



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월22일  
(11) 등록번호 10-2069395  
(24) 등록일자 2020년01월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/513 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7019062  
(22) 출원일자(국제) 2012년12월12일  
심사청구일자 2017년12월12일  
(85) 번역문제출일자 2014년07월09일  
(65) 공개번호 10-2014-0107416  
(43) 공개일자 2014년09월04일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/069072  
(87) 국제공개번호 WO 2013/090319  
국제공개일자 2013년06월20일  
(30) 우선권주장  
61/569,496 2011년12월12일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2011150300 A1\*  
US20070093516 A1  
US20100278804 A1  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
멜리어 파마슈티칼스 아이, 인코포레이티드  
미국 19341 펜실베이니아주 엑스톤 스프링데일 드라이브 860  
(72) 발명자  
레움, 앤드류 지.  
미국 19341 펜실베이니아주 엑스톤 스프링데일 드라이브 860  
사포르토, 마이클 에스.  
미국 19341 펜실베이니아주 엑스톤 스프링데일 드라이브 860  
오치만, 알렉산더 알.  
미국 19341 펜실베이니아주 엑스톤 스프링데일 드라이브 860  
(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 7 항

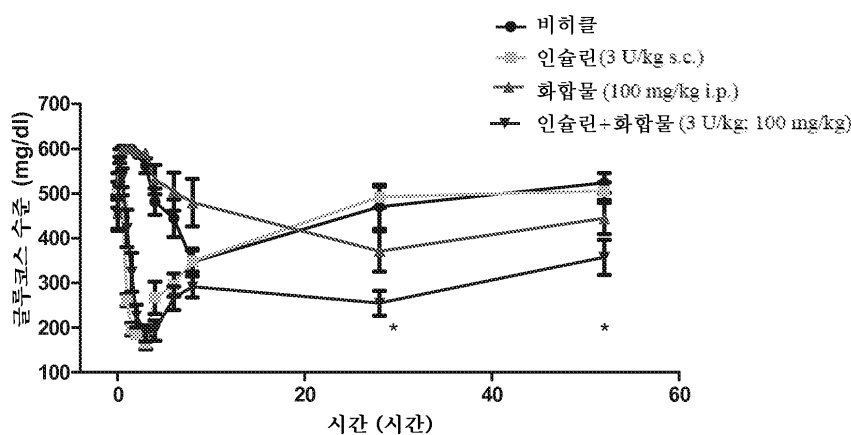
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 제I형 및 제II형 당뇨병의 치료

(57) 요약

본 발명은 유효량의 인슐린 및 유효량의 페녹시피리미딘은 화합물을 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함으로써 포유동물에서 제I형 또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법, 및 상기 방법을 수행하기 위한 제제에 관한 것이다.

대표도 - 도1



Db/db 마우스 - 시간 0 내지 28시간

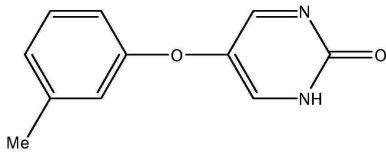
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 포유동물에서 제I형 당뇨병을 치료하기 위한 것이며,

여기서 치료는 인슐린을 먼저 투여한 후 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 것인 제약 조성물.



**청구항 2**

제1항에 있어서, 포유동물이 인간인 제약 조성물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물의 양이 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg인 제약 조성물.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, 인슐린이 주사가능한 인슐린, 경피 인슐린 및 흡입 인슐린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, 인슐린이 신속 작용 인슐린, 단기 작용 인슐린, 중간 작용 인슐린 및 장기 작용 인슐린 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 신속 작용 인슐린 또는 단기 작용 인슐린의 양이 0.05 U/kg/일 내지 5 U/kg/일, 0.1 U/kg/일 내지 2.5 U/kg/일, 또는 0.3 U/kg/일 내지 0.8 U/kg/일인 제약 조성물.

**청구항 7**

제5항에 있어서, 중간 작용 인슐린 또는 장기 작용 인슐린의 양이 0.01 U/kg/일 내지 3 U/kg/일, 0.05 U/kg/일 내지 0.6 U/kg/일, 또는 0.1 U/kg/일 내지 0.3 U/kg/일인 제약 조성물.

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 개시내용은 인슐린 및 페녹시피리미딘은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 제I형 또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법, 및 그에 대한 제제에 관한 것이다.

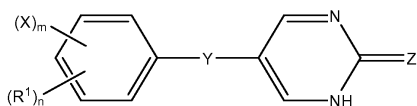
**배경 기술**

[0002] 당뇨병은 내분비계의 가장 흔한 장애이며, 신체의 혈당 수준이 일관되게 정상을 초과하게 유지되는 경우에 발생한다. 이는 미국에서만 2천3백만명이 넘는 사람들에게 이환되어 있다. 당뇨병은 인슐린을 생성하는 것에 대한 신체의 무능 (제I형 당뇨병) 또는 인슐린의 효과에 반응하는 것에 대한 신체의 무능 (제II형 당뇨병)으로 인한 질환이다. 이는 임신 동안 나타날 수도 있다. 인슐린은 혈당 수준을 조절하고, 에너지를 위해 신체가 당을 이용하게 하는 주요 호르몬 중 하나이다. 제II형 당뇨병이 발병하면, 증상은 비정상적인 갈증, 빈번한 요의, 흐린 시각 또는 극단적 피로를 포함한다. 제I형 당뇨병은 췌장의 인슐린-생산 세포, 베타 세포가 면역계에 의해 파괴되기 때문에 발생한다. 제I형 당뇨병을 앓는 사람들은 인슐린을 생산하지 않으며, 그들의 혈당을 제어하기 위해서는 인슐린 주사를 사용해야 한다. 제I형 당뇨병은 20세 미만의 사람들에서 가장 흔하게 시작되지만, 임의의 연령에서 발생할 수 있다. 따라서, 제I형 및/또는 제II형 당뇨병을 치료하는데 사용될 수 있는 화합물 및 조성물은 분명하게 필요하다.

**발명의 내용**

[0003] 본 개시내용은 유효량의 인슐린 및 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 제I형 또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0004] <화학식 I>



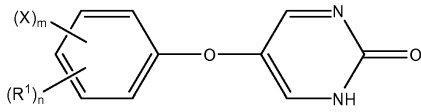
[0005]

[0006] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 알킬 기이고; X는 할로젠이고; Y는 O, S, 또는 NH이고; Z는 O 또는 S이고; n은 0 내지 5의 정수이고, m은 0 또는 1이고, 여기서 m + n은 5 이하이다.

[0007] 본 개시내용은 유효량의 인슐린 및 유효량의 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 제I형 또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

II형 당뇨병을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

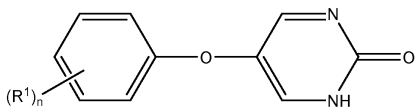
[0008] <화학식 II>



[0009] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 알킬 기이고; X는 할로젠이고; n은 0 내지 5의 정수이고, m은 0 또는 1이고, 여기서 m + n은 5 이하이다.

[0011] 본 개시내용은 유효량의 인슐린 및 유효량의 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 제I형 또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

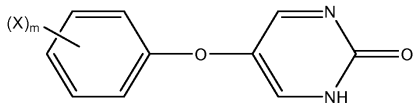
[0012] <화학식 III>



[0013] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 알킬 기이고; n은 0 내지 5의 정수이다.

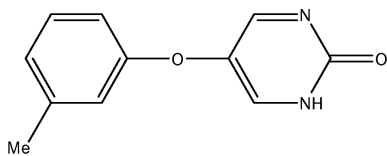
[0015] 본 개시내용은 유효량의 인슐린 및 유효량의 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 제I형 또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

[0016] <화학식 IV>

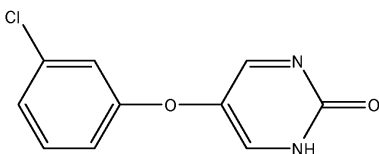


[0017] 상기 식에서, X는 할로젠이고; m은 0 또는 1이다.

[0019] 본 개시내용은 유효량의 인슐린 및 유효량의 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 제I형 또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

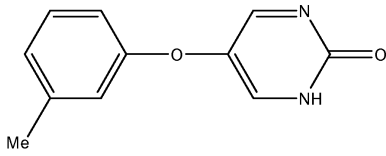


[0020] 본 개시내용은 유효량의 인슐린 및 유효량의 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 제I형 또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법을 또한 제공한다.



[0021] 본 개시내용은 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 인슐린 및 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 정제, 겔-캡 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위한

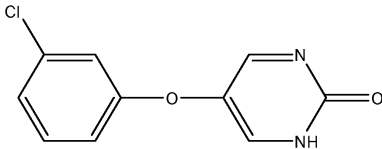
제제를 또한 제공한다.



[0024]

[0025]

본 개시내용은 제I형 또는 제II형 당뇨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 인슐린 및 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 정제, 겔-캡 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위한 제제를 또한 제공한다.



[0026]

[0027]

본 개시내용은 포유동물에서 제I형 당뇨병 또는 제II형 당뇨병을 치료하기 위한, 상기 페녹시피리미디논 화합물 중 어느 하나 이상 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 인슐린을 포함하는 조성물을 또한 제공한다.

[0028]

본 개시내용은 포유동물에서 제I형 당뇨병 또는 제II형 당뇨병을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 상기 페녹시피리미디논 화합물 중 어느 하나 이상 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 인슐린을 포함하는 조성물을 또한 제공한다.

[0029]

본 개시내용은 포유동물에서 제I형 당뇨병 또는 제II형 당뇨병을 치료하기 위한, 상기 페녹시피리미디논 화합물 중 어느 하나 이상 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 인슐린의 용도를 또한 제공한다.

[0030]

본 개시내용은 포유동물에서 제I형 당뇨병 또는 제II형 당뇨병을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 상기 페녹시피리미디논 화합물 중 어느 하나 이상 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 인슐린의 용도를 또한 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0031]

도 1은 화학식 IV의 화합물과 인슐린의 공-투여가 인슐린 혈액 글루코스 저하 반응을 증진시켰다는 결과를 제시한다. \*p < 0.05; 인슐린 대 인슐린/화합물 공-투여 비교.

도 2는 화학식 IV의 화합물과 인슐린의 공-투여가 인슐린 혈액 글루코스 저하 반응을 증진시켰다는 결과를 제시한다. \*p < 0.05; \*\*p < 0.01 인슐린 대 인슐린/화합물 공-투여 비교.

도 3은 화학식 IV의 화합물의 투여가 인슐린-매개 혈액 글루코스 저하를 강화시키고 연장시켰다는 결과를 제시한다. \*p<0.05 인슐린 단독 처리와 비교한 경우. \*\*\*p<0.001 인슐린 단독 처리와 비교한 경우. 데이터를 평균 ± SEM으로 표시하였다. 데이터를 이원 ANOVA에 이어서 본페로니 사후 검정에 의해 분석하였다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032]

달리 정의되지 않는 한, 모든 전문 과학 용어는 개시된 실시양태가 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0033]

본원에 사용된 단수형은 문맥이 분명하게 달리 나타내지 않는 한, "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다.

[0034]

본원에 사용된 용어 "약"은 수치 값이 대략적이며, 작은 변동이 개시된 실시양태의 실시에 유의하게 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다. 수치 한정이 사용되는 경우에, 문맥에 의해 달리 나타내지 않는 한, "약"은 수치 값이 ±10%만큼 달라질 수 있으며 여전히 개시된 실시양태의 범위 내일 수 있는 것을 의미한다.

[0035]

본원에 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합 및 2-20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미하며, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 알케닐쇄는 2 내지 10개의 탄소 원자 길이, 2 내지 8개의 탄소 원자 길이, 2 내지 6개의 탄소 원자 길이, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 길이이다.

