



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0015524  
(43) 공개일자 2010년02월12일

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7021294

(22) 출원일자 2008년03월12일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년10월12일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2008/055028

(87) 국제공개번호 WO 2008/114807

국제공개일자 2008년09월25일

(30) 우선권주장

60/894,624 2007년03월13일 미국(US)

(71) 출원인

다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤

일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1

(72) 발명자

오가와 아츠시

일본 5328686 오사카 오사카시 요도가와쿠 주소혼  
마치 2 초메 17-85 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키  
가이샤내

(74) 대리인

박장원

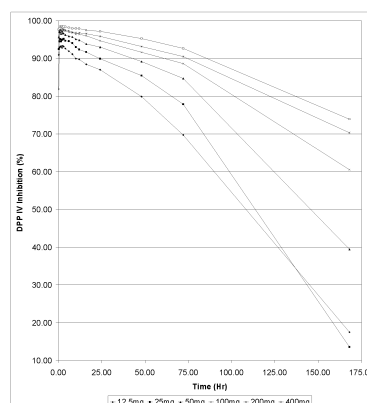
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 디펩티딜 펩티다아제 억제제의 주1회 투여

(57) 요약

2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 제공되며, 이러한 약학 조성물을 포함하는 키트 및 제조품을 비롯하여, 약학 조성물을 사용하는 방법도 제공된다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

250 mg을 초과하는 양의 화합물 I의 1주일 투여량을 1주에 1회 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 275 mg 을 초과하는 것인 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 300 mg 을 초과하는 것인 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 350 mg 을 초과하는 것인 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 400 mg 을 초과하는 것인 방법.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 500 mg 이하인 것인 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 400 mg 이하인 것인 방법.

### 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 350 mg 이하인 것인 방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 500 mg 이하인 것인 방법.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 400 mg 이하인 것인 방법.

### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 I은 자유 염기 로서 투여되는 것인 방법.

### 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 I은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여되는 것인 방법.

### 청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 I은 숙신산 염으로서 투여되는 것인 방법.

### 청구항 14

화합물 I을 250 mg을 초과하는 양으로 포함하는 단일 투여량 형태로 조제된 약학 조성물.

### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I을 275 mg을 초과하는 양으로 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I을 300 mg을 초과하는 양으로 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I을 350 mg을 초과하는 양으로 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 18

제14항에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 500 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 19

제14항에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 400 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 20

제14항에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 350 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 21

제14항에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 250 mg 초과 500 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 22

제14항에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 250 mg 초과 400 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 23

제14항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 I은 상기 약학 조성물 중에 자유 염기로서 존재하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 24

제14항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 I은 상기 약학 조성물 중에 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 존재하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 25

제14항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 I은 상기 약학 조성물 중에 숙신산 염의 형태로 존재하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 26

제14항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 기재된 약학 조성물의 제조를 위한 화합물 I의 용도.

#### 청구항 27

화합물 I 250 mg을 초과하는 양으로 된 1주일 투여량을 1주에 1회 환자에게 투여하는 것을 포함하는 당뇨병의 치료 방법.

#### 청구항 28

화합물 I 250 mg을 초과하는 양으로 된 1주일 투여량을 1주에 1회 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

#### 청구항 29

화합물 I 250 mg을 초과하는 양으로 된 1주일 투여량을 1주에 1회 환자에게 투여하는 것을 포함하는 자가 면역

질환의 치료 방법.

### 청구항 30

화합물 I 250 mg을 초과하는 양으로 된 1주일 투여량을 1주에 1회 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001] [0001] 본 발명은 디펩티딜 펩티다아제 IV를 억제하기 위하여 사용되는 화합물의 투여 방법 및 약학 조성물을 비롯하여, 이러한 투여에 근거한 치료 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] [0002] 디펩티딜 펩티다아제 IV (IUBMB 효소명 EC.3.4.14.5)는 DPP4, DP4, DAP-IV, FAP $\beta$ , 아데노신 데아미나아제 복합 단백질 2, 아데노신 데아미나아제 결합 단백질 (ADAbp), 디펩티딜 아미노펩티다아제 IV; Xaa-Pro-디펩티딜-아미노펩티다아제; Gly-Pro-나프틸아미다아제; 포스트프로린 디펩티딜 아미노펩티다아제 IV; 림프구 항원 CD26; 당단백질 GP110; 디펩티딜 펩티다아제 IV; 글리코프롤린 아미노펩티다아제; 글리코프롤린 아미노펩티다아제; X-프로릴 디펩티딜 아미노펩티다아제; pep X; 백혈구 항원 CD26; 글리실프로릴 디펩티딜아미노펩티다아제; 디펩티딜-펩티드 하이드롤라아제; 글리실프로릴 아미노펩티다아제; 디펩티딜-아미노펩티다아제 IV; DPP IV/CD26; 아미노 아실-프로릴 디펩티딜 아미노펩티다아제; T 세포 트리거 분자 Tp103; X-PDAP를 비롯하여 매우 다양한 이름으로 문헌에 기재되어 있는 타입 II 막단백질이다. 디펩티딜 펩티다아제 IV는 본 명세서에서 "DPP-IV"로 기재한다.

[0003] [0003] DPP-IV는 폴리펩티드 및 단백질의 아미노 말단 (N-말단)에서 Xaa-Pro 디펩티드를 제거하는 분류되지 않은 세린 아미노디펩티다아제이다. DPP-IV 의존성 타입 X-Gly 또는 X-Ser의 디펩티드의 느린 방출도 일부 천연 발생 펩티드에 대하여 보고 되어 있다.

[0004] [0004] DPP-IV는 다양한 조직 (소장, 간, 폐, 신장 및 태반)의 상피 및 내피에서 구조적으로 발현되며, 체액에서도 발견된다. DPP-IV는 순환 T-림프구에서도 발현되며, 세포 표면 항원인 CD-26과 동일어인 것으로 밝혀져 있다.

[0005] [0005] DPP-IV는 생체내에서 특정 내인성 펩티드 (GLP-1 (7-36), 글루카곤)를 대사성 절단하는 것을 담당하며, 시험관내에서 각종 다른 펩티드 (GHRH, NPY, GLP-2, VIP)에 대한 단백질 분해성 활성이 증명되어 있다.

[0006] [0006] GLP-1 (7-36)은 소장의 프로글루카곤의 해독후 가공에 의하여 유래되는 29개 아미노산 펩티드이다. GLP-1 (7-36)은 인슐린 분비 자극, 글루카곤 분비 억제, 포만감 촉진 및 위 배출 (gastric emptying) 시간 늦춤을 비롯한 생체내 활성을 보인다. 생리학적 특성에 근거하면, GLP-1 (7-36)의 활성은 제2형 당뇨병 및 잠재적 비만의 예방 및 치료에 유용한 것으로 생각된다. 예컨대, 당뇨병 환자에 GLP-1 (7-36) (연속적 주사)을 외부에서 투여하는 것은 이 환자 집단에서 유용한 것으로 밝혀졌다. 유감스럽게도 GLP-1 (7-36)은 생체내에서 신속히 분해되어 생체내 반감기가 짧은 것으로 나타났다 ( $t_{1/2}$ =1.5 분).

[0007] [0007] 유전자 조작된 DPP-IV 녹아웃 마우스 및 선택적 DPP-IV 억제제를 사용한 생체내/시험관내 연구 결과, DPP-IV는 생체내에서 GLP-1 (7-36)의 1차 분해 효소인 것으로 나타났다. GLP-1 (7-36)은 DPP-IV에 의하여 GLP-1 (9-36)으로 효율적으로 분해되며, 이는 GLP-1 (7-36)에 대한 생리학적 안타고니스트로서 작용하는 것으로 추측된다. 그러므로, 생체내에서 DPP-IV를 억제하는 것은 GLP-1 (7-36)의 생체내 수준을 증가시키고, 이의 안타고니스트인 GLP-1 (9-36)의 형성을 억제시키는 데 유용한 것으로 여겨진다. 그러므로, DPP-IV 억제제는 DPP-IV에 의하여 매개되는 증상, 특히 당뇨병 및 더욱 구체적으로는 제2형 당뇨병, 당뇨병성 고지질증, 내당능 장애 (IGT), 공복 혈당 장애 (IFG), 신진대사성 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만의 예방, 진행의 지연 및/또는 치료를 위한 유용한 제제로서 생각된다.

[0008] [0008] 몇 가지 화합물이 DPP-IV를 억제하는 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고, 새로운 DPP-IV 억제제와, 질병의 치료를 위하여 이러한 억제제를 투여하는 방법에 대한 요구는 여전히 존재한다.

[0009] **발명의 요약**

- [0010] [0009] 환자에게 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 화합물 I 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 화합물 I 50 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 100 mg/1주 내지 400 mg/1주로 된 1주일 투여량을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 한 가지 변형 실시 상태에서, 화합물 I 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg 또는 500mg으로 된 1주일 투여량을 투여하며, 임의로는 화합물 I 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg 또는 400 mg으로 된 1주일 투여량을 투여한다.
- [0011] [0010] 화합물 I 250 mg 초과, 임의로는 화합물 I 275 mg 초과, 임의로는 화합물 I 300 mg 초과, 임의로는 화합물 I 350 mg 초과, 임의로는 화합물 I 400 mg을 초과하는 양으로 된 1주일 투여량을 환자에게 투여하는 방법도 제공된다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 500 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 400 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 350 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 500 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 400 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 또는 500 mg으로 된 1주일 투여량이 환자에게 투여된다.
- [0012] [0011] 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 투여는 1주에 1회 수행되고, 임의로는 단일 투여량으로서 1주에 1회 수행될 수 있다. 임의로는 투여는 최소한 1개월의 기간 동안 임의로는 2개월 이상의 기간 동안, 임의로는 3개월 이상의 기간 동안 1주에 1회 수행된다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 투여는 아침에 수행되며, 임의로는 아침 공복 상태에서 수행된다.
- [0013] [0012] 투여는 다양한 투여 방법에 의하여 수행될 수 있는데, 이러한 투여 방법은 경구, 비경구, 복강, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 볼, 코, 리포솜, 흡입법, 질, 눈, 국소 전달, 피하, 지방내, 관절내, 복강내 및 경막내 경로로 이루어지는 군으로부터 선택되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 한 가지 구체적인 변형 실시 상태에 있어서, 투여는 구강 경로를 통하여 수행된다.
- [0014] [0013] 화합물 I을 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴과 함께 투여하기 위한 방법도 제공된다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 복합 치료법은 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 50 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 100 mg/1주 내지 400 mg/1주로 된 1주일 투여량으로 수행된다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400mg 또는 500 mg으로 된 1주일 투여량은 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨병 화합물과 함께 환자에게 투여된다.
- [0015] [0014] 다른 한가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 복합 치료법은 화합물 I 250 mg 초과, 임의로는 화합물 I 275 mg 초과, 임의로는 화합물 I 300 mg 초과, 임의로는 화합물 I 350 mg 초과, 임의로는 화합물 I 400 mg을 초과하는 양으로 된 1주일 투여량을 환자에게 투여하여 수행된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 500 mg 이하이다. 다른 한가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 400 mg 이하이다. 다른 한가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 350 mg 이하이다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 500 mg 이하이다. 다른 한가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 400 mg 이하이다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 또는 500 mg으로 된 1주일 투여량은 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨병 화합물과 함께 환자에게 투여된다.
- [0016] [0015] 상기 각 실시 상태와 이의 변형 실시 상태에 관하여, 화합물 I은 자유 염기 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 투여될 수 있다. 특정 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I은 화합물 I의 HCl, 메탄술포네이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 톨루엔술포네이트, R-(-)만델레이트 또는 벤젠술포네이트 염 형태로 투여될 수 있다.
- [0017] [0016] 약학 조성물도 제공된다. 한 가지 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 단일 투여량 형태로 제형되어 제공되는데, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 50 mg/1주 내지 400

mg/1주, 임의로는 100 mg/1주 내지 400 mg/1주를 포함한다. 특정 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg 또는 500 mg을 포함한다.

[0018] [0017] 다른 한 가지 실시 상태에 있어서, 단일 투여량 형태로 제형된 약학 조성물이 제공되는데, 여기에서 단일 투여량 형태는 화합물 I을 250 mg 초과, 임의로는 275 mg 초과, 임의로는 300 mg 초과, 임의로는 350 mg 초과, 임의로는 400 mg을 초과하는 양으로 포함한다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 500 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 400 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 350 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과 500 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과 400 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 또는 500 mg을 포함한다.

