는 CETP 억제제 대 첨가제 비는 CETP 억제제마다 다양하고, 생체밖에서 용해 시험 및/또는 생체내에서 생체이용률 시험에서 가장 잘 측정된다.
- <93> 특히 바람직한 수-불용성 농도-증가 첨가제는 크로스포비돈 (즉, 가교된 N-비닐-2-피롤리돈의 합성 동종중합체)이다. 크로스포비돈은 약제학적 조성물에서 임의의 적합한 양으로, 바람직하게는 CETP 억제제 (예, 화합물 I)의 중량에 대해 약 30% 내지 약 100% (예, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 그의 범위)의 범위내에서 존재할 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현에서, CETP 억제제 대 크로스포비돈의 중량비는 약 1:1 내지 약 3.3:1, 더욱 바람직하게는 약 2:1 내지 약 3:1이 될 수 있다. 약제학적 조성물에서 크로스포비돈의 양은 투약형 (예, 정제)의 붕괴 및 용해에 중요하다. 예를 들어, 약제학적 조성물이 CETP 억제제의 약 30 중량% 미만 (예, 약 25 중량% 미만, 약 20 중량% 미만, 약 15 중량% 미만, 약 10 중량% 미만, 또는 약 5 중량% 미만)을 포함할 때, 정제의 붕괴 시간이 지연되고, 수득된 CETP 억제제의 용해된 양이 감소한다. 붕괴 시간 및 수득된 용해량은 약제학적 조성물의 효능 수치에 영향을 끼치는, 위장관에서 흡수가능한 CETP 억제제의 양과 밀접하게 관계된다.
- <94> CETP 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제 (예, 크로스포비돈)을 함유하는 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 약리학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 임의로 다른 치료제 (예, 히드록시-메틸글루타릴 조효소 A 환원효소 억제제) 및/또는 성분을 함유할 수 있다. 예를 들어, CETP 억제제는 공지된 약리학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제, 증량제, 붕괴제, 안정제, 방부제, 완충제, 유화제, 방향제, 착색제, 감미제, 증점제, 풍미향상제, 가용화제, 및 다른 첨가제와 함께 사용할 수 있다. 상기 첨가제는 다른 성분과 융합할 수 있고, 그의 투여자에게 유독하지 않아야만 허용가능하다. 경구 투여를 위한 첨가제의 예는 옥수수전분, 락토오스, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 마이크로결정셀룰로스, 스테아르산, 포비돈, 제이인산칼슘, 전분 글리콜레이트 나트륨, 히드록시프로필 셀룰로스 (예, 저급 치환된 히드록시프

로필 셀룰로스), 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (예, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 2910), 및 라우릴 술페이트 나트륨을 포함한다.

<95> 약제학적 조성물은 바람직하게 혼합물의 형태로, 바람직하게는 고체 혼합물이고, 이것은 CETP 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제 뿐 아니라, 부가의 약리학적으로 허용가능한 첨가제를 기계적으로 혼합하여 제조한다. 조성물은 바람직하게는 실질적으로 균질하여, CETP 억제제가 조성물 전체에 가능한 한 균질하게 분산된다. 여기서 사용된 바와 같이, "실질적으로 균질한"은 조성물내 상대적으로 순수한 도메인으로 존재하는 CETP 억제제의 단편이 상대적으로 적은 것을 의미하는데, 예를 들어, CETP 억제제의 총량의 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 또는 약 5% 미만이다.

<96> 바람직한 고체 조성물은 하나 또는 다중 유리 전이 온도 (T_g)를 가질 수 있다. 한 구현에서, 고체 조성물은 조성물이 실질적으로 균질하다는 것을 나타내는 단일 유리 전이 온도를 갖는다. 여기서 사용된 바와 같이 T_g 는 유리 물질이, 점차적인 가열으로, 유리 상태에서 고무 상태로 상대적으로 빠른 (예, 약 10 내지 약 100 초) 물리적 변화를 겪는 특징적인 온도이다. 물질의 T_g 는 동역학적 분석기 (DMA), 팽창계, 유전체 분석기, 및 주사시차 열량계 (DSC)를 포함하는 여러 기술에 의해 측정될 수 있다. 각 기술에 의해 측정된 정확한 값은 다소 변경될 수 있으나, 주로 서로 10°C 내지 30°C 이내에서 떨어진다. 사용되는 기술과 관계없이, 조성물이 단일 T_g 를 나타낼 때, 이것은 조성물이 실질적으로 균질하다는 것을 나타낸다.

<97> 약제학적 조성물은 임의의 적합한 방법, 예컨대 제약 업계에 잘 공지된 상기 방법, 예를 들어, Gennaro 등, Remington's Pharmaceutical Sciences (18판, Mack Publishing Co., 1990), 특히 제 8 부: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture에 기재된 것과 같은 방법에 의해서 제조될 수 있다. 상기 방법은 CETP 억제제를 약제학적 조성물의 다른 성분과 화합을 수행하는 단계를 포함한다.

<98> CETP 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제를 함유하는 약제학적 조성물은 임의의 적합한 방법을 따라 제조할 수 있다. 바람직하게는, 제조 방법은 기계적 방법 예컨대 제분 및 압출 성형을 포함한다. 대안적으로는, 약제학적 조성물은 용융 방법, 예컨대 고온 용융, 용매 변형된 용융, 및 용해-응결 방법; 또는 용매 방법, 예컨대 비용매 침전, 분사 코팅, 및 분사-건조에 의해 제조할 수 있다.

<99> 약제학적 조성물은 예정된 시간에 걸쳐 CETP 억제제의 조절된 서방출, 또는 지속방출을 제공할 수 있다. 치료 화합물의 조절된 서방출, 또는 지속방출은 환자의 혈류에서 장기간 지속되는 CETP 억제제, 또는 그의 활성형의 농도를 제공할 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 코팅된 정제, 펠렛, 및 캡슐을 포함한다. 대안적으로는, 약제학적 조성물은 생리적 액에서 불용성이거나, 기계적, 화학적, 또는 효소 활성 때문에 약제학적 조성물이 분해된 후 치료 화합물이 방출되는 매질에서, 치료 화합물의 분산의 형태일 수 있다.

<100> 약제학적 조성물은 예를 들어, 각각 미리 결정된 양의 CETP 억제제를 포함하고 바람직하게는 삼키기 용이하게 코팅된 알약, 캡슐, 또는 정제의 형태일 수 있고, 파우더 또는 과립의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 CETP 억제제 및 여기 실시예에서 사용되고 기재되는 정제의 성분을 함유하는 정제의 형태이다. 경구 투여를 위해, 미세 파우더 또는 과립은 희석제, 분산제 및/또는 계면활성제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 건조 상태에서 캡슐 또는 사켓(sachet), 또는 결합제 및 운할제가 포함될 수 있는 정제로 존재할 수 있다. 성분 예컨대 감미제, 풍미제, 방부제 (예, 항균성 방부제), 현탁화제, 증점제, 및/또는 유화제가 또한 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 제형의 성분은 하나 이상의 기능을 담당할 수 있다.

<101> 경구 전달 방법은 종종 신체에 의한 화학적 및 물리적 장벽, 예컨대 위장관에서 변화하는 pH, 효소에 노출, 및 위장막의 불투과성에 의해 제한된다. 약제학적 조성물의 경구 투여는 또한 보조제의 공동-투여를 포함한다. 예를 들어, 비이온성 계면활성제 예컨대 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르 및 n-헥사데실 폴리옥시에틸렌 에테르는 인위적으로 장관벽의 투과성을 증가시키기 위해 함께 투여되거나 약제학적 조성물내에 혼입될 수 있다. 효소 억제제도 또한 함께 투여되거나, 약제학적 조성물내에 혼입될 수 있다.

<102> 약제학적 조성물은 임의의 적합한 방법으로 투여할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 음식과 함께 투여된다. 용어 "음식과 함께"는 일반적으로, CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물의 투여 전 약 1 시간부터 조성물의 투여 후 약 2 시간 사이의 기간 동안 소비된 음식을 갖는 상태를 의미하는 것으로 정의된다. 바람직하게는, 음식은 위에서 빠르게 분해되고 흡수되지 않는 충분한 부피 및 지방 함량을 갖는 고체 음식이다. 더욱 바람직하게는, 음식은 식사, 예컨대 아침 식사, 점심 식사, 또는 저녁 식사이다.

<103> 유리하게, 약제학적 조성물은 음식과 함께 하루의 임의의 시간에 투여된다. 음식은 조성물의 투여 전 약 1

시간부터 조성물의 투여 후 약 2 시간 동안 임의의 시간에 소비될 수 있다. 예를 들어, 음식은 조성물의 투여 전 약 1 시간, 약 45 분, 약 30 분, 약 15 분, 약 10 분, 또는 약 5 분의 기간내에 소비될 수 있다. 유사하게, 음식은 조성물의 투여 후 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 30 분, 약 45 분, 약 1 시간, 약 1.25 시간, 약 1.5 시간, 약 1.75 시간, 또는 약 2 시간내에 소비될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 환자에게 조성물의 투여는 음식의 소비 직후 (예 음식 소비 후 약 1 분 이내) 부터 음식 소비 후 약 1 시간까지이다. 이상적으로는, CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물을 실질적으로 음식의 소비와 동시에 투여한다. 음식과 함께 약제학적 조성물의 투여는 수성 환경에서 사용시 CETP 억제제의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

<104> 용어 "음식 없이" 또는 "금식"은 조성물의 투여 전 약 1 시간부터 조성물의 투여 후 약 2 시간내에 소비된 음식을 갖지 않은 상태를 의미하는 것으로 정의된다.