- [0036] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 -O-알킬 기를 의미하며, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, t-부톡시 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 알콕시쇄는 1 내지 10개의 탄소 원자 길이, 1 내지 8개의 탄소 원자 길이, 1 내지 6개의 탄소 원자 길이, 1 내지 4개의 탄소 원자 길이, 2 내지 10개의 탄소 원자 길이, 2 내지 8개의 탄소 원자 길이, 2 내지 6개의 탄소 원자 길이, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 길이이다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄형 또는 분지형인 포화 탄화수소 기를 의미한다. 알킬 기는 1 내지 20, 2 내지 20, 1 내지 10, 2 내지 10, 1 내지 8, 2 내지 8, 1 내지 6, 2 내지 6, 1 내지 4, 2 내지 4, 1 내지 3, 또는 2 또는 3개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, t-부틸, 이소부틸), 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸헵틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸헵틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2-메틸-1-펜틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0038] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 1개 이상의 삼중 탄소-탄소 결합 및 2-20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 의미하며, 아세틸렌, 1-프로필렌, 2-프로필렌 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 알킬닐쇄는 2 내지 10개의 탄소 원자 길이, 2 내지 8개의 탄소 원자 길이, 2 내지 6개의 탄소 원자 길이, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 길이이다.
- [0039] 본원에 사용된 용어 "동물"은 인간 및 비-인간 척추동물, 예컨대 야생동물, 애완동물 및 가축을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0040] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 갖는) 방향족 탄화수소를 의미한다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐, 테트라히드로나프틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0041] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 기를 의미하며, 여기서 아릴은 본원에 정의된 바와 같다. 아릴옥시기는 비치환되거나 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환될 수 있다. 아릴옥시기의 아릴 고리는 "(C<sub>6</sub>)아릴옥시"로서 본원에 언급되는, 고리가 6개의 탄소 원자를 포함하는 모노시클릭 고리일 수 있다.
- [0042] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 -CH<sub>2</sub>-페닐을 의미한다.
- [0043] 본원에 사용된 용어 "카르보사이클"은 고리의 일부로서 O, S 또는 N 원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원, 포화 또는 불포화 시클릭 고리를 의미한다. 카르보사이클의 예는 시클로헵틸, 시클로헥실, 시클로헵타-1,3-디엔, 페닐 및 상기 인용된 임의의 헤테로사이클을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0044] 본원에 사용된 용어 "담체"는 희석제, 아주반트 또는 부형제를 의미하며, 이와 함께 화합물이 투여된다. 제약 담체는 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있으며, 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등을 포함한다. 제약 담체는 또한 염수, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 활석, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다.
- [0045] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 본원에 기재된 화합물의 모든 입체이성질체, 호변이성질체 및 동위원소체를 의미한다.
- [0046] 본원에 사용된 용어 "포함하는" (및 "포함하는"의 임의의 형태, 예컨대 "포함한다", "포함하고" 및 "포함된"), "갖는" (및 "갖는"의 임의의 형태, 예컨대 "갖는다" 및 "갖고"), "비롯한" (및 "비롯한"의 임의의 형태, 예컨대 "비롯한다" 및 "비롯하고") 또는 "함유하는" (및 "함유하는"의 임의의 형태, 예컨대 "함유한다" 및 "함유하고")는 포괄적이거나 제한이 없는 것이며, 추가적인, 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지는 않는다.
- [0047] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 비-방향족 시클릭 탄화수소를 의미하며, 20개 이하의 고리-형성 탄소 원자를 함유하는 고리화된 알킬, 알케닐 및 알킬닐 기를 포함한다. 시클로알킬 기는 모노- 또는 폴리시클릭 고리계, 예컨대 융합된 고리계, 가교된 고리계 및 스피로 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리시클릭 고리계는 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 포함한다. 시클로알킬 기는 3 내지 15, 3 내지 10, 3 내지 8,

3 내지 6, 4 내지 6, 3 내지 5, 또는 5 또는 6개의 고리-형성 탄소 원자를 함유할 수 있다. 시클로알킬 기의 고리-형성 탄소 원자는 옥소 또는 술폰도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카르닐, 아다만틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로알킬 고리에 융합된 (그와 공통의 결합을 갖는) 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어 펜탄, 펜텐, 헥산의 벤조 또는 티에닐 유도체 등 (예를 들어, 2,3-디히드로-1H-인덴-1-일 또는 1H-인덴-2(3H)-온-1-일)이 시클로알킬의 정의에 또한 포함된다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "당뇨병"은 "제I형 당뇨병" 및 "제II형 당뇨병"을 포함하며, 예를 들어 비만 및 높은 콜레스테롤을 비롯한 관련 합병증이 종종 동반된다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "할로"는 할로젠 기를 의미하며, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 20개 이하의 고리-형성 원자 (예를 들어, C)를 갖고 1개 이상의 헤테로원자 고리원 (고리-형성 원자), 예컨대 황, 산소 또는 질소를 갖는 방향족 헤테로사이클을 의미한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 적어도 1개 이상의 헤테로원자 고리-형성 원자를 가지며, 이들 각각은 독립적으로 황, 산소 또는 질소이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 3 내지 20개의 고리-형성 원자, 3 내지 10개의 고리-형성 원자, 3 내지 6개의 고리-형성 원자, 또는 3 내지 5개의 고리-형성 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 2 내지 14개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자, 또는 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 1 내지 4개의 헤테로원자, 1 내지 3개의 헤테로원자, 또는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴 기는 모노시클릭 및 폴리시클릭 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 갖는) 계를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴 (예컨대, 인돌-3-일), 피릴, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 피라닐, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 티안트레닐, 피라졸릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 이소벤조푸라닐, 벤조사졸릴, 크산테닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 3H-인돌릴, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 이소티아졸릴, 페노티아지닐, 이속사졸릴, 푸라자닐, 페녹사지닐 기 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 헤테로아릴 기는 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 5-아미노-1,2,4-트리아졸, 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 3-아미노-1,2,4-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 피리딘 및 2-아미노피리딘을 포함한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭 고리"는 임의의 고리가 포화 또는 불포화일 수 있고 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 구성된 5- 내지 7-원 모노- 또는 비시클릭 또는 7 내지 10-원 비시클릭 헤테로시클릭 고리계를 의미하며, 여기서 N 및 S 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, N 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있으며, 임의의 상기 정의된 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합되어 있는 임의의 비시클릭 기를 포함한다. 1개의 산소 또는 황, 1 내지 3개의 질소 원자, 또는 1 또는 2개의 질소 원자와 결합된 1개의 산소 또는 황을 함유하는 고리가 특히 유용하다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착되어 안정한 구조의 생성을 유발할 수 있다. 헤테로시클릭 기의 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴놀리디닐, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰사이드, 티아모르폴리닐 술폰 및 옥사디아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 모르폴리노는 모르폴리닐과 동일하다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 고리화된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함하는 20개 이하의 고리-형성 원자를 가지며, 여기서 고리-형성 탄소 원자 중 1개 이상이 헤테로원자, 예컨대 O, N 또는 S 원자에 의해 대체된 비-방향족 헤테로사이클을 의미한다. 헤테로시클로알킬 기는 모노 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로 계)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 또는 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 3 내지 14개의 고리-형성 원자, 3 내지 7개의 고리-형성 원자, 또는 5 또는 6개의 고리-형성 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테

로시클로알킬 기는 1 내지 4개의 헤테로원자, 1 내지 3개의 헤테로원자, 또는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 0 내지 2개의 삼중 결합을 함유한다. 헤테로시클로알킬 기의 예는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 2,3-디히드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피롤리딘-2-온-3-일 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 헤테로시클로알킬 기의 고리-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 옥소 또는 술피도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, 고리-형성 S 원자는 1 또는 2개의 옥소에 의해 치환될 수 있다 (S(O) 또는 S(O)<sub>2</sub> 형성). 또 다른 예를 들어, 고리-형성 C 원자는 옥소에 의해 치환될 수 있다 (카르보닐 형성). 비방향족 헤테로시클릭 고리에 융합된 (그와 공통의 결합을 갖는) 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어 비제한적으로 헤테로사이클의 피리디닐, 티오펜닐, 프탈리미딜, 나프탈리미딜 및 벤조 유도체, 예컨대 인돌렌, 이소인돌렌, 이소인돌린-1-온-3-일, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온-5-일 및 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온-3-일 기가 헤테로시클로알킬의 정의에 또한 포함된다. 헤테로시클로알킬 기의 고리-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 옥소 또는 술피도에 의해 임의로 치환될 수 있다.

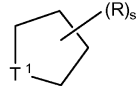
- [0053] 교환가능하게 사용되는 본원에 사용된 용어 "개체" 또는 "환자"는, 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 예컨대 인간을 비롯한 임의의 동물을 의미한다.
- [0054] 본원에 사용된 어구 "이를 필요로 하는"은 동물 또는 포유동물이 특정한 방법 또는 치료에 대한 필요를 갖는 것으로 확인되었음을 의미한다. 일부 실시양태에서, 확인은 임의의 방식의 진단에 의한 것일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법 및 치료에 있어서, 동물 또는 포유동물은 이를 필요로 하는 것일 수 있다.
- [0055] 본원에 사용된 어구 "1 내지 5의 정수"는 1, 2, 3, 4 또는 5를 의미한다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "단리된"은, 예컨대 통상의 기술에 의해 본원에 기재된 화합물을 (a) 천연 공급원, 예컨대 식물 또는 세포, 예컨대 박테리아 배양물, 또는 (b) 합성 유기 화학 반응 혼합물의 다른 성분으로부터 분리한 것을 의미한다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "포유동물"은 설치류 (즉, 마우스, 래트 또는 기니 피그), 원숭이, 고양이, 개, 소, 말, 돼지 또는 인간을 의미한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0058] 본원에 사용된 용어 "n-원" (여기서, n은 정수임)은, 전형적으로 모이어티 내 고리-형성 원자의 수를 기재하며, 여기서 고리-형성 원자의 수가 n이다. 예를 들어, 피리딘은 6-원 헤테로아릴 고리의 한 예이고, 티오펜은 5-원 헤테로아릴 고리의 한 예이다.
- [0059] 본원에 사용된 어구 "임의로 치환된"은 치환이 임의적인 것을 의미하며, 이에 따라 비치환 및 치환된 원자 및 모이어티를 둘 다 포함한다. "치환된" 원자 또는 모이어티는 지정된 원자 또는 모이어티 상의 임의의 수소가 표시된 치환기로부터 선택된 것으로 대체될 수 있으며, 단 지정된 원자 또는 모이어티의 정상 원자가를 초과하지 않고 치환이 안정한 화합물을 유발하는 것을 나타낸다. 예를 들어, 메틸 기가 임의로 치환된 경우에는, 탄소 원자 상의 3개의 수소 원자가 치환기로 대체될 수 있다.
- [0060] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는"은 그 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태가 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, "제약상 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나, 또는 동물, 보다 구체적으로는 인간에서의 사용에 대해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 목록화되어 있는 것을 의미한다.
- [0061] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 염(들)"은, 산성 또는 염기성 기의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 사실상 염기성인 화합물은 다양한 무기 및 유기 산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은, 비-독성 산 부가염, 즉 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성할 수 있는 것이며, 황산, 티오펜산, 시트르산, 말레산, 아세트산, 옥살산, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 니트레이트, 술피이트, 비술피이트, 비술파이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 보레이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 비카르보네이트, 말로네이트, 메실레이트, 에실레이트, 나프시디실레이트, 토실레이트, 베실레이트, 오르토포스페이트, 트

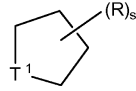
리플루오로아세테이트 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아미노 모이어티를 포함하는 화합물은 상기 언급된 산 이외에 다양한 아미노산과 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 사실상 산성인 화합물은 다양한 약리학상 허용되는 양이온과의 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 및 철 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 4급 암모늄 염을 포함하며, 여기서 화합물은 1개 이상의 3급 아민 모이어티를 갖는다.

