



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월14일

(11) 등록번호 10-1482685

(24) 등록일자 2015년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 251/48 (2006.01) A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7019624

(22) 출원일자(국제) 2006년12월18일

심사청구일자 2011년12월16일

(85) 번역문제출일자 2008년08월11일

(65) 공개번호 10-2008-0088630

(43) 공개일자 2008년10월02일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/012185

(87) 국제공개번호 WO 2007/079917

국제공개일자 2007년07월19일

(30) 우선권주장

06/00344 2006년01월13일 프랑스(FR)

(56) 선행기술조사문헌

WO2001082867 A2

US20030109530 A1

WO2001055122 A1

전체 청구항 수 : 총 17 항

(73) 특허권자

메르크 파텐트 게엠베하

독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250

(72) 발명자

모이네, 제라르

프랑스 에프-91400 오르세 루 라마르틴 15

크라보, 다니엘

프랑스 에프-78500 사르트루빌 애비뉴 줄리 페리 123

메상쥬, 디디에

프랑스 에프-77380 콥-라 빌레 루 어거스트 르아르 5

(74) 대리인

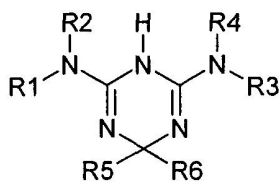
특허법인(유)화우

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 트리아진 유도체 및 인슐린 감작제의 조합물

(57) 요약

본 발명은 인슐린 저항성과 관련 있는 이상 및 당뇨의 치료 및/또는 예방을 위한 트리아진 유도체 및 인슐린 감작제의 조합물에 관한 것이며, 여기서 트리아진 유도체는 일반식 I의 화합물이다.



(I)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

활성 주성분으로서, 하기를 포함하는, 이상지질혈증, 비만, 동맥 고혈압, 그리고 미세혈관 및 거대혈관 합병증 으로부터 선택된 인슐린 저항성과 관련 있는 이상(pathologies) 치료용 약제학적 조성물:

i) 인슐린 감작제로서 글리타존, 여기서 상기 글리타존은 로지글리타존 또는 피오글리타존임, 및

ii) (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진,

또는 이의 라세믹 형태, 토토머, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 에피머, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 미세혈관 및 거대혈관 합병증은 아테롬성동맥경화증, 망막증, 신장병 및 신경장애로부터 선택되는 약제학적 조성물.

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

제 1 항에 있어서,

인슐린 감작제가 약제학적으로 허용가능한 염의 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 16**

제 1 항에 있어서,

약제학적 조성물은 0.5 mg 내지 50 mg의 인슐린 감작제를 함유하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제 1 항에 있어서,

약제학적 조성물은 200 mg 내지 2000 mg의 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진을 함유하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제 1 항에 있어서,

(+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진에 대한 인슐린 감작제의 중량비는 1/2 내지 1/2000인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제 1 항에 있어서,

인슐린 감작제가 로지글리타존인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 20**

제 1 항에 있어서,

인슐린 감작제가 피오글리타존인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 21**

제 19 항 또는 제 20 항에 있어서,

(+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진이 하이드로클로라이드 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 22**

제 1 항에 있어서,

약제학적 조성물이 경구 투여에 적합하고, 여기서 약제학적 조성물은 분말, 제피정, 젤 캡슐, 사쇄, 용액, 현탁액 또는 에멀전인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 23**

하기를 포함하는, 당뇨의 치료 및/또는 예방용 약제학적 조성물:

- i) 인슐린 감작제로서 글리타존, 여기서 상기 글리타존은 로지글리타존 또는 피오글리타존임, 및
- ii) (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진.

**청구항 24**

제 23 항에 있어서,

인슐린-비의존성인 당뇨의 치료 및/또는 예방용 약제학적 조성물.

#### 청구항 25

제 23 항에 있어서,

(+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진이 하이드로클로라이드 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

제 23 항에 있어서,

상기 글리타존은 피오글리타존인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 28

제 23 항에 있어서,

상기 글리타존은 로지글리타존인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 29

제 23 항에 있어서,

(+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진의 투여 및 인슐린 감작제의 투여가 동시, 개별 또는 순차적인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 30

동시, 개별 또는 순차적 투여를 위한, 제 1 항에 따라 정의된 것과 같은 인슐린 감작제 및 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진을 포함하는 키트.

### 명세서

#### 기술분야

[0001]

본 발명은, 인슐린-비의존성 당뇨병 및 인슐린 저항성 증후군(insulin resistance syndrome)과 관련 있는 이상(pathology)의 치료에 사용될 수 있는 약제의 제조를 위한, 트리아진 유도체 또는 이의 기재된 약제학적으로 허용가능한 염의 인슐린 감작제(insulin sensitiser)와의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

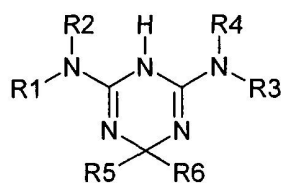
[0002]

"당뇨병(Diabetes mellitus)"(또는 당뇨(diabetes))은 오늘날 전세계에서 가장 널리 퍼져있는 질환 중 하나이다. 당뇨병 환자들은 두 부류, 즉 I 형 또는 인슐린-의존성 당뇨병 및 II 형 또는 인슐린-비의존성 당뇨병(NIDDM)으로 나뉜다. 인슐린-비의존성 당뇨병(NIDDM)은 모든 당뇨의 약 90%에 달하며, 미국에서만 천이백만명 내지 천사백만명의 성인(인구의 6.6%)이 걸린 것으로 추산된다. NIDDM은 공복시에 고혈당증(hyperglycaemia)이고 식후에 혈장 글루코오스 수준(plasmatic glucose level)이 크게 증가하는 것을 특징으로 한다. NIDDM은, 망막증, 신증 및 신경병증과 같은 미세혈관 질환, 및 관상 심장 질환(coronary heart disease)과 같은 거대혈관 질환을 포함하는 다양한 장기간의 합병증과 관련이 있다. 동물 모델에서의 다양한 연구에 따르면, 장기간 합병증과 고혈당증 간에 인과관계가 나타난다. DCCT(Diabetes Control and Complications Trial) 및 스톡홀름 예상 연구(Stockholm Prospective Study)에 의해 얻어진 최근 결과는, 인슐린-의존성 당뇨병은, 혈당을 보다 엄격하게 조절하면, 이러한 합병증의 발병 및 진행의 위험성이 실질적으로 낮아진다는 것을 보임으로써, 이 관계를 인간에서 처음으로 증명하였다. 보다 엄격한 조절은 NIDDM 환자에게 유익할 것으로 또한 예상된다.

