

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

A61K 31/4025 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0109912

A61K 31/401 (2006.01)

(43) 공개일자 2006년10월23일

A61P 3/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7009505

(22) 출원일자 2006년05월16일

번역문 제출일자 2006년05월16일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/012989

(87) 국제공개번호 WO 2005/049088

국제출원일자 2004년11월16일

국제공개일자 2005년06월02일

(30) 우선권주장 60/520,564 2003년11월17일 미국(US)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 홀르메스, 다비드, 그렌빌
스위스 체하-4102 빈닝겐 홀리홀츠베크 54

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) D P P IV 억제제와 항비만제 또는 식욕 조절제의 조합물

요약

본 발명은 DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항비만제 또는 식욕 조절제, 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 각각 포함하는, 배합 제제 또는 제약 조성물과 같은 조합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 고혈압, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 말초 동맥 질환, 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 신장병, 사구체경화증, 만성 심부전증, 당뇨병성 신경병증, X 증후군, 월경전 증후군, 관상동맥성 심장 질환, 협심증, 혈전증, 죽상경화증, 심근경색증, 일과성 뇌허혈 발작, 출중, 혈관 재발협착증, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고지질혈증, 고증성지방혈증, 인슐린 저항성, 손상된 글루코스 대사, 손상된 내당성 상태, 손상된 공복시 혈당 상태, 비만, 발기불능, 피부 및 결합 조직 장애, 족부 궤양 및 궤양성 대장염, 내피 기능이상 및 손상된 혈관 유순도으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 및 장애의 예방, 진행 저연 또는 치료를 위한 상기 조합물의 용도에 관한 것이다.

색인어

D P P IV 억제제, 항비만제, 식욕 조절제

명세서

비만은 선진국에서 유병률이 꾸준히 증가하고 있는 일반적이고 만성적인 상태이다. 에너지 균형을 조절하는 분자 경로가 밝혀지기 시작했지만, 비만의 원인은 여전히 정의하기 어렵다. 부분적으로, 이것은 비만이 이종 장애군이라는 사실을 반영한다. 한 관점에서, 비만의 병리생리학은 간단한 듯 보인다 (에너지 소비 수준에 비해 만성적인 영양분 과도 섭취). 그러나, 에너지의 섭취, 저장 및 소비를 조절하는 신경내분비 및 대사 시스템이 복잡하기 때문에, 인간 대상체에서 시간에 따른 관련된 모든 파라미터 (예를 들어, 음식 섭취 및 에너지 소비)를 정량하는 것은 어렵다. 비만은 2형 당뇨병, 고혈압, 울혈성 심부전, 지질 장애, 관절염 및 일부 암을 비롯한 무수한 건강 문제를 유발한다. 비만 및 관련된 상태는 미국에서 연간 거의 300,000명의 사망에 기인한다. 불행하게도, 비만은 잘 이해되지 않은 상태이다.

비만은 위생 및 미용 관점에 있어서 노인성 질환에 의해 나타나는 질환을 발병시키는 위험 인자로서 중요하다. 비만의 위험한 영향은 선진국에서 오랜 시간 동안 인지되어 왔다. 현재까지 개발된 비만 예방 및(또는) 치료용 제제는 부작용을 가지거나 불충분한 효과를 생산한다. 단기간의 잇점에도 불구하고, 의약-유도성 체중 감량은 종종 약물 사용의 중단 후의 체중 회복, 의약으로부터의 부작용 및 약물 중독의 가능성과 연관된다. 효과적인 요법에 대한 필요로 인하여, 많은 가능한 화합물 및 조합물이 평가되어 왔다. 예를 들어, 펜플루라민을 펜테르민과 함께 "펜-펜(fen-phen)"으로서 투여했을 때, 상기 조합물은 제어된 시험에 따라 소규모이지만 확실한 효율이 입증되었음을 근거하여 널리 사용되었다. 그러나, 이러한 치료와 관련하여 1차 폐 고혈압의 위험이 20배까지 증가하였다. FDA는 우측 및 좌측 심장 판막증과의 연관성을 제안한 이러한 보고에 따라 1997년에 펜-펜 조합물에 대한 승인을 취소하였다.

따라서, 본원에서 기재된 바와 같은 부작용이 거의 없거나 전혀 없고 독성이 더 낮은, 보다 효과적인 항비만 조합물에 대한 필요가 여전히 존재한다.

유전적 소인 이외에도, 비만은 2형 당뇨병의 발병에 있어서 가장 중요한 위험 인자이다. 적절한 체중 감량은 과체중 대상체에서 혈당 조절을 개선할 수 있다. 따라서, 당뇨병 (또는 손상된 내당성 (IGT))을 치료하거나 예방하기에도 효과적이고, 상기 기재된 바와 같은 부작용, 예를 들어 체중 증가가 거의 없거나 전혀 없고 독성이 더 낮은 조합물에 대한 필요가 추가로 존재한다.

특히, 당뇨병, IGT 또는 비만을 치료 및(또는) 예방하고, 또한 당뇨병 또는 비만과 연관된 질환 및 상태에 대한 유리한 효과를 나타내는 새로운 조합물에 대한 필요가 있다.

따라서, 본 발명의 목적은 보다 효과적인 항비만 조성물 및(또는) 항당뇨병 조성물, 및 부작용이 거의 없거나 전혀 없고 독성이 더 낮은, 비만 또는 당뇨병 또는 IGT, 및 이와 연관된 상태의 치료 방법을 제공하는 것이다.

본 발명은 DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 항비만제 또는 식욕 조절제, 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물에 관한 것이다.

바람직하게는, 본 발명은 DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제; 및 제약상 허용되는 1종 이상의 추가 담체를 포함하는, 각각의 배합 제제 또는 제약 조성물과 같은 조합물에 관한 것이다.

바람직하게는 조합물은 제약 조성물 또는 배합 제약 제제이다.

이러한 제약 조성물에서, 조합물 파트너 (i) 및 (ii)는 함께, 순차적으로 또는 개별적으로, 하나의 배합된 단위 투여 형태 또는 2개의 개별 단위 투여 형태로 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는 또한 고정 조합물일 수 있다.

용어 "1종 이상의 치료제"는 DPP IV 억제제 이외에도 본 발명에 따라 구체화된 1종 이상, 예를 들어 2종, 추가로는 3종의 활성 성분이 배합될 수 있음을 의미할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "DPP-IV"는 CD26로서도 공지된 디펩티딜 펩티다제 IV를 의미한다. DPP-IV (프롤린/알라닌 후 절단 아미노-디펩티다제군에 속하는 세린 프로타제)는 특히 2 위치에 프롤린 또는 알라닌을 갖는 단백질로부터 2개의 N-말단 아미노산을 제거한다. DPP-IV는 그의 기질로서 인슐린자극성 호르몬 글루카곤 유사 펩티드-1 (GLP-1) 및 위 억제 펩티드 (GIP)가 포함되기 때문에 글루코스 대사의 조절에 사용될 수 있다. GLP-1 및 GIP는 이들의 무결 형태(intact form)로서만 활성이고; 이들의 2개의 N-말단 아미노산을 제거하면 이들은 불활성화된다.

DPP-IV의 합성 억제제의 생체내 투여는 GLP-1 및 GIP의 N-말단 분해를 방지하여, 이들 호르몬의 혈장 농도를 더 높게 하고, 인슐린 분비를 증가시켜, 이에 따라 내당성을 개선한다.

용어 "DPP-IV 억제제"란 DPP-IV 및 기능적으로 관련된 효소의 효소적 활성의 억제, 예를 들어 1 내지 100% 억제를 나타내는 분자를 의미하는 것으로서, 특히 GLP-1, GIP, 펩티드 히스티딘 메티오닌, 성분 P, 신경펩티드 Y, 및 제2 아미노 말단 위치에 알라닌 또는 프롤린 잔기를 전형적으로 함유한 다른 분자를 포함하나 이에 제한되지 않는, 특히 기질 분자의 작용을 보존하는 분자를 나타낸다. DPP-IV 억제제를 사용한 치료는 웨პ티드 기질의 작용의 지속기간을 연장하고, 개시된 발명에 관련된 생물학적 활성의 스펙트럼을 유도하는 이들의 무결하고 분해되지 않은 형태의 수준을 증가시킨다.

상기 목적으로 위해, 화학적 화합물은 정제된 CD26/DPP-IV의 효소 활성을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험된다. 간단하게, CD26/DPP-IV의 활성은 합성 기질 Gly-Pro-p-니트로아닐리드 (Gly-Pro-pNA)을 분할하는 그의 능력에 의해 시험관내 평가된다. DPP-IV에 의한 Gly-Pro-pNA의 분할은 생성물인 p-니트로아닐리드 (pNA)를 유리시키고, 이러한 현상의 속도는 효소 활성에 직접적으로 비례한다. 특이적인 효소 억제제에 의한 효소 활성의 억제는 pNA의 생성을 느리게 한다. 억제제와 효소 간의 더욱 강한 상호작용은 pNA의 생성 속도를 더 느리게 한다. 따라서, pNA의 축적 속도를 억제하는 정도는 효소 억제 강도의 직접적인 척도이다. pNA의 축적은 분광광도측정으로 측정하였다. 각 화합물에 대한 억제 상수 K_i 는 고정량의 효소를 여러 상이한 농도의 억제제 및 기질과 함께 인큐베이션함으로써 측정한다.

본 명세서에서, "DPP-IV 억제제"는 또한 이들의 활성 대사물 및 전구약물, 예를 들어 DPP-IV 억제제의 활성 대사물 및 전구약물을 포함하는 것으로 의도된다. 활성 "대사물"은 DPP-IV 억제제가 대사될 때 생성되는 DPP-IV 억제제의 활성 유도체이다. "전구약물"은 DPP-IV 억제제로 대사되거나 또는 DPP-IV 억제제와 동일한 대사물(들)로 대사되는 화합물이다.

DPP-IV 억제제는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, DPP-IV 억제제는 각각의 경우 일반적으로 및 특이적으로, 예를 들어 WO 98/19998호, DE 19616 486 A1호, WO 00/34241호, WO 95/15309호, WO 01/72290호, WO 01/52825호, WO 9310127호, WO 9925719호, WO 9938501호, WO 9946272호, WO 9967278 및 WO 9967279호에 개시되어 있다. 특히, 화합물 청구항 및 실시예의 최종 생성물에서의 각각의 경우에서, 이들 문헌의 최종 생성물에 대한 사항, 제약 제제 및 청구항이 본 출원에 참조로 포함된다.