- [0062] 본원에 사용된 용어 "페닐"은  $-C_6H_5$ 를 의미한다. 페닐 기는 비치환되거나 또는 1, 2 또는 3개의 적합한 치환기로 치환될 수 있다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 "예방" 또는 "예방하는"은 특정한 질환, 상태 또는 장애를 얻게 될 위험의 감소를 의미한다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "정제된"은, 단리된 경우에, 단리물이 단리물의 중량 기준으로 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 본원에 기재된 화합물을 함유하는 것을 의미한다.
- [0065] 본원에 사용된 어구 "4급 암모늄 염"은, 알킬화, 예를 들어 메틸화 또는 에틸화를 통해 3급 아민 모이어티에 의해 4급 암모늄 양이온으로 전환됨 (또한 양이온이 음이온, 예컨대  $Cl^-$ ,  $CH_3COO^-$  및  $CF_3COO^-$ 에 의해 균형을 이룸)으로써 모 화합물 내 3급 아민 모이어티 중 적어도 1개가 개질되어 있는, 1개 이상의 3급 아민 모이어티를 갖는 개시된 화합물의 유도체를 의미한다.
- [0066] 본원에 사용된, 어구 "실질적으로 단리된"은 화합물이 형성되거나 검출되는 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된 것을 의미한다.
- [0067] 본원에 사용된 어구 "적합한 치환기" 또는 "치환기"는 본원에 기재된 화합물 또는 이들을 제조하기에 유용한 중간체의 합성 또는 제약 유용성을 무효화하지 않은 기를 의미한다. 적합한 치환기의 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알케닐,  $C_1-C_6$ 알키닐,  $C_5-C_6$ 아릴,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_3-C_5$ 헤테로아릴,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_5-C_6$ 아릴옥시,  $-CN$ ,  $-OH$ , 옥소, 할로, 할로알킬,  $-NO_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_8$ 알킬),  $-N(C_1-C_8$ 알킬) $_2$ ,  $-NH(C_6$ 아릴),  $-N(C_5-C_6$ 아릴) $_2$ ,  $-CHO$ ,  $-CO(C_1-C_6$ 알킬),  $-CO((C_5-C_6)$ 아릴),  $-CO_2((C_1-C_6)$ 알킬) 및  $-CO_2((C_5-C_6)$ 아릴). 당업자는 본원에 기재된 화합물의 안정성 및 약리학적 및 합성 활성을 기초로 하여 적합한 치환기를 용이하게 선택할 수 있다.
- [0068] 본원에 사용된 어구 "치료 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상가에 의해 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 추구되는 생물학적 또는 의약적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 치료 효과는 치료할 장애 또는 목적하는 생물학적 효과에 따라 달라진다. 따라서, 치료 효과는 장애와 연관된 증상의 증증도에서의 감소 및/또는 장애의 진행의 억제 (부분 또는 완전), 또는 장애 또는 부작용의 치료, 치유, 예방 또는 제거일 수 있다. 치료 효과를 도출하는데 필요한 양은 대상체의 연령, 건강, 크기 및 성별을 기초로 하여 결정될 수 있다. 최적량은 치료에 대한 대상체의 반응의 모니터링을 기초로 하여 또한 결정될 수 있다.
- [0069] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료된" 또는 "치료하는"은, 대상체가 바람직하지 않은 생리학적 상태, 장애 또는 질환을 예방하거나 또는 저속화 (경감)하거나, 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻게 하는 치유적 치료 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 다를 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는, 검출가능하든지 또는 검출불가능하든지, 증상의 완화; 상태, 장애 또는 질환의 정도의 경감; 상태, 장애 또는 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태; 발병의 지연 또는 상태, 장애 또는 질환 진행의 저속화; 상태, 장애 또는 질환 상태의 개선 또는 관해 (부분이든지 또는 전체이든지); 반드시 환자에 의해 인식가능한 것은 아니지만, 하나 이상의 측정가능한 물리적 파라미터의 개선; 또는 상태, 장애 또는 질환의 증진 또는 개선을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 도출하는 것을 포함한다. 치료는 치료를 받지 않을 경우에 예상되는 것에 비해 생존을 연장시키는 것을 또한 포함한다.
- [0070] 본 개시내용의 화합물은 그의 화학 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 본원에서 확인된다. 화합물이 화학 구조 및 화학 명칭 둘 다에 의해 지칭되며 그 화학 구조 및 화학 명칭이 상충되는 경우에는, 화학 구조가 화합물의 확인에 결정적이다.
- [0071] 본 명세서의 다양한 부분에서, 화합물의 치환기는 군 또는 범위로 개시될 수 있다. 이는 구체적으로 본 발명이

이러한 군 및 범위의 구성원의 각각 및 모든 개별 하위조합을 포함하려는 것이다. 예를 들어, 용어 "C<sub>1-6</sub>알킬"은 구체적으로 선형 및/또는 분지형인 메틸, 에틸, 프로필, C<sub>4</sub>알킬, C<sub>5</sub>알킬 및 C<sub>6</sub>알킬을 개별적으로 개시하려는 것이다.

[0072] 변수가 1회 초과로 나타나는 화합물에 대해, 각각의 변수는 변수를 정의하는 마쿠쉬 군으로부터 선택된 상이한 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 구조가 동일한 화합물 상에 동시에 존재하는 2개의 R 기를 갖는 것으로 기재된 경우에, 2개의 R 기는 R에 대해 정의된 마쿠쉬 군으로부터 선택된 상이한 모이어티를 나타낼 수 있다. 또



다른 예에서, 임의로 다수의 치환기가 형태, 예를 들어  로 지정된 경우에, 치환기 R은 고리 상에 "s" 횟수로 발생할 수 있고, R은 각 경우에 상이한 모이어티일 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 상기 예에서, 변수 T<sup>1</sup>이 수소를 포함하는 것으로 정의된 경우, 예컨대 T<sup>1</sup>이 CH<sub>2</sub>, NH 등인 경우에, 임의의 H는 치환기로 대체될 수 있다.

[0073] 명료성을 위해 개별 실시양태의 문맥에 기재된 본 개시내용의 특정한 특징은 단일 실시양태의 조합으로 제공될 수도 있는 것으로 추가로 이해된다. 반대로, 간결성을 위해 단일 실시양태의 문맥에 기재된 본 개시내용의 다양한 특징은 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수도 있다.

[0074] 본 개시내용은 적용가능한 경우에 본 개시내용의 화합물의 입체이성질체, 부분입체이성질체 및 광학 입체이성질체 뿐만 아니라, 그의 혼합물의 사용을 포괄하는 것으로 이해된다. 추가로, 본 개시내용의 화합물의 입체이성질체, 부분입체이성질체 및 광학 입체이성질체 및 그의 혼합물은 본 개시내용의 범위 내인 것으로 이해된다. 비제한적 예로서, 혼합물은 라세미체일 수 있거나, 또는 혼합물은 하나의 특정한 입체이성질체를 다른 것에 비해 불균등한 비율로 포함할 수 있다. 추가로, 화합물은 실질적으로 순수한 입체이성질체, 부분입체이성질체 및 광학 입체이성질체 (예컨대, 에피머)로서 제공될 수 있다.

[0075] 본원에 기재된 화합물은 비대칭 (예를 들어, 1개 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 한다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 예컨대 라세미 혼합물의 분해에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해, 광학 활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 다수의 기하 이성질체가 본원에 기재된 화합물에 존재할 수도 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 개시내용에서 고려된다. 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 본 개시내용의 범위 내에 또한 포함되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다. 입체이성질현상 또는 기하 이성질현상이 가능한 화합물이 특정한 R/S 또는 시스/트랜스 배위에 관계 없이 그의 구조 또는 명칭으로 지정된 경우에는, 모든 이러한 이성질체가 고려되는 것으로 한다.

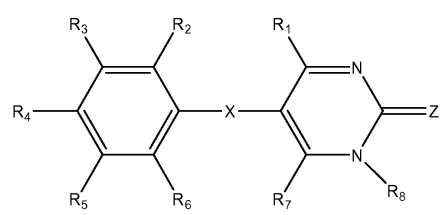
[0076] 화합물의 라세미 혼합물의 분해는, 예를 들어 광학 활성, 염-형성 유기 산인 키랄 분해 산을 사용한 분별 재결정화를 비롯한, 당업계에 공지된 임의의 다수의 방법에 의해 수행될 수 있다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분해제는 광학 활성 산, 예컨대 D 및 L 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 및 다양한 광학 활성의 캄포르술폰산, 예컨대 β-캄포르술폰산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분별 결정화 방법에 적합한 다른 분해제는 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들어, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태)의 α-메틸벤질아민, 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 시클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노시클로헥산 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 라세미 혼합물의 분해는 패키징 상에서 광학 활성 분해제 (예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신)로 용리시킴으로써 또한 수행될 수 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0077] 화합물은 호변이성질체 형태를 또한 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 양성자의 병행 이동과 함께 인접 이중 결합으로의 단일 결합의 교환으로부터 생성된다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 양성자성 호변이성질체의 예는 케톤-엔올 쌍, 아미드-이미드산 쌍, 락탐-락탐 쌍, 아미드-이미드산 쌍, 엔아민-이민 쌍, 및 양성자가 헤테로시클릭계의 2개 이상의 위치를 점유할 수 있는 환상 형태, 예컨대 비제한적으로 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 호변이성질체 형태는 평

형상대로 존재할 수 있거나 또는 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 고정될 수 있다.

- [0078] 화합물은 수화물 및 용매화물 뿐만 아니라, 무수 및 비용매화 형태를 또한 포함한다.
- [0079] 화합물은 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 또한 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 실질적으로 단리된다. 부분적 분리는, 예를 들어 본 개시내용의 화합물이 농축된 조성물을 포함할 수 있다. 실질적 분리는 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 중량 기준으로 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99% 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 그의 염을 단리하는 방법은 당업계에서 상용적이다.
- [0081] 개시된 화합물이 적합하더라도, 다른 관능기가 유사한 결과의 기대치를 갖는 화합물에 도입될 수 있다. 특히, 티오아미드 및 티오에스테르는 매우 유사한 특성을 가질 것으로 예상된다. 방향족 고리들 사이의 거리는 화합물의 기하학적 패턴에 영향을 미칠 수 있으며, 이러한 거리는 임의로 치환될 수 있거나 또는 아미노산, 디카르복실산 또는 디아민을 포함할 수 있는 다양한 길이의 지방족쇄를 도입함으로써 변경될 수 있다. 화합물 내 단량체들 사이의 거리 및 상대적 배향은 아미드 결합을 추가의 원자를 갖는 대용물로 대체함으로써 또한 변경될 수 있다. 따라서, 카르보닐 기를 디카르보닐로 대체하는 것은 단량체들 사이의 거리 및 디카르보닐 단위의 경향을 변경시켜, 2개의 카르보닐 모이어티의 안티 배열이 채택되고 화합물의 주기성이 변경되게 한다. 피로벨리트산 무수물은 화합물의 입체형태 및 물리적 특성을 변경시킬 수 있는 단순 아미드 연결에 대한 또 다른 대안을 나타낸다. 고체 상 유기 화학의 최신 방법 (문헌 [E. Atherton and R. C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach IRL Press Oxford 1989])은 5,000 달톤에 달하는 분자량을 갖는 균질분산 화합물의 합성을 가능하게 한다. 다른 치환 패턴이 동등하게 유효하다.
- [0082] 본원에 기재된 화합물은 전구약물로서 지칭되는 유도체를 또한 포함하며, 이는 모 화합물에 존재하는 관능기를 상용 조작에서 또는 생체내에서 모 화합물로 절단되도록 개질시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물의 예는 화합물의 히드록실, 아미노, 술폰히드릴 또는 카르복실 기에 부착된 1개 이상의 분자 모이어티를 함유하며, 환자에게 투여되는 경우에 생체내에서 절단되어 각각 유리 히드록실, 아미노, 술폰히드릴 또는 카르복실 기를 형성하는, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 본원에 기재된 화합물 내 알콜 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전구약물의 제조 및 사용은 문헌 [T. Higuchi et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 논의되어 있으며, 상기 모두 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0083] 아민 관능기를 함유하는 화합물은 N-옥시드를 또한 형성할 수 있다. 아민 관능기를 함유하는 화합물에 대한 본원에서의 언급은 N-옥시드를 또한 포함한다. 화합물이 여러 아민 관능기를 함유하는 경우에는, 1개 또는 1개 초과인 질소 원자가 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 예는 3급 아민 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥시드를 포함한다. N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과산 (예를 들어, 퍼옥시카르복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있다 (문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience] 참조).
- [0084] 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0085] <화학식 V>



