

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0066936
(43) 공개일자 2011년06월17일

(51) Int. Cl.
C07D 473/14 (2006.01) *A61K 31/522* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7008561

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년10월15일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년04월14일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/063511

(87) 국제공개번호 WO 2010/043688
국제공개일자 2010년04월22일

(30) 우선권주장
08166829.5 2008년10월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자
그래페-모디 에파 올리케
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐츠
클라인 토마스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐츠
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 경구 또는 비경구 당뇨병 치료제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에 있어서의 당뇨병 치료

(57) 요약

본 발명은 특정 DPP-4 억제제가 경구 또는 비경구 당뇨병 치료제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에 있어서 대사성 질환, 특히 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 적합하다는 발견에 관한 것이다.

(72) 발명자

마르크 미하엘

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐츠

볼프레 한스-위르겐

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐츠

(30) 우선권주장

09167304.6 2009년08월05일

유럽특허청(EPO)(EP)

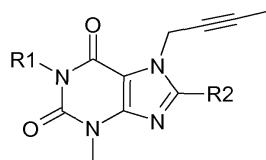
61/105,919 2008년10월16일 미국(US)

특허청구의 범위

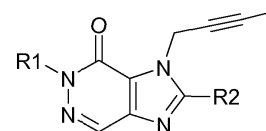
청구항 1

메트포르민, 설펜닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드, α -글루코시다제 차단제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로부터 선택된 하나 이상의 통상적인 경구 또는 비경구 당뇨병 치료제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서 대사성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 하기 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV의 DPP-4 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

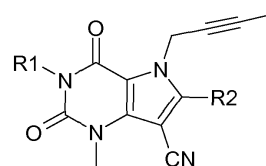
화학식 I



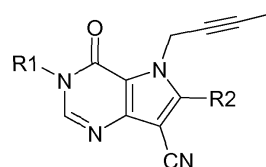
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



상기 화학식 I 내지 IV에서,

R1은 ([1,5]나프티리딘-2-일)메틸, (퀴나졸린-2-일)메틸, (퀴녹살린-6-일)메틸, (4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸, 2-시아노-벤질, (3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸, (3-시아노-피리딘-2-일)메틸, (4-메틸-피리미딘-2-일)메틸 또는 (4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸을 나타내며,

R2는 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 또는 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 메트포르민, 설펜닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드 및 α -글루코시다제 억제제로부터 선택된 하나 이상의 경구 당뇨병 치료제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서 대사성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, DPP-4 억제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 설펜닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서 대사성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, DPP-4 억제제.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 설폰닐우레아 약제 단독에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서 대사성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, DPP-4 억제제.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 설폰닐우레아 약제와 메트포르민에 의한 병용 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서 대사성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, DPP-4 억제제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 2차 설폰닐우레아 실패(secondary sulphonylurea failure)를 보이는 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 성취하고/성취하거나 이를 유지하는데 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 상기 통상적인 당뇨병 치료제(들)와 병용하여 사용되는, DPP-4 억제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 상기 설폰닐우레아와 병용하여, 그리고 임의로, 하나 이상의 다른 치료제, 예를 들면, 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존)과 병용하여 사용되는, DPP-4 억제제.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 상기 설폰닐우레아의 대체물로서 사용되고, 그리고 임의로, 하나 이상의 다른 치료제, 예를 들면, 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존)과 병용하여 사용되는, DPP-4 억제제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 설폰닐우레아가 글리벤클라미드, 글리피지드 및 글리메피리드로부터 선택되는, DPP-4 억제제.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 메트포르민의 존재 또는 부재하에, 글리벤클라미드, 글리피지드 및 글리메피리드로부터 선택되는 상기 설폰닐우레아에 의한 추가(add-on) 또는 초기 병용 요법에 사용되는, DPP-4 억제제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에서 HbA1c, FPG 및 /또는 PPG를 개선하고, 글루코스 상승(glucose excursion)을 감소시키고/감소시키거나, 인슐린 분비를 개선하는데 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 1차(first-line) 또는 2차(second-line) 설폰닐우레아 요법에 대한 적응증이 있는 환자에서 당뇨병의 치료시, 예를 들면, HbA1c의 저하 및 인슐린 분비의 개선에 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 이중 설폰닐우레아 병용 요법, 예를 들면, 설폰닐우레아 + 메트포르민, 설폰닐우레아 + 티아졸리딘디온 또는 설폰닐우레아 + 인슐린에 대한 적응증이 있는 환자에서 당뇨병의 치료시 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 메트포르민, 설폰닐우레아 및 티아졸리딘디온의, 또는 메트포르민, 설폰닐우레아 및 인슐린의, 또는 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온 및 인슐린의 삼중 병용 요법에 대한 적응증이 있는 환자에서 당뇨병의 치료시 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 인슐린 요법에 대한 적응증이 있는 환자에서 당뇨병의 치료시 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 7.5 내지 11%, 7.0 내지 10% 또는 7.5 내지 10%의 적합치 못한 HbA1c 값을 갖는, DPP-4 억제제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에서 SU 당뇨병 치료 요법과 관련된 유해 효과, 예를 들면, 저혈당 및/또는 체중 증가의 위험을 예방 또는 감소시키는데 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에서 2차 SU 실패에 의한 당뇨병의 진행을 예방 또는 느리게 하는데 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 메트포르민에 대한 불내약성(intolerability) 또는 금기, 예를 들면, 신장 손상 및/또는 노인 환자로 인하여, 메트포르민 요법에 적합치 않거나, 감소된-용량의 메트포르민 요법을 필요로 하는, DPP-4 억제제.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서, 피오글리타존 또는 메트포르민과 병용하여 사용하기 위한, DPP-4 억제제.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가

1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴,

1-[(1,5)나프티리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴,

1-[(퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴,

2-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(부트-2-일)-5-(4-메틸-퀴나졸린-2-일메틸)-3,5-디하이드로-이미다조[4,5-d]피리다진-4-온,

1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노]-크산틴,

1-[(3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴,

1-(2-시아노-벤질)-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴,

1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(S)-(2-아미노-프로필)-메틸아미노]-크산틴,

1-[(3-시아노-피리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴,

1-[(4-메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴,

1-[(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 및

1-[(퀴녹살린-6-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, DPP-4 억제제.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴인, DPP-4 억제제.

청구항 24

투여된 경구 용량의 < 10%, 바람직하게는 ≤ 7%가 신장을 통해 배설됨을 특징으로 하는, 당뇨병 환자에서 경구 치료 용도를 위한 DPP-4 억제제.

청구항 25

제24항에 있어서, 주로 담즙을 통해 변화없이 배설됨을 특징으로 하는, DPP-4 억제제.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 투여된 경구 용량의 > 80%, 바람직하게는 ≥ 90%가 모 약제(parent drug)로서 변화없이 배설됨을 특징으로 하는, DPP-4 억제제.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제의 주요 대사물질이 약제학적으로 불활성임을 특징으로 하는, DPP-4 억제제.

명세서

발명의 내용

- [0001] 본 발명은 경구 및/또는 비경구 당뇨병 치료제(특히, 설폰닐우레아 또는 글리나이드 약제와 같은 인슐린 분비촉진제)에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에 있어서의 대사성 질환, 특히 당뇨병(특히 제2형 당뇨병) 및 이와 관련된 상태를 치료 및/또는 예방하기 위한 특정 DPP-4 억제제 및 상기 치료 및/또는 예방에 있어서의 이들 DPP-4 억제제의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질과 함께 포함하는, 상기 환자들에서 대사성 질환(특히 당뇨병)을 치료 및/또는 예방하기 위한 약제학적 조성물이 또한 고려되었다.
- [0002] 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성 및 손상된 인슐린 분비의 이중 내분비 효과를 포함하는 복합 병리생리학으로부터 유발되는 통상의 만성 및 진행성 질환이다. 제2형 당뇨병의 치료는 통상 식이와 운동에 이어서, 경구 당뇨병 치료제의 단일요법으로 시작하지만, 통상적인 단일요법이 초기에 일부 환자에서 혈당을 조절할 수 있음에도 불구하고, 높은 2차 실패율과 연관된다. 혈당 조절을 유지하기 위한 단일-제제 요법의 한계는 단일 제제에 의한 장기간 치료 동안 유지될 수 없는 혈당의 감소를 성취하기 위한 다중 경구 약제를 조합함으로써 적어도 일부 환자에서 그리고 제한된 시간 동안 극복될 수 있다. 유효한 데이터는 제2형 당뇨병인 대부분의 환자에서, 단일 요법이 실패하며, 다중 약제에 의한 치료가 필요하다는 결론을 뒷받침한다.
- [0003] 그러나, 제2형 당뇨병은 진행성 질환이므로, 혈당 수준이 장시간 동안 안정하게 유지되기 매우 어렵기 때문에, 심지어 병용 요법에 대한 양호한 초기 반응을 갖는 환자일지라도 결국 투여량의 증가 또는 인슐린에 의한 추가 치료를 필요로 한다. 따라서, 현존하는 병용 치료가 혈당 조절을 개선하는 잠재력을 가짐에도 불구하고, 이는 제한(특히 장기간 효능에 대해)이 없지 않다. 또한, 많은 결과는 저혈당에 대한 위험성이 통상적인 병용 치료에 의해 증가될 수 있고, 다중 약물 치료에 대한 요구도 또한 환자의 순응도를 감소시킬 수 있다고 제시하고 있다. 또한, 다중 항고혈당제의 복용은 환자가 복용할 수 있는 다른 약제와의 약동학적 상호작용에 대한 잠재력을 증가시킨다.
- [0004] 따라서, 많은 환자의 경우, 이들 현존하는 약제 요법은 이들 요법으로의 치료에도 불구하고 혈당 조절에서의 점진적인 저하를 유발하며, 특히 장기간에 걸쳐 혈당을 충분히 조절하지 못함으로써, 통상적인 경구 또는 비경구

당뇨병 약물 치료에도 불구하고 부적절한 혈당 조절을 갖는 당뇨병, 2차 약제 실패 및/또는 인슐린에 대한 적응을 갖는 당뇨병을 포함한, 진행 단계 또는 후기 단계 제2형 당뇨병에서 대사적 조절을 성취하여 유지할 수 없게 된다.

- [0005] 따라서, 고혈당증의 강력한 치료가 만성적 손상의 발생을 감소시킬 수 있음에도 불구하고, 제2형 당뇨병을 가진 많은 환자는 부분적으로 통상적인 항고혈당 치료의 장기간 효능의 한계, 내약성(tolerability) 및 투여의 불편함으로 인하여, 치료를 적절히 못하게 된다.
- [0006] 이러한 치료적 실패의 높은 발생률은 제2형 당뇨병이 있는 환자에 있어서 높은 비율의 장기간 고혈당-관련 합병증 또는 만성 손상[미세혈관 및 대혈관 합병증(예: 당뇨병 신장 질환, 망막증 또는 신경병증) 또는 심혈관 합병증]에 대한 주요 원인이다.
- [0007] 치료(예: 1차(first-line) 또는 2차(second-line) 및/또는 단일요법 또는 (초기 또는 추가(add-on)) 병용요법)에 통상 사용되는 경구 당뇨병 치료제는 이에 대한 제한없이, 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드 및 α -글루코시다제 억제제를 포함한다.
- [0008] 치료(예: 1차 또는 2차 및/또는 단일요법 또는 (초기 또는 추가) 병용 요법)에 통상 사용되는 비경구 당뇨병 치료제는 이에 대한 제한 없이, GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 및 인슐린 또는 인슐린 동족체를 포함한다.
- [0009] 그러나, 이들 통상적인 당뇨병 치료제 또는 항고혈당제의 사용은 다양한 유해 효과와 관련될 수 있다. 예를 들면, 메트포르민은 락트산증(lactic acidosis) 또는 위장 부작용과 관련이 있을 수 있고; 설폰닐우레아, 글리나이드 및 인슐린 또는 인슐린 동족체는 저혈당 및 체중 증가와 관련이 있을 수 있으며; 티아졸리딘디온은 부종, 골 파쇄, 체중 증가 및 심부전/심효과와 관련이 있을 수 있고; 알파-글루코시다제 차단제 및 GLP-1 또는 GLP-1 동족체는 위장 유해 효과(예: 소화불량, 고창 또는 설사나, 메스꺼움 또는 구토)와 관련이 있을 수 있다.
- [0010] 글리나이드뿐만 아니라, 설폰닐우레아(SU)는 비-글루코스-의존성 방식으로 췌장 베타-세포로부터 인슐린 분비를 촉진하며, 일반적으로 그리고 빈번히 제2형 당뇨병(특히 비-비만 환자 및/또는 메트포르민 요법에 대해 부적합하거나 이에 실패한 환자의 경우)의 1차 또는 2차 (단일 또는 병용) 치료로서 사용된다.
- [0011] 그러나, 상기 언급된 바와 같이, 일부 환자는 특히 장기간 치료시 항상 이들 통상적인 경구 당뇨병 치료제에 잘 반응하지 않으며, 설폰닐우레아 약제(2차 SU 실패)에 의한 치료에도 불구하고, 혈당 조절이 불충분하거나 저하를 나타낼 수 있다. 또한, 장기간 설폰닐우레아 요법으로 치료중인 환자는 시간이 경과함에 따라 췌장 베타 세포의 감소 또는 소진을 경험한다.
- [0012] 설폰닐우레아 단독(단일요법)이 혈당 수준을 조절하는데 비효과적인 상태에 있는 환자의 경우, 다른 경구 약물 치료로(예를 들면, 메트포르민/티아졸리딘디온으로) 또는 SU 병용 요법(추가 및 초기 이중 및 삼중 SU 병용 요법을 포함함)으로의 변화, 특히 설폰닐우레아와 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온과의 병용물이 질병 단계, 및/또는 인슐린과의 병용 또는 (궁극적으로) 인슐린으로의 전달에 따라(예를 들면, 질병 단계에 따라, 1일-1회 기준 인슐린, 1일-2회 예비혼합된 인슐린 또는 1일 다회 인슐린) 제시될 수 있다. 그러나, 심지어 병용 요법에 서도, 일부 환자는 특히 시간이 경과함에 따라 병용 치료에도 불구하고, 혈당 조절이 불충분하거나 저하될 수 있다.
- [0013] 따라서, 시간에 따른 효능의 계속적인 손실은 글리나이드 및 설폰닐우레아를 포함한 인슐린 분비촉진제의 사용과 함께 주요 관심사이다(2차 SU 실패). 더욱이, 설폰닐우레아는 인슐린의 혈장 수준을 증가시키고, 특히 신장 손상과 관련되고/되거나 노인 환자에서 이들의 주요 유해 효과의 하나인 - 체중 증가 이외에 - 저혈당을 유발할 수 있다. 따라서, SU 약물 치료 범위 내에서, 한편으로는, 효능과 관련하여 종종 증가된 설폰닐우레아 용량이 필요할 수 있는 반면에, 다른 한편으로는, 안전성/내약성과 관련하여, 종종 감소된 설폰닐우레아 용량이 필요할 수 있으므로, SU 약물 치료에서 만족스럽지 못한 절충이 종종 요구된다.
- [0014] 따라서, 통상적인 경구 및/또는 비경구 당뇨병 치료제, 예를 들면, 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드 및/또는 α -글루코시다제 억제제, 및/또는 GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 및/또는 인슐린 또는 인슐린 동족체에 대한 혈당 조절이 불충분한 환자를 포함한, 진행(advanced) 또는 후기(late stage) 제2형 당뇨병이 있는 이들 환자에 대한 유효하고, 안전하며, 내약성이 있는 당뇨병 치료 요법을 제공할 필요성이 당해 분야에 남아있다.
- [0015] 또한, 2차 경구 당뇨병 치료제에 실패한 당뇨병 환자에 대한 적절한 혈당 조절을 제공할 필요성이 당해 분야에 남아있다.