바람직한 DPP-IV 억제제는 하기 특허 출원에 기재되어 있다; WO 02053548호 (특히, 화합물 1001 내지 1293 및 실시예 1 내지 124), WO 02067918호 (특히, 화합물 1000 내지 1278 및 2001 내지 2159), WO 02066627호 (특히, 기재된 실시예), WO 02/068420호 (특히, 실시예 I 내지 LXIII에 구체적으로 열거된 모든 화합물 및 기재된 상응하는 유사체, 보다 바람직한 화합물은 IC50을 보고하는 표에 기재된 2(28), 2(88), 2(119), 2(136)임), WO 02083128호 (특히, 실시예 1 내지 13), US 2003096846호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물), WO 2004/037181호 (특히, 예를 들어 1 내지 33), WO 0168603호 (특히, 실시예 1 내지 109의 화합물), EP 1258480호 (특히, 실시예 1 내지 60의 화합물), WO 0181337호 (특히, 실시예 1 내지 118), WO 02083109호 (특히, 실시예 1A 내지 1D), WO 030003250호 (특히, 실시예 1 내지 166, 가장 바람직하게는 1 내지 8의 화합물), WO 03035067호 (특히, 실시예에 기재된 화합물), WO 03/035057호 (특히, 실시예에 기재된 화합물), US 2003216450호 (특히, 실시예 1 내지 450), WO 99/46272호 (특히, 청구항 12, 14, 15 및 17의 화합물), WO 0197808호 (특히, 청구항 2의 화합물), WO 03002553호 (특히, 실시예 1 내지 33의 화합물), WO 01/34594호 (특히, 실시예 1 내지 4에 기재된 화합물), WO 02051836호 (특히, 실시예 1 내지 712), EP 1245568호 (특히, 실시예 1 내지 7), EP1258476호 (특히, 실시예 1 내지 32), US 2003087950호 (특히, 실시예에 기재된 화합물), WO 02/076450호 (특히, 실시예 1 내지 128), WO 03000180호 (특히, 실시예 1 내지 162), WO 03000181호 (특히, 실시예 1 내지 66), WO 03004498호 (특히, 실시예 1 내지 33), WO 0302942호 (특히, 실시예 1 내지 68), US 6482844호 (특히, 실시예에 기재된 화합물), WO 0155105호 (특히, 실시예 1 및 2에 열거된 화합물), WO 0202560호 (특히, 실시예 1 내지 166), WO 03004496호 (특히, 실시예 1 내지 103), WO 03/024965호 (특히, 실시예 1 내지 54), WO 0303727호 (특히, 실시예 1 내지 209), WO 0368757호 (특히, 실시예 1 내지 88), WO 03074500호 (특히, 실시예 1 내지 72, 실시예 4.1 내지 4.23, 실시예 5.1 내지 5.10, 실시예 6.1 내지 6.30, 실시예 7.1 내지 7.23, 실시예 8.1 내지 8.10, 실시예 9.1 내지 9.30), WO 02038541호 (특히, 실시예 1 내지 53), WO 02062764호 (특히, 실시예 1 내지 293, 바람직하게는 실시예 95의 화합물 (2-{{3-(아미노메틸)-4-부톡시-2-네오펜틸-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀리닐}옥시}아세트아미드 히드로클로라이드)), WO 02308090호 (특히, 실시예 1-1 내지 1-109, 실시예 2-1 내지 2-9, 실시예 3, 실시예 4-1 내지 4-19, 실시예 5-1 내지 5-39, 실시예 6-1 내지 6-4, 실시예 7-1 내지 7-10, 실시예 8-1 내지 8-8, 실시예 7-1 내지 7-7 (90면), 실시예 8-1 내지 8-59 (91 내지 95면), 실시예 9-1 내지 9-33, 실시예 10-1 내지 10-20), US 2003225102호 (특히, 화합물 1 내지 115, 실시예 1 내지 121의 화합물, 바람직하게는 화합물 a) 내지 z), aa) 내지 az), ba) 내지 bz), ca) 내지 cz) 및 da) 내지 dk)), WO 0214271호 (특히, 실시예 1 내지 320) 및 US 2003096857호, WO 2004/052850호 (특히, 실시예 1 내지 42에 구체적으로 기재된 화합물 및 청구항 1의 화합물), DE 102 56 264 A1호 (특히, 실시예 1 내지 181에 기

재된 화합물 및 청구항 5의 화합물), WO 04/076433호 (특히, 표 A에 열거된 바와 같은 구체적으로 기재된 화합물, 바람직하게는 표 B에 열거된 화합물, 바람직하게는 화합물 I 내지 XXXXVII, 또는 청구항 6 내지 49의 화합물), WO 04/071454호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 53 또는 표 Ia 내지 If의 화합물, 또는 청구항 2 내지 55의 화합물), WO 02/068420호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I 내지 LXIII 또는 베이스피엘(Beispiele) I 및 유사체 1 내지 140 또는 베이스피엘 2 및 유사체 1 내지 174 또는 베이스피엘 3 및 유사체 1, 또는 베이스피엘 4 내지 5, 또는 베이스피엘 6 및 유사체 1 내지 5, 또는 베이스피엘 7 및 유사체 1 내지 3, 또는 베이스피엘 8 및 유사체 1, 또는 베이스피엘 9, 또는 베이스피엘 10 및 유사체 1 내지 531, 보다 바람직하게는 청구항 13의 화합물), WO 03/000250호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 166, 바람직하게는 실시예 1 내지 9의 화합물), WO 03/024942호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 59, 표 1의 화합물 (1 내지 68), 청구항 6, 7, 8, 9의 화합물), WO 03024965024942호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 54), WO 03002593호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 실시예 1 내지 209의 화합물), WO 03/000250호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 166, 바람직하게는 실시예 1 내지 9의 화합물), WO 03/024942호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 54), WO 03037327호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 실시예 1 내지 209의 화합물), WO 0238541호, WO 0230890호, WO 03/000250호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 166, 바람직하게는 실시예 1 내지 9의 화합물), WO 03/024942호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 59, 표 1의 화합물 (1 내지 68), 청구항 6, 7, 8, 9의 화합물), WO 030249650호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 54), WO 03002593호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 표 1의 화합물 또는 청구항 2 내지 15의 화합물), WO 03037327호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 실시예 1 내지 209의 화합물), WO 0238541호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 실시예 1 내지 53의 화합물), WO 03/002531호 (특히, 구체적으로 기재된 화합물, 바람직하게는 9 내지 13면에 열거된 화합물, 가장 바람직하게는 실시예 1 내지 46의 화합물, 보다 더 바람직한 실시예 9의 화합물), U.S. 특허 제6,395,767호 (바람직하게는 실시예 1 내지 109의 화합물, 가장 바람직하게는 실시예 60의 화합물).

공개된 특허 출원 WO 9819998에는 N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노 피롤리딘, 특히 1-[2-[5-시아노피리딘-2-일]아미노]-에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘 (NVP-DPP728)이 개시되어 있다.

DE 19616 486 A1호에는 발-피르(val-pyr), 발-티아졸리디드, 이소류실-티아졸리디드, 이소류실-피롤리디드, 및 이소류실-티아졸리디드 및 이소류실-피롤리디드의 푸마르 염이 개시되어 있다.

공개된 특허 출원 WO 0034241호 및 공개된 특허 US 6110949호에는 각각 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노 피롤리딘 및 N-(치환된 글리실)-4-시아노 피롤리딘 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 청구항 1 내지 4 항에 나타낸 화합물이다. 특히, 이들 출원에는 화합물 1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘 (LAF237로도 공지됨)이 개시되어 있다.

공개된 특허 출원 WO 9515309호에는 DPP-IV 억제제로서의 아미노산 2-시아노피롤리딘 아미드가 개시되어 있고, 공개된 특허 출원 WO 9529691호에는 알파-아미노알킬포스폰산, 특히 프롤린 또는 관련 구조를 갖는 것들의 디에스테르의 펩티드 유도체가 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 표 1 내지 8에 나타낸 화합물이다.

WO 01/72290호에서, 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 실시예 1 및 청구항 1, 4 및 6에 나타낸 화합물이다.

WO 01/52825는 특히 (S)-1-{2-[5-시아노피리딘-2-일]아미노]에틸-아미노아세틸)-2-시아노-피롤리딘 또는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘을 개시하고 있다.

공개된 특허 출원 WO 9310127호에는 DPP-IV 억제제로서 유용한 프롤린 보론산 에스테르가 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 실시예 1 내지 19에 나타낸 화합물이다.

공개된 특허 출원 WO 9925719호에는 스트렙토마이세스(Streptomyces) 미생물을 배양함으로써 제조되는 DPP-IV 억제제로서의 술포스틴이 개시되어 있다.

공개된 특허 출원 WO 9938501호에는 N-치환된 4 내지 8원 헤테로시클릭 고리가 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 청구항 15 내지 20에 개시되어 있다.

공개된 특허 출원 WO 9946272호에는 DPP-IV 억제제로서의 포스포르산 화합물이 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 청구항 1 내지 23에 나타나 있는 것이다.

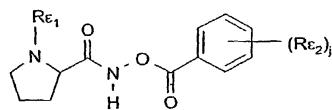
공개된 특허 출원 WO 9967278호 및 WO 9967279호에는 A-B-C 형태의 DPP-IV 전구약물 및 억제제가 개시되어 있으며, 여기서 C는 안정한 또는 불안정한 DPP-IV 억제제이다.

상기 언급된 특허 문헌에 개시된 임의의 성분은 본원에 참고로 포함되며, 본 발명을 수행하는 데 사용되는 DPP-IV 억제제로서 잠재적으로 유용한 것으로 여겨진다.

추가 바람직한 실시양태에서, DPP-IV 억제제는 N-펩티딜-O-아로일 히드록실아민 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 예를 들어, 아로일은 나프틸카르보닐; 또는 비치화되거나, 또는 저급 알콕시, 저급 알킬, 할로겐 또는 바람직하게는 니트로로 일치환 또는 이치환된 벤조일이다. 펩티딜 부분은 바람직하게는 2개의 α -아미노산, 예를 들어 글리신, 알라닌, 류신, 페닐알라닌, 라이신 또는 프롤린을 포함하며, 이들 중 히드록실아민 질소 원자에 직접 부착된 하나는 바람직하게는 프롤린이다.

바람직하게는, N-펩티딜-O-아로일 히드록실아민은 하기 화학식 VII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

화학식 VII



상기 식 중,

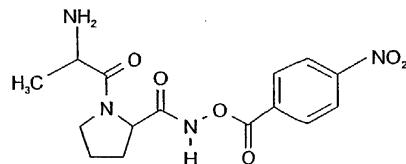
j는 0, 1 또는 2이고;

R_ε¹은 중성 아미노산의 측쇄를 나타내고;

R_ε²는 저급 알콕시, 저급 알킬, 할로겐 또는 니트로를 나타낸다.

본 발명의 더욱 바람직한 실시양태에서, N-펩티딜-O-아로일 히드록실아민은 하기 화학식 VIIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

화학식 VIIa



예를 들어 화학식 VII 또는 VIIa의 N-펩티딜-O-아로일 히드록실아민 및 이들의 제법은 문헌 [H.U. Demuth et al. in J. Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, 129-142면, 특히 130-132면]에 기재되어 있다.

바람직한 DPP-IV 억제제는 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노 피롤리딘, N-(치환된 글리실)-4-시아노 피롤리딘, N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노피롤리딘, N-아미노아실 티아졸리딘, N-아미노아실 피롤리딘, L-알로-이소류실 티아졸리딘, L-트레오-이소류실 피롤리딘, 및 L-알로-이소류실 피롤리딘, 1-[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸 아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘 및 이들의 제약 염이다.

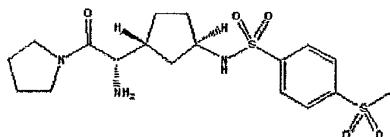
바람직한 DPP-IV 억제제는 문헌 [Mona Patel and col., Expert Opinion Investig Drugs. 2003 Apr;12(4):623-33]의 5 문단에, 특히 P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 및 기타 물질로 기재되어 있는 화합물로서, 상기 문헌, 특히 기재된 DPP-IV 억제제는 본 발명에 참고로 포함된다.

FE-999011은 특허 출원 WO 95/15309호 14면에 화합물 No. 18로서 기재되어 있다.