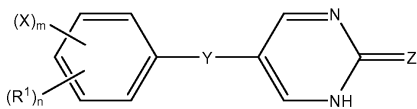
- [0086]
- [0087] 상기 식에서, 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 독립적으로 적합한 치환기이거나; 또는 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 독립적으로 수소, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴옥시, 벤질, 시클로알킬, 할로젠, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>이고;

- [0088] R<sub>8</sub>은 알킬 또는 수소이고;
- [0089] X는 O, S, NH, 또는 N-알킬이고;
- [0090] Z는 O 또는 S이다.
- [0091] 일부 실시양태에서, R<sub>8</sub>은 알킬, 예컨대 메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sub>8</sub>은 수소이다.
- [0092] 일부 실시양태에서, X는 산소이다.
- [0093] 일부 실시양태에서, Z는 산소이다.
- [0094] 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 알킬, 예컨대 메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 할로젠, 예컨대 클로로이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 -OH이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 -NO<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 -CF<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 -CO<sub>2</sub>H이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 -NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 중 적어도 1개는 -알콕시이다.
- [0095] 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>는 알킬, 예컨대 메틸이고, 각각의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다. 일부 실시양태에서, R<sub>2</sub>는 할로젠, 예컨대 클로로이고, 각각의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다. 일부 실시양태에서, R<sub>3</sub>은 알킬, 예컨대 메틸이고, 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>4</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다.
- [0096] 일부 실시양태에서, R<sub>3</sub>은 할로젠, 예컨대 클로로이고, 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>4</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다.
- [0097] 일부 실시양태에서, R<sub>4</sub>는 알킬, 예컨대 메틸이고, 각각의 R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub> 및 R<sub>5</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다.
- [0098] 일부 실시양태에서, R<sub>4</sub>는 할로젠, 예컨대 클로로이고, 각각의 R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub> 및 R<sub>5</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다.
- [0099] 일부 실시양태에서, R<sub>5</sub>는 -CF<sub>3</sub>이고, 각각의 R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> 및 R<sub>6</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다. 일부 실시양태에서, R<sub>5</sub>는 -NH<sub>2</sub>이고, 각각의 R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> 및 R<sub>6</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다.
- [0100] 일부 실시양태에서, R<sub>6</sub>은 -CF<sub>3</sub>이고, 각각의 R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다. 일부 실시양태에서, R<sub>6</sub>은 -NH<sub>2</sub>이고, 각각의 R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>은 수소이고, X 및 Z는 O이다.

[0101] 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 또한 제공한다.

[0102] <화학식 I>



- [0103]
- [0104] 상기 식에서,
- [0105] R<sup>1</sup>은 알킬 기이고;
- [0106] X는 할로젠이고;
- [0107] Y는 O, S, 또는 NH이고;
- [0108] Z는 O 또는 S이고;
- [0109] n은 0 내지 5의 정수이고, m은 0 또는 1이고, 여기서 m + n은 5 이하이다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 알킬 기는 메틸이고, n은 1이다.

[0111] 일부 실시양태에서, 할로젠은 염소이고, m은 1이다.

[0112] 일부 실시양태에서, Y는 0이다.

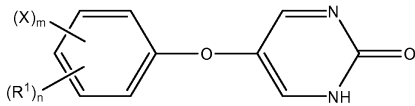
[0113] 일부 실시양태에서, Z는 0이다.

[0114] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메틸이고, Y는 0이고, Z는 0이고, n은 1이고, m은 0이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메타 위치에 있다.

[0115] 일부 실시양태에서, X는 염소이고, Y는 0이고, Z는 0이고, n은 0이고, m은 1이다. 일부 실시양태에서, X는 메타 위치에 있다.

[0116] 본 개시내용은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 또한 제공한다.

[0117] <화학식 II>



[0118]

[0119] 상기 식에서,

[0120] R<sup>1</sup>은 알킬 기이고;

[0121] X는 할로젠이고;

[0122] n은 0 내지 5의 정수이고, m은 0 또는 1이고, 여기서 m + n은 5 이하이다.

[0123] 일부 실시양태에서, 알킬 기는 메틸이고, n은 1이다.

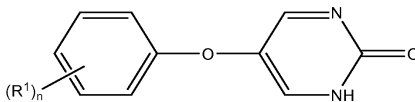
[0124] 일부 실시양태에서, 할로젠은 염소이고, m은 1이다.

[0125] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메틸이고, n은 1이고, m은 0이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메타 위치에 있다.

[0126] 일부 실시양태에서, X는 염소이고, n은 0이고, m은 1이다. 일부 실시양태에서, X는 메타 위치에 있다.

[0127] 본 개시내용은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 또한 제공한다.

[0128] <화학식 III>



[0129]

[0130] 상기 식에서,

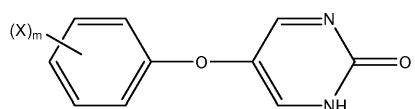
[0131] R<sup>1</sup>은 알킬 기이고;

[0132] n은 0 내지 5의 정수이다.

[0133] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메틸이고, n은 1이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메타 위치에 있다.

[0134] 본 개시내용은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 또한 제공한다.

[0135] <화학식 IV>



[0136]

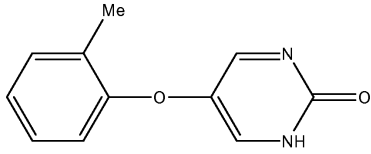
[0137] 상기 식에서,

[0138] X는 할로겐이고;

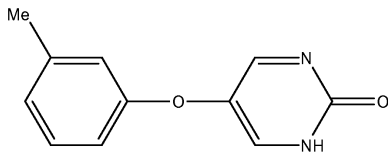
[0139] m은 0 내지 1의 정수이다.

[0140] 일부 실시양태에서, X는 클로로이고, m은 1이다. 일부 실시양태에서, X는 메타 위치에 있다.

[0141] 화학식 I-IV에 포괄되고 본원에 기재된 방법에 유용한 화합물의 예시적인 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:



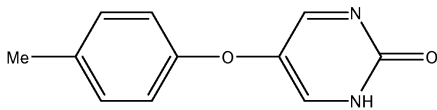
화합물 101



화합물 102

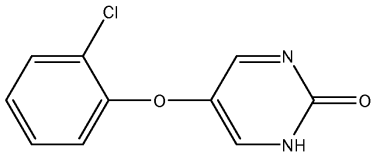
[0142]

[0143] (이는 또한 톨리미돈, CP-26154, 및 2(1H)-피리미디논, 5-(3-메틸페녹시)로도 공지되어 있음)

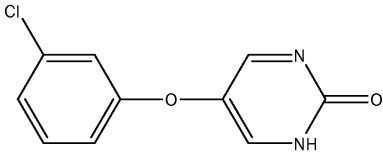


화합물 103

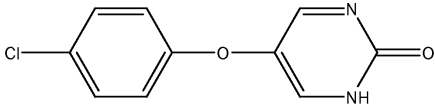
[0144]



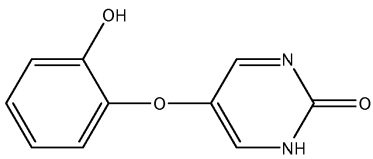
화합물 104



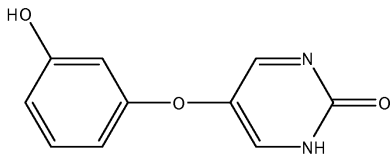
화합물 105



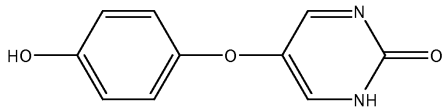
화합물 106



화합물 107

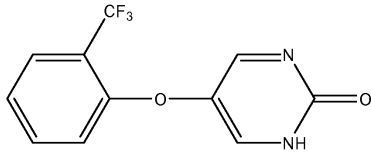


화합물 108

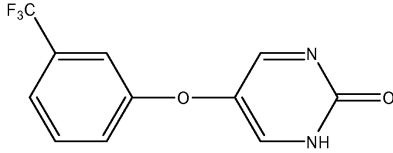


화합물 109

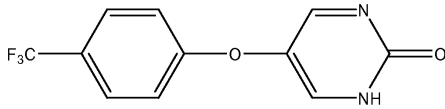
[0145]



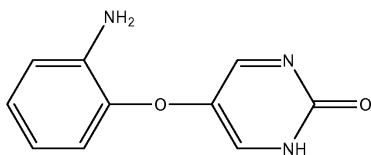
화합물 110



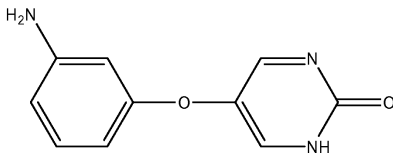
화합물 111



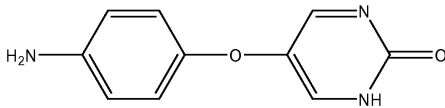
화합물 112



화합물 113



화합물 114



화합물 115

[0146]

[0147]

본원에 기재된 화합물은, 예를 들어 미국 특허 번호 3,922,345에 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 유기 화학 기술에 의해 합성될 수 있으며, 상기는 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0148]

본 개시내용의 화합물은 인슐린을 포함하는 조성물 중에 존재하고, 그와 함께 포유동물에게 투여된다. 적합한 인슐린은 주사가능한 인슐린, 경피 인슐린, 흡입 인슐린 또는 그의 임의의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 인슐린에 대한 대안으로서, 인슐린 유도체, 분비촉진제, 증감제 또는 모방체가 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물과의 조합에 사용하기 위한 인슐린 분비촉진제는 포르스콜린, 디부티릴 cAMP 및 이소부틸메틸 크산틴 (IBMX)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0149]

그의 개시 및 작용에 대한 지속시간에 의해 구별되는 4가지 유형의 인슐린이 존재한다. 신속 작용 인슐린 (예를 들어, 휴마로그(Humalog))은 신속한 개시 (15분 이내) 및 5시간까지의 작용 지속시간을 갖고, 주사 시기에 섭취된 식사를 필요로 한다. 단기 작용 인슐린 (예를 들어, 휴물린(Humulin))은 신속한 개시를 또한 갖고, 투여 1시간 이내에 섭취된 식사를 필요로 하고, 8시간까지의 작용 지속시간을 갖는다. 중간 작용 인슐린 (예를 들어, NPH)은 지연된 개시 (1-2시간) 및 24시간까지의 작용 지속시간을 갖는다. 장기 작용 인슐린 (예를 들어, 란투스(Lantus), 레베미르(Levemir))은 지연된 개시와 투여 후 36시간까지의 작용 지속시간을 갖는다. 이들 인슐린은 전형적으로 혈액 글루코스 수준을 조정하기 위해 다양한 조합으로 투여된다.

