



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2009-0088854  
 (43) 공개일자 2009년08월20일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>A61K 31/513</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 31/18</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7007057<br/>             (22) 출원일자 2007년09월11일<br/>             심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년04월06일<br/>             (86) 국제출원번호 PCT/US2007/078177<br/>             (87) 국제공개번호 WO 2008/033851<br/>             국제공개일자 2008년03월20일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>             60/894,628 2007년03월13일 미국(US)<br/>             PCT/US2006/035958 2006년09월13일 세계지적재<br/>             산권기구(WIPO)(WO)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>다케다 야쿠히 고교 가부시키키가이샤</b><br/>             일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>크리스토퍼 로날드 제이.</b><br/>             미국 캘리포니아 92011 칼스베드 스나이프 코트<br/>             1059<br/> <b>오가와 아츠시</b><br/>             일본 532-8686 오사카 요도가와쿠 주소혼마치 2-<br/>             쇼메 17-85 다케다 야쿠히 고교 가부시키키가이샤<br/> <b>코빙톤 폴</b><br/>             미국 노스 캐롤라이나 28409 월밍톤 브라에머 레<br/>             인 3116</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>박장원</b></p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 32 항

**(54) 2-6-(3-아미노-피페리딘-엘-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸-4-플루오로-벤조  
 니트릴의 용도**

**(57) 요약**

본 발명은, 2-[6-(3-아미노-피페리딘-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미디닐메틸]-4-플루오로-벤조  
 니트릴과 이것의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 약학적 조성물, 키트 및 상기 약학적 조성물을 포함하는  
 제조물과, 상기 약학 조성물의 사용 방법을 제공한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

환자에게 화합물 I 을 1주 1회 1 mg 내지 250 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 50 mg 내지 250 mg인 것인 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 100 mg 내지 250 mg인 것인 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 50 mg인 것인 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 75 mg인 것인 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 100 mg인 것인 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 125 mg인 것인 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 150 mg인 것인 방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 175 mg인 것인 방법.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 화합물 I 의 1주 투여량은 200 mg인 것인 방법.

### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 I 은 유리 염기로서 투여되는 것인 방법.

### 청구항 12

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

### 청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 I 은 숙신산염으로서 투여되는 것인 방법.

### 청구항 14

화합물 I 을 1 mg 이상 함유하는 단일 투여형으로 제제된 약학 조성물.

### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 20 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 16**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 25 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 17**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 50 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 18**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 75 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 19**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 100 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 20**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 125 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 21**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 150 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 22**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 175 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 23**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 200 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 24**

제14항에 있어서, 상기 단일 투여형은 화합물 I 을 250 mg 함유하는 것인 약학 조성물.

**청구항 25**

제14항 내지 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 I 은 상기 약학 조성물 중에 유리 염기로서 존재하는 것인 약학 조성물.

**청구항 26**

제14항 내지 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 I 은 상기 약학 조성물 중에 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재하는 것인 약학 조성물.

**청구항 27**

제14항 내지 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물 I 은 상기 약학 조성물 중에 숙신산염으로서 존재하는 것인 약학 조성물.

**청구항 28**

제14항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 기재되어 있는 약학 조성물을 제조하기 위한 화합물 I 의 용도.

**청구항 29**

환자에게 화합물 I 을 1주 1회 1 mg 내지 250 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 당뇨병 치료 방법.

**청구항 30**

환자에게 화합물 I 을 1주 1회 1 mg 내지 250 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법.

**청구항 31**

환자에게 화합물 I 을 1주 1회 1 mg 내지 250 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 자가 면역 질환의 치료 방법.

**청구항 32**

환자에게 화합물 I 을 1주 1회 1 mg 내지 250 mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염의 치료 방법.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 디펩티딜 펩티다아제 IV를 억제하는 데 사용되는 화합물을 투여하는 방법과 그러한 투여 방법에 기초한 치료 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 디펩티딜 펩티다아제 IV (IUBMB 효소 명명법 EC.3.4.14.5)는 DPP4, DP4, DAP-IV, FAPβ 아데노신 디아미나아제 복합체 단백질 2, 아데노신 디아미나아제 결합 단백질 (ADAbp), 디펩티딜 아미노펩티다아제 IV; Xaa-Pro-디펩티딜-아미노펩티다아제; Gly-Pro 나프틸아미다아제; 포스트프로린 디펩티딜 아미노펩티다아제 IV; 림프구 항원 CD26; 당 단백질 GP110; 디펩티딜 펩티다아제 IV; 글리실프로린 아미노펩티다아제; 글리실프로린 아미노펩티다아제; X-프로릴 디펩티딜 아미노펩티다아제; pep X; 백혈구 항원 CD26; 글리실프로릴 디펩티딜아미노펩티다아제; 디펩티딜-펩티드 하이드로라아제; 글리실프로릴 아미노펩티다아제; 디펩티딜-아미노펩티다아제 IV; DPP IV/CD26; 아미노아실-프로릴 디펩티딜 아미노펩티다아제; T 세포 유발 분자 Tp103; X-PDAP를 비롯하여, 상기 문헌에서 다양한 여러 가지 명칭으로 언급되어왔던 타입 II 막 단백질이다. 본 명세서에서는 디펩티딜 펩티다아제 IV를 "DPP-IV"라고 부른다.

<3> DPP-IV는 폴리펩티드 및 단백질의 아미노 말단 (N-말단)으로부터 Xaa-Pro 디펩티드를 제거하는 비전형적인 세린 아미노디펩티다아제이다. 타입 X-Gly 또는 X-Ser의 디펩티드의 DPP-IV 의존성 저속 방출은 일부 자연 발생 펩티드에 대한 것이라고 역시 보고되어 왔다.

<4> DPP-IV는 여러 가지 상이한 조직 (장(腸), 간, 폐, 신장 및 태반)의 상피 및 내피 세포에 구조적으로 발현되고, 체액 내에서도 역시 발견된다. DPP-IV는 순환 T-림프구에서도 역시 발현되고, 세포 표면 항원, CD-26과 동의어로 알려져 왔다.

<5> DPP-IV는 생체내에서는 어떤 내인성(內因性) 펩티드 (GLP-1 (7-36), 글루카곤)의 대사 분할에 책임이 있고, 생체외에서는 기타 여러 가지 펩티드 (GHRH, NPY, GLP, VIP)에 대하여 단백질 분해 활성을 나타내어 왔다.

<6> GLP-1 (7-36)은 소장(小腸) 내에서 프로글루카곤의 번역 후 가공 처리에 의하여 유래되는 29 아미노산 펩티드이다. GLP-1 (7-36)은 인슐린 분비 자극, 글루카곤 분비 억제, 안정성 촉진 및 위액 배출 저속화를 비롯하여, 생체내에서 다중 작용을 한다. 그의 생리학적 측면에 기초하면, GLP-1 (7-36)의 작용은 타입 II 당뇨병 및 잠재성 비만증의 예방 및 치료에 유익할 것으로 믿어진다. 예를 들면, 당뇨병 환자 중에서 GLP-1 (7-36)의 외인성 투여 (연속 주입)는 이 환자 집단에 효능이 있다고 알려져 왔다. 불행하게도, GLP-1 (7-36)은 생체내에서의 기능이 신속하게 열화(劣化)되고 생체내에서의 반감기가 짧다 (t1/2 = 1.5분)고 증명된 바 있다.

<7> 유전적으로 변식된 DPP-IV 녹아웃 마우스에 관한 연구 및 선택적 DPP-IV 억제제를 사용한 생체내/생체외 연구에 기초하면, DPP-IV는 생체내의 GLP-1 (7-36)의 일차적인 열화 효소임이 알려져 있다. GLP-1 (7-36)은 DPP-IV에 의하여 GLP-1 (7-36)의 생리적 길항제로서 작용한다고 추측되어온, GLP-1 (9-36)으로 효율적으로 열화된다. 그러므로, 생체내에서의 DPP-IV의 억제는 GLP-1 (7-36)의 내인성 수준을 강화하고 그것의 길항제인 GLP-1 (9-36)의 형성을 약화시키는 데 유용하다고 믿어진다. 따라서, DPP-IV 억제제는 DPP-IV에 의하여 매개되는 질환, 특히 당뇨병, 특히 타입 2 당뇨병, 당뇨병 탈지혈증(脫肢血症), 부전 글루코오스 내성 (IGT), 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG) 질환, 대사산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만증의 예방, 진행의 지연 및/또는 치료용으로 유용한 약제라고 믿어진다.

<8> 몇 가지 화합물들이 DPP-IV를 억제하는 것으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고, 새로운 DPP-IV 억제제와 질환을 치료하기 위한 그러한 억제제의 투여 방법에 대한 필요성이 여전히 존재하고 있다.

**발명의 상세한 설명**

**<9> 요약**

- <10> 환자에게 화합물 I 을 1 mg/일 내지 250 mg/일, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 200 mg, 화합물 I 을 1일 임의로 2.5 mg 내지 150 mg 및 화합물 I 을 임의로 5 mg 내지 100mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 은 1일 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 투여량으로 투여된다. 또 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 은 1주 1회 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 투여량으로 투여된다.
- <11> 한 가지 변형례에 있어서, 투여는 1일 1회 수행되고, 단일 투여량으로서 1일 1회 임의로 수행될 수 있다. 임의로, 투여는 30일 이상의 기간 및 임의로 60일 이상의 기간 중에 1일 1회 수행된다.
- <12> 한 가지 변형례에 있어서, 투여는 1일 1회 아침에 수행되고, 임의로 1일 1회 환자가 최초의 식사를 하기 전 아침에 수행된다.
- <13> 한 가지 변형례에 있어서, 투여는 1주에 1회 수행되고, 단일 투여량으로서 1주 1회 임의로 수행될 수 있다. 투여는 30일 이상의 기간 및 60일 이상의 기간 중에 1주 1회 임의로 수행된다.
- <14> 한 가지 변형례에 있어서, 투여는 1주 1회 아침에 수행되고, 임의로 1주 1회 환자가 하루 중에 최초의 식사를 하기 전 아침에 수행된다
- <15> 투여는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 경구, 비경구, 복막내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장내, 볼내, 항문내, 리포솜내, 흡입 경로, 질, 안구내, 국소 전달 경로, 피하, 지방내, 관절내 및 경막내로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로를 포함하는 여러 가지 투여 경로에 의하여 수행될 수 있다. 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 투여는 경구로 수행된다.
- <16> 화합물 I 은 일정 범위의 질병을 치료하는 데에 사용될 수 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 을 투여하는 것은 환자의 타입 I 또는 타입 II 당뇨병 질환 상태를 치료하기 위하여 수행된다. 또 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 을 투여하는 것은 당뇨병 환자를 치료하기 위하여 수행된다. 또 다른 변형례에 있어서, 화합물 I 을 투여하는 것은 염증성 장 질환, 크론병, 화학 요법으로 유래된 장염, 경구 점막염 또는 소장 증후군을 치료하기 위하여 수행된다. 또 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 또는 화합물 I 을 함유하는 약학 조성물을 투여하는 것은 골수 이식 후, 생착능을 높이기 위하여 수행된다.
- <17> 또 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 을 투여하는 것은 당뇨병, 특히, 타입 2 당뇨병; 당뇨병 탈지형증; 부전 글루코오스 내성 (IGT); 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG) 질환; 대사산증; 케톤증; 식욕 조절; 비만증; 당뇨병 신경병증, 당뇨 망막병증 및 신장 질환 등의 당뇨병과 관련된 합병증, 고중성 지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 저 HDL 혈증 및 식후 지혈증 등의 고지혈증; 동맥 경화증; 고혈압; 심근 경색증, 협심증, 뇌경색, 뇌졸중 및 대사 증후군과 같이 DPP-IV에 의하여 매개된 질환으로 고통받는 환자를 치료하기 위하여 수행된다.
- <18> 또한, 화합물 I 을 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 또는 인크레틴 (incretin) 화합물과 병용 투여하는 방법이 제공된다. 한 가지 변형례에 있어서, 그러한 병용 치료 방법은 환자에게 화합물 I 을 1 mg/일 내지 250 mg/일, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 200 mg, 화합물 I 을 1일 임의로 2.5 mg 내지 150 mg 및 화합물 I 을 임의로 5 mg 내지 100mg의 투여량으로 투여하는 방법으로 수행된다. 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 을 1일 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 투여량으로 하여 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물과 함께 환자에게 병용 투여된다.
- <19> 한 가지 변형례에 있어서, 그러한 병용 치료 방법은 환자에게 화합물 I 을 1주 1회 1 mg 내지 250 mg, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 200 mg, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 150 mg 및 화합물 I 을 임의로 5 mg 내지 100mg의 투여량으로 투여하는 방법으로 수행된다. 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 을 1주 1회 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 투여량은 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물과 함께 환자에게 병용 투여된다.
- <20> 특정의 항당뇨 및 인크레틴 화합물에 대한 몇 가지 상이한 투여량 범위가 본 발명에서 제공된다는 사실에 주목하여야 한다. 이것은 본 발명의 범위가 기타의 항당뇨 또는 인크레틴 화합물에 대하여 본 명세서에 기재된 임의의 투여량 범위와 병용 상태의 화합물 I 에 대하여 개시된 임의의 범위를 포괄하는 약 조성물을 포함하도록 하려는 것이다.