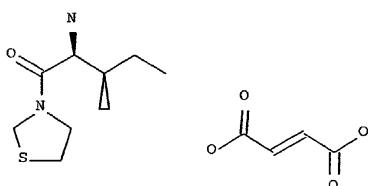
또 다른 바람직한 억제제는 미국 특허 제6,395,767호에 개시된 화합물 BMS-477118 (실시예 60의 화합물)이며, 이는 특허 출원 WO 2004/052850호의 2면에 화학식 M으로 도시되어 있는 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1-옥소에틸]-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴, 벤조에이트 (1:1) 및 그의 상응하는 유리 염기, 특허 출원 WO 2004/052850호의 3면의 화학식 M으로서 도시되어 있는 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1-옥소에틸]-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴 (M') 및 그의 일수화물 (M'')로도 공지되어 있다.

또 다른 바람직한 억제제는 (2S,4S)-1-((2R)-2-아미노-3-[(4-메톡시벤질)솔포닐]-3-메틸부타노일)-4-플루오로페롤리딘-2-카르보니트릴 히드로클로라이드로서도 공지된, WO 03/002531호의 화합물 GSK23A (실시예 9)이다.

다른 매우 바람직한 본 발명의 DPP-IV 억제제는 국제 특허 출원 WO 02/076450호 (특히, 실시예 1 내지 128) 및 문헌 [Wallace T. Ashton, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863] (특히 화합물 1 및 표 1 및 2에 열거된 화합물)에 기재되어 있다. 바람직한 화합물을 하기 화학식의 화합물 21e (표 1)이다.



3-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-1-옥소펜틸]티아졸리딘으로도 공지된 P32/98 또는 P3298 (CAS 번호: 251572-86-8)은 하기 나타낸 바와 같은 3-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-1-옥소펜틸]티아졸리딘과 (2E)-2-부텐디오에이트 (2:1)의 혼합물일 수 있으며,

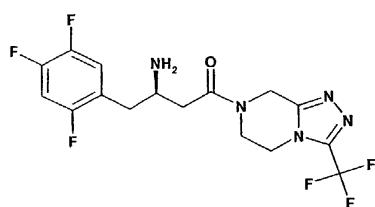


이들은 프로바이오드럭(Probiodrug) 및 또는 화합물 P 93/01의 명으로 WO 99/61431호에 기재되어 있다.

다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 02/083128호, 예를 들어 청구항 1 내지 5에 기재된 화합물이다. 가장 바람직한 DPP-IV 억제제는 실시예 1 내지 13 및 청구항 6 내지 10에 의해 구체적으로 기재된 화합물이다.

다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 2004/037169, 특히 실시예 1 내지 48에 기재된 화합물, 및 WO 02/062764, 특히 실시예 1 내지 293호에 기재된 화합물이고, 더욱 바람직한 것은 7면에 기재된 화합물 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{{3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴}옥시}아세트아미드 및 특허 출원 WO 2004/024184호, 특히 참조 실시예 1 내지 4에 기재된 화합물이다.

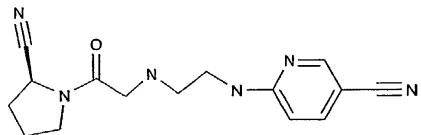
다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 03/004498호, 특히 실시예 1 내지 33에 기재되어 있고, 가장 바람직하게는 실시예 7에 기재되어 있고 MK-0431로서도 공지되어 있는 하기 화학식의 화합물이다.



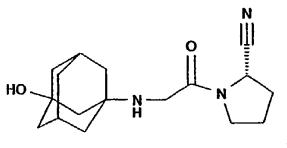
바람직한 DPP-IV 억제제는 또한 특허 출원 WO 2004/037181호, 특히 실시예 1 내지 33에 기재되어 있고, 가장 바람직하게는 청구항 3 내지 5에 기재된 화합물이다.

바람직한 DPP-IV 억제제는 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노 피롤리딘, N-(치환된 글리실)-4-시아노 피롤리딘, N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노피롤리딘, N-아미노아실 티아졸리딘, N-아미노아실 피롤리딘, L-알로-이소류실 티아졸리딘, L-트레오-이소류실 피롤리딘, 및 L-알로-이소류실 피롤리딘, 1-[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸 아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘 및 이들의 제약 염이다.

특히 바람직한 것은 하기 화학식의 1-{2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세틸-2(S)-시아노-피롤리딘 디히드로클로라이드 (DPP728), 특히 그의 디히드로클로라이드



및 하기 화학식의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237)



및 L-트레오-이소류실 티아졸리딘 (프로바이오약물에 따른 화합물 번호: 상기 기재된 바와 같은 P32/98), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시}아세트아미드 및 임의로는 경우에 따라 이들의 제약 염이다.

DPP728 및 LAF237은 더 바람직한 화합물이고, 특히 WO 98/19998호의 실시예 3 및 WO 00/34241호의 실시예 1에 각각 기재되어 있다. DPP-IV 억제제 P32/98 (상기 참조)는 특히 문헌 [Diabetes 1998, 47, 1253-1258]에 기재되어 있다. DPP728 및 LAF237은 WO 98/19998호의 20면 또는 WO 00/34241호에 기재된 바와 같이 제제화될 수 있다. LAF237 투여에 바람직한 제제는 미국 출원 60/604274호에 기재되어 있다.

특히 바람직한 것은 경구 활성인 DPP-IV 억제제이다. 추가 실시양태에서, 바람직한 DPP-IV 억제제는 바람직하게는 디펩티드성 화합물 및 유도체가 아니다.

항비만제 또는 식욕 조절제는 하기에 기재되어 있다.

이러한 제제는 CART (코카인 암페타민 조절 전사물) 효능제, 카테콜아민성 제제 (예를 들어, 디에틸프로피온, 펜테르민, 페닐프로판올아민, 마진돌), NPY (신경펩티드 Y) 길항제, MC 4 (멜라노코르틴 4) 효능제, MC 3 (멜라노코르틴 3) 효능제, 오렉신 길항제, TNF (중양 괴사 인자) 효능제, CRF (코르티코트로핀 방출 인자) 효능제, CRF BP (코르티코트로핀 방출 인자 결합 단백질) 길항제, 우로코르틴 효능제, 멜라닌 농축 호르몬 길항제, β 3 아드레날린성 수용체 효능제, MSH (멜라닌색소포-자극 호르몬) 효능제 또는 모방체, MCH (멜라닌색소포-농축 호르몬) 길항제, 티로모방성 제제, 디히드로에피안드로스테론 또는 그의 유사체, 코르티코이드 수용체 효능제 또는 길항제, 모양체 향신경성 인자, 인간 아구티(agouti)-관련 단백질 길항제, CCK (콜레시스토카닌) 효능제, 모노아민 재흡수 억제제, 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 혼합 세로토닌 및 노르아드레날린성 화합물, 5HT (세로토닌) 효능제, 도파민 효능제, 봄베신 효능제, 갈라닌 길항제, 성장 호르몬, 성장 인자, 예를 들어 프로락틴 또는 플라센탈 락토겐, 성장 호르몬 방출 화합물, TRH (티레오트로핀 방출 호르몬) 효능제, UCP 2 또는 3 (커플링되지 않은 단백질 2 또는 3) 조절제, 렙틴 효능제, DA 효능제 (브로모크립틴, 도프레신), 리파제/아밀라제 억제제, RXR (레티노이드 X 수용체) 조절제, TR β 효능제, AGRP (아구티 관련 단백질) 억제제, 오피오이드 길항제 (예를 들어 날트렉손), 엑센틴-4, PACAP (뇌하수체 아데닐릴 시클라제 활성화 웨პ티드), 칸나비노이드 수용체 길항제, GLP-1 및 모양체 향신경성 인자로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

투여되는 항비만제 또는 식욕 조절제의 투여량은 또한 일반적으로 치료받는 대상체의 건강, 원하는 비만 치료 정도, 병용 요법의 성질 및 종류, 및 임의로는 처치 빈도 및 원하는 효과의 성질에 따라 의존적일 것이다. 일반적으로, 항비만제의 투여량은 일반적으로 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.001 내지 약 50 mg, 바람직하게는 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.1 내지 약 10 mg으로 단일 투여 또는 분할 투여로서 투여된다. 그러나, 일반적인 투여량 범위는 또한 환자의 연령, 체중 및 인종, 의도되는 투여 경로, 및 치료하고자 하는 비만의 진행 및 심각도에 따라 일부 변이가 요구될 수 있다.

β 3-아드레날린성 수용체 효능제의 바람직한 예는 {4-[2-(2-[6-아미노피리딘-3-일]-2(R)-히드록시에틸아미노)에톡시]페닐}아세트산, {4-[2-(2-[6-아미노피리딘-3-일]-2(R)-히드록시에틸아미노)에톡시]페닐}벤조산, {4-[2-(2-[6-아미노피리딘-3-일]-2(R)-히드록시에틸아미노)에톡시]페닐}프로페온산, 및 {4-[2-(2-[6-아미노피리딘-3-일]-2(R)-히드록시에틸아미노)에톡시]페녹시}아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명의 제1 실시양태에서, 식욕 조절제 (암페타민-관련 식욕 저해제)는 펜테르민 또는 펜테르민 히드로클로라이드이다. 펜테르민은 미국 특허 제2,408,345호 (그 개시내용이 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 항비만제는 펜테르민이고, 펜테르민의 투여량은 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 10 mg, 바람직하게는 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.1 내지 약 1 mg이다. 펜테르민은 바람직하게는 하루에 15 내지 100 mg, 바람직하게는 하루에 30 내지 50 mg, 가장 바람직하게는 하루에 37.5 mg을 임의로는 하루에 2 내지 3회의 분할 투여로 투여된다.

또다른 식욕 조절제는 장 호르몬 웨티드 YY (PYY) (문헌 [Batterham RL, Bloom SR "The gut hormone peptide YY regulates appetite" - Ann N Y Acad Sci. (2003 Jun); 994:162-8])이다. 장 호르몬 단편 웨티드 YY₃₋₃₆ 웨티드 (YY₃₋₃₆)가 바람직하다.

본 발명의 한 실성양태에서, 항비만제는 렙틴이다.

또다른 실시양태에서, 항비만제는 텍삼페타민 또는 암페타민이다.

또다른 실시양태에서, 항비만제 (세로토닌 효능제)는 펜플루라민 또는 텍스펜플루라민 히드로클로라이드이다. 특히 바람직한 세로토닌성 제제 펜플루라민 및 텍스펜플루라민은 미국 특허 제3,198,834호 (그 기재내용은 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 항비만제가 펜플루라민 또는 텍스펜플루라민인 경우, 펜플루라민 또는 텍스펜플루라민의 투여량 범위는 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 30 mg, 바람직하게는 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.1 내지 약 1 mg이다. 펜플루라민은 바람직하게는 하루에 20 내지 120 mg, 바람직하게는 하루에 40 내지 80 mg, 가장 바람직하게는 하루에 60 mg을 임의로는 하루에 2 내지 3회의 분할 투여로 투여된다. 텍스펜플루라민 또는 텍스펜플루라민 히드로클로라이드는 바람직하게는 하루에 10 내지 120 mg, 바람직하게는 하루에 20 내지 60 mg, 가장 바람직하게는 하루에 30 mg을 임의로는 하루에 2 내지 3회의 분할 투여로, 예를 들어 하루에 15 mg을 2회 투여한다.