[0150]

본원에 기재된 화합물은 이들이 활성인 임의의 경로에 의해 임의의 통상의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 전신, 국소 또는 경구일 수 있다. 예를 들어, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 경구, 협측, 설하, 또는 안구 경로, 또는 질내로, 또는 흡입에 의해, 데포 주사에 의해, 또는 이식물에 의해 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 투여 방식은 표적화될 병원체 또는 미생물에 따라 달라질 수 있다. 특정한 투여 경로의 선택은 목적하는 임상적 반응을 얻기 위해 임상외에게 공지된 방법에 따라 임상외에 의해 선택 또는 조

절된다.

- [0151] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료를 필요로 하는 부위에 국부적으로 투여하는 것이 바람직할 수도 있다. 이는, 예를 들어 비제한적으로 수술 동안의 국부 주입, 예를 들어 수술 후 상처 드레싱과 함께 국소 적용에 의해, 주사에 의해, 카테터에 의해, 좌제에 의해, 또는 이식물에 의해 달성될 수 있으며, 여기서 이식물은 막, 예컨대 실라스틱 막 또는 섬유를 비롯한, 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질로 이루어진다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 인슐린 및 하나 이상의 다른 치료제와의 조합 요법에 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물, 인슐린 및 치료제는 부가적으로 또는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물은, 본 개시내용의 화합물과 동일한 조성물 중 일부일 수 있거나 또는 상이한 조성물일 수 있는 인슐린 및 또 다른 치료제의 투여와 공동으로 또는 연속적으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물은 인슐린 및 또 다른 치료제의 투여 전에 또는 후에 투여된다. 본 개시내용의 화합물이 치료에 유용한 다수의 장애는 만성 장애이기 때문에, 한 실시양태에서 조합 요법은, 예를 들어 특정한 치료제와 연관된 독성을 최소화 하기 위해, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물, 인슐린 및 또 다른 치료제를 포함하는 조성물의 투여 사이를 교대하는 것을 수반한다. 각각의 약물 또는 치료제의 투여 지속시간은, 예를 들어 1개월, 3개월, 6개월 또는 1년일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물이 인슐린 및 유해 부작용, 예컨대 비제한적으로 독성을 잠재적으로 생성시키는 또 다른 치료제와 공동으로 투여되는 경우에, 치료제는 유리하게는 부정적 측면이 도출되는 역치보다 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 인슐린 및 또 다른 당뇨병 약물, 혈압 약물 및/또는 콜레스테롤 약물과 조합 투여될 수 있다.
- [0153] 본 발명의 조성물은 스타틴과 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 스타틴은 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴 및 세리바스타틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0154] 본 발명의 조성물은 또한 PPAR 효능제, 예를 들어 티아졸리딘디온 또는 피브레이트와 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 티아졸리딘디온은 피오글리타존, 시글리타존, 5-((4-(2-(메틸-2-피리디닐아미노)에톡시)페닐)메틸)-2,4-티아졸리딘디온, 트로글리타존, WAY-120,744, 엔글리타존, AD 5075, 다르글리타존 및 로시글리타존을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 피브레이트는 겐피프로질, 페노피브레이트, 클로피브레이트 또는 시프로피브레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이전에 언급된 바와 같이, 치료 유효량의 피브레이트 또는 티아졸리딘디온은 종종 독성 부작용을 갖는다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물이 인슐린 및 PPAR 효능제와 조합 투여되는 경우에, PPAR 효능제의 투여량은 독성 부작용을 동반하는 투여량보다 낮다.
- [0155] 본 발명의 조성물은 또한 담즙-산-결합 수지와 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 담즙-산-결합 수지는 콜레스티라민 및 콜레스티폴 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0156] 본 발명의 조성물은 또한 니아신 또는 니코틴산과 함께 투여될 수 있다.
- [0157] 본 발명의 조성물은 또한 RXR 효능제와 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 RXR 효능제는 LG 100268, LGD 1069, 9-시스 레티노산, 2-(1-(3,5,5,8,8-펜타메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2-나프틸)-시클로프로필)-피리딘-5-카르복실산 또는 4-((3,5,5,8,8-펜타메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2-나프틸)2-카르보닐)-벤조산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0158] 본 발명의 조성물은 또한 항비만 약물과 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 항비만 약물은  $\beta$ -아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대  $\beta$ -3 수용체 효능제, 시부트라민, 부프로피온, 플루옥세틴 및 펜테르민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0159] 본 발명의 조성물은 또한 호르몬과 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 호르몬은 갑상선 호르몬 및 에스트로겐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0160] 본 발명의 조성물은 또한 티르포스틴 또는 그의 유사체와 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 티르포스틴은 티르포스틴 51을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0161] 본 발명의 조성물은 또한 술폰닐우레아-기제 약물과 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과

의 조합에 사용하기 위한 술폰닐우레아-기재 약물은 글리속세피드, 글리부리드, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨라자미드, 글리피지드, 글리클라지드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드 및 톨시클라미드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0162] 본 발명의 조성물은 또한 비구아니드와 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 비구아니드는 메트포르민, 펜포르민 및 부포르민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0163] 본 발명의 조성물은 또한  $\alpha$ -글루코시다제 억제제와 함께 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한  $\alpha$ -글루코시다제 억제제는 아카르보스 및 미글리톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0164] 본 발명의 조성물은 또한 아포 A-I 효능제와 함께 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 아포 A-I 효능제는 밀라노 형태의 아포 A-I (아포 A-IM)이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과 함께 투여하기 위한 아포 A-IM은 아브라함센(Abrahamsen)의 미국 특허 번호 5,721,114의 방법에 의해 생산된다. 일부 실시양태에서, 아포 A-I 효능제는 펩티드 효능제이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과 함께 투여하기 위한 아포 A-I 펩티드 효능제는 미국 특허 번호 6,004,925 또는 6,037,323의 펩티드이다.

[0165] 본 발명의 조성물은 또한 아포지단백질 E (아포 E)와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과 함께 투여하기 위한 아포 E는 미국 특허 번호 5,834,596의 방법에 의해 생산된다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 HDL-상승 약물; HDL 인헨서; 또는 아포지단백질 A-I, 아포지단백질 A-IV 및/또는 아포지단백질 유전자의 조절제와 함께 투여될 수 있다.

[0167] 본 발명의 조성물은 공지된 심혈관 약물과 함께 투여될 수 있다. 심혈관 질환을 예방 또는 치료하기 위한 본 개시내용의 화합물 및 인슐린과의 조합에 사용하기 위한 심혈관 약물은, 말초 항아드레날린성 약물, 중추 작용 항고혈압 약물 (예를 들어, 메틸도파, 메틸도파 HCl), 항고혈압 직접 혈관확장제 (예를 들어, 디아족시드, 히드랄라진 HCl), 레닌-안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물, 말초 혈관확장제, 펜톨아민, 항협심증 약물, 강심성 글리코시드, 심근수축혈관확장제 (예를 들어, 암리논, 밀리논, 에녹시몬, 페녹시몬, 이마조단, 술마졸), 항부정맥 약물, 칼슘 진입 차단제, 라니틴, 보센탄 및 레졸린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0168] 본 발명의 조성물은 조사 또는 하나 이상의 화학요법제로의 치료와 함께 투여될 수 있다. 조사 치료에 대해, 조사는 감마선 또는 X선일 수 있다. 방사선 요법의 일반적 개관에 대해, 문헌 [Hellman, Chapter 12: Principles of Radiation Therapy Cancer, in: Principles and Practice of Oncology, DeVita et al., eds., 2<sup>nd</sup>. Ed., J.B. Lippencott Company, Philadelphia]을 참조한다. 유용한 화학요법제는 메토티렉세이트, 탁솔, 메르캅토피린, 티오구아닌, 히드록시우레아, 시타라빈, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 니트로소우레아, 시스플라틴, 카르보플라틴, 미토마이신, 다카르바진, 프로카르비진, 에토포시드, 캄파테신, 블레오마이신, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 폴리카마이신, 미톡산트론, 아스파라기나제, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 화학요법제를 추가로 포함하고/하거나, 방사선 요법과 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학요법 또는 방사선 요법은 본 발명의 조성물의 투여 전에 또는 후에, 예컨대 본 개시내용의 조성물을 투여하고 적어도 1시간, 5시간, 12시간, 1일, 1주일, 1개월, 또는 수개월 (예를 들어, 3개월까지) 후에 투여된다.

[0169] 투여될 화합물, 인슐린 및 다른 치료제의 양은 치료상 유효한 양이다. 투여될 투여량은 치료할 대상체의 특성, 예를 들어 치료할 특정한 동물, 연령, 체중, 건강, 존재한다면 공동 치료의 유형, 및 치료의 빈도에 따라 달라질 것이며, 당업자에 의해 (예를 들어, 임상의로에 의해) 용이하게 결정될 수 있다. 구체적 투여 요법의 선택은 목적하는 임상적 반응을 얻기 위해 임상의로에 의해 공지된 방법에 따라 임상의로에 의해 선택 또는 조절 또는 적정될 수 있다.

[0170] 특정한 질환, 상태 또는 장애의 치료 및/또는 예방에 유효할 본원에 기재된 화합물, 인슐린 및 다른 치료제의 양은, 질환, 상태 또는 장애의 성질 및 정도에 따라 달라질 것이며, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 최적 투여량 범위의 확인을 돕기 위해 시험관내 또는 생체내 검정이 임의로 사용될 수 있다. 조성물에 사용될 정확한 용량은 또한 투여 경로 및 장애의 심각성에 따라 달라질 것이며, 진료의의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다. 그러나, 경구 투여에 적합한 투여량 범위는 일반적으로 kg 체중당 약 0.001 mg 내지 약 200 mg, kg 체중당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, kg 체중당 약 0.01 mg 내지 약 70 mg, kg 체중당 약 0.1 mg 내지 약 50 mg, kg 체중당 0.5 mg 내지 약 20 mg, 또는 kg 체중당 약 1 mg 내지 약 10 mg이다. 일부 실시

양태에서, 경구 용량은 kg 체중당 약 5 mg이다.

- [0171] 일부 실시양태에서, 정맥내 (i.v.) 투여에 적합한 투여량 범위는 kg 체중당 약 0.01 mg 내지 약 500 mg, kg 체중당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, kg 체중당 약 1 mg 내지 약 50 mg, 또는 kg 체중당 약 10 mg 내지 약 35 mg이다. 다른 투여 방식에 적합한 투여량 범위는 당업자에게 공지된 바와 같이 상기 투여량을 기초로 하여 계산될 수 있다. 예를 들어, 피내, 근육내, 복강내, 피하, 경막외, 실하, 뇌내, 질내, 경피 투여 또는 흡입에 의한 투여에 대해 권장된 투여량은 kg 체중당 약 0.001 mg 내지 약 200 mg, kg 체중당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, kg 체중당 약 0.1 mg 내지 약 50 mg, 또는 kg 체중당 약 1 mg 내지 약 20 mg 범위이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다. 이러한 동물 모델 및 시스템은 당업계에 널리 공지되어 있다.
- [0172] 본원에 기재된 화합물은 주사, 예컨대 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 화합물은 약 15분 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 피하로 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 주사를 위한 제제는 첨가된 보존제와 함께, 단위 투여 형태, 예컨대 앰플 또는 다중-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 제제화 작용제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단기 작용, 데포의 형태, 또는 피하로 또는 근육내로 주입되는 이식물 및 펠릿 형태로 주사가 가능하다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여 형태는 용액, 현탁액, 에멀전 또는 건조 분말의 형태이다.
- [0173] 경구 투여를 위해, 본원에 기재된 화합물은 화합물을 당업계에 널리 공지된 제약상 허용되는 담체와 조합함으로써 제제화될 수 있다. 이러한 담체는 치료할 환자에 의한 경구 섭취를 위해, 화합물이 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 에멀전, 액체, 겔, 시럽, 캐쉬, 펠릿, 분말, 과립, 슬러리, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액 등으로서 제제화될 수 있게 한다. 경구 사용을 위한 제약 제제는, 고체 부형제를 첨가하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후에, 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 당, 예컨대 비제한적으로 락토스, 수크로스, 만니톨 및 소르비톨; 셀룰로스 제제, 예컨대 비제한적으로 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 원하는 경우에, 붕해제, 예컨대 비제한적으로 가교 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.
- [0174] 경구 투여 조성물은 제약상 맛좋은 제제를 제공하기 위해 하나 이상의 임의적인 작용제, 예를 들어 감미제, 예컨대 프룩토스, 아스파르탐 또는 사카린; 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리; 착색제; 및 보존제를 함유할 수 있다. 더욱이, 정제 또는 환제 형태의 경우에는, 위장관에서의 붕해 및 흡수가 지연되어 연장된 기간에 걸쳐 지속적인 작용이 제공되도록 조성물이 코팅될 수 있다. 삼투 활성 구동 화합물을 둘러싼 선택적 투과성 막이 경구 투여 화합물에 또한 적합하다. 경구 조성물은 표준 비히클, 예컨대 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 소듐 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 이러한 비히클은 적합하게는 제약 등급을 갖는다.
- [0175] 당의정 코어는 적합한 코팅과 함께 제공될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있는, 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료는, 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0176] 경구로 사용될 수 있는 제약 제제는 젤라틴으로 제조된 압입 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질, 밀봉된 캡슐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 압입 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.
- [0177] 협측 투여를 위해, 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지와 같은 형태를 취할 수 있다.
- [0178] 흡입에 의한 투여를 위해, 본원에 기재된 화합물은 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스의 사용과 함께, 가압 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 제공 형태로 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여 단위는 계량

된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 예컨대 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다.