<105> 약제학적 조성물은 포유동물에서, 특히 인간 (즉, 남성 또는 여성 인간)에서 죽상동맥경화, 말초혈관질환, 이상지질혈증 (예, 고지혈증), 고베타지질단백혈증, 저알파지질단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 가족성-고콜레스테롤혈증, 협심증, 빈혈, 심장빈혈, 뇌졸중, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관성형 재발협착증, 고혈압, 심혈관질환, 관상심장질환, 관상동맥질환, 고지질단백혈증, 당뇨, 비만 또는 내독소혈증의 혈관합병증을 포함하는 심혈관 장애를 치료하고 예방하는데 사용될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

<106> 따라서, 본 발명은 포유동물에서 심혈관 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 이것은 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 포유동물 (바람직하게는 이를 필요로 하는 포유동물)에 투여하는 것을 포함하는 방법이다. 포유동물은 바람직하게는 인간 (즉, 남성 또는 여성 인간)이다. 인간은 임의의 인종 (예, 서양인 또는 동양인)일 수 있다. 심혈관 장애는 바람직하게는 포유동물에서 죽상동맥경화, 말초혈관질환, 이상지질혈증, 고베타지질단백혈증, 저알파지질단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 가족성-고콜레스테롤혈증, 협심증, 빈혈, 심장빈혈, 뇌졸중, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관성형 재발협착증, 고혈압, 및 당뇨, 비만 또는 내독소혈증의 혈관합병증으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 심혈관 장애는 심혈관질환, 관상심장질환, 관상동맥질환, 저알파지질단백혈증, 고베타지질단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽상동맥경화, 고혈압, 고중성지방혈증, 고지질단백혈증, 말초혈관질환, 협심증, 빈혈, 및 심근경색증으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

<107> CETP 억제제는 임의의 적합한 용량 (예, 치료학적 유효량을 달성하기 위해)으로 포유동물에 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자에 투여하기 위한 치료학적 유효량의 화합물 I의 적합한 용량은 하루에 약 100 mg 내지 약 1800 mg 사이가 될 것이다. 바람직한 용량은 바람직하게는 하루에 약 300 mg 내지 약 900 mg 이다. 바람직한 용량은 하루에 약 600 mg 이다. 약동학 매개변수 (예, 농도-시간 곡선하의 면적, 최대 농도, 등)는 물론, 포유동물 (예, 인간)에 투여되는 용량에 따라 다양할 것이다. 약동학 매개변수는 또한 부가요소, 예컨대 포유동물의 질량 및 유전적 성분에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 실시예 1-4에서 설명되는 바와 같이, 화합물 I의 생체이용률 (C_{max} , AUC_{0-t_z} , 및 $AUC_{0-\infty}$)에 의해 표시됨)은 동양인 (특히 일본인)에게 투여 후가 백인에게 투여 후에 비해 크다.

<108> 원한다면, CETP 억제제 (예, 화합물 I)의 유효 일일 용량은 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 분리해서 투여되는 2, 3, 4, 5, 6, 또는 이상의 부-용량으로, 임의로, 단위 투약형으로 투여할 수 있다. 각 상기 부-용량은 치료학적 유효량의 CETP 억제제 (예, 화합물 I)를 함유한다.

<109> 약제학적 조성물은, 포유동물, 특히 인간에 투여될 때, 바람직하게는 CETP 억제제의 활성형 (예, 화합물 I의 활성형)의 최대 관찰 혈장 농도 (C_{max}), CETP 억제제 (예, 화합물 I의 활성형)의 시간 0 부터 양 측정가능한 최후 농도 ($0-t_z$)까지 및/또는 시간 0 부터 무한 ($0-\infty$)까지 혈장 농도-시간 곡선하 면적 (AUC), 및/또는 CETP 활성의 감소 (약제학적 조성물의 투여 전 CETP 활성과 비교하여)에 의해 평가되는 바와 같은 특정 약동학 효과를 달성한다.

<110> CETP 억제제, 특히 화합물 I의 일일 용량 300 mg, 600 mg, 또는 900 mg으로, 음식과 함께 투여되는 약제학적 조성물은, 바람직하게는 하기 기술한 바와 같이 C_{max} , AUC_{0-t_z} , $AUC_{0-\infty}$, 및/또는 사용 환경에서 (예, 혈장, 특히 인간의) CETP 활성의 감소를 달성한다:

<111> C_{max} (300 mg 일일 용량): 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 이상 (예, 약 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.4 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.7 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.9 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.2 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.3 $\mu\text{g/mL}$

15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 또는 약 75% 이상 또는 그 이상).

<121> CETP 활성의 감소 (600 mg 일일 용량): 약제학적 조성물의 투여 전 CETP 활성에 비해서 약 25% 이상 (예, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 또는 약 85% 이상 또는 그 이상).

<122> CETP 활성의 감소 (900 mg 일일 용량): 약제학적 조성물의 투여 전 CETP 활성에 비해서 약 35% 이상 (예, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상 또는 그 이상).

<123> CETP 억제제, 특히 화합물 I의 일일 용량 300 mg, 600 mg, 또는 900 mg으로, 음식과 함께 투여되는 약제학적 조성물은, 바람직하게는 하기 기술한 바와 같이 C_{max} , AUC_{0-tz} , $AUC_{0-\infty}$, 및/또는 CETP 활성의 감소를 달성한다:

<124> C_{max} (300 mg 일일 용량): 약 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 이상 (예, 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.4 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.7 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.9 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.2 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.3 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 또는 약 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상).

<125> C_{max} (600 mg 일일 용량): 약 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 이상 (예, 약 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.4 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.7 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.9 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.2 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.3 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.6 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.7 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.8 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.9 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 또는 약 2 $\mu\text{g/mL}$ 이상).

<126> C_{max} (900 mg 일일 용량): 약 0.35 $\mu\text{g/mL}$ 이상 (예, 약 0.4 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.7 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 0.9 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.1 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.2 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.3 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.6 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.7 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.8 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 약 1.9 $\mu\text{g/mL}$ 이상, 또는 약 2 $\mu\text{g/mL}$ 이상).

<127> AUC_{0-tz} (300 mg 일일 용량): 약 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상 (예, 약 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 1.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 3.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 4 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 4.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 5.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 6.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 또는 약 7.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상).

<128> AUC_{0-tz} (600 mg 일일 용량): 약 1.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상 (예, 약 2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 3.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 4 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 4.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 5.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 6.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 7.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 8.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 9.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 또는 약 10 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상).

<129> $AUC_{(0-tz)}$ (900 mg 일일 용량): 약 5.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상 (예, 약 6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 6.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 7.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 8.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 9.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 10 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 10.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 11 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 11.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 12 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 12.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 13 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 13.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 14 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 14.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 15 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 15.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 16 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 16.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 17 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 또는 약 17.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상).

<130> $AUC_{0-\infty}$ (300 mg 일일 용량): 약 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상 (예, 약 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 0.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 1.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 3.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 4 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 4.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상).

이상, 약 $5.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $6.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 또는 약 $7.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상).

<131> $\text{AUC}_{0-\infty}$ (600 mg 일일 용량): 약 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상 (예, 약 $2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $2.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $4 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $4.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $5.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $6.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $7.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $8.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $9.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 또는 약 $10 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상).

<132> $\text{AUC}_{0-\infty}$ (900 mg 일일 용량): 약 $5.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상 (예, 약 $6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $6.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $7.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $8.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $9.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $10 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $10.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $11 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $11.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $12 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $12.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $13 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $13.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $14 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $14.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $15 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $15.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $16 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $16.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 약 $17 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상, 또는 약 $17.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상).

<133> CETP 활성의 감소 (300 mg 일일 용량): 약제학적 조성물의 투여 전 CETP 활성에 비해서 약 2.5% 이상 (예, 약 5% 이상, 약 7.5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상 또는 그 이상).

<134> CETP 활성의 감소 (600 mg 일일 용량): 약제학적 조성물의 투여 전 CETP 활성에 비해서 약 5% 이상 (예, 약 7.5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 또는 약 60% 이상 또는 그 이상).

<135> CETP 활성의 감소 (900 mg 일일 용량): 약제학적 조성물의 투여 전 CETP 활성에 비해서 약 12.5% 이상 (예, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 또는 약 75% 이상 또는 그 이상).

<136> 게다가, 본 발명의 약제학적 조성물은, 환자에 투여했을 때, 환자에서 바람직하게 하나 이상 (예, 2 또는 3)의 하기 상태를 야기한다: (a) 환자에서 치료전의 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 활성에 비해서 CETP 활성의 억제 (상기 기재된 바와 같이), (b) 환자에서 치료전의 고밀도 지질단백 콜레스테롤 (HDL-C) 수치에 비해서 HDL-C 수치의 증가, 및 (c) 환자에서 치료전의 총 콜레스테롤 대 HDL-C 수치 (TC/HDL-C)에 비해서 TC/HDL-C의 비의 감소. 용어 "치료전"은 환자에게 본 발명의 조성물의 활성 화합물의 투여 전 (바람직하게 직전에) 시간을 말한다. 치료전에 비해서 환자에서 각각의 전술된 상태에 대한 바람직한 변화 범위가 하기에 언급된다.

<137> HDL-C 수치는 당 업계에 공지된 표준 기술을 사용해서 측정한다. 바람직하게는, CETP 억제제, 특히 화합물 I의 300 mg의 투여 후 (예 4 주의 처리 후) HDL-C 수치는, 치료전의 HDL-C 수치에 비해서 약 10% 이상 증가한다 (예, 약 12.5% 이상, 약 15% 이상, 약 17.5% 이상, 약 20% 이상, 약 22.5% 이상, 약 25% 이상, 약 27.5% 이상, 약 30% 이상, 약 32.5% 이상, 약 35% 이상, 약 37.5% 이상, 약 40% 이상, 약 42.5% 이상, 약 45% 이상, 약 47.5% 이상, 또는 약 50% 이상).

<138> CETP 억제제, 특히 화합물 I의 600 mg의 투여 후 (예 4 주의 처리 후) HDL-C 수치는, 치료전의 HDL-C 수치에 비해서 약 15% 이상 증가한다 (예, 약 17.5% 이상, 약 20% 이상, 약 22.5% 이상, 약 25% 이상, 약 27.5% 이상, 약 30% 이상, 약 32.5% 이상, 약 35% 이상, 약 37.5% 이상, 약 40% 이상, 약 42.5% 이상, 약 45% 이상, 약 47.5% 이상, 약 50% 이상, 약 52.5% 이상, 또는 약 55% 이상).