[0019] [0018] 다른 한 가지 실시 상태에 있어서, 화합물 I과, 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물을 단일 투여량 형태로 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 다른 한 가지 실시 상태에 있어서, 화합물 I은 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 50 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 100 mg/1주 내지 400 mg/1주의 투여량으로 단일 투여량 형태 중에 존재한다. 특정 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I을 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg 또는 500 mg 포함한다.

[0020] [0019] 다른 한가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I은 단일 투여량 형태 중에 화합물 I 250 mg 초과, 임의로는 화합물 I 275 mg 초과, 임의로는 화합물 I 300 mg 초과, 임의로는 화합물 I 350 mg 초과, 임의로는 화합물 I 400 mg을 초과하는 양의 투여량으로 존재한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 500 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 400 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 350 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과 500 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과 400 mg 이하를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 또는 500 mg을 포함한다.

[0021] [0020] 약학 조성물과 관련한 상기 각 실시 상태와 이의 변형 실시 상태에 관하여, 화합물 I은 자유 염기 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 투여될 수 있다. 특정 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I은 화합물 I의 HCl, 메탄술포네이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 톨루엔술포네이트, R-(-)만델레이트 또는 벤젠술포네이트 염 형태로 존재할 수 있다.

[0022] [0021] 약학 조성물과 관련한 상기 각 실시 상태와 이의 변형 실시 상태에 관하여, 약학 조성물은 경구 투여를 위해 적합하게 변형된 단일 투여량 형태일 수 있고, 임의로는 경구 투여를 위해 변형된 고체 제형 형태일 수 있으며, 임의로는 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐 형태일 수 있다. 더욱이, 약학 조성물과 관련한 상기 각 실시 상태와 이의 변형 실시 상태에 관하여, 약학 조성물은 임의로는 비경구 (피하, 정맥내, 진피 또는 근육내) 투여를 위해 적합하게 변형시킨 단일 투여량 형태일 수 있고, 임의로는 비경구 투여를 위해 적합하게 변형시킨 용액 형태일 수 있으며, 임의로는 비경구 투여를 위해 적합하게 변형시킨 현탁액 형태일 수 있다. 약학 제형물은 경구 투여를 위해 적합하게 변형시킨 연장 방출 제형 형태일 수도 있다.

[0023] [0022] 약학 조성물과 관련한 상기 각 실시 상태와 이의 변형 실시 상태에 관하여, 약학 조성물은 당뇨병, 더 구체적으로는 제2형 당뇨병, 당뇨병성 고지질증, 내당능 장애 (IGT), 공복 혈당 장애 (IFG), 신진대사성 산증, 케톤증, 식욕조절, 비만과, 당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증 및 신장 질환을 비롯한 당뇨병과 관련된 합병증과, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤증, 저HDL증 및 식후 고지질증을 비롯한 고지질증과, 아테롬성 동맥 경화증, 고혈압, 심근경색증, 협심증, 뇌경색, 뇌졸중 및 대사 증후군 등의 DPP-IV에 의하여 매개되는 증상을 예방 또는 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0024] [0023] 화합물 I과, 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물의 혼합물은 다음과 같은 우수한 효과를 제공한다. 1) 화합물 I 및/또는 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물의 치료 효과의 향상, 2) 화합물 I 및/또는 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물의 부작용 감소 및 3) 화합물 I 및/또는 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물의 투여량 감소. 그러므로, 본 발명은 화합물 I과 함께, 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물을 병행 투여하는 방법과, 화합물 I과 함께, 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레

틴 화합물을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 특정 항당뇨병 화합물 및 인크레틴 화합물에 대한 여러 가지 다양한 투여량도 본 명세서에 제공된다는 점이 주목된다. 본 명세서에 기재된 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물에 대한 투여량 범위와 함께, 화합물 I에 대한 기재된 범위를 포함하는 약물 혼합물도 본 발명의 범위에 포함시키고자 한다.

- [0025] [0024] 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물을 포함하는 방법 및 약학 조성물에 관한 상기 실시 상태들과 이의 변형 실시 상태들 각각에 관하여, 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물은 각종 기지의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물로부터 선택될 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물은 인슐린 신호 경로 모듈레이터, 조절 기능이 상실된 간 포도당 신생 과정에 영향을 주는 화합물, 인슐린 민감성 인핸서 및 인슐린 분비 인핸서로 이루어지는 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0026] [0025] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물은 단백질 티로신 포스파타아제 억제제, 글루타민-프럭토스-6-포스페이트 아미도트랜스퍼라아제 억제제, 글루코스-6-포스파타아제 억제제, 프럭토스-1,6-비스포스파타아제 억제제, 글리코젠 포스포릴라아제 억제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 포스포에놀피루베이트 카복시키나아제 억제제, 피루베이트 데하이드로게나아제 키나아제 억제제, 알파-글루코시다아제 억제제, 위 배출 억제제, 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 아고니스트, GLP-2 수용체 아고니스트, UCP 모듈레이터, RXR 모듈레이터, GSK-3 억제제, PPAR 모듈레이터, 메트포민, 인슐린,  $\alpha_2$ -아드레날린 작용성 안타고니스트, 데아세틸라아제 (예컨대, 레저바트룰, 시르투인 아고니스트, 폴리페놀) 및 나트륨 의존성 글루코스 수송 (SGLT2) 억제제로 이루어지는 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0027] [0026] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물은 GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 아고니스트, Beta-3 AR 아고니스트, UCP 모듈레이터, 항당뇨병성 티아졸리딘디온, 비(non)-글리타존 타입 PPAR 감마 아고니스트, 듀얼 PPAR 감마/PPAR 알파 아고니스트, 항당뇨병성 바나듐 함유 화합물 및 비구아나이드로 이루어지는 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0028] [0027] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 또는 인크레틴 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-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)페닐메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로-페닐)-2-프로필닐]-5-페닐술포닐티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)-2-프로필닐]-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)벤즈아미드와, 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어지는 군으로부터 임의로 선택된 티아졸리딘디온일 수 있다.
- [0029] [0028] 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물로는 메트포민이 있다. 한 가지 구체적인 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 메트포민은 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 이의 염을 포함한다. 다른 한 가지 구체적인 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 메트포민은 메트포민 HCl 염을 포함한다. 다른 한 가지 구체적인 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 메트포민은 125 내지 2550 mg 범위의 1일 투여량으로 투여된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 메트포민은 250 내지 2550 mg 범위의 1일 투여량으로 투여된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 메트포민은 즉시 방출형 또는 연장 방출형 제형으로 투여된다.
- [0030] [0029] 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물로는 1종 이상의 술포닐 우레아 유도체가 있다.
- [0031] [0030] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 글리소제피드 (glisoxepid), 글리부리드 (glyburide), 글리베클라미드 (glibenclamide), 아세토헥사미드 (acetohexamide), 클로로프로파미드

(chloropropamide), 글리보르누리드 (glibornuride), 톨부타미드 (tolbutamide), 톨라자미드 (tolazamide), 글리피지드 (glipizide), 카르부타미드 (carbutamide), 글리퀴돈 (gliquidone), 글리헥사미드 (glyhexamide), 펜부타미드 (phenbutamide), 톨사이클라미드 (tolcyclamide), 글리메피리드 (glimepiride) 및 글리클라지드 (gliclazide), 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어지는 군으로부터 임의로 선택될 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께 투여되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물로는 글리메피리드가 있다.

- [0032] [0031] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 인크레틴 호르몬 또는 이의 유사체, 베타 세포 이미다졸린 수용체 안타고니스트 및 단기간 작용성 인슐린 분비 촉진제로 이루어지는 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- [0033] [0032] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물로는 인슐린이 있다.
- [0034] [0033] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 예컨대 엑스텐다티드 (extendatide)를 비롯하여, 1종 이상의 GLP-1 아고니스트일 수 있다.
- [0035] [0034] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 예컨대 인간 재조합 GLP-2를 비롯하여, 1종 이상의 GLP-2 아고니스트일 수 있다.
- [0036] [0035] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 1종 이상의 항당뇨병성 D-페닐알라닌 유도체일 수 있다.
- [0037] [0036] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 레파글리니드 (repaglinide), 미티글리니드 (mitiglinide) 및 나테글리니드 (nateglinide) 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어지는 군으로부터 임의로 선택될 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께 투여되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물로는 미티글리니드 칼슘염 수화물이 있다.
- [0038] [0037] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 1종 이상의 알파-글루코시다아제 억제제일 수 있다.
- [0039] [0038] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 아카르보스 (acarbose), 보글리보스 (voglibose) 및 미글리톨 (miglitol) 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어지는 군으로부터 임의로 선택될 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께 투여되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물로는 보글리보스가 있다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 보글리보스는 0.1 내지 1 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0040] [0039] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 로시글리타존 (rosiglitazone)과 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 로시글리타존은 로시글리타존 말리에이트 염을 포함한다.
- [0041] [0040] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 테사글리타자르 (tesaglitazar), 무라글리타자르 (muraglitazar) 또는 나베글리타자르 (naveglitazar) 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0042] [0041] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 임의로 피오글리타존 (pioglitazone) 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 피오글리타존은 피오글리타존 HCl 염을 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 피오글리타존은 7.5 내지 60 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 피오글리타존은 15 내지 45 mg의 1일 투여량으로 투여된다.
- [0043] [0042] 화합물 I과 함께 사용되는 1종 이상의 항당뇨병 화합물은 임의로 메트포민 및 피오글리타존을 포함할 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 피오글리타존은 1종 이상의 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 피오글리타존은 피오글리타존 HCl 염을 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 피오글리타존은 7.5 내지 60 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 피오글리타존은 15 내지 45 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 상기 변형 실시 상태의 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 메트포민은 1종 이상의 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 한 가지 구체적인 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 메트포민은 메트포민 HCl 염을 포함한다. 다른 한 가지 구체적인 변형 실시 상태에 있어서, 이 혼합물 중의 메트포민은 125 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서,

이 혼합물 중의 메트포민은 250 내지 2550 mg의 1일 투여량으로 투여된다.

- [0044] [0043] 화합물 I 및 화합물 I을 포함하는 약학 조성물은 광범위한 질병을 치료하는 데에 사용될 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I을 투여하는 것 또는 화합물 I을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것은, 환자의 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병 질병 상태를 치료하기 위하여 수행된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I을 투여하는 것 또는 화합물 I을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것은 당뇨 이전 (pre-diabetic) 환자를 치료하기 위하여 수행된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I을 투여하는 것 또는 화합물 I을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것은 염증성 장 질환, 크론병, 화학 치료 유발성 장염, 구강 점막염 또는 쇼트트 바웰 증후군 (shortened bowel syndrome)을 치료하기 위하여 수행된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I을 투여하는 것 또는 화합물 I을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것은 골수 이식 후 이식 효율을 증가시키기 위하여 수행된다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I을 투여하는 것 또는 화합물 I을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것은 당뇨병, 더욱 구체적으로는 제2형 당뇨병, 당뇨병성 고지질증, 내당능 장애 (IGT), 공복 혈당 장애 (IFG), 신진대사성 산증, 케톤증, 식욕 조절, 비만과, 당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증 및 신장 질병을 비롯한 당뇨병과 관련된 합병증과, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤증, 저HDL증 및 식후 고지질증을 비롯한 고지질증과, 아테롬성 동맥 경화증, 고혈압, 심근경색증, 협심증, 뇌경색, 뇌졸중 및 대사 증후군 등의 DPP-IV에 의하여 매개되는 증상을 앓고 있는 환자를 치료하기 위하여 수행된다.
- [0045] [0044] 더욱이, 화합물 I 및 화합물 I을 포함하는 약학 조성물은 당뇨병, 더욱 구체적으로는 제2형 당뇨병, 당뇨병성 고지질증, 내당능 장애 (IGT), 공복 혈당 장애 (IFG), 신진대사성 산증, 케톤증, 식욕 조절, 비만과, 당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 망막증 및 신장 질병을 비롯한 당뇨병과 관련된 합병증과, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤증, 저HDL증 및 식후 고지질증을 비롯한 고지질증과, 아테롬성 동맥 경화증, 고혈압, 심근경색증, 협심증, 뇌경색, 뇌졸중 및 대사 증후군 등의 DPP-IV에 의하여 매개되는 증상을 예방 또는 치료하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0046] [0045] 본 발명에 따른 약학 조성물의 수회분 투여량을 포함하는 키트도 제공된다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 키트는 투여될 약학 조성물의 해당 질병명, 약학 조성물에 대한 저장 정보, 투여량 정보 및 약학 조성물을 어떻게 투여해야 하는 지에 관한 설명서로 이루어지는 군으로부터 선택되는 정보 1가지 이상을 포함하는 설명서를 더 포함한다.
- [0047] [0046] 본 발명에 따른 약학 조성물의 수회분 투여량을 포함하는 제조품도 제공된다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 상기 제조품은 투여될 화합물의 해당 질병명, 저장 정보, 투여량 정보 및/또는 조성물을 어떻게 투여하는지에 관한 설명서로 이루어지는 군 중 1가지 이상을 나타내는 라벨 및/또는 약학 조성물의 수회 투여분을 담기 위한 용기 등의 포장재를 더 포함한다.
- [0048] [0047] 따라서, 본 발명은
- [0049] [1] 250 mg을 초과하는 양의 화합물 I의 1주일 투여량을 1주에 1회 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0050] [2] 상기 [1]에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 275 mg을 초과하는 것인 방법.
- [0051] [3] 상기 [1]에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 300 mg을 초과하는 것인 방법.
- [0052] [4] 상기 [1]에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 350 mg을 초과하는 것인 방법.
- [0053] [5] 상기 [1]에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 400 mg을 초과하는 것인 방법.
- [0054] [6] 상기 [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 500 mg 이하인 것인 방법.
- [0055] [7] 상기 [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 400 mg 이하인 것인 방법.

