

명세서

발명의 명칭: 당뇨 및 이에 동반하는 대사 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 GPR119(G protein coupled receptor 119) 리간드 및 적어도 하나의 타기전 약물을 유효성분으로 함유하는 당뇨 및 이에 동반하는 대사 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 당뇨는 다인성 인자에 의해 유발된 고혈당을 특징으로 하는 만성 진행성 질환이다. 따라서, 개개의 약제를 단독으로 사용하는 경우, 증상에 따라 충분한 당뇨 예방 또는 치료 효과가 얻어지지 않는 경우가 빈번하다. 이 때문에 이미 십여 종 이상의 다른 기전 약물이 시판되어있음에도, 여전히 다양한 작용 기전의 혈당 강하제의 개발이 지속적으로 요구되고 있다.
- [3] 한편, 당뇨 환자에게서는 당뇨에 동반하는 대사 질환이 문제되고 있다. 구체적으로는 당뇨에 동반하는 비만 또는 이상 지질혈증이 문제되고 있다.

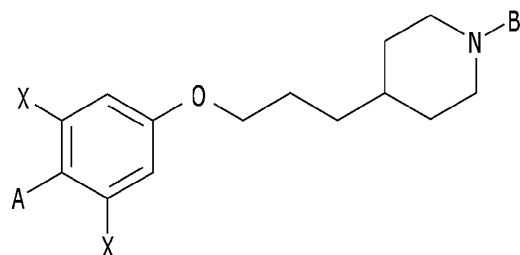
발명의 상세한 설명

기술적 과제

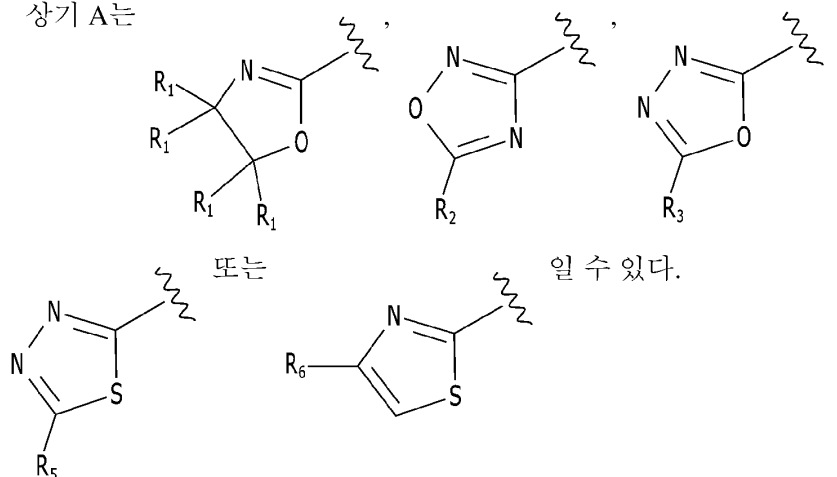
- [4] 본 발명은 투여 대상에 투여시 식후 및 공복 혈당을 개선할 수 있는 약학적 조성물을 제공하는 것을 일 목적으로 한다.
- [5] 본 발명은 투여 대상에 투여시 혈중 지질 농도 개선 및 체지방 감소효과를 나타내는 약학적 조성물을 제공하는 것을 일 목적으로 한다.
- [6] 본 발명은 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환의 예방 또는 치료 용도로 유용하게 사용될 수 있는 약학적 조성물을 제공하는 것을 일 목적으로 한다.

기술적 해결방법

- [7] 본 발명의 일 실시예에 따른 당뇨 또는 상기 당뇨에 동반하는 대사 질환중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 포함할 수 있다.
- [8] [화학식 1]
- [9]



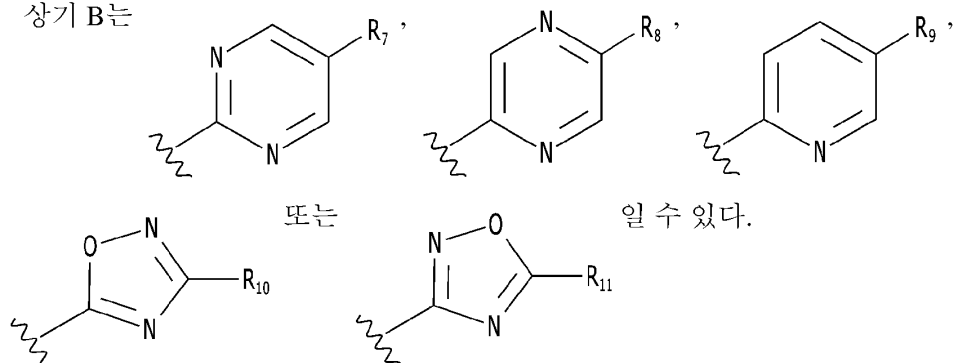
- [10] 상기 화학식 1에서, A는 옥사디아졸기, 디히드로옥사졸기, 티아졸기 또는 티아디아졸기일 수 있다. 상기 A는 비치환되거나 또는 할로젠 원자, C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 히드록시알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 알킬기 또는 상기 히드록시알킬기는 각각 독립적으로 비치환되거나 또는 할로젠 원자 또는 C1-C6 알콕시기로 치환될 수 있다.
- [11] B는 피리딘기, 피리미딘기, 피라진기 또는 옥사디아졸기일 수 있다. 상기 B는 비치환되거나 또는 할로젠 원자, C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, C1-C6 직쇄 또는 분지쇄의 히드록시알킬기, C1-C6 알콕시기 및 옥사디아졸기로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, C1-C6 직쇄 또는 분지쇄의 히드록시알킬기, C1-C6 알콕시기 또는 옥사디아졸기는 각각 독립적으로 비치환되거나 또는 할로젠, C1-C6 알킬기 또는 C1-C6 알콕시기로 치환될 수 있다.
- [12] X_1 및 X_2 는 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다. X_1 및 X_2 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.
- [13] 상기 A는



- [14] R_1 내지 R_6 은 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄의 히드록시알킬기로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기일 수 있다. 상기 알킬기 또는 상기 히드록시알킬기는 각각 독립적으로 비치환되거나 또는 할로젠 원자 또는 C1-C6

알콕시기로 치환될 수 있다.