- [0003] NIDDM 경우의 고혈당증은 두가지 생화학적 이형(anomaly), 즉 인슐린 저항성 및 인슐린 분비 부족과 관련 있다.
- [0004] NIDDM의 최초 치료는, 상당한 수의 당뇨병 환자가 과체중이거나 비만(~67%)이므로 그리고 체중 감소가 인슐린 분비 및 인슐린 감도를 개선시키고 그리고 정상 혈당에 이르게 할 수 있으므로, 조절된 식이 및 조절된 신체 운동에 기초한다.
- [0005] 이어서, 식이 및/또는 신체 운동으로만 조절될 수 없는 고혈당증 환자는 경구 항당뇨제(antidiabetics)로 치료된다.
- [0006] 경구 항당뇨제의 다수 카테고리가 NIDDM 치료를 위한 단일요법(monotherapy)에 현재 사용된다:
- [0007] · 인슐린 분비 자극제. 이들은 우선, 술폰닐우레아(SU)로 그리고 "글리니드(glinide)"로 나타낸다. SU에 관해서는, 카르부타미드(carbutamide)(Glucidoral®), 글리벤클라미드(glibenclamide)/글리부리드(glyburide)(Daonil®, Euglucan®), 글리보무리드(glibomuride)(Glutril®), 글리클라지드(gliclazide)(Diamicron®), 글리메피리드(glimepiride)(Amarel®) 및 글리피지드(glipizide)(Glibenese®)가 특별히 언급될 것이다. "글리니드"에 관해서는, 레파글리니드(repaglinide)(NovoNorm®)가 특별히 언급될 것이다.
- [0008] · 바이구아니드(biguanide)로 표시된, 글루코제네시스(glucogenesis)를 감소시키는 약제(agent). 메트포르민(metformin)(Glucophage®, Stagid®)이 특별히 언급될 것이다.
- [0009] · 티아졸리딘디온(TZD)으로 주로 나타내지는 인슐린 감작제. 피오글리타존 (pioglitazone)(Actos®) 및 로지글리타존 (rosiglitazone)(Avandia®)이 특별히 언급될 것이다.
- [0010] · 알파-글루코시다제 저해제. 아카보스(acarbose)(Glucor®) 및 미글리톨(miglitol)(Diastabol®)이 특별히 언급될 것이다.
- [0011] 그러나, 단일요법은 시간경과에 걸쳐 효능 손실을 보일 수 있다. 이를 "이차 결핍(secondary deficiency)"이라 한다. 이는 치료 10년 후에 50% 까지의 만족스럽지 못한 반응을 나타낼 수 있다. 시행된 연구를 통해, 동일한 약제학적 형태로 메트포르민을 술폰닐우레아 또는 TZD와 함께 조합함으로써 이러한 문제를 처리할 수 있는 것으로 나타났다(EP 869 796 B1 또는 EP 861 666 B1).
- [0012] 또한, 조합물 메트포르민 + 로지글리타존(rosiglitazone)(Avandamet®)이 판매되어 왔다.
- [0013] 그러나, 이러한 메트포르민-계 조합물은 메트포르민의 사용과 관련 있는 부작용, 특히 메스꺼움, 설사 및 복부 통증과 같은 장 증상을 갖는다. 메트포르민과 유사한(comparable) 항당뇨 효과를 갖는 트리아진 유도체가 WO 01/55122에 기재되었다. 그러나, 이들의 조합물은 결코 제안된 바 없었다.
- [0014] 본 출원인은, WO 01/55122에 기재된 것과 같은, 트리아진 타입의 항당뇨제 및 인슐린 감작제를 포함하는 신규한 약제학적 조성물을 개발하였다.
- [0015] 뜻밖에도, 본 발명에 따른 조합물은 상승 활성을 보이고 그리고 공지된 조합물의 부작용을 크게 감소시킨다.

### 발명의 상세한 설명

- [0016] 본 발명은 인슐린 감작제 및 일반식 I의 화합물:



- [0021] - 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시 또는 (C3-C8)사이클로알킬로 치환된(C1-C20)알킬,
- [0022] - 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C2-C20)알케닐,
- [0023] - 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C2-C20)알키닐,
- [0024] - 선택적으로 (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C3-C8)사이클로알킬,
- [0025] - N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 가지고 그리고 선택적으로 (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 헤테로(C3-C8)사이클로알킬,
- [0026] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴(C1-C20)알킬,
- [0027] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴,
- [0028] - N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C13)헤테로아릴,
- [0029] 한편으로 R1 및 R2, 그리고 다른 한편으로 R3 및 R4는 아마도, 질소 원자와 함께, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고 그리고 아마도 다음 기: 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴- (C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸 중 하나 이상으로 치환되는 n-원 고리(n은 3 내지 8)를 형성하고,
- [0030] R5 및 R6는 독립적으로 다음 기로부터 선택되고:
- [0031] - H,
- [0032] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬,
- [0033] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C2-C20)알케닐,
- [0034] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C2-C20)알키닐,
- [0035] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C3-C8)사이클로알킬,
- [0036] - N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 헤테로(C3-C8)사이클로알킬,
- [0037] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴,
- [0038] -N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로

젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C13)헤테로아릴,

[0039] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴(C1-C5)알킬,

[0040] - R5 및 R6는 아마도 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 그리고 아마도 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환되는 m-원 고리(m은 3 내지 8)를 형성하거나,

[0041] 또는 아마도 탄소 원자와 함께 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 C10-C30 폴리사이클릭 잔기를 형성하고,

[0042] R5 및 R6는 함께 또한 아마도 =O 또는 =S 기를 나타내고, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 기의 질소 원자는 아마도 (C1-C5)알킬, (C3-C8)사이클로알킬, (C6-C14)아릴, (C6-C14)아릴(C1-C5)알킬 또는 (C1-C6)아실 기로 치환됨,