- [0056] [8] 상기 [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 350 mg 이하인 것인 방법.
- [0057] [9] 상기 [1]에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 500 mg 이하인 것인 방법.
- [0058] [10] 상기 [1]에 기재된 방법에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 400 mg 이하인 것인 방법.
- [0059] [11] 상기 [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 기재된 방법에 있어서, 상기 화합물 I은 자유 염기 형태로 투여되는 것인 방법.
- [0060] [12] 상기 [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 기재된 방법에 있어서, 상기 화합물 I은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여되는 것인 방법.
- [0061] [13] 상기 [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 기재된 방법에 있어서, 상기 화합물 I은 숙신산 염으로서 투여되는 것인 방법.
- [0062] [14] 화합물 I을 250 mg을 초과하는 양으로 포함하는 단일 투여량 형태로 조제된 약학 조성물.
- [0063] [15] 상기 [14]에 기재된 약학 조성물에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I을 275 mg을 초과하는 양으로 포함하는 것인 약학 조성물.
- [0064] [16] 상기 [14]에 기재된 약학 조성물에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I을 300 mg을 초과하는 양으로 포함하는 것인 약학 조성물.
- [0065] [17] 상기 [14]에 기재된 약학 조성물에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I을 350 mg을 초과하는 양으로 포함하는 것인 약학 조성물.
- [0066] [18] 상기 [14]에 기재된 약학 조성물에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 500 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [0067] [19] 상기 [14]에 기재된 약학 조성물에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 400 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [0068] [20] 상기 [14]에 기재된 약학 조성물에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 350 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [0069] [21] 상기 [14]에 기재된 약학 조성물에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 250 mg 초과 500 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [0070] [22] 상기 [14]에 기재된 약학 조성물에 있어서, 상기 단일 투여량 형태는 화합물 I 250 mg 초과 400 mg 이하를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [0071] [23] 상기 [14] 내지 [22] 중 어느 하나에 기재된 약학 조성물에 있어서, 화합물 I은 상기 약학 조성물 중에 자유 염기로서 존재하는 것인 약학 조성물.
- [0072] [24] 상기 [14] 내지 [22] 중 어느 하나에 기재된 약학 조성물에 있어서, 화합물 I은 상기 약학 조성물 중에 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 존재하는 것인 약학 조성물.
- [0073] [25] 상기 [14] 내지 [22] 중 어느 하나에 기재된 약학 조성물에 있어서, 화합물 I은 상기 약학 조성물 중에 숙신산 염의 형태로 존재하는 것인 약학 조성물.
- [0074] [26] 상기 [14] 내지 [25] 중 어느 하나에 기재된 약학 조성물의 제조에 있어서의 화합물 I의 용도.
- [0075] [27] 화합물 I 250 mg을 초과하는 양의 1주일 투여량을 1주에 1회 환자에게 투여하는 것을 포함하는 당뇨병의 치료 방법.
- [0076] [28] 화합물 I 250 mg을 초과하는 양의 1주일 투여량을 1주에 1회 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.
- [0077] [29] 화합물 I 250 mg을 초과하는 양의 1주일 투여량을 환자에게 1주에 1회 투여하는 것을 포함하는 자가 면역 질환의 치료 방법.

[0078] [30] 화합물 I 250 mg을 초과하는 양의 1주일 투여량을 환자에게 1주에 1회 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법

[0079] 에 관한 것이다.

[0080] [0048] 상기 실시 상태들은 이 방법들이 환자에게 기타 약학적으로 활성인 물질을 투여하는 것을 비롯하여 특정된 것과는 다른 활성을 포함할 수도 있다는 측면에서 열린 의미로 해석될 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 마찬가지로, 별도로 지적하지 않는 한, 약학 조성물, 키트 및 제조품은 기타 약학적으로 활성인 물질을 포함하는 다른 재료를 더 포함할 수도 있다.

### 발명의 상세한 설명

[0083] 정의

[0084] [0051] 별도로 언급하지 않는 한, 본 명세서 및 청구의 범위에 사용된 다음 용어는 본 출원에서 아래에 설명하는 바와 같은 의미로 사용하려고 한 것이다.

[0085] [0052] "질병"이란 동물 또는 이의 일부의 건강하지 않은 상태를 말하는 것이고, 이러한 동물에 적용되는 의학 적 또는 수의학적 치료에 의하여 유발될 수 있는, 또는 상기 치료들에 수반되는 건강하지 않은 상태, 즉 이러한 치료의 "부작용"을 말하는 것이다.

[0086] [0053] "약학적으로 허용 가능한"이라는 용어는 일반적으로 안전하고 독성이 없으며, 생물학적인 것도 아니고, 또한 바람직하지 않지 않은 약학 조성물을 제조하는 데 유용한 것을 가리키며, 수의학적으로 사용하기에 적합한 뿐만 아니라, 인간에게 약제로 사용하기에도 적합한 것을 말한다.

[0087] [0054] "약학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어는 전술한 바와 같은 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 소망하는 약학적 활성을 가지는 염을 말한다. 이러한 염으로는 염산, 수소화브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기염으로 형성된 산첨가염과, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 헵탄산, 사이클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레인산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, *o*-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 시남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-하이드록시 에탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트레메틸아세트산, tert- 부틸 아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, my콘산 등의 유기산으로 형성된 산첨가염이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0088] [0055] 약학적으로 허용 가능한 염에는 산성 프로톤이 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우 형성될 수 있는 염기 첨가염이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 허용 가능한 무기 염기에는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화알루미늄 및 수산화칼슘이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 허용 가능한 유기 염기에는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, *N*-메틸글루카민 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0089] [0056] "개체" 및 "환자"라는 용어에는 인간, 인간이 아닌 동물 (예컨대, 개, 고양이, 토끼, 고양이, 말, 양, 염소, 돼지, 사슴 등)과, 포유류가 아닌 동물 (예컨대, 조류 등)이 포함된다.

[0090] [0057] "치료적으로 유효한 양"이라는 용어에는 질병을 치료하기 위하여 동물에게 투여하였을 때, 질병에 대한 충분한 치료 효과를 가지는 화합물의 양을 말한다.

[0091] [0058] "치료" 또는 "치료하다"라는 용어는 화합물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 말하고 다음을 포함한다.

[0092] (1) 질병에 이미 노출되었을 수 있으나 질병의 병리학 또는 징후를 경험하거나 나타내지는 않은 동물에서 질병이 발생하는 것을 예방하는 것.

[0093] (2) 질병의 병리학 또는 징후를 경험하거나 나타낸 동물에서 질병을 억제하는 것 (즉, 병리학 및/또는 징후가 더 발생하는 것을 방지), 또는

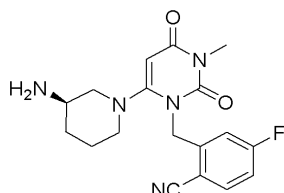
[0094] (3) 질병의 병리학 또는 징후를 경험하거나 나타내는 동물에서 질병을 완화시키는 것 (즉, 병리학 및/또는 징후를 되돌리는 것).

[0095] **발명의 상세한 설명**

[0096] 1. 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 및 이의 조성물

[0097] [0059] 본 발명은 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 (본 발명에서 "화합물 I"으로 명명)의 투여에 관한 것이고, 이 화합물의 구조는 아래와 같다.

**화학식 I**



[0098]

[0099] [0060] 실시예 1은 화합물 I의 합성 방법의 일례를 설명하고 있다. 화합물 I을 합성하는 다른 방법도 이 기술 분야의 숙련자들이 알고 있기 때문에 사용될 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다. 아래에 자세히 설명하는 바와 같이, 화합물 I은 장기간 작용성 DPP-IV 억제 효과가 있다.

[0100] [0061] 화합물 I은 이의 자유 형태로 투여될 수 있고, 염, 수화물, 생체내에서 화합물 I의 자유 염기 형태로 전환될 수 있는 프로드럭 형태로 투여될 수 있다. 예컨대, 이 기술 분야에 알려져 있는 절차에 따라서 각종 유기 및 무기 염 및 산으로부터 유래된 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 화합물 I을 투여하는 것도 본 발명의 범위에 속한다. 본 명세서에 사용된 화합물 I이라 함은, 별도로 지적하지 않은 한, 화합물 I의 염, 수화물 및 프로드럭도 포함하려고 하는 것이다.

[0101] [0062] 화합물 I의 약학적으로 허용 가능한 염은 종기로는 화합물 I의 자유 염기 형태와 비교하였을 때 화합물 I에 개선된 약동학적 특성을 부여한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 종전에 가지고 있지 않았던 화합물 I에 대한 바람직한 약동학적 특성을 부여할 수도 있고, 체내 치료 효과 측면에서 화합물의 약력학에 대하여 긍정적 영향을 미칠 수 있다.

[0102] [0063] 구체적인 화합물 I의 염, 수화물 및 프로드럭의 예로는 무기산 또는 유기산에 의하여 형성된 염, 예컨대, 염화수소산염, 브롬화수소산염 및 요오드화수소산염 등의 할로겐화수소산염과, 기타 미네랄산 및 황산염, 질산염, 인산염 등의 및 이들의 해당 염과, 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트 등의 알킬 및 모노아릴술포네이트와, 기타 유기산 및 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르트레이트, 말레이에트, 숙시네이트, 시트레이트, 살리실레이트 및 아스코르베이트 등의 이들의 해당하는 염이 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 기타의 산점가 염으로는, 아디페이트, 알지네이트, 아르지네이트, 아스파테이트, 비스페이트, 비스피트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디하이드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술포에이트, 푸마레이트, 갈락테레이트 (점액산 유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타오에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미술포에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 염화수소산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시에탄술포네이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 이소-부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노하이드로겐포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올리에이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐 프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트 및 프탈레이트 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0103] [0064] 구체적인 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I은 화합물 I의 HCl, 메탄술포네이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 톨루엔술포네이트, R(-)-만델레이트 또는 벤젠술포네이트 염 형태로 투여된다. 실시예 1은 TFA, HCl, 벤조산, p-톨루엔술포산, 숙신산, R(-)-만델산 및 벤젠술포산의 염을 비롯한 화합물 I의 각종 염 형태를 제조하는 것을 설명하고 있다.

