



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0062621
(43) 공개일자 2019년06월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/06 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 473/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 473/06 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7015316(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2012년07월13일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2014-7001059
원출원일자(국제) 2012년07월13일
심사청구일자 2017년07월12일
- (85) 번역문제출일자 2019년05월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/063852
- (87) 국제공개번호 WO 2013/010964
국제공개일자 2013년01월24일
- (30) 우선권주장
11174266.4 2011년07월15일
유럽특허청(EPO)(EP)
12170055.3 2012년05월30일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
프랭클 발데마르
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 페이턴츠
프랑크 마르쿠스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 페이턴츠
클라인 토마스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 페이턴츠
- (74) 대리인
장훈

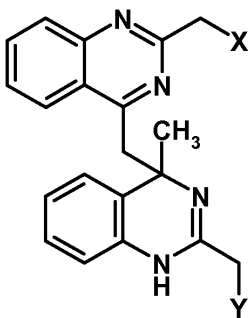
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 치환된 퀴나졸린, 이의 제조 및 약제학적 조성물에서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은, 유용한 약리학적 특성, 특히, 효소 디펩티딜-펩티다제-IV(DPP-IV)의 활성화에 대한 억제 효과를 갖는, 화학식 I의 치환된 퀴나졸린, 이의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 및 염에 관한 것이다.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

X 및 Y는 특허청구범위의 청구항 1에서와 같이 정의된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/522 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

C07D 473/04 (2013.01)

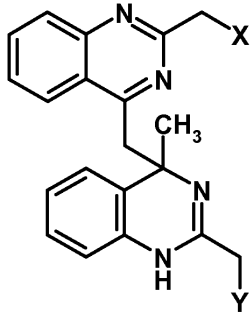
명세서

청구범위

청구항 1

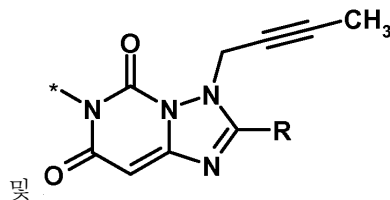
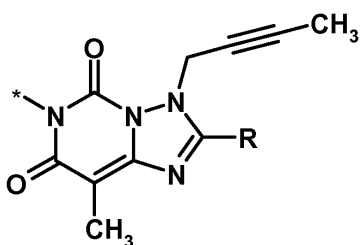
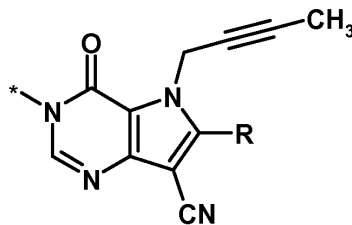
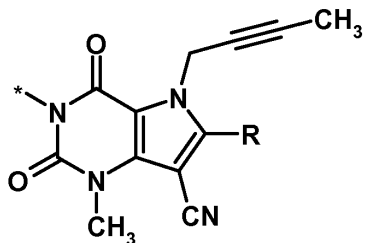
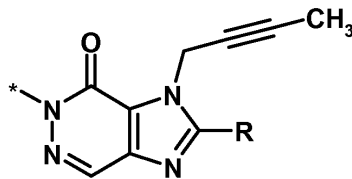
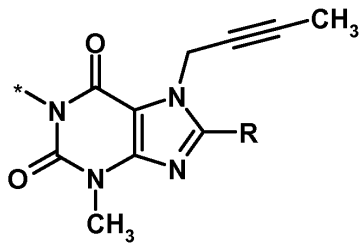
하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

X 및 Y는 동일하거나 상이하고, 하기:



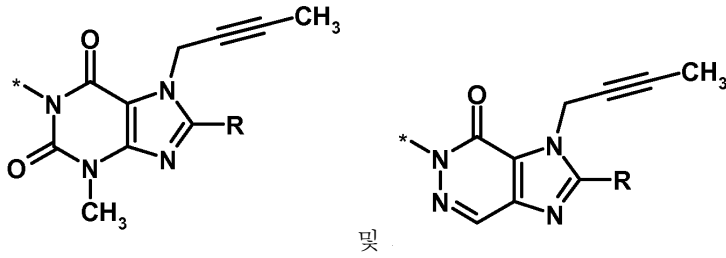
로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R은 R1 및 R2로부터 독립적으로 선택되고, 여기서,

R1 및 R2는 동일하거나 상이하고, 3-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 독립적으로 선택되며;

바람직하게,

X 및 Y는 동일하거나 상이하고, 하기:



로부터 독립적으로 선택되고; 여기서,

각각의 R은 R1 및 R2로부터 독립적으로 선택되고, 여기서,

R1 및 R2는 동일하거나 상이하고, 3-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

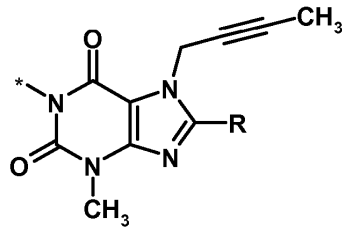
청구항 2

제1항에 있어서, R1 및 R2가 동일하거나 상이하고, 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물 또는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X 및 Y가 동일한 화학식 I의 화합물 또는 이의 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물 또는 염;

바람직하게, X 및 Y는 동일하고, 각각 하기 라디칼:



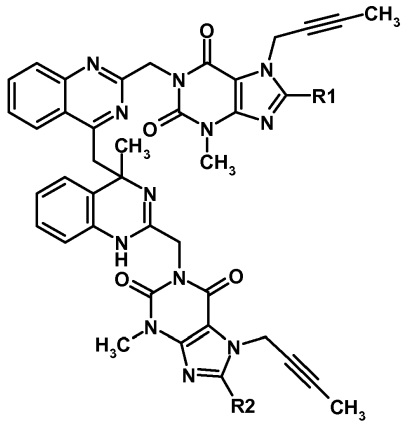
[여기서, R은 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일이다]

인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물 또는 염인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물 또는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 IB를 갖는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물 또는 염.

[화학식 IB]



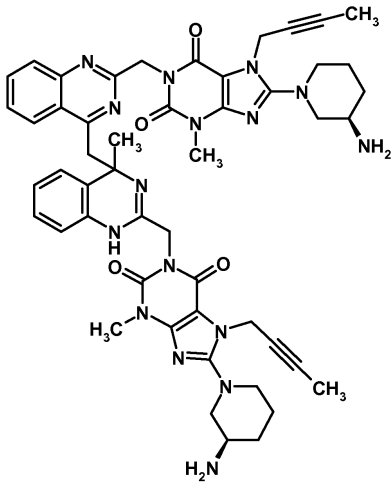
상기 화학식 IB에서,

R1 및 **R2**는 동일하고, 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 선택된다.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 IA를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물 또는 염.

[화학식 IA]



청구항 6

무기산 또는 유기산 또는 염기와의 제1항 내지 제5항 중 한 항 이상에 따른 화합물의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 한 항 이상에 따른 화합물 또는 제6항에 따른 생리학적으로 허용되는 염을 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 8

II형 진성 당뇨병 또는 비만을 치료하기에 적합한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 제1항 내지 제6항 중 한 항 이상에 따른 화합물의 용도.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 한 항 이상에 따른 화합물이 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제에 혼입되는, 제7항에 따른 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 10

II형 진성 당뇨병 또는 비만을 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 제1항 내지 제6항 중 한 항 이상에 따른 화합물로서,

상기 방법은, 환자에게 제1항 내지 제6항 중 한 항 이상에 따른 화합물, 및 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질을 투여함을 포함하는, II형 진성 당뇨병 또는 비만을 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 제1항 내지 제6항 중 한 항 이상에 따른 화합물.

청구항 11

제10항에 따라 사용하기 위한 화합물로서, 상기 하나 이상의 다른 활성 물질이, 메트포르민, 메트포르민; 설포닐우레아, 나테글리니드, 레파글리니드, 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존), PPAR-감마 효능제, 알파-글루코시다제 차단제, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 및 GLP-1 및 GLP-1 유사체로부터 선택되는, 제10항에 따라 사용하기 위한 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 한 항 이상에 따른 화합물 또는 제6항에 따른 생리학적으로 허용되는 염 및 메트포르민(예를 들면, 메트포르민 하이드로클로라이드)을 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

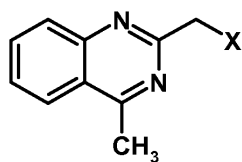
제1항 내지 제5항 중 한 항 이상에 따른 화합물 또는 제6항에 따른 생리학적으로 허용되는 염 및 피오글리타존(예를 들면, 피오글리타존 하이드로클로라이드)을 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염의 제조 방법으로서,

바람직하게는 적합한 산, 예를 들면, 수성 염화수소산과 같은 HCl의 존재 하에 화학식 II의 화합물을 화학식 II'의 화합물과 반응시킴을 포함하는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염의 제조 방법.

[화학식 II]



상기 화학식 II에서,

X는 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

[화학식 II']



상기 화학식 II'에서,

Y는 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 15

제14항에 있어서,

후속적으로, 임의로, 상기 반응 동안에 사용된 임의의 보호 그룹을 개열함

및/또는

이로써 얻어진 화학식 I의 화합물을 이의 거울상이성체 또는 부분입체이성체로 분할함

및/또는

이로써 얻어진 화학식 I의 화합물을 이의 염으로, 특히 약제학적 용도를 위해 이의 무기산 또는 유기산과의 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시킴을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

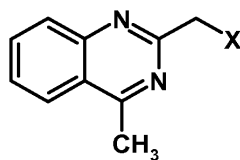
제14항 또는 제15항에 있어서, 적합한 용매 또는 용매들의 혼합물로부터 얻어진 화합물을 분리함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 17

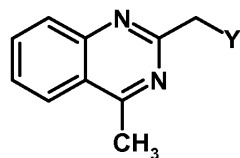
화학식 II의 화합물 및/또는 화학식 II'의 화합물, 또는 이들의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염의 제조 방법으로서,

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염을 바람직하게는 적합한 산, 예를 들면, 수성 염화수소산과 같은 HCl의 존재 하에 화학식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염, 및/또는 화학식 II'의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염으로 해리시킴을 포함하는, 화학식 II의 화합물 및/또는 화학식 II'의 화합물, 또는 이들의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염의 제조 방법.

[화학식 II]



[화학식 II']



상기 화학식 II 및 화학식 II'에서,

X 및 Y는 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 얻어진 화합물을 적합한 용매 또는 용매들의 혼합물로부터 분리함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제14항, 제15항, 또는 제17항에 있어서, 상기 반응이, 적합한 반응 매질 또는 매질들의 혼합물, 예를 들면, 용

매 또는 용매-불포함 매질에서 수행되는, 방법.

청구항 20

제16항, 제18항, 또는 제19항에 있어서, 상기 사용되는 용매 또는 용매 시스템이, 케톤, 예를 들면, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 프로필 케톤, 메틸 tert- 또는 이소부틸 케톤 등, 락톤, 예를 들면, 발레로락톤, 에테르, 예를 들면, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 테트라하이드로푸란, 메틸 테트라하이드로푸란, 디옥산 등, 탄화수소, 예를 들면, 톨루엔, 헥산, 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산 등, 염화 탄화수소, 예를 들면, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 클로로벤젠 등, 저분자량 지방족 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, 부탄올, tert-아밀알콜 등, 에스테르, 예를 들면, 아세트산 저급 알킬 에스테르(예를 들면, 에틸 아세테이트) 등, 아미드 또는 락탐, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈, N-메틸아세트아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등, 니트릴, 예를 들면, 아세토니트릴 등, 또는 설폭사이드, 예를 들면, DMSO 등, 아민, 예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘 등, 및 물; 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 하나 이상의 용매를 포함하거나, 이들로 (필수적으로) 이루어지는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 용매가, 극성 용매 또는 극성 용매들의 혼합물, 예를 들면, 특히 물 또는 수성 매질인, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 사용되는 상기 용매 또는 용매 시스템이, 저분자량 지방족 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 또는 tert-아밀알콜을 포함하는, 방법.