[0043] 및 또한 라세믹 형태, 토토머(tautomer), 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 에피머, 및 이들의 혼합물, 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 신규한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0044] 본 발명의 한 특정 그룹은 트리아진 유도체가, R5가 수소인 일반식 I의 화합물인 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0045] 본 발명의 또 다른 특정 그룹은 트리아진 유도체가, R5 및 R6이, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고 그리고 아마도 하나 이상의 다음 기: (C1-C5)알킬, 아미노, 하이드록실, (C1-C5)알킬아미노, 알콕시(C1-C5), (C1-C5)알킬티오, (C6-C14)아릴, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시로 치환되는 m-원 고리(m은 3 내지 8)를 형성하거나,

[0046] 또는 탄소 원자와 함께, 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸에 의해 선택적으로 치환된 C10-C30 폴리사이클릭 잔기를 형성하는 일반식 I의 화합물인 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0047] 본 발명의 또 다른 특정 그룹은, 트리아진 유도체가, R5 및 R6가 독립적으로 하기 기:

[0048] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬 기로부터 선택된 일반식 I의 화합물인 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0049] 바람직하게는, R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 H, 및 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시 또는 (C3-C8)사이클로알킬로 치환된 (C1-C20)알킬기로부터 선택되고; 더 바람직하게는 R1=R2=H 그리고 R3=R4= 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C3-C8)사이클로알킬로 치환된 (C1-C20)알킬, 또는 그 반대이다.

[0050] 바람직하게는, R5 및 R6는 독립적으로 H, 및 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로-메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬기로부터 선택되고; 더 바람직하게는, R5=H 그리고 R6=선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 선택적으로 치환된 (C1-C20)알킬, 또는 그 반대이다.

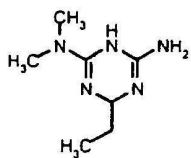
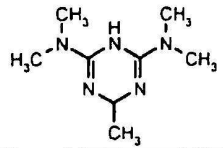
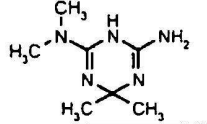
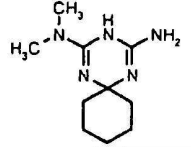
[0051] 본 발명의 보다 특정한 그룹은, 트리아진 유도체가, R1 및 R2가 메틸기이고 그리고 R3 및 R4가 수소인 일반식 I의 화합물인 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0052] "R5 및 R6에 의해 형성된 m-원 고리"라는 용어는 특히, 사이클로헥실, 피페리딘 또는 테트라하이드로피라닐기와

같은 포화 고리를 의미한다.

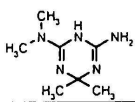
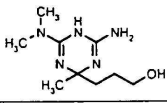
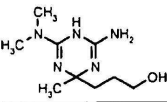
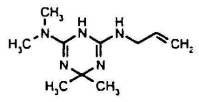
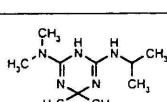
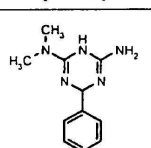
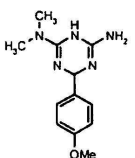
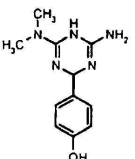
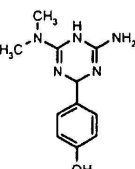
[0053] "R5 및 R6에 의해 형성된 폴리사이클릭 기"라는 용어는, 선택적으로 치환된 탄소-계 폴리사이클릭기 및 특히 스테로이드 잔기를 의미한다.

[0054] 특별히 언급될 수 있는 일반식 I의 화합물에는 이하, 그리고 보다 바람직하게는 실시예 18의 화합물이 포함된다:

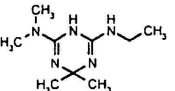
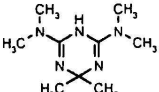
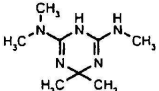
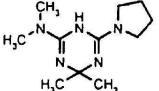
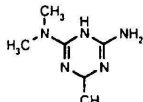
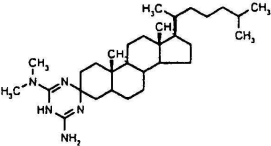
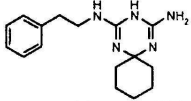
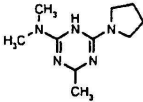
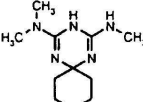
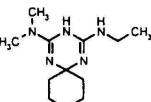
	식	염
1		HCl
2		HCl
3		
4		HCl

[0055]

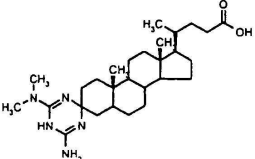
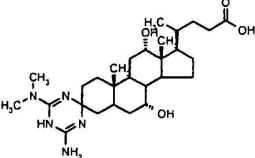
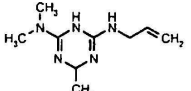
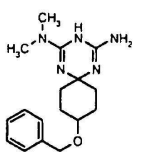
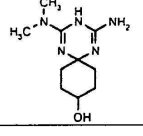
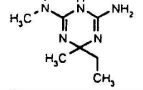
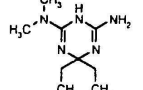
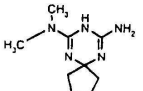
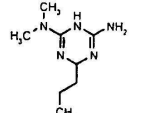


5		메탄- 술포네이트
6		
7		HCl
8		HCl
9		HCl
10		HCl
11		HCl
12		HCl
13		

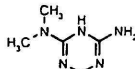
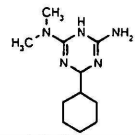
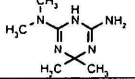
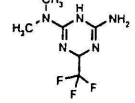
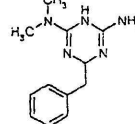
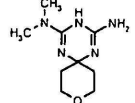
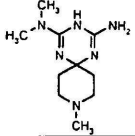
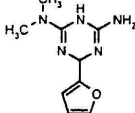
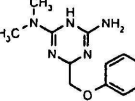
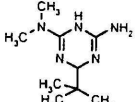
[0056]

14		푸마레이트
15		HCl
16		HCl
17		HCl
18		HCl
19		HCl
20		카르보네이트
21		카르보네이트
22		HCl
23		HCl

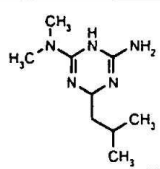
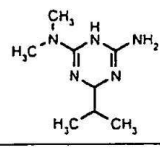
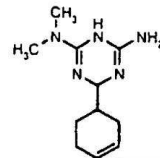
[0057]

24		HCl
25		HCl
26		HCl
27		HCl
28		HCl
29		카르보네이트
30		카르보네이트
31		HCl
32		카르보네이트

[0058]

33		HCl
34		para-톨루엔- 술포네이트
35		HCl
36		para-톨루엔- 술포네이트
37		para-톨루엔- 술포네이트
38		HCl
39		HCl
40		HCl
41		para-톨루엔- 술포네이트
42		HCl

[0059]

43		HCl
44		HCl
45		para-톨루엔- 술포네이트

또 다른 바람직한 실시형태에 따르면, 본 발명은 보다 특별히 이하로부터 선택된 약제학적 조성물에 관한 것이다:

- (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드, 및 로지글리타존;
- (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드, 및 트로글리타존;
- (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드, 및 피오글리타존;
- (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드, 및 무라글리타자르.