- <21> 화합물 I 과 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물의 병용은 1) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 치료 효과의 강화, 2) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 부작용 감소, 그리고 3) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 투여량 감소와 같은 우수한 효과를 제공한다.
- <22> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 또는 인크레틴 화합물은 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 조절이 곤란한 간 글루코오스 생성에 영향을 미치는 화합물, 인슐린 감성 증강제 및 인슐린 분비 증강제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- <23> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 또는 인크레틴 화합물은 또한 단백질 티로신 포스파타아제 억제제, 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아마이드 전이 효소 억제제, 글루코오스-6-포스파타아제 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스파타아제 억제제, 글리코겐 인산화 효소 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, 포스포엔올피루브산염 카복시키나아제 억제제, 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 억제제, 알파-글루코시다아제 억제제, 위액 배출 억제제, 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 메트포민 (metformin), 인슐린 및  $\alpha_2$ -아드레날린 길항제 디아세틸레이즈 (예컨대, 리저바트룰, 시르투인 길항제, 폴리페놀 및 나트륨 의존성 글루코오스 수송체 (SGLT2) 억제제)로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- <24> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 또는 인크레틴 화합물은 또한 GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 작용제, 베타-3 AR 작용제, UCP 조절제, 항당뇨 티아졸리딘디온, 비(非)-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제, 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제, 항당뇨 바나듐 함유 화합물 및 비구아니드 (biguanide)로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- <25> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 또는 인크레틴 화합물은 또한 임의로 (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{[4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필)-페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{[4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시]-페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{[4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-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-프로피닐]-5-페닐술포닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)]-2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-술포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{[4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-{[4-((3,4-디하이드로-6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)-페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[6-(2-플루오로-벤질옥시)-나프탈렌-2-일메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-([2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일]-메틸)티아졸리딘-2,4-디온 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 선택되는 티아졸리딘디온일 수 있다.
- <26> 한 가지 변형체에 있어서, 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 메트포민을 들 수 있다. 한 가지 특정의 변형체에 있어서, 이 병용시의 메트포민으로서는 이것의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있다. 또 한 가지 특정의 변형체에 있어서, 이 병용시의 메트포민으로서는 메트포민 HCl염을 들 수 있다. 또 한 가지 특정의 변형체에 있어서, 이 병용시의 메트포민은 1일 125 내지 2550 mg의 투여량으로 투여된다. 또 한 가지 변형체에 있어서, 이 병용시의 메트포민은 1일 250 내지 2550 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 변형체에 있어서, 이 병용시의 메트포민은 즉방형 또는 서방형 제형으로 투여된다.
- <27> 또 한 가지 변형체에 있어서, 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서 1종 이상의 술포닐 우레아 유도체를 들 수 있다.
- <28> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다. 한 가지 변형체에 있어서, 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 글리메피리드가 있다.
- <29> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 인크레틴 호르몬 또는 이의 모방체 (mimic), 베타-

세포 이미다졸린 수용체 길항제 및 단기 작용 인슐린 분비 촉진제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수도 있다.

- <30> 또 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 과 병용하여 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 인슐린을 들 수 있다.
- <31> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 예컨대 익스텐타티드 (extendatide)를 비롯한 1종 이상의 GLP-1 작용제일 수도 있다.
- <32> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 임의로 예컨대 인간 제조함 GLP-2를 비롯한 1종 이상의 GLP-2 작용제일 수도 있다.
- <33> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 1종 이상의 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체일 수도 있다.
- <34> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 역시 레파글리니드, 미티글리니드 및 나테글리니드(이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수도 있다. 하나의 변형례에 있어서, 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 미티글리니드 칼슘염 수화물이 있다.
- <35> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 1종 이상의 알파-글루코시다아제 억제제일 수도 있다.
- <36> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 아카르보오스, 보글리보오스 및 미글리톨 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)으로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수도 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 보글리보오스가 있다. 또 하나의 변형례에 있어서, 이 병용시의 보글리보오스는 1일 0.1 내지 1 mg의 투여량으로 투여된다.
- <37> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 로시글리타존 (이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다)일 수 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 병용시의 로시글리타존에는 로시글리타존 말레산염을 들 수 있다.
- <38> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 테사글리타자르, 무라글리타자르 또는 나베글리타자르 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)일 수도 있다.
- <39> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 피오글리타존 (이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)일 수도 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존으로서는 피오글리타존 HCl염을 들 수 있다. 또 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존은 1일 7.5 내지 60 mg의 투여량으로 투여된다. 다른 또 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존은 1일 15 내지 45 mg의 투여량으로 투여된다.
- <40> 화합물 I 과 병용 투여되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 또한 임의로 메트포민 및 피오글리타존을 들 수 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존으로서는 이것의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있다. 또 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존로서는 피오글리타존 HCl 염을 들 수 있다. 다른 또 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존은 1일 7.5 내지 60 mg의 투여량으로 투여된다. 또 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존은 1일 15 내지 45 mg의 투여량으로 투여된다. 상기 각 변형례의 또 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민으로서는 이것의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있다. 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민으로서는 메트포민 HCl염을 들 수 있다. 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민은 1일 125 내지 2550 mg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민은 1일 250 내지 2550 mg의 투여량으로 투여된다.
- <41> 상기 각 실시 상태 및 이들의 각 변형례에 관련하여, 화합물 I 은 이것의 유리 염기로서 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다. 특정의 변형례에 있어서, 화합물 I 은 화합물 I 의 HCl염, 메탄술폰산염, 숙신산염, 벤조산염, 툴루엔술폰산염, R(-)만델산염 또는 벤젠술폰산염으로서 투여된다.
- <42> 약학 조성물도 역시 제공된다.
- <43> 한 가지 실시 상태에 있어서, 화합물 I 을 1 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I 2.5 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I 을 2.5 mg 내지 150 mg 및 임의로 화합물 I 을 5 mg 내지 100 mg 함유하는 단일 투여형으로 제제되는

약학 조성물이 제공된다. 특정의 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물에는 화합물 I 이 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 양으로 함유된다.

- <44> 한 가지 실시 상태에 있어서, 화합물 I 을 1 mg/주 내지 250 mg/주, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 200 mg, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 150 mg 및 화합물 I 을 임의로 5 mg 내지 100 mg이 함유하는 단일 투여형으로 제제되는 약학 조성물이 제공된다. 특정의 변형례에서는, 상기 약학 조성물은 화합물 I 을 주 1회 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg 함유한다.
- <45> 또 하나의 실시 상태에 있어서, 단일 투여형의 화합물 I 과 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 또는 인크레틴 화합물을 함유하는 약학 조성물이 제공된다. 임의로, 화합물 I 은 단일 투여형 중에서 화합물 I 을 1 mg/일 내지 250 mg/일, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 200 mg, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 150 mg 및 화합물 I 을 임의로 5 mg 내지 100 mg의 단일 투여형으로 존재한다. 특정의 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물은 화합물 I 을 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg 함유한다.
- <46> 화합물 I 과 화합물 I 이외의 1종 이상의 항당뇨 화합물의 병용은, 1) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 치료 효과의 강화, 2) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 부작용의 감소, 그리고 3) 화합물 I 및/또는 항당뇨 화합물의 투여량 감소 등의 우수한 효과를 제공한다.
- <47> 상기 실시 상태에 따라, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 조절이 곤란한 간 글루코오스 생성에 영향을 미치는 화합물, 인슐린 감성 증강제, 인크레틴 및 인슐린 분비 증강제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- <48> 또한, 상기 실시 상태에 따라, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 단백질 티로신 포스파타아제 억제제, 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아미도 전이 효소 억제제, 글루코오스-6-포스파타아제 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스파타아제 억제제, 글리코겐 인산화 효소 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, 포스포엔올 피루브산염 카르복시키나아제 억제제, 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 억제제, 알파-글루코시다아제 억제제, 위액 배출 억제제, 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 메트포민, 인슐린 및 α2-아드레날린 길항제로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- <49> 또한, 상기 실시 상태에 따라, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 작용제, 베타-3 AR 작용제, UCP 조절제, 항당뇨 티아졸리딘디온, 비-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제, 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제, 항당뇨 바나듐 함유 화합물 및 비구아니드로 이루어진 군으로부터 임의로 선택될 수 있다.
- <50> 또한, 상기 실시 상태에 따라, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필)-페닐]-메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시]-페닐]메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐]메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸리)-에톡시)]벤질]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-(2-나프틸술폰닐)-티아졸리딘-2,4-디온, 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리디닐)-메틸]페닐}메탄, 5-[[4-(2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-하이드록시에톡시)-벤질]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(1-페닐-1-사이클로프로판카르보닐아미노)-벤질]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(2-(2,3-디하이드로인돌-1-일)에톡시)페닐]메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[3-(4-클로로-페닐)]-2-프로피닐]-5-페닐술폰닐]티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[3-(4-클로로페닐)]-2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-술폰닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(2-(5-에틸-2-피리디)에톡시)페닐]-메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-((3,4-디하이드로-6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)-페닐]-메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[6-(2-플루오로-벤질옥시)-나프탈렌-2-일]메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일]-메틸]티아졸리딘-2,4-디온 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)으로 이루어진 군으로부터 임의로 선택되는 티아졸리딘디온이어도 좋다.
- <51> 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 메트포민이 있다. 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민로서는 이것의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있다. 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용 중의 메트포민으로서는 메트포민 HCl염이 있다. 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민은 1일 125 내지 2550 mg의 투여량으로 투여된다. 또

한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민은 1일 250 내지 2550 mg의 투여량으로 투여된다.

- <52> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 1종 이상의 술폰 우레아 유도체를 들 수 있다.
- <53> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항당뇨 화합물이 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 글리메피리드가 있다.
- <54> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 인크레틴 호르몬 또는 이의 모방체, 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제 및 단기 작용 인슐린 분비 촉진제로 이루어진 군으로부터 선택되는 항당뇨 화합물을 들 수 있다.
- <55> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 인슐린이 있다.
- <56> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 1종 이상의 GLP-1 작용제가 있다.
- <57> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 GLP-2의 인간 제조합 형태를 포함하는 1종 이상의 GLP-2 작용제가 있다.
- <58> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 1종 이상의 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체가 있다.
- <59> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 레파글리니드 및 나테글리니드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 선택되는 항당뇨 화합물을 들 수 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 미티글리니드 칼슘염 수화물이 있다.
- <60> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 1종 이상의 알파-글루코시다아제 억제제가 있다.
- <61> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 아카르보오스, 보글리보오스 및 미글리톨 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 선택되는 항당뇨 화합물이 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 보글리보오스가 있다. 또 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 1일 글리보오스는 0.1 내지 1 mg의 투여량으로 투여된다.
- <62> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 로시글리타존 (이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)이 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 로시글리타존로서는 로시글리타존 말레이트염이 있다.
- <63> 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물은 또한 임의로 테사글리타자르, 무라글리타자르 또는 나베글리타자르 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)일 수도 있다.
- <64> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물로서는 피오글리타존 (이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)을 들 수 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존로서는 피오글리타존 HCl염이 있다. 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존은 1일 7.5 내지 60 mg의 투여량으로 투여된다. 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존은 1일 15 내지 45 mg의 투여량으로 투여된다.
- <65> 또 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물 중에 함유되는 1종 이상의 항당뇨 화합물에는 메트포민 및 피오글리타존이 있다. 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존로서는 이것의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있다. 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존로서는 피오글리타존 HCl염이 있다. 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존은 1일 7.5 내지 60 mg의 투여량으로 투여된다. 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 이 병용시의 피오글리타존은 1일 15 내지 45 mg

의 투여량으로 투여된다. 상기 각 변형례의 추가의 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민으로서는 이것의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 염을 들 수 있다. 추가의 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민으로서는 메트포민 HCl염이 있다. 추가의 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민으로서는 1일 125 내지 2550 mg의 투여량으로 투여된다. 추가의 변형례에 있어서, 이 병용시의 메트포민은 1일 250 내지 2550mg의 투여량으로 투여된다.

<66> 상기 약학 조성물에 관한 상기 각 실시 상태 및 변형례와 관련하여, 화합물 I은 이것의 유리 염기로서 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다. 특정의 변형례에 있어서, 화합물 I은 화합물 I의 HCl염, 메탄술포산염, 숙신산염, 벤조산염, 톨루엔술포산염, R(-)만델산염 또는 벤젠술포산염으로서 투여된다.

<67> 또한, 상기 약학 조성물에 관한 상기 각 실시 상태 및 변형례와 관련하여, 상기 약학 조성물은 임의로 경구 투여에 적합한 단일 투여형, 임의로 경구 투여에 적합한 고체 제형 및 임의로 경구 투여에 적합한 정제 또는 캡슐 제일 수 있다. 상기 약학적 제형은 또한 경구 투여에 적합한 서방형 제형일 수 있다.

<68> 또한, 상기 약학 조성물에 관한 상기 각 실시 상태 및 변형례와 관련하여, 상기 약학 조성물은 당뇨병, 특히, 타입 2 당뇨병; 당뇨병 디스리피데미아 (dyslipidemia); 부전 글루코오스 내성 (IGT); 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG); 대사산증; 케톤증; 식욕 조절; 비만증; 당뇨병 신경병증, 당뇨병 망막병증 및 신장병을 비롯한 당뇨병과 관련된 합병증; 고중성 지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저HDL혈증 및 식후 고지혈증을 비롯한 고지혈증; 동맥 경화증; 고혈압; 심근 경색증, 협심증, 뇌 경색증, 뇌졸중 및 대사 증후군과 같은, DPP-IV에 의하여 매개되는 증상을 예방하거나 치료하는데 사용될 수 있다.