또다른 실시양태에서, 항비만제 (세로토닌 및 노르아드레날린 채흡수 억제제)는 시부트라민 또는 그의 히드로클로라이드 염이다. 특히 바람직한 모노아민 채흡수 억제제 시부트라민은 미국 특허 제4,929,629호 (그 개시내용은 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 항비만제가 시부트라민인 경우, 시부트라민의 투여량은 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 30 mg, 바람직하게는 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.1 내지 약 1 mg이다.

시부트라민 또는 그의 히드로클로라이드 염은 바람직하게는 하루에 2 내지 60 mg, 바람직하게는 하루에 5 내지 25 mg 또는 10 지 20 mg, 가장 바람직하게는 15 mg을 임의로는 하루에 2 내지 3회의 분할 투여로 투여된다. 바람직하게는 시부트라민은 메리디아(Meridia)[®] 형태로 사용된다.

특히 바람직한 도파민 효능제 브로모크립틴은 미국 특허 제3,752,814호 및 동 제3,752,888호 (그 개시내용은 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 항비만제가 브로모크립틴인 경우, 브로모크립틴의 투여량 범위는 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 10 mg, 바람직하게는 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 0.1 내지 약 10 mg이다.

추가 실시양태에서, 항비만제 (리파제 억제제)는 텍스펜플루라민 히드로클로라이드 또는 오를리스타트이다. 오를리스타트는 비만 및 고지질혈증의 조절 또는 예방에 유용한 공지 화합물이다 (1986년 7월 1일에 특허허여된, 오를리스타트 제조 방법도 기재하고 있는 미국 특허 제4,598,089호 및 적절한 제약 조성물을 개시하고 있는 미국 특허 제6,004,996호 참조-상기 문헌은 봄원에 참고로 포함됨). 오를리스타트는 바람직하게는 하루에 2 내지 3회의 분할 투여로 하루에 60 내지 720

mg 경구 투여된다. 하루에 180 내지 360 mg, 가장 바람직하게는 360 mg의 리파제 억제제를 대상체에게 하루에 2 또는 특히 3회 분할 투여, 예를 들어 하루에 3회 120 mg을 하루에 2회 또는 특히 3회 이상의 분할 투여로 투여하는 것, 예를 들어 하루에 120 mg을 3회 분할 투여로 투여하는 것이 바람직하다. 오를리스타트는 상표명 크세니칼(Xenical)[®]로 시판된다. 바람직하게는 오를리스타트는 크세니칼[®] 형태로 사용된다.

또다른 실시양태에서, 항비만제는 마진돌 또는 펜테르민이다. 마진돌은 바람직하게는 하루에 0.5 내지 5 mg, 바람직하게는 하루에 1 mg을 임의로는 하루에 2 내지 3회의 분할 투여로 투여된다. 펜테르민은 바람직하게는 하루에 10 내지 50 mg, 바람직하게는 하루에 15 내지 37.5 mg, 가장 바람직하게는 하루에 30 mg을 임의로는 하루에 2 내지 3회의 분할 투여로 투여된다. 바람직하게는 펜테르민은 이오나민(Ionamin)[®] 형태로 사용된다.

바람직한 실시양태에서, 항비만제는 펜플루라민 또는 그의 히드로클로라이드와 펜테르민의 조합물인 펜-펜이다.

또다른 실시양태에서, 항비만제는 펜디메트라진 또는 그의 타르트레이트 염, 디에틸프로피온 또는 그의 히드로클로라이드 염, 플루옥세틴, 세르탈린 또는 그의 히드로클로라이드 염, 에페드린 또는 그의 술페이트 염, 부프로피온, 토피라메이트, 벤즈페타민 또는 그의 히드로클로라이드 염, 페닐프로판올아민 또는 그의 히드로클로라이드 염, 또는 에코피팜이다. 플루옥세틴 또는 디에틸프로피온은 바람직하게는 하루에 20 내지 120 mg, 바람직하게는 하루에 40 내지 80 mg, 가장 바람직하게는 하루에 60 mg (플루옥세틴) 또는 75 mg (디에틸프로피온)을 임의로는 하루에 2 내지 3회 분할 투여로 투여된다. 디에틸프로피온은 바람직하게는 하루에 3 회 투여한다 (3 x 25 mg). 바람직하게는 디에틸프로피온은 테누아트(Tenuate)[®] 형태로 사용된다.

화학식 I의 DPP-IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 펜테르민, 렙틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 펜테르민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린, 수도에페드린 및 이들의 제약 염으로부터 선택되는 활성제를 제2 활성제로서 포함하는, 각각의 배합 제제 또는 제약 조성물과 같은 조합물이 바람직하다.

또한, 화학식 I의 DPP-IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 오를리스타트, 시부트라민, 디에틸프로피온, 펜-펜 및 펜테르민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제를 포함하는, 각각의 배합 제제 또는 제약 조성물과 같은 조합물이 바람직하다.

상응하는 활성 성분 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함하는 용매화물의 형태, 예를 들어 수화물로서 사용될 수 있다.

배합하고자 하는 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있다. 이들 화합물이 예를 들어 1종 이상의 염기성 중심을 갖는다면, 이들은 산 부가염을 형성할 수 있다. 상응하는 산 부가염은 또한 원한다면 추가 존재 염기 중심을 갖도록 형성될 수 있다. 산성기 (예를 들어 COOH)를 갖는 화합물은 또한 염기와의 염을 형성할 수 있다.

시판되는 모든 제품은 본 발명에 따른 병용 요법에 대해 유용할 수 있다.

일반명 또는 상표명으로 확인되는 활성제의 구조는 표준 개론 머크 인텍스("The Merck Index") 협판 또는 데이타베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터네셔널(Patents International) (예를 들어, IMS World Publications)으로부터 취할 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 참고로 포함된다. 당업자는 활성제를 완전히 확인할 수 있고, 상기 문현을 기준으로 마찬가지로 제조하고, 표준 시험 모델에서 제약 지표 및 성질을 시험관내 및 생체내에서 시험할 수 있다.

보다 놀라운 모든 것은 DPP IV 억제제 또는 그의 염, 및 (i) 내지 (ii)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제의 병용 투여는 이로운 치료 효과, 특히 상승 치료 효과를 가질 뿐만 아니라, 또한 본원에 개시된 조합물에 사용되는 제약 활성 화합물 하나만을 적용하는 단독 요법과 비교하여 병용 치료로부터 추가 이점 및 놀라운 이익 효과를 얻을 수 있음을 발견하였다.

DPP IV 억제제 또는 그의 염, 및 (i) 내지 (ii)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제의 조합물을 하기 구체화한 질환의 보다 효과적인 예방 또는 바람직하게는 치료를 제공한다는 것이 확립된 시험 모델 및 특히 본원에 기재된 시험 모델에서 확인될 수 있다. 특히, 본 발명의 조합물이 이후 구체화하는 질환의 보다 효과적인 예방 또는 바람직하게는 치료를 제공한다는 것이 확립된 시험 모델 및 특히 본원에 개시된 시험 모델에서 확인될 수 있다.

동시에 복용하면, 이는 본원에 기재된 다수의 조합물에 대해 추가의 증대된 이점, 특히 상승적 치료 효과 뿐만 아니라, 효능의 놀라운 연장, 광범위한 치료, 및 당뇨병 IGT 또는 비만에 관련된 질환 및 상태에 대한 놀라운 이로운 효과를 나타낸다.

용어 "강화(potentiation)"는 상응하는 약리학적 활성 또는 치료 효과 각각의 증대를 의미한다. 본 발명에 따른 조합물의 한 성분의 강화는 한 성분 단독으로 달성되는 것보다 본 발명에 따른 또다른 성분의 동시 투여에 의해 더 큰 효과를 달성함을 의미한다.

용어 "상승적"은 약물을 함께 복용하는 경우 이들 약물 각각을 단독으로 복용하는 경우의 효과의 합보다 더 큰 전체 합동 효과를 생성함을 의미한다.

더욱이, 인간 환자, 특히 노인들에게는, 보다 복잡한 치료 스케줄에 따라 시간차를 두기 보다는, 예를 들어 식사 전에 2개의 정제를 동시에 복용하도록 기억하게 하는 것이 보다 편리하고 보다 용이하다. 보다 바람직하게는, 본원에 기재된 모든 경우에 있어서 활성 성분 둘다는 고정 조합물, 즉 단독 정제로서 투여된다. 단독 정제를 복용하는 것이 동시에 2개의 정제를 복용하는 것보다 훨씬 용이하다. 추가로, 노력을 더 적게 들여 패키징 할 수 있다.

당업자는 상기 및 하기에 나타낸 치료 지표 및 이로운 효과를 입증하기 위해 적절하고 표준인 동물 실험 모델을 전적으로 선택할 수 있다.

본 발명에 따라 사용되는 활성 제제의 조합물 투여에 의해 달성되는 제약학적 활성은, 예를 들어 당업계에 공지된 상응하는 약리학적 모델을 이용함으로써 입증될 수 있다.

단독으로 또는 조합으로 주어진 제제의 특히 당뇨병에 있어서의 심혈관에 대한 이로운 효과에 대한 평가는 문헌 [Nawano et al., Metabolism 48: 1248-1255, 1999]에 기재된 주커(Zucker) 지방 래트와 같은 모델을 이용하여 수행할 수 있다. 또한, 당뇨병성 자발성 고혈압 래트를 사용한 연구는 문헌 [Sato et al., Metabolism 45:457-462, 1996]에 기재되어 있다.

본 발명에 따른 조합물의 항고혈압 활성을 평가하기 위해서, 예를 들어 문헌 [Lovenberg W: Animal models for hypertension research. Prog. Clin. Biol. Res. 1987, 229, 225-240]에 기재된 방법을 적용할 수 있다. 본 발명에 따른 조합물을 울혈성 심부전의 치료에 사용할 수 있음을 평가하기 위해서, 문헌 [Smith HJ, Nuttall A: Experimental models of heart failure. Cardiovasc Res 1985, 19, 181-186]에 개시된 바와 같은 방법을 적용할 수 있다. 또한, 트랜스제닉 방법과 같은 분자적 접근법이 문헌 [Luft et al.: Hypertension-induced end-organ damage. "A new transgenic approach for an old problem" - Hypertension 1999, 33, 212-218]에 기재되어 있다.

본 발명에 따른 조합물의 항비만 활성, 즉 체중 감소, 혈장 트리아실글리세롤 수준의 감소, 마우스 분변으로의 지방 배설, 체적, 간 및 파라미터성 지방 조직 중량 감소, 에너지 흡입, 간 트리아실글리세롤 및 총 콜레스테롤 농도 감소를 평가하기 위해, 예를 들어 문헌 [Han LK, J Nutr. 2002 Aug;132(8):2241-5]에 기재된 방법을 적용할 수 있다.

본 발명에 따른 조합물이 울혈성 심부전을 치료하는데 사용될 수 있음을 평가하기 위해서, 예를 들어 문헌 [Smith HJ, Nuttall A: Experimental models of heart failure. Cardiovasc Res 1985, 19, 181-186]에 개시된 방법을 적용할 수 있다. 또한, 문헌 [Doggrell SA and Brown L, Cardiovasc Res 1998, 39: 89-105]에 기재된 바와 같은 고혈압 및 심부전의 래트 모델은 조합물의 약리학적 평가에 사용될 수 있다. 선행 기술로 설명되는 래트 모델이 또한 조합물의 약리학적 평가에 사용될 수 있다. 트랜스제닉 방법과 같은 분자적 접근법이 또한 선행 기술로 설명된다.

본 발명에 따른 조합물의 인슐린 분비 증진 특성은, 예를 들어 문헌 [T.Ikenoue et al. Biol. Pharm. Bull. 29(4), 354-359 (1997)]에 개시된 바와 같은 방법에 따라 측정될 수 있다.