<139> CETP 억제제, 특히 화합물 I의 900 mg의 투여 후 (예 4 주의 처리 후) HDL-C 수치는, 치료전의 HDL-C 수치에 비해서 약 20% 이상 증가한다 (예, 약 22.5% 이상, 약 25% 이상, 약 27.5% 이상, 약 30% 이상, 약 32.5% 이상, 약 35% 이상, 약 37.5% 이상, 약 40% 이상, 약 42.5% 이상, 약 45% 이상, 약 47.5% 이상, 약 50% 이상, 약 52.5% 이상, 약 55% 이상, 약 57.5% 이상, 또는 약 60% 이상).

<140> 총 콜레스테롤 (TC)은 당 업계에 공지된 표준 기술을 사용해서 측정한다. 바람직하게는 CETP 억제제, 특히 화합물 I의 300 mg의 투여 후 (예 4 주의 처리 후), TC/HDL-C 비율은, 치료전의 TC/HDL-C 비율에 비해서 약 5% 이상 감소한다 (예, 약 7.5% 이상, 약 10% 이상, 약 12.5% 이상, 약 15% 이상, 약 17.5% 이상, 약 20% 이상, 약 22.5% 이상, 약 25% 이상, 약 27.5% 이상, 약 30% 이상, 약 32.5% 이상, 또는 약 35% 이상).

<141> CETP 억제제, 특히 화합물 I의 600 mg의 투여 후 (예 4 주의 처리 후), TC/HDL-C 비율은, 처리전의 TC/HDL-C 비율에 비해서 약 10% 이상 감소한다 (예, 약 12.5% 이상, 약 15% 이상, 약 17.5% 이상, 약 20% 이상, 약 22.5% 이상, 약 25% 이상, 약 27.5% 이상, 약 30% 이상, 약 32.5% 이상, 약 35% 이상, 또는 약 37.5% 이상, 또는 약 40% 이상).

<142> CETP 억제제, 특히 화합물 I의 900 mg의 투여 후 (예 4 주의 처리 후), TC/HDL-C 비율은, 처리전의 TC/HDL-C 비율에 비해서 약 15% 이상 감소한다 (예, 약 17.5% 이상, 약 20% 이상, 약 22.5% 이상, 약 25% 이상, 약 27.5% 이상, 약 30% 이상, 약 32.5% 이상, 약 35% 이상, 또는 약 37.5% 이상, 약 40% 이상, 약 42.5% 이상, 또는 약 45% 이상).

<143> 게다가, 본 발명은 치료학적 유효량의 CETP 억제제 (예, 화합물 I) 및 수-불용성 농도-증가 첨가제를 함유하는 약제학적 조성물, 처방 정보, 및 용기를 포함하는 키트를 제공한다. 처방 정보는 본 발명의 방법에 따른 처방 정보 및/또는 기타 본원에서 논의된 처방 정보일 수 있다. 처방 정보는 바람직하게는 특히 CETP 억제제의 생체이용률을 향상시키기 위하여, 환자에게 음식과 함께 CETP 억제제 (예, 화합물 I)를 투여하는 것에 관한 조언을 포함한다.

효 과

<144> 본 발명은 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제 및 수-불용성 농도-증가 첨가제, 에킨대 크로스포비돈을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

<145> 본 발명은 또한 본 발명에 의해 제공되는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 상기 치료를 필요로 하는 포유 동물에 투여하여 포유동물에서 심혈관 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<146> 본 발명은 하나 이상의 CETP 억제제 및 하나 이상의 수-불용성 농도-증가 첨가제의 조성물을 제공하고, 여기서 첨가제는, 첨가제의 부재시 CETP 억제제의 투여에 비해, CETP 억제제 또는 그의 활성형의 생체이용률을 바람직하게 증가시킨다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<147> 실시예는 본 발명을 더욱 설명하며, 그러나 물론, 그것의 범위를 제한하는 임의의 방법으로 해석되어서는 안된다.

<148> 실시예 1

<149> 본 실시예는 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 투여될 때 CETP 억제제 (예, 화합물 I)의 흡수를 설명한다.

<150> 이 연구를 위해, 백인 남성 인간 피험자에 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg, 또는 1800 mg의 화합물 I, 또는 플라시보를 표준 아침 식사 후에 투여했다. 각 용량 수치로 투여되는 정제는 표 1에 언급된다.

표 1

각 용량 수치로 투여되는 정제		
용량 수치(mg)	환자 당 투여된 정제의 수	
	화합물 I	플라시보
100	1 x 100 mg	1 x 플라시보
300	1 x 300 mg	1 x 플라시보
600	2 x 300 mg	2 x 플라시보
900	3 x 300 mg	3 x 플라시보
1200	4 x 300 mg	4 x 플라시보
1500	5 x 300 mg	5 x 플라시보
1800	6 x 300 mg	6 x 플라시보

<152> 비코팅된 백색 정제는 표준 정제 과정을 사용하여 제조되었다. 100 mg 정제는 100 mg의 화합물 I, 결합제로서 6 mg의 히드록시프로필메틸 셀룰로스 2910, 희석제로서 175.1 mg의 마이크로결정 셀룰로스 및 116.8 mg의 락토오스, 윤활제로서 18 mg 탈크 및 1.2 mg의 마그네슘 스테아레이트, 및 붕괴제로서 39.9 mg의 크로스포비돈

및 90 mg의 저급 치환된 히드록시프로필 셀룰로스를 함유했다.

- <153> 300 mg 정제는 300 mg의 화합물 I, 결합제로서 18 mg의 히드록시프로필메틸 셀룰로스 2910, 윤활제로서 18 mg의 탈크 및 1.2 mg의 마그네슘 스테아레이트, 및 붕괴제로서 119.8 mg의 크로스포비돈 및 90 mg의 저급 치환된 히드록시프로필 셀룰로스를 함유했다.
- <154> 플라시보 정제는 희석제로서 175.1 mg의 마이크로결정체 셀룰로스 및 262.7 mg의 락토오스, 윤활제로서 18 mg의 탈크 및 1.2 mg의 마그네슘 스테아레이트, 및 붕괴제로서 90 mg의 저급 치환된 히드록시프로필 셀룰로스를 함유했다. 플라시보 정제는 화합물 I을 함유하는 정제의 외양과 비슷했다.
- <155> 치료는 서있는 채로 150 mL 물과 함께 경구 투여했다. 피험자는 연구 과정을 제외하고는, 약물 투여 후 2 시간 동안 눕지 못하게 했다.
- <156> 약물은 각 치료 기간에서 각 피험자에 대해 비슷한 시간에 투여되었다. 투약은 약 08:30 에 개시되었다. 모든 피험자는 투약 전 날 (Day -1) 22:00 부터 Day 1 일 아침 식사까지, 그리고 연구-후 방문 전 저녁 동안 다음날 실험실 안전 평가가 수행될 때까지 음식 및 음료를 금했다 (물은 제외). 물은 음료가 허용되지 않을 때, 투약-후 2 시간까지 기간을 제외하고, 연구 동안 임의의 시간에 소비될 수 있었다.
- <157> 피험자는 투약 전 약 45 분에 표준 아침 식사를 받았다. 식사는 15 분에 걸쳐 일정한 속도로 섭취되어, 식사를 투약 전 30 분에 마쳤다. 표준 아침 식사는 하기로 이루어졌다:
- <158> 200 mL 오렌지 주스
- <159> 2 패킷의 시리얼 (약 60 g)
- <160> 2 쪽의 통밀 토스트
- <161> 10 g 저지방 스프레드 (1 패킷)
- <162> 20 g 잼 (1 패킷)
- <163> 242 mL 충분한 유지방 우유 (약 250 g)
- <164> 총 에너지 함량: 711 Kcal
- <165> 총 지방 함량: 15.72 g (총 칼로리의 19.9%)
- <166> 총 단백질: 20.82 g (총 칼로리의 11.7%)
- <167> 약동학 분석을 위한 혈액 샘플은 투약 직전 및 투약 후 하기 시간에 채취되었다: 투약-후 1, 2, 4, 6, 7, 10, 12, 24, 및 36 시간.
- <168> 하기 약동학 매개변수는 상이한 용량 프로필에 대해 계산되었고, 하기로 정의된다:
- <169> t_{max} 화합물 I의 활성형의 최대 관찰 혈장 농도의 시간;
- <170> C_{max} 화합물 I의 활성형의 최대 관찰 혈장 농도;
- <171> $t_{1/2}$ 화합물 I의 활성형의 혈장 농도의 반감기;
- <172> AUC_{0-t_z} 화합물 I의 활성형의 시간 0 부터 양 측정가능한 최후 농도 ($0-t_z$)까지 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 (AUC); 및
- <173> $AUC_{0-\infty}$ 시간 0 부터 무한까지 ($0-\infty$) AUC
- <174> 약동학 매개변수는 분석에 의해 로그 변환되고, 피험자, 치료, 및 기간에 대한 효과에 알맞는 삼중분산분석 (ANOVA)으로부터 유도된 SAS® 최소 제곱법을 사용하여 평가했다. 치료 비교는 각 치료에 대한 매개변수 사이에 로그 SAS® 최소 제곱법 차이 및 95% 신뢰구간 (CI)을 계산하여 수행했다. 차이 및 차이의 CI는 보고 목적을 위해 역변환되었다.
- <175> 화합물 I의 활성형의 혈장 농도는 하기 분석에 의해 측정되었다. 혈장 샘플을 화합물 I로 치료한 환자로부터 단리했다. 혈장 샘플에 수산화나트륨 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)을 처리하여 혈장에서 화합물 I의 활성형을 티올형 (즉, 화합물 II)으로 전환하였다. 그 다음 혈장 샘플에 디티오프레이톨 (DTT)

(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)를 처리하여, 티올기의 산화를 방지하였다 (즉, 티올기를 환원 상태로 유지함). N-에틸말레이미드 (NEM) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)는 티올형 (즉, 화합물 II)을 안정화시키기 위해 첨가되었으며, NEM-부가물로의 유도체화반응으로 유리 술프히드릴기를 억제함에 의한 것으로 생각된다. 그 다음 샘플을 고성능액체크로마토그래피 (HPLC)를 사용해서 분석했다. 마지막으로, 혈장 샘플의 HPLC 분석 결과를 화합물 I의 활성형의 혈장 농도를 측정하기 위해 공지된 표준과 비교했다. 공지된 농도의 표준은, 화합물 I을 처리하지 않은 인간으로부터 단리된 인간 혈장을 제외하고는, 필수적으로 상기 기재된 바와 같이 제조했다. 상기 "공 혈장" 샘플을 공지된 양의 화합물 I과 조합했다.