- [0016] 또한, 2차 경구 당뇨병 치료제 실패의 예방(진행을 예방하거나 느리게 함을 포함함)을 제공할 필요성이 당해 분야에 남아있다.
- [0017] 또한, (통상적인) 당뇨병 치료 요법과 관련된 유해 효과에 대한 위험의 예방 또는 감소를 제공할 필요성이 당해 분야에 남아있다.
- [0018] 당뇨병의 치료를 모니터링함에 있어서, HbA1c 값, 헤모글로빈 B 체계의 비효소적 당화(glycation) 생성물은 예외적으로 중요하다. 이의 형성이 필수적으로 혈당 수준 및 적혈구의 수명 시간에 따라 좌우되기 때문에, "혈당 메모리(blood sugar memory)"의 의미에서 HbA1c는 앞선 4 내지 12주의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 수준이 보다 강력한 당뇨병 치료에 의해 오랫동안 잘 조절된 당뇨병 환자(즉, 샘플에서 전체 헤모글로빈 중의 < 6.5%)는 당뇨병성 미세혈관병증으로부터 상당히 보다 양호하게 보호된다. 당뇨병에 대한 유효한 치료는 당뇨병 환자들에게 1.0 내지 1.5%의 차수로 HbA1c 수준이 평균적으로 개선될 수 있다. HbA1c 수준에 있어서 이러한 감소는 모든 당뇨병 환자들이, < 7.0%, 바람직하게는 < 6.5% 및 보다 바람직하게는 < 6% HbA1c의 원하는 목표 범위를 갖도록 하기에 충분치 않다.
- [0019] 혈당 조절 내에서, HbA1c 수준의 개선 이외에, 제2형 당뇨병 환자에 대한 다른 권장되는 치료적 목표는 공복 혈장 글루코즈(FPG: fasting plasma glucose) 및 식후 혈장 글루코즈(PPG: postprandial plasma glucose) 수준을 정상 또는 가능한 한 정상에 근접하게 개선하는 것이다. 식전(공복) 혈장 글루코즈의 권장되는 바람직한 목표 범위는 90 내지 130mg/dL(또는 70 내지 130mg/dL) 또는 < 110mg/dL이며, 식후 2시간 후의 혈장 글루코즈의 권장되는 바람직한 목표 범위는 < 180mg/dL 또는 < 140mg/dL이다.
- [0020] 본 발명의 의미 내에서, 경구 또는 비경구 당뇨병 치료제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자는 상기 약제에 의한 치료에도 불구하고 HbA1c 값이 7.0 내지 10%(또는 7.5 내지 11%, 또는 7.5 내지 10%)인 환자를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0021] 본 발명의 의미 내에서 2차 경구 당뇨병 치료제에 실패한 당뇨병 환자의 한 양태는
- [0022] - 이들에게 메트포르민 요법이 금기된 환자, 예를 들면, 라벨(label)에 따른 메트포르민 요법에 대해 하나 이상의 금기를 갖는 환자, 예를 들면, 신장 질환, 신장 손상 또는 신장 기능이상(예: 국소적으로 승인된 메트포르민의 제품 정보에 의해 명시된 바와 같음), 탈수증, 불안정하거나 급성 울혈성 심부전, 급성 또는 만성 대사성 산증 및 유전성 갈락토오스 불내성(intolerance)으로부터 선택되는 하나 이상의 금기를 갖는 환자; 및
- [0023] - 메트포르민에 기인한 하나 이상의 불내성 부작용, 특히 메트포르민과 관련된 위장 부작용으로 고생하는 환자, 예를 들면, 메스꺼움, 구토, 설사, 장의 가스 및 심한 복부 불편감으로부터 선택되는 하나 이상의 위장 부작용으로 고생하는 환자를 포함한 메트포르민 요법에 대해 부적합한 환자를 의미한다.
- [0024] 본 발명의 요법으로 고칠 수 있는 환자의 한 양태는 통상적인 메트포르민 요법이 적합치 않은 당뇨병 환자, 예를 들면, 메트포르민에 대한 감소된 내약성, 불내성 또는 금기에 기인하거나, (경미하게) 손상/감소된 신장 기능에 기인하여 감소된 용량 메트포르민 요법을 필요로 하는 당뇨병 환자(노인 환자, 예를 들면, ≥60-65세를 포함함)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0025] 또한, 증가된 유해 효과에 대한 감수성으로 인하여, 노인 환자(≥60-70세)의 치료는 종종 신장 기능의 주의깊은 모니터링을 수반해야만 한다. 메트포르민은 대개 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)의 측정치가 신장 기능이 감소되지 않음을 나타내지 않는 한, 특히 ≥80세의 노인 개인에서 권장되지 않는다. 따라서, 메트포르민 요법에 대해 부적합한 환자는 또한 예를 들면, ≥60-65세 또는 특히 ≥80세인 노인 환자를 포함할 수 있지만, 이로써 제한되지는 않는다.
- [0026] 본 발명의 의미 내에서 2차 경구 당뇨병 치료제에 실패한 당뇨병 환자의 추가 양태는, 예를 들면, 상승된 혈청 크레아티닌 수준(예: 이들의 연령에 대해 정상값의 상한치보다 높은 혈청 크레아티닌 수준, 예를 들면, ≥ 130-150 μmol/l, 또는 남성의 경우 ≥ 1.5mg/dl(≥ 136 μmol/l)이고, 여성의 경우 ≥ 1.4mg/dl(≥ 124 μmol/l)인 혈청 크레아티닌 수준) 또는 복부 크레아티닌 청소율(예: 사구체 여과율(GFR: glomerular filtration rate) ≤ 30-60ml/분)에 의해 제시된 바와 같이, 신장 질환, 신장 기능이상 또는 신장 기능의 불충분 또는 손상(경미한, 보통 및 심한 신장 손상을 포함함)를 갖는 환자를 의미한다.
- [0027] 이와 관련하여, 보다 상세한 예로서, 경미한 신장 손상은, 예를 들면, 50 내지 80ml/분의 크레아티닌 청소율(대략 남성의 경우 ≤ 1.7mg/dl이고, 여성의 경우 ≤ 1.5mg/dl인 혈청 크레아티닌 수준에 상응함)에 의해 제시될 수 있고; 보통의 신장 손상은, 예를 들면, 30 내지 50ml/분의 크레아티닌 청소율(대략 남성의 경우 > 1.7 내지 ≤

3.0mg/dl이고, 여성의 경우 > 1.5 내지 ≤ 2.5mg/dl인 혈청 크레아틴 수준에 상응함)에 의해 제시될 수 있으며; 심한 신장 손상은, 예를 들면, < 30ml/분의 크레아티닌 청소율(대략 남성의 경우 > 3.0mg/dl이고, 여성의 경우 > 2.5mg/dl인 혈청 크레아틴 수준에 상응함)에 의해 제시될 수 있다. 말기-단계 신장 질환이 있는 환자는 투석을 요한다.

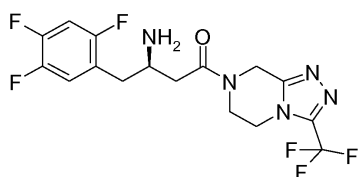
[0028] CD26으로서 또한 공지된 효소 DPP-4(디펩티딜 펩티다제 IV)는 이들의 N-말단 끝에 프롤린 또는 알라닌 잔기를 갖는 수많은 단백질의 N-말단 끝으로부터 디펩티드의 절단을 유도하는 것으로 공지된 세린 프로테아제이다. 이러한 특성으로 인하여, DPP-4 억제제는 펩티드 GLP-1을 포함한 생체활성 펩티드의 혈장 수준을 방해하며, 당뇨병 치료를 위한 기대되는 약제로 여겨진다.

[0029] 예를 들면, DPP-4 억제제 및 그의 용도, 특히 대사성(특히 당뇨병) 질환에 있어서의 그의 용도가 WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 또는 WO 2007/014886; 또는 WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901 또는 WO 2005/097798; 또는 WO 2006/068163, WO 2007/071738 또는 WO 2008/017670; 또는 WO 2007/128721 또는 WO 2007/128761에 기술되어 있다.

[0030] 추가의 DPP-4 억제제로서, 하기의 화합물들을 언급할 수 있다:

[0031] - 하기 화학식 A의 시타글립틴(MK-0431)은 (2R)-4-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일]-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-아민으로 또한 명명되는, (3R)-3-아미노-1-[3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온이다.

[0032] [화학식 A]



[0033]

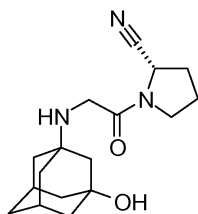
[0034] 한 양태로, 시타글립틴은 그의 디하이드로젠포스페이트 염의 형태, 즉 시타글립틴 포스페이트로 존재한다. 추가 양태로, 시타글립틴 포스페이트는 결정성 무수물 또는 일수화물의 형태로 존재한다. 이 양태의 부류는 시타글립틴 포스페이트 일수화물을 의미한다. 시타글립틴 유리 염기 및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 미국 특허 제6,699,871호 및 WO 03/004498의 실시예 7에 기술되어 있다. 결정성 시타글립틴 포스페이트 일수화물은 WO 2005/003135 및 WO 2007/050485에 기술되어 있다.

[0035] 예를 들면, 상기 화합물 또는 그의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위해, 이들 문헌을 참조한다.

[0036] 시타글립틴에 대한 정제 제형이 상표명 Januvia®로 시판중이다. 시타글립틴/메트포르민 병용물에 대한 정제 제형이 상표명 Janumet®으로 시판중이다.

[0037] - 하기 화학식 B의 빌다글립틴(LAF-237)은 (S)-1-[(3-하이드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘으로 또한 명명되는, (2S)-{[(3-하이드록시아다만탄-1-일)아미노]아세틸}피롤리딘-2-카보닐리드이다.

[0038] [화학식 B]



[0039]

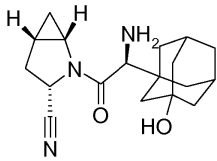
[0040] 빌다글립틴은 특히 미국 특허 제6,166,063호 및 WO 00/34241의 실시예 1에 기술되어 있다. 빌다글립틴의 특정

염이 WO 2007/019255에 기술되어 있다. 빌다글립틴 정제 제형뿐만 아니라, 빌다글립틴의 결정성 형태는 WO 2006/078593에 기술되어 있다. 빌다글립틴은 WO 00/34241 또는 WO 2005/067976에 기술된 바와 같이 제형화할 수 있다. 변형된 방출의 빌다글립틴 제형은 WO 2006/135723에 기술되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0041] 빌다글립틴에 대한 정제 제형이 상표명 Galvus®로 시판중이다. 빌다글립틴/메트포르민 병용물에 대한 정제 제형이 상표명 Eucreas®로 시판중이다.

[0042] - 하기 화학식 C의 삭사글립틴(BMS-477118)은 (S)-3-하이드록시아다만틸글리신-L-시스-4,5-메타노프롤린니트릴로 또한 명명되는, (1S,3S,5S)-2-((2S)-2-아미노-2-(3-하이드록시아다만탄-1-일)아세틸)-2-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카보니트릴이다.

