

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 873**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)  
**A61P 5/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07842260 .7**  
96 Fecha de presentación: **11.09.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2073810**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2009**

54 Título: **UTILIZACIÓN DEL 2-6-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIHI-DRO-2H-PIRIMIDIN-1-ILMETIL-4-FLUORO-BENZONITRILLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES, EL CÁNCER, LOS TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS Y LA INFECCIÓN POR EL VIH.**

30 Prioridad:  
**13.09.2006 WO PCT/US2006/035958**  
**13.03.2007 US 894628 P**

73 Titular/es:  
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU**  
**OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.12.2011**

72 Inventor/es:  
**CHRISTOPHER, Ronald J.;**  
**OGAWA, Atsushi y**  
**COVINGTON, Paul**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.12.2011**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 370 873 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Utilización del 2-6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil-4-fluoro-benzonitrilo para el tratamiento de la diabetes, el cáncer, los trastornos autoinmunitarios y la infección por el VIH.

**Campo de la invención**

La invención se refiere a la utilización médica y la dosificación de un compuesto utilizado para inhibir la dipeptidil peptidasa IV.

**Descripción de la técnica relacionada**

La dipeptidil peptidasa IV (EC.3.4.14.5 de la Nomenclatura IUBMB de Enzimas) constituye una proteína de membrana de tipo II, a la que se ha hecho referencia en la literatura con una amplia variedad de nombres que incluyen DPP4, DP4, DAP-IV, FAPβ, proteína 2 acomplejada con la adenosina desaminasa, proteína unida a la adenosina desaminasa (ADAbp), dipeptidil aminopeptidasa IV; Xaa-Prodipeptidil-aminopeptidasa; Gly-Pro naftilamidasa; postprolina dipeptidil aminopeptidasa IV; antígeno linfocítico CD26; glicoproteína GP110; dipeptidilpeptidasa IV; glicilprolin aminopeptidasa; X-prolil dipeptidil aminopeptidasa; pep X; antígeno leucocítico CD26; glicilprolil dipeptidilaminopeptidasa; dipeptidil-péptidohidrolasa; glicilprolil aminopeptidasa; dipeptidil-aminopeptidasa IV; DPP IV/CD26; amino acil-prolil dipeptidil aminopeptidasa; molécula Tp103 que activa las células C; X-PDAP. En la presente memoria, se hace referencia a la dipeptidil peptidasa IV como "DPP-IV".

La DPP-IV es una serina aminopeptidasa no clásica que elimina los dipéptidos Xaa-Pro del extremo amino (extremo-N) de polipéptidos y proteínas. Para algunos péptidos naturales, también se ha informado de la liberación lenta dependiente de DPP-IV, de los dipéptidos del tipo X-Gly o X-Ser.

La DDP-IV se expresa constitutivamente en células endoteliales o epiteliales de distintos tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón y placenta), encontrándose también en líquidos corporales. DDP-IV se expresa asimismo en los linfocitos T circulantes y se ha mostrado sinónima al antígeno CD-26 de la superficie celular.

La DPP-IV es responsable de la fragmentación metabólica de ciertos péptidos endógenos (GLP-1 (7-36), glucagon) *in vivo* y ha demostrado actividad proteolítica con respecto a otros péptidos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

El GLP-1 (7-36) es un péptido de 39 aminoácidos derivado mediante procesamiento postraduccional del proglucagon en el intestino delgado. El GLP-1 (7-36) presenta múltiples acciones *in vivo*, que incluyen la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagon, la promoción de la saciedad, y la lentificación del vaciado gástrico. Basándose en su perfil fisiológico, se cree que las acciones de GLP-1 (7-36) son beneficiosas en la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo II y en la obesidad potencial. Por ejemplo, se ha descubierto que la administración exógena de GLP-1 (7-36) (mediante infusión continua) en pacientes diabéticos, resulta eficaz en esta población de pacientes. Desafortunadamente, la GLP-1 (7-36) se degrada rápidamente *in vivo*, habiéndose mostrado que presenta *in vivo* una corta vida media biológica ( $t_{1/2}=1,5$  minutos).

Basándose en un estudio de ratones criados genéticamente con genes DPP-IV inactivados y en estudios *in vivo/in vitro* con inhibidores DPP-IV selectivos, se mostró que DPP-IV constituye la enzima primaria de degradación de GLP-1 (7-36) *in vivo*. El GLP-1 (7-36) es degradado eficientemente por DPP-4 a GLP-1 (9-36), del cual se ha especulado que actúe como un antagonista fisiológico de GLP-1 (7-36). Se cree, por tanto, que la inhibición de DPP-IV *in vivo* es útil para potenciar los niveles endógenos de GLP-1 (7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1 (9-36). De este modo, se cree que los inhibidores DPP-IV constituyen unos agentes útiles para la prevención, retraso en la progresión, y/o el tratamiento de las afecciones mediadas por DPP-IV, en particular, la diabetes, y más particularmente, la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipidemia diabética, las afecciones de tolerancia a la glucosa alterada (IGT), afecciones de la glucosa plasmática en ayunas alterada (IFG), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito y obesidad.

Varios compuestos han mostrado que inhiben la DPP-IV. Sin embargo, son necesarios todavía nuevos inhibidores de DPP-IV, así como procedimientos de administración de dichos inhibidores, para el tratamiento de enfermedades.

**Sumario de la invención**

La invención proporciona el Compuesto I para utilizarlo como un medicamento, cuando se administra, una vez por semana, a una dosis de entre 50 mg y 250 mg, pudiéndose llevar a cabo esta administración semanal, opcionalmente, como una dosis única. Opcionalmente, la administración se realiza una vez por semana durante un período de por lo menos 30 días, y opcionalmente, durante un período de como mínimo 60 días.

En una variante, la administración se lleva a cabo una vez por semana, por la mañana, y opcionalmente, se realiza una vez por semana por la mañana, antes de la primera comida que el paciente ingiera durante el día.

5 La administración puede llevarse a cabo por un gran número de vías, que comprenden de manera no limitativa una vía que se selecciona de entre el grupo constituido por oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, inhaladora, vaginal, intraocular, de suministro local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intraperitoneal e intratecal. En una variante particular, la administración se lleva a cabo oralmente.

10 El Compuesto I puede utilizarse en diversas enfermedades. En una variante, la administración del Compuesto se lleva a cabo para tratar la diabetes de tipo I o de tipo II del paciente. En otra variante, la administración del Compuesto I se lleva a cabo para tratar a un paciente prediabético. Aún en otra variante, la administración del Compuesto I se lleva a cabo para el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral, o el síndrome de acortamiento intestinal. En aún otra variante, la administración del Compuesto I o de una composición farmacéutica que lo contenga, se lleva a cabo para aumentar la eficiencia de un injerto después de un trasplante de médula ósea.

15 En otra variante, la administración del Compuesto I se lleva a cabo para el tratamiento de un paciente que esté sometido a afecciones mediadas por DPP-IV, tales como diabetes, y más particularmente, a la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipidemia diabética, las situaciones de intolerancia a la glucosa (IGT), situaciones de evitación de la glicemia plasmática en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito y obesidad; complicaciones asociadas con la diabetes, incluyendo la neuropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad renal; hiperlipidemia, incluyendo la hipertrigliciridemia, la hipercolesteremia, la hipoHDLemia y la hiperlipidemia posprandial; arterioesclerosis; hipertensión; infarto miocárdico, angina de pecho, infarto cerebral, apoplejía cerebral y síndrome metabólico.

25 El compuesto I puede administrarse en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos o de incretina distintos al Compuesto I.

30 Dicha combinación de utilización terapéutica se lleva a cabo si se administra al paciente una dosis, una vez a la semana, de entre 50 y 250 mg del Compuesto I. En una variante, se administra al paciente una dosis, una vez a la semana, de 50 mg, 75 mg o 100 mg, 150 mg o 200 mg del Compuesto I, en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos distintos al Compuesto I.

35 Se pone de manifiesto que, en la presente memoria, se proporcionan varios intervalos de diferentes dosificaciones para compuestos particulares antidiabéticos y de incretina. Para el alcance de la presente invención, se pretenden incluir combinaciones medicamentosas que comprendan cualquiera de los intervalos que se especifican en las reivindicaciones para el Compuesto I en combinación con cualquiera de los intervalos de dosificación que se describen en la presente memoria para otros compuestos de incretina o antidiabéticos.

40 La combinación del Compuesto I con uno o más compuestos antidiabéticos distintos al Compuesto I, produce efectos excelentes tales como 1) potenciación en los efectos terapéuticos del Componente I y/o de los compuestos antidiabéticos; 2) reducción en los efectos secundarios del Compuesto I y/o de los compuestos antidiabéticos y 3) reducción en una dosis del Compuesto I y/o de los compuestos antidiabéticos.

45 El o los diversos compuestos antidiabéticos o de incretina administrados en combinación con el Compuesto I, pueden seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por moduladores de vías señaléticas insulínicas, compuestos que influyen una producción desregulada de glucosa hepática, potenciadores de sensibilidad insulínica, y potenciadores de secreción insulínica.

50 El o los diversos compuestos antidiabéticos o de incretina que se administran en combinación con el Compuesto I, pueden seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa, inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de la glicógeno fosforilasa, antagonistas del receptor del glucagon, inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa, inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico, activadores de la glucoquinasa, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GLP-2, moduladores UCP, moduladores RXR, inhibidores de GSK-3, metformina, insulina, antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, deacetilasas, (*por ejemplo*, reseravatrol, agonista de la sirtuína, polifenoles), e inhibidores del transporte de glucosa dependiente de sodio (SGLT2).

60 El o los diversos compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, pueden seleccionarse opcionalmente también de entre el grupo constituido por: inhibidores de GSK-3, agonistas del receptor retinoide X, agonistas Beta-3 AR, moduladores UCP, tiazolidindionas antidiabéticas, agonistas PPAR gamma de tipo no-glitazona, agonistas duales PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos que contienen vanadio antidiabético y biguanidas.

