

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 351**

51 Int. Cl.:
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06803649 .0**
96 Fecha de presentación: **13.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1942898**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL-PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES.**

30 Prioridad:
14.09.2005 US 717560 P
15.05.2006 US 747280 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

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

72 Inventor/es:
CHRISTOPHER, Ronald, J. y
COVINGTON, Paul

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 376 351 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

Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa para el tratamiento de la diabetes.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto utilizado para inhibir la dipeptidil-peptidasa IV, así como a la utilización de dicha composición y las combinaciones que incluyen el compuesto.

10

Descripción de la técnica relacionada

La dipeptidil-peptidasa IV (nomenclatura de enzimas del IUBMB EC.3.4.14.5) es una proteína membranal de tipo II a la que se ha hecho referencia en la literatura con una amplia diversidad de nombres, entre ellos DPP4, DP4, DAP-IV, FAP β , proteína acomplejante 2 de la adenosina desaminasa, proteína de unión a la adenosina desaminasa (ADAbp), dipeptidil-aminopeptidasa IV, Xaa-Pro-dipeptidil-aminopeptidasa, Gly-Pro-naftilamidasa, postprolina dipeptidil-aminopeptidasa IV, antígeno linfocitario CD26, glucoproteína GP110, dipeptidil-peptidasa IV, glicilprolina-aminopeptidasa, glicilprolina-aminopeptidasa, X-prolil dipeptidil-aminopeptidasa, pep X, antígeno leucocitario CD26, glicilprolil dipeptidil-aminopeptidasa, dipeptidil-péptidohidrolasa, glicilprolil-aminopeptidasa, dipeptidil-aminopeptidasa IV, DPP IV/CD26, aminoacil-prolildipeptidil-aminopeptidasa, molécula Tp103 inductora de las células T y X-PDAP. En la presente memoria se hace referencia a la dipeptidil-peptidasa IV como "DPP-IV".

15

20

La DPP-IV es una serina aminodipeptidasa no clásica que elimina los dipéptidos Xaa-Pro del extremo aminoterminal (extremo N-terminal) de los polipéptidos y proteínas. También se ha informado de liberación lenta dependiente de DPP-IV de los dipéptidos del tipo X-Gly o X-Ser para algunos péptidos de origen natural.

25

La DPP-IV se expresa constitutivamente en las células epiteliales y endoteliales de una diversidad de tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón y placenta) y también se encuentra en líquidos corporales. La DPP-IV también se expresa en linfocitos T circulantes y se ha demostrado que es igual al antígeno de superficie celular CD-26.

30

La DPP-IV es responsable del corte metabólico de determinados péptidos endógenos (GLP-1(7-36), glucagón) *in vivo* y ha demostrado poseer actividad proteolítica contra una diversidad de otros péptidos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

35

La GLP-1(7-36) es un péptido de 29 aminoácidos derivado del procesamiento postraduccional del proglucagón en el intestino delgado. La GLP-1(7-36) presenta múltiples funciones *in vivo*, incluyendo la estimulación de la secreción de la insulina, la inhibición de la secreción del glucagón, la estimulación de la sensación de saciedad y el enlentecimiento del vaciado gástrico. Basándose en su perfil fisiológico, se cree que las funciones de la GLP-1(7-36) resultan beneficiosas en la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo II y potencialmente en la obesidad. Por ejemplo, se ha encontrado que la administración exógena de GLP-1(7-36) (infusión continua) en los pacientes diabéticos resulta eficaz en esta población de pacientes. Desafortunadamente, la GLP-1(7-36) se degrada rápidamente *in vivo* y se ha demostrado que presenta una vida media corta *in vivo* ($t_{1/2}$ =1,5 minutos).