<69> 또한, 상기 약학 조성물에 관한 상기 각 실시 상태 및 변형례와 관련하여, 상기 약학 조성물은 임의로 비경구 (피하, 정맥내, 진피하 또는 근육내) 투여에 적합한 단일 투여 형태, 임의로 비경구 투여에 적합한 용액 제형 및 임의로 비경구 투여에 적합한 현탁 제형일 수 있다. 상기 약학적 제형은 또한 경구 투여에 적합한 서방형 제형이어도 좋다.

<70> 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량으로 이루어진 키트를 제공한다.

<71> 한 가지 변형례에 있어서, 상기 키트에는 약학 조성물이 투여되는 질병 상태, 약학 조성물의 저장 정보, 투약 정보 및 약학 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시를 나타내는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 정보 형태를 포함하는 지시가 더 포함된다.

<72> 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 포함하는 제조물을 제공한다. 한 가지 변형례에 있어서, 제조물에는 약학 조성물의 다중 투여량을 담는 용기 등의 포장 재료 및 또는 화합물이 투여되는 질병 상태, 저장 정보, 투약 정보 및/또는 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시로 이루어진 군 중 1종 이상의 구성원을 나타내는 라벨이 더 포함된다.

<73> 상기 모든 실시 상태들과 관련하여, 이들 실시 상태는 상기 투여 방법들이 기타의 약학적 활성 물질을 환자에게 투여하는 것을 비롯하여 특정된 방법들 이상의 추가의 작용을 포함할 수도 있다고 해석되어야 한다는 사실을 알게 된다. 이와 비슷하게, 명시하지 아니하는 한, 상기 약학 조성물, 키트 및 제조물에는 기타 약학적 활성 물질을 비롯한 기타의 물질들이 더 포함될 수도 있다.

<74> 정의

<75> 달리 설명하지 않는 한, 본 명세서와 특허 청구 범위에서 사용되는 다음의 용어들은 본 출원의 목적상 다음의 의미로 사용된다.

<76> "질환"이라 함은, 특별히 동물 또는 이 동물의 어떤 부분이 건강하지 않은 임의의 증상을 포함하고, 동물에 적용되는 의학적 또는 수의학적 치료 요법에 의하여 발생할 수 있거나 또는 이에 부수할 수 있는 건강하지 않은 증상, 즉 그러한 요법의 "부작용"을 포함한다.

<77> "약학적으로 허용 가능한"이라 함은, 일반적으로 안정하고, 비독성이며 생물학적으로나 다른 의미로 바람직한 약학 조성물을 제조하는 데 유용한 것을 의미하며, 인간의 의학적 용도 뿐만 아니라 수의학적 용도로도 허용 가능한 것을 포함한다.

<78> "약학적으로 허용 가능한 염"이라 함은, 위에서 정의한 바와 같이 약학적으로 허용 가능하며 목적하는 약리적 활성을 가진 염을 의미한다. 이러한 염으로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 또는 아세트산, 트리플루오르아세트산, 프로피온산, 헥산산, 헵탄산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, o-

(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 캄포술폰산, 4-메틸바이시클로[2.2.2]옥-2-텐-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무론산 등의 유기산과 함께 형성시킨 산부가염을 들 수 있다.

<79> 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 이에 한정되는 것은 아니지만, 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 산성 프로톤이 존재할 때에 형성될 수 있는 염기 부가염도 역시 들 수 있다. 허용 가능한 무기 염기로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화알루미늄 및 수산화칼슘을 들 수 있다. 허용 가능한 유기 염기로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, *N*-메틸글루카민 등이 있다.

<80> "객체"와 "환자"라 함은, 인간, 인간을 제외한 포유 동물 (예컨대, 개, 고양이, 토끼, 말, 양, 염소, 돼지, 사슴 등)과 인간을 제외한 동물 (예컨대, 새 등)를 포함한다.

<81> "유효 치료량"이란, 질병을 치료하기 위하여 동물에게 투여할 때, 질병을 치료하는 데에 충분한 화합물의 양을 의미한다.

<82> "치료" 또는 "치료하는"이란, 화합물의 유효 치료량을 투여하는 것을 의미하고, 다음을 포함한다.

<83> (1) 질병에 걸리기 쉬울 수 있으나, 그러한 질병의 병리 상태 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않는 동물에 있어서 그 질병의 발병을 예방하는 것,

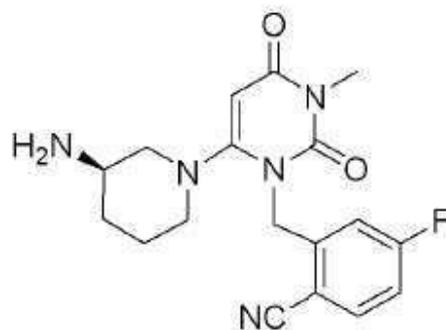
<84> (2) 질병의 병리 상태 또는 증상을 경험하거나 나타내는 동물에 있어서 그 질병을 억제하는 것 (즉, 병리 상태 및/또는 증상이 더 전개되는 것을 정지시키는 것), 또는

<85> (3) 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 동물에 있어서 그 질병을 완화시키는 것 (즉, 병리 및/또는 증상을 낮도록 하는 것).

<86> **발명의 상세한 설명**

<87> **1. 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 및 그 조성물**

<88> 일반적으로 본 발명은 아래의 화학식과 같은 구조의 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 (본 명세서에서는 "화합물 I"이라고 부른다)의 투여에 관한 것이다.



<89>

<90> 실시예 1은 화합물 I을 합성하는 방법을 설명하고 있다. 화합물 I을 합성함에 있어서 이 기술 분야의 통상의 기술자에 의하여 이해될 수 있는 기타의 방법이 사용될 수 있다는 사실에 주목하여야 한다. 이하에서 설명하는 바와 같이, 화합물 I은 지속적으로 DPP-IV를 억제하는 효과를 나타낸다.

<91> 화합물 I은 이것의 유리 염기 형태로서 투여될 수 있고, 또한 생체내에서 화합물 I의 유리 염기 형태로 전환되는 염, 수화물 및 전구체의 형태로 투여될 수 있다. 예컨대 이 기술 분야에서 잘 알려져 있는 공정에 따라서 다양한 유기산 및 무기산 및 염기로부터 유래되는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 화합물 I을 투여하는 것은 본 발명의 범위 내이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화합물 I은, 달리 명시하지 아니하는 한, 화합물 I의

염, 수화물 및 전구체를 포괄하려는 것이다.

<92> 화합물 I의 약학적으로 허용 가능한 염은 종기로는 화합물 I의 유리 염기 형태에 비하여 개선된 약동학적 성질을 부여한다. 또한, 약학적으로 허용 가능한 염은 우선 화합물 I이 종전에는 소유하지 않았던 바람직한 약동학적 성질을 화합물 I에 부여할 수 있고, 또 신체 내에서의 치료 활성과 관련하여 상기 화합물의 약동학적 성질에 긍정적인 영향까지도 줄 수 있다.

<93> 화합물 I의 염, 수화물 및 전구체의 특정의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 무기산 또는 유기산에 의하여 형성되는 염 형태, 예컨대 할로겐산염, 예컨대 염산염, 브롬산염, 요오드산염; 기타 무기산 및 이들의 대응하는 염, 예컨대 황산염, 질산염, 인산염 등; 알킬 및 모노아릴술폰산염, 예컨대 에탄술폰산염, 톨루엔술폰산염 및 벤젠술폰산염; 기타 유기산 및 이들의 대응하는 염, 예컨대 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 타르트산염, 말레산염, 숙신산염, 시트르산염, 벤조산염, 살리실산염 및 아스코르브산염을 들 수 있다. 또한, 산부기염에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 아디프산염, 알긴산염, 아르기산염, 아스파르트산염, 아황산염, 중아황산염, 브롬화물, 부티르산염, 캄포르산염, 캄포르술폰산염, 카프릴산염, 염화물, 클로로벤조산염, 사이클로펜탄 프로피온산염, 디글루콘산염, 이수소인산염, 디니트로벤조산염, 도데실술폰산염, 푸마르산염, 갈락테르산염 [(점액산 (mucic acid)으로부터 얻는 것), 갈락투론산염, 글루코헵타오산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 글리세로인산염, 헤미숙시네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 염산염, 브롬산염, 요오드산염, 2-하이드록시에탄술폰네이트, 요오드화물, 이세티오네이트, 이소-부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술폰네이트, 메틸벤조에이트, 모노하이드로젠포스페이트, 2-나프탈렌술폰네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트 및 프탈산염을 들 수 있다.

<94> 특정의 변형례에 있어서, 화합물 I은 화합물 I의 HCl염, 메탄술폰산염, 숙신산염, 벤조산염, 톨루엔술폰산염, R(-)만델산염 또는 벤젠술폰산염으로서 투여된다. 실시예 1은 화합물 I의 숙신산염 형태의 제조에 관하여 설명하고 있다.

<95> **2. 화합물 I의 투여 및 용도**

<96> 일반적으로, 본 발명은 화합물 I을 환자에게 1 mg/일 내지 250 mg/일, 화합물 I을 임의로 2.5 mg 내지 200 mg, 화합물 I을 임의로 1일 2.5 mg 내지 150 mg 및 화합물 I을 임의로 5 mg 내지 100 mg의 투여량으로 하여 화합물 I을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다 (각 경우에 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초함). 사용될 수 있는 특정의 투여량으로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 화합물 I이 1일 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg인 투여량을 들 수 있다. 달리 명시하지 아니하는 한, 화합물 I은 이것의 유리 염기 형태나 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다는 사실에 주목된다. 그러나, 본 명세서에서 사용되는 투여량 및 투여 범위는 항상 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초한다.

<97> 일반적으로, 본 발명은 화합물 I을 환자에게 1 mg/일 내지 250 mg/일, 화합물 I을 임의로 10 mg 내지 200 mg, 화합물 I을 임의로 10 mg 내지 150 mg 및 화합물 I을 임의로 10 mg 내지 100 mg의 1주 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다 (각 경우에 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초함). 사용될 수 있는 특정의 투여량으로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 화합물 I이 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg인 주 1회 처방을 들 수 있다. 달리 명시하지 아니하는 한, 화합물 I은 이것의 유리 염기 형태나 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다는 사실에 주목된다. 그러나, 본 명세서에서 사용되는 투여량 및 투여 범위는 항상 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초한다.

<98> 화합물 I은 어떠한 투여 경로에 의하여도 투여될 수 있다. 그러나, 특정의 실시 상태에 있어서, 본 발명의 방법은 화합물 I을 경구 투여하는 것에 의하여 수행된다. 이러한 투여 형태는 용이하고 환자에 의하여 자기(自己) 투여될 수 있다는 점에서 유리하다.

<99> 화합물 I은 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 그러나, 본 발명의 장점은 화합물 I이 본 명세서에 명시된 투여 농도로 1일 1회 효율적으로 투여될 수 있고, 또한 1일 1회 단일 투여 형태로서 투여될 수 있다는 점이다. 본 명세서에 명시된 투여 농도로 화합물 I을 단지 1일 1회, 경구로 투여할 수 있으므로, 환자는 용이하게 화합물 I을 자기 투여할 수 있고, 따라서 DPP-IV 활성의 생체내 억제제가 필요한 환자들의 사용 순응도가 개선된다.

<100> 유리하게는, 화합물 I은 장기간 연속 사용에 적합하고, 연장된 기간 중에 환자에 투여될 수 있다. 따라서, 1개월 이상의 기간 중에, 임의로 3개월 이상의 기간 중에, 필요하다면, 임의로 환자 질병 프로파일 도중에 매일 (임의로 1일 1회) 화합물 I을 환자에게 투여하는 방법이 수행될 수 있다. 화합물 I의 지속적인 DPP-IV 억제 영

향으로 인하여, 1일 1회보다는 적은 빈도의 투여 계획을 채택하는 것을 구상할 수 있다.