청구항 23

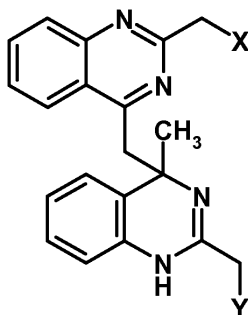
제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 얻어질 수 있거나 얻어지는, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물, 또는 이들의 호변이성체, 입체이성체, 혼합물 또는 염.

발명의 설명

발명의 내용

[0001] 본 발명은, 흥미로운 특성을 갖는, 하기 화학식 I의 치환된 퀴나졸린을, 이의 호변이성체, 입체이성체(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체), 혼합물 및 염, 특히, 무기산 또는 유기산과의 이들의 생리학적으로 허용되는 염을 포함하여 제공한다. 예를 들면, 이들은, 약리학적 특성, 예를 들면, 효소 디펩티딜-펩티다제-IV(DPP-IV)의 활성에 대한 억제 효과를 가지며, 또한 이들은 사람 의학 및/또는 수의학에 사용하기 위한 약제학적 조성물의 생산을 위한 약제 산업에 사용될 수 있다.

[0002] [화학식 I]



[0003]

[0004] 상기 화학식 I에서, 그룹 X 및 Y는 하기에 정의된 바와 같다.

[0005] 본 발명은, 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체이성체(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체), 혼합물 및 염, 이들의 제조, DPP-IV 활성의 증가와 관계되거나, DPP-IV 활성을 감소시킴으로써 예방 또는 완화될 수 있는 장애 또는 병태, 특히 I형 또는 II형 진성 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 이들의 용도, 화학식 I의 화합

물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염을 함유하는 약제학적 조성물, 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다.

[0006] 또한, 본 발명은, 하나 이상의 이러한 본 발명의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 활성 물질을 포함하는 약제학적 조성물 및 병용물에 관한 것이고, 또한, 이의 제조 및 용도에 관한 것이다.

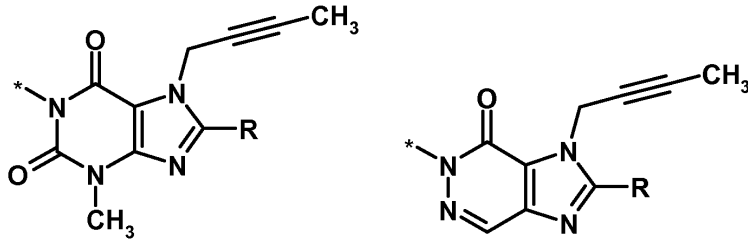
[0007] 또한, 본 발명은, 의약의 제조, 특히 대사 질환, 구체적으로는 2형 진성 당뇨병 및 이와 관련된 병태(예를 들면, 당뇨병성 합병증)에 대한 의약 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물, 약제학적 조성물 또는 병용물의 용도에 관한 것이다.

[0008] 추가로, 본 발명은, 본 발명에 따른 화합물, 이러한 활성 성분을 포함하는, DPP-IV를 억제하고/하거나 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법에 사용하기 위한, 약제학적 조성물 또는 병용물에 관한 것이다.

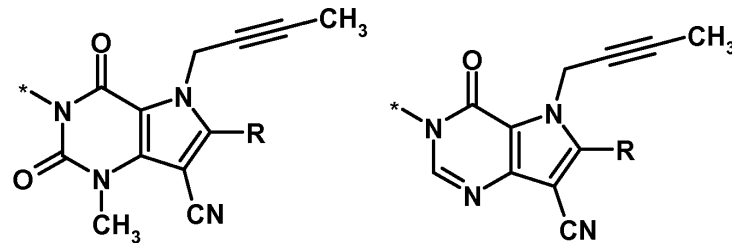
[0009] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 치료하고/하거나 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자(특히, 사람 환자)에게 본 발명에 따른 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물의 유효량을 투여함을 포함하는, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 치료하고/하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0010] 상기에 나타난 화학식 I의 화합물은 이의 호변이성체, 입체이성체(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체), 혼합물 및 염을 포함하고, 여기서, X, Y, R, R1 및 R2는 하기와 같이 정의된다:

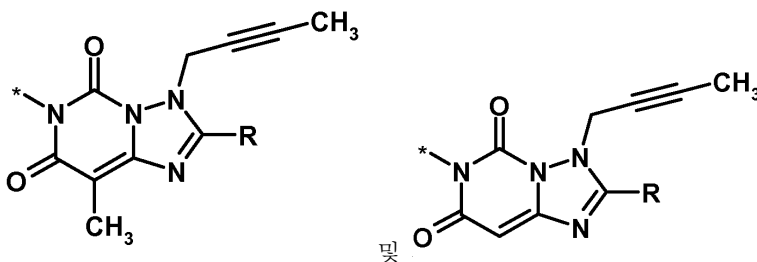
[0011] 본 발명의 한 실시형태에서, X 및 Y는 동일하거나 상이하고, 하기:



[0012]



[0013]



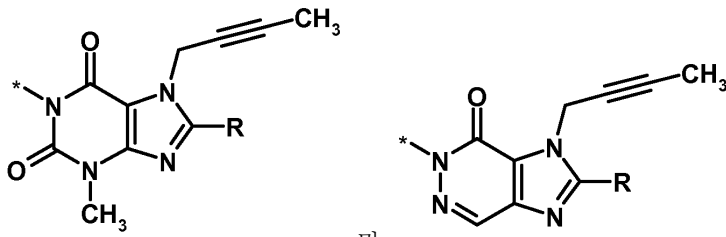
[0014]

[0015] 로부터 독립적으로 선택되며;

[0016] 각각의 R은 R1 및 R2로부터 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0017] R1 및 R2는 동일하거나 상이하고, 3-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0018] 본 발명의 추가의 실시형태에서, X 및 Y는 동일하거나 상이하고, 하기:



[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R은 R1 및 R2로부터 독립적으로 선택되고, 여기서,

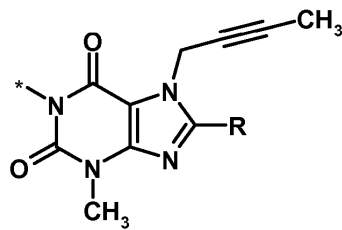
R1 및 R2는 동일하거나 상이하고, 3-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

몇몇 실시형태에서, R1 및 R2는 동일하거나 상이하고, 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

몇몇 실시형태에서, R1 및 R2는 동일하다.

몇몇 실시형태에서, R1 및 R2는 동일하고, 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 선택된다. 바람직하게, R1 및 R2는 동일하고, 각각 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일이다.

몇몇 실시형태에서, X 및 Y는 동일하거나 상이하고, 각각 하기 라디칼이다.



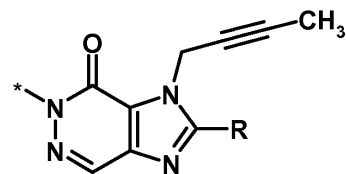
[0027]

[0028]

[0029]

여기서, 각각의 R은 3-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

몇몇 실시형태에서, X 및 Y는 동일하거나 상이하고, 각각 하기 라디칼이다.



[0030]

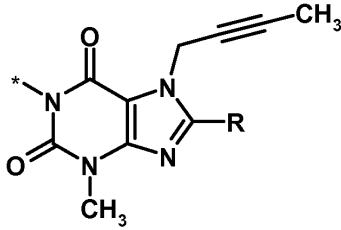
[0031]

[0032]

여기서, 각각의 R은 3-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노 및 (2-아미노-프로필)-메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

몇몇 실시형태에서, X 및 Y는 동일하다.

[0033] 바람직하게, X 및 Y는 동일하고, 각각 하기 라디칼이다:

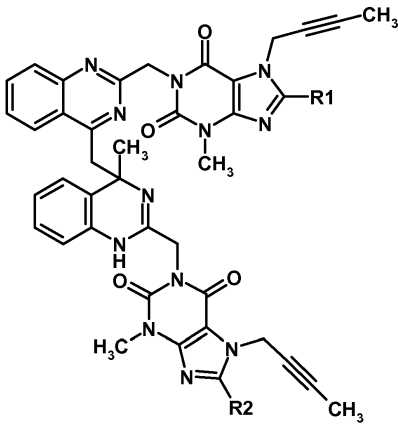


[0034]

[0035] 여기서, R은 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일이다.

[0036] 특정 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IB의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체(예를 들면, 거울상이성체 또는 부분입체이성체), 혼합물 또는 염에 관한 것이다.

[0037] [화학식 IB]



[0038]

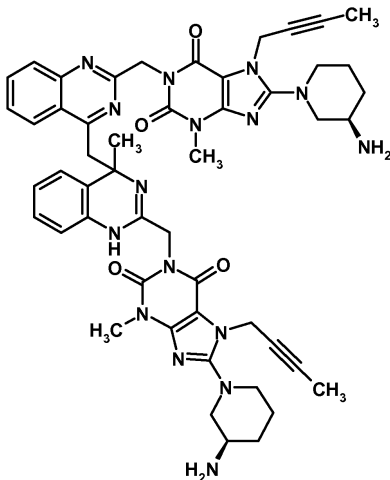
[0039] 상기 화학식 IB에서,

[0040] R1 및 R2는 상기 정의된 바와 같다.

[0041] 추가의 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 IB의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체(예를 들면, 거울상이성체 또는 부분입체이성체), 혼합물 또는 염에 관한 것이고, 여기서, R1 및 R2는 동일하고, 상기에 정의된 바와 같다.

[0042] 하기 화학식 IA의 화합물, 또는 호변이성체, 입체이성체(예를 들면, 거울상이성체 또는 부분입체이성체), 혼합물 또는 염이 바람직하다.

[0043] [화학식 IA]

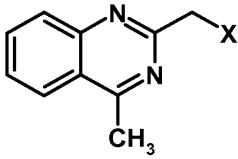


[0044]

[0045] 화학식 I의 화합물은 당해 분야에 알려진 방법에 의해, 예를 들면, 바람직하게는 적합한 산, 예를 들면, 수성

염화수소산 등의 HCl 또는 다른 적합한 무기산 또는 유기산의 존재 하에 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 II'의 화합물과 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 얻을 수 있다.

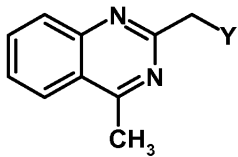
[0046] [화학식 II]



[0047]

상기 화학식 II에서, X는 상기에 정의된 바와 같다.

[0049] [화학식 II']



[0050]

상기 화학식 II'에서, Y는 상기에 정의된 바와 같다.

[0052] 이 반응은 적합한 반응 매질(또는 매질들의 혼합물)에서 수행할 수 있다.

[0053] 임의로, 이러한 제조 방법은 추가로 하기를 포함할 수 있다:

[0054] 후속적으로, 필요에 따라, 반응 동안 사용된 임의의 보호 그룹을 개열시키고/시키거나, 이로써 얻어진 화학식 I의 화합물을 이들의 입체이성체(예를 들면, 거울상이성체 또는 부분입체이성체)로 분할시키고/시키거나, 이로써 얻어진 화학식 I의 화합물을 이의 염, 특히, 약제학적 용도를 위해, 무기산 또는 유기산 또는 염기와의 생리학적적으로 허용되는 염으로 전환시킨다.