[15] 상기 B는



[16] 상기 R_7 내지 R_{11} 은 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, C1-C6 직쇄 또는 분지쇄의 히드록시알킬기, C1-C6 알콕시기 및 옥사디아졸기로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 알킬기, 히드록시알킬기, 알콕시기 또는 옥사디아졸기는 각각 독립적으로 비치환되거나 또는 할로젠 원자, C1-C6 알킬기 또는 C1-C6 알콕시기로 치환될 수 있다.

[17] X는 F일 수 있다.

[18] 상기 화학식 1에서, 상기 A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고, 상기 B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이고, X는 F일 수 있다.

[19] 본 실시예에서, 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[20] 일 실시예에서, 용어 "알킬"은 다른 언급이 없으면, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다. 상기 C1-C6 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다.

[21] 일 실시예에서, 용어 "알콕시"는 다른 언급이 없는 한, 상기와 같이 정의되어 있는 알킬을 갖는 알킬-산소 라디칼을 포함한다. 상기 C1-C6 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시 등을 포함한다.

[22] 일 실시예에서, 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 다른 언급이 없으면, N, O, 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 13원의 헤테로 방향족 또는 비방향족 화합물을 의미한다.

[23] 일 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 구체적으로 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물일 수 있다.

[24] 2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-4,5-디히드로옥사졸,

[25] (R)-2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸-4,5-디히드로옥사졸,

[26] (S)-2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로

- 페닐)-4-메틸-4,5-디히드로옥사졸,
- [27] (S)-2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-메틸-4,5-디히드로옥사졸,
- [28] (R)-2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-메틸-4,5-디히드로옥사졸,
- [29] 2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5,5-디메틸-4,5-디히드로옥사졸,
- [30] (R)-(2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-4,5-디히드로옥사졸-5-일)메탄올,
- [31] (S)-(2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-4,5-디히드로옥사졸-5-일)메탄올,
- [32] (R)-3-(2-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)-5-이소부틸-1,2,4-옥사디아졸,
- [33] (R)-5-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(4-메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [34] (S)-5-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [35] 5-(4-(3-(4-(5,5-디메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)-3,5-디플루오로페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [36] 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸,
- [37] 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [38] 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [39] 5-(tert-부틸)-3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸,
- [40] (3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메탄올,
- [41] 2-(3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에탄-1-올,
- [42] (S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로판-1-올,
- [43] (R)-1-(3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로판-2-올,
- [44] (S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로판-2-올,
- [45] 2-(3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페

- 닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-메틸프로판-1-올,
- [46] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [47] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-펜틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [48] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [49] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-메톡시피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [50] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [51] 3-(4-(3-(1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [52] 3-(4-(3-(1-(5-브로모피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [53] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(5-이소부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸,
- [54] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(5-이소부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-에틸-1,2,4-옥사디아졸,
- [55] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(5-이소부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [56] 5-(세크-부틸)-3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(5-이소부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸,
- [57] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(5-이소부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-(메톡시메틸)-1,2,4-옥사디아졸,
- [58] (S)-1-(3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(5-이소부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로판-1-올,
- [59] 2-(3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(5-이소부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-메틸프로판-1-올,
- [60] 3-(4-(3-(1-(5-클로로피라진-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [61] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [62] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸,
- [63] 3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [64] (3-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-4-일

-)프로폭시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메탄올,
- [65] 2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸,
- [66] 2-에틸-5-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸,
- [67] 2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸,
- [68] 5-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-N-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-아민,
- [69] 2-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸,
- [70] 2-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸,
- [71] 2-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸,
- [72] 2-(4-(3-(1-(5-클로로피라진-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸,
- [73] 2-(4-(3-(1-(5-클로로피라진-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸,
- [74] 2-(4-(3-(1-(5-클로로피라진-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸,
- [75] 5-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [76] 5-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [77] 5-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [78] 5-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [79] 5-(4-(3-(4-(5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-3,5-디플루오로페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [80] 5-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [81] 5-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,4-옥사디아졸,
- [82] 3-(4-(3-(3,5-디플루오로-4-(5-이소프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸,
- [83] 2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)

- 5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸,
- [84] 2-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸,
- [85] 2-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-펜틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸,
- [86] 2-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸,
- [87] 2-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸,
- [88] 2-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸, 및
- [89] 4-에틸-2-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)티아졸.
- [90] 일 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은
3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸(이하, 화합물 1)일 수 있다.
- [91] 일 실시예에서 상기 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물; 및 상기 DPP4V 저해제, 상기 PPAR 작용제, 상기 SGLT2 저해제, 상기 인슐린 분비 촉진제, 상기 비구아니드계 약물 및 상기 알파-글루코시다제 저해제 중 적어도 하나;를 포함할 수 있다.
- [92] 상기 DPP4V저해제는 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테넬리글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 오마리글립틴, 에보글립틴, 고소글립틴, 및 듀토글립틴 중 적어도 하나일 수 있다.
- [93] 상기 PPAR 작용제는 트로글리타존, 시글리타존, 로지글리타존, 피오글리타존, 엔글리타존, 일라피브라나, 사로글리타자 및 로베글리타존 중 적어도 하나일 수 있다
- [94] 상기 SGLT2 저해제는 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 열투글리플로진, 이프라글리플로진, 루제오글리플로진, 레모글리플로진, 씨글리플로진, 소타글리플로진 및 토포글리플로진 중 적어도 하나일 수 있다.
- [95] 상기 인슐린 분비 촉진제는 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드, 글리메피라이드, 톨라자미드, 톨부타미드, 아세토헥사미드, 카르부타미드, 클로르프로파미드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리센티드, 글리소아미드, 글리속세피드, 글리클로피아미드, 글리실아미드, 글리펜티드, 레파글리니드 및 나테글리니드 중 적어도 하나일 수 있다.
- [96] 상기 비구아니드 약물은 메트포르민, 부포르민 및 펜포르민 중 적어도 하나일 수 있다. 상기 알파-글루코시다제 저해제는 아카보즈, 보글리보즈, 에미글리테이드 및 미글리톨 중 적어도 하나일 수 있다.