"인슐린 감작제"라는 용어는 인슐린에 대한 조직의 감수성을 증가시킬 수 있는 어떤 화합물을 의미한다. 인슐린 감작제에는, 예를 들어 티로신 포스파타제 저해제(PTP 저해제), GSK-3 저해제, 레티노이드 X 수용체 작용제(RXR 작용제), 글리타존(TZD), 비-TZD PPAR $\gamma$  작용제, PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$  이중 작용제(double agonist), 바나듐, 및 바이구아나이드, 예를 들어 메트포르민을 함유하는 화합물에 기초한 작용제가 포함된다. 인슐린 감작제는 또한 비-제한적인 방식으로, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 술페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄술포네이트, 프티플루오로아세테이트 또는 아세테이트, 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온 또는 마그네슘 이온과 같은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다.

"글리타존"이라는 용어는, 비-제한적인 방식으로, 엔글리타존(englitazone), 다르글리타존(darglitazone), 시글리타존(ciglitazone), DRF2189, BM-13.1246, AY-31637, YM268, AD-5075, DN-108, 로지글리타존(rosiglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 트로글리타존(troglitazone), MCC555, T-174 및 KRP297를 포함한다.

"비-TZD PPAR $\gamma$  작용제"라는 용어는 보다 특별히, 비-제한적 방식으로, GI-262570 및 JTT501과 같은 N-(2-벤조일페닐)-L-티로신 유사체를 포함한다.

"PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$  이중 작용제"라는 용어는, 비-제한적 방식으로, 다음과 같은 화합물을 포함한다: NNC-61-4655, TZD18, LY-510929, LY-465608, LSN862, GW-409544, 무라글리타자르(Muraglitazar), 라가글리타자르(Ragaglitazar), 테사글리타자르(Tesaglitazar), 그리고 또한 WO 03/011819(실시예 8) 및 WO 00/039113(옥세글리타자르(oxeglitazar)를 설명하는 실시예 16b)에 기재된 화합물.

상기된 바와 같은 일반식 I의 본 발명의 화합물은, 충분하게 염기성인 작용기(function)를 포함하며, 유기산 또는 무기산의 대응하는 약제학적으로 허용가능한 염 또는 둘 모두를 포함할 수 있다.

본 발명의 목적을 위해, "유기산 또는 무기산의 대응하는 약제학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는, 어떤 비-독성 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산으로부터 제조된 어떤 염을 의미한다. 이러한 산에는 아세트산, 벤젠술포산, 벤조산, 시트르산, 카르본산(carbonic acid), 에탄술포산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화 수소산, 염화수소산, 락트산, 만델산, 말산, 말레산, 메탄술포산, 뮤스산(mucic acid), 니트르산, 팜산(pamoic acid), 판토텐산, 인산, 숙신산, 타르타르산 및 para-톨루엔술포산이 포함된다. 염화수소산이 유리하게 사용된

다.

- [0072] 본 발명은 또한 일반식 I의 화합물의 라세미체를 분리하기 위해 사용된 일반식 I의 화합물의 키랄 염에 관한 것이다.
- [0073] 예로서, 하기의 키랄산이 사용된다: (+)-D-디-0-벤조일타르타르산, (-)-L-디-0-벤조일타르타르산, (-)-L-디-0,0'-p-톨루일-L-타르타르산, (+)-D-디-0,0'-p-톨루일-L-타르타르산, (R)-(+)-말산, (S)-(-)-말산, (+)-캄판산 ((+)-camphanic acid), (-)-캄판산, R-(-)-1,1'-바이나프탈렌-2,2'-디일하이드로전포스폰산, (+)-캄포르산, (-)-캄포르산, (S)-(+)-2-페닐프로피온산, (R)-(+)-2-페닐프로피온산, D-(-)-만델산, L-(+)-만델산, D-타르타르산, L-타르타르산, 또는 이의 둘 이상의 혼합물.
- [0074] 상기 일반식 I의 화합물은 또한 이러한 화합물의 프리드러그를 포함한다.
- [0075] "프리드러그"라는 용어는, 환자에게 투여될 때, 생체 내에서 일반식 I의 화합물로 화학적으로 및/또는 생물학적으로 전환되는 화합물을 의미한다.
- [0076] 본 상세한 설명에서, 사용되는 용어는 달리 지시되지 않는 한, 다음의 의미를 갖는다:
- [0077] - "(C1-C20)알킬"이라는 용어는 1 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 나타낸다. 특별히 언급가능한 C1-C20 알킬 라디칼 중에는, 비제한적 방식으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이차-부틸, 삼차-부틸, 펜틸, 헥실, 옥틸, 데실, 도데실, 헥사데실 및 옥타데실 라디칼이 있다;
- [0078] - "(C1-C20)알케닐"이라는 용어는 이중 결합 형태로 하나 이상의 불포화를 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소-계 라디칼을 나타낸다. 1 내지 20 개의 탄소 원자를 포함하는 알킬렌 라디칼로서, 비-제한적 방식으로, 에틸, 프로프-2-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 펜트-2-에닐, 펜트-3-에닐 및 펜트-4-에닐 라디칼이 언급될 수 있다;
- [0079] - "(C1-C20)알키닐"이라는 용어는 삼중 결합 형태로 하나 이상의 불포화를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소-계 라디칼을 나타낸다. 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 라디칼로서, 비-제한적 방식으로, 에틸, 프로프-2-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 펜트-2-이닐, 펜트-3-이닐 및 펜트-4-이닐 라디칼이 언급될 수 있다;
- [0080] - "알콕시"라는 용어는 "알킬-옥시"라는 용어를 나타낸다;
- [0081] - "할로젠"이라는 용어는, 비-제한적 방식으로, 불소, 염소 또는 브롬을 나타낸다;
- [0082] - "(C6-C14)아릴(C1-C20)알킬"이라는 용어는 대응하는-알킬아릴기를 나타낸다. 벤질 및 페닐기가 특별히 언급될 것이다;
- [0083] - "(C6-C14)아릴"이라는 용어는, 컨쥬게이트된(conjugated)  $\pi$  전자의 시스템을 갖는 하나 이상의 고리를 갖는 6 내지 14 개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 기를 나타내고, 그리고 바이아릴(biaryl)을 포함하며, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 바이페닐, 페닐, 나프틸, 안트릴 및 페난트릴 라디칼이 특별히 언급될 것이다;
- [0084] - "헤테로(C6-C14)아릴"이라는 용어는 1-4 헤테로원자를 함유하며 다른 원자는 탄소 원자인 6-14-원 방향족 헤테로사이클을 나타낸다. 헤테로 원자 중에서, 산소, 황 및 질소는 특별히 언급될 것이다. 헤테로아릴 라디칼 중에서, 퓨릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, 피리미딜, 피라지닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 퀴놀릴 및 티아졸릴 라디칼은 보다 특별히 언급될 것이다;
- [0085] - "(C3-C8)사이클로알킬"이라는 용어는 포화 탄화수소-계 고리를 나타내고, 그리고 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 라디칼을 함유한다. 비-제한적 방식으로, 사이클로프로필 및 사이클로부틸 라디칼이 언급될 것이다.
- [0086] 본 발명에 따른 유용한 화합물은 비대칭 중심을 포함할 수 있는 것으로 생각될 것이다. 이러한 비대칭 중심은, 독립적으로 R 또는 S 배치될 수 있다. 본 발명에 따른 유용한 특정 화합물은 또한 기하 이성질현상(geometrical isomerism)을 보일 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명은 상기 일반식 I의 화합물의 개별적인 기하 이성질체 및 입체이성질체, 그리고 이의 혼합물, 라세믹 혼합물 포함, 을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 타입의 이성질체는 공지된 공정, 예를 들어 크로마토그래피 기술 또는 재결정 기술을 적용하거나 또는 적합화함으로써 이의 혼합물로부터 분리될 수 있거나, 또는 이들은 이의 중간체의 적합한 이성질체로부터 개별적으로 제조된다.