[0055] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 화학식 II 및 화학식 II'의 화합물로 가역적으로 해리될 수 있고, 여기서, X 및 Y는 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 I의 화합물의 이의 단량체들로의 해리는 산성 조건 하에, 예를 들면, 적합한 산, 예를 들면, 수성 염산 등의 HCl, 또는 다른 적합한 무기산 또는 유기산의 존재 하에 얻을 수 있다.

[0056] 이 반응은 적합한 반응 매질(또는 매질들의 혼합물)에서 수행할 수 있다.

[0057] 상기에 나타난 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물은 이의 호변이성체, 입체이성체(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체), 혼합물 및 염뿐만 아니라 이들의 용매화물도 포함할 수 있고, 여기서, X 및 Y는 본원에 기재된 바와 같이 정의된다.

[0058] 한 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 및/또는 화학식 II'의 화합물로부터의 화학식 I의 화합물의 제조(예를 들면, 이량체화에 의함)는 적합한 용매 또는 용매들의 혼합물의 존재 하에 수행한다. 예를 들면, 이러한 반응 용매는 극성 용매 또는 극성 용매들의 혼합물 또는 극성 용매 시스템, 예를 들면, 물 또는 수성 매질이다. 다른 실시형태에서, 이러한 반응은 용매-불포함 매질에서 수행한다. 추가의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 적합한 용매 또는 용매들의 혼합물로부터 분리되거나 얻어진다.

[0059] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물로부터의 화학식 II의 화합물 또는 화학식 II'의 화합물의 제조(예를 들면, 해리에 의함)는 적합한 용매 또는 용매들의 혼합물의 존재 하에 수행한다. 예를 들면, 이러한 반응 용매는 극성 용매 또는 극성 용매들의 혼합물 또는 극성 용매 시스템, 예를 들면, 물 또는 수성 매질이다. 다른 실시형태에서, 이러한 반응은 용매-불포함 매질에서 수행한다. 추가의 실시형태에서, 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물은 적합한 용매 또는 용매들의 혼합물로부터 분리되거나 얻어진다.

[0060] 상기 언급된 제조 방법은 적합한 용매 또는 용매들의 혼합물에서 수행할 수 있다. 이로써 얻을 수 있는 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물, 또는 이들의 염은 이러한 용매 또는 용매들의 혼합물(예를 들면, 결정형 또는 무정형 중 어느 하나)로부터 당해 분야에 통상적인 방식으로 분리될 수 있다. 임의로, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물, 또는 이들의 염의 정제, 크로마토그래피 분리, 슬러리화, 현탁, 해리,

결정화, 침전(예를 들면, 비-용매, 항-용매 또는 난용성 용매를 이용), 여과, 세척, 동결건조 등을 예를 들면, 하나 이상의 적합한 용매 또는 용매들의 혼합물의 존재 하에 수행할 수 있다. 후속적으로, 임의로, 예를 들면, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물, 또는 이들의 염을 예를 들면, 분리된 형태, 순수한 형태, 침전된 형태, 고체(예를 들면, 결정형 또는 무정형) 형태, 동결건조된 형태 등의 형태로 얻기 위해서, 용매 또는 용매들의 혼합물을 제거(예를 들면, 증발)할 수 있거나, 고체 물질을 수집하거나 분리할 수 있다. 이러한 단계는 보다 낮은 온도, 주위 온도 또는 승온에서 임의로 수행할 수 있다. 임의로, 이러한 절차는 얻어진 물질에 반복적으로 그리고/또는 대안으로 적용할 수 있다. 또한 임의로, 이러한 절차는 상기 제조 단계(들)와 독립적으로 또는 의존적으로 수행할 수 있다. 또한 임의로, 얻어진 물질을 (예를 들면, 승온에서) 건조시킬 수 있다. 한 실시형태에서, 상기 물질은 분무-건조, 동결-건조 또는 드럼 건조될 수 있다. 추가의 실시형태에서, 상기 물질은 분리된 형태, 침전된 형태, 결정 형태, 동결건조된 형태, 무정형 또는 고체 형태로 존재할 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 물질은 용액 또는 현탁액 형태로 존재할 수 있다. 다른 추가의 실시형태에서, 상기 물질은 염 또는 유리 형태로 존재할 수 있다. 또 다른 추가의 실시형태에서, 상기 물질은 정제되지 않은(crude) 또는 정제된 형태로 존재할 수 있다.

[0061] 일반적으로, 당해 분야 숙련가들이 본 발명의 이러한 과정에 속하는 것으로 생각할 수 있는 용매 또는 용매 시스템은 유기, 비-수성 또는 수성, 양성자성 또는 비양성자성, 극성 또는 비극성 용매, 예를 들면, 케톤, 예를 들면, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 프로필 케톤, 메틸 tert- 또는 이소부틸 케톤 등, 락톤, 예를 들면, 발레로락톤, 에테르, 예를 들면, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 테트라하이드로푸란, 메틸 테트라하이드로푸란, 디옥산 등, 탄화수소, 예를 들면, 톨루엔, 헥산, 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산 등, 염화 탄화수소, 예를 들면, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 클로로벤젠 등, 저분자량 지방족 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, 부탄올, tert-아밀알콜 등, 에스테르, 예를 들면, 아세트산 저급 알킬 에스테르(예를 들면, 에틸 아세테이트) 등, 아미드 또는 락탐, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈, N-메틸아세트아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등, 니트릴, 예를 들면, 아세토니트릴 등, 또는 설폭사이드, 예를 들면, DMSO 등, 아민, 예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘 등, 및 물; 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다.

[0062] 산의 존재 하에 화학식 I의 화합물의 형성 및/또는 해리가 수행될 수 있는 경우의 상기 산의 예로는, 강한 무기산 또는 유기산(이는 브뢴스테드 및/또는 루이스 산 유형을 가질 수 있고/있거나 고체, 액체 또는 기체 형태로 존재할 수 있다), 예를 들면, 수성 염화수소산 등의 HCl이 포함될 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다. 또한, 임의로, 화학식 I의 화합물의 형성 및/또는 해리는 임의의 다른 적합한 산성 조건, 산성 매질 또는 산성 환경 하에 수행할 수 있다.

[0063] 특정 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 및/또는 화학식 II'의 화합물로부터의 화학식 I의 화합물의 제조는 극성 용매 또는 극성 용매들의 혼합물에서 수행한다. 추가의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 극성 용매 또는 극성 용매들의 혼합물로부터 얻어지거나 분리된다.

[0064] 예를 들면, 본 발명의 의미 내인 이러한 적합한 용매는 물 또는 수성 매질이다.

[0065] 본 발명의 의미 내의 이러한 용매 또는 용매 시스템의 다른 예는 물 또는 수성 매질, 저분자량 지방족 알콜 또는 이러한 알콜 매질 또는 이들의 혼합물을 포함하거나 이들로 (필수적으로) 이루어질 수 있다.

[0066] 또한, 본 발명은, 본원에 기재된 바와 같은 과정에 따라 각각 얻어질 수 있거나 얻어지는 임의의 형태를 포함하는, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물, 이들의 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물 또는 염, 또는 이들의 용매화물에 관한 것이다.

[0067] 또한, 원하는 반응 중심에서 반응이 특이적으로 진행되게 하기 위해서, 보호 그룹에 의해 하나 이상의 반응 중심을 일시적으로 차단할 필요가 있을 수 있는 출발 또는 중간 화합물에서의 다수의 반응 중심이 존재하는지의 여부는 당해 분야 숙련자에게 알려져 있다. 증명된 다수의 보호 그룹의 용도에 대한 상세한 설명은 예를 들면, 티. 그린(T. Greene) 및 피. 워츠(P. Wuts)에 의한 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis"(John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.)]에서 또는 피. 코시엔스키(P. Kocienski)에 의한 문헌["Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group"(Thieme Medical Publishers, 2000)]에서 발견된다.

[0068] 예를 들면, 아미노, 알킬아미노 또는 이미노 그룹에 대한 보호 그룹은 예를 들면, 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐 또는 프탈이미도 그룹일 수 있다.

[0069] tert-부톡시카르보닐 그룹의 개열은, 임의로 메틸렌 클로라이드, 디옥산, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는

디에틸 에테르 등의 용매를 이용하여 트리플루오로아세트산 또는 염화수소산 등의 산으로 처리함으로써 수행하는 것이 바람직하다.

- [0070] 포르밀, 아세틸, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 트리플루오로아세틸 그룹은, 임의로 아세트산 등의 용매의 존재 하에, 20 내지 120℃의 온도에서 염화수소 등의 산으로 처리함으로써, 또는 임의로 테트라하이드로푸란, 메탄올 또는 에탄올 등의 용매의 존재 하에, 0 내지 100℃의 온도에서 수산화나트륨 용액으로 처리함으로써 개열시키는 것이 바람직하다.
- [0071] 프탈로일 그룹은, 하이드라진 또는 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민 또는 n-부틸아민 등의 1급 아민의 존재 하에, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 톨루엔/물, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란 등의 용매에서, 물의 존재 또는 부재 하에, 20℃ 내지 반응 혼합물의 환류 온도의 온도에서 개열되는 것이 바람직하다.
- [0072] 본 발명에 따른 화합물들의 염들은 - 이들의 성질에 따라 - 모든 산 부가염 및 염기와의 모든 염, 특히 모든 약제학적으로 허용되는 산 부가염 및 염기와의 염을 포함한다. 약학에서 통상적으로 사용되는 무기산 또는 유기산 또는 염기와의 생리학적으로 허용되는 염에 대한 특정 언급이 이루어질 수 있다. 상기 염으로는 수-불용성, 및 특히 수용성 염이 포함된다.
- [0073] 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 산 부가염을 형성하기에 적합할 수 있는 무기산으로는 예로서 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 등이 포함되나, 이들로 제한되지 않는다. 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 산 부가염을 형성하기에 적합할 수 있는 유기산으로는 예로서 시트르산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 타르타르산, 메탄설폰산 등이 포함되나, 이들로 제한되지 않는다.
- [0074] 따라서, 무기산 또는 유기산과의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 산 부가염은 예로서 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포스페이트, 설페이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 락테이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트(메실레이트) 등을 포함할 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다.
- [0075] 또한, 약제학적 용도로서 부적합하지만 예를 들면, 화학식 I의 유리 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 분리 또는 정제를 위해 사용될 수 있는 염도 포함된다.
- [0076] 예를 들면, 공업 규모의 본 발명에 따른 화합물의 제조 동안 예를 들면, 공정 생성물(process product)로서 얻어질 수 있는 약제학적으로 허용되지 않는 염은 당해 분야 숙련가에게 공지되어 있는 공정에 의해 약제학적으로 허용되는 염으로 전환된다.
- [0077] 특정 이성체 형태가 구체적으로 나타내어지지 않는 한, 화학식 I의 화합물의 모든 이성체 형태(특히 모든 레지오머 형태 및 입체이성체 형태들, 예를 들면, 모든 키랄 형태, 거울상이성체 형태, 부분입체이성체 형태, 라세미 형태, 호변이성체 형태 및 모든 기하이성체 형태)가 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다. 명백하게, 약리학적으로 가장 효과적이고 가장 부작용이 없는 이성체가 바람직하다.
- [0078] 본 발명의 화합물은 적어도 1개, 2개 또는 그 이상의 비대칭 치환된 탄소 원자들을 함유하고, 순수한 부분입체 이성체들 또는 광학 활성 형태 또는 라세미 형태들인 부분입체이성체 혼합물들로서 분리될 수 있음이 이해될 것이다.
- [0079] 본 발명은, 예를 들면, 실질적으로 순수한 형태로, 농축된 형태로(예를 들면, 임의의 또는 모든 다른 원하지 않는 부분입체이성체 및/또는 거울상이성체를 실질적으로 포함하지 않음) 및/또는 라세미 형태를 포함한 임의의 혼합비로, 모든 가능한 입체이성체, 특히 본원에 언급된 부분입체이성체 및 거울상이성체뿐만 아니라 이들의 염도 고려한다.
- [0080] 일반적으로, 실질적으로 순수한 입체이성체는 당해 분야 숙련가에게 통상적인 합성 원칙에 따라, 예를 들면, 상응하는 혼합물의 분리에 의해, 입체화학적으로 순수한 출발 물질을 사용함으로써, 그리고/또는 입체선택적 합성에 의해 얻어질 수 있다.
- [0081] 라세미 형태의 분할에 의하거나, 예를 들면, 광학적 활성 출발 물질로부터의 합성에 의하고/의하거나 키랄 시약을 사용함으로써 광학적 활성 형태를 제조하는 방법이 당해 분야에 공지되어 있다.
- [0082] 본 발명의 거울상이성체적으로 순수한 화합물은, 비대칭 합성을 통해, 예를 들면, 공지되어 있는 방법에 의해(예를 들면, 크로마토그래피 분리 또는 적합한 용매로부터의(분획) 결정화) 분리될 수 있는 적절한 부분입체이성체 화합물/중간체의 제조 및 분리에 의해 그리고/또는 키랄 반응 성분(예를 들면, 키랄 시약, 키랄 촉매, 키랄 리간드, 키랄 신티온(synthon), 키랄 빌딩 블록 등)을 사용함으로써 제조될 수 있다.