단독으로 또는 조합으로 주어진 제제의 체중 증가 감소 및 심혈관 작용과 글루코스 사용 효과의 동시 평가는 문헌 [Nawano et al., Metabolism 48: 1248-1255, 1999]에 기재된 바와 같은 주커 지방 래트와 같은 모델을 이용하여 수행 할 수 있다. 또한, 당뇨병성 자발성 고혈압 래트를 이용한 연구는 문헌 [Sato et al., Metabolism 45:457-462, 1996]에 기재되어 있다. 또한, 코헨-로젠탈(Cohen-Rosenthal) 당뇨병성 고혈압 래트(문헌 [Rosenthal et al., Hypertension. 1997;29:1260-1264])와 같은 래트 모델은 또한 조합물이 혈압, 체중 증가 및 글루코스 대사에 미치는 영향을 동시에 평가하는데 사용할 수 있다.

이들 참조문헌의 상응하는 사상은 본 명세서에 참조로 포함된다.

따라서, 본 발명에 따른 조합물은, 예를 들어 DPP IV 억제에 의해 억제될 수 있는 질환 및 장애, 인슐린 분비의 증대에 의해 억제될 수 있는 질환 및 장애, 및 인슐린 민감화에 의해 억제될 수 있는 질환 및 장애의 예방, 진행 지연 또는 치료를 위해 사용할 수 있다.

특히, 본 발명에 따른 조합물은, 예를 들어 고혈압(고립성 수축기 고혈압 및 가족성 이상지질 고혈압을 포함하나 이에 제한되지 않음), 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 말초 동맥 질환, 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 신장병, 사구체경화증, 만성 심부전증, 당뇨병성 신경병증, X 증후군, 월경전 증후군, 관상동맥성 심장 질환, 협심증, 혈전증, 죽상경화증, 심근경색증, 일과성 뇌허혈 발작, 출중, 혈관 재발협착증, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 인슐린 저항성, 손상된 글루코스 대사, 손상된 내당성 상태(IGT), 손상된 공복시 혈당 상태, 비만, 비만 관련 상태, 발기불능, 피부 및 결합 조직 장애, 족부 궤양 및 궤양성 대장염, 내피 기능이상 및 손상된 혈관 유순도로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 및 장애의 예방, 진행 지연 또는 치료를 위해 사용할 수 있다. 바람직하게는, 상기 조합물은 고혈압, 특히 고립성 수축기 고혈압 (ISH), 울혈성 심부전, 내피 기능이상, 손상된 혈관 유순도, 내당성 손상 및 2형 당뇨병의 치료를 위해 사용될 수 있다.

본 출원에서 정의되는 바와 같은 "DPP-IV 억제제에 의해 억제될 수 있는 질환 또는 상태"는 인슐린 저항성, 손상된 글루코스 대사, 손상된 내당성 상태, 손상된 공복시 혈당 상태, 비만, 당뇨병성 망막증, 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 신장병, 사구체경화증, 당뇨병성 신경병증, 발기불능, 월경전 증후군, 관상동맥성 심장 질환, 고혈압, 협심증, 심근경색증, 출중, 혈관 재발협착증, 피부 및 결합 조직 장애, 족부 궤양 및 궤양성 대장염, 내피 기능이상 및 손상된 혈관 유순도를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는 "DPP-IV 억제제에 의해 억제될 수 있는 질환 또는 상태"는 손상된 글루코스 대사, 손상된 내당성 상태, 손상된 공복시 혈당 상태, 비만, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신장병, 당뇨병성 신경병증 및 족부 궤양으로부터 선택된다.

본 발명에 기재된 바와 같은 DPP-IV 억제제와 항비만제의 조합물은 놀랍게도 2형 당뇨병을 가진 고혈압 환자 및 2형 당뇨병을 갖지 않은 고혈압 환자 둘다에게서 ISH(50세 초과의 사람의 고혈압에 가장 통상적임) 및 맥박수를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

본 기재에서, 용어 "치료"는, 질환에 걸릴 위험이 있는 환자, 또는 질환 또는 장애에 걸리는데 민감한 환자 뿐만 아니라 병에 걸린 환자의 치료를 비롯한 예방 치료 및 치유 또는 질환 저해 치료 둘다를 포함한다. 이 용어는 추가로 질환의 진행 지연을 위한 치료를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "치유"는 진행 중인 질환, 장애 또는 상태에 대한 치료에 있어서의 효험을 의미한다.

용어 "예방적"은 치료하고자 하는 질환, 장애 또는 상태의 발병 또는 재발 방지를 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "진행 지연"은 치료하고자 하는 질환의 사전 단계 또는 초기 단계인 환자에게 조합물을 투여하는 것을 의미하는 것으로서, 여기서 환자는 예를 들어 상응하는 질환의 예비-형태가 진단되거나 또는 상응하는 질환이 진행될 가능성 하에서 의학적 치료 동안의 상태 또는 사고에 의한 상태에 있는 환자이다.

바람직하게는, 공동 치료 유효량의 본 발명의 조합물에 따른 활성 제제를 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 예를 들어 분리해서 또는 고정 조합물로 투여할 수 있다.

특정 상황하에서, 상이한 작용 메카니즘을 갖는 약물을 조합할 수 있다. 그러나, 상이한 방식으로 작용하나 유사한 영역에서 작용하는 약물의 임의의 조합을 고려하는 것만이 반드시 이로운 효과를 갖는 조합물이라고 할 순 없다.

보다 놀라운 것은 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제의 병용 투여, 또는 각각의 경우에, 그의 제약상 허용되는 형태가 꼭 이로운 효과, 특히 강화 또는 상승적 치료 효과로만 나타나는 것은 아니라는 것이 실험 결과이다. 이와는 별도로, 병용 치료에 의한 추가의 이점, 예컨대 효능의 놀라운 연장, 광범위한 치료, 및 당뇨병 관련 질환 및 상태에 대한 이로운 효과 (예를 들어, 체중 증가 감소 또는 심혈관 부작용의 감소) 및 비만 관련 상태에 대한 이로운 효과 (예를 들어, 심혈관 부작용 감소, 혈당 조절 개선 및 본원에 기재된 바와 같은 다른 부작용)를 달성할 수 있다. 본 발명의 추가적이고 바람직한 측면은 고립성 수축기 고혈압, 및 감소된 혈관 탄력도를 의미하는 손상된 혈관 유순도의 예방, 진행 지연 또는 치료이다.

당뇨병 관련 질환, 장애 또는 상태, 특히 2형 당뇨병으로는 당뇨병성 신장병, 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 신경병증, 황반변성, 관상동맥성 심장 질환, 심근경색증, 당뇨병성 심근병증, 심근 세포 사멸, 관상동맥 질환, 말초 동맥 질환, 졸중, 사지 허혈, 혈관 재발협착증, 족부 궤양, 내피 기능이상 및(또는) 죽상경화증을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

비만은 건강에 큰 악영향을 끼친다. 병적 비만 개체는 사망률이 12배 증가 한다. 사망률은 비만이 증가하는 것만큼, 특히 비만이 복부 내장 지방의 증가와 관련되는 경우에 높아진다. 또한, 비만이 영향을 미치는 정도, 특히 기관계가 집단에서 가변적인 감수성 유전자에 의해 영향을 받는 정도는 명백하다.

비만 관련 질환, 장애 또는 상태는 인슐린 저항성 및 2형 당뇨병; 생식 장애, 예를 들어 남성 성선기능저하, 다낭성 낭소증 후군, 회발월경 또는 여성형 유방; 심장질환, 졸중 및 울혈성 심부전 (CHF)을 비롯한 심혈관 질환; 폐 질환, 예컨대 흉벽 유순도 감소, 호흡 작용 증가, 대사율 증가에 의한 분당 환기량 증가, 및 전폐용량 감소 및 기능적 잔류 용량, 폐쇄성 수면 무호흡 및 "비만성 호흡저하증 후군"; 담석 및 단식-유도성 담낭염; 암 특히 결장암, 직장암 및 전립선암, 담낭 암, 담관암, 유방암, 자궁내막암, 자궁경부암 및 난소암; 골, 관절 및 피부 질환, 쿠싱 증후군(Cushing's Syndrome), 갑상선기능저하증, 인슐린종, 두개인두종 및 시상하부를 포함하는 다른 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

또한, DPP-IV 억제제의 만성 공동-투여가 혈관 형태 및 기능에 대해 이로운 효과를 제공하며 혈관 경직/유순도를 감소시키고 상응하게는 혈관 유순도를 유지하거나 개선시키는 것으로 밝혀졌다.

따라서, 항비만제에 DPP-IV 억제제를 첨가하는 것은 수축 혈압에 대한 효과를 강화시키며 추가로 혈관 경직/유순도를 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 이들 조합의 이점은 또한 추가로 내피세포 기능에 대한 영향을 강화시키며 신장, 심장, 안구 및 뇌를 비롯한 각종 기관/조직에서 혈관 기능 및 구조를 개선시킬 수 있다.

글루코스 수준의 감소를 통해, 항혈전 효과 및 항죽상경화 효과가 입증될 수 있다. 글루코스의 감소는 심신계 내에서 임의의 구조적 또는 기능적 단백질의 글루코실화를 방지하거나 최소화시킨다. 조합물을 투여하는 경우에 혈관 기능/구조에 대한 부가적 또는 상승적 효과가 생성됨으로써 상기 효과가 고도로 이롭다는 것이 입증된다.

또한, 인슐린 저항성은 부분적으로 당뇨병, 고혈압 및 죽상경화증의 발병에 기여할 수 있다 (문헌 [Fukuda et al., 2001]). 본 발명에 기재된 바와 같은 조합 물의 투여는 추가로 항고혈압 효과를 생성시키며, 단독으로 주어진 제제를 투여한 후보다 더 큰 정도로 고혈압 환자의 혈관 역학을 개선시킬 것이다. 흥미롭게는, 조합물의 투여는 인슐린 신호전달 경로의 레닌 안지오텐신 시스템-유도 손상을 예 방함으로써 인슐린 감수성을 부분적으로 회복시킬 것이며, 동시에 인슐린 수준을 상승시키고 글루코스 이용성을 개선시킬 것이다. 결과적으로, 병용 투여는 환자에서 종종 공존하는 2가지 상태인 대사 및 심혈관 이상 둘다를 동시에 개선시킬 것이다.

상기 결과는 당뇨병성 환자에서 저혈당제를 유의적으로 감소시켰음에도 불구하고 플라시보와 비교하여 청구 조합물에서의 체중 감소가 더 크고, HbA1c 수준, 공복시 글루코스 농도 및 트리글리세리드 수준의 강하를 가능케 한다. 본 발명의 조합물은 글루코스 불내성인 비만 대상체 뿐만 아니라 IGT 환자 또는 식이, 경구용 약물 또는 인슐린으로 치료하는 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 개선시킨다 (예를 들어, 공복시 혈당을 더 크게 감소시킴).

추가 이점은 본 발명에 따라 조합되는 개별 약물의 투여량을 줄여서 투여량을 감소시킬 수 있으며, 예를 들어 투여량은 종종 더 작은 양이 필요할 뿐만 아니라 더 적은 빈도로 투여하거나, 또는 부작용 발생률을 줄일 수 있다. 이는 치료될 환자의 요구와 요건에 부합한다.

