



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년01월17일  
 (11) 등록번호 10-1352588  
 (24) 등록일자 2014년01월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 A61K 31/513 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)  
 A61K 31/131 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2008-7007906  
 (22) 출원일자(국제) 2006년09월13일  
 심사청구일자 2011년09월14일  
 (85) 번역문제출일자 2008년04월01일  
 (65) 공개번호 10-2008-0055874  
 (43) 공개일자 2008년06월19일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/035708  
 (87) 국제공개번호 WO 2007/033266  
 국제공개일자 2007년03월22일  
 (30) 우선권주장  
 60/717,558 2005년09월14일 미국(US)  
 60/747,273 2006년05월15일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 WO2005016911 A1  
 전체 청구항 수 : 총 48 항

(73) 특허권자  
 다케다 야쿠힌 교교 가부시카가이사  
 일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1  
 (72) 발명자  
 크리스토퍼 로날드 제이  
 미국 캘리포니아 92011 칼스베드 스니프 코트 1059  
 코빙톤 폴  
 미국 노스 캐롤라이나 28409 윌밍톤 브래에머 레인 3116  
 (74) 대리인  
 박장원

심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 **당뇨병 치료용 디펩티딜 펩티다아제 억제제**

**(57) 요약**

2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 약학 조성물 뿐 아니라 약학 조성물을 포함하는 키트와 제조 물품 및 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

**대표도** - 도1

아침 식사 후 4시간 식후 혈장 글루코오스 농도의 분석 (1일 내지 14일)

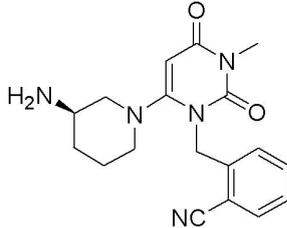
시점	위약 (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 15)	모든 환성 (N = 45)
-1일					
n	11	15	14	15	44
평균 (SD)	230.7 (68.57)	235.7 (83.67)	210.6 (52.07)	254.3 (69.57)	234.1 (70.70)
최소, 최대	133.6, 357.5	137.2, 371.6	138.6, 301.5	157.5, 385.7	137.2, 385.7
14일 전체					
n	11	15	14	13	42
평균 (SD)	238.9 (81.95)	203.2 (82.61)	173.5 (44.32)	188.6 (58.30)	191.8 (64.22)
최소, 최대	149.7, 351.5	100.6, 368.6	115.5, 251.7	131.8, 340.7	100.6, 368.6
14일 기지선으로부터 변화					
n	11	15	14	13	42
평균 (SD)	8.2 (49.20)	-32.5 (22.26)	-37.2 (38.55)	-65.6 (41.85)	-44.3 (36.30)
최소, 최대	-65.0, 83.6	-72.7, 11.2	-120.3, 19.5	-172.7, -12.3	-172.7, 19.5
기지선으로부터의 변화에 있어서 위약과의 차이점	-	-39.9 (14.42)	-48.6 (14.71)	-68.3 (15.08)	-52.3 (12.31)
LS 평균 (SE)	-	0.008	0.002	<0.001	<0.001
P <sub>위</sub>	-	-	-	-	-
P <sub>위</sub> *	-	-	-	-	-

주의: 단위는 mg/dL이다  
 LS 평균 = ANCOVA로부터 -1일 수치를 공변량으로 한 최소 차승 평균.  
 모덴은 치료 효과, 기지선 공변량 및 치료와 기지선 공변량 간의 상호 작용을 포함한다.  
 \*P 수치는 ANCOVA 모델로부터 나온 것으로 활성 두어량을 위약과 대비한 것이며, 다중 비교는 적용되지 않는다.  
 \*P 수치는 ANCOVA 모델로부터 나온 것으로 모든 환성을 위약과 대비한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

다음 화학식을 갖는 화합물 I을 5 mg 내지 250 mg 함유하는, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병 및 당뇨병 전증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 단일 투여 제형의 약학 조성물.



**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 10 mg 내지 200 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 10 mg 내지 150 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 10 mg 내지 100 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 10 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 12.5 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 20 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 25 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 50 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 75 mg 함유하는 것인 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I을 100 mg 함유하는 것인 조성물.

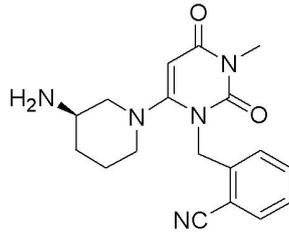
**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 화합물 I 이외의 다른 항당뇨 화합물을 더 함유하는 것인 조성물.

**청구항 13**

다음 화학식을 갖는 화합물 I 및 화합물 I 이외의 1종 이상의 다른 항당뇨 화합물을 함유하여 이루어지는, 타입

I 당뇨병, 타입 II 당뇨병 및 당뇨병 전증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한 단일 투여 제형의 약학 조성물.



**청구항 14**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 조절이 곤란한 간 글루코오스 생산에 영향을 미치는 화합물, 인슐린 감수성 증강제 및 인슐린 분비 증강제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 15**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 단백질 티로신 포스파타아제 억제제, 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아미도 전이 효소 억제제, 글루코오스-6-포스파타아제 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스파타아제 억제제, 글리코겐 인산화 효소 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, 포스포엔올피루브산염 카르복시 키나아제 억제제, 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 억제제, 알파-글루코시다아제 억제제, 위액 배출 억제제, 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 인슐린 및 α<sub>2</sub>-아드레날린 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 16**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 작용제, 베타-3 AR 작용제, UCP 조절제, 항당뇨 티아졸리딘디온, 비(非)-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제, 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제, 항당뇨 바나듐 함유 화합물 및 비구아니드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 17**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{[4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필]-페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{[4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시]-페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{[4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-에톡시]]벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-(2-나프틸술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온, 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리디닐)-메틸]페닐}메탄, 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-하이드록시에톡시]-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[4-(1-페닐-1-사이클로프로판카르보닐아미노)-벤질]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{[4-(2-(2,3-디하이드로인돌-1-일)에톡시)페닐메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로-페닐)-2-프로피닐]-5-페닐술포닐티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)-2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-술포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{[4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-([2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일]-메틸)티아졸리딘-2,4-디온 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 18**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 메트포민 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 것인 조성물.

**청구항 19**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 술포닐우레아계 당뇨 치료제를 함유하는 것인

조성물.

**청구항 20**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 21**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 인크레틴 호르몬 또는 이들의 모방체, 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제 및 단기 작용 인슐린 분비 촉진제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 22**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 인슐린을 함유하는 것인 조성물.

**청구항 23**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 1종 이상의 GLP-1 작용제를 함유하는 것인 조성물.

**청구항 24**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 1종 이상의 GLP-2 작용제를 함유하는 것인 조성물.

**청구항 25**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 익스텐다티드 (extendatide)를 함유하는 것인 조성물.

**청구항 26**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 레파글리니드, 미티글리니드, 나테글리니드 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 27**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 1종 이상의 알파-글루코시다아제 억제제를 함유하는 것인 조성물.

**청구항 28**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 아카르보오스, 보글리보오스, 미글리톨 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

**청구항 29**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 로시글리타존 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 것인 조성물.

**청구항 30**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 피오글리타존 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 것인 조성물.

**청구항 31**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 1종 이상의 항당뇨 화합물은 메트포민 및 피오글리타존 (이들의 약학적으로

허용가능한 염을 포함한다)을 함유하는 것인 조성물.

**청구항 32**

제30항에 있어서, 피오글리타존은 피오글리타존 HCl 염을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 피오글리타존은 피오글리타존 HCl 염을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 34**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 경구, 비경구, 복막내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 구강, 비강내, 흡입, 질내, 안구내, 국소 전달, 피하, 지방내, 관절내 및 경막내로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로에 의하여 투여되거나, 약물전달 매개체로서 리포솜을 이용하여 투여되는 것인 조성물.

**청구항 35**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 경구 투여되는 것인 조성물.

**청구항 36**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 경구 투여용의 고체 제형인 것인 조성물.

**청구항 37**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 경구 투여용으로 적합한 정제 또는 캡슐인 것인 조성물.

**청구항 38**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 단일 투여 제형은 경구 투여용으로 적합한 확장형 방출 (extended release) 제형인 것인 조성물.

**청구항 39**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 I은 조성물 중에 유리 염기로서 존재하는 것인 조성물.

**청구항 40**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 I은 조성물 중에 약학적으로 허용가능한 염으로서 존재하는 것인 조성물.

**청구항 41**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 I은 조성물 중에 벤조에이트염으로서 존재하는 것인 조성물.

**청구항 42**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 I은 조성물 중에 톨루엔술포네이트염으로서 존재하는 것인 조성물.

**청구항 43**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 I은 조성물 중에 염산염으로서 존재하는 것인 조성물.

**청구항 44**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 함유하고,

약학 조성물이 투여되는 질병 상태, 약학 조성물의 저장 정보, 투약 정보 및 약학 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시를 나타내는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 정보 형태를 포함하는 지시서를 포함하는 것인 키트.

**청구항 45**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 따른 약학 조성물의 다중 투여량과 포장 재료를 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 46**

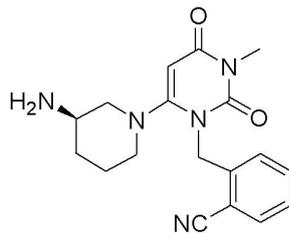
제45항에 있어서, 포장 재료는 약학 조성물의 다중 투여량을 수납하기 위한 용기를 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 용기는 화합물이 투여되는 질병 상태, 저장 정보, 투약 정보 및/또는 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시로 이루어진 군 중 1종 이상의 것을 나타내는 라벨을 포함하는 것인 제조 물품.

**청구항 48**

다음 화학식을 갖는 화합물 I 및 화합물 I 이외의 다른 항당뇨 화합물을 1종 이상 함유하여 이루어지는, DPP-IV 에 의하여 매개되는 증상을 치료하기 위한 단일 투여 제형의 약학 조성물로서, 상기 DPP-IV에 의하여 매개되는 증상은 당뇨병 디스리피데미아 (dyslipidemia), 부전 글루코오스 내성 (IGT), 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG), 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절, 비만증, 당뇨병 신경병증, 당뇨병 망막병증, 신장병, 고중성 지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저HDL혈증, 식후 고지질혈증, 동맥 경화증, 고혈압, 심근 경색증, 협심증, 뇌 경색증, 뇌졸 중 및 대사 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.



**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 디펩티딜 펩티다아제 IV를 억제하는 데에 사용되는 화합물을 투여하는 방법 뿐 아니라 그러한 투여에 기초한 치료 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 디펩티딜 펩티다아제 IV (IUBMB 효소 명명법 EC.3.4.14.5)는 DPP4, DP4, DAP-IV, FAP $\beta$ , 아데노신 디아미나아제 복합 (complexing) 단백질 2, 아데노신 디아미나아제 결합 단백질 (ADAbp), 디펩티딜 아미노펩티다아제 IV; Xaa-Pro-디펩티딜-아미노펩티다아제; Gly-Pro 나프틸아미다아제; 포스트프로린 디펩티딜 아미노펩티다아제 IV; 림프구 항원 CD26; 당 단백질 GP110; 디펩티딜 펩티다아제 IV; 글리실프롤린 아미노펩티다아제; 글리실프롤린 아미노펩티다아제; X-프롤릴 디펩티딜 아미노펩티다아제; pep X; 백혈구 항원 CD26; 글리실프롤릴 디펩티딜아미노펩티다아제; 디펩티딜-펩티드 하이드로라아제; 글리실프롤릴 아미노펩티다아제; 디펩티딜-아미노펩티다아제 IV; DPP IV/CD26; 아미노 아실-프롤릴 디펩티딜 아미노펩티다아제; T 세포 유발 분자 Tp103; X-PDAP를 비롯한, 다양한 이름으로 문헌에서 언급되어왔던 타입 II 막 단백질이다. 디펩티딜 펩티다아제 IV는 본 명세서에서는 "DPP-IV"으로 칭해진다.

[0003] DPP-IV는 폴리펩티드 및 단백질의 아미노 말단 (N-말단)으로부터 Xaa-Pro 디펩티드를 제거하는 비전형적인 세린

아미노디펩티다아제이다. 타입 X-Gly 또는 X-Ser의 디펩티드의 DPP-IV 의존성 저속 방출은 또한 자연적으로 발생하는 펩티드에 관한 것으로 보고되어 왔다.

- [0004] DPP-IV는 다양한 상이 조직 (창자, 간, 폐, 신장 및 태반)의 상피 및 내피 세포에서 구성적으로 발현되고, 체액 내에서도 발견된다. DPP-IV는 또한 순환 T-림프구에서 발현되고, 세포-표면 항원, CD-26과 같은 뜻인 것으로 알려져 있다.
- [0005] DPP-IV에 의하여, *생체 내에서의* 어떤 내부 펩티드 (GLP-1 (7-36), 글루카곤)의 대사 절단이 생기고, *생체 외에서의* 다양한 기타 펩티드 (GHRH, NPY, GLP-2, VIP)에 대항하는 단백질 분해 활성이 설명되어 왔다.
- [0006] GLP-1 (7-36)은 소장에서의 프로글루카곤의 번역 후 가공에 의하여 유래되는 29 아미노산 펩티드이다. GLP-1 (7-36)은 인슐린 분비의 자극, 글루카곤 분비의 억제, 안전성 증진 및 위액 배출 저속화를 비롯한, *생체 내에서의* 다중 작용을 한다. 생리적 측면에 기초할 때, GLP-1 (7-36)의 작용은 타입 II 당뇨병 및 잠재 비만증을 예방하고 치료하는 데에 유익할 것으로 믿어진다. 예컨대, 당뇨병 환자에게 GLP-1 (7-36) 을 외인 투여하는 것 (연속 주입)은 환자 모집단에 유효한 것으로 알려져 있다. 불행하게도, GLP-1 (7-36)은 *생체 내에서* 빠르게 분해되고, *생체 내에* 짧은 반감기 ( $t_{1/2}=1.5$  분)를 갖는 것으로 알려져 있다.
- [0007] 유전적으로 개량한 DPP-IV 녹아웃 마우스 (knock out mouse)에 관한 연구 및 선택 DPP-IV 억제제로 한 *생체 내/생체 외* 연구에 기초할 때, DPP-IV는 *생체 내에서의* GLP-1 (7-36)의 1차 분해 효소인 것으로 알려져 있다. GLP-1 (7-36)은 DPP-IV에 의하여, GLP-1 (7-36)에 생리 길항제로서 작용하는 것으로 추측되는 GLP-1 (9-36)으로 효율적으로 분해된다. 그러므로 *생체 내에서의* DPP-IV 억제는 GLP-1 (7-36)의 내부 농도를 강화시키고, 이의 길항제 GLP-1 (9-36) 형성을 약화시키는 데에 유용한 것으로 믿어진다. 따라서, DPP-IV 억제제는 DPP-IV에 의하여 매개되는 증상, 특히 당뇨병, 보다 상세하게는, 타입 2 당뇨병, 당뇨병 디스리피데미아, 부전 글루코오스 내성 (IGT)의 증상, 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG)의 증상, 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만증을 예방, 진행의 지연 및/또는 치료하는 데에 유용한 제제로 믿어진다.
- [0008] 몇몇 화합물은 DPP-IV을 억제하는 것으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고, 신규한 DPP-IV 억제제 및 질병을 치료하기 위하여 그러한 억제제를 투여하는 방법에 대한 필요성은 여전히 존재한다.