65 El o los diversos compuestos antidiabéticos o de incretina que se administran en combinación con el Compuesto I pueden ser también opcionalmente tiazolidindionas seleccionadas de entre el grupo constituido por (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-

metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]]benzil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, bis(4-[2,4-dioxo-5-tiazolidinil-metil]fenil)metano, 5-(4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-bencil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi))fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirano-2-il)metoxi)fenil]-metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmtil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida, incluyendo a cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una variante, uno o más de los compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, incluye la metformina. En una variante particular, la metformina en esta combinación, incluye una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra variante particular, la metformina en esta combinación comprende una sal HCl de metformina. Aún, en otra variante particular, la metformina se administra en una dosis diaria de entre 125 y 2550 mg. En otra variante, todavía, la metformina en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 250 y 2550 mg. En otras variaciones, la metformina en esta combinación se administra en una formulación de liberación inmediata o extensa.

En otra variante, uno o más compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, incluye o incluyen uno o más derivados sulfonil urea.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, pueden opcionalmente seleccionarse también de entre el grupo constituido por glixoxepid, gliburide, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualesquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una variante, uno o más compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, incluye la glimepirida.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, pueden también seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por hormonas de incretina o sus imitadoras, antagonistas de los receptores imidazolínicos de las células beta, y secretagogos a corto plazo de la insulina.

En otra variante, uno o más de los compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, incluye la insulina.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, pueden ser opcionalmente, también, uno o más agonistas GLP-1, que incluyen, por ejemplo, la extendatida.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, pueden ser opcionalmente, también, uno o más agonistas GLP-2, que incluyen, por ejemplo, GLP-2 recombinante humana.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, pueden ser opcionalmente también uno o más derivados antidiabéticos de D-fenilalanina.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administran en combinación con el Compuesto I, pueden también seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por repaglinida, mitiglinida y nateglinida, incluyendo cualesquiera sales suyas farmacéuticamente aceptables. En una variante, uno o más compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el Compuesto I, incluye el hidrato de la sal cálcica de la mitiglinida.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el Compuesto I, puede también ser opcionalmente uno o varios inhibidores de la alfa-Glucosidasa.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administraron en combinación con el Compuesto I, pueden también seleccionarse opcionalmente de entre el grupo de acarbosa, voglibosa y miglitol, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una variante, uno o más compuestos antidiabéticos que se administraron en combinación con el Compuesto I, incluye la voglibosa. En otra variante, la voglibosa en esta combinación se administra en una dosis diaria de entre 0,1 y 1 mg.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administraron en combinación con el Compuesto I, pueden también ser, opcionalmente, rosiglitazona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una variante, la rosiglitazona en esta combinación, comprende la sal maleato de rosiglitazona.

Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administraron en combinación con el Compuesto I puede ser también, opcionalmente, tesaglitazar, muraglitazar o naveglitazar, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administraron en combinación con el Compuesto I puede ser también, opcionalmente, pioglitazona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una variante, la pioglitazona en esta combinación, comprende una sal HCL de pioglitazona. Todavía en otra variante, la pioglitazona en esta combinación, se administra a una dosis diaria de entre 7,5 y 60 mg. todavía en otra variante, la pioglitazona en esta combinación se administra a una dosis diaria de entre 15 y 45 mg.

10 Uno o varios de los compuestos antidiabéticos que se administraron en combinación con el Compuesto I, puede comprender opcionalmente, asimismo, metformina y pioglitazona. En una variante, la pioglitazona en esta combinación comprende una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra variante, la pioglitazona, en esta combinación, comprende una sal HCL de pioglitazona. Todavía en otra variante, la pioglitazona, en esta combinación, se administra en una dosis letal de entre 7,5 y 60 mg. Todavía en otra variante, la pioglitazona, en esta combinación, se administra a una dosis diaria de entre 15 y 45 mg. En otra variante de cada una de las variantes anteriores, la metformina en esta combinación comprende una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una variante particular, la metformina en esta combinación comprende una sal HCL de metformina. En otra variante particular, la metformina en esta combinación se administra a una dosis diaria de entre 125 y 2550 mg. Todavía en otra variante, la metformina en esta combinación, se administra a una dosis diaria de entre 250 y 2550 mg.

25 Con respecto a cada una de las formas de realización anteriores y de sus variantes, el Compuesto I puede administrarse como una base libre o como su sal farmacéuticamente aceptable. En las variantes particulares, el Compuesto I se administra como una sal clorhídrica, metanosulfónica, succínica, de benzoato, de toluensulfonato, de R-(-)mandelato o de bencenosulfonato del Compuesto I.

#### Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 representa la inhibición de DPP IV en el plasma, después de una administración oral única del Compuesto I en monos.

La figura 2 representa la inhibición de DPP IV en el plasma, después de una administración oral única del Compuesto I en el hombre.

35 La figura 3 representa la inhibición de DPP IV en el plasma, después de una administración oral única del Compuesto I en el hombre.

#### Definiciones

40 Si no se establece de otra forma, los términos siguientes que se utilizan en la descripción y reivindicaciones, presentarán los significados siguientes en el contexto de la presente solicitud:

45 "Enfermedad", incluye específicamente cualquier estado no saludable de un animal o de una parte del mismo, e incluye que dicho estado pueda constituir un nuevo caso patológico debido a una terapia médica o veterinaria que se aplique a ese animal, es decir, los "efectos secundarios" de dicha terapia.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil al preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otro modo, e incluye que es aceptable tanto para uso farmacéutico humano como para uso veterinario.

50 "Sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales que son farmacéuticamente aceptables tal como se ha definido anteriormente, y que presentan la actividad farmacológica deseada. Dichas sales comprenden de manera no limitativa sales ácidas de adición, formadas con ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como acético, trifluoroacético, propiónico, hexanoico, heptanoico, ciclopentanopropinoico, glicólico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, cinnámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etanodisulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-clorobencenosulfónico, 2-naftalensulfónico, *p*-toluensulfónico, camforsulfónico, 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 4,4'-metileno-bis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), 3-fenilpropiónico, trimetilacético, butilacético terciario, laurilsulfúrico, glucónico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, mucónico y similares.

65 Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden de manera no limitativa las básicas de adición, que pueden formarse cuando los protones ácidos que se encuentran presentes, pueden reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables comprenden de manera no limitativa hidróxido sódico, carbonato

sódico, hidróxido potásico, hidróxido aluminico e hidróxido cálcico. Las bases orgánicas aceptables comprenden de manera no limitativa etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglutamina y similares.

5 "Sujeto" y "paciente" incluyen humanos, mamíferos no humanos (*es decir*, perros, gatos, conejos, ganado vacuno u ovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos y similares) y no mamíferos (*por ejemplo*, aves y similares).

"Cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para la enfermedad.

10 "Tratamiento" o "tratar" hace referencia a cualquier administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, e incluye:

(1) prevenir que tenga lugar la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a ella, pero que todavía no ha experimentado o presentando síntomas patológicos, o ha mostrado la sintomatología de la enfermedad,

15 (2) inhibir la enfermedad en un animal que experimenta o muestra la enfermedad o la sintomatología de la enfermedad (es decir, deteniendo el desarrollo posterior de la enfermedad y/o de la sintomatología), o

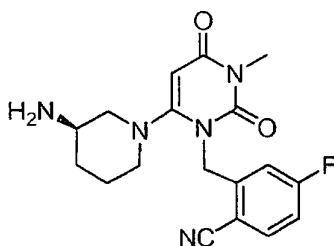
20 (3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la enfermedad o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, invirtiendo la enfermedad y/o la sintomatología).

### Descripción detallada de la invención

25 1. 2-[6-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIHI-DRO-2H-PIRIMIDIN-1-ILMETIL]-4-FLUORO-BENZONITRIL Y SUS COMPOSICIONES

La presente invención se refiere generalmente a la administración de 2-[6-(3-Amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (al que en la presente memoria se hace referencia como ("Compuesto I"), cuya estructura se proporciona a continuación:

30



35 El ejemplo 1 describe un procedimiento para la síntesis del Compuesto I. Debe considerarse que otros procedimientos para sintetizar el Compuesto I pueden utilizarse tal como sería apreciado por los expertos en la materia. Tal como se describe a continuación, el Compuesto I presenta efectos inhibitorios de larga duración sobre DPP-IV.

40 El Compuesto I puede administrarse en su forma de base libre, y también puede administrarse en forma de sales e hidratos que se convierten *in vivo* en la forma de base libre del Compuesto I. Por ejemplo, pertenece al alcance de la presente invención, administrar el Compuesto I como una sal farmacéuticamente aceptable derivada de varios ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según los procedimientos bien conocidos en la técnica. Tal como se utiliza en la presente memoria, el Compuesto I pretende comprender sus sales e hidratos, si no se especifica de otra forma.

45 Una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I da lugar preferentemente a unas propiedades farmacocinéticas mejores cuando se compara con el Compuesto I en forma de base libre. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden también conferir al Compuesto I las propiedades farmacocinéticas deseables que éste no presentaba previamente, pudiendo, incluso, afectar positivamente a la farmacodinámica del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el organismo.

50 Los ejemplos particulares de sales, hidratos y promedicamentos del Compuesto I comprenden de manera no limitativa formas salinas formadas por ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, hidroháluros tales como clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfatos, nitratos, fosfatos, etc; alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Otras sales ácidas de adición comprenden de manera no

55

limitativa adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrofenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (del ácido mónico), galacturonato, glucoheptatoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isotionato, iso-butilato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, oectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato.

En las variantes particulares, el Compuesto I se administra como un HCL, metanosulfonato, succinato, benzoato, toluensulfonato, R-(-)-mandelato o la sal bencenosulfonato del Compuesto I. El ejemplo 1 describe la preparación de la forma de sal succinato del Compuesto I.

## 2. ADMINISTRACIÓN Y UTILIZACIÓN DEL COMPUESTO I

La presente invención se refiere a la utilización del Compuesto I como un medicamento una vez por semana a una dosis de entre 50 mg/semana y 250 mg/semana, opcionalmente entre 50 mg y 200 mg del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg y 150 mg del Compuesto I, y opcionalmente entre 50 mg y 100 mg del Compuesto I (en cada caso, basándose en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I). Las cantidades específicas de dosificación que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a 50 mg, 75 mg, y 100 mg del Compuesto I por semana, en un régimen de una vez a la semana. Debe tenerse en cuenta que, si no se especifica lo contrario, el Compuesto I puede administrarse en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las cantidades de dosificación y los intervalos en la presente memoria se basan siempre en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I.

El Compuesto I puede administrarse por cualquier vía de administración. En las formas de realización particulares, sin embargo, el procedimiento de la presente invención se lleva a cabo mediante la administración oral del Compuesto I. Este tipo de administración es ventajoso porque es fácil y puede autopracarse por el paciente.