[0043] [화학식 C]



[0044]

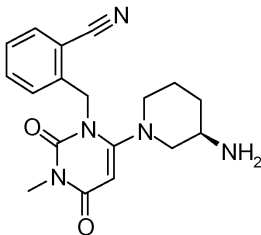
[0045] 삭사글립틴은 특히 미국 특허 제6,395,767호 및 WO 01/68603의 실시예 60에 기술되어 있다.

[0046] 한 양태로, 삭사글립틴은 WO 2004/052850에 기술된 바와 같이 이의 HCl 염 또는 이의 모노-벤조에이트 염의 형태로 존재한다. 추가 양태로, 삭사글립틴은 유리 염기의 형태로 존재한다. 또 다른 양태로, 삭사글립틴은 WO 2004/052850에 기술된 바와 같이 유리 염기의 일수화물의 형태로 존재한다. 삭사글립틴의 HCl 염 및 유리 염기의 결정성 형태가 WO 2008/131149에 기술되어 있다. 삭사글립틴의 제조 방법은 또한 WO 2005/106011 및 WO 2005/115982에 기술되어 있다. 삭사글립틴은 WO 2005/117841에 기술된 바와 같이 정제로 제형화될 수 있다.

[0047] 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0048] - 하기 화학식 E의 알로글립틴(SYR-322)은 2-({6-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일}메틸)벤조니트릴이다.

[0049] [화학식 E]



[0050]

[0051] 알로글립틴은 US 2005/261271, EP 1586571 및 WO 2005/095381에 구체적으로 기술되어 있다. 한 양태로, 알로글립틴은 WO 2007/035629에 기술된 바와 같이 이의 벤조에이트 염, 이의 하이드로클로라이드 염 또는 이의 토실레이트 염의 형태로 각각 존재한다. 이 양태의 부류는 알로글립틴 벤조에이트를 의미한다. 알로글립틴 벤조에이트의 다형체(polymorphs)가 WO 2007/035372에 기술되어 있다. 알로글립틴의 제조 방법이 WO 2007/112368 및 특히, WO 2007/035629에 기술되어 있다. 알로글립틴(즉, 이의 벤조에이트 염)은 WO 2007/033266에 기술된 바와 같이 정제로 제형화되어 투여될 수 있다. 알로글립틴과 메트포르민 또는 피오글리타존과의 제형이 WO 2008/093882 또는 WO 2009/011451에 각각 기술되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

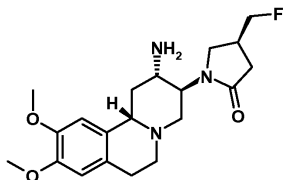
[0052] - (2S)-1-{{2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 메실레이트, 또는 (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0053] 이들 화합물 및 이들의 제조 방법이 WO 03/037327에 기술되어 있다. 이의 결정성 다형체 뿐만 아니라, 전자 화

합물의 메실레이트 염이 WO 2006/100181에 기술되어 있다. 이의 결정성 다형태 뿐만 아니라, 후자 화합물의 푸마레이트 염이 WO 2007/071576에 기술되어 있다. 이들 화합물은 WO 2007/017423에 기술된 바와 같이 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 이들 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0054]

-
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-아미노-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-3-일)-4-플루오로메틸-피롤리딘-2-온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



[0055]

[0056]

상기 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 2005/000848에 기술되어 있다. 상기 화합물(특히, 이의 디하이드로클로라이드 염)의 제조 방법이 또한 WO 2008/031749, WO 2008/031750 및 WO 2008/055814에 기술되어 있다. 이 화합물은 WO 2007/017423에 기술된 바와 같이 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0057]

- (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-((2S,4S)-4-(4-피리미딘-2-일)피페라진-1-일)피롤리딘-2-일)메탄온(또한 고소글립틴으로 명명됨) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0058]

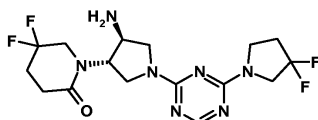
상기 화합물 및 이의 제조 방법이 WO 2005/116014 및 US 7291618에 기술되어 있다.

[0059]

예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0060]

- (1((3S,4S)-4-아미노-1-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일)피롤리딘-3-일)-5,5-디플루오로피페리딘-2-온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



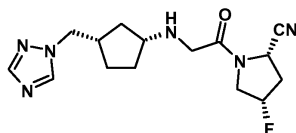
[0061]

[0062]

상기 화합물 및 이의 제조 방법이 WO 2007/148185 및 US 20070299076에 기술되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0063]

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)사이클로펜틸아미노]-아세틸}-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴(멜로글립틴으로 또한 명명됨) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



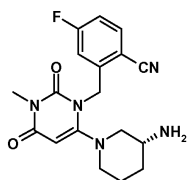
[0064]

[0065]

상기 화합물 및 이의 제조 방법이 WO 2006/040625 및 WO 2008/001195에 기술되어 있다. 구체적으로 청구된 염들은 메탄설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트를 포함한다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0066]

- (R)-2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



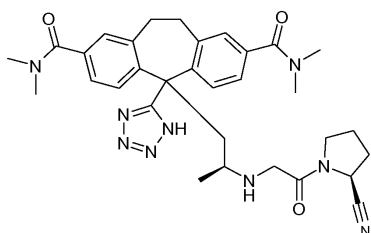
[0067]

[0068]

상기 화합물 및 이의 제조 방법과 용도가 WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/114807, WO 2008/114800 및 WO 2008/033851에 기술되어 있다. 구체적으로 청구된 염들은 석시네이트(WO 2008/067465), 벤조에이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, (R)-만델레이트 및 하이드로클로라이드를 포함한다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0069]

- 5-((S)-2-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-프로필)-5-(1H-테트라졸-5-일)-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d]사이클로헥센-2,8-디카복실산 비스-디메틸아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



[0070]

[0071]

상기 화합물 및 이의 제조 방법이 WO 2006/116157 및 US 2006/270701에 기술되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0072]

- 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)피페라진-1-일]피롤리딘-2-일카보닐]티아졸리딘(테넬리글립틴으로 또한 명명됨) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0073]

상기 화합물 및 이의 제조 방법이 WO 02/14271에 기술되어 있다. 구체적인 염들이 WO 2006/088129 및 WO 2006/118127(특히, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드를 포함함)에 기술되어 있다. 상기 화합물을 사용하는 병용 요법이 WO 2006/129785에 기술되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0074]

- [(2R)-1-((3R)-피롤리딘-3-일아미노)아세틸]피롤리딘-2-일]보론산(두토글립틴으로 또한 명명됨) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0075]

상기 화합물 및 이의 제조 방법이 WO 2005/047297, WO 2008/109681 및 WO 2009/009751에 기술되어 있다. 구체적인 염들이 WO 2008/027273(시트레이트, 타르트레이트를 포함함)에 기술되어 있다. 상기 화합물의 제형이 WO 2008/144730에 기술되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0076]

- (2S,4S)-1-[2-[(4-에톡시카보닐비사이클로[2.2.2]옥트-1-일)아미노]아세틸]-4-플루오로피롤리딘-2-카보닐트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0077]

상기 화합물 및 이의 제조 방법이 WO 2005/075421, US 2008/146818 및 WO 2008/114857에 기술되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문헌을 참조한다.

[0078]

- 2-((6-[(3R)-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일]-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5-일)메틸)-4-플루오로벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이나, 6-[(3R)-3-아미노-3-피페리딘-1-일]-5-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-1,3-디메틸-1,5-디하이드로-피롤로[3,2-d]피리미딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0079]

상기 화합물 및 이들의 제조 방법이 WO 2009/084497 및 WO 2006/068163에 각각 기술되어 있다. 예를 들면, 이들 화합물 또는 이들의 염을 제조하거나, 제형화하거나, 사용하는 방법에 대한 상세한 설명을 위하여, 이들 문

헌을 참조한다.

[0080] 어떠한 의심도 피하기 위하여, 상기 인용한 전술한 문헌들 각각의 기재 내용은 이의 전문이 본 명세서에 참조로 구체적으로 인용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본 발명의 범위 내에서, 본 발명에 이르러 놀랍게도 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제가 예상밖의 특히 유용한 특성을 가지며, 이러한 특성은 DPP-4 억제제가 특히 경구 및/또는 비경구 당뇨병 치료제에 의해 및/또는 인슐린에 대한 조치에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자를 포함한, 진행 단계 또는 후기 단계 제2형 당뇨병 환자에서, 대사성 질환, 특히 당뇨병(특히, 제2형 당뇨병) 및 이에 관련된 상태(예: 당뇨병 합병증)의 치료 및/또는 예방(진행을 예방 또는 느리게하거나, 개시의 지연을 포함)에 적합하도록 만드는 것으로 밝혀졌다.

[0082] 따라서, 본 발명은 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드 및 α -글루코시다제 억제제로부터 선택된 하나 이상의 통상적인 경구 당뇨병 치료제에 의한 요법(단일, 이중 또는 삼중 약물 치료를 포함)에도 불구하고, 혈당 조절이 불충분한 환자의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.

[0083] 다른 양태로, 본 발명은 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드, α -글루코시다제 차단제, GLP-1 및 GLP-1 동족체와, 인슐린 및 인슐린 동족체로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 통상적인 경구 또는 비경구 당뇨병 치료제에 의한 요법(단일, 이중 또는 삼중 약물 치료를 포함)에도 불구하고; 예를 들면, 메트포르민, 설폰닐우레아, 피오글리타존 또는 (기저)인슐린에 의한 단일요법에도 불구하고, 또는 메트포르민/피오글리타존, 메트포르민/설폰닐우레아, 메트포르민/(기저)인슐린, 설폰닐우레아/피오글리타존, 설폰닐우레아/(기저)인슐린 또는 피오글리타존/(기저)인슐린 병용물에 의한 이중 병용 요법에도 불구하고, 혈당 조절이 불충분한 환자의 치료에 사용하기 위해 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.

[0084] 본 발명은 또한 설폰닐우레아에 의한 단일요법에도 불구하고, 또는 메트포르민/설폰닐우레아, 설폰닐우레아/피오글리타존 또는 설폰닐우레아/(기저)인슐린 병용물에 의한 이중 병용 요법에도 불구하고, 혈당 조절이 불충분한 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.

[0085] 특히, 본 발명은 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.

[0086] 본 발명은 또한 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서, 대사성 질환, 특히 제2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.

[0087] 본 발명은 또한 2차 설폰닐우레아 실패(secondary sulphonylurea failure)를 보이는 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.

[0088] 본 발명은 또한 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서, 대사성 질환, 특히 제2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방용 약제학적 조성물의 제조를 위한 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제의 용도를 제공한다.

[0089] 본 발명은 또한 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서, 대사성 질환, 특히 제2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 약제학적 조성물은 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제를 포함한다.

[0090] 본 발명은 또한 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서, 대사성 질환, 특히 제2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 부품들의 키트(kit-of-parts)를 포함하는 고정 또는 비고정 병용물을 제공하며, 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들면, 본 명세서에 언급된 것들 중 어느 하나를 포함한다.

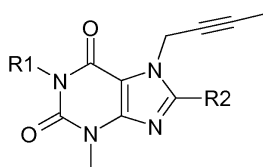
[0091] 본 발명은 또한 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서, 대사성 질환, 특히 제2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방용 약제학적 조성물의 제조를 위한, 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들면, 본 명세서에 언급한 것들 중 어느 하나와 병용된, 본 발명에서 정의된 DPP-4 억제제의 용도를 제공한다.