**발명의 상세한 설명**

[0009] **발명의 요약**

- [0010] 본 발명은 환자에게 화합물 I을 5 mg/일 내지 250 mg/일, 화합물 I을 임의로 10 mg 내지 200 mg, 화합물 I을 임의로 10 mg 내지 150 mg 및 화합물 I을 임의로 10 mg 내지 100 mg의 1일 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 하나의 변형에서, 화합물 I을 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 1일 투여량으로 투여한다.
- [0011] 하나의 변형에서, 투여는 1일 1회 수행되고, 단일 투여량으로서 1일 1회 임의로 수행될 수 있다. 임의로, 투여는 30일 이상의 기간 동안 및 임의로 60일 이상의 기간 동안 1일 1회 수행된다.
- [0012] 하나의 변형에서, 투여는 1일 1회 아침에 수행되고, 임의로 1일 1회 환자가 하루의 첫번째 식사를 하기 전 아침에 수행된다.
- [0013] 투여는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 경구, 비경구, 복막내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 구강, 비강내, 리포솜, 흡입, 질내, 안구내, 국소 전달, 피하, 지방내, 관절내 및 경막내로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 비롯한 다양한 투여 경로에 의하여 수행될 수 있다. 하나의 특정 변형에서, 투여는 경구로 수행된다.
- [0014] 화합물 I은 한 부류의 질병을 치료하는 데에 사용될 수 있다. 하나의 변형에서, 화합물 I을 투여하는 것은 환자의 타입 I 또는 타입 II 당뇨병 질병 상태를 치료하기 위하여 수행된다. 또 하나의 변형에서, 화합물 I을 투여하는 것은 당뇨병전증 환자를 치료하기 위하여 수행된다. 다른 또 하나의 변형에서, 화합물 I을 투여하는 것은 임 증성 창자병, 크론병, 화학 요법-유래 장염, 경구 점막염 또는 짧은 창자 증후군을 치료하기 위하여 수행된다.
- [0015] 또 하나의 변형에서, 화합물 I을 투여하는 것은 당뇨병, 보다 상세하게는, 타입 2 당뇨병; 당뇨병 디스리피데미아 (dyslipidemia); 부전 글루코오스 내성 (IGT); 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG); 대사 산증; 케톤증; 식욕 조절; 비만증; 당뇨병 신경병증, 당뇨병 망막병증 및 신장병을 포함하는 당뇨병과 관련된 합병증; 고중성 지방 혈증, 고콜레스테롤혈증, 저HDL혈증 및 식후 고지질혈증을 포함하는 고지질혈증; 동맥 경화증; 고혈압; 심근 경

색증, 협심증, 뇌 경색증, 뇌졸중 및 대사 증후군과 같은, DPP-IV에 의하여 매개되는 증상으로 고통받는 환자를 치료하기 위하여 수행된다.

- [0016] 또한, 화합물 I을 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물과 조합하여 투여하는 방법이 제공된다. 하나의 변형에서, 그러한 병용 치료 방법은 환자에게 화합물 I을 5 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I을 10 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I을 10 mg 내지 150 mg 및 임의로 화합물 I을 10 mg 내지 100 mg의 1일 투여량으로 투여하는 방법으로 수행된다. 하나의 변형에서, 화합물 I의 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 1일 투여량이 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물과 조합하여 환자에게 투여된다.
- [0017] 특정 항당뇨 화합물에 대한 몇몇의 상이한 투여량 범위가 본 명세서에서 제공된다. 이것은 본 발명의 범위가 기타의 항당뇨 화합물에 관하여 본 명세서에 기재된 투여 범위 중 어느 것과 화합물 I에 관하여 개시된 범위 중 어느 것의 조합을 포괄하는 약 조합을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0018] 화합물 I과 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물의 조합은 1) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 치료 효과의 강화; 2) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 부작용 감소; 및 3) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 투여량 감소와 같은 우수한 효과를 제공한다.
- [0019] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 조절이 곤란한 간 글루코오스 생산에 영향을 미치는 화합물, 인슐린 감수성 증강제 및 인슐린 분비 증강제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0020] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 단백질 티로신 포스파타아제 억제제, 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아미도 전이 효소 억제제, 글루코오스-6-포스파타아제 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스파타아제 억제제, 글리코젠 인산화 효소 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, 포스포엔올피루브산염 카르복시 키나아제 억제제, 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 억제제, 알파-글루코시다아제 억제제, 위액 배출 억제제, 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 메트포민 (met formin), 인슐린 및  $\alpha_2$ -아드레날린 길항제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0021] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 작용제, 베타-3 AR 작용제, UCP 조절제, 항당뇨 티아졸리딘디온, 비(非)-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제, 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제, 항당뇨 바나듐 함유 화합물 및 비구아니드 (biguanide)로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0022] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필)-페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시}-페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸리)-에톡시]}벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-(2-나프틸술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온, 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리디닐)-메틸]페닐}메탄, 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-하이드록시에톡시]-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(1-페닐-1-사이클로프로판카르보닐아미도)-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(2,3-디하이드로인돌-1-일)에톡시)페닐메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{3-(4-클로로-페닐)-2-프로피닐}-5-페닐술포닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{3-(4-클로로페닐)-2-프로피닐}-5-(4-플루오로페닐-술포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-((3,4-디하이드로-6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)-페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{6-(2-플루오로-벤질옥시)-나프탈렌-2-일메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{(2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일)-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 선택되는 티아졸리딘디온일 수 있다.
- [0023] 하나의 변형에서, 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 메트포민이 포함된다. 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 메트포민에는 이의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 메트포민에는 메트포민 HCl염이 포함된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 메트포민은 125 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 메트포민은 250 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다.

- [0024] 또 하나의 변형에서, 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 1종 이상의 술폰닐 우레아 유도체가 포함된다.
- [0025] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세 토핵사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리핵사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다. 하나의 변형에서, 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 글리메피리드가 포함된다.
- [0026] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 인크레틴 호르몬 또는 이의 모방체 (mimic), 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제 및 단기 작용 인슐린 분비 촉진제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0027] 또 하나의 변형에서, 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 인슐린이 포함된다.
- [0028] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 예컨대, 익스텐다티드 (extendatide)를 포함하는 1종 이상의 GLP-1 작용제일 수 있다.
- [0029] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 임의로 예컨대, 인간 재조합 GLP-2를 포함하는 1종 이상의 GLP-2 작용제일 수 있다.
- [0030] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 1종 이상의 항당뇨 D-페닐알라닌 유도 체일 수 있다.
- [0031] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 레파글리니드, 미티글리니드 및 나테글리니드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다. 하나의 변형에서, 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 미티글리니드 칼슘염 수화물이 포함된다.
- [0032] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 1종 이상의 알파-글루코시다아제 억제 제일 수 있다.
- [0033] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 아카르보오스, 보글리보오스 및 미글리톨 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)으로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다. 하나의 변형에서, 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 보글리보오스가 포함된다. 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 보글리보오스는 0.1 내지 1 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0034] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 로시글리타존 (이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)일 수 있다. 하나의 변형에서, 이 조합 중의 로시글리타존에는 로시글리타존 말레이트 염 이 포함된다.
- [0035] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 테사글리타자르, 무라글리타자르 또는 나베글리타자르 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)일 수 있다.
- [0036] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 피오글리타존 (이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)일 수 있다. 하나의 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존에는 피오글리타존 HCl 염이 포함된다. 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존은 7.5 내지 60 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 다른 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존은 15 내지 45 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0037] 화합물 I과 조합하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 또한 임의로 메트포민 및 피오글리타존이 포함된다. 하나의 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존에는 이의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존에는 피오글리타존 HCl 염이 포함된다. 다른 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존은 7.5 내지 60 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존은 15 내지 45 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 상기 변형 각각의 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 메트포민에는 이의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 메트포민에는 메트포민 HCl 염이 포함된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 메트포민은 125 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 다른 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 메트포민은 250 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0038] 상기 구체 실시 상태 및 이들의 변형 각각에 관하여, 화합물 I은 이의 유리 염기로서 또는 약학적으로 허용 가

능한 염으로서 투여될 수 있다. 특정 변형에서, 화합물 I은 화합물 I의 벤조에이트 염 또는 톨루엔술포네이트 염 또는 염산 염으로서 투여된다.

- [0039] 약학 조성물이 또한 제공된다.
- [0040] 하나의 구체 실시 상태에서, 약학 조성물은 단일 투여형으로 제형화되어 제공되는데, 이러한 단일 투여형에는 화합물 I 5 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 150 mg 및 임의로 화합물 I 10 mg 내지 100 mg이 함유된다. 특정 변형에서, 약학 조성물에는 화합물 I이 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg 함유된다.
- [0041] 또 하나의 구체 실시 상태에서, 약학 조성물은 단일 투여 형태로서 화합물 I과 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물을 함유하는 것으로서 제공된다. 임의로, 화합물 I은 단일 투여형 중에 화합물 I 5 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 150 mg 및 임의로 화합물 I 10 mg 내지 100 mg의 투여량으로 존재한다. 특정 변형에서, 약학 조성물에는 화합물 I이 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg 함유된다.
- [0042] 화합물 I과 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물의 조합은 1) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 치료 효과의 강화; 2) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 부작용의 감소; 및 3) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 투여량 감소과 같은 우수한 효과를 제공한다.
- [0043] 상기 구체 실시 상태에 따라, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 조절이 곤란한 간 글루코오스 생산에 영향을 미치는 화합물, 인슐린 감수성 증강제 및 인슐린 분비 증강제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0044] 또한, 상기 구체 실시 상태에 따라, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 단백질 티로신 포스파타아제 억제제, 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아미도 전이 효소 억제제, 글루코오스-6-포스파타아제 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스파타아제 억제제, 글리코겐 인산화 효소 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, 포스포엔올피루브산염 카르복시키나아제 억제제, 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 억제제, 알파-글루코시다아제 억제제, 위액 배출 억제제, 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 메트포민, 인슐린 및  $\alpha_2$ -아드레날린 길항제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0045] 또한, 상기 구체 실시 상태에 따라, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 작용제, 베타-3 AR 작용제, UCP 조절제, 항당뇨 티아졸리딘디온, 비-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제, 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제, 항당뇨 마나딴 함유 화합물 및 비구아니드로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0046] 또한, 상기 구체 실시 상태에 따라, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 임의로 (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필)-페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시}-페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸리)-에톡시)}벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-(2-나프틸술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온, 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리딘)-메틸]페닐}메탄, 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-하이드록시에톡시]-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(1-페닐-1-사이클로프로판카르보닐아미노)-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(2,3-디하이드로인돌-1-일)에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{3-(4-클로로-페닐)}-2-프로피닐}-5-페닐술포닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{3-(4-클로로-페닐)}-2-프로피닐}-5-(4-플루오로-페닐-술포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-((3,4-디하이드로-6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)-페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{6-(2-플루오로-벤질옥시)-나프탈렌-2-일}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일}-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 티아졸리딘디온일 수 있다.
- [0047] 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 메트포민이 포함된다. 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 메트포민에는 이의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 또 하나의 특정

변형에서, 이 조합 중의 메트포민에는 메트포민 HCl 염이 포함된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 메트포민은 125 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 메트포민은 250 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다.

- [0048] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 1종 이상의 술폰닐 우레아 유도체가 포함된다.
- [0049] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항당뇨 화합물이 포함된다. 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 글리메피리드가 포함된다.
- [0050] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 인크레틴 호르몬 또는 이의 모방체, 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제 및 단기 작용 인슐린 분비 촉진제로 이루어진 군으로부터 선택되는 항당뇨 화합물이 포함된다.
- [0051] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 인슐린이 포함된다.
- [0052] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 1종 이상의 GLP-1 작용제가 포함된다.
- [0053] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 GLP-2의 인간 재조합 형태를 비롯한 1종 이상의 GLP-2 작용제가 포함된다.
- [0054] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 1종 이상의 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체가 포함된다.
- [0055] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 레파글리니드, 미티글리니드 및 나테글리니드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 선택되는 항당뇨 화합물이 포함된다. 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 미티글리니드 칼슘염 수화물이 포함된다.
- [0056] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 1종 이상의 알파-글루코시다아제 억제제가 포함된다.
- [0057] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 아카르보오스, 보글리보오스 및 미글리톨 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 선택되는 항당뇨 화합물이 포함된다. 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 보글리보오스가 포함된다. 또 하나의 변형에서, 이 조합 중의 보글리보오스는 0.1 내지 1 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0058] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 로시글리타존 (이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)이 포함된다. 하나의 변형에서, 이 조합 중의 로시글리타존에는 로시글리타존 말레이트 염이 포함된다.
- [0059] 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 테사글리타자르, 무라글리타자르 또는 나베글리타자르 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)일 수 있다.
- [0060] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 피오글리타존 (이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)이 포함된다. 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존에는 피오글리타존 HCl 염이 포함된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존은 7.5 내지 60 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존은 15 내지 45 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0061] 또 하나의 변형에서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 메트포민 및 피오글리타존이 포함된다. 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존에는 이의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존에는 피오글리타존 HCl 염이 포함된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존은 7.5 내지 60 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 또 하나의 특정 변형에서, 이 조합 중의 피오글리타존은 15 내지 45 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 상기 변형 각각의 추가 변형에서, 이 조합 중의 메트포민에는 이의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 추가 변형에서,

이 조합 중의 메트포민에는 메트포민 HCl 염이 포함된다. 추가 변형에서, 이 조합 중의 메트포민은 125 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 추가 변형에서, 이 조합 중의 메트포민은 250 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다.