40

Basándose en un estudio de ratones con inactivación de DPP-IV manipulados genéticamente y en estudios *in vivo/in vitro* con inhibidores selectivos de DPP-IV, se ha demostrado que la DPP-IV es el enzima degradador principal de la GLP-1(7-36) *in vivo*. La GLP-1(7-36) resulta degradada por la DPP-IV eficientemente en GLP-1(9-36), que se ha especulado que actúa como antagonista fisiológico de la GLP-1(7-36). Por lo tanto, se cree que la DPP-IV *in vivo* resulta útil para potenciar los niveles endógenos de GLP-1(7-36) y para atenuar la formación de su antagonista, GLP-1(9-36). De esta manera, se cree que los inhibidores de DPP-IV resultan agentes útiles para la prevención, retraso de la progresión y/o tratamiento de afecciones mediadas por DPP-IV, en particular la diabetes, y más particularmente la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipemia diabética, condiciones de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa plasmática en ayuno alterada (IPFG), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito y obesidad.

50

Se ha demostrado que varios compuestos inhiben la DPP-IV. Sin embargo, todavía existe una necesidad de nuevos inhibidores de DPP-IV y la utilización de dichos inhibidores para el tratamiento de enfermedades.

55

Sumario de la invención

El compuesto I (definido posteriormente) puede utilizarse en las combinaciones y composiciones de la presente invención para tratar un abanico de enfermedades. En una variación, se utiliza el compuesto I para tratar el estado patológico de la diabetes de tipo I o II del paciente. En otra variación, el compuesto I se utiliza para tratar un paciente prediabético. En todavía otra variación, se utiliza el compuesto I para tratar una enfermedad intestinal inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la enteritis inducida por quimioterapia, la mucositis oral o el síndrome del intestino corto.

60

En otra variación, el compuesto I se utiliza para tratar un paciente que sufre afecciones mediadas por la DPP-IV,

- tales como la diabetes, y más concretamente la diabetes mellitus de tipo 2, la diabetes dislipémica, la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la glucosa plasmática en ayuno alterada (IFG), la acidosis metabólica, la cetosis, la regulación del apetito, la obesidad, las complicaciones asociadas a la diabetes, incluyendo la neuropatía diabética, la retinopatía diabética y la enfermedad renal, la hiperlipemia, incluyendo la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hipoHDLemia y la hiperlipemia posprandial, la arterioesclerosis, la hipertensión, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el infarto cerebral, la apoplejía cerebral y el síndrome metabólico.
- El compuesto I puede utilizarse en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos aparte del compuesto I. En esta terapia de combinación se administran al paciente entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente entre 2,5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2,5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En una variación se utilizan 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos aparte del compuesto I.
- Se indica que están previstos en la presente memoria varios intervalos de dosificación diferentes para compuestos antidiabéticos particulares. Se pretende para el alcance de la presente invención incluir combinaciones de fármacos que cubren cualquiera de los intervalos dados a conocer para el compuesto I en combinación con cualquiera de los intervalos de dosificación indicados en la presente memoria para otros compuestos antidiabéticos.
- La combinación del compuesto I con uno o más compuestos antidiabéticos aparte del compuesto I proporciona unos efectos excelentes, tales como: 1) potenciación de los efectos terapéuticos del compuesto I y/o de los compuestos antidiabéticos, 2) reducción de los efectos secundarios del compuesto I y/o de los compuestos antidiabéticos, y 3) reducción de la dosis del compuesto I y/o de los compuestos antidiabéticos.
- El compuesto o los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente pueden seleccionarse de entre el grupo constituido por moduladores de la ruta de señalización de la insulina, compuestos que influyen sobre una producción hepática desregulada de la glucosa, intensificadores de la sensibilidad a la insulina e intensificadores de la secreción de insulina.
- El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con compuesto I también 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 glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor del glucagón, inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxinasa, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa, inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico, activadores de la glucocinasa, agonistas del receptor de GLP-1, agonistas del receptor de GLP-2, moduladores de las UCP, moduladores de los RXR, moduladores de la GSK-3, moduladores de la PPAR, la metformina, la insulina y los antagonistas α_2 -adrenérgicos.
- El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por inhibidores de la GSK-3, los agonistas del receptor del retinoide X, los agonistas AR beta-3, los moduladores de la UCP, las tiazolidindionas antidiabéticas, los agonistas de la PPAR gamma de tipo no glitazona, los agonistas duales de las PPAR gamma/PPAR alfa, los compuestos antidiabéticos que contienen vanadio y las biguanidas.
- El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden ser opcionalmente tiazolidindionas seleccionadas de entre el grupo constituido por: (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil}-tiazolidín-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidín-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil}-tiazolidín-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropancarbonilamino)-bencil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenilmetil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)metoxi]-fenil]-metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalén-2-ilmetil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[(2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il)-metil]tiazolidín-2,4-diona y 5-(2,4-dioxotiazolidín-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida, incluyendo cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En una variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I incluye metformina. En una variación particular, la metformina en dicha combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En otra variación particular, la metformina en dicha combinación comprende una sal HCl de metformina. En todavía otra variación particular, la metformina en dicha combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 125 mg y 2.550 mg. En todavía otra variación, la metformina en dicha combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 250 mg y 2.550 mg.