- [97] 일 실시예에서 상기 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물; 및 에보글립틴, 시타글립틴, 일라피브라나, 다파글리플로진, 글리메피라이드, 메트포르민 및 보글리보즈 중 적어도 하나;를 포함할 수 있다.
- [98] 일 실시예에서 상기 약학적 조성물은 상기 화합물 1; 및 상기 DPPIV 저해제, 상기 PPAR 작용제, 상기 SGLT2 저해제, 상기 인슐린 분비 촉진제 상기 비구아니드계 약물 및 상기 알파-글루코시다제 저해제 중 적어도 하나;를 포함할 수 있다.
- [99] 일 실시예에서 상기 약학적 조성물은 상기 화합물 1; 및 에보글립틴, 시타글립틴, 일라피브라나, 다파글리플로진, 글리메피라이드, 메트포르민 및 보글리보즈 중 적어도 하나;를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 상기 대사 질환은 비만 및 이상 지질혈증 중 적어도 하나일 수 있다.
- [100] 본 명세서에서 약학적 조성물이 A와 B를 포함한다고 기재된 경우, 상기 약학적 조성물은 A와 B를 포함하는 조성물; A와 B를 각각 분리된 제제로써 포함하는 조합물; 또는 상기 조합물을 포함하는 조성물;을 의미하는 것으로 해석된다. 따라서, 본 발명에 있어서 상기 조성물은 조합물과 혼용되어 사용될 수 있다.
- [101] 상기 약학 조성물은, 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 분리된 제제로 각각 포함하거나 또는 복합제제 형태로 모두 포함하는 것일 수 있다.
- [102] 상기 약학적 조성물은 분리된 제제의 조합물, 또는 복합제제일 수 있다.
- [103] 상기 약학적 조성물은 제1 활성성분을 포함하는 제1 구획, 제2 활성성분을 포함하는 제2 구획을 포함할 수 있다.
- [104] 상기 제1 활성성분은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 제2 활성성분은 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것일 수 있다.
- [105] 본 발명의 실시예들에 따르면, 상기 약학적 조성물에서 상기 제1 활성성분을 포함하는 제1구획 및 상기 제2 활성성분을 포함하는 제2구획은 병용 투여되는 것으로 상기 약학적 조성물은 병용 투여를 위한 조성물일 수 있다. 구체적으로 상기 약학적 조성물은 두 성분이 별개의 단위 제형으로 제제화된 조합물일 수 있다. 이 경우, 상기 제1 활성성분과 제2 활성성분은 별개의 제형으로 병용 투여될 수 있다.
- [106] 본 발명의 일 실시예에서는 정상 마우스 모델에서 단 회 내당능 개선 약효 평가를 통해 혈중 활성형 GLP-1의 농도 및 혈당 농도 측정을 통해 일 실시예의 약학적 조성물이 당뇨의 치료 및 예방에 효과가 있음을 밝혀내었다.

- [107] 본 발명의 일 실시예에서는 특수사료를 공급하여 고혈당, 인슐린 저항성 또는 비만을 유발한 마우스 모델에서, 혈당, 중성지방 및 체중 측정을 통해 일 실시예의 약학적 조성물이 당뇨 및 당뇨에 동반하는 대사 질환의 치료 및 예방에 효과가 있음을 밝혀내었다
- [108] 보다 구체적으로, 일 실시예에 따른 약학적 조성물을 투여하는 경우, GPR119 작용제로서 화학식 1로 표시되는 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 또는 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제; 각각을 병용 투여한 경우에 비하여 혈중 GLP-1의 농도가 상승하고, 혈당이 감소하고, 혈장 중 중성지방 농도가 감소하고, 체중이 감소하는 것이 확인된다.
- [109] 본 발명에 있어, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염의 비제한적인 예로는, 염산, 브롬산, 인산 또는 황산과 같은 무기산과의 염; 아세트산, 트리플루오로아세트산, 구연산, 말레인산, 수산, 호박산, 벤조산, 주석산, 푸마르산, 만델산, 아스코르브산 또는 말산과 같은 유기 카르복실산이나, 메탄설폰산 또는 파라-톨루엔설폰산과 같은 설폰산과의 염; 나트륨, 칼륨 또는 리튬과 같은 알칼리 금속과의 염; 혹은 기타 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있는 것으로 알려진 다양한 산과의 염 등을 포함할 수 있다.
- [110] 일 실시예의 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 의약품 제제는 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제형은 사용방법에 따라 다양하게 결정될 수 있다.
- [111] 일 실시예의 약학적 조성물을 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 제제화할 경우에는 일반적으로 사용하는 충전제, 희석제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 부형제를 사용하여 제조할 수 있다.
- [112] 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형 제제는 상기 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 제조할 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 등의 활택제들도 사용된다.
- [113] 또한, 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [114] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

좌제의 기재로는 위텡솔(witepsol), 마크로폴, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