화합물 I의 활성형의 혈장 약동학 매개변수, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$), AUC_{0-t_z} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$), $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$), $t_{1/2}$ (h), 및 $t_{\max}$ (h)에 대한 평균 시험 결과를 표 2에 요약했다.

표 2

S-[2-[[[1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐]아미노]페닐]
2-메틸프로판티오에이트의 활성형의 혈장 약동학 매개변수

매개변수	화합물 I의 용량						
	100 mg	300 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg	1800 mg
$AUC(0-t_z)^*$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	NA (NA)	0.735 (45.6)	4.08 (22.3)	7.71 (14.7)	18.5 (19.0)	22.4 (16.1)	30.4 (25.4)
$AUC(0-\infty)^*$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	NC (NC)	NA (NA)	4.61 (19.0)	8.74 (15.9)	21.1 (16.4)	24.7 (14.9)	34.9 (21.6)
$C_{\text{최대}}^*$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.024 (53.0)	0.161 (51.1)	0.485 (41.7)	0.869 (17.2)	2.06 (31.5)	2.68 (28.9)	3.45 (35.8)
$t_{\text{최대}}^{\dagger}$ (h)	3.00 (0.500- 6.00)	2.00 (2.00- 4.00)	3.00 (2.00- 6.00)	4.00 (2.00- 6.00)	5.00 (4.00- 6.00)	4.00 (4.00- 6.00)	5.00 (4.00- 6.00)
$C_{\text{최대}}^*$ (norm)	0.018 (51.8)	0.040 (62.2)	0.059 (40.4)	0.071 (17.1)	0.121 (32.1)	0.129 (25.4)	0.151 (37.3)
$AUC(0-t_z)^*$ (norm)	NA (NA)	0.186 (57.0)	0.500 (22.4)	0.631 (21.4)	1.09 (24.2)	1.08 (14.1)	1.34 (24.1)
$AUC(0-\infty)^*$ (norm)	NC (NC)	NA (NA)	0.566 (19.3)	0.715 (22.7)	1.24 (21.9)	1.19 (15.1)	1.53 (18.4)
$t_{1/2}^{\ddagger}$ (h)	NC (NC)	NA (NA)	11.8 (7.09- 17.2)	13.1 (10.8- 14.9)	12.8 (10.6- 16.4)	11.1 (8.84- 14.5)	12.4 (9.32- 20.3)

* = 기하 평균 (기하 변이 계수 %)

† = 중앙값 (최소-최대)

‡ = 조화 평균 (최소-최대)

NA = 적용 불가

NC = 계산 불가

norm = 용량 및 체중에 대한 표준화 (mg/kg)

표 2에서 데이터로 제시된 바와 같이, CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 음식과 함께 투여될 때, 300 mg의 용량으로 포유동물의 혈류에서 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 이상의 CETP 억제제, 또는 그의 활성형의 최대 관찰 혈장 농도 ($C_{\max}$)를 달성할 수 있다. 예를 들어, 300 mg의 화합물 I의 용량으로, $C_{\max}$ 는 약 0.16 $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

표 2에서 데이터는 또한 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 음식과 함께 투여될 때, 600 mg의 용량으로 포유동물의 혈류에서 약 0.35 $\mu\text{g/mL}$ 이상의 CETP 억제제, 또는 그의 활성형의 최대 관찰 혈장 농도 ($C_{\max}$), 및 약 3.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상의 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 ($AUC_{0-\infty}$)을 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 600 mg의 화합물 I의 용량에서, $C_{\max}$ 는 약 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 였고, $AUC_{0-\infty}$ 는 약 5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 였다.

게다가, 데이터는 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 음식과 함께 투여될 때, 900 mg의 용량으로 약

0.8 $\mu\text{g/mL}$ 이상의 최대 관찰 혈장 농도 (C_{max}) 및 약 7.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이상의 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 ($\text{AUC}_{0-\infty}$)을 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 900 mg의 화합물 I의 용량에서, C_{max} 는 약 0.9 $\mu\text{g/mL}$ 였고, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 는 약 9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 였다.

<187>

실시예 2

<188>

환자에서 CETP 억제제의 흡수에 대한 음식의 효과는 백인 남성 지원자에게 음식과 함께 그리고 음식 없이 경구로 투여된 900 mg의 화합물 I의 생체이용률을 비교하기 위해 계획된 연구에서 밝혀졌다.

<189>

본 연구를 위해 각각의 6명의 피험자는, 화합물 I을 각각의 2번 치료 기간에 한번은 음식과 함께 (표준 아침 식사 후) 그리고 한번은 금식상태에서, 900 mg의 용량 수치로 받았다. 각 치료 기간 사이에 최소 7 일이었다. 상기 치료 사이의 7 일의 간격은 피험자 내부에서 임의의 이월 효과를 제거하기에 적절하다고 간주되었다.

<190>

피험자는 각각 300 mg의 3개 정제의 투여에 의해 900 mg의 화합물 I을 받았다. 정제 제조 및 투여 과정은 하기 예외와 함께 실시예 1에 기재되었다.

<191>

*투약은 각 치료 기간에서 각 피험자에 대해 비슷한 시간에 투여되었다. 투약은 약 08:30 에 개시되었다. 모든 피험자는 투약 전 날 (Day -1) 22:00 부터 Day 1 일 아침 식사까지 (섭식 상태로 화합물 I을 받는 피험자에 대해 (즉, 음식과 함께)) 또는 Day 1 일 점심 식사 시간까지 (금식상태에서 화합물 I을 받는 피험자에 대해), 그리고 연구-후 방문 전 저녁 동안 다음날 실험실 안전 평가가 수행될 때까지 음식 및 음료를 금했다 (물은 제외). 물은 음료가 허용되지 않을 때, 투약-후 2 시간 까지 기간을 제외하고, 연구 동안 임의의 시간에 소비될 수 있었다.

<192>

피험자에게 섭식상태에서 화합물 I을 투여할 때, 피험자는 실시예 1에 기재된 바와 같이 투약 전 약 45 분에 표준 아침 식사를 받았다.

<193>

화합물 I의 활성형의 혈장 약동학 매개변수, $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$), AUC_{0-t_z} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$), C_{max} ($\mu\text{g/mL}$), $t_{1/2}$ (h), 및 t_{max} (h)에 대한 평균 시험 결과를 표 3에 요약했다.

표 3

S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐
2-메틸프로판티오에이트의 활성형의 혈장 약동학 매개변수

매개변수	치료 프로토콜		비 (섭식:금식)
	금식	섭식	
$\text{AUC}_{0-t_z}^*$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	6.21 (46.9)	10.2 (19.0)	1.65
$\text{AUC}_{0-\infty}^*$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	7.97 (46.7)	12.5 (17.4)	1.57
C_{max}^* ($\mu\text{g/mL}$)	0.423 (37.1)	0.955 (26.1)	2.26
$t_{\text{max}}^{\dagger}$ (h)	5.00 (2.00-6.00)	4.00 (2.00-6.00)	NA
$t_{1/2}^{\ddagger}$ (h)	16.5 (14.1-22.4)	15.4 (12.6-18.6)	0.935

<194>

<195>

* = 기하 평균 (기하 변이 계수 %)

<196>

† = 중앙값 (최소-최대)

<197>

NA = 적용 불가

<198>

‡ = 조화 평균 (최소-최대)

<199>

화합물 I의 활성형의 흡수는, 화합물 I의 투여 후 4 내지 5 시간 사이에 발생하는 최대 관찰 혈장 농도의 시간에 비해 상대적으로 느렸다. 표 3으로부터 명백한 바와 같이, 최대 관찰 혈장 농도의 시간은 음식과 함께 및 음식 없이 화합물 I의 투여 후가 유사했다. 게다가, 화합물 I의 활성형의 반감기는 음식과 함께 및 음식 없이 약물의 투여 후가 유사한 것으로 측정되었다.

<200> 그러나 몇몇의 약동학 매개변수는, 음식과 함께 화합물 I의 투여에 의해 영향을 받았다. 상기는 AUC_{0-t_z} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 를 포함하고, 이들은 금식상태에서 화합물 I의 투여와 비교하여 화합물 I이 음식과 함께 투여되었을 때, 각각 65%, 57%, 및 126% 증가했다. 상기 증가는 화합물 I의 활성형의 기하 평균 혈장 농도가 도 1에서 선형 플롯이고, 도 2에서 반대수(半對數)형 플롯인 경우, 눈이 띄게 현저하다.

<201> 화합물 I이 음식과 함께 투여되었을 때 약동학 매개변수에서 관찰된 증가는금식 상태하에서 약물의 투여와 비교했을 때 약물의 활성형의 생체이용률의 증가를 나타낸다.

<202> 그러므로, 본 실시예는 CETP 억제제가 음식 없이 투여되는 것에 비해 음식과 함께 투여될 때, CETP 억제제의 생체이용률의 증가를 야기하는 것을 나타낸다.

<203> 실시예 3

<204> 본 실시예는 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여했을 때 CETP 억제제 (예, 화합물 I)의 흡수를 더욱 설명한다.

<205> 일본인 남성 인간 피험자에게 표준 아침 식사 후에 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg, 또는 1800 mg의 화합물 I, 또는 플라시보를 투여했다. 투여, 용량, 및 샘플링 계획은 실시예 1에 기재된 것과 같은 정도였다. 정제는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

<206> 화합물 I의 활성형의 혈장 약동학 매개변수, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/mL$), C_{max} ($\mu g/mL$), 및 t_{max} (h) 뿐 아니라, $t_{1/2 \alpha}$ (h) 및 $t_{1/2 \beta}$ 에 대한 평균 시험 결과를 표 4에 요약했다. $t_{1/2 \alpha}$ 는 화합물 I의 활성형의 혈장 농도의 α -상에서 반감기를 의미하고, $t_{1/2 \beta}$ 는 화합물 I의 활성형의 혈장 농도의 β -상에서 반감기를 의미한다.