- [0087] 본 발명에 따른 화합물의 거울상이성질체 및 이의 제조를 위한 공정은 특별히 특허출원 WO 2004/089917에 기재되어 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 참조 병합되어 있다.
- [0088] 본 특허 출원은 또한, 특허출원 WO 2004/089917에 따라 얻어진 바와 같은, 화합물의 다형성 형태(polymorphic form), 예를 들어 염 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드의 A1 다형성 형태에 관한 것이다.
- [0089] 본 발명은 또한 염 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드의 H1 다형성 형태와 같은, 화합물의 다른 다형성 형태에 관한 것이며, 이는 다음과 같이 제조될 수 있다:
- [0090] 약 3 g의 실시예 18의 A1 형태를 실온에서 50 ml의 1 mol/l HCl 중에 용해시킨다. 얻어진 맑은 용액을, 고체 잔류물이 결정화될 때까지, 열린 비커에서, 실온에서 증발시킨다.
- [0091] 결정화는 다음에 의해 실시된다:
- [0092] · FT-IR 분광분석법(spectroscopy):
- [0093] - Bruker Vector 22
- [0094] -  $2\text{ cm}^{-1}$  분광 해상도(spectral resolution)
- [0095] - 32 스캔
- [0096] - KBR 디스크 (A AA21505 방법과 유사)
- [0097] - IR 밴드의 세기를 평가하기 위해, IR 스펙트럼은 흡수 스펙트럼으로서 스펙트럼 범위(spectral range)  $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$  에서 벡터화(vectorisation) 함으로써 정상화되었다.
- [0098] 사전조절(preadjustment)을 실시하였다:
- [0099] - s:  $A > 0.05$
- [0100] - m:  $0.01 < A < 0.05$
- [0101] - w:  $A < 0.01$ .
- [0102] · FT-라만 분광분석법:
- [0103] - Bruker RFS-100
- [0104] - 여기(excitation):  $1064\text{ nm}$
- [0105] - 분광 해상도:  $1\text{ cm}^{-1}$
- [0106] -  $1000\text{ mW}$
- [0107] - 1000 스캔
- [0108] - 초점화(focalised)
- [0109] - 알루미늄 도가니(RA AA21505 방법과 유사)
- [0110] - 라만 밴드의 세기를 평가하기 위해, 스펙트럼 범위  $3600\text{--}200\text{ cm}^{-1}$  에서 벡터화함으로써 라만 스펙트럼을 정상화하였다. 사전조절을 실시하였다:
- [0111] - s:  $A > 0.05$
- [0112] - m:  $0.01 < A < 0.05$
- [0113] - w:  $A < 0.01$
- [0114] · 전력 x-선 회절(XRD)(Powder x-ray diffraction)
- [0115] · 회절계 D5000 (Bruker AXS)
- [0116] ·  $1.5406\text{ Å}$  ( $U=30\text{ kV}$ ,  $A=40\text{ mA}$ )에서의 방사선  $\text{CuK}\alpha 1$

- [0117] · 전송 방식(transmission mode)
- [0118] · 민감한 위치의 검출기
- [0119] · 일차 모노크로메이터(primary monochromator)
- [0120] · 각도 범위: 3-65° 2θ
- [0121] · 스테이지 폭: 0.05 ° 2θ
- [0122] · 측정 시간/스테이지: 1.4 s
- [0123] · XRD 기계는 2θ ± 0.1 ° 로 설정된다.