- [0083] 추가로, 상응하는 라세미 혼합물로부터 거울상이성체적으로 순수한 화합물을 제조하는 방법, 예를 들면, 키랄 분리 컬럼에 대한 상응하는 라세미 화합물의 크로마토그래피 분리에 의한 방법; 또는 적절한 분할제를 이용한 라세미 화합물의 분할에 의한 방법; 예를 들면, 광학적 활성 산 또는 염기를 이용한 라세미 화합물의 부분입체 이성체 염 형성에 이은 상기 염의 분할 및 상기 염으로부터의 원하는 화합물의 이탈(releasing)에 의한 방법; 또는 키랄 보조 시약을 이용한 상응하는 라세미 화합물의 유도체화에 이은 키랄 보조 그룹에 의한 부분입체 이성체 분리 및 제거에 의한 방법; 라세메이트의 반응속도론적 분할(kinetic resolution)(예를 들면, 효소적 분할)에 의한 방법; 적합한 조건 하에 거울상이성체성 결정의 집괴(conglomerate)로부터의 거울상이성체선택성(우선적) 결정화(또는 엔트레인먼트(entrainment)에 의한 결정화)에 의한 방법; 또는 키랄 보조제의 존재시 적합한 용매로부터의 (분별) 결정화에 의한 방법이 당해 분야 숙련가에게 공지되어 있다.
- [0084] 얻어진 화학식 I의 화합물은 이의 거울상이성체 및/또는 부분입체이성체로 분리될 수 있다. 예를 들면, 시스/트랜스 혼합물은 이들의 시스 및 트랜스 이성체로 분리될 수 있고, 하나 이상의 광학 활성 탄소 원자를 갖는 화합물은 이들의 거울상이성체로 분할될 수 있다.
- [0085] 따라서, 예를 들면, 얻어진 시스/트랜스 혼합물은 크로마토그래피에 의해 이들의 시스 및 트랜스 이성체로 분리될 수 있고, 라세메이트로서 생성되는 얻어진 화학식 I의 화합물은 당해 분야에 공지되어 있는 방법(참조: Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)에 의해 이들의 광학 대장체(optical antipode)로 분리될 수 있다. 2개 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물은, 당해 분야에 공지되어 있는 방법을 이용하여, 예를 들면, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 이들의 물리-화학적 차이에 기초하여 이들의 부분입체이성체로 분할될 수 있으며, 이들 화합물이 라세미 형태로 얻어지는 경우, 이들은 후속적으로 상기 언급된 바와 같은 거울상이성체들로 분할될 수 있다.
- [0086] 거울상이성체는 키랄 상에 대한 컬럼 분리에 의해 또는 광학 활성 용매로부터의 재결정화에 의해 또는 예를 들면, 라세미 화합물과 에스테르 또는 아미드 등의 염 또는 유도체를 형성하는 광학 활성 물질, 특히 산 및 이의 활성화된 유도체 또는 알콜과 반응시켜 이로써 얻어진 염 또는 유도체의 부분입체이성체 혼합물을 예를 들면, 이들의 용해도 차이에 기초하여 분리함으로써 분리되는 것이 바람직하고, 한편, 유리 대장체는 순수한 부분입체 이성체 염 또는 유도체로부터 적합한 제제의 작용에 의해 이탈될 수 있다. 일반적으로 사용되는 광학 활성 산은 예를 들면, D- 및 L-형의 타르타르산 또는 디벤조일타르타르산, 디-o-톨릴타르타르산, 말산, 만델산, 캄포실폰산, 글루탐산, 아스파르트산 또는 퀴닌산이다. 광학 활성 알콜은 예를 들면, (+) 또는 (-)-멘톨일 수 있고, 아미드에 있어서의 광학 활성 아실 그룹은 예를 들면, (+)- 또는 (-)-메틸옥시카르보닐일 수 있다.
- [0087] 당해 분야 숙련가들은, 용매 분자들과 회합하여 분리될 수 있거나, 유기 화합물들 또는 이들의 염들과 접촉하거나 유기 화합물들 또는 이들의 염들의 반응이 일어나거나 유기 화합물들 또는 이들의 염들이 분리(예를 들면, 침전, 결정, 동결건조 등)되는 용매 등과 착체를 형성할 수 있음을 이해할 것이다. 전문가의 지식에 따르면, 본 발명에 따른 화합물 중 일부(예를 들면, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물, 이들의 호변이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물 또는 염 등)는 예를 들면, 고체 형태로 얻어지거나 분리되는 경우, 변하거나 고정된 양의 용매(수성 및/또는 비-수성 용매 포함)를 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물의 용매화물(수화물, 유기 용매화물 및 혼합된 수화물/유기 용매화물 포함)은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명에 따른 화합물의 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 용매화물, 강하게 또는 약하게 결합된 용매화물, 및 동종 또는 이종 용매화물을 포함할 수 있다. 바람직하게, 사용된 용매(들)는 약제학적으로 허용되는 용매(들), 저분자량 지방족 알콜, 예를 들면, 물 및/또는 에탄올 등이다. 한 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 용매화물은 예를 들면, 수화물 또는 알콜화물, 또는 혼합된 수화물/알콜화물을 포함할 수 있다. 본 발명은 비용매화된 형태들 및 모든 용매화된 형태들 둘 다를 포함한다. 마찬가지로, 본 발명은 임의의 용매화물, 무용매화물(ansolvate), 수화물, 무수, 흡습성(hygroscopic) 및/또는 비-흡습성(non-hygroscopic) 형태를 포함한다.
- [0088] 출발 물질로서 사용된 화학식 II의 화합물은 문헌에 공지되어 있거나, 예를 들면, WO 04/018468, WO 04/050658, WO 05/085246, WO 06/029769 또는 WO 06/048427, 또는 WO 2007/071738, WO 2008/017670, WO 2012/088682 또는 WO 2012/089127에 기재된 방법들과 같은 방법에 의해 얻어진다.
- [0089] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염은 가치있는 (생체내 및 시험관내) 약리학 적 특성, 특히 효소 DPP-IV에 대한 억제 효과를 갖는다. 이들의 염을 포함한 상기 물질들의 DPP-IV 활성 억제 능력은 본원에 기재된 바와 같은 실험으로 입증될 수 있다.

[0090] DPP-IV 검정은 하기와 같이 수행할 수 있다:

[0091] 최근 14일 동안 정맥 천공을 통해 약리학적 치료요법을 받지 않은 4명 이하의 사람 공여자로부터 혈액을 EDTA 사전코팅된 튜브(Sarstedt, 2.6ml Monovette)에 채취한다. 혈액 샘플을 4℃에서 800rpm으로 원심분리하고, 마지막으로 상청액을 취하여 EDTA 혈장으로서 사용하였다.

[0092] 96-웰 플레이트는 그라이너 바이오-원(Greiner bio-one), CatNo 655900(흑색, 평저)으로부터 구매한다. 기질 H-Ala-Pro-7-아미도-4-트리플루오로메틸쿠마린(AlaPro-AFC)은 Bachem(Prod.-No1-1680)으로부터의 것이다. 모든 기타 재료는 시판되는 최고 등급의 것이다. EDTA-혈장은 검정 완충액(100mM Tris, 100mM NaCl, HCl을 이용하여 pH 7.8로 조정됨)을 이용하여 1:42.5로 희석한다. 검정에서 혈장의 최종 희석은 140배이다. 96-웰 플레이트에서, 검정 완충액 중의 20 μ l 시험 물질(최종 DMSO 농도 1%)을 50 μ l 기질(DMF(디메틸포름아미드) 중의 200mM 스톱 용액, 물을 이용하여 1:1000으로 희석됨, 최종 농도 100 μ M) 및 30 μ l의 희석된 혈장과 혼합한다. 이어서, 이 플레이트를 실온에서 1시간 동안 항온배양하고, 여기 파장 405nm 및 발광 파장 535nm에서, Wallac, Victor TM 1420 Multilabel Counter를 이용하여 웰의 형광도를 측정한다.

[0093] 각각의 검정 미세적정 플레이트는, 비-억제된 효소 활성에 대한 표준으로서의 비히클 대조군(검정 완충액 중의 1% DMSO)을 갖는 웰 및 백그라운드 형광도에 대한 대조군으로서 효소 대신에 검정 완충액을 갖는 웰을 포함한다. 백그라운드 형광도는 무시할만한 정도이다.

[0094] IC50 값으로 표현되는 해당 시험 물질의 효력은 각각의 경우에 약 10개의 측정점으로 이루어진 용량/활성 곡선으로부터 계산한다.

[0095] 하기 결과가 얻어진다:

화합물 (실시에 번호)	DPP-IV 억제 IC50 [pM]
1	6

[0096]