[0104] 2. **화합물 I의 투여 및 용도**

- [0105] [0065] 본 발명은 일반적으로 화합물 I을 환자에게 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 화합물 I 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 화합물 I 50 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 100 mg/1주 내지 400 mg/1주의 1주일 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 사용될 수 있는 구체적인 투여량으로는 1주에 화합물 I 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg 및 500 mg이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 별도로 구체적으로 특정하지 않은 한, 화합물 I은 이의 자유 염기 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 본 명세서에 기재된 투여량 및 투여 범위는 항상 화합물 I의 자유 염기 형태의 분자량을 기준으로 한다.
- [0106] [0066] 본 발명은 또한 화합물 I을 환자에게 화합물 I 250 mg 초과, 임의로는 화합물 I 275 mg 초과, 임의로는 화합물 I 300 mg 초과, 임의로는 화합물 I 350 mg 초과, 임의로는 화합물 I 400 mg을 초과하는 양의 1주일 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 500 mg 이하이다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 400 mg 이하이다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 350 mg 이하이다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 500 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 400 mg 이하이다. 다른 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 또는 500 mg으로 된 1주일 투여량이 환자에게 투여된다. 별도로 특정하지 않은 한, 화합물 I은 이의 자유 염기 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 본 발명에 기재된 투여량 및 투여 범위는 화합물 I의 자유 염기 형태의 분자량을 기준으로 한다.
- [0107] [0067] 화합물 I은 여하한 투여 경로로도 투여될 수 있다. 그러나, 구체적인 실시 상태에 있어서, 본 발명의 방법은 화합물 I을 경구로 투여함으로써 실시한다. 이러한 투여 경로는 환자가 스스로 용이하게 투여할 수 있는 점에서 장점이 있다.
- [0108] [0068] 화합물 I은 1주에 1회 이상 투여될 수 있다. 그러나, 본 발명의 장점은, 화합물 I을 1주에 1회 본 명세서에 특정된 투여량으로 효과적으로 투여할 수 있다는 것이고, 또한 1주에 1회 단일 투여량 형태로 투여할 수 있다는 것이다. 1주에 1회 본 명세서에 기재된 투여량으로 화합물 I을 경구로 투여될 수 있음으로써, 화합물 I을 환자 스스로 투여하기에 용이하고, 그에 따라 DPP-IV 활성을 생체내에서 억제하는 것이 필요한 환자에 있어서의 활용도를 더 개선시킬 수 있게 되는 것이다.
- [0109] [0069] 유리하게도, 화합물 I은 장기간의 연속적 용도에 적합하며, 연장된 기간 동안에 환자에게 투여될 수 있다. 따라서, 이 방법은 화합물 I이 환자에게 1개월 이상의 기간, 임의로는 2개월 이상의 기간, 임의로는 3개월 이상의 기간, 필요한 경우, 환자의 질병 치료 기간 동안에 매주마다 (임의로는 1주에 1회) 투여됨으로써 수행될 수 있다.
- [0110] [0070] 유리하게도, 화합물 I은 주간 동안 어느때라도 투여될 수 있다. 임의로는, 화합물 I은 1주에 1회 아침 공복 상태에 투여된다. 화합물 I은 혈당치가 100 mg/dl에 이르거나 그 이상인 경우 인슐린 분비를 자극하므로, 식후에 글루코스 수치가 올라가기 전에 화합물 I이 순환되는 것이 유리할 수 있다.
- [0111] [0071] 화합물 I은 생체내 DPP-IV 활성의 감소를 유발하는 치료를 받으면 유리한 임의의 환자에게 투여될 수 있다. 아래에도 자세히 설명하는 바와 같이, 도 1 및 도 2는 화합물 I 단일 경구 투여 후에 인간 혈장 DPP-IV 활성에 대하여 화합물 I 투여가 미치는 효과를 관찰할 것을 설명하고 있다. 도 1에서 보이는 데이터로부터 보이는 바와 같이, 화합물 I을 본 명세서에 기재된 투여량으로 투여함으로써, 화합물 I은 혈장 DPP-IV 활성을 감소시키는 것이 바람직한 질병 상태에 대하여 효과적으로 사용될 수 있다. 제시된 데이터를 보면, 환자에게 적어도 화합물 I 12.5 mg이 투여되었을 때, 환자의 혈장 DPP-IV 활성은 투여 후 적어도 168시간의 기간 동안 기준선에 비하여 10% 이상 감소될 수 있으며, 환자에게 화합물 I 적어도 50 mg이 투여되었을 때, 환자의 혈장 DPP-IV 활성은 투여 후 적어도 168시간의 기간 동안 기준선에 비하여 35% 이상 감소될 수 있으며, 화합물 I 200 내지 400 mg이 환자에게 투여되었을 때 환자의 혈장 DPP-IV 활성은 투여 후 적어도 168 시간의 기간 동안 기준선에 비하여 70% 이상 감소될 수 있는 것으로 생각된다.
- [0112] [0072] 화합물 I을 투여하기 위한 구체적인 용례로는, 당뇨병, 더 구체적으로는 제2형 당뇨병, 당뇨병성 고지질증, 내당능 장애 (IGT), 공복 혈당 장애 (IFG), 신진대사성 산증, 케톤증, 식욕 조절, 비만과, 당뇨병성 신경장애, 당뇨병성 망막증, 염증성 장 질환, 크론병, 화학치료 유발성 장염, 구강 점막염, 쇼트드 바렐 증후군 및 신장 질병을 비롯한 당뇨병 관련 합병증 등의 DPP-IV에 의하여 매개되는 증상의 예방, 진행의 지연 및/또는 치

료가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. DPP-IV에 의하여 매개되는 증상에는 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저HDL혈증 및 식후 고지질혈증을 비롯한 고지질혈증과, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 심근경색증, 협심증, 뇌경색, 뇌졸중 및 대사 증후군 등이 더 있다.

[0113] [0073] 적어도 30일간 최소 치료를 한 후 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자에게 화합물 I을 투여하는 것은 1종 이상의 심혈관계 수치를 개선시킬 것으로 사료된다. 적어도 30일간 최소 치료를 한 후 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자에게 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물과 함께 화합물 I을 투여하는 것은 1종 이상의 심혈관계 수치를 개선시킬 것으로 사료된다. 개선될 수 있는 심혈관계 수치로는 평균 수축기 혈압 감소, HDL 콜레스테롤 증가, LDL/HDL 비율의 개선 및 중성 지방 감소가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0114] [0074] 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물과 함께, 화합물 I을 적어도 30일간의 최소 치료 후에 위장 염증 질환 (염증성 장질환, 크론병, 화학치료에 의하여 유발된 장염, 구강 점막염 및 쇼트트 바렐 증후군을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다)에 걸린 환자에게 투여하는 것은, 위장관의 점막 내부의 건강을 개선시킬 것으로 사료된다. 위장관 점막 내부의 건강 개선은 아래의 것들로 한정하는 것은 아니지만, 소장 표면적 증가, 염증 감소 및/또는 영양소 흡수량 증가에 의하여 증명될 수 있다.

[0115] [0075] 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 제2형 당뇨병에 걸린 환자에게 투여하는 것은 유리할 것이다. 화합물 I을 투여받은 환자는 말초 인슐린 민감성 조직/장기에서 인슐린 내성이 있는 환자보다는 췌장 섬세포로부터 인슐린 분비가 안될 수 있다.

[0116] [0076] 유리하게도, 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 투여하는 것은 당뇨 이전 환자를 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 당뇨 이전 환자에게 화합물 I을 투여하는 것은 그 환자의 제2형 당뇨병의 발병을 지연시키는 데 기여할 것으로 사료된다. 혈당 증가가 지속되면, 췌장의 섬세포 기능을 망가지게 하고, 인슐린 분비를 손상시킨다. 사이클릭 AMP 수준을 개선하고, 베타 세포에서 칼슘 활동을 개선시킴으로써 세포는 손상된 세포 성분을 복구하는 유전자를 활성화시키고, 글루코스 독성에 덜 취약해진다.

[0117] [0077] 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 투여하면 소망하는 광범위한 생물학적 효과를 생체내에서 보일 것으로 예상된다. 예컨대, 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 투여하는 것은 위약 대조군에 비하여 환자의 혈당 수치를 감소시킨다. 이러한 식후 혈당 수치 감소는 환자의 혈당 수치를 낮추어 유지함으로써 당뇨병 환자에게 도움을 준다.

[0118] [0078] 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 투여하면 환자의 인슐린 수준 또는 인슐린 민감성을 증가시키는 효과를 보일 것으로 예상된다. 인슐린은 포도당을 근육, 지방 세포 및 각종 기관으로 유입시키는 것을 촉진한다. 세포가 포도당을 흡수하는 기작은 인슐린 수용체의 자극을 통한 확산을 촉진한다. C-펩티드 및 인슐린은 프로인슐린 (인슐린의 비활성 전구체)의 활성화 및 절단으로 인하여 발생된 단백질 체이다. C-펩티드 및 인슐린이 생성되면, 췌장의 베타 세포에 저장된다. 인슐린이 혈류에 방출되면, 동일한 양의 C-펩티드도 방출된다. 이는 인슐린 생성의 마커로서 C-펩티드가 유용하도록 만들어 준다. 본 발명에 따라 화합물 I을 투여하는 것은 환자의 C-펩티드 수치를 증가시킬 것으로 예상된다.

[0119] [0079] 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 투여하는 것은, 화합물 I로 연장 치료한 후 위약 대조군에 비하여, 환자의 헤모글로빈 A1c 수치를 0.5% 이상 감소시키는 효과를 가질 것으로 예상된다. 더욱이, 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 투여하는 것은, 화합물 I로 연장 치료한 후 위약 대조군에 비하여, 환자의 헤모글로빈 A1c 수치를 0.2% 이상 감소시키는 효과를 가질 것으로 예상된다. Hb-A1c 값은 적혈구의 수명 동안에 혈액 중에서 포도당 농도에 직접적으로 비례하는 것으로 알려져 있다. 그러므로, Hb-A1c는 그 전 90일 동안, 특히 최초 30일간의 환자의 혈당 수치의 척도가 된다. 따라서, 환자의 헤모글로빈 A1c 수치가 감소된 것이 관찰된 것은, 본 명세서에 기재된 투여량으로 하루에 1회 화합물 I을 투여한 것의 결과로서 환자의 혈당 수치가 지속적으로 감소되었다는 것을 증명하여 준다.

### [0120] 3. 화합물 I을 포함하는 복합 치료

[0121] [0080] 본 발명은 또한 화합물 I과 배합된, 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물 및/또는 인크레틴 화합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 다른 항당뇨병 화합물의 예로는 단백질 티로신 포스파타아제 (PTPase) 억제제 및 글루타민-프럭토스-6-포스페이트 아미도트랜스퍼라아제 (GFAT) 억제제 등의 인슐린 신호 전달 경로 모듈레이터; 글루코스-6-포스파타아제 (G6Pase) 억제제, 프럭토스-1,6-비스포스파타아제 (F-1,6-BPase) 억제제, 글리코젠 포스포릴라아제 (GP) 억제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트 및 포스포에놀피루베이트 카르복시키나아제 (PEPCK) 억제제 등의 조절 불능 간 포도당 신생 과정에 영향을 미치는 화합물; 피루베이트 데하이드로게나아제 키나아제

(PDHK) 억제제; 인슐린 민감성 증강제 (인슐린 민감화제); 인슐린 분비 증강제 (인슐린 분비 촉진제); 알파-글루코시다아제 억제제; 위 배출 억제제; 글루코키나아제 활성화제, GLP-1 수용체 아고니스트, GLP-2 수용체 아고니스트, UCP 모듈레이터, RXR 모듈레이터, GSK-3 억제제, PPAR 모듈레이터, 메트포민, 인슐린; 및  $\alpha_2$ -아드레날린 작용성 안타고니스트이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 화합물 I은 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물과 함께 1회 투여량으로서 동시에, 별개의 투여량으로서 동시에, 또는 순차적으로 (즉, 1회분 투여 전 또는 후에, 다른 1회분 투여) 투여할 수 있다.