- [0179] 본원에 기재된 화합물은, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상의 좌제 베이스를 함유하는, 직장 조성물, 예컨대 좌제 또는 정제 관장제로 또한 제제화될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 또한 질 조성물, 예컨대 질 크림, 좌제, 페사리, 질 고리 및 자궁내 장치로 제제화될 수 있다.
- [0180] 경피 투여에서, 화합물은 플라스터에 적용될 수 있거나, 또는 경피, 치료 시스템에 의해 적용되어 결과적으로는 유기체에 공급될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 크림, 용액, 분말, 유체 에멀전, 유체 현탁액, 반고체, 연고, 페이스트, 젤, 젤리 및 발포체, 또는 임의의 상기를 함유하는 패치 중에 존재한다.
- [0181] 본원에 기재된 화합물은 또한 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식에 의해 (예를 들어 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 데포 주사는 약 1 내지 약 6개월, 또는 보다 긴 간격으로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지를 사용하여 제제화되거나, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.
- [0182] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 제어 방출 시스템으로 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다 (문헌 [Langer, 상기; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507 Saudek et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574] 참조). 또 다른 실시양태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다 (문헌 [Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger et al., J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61] 참조; 또한 문헌 [Levy et al., Science, 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., J. Neurosurg., 1989, 71, 105] 참조). 또 다른 실시양태에서, 제어 방출 시스템은 본원에 기재된 화합물의 표적, 예컨대 간에 근접 배치될 수 있으며, 이에 따라 전신 용량의 분획만이 요구될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 상기, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조). 문헌 [Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533]에 의한 검토에서 논의된 다른 제어 방출 시스템이 사용될 수 있다.
- [0183] 화합물이 제약상 허용되는 희석제, 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유회제, 완충제, 합습제, 보습제, 가용화제, 보존제 등과 함께 이러한 제제 중에 함유될 수 있는 것은 당업계에 또한 공지되어 있다. 제약 조성물은 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 또한 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소 진통제 (예를 들어, 리도카인), 장벽 장치 (예를 들어, 겔클레어(GelClair)) 또는 세정제 (예를 들어, 카포솔(Caphosol))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 작용제와 함께 사용될 수 있다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 소포, 특히 리포솜에서 전달될 수 있다 (문헌 [Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327] 참조; 일반적으로 상기 동일 문헌 참조).
- [0185] 적합한 조성물은 경구 비-흡수 조성물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 조성물은 염수, 물, 시클로덱스트린 용액 및 pH 3-9의 완충 용액을 또한 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0186] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 다수의 부형제, 예컨대 비제한적으로 정제수, 프로필렌 글리콜, PEG 400, 글리세린, DMA, 에탄올, 벤질 알콜, 시트르산/시트르산나트륨 (pH3), 시트르산/시트르산나트륨 (pH5), 트리스(히드록시메틸)아미노 메탄 HCl (pH7.0), 0.9% 염수 및 1.2% 염수, 및 그의 임의의 조합을 사용하여 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 부형제는 프로필렌 글리콜, 정제수 및 글리세린으로부터 선택된다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 제제는 고체로 동결건조될 수 있고, 사용 전에 예를 들어 물로 재구성될 수 있다.
- [0188] 포유동물에게 (예를 들어, 수의학적 용도를 위해 동물에게 또는 임상 용도를 위해 인간에게) 투여되는 경우에,

화합물은 단리된 형태로 투여될 수 있다.

- [0189] 인간에게 투여되는 경우에, 화합물은 멸균일 수 있다. 물은 화합물이 정맥내로 투여되는 경우에 적합한 담체이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 특히 주사액을 위한 액체 담체로서 또한 사용될 수 있다. 적합한 제약 담체는 부형제, 예컨대 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 벼, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 또한 포함한다. 본 발명의 조성물은, 원하는 경우에 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 또한 함유할 수 있다.
- [0190] 본원에 기재된 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환제, 펠릿, 캡슐, 액체 함유 캡슐, 분말, 지속 방출 제제, 좌제, 에어로졸, 스프레이, 또는 사용에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 적합한 제약 담체의 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro (Editor) Mack Publishing Co.]에 기재되어 있다.
- [0191] 한 실시양태에서, 화합물은 인간에 대한 투여에 적합화된 제약 조성물로서 상용 절차에 따라 제제화된다. 전형적으로, 화합물은 멸균 등장성 수성 완충제 중 용액이다. 필요한 경우에, 조성물은 가용화제를 또한 포함할 수 있다. 정맥내 투여를 위한 조성물은 주사 부위에서 통증을 줄이기 위해 국소 마취제, 예컨대 리도카인을 임의로 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 개별적으로 공급되거나, 또는 단위 투여 형태에서, 예를 들어 활성제의 양을 표시한 기밀 밀봉된 용기, 예컨대 앰플 또는 사체 내의 건식 동결건조 분말 또는 무수 농축물로서 함께 혼합된다. 화합물이 주입에 의해 투여되는 경우에, 이는 예를 들어 멸균 제약 등급의 물 또는 염수를 함유하는 주입 병을 사용하여 제공될 수 있다. 화합물이 주사에 의해 투여되는 경우에는, 투여 전에 성분들이 혼합될 수 있도록 주사를 위한 멸균수 또는 염수의 앰플이 제공될 수 있다.
- [0192] 제약 조성물은 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 이러한 형태에서, 조성물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 분할될 수 있다. 단위 투여 형태는 포장된 제제, 분리된 양의 제제를 함유하는 패키지, 예를 들어 패킷된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말일 수 있다. 단위 투여 형태는 또한 캡슐, 카세 또는 정제 자체일 수 있거나, 또는 적절한 개수의 임의의 이들 포장된 형태일 수 있다.
- [0193] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 활성제 (즉, 본원에 개시된 표면적으로 친양쪽성인 중합체 또는 올리고머 중 하나)가 용액 중에, 현탁액 중에, 에멀전으로서, 또는 용액/현탁액으로서 존재하는 액체 형태이다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 겔 형태이다. 다른 실시양태에서, 액체 조성물은 수성이다. 다른 실시양태에서, 조성물은 연고 형태이다.
- [0194] 적합한 보존제는 수은-함유 물질, 예컨대 페닐수은 염 (예를 들어, 페닐수은 아세테이트, 보레이트 및 니트레이트) 및 티메로살; 안정화된 이산화염소; 4급 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드; 이미다졸리디닐 우레아; 파라벤, 예컨대 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤 및 부틸파라벤, 및 그의 염; 페녹시에탄올; 클로로페녹시에탄올; 페녹시프로판올; 클로로부탄올; 클로로크레졸; 페닐에틸 알콜; 디소듐 EDTA; 및 소르브산 및 그의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0195] 임의로 하나 이상의 안정화제가, 필요한 경우에 화학적 안정성을 증진시키기 위해 조성물 중에 포함될 수 있다. 적합한 안정화제는, 예를 들어 칼슘 착화제 에틸렌 디아민 테트라아세트산 (EDTA)과 같은 킬레이트화제 또는 착화제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 적절한 양의 EDTA 또는 그의 염, 예를 들어 이나트륨 염이 파잉의 칼슘 이온을 착화시키고 저장 동안 겔 형성을 방지하기 위해 조성물 중에 포함될 수 있다. EDTA 또는 그의 염은 적합하게는 약 0.01% 내지 약 0.5%의 양으로 포함될 수 있다. EDTA 이외의 보존제를 함유하는 실시양태에서, EDTA 또는 그의 염, 특히 디소듐 EDTA는 중량 기준으로 약 0.025% 내지 약 0.1%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0196] 하나 이상의 항산화제가 조성물 중에 또한 포함될 수 있다. 적합한 항산화제는 아스코르브산, 메타중아황산나트륨, 중아황산나트륨, 아세틸시스테인, 폴리퀴터늄-1, 벤즈알코늄 클로라이드, 티메로살, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알콜, 에테이트 디소듐, 소르브산 또는 당업자에게 공지된 기타 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 보존제는 전형적으로 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 1.0%의 수준으로 사용된다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 화합물은 허용되는 가용화제에 의해 적어도 부분적으로 가용화된다. 예를 들어 허용되는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG-400) 및 글리콜 에테르가 가용화제로서 유용할 수 있는 바와 같이, 특정한 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80이 가용화제로서 유용할

수 있다.