[0062] 약학 조성물에 관한 상기 구체 실시 상태 및 변형 각각에 있어서, 화합물 I은 이의 유리 염기로서 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다. 특정 변형에서, 화합물 I은 화합물 I의 벤조에이트 염 또는 톨루엔술포네이트 염 또는 염산 염으로서 투여된다.

[0063] 또한, 약학 조성물에 관한 상기 구체 실시 상태 및 변형 각각에 있어서, 약학 조성물은 임의로 경구 투여에 적합한 단일 투여형, 임의로 경구 투여에 적합한 고체 제형 및 임의로 경구 투여에 적합한 정제 또는 캡슐일 수 있다. 약학적 제형은 또한 경구 투여에 적합한 확장형 방출 제형일 수 있다.

[0064] 또한, 약학 조성물에 관한 상기 구체 실시 상태 및 변형 각각에 있어서, 약학 조성물은 당뇨병, 보다 상세하게는, 형태 2 당뇨병; 당뇨병 디스리피데미아 (dyslipidemia); 부전 글루코오스 내성 (IGT); 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG); 대사 산증; 케톤증; 식욕 조절; 비만증; 당뇨병 신경병증, 당뇨병 망막병증 및 신장병을 포함하는 당뇨병과 관련된 합병증; 고중성 지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저HDL혈증 및 식후 고지질혈증을 포함하는 고지질혈증; 동맥 경화증; 고혈압; 심근 경색증, 협심증, 뇌 경색증, 뇌졸중 및 대사 증후군과 같은, DPP-IV에 의하여 매개되는 증상을 예방하거나 치료하기 위하여 임의로 사용될 수 있다.

[0065] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 함유하는 키트를 제공한다.

[0066] 하나의 변형에서, 키트에는 약학 조성물이 투여되는 질병 상태, 약학 조성물의 저장 정보, 투약 정보 및 약학 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시를 나타내는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 정보 형태를 포함하는 지시가 포함된다.

[0067] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 포함하는 제조 물품을 제공한다. 하나의 변형에서, 제조 물품에는 약학 조성물의 다중 투여량을 담은 용기와 같은 포장 물질 및 또는 화합물이 투여되는 질병 상태, 저장 정보, 투약 정보 및/또는 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시로 이루어진 군 중 1종 이상의 것을 나타내는 라벨이 더 포함된다.

[0068] 상기 구체 실시 상태 모두에 있어서, 방법이 기타 약학적 활성 물질을 환자에게 투여하는 것을 포함하여 특정된 것을 넘어서는 추가의 작용을 포함할 수 있다는 열린 생각으로 구체 실시 상태를 받아들여야 한다는 것을 주지한다. 이와 비슷하게, 그러하지 아니하다고 특정되지 아니하는 한, 약학 조성물, 키트 및 제조 물품에는 기타 약학적 활성 물질을 포함하는 기타 물질이 더 포함될 수 있다.

[0069] **정의**

[0070] 그러하지 아니하다고 언급되지 아니하는 한, 본원의 명세서 및 특허청구범위에서 사용되는 다음의 용어는 본 출원의 목적을 위하여 다음의 의미를 가진다.

[0071] "질병"은 특별히 동물 또는 동물의 부분의 어떠한 건강하지 않은 증상을 포함하고, 동물의 건강하지 않은 증상에 적용되는 의학적 또는 수의학적 치료 요법에 의하여 발생할 수 있거나 또는 그에 부수할 수 있는 것, 즉 그러한 치료 요법의 "부작용"을 포함한다.

[0072] "약학적으로 허용 가능한"은 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적이거나 이외의 면에서도 바람직한 약학 조성물을 제조하는 데에 유용한 것을 의미하고, 수의학적 용도 뿐만 아니라 인간의 약학적 용도에 관하여도 허용 가능한 것을 포함한다.

[0073] "약학적으로 허용 가능한 염"은 상기 정의한 바와 같은 약학적으로 허용 가능한 염을 의미하는 것이고, 이는 약리학적으로 바람직한 활성을 가진다. 그러한 염에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 및 이와 비슷한 것으로; 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 핵산산, 헵탄산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, *o*-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술포산, 에탄술포산, 1,2-에탄디술포산, 2-하이드록시에탄술포산, 벤젠술포산, *p*-클로로벤젠술포산, 2-나프탈렌술포산, *p*-톨루엔술포산, 캄페롤술포산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 및 이와 유사한 것으로 형성시킨 산 부

가 염이 포함된다.

[0074] 약학적으로 허용 가능한 염에는 또한, 이에 한정되는 것은 아니지만, 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 산성 프로톤이 존재할 때에 형성될 수 있는 염기 부가 염이 포함된다. 허용 가능한 무기 염기에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화알루미늄 및 수산화칼슘이 포함된다. 허용 가능한 유기 염기에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 및 이와 유사한 것이 포함된다.

[0075] "유효 치료량"은 질병을 치료하기 위하여 동물에게 화합물을 투여할 때, 질병을 치료하는 데에 충분한 화합물의 양을 의미한다.

[0076] "치료" 또는 "치료하는"은 화합물의 유효 치료량을 투여하는 것을 의미하고, 다음을 포함한다.

[0077] (1) 질병에 걸리기 쉬울 수 있으나, 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 보이지 않은 동물에 있어서 질병이 발병하는 것을 예방하는 것,

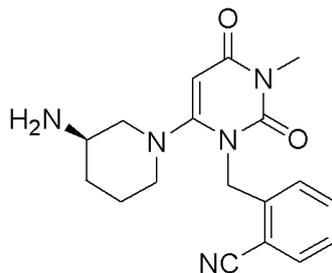
[0078] (2) 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 보이는 동물에 있어서 그 질병을 억제하는 것 (즉, 병리 및/또는 증상의 추가 전개를 정지시키는 것) 또는

[0079] (3) 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 보이는 동물에 있어서 그 질병을 완화시키는 것 (즉, 병리 및/또는 증상을 낮도록 하는 것).

[0080] **발명의 상세한 설명**

[0081] **1. 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴 및 그 조성물**

[0082] 본 발명은 일반적으로 그 구조가 아래와 같은 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴 (본 명세서에서는 "화합물 I"로 언급함)의 투여에 관한 것이다.



[0083]

[0084] 실시예 1은 화합물 I을 합성하는 방법을 설명한다. 화합물 I을 합성하는 데에 있어서 당해 기술 분야의 통상의 기술자에 의하여 이해될 수 있는 기타의 방법이 사용될 수 있다는 것을 주지한다.

[0085] 화합물 I은 그 유리 염기 형태로서 투여될 수 있고, 또한 생체 내에서 화합물 I의 유리 염기 형태로 전환되는 염, 수화물 및 전구체의 형태로 투여될 수 있다. 예컨대, 당해 기술 분야에서 잘 알려진 공정에 따라서 다양한 유기 및 무기의 산 및 염기로부터 유래되는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 화합물 I을 투여하는 것은 본 발명의 범위 내이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화합물 I은, 그러하지 아니하다고 특정되지 아니하는 한, 화합물 I의 염, 수화물 및 전구체를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0086] 화합물 I의 약학적으로 허용 가능한 염은 좋기로는 화합물 I의 유리 염기 형태와 대비시 개선된 약물동력학적 성질을 부여한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 화합물 I이 이전에는 갖지 않았던, 바람직한 약물동력학적 성질을 화합물 I에 초기에 줄 수 있고, 심지어 몸에서의 치료 활성의 면에서 화합물의 약물동력학적 성질에 긍정적인 영향을 줄 수 있다.

[0087] 화합물 I의 염, 수화물 및 전구체의 특정 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 무기산 또는 유기산에 의하여 형성되는 염 형태, 예를 들면, 하이드로할라이드, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드; 기타 무기질 산 및 이들의 대응 염, 예컨대 술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 등; 알킬 및 모노아릴술포네이트, 예컨대 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트; 기타 유기산 및 이들의 대응 염, 예컨대 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타트레이트, 말레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트,

살리실레이트 및 아스코르베이트가 포함된다. 또한, 산 부가 염에는, 이에 한정되는 것은 아니지만: 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파테이트, 비술피이트, 비술피트, 브로마이드, 부티레이트, 캄페레이트, 캄페술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디하이드로젠포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술피이트, 푸마레이트, 갈락테레이트 (무스산으로부터), 갈락투로네이트, 글루코헵타오에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미술피이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 힌푸레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄술포네이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 이소-부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노하이드로젠포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술피이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트 및 프탈레이트가 포함된다.

[0088] 하나의 변형에서, 화합물 I은 화합물 I의 벤조에이트, 툴루엔술포네이트 또는 하이드로클로라이드 염 형태로서 투여된다. 실시예 1은 화합물 I의 벤조에이트, 툴루엔술포네이트 및 하이드로클로라이드 염 형태의 제조에 관하여 설명한다.

[0089] **2. 화합물 I의 투여 및 용도**

[0090] 본 발명은 일반적으로 화합물 I 5 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 150 mg 및 임의로 화합물 I 10 mg 내지 100 mg의 1일 투여량으로 화합물 I을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다 (각각의 예는 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초함). 사용될 수 있는 특정 투여량에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 1일 화합물 I 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg이 포함된다. 그러하지 아니하다고 특정되지 아니하는 한, 화합물 I은 그 유리 염기 형태나 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다는 것을 주지한다. 그러나, 본 명세서에서 사용되는 투여량 및 투여 범위는 항상 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초한다.

[0091] 화합물 I은 어떠한 투여 경로에 의하여도 투여될 수 있다. 그러나, 특정 구체 실시 상태에서, 본 발명의 방법은 화합물 I을 경구 투여하는 것에 의하여 수행된다. 이러한 투여 형태는 용이하고 환자에 의하여 자기 투여될 수 있다는 점에서 유익하다.

[0092] 화합물 I은 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 그러나, 본 발명의 장점은 화합물 I이 1일 1회 본 명세서에서 특정한 투여 농도로 효과적으로 투여될 수 있고, 또한 1일 1회 단일 투여 형태로서 투여될 수 있다는 것이다. 1일 1회만, 경구로, 본 명세서에서 특정한 투여 농도로 화합물 I을 투여할 수 있음으로 인해, 환자는 용이하게 화합물 I을 자기 투여할 수 있고, 따라서 DPP-IV 활성의 생체 내 억제에 필요한 환자의 사용 순응도가 개선된다.

[0093] 유리하게는, 화합물 I은 장기 연속 사용에 적합하고, 늘어난 기간 동안 환자에 투여될 수 있다. 따라서, 1월 이상의 기간 동안, 임의로 3월 이상의 기간 동안, 및, 필요하다면, 임의로 환자 질병 프로파일 동안 화합물 I을 매일 (임의로 1일 1회) 환자에게 투여하는 방법이 수행될 수 있다. 화합물 I의 지속적인 DPP-IV 억제 영향으로 인하여, 1일 1회보다는 적은 빈도로 투여하는 편성을 계획할 수 있다.

[0094] 유리하게는, 화합물 I은 하루 중 어느 때라도 투여될 수 있다. 임의로, 매일 1일 1회씩, 식사 전 아침에 화합물 I을 투여한다. 혈당 농도가 100 mg/dl을 초과하는 농도에 도달하는 때에 화합물 I은 인슐린 분비를 자극할 수 있기 때문에, 식후에 혈당 농도가 올라가기 전에 체 순환 중에 화합물 I이 있는 것이 유리할 수 있다.

[0095] 생체 내 DPP-IV 활성의 감소를 유도하는 치료 과정에서 이익을 본 어떠한 환자에게도 화합물 I을 투여할 수 있다. 화합물 I을 25mg/일, 100mg/일 및 400 mg/일의 투여 농도로 투여한 지 14일 후 환자의 혈장 DPP-IV 활성에 가져온 관찰 효과들도 1에서 보이고 실시예 3에서 설명한다.

[0096] 도 4에서 보이는 자료로부터 볼 수 있는 바와 같이, 본 명세서에서 특정한 투여 농도로 1일 1회 화합물 I을 투여함으로써, 화합물 I은 환자의 혈장 DPP-IV 활성이 60% 이상, 임의로 70% 이상 및 임의로 80% 이상까지 감소되는 것이 바람직한 질병 상태에 대하여 효과적으로 사용될 수 있다. 특히, 화합물 I이 25 mg 이상 투여될 때, 환자의 혈장 DPP-IV 활성은 투여 후 적어도 6 시간, 12 시간, 18 시간 및 심지어 24 시간 이상의 기간 동안, 기저선에 대하여 60% 이상까지 감소될 수 있다.

[0097] 화합물 I을 투여하는 것에 대한 특정 응용예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, DPP-IV에 의하여 매개되는 증상, 특히 당뇨병, 보다 상세하게는, 타입 2 당뇨병, 당뇨병 디스리피데미아, 부전 글루코오스 내성 (IGT), 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG), 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절, 비만증과 당뇨병 신경병증, 당뇨병 망막병증, 염

증성 창자병, 크론병, 화학 요법-유래 장염, 경구 점막염, 짧은 창자 증후군 및 신장병을 포함하는 당뇨병과 관련된 합병증의 예방, 진행의 지연, 및/또는 치료가 포함된다. DPP-IV에 의하여 매개되는 증상에는 고중성 지방 혈증, 고콜레스테롤혈증, 저HDL혈증 및 식후 고지질혈증과 같은 고지질혈증; 동맥 경화증; 고혈압; 심근 경색증, 협심증, 뇌 경색증, 뇌졸중 및 대사 증후군이 추가로 포함된다.

[0098] 30일 이상의 최소 치료에 따라 타입 I 또는 타입 II 당뇨병 환자에게 화합물 I을 투여하는 것은 1종 이상의 심장혈관 측정을 개선시키는 것으로 믿어진다. 개선될 수 있는 심장 측정의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 평균 수축기 혈압의 감소, HDL 콜레스테롤의 증가, LDL/HDL 비율의 개선 및 트리글리세리드의 감소가 있다.

[0099] 또한, 30일 이상의 최소 치료에 따라 타입 I 또는 타입 II 당뇨병 환자에게 화합물 I을 1종 이상의 항당뇨 화합물과 조합하여 투여하는 것은 1종 이상의 심장혈관 측정을 개선시킬 것으로 믿어진다. 개선될 수 있는 심장 측정의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 평균 수축기 혈압의 감소, HDL 콜레스테롤의 증가, LDL/HDL 비율의 개선 및 트리글리세리드의 감소가 있다.