- [0122] [0081] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 PTPase 억제제의 예로는 미국 특허 제6,057,316호, 제6,001,867호, 및 PCT 공개 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 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0123] [0082] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 GFAT 억제제의 예로는 문헌 [Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77]에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0124] [0083] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 G6Pase 억제제의 예로는 PCT 공개 WO 00/14090, WO 99/40062 및 WO 98/40385, 유럽 특허 공개 제EP682024호 및 문헌 [Diabetes 1998, 47, 1630-1636]에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0125] [0084] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 F-1,6-BPase 억제제의 예로는 PCT 공개 WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 및 WO 98/39342에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0126] [0085] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 GP 억제제의 예로는 미국 특허 제5,998,463호, PCT 공개 WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 및 WO9639385와, 유럽 특허 공개 EP 978279 및 EP 846464에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0127] [0086] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 글루카곤 수용체 안타고니스트의 예로는 미국 특허 제5,880,139호 및 제5,776,954호, PCT 공개 WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 및 WO 98/04528에 기재된 것들과, 문헌 [Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, 및 J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697]에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. .
- [0128] [0087] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 PEPCCK 억제제의 예로는 미국 특허 제6,030,837호 및 문헌 [Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99]에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0129] [0088] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 PDHK 억제제의 예로는 문헌 [J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746]에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0130] [0089] 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 인슐린 민감성 증강제로는 GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 (RXR) 아고니스트, Beta-3 AR 아고니스트, UCP 모듈레이터, 항당뇨병성 티아졸리딘디온 (글리타존), 비(non)-글리타존 타입 PPAR 감마 아고니스트, 듀얼 PPAR 감마/PPAR 알파 아고니스트, 항당뇨병성 바나듐 함유 화합물 및 메트포민 등의 비구아나이드가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0131] [0090] GSK-3 억제제의 예로는 PCT 공개 WO 00/21927 및 WO 97/41854에 기재된 것이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0132] [0091] RXR 모듈레이터의 예로는 미국 특허 제4,981,784호, 제5,071,773호, 제5,298,429호 및 제5,506,102호와, PCT 공개 WO 89/05355, WO 91/06677, WO 92/05447, WO 93/11235, WO 95/18380, WO 94/23068 및 WO 93/23431에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0133] [0092] Beta-3 AR 아고니스트의 예로는, CL-316,243 (Lederle Laboratories)와, 미국 특허 제5,705,515호 및 PCT 공개 WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, 및 WO 97/37646에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0134] [0093] UCP 모듈레이터의 예로는 UCP-1, UCP-2 및 UCP-3의 아고니스트가 있다. UCP 모듈레이터의 예로는, 문헌 [Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997)]에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0135] [0094] 항당뇨병성 PPAR 모듈레이팅 티아졸리딘디온 (글리타존)의 예로는, (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 (시글리타존), 5-([4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐]메틸)-티아졸리딘-2,4-디온 (DRF2189), 5-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-에톡시]}벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-나프틸술포닐)-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-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 (로시글리타존), 5-([4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸)-티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존; 상표명 ACTOS™으로 시판중), 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 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0136] [0095] 비글리타존 타입 PPAR 감마 아고니스트의 예로는 N-(2-벤조일페닐)-L-티로신 유사체, 예컨대 GI-262570, 레글리산 (JTT501) 및 FK-614와, 메타글리타존 (MBX-102)이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0137] [0096] 듀얼 PPAR 감마/PPAR 알파 아고니스트의 예로는 PCT 공개 WO 99/08501 및 문헌 [Diabetes 2000, 49(5), 759-767]에 기재되어 있는 오메가-[(옥소퀴나졸리닐알콕시)페닐]알카노에이트 및 이의 유사체; 테사글리타자르, 뮤라글리타자르 및 나베글리타자르가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0138] [0097] 항당뇨병성 바나듐 함유 화합물의 예로는 미국 특허 제5,866,563호에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0139] [0098] 메트포민 (디메틸디구아나이드) 및 이의 염화수소염은 상표명 GLUCOPHAGE™로 시판 중이다.
- [0140] [0099] 인슐린 분비 증강제의 예로는 글루카곤 수용체 안타고니스트 (전술한 바와 같음), 술포닐 우레아 유도체, 인크레틴 호르몬 또는 이의 유사체, 특히, 글루카곤 유사 펩티드-1 (GLP-1) 또는 GLP-1 아고니스트, 베타 세포 이미다졸린 수용체 안타고니스트, 및 항당뇨병성 페닐아세트산 유도체, 항당뇨병성 D-페닐알라닌 유도체 등의 단기간 작용성 인슐린 분비체와, 미티글리니드 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0141] [0100] 술포닐 우레아 유도체의 예로는 글리소제피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨라자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨사이클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리소제피드 및 글리메피리드는 각각 상표명 RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™, 및 AMARYL™로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- [0142] [0101] GLP-1 아고니스트의 예로는 미국 특허 제5,120,712호, 제5,118,666호 및 제5,512,549호와, PCT 공개 WO 91/11457에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 특히, GLP-1 아고니스트는 Arg<sup>36</sup>의 카르복시 말단 아마이드 작용기가 GLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> 분자의 37<sup>th</sup> 위치에서의 Gly로 치환되어 있는 GLP-1 (7-37)와 같은 화합물과, 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 비롯한 이들의 변형체 및 유사체가 있다.
- [0143] [0102] GLP-1의 구체적인 일례로는 엑스텐다티드가 있는데, 이는 39개 아미노산으로 이루어진 펩티드 아마이드이고, 상표명 BYETTA™로 시판되고 있다. 엑스텐다티드의 실험식은 C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S이고, 분자량은 4186.6 달톤이다. 엑스텐다티드의 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>
- [0144] [0103] 글루카곤 유사 펩티드-2 (GLP-2) 또는 GLP-2 아고니스트의 예로는 미국 특허 제7,056,886호 및 PCT 공개 WO 00/53208, WO 01/49314 및 WO 03/099854에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. GLP-2 아고니스트의 특정 일례로는 TEDUGLUTIDE™가 있는데, 이는 39개 아미노산으로 된 펩티드 아마이드이다 (NPS

Pharmaceuticals, Inc.).

- [0145] [0104] 베타 세포 이미다졸린 수용체 안타고니스트의 예로는 PCT 공개 WO 00/78726 및 문헌 [J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89]에 기재된 것들이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0146] [0105] 항당뇨병 페닐아세트산 유도체의 예로는 라파글리니드 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 있다.
- [0147] [0106] 항당뇨병 D-페닐알라닌 유도체의 예로는 나테글리니드 (N-[(트랜스-4-이소프로필사이클로헥실)-카르보닐]-D-페닐알라닌, EP 196222 및 EP 526171) 및 레파글리니드 ((S)-2-에톡시-4-{2-[[3-메틸-1-[2-(1-피페리디닐)페닐]부틸]-아미노]-2-옥소에틸}벤조산, EP 0 147 850 A2 및 EP 0 207 331 A1)가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 나테글리니드는 미국 특허 제5,488,510호 및 유럽 특허 공개 EP 0526171 B1에 기재된 특정 결정형 (다형)도 포함하는 것이다. 레파글리니드 및 나테글리니드는 각각 상표명 NOVONORM™ 및 STARLIX™으로 시판중인 형태로 투여될 수 있다.
- [0148] [0107] 알파-글루코시다아제 억제제의 예로는 아카르보스, N-(1,3-디하이드록시-2-프로필)발리올아민 (보글리보스) 및 1-테옥시노지리마이신 유도체 미글리톨이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 아카르보스는 4",6"-디테옥시-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-트리하이드록시-3-하이드록시메틸-2-사이클로-헥세닐아미노]말토트리오스이다. 아카르보스의 구조는 0-4,6-디테옥시-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-글루코피라노스로도 나타낼 수 있다. (미국 특허 제4,062,950호 및 유럽 특허 공개 EP 0 226 121). 아카르보스 및 미글리톨은 각각 상표명 GLUCOBAY™ 및 DIASTABOL 50™으로 시판 중인 형태로 투여될 수도 있다.
- [0149] [0108] GLP-1 이외의 위 배출 억제제의 예로는 문헌 [J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, 및 Diabetes Care 1998; 21; 897-893]에 기재된 것들, 특히 아밀린 및 프람린티드 등의 이들의 유사체가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 아밀린은 문헌 [Diabetologia 39, 1996, 492-499]에 기재되어 있다.
- [0150] [0109]  $\alpha_2$ -아드레날린 작용성 안타고니스트의 예로는 문헌 [Diabetes 36,1987, 216-220]에 기재되어 있는 미다글리졸이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 화합물 I과 함께 사용될 수 있는 인슐린의 예로는 소 및 돼지의 췌장에서 추출한 동물 인슐린 조제물과, 대장균 또는 효모를 사용하여 유전적으로 합성한 인간 인슐린 조제물과, 아연 인슐린, 프로타민 아연 인슐린, 인슐린의 단편 또는 유도체 (예컨대, INS-1) 및 구강 인슐린 조제물이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0151] [0110] 한 가지 구체적인 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께 투여되는 항당뇨병 화합물은 나테글리니드, 미티글리니드, 레파글리니드, 메트포민, 엑스텐다티드, 로시글리타존, 테사글리타자르, 피오글리타존, 글리소제피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨라자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 켄부타미드, 톨사이클라미드, 글리페피리드 및 글리클라지드와, 이들의 약학적으로 허용 가능한 염로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0152] [0111] PTPase 억제제, GSK-3 억제제, 비-소형 분자 유사체 화합물, GFAT 억제제, G6Pase 억제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, PEPCK 억제제, F-1,6-BPase 억제제, GP 억제제, RXR 모듈레이터, Beta-3 AR 아고니스트, PDHK 억제제, 위 배출 억제제 및 UCP 모듈레이터의 조제물 및 제형물의 예들은 본 명세서에 기재된 특허, 특허 출원 및 참조 문헌에 기재되어 있다.
- [0153] [0112] 화합물 I과 함께 복합 치료하는 경우, 기타의 항당뇨병 화합물은 그러한 화합물 그대로 알려진 방식에 따라 (예컨대, 경로 및 투여량 형태) 투여될 수 있다. 화합물 I과 기타의 항당뇨병 화합물은 순차적으로 (즉, 별개의 시간에), 또는 두 개의 별도의 투여량 형태로 또는 합쳐진 단일 투여량 형태로 동시에 투여될 수 있다. 구체적인 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께 투여되는 다른 항당뇨병 화합물 I은 합쳐진 단일 투여량 형태일 수 있다. 항당뇨병 화합물의 투여량은 이러한 화합물에 대하여 임상학적으로 사용되는 것으로 알려진 범위에서 선택될 수 있다. 당뇨병 합병증의 치료 화합물, 항고지질증 화합물, 항당뇨병 화합물 또는 항고혈압 화합물은 상기 항당뇨병 화합물과 동일한 방식으로 화합물 I과 함께 사용될 수 있다. 당뇨병 합병증의 치료 화합물의 예로는 톨레스탯 (tolrestat), 에팔레스탯 (epalrestat), 제나레스탯 (zenarestat), 조폴레스탯 (zopolrestat), 미날레스탯 (minalrestat), 피다레스탯 (fidarestat), CT-112 및 라니레스탯 (ranirestat) 등의 알도즈 리덕타아제 억제제; NGF, NT-3, BDNF 및 WO 01/14372에 기재되어 있는 뉴로트로핀 생성-분비 프로모터 (예컨대, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸) 등의 뉴로트로픽 인자 및 이의 인크리징 화합물; Y-128 등의 신경 재생 자극제; 루복시스타우린 메실레이트 등의 PKC 억제제; ALT946, 피마제딘, N-페나실티아졸륨 브로마이드 (ALT766), ALT-711, EXO-226, 피리도린 및 피리독사민 등의 AGE 억제제; 티옥트산