- [115] 또한, 본 발명에 따른 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약 1 내지 약 1,000 mg 투여 범위에서 유효량을 나타낼 수 있다. 투여량 또는 복용량은 대상체의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 배설율 및 질환의 중증도에 따라 하루 일회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있는 등 다양한 투여 용량 및 방법으로 투여 가능하다.
- [116] 본 발명에서 당뇨는 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병을 모두 포함할 수 있다. 제1형 당뇨병은 유전적, 환경적, 면역학적 원인의 상호작용에 의해 나타나는 췌장 베타세포의 파괴와 인슐린의 절대적 결핍을 특징으로 하는 질환을 의미한다. 제2형 당뇨병은 세포가 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 인슐린 저항으로 시작되는 질환을 의미하며, 체중 과다와 저 활동성에 기인하여 발병할 수 있다. 제2형 당뇨병에서는 병이 진행되면서 인슐린 부족이 발생할 수도 있다.
- [117] 일 실시예의 약학적 조성물은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분; 및 인슐린 분비 촉진제, DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 포함할 수 있다.
- [118] 본 발명은 또한, 치료학적으로 유효한 양의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 포함하는 약학적 조성물을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [119] 본 명세서에서 용어 "당뇨에 동반하는 대사 질환"이란, 비만 또는 이상 지질혈증과 같이 당뇨와 일부 병인을 공유하며, 당뇨의 발병과 함께 쉽게 빈발할 수 있는 질환을 의미한다.
- [120] 본 명세서에서 용어 "적어도 하나"는 복수 개의 구성에서 도출되는 모든 조합을 나타내는 것으로 해석된다. 예를 들어, "A, B 및 C 중 적어도 하나"는 "A, B 또는 C", "A, B 및 C 중 선택되는 두 개" 및 "A, B 및 C"로 도출되는 모든 조합을 포함하는 것으로 해석된다.
- [121] 본 명세서에서 용어 "치료가 필요한 대상체"는, 인간을 위시한 포유동물을 의미하고, 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 대상체에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미한다. 용어 "치료학적으로 유효한 양"은 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상의로 인해 생각되는 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 성분 또는 약학적 조성물의 양을 의미하는 것으로, 이는 치료되는 질환 또는 장애의 증상 완화를 유도하는 양을 포함한다. 본 발명의

유효 성분에 대한 치료상 유효 투여량 및 투여 횟수는 원하는 효과에 따라 변화될 것임은 당업자에게 자명하다.

- [122] 일 실시예에서 본 발명의 약학적 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다.
- [123] 일 실시예의 약학적 조성물은 경구 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 내피 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여, 강내 투여, 복강내 투여, 경막내 투여될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.
- [124] 일 실시예의 약학적 조성물은 1일 1회 또는 일정한 시간 간격을 두고 1일 2회 이상 투여될 수 있다.
- [125] 일 실시예의 약학적 조성물은 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [126] 일 실시예는 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 유효성분으로 포함하는 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [127] 일 실시예에서, 용어 "개선"은 상기 조성물의 투여로 질환이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [128] 일 실시예에서, 용어 "식품"은 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료, 비타민 복합제, 건강 기능 식품, 건강 식품 및 건강 보조 식품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함한다.
- [129] 상기 "건강기능(성)식품(functional food)"은 특정 보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료 효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 "기능(성)"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다.
- [130] 상기 "건강식품(health food)"은 일반식품에 비해 적극적인 건강 유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, "건강보조식품(health supplement food)"은 건강보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 건강기능식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 혼용될 수 있다.
- [131] 본 발명의 식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조 가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 구체적으로, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제,

및 향미제를 포함할 수 있으며, 상기 탄수화물의 예는 포도당, 과당, 말토스, 수크로스, 올리고당, 텍스트린, 사이클로텍스트린, 자일리톨, 소르비톨, 에리트룰, 사카린, 또는 합성 향미제가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 식품 조성물은 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있다.

- [132] 본 발명은 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 유효성분으로 포함하는 식품 조성물을 개선이 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 개선하는 방법을 제공한다.
- [133] 본 발명은 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 유효성분으로 포함하는 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.
- [134] 본 발명의 용어, "사료"는 가축이 섭취하고, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미한다. 상기 사료는 사료 첨가제 또는 보조 사료를 포함할 수 있다.
- [135] 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.
- [136] 본 발명은 또한, 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료를 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다.
- [137] 본 발명은 또한, 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 제제를 제조하기 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체,

이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

- [138] 본 발명은 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 포함하는 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [139] 본 발명은 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;의 조합을 제공한다.
- [140] 본 발명은 또한, DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나와 조합하여 사용되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물을 포함하는 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [141] 상기 치료 방법, 식품 조성물, 개선 방법, 사료 조성물, 용도 및 조합에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 구체적으로 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸일 수 있다.
- [142] 본 발명의 실시예에 따른 약학적 조성물, 치료 방법, 식품 조성물, 개선 방법, 사료 조성물, 용도 및 조합 각각에서 언급된 사항은, 모순되지 않는 한 각각의 실시예들에 서로 동일하게 적용된다.