- [0092] 본 발명은 또한 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서, 대사성 질환, 특히 제2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 약제학적 조성물은 예를 들면, 활성 성분의 별도, 순차적, 동시(simultaneous), 병행(concurrent) 또는 시간적으로 시차를 둔 사용을 위한, 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들면, 본 명세서에 언급된 것들 중 어느 하나를 포함한다.
- [0093] 본 발명은 또한 설폰닐우레아 약제에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서 대사성 질환, 특히 제2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에서 정의된 DPP-4 억제제를 임의로 단독으로 또는 유효량의 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들면, 본 명세서에 언급한 것들 중의 어느 하나와, 예를 들면, 별도로, 순차적으로, 동시에, 병행하여 또는 시간적으로 시차를 두어 병용하여 상기 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상(특히, 사람 환자)에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0094] 또한, 본 발명은, 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드, α -글루코시다제 차단제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 통상적인 항고혈당제에 의한 요법에도 불구하고(예를 들면, 경우에 따라, 상기 항고혈당제의 최대 허용되는 경구 용량에 의한 요법에도 불구하고)(예를 들면, 메트포르민, 설폰닐우레아, 피오글리타존 또는 (기저)인슐린에 의한 단일요법에도 불구하고, 또는 메트포르민/피오글리타존, 메트포르민/설폰닐우레아, 메트포르민/(기저)인슐린, 설폰닐우레아/피오글리타존, 설폰닐우레아/(기저)인슐린 또는 피오글리타존/(기저)인슐린 병용물에 의한 이중 병용 요법에도 불구하고), 혈당 조절이 불충분한 환자에 사용하기 위한, 임의로 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존), 글리나이드, α -글루코시다제 차단제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 및 인슐린 또는 인슐린 동족체로부터 선택되는 1개 또는 2개의 통상적인 항고혈당제와 (추가 또는 초기) 병용된, 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.
- [0095] 본 발명의 추가 양태에 있어서, 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존), 글리나이드, α -글루코시다제 차단제, GLP-1 및 GLP-1 동족체와, 인슐린 및 인슐린 동족체로부터 선택되는 1개의 통상적인 항고혈당제 단독에 대해 불충분하게 조절된 제2형 당뇨병 환자의 (2차) 요법에 사용하기 위한, 임의로 상기 통상적인 항고혈당제와 병용된, 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제가 제공된다.
- [0096] 본 발명의 추가 양태에 있어서, 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존), 글리나이드, α -글루코시다제 차단제, GLP-1 및 GLP-1 동족체와, 인슐린 및 인슐린 동족체로부터 선택되는 2개의 통상적인 항고혈당제의 이중 병용물에 대해 불충분하게 조절된 제2형 당뇨병 환자의 (3차(third line)) 요법에 사용하기 위한, 임의로 상기 2개의 통상적인 항고혈당제와 병용된, 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제가 제공된다.
- [0097] 본 발명의 추가 양태에 있어서, 메트포르민, 피오글리타존, 설폰닐우레아 및 인슐린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통상적인 항고혈당제 단독에 대해 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자의 요법에 사용하기 위한, 상기 통상적인 항고혈당제와 병용된, 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제가 제공된다.
- [0098] 본 발명의 추가 양태에 있어서, 메트포르민과 피오글리타존, 메트포르민과 설폰닐우레아, 메트포르민과 인슐린, 설폰닐우레아와 피오글리타존, 설폰닐우레아와 인슐린 및 피오글리타존과 인슐린의 병용물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 2개의 통상적인 항고혈당제에 대해 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자의 요법에 사용하기 위한, 상기 2개의 통상적인 항고혈당제와 병용된, 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제가 제공된다.
- [0099] 특히, 본 발명은 최대 허용되는 용량의 설폰닐우레아에 의한 단일요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자의 치료시 사용하기 위한, 설폰닐우레아와 병용된 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.
- [0100] 또한, 본 발명은 설폰닐우레아 및 메트포르민에 의한 이중 병용 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자의 치료시 사용하기 위한, 설폰닐우레아 및 메트포르민과 병용된 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.
- [0101] 또한, 본 발명은 설폰닐우레아 및 피오글리타존에 의한 이중 병용 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자의 치료시 사용하기 위한, 설폰닐우레아 및 피오글리타존과 병용된 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.
- [0102] 또한, 본 발명은 설폰닐우레아 및 인슐린에 의한 이중 병용 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자의 치료시 사용하기 위한, 설폰닐우레아 및 인슐린과 병용된 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제를 제공한다.

- [0103] 또한, 본 명세서에 정의된 DPP-4 억제제는 경구 당뇨병 치료제, 특히 설폰닐우레아 약제(2차 SU 실패)에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 당뇨병 환자에서, 하기 방법 중 하나 이상에 유용할 수 있다:
- [0104] - 대사성 장애를 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연 또는 치료하는 방법;
- [0105] - 혈당 조절을 개선하고/하거나, 공복 혈장 글루코즈, 식후 혈장 글루코즈 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법;
- [0106] - 당뇨병의 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연 또는 치료하는 방법;
- [0107] - 체중을 감소하거나, 체중의 증가를 예방하거나, 체중의 감소를 용이하게 하는 방법;
- [0108] - 췌장 베타 세포의 변성을 예방 또는 치료하고/하거나, 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복하고/하거나, 췌장 인슐린 분비의 기능을 촉진 및/또는 회복시키는 방법;
- [0109] - 인슐린 감도(sensitivity)를 유지 및/또는 개선하고/하거나, 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법.
- [0110] 2차 경구 당뇨병 치료제에 실패한 환자에서 본 발명의 요법에 의해 치료될 수 있는 상기 대사성 질환 또는 장애의 예는 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 부적절한 글루코즈 내약성(tolerance), 인슐린 저항성(resistance), 고혈당증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 대사성 증후군 X, 비만, 고혈압, 만성 전신성 염증, 망막증, 신경병증, 신장 질환, 죽상동맥경화증, 내피 기능장애 및 골다공증을 포함할 수 있지만, 이로써 제한되지는 않는다.
- [0111] 본 발명은 또한 특히, 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존), 글리나이드, α -글루코시다제 차단제, GLP-1 및 GLP-1 동족체와, 인슐린 및 인슐린 동족체로부터 선택된 통상적인 경구 또는 비경구 당뇨병 치료제(들)에 의한 단일 또는 이중 또는 삼중 병용 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 환자에서, 하기의 목적 중 하나 이상을 위한 약물(medicament)을 제조하기 위한, 임의로, 하나 이상의 다른 활성 물질, 예를 들면, 본 명세서에서 언급한 것들 중의 어느 하나와 병용된, 본 명세서에서 정의된 DPP-4 억제제의 용도를 제공한다:
- [0112] - 대사성 장애 또는 질환, 예를 들면, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 손상된 글루코즈 내약성(IGT: impaired glucose tolerance), 손상된 공복 혈당(IFG: impaired fasting blood glucose), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 이상지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 죽상동맥경화증, 내피 기능장애, 골다공증, 만성 전신성 염증, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 망막증, 신경병증, 신장 질환 및/또는 대사성 증후군을 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연 또는 치료함;
- [0113] - 혈당 조절을 개선하고/하거나, 공복 혈장 글루코즈, 식후 혈장 글루코즈 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시킴;
- [0114] - 손상된 글루코즈 내약성(IGT), 손상된 공복 혈당(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사성 증후군으로부터 제2형 당뇨병으로의 진행을 예방, 느리게 함, 지연 또는 역전시킴;
- [0115] - 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신장 질환, 미세알부민뇨(microalbuminuria) 또는 거대알부민뇨증(macroalbuminuria), 단백뇨, 망막증, 백내장, 신경병증, 학습 또는 기억 손상, 신경변성 장애 또는 인지 장애, 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨병성 족부 궤양, 죽상동맥경화증, 고혈압, 내피 기능장애, 심근경색, 급성 관상 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 말초동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 리듬 장애, 혈관 재협착 및/또는 뇌졸중과 같은 당뇨병 합병증의 위험을 예방, 감소하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연 또는 치료함;
- [0116] - 체중을 감소시키거나, 체중의 증가를 예방하거나, 체중의 감소를 용이하게 함;
- [0117] - 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 저하를 예방하거나, 느리게 하거나, 지연 또는 치료하고/하거나, 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복하고/하거나, 췌장 인슐린 분비의 기능을 촉진 및/또는 회복함;
- [0118] - 간 지방증, 비알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 간 섬유증을 포함한 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)을 예방하거나, 느리게 하거나, 지연 또는 치료함;

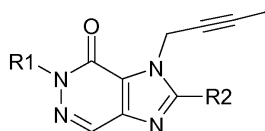
- [0119] - 통상적인 (경구) 항고혈당제 단일 또는 병용 요법에 대해 1차 또는 2차 실패된 제2형 당뇨병을 예방하거나, 이의 진행을 느리게 하거나, 이를 지연 또는 치료함;
- [0120] - 적절한 치료학적 효과에 필요한 통상적인 항고혈당 약물 치료의 용량에 있어서 감소를 성취함;
- [0121] - 통상적인 항고혈당 약물과 관련된 유해 효과에 대한 위험을 감소시킴; 및/또는
- [0122] - 인슐린 감성을 유지 및/또는 개선하고/하거나, 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방함.
- [0123] 본 발명의 특정 양태는 2차 설폰닐우레아 실패를 보이는 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 성취 및/또는 유지 하는데 사용하기 위해 본 명세서에서 정의된 DPP-4 억제제를 지칭한다.
- [0124] 본 발명의 다른 특정 양태는 2차 SU 실패된 당뇨병의 예방(예방 또는 진행을 느리게 함을 포함함)시 사용하기 위해 본 명세서에서 정의된 DPP-4 억제제를 지칭한다.
- [0125] 본 발명의 다른 특정 양태는 SU 당뇨병 치료 요법과 관련된 유해 효과, 예를 들면, 저혈당증 및/또는 체중 증가 에 대한 위험을 예방 또는 감소시키는데 사용하기 위한(또는 심지어 체중 감소를 수득하는데 사용하기 위한) 본 명세서에서 정의된 DPP-4 억제제를 지칭한다.
- [0126] 본 발명의 다른 특정 양태는 2차 설폰닐우레아 실패를 보이는 당뇨병의 치료시 사용하기 위한 본 명세서에서 정 의된 DPP-4 억제제를 지칭하며, 여기서, 상기 DPP-4 억제제는 설폰닐우레아 단일 또는 이중 약물 치료와의 추가 또는 초기 병용 요법에(예: 메트포르민의 존재 또는 부재하에 SU 약물 치료에 대한 추가 요법으로서) 또는 임의 로 하나 이상의 다른 치료학적 제제(예: 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온(예: 피오글리타존))와 병용된, 설폰닐우레아 의약(medication)의 대체로서 사용된다.
- [0127] 본 발명의 다른 특정 양태는 HbA1c 및/또는 FPG를 개선하는데(예: 기준으로부터 평균 감소), 글루코스 상승을 감소시키고/감소시키거나, 설폰닐우레아 약제(예: 메트포르민의 존재 또는 부재하에, 글리벤클라미드, 글리피지 드 또는 글리메피리드)에 의한 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한(예: HbA1c가 7.5 내지 10% 또는 7.5 내 지 11%임) 환자에서 인슐린 분비를 개선하는데 사용하기 위한 본 명세서에서 정의된 DPP-4 억제제를 지칭한다.
- [0128] 본 발명의 다른 측면은 전술한 내용 및 하기의 설명으로부터 숙련자에게 명확하다.
- [0129] 본 발명의 의미 내에서 DPP-4 억제제는 상기 및 아래에 언급되는 DPP-4 억제제 중의 어느 하나, 바람직하게는 경구 활성 DPP-4 억제제를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.
- [0130] 본 발명의 양태는 2차 경구 당뇨병 치료제에 실패한 제2형 당뇨병 환자(여기서, 상기 환자는 신장 질환, 신장 기능이상 또는 신장 손상으로 또한 고생하는 환자이다)에서 대사성 질환(특히, 제2형 당뇨병)의 치료 및/또는 예 방에 사용하기 위한 DPP-4 억제제로서, 특히 상기 DPP-4 억제제를 정상적인 신장 기능을 갖는 환자에 대해 동일 한 용량 수준으로 상기 환자에 투여함으로써, 예를 들면, 상기 DPP-4 억제제가 손상된 신장 기능에 대해 하향 용량 조절이 필요치 않음을 특징으로 하는 DPP-4 억제제를 지칭한다.
- [0131] 본 발명의 다른 양태는 2차 경구 당뇨병 치료제에 실패한 제2형 당뇨병 환자에서 대사성 질환(특히, 제2형 당뇨 병)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위해 DPP-4 억제제를 지칭하며, 여기서, 상기 환자는 또한 메트포르민 요 법에 실패하거나 이에 대해 부적합하거나, 또는 메트포르민에 대한 불내약성 또는 금기, 예를 들면, 상기 또는 이후에 정의되는 불내약성 또는 금기 중의 어느 하나로 인하여 메트포르민 용량 감소가 필요하다.
- [0132] 상기 언급된 본 발명의 목적을 위해 제시될 수 있는(특히, 신장 기능이 손상된 환자의 경우) DPP-4 억제제는 경 구 DPP-4 억제제일 수 있으며, 이의 활성 대사물은 바람직하게는 비교적 광범위한(예: 약 > 100배) 적정 약물 농도(therapeutic window)를 갖고/갖거나, 특히 간 대사 또는 담즙 배설을 통해 주로 제거된다.
- [0133] 보다 상세하게, 본 발명의 상기 언급된 목적에 특히 적합한(특히, 신장 기능이 손상된 환자의 경우) DPP-4 억제 제는 경구 투여되는 DPP-4 억제제일 수 있으며, 이는 비교적 광범위한(예: > 100배) 적정 약물 농도를 갖고/갖 거나, 하기의 약동학적 특성 중의 하나 이상을 (바람직하게는, 이의 치료학적 경구 용량 수준에서) 만족시킨다:
- [0134] - DPP-4 억제제는 간을 통해 실질적으로 또는 주로 배설(예: 투여되는 경구 용량의 > 80% 또는 심지어 > 90%)되 고/되거나, 이를 위한 신장 배설(renal excretion)은 실질적으로 없거나 단지 소수의 제거 경로를 나타낸다(예: 투여된 경구 용량의 < 10%, 바람직하게는 < 7%이, 예를 들면, 방사능표지된 탄소(¹⁴C) 물질 경구 용량의 잇따른 제거에 의해 측정됨);