표 4

S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐
2-에틸프로판티오에이트의 활성형의 혈장 약동학 매개변수

매개변수	화합물 I의 용량						
	100 mg	300 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg	1800 mg
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/mL$)	0.120 ± 0.025 (1.0)	2.133 ± 0.846 (17.8)	10.458 ± 2.837 (87.2)	14.936 ± 5.113 (124.5)	24.197 ± 8.964 (201.6)	43.062 ± 14.923 (358.9)	40.057 ± 12.319 (333.8)
$C_{최대}$ ($\mu g/mL$)	0.038 ± 0.013 (1.0)	0.254 ± 0.080 (6.7)	1.029 ± 0.378 (27.1)	1.716 ± 0.521 (45.2)	2.957 ± 1.136 (77.8)	5.467 ± 2.227 (143.9)	5.115 ± 1.550 (134.6)
$t_{최대}$ (h)	2.3 ± 0.8	2.3 ± 0.8	4.3 ± 1.5	2.7 ± 1.0	4.0 ± 0.0	4.3 ± 0.8	2.7 ± 1.0
$t_{1/2 \alpha}$ (h)	-	2.3 ± 0.4	2.7 ± 0.6	3.1 ± 0.3	2.7 ± 0.4	2.8 ± 0.4	2.6 ± 0.5
$t_{1/2 \beta}$ (h)	-	13.7 ± 5.1	15.1 ± 2.1	15.7 ± 2.1	11.8 ± 3.7	12.2 ± 1.5	11.9 ± 1.9

<207> *표 4에서 데이터에 의해 설명되는 바와 같이, CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 음식과 함께 투여될 때, 300 mg의 용량으로 포유동물의 혈류에서 약 0.1 $\mu g/mL$ 이상의 CETP 억제제, 또는 그의 활성형의 최대 관찰 혈장 농도 (C_{max}) 및 약 0.5 $\mu g \cdot h/mL$ 이상의 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 ($AUC_{0-\infty}$)을 달성할 수 있다. 예를 들어, 300 mg의 화합물 I의 용량에서, C_{max} 는 약 0.2 $\mu g/mL$ 였고, $AUC_{0-\infty}$ 는 약 2 $\mu g \cdot h/mL$ 였다.

<209> 표 4에서 데이터는 또한 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 음식과 함께 투여될 때, 600 mg의 용량으로 포유동물의 혈류에서 약 0.35 $\mu g/mL$ 이상의 CETP 억제제, 또는 그의 활성형의 최대 관찰 혈장 농도 (C_{max}) 및 약 3.5 $\mu g \cdot h/mL$ 이상의 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 ($AUC_{0-\infty}$)을 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 600 mg의 화합물 I의 용량에서, C_{max} 는 약 1 $\mu g/mL$ 였고, $AUC_{0-\infty}$ 는 약 10 $\mu g \cdot h/mL$ 였다.

<210> 게다가, 데이터는 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 음식과 함께 투여될 때, 900 mg의 용량으로 약 0.8 $\mu g/mL$ 이상의 최대 관찰 혈장 농도 (C_{max}) 및 약 7.5 $\mu g \cdot h/mL$ 이상의 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 ($AUC_{0-\infty}$)을 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 900 mg의 화합물 I의 용량에서, C_{max} 는 약 1.7

$\mu\text{g/mL}$ 였고, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 는 약 $15 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 였다.

<211>

실시예 4

<212>

실시예 2에서 기재된 것과 유사한 연구에서, 환자에서 화합물 I의 활성형의 흡수에 대한 음식의 효과는 일본인 남성 지원자에게 음식과 함께 그리고 음식 없이 경구로 투여된 600 mg의 화합물 I의 생체이용률을 비교하기 위해 계획된 연구에서 밝혀졌다.

<213>

투여, 용량, 및 샘플링 계획은 실시예 2에 기재된 것과 같은 정도였다. 하지만, 환자에 음식과 함께 그리고 음식 없이 600 mg (900 mg 보다도)의 화합물 I을 투여했다. 환자에 각각 300 mg의 2개 정제를 투여했다. 정제는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조했다.

<214>

화합물 I의 활성형의 혈장 약동학 매개변수, $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$), $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$), 및 $t_{\max}$ (h) 뿐 아니라, $t_{1/2\alpha}$ (h) 및 $t_{1/2\beta}$ (h)에 대한 평균 시험 결과를 표 5에 요약했다.

표 5

S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐 2-메틸프로판티오에이트의 활성형의 혈장 약동학 매개변수		
매개변수	치료 프로토콜	
	금식	섭식
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h/mL}$)	5.395 ± 1.413 (0.52)	10.458 ± 2.837 (1.00)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.316 ± 0.061 (0.31)	1.029 ± 0.378 (1.00)
$t_{\max}$ (h)	2.2 ± 1.1	4.3 ± 1.5
$t_{1/2\alpha}$ (h)	5.5 ± 1.4	2.7 ± 0.6
$t_{1/2\beta}$ (h)	20.6 ± 3.0	15.1 ± 2.1

<215>

<216>

약동학 매개변수, 예컨대 최대 관찰 혈장 농도 ($C_{\max}$) 및 시간 0 부터 무한까지 혈장 농도-시간 곡선하의 면적 ($\text{AUC}_{0-\infty}$)은, 음식과 함께 화합물 I의 투여에 의해 영향을 받는다. 600 mg의 화합물 I의 투여 후 $C_{\max}$ 값은 음식과 함께 투여했을 때 $1.029 \mu\text{g/mL}$ 였고, 음식 없이 투여했을 때 단지 $0.316 \mu\text{g/mL}$ 였다. 600 mg의 화합물 I의 투여 후 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 값은 음식과 함께 투여했을 때 $10.458 \mu\text{g/mL}$ 였고, 음식 없이 투여했을 때 단지 $5.395 \mu\text{g/mL}$ 였다. 그러므로, $C_{\max}$ 및 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 는 환자에 음식 없을 경우와 비교해서 CETP 억제제를 음식과 함께 투여했을 때, 각각 약 3 및 2 배 높았다.

<217>

화합물 I을 음식과 함께 투여했을 때 약동학 매개변수의 관찰된 증가는 약물의 활성형이 음식과 함께, 예컨대 식사 후 투여되었을 때 더욱 쉽게 흡수된다는 것을 나타낸다. 그러므로, 음식과 함께 CETP 억제제 (예, 화합물 I)의 투여는 금식 상태하에서 CETP 억제제의 투여에 비해 약물의 활성형의 생체이용률의 증가를 야기한다.

<218>

실시예 5

<219>

본 실시예는 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여했을 때 CETP 활성화에 대한 CETP 억제제 (예, 화합물 I)의 투여의 효과를 설명한다.

<220>

백인 남성 인간 환자에게 아침 식사 후에 100 mg, 200 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg, 1800 mg의 화합물 I, 또는 플라시보를 경구 투여했다. 투여, 용량, 및 샘플링 계획은 실시예 1에 기재된 것과 실질적으로 유사했다. 정제는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조되었다.

<221>

CETP 활성 측정 과정은 Tollefson 등, *Methods Enzymol.*, 129, 797-816 (1986), 및 Kato 등, *J. Biol. Chem.*, 264, 4082-4087 (1989)에 기재된 과정과 실질적으로 유사했다.

<222>

CETP 활성 및 기준치로부터 (투약-전) 변화를 측정하였고, 수득된 데이터를 기준치로부터 백분율 변화로 표 6에 요약한다.

표 6

CETP 활성에서 기준치 (투약-전)로부터 평균(S.D.) 변화

치료	투약전	투약-전으로부터 백분율 변화 (표준 편차)						연구후
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	
플라시보	90 (15.8)	-2 (2.4)	-1 (3.1)	0 (3.1)	-3 (3.0)	-3 (4.0)	2 (4.4)	0 (8.9)
100 mg 화합물 I	104 (15.4)	-2 (3.8)	-2 (3.4)	-5 (5.6)	-7 (3.0)	-6 (4.0)	-1 (5.3)	-5 (2.2)
300 mg 화합물 I	88 (10.4)	0 (2.1)	-7 (3.3)	-12 (4.3)	-13 (3.4)	-13 (3.4)	-6 (3.5)	2 (6.1)
600 mg 화합물 I	92 (22.9)	-3 (4.0)	-12 (5.9)	-29 (13.1)	-36 (13.4)	-36 (14.6)	-21 (10.3)	-6 (8.9)
900 mg 화합물 I	90 (17.2)	-3 (3.8)	-23 (14.1)	-48 (11.8)	-55 (9.9)	-53 (9.2)	-28 (5.2)	-5 (10.8)
1200 mg 화합물 I	88 (5.8)	-3 (2.4)	-17 (9.8)	-58 (6.3)	-71 (4.7)	-70 (5.4)	-43 (5.7)	-4 (8.8)
1500 mg 화합물 I	96 (12.4)	-3 (2.6)	-32 (21.6)	-72 (21.1)	-83 (9.7)	-81 (9.0)	-48 (6.1)	0 (49)
1800 mg 화합물 I	82 (16.0)	-3 (3.7)	-23 (14.7)	-67 (16.2)	-74 (15.2)	-71 (14.3)	-42 (10.9)	-5 (5.1)

표 6에서 데이터에 의해 설명되는 바와 같이, CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 300 mg의 용량으로 투약-전 수치와 비교해 약 10% 이상 CETP 활성의 감소를 달성할 수 있다. 예를 들어, 300 mg의 화합물 I의 투여 6 시간 후, CETP 활성이 13% 감소했다.

표 6에서 데이터는 또한 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물이 600 mg의 용량으로 투약-전 수치와 비교해 약 25% 이상 CETP 활성의 감소를 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 600 mg의 화합물 I의 투여 6 시간 후, CETP 활성이 36% 감소했다.