발명의 효과

- [143] 본 발명에 따른 약학적 조성물을 투여 대상에 투여 시 식후 및 공복 혈당을 개선할 수 있다.
- [144] 본 발명에 따른 약학적 조성물을 투여 대상에 투여 시 혈 중 지질 농도 개선 및 체지방 감소효과를 나타낼 수 있다.
- [145] 따라서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 당뇨 또는 이에 동반하는 대사 질환의 예방 또는 치료 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [146] 도 1은 정상 마우스에 단 회 경구 투여한 약물의 포도당 부하 5분 후 활성형 GLP-1의 혈중 peak 농도 증가 및 당 부하 2시간 동안의 식 후 혈당강하 효과를 나타낸 그래프이다.
- [147] 도 2는 정상 마우스에 단 회 경구 투여한 약물의 포도당 부하 후 2시간 동안의 식 후 혈당에 대한 유효성을 나타낸 그래프이다.
- [148] 도 3은 HF/STZ당뇨 마우스에 10주간 병용투여한 약물의 비절식 및 절식혈당에 대한 유효성을 나타낸 그래프이다.
- [149] 도 4는 HF/STZ당뇨 마우스에 10주간 병용투여한 약물의 혈장 중 중성지방 농도에 대한 유효성을 나타낸 그래프이다.
- [150] 도 5는 정상 마우스에 단 회 경구 투여한 약물의 포도당 부하 후 2시간 동안의 식 후 혈당에 대한 유효성을 나타낸 그래프이다.
- [151] 도 6은 DIO마우스에 12주간 약물을 단독 및 병용투여한 경우의 비절식 혈당에 대한 수치를 나타낸 그래프이다.
- [152] 도 7은 HF마우스에 3주간 약물을 단독 및 병용투여한 경우의 혈장 중 총 GLP-1농도에 대한 수치를 나타낸 그래프이다.
- [153] 도 8은 HF마우스에 3주간 약물을 단독 및 병용투여한 경우의 절식 혈당에 대한 수치를 나타낸 그래프이다.
- [154] 도 9은 HF마우스에 3주간 약물을 단독 및 병용투여 시 체중감소율의 경시적 변화와 체성분 개선 변화에 대한 수치를 나타낸 그래프이다.
- [155] 도 10은 정상마우스에서 단 회 투여 후 단독 및 병용투여에 의해 자당(sucrose) 부하 후 2시간 동안의 식후혈당에 대한 유효성을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [156] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어있는 실시 예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시 예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.
- [157] 본 발명에 따른 당뇨 또는 상기 당뇨에 동반하는 대사 질환 중 선택되는 적어도 하나의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 전술한 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 포함할 수 있다.
- [158] 화학식 1로 표시되는 화합물은 GPR119 리간드이며, GPR119(G protein-coupled

- receptor 119)는 class A에 속하는 G protein-coupled receptor (GPCR) 중 하나이다.
- [159] GRP119는 GRP119 리간드에 의해 활성화하여 G protein subtype 중 Gas를 통해 cAMP를 생성하여 세포 내 신호전달을 유도한다.
- [160] GRP119는 췌장 베타세포 및 소장 L세포에서 발현양이 높다. 따라서, 일 실시예의 약학적 조성물을 투여하여 췌장의 GPR119가 활성화되면, 췌장 베타세포에서 인슐린 분비가 증가하여 식후 혈당을 감소시킬 수 있다. 따라서, GPR119가 활성화되면 혈당조절 외에도 혈중 지질 강하 및 체중 감소 효과를 도모할 수 있으며, 당뇨뿐 아니라 이에 동반하는 대사 질환의 개선에도 기여할 수 있다.
- [161] 한편, 소장의 GPR119가 활성화되면 소장 L-세포에서 글루카곤양 펩타이드-1 (glucagon-like peptide-1; GLP-1)의 분비가 증가될 수 있다. GLP-1은 소장에서 식후 지방의 혈중 유입을 억제하는 국소작용을 나타낼 수 있다.
- [162] 일반적으로, GLP-1 수용체 유사 작용은 펩타이드 리간드와 같은 고분자 화합물에 의해 조절된다. 그러나, 일 실시예에 따른 약학적 조성물은 상대적으로 저분자 화합물인 GPR119리간드를 포함하므로, GLP-1수용체 유사 작용을 경구용 저분자 화합물로 구현할 수 있다.
- [163] 일 실시예의 화학식 1로 표시되는 화합물은 4-(3-페녹시프로필)피페리딘의 페닐 모이어티의 2,6번 위치에 할로젠 원소가 치환된다. 이에 따라, 다른 GPR119 리간드를 투여하는 경우보다 GPR119와 민감하게 반응할 수 있고, GPR119의 활성화 정도가 급격히 높을 수 있다.
- [164] 일 실시예의 약학적 조성물은 전술한 화학식 1로 표시되는 화합물 외에도 DPPIV 저해제, PPAR 작용제, SGLT2 저해제, 인슐린 분비 촉진제, 비구아니드계 약물 및 알파-글루코시다제 저해제 중 선택되는 적어도 하나;를 더 포함할 수 있다. 따라서, 일 실시예의 약학적 조성물은 상이한 기전을 가진 둘 이상의 약물을 병용으로 투여하여, 다양한 기전으로 혈당을 강하시킴으로써 효과적으로 혈당 조절이 가능하다.
- [165] 현재 당뇨병자에게 적용되고 있는 혈당강하제로는 디펩티딜펩티다제 IV저해제 (dipeptidyl peptidase IV inhibitor; DPPIV inhibitor), 인슐린 감작제 (insulin sensitizer), 나트륨-포도당 공동수송체 2를 억제하는 기전으로 노 중 포도당 배설을 촉진하는 약물 (Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; SGLT2 inhibitor), 인슐린 분비 촉진제(Insulin secretagogues), 비구아니드계 약물 (Biguanide), 알파-글루코시다제 저해제 (alpha-glucosidase inhibitor)등이 있다.
- [166] Dipeptidyl peptidase IV (DPPIV)는 혈 중 GLP-1의 N-말단 두 개의 아미노산을 제거하여, GLP-1을 불활성화 시키는 효소이다. GPR119 리간드에 의해 분비가 유도된 GLP-1은 혈 중으로 이행한 후, 수 분 이내에 DPPIV 효소에 의해 불활성화될 수 있다. 따라서, GLP-1분비를 증가시키는 GPR119 리간드와 GLP-1불활성화를 막는 DPPIV저해제를 병용할 경우 베타세포의 GPR119 활성화에 따른 직접적인 인슐린 분비 효과를 보이면서도, 혈중에서 활성형

GLP-1의 작용시간이 연장될 수 있다. 따라서, 대사 질환을 개선하는 약효가 우수할 수 있다. 즉, DPPIV 저해제는 내인성 GLP-1의 생물학적 작용을 연장하여 인슐린 분비를 촉진할 수 있고, 이에 따른 식후 혈당 강하 효과를 나타낼 수 있다.