- <101> 유리하게는, 화합물 I 은 하루 중 어느 때라도 투여될 수 있다. 임의로, 매일 1일 1회씩, 식사 전 아침에 화합물 I 이 투여된다. 혈당 농도가 100 mg/dl을 초과하는 농도에 도달하는 때에 화합물 I 은 인슐린 분비를 자극할 수 있기 때문에, 식후에 혈당 농도가 올라가기 전에 전신(全身) 순환 중에 화합물 I 을 투여하는 것이 유리할 수 있다.
- <102> 화합물 I 을 생체내 DPP-IV 활성을 감소시키게 되는 치료 과정으로부터 이익을 본 어떠한 환자에게도 투여될 수 있다. 도 1과 실시예 3은 화합물 I 을 단일 경구 투여한 후의 원숭이의 혈장 DPP-IV 활성에 대한 관찰 효과를 도시 및 설명하고 있다. 도 1에 나타낸 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여 농도로 1일 1회 투여함으로써, 혈장 DPP-IV 활성을 감소시킬 필요가 있는 질환 상태와 관련하여 효율적으로 사용될 수 있다. 제시된 데이터를 보면, 환자에게 화합물 I 을 2.5 mg 이상 투여할 경우, 환자의 혈장 DPP-IV 활성은 투여 후 적어도 6 시간, 12 시간, 18 시간 및 심지어 24 시간 이상의 기간 동안 기저선에 대하여 60% 이상 감소될 수 있다.
- <103> 그 밖에, 이하에서 상세히 설명하는 바와 같이, 도 2와 도 3은 화합물 I 의 단일 경구 투여 후 인간의 혈장 DPP-IV 활성에 대한 관찰 효과를 나타내고 있다. 도 2에 나타나 있는 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 명시된 농도로 투여함으로써, 화합물 I 은 혈장 DPP-IV 활성을 감소시킬 필요가 있는 질환 상태와 관련하여 효율적으로 사용될 수 있다. 제시된 자료를 보면, 환자에게 화합물 I 을 12.5 mg 이상 투여할 경우, 환자의 혈장 DPP-IV 활성은 투여 후 168 시간 이상의 기간 동안, 기저선에 대하여 10% 이상 감소될 수 있고, 화합물 I 을 50 mg 이상 투여할 경우, 환자의 혈장 DPP-IV 활성은 투여 후 168 시간 이상의 기간 동안 기저선에 대하여 35% 이상 감소될 수 있으며, 화합물 I 을 200 mg 또는 400 mg 투여할 경우, 환자의 혈장 DPP-IV 활성은 투여 후 168 시간 이상의 기간 동안 기저선에 대하여 70% 이상 감소될 수 있다. 화합물 I 을 투여하는 것에 대한 특정한 응용에로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, DPP-IV에 의하여 매개되는 증상, 특히 당뇨병, 더 상세하게는, 타입 2 당뇨병, 당뇨병 디스리피데미아, 부전 글루코오스 내성 (IGT), 부전 공복 혈장 글루코오스 (IFG), 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절, 비만증과 당뇨병 신경병증, 당뇨병 망막병증, 염증성 창자병, 크론병, 화학 요법으로 유래된 장염, 경구 점막염, 짧은 창자 증후군 및 신장병을 비롯한 당뇨병과 관련된 합병증의 예방, 진행의 지연, 및/또는 치료가 포함된다. DPP-IV에 의하여 매개되는 증상에는 고중성 지혈증, 고콜레스테롤혈증, 저HDL혈증 및 식후 고지혈증과 같은 고지혈증; 동맥 경화증; 고혈압; 심근 경색증, 협심증, 뇌 경색증, 뇌졸중 및 대사 증후군이 더 포함된다.
- <104> 30일 이상의 최소 치료에 따라 타입 I 또는 타입 II 당뇨병 환자에게 화합물 I 을 투여하면, 1종 이상의 심혈관 측정을 개선시키는 것으로 믿어진다. 개선될 수 있는 심장 측정의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 평균 수축기 혈압의 감소, HDL 콜레스테롤의 증가, LDL/HDL 비율의 개선 및 트리글리세리드의 감소가 있다.
- <105> 또한, 30일 이상의 최소 치료에 따라 타입 I 또는 타입 II 당뇨병 환자에게 화합물 I 을 1종 이상의 항당뇨 화합물과 병용하여 투여하면, 1종 이상의 심혈관 측정 값을 개선시킬 것으로 믿어진다. 개선될 수 있는 심장 측정값의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 평균 수축기 혈압의 감소, HDL 콜레스테롤의 증가, LDL/HDL 비율의 개선 및 트리글리세리드의 감소가 있다.
- <106> 또한, 30일 이상의 최소 치료에 따라 위장 염증성 장애 (이에 한정되는 것은 아니지만, 염증성 장질환, 크론병, 화학 요법으로 유래된 장염, 경구 점막염 또는 소장 증후군을 포함한다)가 있는 환자에게 화합물 I 을 1종 이상의 항당뇨 또는 인크레틴 화합물과 병용 투여하는 것은 위장관의 점막 내층의 건강을 개선시킬 것으로 믿어진다. 위장관의 점막 내층의 건강 개선은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 장 표면적의 증가, 염증의 감소 및/또는 영양분 흡수의 증가로 설명될 수 있다.
- <107> 한 가지 변형례에 있어서, 화합물 I 은 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에게 투여된다. 또한, 말초 인슐린 민감 조직/기관에서 인슐린 저항성이 발생한 환자 보다는 오히려 화합물 I 이 투여된 환자가 췌도(膵島)로부터의 인슐린 분비에 기능 장애를 받을 수도 있다.
- <108> 유리하게는, 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량 농도로 1일 1회 또는 1주 1회 투여하면, 당뇨병 전증 환자의 치료에도 역시 사용될 수 있다. 화합물 I 을 당뇨병 전증을 앓고 있는 환자에게 투여하면, 그 환자에 있어서 타입 II 당뇨병의 발병을 늦추도록 하는 효과가 있다고 믿어진다. 혈당의 지속적인 증가는 췌도 기능의 감성(感性)을 제거하고, 인슐린 분비를 약화시킨다. 베타 세포에 있어서의 사이클릭 AMP 농도 및 칼슘 동력학을 개선시킴으로써, 세포는 손상된 세포 성분을 보수하는 유전자를 활성화시키고 글루코오스 독성에 공격을 덜 받도록 한

다.

- <109> 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량 농도로 1일 1회 또는 1주 1회 화합물 I 을 투여하면, 생체내에 바람직한 생물학적 효과가 크게 발생할 것으로 기대된다. 예컨대, 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량 농도로 1일 1회 또는 1주 1회 화합물 I 을 투여하면, 위약 대조군에 비하여 환자의 혈당 농도가 감소된다. 식후의 그러한 혈당 농도의 감소는 당뇨병 환자가 글루코오스 농도를 낮게 유지하는데 도움이 된다.
- <110> 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량 농도로 1일 1회 또는 1주 1회 투여하면, 환자의 인슐린 농도 또는 인슐린 감성을 증가시키는 효과도 역시 가져오리라고 기대된다. 인슐린은 글루코오스가 근육, 지방 및 기타 몇 가지 조직 내로 들어가는 것을 용이하게 한다. 세포가 글루코오스를 취할 수 있는 메카니즘은 인슐린 수용체의 자극을 통하여 용이하게 된 분산에 의한 것이다. C-펩티드 및 인슐린은 프로인슐린 (인슐린에 대한 불활성 전구체)의 활성화 및 분열에 의하여 생성되는 단백질 사슬이다. C-펩티드 및 인슐린은 췌장의 베타 세포에서 생성되고 저장된다. 인슐린이 혈류로 방출될 때, 동일량의 C-펩티드도 역시 방출된다. 이것은 C-펩티드를 인슐린 생산의 마커로서 유용하게 한다. 본 발명에 따라 화합물 I 을 투여하면, 환자의 C-펩티드 농도가 증가될 것으로 기대된다.
- <111> 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량 농도로 1일 1회 화합물 I 을 투여하면, 화합물 I 로 장기간 치료한 후에 위약 대조군과 대비시 환자의 헤모글로빈 A1c 농도를 0.5% 이상 감소시키는 영향을 미칠 것으로 역시 기대된다. 또한, 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량 농도로 1주 1회 투여하면, 화합물 I 로 장기간 치료한 후에 위약 대조군과 대비시 환자의 헤모글로빈 A1c 농도가 0.2% 이상 감소시키는 영향을 미칠 것으로 기대된다. Hb-A1c 수치는 적혈구 수명에 걸쳐 혈액 중의 글루코오스의 농도에 직접적으로 비례하는 것으로 알려져 있다. 따라서, Hb-A1c는 이전의 마지막 90일 (가장 최근의 30일에 편중됨)에 걸친 환자의 혈당 농도 수치를 나타낸다. 따라서, 환자의 관찰된 헤모글로빈 A1c 농도의 감소는 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량 농도로 1일 1회 투여한 결과로서 환자의 혈당 농도의 지속적인 감소를 확인해주는 것이다.
- <112> **3. 화합물 I 을 포함하는 병용 치료**
- <113> 또한, 본 발명은 화합물 I 을 1종 이상의 기타의 항당뇨 및/또는 인크레틴 화합물과 병용 사용하는 것에 관한 것이다. 그러한 기타의 항당뇨 화합물의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 유사 단백질 티로신 포스파타아제 (PTPase) 억제제 및 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아미도 전이 효소 (GFAT) 억제제; 조절이 곤란한 간 글루코오스 생성에 영향을 미치는 화합물, 유사 글루코오스-6-포스파타아제 (G6Pase) 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스파타아제 (F-1,6-BPase) 억제제, 글리코겐 인산화 효소 (GP) 억제제, 글루카곤 수용체 길항제 및 포스포엔올피루브산염 카르복시키나아제 (PEPCK) 억제제; 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 (PDHK) 억제제; 인슐린 감성 증강제 (인슐린 감성제); 인슐린 분비 증강제 (인슐린 분비 촉진제); 알파-글루코시다아제 억제제; 위액 배출 억제제; 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 메트포민, 인슐린;  $\alpha_2$ -아드레날린 길항제를 들 수 있다. 화합물 I 은 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물과 함께 단일 투여로서 동시에, 분리 투여량으로 동시에 또는 순차적으로 (즉, 하나가 투여되기 전 또는 후에 다른 것이 투여됨) 투여될 수 있다.
- <114> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 PTPase 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제 6,057,316호, 제6,001,867호 및 PCT 공보 WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236 및 WO 99/15529에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <115> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 GFAT 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 문헌 (Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77)에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <116> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 G6Pase 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, PCT 공보 WO 00/14090, WO 99/40062 및 WO 98/40385, 유럽 특허 공보 EP682024 및 문헌 (Diabetes 1998, 47,1630-1636)에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <117> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 F-1,6-BPase 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, PCT 공보 WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 및 WO 98/39342에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <118> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 GP 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,998,463호, PCT 공보 WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 및 WO 9639385 및 유럽 특허 공보 EP 978279 및 EP 846464에 개시되어 있는 것들이 있다.

- <119> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 글루카곤 수용체 길항제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,880,139호 및 제5,776,954호, PCT 공보 WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 및 WO 98/04528에 개시되어 있는 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 기재되어 있는 것들이 있다.
- <120> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 PEPCK 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제 6,030,837호 및 문헌 (Mol. Biol. Diabetes 1994,2, 283-99)에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <121> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 PDHK 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 문헌 (J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746)에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <122> 화합물 I 과 병용 사용될 수 있는 인슐린 감성 증강제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, GSK-3 억제제, 레티노이드 X 수용체 (RXR) 작용제, 베타-3 AR 작용제, UCP 조절제, 항당뇨 티아졸리딘디온 (글리타존), 비-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제, 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제, 항당뇨 바나듐 함유 화합물 및 비구아니드, 예컨대 메트포민이 포함된다.
- <123> GSK-3 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, PCT 공보 WO 00/21927 및 WO 97/41854에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <124> RXR 조절제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제4,981,784호, 제5,071,773호, 제5,298,429호 및 제5,506,102호 및 PCT 공보 WO 89/05355, WO 91/06677, WO 92/05447, WO 93/11235, WO 95/18380, WO 94/23068 및 WO 93/23431에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <125> 베타-3 AR 작용제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, CL-316,243 (Lederle Laboratories) 및 미국 특허 제5,705,515호와 PCT 공보 WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556와 WO 97/37646에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <126> UCP 조절제의 예로서는, UCP-1, UCP-2 및 UCP-3의 작용제를 들 수 있다. UCP 조절제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 문헌 (Vidal-Puig et.al, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997))에 개시되어 있는 것들이 있다.
- <127> 항당뇨, PPAR 조절 티아졸리딘디온 (글리타존)의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온 (엔글리타존), 5-{{[4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필)-페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (다르글리타존), 5-{{[4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시]-페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (씩글리타존), 5-{{[4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온(DRF2189), 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸리)-에톡시]벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-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-페닐술포닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)]-- 2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-술포닐)티아졸리딘-2,4-디온,5-{{[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존), 5-{{[4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존; ACTOS™라는 상품명으로 시판되고 있음), 5-[6-(2-플루오로-벤질옥시)-나프탈렌-2-일메틸]-티아졸리딘-2,4-디온 (MCC555), 5-((2-(2-나프틸)-벤즈옥사졸-5-일)-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (T-174), 에다글리타존 (BM-13-1258), 리보글리타존 (CS-011) 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (KRP297)이 있다.
- <128> 비-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, N-(2-벤조일페닐)-L-티로신 유사체, 예컨대 GI-262570, 레글릭산 (JTT501), FK-614 및 메타글리타센 (MBX-102)이 있다.
- <129> 이중 PPAR 감마/PPAR 알파 작용제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 오메가-[(옥소퀴나졸리닐알콕시)페닐]알카노에이트 및 그의 유사체 (PCT 공보 WO 99/08501 및 Diabetes 2000, 49(5), 759-767에 기재되어 있는 것들을 포함함); 테사글리타자르, 무라글리타자르 및 나베글리타자르가 포함된다.
- <130> 항당뇨 바나듐 함유 화합물의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,866,563호에 개시되어 있는 것들이 있다.