게다가, 데이터는 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물이 900 mg의 용량으로 플라시보와 비교해 약 35% 이상의 CETP 활성의 감소를 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 900 mg의 화합물 I의 투여 6 시간 후, CETP 활성이 55% 감소했다.

실시에 6

백인 남성 환자에서 화합물 I의 활성형의 흡수에 대한 음식의 효과는 음식과 함께 그리고 음식 없이 900 mg의 화합물 I의 경구 투여 후 CETP 활성을 비교하기 위해 계획된 연구에서 밝혀졌다.

투여, 용량, 및 샘플링 계획은 실시예 1에 기재된 것과 실질적으로 유사했다.

CETP 활성의 측정 방법은 실시예 5에 기재된다.

시간에 따른 CETP 활성 및 기준치로부터 (투약-전) 변화를 측정하였고, 수득된 데이터를 표 7에 요약한다. 시간에 따른 CETP 활성에서 기준치로부터 (투약-전) 평균 변화를 도 3의 플롯으로 나타낸다.

표 7

CETP 활성에서 기준치 (투약-전)로부터 평균(S.D.) 변화

치료 프로토콜	투약-전	기준치(투약-전)로부터 백분율 변화 (표준 편차)						연구후 (모든 피험자)
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	
섭식	96 (17.0)	-1 (2.3)	-16 (13.2)	-44 (14.0)	-59 (11.1)	-58 (11.1)	-34 (7.5)	96 (17.4)
금식	91 (16.0)	1 (2.2)	2 (2.4)	-4 (2.2)	-10 (3.1)	-15 (4.7)	-10 (3.8)	

화합물 I을 음식과 함께 그리고 음식 없이 투여했을 때 CETP 활성에서 명백한 차이가 관찰되었다. CETP 활

성의 억제제는 금식 치료 프로토콜에 비교해서, 섭식 치료 프로토콜에서 더욱 더 두드러졌다. 예를 들어, 투약-후 4 내지 24 시간 사이에, 금식 상태와 비교하여 섭식 상태에서 현저한 CETP 활성의 감소가 있었다. 상기 CETP 활성의 감소는 음식 없이 약물의 투여에 비교해서 음식과 함께 투여되었을 때 약물의 활성형의 증가된 생체이용률을 나타낸다.

<234> 섭식 및 금식 상태에 대한 화합물 I의 활성형의 혈장 농도와 CETP 활성의 억제 사이의 관계는 각각 도 4 및 5의 플롯에 설명한다. 화합물 I의 활성형의 혈장 농도가 증가할수록, CETP에 대한 억제 효과가 증가했다 (즉, CETP 활성이 감소했다).

<235> 실시예 7

<236> 상기 실시예는 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여했을 때 CETP 활성에 대한 CETP 억제제 (예, 화합물 I)의 투여의 효과를 더욱 설명한다.

<237> 일본인 남성 인간 환자에게 아침 식사 후에 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg, 또는 1800 mg의 화합물 I, 또는 플라시보를 경구로 투여했다.

<238> 투여, 용량, 및 샘플링 계획은 실시예 1에 기재된 것과 같은 정도였다. 정제는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조되었다.

<239> 상대적인 CETP 활성 (기준치 CETP 활성의 백분율로 계산됨) 및 표준 편차 (SD)를 측정하였고, 수득된 결과 데이터를 표 8에 요약한다.

표 8

상대적 CETP 활성

치료	투약전	투약 전에 대한 CETP 활성 백분율 (표준 편차)						
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	연구후
플라시보	100 (0.0)	97.0 (3.4)	95.7 (4.3)	96.4 (3.8)	93.5 (3.1)	93.3 (4.0)	97.2 (5.7)	101.6 (9.6)
100 mg	100 (0.0)	96.2 (1.9)	92.0 (3.3)	93.2 (2.5)	90.4 (2.8)	90.4 (2.2)	99.2 (4.7)	99.2 (11.1)
300 mg	100 (0.0)	100.2 (3.9)	90.7 (5.5)	83.1 (4.2)	80.5 (3.9)	80.6 (5.6)	88.8 (3.8)	96.1 (9.9)
600 mg	100 (0.0)	100.4 (1.9)	87.8 (9.2)	52.6 (13.4)	37.6 (6.6)	39.1 (8.3)	65.5 (5.7)	102.9 (7.3)
900 mg	100 (0.0)	100.1 (2.9)	52.1 (9.3)	24.0 (9.0)	24.1 (8.1)	29.8 (7.9)	60.5 (7.6)	95.1 (5.6)
1200 mg	100 (0.0)	94.2 (2.0)	54.0 (17.0)	12.1 (5.5)	10.5 (3.6)	14.7 (4.3)	47.6 (8.2)	95.2 (8.8)
1500 mg	100 (0.0)	100.8 (3.3)	85.7 (13.2)	13.3 (7.9)	10.6 (1.7)	15.4 (2.1)	53.7 (5.7)	96.9 (6.8)
1800 mg	100 (0.0)	85.3 (11.5)	15.6 (8.7)	6.0 (1.7)	8.4 (0.9)	12.2 (1.4)	49.5 (3.0)	93.0 (6.6)

<240> *표 8에서 데이터에 의해 설명되는 바와 같이, CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 300 mg의 용량으로 투약-전 수치와 비교해 약 10% 이상 CETP 활성의 감소를 달성할 수 있다. 예를 들어, 300 mg의 화합물 I의 투여 6 시간 후, CETP 활성이 투약-전 값의 약 80.5%이다. 그러므로, CETP 활성은 화합물 I의 투여 후에 약 19.5% 감소했다.

<242> 표 8에서 데이터는 또한 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 600 mg의 용량으로 투약-전 수치와 비교해 약 25% 이상 CETP 활성의 감소를 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 600 mg의 화합물 I의 투여 6 시간 후, CETP 활성이 투약-전 값의 단지 약 38%이다. 그러므로, CETP 활성은 화합물 I의 투여 후에 약 62% 감소했다.

<243> 게다가, 데이터는 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 900 mg의 용량으로 투약-전 CETP 활성과 비교해 약 35% 이상의 CETP 활성의 감소를 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 900 mg의 화합물 I의 투여 4 시간 후, CETP 활성이 투약-전 값의 단지 약 24%이다. 그러므로, CETP 활성은 약 76% 감소했다.

<244>

실시예 8

<245>

실시예 6에서 기재된 것과 유사한 연구에서, 일본인 남성 환자에서 화합물 I의 활성형의 흡수에 대한 음식의 효과는 음식과 함께 그리고 음식 없이 600 mg의 화합물 I의 경구 투여 후 상대적인 CETP 활성을 비교하기 위해 계획된 연구에서 밝혀졌다.

<246>

투여, 용량, 및 샘플링 계획은 실시예 1 및 6에 기재된 것과 같은 정도였다. 하지만, 환자에게 음식과 함께 그리고 음식 없이 600 mg (실시예 6에서 900 mg 보다)의 화합물 I을 투여했다. 환자에게 각각 300 mg의 2개 정제를 투여했다. 정제는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조되었다.

<247>

상대적인 CETP 활성 (기준치 CETP 활성의 백분율로 계산됨) 및 표준 편차 (SD)를 측정하였고, 수득된 결과 데이터를 표 9에 요약한다.

표 9

상대적 CETP 활성

치료 프로토콜	투약전	투약-전에 대한 CETP 활성(표준편차)						연구후
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	
섭식	100 (0.0)	100.4 (1.9)	87.8 (9.2)	52.6 (13.4)	37.6 (6.6)	39.1 (8.3)	65.5 (5.7)	102.9 (7.3)
금식	100 (0.0)	102.1 (3.6)	99.6 (2.1)	96.5 (3.1)	89.5 (2.0)	87.8 (4.6)	92.6 (3.0)	100.4 (2.8)

<248>

<249>

실시예 2에서 논의된 결과와 일관되게 화합물 I을 음식과 함께 그리고 음식 없이 투여했을 때 CETP 상대 활성에서 명백한 차이가 관찰되었다. CETP 활성의 억제는 금식 치료 프로토콜에 비교해서, 섭식 치료 프로토콜에서 더욱 더 두드러졌다. 예를 들어, 투약-후 4 내지 24 시간 사이에, 금식 상태와 비교하여 섭식 상태에서 현저한 CETP 활성의 감소가 있었다. 구체적으로, 음식과 함께 화합물 I의 투여 후 CETP 활성의 억제는 기준치와 비교해 37.6% CETP 활성으로 투여-후 6 시간에서 피크에 이른다. 반면, 음식 없이 화합물 I의 투여 후 CETP 활성의 억제는 기준치와 비교해 87.8% CETP 활성으로 투여-후 8 시간에서 피크에 이른다. 음식과 함께 화합물 I의 투여 후 상대적 CETP 활성의 상기 감소는, 음식 없이 약물의 투여와 비교해 음식과 함께 투여되었을 때 약물의 활성형의 증가된 생체이용률을 나타낸다.

<250>

실시예 9

<251>

본 실시예는 건강한 개인에서 CETP 활성 및 지방 수치에 대한 화합물 I의 투여의 효과를 설명한다.

<252>

약 200명의 지원자 (남자 및 여자)에게 플라시보 또는 하루당 300 mg (저용량), 600 mg (중간용량) 또는 900 mg (고용량)의 화합물 I을 4 주 동안 무작위로 투여했다. 각 환자는 4 주 동안 매일 아침 식사 후 3개 정제를 섭취했다. 환자는 3개 플라시보 정제 (플라시보); 1개 300 mg 정제와 2개 플라시보 정제 (저용량); 2개 300 mg 정제와 1개 플라시보 정제 (중간용량); 또는 3개 300 mg 정제 (고용량) 중에서 섭취했다. 정제 제조는 실시예 1에서 기재된 바와 같았다.