- [0198] 용액 및 용액/현탁액 조성물에 적합한 가용화제는 시클로텍스트린이다. 적합한 시클로텍스트린은  $\alpha$ -시클로텍스트린,  $\beta$ -시클로텍스트린,  $\gamma$ -시클로텍스트린, 알킬시클로텍스트린 (예를 들어, 메틸- $\beta$ -시클로텍스트린, 디메틸- $\beta$ -시클로텍스트린, 디에틸- $\beta$ -시클로텍스트린), 히드록시알킬시클로텍스트린 (예를 들어, 히드록시에틸- $\beta$ -시클로텍스트린, 히드록시프로필- $\beta$ -시클로텍스트린), 카르복시-알킬시클로텍스트린 (예를 들어, 카르복시메틸- $\beta$ -시클로텍스트린), 술포알킬에테르 시클로텍스트린 (예를 들어, 술포부틸에테르- $\beta$ -시클로텍스트린) 등으로부터 선택될 수 있다. 시클로텍스트린의 적용은 문헌 [Rajewski et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1996, 85, 1155-1159]에서 검토되었다. 허용되는 시클로텍스트린은 조성물 중에 약 1 내지 약 200 mg/ml, 약 5 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 10 내지 약 50 mg/ml의 농도로 임의로 존재할 수 있다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 조성물은 현탁화제를 임의로 함유한다. 예를 들어, 조성물이 수성 현탁액 또는 용액/현탁액인 실시양태에서, 조성물은 현탁화제로서 하나 이상의 중합체를 함유할 수 있다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예컨대 셀룰로스 중합체, 예를 들어 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교 카르복실-함유 중합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 그러나, 일부 실시양태에서, 항미생물 중합체 또는 올리고머 활성제이든지, 부형제이든지, 또는 이들 둘 다이든지 간에, 고체 미립자 물질은 존재하는 경우에 처리되는 안구의 불편 및/또는 자극을 초래할 수 있기 때문에, 조성물은 상당량의 고체 미립자 물질을 함유하지 않는다.
- [0200] 하나 이상의 허용되는 pH 조절제 및/또는 완충제가 조성물 중에 포함될 수 있으며, 산, 예컨대 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예컨대 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-히드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예컨대 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.
- [0201] 임의로 하나 이상의 허용되는 계면활성제, 바람직하게는 비이온성 계면활성제, 또는 공-용매가 조성물의 성분의 용해도를 증진하기 위해, 또는 물리적 안정성을 제공하기 위해, 또는 다른 목적을 위해 조성물 중에 포함될 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 (60) 수산화 피마자 오일; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40; 폴리소르베이트 20, 60 및 80; 폴리옥시에틸렌 / 폴리옥시프로필렌 계면활성제 (예를 들어, 플루로닉(Pluronic)® F-68, F84 및 P-103); 시클로텍스트린; 또는 당업자에게 공지된 기타 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전형적으로, 이러한 공-용매 또는 계면활성제는 조성물 중에 중량 기준으로 약 0.01% 내지 약 2%의 수준으로 사용된다.
- [0202] 하나 이상의 윤활제가 또한 누루를 촉진하기 위해 또는 "안구 건조" 의약으로서 조성물 중에 임의로 또한 포함될 수 있다. 이러한 작용제는 폴리비닐 알콜, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 누루의 촉진은 본 발명에서 누루가 자연적으로 부족한 경우에만 정상 정도의 누액의 분비를 회복시키기 위해 유의한 것으로 이해된다. 과도한 누루가 발생하는 경우에는, 안구에서의 조성물의 체류 시간이 감소될 수 있다.
- [0203] 본 개시내용은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 조성물로 채워진 1개 이상의 용기를 포함하는 제약 팩 또는 키트를 또한 제공한다. 제약 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 처방된 형태의 안내문이 이러한 용기(들)와 함께 임의로 존재할 수 있으며, 상기 안내문은 본원에 기재된 상태, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매의 기관에 의한 승인을 반영한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 하나 초과와 화합물 또는 조성물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 화합물 및 인슐린, 및 임의로 또 다른 치료제를 단일 주사가 가능한 투여 형태, 예컨대 주사가 가능한 장치, 예컨대 바늘을 갖는 시린지 내의 단일 용량으로 포함한다.
- [0204] 본 개시내용은 유효량의 인슐린 및 허용량의 상기 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제I형 당뇨병 및/또는 제II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 제I형 당뇨병 및/또는 제II형 당뇨병을 치료하는 방법을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 치료 전에 제I형 또는 제II형 당뇨병 또는 당뇨병전기로 예비 진단받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 형식적 진단이 이루어지지 않았을 수도 있으며; 이러한 실시양태에서, 포유동물은 치료가 바람직한 것으로 인식되는 제I형 또는 제II형 당뇨병 또는 당뇨병전기를 앓는 것으로 의심될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은, 예를 들어 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 관상동맥 심장 질환; 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 발기 기능장애 및

신장 질환과 같은 비만 및 당뇨병의 합병증을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0205] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 인슐린과 공동으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 먼저 인슐린이 투여된 다음, 본원에 기재된 화학식 I-V 중 어느 하나의 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 먼저 본원에 기재된 화학식 I-V 중 어느 하나의 화합물이 투여된 다음, 인슐린이 투여된다. 일부 실시양태에서, 인슐린 및 본원에 기재된 화학식 I-V 중 어느 하나의 화합물은 동시에 투여된다. 동시에 투여되는 경우에, 인슐린 및 본원에 기재된 화학식 I-V 중 어느 하나의 화합물은 개별 제약 조성물 중에 존재할 수 있거나, 또는 단일 제약 조성물, 예컨대 본원에 기재된 다수의 제약 조성물 중 어느 하나 내에 합해될 수 있다. 일부 실시양태에서, 인슐린을 위한 현행 투여 요법이 인슐린 및 본원에 기재된 화학식 I-V 중 어느 하나의 화합물 둘 다의 투여를 위해 사용될 수 있다.

[0206] 일부 실시양태에서, 화학식 I-V 중 어느 하나의 화합물의 유효량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다.

[0207] 인슐린 주사의 용량 수준 및 빈도는 당뇨병의 유형 (제I형 또는 제II형), 인슐린 수용체 감수성의 상태, 연령, 및 혈액 글루코스 수준에 따라 변경되며, 개별 환자에 대해 맞추어진다. 인슐린에 대한 출발 용량은 다음과 같다: 신속 작용 인슐린, 예컨대 휴마로그는 0.5 U/kg/일의 출발 용량으로 투여되고; 단기 작용 인슐린, 예컨대 휴물린은 0.5 U/kg/일의 출발 용량으로 투여되고; 중간 작용 인슐린, 예컨대 NPH 및 장기 작용 인슐린, 예컨대 란투스는 0.2 U/kg/일의 출발 용량으로 투여된다.

[0208] 일부 실시양태에서, 신속 작용 인슐린, 예컨대 휴마로그, 또는 단기 작용 인슐린, 예컨대 휴물린은 약 0.05 U/kg/일 내지 약 5 U/kg/일, 약 0.1 U/kg/일 내지 약 2.5 U/kg/일, 또는 약 0.3 U/kg/일 내지 약 0.8 U/kg/일의 출발 용량으로 (화학식 I-V의 화합물과 함께) 투여된다. 일부 실시양태에서, 신속 작용 인슐린, 예컨대 휴마로그, 또는 단기 작용 인슐린, 예컨대 휴물린은 약 0.5 U/kg/일의 출발 용량으로 (화학식 I-V의 화합물과 함께) 투여된다.

[0209] 일부 실시양태에서, 중간 작용 인슐린, 예컨대 NPH, 및 장기 작용 인슐린, 예컨대 란투스는 약 0.01 U/kg/일 내지 약 3 U/kg/일, 약 0.05 U/kg/일 내지 약 0.6 U/kg/일, 또는 약 0.1 U/kg/일 내지 약 0.3 U/kg/일의 출발 용량으로 (화학식 I-V의 화합물과 함께) 투여된다. 일부 실시양태에서, 중간 작용 인슐린, 예컨대 NPH, 및 장기 작용 인슐린, 예컨대 란투스는 약 0.02 U/kg/일의 출발 용량으로 (화학식 I-V의 화합물과 함께) 투여된다.

[0210] 본 개시내용이 보다 효율적으로 이해될 수 있게 하기 위해, 실시예가 하기 제공된다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적을 위한 것으로 이해되어야 하며, 어떠한 방식으로든 청구된 실시양태를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안된다. 이들 실시예 전반에 걸쳐, 분자 클로닝 반응 및 다른 표준 재조합 DNA 기술은 달리 나타낸 경우를 제외하고는 상업적으로 입수가능한 시약을 사용하여 문헌 [Maniatis et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Press (1989)]에 기재된 방법에 따라 수행하였다.

[0211] 실시예

[0212] 실시예 1: db/db 연구 1

[0213] 본 연구에서, 대략 16주령의 수컷 DbDb Lep-결핍 마우스 (하틀란 래보리토리즈(Harlan Laboratories))를 사용하였다. 실험 설계를 하기 표 1에 제시하였다.

[0214] <표 1> 실험 설계 연구 1

처리군	인슐린 (용량 수준; 단위/kg)	화합물 102 (용량 수준; mg/kg)	군 크기	
비허클	0	0	6	혈액 글루코스
화합물 102	0	100	6	혈액 글루코스
인슐린	3	0	6	혈액 글루코스
화합물 102/인슐린	3	100	6	혈액 글루코스

[0215]

[0216] 절차: 마우스를 군당 6마리 마우스의 4군으로 나누었다. 혈액 글루코스 수준을 아큐-체크 아비바 글루코미터 (Accu-Chek Aviva Glucometer) (로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics))를 사용하여 측정하였다. 혈액 글루코스 수준의 시간을 투여 후 72시간까지 측정하였다. 각 연구 전에 글루코미터를 보정하였다. 혈액 (5 µ L)을 꼬리 절단부로부터 획득하고, 글루코스 시험 스트립에 직접 적용하였다. 글루코스 수준을 mg/dL로 보고하

였다.

[0217] 연구 1에서, 동물을 시험 물품의 투여 전 4시간 동안 단식시킨 다음, 제8시간 시점까지 내내 계속 단식시켰다. 이어서, 동물에게 제28시간 시점 4시간 전까지 자유로이 음식을 제공하고, 이 시점에서 동물을 마지막 혈액 글루코스 측정 시점까지 단식시켰다.

[0218] 데이터를 평균 ± SEM으로 표시하였다. 데이터를 이원 ANOVA에 이어서 사후 본페로니 검정에 의해 분석하였다. N=6마리/군.

[0219] 결과: 연구 1에서, 16주령 db/db 마우스는 평균 482 mg/dL인 공복 혈액 글루코스 수준을 나타내었다. 인슐린은 혈액 글루코스 수준을 감소시켰으며, 이는 투여 3시간 후에 평균 166.5 mg/dL였다. 혈액 글루코스 수준은 8시간경에 인슐린-처리 동물에서 기준선 수준으로 복귀되었다. 화합물 102의 투여는 투여 후 임의의 시점에서 혈액 글루코스 수준에 대해 유의한 영향을 미치지 않았다. 그러나, 화합물 102와 인슐린의 공-투여는, 유의한 혈액 글루코스 저하가 투여 후 적어도 52시간까지 관찰되도록 인슐린 반응을 연장시켰다. 이러한 실험실로부터의 이력 데이터는, 16주령 db/db 마우스가 10 ng/mL 정도의 7주령 db/db 마우스에서의 인슐린의 피크 수준에 비해 1 ng/mL 이하만큼 낮은 인슐린 수준을 갖고, 비-당뇨병성 마른 대조군에서의 인슐린 수준이 평균 2-5 ng/mL 정도인 것을 제시하였다. 결과를 도 1에 제시하였다.

[0220] 화합물 102와 인슐린의 공-투여는 인슐린 혈액 글루코스 저하 반응을 증진시켰다. \*p < 0.05; 인슐린 대 인슐린/화합물 102 공-투여 비교. 화합물 102 처리군에서의 혈액 글루코스의 작지만 통계적으로 유의하지 않은 저하는 그 주령의 db/d/b 마우스에 남아 있는 낮은 수준의 인슐린 생산의 결과인 것으로 예상된다.

[0221] 실시예 2: db/db 연구 2

[0222] 본 연구에서, 대략 18주령의 수컷 DbDb Lep-결핍 마우스 (하를란 래보러토리즈)를 사용하였다. 실험 설계를 하기 표 2에 제시하였다.

[0223] <표 2> 실험 설계 연구 2

처리군	인슐린 (용량 수준; 단위/kg)	화합물 102 (용량 수준; mg/kg)	군 크기	
비히클	0	0	6	혈액 글루코스
화합물 102	0	100	6	혈액 글루코스
인슐린	1.5	0	6	혈액 글루코스
화합물 102/인슐린	1.5	100	6	혈액 글루코스

[0224]

[0225] 절차: 마우스를 군당 6마리 마우스의 4군으로 나누었다. 혈액 글루코스 수준을 야큐-체크 아비바 글루코미터 (로슈 다이아그노스틱스)를 사용하여 측정하였다. 혈액 글루코스 수준의 시간을 투여 후 72시간까지 측정하였다. 각 연구 전에 글루코미터를 보정하였다. 혈액 (5 µL)을 꼬리 절단부로부터 획득하고, 글루코스 시험 스트립에 직접 적용하였다. 글루코스 수준을 mg/dL로 보고하였다.

[0226] 연구 2에서, 동물을 각각의 혈액 글루코스 측정 시점 전 4시간 동안 단식시킨 다음, 자유식으로 복귀시켰다.

[0227] 데이터를 평균 ± SEM으로 표시하였다. 데이터를 이원 ANOVA에 이어서 사후 본페로니 검정에 의해 분석하였다. N=6마리/군.