- [0135] - DPP-4 억제제는 (예를 들면, 방사능표지된 탄소(^{14}C) 물질의 경구 투여 후 뇨 및 변의 배설된 방사능의 $> 70\%$, 또는 $> 80\%$, 또는 바람직하게는 90% 의 평균으로) 주로 모 약제로서 변화없이 배설되고/되거나, 이는 대사를 통해 실질적으로 없거나 단지 적은 정도로 제거된다(예: $< 30\%$ 또는 $< 20\%$, 또는 바람직하게는 10%);
- [0136] - DPP-4 억제제의 (주요) 대사물질(들)은 약리학적으로 비활성이다. 예를 들면, 주요 대사물질은 표적 효소 DPP-4에 결합되지 않으며, 임의로 모 화합물에 비하여 신속히 제거된다(예: 대사물질의 말기 반감기는 $\leq 20\text{h}$, 또는 바람직하게는 \leq 약 16h , 예를 들면, 15.9h 임).
- [0137] 본 발명의 상기 언급된 목적에 대해 관심을 끌 수 있는 DPP-4 억제제의 추가 특성은 다음 중 하나 이상일 수 있다: 정상 상태(steady state)의 신속한 성취[예: 치료학적 경구 용량 수준으로 치료한 지 2일 내지 5일 사이에 정상 상태 혈장 수준에 도달(정상 상태 혈장 농도의 $> 90\%$)], 축적이 거의 없음(예: 치료학적 경구 용량 수준에서 평균 축적비 $R_{A,AUC} \leq 1.4$ 임) 및/또는 바람직하게는 1일-1회 사용시 DPP-4 억제제에 대한 장기-지속 효과가 보존됨(예: 치료학적 경구 용량 수준에서 거의 완전한($> 90\%$) DPP-4 억제, 치료학적 경구 약제 용량의 1일-1회 섭취 후 24시간 간격에 대해 $> 80\%$ 억제), 치료학적 용량 수준에서 식후 2시간 혈당 상승시 $\geq 80\%$ (이미 치료의 첫째 날) 만큼 상당한 감소, 및 첫째 날에 뇨에 배설된 변화되지 않은 모 화합물의 누적량은 투여 용량의 1% 미만이고, 정상 상태에서 약 3 내지 6% 이하로 증가됨.
- [0138] 따라서, 본 발명은 또한 대사성 질환(특히, 메트포르민에 대한 불내약성 또는 금기로 인하여 메트포르민 요법이 적합치 못한 환자, 보다 특히는 신장 질환, 신장 기능이상 또는 신장 손상이 있는 환자의 제2형 당뇨병)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 DPP-4 억제제로서, 상기 DPP-4 억제제가 신장을 통해 실질적으로 없거나, 단지 적은 정도(예: 투여된 경구 용량의 $< 10\%$, 바람직하게는 $< 7\%$)로 배설(예를 들면, 방사능표지된 탄소(^{14}C) 물질 경구 용량의 잇따른 제거에 의해 측정됨)됨을 특징으로 하는, DPP-4 억제제를 지칭한다.
- [0139] 또한, 본 발명은 또한 대사성 질환(특히, 메트포르민에 대한 불내약성 또는 금기로 인하여 메트포르민 치료가 적합치 못한 환자, 보다 특히는 신장 질환, 신장 기능이상 또는 신장 손상이 있는 환자의 제2형 당뇨병)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 DPP-4 억제제로서, 상기 DPP-4 억제제가 간을 통해 실질적으로 또는 주로 배설(방사능표지된 탄소(^{14}C) 물질 경구 용량의 잇따른 제거에 의해 측정됨)됨을 특징으로 하는, DPP-4 억제제를 지칭한다.
- [0140] 또한, 본 발명은 또한 대사성 질환(특히, 메트포르민에 대한 불내약성 또는 금기로 인하여 메트포르민 요법이 적합치 못한 환자, 보다 특히는 신장 질환, 신장 기능이상 또는 신장 손상이 있는 환자의 제2형 당뇨병)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 DPP-4 억제제로서,
- [0141] 상기 DPP-4 억제제가 (예를 들면, 방사능표지된 탄소(^{14}C) 물질의 경구 투여 후 뇨 및 변에서 배설된 방사능의 $> 70\%$, 또는 $> 80\%$, 또는 바람직하게는 90% 의 평균으로) 모 약제로서 주로 변화없이 배설되며,
- [0142] 상기 DPP-4 억제제는 대사를 통해 실질적으로 없거나 단지 적은 정도로 제거되고/되거나,
- [0143] 상기 DPP-4 억제제의 주요 대사물질은 약리학적으로 비활성이거나, 비교적 광범위한 적정 약물 농도를 가짐을 특징으로 하는, DPP-4 억제제를 지칭한다.
- [0144] 첫 번째 양태(양태 A)에 있어서, 본 발명의 맥락에서 DPP-4 억제제는 하기 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV 중의 어느 하나인 DPP-4 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0145] [화학식 I]



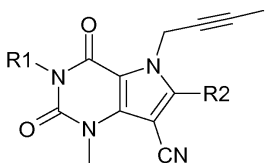
[0146]

[0147] [화학식 II]



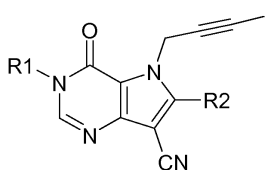
[0148]

[0149] [화학식 III]



[0150]

[0151] [화학식 IV]



[0152]

[0153] 상기 화학식 I 내지 IV에서,

[0154] **R1**은 ([1,5]나프티리딘-2-일)메틸, (퀴나졸린-2-일)메틸, (퀴녹살린-6-일)메틸, (4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸, 2-시아노-벤질, (3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸, (3-시아노-피리딘-2-일)메틸, (4-메틸-피리미딘-2-일)메틸 또는 (4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸을 나타내며,

[0155] **R2**는 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 또는 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노를 나타낸다.

[0156] 두 번째 양태(양태 B)에 있어서, 본 발명의 맥락에서 DPP-4 억제제는 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴,

[0157] (2S)-1-{[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

[0158] (2S)-1-{[1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

[0159] (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-아미노-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-3-일)-4-플루오로메틸-피롤리딘-2-온,

[0160] (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-((2S,4S)-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)피롤리딘-2-일)메탄온,

[0161] (1((3S,4S)-4-아미노-1-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일)피롤리딘-3-일)-5,5-디플루오로피페리딘-2-온,

[0162] (2S,4S)-1-(2-[(3S,1R)-3-(1H, 1,2,4-트리아졸-1-일메틸)사이클로헵틸아미노]-아세틸)-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴,

[0163] (R)-2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴,

[0164] 5-((S)-2-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]프로필)-5-(1H-테트라졸-5-일)-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-2,8-디카복실산 비스-디메틸아미드,

[0165] 3-((2S,4S)-4-[4-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)피페라진-1-일]피롤리딘-2-일카보닐)티아졸리딘,

[0166] [(2R)-1-{[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]아세틸}피롤리딘-2-일]보론산,

[0167] (2S,4S)-1-[2-[(4-에톡시카보닐비사이클로[2.2.2]옥트-1-일)아미노]아세틸]-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴,

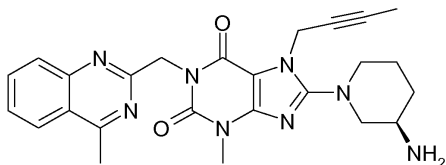
[0168] 2-((6-[(3R)-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일]-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-피롤로[3,2-

d]피리미딘-5-일}메틸)-4-플루오로벤조니트릴 및

[0169] 6-[(3R)-3-아미노-피페리딘-1-일]-5-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-1,3-디메틸-1,5-디하이드로-피롤로[3,2-d]피리미딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 DPP-4 억제제이다.

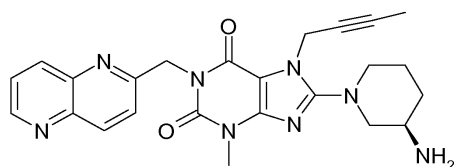
[0170] 첫 번째 양태(양태 A)에 있어서, 바람직한 DPP-4 억제제는 하기의 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염들 중의 어느 하나 또는 모두이다:

[0171] ● 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2004/018468, 실시예 2(142)와 비교):



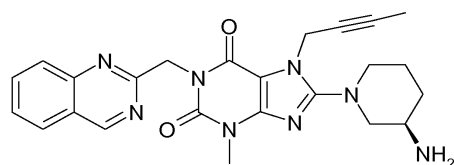
[0172]

[0173] ● 1-[[1,5]나프티리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2004/018468, 실시예 2(252)와 비교):



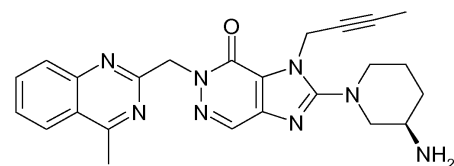
[0174]

[0175] ● 1-[(퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2004/018468, 실시예 2(80)과 비교):



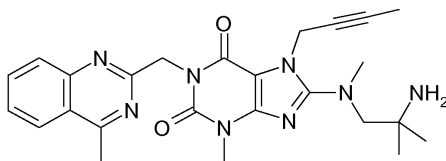
[0176]

[0177] ● 2-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(부트-2-이닐)-5-(4-메틸-퀴나졸린-2-일메틸)-3,5-디하이드로-이미다조[4,5-d]피리다진-4-온(WO 2004/050858, 실시예 136과 비교):



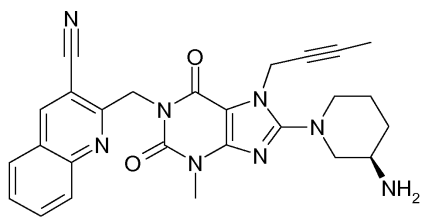
[0178]

[0179] ● 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노]-크산틴(WO 2006/029769, 실시예 2(1)과 비교):



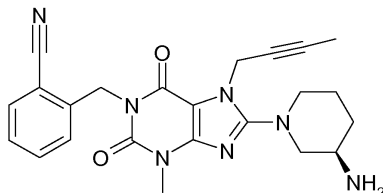
[0180]

[0181] ● 1-[(3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2005/085246, 실시예 1(30)과 비교):



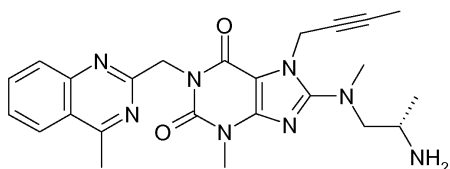
[0182]

[0183] ● 1-(2-시아노-벤질)-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2005/085246, 실시예 1(39)와 비교):



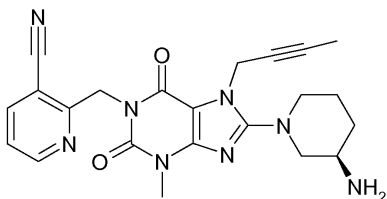
[0184]

[0185] ● 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(S)-(2-아미노-프로필)-메틸아미노]-크산틴(WO 2006/029769, 실시예 2(4)와 비교):



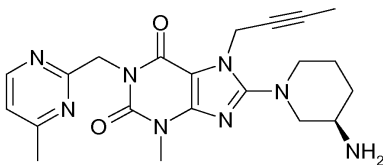
[0186]

[0187] ● 1-[(3-시아노-피리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2005/085246, 실시예 1(52)와 비교):



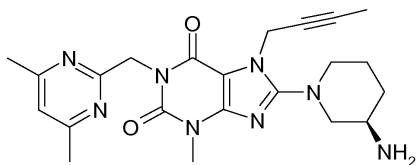
[0188]

[0189] ● 1-[(4-메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2005/085246, 실시예 1(81)과 비교):



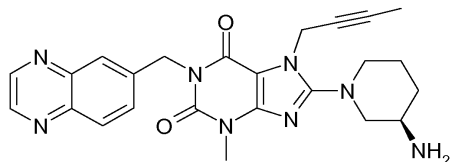
[0190]

[0191] ● 1-[(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2005/085246, 실시예 1(82)와 비교):



[0192]

[0193] ● 1-[(퀴놀살린-6-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-(3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(WO 2005/085246, 실시예 1(83)과 비교):



[0194]

[0195]

이들 DPP-4 억제제는 이들이 예외적인 효능 및 장기간-지속 효과와 유용한 약리학적 특성, 수용체 선택성 및 유용한 부작용 프로파일과 조합되거나, 다른 약제학적 활성 물질과 병용시 예상밖의 치료학적 이점 또는 개선을 가져오기 때문에, 구조적으로 견줄만한 DPP-4 억제제와 구별된다. 이들의 제조 방법은 언급된 문헌에 기재되어 있다.

[0196]

상기 언급된 본 발명의 양태 A의 DPP-4 억제제 중 보다 바람직한 DPP-4 억제제는 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴, 특히 이의 유리 염기(이는 또한 BI 1356 으로서 공지됨)이다.

[0197]

달리 언급되지 않는 한, 본 발명에 따라, 상기 및 이후에 언급되는 활성 화합물(DPP-4 억제제 포함)의 정의는 또한 이의 약제학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라 이의 수화물, 용매화물 및 다형태를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 이의 염, 수화물 및 다형태(polymorphic form)에 있어서, 특별히 본 명세서에 언급된 것을 참조한다.