El Compuesto I puede administrarse a cualquier paciente que quiera beneficiarse del curso de un tratamiento dirigido a la reducción de la actividad DPP-IV *in vivo*. La Figura 1 muestra (como referencia), y el ejemplo 3 describe el efecto observado de que la administración del Compuesto I posee, en el plasma del mono, actividad DPP-IV, después de una administración oral única. Como puede apreciarse en los datos representados en la Figura 1, la administración del Compuesto I una vez al día, a los niveles de dosificación que se especifican en la presente memoria, puede utilizarse de modo efectivo con respecto a estados patológicos en los que se desee reducir la actividad plasmática DPP-IV. A partir de los datos que se presentan, se cree que, cuando, por lo menos, 2,5 mg del Compuesto I, se administran a un paciente, la actividad plasmática DPP-IV del paciente puede reducirse en más del 60 %, con respecto al valor basal, durante un período de por lo menos 6 horas, 12 horas, 18 horas, e incluso 24 horas después de la administración.

Además, tal como se describe a continuación con mayor detalle, las Figuras 2 y 3 muestran el efecto que se ha observado que la administración del Compuesto I tiene sobre la actividad DPP-IV plasmática humana después de una administración oral única. Como puede apreciarse en los datos representados en la Figura 2, mediante la administración del Compuesto I a los niveles de dosificación que se especifican en la presente memoria, el Compuesto I puede utilizarse de modo efectivo respecto a estados patológicos en los que se desee reducir la actividad DPP-IV plasmática. A partir de los datos presentados, se cree que, cuando, por lo menos, 12,5 mg del Compuesto I, se administran a un paciente, la actividad plasmática DPP-IV del paciente puede reducirse en más del 10 %, con respecto al valor basal, durante un período de por lo menos 168 horas después de la administración; cuando, por lo menos, 50 mg del Compuesto I, se administran a un paciente, la actividad plasmática DPP-IV del paciente puede reducirse en más del 35 %, con respecto al valor basal, durante un período de por lo menos 168 horas después de la administración; y cuando, por lo menos, 200 o 400 mg del Compuesto I, se administran a un paciente, la actividad plasmática DPP-IV del paciente puede reducirse en más del 70%, con respecto al valor basal, durante un período de por lo menos 168 horas después de la administración. Los ejemplos de aplicaciones particulares para administrar el Compuesto I incluyen pero no se limitan a: prevención, retardo en la progresión, y/o tratamiento de las afecciones mediadas por DPP-IV, en particular, la diabetes, y más particularmente, la diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa plasmática en ayunas alterada (IFG), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito y obesidad y complicaciones asociadas con la diabetes, incluyendo la neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral, o el síndrome de acortamiento intestinal y enfermedad renal. Las condiciones mediadas por DPP-IV incluyen además hiperlipidemia tales como hipertrigliciridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia e hiperlipidemia posprandial, arterioesclerosis, hipertensión, infarto miocárdico, angina de pecho, infarto cerebral, apoplejía cerebral y síndrome metabólico.

Se cree que la administración del Compuesto I a los pacientes diabéticos de tipo 1 o 2, siguiendo un tratamiento mínimo de por lo menos 30 días, mejorará una o varias mediciones de los parámetros cardiovasculares. Los ejemplos de mediciones cardíacas de parámetros cardíacos que pueden mejorar comprenden de manera no

limitativa una disminución de la presión sanguínea sistólica media, a un aumento en el colesterol HDL, a una mejora en la relación LDL/HDL y a una reducción en los triglicéridos.

Se cree asimismo que la administración del Compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos, a los pacientes con diabetes de tipo 1 o 2, después de un tratamiento mínimo de por lo menos 30 días, mejorará una o varias mediciones de los parámetros cardiovasculares. Los ejemplos de mediciones cardíacas de parámetros cardíacos que pueden mejorar comprenden de manera no limitativa una disminución de la presión sanguínea sistólica media, a un aumento en el colesterol HDL, a una mejora en la relación LDL/HDL y a una reducción en los triglicéridos.

Se cree asimismo que la administración del Compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos o de incretina a pacientes con alteraciones inflamatorias gastrointestinales (que incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral y síndrome del acortamiento intestinal), después de un tratamiento mínimo de por lo menos 30 días, experimentará una mejoría del recubrimiento mucoso del tracto gastrointestinal. La mejoría en el recubrimiento mucoso del tracto gastrointestinal puede demostrarse por, pero no se limita a, un aumento en el área superficial intestinal, una reducción en la inflamación y/o un aumento en la absorción de nutrientes.

En una variante, el Compuesto I se administra a un paciente con la diabetes de tipo 2. Los pacientes que recibieron el Compuesto I pueden también un mal funcionamiento en la secreción insulínica a partir de los islotes pancreáticos que han desarrollado una resistencia a la insulina en los tejidos/órganos periféricos sensibles a la insulina.

Ventajosamente, la administración del Compuesto I una vez a la semana, a los niveles de dosis que se especifican en la presente memoria, puede utilizarse también para tratar pacientes que son prodiabéticos. Se cree que la administración del Compuesto I a un paciente que es prediabético, sirve para retrasar el desarrollo de la diabetes de tipo 2 en el paciente. El aumento sostenido de la glucosa sanguínea desensibiliza la función de los islotes pancreáticos e impide la secreción de insulina. Mejorando los niveles del AMP cíclico y la dinámica del calcio en las células beta, las células activan los genes que reparan los componentes celulares dañados, haciéndolos menos vulnerables a la toxicidad de la glucosa.

Se espera que la administración del Compuesto I, una vez a la semana, a los niveles de dosificación que se especifican en la presente memoria, tenga distintos efectos biológicos beneficiosos *in vivo*. Por ejemplo, la administración del Compuesto I, una vez a la semana, a los niveles de dosificación que se especifican en la presente memoria, reduce los niveles sanguíneos de glucosa del paciente, cuando se comparan con el control placebo. Tal disminución en los niveles de glucosa sanguínea posprandial ayuda a los pacientes diabéticos a mantener los niveles de glucosa más bajos.

Se espera también que la administración del Compuesto I una vez a la semana, a los niveles de dosificación que se especifican en la presente memoria tenga el efecto de aumentar el nivel de insulina del paciente o la sensibilidad a ésta. La insulina facilita la entrada de glucosa en el músculo, en el tejido adiposo y en otros varios tejidos. El mecanismo por el cual las células pueden tomar glucosa es mediante difusión facilitada mediante la estimulación del receptor de insulina. El péptido C y la insulina son cadenas proteicas creadas por la activación y división de la proinsulina (un precursor inactivo para la insulina). El péptido C y la insulina son creados y almacenados en las células beta del páncreas. Cuando la insulina es liberada en el torrente sanguíneo, se liberan también cantidades iguales de péptido C. Esto hace que el péptido C sea útil como un marcador de la producción de insulina. Se espera que la administración del Compuesto I según la presente invención, aumente el nivel del péptido C del paciente. También se espera que la administración del Compuesto I una vez a la semana, a los niveles de dosis que se especifican en la presente memoria, tenga también el efecto de disminuir el nivel de la hemoglobina A1c del paciente en una cantidad superior al 0,2%, cuando se compara con el control placebo, después de un tratamiento prolongado con el Compuesto I. Se sabe que los valores de Hb-A1c son directamente proporcionales a la concentración de glucosa en sangre, durante la duración de la vida de los hematíes. La Hb-A1c, pues, resulta indicativa de los niveles de glucosa de la sangre de los pacientes durante los últimos 90 días anteriores, sesgados con relación a los 30 días más recientes.

### 3. TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE INCLUYE EL COMPUESTO I

La presente invención se refiere también a la utilización del Compuesto I cuando se combina con uno o varios otros compuestos antidiabéticos y/o incretínicos. Los ejemplos de dichos otros compuestos antidiabéticos incluyen, pero no se limitan a moduladores de la vía señalética insulínica, como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (PTPasa) inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen en una producción desregulada de glucosa hepática, como los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glicógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor del glucagon e inhidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK); potenciadores de la sensibilidad insulínica, (sensibilizadores de insulina), potenciadores de la secreción de insulina (secretagogos); inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico; activadores de la glucoquinasa, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GLP-2, moduladores UCP, moduladores



RXR, inhibidores GSK-3, moduladores PPAR, metformina, insulina, y antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos. El Compuesto I puede administrarse con, por lo menos, dicho otro compuesto antidiabético, bien simultáneamente como una dosis única, a la vez como dosis separadas, o secuencialmente (es decir, se administra una antes o después de que se administre la otra).

5 Los ejemplos de inhibidores de la PTPasa que pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I, comprenden de manera no limitativa los dados a conocer en las patentes US nº 6.057.316, nº 6.001.867, y en las publicaciones PCT nº WO99/58518, WO 99/58522, WO99/46268, WO99/46267, WO99/46244, WO99/46237, WO99/46236 y WO99/15529.

10 Los ejemplos de inhibidores GFAT que pueden utilizarse en combinación el Compuesto I incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en Mol. Cell. Endocrinol. 1977, 135 (1), 67-77.

15 Los ejemplos de inhibidores de la G6Pasa que pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I, incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en las publicaciones PCT nº WO00/14090, WO 99/40062 y WO98/40385, publicación de patente europea nº EP 682024, y Diabetes 1988, 47, 1630-1636.

20 Los ejemplos de inhibidores F-1,6B-Pasa que pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en las publicaciones PCT nº WO00/14095, WO 99/47549, WO98/39344, WO 98/39343 y WO/39342.

25 Los ejemplos de inhibidores GP que pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en las patentes US nº 5.998.463, publicaciones PCT nº WO99/26659, WO97/31901, WO 96/39384, y WO9639385, y en las publicaciones de patente europea nº EP978279 y EP846464.

30 Los ejemplos de antagonistas del receptor del glucagon que pueden utilizarse en combinación el Compuesto I incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en las patentes US nº 5.880.139, y 5.776.954, y en las publicaciones PCT nº WO99/01423, WO 98/22109, WO98/22108, WO98/21957, WO97/16442, WO98/04528, y los que se describen en Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2,915-918, J.Med.Chem 1998,41, 5150-5157, y J. Biol. Chem. 1999, 274, 8694-8697.

Los ejemplos de inhibidores PEPCK que pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I comprenden de manera no limitativa los que se dan a conocer en la patente US nº 6.030.837 y Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99.