- [167] DPPIV저해제는 예를 들어 시타글립틴 (sitagliptin), 빌다글립틴 (vildagliptin), 삭사글립틴 (saxagliptin), 리나글립틴 (linagliptin), 제미글립틴 (gemigliptin), 아나글립틴 (anagliptin), 테넬리글립틴 (teneligliptin), 알로글립틴 (alogliptin), 트렐라글립틴 (trelagliptin), 오마리글립틴 (omarigliptin), 에보글립틴 (evogliptin), 고소글립틴 (gosogliptin) 및 듀토글립틴 (dutogliptin) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [168] 인슐린 감작제는 퍼옥시좀 증식인자-활성화 수용체 (Peroxisome Proliferator-activated receptor, PPAR)를 활성화시키는 약물이다. PPAR 작용제는 예를 들어 트로글리타존 (troglitazone), 시글리타존 (ciglitazone), 로지글리타존 (rosiglitazone), 피오글리타존 (pioglitazone), 엔글리타존 (englitazone), 일라피브라나 (elafibranor), 사로글리타자 (saroglitazar) 및 로베글리타존 (lobeglitazone) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [169] 약물 나트륨-포도당 공동수송체 2 저해제(Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; SGLT2 저해제)는 인슐린 비의존적으로 신장에서 포도당의 재흡수를 억제하여 포도당 배설을 촉진할 수 있다. 또한, 포도당 배설에 따른 열량 소실을 통한 체중감소를 동반할 수 있다. SGLT2 저해제는 예를 들어 카나글리플로진 (canagliflozin), 다파글리플로진 (dapagliflozin), 엠파글리플로진 (empagliflozin), 얼투글리플로진 (ertugliflozin), 이프라글리플로진 (ipragliflozin), 루제오글리플로진 (luseogliflozin), 레모글리플로진 (remogliflozin), 써글리플로진 (sergliflozin), 소타글리플로진 (sotagliflozin), 및 토포글리플로진 (tofogliflozin) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [170] 인슐린 분비 촉진제는 술폰일 우레아 구조의 약물과 비-술폰일 우레아 약물 (Non-sulfonylurea)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 술폰일 우레아 구조의 인슐린 분비 촉진제는 글리벤클라미드 (glybenclamide, glyburide), 글리피지드 (glipizide), 글리클라지드 (gliclazide), 글리메피라이드 (glimepiride), 톨라자미드 (tolazamide), 톨부타미드 (tolbutamide), 아세트헥사미드 (acetohexamide), 카르부타미드 (carbutamide), 클로르프로파미드 (chlorpropamide), 글리보르누리드 (glibornuride), 글리퀴돈 (gliquidone), 글리센티드 (glisentide), 글리소아미드 (glisolamide), 글리속세피드 (glisoxepide), 글리클로피아미드 (glyclopamide), 글리실아미드 (glycylamide) 및 글리펜티드 (glipentide) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 비-술폰일 우레아 구조의 인슐린 분비 촉진제는 레파글리니드 (repaglinide) 및 나테글리니드 (nateglinide) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [171] 비구아니드계 약물은 간에서 당 신생을 억제할 수 있다. 비구아니드계 약물은 예를 들어 메트포르민 (metformin), 부포르민 (buformin) 및 펜포르민 (phenformin) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

- [172] 알파-글루코시다제 저해제는 내장에서 이탄당이 단당류로 분해하는 효소활성을 억제해서 탄수화물의 흡수를 지연시키는 작용을 나타낼 수 있다. 알파-글루코시다제 저해제는 예를 들어 아카보즈 (agarbose), 보글리보즈 (voglibose), 에미글리테이드 (emigliate) 및 미글리톨 (miglitol) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [173] 일 실시예의 약학적 조성물은 복합 성분을 포함한다. 따라서, 일 실시예의 약학적 조성물을 투여하는 경우, 서로 다른 작용 기전을 갖는 두 가지 약물에 의해 혈당 강하 효과뿐 아니라 혈중 지질 감소, 및 체중 감소 효과를 나타낼 수 있다.
- [174] 따라서, 개별 성분을 단독 투여하는 경우에 비하여 우수한 당뇨 및 당뇨에 동반하는 대사 질환의 치료 또는 예방 효과를 나타낼 수 있다.
- [175] 이하부터는, 실시예 및 비교예를 참조하여 본 발명의 일 실시예에 따른 약학적 조성물에 대하여 상세히 설명한다.
- [176]
- [177] **<실시예 1> GPR119 리간드 및 DPPIV 저해제 병용 효능 확인**
- [178] 정상 마우스에서 단 회 투여 유효성 평가
- [179] 16시간 이상 절식 시킨 ICR 7주령 웅성 마우스에 화합물 1, DPPIV 저해제로 시타글립틴 또는 에보글립틴을 단독 투여하거나, 시타글립틴 및 에보글립틴 중 하나를 화합물 1과 병용 투여하였다. 단독 투여 및 병용 투여 모두에서 화합물 1은 0.3 mg/kg, 시타글립틴은 10 mg/kg, 에보글립틴은 0.2 mg/kg을 경구로 투여하였다. 약물 투여 30분 경과 시점에서 포도당 용액을 2 g/kg/10 ml로 경구로 주입하였다.
- [180] 병용에 따른 활성형 GLP-1 혈중 농도 변화 측정을 위해서 당 부하 후 5분에 혈장을 DPPIV저해제를 전처리 한 용기에서 분리하여 혈 중 활성형 GLP-1농도를 GLP-1 (Active) ELISA kit (Millipore, Cat. EGLP-35K)을 이용하여 정량하였다. 식 후 혈당에 대한 약물반응 평가를 위해서는 혈 중 포도당 주입 후부터 0, 15, 30, 60, 90, 120분 시점에 미정맥으로 채혈한 전혈 중 혈당을 Roche사의 AccuChek Active 혈당 측정기를 이용하여 측정하였다. 시간-혈당 반응 곡선을 얻고, 용매만 투여한 대조군의 시간-혈당 곡선하 면적과 약물투여 군에서의 시간-혈당 곡선하 면적의 변화율을 비교하였다. 그 결과를 도 1과 도 2에 나타내었다.
- [181] 도 1에서 확인된 바처럼, 화합물 1과 DPPIV저해제인 시타글립틴을 병용 투여하는 경우 혈중 활성형 GLP-1의 농도가 단독 투여군 대비 유의하게 증가하였다. 또한, 당 부하 2시간 동안의 혈당도 단독 투여군에 비해 병용 투여 군에서 유의적으로 증가하였다.
- [182] 도 2에서 확인된 바처럼, 또 다른 DPPIV저해제인 에보글립틴과 화합물 1을 병용 투여했을 때에도 식후 혈당 개선 효과의 상승 효과가 나타났다.
- [183] 당뇨 마우스에서 10주 반복투여 유효성 평가
- [184] ICR 7주령 웅성 마우스에 고지방사료 (Research Diets Inc., D12492; 60% kcal