[0124] 결과

[0125] A1형:

[0126] XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I <sub>o</sub>
1	5.98	14.8	85
2	5.26	16.8	83
3	4.35	20.4	30
4	3.57	24.9	100
5	3.50	25.4	53
6	3.36	26.5	96
7	3.31	26.9	52
8	3.04	29.3	57
9	2.90	30.8	30
10	2.74	32.7	35

[0127]

[0128] FT-IR 밴드( $\text{cm}^{-1}$ )

3384 +/- 1.5 (m), 3199 +/- 1.5 (m), 3163 +/- 1.5 (m), 3107 +/- 1.5 (m), 2993 +/- 1.5 (m), 2983 +/- 1.5 (m), 1652 +/- 1.5 (s), 1606 +/- 1.5 (s), 1576 +/- 1.5 (s), 1557 +/- 1.5 (s), 1505 +/- 1.5 (s), 1449 +/- 1.5 (m), 1427 +/- 1.5 (m), 1405 +/- 1.5 (m), 1383 +/- 1.5 (m), 1348 +/- 1.5 (m), 1306 +/- 1.5 (m), 1263 +/- 1.5 (w), 1235 +/- 1.5 (w), 1185 +/- 1.5 (w), 1096 +/- 1.5 (w), 1068 +/- 1.5 (w), 980 +/- 1.5 (w), 946 +/- 1.5 (w), 868 +/- 1.5 (w), 761 +/- 1.5 (w), 687 +/- 1.5 (m), 655 +/- 1.5 (m), 558 +/- 1.5 (w), 521 +/- 1.5 (w), 478 +/- 1.5 (w)

[0129]



[0130] FT-라만 밴드( $\text{cm}^{-1}$ )

3217 +/- 1.5 (w), 2994 +/- 1.5 (m), 2983 +/- 1.5 (m), 2936 +/- 1.5 (s), 2883 +/- 1.5 (m), 1645 +/- 1.5 (w), 1602 +/- 1.5 (m), 1554 +/- 1.5 (m), 1453 +/- 1.5 (m), 1428 +/- 1.5 (m), 1349 +/- 1.5 (w), 1308 +/- 1.5 (w), 979 +/- 1.5 (m), 866 +/- 1.5 (w), 761 +/- 1.5 (w), 686 +/- 1.5 (s), 583 +/- 1.5 (m), 555 +/- 1.5 (s), 525 +/- 1.5 (m), 479 +/- 1.5 (m), 410 +/- 1.5 (m), 401 +/- 1.5 (m), 307 +/- 1.5 (m)

[0131] H1 form

[0132] XRD:

No.	d[Å]	2 $\theta$	I/I <sub>0</sub>
1	8.03	11.0	69
2	7.27	12.2	25
3	6.11	14.5	24
4	4.01	22.1	86
5	3.64	24.5	100
6	3.26	27.3	51
7	3.08	29.0	29
8	3.04	29.4	34
9	2.82	31.7	61
10	2.66	33.6	26

[0133]

[0134] FT-IR 밴드( $\text{cm}^{-1}$ )

3386 +/- 1.5 (m), 3080 +/- 3 (m), 1706 +/- 1.5 (s), 1691 +/- 1.5 (s), 1634 +/- 1.5 (m), 1513 +/- 1.5 (m), 1445 +/- 1.5 (w), 1241 +/- 1.5 (w), 1079 +/- 1.5 (w), 989 +/- 1.5 (w), 940 +/- 1.5 (w), 861 +/- 1.5 (w), 823 +/- 1.5 (w), 675 +/- 1.5 (w), 603 +/- 1.5 (w), 573 +/- 1.5 (w), 549 +/- 1.5 (w), 527 +/- 1.5 (w)

[0135]

[0136] 본 기재의 목적을 위해서, 주어진 기를 언급할 때, 예를 들어 티오/머캅토 또는 옥소/히드록시에서 토토머 형태가 포함된 것으로 이해된다.

[0137] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 인슐린 저항성 증후군(증후군 X)와 관련있는 이상의 치료에 유용하다.

[0138] 인슐린 저항성은 인슐린 작용 감소(cf. Presse Medicale, 1997, 26 (No. 14), 671-677)를 특징으로 하고, 당뇨병 및 보다 특별히 인슐린-비의존성 당뇨병(II형 당뇨병 또는 NIDDM), 이상지질혈증, 비만, 및 동맥 고혈압, 및 또한 특정한 미세혈관합병증 및 거대혈관 합병증, 예를 들어 아테롬성동맥경화증, 망막증 및 신경병증과 같은 다수의 이상 상태와 연관된다.

[0139] 이와 관련하여, 예를 들어 문헌(Diabetes, vol. 37, 1988, 1595-1607; Journal of Diabetes and its complications, 1998, 12, 110-119 or Horm. Res., 1992, 38, 28-32)을 참조한다.

[0140] 본 발명의 목적은, 당뇨병의 상태를 크게 개선하기 위한 약제학적 조성물을 제안하는 것이다.

[0141] 본 발명의 약제학적 조성물은 특별히 저혈당 활성(hypoglycaemiant activity)을 갖는다.

[0142] 따라서, 일반식 I의 화합물은 고혈당증과 관련 있는 이상의 치료에 유용하다.

[0143] 일반식 I의 트리아진 화합물을 인슐린 감작제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물은, 다양한 활성 주성분을,

생리학적으로 허용가능한 지지체, 부형제, 결합제, 희석제 등과 모두 함께 또는 독립적으로 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 이는 경구 또는 비-경구, 예를 들어 비경구(parenteral), 정맥내, 피부, 비강(nasal) 또는 직장 경로를 통해 투여된다. 활성 주성분이 독립적으로 제형화(formulated)되는 경우, 대응하는 제형(formulation) 들은 희석제를 사용하여 즉석에서 함께 혼합될 수 있고 그리고 이어서 투여되거나 또는 서로 독립적으로, 연속적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0144] 본 발명의 약제학적 조성물은 과립, 분말, 정제, 젤 캡슐, 시럽, 에멀전 및 현탁액과 같은 제형, 및 또한 비-경구 투여에 사용되는 형태, 예를 들어 주사, 스프레이 또는 좌제를 포함한다.

[0145] 약제학적 형태는 공지된 통상적인 기술을 통해 제조될 수 있다.