(thioctic acid) 등의 반응성 산소 제거제; 티아프리트 (tiapride) 및 메실레틴 (mexiletine) 등의 뇌혈관 확장제; BIM23190 등의 소마토스태틴 수용체 아고니스트; 세포 자멸 신호 조절 키나아제-1 (ASK-1) 억제제가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 항고지질증 화합물의 예로는 프라바스타틴 (pravastatin), 시마바스타틴 (simvastatin), 로바스타틴 (lovastatin), 아토르바스타틴 (atorvastatin), 플루바스타틴 (fluvastatin), 로수바스타틴 (rosuvastatin) 및 피타바스타틴 (pitavastatin) 등의 HMG-CoA 리덕타아제 억제제; WO 97/10224에 기재된 화합물 (예컨대, N-[(3R,5S)-1-(3-아세트옥시-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) 등의 스쿠알렌 신타아제 억제제; 베자피브레이트 (bezafibrate), 클로피브레이트 (clofibrate), 심피브레이트 (simfibrate) 및 클리노피브레이트 (clinfibrate) 등의 피브레이트 화합물; 아바시미브 (avasimibe) 및 에플루시미브 (eflucimibe) 등의 ACAT 억제제; 콜레스티라민 (colestyramine) 등의 음이온 교환 수지; 프로부콜 (probucol); 니코몰 (nicomol) 및 니세리톨 (niceritol) 등의 니코틴산 약물; 에틸 아이코사헨테이트; 및 소이스테롤 및  $\gamma$ -오리자놀 등의 식물 스테롤이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 항비만 화합물의 예로는 텍스펜플루라민 (dexfenfluramine), 펜플루라민 (fenfluramine), 펜테르민 (phentermine), 시부트라민 (sibutramine), 암페프라몬 (amfepramone), 텍삼페타민 (dexamphetamine), 마진돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스 (clobenzorex); SB-568849 및 SNAP-7941 등의 MCH 수용체 안타고니스트; CP-422935 등의 뉴로펩티드 Y 안타고니스트; SR-141716 및 SR-147778 등의 카나비노이드 (cannabinoid) 수용체 안타고니스트; 게렐린 (ghrelin) 안타고니스트; BVT-3498 등의  $11\beta$ -하이드록시스테로이드 데하이드로게나아제 억제제; 오를리스타트 (orlistat) 및 ATL-962 등의 체장 리파아제 억제제; AJ-9677 등의 Beta-3 AR 아고니스트; 랩틴 및 CNTF (Ciliary Neurotropic Factor) 등의 펩티드 식욕 억제제; 린티트립트 (lintitript) 및 FPL-15849 등의 콜레스িস토키닌 (cholecystokinin) 아고니스트; P-57 등의 식이 억제제가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 항고혈압 화합물의 예로는 캡토프릴 (captopril), 에나라프릴 (enalapril) 및 데라프릴 (delapril) 등의 안지오텐신 전환 효소 억제제; 캔데르사르탄 실레제틸 (candesartan cilexetil), 로사르탄 (losartan), 에프로사르탄 (eprosartan), 발사르탄 (valsartan), 텔미사르탄 (telmisartan), 이르베사르탄 (irbesartan), 올메사르탄 메독소밀 (olmesartan medoxomil), 타소사르탄 (tasosartan) 및 1-[[2'-(2,5-디하이드로-5-옥소-4H-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일]메틸]-2-에톡시-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산 등의 안지오텐신 II 안타고니스트; 매니디핀 (manidipine), 니페디핀 (nifedipine), 니카르디핀 (nicardipine), 아로디핀 (amlodipine) 및 에포니디핀 (efonidipine) 등의 칼슘 채널 차단제; 레브크로마칼림 (levcromakalim), L-27152, AL0671 및 NIP-121 등의 칼륨 채널 오픈; 클로니딘 (clonidine); 레저바트롤 (reservatrol), 시르투인 (sirtuin) 아고니스트, 폴리페놀 등의 데아세틸라아제; MCR4 아고니스트; 나트륨 의존성 글루코스 수송 (SGLT2) 억제제가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0154] [0113] 코드 번호, 유전자명 또는 상표명으로 본 명세서에 기재된 활성 제제의 구조는 표준 일람표인 "The Merck Index"의 최신판, 또는 데이터 베이스, 예컨대, Patents International (가령, IMS World Publications)으로부터 입수할 수 있다. 이들의 해당 내용은 본 명세서에 참조로서 통합된다. 이 기술 분야의 숙련자는 활성 제제를 선별할 수 있으며, 이들 참조 문헌 등에 기초하여 제조하여, 표준 시험 모델 중에서 약학적 용도 및 특성을 생체내 및 시험관내에서 시험할 수 있다.

#### [0155] 4. 화합물 I을 포함하는 조성물

[0156] [0114] 화합물 I은 각종 투여 경로에 적합하게 변형시킨 약학 조성물 내에 포함될 수 있다. 예컨대, 화합물 I은 경구, 비경구, 복강, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 볼, 코, 리포솜, 흡입법, 질, 눈, 국소 전달 (예컨대, 카테터 또는 스텐트를 통하여), 피하, 지방내, 관절내, 복강내 및 경막내 경로로 이루어지는 군으로부터 선택되는 경로를 통하여 투여되도록 적합하게 변형시킨 약학 조성물 중에 포함될 수 있다. 이와 같이, 화합물 I은 주사 가능한 형태 (예컨대, 피하, 정맥내, 근육내 및 복강내 주사), 드립 주입, 외부에서 사용가능한 형태 (예컨대, 코 스프레이 조제물, 경피 조제물, 연고 등), 및 좌약 (예컨대, 좌약 및 질 좌약)을 비롯한 다양한 약학적으로 허용 가능한 조성물 중에 제형될 수 있다. 이들 상이한 약학적으로 허용 가능한 조성물은 약학업계에서 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용 가능한 캐리어와 함께, 약학업계에서 통상적으로 사용되는 기지의 기술에 의하여 제조될 수 있다.

[0157] [0115] 본 명세서에 사용된 화합물 I을 포함하는 조성물은 화합물 I의 자유 염기, 화합물 I의 염, 수화물 및 프로드럭을 비롯하여, 별달리 지적하지 않는 한은 다른 활성 성분을 비롯하여 목적에 맞게 이러한 조성물 중에 포함될 수 있는 기타의 성분도 포함시키고자 하는 것이다. 사용될 수 있는 화합물 I의 구체적인 염 형태는 화합물 I의 HCl, 메탄술포네이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 톨루엔술포네이트, R-(-)만델레이트 또는 벤젠술포네이트 염 형태가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0158] [0116] 전술한 바와 같이, 화합물 I은 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 화합물 I 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 화합물 I 50 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 100 mg/1주 내지 400 mg/1주로 된 1주일 투여량을 환자에게 투여한 경우 유리하게 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 특정한 투여량에는 1주에, 화합물 I 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg 또는 500 mg이 있으나, 이에 한정되지 않는다. 전술한 바와 같이, 화합물 I은 1주일에 1회 투여하는 것이 좋다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 화합물 I 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 화합물 I 50 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 100 mg/1주 내지 400 mg/1주를 포함하는 단일 투여량 형태일 수 있다. 구체적인 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg 및 500 mg을 포함한다. 각 경우에 있어서, 제공된 화합물 I의 투여량 및 투여 범위는 화합물 I의 자유 염기의 분자량을 기준으로 한 것이다.
- [0159] [0117] 화합물 I은 화합물 I 250 mg 초과, 임의로는 화합물 I 275 mg 초과, 임의로는 화합물 I 300 mg 초과, 임의로는 화합물 I 350 mg 초과, 임의로는 화합물 I 400 mg를 초과하는 양의 1주일 투여량을 환자에게 투여하였을 때 유리할 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 500 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 400 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 350 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 500 mg 이하이다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 환자에게 투여되는 화합물 I의 1주일 투여량은 250 mg 초과 400 mg 이하이다. 사용될 수 있는 구체적인 투여량으로는, 1주에 화합물 I 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 또는 500 mg이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 각 경우에 있어서, 제공된 화합물 I의 투여량 및 투여 범위는 화합물 I의 자유 염기의 분자량을 기준으로 한 것이다.
- [0160] [0118] 전술한 바와 같이, 화합물 I은 1주에 1회 투여되는 것이 좋다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 화합물 I 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 화합물 I 50 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 100 mg/1주 내지 400 mg/1주로 된 투여량을 포함하는 단일 투여량 형태일 수 있다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg 또는 500 mg을 포함한다. 각 경우에 있어서, 제공된 화합물 I의 투여량 및 투여 범위는 화합물 I의 자유 염기의 분자량을 기준으로 한 것이다.
- [0161] [0119] 본 발명의 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과, 임의로는 화합물 I 275 mg 초과, 임의로는 화합물 I 300 mg 초과, 임의로는 화합물 I 350 mg 초과, 임의로는 화합물 I 400 mg를 초과하는 투여량을 포함하는 단일 투여량 형태일 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 500 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 400 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 350 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과 500 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과 400 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 또는 500 mg을 포함한다. 각 경우에 있어서, 제공된 화합물 I의 투여량 및 투여 범위는 화합물 I의 자유 염기의 분자량을 기준으로 한 것이다.
- [0162] [0120] 전술한 바와 같이, 화합물 I은 경구 투여되었을 때 유리할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 경구 투여를 위하여 임의로 변형될 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 약학 조성물은 경구 투여를 위해 변형시킨 고체 제형물이다. 이것과 관련하여, 예컨대 이 조성물은 정제 또는 캡슐제일 수 있다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 약학 조성물은 경구 투여를 위해 변형시킨 액체 제형물이다.
- [0163] [0121] 전술한 바와 같이, 화합물 I은 비경구 투여되었을 때 유리할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 비경구 투여를 위하여 임의로 변형될 수 있다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 약학 조성물은 비경구 투여를 위해 변형시킨 용액 제형물이다. 다른 한 가지 실시 상태에 있어서, 이러한 약학 조성물은 경구 투여를 위해 변형시킨 현탁액 제형물이다.
- [0164] [0122] 전술한 바와 같이, 화합물 I은 1종 이상의 항당뇨병 화합물 및/또는 인크레틴 화합물과 함께 사용되었을

때 유리할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 화합물 I과 함께, 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물을 합쳐진 단일 투여량 형태로 포함할 수 있다. 임의로는, 화합물 I과 함께, 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물 및/또는 인크레틴 화합물을 포함하는 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 경구 투여를 위해 적합하게 변형시킨 것이고, 임의로는 고체 경구 투여 형태이다. 또는, 화합물 I과 함께, 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물 및/또는 인크레틴 화합물을 포함하는 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 비경구 투여를 위해 적합하게 변형시킨 것이고, 임의로는 용액 투여 형태이다.

[0165] [0123] 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께, 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물 및/또는 인크레틴 화합물을 포함하는 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 환자에 대한 화합물 I 1 mg/1주 내지 500 mg/1주, 임의로는 화합물 I 12.5 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 20 mg/1주 내지 200 mg/1주, 임의로는 화합물 I 50 mg/1주 내지 400 mg/1주, 임의로는 화합물 I 100 mg/1주 내지 400 mg/1주로 된 투여량을 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg 또는 500 mg을 포함한다.

[0166] [0124] 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 화합물 I과 함께, 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물 및/또는 인크레틴 화합물을 포함하는 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 화합물 I 250 mg 초과, 임의로는 화합물 I 275 mg 초과, 임의로는 화합물 I 300 mg 초과, 임의로는 화합물 I 350 mg 초과, 임의로는 화합물 I 400 mg을 초과하는 투여량을 포함한다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 500 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 400 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 350 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과 500 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 250 mg 초과 400 mg 이하를 포함한다. 또 한가지의 변형 실시 상태에 있어서, 이 약학 조성물은 화합물 I 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 또는 500 mg을 포함한다.

[0167] [0125] 항당뇨병 화합물 또는 한 세트의 항당뇨병 화합물이 화합물 I과 혼합되어 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태를 형성할 수 있다. 구체적인 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는, 단백질 티로신 포스파타아제 (PTPase) 억제제 및 글루타민-프럭토스-6-포스페이트 아미도트랜스퍼라아제 (GFAT) 억제제 등의 인슐린 신호 전달 경로 모듈레이터, 글루코스-6-포스파타아제 (G6Pase) 억제제, 프럭토스-1,6-비스포스파타아제 (F-1,6-BPase) 억제제, 글리코겐 포스포릴라아제 (GP) 억제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트 및 포스포에놀피루베이트 카르복시키나아제 (PEPCK) 억제제 등의 조절 불능 간 포도당 신생 과정에 영향을 미치는 화합물, 피루베이트 데하이드로게나아제 키나아제 (PDHK) 억제제, 인슐린 민감성 증강제 (인슐린 민감화제), 인슐린 분비 증강제 (인슐린 분비 촉진제), 알파-글루코시다아제 억제제, 위 배출 억제제, 글루코키나아제 활성화제, GLP-1 수용체 아고니스트, GLP-2 수용체 아고니스트, UCP 모듈레이터, RXR 모듈레이터, GSK-3 억제제, PPAR 모듈레이터, 메트포민, 인슐린, 및  $\alpha_2$ -아드레날린 작용성 안타고니스트로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상 및 화합물 I을 포함한다. 화합물 I은 이러한 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물과 함께 단일 투여량으로서 동시에, 별개의 투여량으로서 동시에, 또는 순차적으로 (즉, 1회분 투여 전 또는 후에 다른 1회분 투여) 투여할 수 있다.