- <131> 메트포민 (디메틸디구아니드) 및 이것의 염산염은 GLUCOPHAGE™이라는 상품명으로 시판되고 있다.
- <132> 인슐린 분비 증강제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 글루카곤 수용체 길항제 (전술한 바와 같음), 술폰일 우레아 유도체, 인크레틴 호르몬 또는 이것의 유사체, 특히 글루카곤과 유사한 펩티드-1 (GLP-1) 또는 GLP-1 작용제, 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제와 및 단기 작용 인슐린 분비 촉진제, 유사 항당뇨 페닐아세트산 유도체, 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체 및 미티글리니드와 이들의 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다.
- <133> 술폰일 우레아 유도체의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세트옥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드; 글리메피리드 및 글리클라지드가 있다. 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리스옥세피드 및 글리메피리드는 각각 RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ 및 AMARYL™이라는 상품명으로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <134> GLP-1 작용제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,120,712호, 제5,118,666호 및 제5,512,549호와 PCT 공보 WO 91/11457에 개시되어 있는 것들이 있다. 특히, GLP-1 작용제로서는, Arg<sup>36</sup>의 화합물 카르복시-말단 아마이드 작용기가 GLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> 분자와 이들의 변형체 및 유사체, 즉 (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 유사체의 37<sup>th</sup> 위치에서 Gly에 의하여 치환된 것인 GLP-1 (7-37)과 같은 화합물을 들 수 있다.
- <135> GLP-1 작용제의 한 가지 특정의 예로서는, 익스텐다티드, 39-아미노산 펩티드 아마이드가 있는데, 이는 BYETTA™이라는 상품명으로 시판되고 있다. 익스텐다티드 (Exenatide)는 실험식이 C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S이고, 분자량이 4186.6 달톤이다. 익스텐다티드의 아미노산 서열은 다음과 같다. 즉, 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>이다.
- <136> 글루카곤-유사 펩티드-2 (GLP-2) 또는 GLP-2 작용제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 미국 특허 제7,056,886호와 PCT 공보 WO 00/53208, WO 01/49314 및 WO 03/099854에 개시되어 있는 것들이 있다. GLP-2 작용제의 특정의 일례로서는 TEDUGLUTIDE™, 39-아미노산 펩티드 아마이드 (NPS Pharmaceuticals, Inc.)가 있다.
- <137> 베타-세포 이미다졸린 수용체 길항제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, PCT 공보 WO 00/78726 및 문헌 (J.Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89)에 기재되어 있는 것들이 있다.
- <138> 항당뇨 페닐아세트산 유도체의 예로서는, 레파글리니드 및 이것의 약학적으로 허용 가능한 염이 있다.
- <139> 항당뇨 D-페닐알라닌 유도체의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 나테글리니드 (N-[(트란스4-이소프로필 사이클로헥실)-카르보닐]-D-페닐알라닌, EP 196222 및 EP 526171) 및 레파글리니드 ((S)-2-에톡시-4-{2-[[3-메티-1-1-[2-(1-피페리디닐)페닐]부틸]-아미노]-2-옥소에틸}벤조산, EP 0 147 850 A2 및 EP 0 207 331 A1)이 있다. 나테글리니드는 미국 특허 제5,488,510호 및 유럽 특허 공보 EP 0526171 B1에 개시되어 있는 특정의 결정형 (다형체)을 포함하려는 것이다. 레파글리니드 및 나테글리니드는 각각 NOVONORM™ 및 STARLIX™이라는 상품명으로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <140> 알파-글루코시다아제 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 아카르보오스, N-(1,3-디하이드록시-2-프로필)발리올아민 (보글리보오스) 및 1-데옥시노지리마이신 유도체 미글리톨이 있다. 아카르보오스는 4",6"-디데옥시-4'-[[1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-트리하이드록시-3-하이드록시메틸-2-사이클로-헥세닐아미노]말토트리오스이다. 아카르보오스의 구조는 또한 O-4,6-디데옥시-4'-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-트리하이드록시-3-(하이드록시메틸)-2-사이클로헥센-1-일]-아미노}-알파-D-글루코피라노실-(1-4)-O-알파-D-글루코피라노실-(1-4)-D-글루코피라노오스로서 기재될 수 있다 (미국 특허 제4,062,950호 및 유럽 특허 공보 EP 0 226 121). 아카르보오스 및 미글리톨은 각각 GLUCOBAY™ 및 DIASTABOL 50™이라는 상품명으로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <141> GLP-1 이외의 위액 배출 억제제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 문헌 (J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048 및 Diabetes Care 1998; 21; 897-893)에 개시되어 있는 것들, 특히 아밀린 및 그 유사체, 예컨대 프람린티드가 있다. 아밀린은 문헌 (Diabetologia 39, 1996, 492-499)에 기재되어 있다.

- <142>  $a_2$ -아드레날린 길항제의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 문헌 (Diabetes 36,1987, 216-220)에 기재되어 있는 미다글리졸이 있다. 화합물 I 과 병용하여 사용될 수 있는 인슐린으로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 소 및 돼지의 췌장으로부터 추출된 동물 인슐린 약제; 일반적으로 대장균 (*E.coli*) 또는 효모를 사용하여 합성한 인간 인슐린 약제; 징크 인슐린; 프로타민 징크 인슐린; 인슐린의 단편 또는 유도체 (예컨대, INS-1) 및 경구용 인슐린 제제가 있다.
- <143> 한 가지 특정의 실시 상태에 있어서, 화합물 I 과 병용 투여되는 기타의 항당뇨 화합물은 나테글리니드, 미티글리니드, 레파글리니드, 메트포민, 익스텐다티드, 로시글리타존, 테사글리타자르, 피오글리타존, 글리소욱세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <144> PTPase 억제제, GSK-3 억제제, 작지 않은 분자 유사 화합물, GFAT 억제제, G6Pase 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, PEPCK 억제제, F-1,6-BPase 억제제, GP 억제제, RXR 조절제, 베타-3 AR 작용제, PDHK 억제제, 위액 배출 억제제와 UCP 조절제의 제제 및 제형의 예는 본 명세서에 제시되어 있는 특허, 특허 출원 및 참고 문헌에 개시되어 있다.
- <145> 화합물 I 과의 병용 치료의 경우, 상기 기타 항당뇨 화합물들은 이들 화합물에 대하여 원래 알려져 있는 방식으로 (예컨대, 경로 및 투여 형태) 투여될 수 있다. 화합물 I 및 기타의 항당뇨 화합물은 순차적으로 (즉, 별도의 시간) 또는 동시에 투여될 수 있는데, 2개의 분리된 투여 형태로 한쪽이 투여된 후에 다른 쪽이 별도로 투여되거나, 또는 1개로 혼합된 것, 즉 단일 투여 형태로 투여된다. 한 가지 특정의 실시 상태에 있어서, 상기 기타의 항당뇨 화합물은 단일 또는 병용 투여 형태로서 화합물 I 과 함께 투여된다. 상기 항당뇨 화합물의 투여량은 화합물에 대하여 임상적으로 사용되는 것으로 알려진 범위 내에서 선택될 수 있다. 당뇨병 합병증, 항고지혈증 화합물, 항비만 화합물 또는 항고혈압 화합물의 치료 화합물 중 어떠한 것이라도 상기 항당뇨 화합물과 같은 방식으로 화합물 I 과 병용하여 사용될 수 있다. 당뇨병 합병증의 치료 화합물의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 알도오스 환원 효소 억제제, 예컨대 툴레스타트, 에팔레스타트, 제나레스타트, 조폴레스타트, 미날레스타트, 피다레스타트, CT-112 및 라니레스타트; 향신경 인자 및 이것의 증가 화합물, 예컨대 NGF, NT-3, BDNF 및 WO 01/14372에 기재된 뉴로트로핀 생산-분비 프로모터 (예컨대, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸); 신경 재생 자극제, 예컨대 Y-128; PKC 억제제, 예컨대 루복시스타우린 메실레이트; AGE 억제제, 예컨대 ALT946, 피마게딘, N-펜아실티아졸리움 브로마이드 (ALT766), ALT-711, EXO-226, 피리도린 및 피리독사민; 반응성 산소 청소군, 예컨대 티옥트산; 뇌 혈관 확장제, 예컨대 티아프리드 및 메실레틴; 소마토스틴 수용체 작용제, 예컨대 BIM23190와 세포 자멸사 신호 조절 키나아제-1(ASK-1) 억제제가 있다. 항고지혈증 화합물의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, HMG-CoA 환원 효소 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 및 피타바스타틴; 스쿠알렌 합성 효소 억제제, 예컨대 WO 97/10224에 기재된 화합물 (예컨대, N-[[[(3R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-4,1-벤즈옥사제핀-3-일]아세틸]-피페리딘-4-아세트산); 피브레이트 화합물, 예컨대 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트 및 클리노피브레이트; ACAT 억제제, 예컨대 아바시미브 및 에플루시미브; 음이온 교환 수지, 예컨대 콜레스티라민; 프로부콜; 니코틴산 약물, 예컨대 니코몰 및 니세리트콜; 에틸 이코사펜테이트와 식물성 스테롤, 예컨대 소이스테롤 및  $\gamma$ -오리자놀이 포함된다. 항비만 화합물의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜터민, 시부트라민, 엠페프라몬, 텍삼페타민, 마즈인돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스; MCH 수용체 길항제, 예컨대 SB-568849 및 SNAP-7941; 신경 펩티드 Y 길항제, 예컨대 CP-422935; 칸나비노이드 수용체 길항제, 예컨대 SR-141716 및 SR-147778; 그렐린 길항제;  $11\beta$ -하이드록시스테로이드 탈수소 효소 억제제, 예컨대 BVT-3498; 췌장 리파아제 억제제, 예컨대 올리스타트 및 ATL-962; 베타-3 AR 작용제, 예컨대 AJ-9677; 펩티드 식용 억제제, 예컨대 랩틴 및 CNTF (섬모 향신경 인자); 콜레시토킨 작용제, 예컨대 린티트립트 및 FPL-15849; 및 식이 억제제, 예컨대 P-57이 있다. 항고혈압 화합물로서는, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예컨대 캅토프릴, 에날라프릴 및 텔라프릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄 시렉세틸, 로사르탄, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 타소사르탄 및 1-[[[2'-(2,5-디하이드로-5-옥소-4H-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸]-2-에톡시-1H-벤즈이미다졸-7-카복실산; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 마니디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 암로디핀 및 에포니디핀; 칼륨 채널 개시제, 예컨대 레브크로마칼립, L-27152, AL0671 및 NIP-121; 클로니딘과 디아세틸레이즈, 예컨대 리저바트롤, 시르투인 길항제, 폴리페놀; MCR4 길항제; 나트륨 의존성 글루코오스 수용체 (SGLT2) 억제제가 있다.

<146> 본 명세서에서 코드 번호, 일반명 또는 상품명으로 나타내는 활성제의 구조는 표준 설명서인 머크 인덱스 ("The Merck Index")의 실제 개정판으로부터 또는 데이터, 예컨대 파텐츠 인터내셔널 (Patents International) (예컨대, IMS World Publications)로부터 얻을 수 있다. 이들의 대응하는 내용은 본 명세서에 참고로 포함되어 있다. 이 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 완전히 활성제를 동정(同定) 할 수 있고, 이들 참고 문헌에 기초하여 마찬가지로 제조할 수 있으며, 생체의 및 생체내 양쪽에서의 표준 시험 모델에 있어서의 약학적 표지 및 성질을 시험할 수 있다.

<147> **4. 화합물 I 을 함유하는 조성물**

<148> 화합물 I 은 다양한 투여 경로에 적합한 약학 조성물 중에 함유될 수 있다. 예컨대, 화합물 I 은 경구, 비경구, 복강내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 구강, 비강내, 리포솜, 흡입, 질내, 안구내, 국소 전달 (예컨대, 카테터 또는 스텐트), 피하, 지방내, 관절내, 복강내 및 경막내로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로에 의한 투여에 적합한 약학 조성물 중에 함유될 수 있다. 이와 같이, 화합물 I 은 주사 가능한 형태 (예컨대, 피하, 정맥내, 근육내 및 복강내 주사), 점적 주입, 외부 적용 형태 (예컨대, 비강 분사 약제, 경피 약제; 연고 등) 및 좌약 (예컨대, 직장 및 질 좌약)을 비롯한, 다양한 약학적으로 허용 가능한 조성물로서 제제될 수 있다. 이들 상이한 약학적으로 허용 가능한 조성물은 제약 산업에서 통상 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제약 산업에서 통상적으로 사용되는 기저의 기술에 의하여 제조될 수 있다.

<149> 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화합물 I 을 함유하는 조성물은 화합물 I 의 유리 염기 형태, 화합물 I 의 염, 수화물 및 전구체뿐 아니라, 달리 명시하지 아니하는 한, 기타의 활성 성분을 비롯하여 의도된 목적을 위한 조성물에 함유시킬 수 있는 기타의 물질을 함유시키려는 것이다. 사용될 수 있는 화합물 I 의 특정의 염 형태로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 화합물 I 의 HCl염, 메탄술폰산염, 숙신산염, 벤조산염, 톨루엔술폰산염, R-(-)만델산염 또는 벤젠술폰산염 형태가 있다. 전술한 바와 같이, 화합물 I 은 환자에게 화합물 I 1 mg/일 내지 250 mg/일, 화합물 I 을 1일 임의로 2.5 mg 내지 200 mg, 화합물 I 을 1일 임의로 2.5 mg 내지 150 mg 및 화합물 I 을 1일 임의로 5 mg 내지 100 mg의 투여량으로 투여될 때 유리하게 사용될 수 있다 (각 경우에 화합물 I 의 유리 염기 형태의 분자량에 기초함). 사용될 수 있는 특정의 투여량은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 화합물 I 이 1일 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg인 것을 포함한다. 또한, 전술한 바와 같이, 화합물 I 은 1일 1회 투여되는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 환자에게 화합물 I 을 1 mg/일 내지 250 mg/일, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 200 mg, 화합물 I 을 임의로 2.5 mg 내지 150 mg 및 화합물 I 을 임의로 5 mg 내지 100 mg을 함유하는 단일 투여형일 수 있다. 특정의 실시 상태에 있어서, 상기 약학 조성물은 화합물 I 을 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg 함유한다.