[0198]

양태 A에 있어서, 본 발명의 양태 A에 따르는 DPP-4 억제제의 합성 방법이 숙련가에게 공지되어 있다. 유리하게, 본 발명의 양태 A에 따르는 DPP-4 억제제는 문헌에 기술된 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화학식 I의 퓨린 유도체는 WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 또는 WO 2006/048427에 기술된 바와 같이 수득될 수 있으며, 이의 기재 내용은 본 명세서에 혼입되어 있다. 화학식 II의 퓨린 유도체는, 예를 들면, WO 2004/050658 또는 WO 2005/110999에 기술된 바와 같이 수득될 수 있고, 이의 기재 내용은 본 명세서에 혼입되어 있다. 화학식 III 및 IV의 퓨린 유도체는, 예를 들면, WO 2006/068163, WO 2007/071738 또는 WO 2008/017670에 기술된 바와 같이 수득될 수 있으며, 이의 기재 내용은 본 명세서에 혼입되어 있다. 상기 구체적으로 언급된 이들 DPP-4 억제제의 제조는 이와 관련하여 언급된 문헌에 기술되어 있다. 특정 DPP-4 억제제의 다형성 결정 변형화 및 제형화는 WO 2007/128721 및 WO 2007/128724에 각각 기재되어 있으며, 이의 기재 내용은 본 명세서에 이의 전문이 혼입되어 있다. 메트포르민 또는 다른 병용 파트너와 특정 DPP-4 억제제와의 제형화는 이의 기재 내용이 본 명세서에 이의 전문이 혼입된, PCT/EP2009053978에 기술되어 있다. BI 1356/메트포르민의 이중 병용물의 통상적인 투여 농도는 2.5/500mg, 2.5/850mg 및 2.5/1000mg이다.

[0199]

양태 B에 있어서, 양태 B의 DPP-4 억제제의 합성 방법이 과학 문헌 및/또는 공개된 특허문헌, 특히 본 명세서에 인용된 것에 기술되어 있다.

[0200]

온혈 척추동물, 특히 사람에 있어서의 약제학적 적용을 위해, 본 발명의 화합물은 대개 하루에 1 내지 4회 각 경우에, 0.001 내지 100mg/체중 kg, 바람직하게는 0.1 내지 15mg/kg의 투여량으로 사용된다. 이를 위하여, 임의로 다른 활성 물질과 병용된 화합물은 하나 이상의 통상적인 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토즈, 글루코즈, 미세결정성 셀룰로즈, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알코올, 카복시메틸셀룰로즈 또는 지방 물질(예: 경질 지방)이나 이의 적절한 병용물과 함께, 통상적인 갈레닉(galenic) 제제[예: 나정(plain tablet) 또는 제피정(coated tablet), 캡슐제, 산제, 현탁제 또는 좌제]로 혼입될 수 있다.

[0201]

따라서, 본 명세서에서 정의된 DPP-4 억제제를 포함하는 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 당해 분야에 기술된 약제학적으로 허용되는 제형 부형제를 사용하여 숙련가에 의해 제조된다. 상기 부형제의 예는 희석제, 결합제, 담체, 충전제, 윤활제, 유동 촉진제, 결정화 지연제, 봉해제, 가용화제, 착색제, pH 조절제, 계면 활성제 및 유효제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0202]

양태 A에 따르는 화합물에 대한 적절한 희석제의 예는 셀룰로즈 분말, 인산수소칼슘, 에리트ρί톨, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로즈, 만니톨, 예비 젤라틴화 전분 또는 크실리톨을 포함한다. 이들 희석제 중에, 만니톨, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 예비 젤라틴화 전분이 강조될 것이다.

[0203]

양태 A에 따르는 화합물에 대한 적절한 윤활제의 예는 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 칼슘 배헤네이트, 칼슘 스테아레이트, 수소화 캐스터유 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 이들 윤활제 중에, 마그네슘 스테아레이트

가 강조될 것이다.

- [0204] 양태 A에 따르는 화합물에 대한 적절한 결합제의 예는 코포비돈(비닐피롤리돈과 다른 비닐 유도체의 공중합체물), 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로즈(HPC), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 예비 젤라틴화 전분 또는 저치환된 하이드록시프로필셀룰로즈(L-HPC)를 포함한다. 이들 결합제 중에, 코포비돈 및 예비 젤라틴화 전분이 강조될 것이다.
- [0205] 양태 A에 따르는 화합물에 대한 적절한 붕해제의 예는 옥수수 전분 또는 크로스포비돈을 포함한다. 이들 붕해제 중에, 옥수수 전분이 강조될 것이다.
- [0206] 본 발명의 양태 A에 따르는 DPP-4 억제제의 약제학적 제형을 제조하는 적절한 방법은
- [0207] ● 적절한 정제화 부형제에 의한 분말 병용물 중 활성 물질의 직접 정제화;
- [0208] ● 적절한 부형제에 의한 과립화에 이어서, 적절한 부형제와 혼합 및 후속되는 정제화, 및 필름 피복; 또는
- [0209] ● 캡슐로 분말 병용물 또는 과립의 충전이다.
- [0210] 적절한 과립화 방법은
- [0211] ● 강력한 혼합기에서 습식 과립화에 이은, 유동상 건조(fluidised bed drying);
- [0212] ● 원-포트(one-pot) 과립화;
- [0213] ● 유동상 과립화; 또는
- [0214] ● 적절한 부형제에 의한 건식 과립화(예: 롤러 치밀화에 의해) 및 후속되는 캡슐로 정제화 또는 충전이다.
- [0215] 본 발명의 양태 A에 따르는 DPP-4 억제제의 예시 조성물은 제1 희석제 만니톨, 추가의 결합제 특성을 갖는 제2 희석제로서 예비 젤라틴화 전분, 결합제 코포비돈, 붕해제 옥수수 전분 및 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 포함하며, 여기서, 코포비돈 및/또는 옥수수 전분은 임의적일 수 있다.
- [0216] 본 발명의 DPP-4 억제제의 투여형, 제형 및 투여에 대한 상세한 설명을 위하여, 과학 문헌 및/또는 공개된 특허 문헌, 특히 본 명세서에 인용된 것을 참조한다.
- [0217] 제1 양태(양태 A)에 있어서, 정맥내 투여시 양태 A에서 본 명세서에서 언급된 DPP-4 억제제에 통상 요구되는 투여량은 각 경우에 하루에 1 내지 4회로, 0.1 내지 10mg, 바람직하게는 0.25 내지 5mg이며, 경구 투여시는, 0.5 내지 100mg, 바람직하게는 2.5 내지 50mg 또는 0.5 내지 10mg, 보다 바람직하게는 2.5 내지 10mg 또는 1 내지 5mg이다. 따라서, 예를 들면, 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴의 투여량은 경구 투여시, 1일 환자당 0.5 내지 10mg, 바람직하게는 1일 환자당 2.5 내지 10mg 또는 1 내지 5mg이다.
- [0218] 양태 A에서 본 명세서에서 언급된 DPP-4 억제제를 포함하는 약제학적 조성물로 제조된 투여형은 0.1 내지 100mg의 투여량 범위로 활성 성분을 함유한다. 따라서, 예를 들면, 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴의 특정 투여 농도는 0.5mg, 1mg, 2.5mg, 5mg 및 10mg이다.
- [0219] 제2 양태(양태 B)에 있어서, 포유동물, 예를 들면, 체중이 대략 70kg인 사람에 투여되는 양태 B에서 본 명세서에 언급된 DPP-4 억제제의 용량은 일반적으로, 바람직하게는 예를 들면, 동일한 크기일 수 있는 1 내지 4개의 단일 용량으로 분배하여, 1일 사람당 활성 잔기 약 0.5 내지 약 350mg, 예를 들면, 약 10 내지 약 250mg, 바람직하게는 20 내지 200mg, 보다 바람직하게는 20 내지 100mg이거나, 1일 사람당 약 0.5 내지 약 20mg, 바람직하게는 2.5 내지 10mg일 수 있다. 단일 용량 농도는, 예를 들면, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 및 200mg의 DPP-4 억제제 활성 잔기를 포함한다.
- [0220] DPP-4 억제제 시타글립틴의 투여량 농도는 대개 25 내지 200mg의 활성 잔기이다. 시타글립틴의 권장되는 용량은 1일 1회 활성 잔기(유리 염기 무수물)에 대해 계산된 100mg이다. 시타글립틴 유리 염기 무수물(활성 잔기)의 단위 투여량 농도는 25, 50, 75, 100, 150 및 200mg이다. 시타글립틴(예: 정제당)의 특정 단위 투여량 농도는 25, 50 및 100mg이다. 시타글립틴 유리 염기 무수물에 대한 시타글립틴 포스페이트 일수화물의 등가량, 즉 32.13, 64.25, 96.38, 128.5, 192.75 및 257mg이 각각 약제학적 조성물에 사용된다. 25 및 50mg 시타글립틴의 조절 용량이 신부전 환자에 대해 사용된다. 시타글립틴/메트포르민의 이중 병용물의 통상적인 투여량 농도는 50/500mg 및 50/1000mg이다.

- [0221] DPP-4 억제제 빌다글립틴의 투여량 범위는 대개 1일 10 내지 150mg, 특히 25 내지 150mg, 25 내지 100mg 또는 25 내지 50mg이거나, 50 내지 100mg이다. 1일 경구 투여량의 특정 예는 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 또는 150mg이다. 보다 특정 측면에 있어서, 빌다글립틴의 1일 투여는 25 내지 150mg 또는 50 내지 100mg일 수 있다. 다른 보다 특정 측면에 있어서, 빌다글립틴의 1일 투여는 50 또는 100mg일 수 있다. 활성 성분의 적용은 1일 3회, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회까지 일어날 수 있다. 특정 투여 농도는 50mg 또는 100mg 빌다글립틴이다. 빌다글립틴/메트포르민의 이중 병용물의 통상적인 투여량 농도는 50/850mg 및 50/1000mg이다.
- [0222] 알로글립틴은 5 내지 250mg/일, 임의로 10 내지 200mg, 임의로 10 내지 150mg, 및 임의로 10 내지 100mg인 알로글립틴을 1일 용량으로 환자에 투여될 수 있다(각 경우에, 알로글립틴의 유리 염기 형태의 분자량을 기준으로 함). 따라서, 사용될 수 있는 구체적인 투여량은 1일 10mg, 12.5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg 및 100mg의 알로글립틴을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 알로글립틴은 이의 유리 염기 형태로 또는 약제학적으로 허용되는 염으로서 투여될 수 있다.
- [0223] 삭사글립틴은 2.5 내지 100mg/일, 임의로 2.5 내지 50mg인 1일 용량으로 환자에 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 구체적인 투여량은 1일 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg 및 100mg의 삭사글립틴을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 삭사글립틴/메트포르민의 이중 병용물의 통상적인 투여량 농도는 2.5/500mg 및 2.5/1000mg이다.
- [0224] 본 발명의 DPP-4 억제제의 특정 양태는 저용량 수준에서, 예를 들면, 1일 환자당 < 100mg 또는 < 70mg, 바람직하게는 < 50mg, 보다 바람직하게는 < 30mg 또는 < 20mg, 보다 더 바람직하게는 1 내지 10mg(경우에 따라, 1 내지 4개의 단일 용량, 특히 1개 또는 2개의 단일 용량으로 분배되며, 이들은 동일한 크기일 수 있음), 특히 1일 환자당 1 내지 5mg(더욱 특히 5mg)에서 음식의 존재 또는 부재하에 우선적으로 1일-1회 경구로 보다 우선적으로는 하루에 언제든지 투여되는, 치료학적으로 유효한 경구 투여되는 DPP-4 억제제를 지칭한다. 따라서, 예를 들면, 1일 경구 용량 5mg BI 1356은 음식의 존재 또는 부재하에, 하루에 언제든지, 1일 1회 투여 계획(즉, 1일 1회 5mg BI 1356)으로 또는 1일 2회 투여 계획(즉, 1일 2회 2.5mg BI 1356)으로 제시될 수 있다.
- [0225] 본 발명의 의미 내에서 강조되는 특히 바람직한 DPP-4 억제제는 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(또한, BI 1356으로서 공지됨)이다. BI 1356은 높은 효능, 24시간의 작용 지속 및 광범위한 적정 약물 농도를 나타낸다. 1, 2.5, 5 또는 10mg의 BI 1356의 다중 경구 용량을 12일 동안 1일 1회 투여받는 제2형 당뇨병 환자에서, BI 1356은 정상 상태를 신속히 성취[예: 모든 용량 그룹에서 치료한 지 2 내지 5일째에 정상 상태 혈장 수준(13일째에 투여전(pre-dose) 혈장 농도의 > 90%)에 이 름]하고, 축적이 거의 없으며(예: 1mg보다 큰 용량에서 평균 축적비 $R_{A,AUC} \leq 1.4$ 임), DPP-4 억제에 대한 장기간-지속되는 효과를 유지(예: 5 mg 및 10mg 용량 수준에서 거의 완전한(> 90%) DPP-4 억제, 즉 정상 상태에서 각각 92.3 및 97.3% 억제, 및 약제 흡수 후 24시간 간격에 대해 > 80% 억제를 갖는다)하고, ≥ 2.5 mg의 용량에서 식후 2시간 혈당 상승(blood glucose excursion)을 $\geq 80\%$ (이미 1일째에) 만큼 상당히 감소시키며, 1일째 뇨에 배설된 변화되지 않은 모 화합물의 누적량이 투여 용량의 1% 미만이고, 12일째에 약 3 내지 6% 이하로 증가(신장 청소율 $CL_{R,SS}$ 는 투여되는 경구 용량에 대해 약 14 내지 약 70ml/분이며, 예를 들면, 5mg 용량의 경우 신장 청소율은 약 70ml/분이다)되는 유리한 약력학적 및 약동학적 프로파일(예를 들면, 하기 표 1을 참조)을 나타낸다. 제2형 당뇨병인 사람에서, BI 1356은 위약-유사 안전성 및 내약성을 나타낸다. 약 ≥ 5 mg의 낮은 용량에서, BI 1356은 DPP-4 억제를 24시간 완전히 지속하면서 실제 1일-1회 경구 약제로서 작용한다. 치료학적 경구 용량 수준에서, BI 1356은 간을 통해 주로 배설되며, 신장을 통해 단지 적은 정도로(투여된 경구 용량의 약 < 7%) 배설된다. BI 1356은 담즙을 통해 주로 변화되지 않고 배설된다. 신장을 통해 제거된 BI 1356의 분획은 시간이 경과함에 따라, 증가된 용량에서 단지 매우 경미하게 증가됨으로써, 환자의 신장 기능을 기초로 한 BI 1356의 용량을 변형시킬 필요성은 없어 보인다. 이의 낮은 축적 잠재력 및 광범위한 안전성 범위와 함께, BI 1356의 비-신장 제거는 신부전 및 당뇨병성 신장 질환의 높은 유병율(prevalence)을 갖는 환자 집단에서 상당히 유익할 수 있다.