[0100] 하나의 변형에서, 화합물 I은 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에게 투여된다. 또한 말초 인슐린 민감 조직/기관에서 인슐린 저항성이 발생한 환자 보다는 오히려 화합물 I을 받은 환자가 이자 내분비 부분으로부터의 인슐린 분비 상의 기능 장애를 가진다.

[0101] 유리하게는, 본 명세서에서 특정한 투여량 농도로 1일 1회 화합물 I을 투여하는 것은 또한 당뇨병 전증인 환자를 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 당뇨병 전증을 앓고 있는 환자에게 화합물 I을 투여하는 것은 그 환자에 있어서 타입 II 당뇨병이 발병되는 것을 늦추도록 하는 효과가 있다고 믿어진다. 혈당에 있어서의 지속적인 증가는 이자 내분비 부분 기능의 민감도를 없애고, 인슐린 분비를 약화시킨다. 베타 세포에 있어서의 사이클릭 AMP 농도 및 칼슘 동력학을 개선시킴으로써, 세포는 손상된 세포 성분을 보수하는 유전자를 활성화시키고 글루코오스 독성에 덜 공격받도록 한다.

[0102] 본 명세서에서 특정된 투여량 농도로 1일 1회 화합물 I을 투여하는 것은, *생체 내에* 바람직한 생물학적 효과를 상당히 가져오리라 기대된다. 예컨대, 본 명세서에서 특정된 투여량 농도로 1일 1회 화합물 I을 투여하면, 위약 대조군과 대비시 환자의 혈당 농도가 감소된다. 식후 혈당 농도에서의 그러한 감소는 당뇨병 환자가 낮은 글루코오스 농도를 유지하는 것을 돕는다.

[0103] 본 명세서에서 특정된 투여량 농도로 1일 1회 화합물 I을 투여하는 것은, 또한 환자의 인슐린 농도 또는 인슐린 감수성을 증가시키는 효과를 가져오리라 기대된다. 인슐린은 글루코오스가 근육, 지방 및 몇몇 기타 조직 내로 들어가는 것을 용이하게 한다. 세포가 글루코오스를 취할 수 있는 메카니즘은 인슐린 수용체의 자극을 통하여 분산이 용이해지는 것에 의한 것이다. C-펩티드 및 인슐린은 프로인슐린 (인슐린에 대한 불활성 전구체)의 활성화 및 분열에 의하여 생성되는 단백질 사슬이다. C-펩티드 및 인슐린은 이자의 베타 세포에서 생성되고 저장된다. 인슐린이 혈류로 방출될 때, 동일한 량의 C-펩티드 또한 방출된다. 이것은 C-펩티드를 인슐린 생산의 마커로서 유용하게 한다. 본 발명에 따라 화합물 I을 투여하는 것은 환자의 C-펩티드 농도를 증가시킬 것으로 기대된다.

[0104] 본 명세서에서 특정된 투여량 농도로 1일 1회 화합물 I을 투여하는 것은 또한 화합물 I로 확대 치료한 후 위약 대조군과 대비시 환자의 헤모글로빈 A1c 농도가 0.5% 이상까지 감소되도록 영향을 미칠 것으로 기대된다. Hb-A1c 수치는 적혈구 수명에 걸쳐 혈액 중의 글루코오스의 농도에 직접적으로 비례하는 것으로 알려져 있다. 따라서, Hb-A1c는 이전의 바로 직전의 90일 (가장 최근의 30일에 편중됨)에 걸쳐 환자의 혈당 농도를 나타낸다. 따라서, 환자의 헤모글로빈 A1c 농도에 있어서 관찰된 감소는 본 명세서에서 특정한 투여량 농도로 1일 1회 화합물 I을 투여한 결과로서 환자의 혈당 농도에 있어 지속적인 감소를 입증한다.

[0105] **3. 화합물 I을 포함하는 병용 치료**

[0106] 본 발명은 또한 화합물 I을 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물과 조합하여 사용하는 것에 관한 것이다. 그러한 기타 항당뇨 화합물의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 유사 단백질 티로신 포스파타아제 (PTPase) 억제제, 및 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아미도 전이 효소 (GFAT) 억제제; 조절이 곤란한 간 글루코오스 생산에 영향을 미치는 화합물, 유사 글루코오스-6-포스파타아제 (G6Pase) 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스파타아제 (F-1,6-BPase) 억제제, 글리코겐 인산화 효소 (GP) 억제제, 글루카곤 수용체 길항제 및 포스포엔올피루브산염 카르복시키나아제 (PEPCK) 억제제; 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 (PDHK) 억제제; 인슐린 감수성 증강제 (인슐린 민감제); 인슐린 분비 증강제 (인슐린 분비 촉진제); 알파-글루코시다아제 억제

제; 위액 배출 억제제; 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 메트포민, 인슐린; 및  $\alpha_2$ -아드레날린 길항제가 포함된다. 화합물 I은 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물과 함께 단일 투여로서 동시에, 분리 투여량으로 동시에 또는 순차적으로 (즉, 하나가 투여되기 전 또는 후에 다른 것이 투여됨) 투여될 수 있다.

- [0107] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 PTPase 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제 6,057,316호, 제6,001,867호, 및 PCT 공보 WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236 및 WO 99/15529에 개시된 것들이 포함된다.
- [0108] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 GFAT 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77에 개시된 것들이 포함된다.
- [0109] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 G6Pase 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, PCT 공보 WO 00/14090, WO 99/40062 및 WO 98/40385, 유럽 특허 공보 EP682024 및 Diabetes 1998, 47,1630-1636에 개시된 것들이 포함된다.
- [0110] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 F-1,6-BPase 억제제, 이에 한정되는 것은 아니지만, PCT 공보 WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 및 WO 98/39342에 개시된 것들이 포함된다.
- [0111] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 GP 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제 5,998,463호, PCT 공보 WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 및 WO9639385 및 유럽 특허 공보 EP 978279 및 EP 846464에 개시된 것들이 포함된다.
- [0112] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 글루카곤 수용체 길항제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,880,139호 및 제5,776,954호, PCT 공보 WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 및 WO 98/04528에 개시된 것들과 Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, 및 J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697에 기재된 것들이 포함된다.
- [0113] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 PEPCK 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제 6,030,837호 및 Mol. Biol. 당뇨병 1994,2, 283-99에 개시된 것들이 포함된다.
- [0114] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 PDHK 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746에 개시된 것들이 포함된다.
- [0115] 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 인슐린 감수성 증강제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 (RXR) 작용제, 베타-3 AR 작용제, UCP 조절제, 항당뇨 티아졸리딘디온 (글리타존), 비-글리타존 타입 PPAR 감마 작용제, 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제, 항당뇨 바나듐 함유 화합물 및 비구아니드 예컨대 메트포민이 포함된다.
- [0116] GSK-3 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, PCT 공보 WO 00/21927 및 WO 97/41854에 개시된 것들이 포함된다.
- [0117] RXR 조절제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제4,981,784호, 제5,071,773호, 제5,298,429호 및 제5,506,102호 및 PCT 공보 W089/05355, W091/06677, W092/05447, W093/11235, W095/18380, W094/23068, 및 W093/23431에 개시된 것들이 포함된다.
- [0118] 베타-3 AR 작용제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, CL-316,243 (Lederle Laboratories) 및 미국 특허 제5,705,515호 및 PCT 공보 WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, 및 WO 97/37646에 개시된 것들이 포함된다.
- [0119] UCP 조절제의 예에는 UCP-1, UCP-2 및 UCP-3의 작용제가 포함된다. UCP 조절제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, Vidal-Puig 외, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997)에 개시된 것들이 포함된다.
- [0120] 항당뇨, PPAR 조절 티아졸리딘디온 (글리타존)의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온 (엔글리타존), 5-([4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필)-페닐]-메틸)-티아졸리딘-2,4-디온 (다르글리타존), 5-([4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시]-페닐)메틸]-티아졸리딘-2,4-디온 (씨글리타존), 5-([4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐]메틸)-티아졸리딘-2,4-디온 (DRF2189), 5-([4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸리)-에톡시]]벤질]-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-나프

티술폴닐)-티아졸리딘-2,4-디온 (AY-31637), 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리딘)-메틸]페닐}메탄 (YM268), 5-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-하이드록시에톡시]-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (AD-5075), 5-[4-(1-페닐-1-사이클로프로판카르보닐아미노)-벤질]-티아졸리딘-2,4-디온 (DN-108) 5-{{4-(2-(2,3-디하이드로인돌-1-일)에톡시)페닐메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로-페닐)]-2-프로피닐]-5-페닐술폴닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)]-2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-술폴닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존), 5-{{4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존; ACTOS™의 상품명으로 거래됨, 5-[6-(2-플루오로-벤질옥시)-나프탈렌-2-일메틸]-티아졸리딘-2,4-디온 (MCC555), 5-([2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일]-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (T-174), 에다글리타존 (BM-13-1258), 리보글리타존 (CS-011), 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (KRP297)이 포함된다.

[0121] 비-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, N-(2-벤조일페닐)-L-티로신 유사체, 예컨대 GI-262570, 레글릭산 (JTT501), 및 FK-614 및 메타글리타센 (MBX-102)이 포함된다.

[0122] 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 오메가.-[(옥소퀴나졸리닐알콕시)페닐]알카노에이트 및 그 유사체 (PCT 공보 WO 99/08501 및 Diabetes 2000, 49(5), 759-767에 기재된 것들을 포함함); 테사글리타자르, 무라글리타자르 및 나베글리타자르가 포함된다

[0123] 항당뇨 바나듐 함유 화합물의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,866,563호에 개시된 것들이 포함된다.

[0124] 메트포민 (디메틸디구아니드 및 그 하이드로클로라이드 염은 GLUCOPHAGE™이라는 상품명으로 거래된다.

[0125] 인슐린 분비 증강제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 글루카곤 수용체 길항제 (상기 기재한 바와 같음), 술폴닐 우레아 유도체, 인크레틴 호르몬 또는 이의 모방체, 특히 글루카곤과 유사한 펩티드-1 (GLP-1) 또는 GLP-1 작용제, 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제, 및 단기 작용 인슐린 분비 촉진제, 유사 항당뇨 페닐아세트산 유도체, 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체, 및 미티글리니드 및 이들의 약학적 허용 가능한 염이 포함된다.

[0126] 술폴닐 우레아 유도체의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 글리소옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드; 글리메피리드 및 글리클라지드가 포함된다. 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리소옥세피드 및 글리메피리드는 각각 RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ 및 AMARYL™의 상품명으로 거래되는 형태로 투여될 수 있다.

[0127] GLP-1 작용제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,120,712호, 제5,118,666호 및 제5,512,549호, 및 PCT 공보 WO 91/11457에 개시된 것들이 포함된다. 특히, GLP-1 작용제에는 Arg<sup>36</sup>의 화합물 카르복시-말단 아마이드 작용기가 GLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> 분자와 이들의 변형체 및 유사체 (GLN<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), 아세틸 LYS<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1 (7-37)과, 특히, GLP-1 (7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1 (7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) 및 4-이미다조프로피오닐-GLP-1을 포함함)의 37<sup>th</sup> 위치에서 Gly로 치환된 것인 GLP-1 (7-37)과 같은 화합물이 포함된다.

[0128] GLP-1 작용제의 하나의 특정 예로는 익스텐타티드, 39-아미노 산 펩티드 ◦아미드가 있는데, 이는 BYETTA™이라는 상품명으로 거래된다. 익스텐타티드 (Exenatide)는 실험식이 C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S이고 분자량이 4186.6 달톤이다. 익스텐타티드의 아미노산 서열은 다음과 같다: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>.

[0129] 글루카곤-유사 펩티드-2 (GLP-2) 또는 GLP-2 작용제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제 7,056,886호 및 PCT 공보 WO 00/53208, WO 01/49314 및 WO 03/099854에 개시된 것들이 포함된다. GLP-2 작용제의 하나의 특정 예로는 TEDUGLUTIDE™, 39-아미노산 펩티드 아마이드 (NPS Pharmaceuticals, Inc.).

[0130] 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, PCT 공보 WO 00/78726 및 J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89에 기재된 것들이 포함된다.

[0131] 항당뇨 페닐아세트산 유도체의 예에는 레파글리니드 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 있다.