<253>

시험 기간은 (a) 4 주의 수행 기간, 후 (b) 4 주의 치료, 및 (c) 4 주의 모니터링으로 이루어졌다. 혈액 샘플을 하룻밤 금식 후에 채취했다. CETP 활성 분석을 위해, 혈액을 화합물 I 섭취 전 및 치료 동안 및 후에 채취했다. HDL-C를 헤파린 MnCl₂ 침전 시약으로 측정하고, LDL-C를 Friedewald 공식에 의해 계산했다 (참조, Grooth 등, 상기 논문). CETP 활성을 실시예 5에 기재된 바와 같이 측정했다.

<254>

표 10은 기준치 (즉, 화합물 I의 투여 전)에서 분석된 특성의 값 ((평균)±표준 편차)을 기재한다. 표 11은 4 주의 치료 후 분석된 특성의 절대 변화를 기재한다. CETP 활성, 총 콜레스테롤 (TC), HDL-C, LDL-C, 및 총 콜레스테롤/HDL-C (TC/HDL-C) 비에서 기준치 (즉, 화합물 I의 투여 전)로부터 절대 변화에 대한 데이터 점수는 하기에 제공된다. 4 군 (즉, 플라시보, 300 mg, 600 mg, 또는 900 mg의 화합물 I)에 대한 개별적인 치료 효과에 알맞은 ANOVA 모델에 의해 분석을 하였다.

표 10

기준치 특징

분석된 특성	치료 프로토콜			
	플라시보 (n=50)	300 mg (n=48)	600 mg (n=48)	900 mg (n=52)
CETP 활성 (대조%)	92.0±23.9	90.0±18.6	89.9±17.7	95.2±19.4
TC (mmol/L)	5.6±1.1	5.9±1.0	5.7±1.0	5.9±0.9
HDL-C (mmol/L)	1.16±0.23	1.16±0.20	1.21±0.25	1.16±0.24
LDL-C (mmol/L)	3.8±1.0	4.1±0.9	3.7±0.9	3.9±0.9
TC/HDL-C 비	5.0±1.4	5.3±1.4	4.9±1.3	5.3±1.4

<255>

표 11

치료 4 주 후 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]
카르보닐]아미노)페닐] 2-에틸프로판티오에이트의
용량에 따른 분석 특성에서 절대 변화

분석된 특성	치료 프로토콜			
	플라시보 (n=50)	300 mg (n=48)	600 mg (n=47)	900 mg (n=52)
CETP 활성 (대조%)	0.9±13.2	-15.4±11.9 [‡]	-29.6±19.5 [‡]	-37.2±17.6 [‡]
TC (mmol/L)	0.0±0.5	-0.1±0.5	0.0±0.6	0.0±0.6
HDL-C (mmol/L)	0.04±0.15	0.18±0.15 [†]	0.32±0.22 [‡]	0.40±0.29 [‡]
LDL-C (mmol/L)	-0.1±0.5	-0.2±0.5	-0.2±0.6	-0.3±0.6 [*]
TC/HDL-C 비	-0.2±0.6	-0.7±0.8 [†]	-0.9±0.8 [‡]	-1.2±0.7 [‡]

* P≤0.01; †P≤0.001; ‡P≤0.0001 (각 군 대 플라시보)

<256>

<257>

표 10 및 11에서 데이터에 의해 설명되는 바와 같이, CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물은 4 주 동안 매일 치료 후 300 mg, 600 mg, 및 900 mg의 화합물 I의 용량 수치에서, 각각 약 10%, 약 15%, 및 약 20%의 HDL-C 수치의 증가를 달성할 수 있다. 예를 들어, HDL-C 수치는 300 mg, 600 mg, 및 900 mg 치료 군 각각의 기준치 수치에 비해서, 약 15%, 약 26%, 및 약 34% 증가했다.

<258>

표 10 및 11은 또한 4 주 동안 매일 치료 후 300 mg, 600 mg, 및 900 mg의 화합물 I의 용량 수치에서, 각각, TC/HDL-C 비율은 약 5%, 약 10%, 및 약 15% 감소할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, TC/HDL-C 비율은 300 mg, 600 mg, 및 900 mg 치료 군 각각의 기준치 수치에 비해서, 약 13%, 약 18%, 및 약 23% 감소했다.

<259>

표 10 및 11에서 데이터는 또한 CETP 억제제를 함유하는 약제학적 조성물이 음식과 함께 4 주 동안 CETP 억제제의 매일 투여 후 300 mg, 600 mg, 또는 900 mg의 CETP 억제제 (예, 화합물 I)의 용량 수치에서, 투약-전 수치와 비교해 각각, 약 10% 이상, 약 25%, 및 약 35%의 CETP 활성의 감소를 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, CETP 활성은 300 mg, 600 mg, 및 900 mg 치료 군 각각의 기준치 수치에 비해서, 약 17%, 약 33%, 및 약 39% 감소했다.

<260>

실시예 10

<261>

하기 실시예는 실시예 1에서 기재된 300 mg의 화합물 I을 함유하는 제형의 제조 방법을 설명한다.

<262>

단계 1에서, 화합물 I을 분사 분쇄기로 분쇄했다. 약 10 μm 미만(예, 약 5 μm)의 분쇄된 화합물 I의 입자 크기 분포를 공정제어를 사용하여 시험했다.

<263>

단계 2에서, 분쇄된 화합물 I을 드럼 믹서로 크로스포비돈과 혼합하여, 혼합된 파우더를 수득했다.

- <264> 단계 3 에서, 단계 2의 혼합된 파우더를 체 #12로 약 3번 걸렀다.
- <265> 단계 4 에서, 단계 3의 체로 걸러진, 혼합된 파우더를 습윤 제립기로 미리 혼합했다.
- <266> 단계 5 에서, 히드록시프로필메틸셀룰로스 2910를 프로펠러 믹서를 사용해서 정제된 물에 용해시켰다.
- <267> 단계 6 에서, 단계 4의 혼합된 파우더를 결합제로 단계 5의 용액을 사용하여 습윤 제립기에서 과립화시켰다. 상기 단계는 4 회분의 과립화 물질을 산출했다.
- <268> 단계 7 에서, 단계 6의 4 회분 중 2 회분의 과립화 물질을 유동화 베드 건조기에 이동시키고 건조시켰다. 남은 2 회분에 대해 상기의 과정을 반복했다.
- <269> 단계 8 에서, 단계 7의 과립화 물질을 체 #22로 걸렀다. 수분 함량 및 입자 크기 분포를 공정제어를 사용해서 시험했다.
- <270> 단계 9 에서, 단계 8의 모든 건조된 과립화 물질을 드럼 믹서로 혼합했다.
- <271> 단계 10 에서, 단계 9의 과립화 물질을 드럼 믹서로 저급 치환된 히드록시프로필 셀룰로스과 혼합하여 혼합된 과립화 물질을 산출했다.
- <272> 단계 11 에서, 단계 10의 혼합된 과립화 물질을 드럼 믹서로 탈크 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합했다. 함량 균일성, 비부피, 및 안정 각도를 공정제어를 사용해서 시험했다.
- <273> 단계 12 에서, 혼합된 과립화 물질을 정제 기계로 압착했다. 함량 균일성, 정제 경도, 두께, 및 유약성을 분석했다. 게다가, 용해 및 중량 다양성 시험을 수행했다.
- <274> 상기 실시예는 300 mg 화합물 I, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 2910, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 크로스포비돈, 및 저급 치환된 히드록시프로필 셀룰로스 (실시에 1에서 기재된 바와 같이)함유하는 제형을 경구 투약 형태로 형성할 수 있다는 것을 나타낸다.
- <275> 본원에 언급된 공보, 특허 출원, 및 특허를 포함하는 모든 참조는 각 참조가 참고로서 도입되고, 그 전문이 본원에 언급되는 것을 개별적으로 및 구체적으로 나타낸다면 동일한 범위로 본원에 참고로서 도입된다.
- <276> 본 발명을 기재하는 문맥에서 (특히 하기 청구 범위의 문맥에서), 용어 "a" 및 "an" 및 "the" 및 유사 지시의 사용은 본원에서 다르게 지시되거나 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는다면 단수 및 복수 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 용어 "이루는", "갖는", "포함하는" 및 "함유하는"은 별도 언급이 없다면 개방식 용어 (즉, "포함하는, 그러나 제한되지 않는,"의 의미)로서 해석되어야 한다. 본원의 수치 범위의 기재는 단지 범위 내에 있는 각각의 개별 수치에 대해 개별적으로 언급한 약기법 (shorthand method)으로 사용되는 것을 의도하고, 본원에 다르게 언급되지 않는다면, 각각의 개별 수치는 그것이 본원에 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 도입된다. 여기 기재된 모든 방법은 여기에 다르게 언급되지 않는다면 또는 문맥에 명백히 모순되지 않는다면 임의의 적합한 순서로 수행할 수 있다. 여기 제공되는 임의 및 모든 예시, 또는 전형적인 언어의 사용 (예, "예컨대")은, 단지 본 발명을 더 자세히 설명하기 위한 것이고 다르게 청구되지 않는다면 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다. 본 명세서의 어떤 언어도 청구되지 않은 요소가 본 발명의 구현에 필수적이라고 나타내는 것과 같이 해석되어서는 안 된다.
- <277> 본 발명의 바람직한 구현은, 본 발명을 수행하기 위해 발명자들에게 공지된 최선의 방식을 포함하며 여기 기재된다. 상기 바람직한 구현의 변형이 상기 명세 기록에 의해 당업자에게 명백할 수 있다. 발명자들은 당업자들이 상기 변형을 적절하게 사용할 것이라고 예상하고, 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것과 다르게 구현되는 것을 의도한다. 따라서, 준거법에서 허용된 바와 같이 본 발명은 여기 첨부된 청구항에 언급된 내용의 모든 변형 및 동등물을 포함한다. 게다가, 이의 가능한 모든 변형에서 상기 기술한 요소의 임의의 조합이 여기에 다르게 언급되지 않는다면 또는 문맥에서 명백하게 모순되지 않는다면 본 발명에 포함된다.