표 1

정상 상태에서 BI 1356의 약동학적 파라미터의 기하평균(gMean) 및 기하학적 변동계수(gCV)(12일째)

파라미터	1 mg gMean (gCV)	2.5 mg gMean (gCV)	5 mg gMean (gCV)	10 mg gMean (gCV)
AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/L]	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)
AUC _{t,ss} [nmol·h/L]	81.7 (28.3)	117 (16.3)	158 (10.1)	190 (17.4)
C _{max} [nmol/L]	3.13 (43.2)	5.25 (24.5)	8.32 (42.4)	9.69 (29.8)
C _{max,ss} [nmol/L]	4.53 (29.0)	6.58 (23.0)	11.1 (21.7)	13.6 (29.6)
t _{max} * [h]	1.50 [1.00 – 3.00]	2.00 [1.00 – 3.00]	1.75 [0.92 – 6.02]	2.00 [1.50 – 6.00]
t _{max,ss} * [h]	1.48 [1.00 – 3.00]	1.42 [1.00 – 3.00]	1.53 [1.00 – 3.00]	1.34 [0.50 – 3.00]
T _{1/2,ss} [h]	121 (21.3)	113 (10.2)	131 (17.4)	130 (11.7)
Accumulation t _{1/2} [h]	23.9 (44.0)	12.5 (18.2)	11.4 (37.4)	8.59 (81.2)
R _{A,Cmax}	1.44 (25.6)	1.25 (10.6)	1.33 (30.0)	1.40 (47.7)
R _{A,AUC}	2.03 (30.7)	1.37 (8.2)	1.33 (15.0)	1.18 (23.4)
fe ₀₋₂₄ [%]	NC	0.139 (51.2)	0.453 (125)	0.919 (115)
fe _{t,ss} [%]	3.34 (38.3)	3.06 (45.1)	6.27 (42.2)	3.22 (34.2)
CL _{R,ss} [mL/min]	14.0 (24.2)	23.1 (39.3)	70 (35.0)	59.5 (22.5)

* 중앙값 및 범위[min-max]

NC: 정량화의 하한치 미만인 대부분의 값들로서 계산되지 않음

[0226]

[0227]

상이한 대사성 기능성 장애가 종종 동시에 일어나기 때문에, 이는 아주 종종 서로에 대해 수많은 상이한 활성 요소를 조합하도록 제시된다. 따라서, 진단된 기능성 장애에 따라, DPP-4 억제제가 각각의 장애에 대해 통상적인 활성 물질, 예를 들면, 다른 당뇨병 치료 물질 중에서 선택되는 하나 이상의 활성 물질, 특히 혈액 중의 혈당 수준 또는 지질 수준을 저하시키고, 혈액 중의 HDL 수준을 상승시키며, 혈압을 저하시키거나, 죽상동맥경화증 또는 비만의 치료시 제시된 활성 물질과 병용된다면, 개선된 치료 결과가 획득될 수 있다.

[0228]

상기 언급된 DPP-4 억제제는 또한 - 단일요법에서의 이들의 용도 이외에 - 개선된 치료 결과가 획득될 수 있는 방법에 의해 다른 활성 물질과 함께 사용될 수 있다. 상기 병용 치료는 물질의 자유로운 병용으로서 또는 고정된 병용물의 형태로, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제로 제시될 수 있다. 이에 필요한 병용 파트너의 약제학적 제형은 약제학적 조성물로서 시판되거나, 통상적인 방법을 사용하여 숙련가에 의해 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물로서 시판될 수 있는 활성 물질은 선행 기술 분야의 수많은 곳에, 예를 들면, 매년 발표되는 약제 리스트인, 제약 산업의 연방 연합의 "Rote Liste"[®]

"에, 또는 "Physicians' Desk Reference"로서 공지된 처방 약제에 대한 제조업자 정보의 매년 업데이트된 편찬물에 기술되어 있다.

[0229]

당뇨병 치료 병용 파트너의 예는 메트포르민; 설프닐우레아(예: 글리벤햄라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리클론, 글리보르누리드 및 글리클라지드); 나테글리나이드; 레파글리나이드; 티아졸리딘디온(예: 로지글리타존 및 피오글리타존); PPAR 감마 조절제(예: 메타글리타제); PPAR-감마 효능제(예: GI 262570); PPAR-감마 길항제; PPAR-감마/알파 조절제(예: 테사글리타자르, 무라글리타자르, 알레글리타자르, 인테글리타자르 및 KRP297); PPAR-감마/알파/텔타 조절제; AMPK-활성화제(예: AICAR); 아세틸-CoA 카복실라제(ACC1 및 ACC2) 억제제; 디아실글리세롤-아세틸트랜스퍼라제(DGAT) 억제제; 췌장 베타 세포 GCRP 효능제(예: SMT3-수용체-효능제 및 GPR119); 11β-HSD-억제제; FGF19 효능제 또는 동족체; 알파-글루코시다제 차단제(예: 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨); 알파2-길항제; 인슐린 및 인슐린 동족체(예: 사람 인슐린, 인슐린 리스프로, 인슐린 글루실린, r-DNA-인슐린아스파르트, NPH 인슐린, 인슐린 테메미르, 인슐린 아연 현탁액 및 인슐린 글라르진);

위 억제 펩티드(GIP); 프라물린티드, 다발린티드; 아밀린 및 아밀린 동족체 또는 GLP-1 및 GLP-1 동족체(예: 엑센딘-4, 예를 들면, 엑세나티드, 엑세나티드 LAR, 리라글루티드, 타스포글루티드, AVE-0010, LY-2428757, LY-2189265, 세마글루티드 또는 알비글루티드); SGLT2-억제제(예: KGT-1251); 단백질 티로신-포스파타제 억제제; 글루코즈-6-포스파타제 억제제; 프럭토즈-1,6-비스포스파타제 조절제; 글리코겐 포스포릴라제 조절제; 글루카곤 수용체 길항제; 포스포에놀피루베이트카복시키나제(PEPCK) 억제제; 피루베이트 데하이드로게나제키나제(PDK) 억제제; 티로신-키나제의 억제제(50 내지 600mg)(예: PDGF-수용체-키나제(비교: EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 및 WO 2006/041976); 글루코키나제 활성화제를 포함하는 글루코키나제/조절 단백질 조절제; 글리코겐 신타제 키나제 억제제; SH2-도메인-함유 이노시톨 5-포스파타제 제2형(SHIP2)의 억제제; IKK 억제제(예: 고용량 살리실레이트); JNK1 억제제; 단백질 키나제 C-세타 억제제; 베타 3 효능제(예: 리토베그론, YM 178, 솔라베그론, 탈리베그론, N-5984, GRC-1087, 라파베그론, FMP825); 알도스리덕타제 억제제(예: AS 3201, 제나레스타트, 피다레스타트, 에팔레스타트, 라니레스타트, NZ-314, CP-744809 및 CT-112); SGLT-1 또는 SGLT-2 억제제(예: 다파글리플로진, 세르글리플로진, 아티글리플로진, 라르나글리플로진 또는 카나글리플로진 (또는 WO 2009/035969의 화학식 (I-S) 또는 (I-K)의 화합물); KV 1.3 채널 억제제; GPR40 조절제; SCD-1 억제제; CCR-2 길항제; 도파민 수용체 효능제(브로모크립틴 메실레이트[Cycloset]); 및 다른 DPP IV 억제제이다.

- [0230] 메트포르민은 대개 약 100 내지 500mg 또는 200 내지 850mg(1일 1 내지 3회)이나, 1일 1회 또는 2회 약 300 내지 1000mg의 다양한 투여 계획을 사용하여 1일 약 500 내지 2000mg에서 2500mg까지 다양한 용량으로 제시되거나, 또는 지연-방출(delayed-release) 메트포르민은 1일 1회 또는 2회로 약 100 내지 1000mg 또는 바람직하게는 500 내지 1000mg이나, 1일 1회 약 500 내지 2000mg의 용량으로 제시된다. 특정 용량 농도는 250, 500, 625, 750, 850 및 1000mg의 메트포르민 하이드로클로라이드일 수 있다.
- [0231] 피오글리타존의 투여량은 대개 1일 1회, 약 1 내지 10mg, 15mg, 30mg 또는 45mg이다.
- [0232] 로시글리타존은 대개 1일 1회(또는 2회로 분할) 4 내지 8mg(통상적인 투여량 농도는 2, 4 및 8mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0233] 글리벤햄라미드(글리부리드)는 대개 1일 1회(또는 2회로 분할) 2.5-5 내지 20mg(통상적인 투여량 농도는 1.25, 2.5 및 5mg이다)의 용량으로 제시되거나, 미분화된 글리벤햄라미드는 1일 1회(또는 2회로 분할) 0.75-3 내지 12mg(통상적인 투여량 농도는 1.5, 3, 4.5 및 6mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0234] 글리피지드는 대개 1일 1회(40mg까지는 2회로 분할) 2.5 내지 10-20mg(통상적인 투여량 농도는 5 및 10mg이다)의 용량으로 제시되거나, 서방형(extended-release) 글리피지드는 1일 1회 5 내지 10mg(20mg까지)(통상적인 투여량 농도는 2.5, 5 및 10mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0235] 글리메피리드는 대개 1일 1회 1-2 내지 4mg(8mg까지)(통상적인 투여량 농도는 1, 2 및 4mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0236] 글리벤햄라미드/메트포르민의 이중 병용물은 대개 1일 1회 1.25/250mg 내지 1일 2회 10/1000mg(통상적인 투여량 농도는 1.25/250, 2.5/500 및 5/500mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0237] 글리피지드/메트포르민의 이중 병용물은 대개 1일 2회 2.5/250 내지 10/1000mg(통상적인 투여량 농도는 2.5/250, 2.5/500 및 5/500mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0238] 글리메피리드/메트포르민의 이중 병용물은 대개 1일 2회 1/250 내지 4/1000mg의 용량으로 제시된다.
- [0239] 로시글리타존/글리메피리드의 이중 병용물은 대개 1일 1회 또는 2회 4/1 내지 1일 2회 4/2mg(통상적인 투여량 농도는 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 및 8/4mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0240] 피오글리타존/글리메피리드의 이중 병용물은 대개 1일 1회 30/2 내지 30/4mg(통상적인 투여량 농도는 30/4 및 45/4mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0241] 로시글리타존/메트포르민의 이중 병용물은 대개 1일 2회 1/500 내지 4/1000mg(통상적인 투여량 농도는 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 및 4/1000mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0242] 피오글리타존/메트포르민의 이중 병용물은 대개 1일 1회 또는 2회 15/500 내지 1일 3회 15/850mg(통상적인 투여량 농도는 15/500 및 15/850mg이다)의 용량으로 제시된다.
- [0243] 비-설폰닐우레아 인슐린 분비촉진제 나테글리나이드는 대개 식사와 함께 60 내지 120mg(360mg 이하/일, 통상적인 투여량 농도는 60 및 120mg이다)의 용량으로 제시되며; 레파글리나이드는 대개 식사와 함께 0.5 내지 4mg(16

mg 이하/일, 통상적인 투여량 농도는 0.5, 1 및 2mg이다)의 용량으로 제시된다. 레파글리나이드/메트포르민의 이중 병용물은 1/500 및 2/850mg의 투여량 농도로 가능하다.

[0244] 아카보스는 대개 식사와 함께 25 내지 100mg(300mg/일 이하, 통상적인 투여량 농도는 25, 50 및 100mg이다)의 용량으로 제시된다. 미글리톨은 대개 식사와 함께 25 내지 100mg(300mg/일 이하, 통상적인 투여량 농도는 25, 50 및 100mg이다)의 용량으로 제시된다. 단일, 이중 또는 삼중(추가 또는 초기) 병용 요법에 통상 사용되는 통상적인 당뇨병 치료제 및 항고혈당제는 메트포르민, 설포닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드, 알파-글루코시다제 차단제, GLP-1 및 GLP-1 동족체와, 인슐린 및 인슐린 동족체, 예를 들면, 이의 병용물을 포함한, 예로서 본 명세서에 제시된 제제를 포함할 수 있지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0245] 혈액 중의 지질 수준을 저하시키는 병용 파트너의 예로는 HMG-CoA-리덕타제 억제제(예: 심바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴); 피브레이트(예: 벤자피브레이트, 페노피브레이트, 클로피브레이트, 겐피프로질, 에토피브레이트 및 에토피린클로피브레이트); 니코틴산 및 이의 유도체(예: 아시피목스); PPAR-알파 효능제; PPAR-델타 효능제; 아실-코엔자임 A 억제제; 콜레스테롤아실 트랜스퍼라제(ACAT; EC 2.3.1.26)(예: 아바시미베); 콜레스테롤 재흡수 억제제(예: 에제티미브); 담즙산에 결합되는 물질(예: 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 콜레세벨람); 담즙산 운반 억제제; HDL 조절 활성 물질(예: D4F, 역 D4F, LXR 조절 활성 물질 및 FXR 조절 활성 물질); CETP 억제제(예: 토르세트라피브, JTT-705(달세트라피브) 또는 WO 2007/005572의 화합물 12(아나세트라피브)); LDL 수용체 조절제; 및 ApoB100 안티센스 RNA가 있다.