[0168] [0126] 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 화합물 I과 항당뇨병 화합물인 티아졸리딘디온을 포함한다. 이러한 변형 실시 상태에서 사용될 수 있는 구체적인 티아졸리딘디온의 예로는, (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 (시글리타존), 5-([4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐]메틸)-티아졸리딘-2,4-디온 (DRF2189), 5-([4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-에톡시]]벤질)-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-나프틸술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온 (AY-31637), 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리딘-2-일)-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-프로필]-5-페닐술포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)]-2-프로필]-5-(4-플루오로페닐-술포닐)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 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0169] [0127] 한 가지 구체적인 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태 중의 티아졸리딘디온은 5-{[4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존)과 상표명 ACTOS™으로 시판 중인 이의 염화수소산염이다.
- [0170] [0128] 다른 한 가지 구체적인 변형 실시 상태에 있어서, 티아졸리딘디온은 5-{[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존) 및 이의 말리에이트 염이다.
- [0171] [0129] 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 화합물 I과 비글리타존 타입 PPAR 감마 아고니스트이다.
- [0172] [0130] 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 화합물 I과 비구아나이드를 포함한다. 이러한 변형 실시 상태 중에 사용될 수 있는 비구아나이드의 구체적인 예로는 메트포민 (디메틸디구아나이드) 및 상표명 GLUCOPHAGE™으로 시판 중인 이의 염화수소산 염이다.
- [0173] [0131] 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 화합물 I과 술폰일 우레아 유도체를 포함한다. 이러한 변형 실시 상태에서 사용될 수 있는 술폰일 우레아 유도체의 구체적인 예로는 글리소제피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨라자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨사이클라미드, 글리메페리드 및 글리클라지드가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리소제피드 및 글리메페리드는 각각 상표명 RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™, 및 AMARYL™로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- [0174] [0132] 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 화합물 I과 항당뇨병 D-페닐알라닌 유도체를 포함한다. 이러한 변형 실시 상태에서 사용될 수 있는 항당뇨병 D-페닐알라닌 유도체의 구체적인 예로는 각각 상표명 NOVONORM™ 및 STARLIX™로 시판 중인 형태로 투여될 수 있는 레파글리니드 및 나테글리니드가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0175] [0133] 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태는 화합물 I과 알파-글루코시다아제 억제제를 포함한다. 이러한 변형 실시 상태에서 사용될 수 있는 알파-글루코시다아제 억제제의 구체적인 예로는 각각 상표명 GLUCOBAY™, DIASTABOL 50™ 및 BASEN™으로 시판 중인 형태로 투여될 수 있는 아카르보스, 미글리톨 및 보글리보스가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0176] [0134] 한 가지 구체적인 실시 상태에 있어서, 이러한 합쳐진 단일 투여량 형태 중의 화합물 I과 함께 투여되는 항당뇨병 화합물은 나테글리니드, 미티글리니드, 레파글리니드, 메트포민, 엑스텐다티드, 로시글리타존, 피오글리타존, 글리소제피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨라자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨사이클라미드, 글리메페리드 및 글리클라지드와, 이들의 약학적으로 허용 가능한 염로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0177] [0135] 화합물 I 및 1종 이상의 항당뇨병 화합물을 포함하는 합쳐진 단일 투여량 형태와 관련한 상기 각 실시 상태와 이의 변형 실시 상태에 관하여, 약학 조성물은 경구 투여를 위해 변형된 단일 투여량 형태일 수 있는데, 이와 관련하여 임의로는 경구 투여를 위해 변형된 정제 또는 캡슐 등의 고체 제형 형태일 수 있으며, 임의로는 경구 투여를 위한 액체 제형 형태일 수 있다. 항당뇨병 화합물의 투여량은 이러한 화합물에 대하여 임상학적으로 사용되는 것으로 알려진 범위에서 선택될 수 있다. 당뇨병 합병증의 치료 화합물, 항고지질증 화합물, 항당뇨병 화합물 또는 항고혈압 화합물은 상기 항당뇨병 화합물과 동일한 방식으로 화합물 I과 함께 사용될 수 있다. 당뇨병 합병증의 치료 화합물의 예로는 톨레스탯, 에팔레스탯, 제나레스탯, 조폴레스탯, 미날레스탯, 피다레스탯, CT-112 및 라니레스탯 등의 알도즈 리덕타아제 억제제; NGF, NT-3, BDNF 및 WO 01/14372에 기재되어 있는 뉴로트로핀 생성-분비 프로모터 (예컨대, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸) 등의 뉴로트로픽 인자 및 이의 인크리징 화합물; Y-128 등의 신경 재생 자극제; 루복시스타우린 메실레이트 등의 PKC 억제제; ALT946, 피마제딘, N-페나실티아졸륨 브로마이드 (ALT766), ALT-711, EXO-226, 피리도린 및 피리독사민 등의 AGE 억제제; 티옥트산 (thioctic acid) 등의 반응성 산소 제거제; 티아프리트 (tiapride) 및 메실레틴 (mexiletine) 등의 뇌혈관 확장제; BIM23190 등의 소마토스타틴 수용체 아고니스트; 세포 자멸 신호 조절 키나아제-1 (ASK-1) 억제제가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 항고지질증 화합물의 예로는 프라바스타틴, 시마바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 및 피바스타틴 등의 HMG-CoA 리덕타아제 억제제; WO 97/10224에 기재된 화합물 (예컨대, N-[[[(3R,5S)-1-(3-아세트옥시-2,2-디

메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-4,1-벤즈옥사제핀-3-일]아세틸]-피페리딘-4-아세트산) 등의 스쿠알렌 신타아제 억제제; 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트 및 클리노피브레이트 등의 피브레이트 화합물; 아바시미브 및 에플루시미브 등의 ACAT 억제제; 콜레스티라민 등의 음이온 교환 수지; 프로부콜; 니코몰 및 니세리트롤 등의 니코틴산 약물; 에틸 아이코사펜테이트; 및 소이스테롤 및  $\gamma$ -오리자놀 등의 식물 스테롤이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 항비만 화합물의 예로는 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민, 암페프라몬, 텍삼페타민, 마진돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스; SB-568849 및 SNAP-7941 등의 MCH 수용체 안타고니스트; CP-422935 등의 뉴로펩티드 Y 안타고니스트; SR-141716 및 SR-147778 등의 카나비노이드 수용체 안타고니스트; 게렐린 안타고니스트; BVT-3498 등의  $11\beta$ -하이드록시스 테로이드 데하이드로게나아제 억제제; 오를리스탯 및 ATL-962 등의 체장 리파아제 억제제; AJ-9677 등의 Beta-3 AR 아고니스트; 랩틴 및 CNTF (Ciliary Neurotropic Factor) 등의 펩티드 식욕 억제제; 린티트립트 및 FPL-15849 등의 콜레시스토키닌 아고니스트; P-57 등의 식이 억제제가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 항고혈압 화합물의 예로는 캅토프릴, 에나라프릴 및 데라프릴 등의 안지오텐신 전환 효소 억제제; 캔데르사르탄 실레제틸, 로사르탄, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 타소사르탄 및 1-[[2'-(2,5-디하이드로-5-옥소-4H-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일]메틸]-2-에톡시-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산 등의 안지오텐신 II 안타고니스트; 매니디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 암로디핀 및 에포니디핀 등의 칼슘 채널 차단제; 레브코르마칼립, L-27152, AL0671 및 NIP-121 등의 칼륨 채널 오픈너; 클로니딘이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0178] **5. 화합물 I을 포함하는 키트 및 제품**

[0179] [0136] 본 발명은 화합물 I (임의로는 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물)을 포함하는 본 발명에 따른 약학 조성물을 포함하는 키트에 관한 것인데, 여기서 이러한 키트는 투여되는 약학 조성물에 해당하는 질병명, 약학 조성물에 대한 저장 정보, 투여량 정보 및 약학 조성물을 어떻게 투여해야 하는지에 관한 설명서로 이루어지는 군으로부터 선택되는 정보 1가지 이상을 포함하는 설명서를 더 포함한다. 이 키트는 포장재를 더 포함할 수도 있다. 포장재는 약학 조성물을 담기 위한 용기를 더 포함할 수도 있다. 용기는 임의로는 투여되는 약학 조성물에 해당하는 질병명을 나타내는 라벨, 저장 정보, 투여 정보 및/또는 조성물을 어떻게 투여하는지에 관한 설명서를 포함할 수 있다. 이 키트는 조성물의 저장 또는 투여를 위한 추가 성분을 더 포함할 수도 있다. 이 키트는 단일 투여량 형태 또는 수회 투여량 형태인 조성물을 포함할 수도 있다.

[0180] [0137] 한 가지 실시 상태에 있어서, 키트 중의 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 수회분을 포함하고, 이러한 약학 조성물은 본 명세서에 기재된 투여량 범위로 화합물 I을 포함하는 단일 투여량 형태이다.

[0181] [0138] 한 가지 실시 상태에 있어서, 키트 중의 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 수회분을 포함하고, 이러한 약학 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물 I 및 1종 이상의 다른 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴을 포함하는 단일 투여량 형태이다.

[0182] [0139] 본 발명은 화합물 I (그리고 임의로는 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴 화합물)을 포함하는 본 발명에 따른 약학 조성물을 포함하는 제조품에 관한 것인데, 여기서 이러한 제조품은 포장재를 더 포함한다. 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 이 포장재는 조성물을 담기 위한 용기를 포함한다. 다른 한 가지 변형 실시 상태에 있어서, 본 발명은 용기가 투여되는 약학 조성물의 해당 질병명, 약학 조성물에 대한 저장 정보, 투여량 정보 및 약학 조성물을 어떻게 투여해야 하는지에 관한 설명서로 이루어지는 군으로부터 선택되는 정보 1가지 이상을 포함하는 라벨을 포함하는 것인 제조품을 제공한다.

[0183] [0140] 한 가지 실시 상태에 있어서, 제조품 중 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 수회분 투여량을 포함하고, 여기서 이러한 약학 조성물은 본 명세서에 기재된 투여량 범위로 화합물 I을 포함하는 단일 투여량 형태이다.

[0184] [0141] 다른 한 가지 실시 상태에 있어서, 제조품 중 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 수회분 투여량을 포함하고, 여기서 이러한 약학 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물 I 및 1종 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인크레틴을 포함하는 단일 투여량 형태이다.

[0185] [0142] 본 발명에 따른 키트 및 제조품 중에 사용되는 포장재는 구획이 나누어진 병이나 구획이 나누어진 호일 팩 등 구획된 용기 다수개를 형성할 수 있다는 점이 주목된다. 이 용기는 예컨대 종이 또는 카드보드 박스, 유리 또는 플라스틱 병 또는 향아리, 봉합 가능한 백 (예컨대, 상이한 용기로 대체하기 위한 정제의 "리필"을 담기 위한 것), 치료 스케줄에 따라 팩 외부로 압착하기 위한 개별적인 투여량을 가진 블리스터 백 등의 약학적

으로 허용 가능한 재료로 만들어진 것인 이 기술 분야에 공지된 통상의 형태일 수 있다. 사용되는 용기는 사용되는 정확한 투여 형태에 따라 좌우된다. 단일 투여량 형태를 시판하기 위하여는 단일 포장재와 함께 1개 이상의 용기가 사용되는 것이 용이하다. 예컨대, 정제는 박스 중에 들어 있는 병 속에 들어있을 수 있다.