예를 들어, 본 발명에 따른 조합물은 특히 당뇨병성 환자 및 비만 환자의 치료에 이점 (예를 들어, 부정적 심혈관 사건의 위험 감소, 부작용 위험 감소, (당뇨병 환자의) 증가된 체중 조절)을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 조합물은 특히 판막심질환, 예를 들어 판막 역류 또는 판막병증을 감소시킨다.

본 발명에 따른 DPP-IV 억제제는 2형 당뇨병의 치료에 유용한 것으로 입증되었으며, 마찬가지로, 예를 들어 미세단백뇨에 있어서 혈압을 감소시키는데 사용할 수 있다. 본 발명에 따른 조합물은 단지 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, IGT 및 비만의 치료에 사용할 수 있다. 본 발명에 따라 사용되는 DPP-IV 억제제 또는 항비만제의 감소된 투여량의 관점에서, 조합물이 일차적 치료법에 적합하게 만드는 조합물의 주요 안정성 프로파일이 존재한다.

또한, 본 발명의 조합물을 투여하는 경우의 이점은 본 발명에 따라 조합되는 개별 약물의 투여량을 낮춰서 투여량을 감소시키며, 예를 들어 투여량이 종종 더 적게 필요할 뿐만 아니라 더 적은 빈도로 투여되거나, 또는 부작용 발생률을 줄일 수 있다. 이는 치료될 환자의 요구 및 요건에 부합한다.

바람직하게는, 공동 치료 유효량의 본 발명에 따른 활성 제제는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 분리해서 또는 고정 조합물로 투여될 수 있다.

상기 및 하기에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 제약 조성물은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 분리해서 또는 고정 조합물로 사용할 수 있다.

따라서, 본 발명은 추가로

- (a) 2형 당뇨병 및 관련 질환, 장애 또는 상태 (당뇨병성 신장병, 당뇨병 성 망막증 및 당뇨병성 신경병증을 포함하나 이에 제한되지 않음);
- (b) 인슐린 저항성 및 X 증후군, 비만 및 관련 질환, 장애 또는 상태 (인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 생식 장애, 심혈관 질환, 폐 질환, 담석 및 단식-유도성 담낭염, 암 및 피부 질환, 쿠싱 증후군, 갑상선기 능저하증, 인슐린종, 두개인두종 및 시상하부를 포함하는 다른 장애를 포함하나 이에 제한되지 않음);
- (c) 노인에서의 고혈압, 가족성 이상지질 고혈압 및 고립성 수축기 고혈압 (ISH)을 비롯한 고혈압; 고혈압에 이은 콜라겐 형성, 섬유증 및 재형성의 증가 (조합물의 항증식 효과); 발기불능, 손상된 혈관 유순도, 출중; 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 이러한 모든 질환 또는 상태;
- (d) 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 생존 후 심근경색증 (MI), 관상 동맥 질환, 죽상경화증, 협심증, 혈전증;
- (e) 심부전증, 특히 만성 심부전증, 사구체경화증, 신장병;
- (f) 갑상선기능저하증;
- (g) 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 내피 기능이상;
- (h) 고지질혈증, 고지단백혈증, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증;
- (i) 황반 변성, 백내장, 녹내장;
- (j) 피부 및 결합 조직 장애, 및
- (k) 경피적 혈관성형술 후의 재발협착증, 및 관상 동맥 우회술 후의 재발협착증; 말초 혈관 질환

으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 상태의 예방, 진행 지연, 치료를 필요로 인간을 비롯한 온혈 동물에게, DPP-IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과, i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제와의 조합물의 공동 유효량을 1종 이상의 추가 제약상 허용되는 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 상태의 예방, 진행 지연, 치료 방법에 관한 것이다.

추가로, 본 발명은 의약 용도에 있어서 본 발명에 따른 조합물에 관한 것이다.

추가로, 본 발명은

- (a) 2형 당뇨병 및 관련 질환, 장애 또는 상태 (당뇨병성 신장병, 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 신경병증을 포함하나 이에 제한되지 않음);
- (b) 인슐린 저항성 및 X 증후군, 비만 및 관련 질환, 장애 또는 상태 (인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 생식 장애, 심혈관 질환, 폐 질환, 담석 및 단식-유도성 담낭염, 암 및 피부 질환, 쿠싱 증후군, 갑상선기능저하증, 인슐린종, 두개인두종 및 시상하부를 포함하는 다른 장애를 포함하나 이에 제한되지 않음);
- (c) 노인에서의 고혈압, 가족성 이상지질 고혈압 및 고립성 수축기 고혈압 (ISH)을 비롯한 고혈압; 고혈압에 이은 콜라겐 형성, 섬유증 및 재형성의 증가 (조합물의 항증식 효과); 발기불능, 손상된 혈관 유순도, 졸중; 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 이러한 모든 질환 또는 상태;
- (d) 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 생존 후 심근경색증 (MI), 관상 동맥 질환, 죽상경화증, 협심증, 혈전증;
- (e) 심부전증, 특히 만성 심부전증, 사구체경화증, 신장병;
- (f) 갑상선기능저하증;
- (g) 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 내피 기능이상;
- (h) 고지질혈증, 고지단백혈증, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증;
- (i) 황반 변성, 백내장, 녹내장;
- (j) 피부 및 결합 조직 장애; 및
- (k) 경피적 혈관성형술 후의 재발협착증, 및 관상 동맥 우회술 후의 재발협착증; 말초 혈관 질환

으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 상태의 예방, 진행 지연 또는 치료를 위한 의약 제조에 있어서,

- i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염,
- ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염

으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제와 병용되는 DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 추가로

- DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과,
- i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염,
 - ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염

으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제와의 조합물을 1종 이상의 추가 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는,

- (a) 2형 당뇨병 및 관련 질환, 장애 또는 상태 (당뇨병성 신장병, 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 신경병증을 포함하나 이에 제한되지 않음);
- (b) 인슐린 저항성 및 X 증후군, 비만 및 관련 질환, 장애 또는 상태 (인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 생식 장애, 심혈관 질환, 폐 질환, 담석 및 단식-유도성 담낭염, 암 및 피부 질환, 쿠싱 증후군, 갑상선기능저하증, 인슐린종, 두개인두종 및 시상하부를 포함하는 다른 장애를 포함하나 이에 제한되지 않음);

- (c) 노인에서의 고혈압, 가족성 이상지질 고혈압 및 고립성 수축기 고혈압 (ISH)을 비롯한 고혈압; 고혈압에 이은 콜라겐 형성, 섬유증 및 재형성의 증가 (조합물의 항증식 효과); 발기불능, 손상된 혈관 유순도, 출중; 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 이러한 모든 질환 또는 상태;
- (d) 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 생존 후 심근경색증 (MI), 관상 동맥 질환, 죽상경화증, 협심증, 혈전증;
- (e) 심부전증, 특히 만성 심부전증, 사구체경화증, 신장병;
- (f) 갑상선기능저하증;
- (g) 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 내피 기능이상;
- (h) 고지질혈증, 고지단백혈증, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증;
- (i) 황반 변성, 백내장, 녹내장;
- (j) 피부 및 결합 조직 장애, 및
- (k) 경피적 혈관성형술 후의 재발협착증, 및 관상 동맥 우회술 후의 재발협착증; 말초 혈관 질환

으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 상태의 예방, 진행 지연, 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 상기 질환 또는 상태가 손상된 글루코스 대사, 손상된 내당성 상태, 손상된 공복시 혈당 상태, 비만, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신장병, 당뇨병성 신경병증 및 족부 궤양으로부터 선택되는 것인, 상기에 기재된 바와 같은 방법 또는 용도에 관한 것이다.

본 발명은 상기 질환 또는 상태가 당뇨병, 바람직하게는 2형 당뇨병, IGT 또는 비만, 당뇨병 또는 비만 관련 질환 또는 상태인, 상기 기재된 바와 같은 방법 또는 용도에 관한 것이다.

본 발명은 상기 당뇨병 관련 장애 또는 상태, 특히 2형 당뇨병이 당뇨병성 신장병, 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 신경병증, 황반 변성, 관상동맥성 심장 질환, 심근경색증, 당뇨병성 심근병증, 심근 세포 사멸, 관상 동맥 질환, 말초 동맥 질환, 출중, 사지 허혈, 혈관 재발협착증, 족부 궤양, 내피 기능이상 및(또는) 죽상경화증으로부터 선택되는 것인, 상기 기재된 바와 같은 방법 또는 용도에 관한 것이다.

본 발명은 상기 DPP-IV 억제제를 항비만제 또는 식욕 조절제와 동시에 투여하거나, 또는 이를 항비만제 또는 식욕 조절제와 함께 임의의 순으로 순차적으로 투여하는 것인, 상기 기재된 바와 같은 방법 또는 용도에 관한 것이다.

본 발명은 상기 DPP-IV 억제제 및 항비만제 또는 식욕 조절제를 본 발명의 조합물 형태, 예컨대 고정 조합물 또는 배합제제 또는 부분 키트로 투여하는 것인, 상기 기재된 방법 또는 용도에 관한 것이다.

본 발명은 상기 DPP-IV 억제제가 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아마노]아세틸-2-시아노-피롤리딘이고, 항비만제 또는 식욕 조절제가 펜테르민, 랩틴, 브로모크립틴, 렉삼페타민, 암페타민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 펜테르민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린 또는 수도에페드린; 또는 임의의 경우 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 본원에 기재된 바와 같은 조합물, 방법 또는 용도에 관한 것이다.

본 발명은 DPP-IV 억제제가 (S)-1-{2-[5-시아노피라дин-2-일]아미노}에틸-아미노아세틸)-2-시아노-피롤리딘이고, 항비만제 또는 식욕 조절제가 펜테르민, 랩틴, 브로모크립틴, 렉삼페타민, 암페타민, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 펜테르민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린 또는 수도에페드린; 또는 임의의 경우 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 본원에 기재된 바와 같은 조합물, 방법 또는 용도에 관한 것이다.

본 발명에 따라, DPP-IV 억제제 및 항비만제가 공동 투여되는 경우 이러한 투여는 순차적으로 또는 동시일 수 있으며, 동시 투여 방법이 일반적으로 바람직하다. 순차 투여의 경우, DPP-IV 억제제 및 항비만제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 이러한 투여는 경구로 하는 것이 일반적으로 바람직하다. 투여는 경구로 동시에 하는 것이 특히 바람직하다. 그러나, 치료될 대상체가 삼킬 수 없거나, 또는 경구 흡수가 달리 손상되었거나 바람직하지 않은 경우에는 비경구 또는 경피 투여가 적절할 것이다. DPP-IV 억제제 및 항비만제를 순차적으로 투여하는 경우, 각각의 투여는 동일한 방법 또는 상이한 방법으로 행해질 수 있다.

본 발명의 추가의 측면은 미용적으로 이로운 체중 감소를 성취하기 위해 포 유동물의 미용 치료를 위한 본 발명에 기재된 바와 같은 조합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한

DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과,

i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염,

ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염

으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 제제와의 조합물의 공동 유효량을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 이를 필요로 하는 인간을 비롯한 온혈동물에게 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물의 신체 외관의 개선 방법에 관한 것이다.

본 발명의 추가의 측면은

(a) 제1 단위 투여 형태의 DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양;

(b) 성분 (i) 내지 (ii)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제의 양, 또는

각각의 경우, 적절하다면 성분 제2 등의 단위 투여 형태의 그의 제약상 허용되는 염;

(c) 상기 제1, 제2 등의 단위 투여 형태를 함유하기 위한 용기

를 포함하는, 본 발명에 따른 질환 또는 상태의 예방, 진행 지연, 치료용 키트에 관한 것이다.