fat)를 3주간 공급하였다. 3주차에 streptozotocin (STZ)을 80 mg/kg로 복강 주사한 다음 3주 경과 시점에서 체중, 혈당, 혈중 중성지방농도에 따라 군을 분리하였다. 구체적으로는 정상마우스보다 비절식 혈당이 1SD(Standard Deviation)이상, 혈장 중성지방이 2SD 이상으로 증가된 개체를 선별해서 군을 분리하였다. 분리된 군에 화합물 1 100 mg/kg/day과 시타글립틴 150 mg/kg/day이 혼합된 약물 혼합 사료를 투여 하였다. 사료는 10주간 공급하였다. 이후, 절식 혈당, 비절식 혈당 및 혈장 중 중성지방 농도를 측정하였다. 절식 혈당과 비절식 혈당은 미정맥으로 채혈한 혈액에서 Roche사의 AccuChek Active 혈당 측정기를 이용하여 측정하였다. 비절식 부검 후 채혈한 혈장에서 자동 혈액분석기(Konelab 20i)를 이용하여 혈장 중 중성지방 농도를 측정했다.

- [185] 도 3에서 확인된 바처럼, 10주간 화합물 1과 시타글립틴을 병용하여 반복 투여 시, 약물 혼합 없이 고지방 사료만 투여한 HF/STZ(High fat/ Streptozotocin) 마우스에 비하여 공복 혈당과 비절식 혈당 모두에서 정상 마우스와 유사한 수준의 혈당을 나타내는 것이 확인 되었다. 즉, 공복 혈당과 비절식 혈당 모두에서 우수한 혈당 강하율을 나타냈다.
- [186] 도 4에서 확인된 바처럼, 당뇨와 고중성지방혈증을 동반한 HF/STZ마우스에서 화합물 1과 시타글립틴을 병용 투여시, 우수한 혈장 중 중성지방 농도 강하율을 나타냈다. 특히, 혈장 중 중성지방 농도가 약 200 초반(mg/dl)을 나타낸 바, 화합물 1과 시타글립틴을 병용 투여 시 정상 마우스와 동등한 수준까지 혈장 중 중성지방 농도가 감소되는 것이 확인된다.
- [187] <실시예 2> GPR119 리간드 와 SGLT2 저해제 또는 인슐린 분비 촉진제 글리메피라이드 병용 효능 확인
- [188] 16시간 이상 절식시킨 ICR 7주령 웅성 마우스에 화합물 1, SGLT 저해제로 다파글리플로진 또는 인슐린 분비 촉진제로 글리메피라이드를 단독 투여하거나, 다파글리플로진 및 글리메피라이드 중 하나를 화합물 1과 병용 투여하였다. 화합물 1은 3 mg/kg, SGLT2 저해제인 다파글리플로진은 0.3 mg/kg 또는 인슐린 분비 촉진제인 글리메피라이드는 0.1 mg/kg을 단독 또는 병용으로 경구 약물 투여 후 30분 경과 시점에서 포도당 용액을 2 g/kg/10 ml로 경구로 주입하였다. 식 후 혈당에 대한 약물반응 평가를 위해서는 혈 중 포도당 주입 후부터 0, 15, 30, 60, 90, 120분 시점에 미정맥으로 채혈한 전혈 중 혈당을 Roche사의 AccuChek Active 혈당 측정기를 이용하여 측정하였다. 시간-혈당 반응 곡선을 얻고 용매만 투여한 대조군의 곡선하 면적에 비교하여 약물 투여군에서의 시간-혈당 곡선하면적의 변화율을 비교하였다.
- [189] 도 5에서 확인된 바처럼, 두 약물을 병용 투여한 경우 단독 투여 시 보다 유의적으로 증가된 혈당강하 약효를 나타냈다.
- [190] <실시예 3> GPR119 리간드 및 PPAR 작용제 병용 효능 확인
- [191] 인슐린저항성 유발을 위해 6주령 웅성의 C57BL/6J 마우스에 고지방, 고과당, 고콜레스테롤의 특수사료(Research Diets Inc., D09100301)를 27주 이상

공급하였다. 비만과 인슐린저항성이 유발된 (Diet-induced obese; DIO) 마우스에 화합물 1을 100 mg/kg/day, PPAR 작용제인 일라피브라나를 30 mg/kg/day로 각각 단독 또는 병용 투여하기 위해 약물혼합사료를 제작하였다. 제작된 약물혼합사료를 마우스에 12주간 공급하였다. 약물투여 12주 시점에서 부검 후 채혈한 혈장 중 비절식 혈당을 Roche사의 AccuChek Active 혈당 측정기를 이용하여 측정하였다.