35 Los ejemplos de inhibidores PDHK que pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I comprenden de manera no limitativa los que se dan a conocer en J.Med.Chem. 42 (1999), 2741-2746.

40 Los ejemplos de potenciadores de la sensibilidad a la insulina que pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I, incluyen, pero no se limitan a los inhibidores GSK-3, agonistas del receptor retinoide X(RXR), agonistas Beta-3 AR, moduladores UCP, tiazolindionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas gamma PPAR de tipo no-glitazona, agonistas duales gamma PPAR/alfa PPAR, compuestos antidiabéticos que contienen vanadio y biguanidas tales como metformina.

45 Los ejemplos de inhibidores GSK-3 que incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en las publicaciones PCT nº WO00/21927 y WO97/41854.

50 Los ejemplos de moduladores RXR incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en las patentes US nº 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429, y 5.506.102 y las publicaciones PCT nº WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380 WO94/23068, y WO93/23431.

Los ejemplos de agonistas Beta AR incluyen, pero no se limitan a CL-316.243 (Laboratorios Lederle) y los que se dan a conocer en la patente US nº 5.705.515 y en las publicaciones PCT nº WO99/29672, WO 98/32753, WO98/32753, WO98/20005, WO98/09625, WO97/46556, WO97/37646.

55 Los ejemplos de moduladores UCP incluyen agonistas de UCP-1, UCP-2, y UCP-3. Ejemplos de moduladores UCP incluyen, pero no se limitan a los que se han dado a conocer en Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res.Comm. Vol 235 (1) páginas 79-82 (1997).

60 Los ejemplos de tiazolidindionas (glitazonas) antidiabéticas que modulan PPAR incluyen, pero no se limitan a (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-([4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil) -1-oxo-propil)-fenil]-metil)-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-([4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-([4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-([4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]]benzil)-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis(4-[2,4-dioxo-5-tiazolidinil-metil]fenil)metano (YM268), 5-(4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil)-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108), 5-([4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)-2-propinil]-5-fenilsulfonil

tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazone), 5-([4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil)-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona, comercializada con la marca ACTOS™, 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011), y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).

Los ejemplos de agonistas PPAR gamma de tipo no-glitazona incluyen, pero no se limitan a análogos N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, tales como GI-262570, reglixano (JTT501) y FK-614 y mrtaglidasen (MBX-102).

Los ejemplos de agonistas duales PPAR gamma/PPAR alfa incluyen, pero no se limitan a omega-[(oxoquinazolinilalkoxi)fenil]alcanoatos y sus análogos, incluyendo los que se describen en la Publicación PCT nº WO 99/08501 y en Diabetes 2000, 49 (5),759-767: tesaglitazar, muraglitazar y naveglitazar.

Los ejemplos de compuestos antidiabéticos que contienen vanadio incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en la patente US nº 5.866.563.

La metformina (dimetildiguana) y su sal clorhidrato se comercializa con el nombre de GLUCOPHAGE™.

Los ejemplos de potenciadores de la secreción de insulina incluyen pero no se limitan a antagonistas del receptor del glucagon, (tal como se ha descrito anteriormente), derivados de sulfonil urea, hormonas incretínicas o sus imitadoras, especialmente el péptido-1 de tipo glucagon (GLP-1) o agonistas de GLP-1, antagonistas del receptor imidazolinico de las células beta, y los secretagogos insulínicos de corta duración como los derivados antidiabéticos del ácido fenilacético, derivados antidiabéticos de la D-fenilalanina, y la mitiglinida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de derivados de sulfonil urea incluyen, pero no se limitan a glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida. La tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepid y glimepirida, pueden administrarse en la forma que está comercializada con las marcas de RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.

Los ejemplos de agonistas de GLP-1 comprenden de manera no limitativa los que se han dado a conocer en las patentes US nº 5.120.712, 5.118.666 y 5.512.549 y en las publicaciones PCT nº WO 91/11457. En particular, los agonistas de GLP-1 incluyen aquellos compuestos como GLP-1 (7-37), en cual compuesto la funcionalidad de la amida carboxi-terminal de Arg<sup>36</sup> se desplaza con Gly en la posición 37 de la molécula GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> y sus variantes y análogos incluyendo GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37),D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), acetil LYS<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37),THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1.

Un ejemplo particular de un agonista de GLP-1 es la Exenatida, una amida peptídica de 39 aminoácidos, que se comercializa con el nombre de BYETTA™. La Exenatida posee la fórmula empírica C<sub>184</sub> H<sub>282</sub> N<sub>50</sub> O<sub>60</sub> S y un peso molecular de 4186,6 Daltons. La secuencia aminoácida para la Exenatida es: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>

Los ejemplos de agonistas del péptido-2 de tipo glucagon (GLP-2) o de GLP-2 incluyen, pero no se limitan a los que se dieron a conocer en la patente US nº 7.056.886 y en las publicaciones PCT nº WO00/53208, WO01/49314 y WO03/099854. Un ejemplo particular de un agonista GLP-2 es TEDUGLUTIDE™, una amida peptídica de 39 aminoácidos (NPS Pharmaceuticals, Inc).

Los ejemplos de antagonistas del receptor imidazolinico de las células beta incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en la publicación PCT nº WO00/78726 y en J. Pharmacol Exp Ther. 1996, 278, 82-89.

Un ejemplo de un derivado antidiabético del ácido fenilacético es la repaglinida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de derivados antidiabéticos de D-fenilalanina incluyen, pero no se limitan a Nateglinida (N-[(trans4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilalanina, documento EP 196222 y documento EP 526171) y repaglinida (ácido(S)-2-etoxi-4-(2-[[3-metil-1-1[2-(1-piperidinil)fenil]butil-amino]-2-oxoetil]benzoico, documentos EP 0 147 850 A2 y EP 0207 331 A1). La Nateglinida puede incluir formas cristalinas particulares (polimorfos), que se dan a conocer en la patente US nº 5.488.510 y en la publicación de patente europea nº EP 0526171B1. La Repaglinida y la Nateglinida pueden administrarse en la forma en la que están comercializadas con las marcas NOVONORM™ y STARLIX™, respectivamente.

Los ejemplos de inhibidores de la alfa-Glucosidasa incluyen, pero no se limitan a acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (voglibosa) y el derivado miglitol de la 1-deoxinojirimicina. La acarbosa es la 4", 6"-dideoxi-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroximetil-2-ciclo-hexenilamino]maltotriosa. La estructura de la acarbosa puede también describirse como 0-4,6-dideoxi-4'-[(1S, 4R,5S,6S]-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]-amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-0-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranososa. (Patente US nº 4.062.950 y publicación de patente europea nº EP 0226 121). La acarbosa y el miglitol pueden administrarse en la forma en las que están comercializados con las marcas GLUCOBAY™ y DIASTABOL 50™, respectivamente.

Los ejemplos de inhibidores distintos a GLP-1 del vaciado gástrico, incluyen, pero no se limitan a los que se dan a conocer en J.Clin.Endocrinol.Metab.2000, 85(3), 1043-1048 y en Diabetes Care 1998,21; 897-893, especialmente Amylin y sus análogos, tales como pramlintida. Amylin se describe en Diabetologia 39, 1966,492-499.

Los ejemplos de antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos incluyen, pero no se limitan a midaglizol, que se describe en Diabetes 36, 1987,216-220. La insulina que puede utilizarse en combinación con el Compuesto I incluye, pero no se limita a preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de las ovejas y de los cerdos; a preparaciones de insulina humana sintetizadas genéticamente utilizando *Escherichia coli* o las levaduras; insulina con zinc; insulina con zinc protamina; fragmento o derivado de la insulina (por ejemplo, INS-1) y una preparación oral de insulina.

En una forma de realización particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con el Compuesto I, se selecciona de entre el grupo constituido por nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, tesaglitazar, pioglitazona, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, clorpropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de la preparación y formulación de inhibidores de la PTPasa, inhibidores de GSK-3, compuestos miméticos de moléculas que no son pequeñas, inhibidores GFAT, inhibidores G6Pasa, antagonistas del receptor del glucagon, inhibidores PEPCK, inhibidores F-1,6-BPasa, inhibidores GP, moduladores RXR, agonistas Beta-3 AR, inhibidores PDHK, inhibidores del vaciado gástrico, y moduladores UCP se dan a conocer en las patentes, solicitudes y referencias que se proporcionan en la presente memoria.

En el caso de la combinación terapéutica con el Compuesto I, el otro compuesto antidiabético puede administrarse (por ejemplo, vía y forma de dosificación) de una manera que se conoce *per se* para cada compuesto. El Compuesto I y el otro compuesto antidiabético pueden administrarse secuencialmente, (es decir, en tiempos separados) bien uno después del otro, separadamente, en dos formas de dosificación separadas, o de una forma combinada, de dosificación única. En una forma de realización particular, el otro compuesto antidiabético se administra con el Compuesto I como una forma única, combinada, de dosificación. La dosis del compuesto antidiabético puede seleccionarse a partir de entre el intervalo cuya utilización clínica es conocida para dicho compuesto. Cualquiera de los compuestos terapéuticos de las complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipémicos, compuestos antiobesidad o compuestos antihipertensivos, pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I, de la misma forma que los compuestos antidiabéticos anteriormente mencionados. Ejemplos de compuestos terapéuticos de las complicaciones diabéticas incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la aldosa reductasa tales como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neurotróficos y sus compuestos de aumento, tales como NGF, NT-3, BDNF y promotores de la producción - secreción de las neurotrofinas que se describen en WOO1/14362 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores de la neuragénesis, tales como Y-128; inhibidores de PKC tales como mesilato de ruboxistaurina; inhibidores de AGE, tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-7II, EXO-226, piridorina y piridoxamina; eliminadores del oxígeno reactivo tales como ácido tióctico; vasodilatadores cerebrales tales como tiaprida y mexiletina; agonistas del receptor de la somatostatina tales como BIM23190; e inhibidores de la quinasa-1 (ASK1), reguladora de la señal apoptótica. Ejemplos de compuestos antihiperlipémicos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de la sintasa escualeno tales como los compuestos que se describen en el documento WO97/10224 (por ejemplo, N-([(3R, 5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(ácido 2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepina-3-il]acetil]piperidina-4-acético); compuestos de fibrato, tales como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato; inhibidores ACAT tales como avasimiba y eflucimiba; resinas de intercambio aniónico tales como colestiramina; probucol; medicamentos ácido nicotínicos tales como nicomol y niceritrol; icosapentato etílico; y esteroides vegetales tales como esteroles de soja y  $\gamma$ -orizanól. Ejemplos de compuestos antiobesidad incluyen, pero no se limitan a dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor MCH tales como SB-568849 y SNAP-7941; antagonistas del neuropéptido Y tales como CP-422935; antagonistas del receptor canabinoide tales como SR-141716 y SR-147778; antagonista de la ghrelina; inhibidores de la  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, tales como BVT-3498; inhibidores de la lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962; agonistas de Beta-3 AR tales como AJ-9677; anorexígenos peptídicos tales como leptina y CNTF (Factor Neurotrófico Ciliar); agonistas de la colecistoquinina tales como linitrip y FPL-15849; y un elemento disuasorio del suministro tal como P-57. Ejemplos de los compuestos antihipertensores incluyen los inhibidores de la enzima de conversión angiotensina tales como captopril, enalapril y delapril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan,

5 telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, tasosartan y ácido 1([2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico; bloqueadores de los canales de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonipidina; abridores de canales de potasio, tales como levcromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121; clonidina; deacetilasas tales como reservatrol, agonistas de las sirtuininas, polifenoles; agonista de MCR4; inhibidores del transporte de glucosa dependiente de sodio (SGLT2).