그의 변법으로, 본 발명은 마찬가지로 예를 들어 본 발명에 따라 조합되는 성분을 독립적으로 또는 구별된 양의 성분을 함유한 상이한 고정 조합물을 사용하여, 즉 동시에 또는 상이한 시점에 투여할 수 있는 것으로 이해되는 "부분 키트"에 관한 것이다. 따라서, 부분 키트 중 일부는, 예를 들어 동시에 또는 연대순으로 시간차를 두어 투여할 수 있으며, 부분 키트 중 임의의 일부는 동일한 시간차 또는 상이한 시간차일 수 있다. 바람직하게는 시간차는 일부 병용에서의 치료 질환 또는 상태에 대한 효과가 오로지 임의의 하나의 성분을 사용하여 얻을 수 있는 효과보다 더 큰 것을 선택한다.

따라서, 본 발명은 또한

(a) 제1 단위 투여 형태의 DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양;

(b) 성분 (i) 내지 (ii)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제의 양, 또는

각각의 경우, 적절하다면 이들의 제약상 허용되는 염을 성분 (a) 내지 (b)의 2 또는 3 이상의 개별 단위 형태로 포함하는 부분 키트에 관한 것이다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 조합물을 동시, 분리 또는 순차적 사용에 대한 지시서와 함께 포함하는 상업용 패키지에 관한 것이다.

바람직한 실시양태에서 (상업용) 제품은 본원에 언급된 바와 같은 질환 (a) 내지 (k)의 진행 지연 또는 치료에 있어서 활성 성분으로서 본 발명에 따른 조합물 (성분 (a) 또는 (b)의 2 또는 3 이상의 개별 단위 형태)을 그의 동시에, 분리 또는 순차 사용, 또는 그의 임의의 조합에 대한 지시서와 함께 포함하는 상업용 패키지이다.

본원에 언급된 모든 기호는 본 발명의 조합물, 조성물, 용도, 치료 방법 ", 부분 키트" 및 상업용 패키지에 적용된다.

이들 제약 제제는 단독으로 또는 통상적인 제약 보조 물질과 함께 약리학적 활성 화합물을 포함하는 제제로 포유동물에게 소화관내, 예컨대 경구, 및 또한 직장내 또는 비경구 투여한다. 예를 들어, 제약 제제는 활성 화합물 약 0.1% 내지 90%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 80%로 이루어져 있다. 소화관내 투여용 또는 비경구 투여용, 및 또한 앙구 투여용 제약 제제는, 예를 들어 단위 투여 형태, 예컨대 코팅된 정제, 정제, 캡슐제 또는 좌제 및 또한 앰플제로 존재한다. 이들은 그 자체로 공지된 방식, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 코팅, 가용화 또는 동결건조법을 이용하여 제조된다. 따라서, 경구용 제약 제제는 활성 화합물(들)과 고체 부형제를 배합함으로써 수득할 수 있으며, 원한다면 수득된 혼합물을 과립화하고, 요구되거나 필요하다면 적합한 보조 물질을 첨가한 후 혼합물 또는 과립물을 정제 또는 코팅된 정제 코어로 가공하여 수득할 수 있다.

활성 화합물의 투여량은 투여 방식, 온혈 동물 종, 연령 및 (또는) 개체 상태와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다.

본 발명에 따른 제약 조합물의 활성 성분에 대한 바람직한 투여량은 치료 유효 투여량, 특히 상업적으로 이용가능한 투여량이다.

통상적으로, 경구 투여의 경우, 대략적인 1일 투여량은 예를 들어 체중이 약 75 kg인 환자의 경우에 약 1 mg 내지 약 360 mg으로 평가될 것이다.

활성 화합물의 투여량은 투여 방식, 온혈 동물 종, 연령 및 (또는) 개체 상태와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다.

제약 제제는 적합한 투여량 단위 형태, 예를 들어 캡슐제 또는 정제로 공급 될 것이며, 추가의 성분(들)과 함께 공동 유효량, 예를 들어 LAF237 50 mg을 포함 할 것이다.

상기에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 제약 조성물은 동시 사용 또는 임의의 순서로 순차 사용, 분리 사용 또는 고정 조합물로 사용할 수 있다.

따라서, 추가의 실시양태에 따라, DPP-IV 억제제는 항비만제와 함께, 바람직하게는 제약상 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 고정 제약 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 DPP-IV 억제제는 고정 조합물로서 항비만제와 함께, 임의의 통상적인 경구, 비경구 또는 경피 투여 형태로 투여될 수 있다.

예를 들어, 체중이 약 70 kg인 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여되는 화학식 I의 DPP-IV 억제제의 투여량, 특히 DPP-IV 효소의 억제, 예를 들어 혈압 강하 및 (또는) 녹내장 증상의 개선에 있어서 유효 투여량은 1일 1인 당 약 3 mg 내지 약 3 g, 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 1 g, 예를 들어 약 20 mg 내지 200 mg, 바람직하게는 동일한 사이즈로 1 내지 4의 단일 투여량으로 분할된다. 통상적으로, 아동은 성인 투여량의 절반이 투여된다. 각 개체에게 필요한 투여량은, 예를 들어 활성 성분의 혈장 농도를 측정함으로써 모니터링하여 최적의 수준으로 조정할 수 있다. 단일 투여량은, 예를 들어 성인 환자 당 10, 40 또는 100 mg을 포함한다.

(S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아마노]아세틸-2-시아노-피롤리딘의 투여량은 바람직하게는 1일당 10 내지 150 mg, 가장 바람직하게는 1일 당 25 내지 100 mg 또는 25 내지 50 mg이다. 1일 경구 투여량의 바람직한 예는 25, 30, 35, 45, 50, 55 또는 60 mg이다. 활성 성분은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회로 적용할 수 있다

본원에 언급된 바람직한 항비만제는 적합한 단위 투여량 형태, 예를 들어 캡슐제 또는 정제의 형태로 제공되며, 예를 들어 본원에서 및 선행 기술에서 이미 기재한 바와 같이 약 2 내지 약 120 mg의 치료 유효량을 포함할 것이다. 활성 성분은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회로 적용할 수 있다. 고정 조합물에 대해서 동일한 바람직한 투여량이 선택된다. 상용하는 투여량이 아침, 정오 또는 저녁에 복용될 수 있다.

또한, 본 출원인은 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, IGT 또는 비만, 및 당뇨병 또는 비만 관련 상태의 치료 및(또는) 예방을 개선시키는 특정 요법을 밝혀냈다. 놀랍게는, 본 발명의 조합물인 경우, 바람직하게는 DPP-IV 억제제를 식사와 함께, 바람직

하게는 식사 바로 직전에 또는 식사 개시시에, 임의로 식사 중에 또는 식사 바로 직후에 복용한다. 본 발명에 따른 식사-연관 요법은 특히 당뇨병, 예를 들어 2형 당뇨병, 또는 고혈압을 가진 환자에서 당뇨병 또는 비만 관련 상태를 예기치 않게 강하시킨다.

본 발명에 따른 식사-연관 요법은 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 또는 비만을 가진 환자에서 특히 심혈관 질환을 예기치 않게 강하시킨다.

따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, IGT 또는 비만, 및 당뇨병 또는 비만 관련 상태의 예방, 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 조합물의 용도에 관한 것이며, 여기서 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 화학식 I의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘 (LAF237)은 식사와 관계하여 투여된다.

본 발명은 또한 식사와 관계하여 치료 유효량의 본 발명의 조합물, DPP-IV 억제제, 바람직하게는 화학식 I의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘 (LAF237)을 이를 필요로 하는 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, IGT 또는 비만, 및 당뇨병 또는 비만 관련 상태의 예방, 진행 지연 또는 치료 방법에 관한 것이다.

당뇨병, 특히 2형 당뇨병을 가진 환자의 치료를 위한, 상기 기재된 바와 같은 용도 또는 방법.

본원에서 사용된 바와 같은 명칭 "식사"는 아침, 점심, 저녁 식사 또는 야식을 의미하는 것으로 의도된다.

표현 "식사-연관"이 DPP-IV 억제제의 투여와 관련하여 본원에서 사용되는 경우, 이는 바람직하게는 DPP-IV 억제제를 식사 바로 직전에 또는 식사 개시시에 투여하는 것을 나타낸다. 그러나, 본 발명의 의도로부터 벗어나지 않는다면, 투여는 명확하게 식사 중에 또는 바로 직후에 수행될 수 있다. 따라서, 표현 "식사-연관"은 바람직하게는 식사 시작 전 약 30분, 바람직하게는 10분 내지 식사 완료 후 약 10분, 보다 바람직하게는 식사 시작 전 약 5분 내지 식사 완료, 가장 바람직하게는 식사 개시시를 의미한다.

본 발명의 조합물, 용도, 방법, 부분의 키트를 위한 바람직한 DPP-IV 억제제는 1-{2-[(5-시아노페리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세틸-2(S)-시아노-페롤리딘 디히드로클로라이드 (DPP728), 특히 그의 디히드로클로라이드 및 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘 (LAF237), 및 L-트레오-이소류실 티아졸리딘 (프로바이오드릭에 따른 화합물 코드: 상기 기재된 바와 같은 P32/98), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시}아세트아미드 및 경우에 따라 임의로는 이들의 제약 염이다.

바람직하게는, 유리 조합물의 경우, 승인되어 판매되는 판매개시 제품에 대한 투여량이 바람직하다.

특히, 낮은 투여량 조합물이 바람직하다.

하기 실시예는 청구 화합물의 청구되는 활성 및 예기치 않은 효과를 나타내기 위해 청구 화합물로 수행될 수 있다.

실험 1:

동물 및 수술

동물과 관계된 모든 절차는 미국 보건복지국(US Department of Health and Human Services)의 기준에 따라 수행하였으며, 노파르티스 애니멀 케어 앤드 유즈 커미티(Novartis Animal Care and Use Committee)에 의해 승인되었다. 수컷 비만 주커(Zucker) 래트 (미국 메사추세츠주 월밍턴 찰스 리버(Charles River))를 상단의 물 및 표준 설탕류 음식물 (미국 인디애나주 리치몬드 소재의 푸리나 랩스(Purina Labs))에 자유롭게 접근하게 하면서 역광 주기 (20:00시 내지 08:00시에 빛 제공)하에 개별적으로 수용하였다. 11주령 동물을 케타민(Ketamine)/롬푼(Rompun)/아세프로마진(Acepromazine) 마취하에서 우 목정맥에 실라스틱 카테터로 무균 이식하였다. 카테터가 목덜미에서 외부를 향하게하고, 헤파린과 폴리비닐피로리돈의 용액으로 충전시켰다. 실험 전에 래트를 수술로부터 회복시켰다.