[0097] DPP-IV 활성을 억제하는 이들의 능력의 관점에서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 상응하는 약제학적으로 허용되는 염은 DPP-IV 활성의 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 임의의 병태 또는 장애에 영향을 미치기에 적합하다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 I형 및 II형 진성 당뇨병, 당뇨병 전단계(prediabetes), 감소된 포도당 내성 또는 공복 혈당의 변화, 당뇨병성 합병증(예를 들면, 망막병증, 신장병증 또는 신경병증), 대사성 산성증 또는 케톤증, 반응성 저혈당증, 인슐린 내성, 대사성 증후군, 각종 기원의 이상지질혈증, 관절염, 죽상동맥경화증 및 관련 질환, 비만, 동종이식편 이식 및 칼시토닌에 의해 야기된 골다공증 등의 질환 또는 병태의 예방 또는 치료에 적합할 것으로 기대된다. 또한, 이들 물질은 예를 들면, 췌장 B-세포의 아포토시스 또는 괴사 등의 B-세포 퇴화를 예방하는데 적합하다. 또한, 이 물질은 췌장 세포의 기능을 향상시키거나 회복시키고, 추가로 췌장 B-세포의 크기 및 수를 증가시키는데 적합하다. 추가로, 예를 들면, GLP-1 및 GLP-2 등의 글루카곤-유사 펩타이드의 역할 및 DPP-IV 억제와의 이들의 연결에 기초하여, 본 발명에 따른 화합물은 진정 또는 진통 효과를 달성하는 것뿐만 아니라 수술 후의 이화대사 상태(catabolic state) 또는 호르몬 스트레스 반응에 대한 바람직한 효과를 갖거나 심근 경색 후의 사망률 및 이환율을 가능한 감소시키는데 적합할 것으로 기대된다. 또한, 상기 언급된 효과와 관련되고 GLP-1 또는 GLP-2에 의해 중재되는 임의의 병태를 치료하는데 적합하다. 또한, 본 발명에 따른 화합물은 이노제 또는 항고혈압제로서 사용될 수도 있고, 급성 신부전을 예방하고 치료하는데 적합하다. 또한, 본 발명에 따른 화합물은 호흡관의 염증성 통증을 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, 이들은 예를 들면, 과민성 장 증후군(IBS), 크론병 또는 궤양성 대장염 등의 만성 염증성 장 질환 및 췌장염을 예방하고 치료하는데 적합하다. 또한, 이들은, 예를 들면, 대장염 및 위염에서 발생할 수 있는 바와 같은 위장관에 대한 모든 종류의 부상 또는 손상에 사용될 수 있는 것으로 기대된다. 또한, DPP-IV 억제제 및 본 발명에 따른 화합물은 사람 또는 포유동물에서 불임증을 치료하거나 생식력을 향상시키는데, 특히 불임증이 인슐린 내성과 또는 다낭성 난소 증후군과 관련된 경우에 사용될 수 있는 것으로 기대된다. 반면, 이들 물질은 정자 운동성에 영향을 미치는데 적합하고, 따라서, 남성 피임으로서 사용하기에 적합하다. 추가로, 이 물질은 제한 성장과 관련된 성장 호르몬 결핍증을 치료하는데 적합하고, 성장 호르몬이 사용될 수 있는 모든 징후에 대해 합리적으로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 화합물은, DPP-IV에 대한 이들의 억제 효과에 기초하여, 예를 들면, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 갑상선염, Basedow's disease) 등의 각종 자가면역 질환을 치료하는데 적합하다. 또한, 이들은 바이러스 질환을 치료하는데 사용될 수 있고, 또한, 예를 들

면, HIV 감염에서, 혈액 생산을 자극하기 위해, 양성 전립선 비대증, 치욕염에서, 및 신경 결함 및 신경-퇴행성 질환, 예를 들면, 알츠하이머병의 치료에 사용될 수 있다. 기술된 화합물은 또한 중양의 치료, 특히 중양 침입 및 전이를 변경하는데 사용될 수 있고; 여기서 예로는 T-세포 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 세포-기반 갑상선 암종, 기저 세포 암종 또는 유방암을 치료하는데 있어서의 이들을 사용하는 것이다. 다른 징후는 뇌졸중, 각종 기원의 허혈, 파킨슨병 및 두통이다. 추가로, 다른 징후로는 여포성 및 표피성 과각화증, 증가된 각질세포 증식, 건선, 뇌척수염, 사구체신염, 지방이영양증뿐만 아니라 모든 종류의 정신-신체, 우울 및 신경정신병성 질환 이 포함된다.

- [0098] 따라서, 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 치료요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염에 관한 것이다.
- [0099] 본 발명은 추가로, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0100] 본 발명은 추가로, 특히 본원에 기재된 치료요법에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 및 본원에 언급된 것들로부터 선택되는, 예를 들면, 다른 항당뇨병성 물질, 혈당 수준을 저하시키는 활성 물질, 혈액 중의 지질 수준을 저하시키는 활성 물질, 혈액 중의 HDL 수준을 상승시키는 활성 물질, 혈압을 저하시키는 활성 물질, 및 죽상동맥경화증 또는 비만의 치료에서 나타나는 활성 물질(예를 들면, 각각 본원에 기재된 바와 같음)로부터 선택되는 하나 이상의 다른 활성 물질을 포함하는, 병용물 또는 조성물에 관한 것이다.
- [0101] 본 발명은 추가로, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 및 예를 들면, 유리 또는 염 형태(예를 들면, 산 부가염 형태)로의 다른 제제 또는 물질, 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0102] 본 발명은 추가로, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 및 메트포르민(예를 들면, 메트포르민 하이드로클로라이드), 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0103] 본 발명은 추가로, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 및 피오글리타존(예를 들면, 피오글리타존 하이드로클로라이드), 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0104] 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 치료요법에 사용하기 위한, 메트포르민(예를 들면, 메트포르민 하이드로클로라이드)과 병용되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 또는 이의 조성물에 관한 것이다.
- [0105] 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 치료요법에 사용하기 위한, 피오글리타존(예를 들면, 피오글리타존 하이드로클로라이드)과 병용되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 또는 이의 조성물에 관한 것이다.
- [0106] 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 치료요법에 사용하기 위한, 텔미사르탄과 병용되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 또는 이의 조성물에 관한 것이다.
- [0107] 본 발명은 추가로, 메트포르민, 설폰닐우레아, 나테글리니드, 레파글리니드, 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존), PPAR-감마-효능제, 알파-글루코시다제 억제제, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 및 GLP-1 또는 GLP-1 유사체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 다른 항당뇨병제, 및 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체 또는 염, 또는 이들의 조성물을 이를 필요로 하는 환자(특히, 사람 환자)에게 병용(예를 들면, 동시적, 개별적 또는 순차적) 투여함을 포함하는, 대사 질환, 특히 2형 진성 당뇨병 및/또는 이와 관련된 병태(예를 들면, 당뇨병성 합병증)를 치료하고/하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0108] 본 발명의 치료요법에 의해 치료할 수 있는, 특히 본원에 기재된 환자에서의 이러한 대사 장애 또는 질환의 예로는 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 성인의 잠재적 자가면역 당뇨병(LADA), 내당능 손상(IGT), 공복 혈당 손상(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 흡수후 고혈당증, 과체중, 비만, 이상지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고혈압, 죽상동맥경화증, 내피세포 기능이상, 골다공증, 만성 전신성 염증, 비 알콜성 지방간 질환(NAFD), 망막병증, 신경병증, 신장병증, 다낭성 난소 증후군, 및/또는 대사 증후군이 포함될 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다.
- [0109] 본 발명은 추가로, 하기 방법들 중 하나 이상을 필요로 하는 환자(예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 환자, 특히 2형 당뇨병 환자)에 있어서, 상기 환자에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염, 또는 이들

의 조성물을, 임의로 본원에 기재된 하나 이상의 기타 치료 물질과 병용하여 투여함을 포함하는, 하기 방법들 중 하나 이상에 관한 것이다:

- [0110] - 예를 들면, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 성인의 잠재적 자가면역 당뇨병(LADA), 내당능 손상(IGT), 공복 혈당 손상(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 흡수후 고혈당증, 과체중, 비만, 이상지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고혈압, 죽상동맥경화증, 내피세포 기능이상, 골다공증, 만성 전신성 염증, 비 알콜성 지방간 질환(NAFLD), 망막병증, 신경병증, 신장병증, 다낭성 난소 증후군, 및/또는 대사 증후군과 같은 대사성 장애 또는 질환의 진행을 예방하거나 지체시키고, 이러한 장애 또는 질환을 지연시키거나 치료하는 방법;
- [0111] - 혈당 조절을 개선하고/하거나 유지하고 공복 혈장 당, 식후 혈장 당, 흡수후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키기 위한 방법;
- [0112] - 당뇨병 전단계, 내당능 손상(IGT), 공복 혈당 손상(IFG), 인슐린 내성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나 지체시키거나 지연시키거나 또는 역전시키는 방법;
- [0113] - 미세혈관 및 거대혈관 질환과 같은 진성 당뇨병의 합병증, 예를 들면, 신장병증, 미세 또는 거대알부민뇨증, 단백뇨증, 망막병증, 백내장, 신경병증, 학습 또는 기억 손상, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨병성 발 또는 궤양, 죽상동맥경화증, 고혈압, 내피세포 기능이상, 심근 경색, 급성 관상동맥 증후군, 불안정 협심증, 안정 협심증, 말초 동맥 폐색성 질환, 심근병증, 심부전, 심박 장애, 혈관 협착증, 및/또는 뇌졸중의 위험을 예방하거나 감소시키거나, 이러한 합병증의 진행을 지체시키거나, 이러한 합병증을 지연시키거나 치료하는 방법;
- [0114] - 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나 체중 및/또는 체지방의 증가를 예방하거나 체중 및/또는 체지방의 감소를 가능하게 하는 방법;
- [0115] - 췌장 베타 세포의 퇴화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 감소를 예방하거나, 지체시키거나, 지연시키거나 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선시키고/시키거나 보존하고/하거나 회복하고/하거나 췌장 인슐린 분비의 기능을 자극하고/하거나 회복하거나 보호하는 방법;
- [0116] - 간 지방증, 비-알콜성 지방간염(NASH) 및/또는 간 섬유증을 포함하는 비 알콜성 지방간 질환(NAFLD)을 예방하거나 지체시키거나 지연시키거나 치료하는 방법(예를 들면, 간 지방증, (간) 염증 및/또는 간 지방의 비정상적 축적의 진행을 예방하거나 지체시키거나 이러한 질환을 지연시키거나, 완화시키거나, 치료하거나 역전시키는 방법);
- [0117] - 종래 항당뇨병성 단일 또는 병용 치료요법에 대해 실패한 2형 당뇨병의 진행을 예방하거나 지체시키거나 이러한 2형 당뇨병을 지연시키거나 치료하는 방법;
- [0118] - 적당한 치료 효과를 위해 요구되는 종래 항당뇨병성 의약의 용량 감소를 달성하는 방법;
- [0119] - 종래 항당뇨병성 의약과 관련된 부작용(예를 들면, 저혈당증 또는 체중 증가)에 대한 위험을 감소시키는 방법; 및/또는
- [0120] - 인슐린 민감성을 유지하고/하거나 향상시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 내성을 치료하거나 예방하기 위한 방법.
- [0121] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 의약으로서 예를 들면, 경구, 비경구 또는 국소 투여를 위한 약제학적 조성물의 형태로 사용될 수 있다. 이들은 당해 분야에서 이용가능한 일반적으로 허용되는 투여 방식 중 어느 하나로, 예를 들면, 정제, 코팅 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡셀제, 액제, 유제 또는 현탁제 형태의 경구, 예를 들면, 좌제 형태의 직장내, 예를 들면, 주사액 또는 주입액 형태의 비경구(정맥내 포함), 또는 연고, 크림 또는 오일 형태의 국소 투여될 수 있다. 가능한 투여 방식 중에서, 경구 및 정맥내 전달이 바람직하다.
- [0122] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 전형적으로 본 발명의 화합물 중 하나 이상을, 총량 0.05 내지 80wt% 또는 0.1 내지 50wt%로, 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함할 수 있다.
- [0123] 예를 들면, 용량 형태 또는 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 포함된 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체 또는 염의 양은 적어도 0.1% 내지 0.5%, 또는 적어도 0.5% 내지 1.5%, 또는 적어도 1% 내지 3% 일 수 있고, 임의로 하나 이상의 부형제를 부가할 수 있다.