10 La estructura de los agentes activos que se identifican en la presente memoria mediante nº de código, nombres genéricos o comerciales, puede obtenerse de la edición actual del compendio estándar del "The Merck Index" o a partir de las bases de datos, por ejemplo, de patentes internacionales (por ejemplo, IMS World Publications). Su correspondiente contenido se incorpora en la presente memoria como referencia. Un experto en la materia puede permitirse identificar completamente los agentes activos y, basándose en estas referencias, permitirse, del mismo modo, redactar y ensayar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos estándar de prueba, tanto *in vitro* como *in vivo*.

#### 15 4. COMPOSICIONES QUE COMPRENEN EL COMPUESTO I

El Compuesto I puede incluirse en una composición farmacéutica adaptado para distintas vías de administración. Por ejemplo, el Compuesto puede incluirse en una composición farmacéutica adaptada para administrarse por una vía seleccionada de entre el grupo constituido por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, inhaladora, vaginal, intraocular, de suministro local (por ejemplo, mediante catéter o endoprótesis vascular), subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intraperitoneal e intratecal. Como tal, el Compuesto puede formularse en diversas composiciones farmacéuticamente aceptables que incluyen formas inyectables, (por ejemplo, subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraperitoneales), infusiones de goteo, formas de aplicación externa (por ejemplo, preparaciones de pulverización nasal, preparaciones transdérmicas, pomadas, etc) y supositorios (por ejemplo, supositorios rectales y vaginales). Estas distintas composiciones farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante técnicas conocidas que se utilizan convencionalmente en la industria farmacéutica, con un transformador farmacéuticamente aceptable que se usa convencionalmente en dicha industria farmacéutica.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, una composición que incluye al Compuesto I, está previsto que comprenda la forma de base libre del Compuesto I, y sus sales e hidratos, así como otros materiales que pueden incluirse en dicha composición para la finalidad deseada, incluyendo otros principios activos, si no se especifica lo contrario. Las formas salinas particulares del Compuesto I que pueden utilizarse, incluyen, pero no se limitan a una sal clorhídrica, metanosulfónica, succínica, de benzoato, de toluensulfonato, de R-(-)mandelato o de bencenosulfonato del Compuesto I. Tal como se ha mencionado anteriormente, el Compuesto I puede utilizarse ventajosamente cuando se administra a un paciente en una dosis diaria de entre 50 mg/semana y 250 mg/semana del Compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 50 mg y 200 mg del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg y 150 mg del Compuesto I, y opcionalmente entre 50 mg y 100 mg del Compuesto I (basándose en cada caso en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I. Las cantidades específicas de dosificación que pueden utilizarse, incluyen, pero no se limitan a 50 mg, 75 mg y 100 mg del Compuesto I por semana.

45 Como también se ha puesto anteriormente de manifiesto, el Compuesto I puede utilizarse ventajosamente cuando se administra de forma oral. De acuerdo con esto, la composición de la presente invención puede adaptarse opcionalmente para la administración oral. En una variante, dicha composición farmacéutica es una formulación sólida adaptada para la administración oral. A este respecto, la composición, por ejemplo, puede estar en forma de cápsula o de comprimido. El ejemplo 2 proporciona ejemplos de formulaciones sólidas que comprenden el Compuesto I adaptado para la administración oral. En otra variante, dicha composición farmacéutica es una formulación líquida adaptada para la administración oral.

50 Como asimismo se ha puesto anteriormente de manifiesto, el Compuesto I puede ventajosamente utilizarse cuando se administra parenteralmente. De acuerdo con esto, las composiciones de la presente invención pueden adaptarse opcionalmente para la administración parenteral. En una variante, dichas composiciones farmacéuticas, son formulaciones de soluciones adaptadas para la administración parenteral. En otra variante, dicha composición farmacéutica es una formulación de una suspensión que se adapta para la administración parenteral.

55 Como se ha mencionado anteriormente, el Compuesto I puede utilizarse ventajosamente en combinación con uno u otros varios compuestos antidiabéticos y/o incretina. De acuerdo con esto, las composiciones de la presente invención pueden incluir opcionalmente el Compuesto I combinado con uno u otros varios compuestos antidiabéticos y de incretina, en una forma combinada de dosis única.

60 Opcionalmente, dicha forma combinada de dosis única que incluye al Compuesto I en combinación con uno u otros varios compuestos antidiabéticos y/o de incretina, está adaptado para la administración oral y, opcionalmente, constituye una forma sólida de dosificación oral. Alternativamente, dicha forma combinada de dosificación única que incluye al Compuesto I en combinación con uno o otros varios compuestos antidiabéticos y/o de incretina, puede adaptarse para la administración parenteral y opcionalmente es una forma de dosis en solución.

65

5 En una variante, dicha forma combinada de dosis única que incluye al Compuesto I en combinación con uno u otros varios compuestos antidiabéticos, comprende entre 50 mg/semana y 250 mg/semana del Compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 50 mg y 200 mg del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg y 150 mg del Compuesto I, y opcionalmente entre 50 mg y 100 mg del Compuesto I (basándose en cada caso en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I). En las formas de realización específicas, dicha forma combinada de dosis única que incluye al Compuesto I en combinación con uno u otros varios compuestos antidiabéticos, incluye 50 mg, 75 mg, y 100 mg del Compuesto I.

10 Cualquier compuesto antidiabético, o conjunto de compuestos antidiabéticos puede combinarse con el Compuesto I para formar dicha forma combinada de dosis única. En formas de realización particulares, dicha forma combinada de dosis única incluye al Compuesto I y a uno o varios elementos del grupo formado por moduladores de vías señálicas insulínicas, como inhibidores de la proteín tirosina fosfatasa (PTPasa), inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen en una producción desregulada de glucosa hepática, como los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glicógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor del glucagon, inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), potenciadores de la sensibilidad a la insulina (sensibilizadores a la insulina), potenciadores de la secreción insulínica (secretagogos insulínicos), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico, activadores de la glucoquinasa, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GLP-2, moduladores UCP, moduladores RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores PPAR, metformin, insulina, antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos. El Compuesto I puede administrarse, por lo menos, con dichos otros compuestos antidiabéticos, bien simultáneamente como una dosis única, al mismo tiempo como dosis separadas, o secuencialmente (es decir, administrándolo antes o después de que se administre el otro).

25 En una variante, dicha forma combinada de dosificación de dosis única, comprende el Compuesto I y una tiazolidindiona antidiabética. Ejemplos particulares de tiazolidindionas que pueden utilizarse en esta variante, incluyen, pero no se limitan a (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-([4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil)-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-([4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil)metil-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-([4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-([4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]benzil]-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis(4-[2,4-dioxo-5-tiazolidinil-metil]fenil)metano, (YM268), 5-(4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil)-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108), 5-([4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-([4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil)-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011), y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-met-hoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).

40 En una variante particular, la tiazolidindiona en dicha forma de dosificación combinada de dosis única, es 5-([4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona(pioglitazona) y su sal clorhídrica, que se comercializa con la marca ACTOS™.

45 En otra variante particular, la tiazolidindiona es 5-([4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona(rosiglitazona) y su sal maleato.

En otra variante, dicha forma combinada de dosificación única comprende el Compuesto I y un agonista PPAR gamma de tipo no-glitazona.

50 En otra variante, dicha forma combinada de dosificación única comprende el Compuesto I y una biguanida. Un ejemplo particular de una biguanida que puede utilizarse en esta variante es la Metformina (dimetildiguanida) y su sal clorhidrato que se comercializa con la marca GLUCOPHAGE™.

55 En otra variante, dicha forma combinada de dosis única comprende el Compuesto I y un derivado de la sulfonilurea. Ejemplos particulares de derivados de sulfonilurea que pueden utilizarse en esta variante, incluyen pero no se limitan a glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolcliamida, glimepirida y gliclazida. La tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepid y glimepirida, pueden administrarse en la forma en la que están comercializadas con las marcas de RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.

60 En otra variante, dicha forma combinada de dosis única comprende el Compuesto I y un derivado antidiabético de la D-fenilalanina. Ejemplos particulares de derivados antidiabéticos de la D-fenilalanina que pueden utilizarse en esta variante incluyen pero no se limitan a repaglinida y nateglinida, que pueden administrarse en la forma en la que están comercializados con los nombres de NOVONORM™ y STARLIX™, respectivamente.

En otra variante, dicha forma combinada de dosificación única comprende el Compuesto I y un inhibidor de la alfa-glucosidasa. Ejemplos particulares de inhibidores de la alfa-glucosidasa que pueden utilizarse en esta variante incluyen, pero no se limitan a acarbosa, miglitol y voglibosa, que pueden administrarse en la forma en la que están comercializados con el nombre de GLUCOBAY<sup>TM</sup>, DIASTABOL 50<sup>TM</sup> y BASEN<sup>TM</sup>, respectivamente.