- [0132] 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 나테글리니드 (N-[(트란스4-이소프로필사이클로헥실)-카르보닐]-D-페닐알라닌, EP 196222 및 EP 526171) 및 레파글리니드 ((S)-2-에톡시-4-{2-[[3-메틸-1-1-[2-(1-피페리디닐)페닐]부틸]-아미노]-2-옥소에틸}벤조산, EP 0 147 850 A2 및 EP 0 207 331 A1)이 포함된다. 나테글리니드는 미국 특허 제5,488,510호 및 유럽 특허 공보 EP 0526171 B1에 개시된 특정 결정 형태 (다형체)를 포함하는 것으로 의도된다. 레파글리니드 및 나테글리니드는 각각 NOVONORM™ 및 STARLIX™이라는 상품명으로 거래되는 형태로 투여될 수 있다.
- [0133] 알파-글루코시다아제 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 아카르보오스, N-(1,3-디하이드록시-2-프로필)발리올아민 (보글리보오스) 및 1-데옥시노지리마이신 유도체 미글리톨이 포함된다. 아카르보오스는 4",6"-디데옥시-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-트리하이드록시-3-하이드록시메틸-2-사이클로-헥세닐아미노]말토트리오스이다. 아카르보오스의 구조는 또한 0-4,6-디데옥시-4-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-트리하이드록시-3-(하이드록시메틸)-2-사이클로헥센-1-일]-아미노}-알파-D-글루코피라노실-(1-4)-O- 알파-D-글루코피라노실-(1-4)-D-글루코피라노오스로서 기재될 수 있다. (미국 특허 제4,062,950호 및 유럽 특허 공보 EP 0 226 121). 아카르보오스 및 미글리톨은 각각 GLUCOBAY™ 및 DIASTABOL 50™이라는 상품명으로 거래되는 형태로 투여될 수 있다.
- [0134] GLP-1 이외의 위액 배출 억제제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, 및 Diabetes Care 1998; 21; 897-893dp 개시된 것들, 특히 아밀린 및 그 유사체 (예컨대 프람린티드)가 포함된다. 아밀린은 Diabetologia 39, 1996, 492-499dp 기재되어 있다.
- [0135] α<sub>2</sub>-아드레날린 길항제의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미다글리졸 (Diabetes 36,1987, 216-220에 기재됨)이 포함된다. 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있는 인슐린에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 소 및 돼지의 이자로부터 추출된 동물 인슐린 약제; 대장균 또는 효모를 사용하여 일반적으로 합성한 인간 인슐린 약제; 징크 인슐린; 프로타민 징크 인슐린; 인슐린의 조각 또는 유도체 (예컨대, INS-1) 및 경구 인슐린 약제가 포함된다.
- [0136] 하나의 특정 구체 실시 상태에서, 화합물 I과 조합하여 투여되는 항당뇨 화합물은 나테글리니드, 미티글리니드, 레파글리니드, 메트포민, 익스텐다티드, 로시글리타존, 테사글리타자르, 피오글리타존, 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0137] PTPase 억제제, GSK-3 억제제, 작지 않은 분자 유사 화합물, GFAT 억제제, G6Pase 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, PEPCK 억제제, F-1,6-BPase 억제제, GP 억제제, RXR 조절제, 베타-3 AR 작용제, PDHK 억제제, 위액 배출 억제제 및 UCP 조절제의 약제 및 제형의 예는 본 명세서에서 제공된 특허, 응용 및 참고 문헌에 개시되어 있다.
- [0138] 화합물 I과의 병용 치료의 경우, 기타 항당뇨 화합물은 그러한 화합물에 대하여 원래 알려진 방식으로 (예컨대, 경로 및 투여 형태) 투여될 수 있다. 화합물 I 및 기타 항당뇨 화합물은 순차적으로 (즉, 분리된 시간에) 또는 동시에 투여될 수 있는데, 2개의 분리된 투여 형태로 하나가 투여된 후에 다른 하나가 별도로 투여되거나 또는 1개의 병용, 단일 투여 형태로 투여된다. 하나의 특정한 구체 실시 상태에 있어서, 기타 항당뇨 화합물은 단일 또는 병용 투여 형태로서 화합물 I과 함께 투여된다. 항당뇨 화합물의 투여량은 그러한 화합물에 대하여 임상적으로 사용되는 것으로 알려진 범위 내에서 선택될 수 있다. 당뇨병 합병증, 항고지질혈증 화합물, 항비만 화합물 또는 항고혈압 화합물의 치료 화합물 중 어떠한 것이더라도 상기 항당뇨 화합물과 같은 방식으로 화합물 I과 조합하여 사용될 수 있다. 당뇨병 합병증의 치료 화합물의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 알도오스 환원 효소 억제제, 예컨대 톨레스타트, 에팔레스타트, 제나레스타트, 조폴레스타트, 미날레스타트, 피다레스타트, CT-112 및 라니레스타트; 향신경 인자 및 이의 증가 화합물, 예컨대 NGF, NT-3, BDNF 및 W001/14372에 기재된 뉴로트로핀 생산-분비 프로모터 (예컨대, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸); 신경 재생 자극제, 예컨대 Y-128; PKC 억제제, 예컨대 루복시스타우린 메실레이트; AGE 억제제, 예컨대 ALT946, 피마게틴, N-벤아실티아졸리움 브로마이드 (ALT766), ALT-711, EXO-226, 피리도린 및 피리독사민; 반응성 산소 청소제, 예컨대 티옥트산; 뇌 혈관확장제, 예컨대 티아프리드 및 메실레틴; 소마토스탄틴 수용체 작용제, 예컨대 BIM23190; 및 세포 자멸사 신호 조절 키나아제-1 (ASK-1) 억제제가 포함된다. 항고지질혈증 화합물의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, HMG-CoA 환원 효소 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 및 피타바스타틴; 스쿠알렌 합성 효소 억제제, 예컨대 W097/10224에 기재된 화합물 (예컨대, N-[[[(3R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-4,1-벤즈옥사제핀-3-일]아세틸]-피페리딘-4-아세트산];

피브레이트 화합물, 예컨대 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트 및 클리노피브레이트; ACAT 억제제, 예컨대 아바시미브 및 에플루시미브; 음이온 교환 수지, 예컨대 콜레스티라민; 프로부콜; 니코틴산 약물, 예컨대 니코몰 및 니세리트롤; 에틸 이코사펜테이트; 및 식물성 스테롤, 예컨대 소이스테롤 및 g-오리자놀이 포함된다. 항비만 화합물의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜터민, 시부트라민, 엠페프라몬, 텍스페타민, 마즈인돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조락스; MCH 수용체 길항제, 예컨대 SB-568849 및 SNAP-7941; 신경펩티드 Y 길항제, 예컨대 CP-422935; 칸나비노이드 수용체 길항제, 예컨대 SR-141716 및 SR-147778; 그렐린 길항제; 11b-하이드록시스테로이드 탈수소 효소 억제제, 예컨대 BVT-3498; 이자 리파아제 억제제, 예컨대 올리스타트 및 ATL-962; 베타-3 AR 작용제, 예컨대 AJ-9677; 펩티드 식용 억제제, 예컨대 랩틴 및 CNTF (섬모 향신경 인자); 콜레시토킨 작용제, 예컨대 린티트립트 및 FPL-15849; 및 식이 억제제, 예컨대 P-57이 포함된다. 항고혈압 화합물에는 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예컨대 캅토프릴, 에날라프릴 및 텔라프릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄 시랙세틸, 로사르탄, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 타소사르탄 및 1-[[2'-(2,5-디하이드로-5-옥소-4H-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸]-2-에톡시-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 마니디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 암로디핀 및 에포니디핀; 칼륨 채널 개시제, 예컨대 레브크로마칼립, L-27152, AL0671 및 NIP-121; 및 클로니딘이 포함된다.

[0139] 본 명세서에서 코드 번호, 일반명 또는 상품명으로 나타내는 활성제의 구조는 일반 개론인 "The Merck Index"의 실제 개정판으로부터 또는 자료, 예컨대 국제 특허 (예컨대 IMS World Publications)로부터 얻을 수 있다. 이의 대응 내용은 본 명세서에 참고로 병합되어 있다. 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 완전히 활성제를 확인할 수 있고, 이들 참고 문헌에 기초하여 제조하기 용이하며, 생체 외 및 생체 내 둘다에서의 표준 시험 모델에 있어서의 약학적 표시 및 성질을 시험할 수 있다.

[0140] **4. 화합물 I을 함유하는 조성물**

[0141] 화합물 I은 다양한 경로로 투여하기에 적합한 약학 조성물 내에 함유될 수 있다. 예컨대, 화합물 I은 경구, 비경구, 복막내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 구강, 비강내, 리포솜, 흡입, 질내, 안구내, 국소 전달, 피하, 지방내, 관절내, 및 경막내로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로에 의하여 투여되기에 적합한 약학 조성물 내에 함유될 수 있다. 이와 같이, 화합물 I은 투여가능한 형태 (예컨대 피하에, 정맥 내에, 근육 내에 및 복막 내에 주입), 점적 주입, 외부 적용 형태 (예컨대 비강 분사 약제, 경피 약제; 연고, 등), 및 좌약 (예컨대 직장 및 질 좌약)을 포함하는, 다양한 약학적으로 허용 가능한 조성물로서 제형화될 수 있다. 이들 상이한 약학적으로 허용 가능한 조성물은 제약 산업에서 통상 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제약 산업에서 통상적으로 사용되는 공지 기술에 의하여 제조될 수 있다.

[0142] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화합물 I을 함유하는 조성물은 화합물 I의 유리 염기 형태, 화합물 I의 염, 수화물 및 전구체 뿐 아니라 그러하지 아니하다고 특정되지 아니하는 한 기타의 활성 성분을 포함하여 소망하는 목적으로 위하여 조성물에 포함시킬 수 있는 기타 물질을 포괄하는 것으로 의도된다. 사용될 수 있는 화합물 I의 특정 염 형태에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 벤조에이트, 툴루엔술포네이트 및 하이드로클로라이드 염 형태가 포함된다.

[0143] 상기한 바와 같이, 화합물 I은 환자에게 화합물 I 5 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 150 mg, 및 임의로 화합물 I 10 mg 내지 100 mg의 1일 투여량으로 투여될 때 유리하게 사용될 수 있다. (각각은 예에서는 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초함). 사용될 수 있는 특정 투여량은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 하루에 화합물 I 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg인 것을 포함한다. 또한 상기한 바와 같이, 화합물 I은 1일 1회 투여되는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 환자에게 화합물 I 5 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 150 mg, 및 임의로 화합물 I 10 mg 내지 100 mg을 함유하는 단일 투여형의 형태일 수 있다. 특정 구체 실시 상태에서, 약학 조성물은 화합물 I을 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg 함유한다.

[0144] 상기한 바와 같이, 화합물 I은 경구 투여될 때 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 임의로 경구 투여용으로 적합할 수 있다. 하나의 변형에서, 그러한 약학 조성물은 경구 투여용으로 적합한 고체 제형이다. 이러한 점에서, 조성물은 예컨대 정제 또는 캡슐의 형태 내에 있을 수 있다. 실시예 2는 경구 투여용으로 적합한, 화합물 I을 함유하는 고체 제형의 예를 제공한다. 또 하나의 변형에서, 그러한 약학 조성물은 경구 투여용으로 적합한 액체 제형이다.

- [0145] 상기한 바와 같이, 화합물 I은 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물과 조합하여 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 화합물 I을 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물과 조합하여 병용, 단일 투여 형태로 임의로 함유할 수 있다.
- [0146] 임의로, 화합물 I을 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물과 조합하여 함유하는, 병용, 단일 투여형은 경구 투여용으로 적합하고, 임의로 고체 경구 투여 형태이다.
- [0147] 하나의 변형에서, 화합물 I을 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물과 조합하여 함유하는, 병용, 단일 투여형은 환자에게 화합물 I 5 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I 10 mg 내지 150 mg, 및 임의로 화합물 I 10 mg 내지 100 mg을 함유한다. (각각의 예에서는 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초함). 특정 구체 실시 상태에서, 화합물 I을 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물과 조합하여 함유하는, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 및 100 mg을 함유한다.
- [0148] 어떠한 항당뇨 화합물, 또는 항당뇨 화합물 세트는 병용, 단일 투여형을 형성하도록 화합물 I과 병용될 수 있다. 특히 구체 실시 상태, 그러한 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 유사 단백질 티로신 포스파타아제 (PTPase) 억제제, 및 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아미도 전이 효소 (GFAT) 억제제, 조절이 곤란한 간 글루코오스 생산에 영향을 미치는 화합물, 유사 글루코오스-6-포스파타아제 (G6Pase) 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스파타아제 (F-1,6-BPase) 억제제, 글리코겐 인산화 효소 (GP) 억제제, 글루카곤 수용체 길항제 및 포스포엔올피루브산염 카르복시키나아제 (PEPCK) 억제제, 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 (PDHK) 억제제, 인슐린 감수성 증강제 (인슐린 민감제), 인슐린 분비 증강제 (인슐린 분비 촉진제), 알파-글루코시다아제 억제제, 위액 배출 억제제, 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 메트포민, 인슐린, 및  $\alpha_2$ -아드레날린 길항제로 이루어진 군 중의 1종 이상의 원 (member)을 포함한다. 화합물 I은 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물과 함께 단일 투여로서 동시에, 분리 투여량으로 동시에 또는 순차적으로 (즉, 하나가 투여되기 전 또는 후에 다른 것이 투여됨) 투여될 수 있다.
- [0149] 하나의 변형에서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 항당뇨 티아졸리딘디온을 함유한다. 이러한 변형에서 사용될 수 있는 티아졸리딘디온의 특정 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온 (엔글리타존), 5-{{[4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필)-페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (다르글리타존), 5-{{[4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시]-페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (씨글리타존), 5-{{[4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (DRF2189), 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸리)-에톡시]벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-나프틸술폰닐)-티아졸리딘-2,4-디온 (AY-31637), 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리디닐)-메틸]페닐}메탄 (YM268), 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-하이드록시에톡시]-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (AD-5075), 5-{{4-(1-페닐-1-사이클로프로판카르보닐아미노)-벤질]-티아졸리딘-2,4-디온 (DN-108) 5-{{[4-(2-(2,3-디하이드로인돌-1-일)에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{3-(4-클로로-페닐)}-2-프로피닐}-5-페닐술폰닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{3-(4-클로로페닐)}-2-프로피닐}-5-(4-플루오로페닐-술폰닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존), 5-{{[4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존), 5-{{6-(2-플루오로-벤질옥시)-나프탈렌-2-일메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (MCC555), 5-{{2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일]-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (T-174), 에다글리타존 (BM-13-1258), 리보글리타존 (CS-011) 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (KRP297)가 포함된다.
- [0150] 하나의 특정 변형에서, 병용, 단일 투여형 중의 티아졸리딘디온은 5-{{[4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존) 및 이의 하이드로클로라이드 염 (ACTOS™이라는 상품명으로 거래됨)이다.
- [0151] 또 하나의 특정 변형에서, 티아졸리딘디온은 5-{{[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존) 및 이의 말레이트 염이다.
- [0152] 또 하나의 변형에서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 비-글라타존 형태 PPAR 감마 작용제를 함유한다.
- [0153] 또 하나의 변형에서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 비구아니드를 함유한다. 이러한 변형에서 사용될 수 있는 비구아니드의 특정 예는 메트포민 (디메틸디구아니드) 및 이의 하이드로클로라이드 염 (GLUCOPHAGE™이라는 상품명으로 거래됨)이다.