<150> 전술한 바와 같이, 화합물 I 은 경구 투여시에 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 임의로 경구 투여용으로 적합할 수 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물은 경구 투여용으로 적합한 고체 제형이다. 이러한 점에서, 조성물은 예컨대 정제 또는 캡슐제의 제형 중에 존재할 수 있다. 실시예 2에서는 경구 투여용으로 적합한, 화합물 I 을 함유하는 고체 제형의 예가 제공된다. 또 하나의 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물은 경구 투여용으로 적합한 액제이다.

<151> 또한, 전술한 바와 같이, 화합물 I 은 비경구 투여시에 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 임의로 비경구 투여용으로 적합할 수 있다. 한 가지 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물은 비경구 투여용으로 적합한 용액제이다. 또 하나의 변형례에 있어서, 상기 약학 조성물은 비경구 투여용으로 적합한 현탁액제이다.

<152> 전술한 바와 같이, 화합물 I 은 1종 이상의 기타의 항당뇨 및/또는 인크레틴 화합물과의 조합에 의하여 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 화합물 I 을 1종 이상의 기타의 항당뇨 또는 인크레틴 화합물과 조합시킨 병용, 단일 투여형으로 임의로 함유할 수 있다.

<153> 임의로, 1종 이상의 상기 기타의 항당뇨 및/또는 인크레틴 화합물과 조합된 형태의 화합물 I 을 함유하는 병용, 단일 투여형은 경구 투여용으로 적합하고, 임의로 고체 경구 투여형이다. 별법으로서, 1종 이상의 기타의 항당뇨 및/또는 인크레틴 화합물과 조합된 형태의 화합물 I 을 함유하는 병용, 단일 투여형은 비경구 투여용으로 적합하고, 임의로 용액 투여형이다.

<154> 한 가지 변형례에 있어서, 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물과 조합된 형태의 화합물 I 을 함유하는 병용, 단일 투여형은 환자에게 화합물 I 1 mg/일 내지 250 mg/일, 임의로 화합물 I 2.5 mg 내지 200 mg, 임의로 화합물 I 2.5 mg 내지 150 mg 및 임의로 화합물 I 5 mg 내지 100 mg을 함유한다 (각 경우에 화합물 I 의 유리 염기 형태의 분자량에 기초함). 특정의 실시 상태에 있어서, 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물과 조합된 형태의 화합물 I 을

함유하는 병용, 단일 투여형은 화합물 I 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 및 100 mg을 함유한다.

- <155> 임의의 항당뇨 화합물, 또는 항당뇨 화합물류는 병용, 단일 투여형을 형성하도록 화합물 I 과 조합시킬 수 있다. 특정의 실시 상태에 있어서, 그러한 병용, 단일 투여형으로서는, 화합물 I 및 인슐린 신호 전달 경로 조절제, 유사 단백질 티로신 포스포타아제 (PTPase) 억제제 및 글루타민-프락토오스-6-포스페이트 아미도 전이 효소 (GFAT) 억제제, 조절이 곤란한 간 글루코오스 생산에 영향을 미치는 화합물, 유사 글루코오스-6-포스포타아제 (G6Pase) 억제제, 프락토오스-1,6-비스포스포타아제 (F-1,6-BPase) 억제제, 글리코겐 인산화 효소 (GP) 억제제, 글루카곤 수용체 길항제 및 포스포엔올피루브산염 카르복시키나아제 (PEPCK) 억제제, 피루브산염 탈수소 효소 키나아제 (PDHK) 억제제, 인슐린 감성 증강제 (인슐린 민감제), 인슐린 분비 증강제 (인슐린 분비 촉진제), 알파-글루코시다아제 억제제, 위액 배출 억제제, 글루코키나아제 활성제, GLP-1 수용체 작용제, GLP-2 수용체 작용제, UCP 조절제, RXR 조절제, GSK-3 억제제, PPAR 조절제, 메트포민, 인슐린 및  $\alpha_2$ -아드레날린 길항제로 이루어진 군 중의 1종 이상이 있다. 화합물 I 은 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물과 함께 단일 투여량으로서 동시에, 분리 투여량으로 동시에 또는 순차적으로 (즉, 하나가 투여되기 전 또는 후에 다른 것이 투여됨) 투여될 수 있다.
- <156> 한 가지 변형례에 있어서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 항당뇨 티아졸리딘디온을 함유한다. 이러한 변형례에서 사용될 수 있는 티아졸리딘디온의 특정의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, (S)-((3,4-디하이드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온 (엔글리타존), 5-{{4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소-프로필)-페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (다르글리타존), 5-{{4-(1-메틸-사이클로헥실)메톡시}-페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (씨글리타존), 5-{{4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (DRF2189), 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸리)-에톡시]}벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-나프틸술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온 (AY-31637), 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리딘)-메틸]페닐}메탄 (YM268), 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-하이드록시에톡시]-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (AD-5075), 5-[4-(1-페닐-1-사이클로프로판카르보닐아미노)-벤질]-티아졸리딘-2,4-디온 (DN-108) 5-{{4-(2-(2,3-디하이드로인돌-1-일)에톡시)페닐메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로-페닐)]-2-프로피닐]-5-페닐술포닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)]-2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-술포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (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)를 들 수 있다.
- <157> 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 병용, 단일 투여형 중의 티아졸리딘디온은 5-{{4-2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시}페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존) 및 이것의 염산염 (ACTOS™이라는 상품명으로 시판되고 있음)이다.
- <158> 또 한 가지 특정의 변형례에 있어서, 티아졸리딘디온은 5-{{4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존) 및 이것의 말레산염이다.
- <159> 또 한 가지 변형례에 있어서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 비-글라타존 타입 PPAR 감마 작용제를 함유한다.
- <160> 또 한 가지 변형례에 있어서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 비구아니드를 함유한다. 이 변형례에 있어서 사용될 수 있는 비구아니드의 특정의 예로서는 메트포민 (디메틸디구아니드) 및 이것의 염산염 (GLUCOPHAGE™이라는 상품명으로 시판되고 있음)이다.
- <161> 또 한 가지 변형례에 있어서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 술포닐 우레아 유도체를 함유한다. 이 변형례에서 사용될 수 있는 술포닐 우레아 유도체의 특정의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세트헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드; 글리메피리드 및 글리클라지드가 포함된다. 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리스옥세피드 및 글리메피리드는 각각 RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ 및 AMARYL™이라는 상품명으로 시판 중인 형태로 투여될 수 있다.

<162> 또 한 가지 변형례에 있어서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 해당노 D-페닐알라닌 유도체를 함유한다. 이 변형에서 사용될 수 있는 해당노 D-페닐알라닌 유도체의 특정의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 레파글리니드 및 나테글리니드가 있는데, 이들은 각각 NOVONORM™ 및 STARLIX™이라는 상품명으로 시판 중인 형태로 투여될 수 있다.

<163> 또 한 가지 변형례에 있어서, 병용, 단일 투여형은 화합물 I 및 알파-글루코시다아제 억제제를 함유한다. 이 변형에서 사용될 수 있는 알파-글루코시다아제 억제제의 특정의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 아카르보오스, 미글리톨 및 보글리보오스가 포함되는데, 이들은 각각 GLUCOBAY™, DIASTABOL 50™ 및 BASEN™이라는 상품명으로 시판 중인 형태로 투여될 수 있다.

<164> 한 가지 특정의 실시 상태에 있어서, 병용, 단일 투여형에서 화합물 I 과 병용하여 투여되는 해당노 화합물은 나테글리니드, 레파글리니드, 메트포민, 익스텐다티드, 로시글리타존, 피오글리타존, 글리스옥세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨아자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드, 톨클라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드 (이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다)로 이루어진 군 중에서 선택된다.

<165> 화합물 I 및 1종 이상의 기타의 해당노 화합물의 병용을 이루는 병용, 단일 투여형에 관한 상기 각 실시 상태 및 변형례에 관하여, 약학 조성물은 임의로 경구 투여용으로 적합할 수 있고, 이러한 점에서, 임의로 고체 제형, 예컨대 정제 또는 캡슐제일 수 있거나, 별법으로서, 경구 투여용으로 적합한 액제형 중에 존재할 수 있다. 해당노 화합물의 투여량은 그러한 화합물에 대하여 임상적으로 사용되고 있는 것으로 알려진 범위 내에서 선택될 수 있다. 당뇨병 합병증, 항고지혈증 화합물, 항비만 화합물 또는 항고혈압 화합물의 어떠한 치료 화합물도 상기 해당노 화합물과 동일한 방식으로 화합물 I 과 병용으로 사용될 수 있다. 당뇨병 합병증의 치료 화합물의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 알도오스 환원 효소 억제제, 예컨대 톨레스타트, 에팔레스타트, 제나레스타트, 조플레스타트, 미날레스타트, 피다레스타트, CT-112 및 라니레스타트; 향신경 인자 및 이의 증가 화합물, 예컨대 WO 01/14372에 기재된 NGF, NT-3, BDNF 및 뉴로트로핀 생산-분비 프로모터 (예컨대, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸); 신경 재생 자극제, 예컨대 Y-128; PKC 억제제, 예컨대 루복시스타우린 메실레이트; AGE 억제제, 예컨대 ALT946, 피마게딘, N-펜아실티아졸리움 브로마이드 (ALT766), ALT-711, EXO-226, 피리도린 및 피리독사민; 반응성 산소 청소군, 예컨대 티옥트산; 뇌 혈관 확장제, 예컨대 티아프리드 및 메실레틴; 소마토스틴 수용체 작용제, 예컨대 BIM23190; 세포 자멸사 신호 조절 키나아제-1 (ASK-1) 억제제가 포함된다. 항고지혈증 화합물의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, HMG-CoA 환원 효소 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 및 피타바스타틴; 스쿠알렌 합성 효소 억제제, 예컨대 WO 97/10224에 기재된 화합물 (예컨대, N-[[[(3R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-4,1-벤즈옥사제핀-3-일]아세틸]-피페리딘-4-아세트산); 피브레이트 화합물, 예컨대 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트 및 클리노피브레이트; ACAT 억제제, 예컨대 아바시미브 및 에플루시미브; 음이온 교환 수지, 예컨대 콜레스티라민; 프로부콜; 니코틴산 약물, 예컨대 니코폴 및 니세리트를; 에틸 이코사펜테이트; 및 식물성 스테롤, 예컨대 소이스테롤 및 Y-오리자놀이 있다. 항비만 화합물의 예로서는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜터민, 시부트라민, 엠페프라몬, 텍삼페타민, 마즈인돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조텍스; MCH 수용체 길항제, 예컨대 SB-568849 및 SNAP-7941; 신경펩티드 Y 길항제, 예컨대 CP-422935; 칸나비노이드 수용체 길항제, 예컨대 SR-141716 및 SR-147778; 그렐린 길항제; 11β-하이드록시스테로이드 탈수소 효소 억제제, 예컨대 BVT-3498; 췌장 리파아제 억제제, 예컨대 올리스타트 및 ATL-962; 베타-3 AR 작용제, 예컨대 AJ-9677; 펩티드 식용 억제제, 예컨대 렙틴 및 CNTF (섬모 향신경 인자); 콜레시토킨 작용제, 예컨대 런티트립트 및 FPL-15849; 식이 억제제, 예컨대 P-57이 있다. 항고혈압 화합물의 예로서는 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예컨대 캅토프릴, 에날라프릴 및 텔라프릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄 시랙세틸, 로사르탄, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 타소사르탄 및 1-[[[2'-(2,5-디하이드로-5-옥소-4H-1,2,4-옥사디아졸-3-일)바이페닐-4-일]메틸]-2-에톡시-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 마니디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 암로디핀 및 에포니디핀; 칼륨 채널 개시제, 예컨대 레브크로마칼림, L-27152, AL0671 및 NIP-121와 클로니딘이 있다.

<166> **5. 화합물 I 을 함유하는 키트 및 제조 물품**

<167> 본 발명은 또한 화합물 I (및 임의로 1종 이상의 기타의 해당노 화합물)을 함유하는 본 발명에 따른 약학 조성물을 포함하는 키트에 관한 것인데, 이 키트에는 약학 조성물이 투여되는 질병 상태, 약학 조성물의 저장 정보, 투약 정보 및 약학 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시를 나타내는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종

이상의 정보 형태를 더 포함하는 지시가 포함된다. 상기 키트에는 또한 포장 재료가 포함될 수 있다. 이 포장 재료에는 또한 약학 조성물을 담는 용기가 포함될 수 있다. 용기에는 화합물이 투여되는 질병 상태, 저장 정보, 투약 정보 및/또는 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시를 나타내는 라벨이 임의로 더 포함될 수 있다. 상기 키트에는 또한 상기 조성물을 저장 또는 투여하기 위한 추가의 성분이 포함될 수 있다. 상기 키트에는 또한 상기 조성물이 단일 또는 다중 투여 형태로 포함될 수 있다.