연구 프로토콜 및 측정

12주령 동물에게 비히클 (0.5% CMC) 또는 시험 화합물을 3주 동안 경구 투여하였다. 22일째에, 경구 내당성 시험을 수행하였다. 간단하게, 래트를 약 16시간 동안 단식시켰다. 실험일 -30분 시점에 동물에게 비히클, 시험 화합물 단일 (DPP-IV 억제제, 예를 들어 LAF237 10 μ mole/kg 또는 항비만제, 예를 들어 10 mg/kg) 또는 조합물을 경구 투여하였다. 이어서, 캐뉼라를 샘플 투브와 연결하였다. -10분 및 0분에, 2개의 기본 샘플 (500 μ l)을 회수하였다. 두번째 샘플링후에 글루코스 (1 g/kg)를 섭식으로 제공하였다. 추가 샘플을 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분 및 120분에 회수하였다. 항응고제로서 시트레이트 및 시트르산나트륨을 함유한 미처리 래트의 공여 혈액으로 모든 샘플을 대체하였다. 혈액 샘플을 혈액 1 ml 당 EDTA 및 100 KIU 트라실룰을 함유한 차가운 에펜도르프 투브에 수집하였다. 이어서, 샘플을 원심분리하고, 혈장을 분석 때까지 -20 °C에 보관하였다. 29일째에, 인트라리피드(intralipid) 접종 시험을 수행하였다. 요컨대, 래트를 약 2시간 동안 단식시켰다. 실험 날 약 30분 시점에 동물에게 비히클, 시험 화합물 단일 (LAF237 10 μ mole/kg 또는 항비만제 화합물, 예를 들어 10 mg/kg) 또는 조합물을 경구 투여하였다. 이어서, 캐뉼라를 샘플 투브와 연결하였다. -10분 및 0분에, 2개의 기본 샘플 (500 μ l)을 회수하였다. 두번째 샘플후에 인트라리피드 지방 에멀젼 (미국 웬실베니아 피츠버그 소재의 피셔 사이언티픽 인크.(Fisher Scientific Inc.)) 2 g/kg을 섭식으로 제공하였다. 추가 샘플을 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분 및 120분에 회수하였다. 항응고제로서 시트레이트 및 시트르산나트륨을 함유한 미처리 래트의 공여 혈액으로 모든 샘플을 대체하였다. 혈액 샘플을 혈액 1 ml 당 EDTA 및 100 KIU 트라실룰을 함유한 차가운 에펜도르프 투브에 수집하였다. 샘플을 원심분리하고, 혈장을 분석 때까지 -20 °C에 보관하였다.

개질 시그마 진단 글루코스 옥시다제 키트 (미국 미조리주 세인트 루이스 소재의 시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chemical Co))를 이용하여 혈장 글루코스를 분석하였다. 혈장 면역반응 인슐린 (IRI) 농도를 린코 리서치사 (Linco Research, 미국 미조리주 세인트 루이스 소재)의 이중 항체로 분석하였다. 분석은 5% 미만의 인트라-분석(intra-assay) 및 인터-분석 (inter-assay) 편차로 30 pmol/l의 검출 하한을 갖는다. 혈장 샘플 내 혈장 DPP-IV 활성을 이전에 기재된 바와 같이 측정하였다 (문헌 [Balken, et al 1999]). GLP-1 (활성) 엘리사(Elisa) 키트 (미국 미조리주 세인트 루이스 소재의 린코 리서치 제품번호 EGLP-35K)를 이용하여 GLP-1 (7-36) 아미드의 혈장 수준을 분석하였다 (문헌 [Balkan, et al 1999]). 시그마 케미칼 캄파니 (미국 미조리주 세인트 루이스 소재)의 분석 키트를 이용하여 혈장의 총 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 유리 지방산 수준을 효소적으로 측정하였다.

결과:

주커 fa/fa 래트에서 체중 증가에 대한 LAF237 및 항비만제의 병용 요법의 효과

DPP-IV 억제제 및 항비만제로 치료한 래트는 주어진 단독 제제로 치료된 래트와 비교하여 예기치 않은 상승적 체중 감소를 나타낼 수 있었다.

주커 fa/fa 래트에서 OGTT 글루코스 또는 인슐린 가동역에 대한 LAF237 및 항비만제의 병용 요법의 효과

예기치 않은 상승 효과가 본 발명의 조합물로 관찰할 수 있었다.

주커 fa/fa 래트에서 혈장 피브리노제에 대한 LAF237 및 항비만제의 병용 요법의 효과

예기치 않은 상승 효과가 본 발명의 조합물로 관찰할 수 있었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제

를 포함하는 조합물.

청구항 2.

DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염;

i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제;

및 제약상 허용되는 1종 이상의 추가 담체

를 포함하는 조합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 배합 제제 또는 고정 조합물 형태의 조합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, DPP-IV 억제제가 1-{2-[(5-시아노페리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세틸-2(S)-시아노-피롤리딘 디히드로클로라이드, 및 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, L-트레오-이소류실 티아졸리딘, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시}아세트아미드, 및 경우에 따라 임의로는 이들의 제약 염으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, DPP-IV 억제제가 (S)-1-{2-[(5-시아노페리딘-2-일)아미노]에틸-아미노아세틸}-2-시아노-피롤리딘 또는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘인 조합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항비만제 또는 식욕 조절제가 웬테르민, 렙틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 웬플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 웬테르민, 웬디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린 또는 수도에페드린; 또는 각각의 경우 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 7.

(a) 2형 당뇨병 및 관련 질환, 장애 또는 상태;

(b) 인슐린 저항성 및 X 증후군, 비만 및 관련 질환, 장애 또는 상태;

(c) 노인에서의 고혈압, 가족성 이상지질 고혈압 및 고립성 수축기 고혈압 (ISH)을 비롯한 고혈압; 고혈압에 이은 콜라겐 형성, 섬유증 및 재형성의 증가; 발기불능, 손상된 혈관 유순도, 출중; 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 이러한 모든 질환 또는 상태;

(d) 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 생존 후 심근경색증 (MI), 관상 동맥 질환, 죽상경화증, 협심증, 혈전증;

- (e) 심부전증, 특히 만성 심부전증, 사구체경화증, 신장병;
- (f) 갑상선기능저하증;
- (g) 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 내피 기능이상;
- (h) 고지질혈증, 고지단백혈증, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증;
- (i) 황반 변성, 백내장, 녹내장;
- (j) 피부 및 결합 조직 장애, 및
- (k) 경피적 혈관성형술 후의 재발협착증, 및 관상 동맥 우회술 후의 재발협착증; 말초 혈관 질환

으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 상태의 예방, 진행 지연, 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 온혈 동물에게, DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염과, (i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염, (ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (iii) 레닌 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 1종 이상의 치료제와의 조합물의 공동 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 상태의 예방, 진행 지연, 치료 방법.

청구항 8.

- (a) 2형 당뇨병 및 관련 질환, 장애 또는 상태 (당뇨병성 신장병, 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 신경병증을 포함하나 이에 제한되지 않음);
- (b) 인슐린 저항성 및 X 중후군, 비만 및 관련 질환, 장애 또는 상태 (인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 생식 장애, 심혈관 질환, 폐 질환, 담석 및 단식-유도성 담낭염, 암 및 피부 질환, 쿠싱 증후군(Cushing's Syndrome), 갑상선기능저하증, 인슐린종, 두개인두종 및 시상하부를 포함하는 다른 장애를 포함하나 이에 제한되지 않음);
- (c) 노인에서의 고혈압, 가족성 이상지질 고혈압 및 고립성 수축기 고혈압 (ISH)을 비롯한 고혈압; 고혈압에 이은 콜라겐 형성, 섬유증 및 재형성의 증가 (조합물의 항증식 효과); 발기불능, 손상된 혈관 유순도, 출증; 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 이러한 모든 질환 또는 상태,
- (d) 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 생존 후 심근경색증 (MI), 관상 동맥 질환, 죽상경화증, 협심증, 혈전증,
- (e) 심부전증, 특히 만성 심부전증, 사구체경화증, 신장병;
- (f) 갑상선기능저하증;
- (g) 고혈압과 연관되거나 또는 연관되지 않은 내피 기능이상,
- (h) 고지질혈증, 고지단백혈증, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증,
- (i) 황반 변성, 백내장, 녹내장,
- (j) 피부 및 결합 조직 장애, 및
- (k) 경피적 혈관성형술 후의 재발협착증 및 관상 동맥 우회술 후의 재발협착증; 말초 혈관 질환

으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 상태의 예방, 진행 지연 또는 치료를 위한 의약 제조에 있어서,

i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염,

ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염

으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제와 병용되는 DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 9.

(a) 제1 단위 투여 형태의 DPP IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양;

(b) (i) 항비만제 또는 그의 제약상 허용되는 염,

(ii) 식욕 조절제 또는 그의 제약상 허용되는 염

으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치료제의 양, 또는

각각의 경우, 적절하다면 이들의 제약상 허용되는 염을 성분 (a) 또는 (b)의 2 또는 3 이상의 개별 단위 형태로 포함하는 부분 키트.

청구항 10.

DPP-IV 억제제가 1-{2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세틸-2(S)-시아노-피롤리딘 디히드로클로라이드, 및 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, L-트레오-이소류실 티아졸리딘, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시}아세트아미드, 및 임의로는 경우에 따라 이들의 제약 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제7항에 따른 방법, 제8항에 따른 용도, 제9항에 따른 부분 키트.

청구항 11.

항비만제 또는 식욕 조절제가 펜테르민, 렙틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 웬플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 웬테르민, 웬디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린 또는 수도에페드린; 또는 임의로는 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제7항에 따른 방법, 제8항에 따른 용도, 제9항에 따른 부분 키트.

청구항 12.

DPP-IV 억제제가 1-{2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세틸-2(S)-시아노-피롤리딘 디히드로클로라이드, 및 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, L-트레오-이소류실 티아졸리딘, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시}아세트아미드로부터 선택되고, 항비만제 또는 식욕 조절제는 펜테르민, 렙틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 웬플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 웬테르민, 웬디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린 또는 수도에페드린; 또는 임의로는 경우에 따라 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제7항에 따른 방법, 제8항에 따른 용도, 제9항에 따른 부분 키트.

청구항 13.

DPP-IV 억제제가 (S)-1-{2-[5-시아노페리딘-2-일)아미노]에틸-아미노아세틸)-2-시아노-피롤리딘 또는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘이고, 항비만제 또는 식욕 조절제는 웬테르민, 렙틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 웬플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 웬테르민, 웬디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린 또는 수도에페드린; 또는 임의로는 경우에 따라 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제2항에 따른 조합물, 제7항에 따른 방법, 제8항에 따른 용도, 제9항에 따른 부분 키트.

청구항 14.

DPP-IV 억제제가 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘이고, 항비만제 또는 식욕 조절제가 웬테르민, 렙틴, 브로모크립틴, 텍삼페타민, 암페타민, 웬플루라민, 텍스펜플루라민, 시부트라민, 오를리스타트, 텍스펜플루라민, 마진돌, 웬테르민, 웬디메트라진, 디에틸프로피온, 플루옥세틴, 부프로피온, 토피라메이트, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 페닐프로판올아민 또는 에코피팜, 에페드린 또는 수도에페드린; 또는 임의로는 경우에 따라 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제2항 또는 제3항에 따른 조합물, 제7항에 따른 방법, 제8항에 따른 용도, 제9항에 따른 부분 키트.

청구항 15.

DPP-IV 억제제가 (S)-1-{2-[5-시아노페리딘-2-일)아미노]에틸-아미노아세틸)-2-시아노-피롤리딘 또는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘이고, 항비만제 또는 식욕 조절제는 오를리스타트, 시부트라민, 디에틸프로피온, 웬-웬 및 웬테르민, 또는 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제2항 또는 제3항에 따른 조합물, 제7항에 따른 방법, 제8항에 따른 용도, 제9항에 따른 부분 키트.

청구항 16.

질환 또는 상태가 2형 당뇨병과 같은 당뇨병, IGT 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 연관된 질환 또는 상태로부터 선택된 것인, 제7항, 제10항 내지 15항 중 어느 한 항에 따른 방법, 제8항, 제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 용도.