[0146] 경구 투여된 고체 약제학적 형태의 제조는 다음 공정에 의해 실시될 것이다: 부형제(예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 전분, 만니톨 등), 분해제(disintegrant)(예를 들어, 탄산칼슘, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 콜로이드 이산화규소, 나트륨 크로스카멜로오스, 크로스보비돈(Crospovidone), 구아 검(guar gum), 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 미세결정질 셀룰로오스, 셀룰로오스 분말, 전젤라틴화된 전분(pregelatinised starch), 나트륨 알기네이트, 전분 글리콜레이트 등), 결합제(예를 들어, 알파-전분, 아라비아 검, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필셀룰로오스, 알긴산, 카르보머(carbomer), 텍스트린, 에틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 말도텍스트린, 액체 글루코오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 하이드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 구아검, 등) 및 윤활제(예를 들어, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 6000, 등)가, 예를 들어 활성 주성분(들)에 첨가되고 그리고 얻어진 혼합물이 정제화된다. 필요시, 정제는 맛을 마스크하기 위해 (예를 들어 코코아 분말, 민트, 보르네올(borneol), 시나몬 분말 등을 사용하여), 또는 활성 주성분의 방출을 지연시키거나 또는 장 분리를 허용하기 위해, 통상적인 기술을 통해 코팅될 수 있다. 사용될 수 있는 코팅 생성물은, 예를 들어 에틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 셀룰로오스 아세토프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 Eudragit® (메타크릴산-아크릴산 공중합체), Opadry® (하이드록시프로필메틸셀룰로오스 + 마크로골(macrogol) + 이산화티탄(titanium oxide) + 락토오스 모노하이드레이트)이다. 약제학적으로 허용가능한 착색제가 첨가될 수 있다(예를 들어 황색 산화철(yellow iron oxide), 적색 산화철, 퀴놀린 황색 레이크(quinoline yellow lake) 등). 정제, 분말, 사체(sachet) 및 젤 캡슐과 같은 약제학적 형태는 경구 투여에 사용될 수 있다.

[0147] 경구 투여용 액체 약제학적 형태에는 용액, 현탁액 및 에멀전이 포함된다. 수성 용액은 활성 주성분을 물 중에 용해시킴으로써, 뒤이어 필요시, 향료, 착색제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 얻어질 수 있다. 용해도를 향상시키기 위해, 에탄올, 프로필렌글리콜, 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 비-수성 용매를 첨가할 수 있다. 경구 사용을 위한 수성 현탁액은, 미세하게 나뉜(divided) 활성 주성분을, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 점성 제품을 사용하여 물 중에 분산시킴으로써 얻어질 수 있다.

[0148] 주사용 약제학적 형태는, 예를 들어 다음 공정에 의해 얻어질 수 있다. 활성 주성분(들)을 수성 매질(예를 들어, 증류수, 생리식염수, 링거 용액, 등) 중에 또는 유성 매질(예를 들어, 올리브유, 참기름, 면실유, 옥수수유 등과 같은 식물 오일, 또는 프로필렌 글리콜) 중에, 분산제(예를 들어 Tween 80, HCO 60(Nikko Chemicals), 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 등), 방부제(예를 들어, 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 페놀 등), 등장제(isotonicity agent)(예를 들어, 나트륨 클로라이드, 글리세롤, 솔비톨, 글루코오스, 등), 및 또한 필요시, 가용화제(예를 들어, 나트륨 살리실레이트, 나트륨 아세테이트 등) 또는 안정화제(예를 들어, 인간 혈청 알부민)와 같은 다른 첨가제와 함께 용해, 현탁 또는 유화시킨다.

[0149] 외부 사용을 위한 약제학적 형태는, 활성 주성분(들)을 함유하는 고체, 반-고체 또는 액체 조성물로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 고체 형태를 얻기 위해, 활성 주성분(들)을 단독으로 또는 부형제(예를 들어, 락토오스, 만니톨, 전분, 미세결정질 셀룰로오스, 수크로오스, 등) 및 증점제(예를 들어, 천연 검, 셀룰로오스 유도체, 아크릴 중합체, 등)와의 혼합물로서 처리하여, 이들을 분말로 전환시킨다. 액체 약제학적 조성물은 주사용 형태와 실질적으로 동일한 방식으로, 앞서 기재된 바와 같이 제조된다. 반-고체 약제학적 형태는 바림직하게는 수성 또는 유성 젤의 형태 또는 포마드(pomade)의 형태이다. 이러한 조성물은 선택적으로 pH 조절제(예를 들어, 카르본산, 인산, 시트르산, 염화수소산, 수산화나트륨 등) 및 방부제(예를 들어, p-하이드록시벤조산 에스테르, 클로로부탄올, 벤즈알코늄 클로라이드 등) 및 또한 다른 첨가제를 포함할 수 있다.

[0150] 인슐린 감작제의 일일 투여량은 0.5 mg 내지 50 mg이다.

- [0151] 보다 특별히, 본 발명에서 로지글리타존이 사용된다면, 일일 투여량은 1 mg 내지 8 mg, 보다 바람직하게는 4 mg 이다. 피오글리타존이 사용된다면, 일일 투여량은 15 mg 내지 45 mg이다. 무라글리타자르가 사용된다면, 일일 투여량은 0.5 mg 내지 20 mg, 바람직하게는 5 mg이다.
- [0152] 일반식 I의 화합물의 일일 투여량은 200 mg 내지 2000 mg이다.
- [0153] 본 발명의 약제학적 조성물의 구성성분의 상대적 비율은 각 활성 주성분의 권고 용량(recommended dosage)을 고려한다. 이에 따라, 인슐린 감작제의, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의, 그리고 일반식 I의 화합물의, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 이러한 상대적 비율이 결과적으로 변화한다. 바람직하게는, 일반식 I의 화합물에 대한 인슐린 감작제의 중량비는 1/2 내지 1/2000, 보다 특별히 1/4 내지 1/2000 그리고 특별히 1/5 내지 1/2000이다. 본 발명의 화합물의 투여 빈도는 하루 당 1 내지 2회 투여이다. 일반식 I의 화합물의 투여량이 일일 1회 이상 투여를 필요로 하는 경우, 인슐린 감작제의 양 및 인슐린 감작제/일반식 I의 화합물 비율은 그에 따라 조정된다.
- [0154] 본 발명의 목적은 또한, 유효량의 일반식 I의 화합물 및 인슐린 감작제의 공동-투여(co-administration)를 통한 치료 방법, 및 또한 이러한 공동-투여를 위한 키트를 제안하는 것이다.
- [0155] 본 발명은 또한 상기된 방법에 의한 치료에 적합한 키트에 관한 것이다. 이러한 키트는, 본 발명에 따른 유효량으로, 동시, 개별 또는 순차적 투여를 위한, 일반식 I의 화합물을 상기된 용량으로 함유하는 조성물 그리고 인슐린 감작제를 상기된 용량으로 함유하는 제 2 조성물을 포함한다.
- [0156] "공동-투여"라는 용어는, 2 시간까지 또는 심지어 12 시간까지 될 수 있는 기간에 걸쳐, 동일 환자에게 하나 이상의 화합물을 동시, 개별 또는 순차적 투여하는 것을 의미한다. 예를 들어, 공동-투여라는 용어는 (1) 두 화합물의 동시 투여, (2) 제 1 화합물의 투여, 2 시간 후 뒤따르는 제 2 화합물의 투여, (3) 제 1 화합물의 투여, 12 시간 후 뒤따르는 제 2 화합물의 투여를 포함한다.
- [0157] 본 발명에 따른 조성물의 이하의 실시예는 비-제한적 설명으로서 주어진다.