En una forma de realización particular, el compuesto antidiabético que se administra en combinación con el Compuesto I, en dicha forma combinada de dosis única, se selecciona de entre el grupo constituido por nateglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, pioglitazona, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclidamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Con respecto a cada una de las formas de realización y variantes mencionadas anteriormente, y con relación a una forma combinada de dosificación única que incluye la combinación del Compuesto I y de uno o algunos más compuestos antidiabéticos, la composición farmacéutica puede adaptarse opcionalmente para administración oral y, a este respecto, puede opcionalmente constituir una formulación sólida tal como un comprimido o una cápsula o, alternativamente, puede ser una formulación líquida adaptada para la administración oral. La dosis del compuesto antidiabético puede seleccionarse a partir del intervalo conocido para ser utilizado clínicamente para dicho compuesto. Cualquiera de los compuestos terapéuticos de las complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipémicos, compuestos antiobesidad o compuestos antihipertensores, pueden utilizarse en combinación con el Compuesto I, de la misma forma que los compuestos antidiabéticos anteriormente mencionados. Ejemplos de compuestos terapéuticos de las complicaciones diabéticas incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la aldosa reductasa tales como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neurotróficos y sus compuestos de aumento, tales como NGF, NT3-3, BDNF y promotores de la producción-secreción de las neurotrofinas que se describen en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores de la neuragénesis, tales como Y-128; inhibidores de PKC tales como mesilato de ruboxistaurina; inhibidores de AGE, tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-7II, EXO-226, piridorina y piridoxamina; eliminadores del oxígeno reactivo tales como ácido tióctico; vasodilatadores cerebrales tales como tiaprida y mexiletina; agonistas del receptor de la somatostatina tales como BIM23190; e inhibidores de la quinasa-1 (ASK-1), reguladora de la señal apoptótica. Ejemplos de compuestos antihiperlipémicos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de la sintasa escualeno tales como los compuestos que se describen en el documento WO97/10224 (por ejemplo, N-((3R, 5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(ácido2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepina-3-il]acetil] piperidina-4-acético); compuestos de fibrato, tales como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato; inhibidores ACAT tales como avasimiba y eflucimiba; resinas de intercambio aniónico tales como colestiramina; probucol; medicamentos ácido nicotínicos tales como nicomol y niceritrol; icosapentato étilico; y esteroides vegetales tales como esteroles de soja y  $\gamma$ -orizanól. Ejemplos de compuestos antiobesidad incluyen, pero no se limitan a dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor MCH tales como SB-568849 y SNAP-7941; antagonistas del neuropéptido Y tales como CP-422935; antagonistas del receptor canabinoide tales como SR-141716 y SR-147778; antagonista de la ghrelina; inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, tales como BVT-3498; inhibidores de la lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962; agonistas de Beta-3 AR tales como AJ-9677; anorexígenos peptídicos tales como leptina y CNTF (Factor Neurotrófico Ciliar); agonistas de la colecistoquinina tales como lintitrip y FPL-15849; y un elemento disuasorio del suministro tal como P-57. Ejemplos de los compuestos antihipertensores incluyen los inhibidores de la enzima de conversión angiotensina tales como captopril, enalapril y delapril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, tasosartan y ácido 1([2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico; bloqueadores de los canales de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonipidina; abridores de canales de potasio, tales como levcromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121; y clonidina.

## 5. KITS Y ARTÍCULOS DE PREPARACIÓN QUE INCLUYEN EL COMPUESTO I.

La presente invención se refiere, asimismo, a kits que incluyen una composición farmacéutica según la presente invención que comprenden el Compuesto I (y opcionalmente uno u otros varios compuestos antidiabéticos), comprendiendo dichos kits además instrucciones que incluyen una o varias formas de información que se seleccionan de entre el grupo constituido por la indicación de una enfermedad para la cual la composición farmacéutica debe administrarse, información de almacenamiento para la composición farmacéutica, informaciones con respecto a la dosificación e instrucciones de cómo administrar la composición farmacéutica. El equipo puede incluir también materiales de envasado. El material de envasado puede incluir asimismo un recipiente que albergue la composición farmacéutica. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta indicando la enfermedad para la que se administra la composición farmacéutica, información para el almacenamiento, información sobre las dosis y/o instrucciones con respecto a la forma de administrar la composición. El kit puede también incluir componentes adicionales para el almacenamiento o la administración de la composición. El kit puede incluir también la composición en formas de dosificación únicas o múltiples.

En una forma de realización, la composición farmacéutica en el kit comprende unas dosis múltiples de una composición farmacéutica según la presente invención, en la que dicha composición farmacéutica constituye una forma de dosis única que comprende el Compuesto I en uno de los intervalos de dosificación que se especifican en la presente memoria.

5 En otra forma de realización, la composición farmacéutica en el kit comprende unas dosis múltiples de una composición farmacéutica según la presente invención, en la que dicha composición farmacéutica constituye una forma de dosificación única que comprende el Compuesto I y uno o varios de los otros compuestos antidiabéticos que se especifican en la presente memoria.

10 La presente invención se refiere también a artículos de preparación, que incluyen una composición farmacéutica según la presente invención, que incluye el Compuesto I (y opcionalmente uno o varios de otros compuestos antidiabéticos), en la que dichos artículos de preparación comprenden además materiales de envasado. En una variante, el material de envasado comprende un recipiente para alojar la composición. En otra variante, la invención proporciona un artículo para la preparación, en el que el recipiente comprende una etiqueta que indica a uno o varios de los elementos del grupo, la enfermedad para la que la composición va a administrarse, información del almacenamiento para la composición farmacéutica, informaciones con respecto a la dosificación y/o instrucciones de cómo administrar la composición.

15 En una forma de realización, la composición farmacéutica en el artículo de preparación comprende dosis múltiples de una composición farmacéutica según la presente invención, en la que dicha composición farmacéutica constituye una forma de dosis única que comprende el Compuesto I en uno de los intervalos de dosificación que se especifican en la presente memoria.

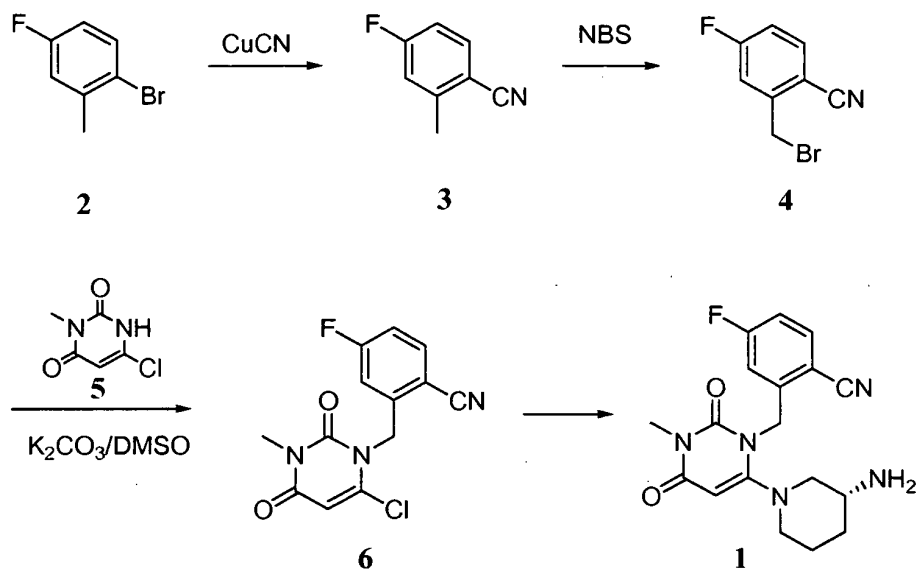
20 En otra forma de realización, la composición farmacéutica en el artículo de preparación comprende unas dosis múltiples de una composición farmacéutica según la presente invención, en la que dicha composición farmacéutica constituye una forma de dosis única que comprende el Compuesto I y uno o varios de los otros compuestos antidiabéticos que se especifican en la presente memoria.

25 Debe apreciarse que el material de envasado que se utiliza en los kits de preparación según la presente invención puede formar diversos recipientes divididos tales como un envase dividido o una envoltura de espuma dividida. El recipiente puede presentar cualquier forma convencional tal como se conoce en la técnica, que estará realizado a partir de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o de cartón, una jarra o recipiente de plástico o de cristal, una bolsa que puede volverse a cerrar (por ejemplo, para mantener o cargar de nuevo comprimidos para situarlos en un recipiente distinto), o un envase blíster con dosis individuales, para poder expulsarlas fuera del empaquetamiento según un esquema terapéutica de dosificación. El recipiente utilizado dependerá de la forma exacta de dosificación que esté implicada. Es factible que más de un recipiente pueda utilizarse conjuntamente en un envase único para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden situarse en una botella que esté a su vez contenida en una caja.

30 Un ejemplo particular de un kit según la presente invención, es el denominado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del embalaje y se utilizan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias de dosificación (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases blíster están formados generalmente por una lámina de material relativamente rígido (preferentemente material de plástico transparente rígido), cubierto por una hoja de metal. Durante el proceso de envasado, en el material rígido se forman cavidades. Estas cavidades muestran el tamaño y la forma de comprimidos o cápsulas individuales, de forma que éstos comprimidos o cápsulas puedan ser envasados, o pueden presentar el tamaño y la forma para que se puedan alojar múltiples comprimidos y/o cápsulas, con el fin de que puedan ser envasados. A continuación, los comprimidos o las cápsulas se sitúan en las cavidades de forma adecuada, precintándose la lámina de material relativamente rígido contra la hoja de metal plástico, en su cara opuesta a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas están precintados, en las cavidades, individual o colectivamente, tal como se desee, entre la hoja metálica y la lámina de material. La fuerza de la lámina es tal, preferentemente, que los comprimidos o las cápsulas pueden ser expulsados del envase blíster aplicando una presión manual sobre las cavidades, por lo que se forma una abertura en la hoja metálica en el lugar de la cavidad. El comprimido o cápsula puede entonces expulsarse mediante dicha abertura.

### Ejemplos

60 1. Preparación de 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluorobenzonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.