- [0154] 또 하나의 변형에서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 술포닐 우레아 유도체를 함유한다. 이러한 변형에서 사용될 수 있는 술포닐 우레아 유도체의 특정 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드; 글리메피리드 및 글리클라지드가 포함된다. 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리스옥세피드 및 글리메피리드는 각각 RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ 및 AMARYL™이라는 상품명으로 거래되는 형태로 투여될 수 있다.
- [0155] 또 하나의 변형에서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체를 함유한다. 이러한 변형에서 사용될 수 있는 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체의 특정 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 레파글리니드 및 나테글리니드가 포함되는데, 이들은 각각 NOVONORM™ 및 STARLIX™의 상품명으로 거래되는 형태로 투여될 수 있다.
- [0156] 또 하나의 변형에서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 알파-글루코시다아제 억제제를 함유한다. 이러한 변형에서 사용될 수 있는 알파-글루코시다아제 억제제의 특정 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 아카르보오스, 미글리톨 및 보글리보오스가 포함되는데, 이들은 각각 GLUCOBAY™, DIASTABOL 50™ 및 BASEN™이라는 상품명으로 거래되는 형태로 투여될 수 있다.
- [0157] 하나의 특정한 구체 실시 상태에 있어서, 병용, 단일 투여형에서 화합물 I과 조합하여 투여되는 항당뇨 화합물은 나테글리니드, 미티글리니드, 레파글리니드, 메트포민, 익스텐다티드, 로시글리타존, 피오글리타존, 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군 중에서 선택된다.
- [0158] 화합물 I 및 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물의 조합을 함유하는, 병용, 단일 투여형에 관한 상기 구체 실시 상태 및 변형 각각에 관하여, 약학 조성물은 임의로 경구 투여용으로 적합할 수 있고, 이러한 점에서, 임의로 고체 제형, 예컨대 정제 또는 캡슐일 수 있거나 대안적으로 경구 투여용으로 적합한 액체 제형 내에 있을 수 있다. 항당뇨 화합물의 투여량은 그러한 화합물에 대하여 임상적으로 사용되고 있는 것으로 알려진 범위 내에서 선택될 수 있다. 당뇨병 합병증, 항고지질혈증 화합물, 항비만 화합물 또는 항고혈압 화합물의 어떠한 치료 화합물도 상기 항당뇨 화합물과 동일한 방식으로 화합물 I과 조합으로 사용될 수 있다. 당뇨병 합병증의 치료 화합물의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 알도오스 환원 효소 억제제, 예컨대 톨레스타트, 에팔레스타트, 제나레스타트, 조플레스타트, 미날레스타트, 피다레스타트, CT-112 및 라니레스타트; 향신경 인자 및 이의 증가 화합물, 예컨대 W001/14372에 기재된 NGF, NT-3, BDNF 및 뉴로트로핀 생산-분비 프로모터 (예컨대, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸); 신경 재생 자극제, 예컨대 Y-128; PKC 억제제, 예컨대 루복시스타우린 메실레이트; AGE 억제제, 예컨대 ALT946, 피마게딘, N-펜아실티아졸리움 브로마이드 (ALT766), ALT-711, EXO-226, 피리도린 및 피리독사민; 반응성 산소 청소군, 예컨대 티옥트산; 뇌 혈관확장제, 예컨대 티아프리드 및 메실레틴; 소마토스탄틴 수용체 작용제, 예컨대 BIM23190; 및 세포 자멸사 신호 조절 키나아제-1 (ASK-1) 억제제가 포함된다. 항고지질혈증 화합물의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, HMG-CoA 환원 효소 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 및 피타바스타틴; 스쿠알렌 합성 효소 억제제, 예컨대 W097/10224에 기재된 화합물 (예컨대, N-[[[(3R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-4,1-벤즈옥사제핀-3-일]아세틸]-피페리딘-4-아세트산]; 피브레이트 화합물, 예컨대 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트 및 클리노피브레이트; ACAT 억제제, 예컨대 아바시미브 및 에플루시미브; 음이온 교환 수지, 예컨대 콜레스티라민; 프로부콜; 니코틴산 약물, 예컨대 니코몰 및 니세리트롤; 에틸 이코사펜테이트; 및 식물성 스테롤, 예컨대 소이스테롤 및 g-오리자놀이 포함된다. 항비만 화합물의 예에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 텍스펜 플루라민, 펜플루라민, 펜터민, 시부트라민, 엠페프라몬, 텍삼페타민, 마즈인돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스; MCH 수용체 길항제, 예컨대 SB-568849 및 SNAP-7941; 신경렙티드 Y 길항제, 예컨대 CP-422935; 칸나비노이드 수용체 길항제, 예컨대 SR-141716 및 SR-147778; 그렐린 길항제; 11 $\beta$ -하이드록시스테로이드 탈수소 효소 억제제, 예컨대 BVT-3498; 이자 리파아제 억제제, 예컨대 올리스타트 및 ATL-962; 베타-3 AR 작용제, 예컨대 AJ-9677; 렙티드 식용 억제제, 예컨대 렙틴 및 CNTF (섬모 향신경 인자); 콜레시토킨 작용제, 예컨대 린티트립트 및 FPL-15849; 및 식이 억제제, 예컨대 P-57이 포함된다. 항고혈압 화합물의 예에는 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예컨대 캅토프릴, 에날라프릴 및 텔라프릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄 시랙세틸, 로사르탄, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 타소사르탄 및 1-[[2'-(2,5-디하이

드로-5-옥소-4H-1,2,4-옥사디아졸-3-일]바이페닐-4-일]메틸]-2-에톡시-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 마니디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 암로디핀 및 에포니디핀; 칼륨 채널 개시제, 예컨대 레브 크로마칼륨, L-27152, AL0671 및 NIP-121; 및 클로니딘이 포함된다.

**[0159] 5. 화합물 I을 함유하는 키트 및 제조 물품**

**[0160]** 본 발명은 또한 화합물 I (및 임의로 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물)을 함유하는, 본 발명에 따른 약학 조성물을 포함하는 키트에 관한 것인데, 그러한 키트에는 추가로 약학 조성물이 투여되는 질병 상태, 약학 조성물의 저장 정보, 투약 정보 및 약학 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시를 나타내는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 정보 형태를 포함하는 지시가 포함된다. 키트에는 또한 포장 물질이 포함될 수 있다. 포장 물질에는 또한 약학 조성물을 담는 용기가 포함될 수 있다. 용기에는 화합물이 투여되는 질병 상태, 저장 정보, 투약 정보 및/또는 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시를 나타내는 라벨이 임의로 더 포함될 수 있다. 키트에는 또한 조성물의 저장 또는 투여를 위한 추가의 성분이 함유될 수 있다. 키트에는 또한 단일 또는 다중 투여 형태로 조성물이 함유될 수 있다.

**[0161]** 하나의 구체 실시 상태에서, 키트 내의 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 포함하는데, 그러한 약학 조성물은 본 명세서에서 특정된 투여량 범위 중 하나로 화합물 I을 함유하는 단일 투여형이다.

**[0162]** 또 하나의 구체 실시 상태에서, 키트 내의 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 포함하는데, 그러한 약학 조성물은 화합물 I 및 본 명세서에서 특정된 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물을 함유하는 단일 투여형이다.

**[0163]** 본 발명은 또한 화합물 I (및 임의로 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물)을 함유하는, 본 발명에 따른 약학 조성물을 포함하는 제조 물품에 관한 것인데, 이러한 제조 물품에는 추가로 포장 물질이 포함된다. 하나의 변형에서, 포장 물질에는 조성물을 담기 위한 용기가 포함된다. 또 하나의 변형에서, 본 발명은 제조 물품을 제공하는데, 여기서 용기에는 화합물이 투여되는 질병 상태, 저장 정보, 투약 정보 및/또는 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시로 이루어진 군 중의 1종 이상의 것을 나타내는 라벨이 포함된다.

**[0164]** 하나의 구체 실시 상태에서, 제조 물품 중의 약학 조성물에는 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량이 포함되는데, 이러한 약학 조성물은 본 명세서에서 특정된 투여량 범위 중 하나로 화합물 I을 함유하는 단일 투여형이다.

**[0165]** 또 하나의 구체 실시 상태에서, 제조 물품 중의 약학 조성물에는 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량이 포함되는데, 그러한 약학 조성물은 화합물 I 및 본 명세서에서 특정된 1종 이상의 기타 항당뇨 화합물을 함유하는 단일 투여형이다.

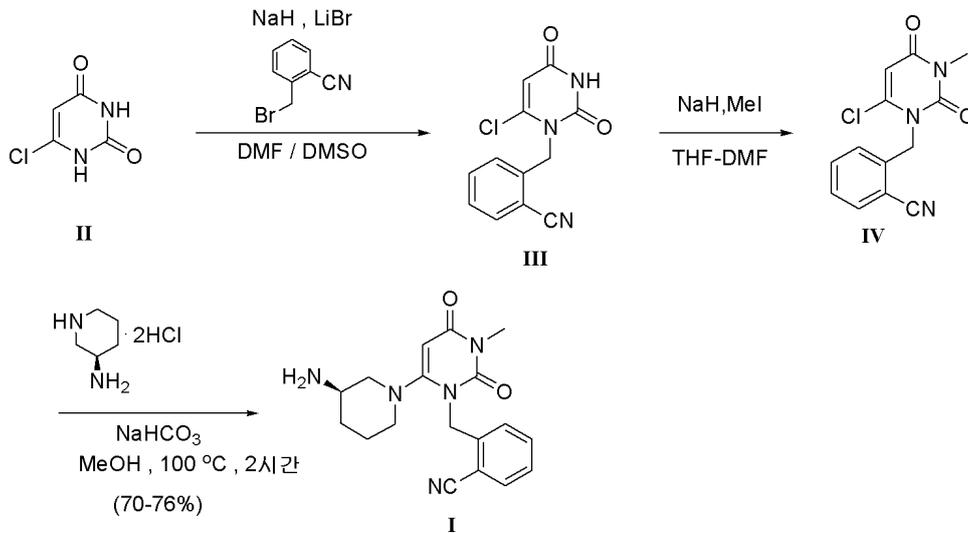
**[0166]** 본 발명에 따른 키트 및 제조 물품에 사용되는 포장 물질은 다중 분할된 용기, 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 팩킷을 형성할 수 있다. 용기는 약학적으로 허용 가능한 물질, 예컨대 종이 또는 보드지 박스, 유리 또는 폴리플라스틱 병 또는 단지, 재밀봉할 수 있는 백 (예컨대, 상이한 용기 내에 든 정제의 "보충물 (refill)"을 잡기 위한), 또는 치료 일정에 따라 팩 밖으로 압축시킨 각각의 투여량을 포함하는 브리스터 팩으로 만들어진, 당해 기술 분야에서 공지된 것과 같은 어떠한 통상의 형상 또는 형태일 수 있다. 사용되는 용기는 포함되는 정확한 투여 형태에 따라 다르다. 1개 이상의 용기는 단일 투여 형태를 시장에서 거래시키기 위하여 1개 이상의 용기를 단일 포장 내에 함께 사용할 수 있다. 예컨대, 정제는 박스 내에 차례로 놓여지는 병에 포함될 수 있다.

**[0167]** 본 발명에 따른 키트의 하나의 특정 예는 소위 브리스터 팩이다. 브리스터 팩은 포장 산업에서 잘 알려져 있고, 약학적 단위 투여 형태 (정제, 캡슐 및 이와 유사한 것)를 포장하는 데에 널리 사용된다. 브리스터 팩은 일반적으로 호일로 덮은 상대적으로 뻣뻣한 물질 (종이로는 뻣뻣하고 투명한 플라스틱 물질)의 슈트로 이루어진다. 포장 가공 중, 오목한 것이 뻣뻣한 물질로 형성된다. 오목한 부분은 포장되는 각각의 정제 또는 캡슐의 크기 및 형상을 가지거나, 포장되는 다중 정제 및/또는 캡슐을 수용하는 크기 및 형상을 가질 수 있다. 다음, 정제 또는 캡슐을 오목한 부분에 두고 따라서 상대적으로 뻣뻣한 물질의 슈트는 오목한 부분이 형성되는 방향과는 반대인 호일 면에서 플라스틱 호일에 기대어 밀봉된다. 대체로, 정제 또는 캡슐은 개별적으로 밀봉되거나 또는 전체적으로 밀봉되고, 바람직하게는, 호일과 슈트 사이의 오목한 부분에서 밀봉된다. 슈트의 강도는 바람직하게는 오목한 부분에 손으로 압력을 가하여 오목한 부분의 호일에 틈새가 형성됨으로써 정제 또는 캡슐이 브리스터 팩으로부터 제거될 수 있는 정도이다. 그런 후에 정제 또는 캡슐 상기 틈새를 통하여 제거될 수 있다.

실시예

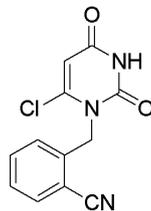
[0172]

1. 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴 및 약학적으로 허용 가능한 염의 제조



[0173]

화합물 III

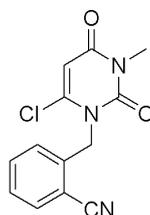


[0174]

[0175]

2-(6-클로로-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴 (III). 0℃, 질소 하에서, DMF-DMSO (6:1, 600 mL)의 혼합물 중의 6-클로로우라실 (20 g, 122 mmol) 용액에 수산화 나트륨 (60%, 5.5 g, 137 mmol)을 나누어 가하였다. 0.5 시간 후, 리튬 브로마이드 (8 g, 96 mmol)를 혼합물 중에 가하고, 0 ℃에서 15분 동안 교반시켰다. DMF (30 mL) 중의 α-브로모-σ-톨루니트릴 (25.1 g, 128 mmol) 용액을 적가하고, 이 온도에서 1 시간 동안, 그 후 실온에서 밤새도록 교반시켰다. 대부분의 DMF를 제거하기 위하여 혼합물을 증발시키고 진공 하에서 물과 함께 증발시킨 후, 얼음물 (1L)에 부었다. 침전물을 여과시킨 후 수집하였다. 정제하지 않은 생성물을 뜨거운 AcOEt-CHCl<sub>3</sub>에 현탁시키고, 5분 동안 초음파 처리하며, 1 시간 동안 0 ℃에 그대로 둔 후, 이를 여과시켜 흰색 고체인 표제 화합물 (19 g)을 54%의 수율로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.82 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.06 (s, 1H), 5.31 (s, 2H). MS (ES) [m+H] C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 관하여 계산, 262.0; 262.0을 확인.

화합물 IV



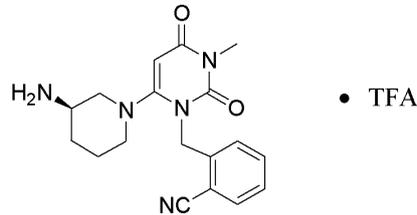
[0176]

[0177]

2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴 (IV). 질소 하에서, DMF-THF (1:1, 300 mL) 중의 벤질화된 6-클로로우라실 III (10 g, 38 mmol)의 차가운 (0 ℃) 용액에 NaH (60%, 1.6 g,

39.9 mmol)을 나누어 가하고, 뒤이어 LiBr (2g)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 아이오도메탄 (5.4 mL, 76 mmol)을 가한 후, 플라스크를 밀봉하고, 이 온도에서 10분, 실온에서 2 시간 및 35 °C에서 밤새도록 교반시킨 후, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 CHCl<sub>3</sub> 중에 용해시키고, 물 및 염수 (brine)로 세척하며, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시킨 후 진공 하에서 농축시켰다. 정제하지 않은 생성물을 THF-헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 IV 7.6 g (72%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.21 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.28 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 관하여 계산, 276.1; 276.1을 확인.