- [192] 도 6에서 확인된 바처럼, 중증 인슐린저항성 마우스에서 화합물 1은 단독으로는 유의적인 혈당강하효과를 나타내지 않았으며, 일라피브라나는 단독으로 인슐린 저항성 개선에 따른 혈당강하 효과를 나타냈다. 그러나, 두 약물을 병용한 경우 각 약물 단독에 비해 유의적으로 우수한 혈당 강하 효과를 보임을 확인하였다.
- [193] <실시예 4> GPR119 리간드 및 Biguanide계 약물과의 병용 효능 확인
- [194] 4주령 웅성 C57BL/6J마우스에 10주간 고지방사료(Research Diets Inc., D12492; 60% kcal fat)를 공급하여 인슐린저항성을 유발했다. 2주간 약물 투여에 적응시킨 후 체중 및 체지방을 기준으로 군 분리 하였다. 화합물 1 단독 투여군에는 화합물 1을 50 mg/kg으로 1일 2회, 메트로포민 단독 투여군에는 메트로포민을 150 mg/kg으로 1일 2회 단독 투여 하였다. 병용 투여군에는 화합물 1을 50 mg/kg, 메트로포민을 150 mg/kg으로 병용하여 1일 2회씩 3주간 경구 투여했다. 16일 투약시점까지 체중을 경시적으로 측정한 다음 마지막 주에는 Minispec LF90II NMR spectrometer (Bruker Optics, Ettlingen, Germany)를 이용하여 순차적으로 체성분을 측정하였다. 투여 2주 차에 6시간 절식 후 미정맥으로 얻은 전혈로부터 Roche사의 AccuChek Active 혈당 측정기를 이용하여 공복 혈당을 측정하였다. 3주간 투약 후 비절식 부검하여 혈장 중 총 GLP-1농도는 Total GLP-1 ELISA (7-36 and 9-36) Assay Kit (Alpco, 43-GPTHU-E01)을 이용하여 정량 하였다.
- [195] 도 7에서 확인된 바처럼, 화합물 1 또는 메트로포민을 단독으로 투여한 마우스에서는 유의적인 GLP-1분비 증가가 확인되지 않았다. 그러나, 두 약물을 병용 투여한 경우 각 약물 단독 투여에 비해 유의적으로 혈중 총 GLP-1농도가 증가하여 약물 병용에 따른 GLP-1분비증가의 상승 효과를 확인하였다.
- [196] 도 8에서 확인된 바처럼, 각 약물을 단독 투여한 경우 미미한 공복 혈당 감소 경향을 나타냈으나, 두 약물을 병용 투여한 경우 유의적인 공복혈당 강하 효과를 나타냈다. 즉, 병용 투여에 따른 상승적 약효 증가를 보였다.
- [197] 도 9에서 확인된 바처럼, 화합물 1과 메트로포민을 2주간 단독으로 투여한 경우 각각 -4.0%, -4.4%의 체중감소를 나타냈다. 반면, 두 약물을 2주간 병용 투여한 경우 -16.3% 체중감소를 나타냈다. 즉, 두 약물을 병용 투여하는 경우 두 약물을 각각 단독 투여한 경우에 비해 약물에 대한 반응성이 유의적으로 증가하는 것으로 확인된다. 이로부터, 두 약물의 병용 투여에 의한 비만의 예방 또는 치료에 대한 상승 효과를 확인하였다.
- [198] 도 9에서 3주 투약 종료 후 실시한 체성분 분석 결과를 참조하면, 화합물 1을

2주간 단독 투여한 경우 체지방 감소 효과를 나타내지 않았다. 메트로포민을 2주간 단독으로 투여시 체지방 감소효과가 미미하였다. 그러나, 두 약물을 병용 투여한 경우 약 30% 정도의 체지방 감소율이 나타남을 확인하였다. 즉, 두 약물을 병용 투여 시 혈당 강하 효과뿐만 아니라 체지방 감소 효과도 나타남이 확인되었다. 이로부터 두 약물의 병용 투여에 의한 비만의 예방 또는 치료에 대한 상승 효과를 확인하였다.

- [199] <실시예 5> GPR119 리간드 및 α -Glucosidase 저해제계 약물과의 병용 효능 확인
- [200] 16시간 이상 절식시킨 ICR 8주령 웅성 마우스에 화합물 1은 3 mg/kg, 알파-글루코시다제 저해제인 보글리보즈는 0.02 mg/kg을 단독 또는 병용으로 경구 약물 투여 후 30분 경과 시점에서 자당(sucrose) 용액을 2 g/kg/10 ml로 경구로 주입하였다. 식 후 혈당에 대한 약물반응 평가를 위해, 혈 중 포도당 주입 후부터 0, 15, 30, 60, 90, 120분 시점에 미정맥으로 채혈한 전혈 중의 혈당을 Roche사의 AccuChek Active 혈당 측정기를 이용하여 측정하였다. 시간-혈당 반응 곡선을 얻고 용매만 투여한 대조군의 곡선하 면적에 비교하여 약물 투여군에서의 시간-혈당 곡선하 면적의 변화율을 비교하였다.
- [201] 도 10에서 확인된 바처럼, 보글리보즈를 단독 투여한 경우는 혈당강하 효과가 나타나지 않았으나, 화합물 1과 병용 투여한 경우 화합물 1 단독 투여 시 보다 혈당강하 약효를 증가시키는 상승 효과를 나타냈다.