- [0124] 당해 분야 숙련가는 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 희석제, 담체, 결합제, 붕해제, 계면활성제, 운할제, 비히클, 조제(auxiliaries), 보조제(adjuvants) 및/또는 당해 분야 숙련가의 전문 지식을 고려하여 약제학적 조성물을 제조하기 위해 적합한 것으로 공지되어 있는 추가의 첨가제와 친숙하다.
- [0125] 약제학적으로 허용되는 부형제로서, 일반적으로 약제학적 조성물에 대해 적절한 것으로 공지되어 있는 임의의 부형제가 고려된다. 약제학적으로 허용되는 부형제의 예로는 이들에 한정되는 것은 아니지만, 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 운할제, 활택제, 용매, 분산제, 유화제, 가용화제, 겔 형성제, 연고 기재, 항산화제, 보존제, 안정화제, 담체, 증점제, 착화제, 완충제, pH 조절제(예를 들면, 중성, 알칼리성 또는 산성 제형을 얻기 위함), 침투 촉진제, 중합제, 코팅제, 추진제, 등장성 조정제, 계면활성제, 착색제, 향미제, 감미제 및 염료가 포함된다.
- [0126] 일반적으로, 적합한 담체 재료는 무기 담체 재료뿐만 아니라 유기 담체 재료이기도 하다. 따라서, 예를 들면, 락토스, 전분(예를 들면, 옥수수 전분) 또는 이들의 유도체, 탈크, 실리카, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산 또는 이의 염은 정제, 코팅 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡셀제용 담체 재료로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡셀제에 적합한 담체 재료로는 예를 들면, 식물성 오일, 왁스, 지방 및 반-고체 및 액체 폴리올이 있다. 용액 및 시럽의 제조를 위해 적합한 담체 재료로는 예를 들면, 물, 폴리올, 슈크로스, 전화당 등이 있다. 주사액 또는 주입액에 적합한 담체 재료로는 예를 들면, 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 식물성 오일이 있다. 좌제에 적합한 담체 재료로는 예를 들면, 중성 또는 경화 오일, 왁스, 지방 및 반-고체 또는 액체 폴리올 또는 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 국소 제제에 적합한 담체 재료로는 글리세라이드, 반-합성 및 합성 글리세라이드, 수소화 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방 알콜, 스테롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 셀룰로스 유도체가 있다.
- [0127] 특히, 바람직한 약제학적 조성물, 제형 또는 제제에 적절한 유형의 부형제, 담체 및/또는 희석제 및 바람직한 투여 방식이 사용된다.
- [0128] 본 발명에 따른 약제학적 조성물(예를 들면, 정제)은 예를 들면, 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 적합한 부형제, 예를 들면, 공지되어 있는 불활성 희석제, 담체, 붕해제, 보조제, 계면활성제, 결합제 및/또는 운할제와 함께 혼합함으로써 얻어질 수 있다. 또한, 정제는 몇몇의 층으로 이루어질 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 추가의 활성 물질을 함유할 수 있다.
- [0129] 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 당해 분야에 공지되어 있고 당해 분야 숙련가에게 친숙한 공정에 의해, 예를 들면, 기술된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(다른 활성 물질과 임의로 결합됨)을 임의로 하나 이상의 종래 담체(예를 들면, 고체 또는 액체 담체) 및/또는 희석제와 함께, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토스, 글루코스, 미세결정 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알콜, 카르복시메틸셀룰로스 또는 경질 지방과 같은 지방성 물질 또는 이들의 적합한 혼합물과 함께, 나정(plain tablet) 또는 코팅 정제, 캡셀제, 산제, 현탁제 또는 좌제와 같은 종래 생약 제제에 혼합시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0130] 본 발명의 화합물의 용량은 투여될 화합물, 치료되거나 예방될 질환의 특성 및 심각성, 환자의 연령 및 개별적 병태 및 투여의 방식 및 빈도에 따라 넓은 제한범위 내에서 변할 수 있고, 물론 각각의 특정 경우에 개별적 요구에 맞추어질 것이다. 일반적으로, DPP-IV 억제제에 대해 통상적인 양 정도의 본 발명의 화합물의 용량을 고려한다.
- [0131] 본 발명의 화합물에 대해 전형적으로 요구되는 용량은, 정맥내 경로에 의해 투여되는 경우에 0.001mg 내지 10mg, 또는 0.01mg 내지 10mg, 또는 0.1mg 내지 10mg, 예를 들면, 0.25mg 내지 5mg일 수 있고, 경구 경로에 의해 투여되는 경우에는 각각의 경우에 1일 1 내지 4회로 0.005mg 내지 100mg, 또는 0.05mg 내지 100mg, 또는 0.5mg 내지 100mg, 예를 들면, 2.5mg 내지 50mg 또는 0.5mg 내지 10mg, 바람직하게는 2.5mg 내지 10mg, 또는 1mg 내지 5mg일 수 있다. 용량에 따라, 몇몇의 용량 단위들로 1일 용량을 투여하는 것이 편리할 수 있다.
- [0132] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 함유하는 용량 형태는 전형적으로 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 호변이성체 또는 염을 약 0.1mg 내지 100mg의 용량 범위 내로 포함할 수 있다.
- [0133] 따라서, 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 당해 분야에 기술되어 있고 요구되는 투여 방식에 적절한 약제학적으로 허용되는 제형의 부형제를 이용하여 숙련가에 의해 제조된다.
- [0134] 본 발명의 화합물의 경구 제제 또는 용량 형태는 공지되어 있는 기술에 따라 제조될 수 있다.

- [0135] 본 발명에 따른 화합물에 대해 적합한 희석제의 예로는 셀룰로스 분말, 인산수소칼슘, 에리트리톨, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 만니톨, 전호화 전분 또는 크실리톨이 포함될 수 있다.
- [0136] 본 발명에 따른 화합물에 대해 적합한 윤활제의 예로는 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 칼슘 베헤네이트, 칼슘 스테아레이트, 수소화된 캐스터 오일 또는 마그네슘 스테아레이트가 포함될 수 있다.
- [0137] 본 발명에 따른 화합물에 대해 적합한 결합제의 예로는 코포비돈(다른 비닐유도체와의 비닐필롤리돈의 공중합화물), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 전호화 전분 또는 저-치환된 하이드록시프로필셀룰로스(L-HPC)가 포함될 수 있다.
- [0138] 본 발명에 따른 화합물에 대해 적합한 봉해제의 예로는 옥수수 전분 또는 크로스포비돈이 포함될 수 있다.
- [0139] 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제의 약제학적 제형의 적합한 제조 방법은
- [0140] · 분말 혼합물 내의 활성 물질을 적합한 타정(tabletting) 부형제와 함께 직접 타정하거나;
- [0141] · 적합한 부형제와 함께 과립화하고, 후속적으로 적합한 부형제와 혼합하고, 후속적으로 타정하고 필름 코팅하거나;
- [0142] · 분말 혼합물 또는 과립을 캡슐에 팩킹하는 것일 수 있다.
- [0143] 적합한 과립화 방법은
- [0144] · 고강도 혼합기에서 습윤 과립화하고, 이어서 유동층 건조하거나;
- [0145] · 원-포트 과립화하거나;
- [0146] · 유동층 과립화하거나;
- [0147] · 적합한 부형제와 건조 과립화하고(예를 들면, 롤러 압밀에 의한), 후속적으로 타정하거나 캡슐에 팩킹하는 것일 수 있다.
- [0148] 본 발명에 따른 화합물의 실례 조성물(예를 들면, 정제 코어)은 제1 희석제 만니톨, 추가의 결합제 특성을 갖는 제2 희석제로서의 전호화 전분, 결합제 코포비돈, 봉해제 옥수수 전분, 및 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있고; 여기서, 코포비돈 및/또는 옥수수 전분은 임의일 수 있다.
- [0149] 본 발명에 따른 화합물의 정제는 필름 코팅될 수 있고, 바람직하게, 이 필름 코팅은 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 프로필렌 글리콜(PG), 탈크, 이산화티타늄 및 산화철(예를 들면, 적색 및/또는 황색)을 포함한다.
- [0150] 약제학적 조성물(또는 제형)은 다양한 방법으로 패키징될 수 있다. 일반적으로, 유통을 위한 물품은 절적인 형태로 하나 이상의 약제학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 컨테이너를 포함한다. 정제는 전형적으로 용이한 취급, 유통 및 저장을 위해 그리고 저장 동안의 환경과 장기 접촉시 조성물의 적당한 안정성을 확보하기 위해 적절한 1차 패키지에 팩킹된다. 정제를 위한 1차 컨테이너는 병 또는 블리스터 팩일 수 있다.
- [0151] 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물(정제)을 위한 적합한 병은 예를 들면, 유리 또는 중합체(바람직하게 폴리프로필렌(PP) 또는 고밀도 폴리에틸렌(HD-PE))로 이루어져 스크류 캡으로 밀봉될 수 있다. 스크류 캡은 어린이가 내용물에 접근하는 것을 예방하거나 방해하기 위한 어린이 보호 안전 마개(예를 들면, 프레스-앤-트위스트 마개)로 제공될 수 있다. 필요에 따라(예를 들면, 고습도 지역에서), 건조제(예를 들면, 벤토나이트 클레이, 분자 체, 또는 바람직하게는 실리카 겔)를 추가로 사용하여 패키징된 조성물의 유통 기한을 연장시킬 수 있다.
- [0152] 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물(정제)을 위한 적합한 블리스터 팩은 상부 호일(정제에 의해 파괴될 수 있음) 및 하부(정제용 포켓을 포함함)를 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다. 상부 호일은 금속 호일, 특히 내면(밀봉면)이 가열-밀봉 중합체층으로 코팅된 알루미늄 또는 알루미늄 합금 호일(예를 들면, 두께 20 μ m 내지 45 μ m, 바람직하게는 20 μ m 내지 25 μ m)를 포함할 수 있다. 하부는 다층 중합체 호일(예를 들면, 폴리(비닐리덴 클로라이드)(PVDC)로 코팅된 폴리(비닐 클로라이드)(PVC); 또는 폴리(클로로트리플루오로에틸렌)(PCTFE)으로 적층된 PVC 호일) 또는 다층 중합체-금속-중합체 호일(예를 들면, 냉간-성형가능한 적층된 PVC/알루미늄/폴리아미드 조성물)을 포함할 수 있다.
- [0153] 특히 고온 습윤 기후 조건 하에서 긴 저장 기간을 확보하기 위해서, 다층 중합체-금속-중합체 호일(예를 들면,

적층된 폴리에틸렌/알루미늄/폴리에스테르 조성물)로 이루어진 추가의 오버랩 또는 파우치를 블리스터 팩으로 사용할 수 있다. 이러한 파우치 패키지 내의 보충 건조제(예를 들면, 벤토나이트 클레이, 분자 체, 또는 바람직하게, 실리카 겔)는 심지어 이보다 더욱 극한 조건 하에서도 유통 기한을 연장시킬 수 있다.

[0154] 물품은, 이러한 치료학적 제품의 사용에 관한 지시사항, 사용법, 용량, 투여, 사용 금지 사유 및/또는 경고를 포함할 수 있는, 치료학적 제품의 시판 패키지에 통상적으로 포함되는 지침서를 나타내는 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 한 실시형태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 당해 조성물이 본원에 기술된 목적 중 어느 하나에 사용될 수 있음을 나타낸다.

[0155] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 단일-치료요법에서 이를 사용하는 것 이외에도 다른 활성 물질과 함께 사용될 수 있고, 이러한 방법에 의해 향상된 치료 결과가 얻어질 수 있다. 이러한 병용 치료는 물질의 자유 병용으로서 또는 고정 병용의 형태로, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제로 제공될 수 있다. 이를 위해 필요한 병용 파트너의 약제학적 제형은 약제학적 조성물로서 시판품으로 얻어질 수 있거나 종래 방법을 이용하여 숙련가에 의해 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물로서 시판품으로 얻어질 수 있는 활성 물질은 당해 분야의 수많은 곳에, 예를 들면, 매년 출시되는 약물의 리스트, 제약 산업의 연방 연합의 "Rote Liste®"에 또는 "Physicians' Desk Reference"로서 알려져 있는 매년 업데이트되는 처방 약물에 대한 제조업자 정보 모음집에 기술되어 있다.