화합물 I (TFA 염)



[0178]

[0179]

**2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴 (I).** 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴 (330 mg, 1.08 mmol), (R)-3-아미노-피페리딘 디하이드로클로라이드 (246 mg, 1.4 mmol) 및 중탄산나트륨 (500 mg, 5.4 mmol)를 건조 MeOH (5 mL) 중의 활성 분자 체 (molecular sieve) (4A) 200 mg과 함께 100 °C, 밀봉한 튜브 내에서, 2 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 셀리트 (Celite)로 여과시키고, 진공 하에서 농축시킨 후, CHCl<sub>3</sub>으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 수성 상 (phase)를 CHCl<sub>3</sub>으로 추출하고, 배합시킨 유기 상을 물로 세척하며, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 및 여과시켰다. TFA (1mL)을 용액에 가한 후, 이를 진공 하에서 농축시켰다. 잔여물을 소량의 MeOH에 용해시키고, Et<sub>2</sub>O를 가하여 침전시켰다. 혼합물을 밤새도록 실온에 두었다. 용매를 따라낸 후, 고체를 Et<sub>2</sub>O으로 2회 세척하여, 화합물 I의 TFA 염 270 mg을 회백색의 분말로서 얻었다. 화합물 I의 TFA 염의 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 10:1)은 다음과 같다: δ 7.82 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, J = 41.6, 15.2 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>에 관하여 계산, 340.2; 340.2를 확인.

[0180]

아민 또는 아민 하이드로클로라이드와의 축합은 용매 또는 용매와 염기, 예컨대 탄산칼륨, 중탄산나트륨 및 이와 유사한 것, 또는 이들의 혼합물과의 혼합물 중에서 수행될 수 있다는 것은 당해 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자에 의하여 이해될 것이다. 용매는 양성자성 및 비양성자성 용매 둘다, 또는 이들의 혼합물로 이루어질 수 있다. 예컨대, 용매는 이소프로필 알코올과 물의 혼합물을 함유할 수 있다. 또한, 생성물을 유기 용매 또는 용매 혼합물로 세척함으로써 추가로 정제될 수 있다는 것 역시 이해될 것이다. 용매 또는 용매 혼합물의 비한정 예에는 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 헵탄, 및 이와 유사한 것이 포함된다. 또한, 생성물은 칼럼 크로마토그래피에 의하여 임의로 정제될 수 있다.

[0181]

벤조니트릴 생성물을, 바람직하다면 유리 염기로서 분리시킬 수 있지만, 종기로는 생성물을 추가로 대응되는 산 부가 염으로 전환시킬 수 있다. 예컨대, 벤조산 염은 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴 벤조에이트 (I)를 형성하도록 벤조니트릴 생성물을 벤조산과 처리함으로써 형성된다. 벤조에이트 염의 제조 및 분리하는 산 부가 염을 형성시키기 위한 통상의 방법에 의하여 수행될 수 있다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 10:1): δ 7.82 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, J = 41.6, 15.2 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>에 관하여 계산, 340.2; 340.2를 확인.

[0182]

상기한 바와 같은 동일한 절차에 따라, 다음과 같은 방법에 따라 HCl 부가 염이 제조되었다. I의 유리 염기 형

태를 분리시킨 후, 정제하지 않은 생성물을 물로 세척, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조, 여과 및 농축시켰다. 그런 후에 유리 염기 생성물을 THF 중에 용해시켰다. 대안적으로, 유리 염기를 기타 용매, 예컨대 디옥산, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 등, 또는 이들의 혼합물 중에 용해시킬 수 있다. 그런 후에 용액을 교반시키고, 디옥산 중의 4M HCl 1.2 당량을 적가하였다. 10분 동안 교반시킨 후, 현탁 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 둔 후, 여과시켜 I의 고체 HCl 염 형태를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 7.82 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.42 (s, 1H), 5.20, 5.08 (ABq, 2H, J = 41.6, 15.2 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.50 (bs, 2 H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>에 관하여 계산, 340.2; 340.2를 확인.

[0183] 또한, 툴루엔술포네이트 염을 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 유기 염기의 0.03M 스톡 용액 200 μL 일정 부분 (aliquot)를 디클로로메탄 중에 용해시키고, 질소가 저속으로 흐르는 분위기 하에서 농축시켰다. 얻어진 유리 염기를 용매 (예컨대, 아세트산, 아세톤, 에탄올, THF 또는 디클로로메탄) 150 μL 중에 용해시키고, 용액을 10분 동안 흔들었다. 그런 후에 다 흔들 용액에 디옥산 중의 툴루엔술포산 (1.05 당량) 0.126M 용액 50 μL를 넣었다. 용액을 3시간 동안 흔들 후, 질소가 흐르는 분위기 하에서 용매를 제거하여 툴루엔술포네이트염을 제조하였다.

[0184] 또한, 아세트니트릴 10 부피 중 유리 염기 2g을 용해시키고, 75 °C에서 10분간 용액을 가열함으로써 툴루엔술포네이트염을 제조하였다. 그런 후에 p-톨루엔술포산 (1.05 당량)을 가하고, 용액을 75 °C에서 5분간 두었다. 온도를 떨어뜨리고 (약 25 °C/시간의 속도로), 실온에서 밤새도록 교반시켰다. 생성물 (2.64 g)을 50 °C, 질소 스위프 (sweep)으로 698.5 mm Hg, 18 시간 동안 진공 오븐에서 건조시켰다.

[0185] 만약 반응 혼합물로부터 중간체가 상대적으로 순수한 화합물 및 부산물로서 얻어지거나, 반응 혼합물의 불순물이 후속 반응 단계를 방해하지 않는다면, 상기한 방법에 있어서 중간체 화합물을 분리 및/또는 정제하는 단계는 임의로 피해질 수 있다. 가능하다면, 더 짧은 가공 시간을 제공하기 위하여 1번 이상의 분리 단계는 제거될 수 있고, 방법 상의 추가 제거는 더 높은 전체 반응 수율을 가져올 것이다.

[0186] **2. 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴의 벤조에이트 염을 함유하는 대표적인 제형**

[0187] 본 발명에 따라 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴의 벤조에이트 염 (벤조에이트 염) (화합물 I)을 투여하기 위하여 사용될 수 있는 정제 제형의 예를 제공한다. 본 명세서에서 제공되는 제형은 당해 기술 분야에서 알려진 바와 같이 다양할 수 있다는 것을 주지한다.

[0188] 대표적인 정제 제형은 다음과 같다.

[0189] **정제당 화합물 I (유리 염기 형태의 중량) 12.5mg**

[0190] 코어 정제 제형

- [0191] (1) 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴 (벤조에이트 염) 17.0 mg
- [0192] (2) 락토오스 모노수화물, NF, Ph, Eur 224.6 mg
- [0193] (FOREMOST 316 FAST FLO)
- [0194] (3) 미정질 셀룰로오스, NF, Ph, Eur 120.1 mg
- [0195] (AVICEL PH 102)
- [0196] (4) 크로스카르멜로오스 소듐, NF, Ph, Eur 32.0 mg
- [0197] (AC-DI-SOL)
- [0198] (5) 콜로이드 이산화규소, NF, Ph, Eur 3.2 mg
- [0199] (CAB-O-SIL M-5P)
- [0200] (6) 마그네슘 스테아레이트, NF, Ph, Eur 3.2 mg

[0202]	(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	
[0203]	총합계	400.0 mg
[0204]	(정제 당)	
[0205]	필름 피복 (총 12.0 mg)	
[0206]	(1) Opadry II 85F18422, 백색-부분 1 (COLORCON)	
[0207]	(2) Opadry II 85F18422, 백색-부분 2 (COLORCON)	
[0208]	(3) Opadry II 85F18422, 백색-부분 3 (COLORCON)	
[0209]	<b>정제 당 화합물 I (유리 염기 형태의 무게) 25mg</b>	
[0210]	코어 정제 제형	
[0211]	(1) 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디	
[0212]	옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴 (벤조에이트 염) 34.0 mg	
[0213]	(2) 락토오스 모노수화물, NF, Ph, Eur	207.6 mg
[0214]	(FOREMOST 316 FAST FLO)	
[0215]	(3) 미정질 셀룰로오스, NF, Ph, Eur	120.1 mg
[0216]	(AVICEL PH 102)	
[0217]	(4) 크로스카르멜로오스 소듐, NF, Ph, Eur	32.0 mg
[0218]	(AC-DI-SOL)	
[0219]	(5) 콜로이드 이산화규소, NF, Ph, Eur	3.2 mg
[0220]	(CAB-O-SIL M-5P)	
[0221]	(6) 마그네슘 스테아레이트, NF, Ph, Eur	3.2 mg
[0222]	(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	
[0223]	총합계	400.0 mg
[0224]	(정제 당)	
[0225]	필름 피복 (총 12.0 mg)	
[0226]	(1) Opadry II 85F18422, 백색-부분 1 (COLORCON)	
[0227]	(2) Opadry II 85F18422, 백색-부분 2 (COLORCON)	
[0228]	(3) Opadry II 85F18422, 백색-부분 3 (COLORCON)	
[0229]	<b>정제 당 화합물 I (유리 염기 형태의 무게) 50mg</b>	
[0230]	코어 정제 제형	
[0231]	(1) 2-[[6-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-3,4-디하이드로-3-메틸-2,4-디	
[0232]	옥소-1(2H)-피리미디닐]메틸]-벤조니트릴 (벤조에이트 염) 68.0 mg	
[0233]	(2) 락토오스 모노수화물, NF, Ph, Eur	173.6 mg
[0234]	(FOREMOST 316 FAST FLO)	
[0235]	(3) 미정질 셀룰로오스, NF, Ph, Eur	120.1 mg
[0236]	(AVICEL PH 102)	
[0237]	(4) 크로스카르멜로오스 소듐, NF, Ph, Eur	32.0 mg

[0238]	(AC-DI-SOL)	
[0239]	(5) 콜로이드 이산화규소, NF, Ph, Eur	3.2 mg
[0240]	(CAB-O-SIL M-5P)	
[0241]	(6) 마그네슘 스테아레이트, NF, Ph, Eur	3.2 mg
[0242]	(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	
[0243]	총합계	400.0 mg
[0244]	(정제 당)	

[0245] 필름 피복 (총 12.0 mg)

[0246] (1) Opadry II 85F18422, 백색-부분 1 (COLORCON)

[0247] (2) Opadry II 85F18422, 백색-부분 2 (COLORCON)

[0248] (3) Opadry II 85F18422, 백색-부분 3 (COLORCON)

[0249] **6. 혈장 DPP-IV 활성에 대한 투여 효과**

[0250] 신규하게 진단을 내린 형태 II 당뇨병 환자 56명에 대하여 화합물 I의 3 투여량 농도를 사용한 이중 맹검, 위약-대조, 반복-투여량, 멀티센터 연구를 수행하였다. 환자를 불규칙하게 4개의 치료군 (화합물 I 25 mg/일, 100 mg/일, 또는 400 mg/일, 또는 위약 캡슐) 중의 하나에 배정하였다. 환자에게 화합물 I을 14일 간 투여하였다. -1일 내지 14일의 평균 4-시간 식후 혈장 글루코오스 (Cavg)의 변화에 기초한 효능을 분석하기 위하여 혈액 시료를 6일, 16일, 17일, 및 21일에 채취하였다. 2차 효능 중점은 평균 4-시간 식사 프락토사민, 및 당화 헤모글로빈 (HbA<sub>1c</sub>)을 포함하였다. 각 연구 검사시 자료를 수집하였다. 또한 DPP-IV 활성의 억제제는 인간 혈장 시료에 관하여 유효하게 확인된 분석 방법을 사용하여 측정하였다.

[0251] **(a) 화합물 I에 의한 혈장 글루코오스 저하에 대한 투여 효과**

[0252] 1차 효능 분석은 -1일 내지 14일의 평균 4-시간 식사 글루코오스 농도 (Cavg)의 변화에 기초하였다. 도 1은 아침 식사 후에 측정된 1차 효능 중점을 요약한 표를 제공한다. 화합물 I로 치료한 지 14일 후, 화합물 I의 모든 군에 관한 식사 후의 4-시간 식사 글루코오스 농도 (Cavg B)는 위약과 대비시 기저선으로부터 상당히 감소되었다. 화합물 I로 14일간 치료함으로써 25 mg, 100 mg 및 400-mg 화합물 I의 군 각각에 대하여 33 mg/dL, 37 mg/dL 및 66 mg/dL의 Cavg B에 있어서 기저선으로부터 평균적인 감소를 보였다. 백분율 변화로서 계산할 때, 25 mg, 100 mg 및 400-mg 화합물 I의 군 각각에 대하여 평균 15%, 17%, 및 24%의 감소가 관찰되었다.

[0253] **(b) 화합물 I에 의한 당화 헤모글로빈 (HbA<sub>1c</sub>)에 대한 투여 효과**

[0254] 도 2는 치료에 의한 및 시점에 따른 HbA<sub>1c</sub> 결과를 요약한 표를 제공한다. 화합물 I의 모든 군에 대한 14일간의 치료 후, HbA<sub>1c</sub>의 평균 수치는 기저선으로부터 감소되었다. 화합물 I의 군 각각에 대한 기저선으로부터의 변화는 화합물 I의 모든 병용 치료에 대한 기저선으로부터의 변화에서처럼 ( $P=0.002$ ), 위약과는 상당한 차이를 보였다 (25 mg, 100 mg, 및 400 mg 화합물 I 군 각각에 대하여,  $P=0.044$ ,  $P<0.001$ , 및  $P=0.018$ ). 위약으로부터의 차이는 100 mg 투여량을 받은 화합물 I의 군이 가장 크다.