도면의 간단한 설명

- <278> 도 1는 900 mg의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트를 음식과 함께 또는 음식 없이 경구로 투여한 백인 남성 환자에서 36시간에 걸친 활성형의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트의 기하 평균 혈장 농도 ($\mu\text{g/mL}$)의 선형 플롯이다.
- <279> 도 2는 900 mg의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트를 음식과

함께 또는 음식 없이 경구로 투여한 백인 남성 환자에서 36시간에 걸친 활성형의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트의 기하 평균 혈장 농도 ($\mu\text{g/mL}$)의 반대수(半代數, semi-logarithmic) 플롯이다.

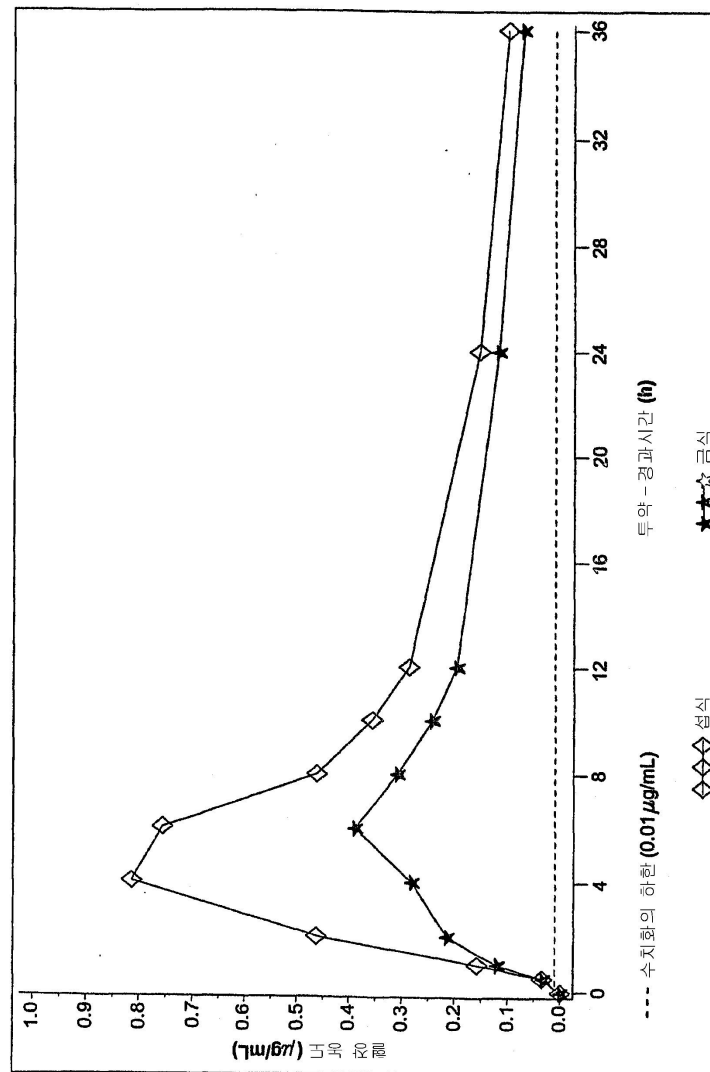
<280> 도 3은 900 mg의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트를 음식과 함께 또는 음식 없이 경구로 투여한 백인 남성 환자에서 24시간에 걸친 CETP 활성에서 기준치 (투약-전)로부터의 평균 변화의 플롯이다.

<281> 도 4는 900 mg의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트를 음식과 함께 경구 투여 후 백인 남성 환자에서 24시간에 걸친 활성형의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트의 평균 CETP 활성 및 평균 혈장 농도의 플롯이다.

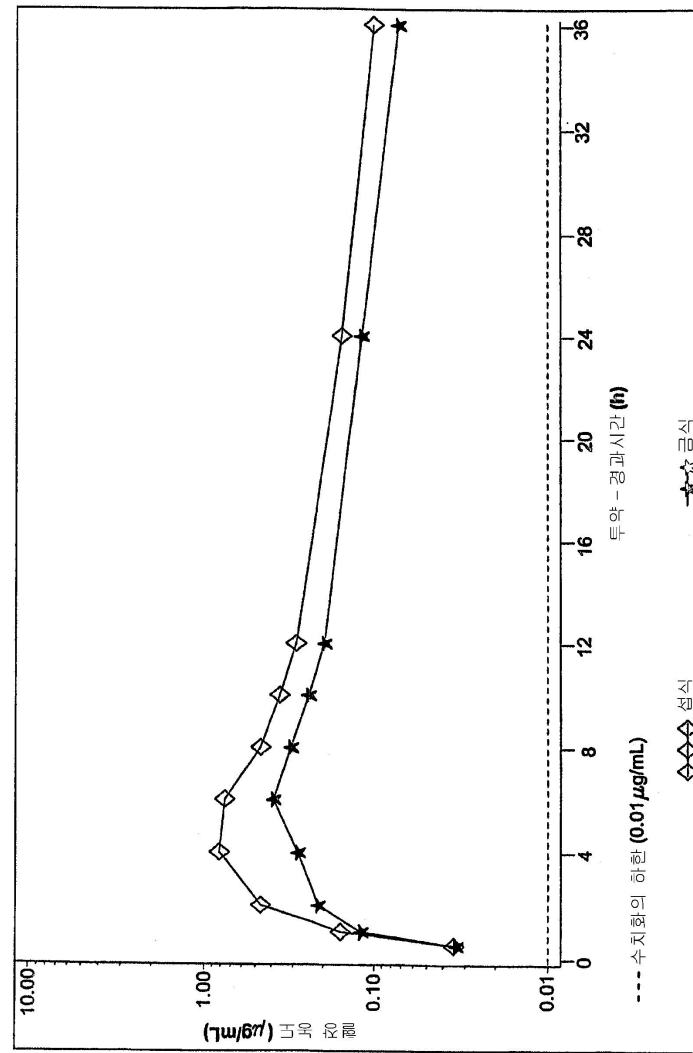
<282> 도 5는 900 mg의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트를 음식 없이 경구 투여 후 백인 남성 환자에서 24시간에 걸친 활성형의 S-[2-([1-(2-에틸부틸)시클로헥실]카르보닐)아미노)페닐] 2-메틸프로판티오에이트의 평균 CETP 활성 및 평균 혈장 농도의 플롯이다.

도면

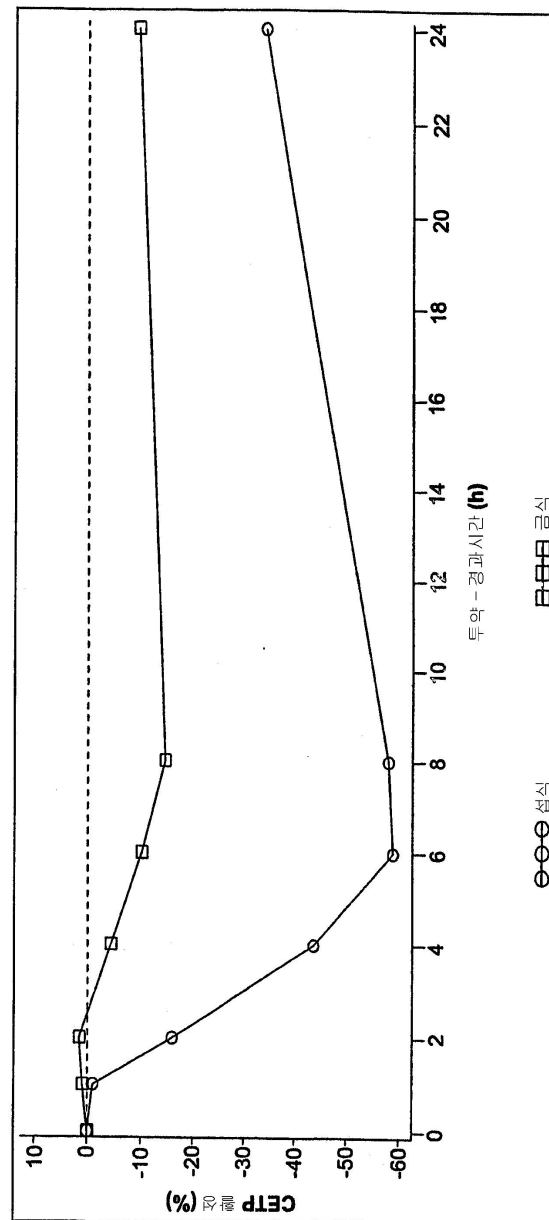
도면1



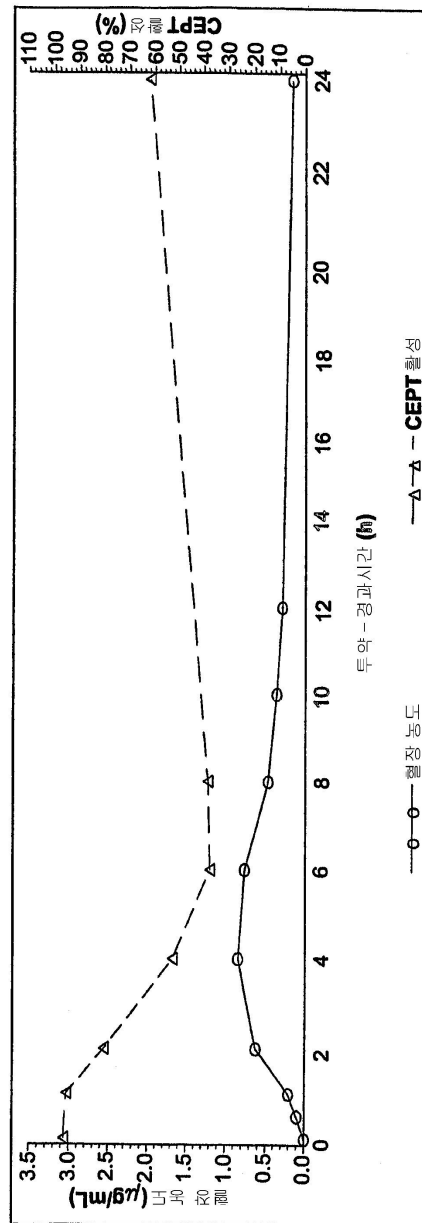
도면2



도면3



도면4



도면5