[0156] 해당노병성 병용 파트너의 예로는 메트포르민; 설폰닐우레아, 예를 들면, 글리벤클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리보르누리드 및 글리클라지드; 나테글리니드; 레파글리니드; 미티글리니드, 티아졸리디논, 예를 들면, 로시글리타존 및 피오글리타존; PPAR 감마 조절제, 예를 들면, 메타글리타제; PPAR-감마 효능제, 예를 들면, 미토글리타존, INT-131, 발라글리타존 또는 리보글리타존; PPAR-감마 길항제; PPAR-감마/알파 조절제, 예를 들면, 테사글리타자르, 무라글리타자르, 알레글리타자르, 인데글리타자르, 및 KRP297; PPAR-감마/알파/델타 조절제, 예를 들면, 로베글리타존; AMPK-활성화제, 예를 들면, AICAR; 아세틸-CoA 카르복실라제(ACC1 및 ACC2) 억제제; 디아실글리세롤-아세틸트랜스퍼라제(DGAT) 억제제; 췌장 베타 세포 GCRP 효능제, 예를 들면, GPR119 효능제(SMT3-수용체-효능제), 예를 들면, GPR119 효능제 5-에틸-2-{4-[4-(4-테트라졸-1-일-페녹시메틸)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-피리미딘 또는 5-[1-(3-이소프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-4-일메톡시]-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-피리딘; 11β-HSD-억제제; FGF19 효능제 또는 유사체; 알파-글루코시다제 차단제, 예를 들면, 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨; 알파-2-길항제; 인슐린 및 인슐린 유사체, 예를 들면, 사람 인슐린, 인슐린 리스프로, 인슐린 글루실린, r-DNA-인슐린아스파르트, NPH 인슐린, 인슐린 데테미르, 인슐린 데글루텍, 인슐린 트레고필, 인슐린 아연 현탁액 및 인슐린 글라진; 위 억제 펩타이드(GIP); 아밀린 및 아밀린 유사체(예를 들면, 프람린타이드 또는 다발린타이드); GLP-1 및 GLP-1 유사체, 예를 들면, 엑센딘-4, 예를 들면, 엑센타티드, 엑센타티드 LAR, 리라글루티드, 타스포글루티드, 릭시세나티드(AVE-0010), LY-2428757(폐결화된 버전의 GLP-1), 둘라글루티드(LY-2189265), 세마글루티드 또는 알비글루티드; SGLT2-억제제, 예를 들면, 다파글리플로진, 세프글리플로진(KGT-1251), 아티글리플로진, 카나글리플로진 또는 (1S)-1,5-무수-1-[3-(1-벤조티오펜-2-일메틸)-4-플루오로페닐]-D-글루시톨, 이프라글리플로진, 토폴글리플로진, 루세오글리플로진; 단백질 티로신-포스파타제(예를 들면, 트로두스케민)의 억제제; 글루코스-6-포스파타제의 억제제; 프럭토스-1,6-비스포스파타제 조절제; 글리코겐 포스포릴라제 조절제; 글루카곤 수용체 길항제; 포스포엔올피루베이트 카르복시키나제(PEPCK) 억제제; 피루베이트 데하이드로게나제키나제(PDK) 억제제; 티로신-키나제의 억제제(50mg 내지 600mg), 예를 들면, PDGF-수용체-키나제(참조. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, 및 WO 2006/041976), 또는 세린/트레오닌 키나제의 억제제; 글루코키나제/조절성 단백질 조절제(글루코키나제 활성화제 포함); 글리코젠 신타제 키나제 억제제; SH2-도메인-함유 이노시톨 5-포스파타제 2형(SHIP2)의 억제제; IKK 억제제, 예를 들면, 고용량 살리실레이트; JNK1 억제제; 단백질 키나제 C-베타 억제제; 베타 3 효능제, 예를 들면, 리토베그론, YM 178, 솔라베그론, 탈리베그론, N-5984, GRC-1087, 레파베그론, FMP825; 알도스 환원효소 억제제, 예를 들면, AS 3201, 제나레스타트, 피다레스타트, 에팔레스타트, 라니레스타트, NZ-314, CP-744809, 및 CT-112; SGLT-1 또는 SGLT-2 억제제; KV 1.3 채널 억제제; GPR40 조절제, 예를 들면, [(3S)-6-({2',6'-디메틸-4'-[3-(메틸설폰닐)프로폭시]비페닐-3-일}메톡시)-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-3-일]아세트산; SCD-1 억제제; CCR-2 길항제; 도파민 수용체 효능제(브로모크립틴 메실레이트[Cycloset]); 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산; 시르투인 자극제; 및 기타 DPP IV 억제제가 있다.

[0157] 메트포르민은 일반적으로 각종 투약 요법을 이용하여, 1일 약 500mg 내지 2000mg 최대 2500mg에서 변하는 용량, 약 100mg 내지 500mg 또는 200mg 내지 850mg(1일 1 내지 3회), 또는 약 300mg 내지 1000mg 1일 1회 또는 2회, 또는 서방형(delayed-release) 메트포르민으로 약 100mg 내지 1000mg 또는 바람직하게는 500mg 내지 1000mg 1

일 1회 또는 2회 또는 약 500mg 내지 2000mg 1일 1회의 용량으로 제공된다. 특정 용량 함량(dosage strength)은 250, 500, 625, 750, 850 및 1000mg의 메트포르민 하이드로클로라이드일 수 있다.

- [0158] 10 내지 16세의 어린이에 대해, 추천되는 메트포르민의 출발 용량은 1일 1회 제공되는 경우 500mg이다. 이러한 용량이 적당한 결과를 생산하는데 실패하는 경우, 이 용량을 1일 2회 500mg으로 증가시킬 수 있다. 분할 용량(예를 들면, 2 또는 3 분할 용량)으로 제공하여 주당 500mg 내지 최대 1일 용량 2000mg의 증분량으로 추가의 증가가 이루어질 수 있다. 메트포르민을 음식과 함께 투여하여 구역(nausea)을 감소시킬 수 있다.
- [0159] 피오글리타존의 용량은 일반적으로 약 1 내지 10mg, 15mg, 30mg 또는 45mg 1일 1회이다.
- [0160] 로시글리타존은 일반적으로 4 내지 8mg 1일 1회(또는 2회로 분할)의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 2, 4 및 8mg이다).
- [0161] 글리베클라미드(글리부리드)는 일반적으로 2.5-5 내지 20mg 1일 1회(또는 2회로 분할)의 용량으로 제공되거나(전형적인 용량 함량은 1.25, 2.5 및 5mg이다), 또는 미세화된 글리베클라미드 0.75-3 내지 12mg 1일 1회(또는 2회로 분할)의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 1.5, 3, 4.5 및 6mg이다).
- [0162] 글리피지드는 일반적으로 2.5 내지 10-20mg 1일 1회(또는 최대 40mg 2회로 분할)의 용량으로 제공되거나(전형적인 용량 함량은 5 및 10mg), 서방형(extended-release) 글리베클라미드로 5mg 내지 10mg(최대 20mg) 1일 1회의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 2.5, 5 및 10mg이다).
- [0163] 글리메피리드는 일반적으로 1-2 내지 4mg(최대 8mg) 1일 1회의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 1, 2 및 4mg이다).
- [0164] 글리베클라미드/메트포르민의 이원 조합은 일반적으로 1.25/250 1일 1회 내지 10/1000mg 1일 2회의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 1.25/250, 2.5/500 및 5/500mg이다).
- [0165] 글리피지드/메트포르민의 이원 조합은 일반적으로 2.5/250 내지 10/1000mg 1일 2회의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 2.5/250, 2.5/500 및 5/500mg이다).
- [0166] 글리메피리드/메트포르민의 이원 조합은 일반적으로 1/250 내지 4/1000mg 1일 2회의 용량으로 제공된다.
- [0167] 로시글리타존/글리메피리드의 이원 조합은 일반적으로 4/1 1일 1회 또는 2회 내지 4/2mg 1일 2회의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 및 8/4mg이다).
- [0168] 피오글리타존/글리메피리드의 이원 조합은 일반적으로 30/2 내지 30/4mg 1일 1회의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 30/4 및 45/4mg이다).
- [0169] 로시글리타존/메트포르민의 이원 조합은 일반적으로 1/500 내지 4/1000mg 1일 2회의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 및 4/1000mg이다).
- [0170] 피오글리타존/메트포르민의 이원 조합은 일반적으로 15/500 1일 1회 또는 2회 내지 15/850mg 1일 3회의 용량으로 제공된다(전형적인 용량 함량은 15/500 및 15/850mg이다).
- [0171] 비-설포닐우레아 인슐린 분비촉진제 나테글리니드는 일반적으로 60 내지 120mg의 용량으로 식사와 함께 제공되고(최대 360mg/일, 전형적인 용량 함량은 60 및 120mg이다); 레파글리니드는 0.5mg 내지 4mg의 용량으로 식사와 함께 제공된다(최대 16mg/일, 전형적인 용량 함량은 0.5, 1 및 2mg이다). 레파글리니드/메트포르민의 이원 조합은 1/500 및 2/850mg의 용량 함량으로 이용할 수 있다.
- [0172] 아카보스는 일반적으로 25 내지 100mg의 용량으로 식사와 함께 제공된다. 미글리톨은 일반적으로 25 내지 100mg의 용량으로 식사와 함께 제공된다.
- [0173] 혈액 내의 지질 수준을 저하시키는 병용 파트너의 예로는 HMG-CoA-환원효소 억제제, 예를 들면, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴; 피브레이트, 예를 들면, 베자피브레이트, 페노피브레이트, 클로피브레이트, 겐피프로질, 에토피브레이트 및 에토피클로피브레이트; 니코틴산 및 그의 유도체, 예를 들면, 아시피복스; PPAR-알파 효능제; PPAR-델타 효능제, 예를 들면, {4-[(R)-2-에톡시-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-프로필설파닐]-2-메틸-페녹시}-아세트산; 아실-코엔자임 A의 억제제; 콜레스테롤아실트랜스퍼라제(ACAT; EC 2.3.1.26), 예를 들면, 아바시미베; 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면, 에제티미브; 담즙산에 결합하는 물질, 예를 들면, 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 콜레세벨람; 담즙산 수송 억제제; HDL 조절 활성 물질, 예를 들면, D4F, 역 D4F, LXR 조절 활성 물질 및 FXR 조절

활성 물질; CETP 억제제, 예를 들면, 토르세트라피브, JTT-705(달세트라피브) 또는 WO 2007/005572로부터의 화합물 12(아나세트라피브); LDL 수용체 조절제; MTP 억제제(예를 들면, 로미타피드); 및 ApoB100 안티센스 RNA가 있다.