#### 4-Fluoro-2-metilbenzonitrilo (3)

Una mezcla de 2-bromo-5-fluorotolueno (**2**) (3,5 g, 18,5 mmol) y CuCN (2 g, 22 mmol) en DMF (100 ml), se sometió a reflujo durante 24 horas. La reacción se diluyó con agua y se obtuvo el extracto con hexano. Las sustancias orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, eliminándose entonces el disolvente para obtener el producto **3** (rendimiento del 60%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

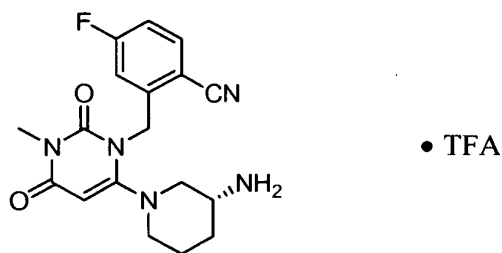
#### 2-Bromometil-4-fluorobenzonitrilo (4)

Una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (**3**) (2 g, 14,8 mmol), NBS (2,64 g, 15 mmol) y AIBN (100 mg) en CCl<sub>4</sub>, se sometieron a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se eliminó mediante filtración. La solución orgánica se concentró para obtener el producto en bruto como un aceite, que se utilizó en la próxima etapa sin una purificación posterior. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (dd, J= 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.6 (s, 2H).

#### 2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (6)

Una mezcla de 3-metil-6-clorouracil (**5**) (0,6 g, 3,8 mmol), 2-Bromometil-4-fluorobenzonitrilo (0,86g, 4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 g, 4 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y se obtuvo el extracto con EtOAc. Las sustancias orgánicas se secaron sobre Mg SO<sub>4</sub>, y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvieron 0,66 g del producto, con un rendimiento del 60%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (dd, J=7.2, 8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.034 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calc'd para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 293.68; encontrado 293.68.

#### 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo, sal TFA (1) (sal TFA del Compuesto I)



• TFA

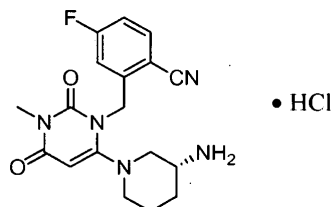
Se agitaron 2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (**5**) (300 mg, 1,0 mmol), (*R*)-3-amino-piperidin diclorhidrato (266 mg, 1,5 mmol) y bicarbonato sódico (500 mg, 5,4 mmol), en un tubo de ensayo precintado, en EtOH (3 ml), a 100°C durante 2 horas. El compuesto final se obtuvo como una sal TFA después de purificación mediante HPLC. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ. 7.77-7.84 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.17-5.34 (ABq, 2H, J= 35.2, 15.6 Hz), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.67-2.92 (m, 2H),



2.07-2.17 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.51-1.79 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calc'd para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 357.38; encontrado, 357.38.

**2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo, sal HCl**

5



La sal TFA del Compuesto I se suspendió en DCM, lavándose entonces con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se secó y se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se añadió HCl en dioxano (1,5 eq) a 0°C. La sal HCl se obtuvo después de eliminar el disolvente. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ. 7.77-7.84 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.21-5.32 (ABq, 2H, J = 32.0, 16.0 Hz), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.01-3.1 (m, 1H), 2.69-2.93 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calc'd para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 357.38; encontrado, 357.38.

10

**15 Procedimiento general para la preparación de las sales del Compuesto I**

El producto benzonitrilo puede aislarse como base libre si se desea, pero preferentemente, el producto puede convertirse además en una sal de adición del ácido correspondiente. Específicamente, el producto benzonitrilo (aproximadamente 10 mg), en una solución de MeOH (1 ml), se trató con varios ácidos (1,05 equivalentes). Se dejó que las soluciones permanecieran durante 3 días a cielo abierto. Si se formaba un precipitado, la mezcla se filtró y la sal se sometió a secado. Si no se formaba un sólido, la mezcla se concentró al vacío, aislándose el residuo. De esta forma, se prepararon las sales del Compuesto I a partir de los ácidos siguientes: benzoico, p-toluensulfónico, succínico, R-(-)-mandélico y bencenosulfónico.

20

Las etapas de aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios en el procedimiento anteriormente descrito, pueden evitarse opcionalmente si los productos intermedios a partir de la mezcla reactiva se obtienen como compuestos relativamente puros y los productos de desecho o impurezas de la mezcla reactiva no interfieren en las etapas reactivas subsiguientes. Cuando es factible, pueden eliminarse una o varias etapas de aislamiento, para proporcionar tiempos más cortos de procesamiento, pudiendo también proporcionar rendimientos reactivos totales más altos la eliminación de un procesamiento posterior.

30

**2. Formulaciones ejemplificativas y que comprenden la sal succinato de 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo**

Se proporcionan ejemplos de formulaciones de comprimidos que pueden utilizarse para administrar la sal succinato del de 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal Succinato del Compuesto I) según la presente invención. Debe considerarse que las formulaciones proporcionadas en la presente memoria pueden ser variadas tal como se conoce en la técnica.

Las formulaciones de comprimidos ejemplificativas son las siguientes:

**12,5 mg del Compuesto I (peso de la forma de base libre por comprimido)**

Formulación de comprimido de núcleo

45

(1)	2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal succinato)	17,0 mg
(2)	Monohidrato de lactosa, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	224,6 mg
(3)	Celulosa Microcristalina, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120,1 mg
(4)	Croscarmelosa Sódica, NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL)	32,0 mg
(5)	Dióxido de Silicio Coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL-M-5P)	3,2 mg
(6)	Estearato magnésico, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino)	3,2 mg
	TOTAL	400,0 mg
	(por comprimido)	

Revestimiento pelicular (12,0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 3 (COLORCON)

5 **25 mg del Compuesto 1 (peso de la forma de base libre por comprimido)**

Formulación de comprimido de núcleo

(1)	2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal succinato)	34,0 mg
(2)	Monohidrato de lactosa, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	207,6 mg
(3)	Celulosa Microcristalina, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120,1 mg
(4)	Croscarmelosa Sódica, NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL)	32,0 mg
(5)	Dióxido de Silicio Coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL-M-5P)	3,2 mg
(6)	Estearato magnésico, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino TOTAL	3,2 mg
	(por comprimido)	400,0 mg

10 Revestimiento pelicular (12,0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 3 (COLORCON)

**50 mg del Compuesto 1 (peso de la forma de base libre por comprimido)**

15 Formulación de comprimido de núcleo

(1)	2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal succinato)	68,0 mg
(2)	Monohidrato de lactosa, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	173,6 mg
(3)	Celulosa Microcristalina, NF, Ph, Eur Eur (AVICEL PH 102)	120,1 mg
(4)	Croscarmelosa Sódica, NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL)	32,0 mg
(5)	Dióxido de Silicio Coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL-M-5P)	3,2 mg
(6)	Estearato magnésico, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino TOTAL	3,2 mg
	(por comprimido)	400,0 mg

Revestimiento pelicular (12,0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, blanco - Parte 3 (COLORCON)

20 **6. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD DPP-IV PLASMÁTICA**

25 Una dosis única de 0,3 mg/kg del Compuesto I se administró por vía oral a monos. La figura 1 muestra, como referencia, el efecto que se observó, después de la administración de esta dosis del Compuesto I, en la actividad DPP-IV plasmática del mono. Como puede observarse, el Compuesto I redujo esta actividad DPP-IV plasmática en el mono en un porcentaje superior al 90 %, con respecto al valor basal a las 12 horas después de su administración. A partir de los datos que se presentan, se cree que cuando se administran a un paciente por lo menos 25 mg del Compuesto I, la actividad DPP-IV plasmática del paciente puede reducirse en un porcentaje superior al 60 % con

respecto al valor basal, durante un período de tiempo, por lo menos, de 6, 12, 18, e, incluso, 24 horas, después de la administración.

#### 7. EFECTO DE LA COADMINISTRACIÓN CON PIOGLITAZONA SOBRE LA GLUCOSA PLASMÁTICA.

5 El efecto de administrar el Compuesto I en combinación con la pioglitazona, se examinó midiendo los niveles plasmáticos de glucosa en ratones. Se dividieron ratones macho *dh/db* (BKS. Cg- *+Lep<sup>ob</sup>/+Lep<sup>ob</sup>*) (de 6 semanas de edad, CLEA Japón (Tokyo, Japón), en 4 grupos (n=7 en cada grupo), del grupo A al grupo D. El grupo A tenía acceso libre a alimento en polvo CE-2 (CLEA, Japón) durante 21 días. El grupo B tenía acceso libre a alimento en polvo (CLEA Japón) que contenía un 0,03 % (peso/peso) de sal succinato del Compuesto I durante 21 días. La dosis del Compuesto I en el grupo B se calculó para ser  $74,8 \pm 2,5$  (media  $\pm$  desviación estándar) mg/kg del peso corporal/día. El grupo C tenía acceso libre a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japón) que contenía 0,0075 % (peso/peso) de clorhidrato de pioglitazona, durante 21 días. La dosis de pioglitazona en el grupo C se calculó para ser  $17,7 \pm 0,6$  (media  $\pm$  desviación estándar) mg/kg del peso corporal/día. El grupo D tenía acceso libre a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japón) que contenía 0,03 % (peso/peso) de sal succinato del Compuesto I, combinada con 0,0075 (pes/peso) de clorhidrato de pioglitazona durante 21 días. Las dosis del Compuesto I y de pioglitazona en el grupo D se calcularon para ser  $63,1 \pm 1,9$  (media  $\pm$  desviación estándar) mg/kg de peso corporal y de  $15,8 \pm 0,5$  (media  $\pm$  desviación estándar) mg/kg de peso corporal, respectivamente. Durante los 21 días de administración del alimento en polvo, no se produjeron diferencias significativas en la cantidad administrada del alimento en los 4 grupos mencionados. Tras 21 días de administración del alimento, se tomaron muestras sanguíneas a partir de las venas orbitales de los ratones mediante pipetas capilares, estando los animales alimentados, midiéndose enzimáticamente los niveles de glucosa plasmática utilizando un Autoanalizador 7080 (Hitachi, Japón).

Los resultados se representan en la Tabla 1. Los valores en la Tabla significan promedios (n=7)  $\pm$  desviación estándar.

Tabla 1

Grupo	Glucosa en plasma (mg/dL)
Grupo A (control)	472,9 $\pm$ 74,6
Grupo B (Compuesto I)	410,3 $\pm$ 47,9
Grupo C (Pioglitazona)	394,4 $\pm$ 47,9
Grupo D (Compuesto I + Pioglitazona)	256,1 $\pm$ 62,5

30 Tal como se representa en la Tabla 1, la combinación del Compuesto I con la pioglitazona mostró unos efectos excelentes en la disminución de los niveles de glucosa plasmática.