En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I incluyen uno o más derivados de sulfonilurea.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornúrida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepírida y gliclazida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I incluye glimepírida.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por hormonas incretina o miméticos de las mismas, antagonistas del receptor de imidazolina de las células beta y secretagogos de insulina de acción corta.

En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I incluye insulina.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I opcionalmente también puede ser uno o más agonistas de GLP-1, incluyendo, por ejemplo, la extendatida.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden ser opcionalmente uno o más agonistas de GLP-2, incluyendo, por ejemplo, la GLP-2 recombinante humana.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden ser opcionalmente uno o más derivados antidiabéticos de la D-fenilalanina.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por repaglinida, mitiglinida y nateglinida, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I incluye la sal cálcica hidratada de mitiglinida.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con compuesto I también pueden ser opcionalmente uno o más inhibidores de alfa-glucosidasa.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por acarbosa, voglibosa y miglitol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I incluye voglibosa. En otra variación, la voglibosa en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 0,1 y 1 mg.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden ser opcionalmente rosiglitazona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una variación, la rosiglitazona en esta combinación comprende una sal maleato de rosiglitazona.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con compuesto I también pueden ser opcionalmente tesaglitazar, muraglitazar o naveglitazar, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I opcionalmente también puede ser pioglitazona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal HCl de pioglitazona. En otra variación, la pioglitazona en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 7,5 y 60 mg. En todavía otra variación, la pioglitazona en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 15 y 45 mg.

El compuesto o los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el compuesto I también pueden comprender opcionalmente metformina y pioglitazona. En una variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En otra variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal HCl de pioglitazona. En todavía otra variación, la pioglitazona en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 7,5 y 60 mg. En todavía otra variación, la pioglitazona en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 15 y 45 mg. En otra variación de cada una de las variaciones anteriormente indicadas, la metformina en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En una variación particular, la metformina en esta combinación comprende una sal HCl de metformina. En otra variación particular, la metformina en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 125 y 2.550 mg. En todavía otra variación, la metformina en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 250 y 2.550 mg.

Co respecto a cada una de las formas de realización anteriormente indicadas y variaciones de las mismas, el

compuesto I puede utilizarse en forma de base libre o como sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En variaciones particulares, se utiliza el compuesto I en forma de una sal HCl, metanosulfonato, succinato, benzoato, toluenosulfonato, R-(-)mandelato o bencenosulfonato del compuesto I.

5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas.

10 En una forma de realización, está prevista una composición farmacéutica que se formula en una única dosis en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente entre 2,5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2,5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En unas variaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I.

15 En una forma de realización, está prevista una composición farmacéutica que se formula en una forma de dosificación unitaria en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende entre 1 mg/semana y 250 mg/semana del compuesto I, opcionalmente entre 2,5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2,5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En unas variaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I semanalmente.