<168> 한 가지 실시 상태에 있어서, 상기 키트 중의 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 포함하는데, 상기 약학 조성물은 본 명세서에 명시된 투여량 범위 중의 한 가지 범위로 화합물 I 을 함유하는 단일 투여형이다.

<169> 또 한 가지 실시 상태에 있어서, 상기 키트 중의 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 포함하는데, 상기 약학 조성물은 화합물 I 및 본 명세서에 명시된 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물을 함유하는 단일 투여형이다.

<170> 본 발명은 또한 화합물 I (및 임의로 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물)을 함유하는 본 발명에 따른 약학 조성물을 포함하고, 포장 물질을 더 포함하는 제조품에 관한 것이다. 한 가지 변형례에 있어서, 상기 포장 물질에는 조성물을 담기 위한 용기가 포함된다. 또 한 가지 변형례에 있어서, 본 발명은 상기 용기가 화합물이 투여되는 질병 상태, 저장 정보, 투약 정보 및/또는 조성물을 투여하는 방법에 관한 지시로 이루어진 군 중의 1종 이상을 나타내는 라벨을 포함하는 제조물을 제공한다.

<171> 하나의 실시 상태에 있어서, 제조물 중의 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 포함하는데, 상기 약학 조성물은 본 발명에서 명시한 투여량 범위 중 한 가지 범위로 화합물 I 을 함유하는 단일 투여형이다.

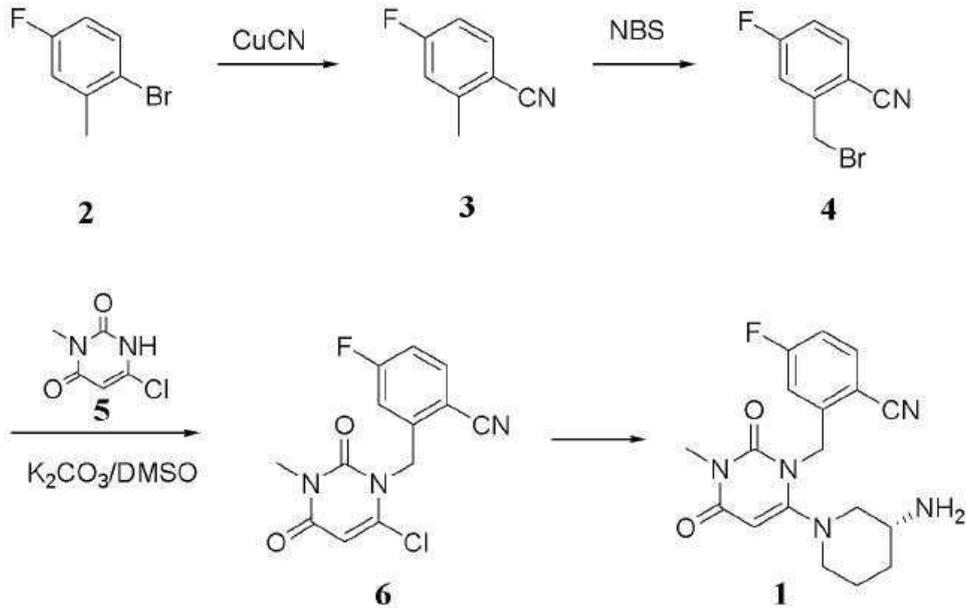
<172> 또 하나의 실시 상태에 있어서, 상기 제조물 중의 약학 조성물은 본 발명에 따른 약학 조성물의 다중 투여량을 포함하는데, 그러한 약학 조성물은 화합물 I 및 본 명세서에서 특정한 1종 이상의 기타의 항당뇨 화합물을 함유하는 단일 투여형이다.

<173> 본 발명에 따른 키트 및 제조물에 사용되는 포장 재료는 복수의 분할된 용기, 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 팩을 형성할 수 있다. 상기 용기는 약학적으로 허용 가능한 재료로 만든 이 기술 분야에서 알려져 있는 통상의 형상 또는 형태, 예컨대 종이 또는 카드 보드지 상자, 유리제 또는 플라스틱제 병 또는 단지, 재밀봉할 수 있는 백 (예컨대, 상이한 용기 내에 둔 정제의 "보충물 (refill)"을 보유하기 위한 것), 또는 치료 계획에 따라 팩으로부터 압착시키기 위한 개별 투여량을 포함하는 블리스터 팩이다. 사용되는 용기는 관련된 정확한 투여 형태에 좌우되게 된다. 단일 투여 형태를 시판하기 위하여 단일 포장 내에 1개 이상의 용기를 함께 사용하는 것이 가능하다. 예컨대, 정제는 병에 넣은 다음 상자에 넣는다.

<174> 본 발명에 따른 키트의 한 가지 특징의 예는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 잘 알려져 있고, 약학적 단위 투여 형태 (정제, 캡슐 및 이와 유사한 것)를 포장하는 데에 널리 사용된다. 블리스터 팩은 일반적으로 호일로 덮은 상대적으로 뻣뻣한 물질 (종기로는 뻣뻣하고 투명한 플라스틱 물질)의 시트로 이루어진다. 포장 가공 중, 오목한 것이 뻣뻣한 물질로 형성된다. 오목한 부분은 포장되는 각각의 정제 또는 캡슐제의 크기 및 형상을 이루거나, 포장되는 다중 정제 및/또는 캡슐제를 수용하는 크기 및 형상을 이룰 수 있다. 다음에, 정제 또는 캡슐제를 오목한 부분 안에 두고, 비교적 뻣뻣한 재료의 시트는 오목한 부분이 형성되는 방향과는 반대인 호일 면에서 플라스틱 호일에 맞대어 밀봉된다. 결과적으로, 정제 또는 캡슐제는 개별적으로 밀봉되거나 또는 전체적으로 밀봉되는데, 종기로는 호일과 시트 사이의 오목한 부분에서 밀봉된다. 시트의 강도는 종기로는 오목한 부분에 손으로 압력을 가하여 오목한 부분의 호일에 틈새가 형성됨으로써 정제 또는 캡슐제를 블리스터 팩으로부터 꺼낼 수 있는 정도이다. 그 후에 정제 또는 캡슐제는 상기 틈새를 통하여 꺼낼 수 있다.

### 실시 예

<178> 1. 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 및 약학적으로 허용 가능한 염의 제조



<179>

<180>

**4-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (3)**

<181>

DMF (100 mL) 중의 2-브로모-5-플루오로톨루엔(2) (3.5 g, 18.5 mmol) 및 CuCN (2 g, 22 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰다. 반응액을 물로 희석시키고 헥산으로 추출하였다. 유기층을 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).

<182>

**2-브로모메틸-4-플루오로벤조니트릴 (4)**

<183>

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 2 시간 동안 질소하에서 환류시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시켰다. 여과시켜 고체를 제거하였다. 유기용액을 농축시켜 오일 상태의 조(粗)생성물을 얻었는데, 이는 더 정제함이 없이 다음 공정에서 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).

<184>

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

<185>

DMSO (10 mL) 중의 조(粗) 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)의 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응액을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 0.66 g을 얻었다 (수율: 60%). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (dd, J=7.2, 8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.034 (s,2H), 3.39 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 이론 값 293.68; 실측 값 293.68.

<186>

**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 TFA염)**



• TFA

<187>

<188>

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 이염산염 (266 mg, 1.5 mmol) 및 중탄산나트륨 (500 mg, 5.4 mmol)을 밀봉 튜브 내의 EtOH (3 mL)에서 2 시간 동안 100°C에서 교반시켰다. HPLC 정제 후 최종 화합물을 TFA염으로서 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD3OD): δ. 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 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) [m+H] C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>에 대한 이론 값 357.38; 실측 값 357.38.

<189>

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



• HCl

<190>

<191>

화합물 I의 TFA염을 DCM 중에 현탁시킨 후, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 세척하였다. 유기층을 건조하여 진공하에서 제거하였다. 잔사를 아세트니트릴에 용해시키고, 디옥산 중의 HCl (1.5 당량)을 0°C에서 첨가하였다. 용매를 제거한 후, HCl염을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD3OD): δ. 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 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) [m+H] C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>에 대한 이론 값 357.38; 실측 값 357.38.

<192>

화합물 I의 염의 일반 제조 공정.

<193>

필요하다면, 상기 벤조니트릴 생성물은 유리 염기로서 분리하여도 되지만, 그 생성물은 대응하는 산부가 염으로 더 전환시키는 것이 좋다. 특히, MeOH (1 mL)의 용액 중의 벤조니트릴 생성물 (대략 10 mg)을 각종 산 (1.05 당량)으로 처리하였다. 상기 용액을 대기 중에 개방된 상태로 3일 동안 그대로 두었다. 침전물이 형성되면, 상기 혼합물을 여과하여, 염을 건조시켰다. 고체가 형성되지 않으면, 그 혼합물을 진공 농축하여 잔사를 분리하였다. 이러한 방식으로 화합물 I의 염을 다음의 산, 즉 벤조산, p-톨루엔술폰산, 숙신산, R(-)-만델산 및 벤젠술폰산으로부터 제조하였다.

<194>

상기 반응 혼합물로부터 비교적 순수한 화합물 및 부산물로서 중간체를 얻거나, 반응 혼합물의 불순물이 후속 반응 단계를 방해하지 않으면, 상기 공정에 있어서 중간체 화합물을 분리 및/또는 정제 단계는 임의로 피할 수 있다. 가능하다면, 1회 이상의 분리 단계를 생략하여 더 짧은 공정 시간을 제공할 수 있고, 또한 추가의 공정을

생략하면 전체 반응 수율이 더 높아지게 될 것이다.

**2. 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조  
니트릴의 숙신산염을 함유하는 대표적인 제형**

본 발명에 따라 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴의 숙신산염 (화합물 I 의 숙신산염)을 투여하는 데 사용될 수 있는 정제 제제의 예를 제공한다. 본 명세서에서 제공되는 제제는 당해 기술 분야에서 알려져 있는 바와 같이 다양할 수 있다는 사실에 유의하여야 한다.

대표적인 정제 제제는 다음과 같다.

각 정제마다의 화합물 I (유리 염기형의 중량) 12.5mg

코어 정제 제제

(1) 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 (숙신산염) 17.0 mg

(2) 락토오스 일수화물, NF, Ph, Eur 224.6 mg

(FOREMOST 316 FAST FLO)

(3) 미소 결정질 셀룰로오스, NF, Ph, Eur 120.1 mg

(AVICEL PH 102)

(4) 크로스카르멜로오스 소듐, NF, Ph, Eur 32.0 mg

(AC-DO-SOL)

(5) 콜로이드 이산화규소, NF, Ph, Eur 3.2 mg

(CAB-O-SIL M-5P)

(6) 스테아르산마그네슘, NF, Ph, Eur 3.2 mg

(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)

총합계 400.0 mg

(각 정제마다)

필름 피복 (총 12.0 mg)

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

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

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

각 정제마다의 화합물 I (유리 염기형의 무게) 25mg

코어 정제 제제

(1) 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 (숙시네이트 염) 34.0 mg

(2) 락토오스 일수화물, NF, Ph, Eur 207.6 mg

(FOREMOST 316 FAST FLO)

(3) 미소 결정질 셀룰로오스, NF, Ph, Eur 120.1 mg

(AVICEL PH 102)

(4) 크로스카르멜로오스 소듐, NF, Ph, Eur 32.0 mg

<225>	(AC-DO-SOL)	
<226>	(5) 콜로이드 이산화규소, NF, Ph, Eur	3.2 mg
<227>	(CAB-O-SIL M-5P)	
<228>	(6) 스테아르산마그네슘, NF, Ph, Eur	3.2 mg
<229>	(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	
<230>	총합계	400.0 mg
<231>	(각 정제마다)	
<232>	필름 피복 (총 12.0 mg)	
<233>	(1) Opadry II 85F18422, 백색-부분 1 (COLORCON)	
<234>	(2) Opadry II 85F18422, 백색-부분 2 (COLORCON)	
<235>	(3) Opadry II 85F18422, 백색-부분 3 (COLORCON)	
<236>	각 정제마다의 화합물 I (유리 염기형의 무게) 50mg	
<237>	코어 정제 제제	
<238>	(1) 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 (숙신산염) 68.0 mg	
<239>	(2) 락토오스 일수화물, NF, Ph, Eur	173.6 mg
<240>	(FOREMOST 316 FAST FLO)	
<241>	(3) 미소 결정질 셀룰로오스, NF, Ph, Eur	120.1 mg
<242>	(AVICEL PH 102)	
<243>	(4) 크로스카르멜로오스 소듐, NF, Ph, Eur	32.0 mg
<244>	(AC-DO-SOL)	
<245>	(5) 콜로이드 이산화규소, NF, Ph, Eur	3.2 mg
<246>	(CAB-O-SIL M-5P)	
<247>	(6) 스테아르산마그네슘, NF, Ph, Eur	3.2 mg
<248>	(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	
<249>	총합계	400.0 mg
<250>	(각 정제마다)	
<251>	필름 피복 (총 12.0 mg)	
<252>	(1) Opadry II 85F18422, 백색-부분 1 (COLORCON)	
<253>	(2) Opadry II 85F18422, 백색-부분 2 (COLORCON)	
<254>	(3) Opadry II 85F18422, 백색-부분 3 (COLORCON)	
<255>	<b>6. 혈장 DPP-IV 활성에 대한 투여 효과</b>	

<256> 화합물 I 을 0.3 mg/kg의 투여량으로 원숭이에게 경구로 단일 투여하였다. 도 1은 화합물 I 의 투여가 투여 후의 원숭이 혈장 DPP-IV 활성에 미치는 관찰 효과를 설명하고 있다. 여기서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 I 은 원숭이 혈장 중의 DPP-IV 활성을 투여 후 12 시간 만에 기저선에 대하여 90% 이상 감소시켰다. 따라서, 도 1에 나타난 자료로부터 알 수 있는 바와 같이, 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량으로 1일 1회 투여함으로써, 화합물 I 은 혈장 DPP-IV 활성을 감소시키는 것을 원하는 질환 상태에 대하여 효율적으로 사용될 수 있다. 제시된 자료의 관점에서 보면, 환자에게 화합물 I 을 25 mg 이상 투여할 경우, 투여 후 6 시간, 12 시간, 18 시간 및 심지어

24 시간 이상의 기간 동안에, 환자의 혈장 DPP-IV 활성을 기저선에 대하여 60% 이상 감소시킬 수 있다.