### 실시예

- [0158] 양은 중량에 기초하여 표현된다.
- [0159] **제형 실시예 1:**
- [0160] (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드: 1000 mg
- [0161] 로지글리타존: 4 mg
- [0162] 미세결정질 셀룰로오스: 114 mg
- [0163] 크로스카멜로스(croscarmellose): 28 mg
- [0164] 폴리비닐피롤리돈: 40 mg
- [0165] 마그네슘 스테아레이트: 14 mg
- [0166] 오파드라이(Opadry): 24 mg

- [0167] **제형 실시예 2:**
- [0168] (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드: 1000 mg
- [0169] 피오글리타존: 25 mg
- [0170] 미세결정질 셀룰로오스: 115.5 mg
- [0171] 크로스카멜로스: 28 mg
- [0172] 폴리비닐피롤리돈: 40 mg
- [0173] 마그네슘 스테아레이트: 9 mg

[0174] Opadry®: 24 mg

[0175] **제형 실시예 3:**

[0176] (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드: 750 mg

[0177] 로지글리타존: 2 mg

[0178] 미세결정질 셀룰로오스: 110 mg

[0179] 크로스카멜로스: 21 mg

[0180] 폴리비닐피롤리돈: 30 mg

[0181] 마그네슘 스테아레이트: 10.5 mg

[0182] Opadry®: 18 mg

[0183] **제형 실시예 4:**

[0184] (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드: 1000 mg

[0185] 뮤라글리타자르: 5 mg

[0186] 미세결정질 셀룰로오스: 150 mg

[0187] 크로스카멜로스: 24 mg

[0188] 폴리비닐피롤리돈: 44 mg

[0189] 마그네슘 스테아레이트: 8 mg

[0190] Eudragit®: 24 mg

[0191] **생물학적 시험: 본 발명과 인슐린 감작제와의 조합물을 사용한 글루코오스 수준의 조절**

[0192] 혈당 수준을 조절하기 위한 인슐린 감작 항당뇨 화합물과 조합한 본 발명의 화합물의 능력을 당뇨 GK 래트에서 생체 내 평가한다.

[0193] 단독으로 또는 조합하여, 항당뇨제를 하루 두번(bid) GK 래트에 4일동안 투여한다. 경구 글루코오스 부하 시험(oral glucose tolerance test)(OGTT)을 치료 마지막 날 이후에 실시한다.

[0194] OGTT는, 체질량의 kg 당 2g의 글루코오스 투입량을 경구 투여함으로써 공복 3 시간 후 아침에 실시한다. 글루코오스 수준을 결정하기 위해 0; 10; 20; 30; 45; 60; 90 및 120 분에 꼬리 정맥으로부터 혈액 시료를 수집한다.

[0195] **본 발명에 따른 조합물의 결과**

[0196] 로지글리타존 및 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진의 조합물을 다음과 같이 시험하였다. 두 화합물을 단독으로 그리고 조합하여 투여하였다. (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진의 하이드로클로라이드 염에 사용된 투여량은 4일동안 하루 두 번 50 및 100 mg/kg PO 였다. 로지글리타존의 경우, 사용 투여량은 4일동안 하루 두 번 1 및 5 mg/kg PO 였다. 하기 조합물을 시험하였다:

[0197] - (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진의 하이드로클로라이드 염: 100 mg/kg 및 로지글리타존: 5 mg/kg PO 4일동안 하루 두번.

치료	치료전 혈당 (Glycaemia before treatment) mmol/l	치료 4일 후 혈당 mmol/l	% 편차 vs 대조구 % variation vs control	곡선 하 R 혈당 (Glycaemia R under the curve) (AUC)	AUC의 % 감소 vs 대조구
대조구 GK n=8	12.93 +/- 0.41	13.10 +/- 0.87		3343 +/-262	
(+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디 메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드 염 100 mg/kg bid	12.95 +/- 0.41	11.01 +/- 0.37	-16%	2688 +/-99	-19.6%
로지글리타존 5 mg/kg bid	12.81 +/- 0.27	10.52 +/- 0.84	-19.7%	2954 +/- 150	-11.6%
(+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디 메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드 염 100 mg/kg bid + 로지글리타존 5 mg/kg bid	12.86 +/- 0.52	10.03 +/- 0.35	-23.4%	2311 +/- 121	-30.9%

[0198]

[0199]

치료(플라시보) 4일 후, 대조구 GK 당뇨 래트의 혈당(glycaemia)은 크게 증가하거나 또는 변하지 않았다. 로지글리타존 5 mg/kg 및 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진의 하이드로클로라이드 염 100 mg/kg의 투여량에서, 이러한 약제는 공복 혈장 글루코오스 수준(fasted plasmatic glucose level)의 감소를 유도하였다. 그러나, 로지글리타존에서보다 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진의 하이드로클로라이드 염에서 더 우수한 글루코오스 내성(glucose tolerance)이 관찰되었다.

[0200]

조합하여, 로지글리타존 5 mg/kg 및 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진의 하이드로클로라이드 염 100 mg/kg은 각 화합물 각각보다 훨씬 더 우수한 효능을 보였다. 로지글리타존과 같은 인슐린 감작제 및 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진의 하이드로클로라이드 염과 같은 화합물의 조합물은, 화합물들의 경우보다 각각 글루코오스 내성 및 혈장 글루코오스 수준에 우수한 작용(activity)을 나타낸다.