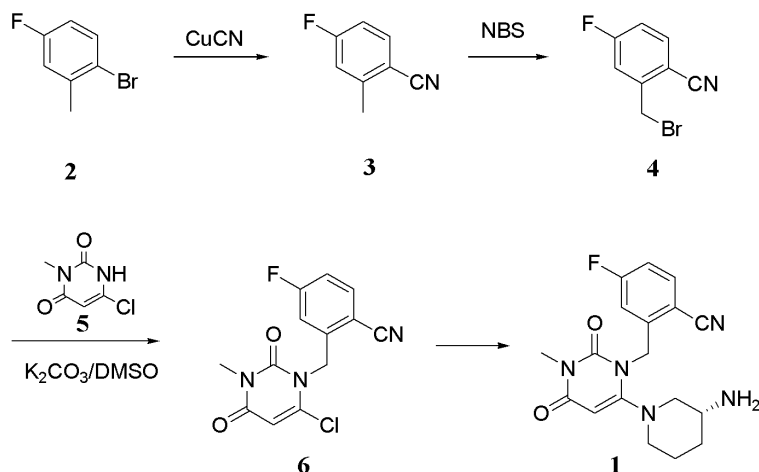
[0186]

[0143] 본 발명에 따른 키트의 구체적인 예는 이른바 블리스터 팩이라고 불리는 것이다. 블리스터 팩은 포장재 업계에 잘 알려져 있으며, 단위 투여량 형태의 약제 (정제, 캡슐 등)를 포장하기 위하여 널리 사용된다. 블리스터 팩은 일반적으로 호일로 덮힌 비교적 단단한 재료 (예컨대 단단한 투명 플라스틱 재료)의 시트로 이루어진다. 포장 과정 도중에, 단단한 재료에 홈을 만든다. 이 홈은 포장될 개개의 정제 또는 캡슐의 크기와 모양을 가지거나, 포장될 적당한 여러 개의 정제 및/또는 캡슐의 크기와 형태를 가질 수 있다. 그 다음, 정제 또는 캡슐을 이러한 홈에 맞게 배치하고, 홈이 생겼던 방향과 반대 방향에 있는 호일 면의 플라스틱 호일위에 비교적 단단한 재료의 시트로 밀봉한다. 결과적으로, 정제 또는 캡슐이 호일 및 시트 사이의 홈 중에 원하는 대로 개별 포장되거나 집합적으로 밀봉된다. 시트의 강도는 손으로 그 홈에 압력을 가함으로써 정제 또는 캡슐이 블리스터 팩으로부터 제거되어 홈이 위치한 곳의 호일에 구멍이 생길 수 있도록 하는 정도가 좋다. 이 구멍을 통해 정제 또는 캡슐이 빠져나오게 된다.

## 실시예

[0187]

1. 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조



4-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (3)

[0188]

[0189]

[0144] DMF (100 mL) 중의 2-브로모-5-플루오로톨루엔 (2) (3.5 g, 18.5 mmol) 및 CuCN (2 g, 22 mmol) 혼합물을 24시간 환류시켰다. 이 반응물을 물로 희석시키고, 헥산으로 추출하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 제거하여 생성물 3을 얻었다 (수율 60%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

[0190]

2-브로모메틸-4-플루오로벤조니트릴 (4)

[0191]

[0145] CCl<sub>4</sub> 중의 4-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (3) (2 g, 14.8 mmol), NBS (2.64 g, 15 mmol) 및 AIBN (100 mg)의 혼합물을 질소 하에서 2시간 환류시켰다. 이 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 고체는 여과시켜 제거하였다. 유기 용액을 농축하여, 오일성의 조질 생성물을 얻었고, 이를 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (dd, J= 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.6 (s, 2H).

[0192]

2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 (6)

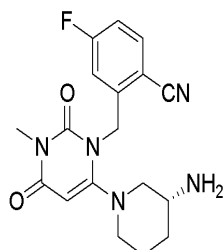
[0193]

[0146] DMSO (10 mL) 중의 조질 3-메틸-6-클로로우라실 (5) (0.6 g, 3.8 mmol), 2-브로모메틸-4-플루오로벤조니트릴 (0.86 g, 4 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 g, 4 mmol)를 60°C에서 2시간 환류시켰다. 이 반응물을 물로 희석시키고

고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 제거하였다. 이 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 0.66 g이 생성되었다 (수율: 60%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (dd,  $J=7.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd,  $J=2.0, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.034 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc'd for  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2$ , 293.68; found 293.68.

[0194]

2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴, TFA 염 (1) (화합물 I의 TFA 염)



• TFA

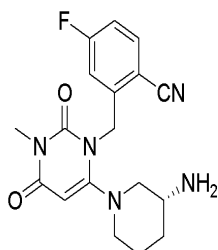
[0195]

[0196]

[0147] 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 (5) (300 mg, 1.0 mmol), (*R*)-3-아미노-피페리딘 디하이드로클로라이드 (266 mg, 1.5 mmol) 및 소듐 비카보네이트 (500 mg, 5.4 mmol)를  $100^\circ\text{C}$ 에서 2시간 EtOH (3 mL) 중의 밀봉된 시험관 중에서 교반하였다. HPLC 정제 후에 TFA 염으로서 최종 화합물을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.77-7.84 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.17-5.34 (ABq, 2H,  $J = 35.2, 15.6\text{Hz}$ ), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.67-2.92 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.51-1.79 (m, 2H). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc'd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 357.38; found, 357.38.

[0197]

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



• HCl

[0198]

[0199]

[0148] DCM 중에 화합물 I의 TFA 염을 현탁시킨 다음에, 이를 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공에서 제거하였다. 잔사를 아세토니트릴 중에 용해시키고, 디옥산 중의 HCl (1.5 eq.)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 가하였다. 용매를 제거한 후 HCl 염을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.77-7.84 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.21-5.32 (ABq, 2H,  $J = 32.0, 16.0\text{Hz}$ ), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.01-3.1 (m, 1H), 2.69-2.93 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 2H). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calc'd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 357.38; found, 357.38.

[0200]

화합물 I의 염을 제조하기 위한 일반적인 절차

[0201]

[0149] 벤조니트릴 생성물을 자유 염기로서 분리할 수 있으며, 원하는 경우 (이것이 바람직한 경우이다), 생성물을 해당하는 산 첨가염으로 더 전환시킬 수 있다. 특히, MeOH (1 mL) 용액 중의 벤조니트릴 생성물 (약 10 mg)을 각종 산 (1.05 당량)으로 처리하였다. 이 용액을 밀봉하지 않고 공기 중에서 3일간 두었다. 침전물이 형성된 경우, 이 혼합물을 여과하고 염을 건조시켰다. 고체가 형성되지 않은 경우, 이 혼합물을 진공 농축시키고, 잔사를 분리하였다. 이러한 방식으로, 화합물 I의 염을 벤조산, p-톨루엔술포산, 숙신산, R-(-)-만델산 및 벤젠술포산으로부터 제조하였다.

[0202] [0150] 전술한 방법 중 중간체 화합물의 분리 및/또는 정제 단계는, 반응 혼합물로부터의 중간체가 비교적 순수한 화합물이고, 반응 혼합물의 부생성물 또는 불순물이 다음 반응 단계를 방해하지 않는 경우라면 임의로 생략 가능하다. 실행할 수 있는 경우에, 절차를 단축시키기 위하여 한 개 이상의 분리 단계는 생략 가능하고, 전체 수율을 더 높이기 위해서 절차를 더 생략하는 것도 가능하다.

[0203] **2. 혈장 DPP-IV 활성에 미치는 투여의 효과**

[0204] [0151] 화합물 I의 단일 투여량을 6명의 인간에게 각각 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 및 400 mg (총 36명)의 투여량으로 경구 투여하였다. 도 1은 화합물 I을 투여하는 것이 투여 후 인간 혈장 DPP-IV 활성에 대하여 미치는 효과를 관찰한 것을 도해하고 있다. 나타내어진 바와 같이, 화합물 I은 투여 후 168 시간째에 인간 혈장에서 DPP-IV 활성을 기준선에 비하여 10% 이상 감소시켰다. 그러므로, 도 1에 나타난 것에서 알 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 투여함으로써, 화합물 I은 혈장 DPP-IV 활성이 감소되면 좋은 질병에 대하여 효과적으로 사용될 수 있다. 제시된 데이터를 고려하면, 화합물 I을 적어도 50 mg 환자에게 투여하였을 때, 투여 후 최소 168 시간 동안 환자의 혈장 DPP-IV 활성을 기준선에 비하여 35% 이상 감소시킬 수 있었고, 화합물 I을 적어도 100 mg 환자에게 투여하였을 때, 투여 후 최소 168 시간 동안 환자의 혈장 DPP-IV 활성을 기준선에 비하여 60% 이상 감소시킬 수 있었으며, 화합물 I을 적어도 200 mg 환자에게 투여하였을 때, 투여 후 최소 168 시간 동안 환자의 혈장 DPP-IV 활성을 기준선에 비하여 70% 이상 감소시킬 수 있었다.

[0205] **3. 혈장 DPP-IV 활성에 미치는 투여의 효과**

[0206] [0152] 화합물 I의 단일 투여량을 각각 3.125 mg (9명의 인간에게), 12.5 mg (8명의 인간에게), 50 mg (7명의 인간에게) 및 100 mg (8명의 인간에게)의 투여량으로 경구 투여하였다. 도 2는 화합물 I을 투여하는 것이 투여 후 인간 혈장 DPP-IV 활성에 대하여 미치는 효과에 대한 관찰을 도해하고 있다. 나타내어진 바와 같이, 화합물 I은 투여 후 168 시간 동안 인간 혈장에서 DPP-IV 활성을 기준선에 비하여 20% 이상 감소시켰다. 그러므로, 도 2에 나타난 것에서 알 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 투여량으로 1주에 1회 화합물 I을 투여함으로써, 화합물 I은 혈장 DPP-IV 활성이 감소되면 좋은 질병에 대하여 효과적으로 사용될 수 있다. 제시된 데이터를 고려하면, 화합물 I을 적어도 50 mg 환자에게 투여하였을 때, 투여 후 최소 168 시간 동안 환자의 혈장 DPP-IV 활성을 기준선에 비하여 65% 이상 감소시킬 수 있었다.

[0207] [0153] 본 발명의 화합물, 조성물, 키트 및 방법에 대하여 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나는 일이 없이 변경 및 변화시킬 수 있다는 것은 이 기술 분야의 당업자에게 명백하다. 그러므로, 첨부되는 청구의 범위 및 이들의 균등물에 속하는 경우라면 본 발명의 이러한 변화 및 변경도 본 발명에 포함시키고자 한다.

[0208] [154] 본 출원은 미국 가출원 제60/894,624호를 기초로 하여 우선권을 주장하며, 상기 출원은 본원에 참조로서 통합된다.

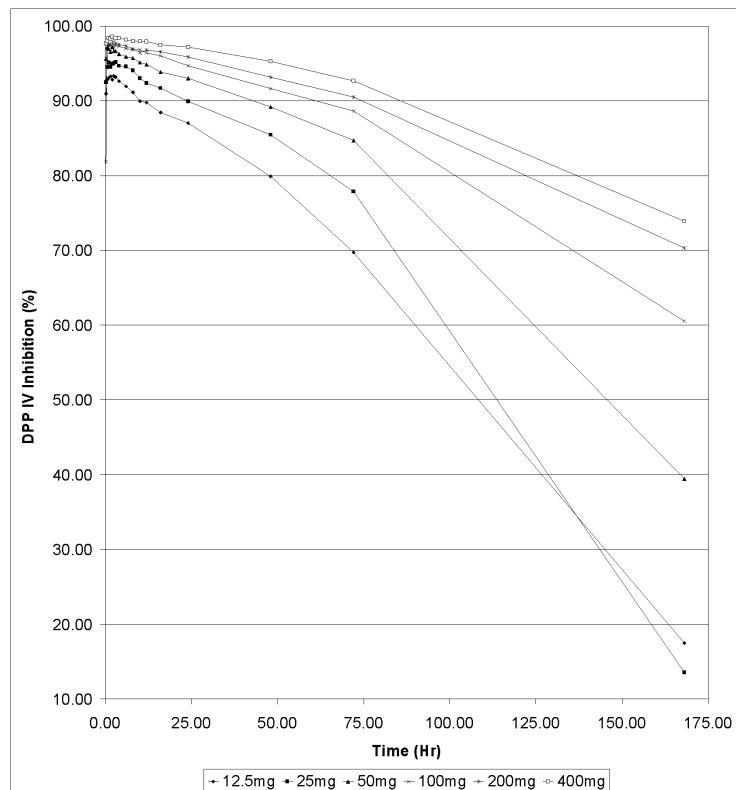
**도면의 간단한 설명**

[0081] [0049] 도 1은 인간에 화합물 I을 1회 경구 투여한 후 혈장내에서의 DPP IV 억제를 도해하고 있다.

[0082] [0050] 도 2는 인간에 화합물 I을 1회 경구 투여한 후 혈장내에서의 DPP IV 억제를 도해하고 있다.

도면

도면1



도면2