**7. 혈장 글루코오스에 대한 피오글리타존과의 공동 투여의 효과**

화합물 I 의 피오글리타존의 병용 투여 효과를 마우스에 있어서의 혈장 글루코오스 농도를 측정함으로써 검토하였다. 수컷 *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>*) 마우스 (6주령, CLEA Japan (Tokyo, Japan))를 A군 내지 D군으로 이루어진 4개 군 (각 군에서의 n=7)으로 나누었다. A군은 21일 동안 CE-2 분말 먹이 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근시켰다. B군은 21일 동안 화합물 I 의 숙신산염 0.03% (w/w)을 함유하는 CE-2 분말 먹이 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근시켰다. B군에서의 화합물 I 의 투여량은 74.8 ± 2.5 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 산출되었다. C군은 21일 동안 피오글리타존 염산염 0.0075%(w/w)을 함유하는 CE-2 분말 먹이 (CLEA Japan)에 자유롭게 접근시켰다. C군에서의 피오글리타존의 투여량은 17.7 ± 0.6 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 산출되었다. D군은 화합물 I 의 숙신산염 0.03% (w/w)와 피오글리타존 염산염 0.0075% (w/w)의 조합을 함유하는 CE-2 분말 먹이 (CLEA Japan)에 21일간 자유롭게 접근시켰다. D군에서의 화합물 I 및 피오글리타존의 투여량은 각각 63.1 ± 1.9 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일 및 15.8 ± 0.5 (평균 ± SD) mg/kg 체중/일로 계산되었다. 상기 분말 먹이의 21일간의 투여 도중에 상기 4개군에서의 분말 먹이의 투여량에 있어서 상당한 변화는 없었다. 상기 분말 먹이의 투여 21일 후, 급이(給餌) 조건하에서 모세관 피펫에 의하여 마우스의 안와(眼窩) 정맥으로부터 혈액 시료를 채취하고, 자동 분석기 7080 (Hitachi, Japan)을 사용하여 혈장 글루코오스 농도를 효소적으로 측정하였다. 결과들은 표 1에 나타나 있다. 이 표 중에서의 수치는 평균 (n=7) ± 표준 편차를 의미한다.

**표 1**

군	혈장 글루코오스 (mg/dL)
A군 (대조군)	472.9±74.6
B군 (화합물 I)	410.3±47.9
C군 (피오글리타존)	394.4±47.9
D군 (화합물 I + 피오글리타존)	256.1±62.5

표 1에서 나타나 있는 바와 같이, 화합물 I 과 피오글리타존의 병용은 혈장 글루코오스 농도를 낮추는 데에 우수한 효과를 나타내었다.

**8. 혈장 DPP-IV 활성에 대한 투여 효과**

화합물 I 을 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 및 400 mg의 투여량으로 각각 6명의 사람에게 경구로 단일 투여하였다 (총 36명). 도 1은 화합물 I 의 투여가 투여 후 사람의 혈장 DPP-IV 활성에 미치는 관찰 효과를 설명하고 있다. 여기서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 I 은 사람의 혈장 중의 DPP-IV 활성을 투여 후 168 시간만에, 기저선에 대하여 10% 이상 감소시켰다. 따라서, 도 1에 나타나 있는 자료로부터 알 수 있는 바와 같이, 화합물 I 을 본 명세서에 명시된 투여량으로 1주 1회 투여함으로써, 화합물 I 은 혈장 DPP-IV 활성을 감소시키는 것을 원하는 질환 상태에 대하여 효율적으로 사용될 수 있다. 제시된 자료의 관점에서 보면, 환자에게 화합물 I 을 50 mg 이상 투여할 경우, 투여 후 168 시간 이상의 기간 동안에 환자의 혈중 DPP-IV 활성을 기저선에 대하여 35% 이상 감소시킬 수 있으며, 환자에게 화합물 I 을 100 mg 이상 투여하면, 투여 후 168 시간 이상의 기간 동안 환자의 혈중 DPP-IV 활성을 기저선에 대하여 60% 이상 감소시킬 수 있으며, 환자에게 화합물 I 을 200 mg 이상 투여하면, 투여 후 168 시간 이상의 기간 동안 환자의 혈중 DPP-IV 활성을 기저선에 대하여 70% 이상 감소시킬 수 있다.

**9. 혈중 DPP-IV 활성에 대한 투여 효과**

화합물 I 을 3.125 mg (9 명), 12.5 mg (8 명), 50 mg (7 명), 100 mg (8 명)의 투여량으로 각각 경구로 단일 투여하였다. 도 2는 화합물 I 의 투여가 투여 후 사람의 혈장 DPP-IV 활성에 미치는 효과를 설명하고 있다. 여기서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 I 은 사람의 혈장 중의 DPP-IV 활성을 투여 후 168 시간 만에 기저선에 대하여 20% 이상 감소시켰다. 따라서, 도 2에 나타나 있는 자료로부터 알 수 있는 바와 같이, 화합물 I 을 본 명세서에 1주 1회 투여함으로써, 화합물 I 은 혈장 DPP-IV 활성을 감소시키는 것을 원하는 질환 상태에 대하여 효율적으로 사용될 수 있다. 제시된 자료의 관점에서 보면, 환자에게 화합물 I 을 50 mg 이상 투여할 경우, 환자의 혈중 DPP-IV 활성은 투여 후 168 시간 이상의 기간 동안 기저선에 대하여 65% 이상 감소될 수 있다.

본 발명의 정신과 범위로부터 벗어나는 일이 없이 본 발명의 화합물, 조성물, 키트 및 방법에 대하여 여러 가지

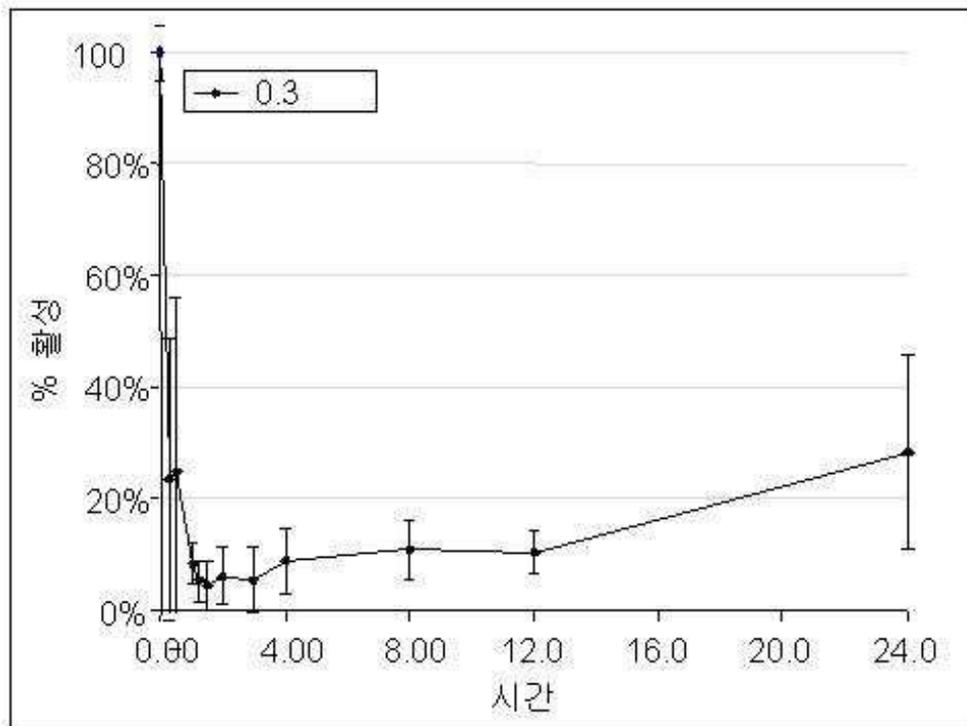
변경 및 변형을 가할 수 있다는 사실은 이 기술 분야의 숙련자에게 분명하게 될 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구의 범위 및 그의 등가물의 범위 내에서 제시되는 변경 및 변형을 포괄하려는 것이다.

**도면의 간단한 설명**

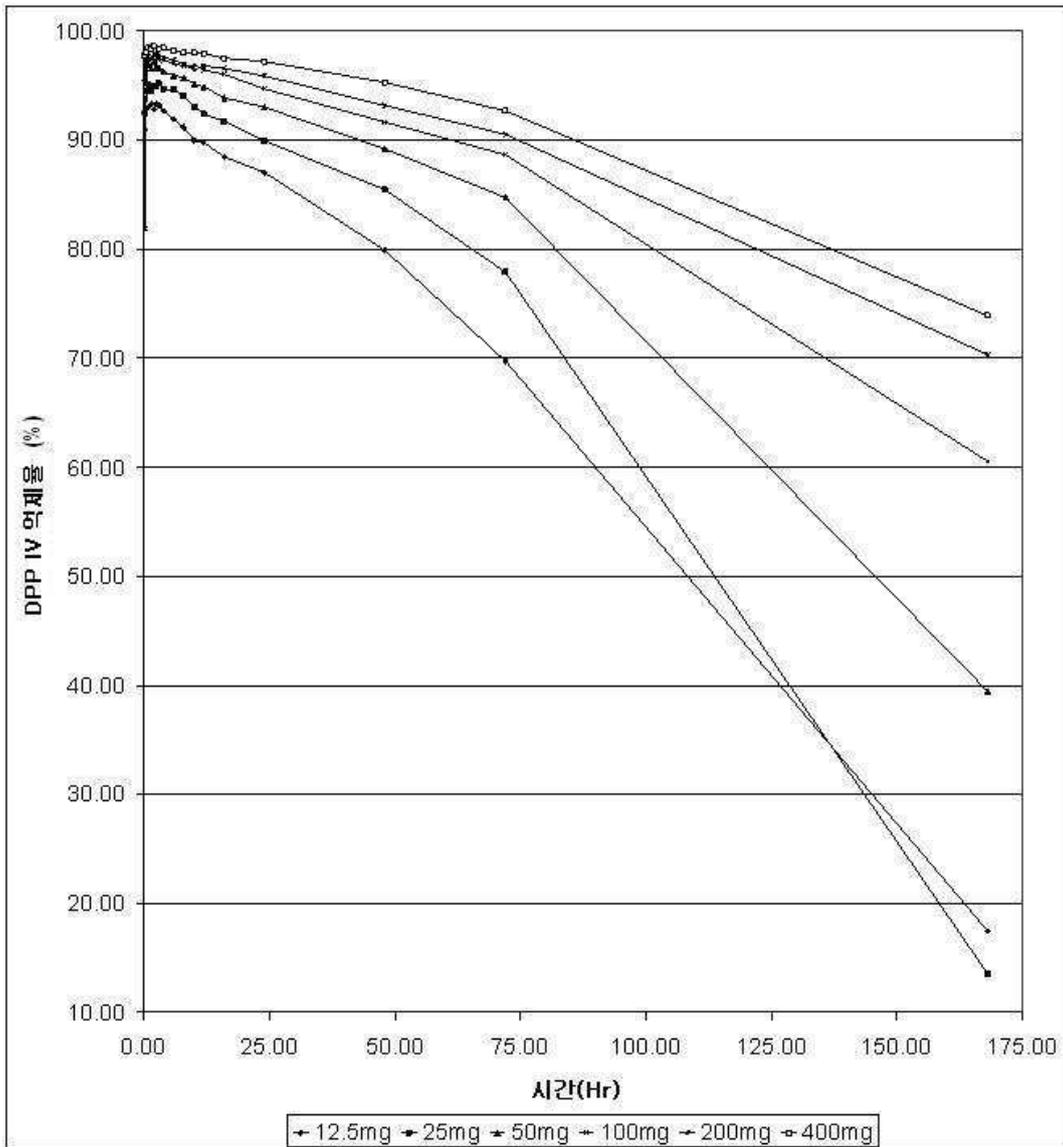
- <175> 도 1은 원숭이에 화합물 I 을 단일 경구 투여한 후 혈장에서의 DPP IV 억제를 도시한 것이다.
- <176> 도 2는 사람에게 화합물 I 을 단일 경구 투여한 후 혈장에서의 DPP IV 억제를 도시한 것이다.
- <177> 도 3은 사람에게 화합물 I 을 단일 경구 투여한 후 혈장에서의 DPP IV 억제를 도시한 것이다.

**도면**

**도면1**



도면2



도면3