[0228] 결과: 제2 연구는 24-72시간의 시간 윈도우에서 인슐린 작용에 대한 화합물 102 효과의 발견을 반복하기 위해, 구체적으로는 정상 수준 (즉, 비히클-처리 동물의 수준)으로 복귀될 때까지 내내 인슐린 / 화합물 102 조합 효과를 추적하기 위해 수행되었다. 제2 연구에서는, 제1 연구와 다음 3가지 차이가 있었다: 1) 마우스는 연구 시점에 18주령이었음, 2) 인슐린 용량 수준을 3에서 1.5 U/kg로 감소시켰음, 또한 3) 혈액 글루코스 수준을 투여 후 72시간까지 측정하였음.

[0229] 본 연구에서, 공복 혈액 글루코스 수준은 평균 420 mg/dL였다. 인슐린 단독 투여 및 화합물 102 단독 투여 24시간 후, 혈액 글루코스 수준은 비히클 대조군과 차이가 없었다. 그러나, 인슐린과 화합물 102의 공-투여는 24, 36 및 48시간 시점에서 유의한 혈액 글루코스 저하를 도출하였다. 인슐린/화합물 102 공-투여된 동물에서의 혈액 글루코스 수준은 72시간경에 기준선 수준으로 복귀되었다. 결과를 도 2에 제시하였다.

[0230] 화합물 102와 인슐린의 공-투여는 인슐린 혈액 글루코스 저하 반응을 증진시켰다. \*p < 0.05; \*\*p < 0.01 인슐

린 대 인슐린/화합물 102 공-투여 비교. 인슐린 처리군은 혈액 글루코스 저하를 나타내지 않았으며, 이는 인슐린 활성이 정상적으로 2-4시간 사이에 그의 최대 정도의 혈액 글루코스 저하를 유발하고, 8시간경에 완료되기 때문이고; 본 연구는 그 시간 주기를 검사하지는 않았다. 24 및 36시간 시점에서의 인슐린 처리군의 다소 상승된 혈액 글루코스는 인슐린-처리 동물에서 종종 관찰되는 "반동" 효과이다.

[0231] 실시예 3: 스트렙토조신 연구

[0232] 본 연구에서, 대략 8주령의 수컷 CD-1:ICR 마우스 (찰스 리버(Charles River))를 사용하였다. 실험 설계를 하기 표 3에 제시하였다. 마우스에 대한 스트렙토조신 투여는 췌장 β-세포를 파괴시키며, 제I형 당뇨병의 모델을 생산하는데 사용되었다. 췌장 β-세포의 손실에 반응하여, 마우스는 고혈당이 되었다. 이들 마우스는 인슐린 반응성이다.

[0233] <표 3> 실험 설계 STZ 연구

처리군	인슐린 (용량 수준; 단위/kg)	화합물 102 (용량 수준; mg/kg)	군 크기	종점
비히클	0	0	6	혈액 글루코스
화합물 102	0	100	6	혈액 글루코스
인슐린	0.35	0	6	혈액 글루코스
화합물 102/인슐린	0.35	100	6	혈액 글루코스

[0234]

[0235] 절차:

[0236] 스트렙토조신 투여: 마우스에 대한 스트렙토조신 투여를 표준 방법에 의해 수행하였다. 간략하게는, 제1일, 제3일 및 제8일에 마우스에게 STZ를 70 mg/kg의 용량 수준으로 투여하였다. 각각의 투여에는 18시간 공복이 선행되었다. 제2일 및 제9일에 마우스에게 인슐린 (0.5 U)을 투여하였다. 제11일에, 혈액 글루코스 수준을 측정하였다. 300 mg/dL 미만의 혈액 글루코스 수준을 갖는 마우스는 연구에서 배제하였다. 마우스를 처리군에 대해 무작위화하였다.

[0237] 마우스를 최초 STZ 투여 후 제14일에 인슐린 내성 검사에 대해 시험하였다. 마우스에게 인슐린 (0.35U s.c.)을 투여한 다음, 30분 후에 화합물 102 (100 mg/kg i.p.)를 투여하였다.

[0238] 혈액 글루코스를 화합물 102 또는 비히클 투여 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360 및 480분 후에 측정하였다. 혈액을 꼬리 절단부로부터 수집하고, 혈액 방울을 글루코미터 (아큐-체크 아비바 글루코미터; 로슈 다이아그노스틱스)에 의해 글루코스 수준에 대해 측정하였다.

[0239] 데이터를 평균 ± SEM으로 표시하였다. 데이터를 이원 ANOVA에 이어서 사후 본페로니 검정에 의해 분석하였다. N=6마리/군.

[0240] 결과: 스트렙토조신 투여는 혈액 글루코스 수준을 500 mg/dL 초과로 증가시켰다. 이러한 수준의 글루코스는 췌장 β-세포가 완전히 파괴되었다는 것을 나타낸다. 화합물 102의 투여는 투여 후 6시간까지의 임의의 시점에 혈액 글루코스 수준에 영향을 미치지 않았다. 인슐린 투여는 혈액 글루코스 수준을 546 mg/dL (기준선)에서 투여 90분 후에 263 mg/dL로 감소시켰다. 혈액 글루코스 수준은 투여 후 4.5시간에 기준선 수준으로 회복되었다.

[0241] 인슐린과 조합된 화합물 102는 인슐린 효과를 강화시켰다. 인슐린 투여 30분 후에 화합물 102를 투여하였다. 화합물 102는 (인슐린 단독의 경우 263 mg/dL에 비해) 157 mg/dL로 인슐린-매개 혈액 글루코스 감소를 증가시켰다. 더욱이, 혈액 글루코스 수준은 투여 후 6시간까지도 감소되었다.

[0242] 이들 데이터는 화합물 102가 제I형 당뇨병 마우스에서의 인슐린의 작용을 강화시키고 연장한다는 것을 나타낸다.

[0243] 스트렙토조신 제I형 당뇨병 마우스에서의 비히클 처리군 및 화합물 102 처리군에 대해, 마우스에게 제0시간에 화합물 102 또는 비히클을 투여하였다. 혈액 글루코스 수준을 투여 후 6시간까지 측정하였다. 화합물 102는 인슐린 결핍 마우스에서의 혈액 글루코스 수준에 영향을 미치지 않았다. 화합물 102와 조합된 인슐린에 대해, 화합물 102의 30분 전에 인슐린을 투여하였다. 화합물 102를 제0시간에 투여하였다. 혈액 글루코스 수준을 투여 후 6시간까지 측정하였다. 화합물 102의 투여는 인슐린-매개 혈액 글루코스 저하를 강화시키고 연장시켰다. \*p<0.05 인슐린 단독 처리와 비교한 경우. \*\*\*p<0.001 인슐린 단독 처리와 비교한 경우. 데이터를 평균 ±

SEM으로 표시하였다. 데이터를 이원 ANOVA에 이어서 사후 본페로니 검정에 의해 분석하였다. 결과를 도 3에 제시하였다.

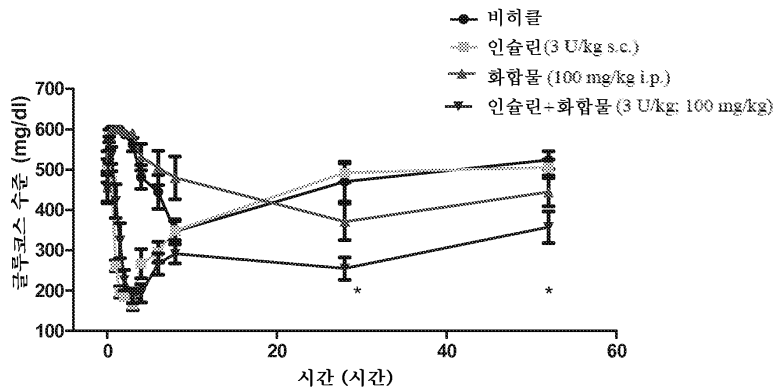
[0244] 이들 연구에서, 화합물 102와 인슐린의 공-투여는 db/db 마우스에서 현저하게 연장된 인슐린-매개 혈액 글루코스 저하 반응을 도출하였고, 또한 인슐린 처리된 제I형 당뇨병 마우스에 대한 화합물 102의 투여는 인슐린의 작용을 강화시키고 연장시켰다.

[0245] 이들 데이터는 화합물 102가 말기 제II형 당뇨병 및 제I형 당뇨병에서 인슐린 활성을 연장시키기 위해 인슐린과의 부가 요법으로서 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

[0246] 본원에 기재된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형은 상기 기재로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 한다. 본원에 인용된 각각의 참고문헌 (예컨대 비제한적으로, 학술지 논문, 미국 및 비-미국 특허, 특허 출원 공개, 국제 특허 출원 공개, 유전자 은행 등록 번호 등)은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

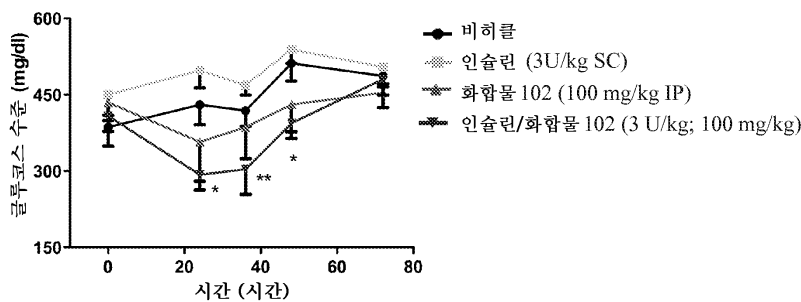
**도면**

**도면1**



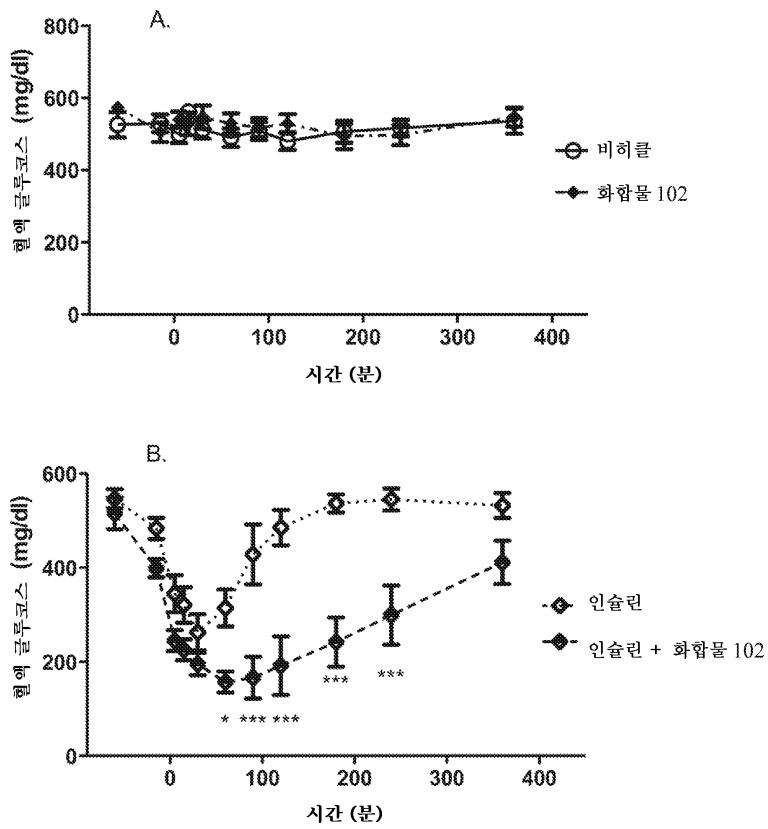
Db/db 마우스 - 시간 0 내지 28시간

**도면2**



Db/db 마우스 - 시간 0 내지 72시간

도면3



스트렙토조신 마우스 - 0-6시간