[0246] 아토르바스타틴의 투여량은 대개 1일 1회 1 내지 40mg 또는 10 내지 80mg이다.

[0247] 혈압을 저하시키는 병용 파트너의 예로는 베타-차단제(예: 아테놀롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 메토프롤롤 및 카르베딜롤); 이노제(예: 하이드로클로로티아지드, 클로르탈리돈, 크시파미드, 푸로세미드, 피레타니드, 토라세미드, 스피로놀락톤, 에플레레논, 아밀로리드 및 트리암테렌); 칼슘 채널 차단제(예: 암로디핀, 니페디핀, 니트렌디핀, 니솔디핀, 니카르디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니피딘, 만니디핀, 이스라디핀, 닐바디핀, 베라파밀, 갈로파밀 및 딜티아젠펜); ACE 억제제(예: 라미프릴, 리시노프릴, 실라자프릴, 퀴나프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 벤나제프릴, 페닌도프릴, 포시노프릴 및 트란돌라프릴) 및 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)(예: 텔미사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 및 에프로사르탄)가 있다.

[0248] 텔미사르탄의 투여량은 대개 1일 20 내지 320mg 또는 40 내지 160mg이다.

[0249] 혈액 중의 HDL 수준을 증가시키는 병용 파트너의 예로는 콜레스테릴 에스테르 트랜스퍼 단백질(CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein) 억제제; 내피 리파제 억제제; ABC1의 조절제; LXR알파 길항제; LXR베타 효능제; PPAR-델타 효능제; LXR알파/베타 조절제, 및 아포지질단백질 A-I의 발현 및/또는 혈장 농도를 증가시키는 물질이 있다.

[0250] 비만 치료용 병용 파트너의 예로는 시부트라민; 테트라하이드로립스타틴(오를리스타트); 알리짐; 텍스펜플루라민; 악소진; 칸나비노이드 수용체 1 길항제(예: CB1 길항제 리모노반트); MCH-1 수용체 길항제; MC4 수용체 효능제; NPY5 길항제 및 NPY2 길항제; 베타3-AR 효능제(예: SB-418790 및 AD-9677); 5HT_{2c} 수용체 효능제(예: APD 356(로르카세린)); 미오스타틴 억제제; Acpr30 및 아디포넥틴; 스테로일 CoA 디선택라제(SCD1) 억제제; 지방산 신타제(FAS) 억제제; CCK 수용체 효능제; 그렐린(Ghrelin) 수용체 조절제; Pyy 3-36; 오렉신 수용체 길항제; 및 테소펜신; 및 부프로피온/날트렉손, 부프로피온/조니사미드, 토피라메이트/펜테르민 및 프라몰린티드/메트렐렘틴의 이중 병용물이 있다.

[0251] 죽상동맥경화증 치료용 병용 파트너의 예로는 포스포리파제 A2 억제제; 티로신-키나제 억제제(50 내지 600mg)(예: PDGF-수용체-키나제)(참조: EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 및 WO 2006/041976); oxLDL 항체 및 oxLDL 백신; apoA-1 Milano; ASA; 및 VCAM-1 억제제가 있다.

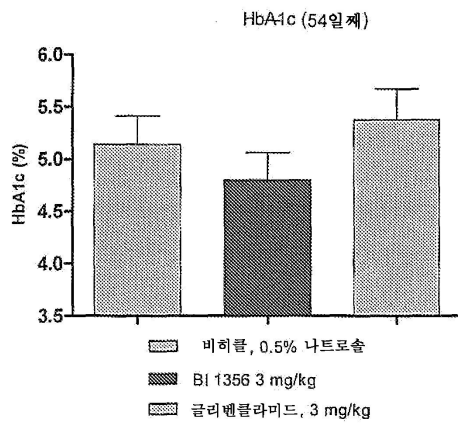
[0252] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 양태에 의해 범위를 제한하는 것이 아니다. 본 명세서에 기술된 것 이외에, 본 발명의 다양한 변형이 본 기술로부터 당해 분야의 숙련가에게 명확해질 수 있다. 상기 변형은 첨부된 특허청구범위의 범위 내에 포함시키고자 한다.

[0253] 본 명세서에 인용된 모든 특허출원은 본 발명에 이의 전문이 참조로 인용된다.

[0254] 본 발명의 추가의 양태, 특징 및 이점이 하기의 실시예로부터 명확해질 수 있다. 하기 실시예는 본 발명의 원리를 이를 제한하지 않고 예로서 설명하고자 하는 것이다.

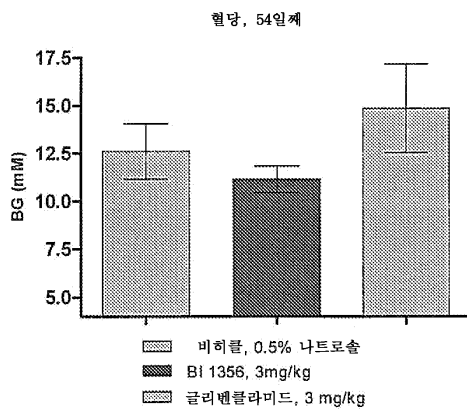
- [0255] **실시예**
- [0256] **동물 모델:**
- [0257] 설포닐우레아(SU) 형 글리벤클라미드는 당뇨병 치료시 가장 빈번히 사용되는 약제 중의 하나이다. SU에 의한 장기간 치료는 증가된 기저 인슐린 분비 및 감소된 글루코즈-자극 인슐린 분비를 유발한다. 이들 특성은 저혈당 및 2차 약제 실패의 발생에 중요한 역할을 할 수 있다. Db/db 마우스는 인슐린 저항성 및 높은 수준의 혈장 글루코즈를 나타내는 제2형 당뇨병에 대한 동물 모델을 나타낸다. 또한, 노화된 db/db 마우스의 동물 체장 β -세포의 나이와의 상관관계는 높은 글루코즈 상승을 향상된 인슐린 분비로 보완하지 못한다. 따라서, 이 모델은 DPP-4 억제제(예: BI 1356)와 비교시 글리벤클라미드 유도된 2차 약제 실패를 연구하는데 적합하다.
- [0258] **방법**
- [0259] **동물 및 하우징(housing)**
- [0260] 5주된 암컷 db/db 마우스는 찰스 리버(Charles River, Germany)로부터 입수한다. 동물을 온도 및 습도 조절된 방에 12:12 L/D 주기(04:00 AM에 인등 및 04:00 PM에 소등)하에 5-6마리의 동물 그룹으로 수용한다. 모든 동물은 규격 설치류 음식물(Altromin 표준 #1324 chow, Denmark) 및 물에 임의로 자유롭게 접근한다.
- [0261] **생체내 실험**
- [0262] 화합물 용액을 3ml 시린지에 연결된 위관(luer-lock™, Becton)을 사용하여 경구 게이지에 의해 실험 0 내지 59 일째에 08:00 AM에 매일 투여한다. 12마리 동물 그룹은 다음을 사용한다: 비히클, 0.5% 나트로솔; BI 1356 3mg/kg; 글리벤클라미드 3mg/체중 kg. 음식 섭취 및 물 섭취를 처음 2일 동안은 매일 그리고, 나머지 기간 동안은 매주 2회 기록한다. 실험 54일째에, 혈당 및 HbA1c 수준을 반-공급(semi-fed) 상태에서 측정한다. 59일째에, OGTT(2g/kg)를 수행한다.
- [0263] **HbA1c, 인슐린 및 혈당 모니터링**
- [0264] "공급(fed)" 수준 혈당 및 HbA1c의 측정을 위한 혈액 샘플은 54일째에 10:00AM에 수행한다. 혈액 샘플링 전에, 동물은 혈액 샘플링 2시간 전에 먹이가 없는 깨끗한 우리로 옮긴다. 59일째에, OGTT(2g/kg)를 수행한 다음, 밤새 동물을 단식시키고, 인슐린을 t=15분에 검출한다.
- [0265] **혈당:** 각 데이터 포인트에서, 10 μ l 혈액을 꼬리 끝으로부터 미세모세혈관성 튜브로 취하고, Biosen S 라인 글루코즈 분석기를 사용하여 측정한다.
- [0266] **인슐린:** 각 데이터 포인트에서, 100 μ l 혈액을 꼬리 정맥으로부터 취하여, EDTA 튜브로 수거한다. 인슐린은 마우스 내분비 면역검정 패널(Mouse Endocrine Immunoassay Panel)(LINCoplex™, Luminex100™ 시스템을 사용하여 분석함; LincoResearch, Missouri, USA)을 사용하여 측정한다.
- [0267] **HbA1c:** 이는 자동 분석기(automated analyzer; Bayer) 상에서 표준 효소 검정 키트를 사용하여 측정한다.
- [0268] **결과**
- [0269] 도 1 및 도 2는 5주된 암컷 db/db 마우스를 제시된 화합물로 54일 처리한 다음 HbA1c 및 글루코즈 값을 나타낸 것이다. DPP-4 억제제 BI 1356은 대조군에 비하여, HbA1c 및 글루코즈 값을 향상시킨다. 대조적으로, 3mg/kg의 농도인 설포닐우레아 글리벤클라미드는 대조군 및 BI 1356에 비하여, 글루코즈 및 HbA1c 값에 손상을 준다.
- [0270] 도 3은 OGTT 시험 동안 인슐린의 증가를 나타낸다. 단지 BI 1356으로 처리한 동물 만이 인슐린의 상향-조절과 함께 증가된 글루코즈 수준에 반응할 수 있다.

[0271] 도 1 (좌측 바(bar): 비히클; 중간 바: BI 1356; 우측 바: 글리베클라미드):



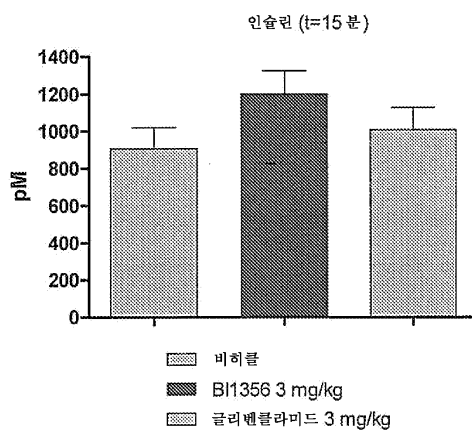
[0272]

[0273] 도 2 (좌측 바: 비히클; 중간 바: BI 1356; 우측 바: 글리베클라미드):



[0274]

[0275] 도 3 (좌측 바: 비히클; 중간 바: BI 1356; 우측 바: 글리베클라미드):



[0276]

[0277] 따라서, β -세포 및 SU 유도된 2차 약제 실패를 나타내는 동물 모델에서, DPP-4 억제제 BI 1356은 인슐린 분비 및 HbA1c 및 글루코즈의 저하 면에서 글리베클라미드에 비하여 우수하다.

[0278] 임상:

[0279] 본 발명의 목적을 위해 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제의 사용은 임상 시도를 사용하여 시험할 수 있다:

[0280] 예를 들면, 랜덤화, 이중-블라인드(double-blind), 위약-조절, 병행 그룹 시도에서, 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제의 안전성 및 효능(예: 1일 1회 경구 투여되는 BI 1356 5mg)은 1개 또는 2개의 통상적인 항고혈당제(예: 설

포닐우레아 억제)에 의한 요법에도 불구하고, 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.0 내지 10% 또는 7.5 내지 10% 또는 11%)에서 시험한다.

[0281] 설포닐우레아 억제에 의한 연구에서, 설포닐우레아의 배경 치료에 추가되는 위약에 대한 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제의 효능 및 안전성을 조사한다(2주 위약 수행(run-in) 단계; 18주 이중-블라인드 치료에 이어서, 연구 약제 종결 후 1주 후처리(follow-up); 설포닐우레아 억제에 의한 배경 치료는 변하지 않는 용량으로, 위약 수행 단계를 포함한, 전체 시험 지속기간 내내 투여된다).

[0282] 치료의 성공은 초기 값 및/또는 위약 그룹의 값을 비교함으로써, HbA1c 값을 측정하여 시험한다. 초기 값 및/또는 위약 값과 비교되는 HbA1c 값에서의 상당한 변화는 치료를 위한 DPP-4 억제제의 효능을 설명한다. 치료의 성공은 또한 초기 값 및/또는 위약 그룹의 값을 비교함으로써, 공복 혈장 글루코즈 값을 측정하여 시험할 수 있다. 공복 글루코즈 수준의 상당한 저하는 치료의 효능을 설명하는 것이다. 또한, 표적 반응에 대한 치료의 발생(즉, 치료하에 HbA1c < 7%)은 치료의 효능을 입증하는 것이다.

[0283] 치료의 안전성 및 내약성은 기준으로부터의 환자의 상태 및 관련 변화, 예를 들면, 유해 사례(예: 저혈당 에피소드 등)의 발생률 및 강도 또는 체중 증가를 평가함으로써 연구한다.