#### 8. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD DPP-IV PLASMÁTICA

35 Se administró una dosis única del Compuesto I por vía oral a 6 humanos, a dosis de 12,5., 25, 50, 100, 200 y 400 mg, respectivamente (en total, 36 humanos). La Figura 2 representa el efecto que se observó después de la administración de estas dosis del Compuesto I sobre la actividad DPP-IV plasmática humana. Como puede apreciarse, el Compuesto I redujo la actividad DPP-IV en el plasma humano en un porcentaje superior al 10 %, con respecto al valor basal a las 168 horas después de la administración de las dosis. Así, como puede apreciarse a partir de los datos representados en la Figura 2, administrando el Compuesto I una vez a la semana, a los niveles de dosis que se especifican en la presente memoria, el Compuesto I puede utilizarse de forma efectiva con respecto a enfermedades en las que se desea reducir la actividad DPP-IV plasmática. A partir de los datos presentados, se cree que cuando se administran, por lo menos, 50 mg del Compuesto I a un paciente, la actividad DPP-IV plasmática de éste puede reducirse en un porcentaje superior al 35 % con respecto al valor basal durante un período de por lo menos, 168 horas después de la administración, y cuando se administran, por lo menos, 100 mg del Compuesto I a un paciente, la actividad DPP-IV plasmática de éste puede reducirse en un porcentaje superior al 60 % con respecto al valor basal durante un período de por lo menos, 168 horas después de la administración, y cuando se administran, por lo menos, 200 mg del Compuesto I a un paciente, la actividad DPP-IV plasmática de éste puede reducirse en un porcentaje superior al 70 % con respecto al valor basal durante un período de por lo menos, 168 horas después de la administración.

#### 9. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD DPP-IV PLASMÁTICA

55 Se administró una dosis única del Compuesto I por vía oral a 6 humanos, a dosis de 3,125 mg (a 9 humanos), 12,5 mg (a 8 humanos), 50 mg (a 7 humanos) y 100 mg (a 8 humanos), respectivamente. La Figura 3 representa el efecto que se observó después de la administración de estas dosis del Compuesto I sobre la actividad DPP-IV plasmática

- humana. Como puede observarse, el Compuesto I redujo la actividad DPP-IV en el plasma humano en un porcentaje superior al 20 %, con respecto al valor basal a las 168 horas después de la administración de las dosis. Así, como puede apreciarse a partir de los datos representados en la Figura 3, administrando el Compuesto I una vez a la semana, a los niveles de dosis que se especifican en la presente memoria, el Compuesto I puede utilizarse de forma efectiva con respecto a las enfermedades en las que se desea reducir la actividad DPP-IV plasmática. A partir de los datos presentados, se cree que cuando se administran, por lo menos, 50 mg del Compuesto I a un paciente, la actividad DPP-IV plasmática de éste puede reducirse en un porcentaje superior al 65 % con respecto al valor basal durante un período de por lo menos, 168 horas después de la administración.
- 5
- 10 Resulta evidente para los expertos en la materia que pueden introducirse diversas modificaciones y variaciones en los compuestos, composiciones, kits, y procedimientos de la presente invención, sin apartarse del alcance de la misma. De este modo, se intenta que la presente invención comprenda sus modificaciones y variaciones, considerando que están comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (Compuesto I) para su utilización como un medicamento cuando se administra a una dosis semanal de entre 50 mg y 250 mg, en el que la dosis semanal se administra una vez a la semana.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la dosis semanal del Compuesto I que se administra al paciente se encuentra entre 100 mg y 250 mg.
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la dosis semanal del Compuesto I que se administra al paciente es de 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg.
- 15 4. 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (Compuesto I) para su utilización en el tratamiento de la diabetes cuando se administra a una dosis semanal de entre 50 mg y 250 mg, en el que la dosis semanal se administra una vez a la semana.
- 20 5. 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (Compuesto I) para su utilización en el tratamiento del cáncer cuando se administra a una dosis semanal de entre 50 mg y 250 mg, en el que la dosis semanal se administra una vez a la semana.
- 25 6. 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (Compuesto I) para su utilización en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios cuando se administra a una dosis semanal de entre 50 mg y 250 mg, en el que la dosis semanal se administra una vez a la semana.
- 30 7. 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (Compuesto I) para su utilización en el tratamiento de la infección por el VIH cuando se administra a una dosis semanal de entre 50 mg y 250 mg, en el que la dosis semanal se administra una vez a la semana.
8. Utilización del 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (Compuesto I) en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección seleccionada de entre diabetes, cáncer, trastorno autoinmunitario o infección por el VIH, en la que el medicamento es formulado de manera que el Compuesto I se administra a una dosis semanal de entre 50 y 250 mg, en la que la dosis semanal se administra una vez a la semana.

FIGURA 1

Inhibición de la DPP IV después de una administración oral única del Compuesto I en monos

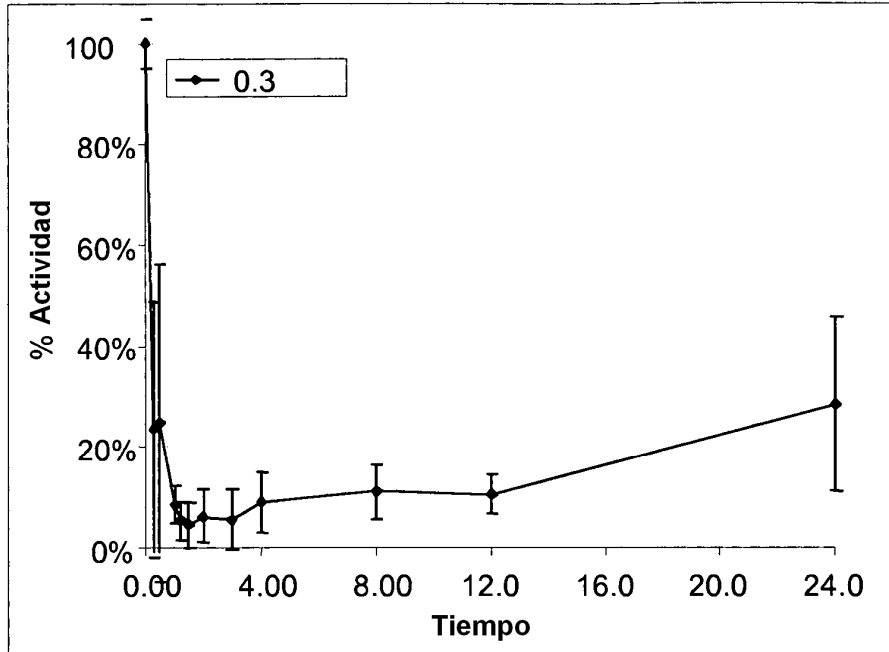


FIGURA 2

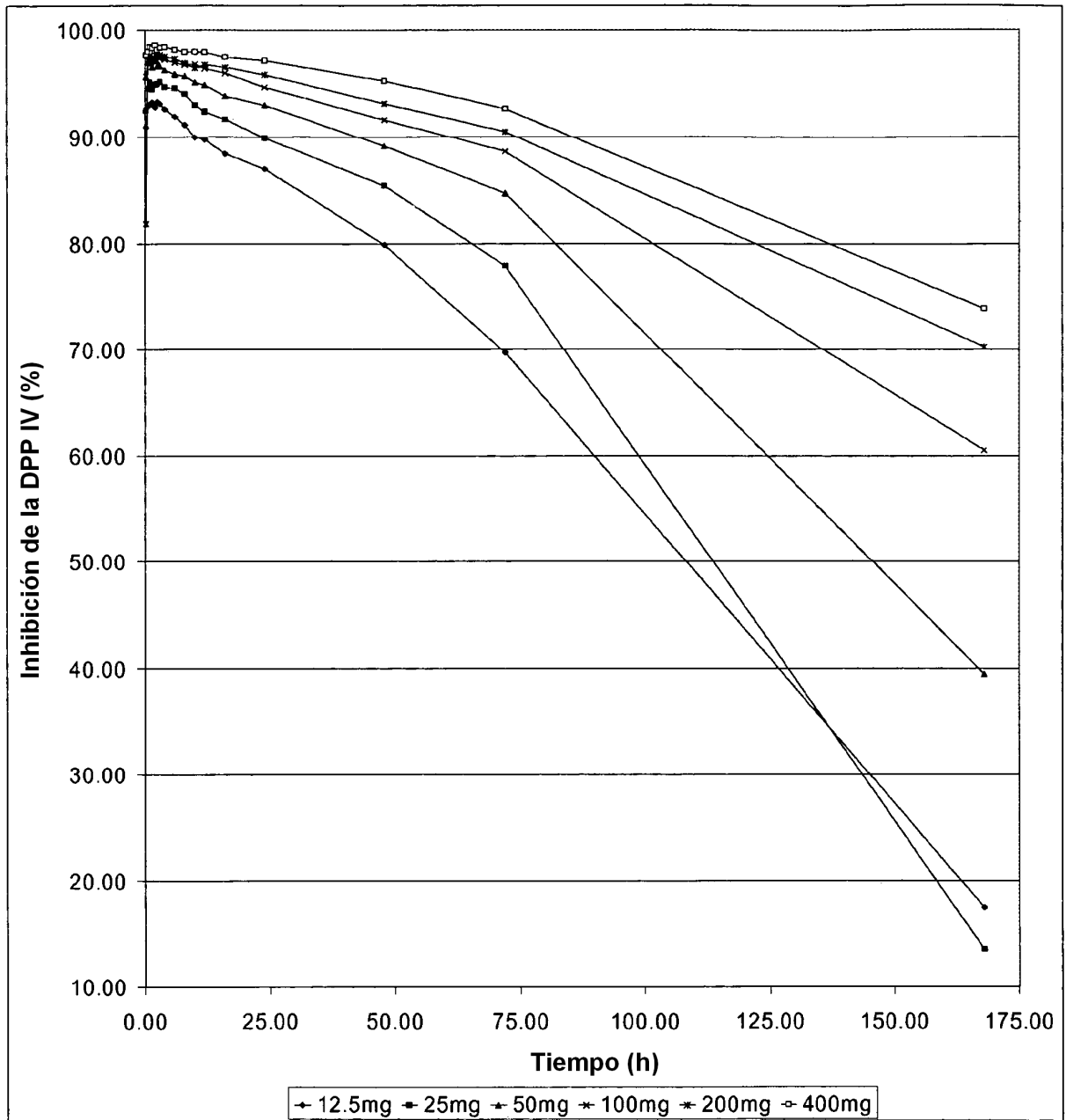


FIGURA 3