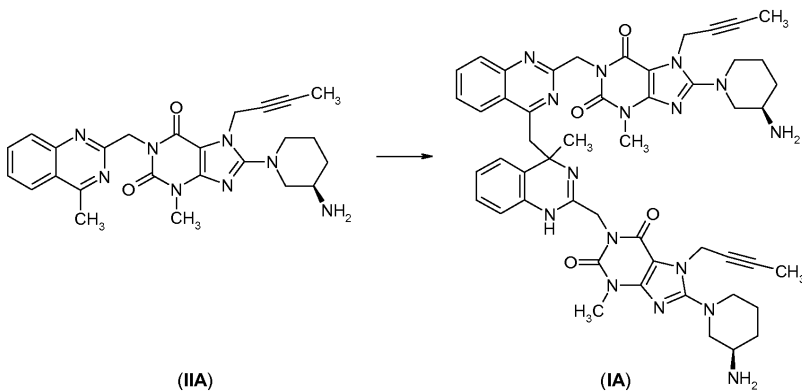
- [0174] 아토르바스타틴의 용량은 일반적으로 1mg 내지 40mg 또는 10mg 내지 80mg 1일 1회이다.
- [0175] 혈압을 저하시키는 병용 파트너의 예로는 베타-차단제, 예를 들면, 아테놀롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 메토프롤롤 및 카르베딜롤; 이뇨제, 예를 들면, 하이드로클로로티아지드, 클로르탈리돈, 크시파미드, 푸로세미드, 피레타니드, 토라세미드, 스피로놀락톤, 에플레레논, 아밀로리드 및 트리암테렌; 칼슘 채널 차단제, 예를 들면, 암로디핀, 니페디핀, 니트렌디핀, 니솔디핀, 니카르디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니피딘, 마니디핀, 이스라디핀, 닐바디핀, 베라파밀, 갈로파밀 및 딜티아젠펜; ACE 억제제, 예를 들면, 라미프릴, 리시노프릴, 실라자프릴, 퀴나프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 베나제프릴, 페린도프릴, 포시노프릴 및 프란돌라프릴; 및 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), 예를 들면, 텔미사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄 및 에프로사르탄이 있다.
- [0176] 텔미사르탄의 용량은 일반적으로 1일 20mg 내지 320mg 또는 40mg 내지 160mg이다.
- [0177] 혈액 내의 HDL 수준을 증가시키는 병용 파트너의 예로는 콜레스테릴 에스테르 수송 단백질(CETP) 억제제; 내피 리파제의 억제제; ABC1의 조절제; LXR알파 길항제; LXR베타 효능제; PPAR-델타 효능제; LXR알파/베타 조절제, 및 아포지단백질 A-I의 발현 및/또는 혈장 농도를 증가시키는 물질이 있다.
- [0178] 비만 치료를 위한 병용 파트너의 예로는 시부트라민; 테트라하이드롤립스타틴(오를리스타트); 알리자임(세틸리스타트); 텍스펜플루라민; 엑소킨; 칸나비노이드 수용체 1 길항제, 예를 들면, CB1 길항제 재조합체; MCH-1 수용체 길항제; MC4 수용체 효능제; NPY5 및 NPY2 길항제(예를 들면, 벨네페리드); 베타3-AR 효능제, 예를 들면, SB-418790 및 AD-9677; 5HT_{2c} 수용체 효능제, 예를 들면, APD 356(로르카세린); 미오스타틴 억제제; Acrp30 및 아디포넥틴; 스테로일 CoA 불포화효소(SCD1) 억제제; 지방산 신타제(FAS) 억제제; CCK 수용체 효능제; 그렐린 수용체 조절제; Pyy 3-36; 옥렉신 수용체 길항제; 및 테소펜신; 및 이원 조합 부프로피온/날트렉손, 부프로피온/조니사미드, 토피라메이트/펜테르민 및 프람린티드/메트렐렘틴이 있다.
- [0179] 죽상동맥경화증 치료를 위한 병용 파트너의 예로는 포스포리파제 A2 억제제; 티로신-키나제 억제제(50mg 내지 600mg), 예를 들면, PDGF-수용체-키나제(참조. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, 및 WO 2006/041976); oxLDL 항체 및 oxLDL 백신; apoA-1 밀라노; ASA; 및 VCAM-1 억제제가 있다.
- [0180] 본 발명의 실행에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 하나 이상의 추가의 활성 물질, 예를 들면, 상기 본원에 병용 파트너로서 언급된 치료제들 중 어느 하나와 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 함께 또는 연대순으로 시차를 두어 병용 치료요법으로 투여될 수 있다.
- [0181] 이와 관련하여, 본 발명은 추가로, 치료요법, 특히 대사 질환, 예를 들면, 본원에 언급된 것들 중 어느 하나의 치료 및/또는 예방을 위해 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 함께 또는 연대순으로 시차를 두어 사용되는, 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물인 제1 활성 성분, 및 상기에 병용 파트너로서 기재된 활성 물질 중 하나 이상인 제2 활성 성분을 포함하는 조합에 관한 것이다.
- [0182] 추가로, 본 발명은 DPP-IV 활성의 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 질환 또는 병태, 특히 상기 열거된 질환, 장애 또는 병태 중 하나, 보다 구체적으로는 대사 질환의 치료 또는 예방에 적합한 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 상기에 병용 파트너로서 기재된 활성 물질 중 하나 이상과 병용되는 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0183] 추가로, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 및 상기에 병용 파트너로서 기재된 활성 물질 중 하나 이상을 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0184] 본 발명에 따른 용어 "병용"은 고정된 병용, 비-고정된 병용, 자유 병용 또는 키트-오브-파트로서 존재할 수 있다.
- [0185] "고정된 병용"은, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 단일 단위 용량 내에 또는 단일 실체 내에 함께 존재하는 병용으로서 정의된다. "고정된 병용의 한 예는, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 동시 투여를 위한 혼합물 내에 존재하는 약제학적 조성물이다. "고정된 병용"의 다른 예는 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 혼합물 내에 존재하지 않고 단일 단위 내에 존재하는, 약제학적 조성물이다.

- [0186] "키트-오브-파트"는, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 1개보다 많은 단위 내에 존재하는 병용으로서 정의된다. "키트-오브-파트"의 한 예는, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 개별적으로 존재하는 병용이다. 키트-오브-파트의 성분은 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 함께 또는 연대순으로 시차를 두어 투여될 수 있다.
- [0187] 본 발명에 따른 키트-오브-파트의 제1 및 제2 활성 성분은 별도의 제형으로서(즉, 서로 독립적으로) 제공될 수 있고, 이는 후속적으로 병용 치료요법에서 동시에, 함께, 순차적으로, 개별적으로 또는 연대순으로 시차를 두어 사용하기 위해 함께 합하거나; 패키징되어 병용 치료요법에서 동시에, 함께, 순차적으로, 개별적으로 또는 연대순으로 시차를 두어 사용하기 위한 조합 팩의 별도의 성분으로서 함께 존재할 수 있다.
- [0188] 본 발명에 따른 키트-오브-파트의 제1 및 제2 활성 성분의 약제학적 제형의 유형은 유사할 수 있고, 즉, 두 성분 둘 다 별도의 정제 또는 캡슐제로 제형화될 수 있거나, 상이할 수 있고, 즉, 상이한 투여 형태에 적합할 수 있으며, 예를 들면, 한 활성 성분은 정제 또는 캡슐제로서 제형화되고 다른 하나는 예를 들면, 정맥내 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0189] 본 발명에 따른 병용물, 조성물, 또는 키트의 제1 및 제2 활성 성분의 양은 특히 상기 언급된 질환, 장애 및 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 치료학적 유효량을 함께 포함할 수 있다.
- [0190] 본 발명은 본원에 기재된 특정 실시형태에 의한 범위에 한정되는 것은 아니다. 본원에 기재된 것들 이외의 본 발명의 각종 변형은 본 공개로부터 당해 분야 숙련자에게 명백해질 수 있다. 이러한 변형은 첨부된 특허청구범위의 범위 내가 되도록 의도된다.
- [0191] 본원에 인용된 모든 특허 출원은 이들의 전문이 본원에 참조에 의해 포함된다.
- [0192] 본 발명의 추가의 실시형태, 특징, 및 이점은 하기 실시예로부터 명백해질 수 있다. 하기 실시예는 본 발명의 원칙을 예를 들어 설명하기 위한 것이고, 본 발명을 제한하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0193] 실시예

[0194] 실시예 1 1H-퓨린-2,6-디온, 8-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-1-[[4-[[2-[[8-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-7-(2-부티닐)-2,3,6,7-테트라하이드로-3-메틸-2,6-디옥소-1H-퓨린-1-일]메틸]-1,4-디하이드로-4-메틸-4-퀴나졸리닐]메틸]-2-퀴나졸리닐]메틸]-7-(2-부티닐)-3,7-디하이드로-3-메틸



[0195] .

[0196] 화학식 IIA의 1H-퓨린-2,6-디온, 8-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-7-(2-부탄-1-일)-3,7-디하이드로-3-메틸-1-[[4-메틸-2-퀴나졸리닐]메틸] 10.0g(21.2mmol)을 30mL 수성 염화수소산(4N)에 현탁시키고, 실온에서 밤새 교반한다. 그 후, 30mL 수성 수산화나트륨 용액(4N)을 첨가한다. 침전물을 분리하여 디클로로메탄에 용해시킨다. 유기상의 건조 및 용매의 제거 후, 잔존하는 잔사를 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 정제하고, 각각의 분획을 합한다.

[0197] 방법: 컬럼: 직경 = 8cm, 길이 = 25cm ; 실리카 겔: 35 내지 70 마이크론(DAVISIL™),

[0198] 용출액: CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH = 90 / 10 / 0.25 (0.5 L)

- [0199] CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH = 40 / 10 / 0.25 (0.5 L)
- [0200] CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH = 20 / 30 / 0.25 (0.5 L)
- [0201] MeOH / NH₄OH = 500 : 1 (1 L)
- [0202] TLC: 실리카 겔 60 F254, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH = 4 / 1 / 0.1, R_f = 0.48
- [0203] NH₄OH는 농축 암모니아수를 나타낸다. 용출액 성분의 비는 체적 단위를 말한다.

[0204] 수율: 화학식 IA의 표제 화합물 4.95g(이론적 수율의 25%)

[0205] C₅₀H₅₆N₁₆O₄ (945.09)

[0206] MS: [M+H]⁺ = 945

[0207] 실시예 2정제

[0208] 코포비돈을 주위 온도에서 정제수에 용해시켜 과립화 액체를 생성한다. DPP-IV 억제제(활성 성분), 만니톨, 전호화 전분 및 옥수수 전분을 적합한 혼합기에서 블렌딩하여 프리-믹스(pre-mix)를 생성한다. 프리-믹스를 과립화 액체로 적시고, 후속적으로 예를 들면, 고전단 혼합기를 이용하여 과립화한다. 젖은 과립을 적합한 체(예를 들면, 메쉬 크기가 1.6 내지 3.0mm인 체)를 통해 임의로 체질한다. 1 내지 4% 또는 2 내지 4%의 건조 감량이 얻어질 때까지 상기 과립을 유동층 건조기에서 주입 공기 온도 약 60℃에서 건조시킨다. 건조된 과립을 메쉬 크기가 1.0mm인 체를 통해 체질할 수 있다. 마그네슘 스테아레이트를 디럼핑(delumping)하기 위해 체를 통해 통과시키고, 과립화에 첨가한다. 후속적으로, 적합한 블랜더에서의 최종 블렌딩에 의해 최종 블렌드를 생성한다. 최종 블렌드는 정제 코어로 되도록 압축된다.

[0209] 임의로, 정제 코어를 필름-코팅할 수 있고: 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크, 이산화티타늄 및 산화철을 주위 온도에서 적합한 혼합기내의 정제수에 현탁시켜 코팅 현탁액을 제조한다. 정제 코어를 코팅 현탁액으로 약 3% 중량 증가 정도로 코팅하여 필름-코팅된 정제를 제조한다.

[0210] 하기 정제 조성물을 얻을 수 있다:

구성성분	mg	mg	mg	mg	mg
활성 성분	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
만니톨	67.450	66.950	65.450	130.900	125.900
전호화 전분	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
옥수수 전분	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
코포비돈	2.700	2.700	2.700	5.400	5.400
마그네슘 스테아레이트	1.350	1.350	1.350	2.700	2.700
총 질량 (정제 코어)	90.000	90.000	90.000	180.000	180.000
HPMC	1.500	1.500	1.500	2.500	2.500
PEG	0.150	0.150	0.150	0.250	0.250
이산화 티타늄	0.750	0.750	0.750	1.250	1.250
탈크	0.525	0.525	0.525	0.875	0.875
산화 철	0.075	0.075	0.075	0.125	0.125
총 질량 (코팅된 정제)	93.000	93.000	93.000	185.000	185.000

[0211]