[0255] **(c) 화합물 I에 의한 공복 프락토사민 혈중 농도에 대한 투여 효과**

[0256] 도 3은 치료에 의한 및 시점에 따른 공복 프락토사민 결과를 요약한 표를 제공한다. 공복 프락토사민은 위약과 대비시 화합물 I 100 mg ( $P=0.001$ ) 및 400 mg ( $P=0.010$ )으로 14일간 치료한 후 기저선으로부터 상당히 감소하였다. 화합물 I의 모든 병용 치료에 대한 기저선으로부터의 변화는 또한 위약 ( $P=0.008$ )과는 상당한 차이를 보였다. 위약과의 차이는 HbA<sub>1c</sub> 분석과 마찬가지로 화합물 I 100 mg 군이 가장 컸다.

[0257] **(d) 화합물 I에 의한 혈장 DPP-IV 활성의 억제**

[0258] 도 4는 화합물 I을 투여로 인하여 환자의 혈장 DPP-IV 활성에 생기는, 관찰 효과를 설명한다. 보이는 바와 같이, 화합물 I의 단일 투여 후 DPP-IV 활성의 최대 억제는 화합물 I의 모든 투여량 군에 대하여 94%를 초과하였으며, 최대 억제까지의 평균 시간은 1 내지 2 시간의 범위 내이었다. 1일 1회 14일 간 투여한 후, 최대 억제는 1일에

관찰된 것과 비슷하였다. 따라서, 도 4에서 보이는 자료로부터 볼 수 있는 바와 같이, 본 명세서에서 특정한 투여량 농도로 1일 1회 화합물 I을 투여함으로써, 화합물 I은 환자의 혈장 DPPIV 활성을 60% 이상, 임의로 70% 이상 및 임의로 80% 이상까지 감소되는 것이 바람직한 질병 상태에 대하여 효과적으로 사용될 수 있다. 특히, 화합물 I을 25mg 이상으로 투여하였을 때, 환자의 혈장 DPPIV 활성은 투여 후 적어도 6시간, 12 시간, 18 시간 및 심지어 24 시간 이상의 기간 동안 기저선에 대하여 60 % 이상까지 감소될 수 있다.

[0259] **7. 당화 헤모글로빈에 대한 피오글리타존과의 공동 투여의 효과**

[0260] 화합물 I을 피오글리타존과 조합하여 투여한 효과는 마우스에서의 당화 헤모글로빈 농도를 측정함으로써 조사되었다. 수컷 *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>*) 마우스 (나이가 6주임, CLEA Japan (Tokyo, Japan))를 군 A 내지 군 D로 이루어진 4개 군 (각 군에서의 n=8)으로 나누었다. 군 A는 21일 동안 CE-2 분말 차우 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근할 수 있었다. 군 B는 21일 동안 화합물 I의 벤조에이트 염 0.03% (w/w)을 포함하는 CE-2 분말 차우 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근할 수 있었다. 군 B에서의 화합물 I의 투여량은 76.4 ± 8.0 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 계산되었다. 군 C는 21일 동안 피오글리타존 하이드로클로라이드 0.0075%(w/w)을 포함하는 CE-2 분말 차우 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근할 수 있었다. 군 C에서의 피오글리타존의 투여량은 15.4 ± 1.5 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 계산되었다. 군 D는 화합물 I의 벤조에이트 염 0.03% (w/w)와 피오글리타존 하이드로클로라이드 0.0075% (w/w)의 조합을 포함하는 CE-2 분말 차우 (CLEA Japan)에 21일간 자유롭게 접근할 수 있었다. 군 D에서의 화합물 I 및 피오글리타존의 투여량은 각각 56.5 ± 3.1 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일 및 14.1 ± 0.8 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 계산되었다. 분말 차우를 21일 투여하는 동안, 상기 4개 군에 있어서의 분말 차우의 투여량에 있어서 상당한 변화는 없었다. 분말 차우를 투여한 지 21일 후, 먹이는 조건 하에서 모세관 피펫을 이용하여 마우스의 눈 확정맥으로부터 혈액 시료를 채취하였고, 당화 헤모글로빈 농도는 TOSOH 자동화 GHb 분석기 HLC-723 G7 (TOSOH, Japan)를 사용하는 HPLC에 기초한 방법에 의하여 측정되었다.

[0261] 결과는 표 1에 보인다. 표에서의 수치는 평균 (n=8) ± 표준 편차를 의미한다.

**표 1**

군	당화 헤모글로빈 (%)
군 A (대조군)	6.2 ± 0.4
군 B (화합물 I)	5.8 ± 0.5
군 C (피오글리타존)	5.0 ± 0.7
군 D (화합물 I + 피오글리타존)	4.1 ± 0.6

[0263] 표 1에서 보이는 바와 같이, 화합물 I과 피오글리타존의 조합은 당화 헤모글로빈 농도를 낮추는 데에 우수한 효과를 보였다.

[0264] **8. 혈장 글루코오스에 대한 보글리보오스와 공동 투여한 효과**

[0265] 화합물 I을 보글리보오스와 조합하는 투여하는 효과는 마우스에 있어서의 혈장 글루코오스 농도를 측정하여 조사되었다. 수컷 *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>*) 마우스 (나이가 6주임, CLEA Japan (Tokyo, Japan))를 군 A 내지 군 D로 이루어진 4개 군 (각 군에서의 n=6)으로 나누었다. 군 A는 21일 동안 CE-2 분말 차우 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근할 수 있었다. 군 B는 21일 동안 화합물 I의 벤조에이트 염 0.03% (w/w)을 포함하는 CE-2 분말 차우 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근할 수 있었다. 군 B에서의 화합물 I의 투여량은 72.8 ± 1.8 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 계산되었다. 군 C는 21일 동안 보글리보오스 0.001%(w/w)을 포함하는 CE-2 분말 차우 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근할 수 있었다. 군 C에서의 보글리보오스의 투여량은 1.8 ± 0.1 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 계산되었다. 군 D는 화합물 I의 벤조에이트 염 0.03% (w/w)와 보글리보오스 0.001% (w/w)의 조합을 포함하는 CE-2 분말 차우 (CLEA Japan)에 21일간 자유롭게 접근할 수 있었다. 군 D에서의 화합물 I 및 보글리보오스의 투여량은 각각 53.8 ± 3.7 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일 및 1.8 ± 0.1 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 계산되었다. 분말 차우를 21일 투여하는 동안, 상기 4개 군에 있어서의 분말 차우의 투여량에 있어서 상당한 변

화는 없었다. 분말 차우를 투여한 지 21일 후, 먹이는 조건 하에서 모세관 피펫을 이용하여 마우스의 눈 확정맥으로부터 혈액 시료를 취하였고, 혈장 글루코오스 농도는 자동분석기 7080 (Hitachi, Japan)를 사용하여 효소적으로 측정되었다.

[0266] 결과는 표 2에 보인다. 표에서의 수치는 평균 (n=6) ± 표준 편차를 의미한다.

**표 2**

[0267]

군	혈장 글루코오스 (mg/dL)
군 A (대조군)	398.7 ± 10.5
군 D (화합물 I + 보글리보오스)	153.5 ± 18.5

[0268] 표 2에서 보이는 바와 같이, 화합물 I과 보글리보오스의 조합은 혈장 글루코오스 농도를 낮추는 데에 우수한 효과를 보였다.

[0269] 본 발명의 본질과 범위로부터 벗어나지 않으면서 본 발명의 화합물, 조성물, 키트 및 방법에 여러 다양한 개질 및 변형이 행하여질 수 있다는 것은 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 분명할 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 특허청구범위 및 그와 균등물의 범위 내에서 가능한 개질 및 변형을 포괄하는 것으로 의도된다.

**도면의 간단한 설명**

[0168] 도 1은 실시예 3에 기재되는 이중 맹검, 위약-대조, 반복-투여량, 멀티센터 연구에서의 아침 식사 후에 측정된 1차 효능의 중점을 요약한 표이다.

[0169] 도 2는 실시예 3에 기재되는 이중 맹검, 위약-대조, 반복-투여량, 멀티센터 연구에서의 치료에 의한 및 시점 (time point)에 의한 HbA<sub>1c</sub> 결과를 요약한 표이다.

[0170] 도 3은 실시예 3에 기재되는 이중 맹검, 위약-대조, 반복-투여량, 멀티센터 연구에서의 치료에 의한 및 시점 (time point)에 의한 공복 프락토사민 결과를 요약한 표이다.

[0171] 도 4는 화합물 I의 투여가 환자의 혈장 DPPIV 활성을 나타낸다는 관찰 효과를 설명한다.

도면

도면1

아침 식사 후 4시간 식후 혈장 글루코오스 농도의 분석 (1일 내지 14일)

시점	위약 (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 15)	모든 활성 (N = 45)
-1일					
n	11	15	14	15	44
평균 (SD)	230.7 (68.57)	235.7 (83.67)	210.6 (52.07)	254.3 (69.57)	234.1 (70.70)
최소, 최대	133.6, 357.5	137.2, 371.6	138.6, 301.5	157.5, 385.7	137.2, 385.7
14일 실제					
n	11	15	14	13	42
평균 (SD)	238.9 (81.95)	203.2 (82.61)	173.5 (44.32)	198.6 (58.30)	191.8 (64.22)
최소, 최대	149.7, 351.5	100.6, 368.6	115.5, 251.7	131.8, 340.7	100.6, 368.6
14일 기저선으로부터 변화					
n	11	15	14	13	42
평균 (SD)	8.2 (49.20)	-32.5 (22.26)	-37.2 (36.55)	-65.6 (41.85)	-44.3 (36.30)
최소, 최대	-65.0, 83.6	-72.7, 11.2	-120.3, 19.5	-172.7, -12.3	-172.7, 19.5
기저선으로부터의 변화에 있어서 위약과의 차이점	-	-39.9 (14.42)	-48.6 (14.71)	-68.3 (15.08)	-52.3 (12.31)
LS 평균 (SE)	-	0.008	0.002	<0.001	
$P_{\text{주제}^1}$					<0.001
$P_{\text{주제}^2}$					

주의: 단위는 mg/dL이다

LS 평균 = ANCOVA로부터 -1일 수치를 공변량으로 한 최소 자승 평균.

모델은 치료 효과, 기저선 공변량 및 치료와 기저선 공변량 간의 상호 작용을 포함한다.

<sup>1</sup>P 수치는 ANCOVA 모델로부터 나온 것으로 활성 투여량을 위약과 대비한 것이며, 다중 비교는 적합하지 않다.

<sup>2</sup>P 수치는 ANCOVA 모델로부터 나온 것으로 모든 활성을 위약과 대비한다.

도면2

당화 헤모글로빈의 분석 (HbA<sub>1c</sub>)

시점	위약 (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	모든 활성 (N = 45)
-7일					
n	11	15	14	15	44
평균 (SD)	7.74 (0.692)	7.87 (1.750)	7.65 (1.208)	8.01 (1.398)	7.85 (1.448)
최소, 최대	6.6, 8.7	6.3, 11.1	6.5, 10.0	6.7, 10.9	6.3, 11.1
15일 실제					
n	11	14	14	13	41
평균 (SD)	7.79 (0.991)	7.76 (1.728)	7.25 (1.145)	7.82 (1.438)	7.60 (1.444)
최소, 최대	5.9, 9.1	6.1, 11.1	5.6, 9.8	6.5, 10.9	5.6, 11.1
15일 기저선으로부터 부터 변화					
n	11	14	14	13	41
평균 (SD)	0.05 (0.364)	-0.22 (0.316)	-0.40 (0.302)	-0.28 (0.292)	-0.30 (0.306)
최소, 최대	-0.8, 0.4	-1.0, 0.4	-1.0, 0.0	-0.8, 0.1	-1.0, 0.4
기저선으로부터의 변화에 있어서 위약과의 차이점	-				
LS 평균 (SE)	-	-0.27 (0.129)	-0.45 (0.128)	-0.32 (0.131)	-0.35 (0.108)
P <sub>투여</sub> <sup>1</sup>		0.044	<0.001	0.018	
P <sub>투여</sub> <sup>2</sup>					0.002

주의: 단위는 %이다

LS 평균 = ANCOVA로부터 -7일 수치를 공변량으로 한 최소 자승 평균.

모델은 치료 효과, 기저선 공변량 및 치료와 기저선 공변량 간의 상호 작용을 포함한다.

<sup>1</sup>P 수치는 ANCOVA 모델로부터 나온 것으로 활성 투여량을 위약과 대비한 것이며, 다중 비교는 적합하지 않다.

<sup>2</sup>P 수치는 ANCOVA 모델로부터 나온 것으로 모든 활성을 위약과 대비한다.

도면3

공복 프락토사민의 분석

시점	위약 (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	모든 활성 (N = 45)
-7일					
n	11	15	14	15	44
평균 (SD)	313.8 (49.47)	300.1 (73.58)	289.6 (47.37)	324.9 (73.90)	305.2 (66.66)
최소, 최대	247, 392	207, 420	212, 360	225, 463	207, 463
15일 실제					
n	11	14	14	13	41
평균 (SD)	328.8 (68.27)	310.7 (76.04)	263.9 (42.05)	312.6 (68.13)	295.3 (66.12)
최소, 최대	239, 459	208, 443	165, 351	233, 481	165, 481
15일 기저선으로부터 부터 변화					
n	11	14	14	13	41
평균 (SD)	15.0 (22.78)	6.3 (39.42)	-25.6 (28.35)	-19.9 (26.38)	-12.9 (34.29)
최소, 최대	-10, 67	-76, 79	-83, 9	-74, 18	-83, 79
기저선으로부터의 변화에 있어서 위약과의 차이점					
LS 평균 (SE)	-	-9.6 (12.15)	-42.9 (12.24)	-33.2 (12.40)	-28.6 (10.23)
P <sub>수치</sub> <sup>1</sup>	-	0.433	0.001	0.010	
P <sub>수치</sub> <sup>2</sup>					0.008

주의: 단위는 마이크로몰/L이다

LS 평균 = ANCOVA로부터 -7일 수치를 공변량으로 한 최소 자승 평균.

모델은 치료 효과, 기저선 공변량 및 치료와 기저선 공변량 간의 상호 작용을 포함한다.

<sup>1</sup>P 수치는 ANCOVA 모델로부터 나온 것으로 활성 투여량을 위약과 대비한 것이며, 다중 비교는 적합하지 않다.

<sup>2</sup>P 수치는 ANCOVA 모델로부터 나온 것으로 모든 활성을 위약과 대비한다.

도면4

신규하게 진단 내려진 타입 II 당뇨병 환자 모집단에 있어  
14일 동안 화합물 I을 매일 단일 경구 투여한 후 DPP IV 억제