20 En otra forma de realización, está prevista una composición farmacéutica que comprende el compuesto I y uno o más compuestos antidiabéticos o incretina aparte del compuesto I en una forma de dosificación unitaria. El compuesto I se encuentra presente en la forma de dosificación unitaria en una cantidad dosificada de entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente de entre 2,5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente de entre 2,5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente de entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En variaciones
25 particulares, la composición farmacéutica comprende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I.

30 La combinación del compuesto I con uno o más compuestos antidiabéticos aparte del compuesto I proporciona excelentes efectos, tales como: 1) potenciación de los efectos terapéuticos del compuesto I y/o de los compuestos antidiabéticos, 2) reducción de los efectos secundarios del compuesto I y/o de los compuestos antidiabéticos, y 3) reducción de la dosis del compuesto I y/o de los compuestos antidiabéticos.

35 Según la forma de realización anteriormente indicada, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica opcionalmente pueden seleccionarse de entre el grupo constituido por moduladores de la ruta de señalización de la insulina, compuestos que influyen sobre la producción desregulada de glucosa hepática, intensificadores de la sensibilidad a la insulina, incretinas e intensificadores de la secreción de la insulina.

40 También según la forma de realización anteriormente indicada, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica 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 glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor del glucagón, inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinas, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa, inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico, activadores de la glucocinasa, agonistas del receptor de GLP-1, agonistas del receptor de GLP-2, moduladores de las UCP,
45 moduladores de los RXR, inhibidores de la GSK-3, moduladores de la PPAR, metformina, insulina y antagonistas α_2 -adrenérgicos.

50 También según la forma de realización anteriormente indicada, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica pueden seleccionarse opcionalmente de entre el grupo constituido por inhibidores de la GSK-3, agonistas del receptor retinoide X, agonistas AR beta-3, moduladores de las UCP, tiazolidindionas antidiabéticas, agonistas no glitazona de tipo PPAR gamma, agonistas duales de PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos antidiabéticos que contienen vanadio y biguanidas.

55 También según la forma de realización anteriormente indicada, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica opcionalmente pueden ser tiazolidindionas seleccionadas de entre el grupo constituido por (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)]bencil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidín-2,4-diona, bis(4-[[2,4-dioxo-5-tiazolidinil]-metil]fenil)metano, 5-(4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil)-tiazolidín-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropancarbonilamino)-bencil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)metoxi]-fenil]-metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalén-2-ilmetil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]-tiazolidín-2,4-diona y 5-(2,4-dioxotiazolidín-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida, incluyendo

cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En una variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen metformina. En una variación particular, la metformina en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra variación particular, la metformina en esta combinación comprende una sal HCl de metformina. En todavía otra variación particular, la metformina en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 125 y 2.550 mg. En todavía otra variación, la metformina en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 250 y 2.550 mg.
- 10 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más derivados de sulfonilurea.
- 15 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado de entre el grupo constituido por glisoxépida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornúrida, tolbutamida, tolazamida, glipízida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepírida y gliclazida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen glimepírida.
- 20 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado de entre el grupo constituido por hormonas incretina o miméticos de las mismas, antagonistas del receptor imidazolina de las células beta y secretagogos de insulina de acción corta.
- 25 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen insulina.
- En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más agonistas de GLP-1.
- 30 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más agonistas de GLP-2, incluyendo formas recombinantes humanas de la GLP-2.
- 35 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más derivados de D-fenilalanina antidiabéticos.
- 40 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado de entre el grupo constituido por repaglinida y nateglinida, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En una variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen sal cálcica hidratada de mitigliinida.
- En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen uno o más inhibidores de alfa-glucosidasa.
- 45 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado de entre el grupo constituido por acarbosa, voglibosa y miglitol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen voglibosa. En otra variación, la voglibosa en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 0,1 y 1 mg.
- 50 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen rosiglitazona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una variación, la rosiglitazona en esta combinación comprende una sal maleato de rosiglitazona.
- 55 El compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica también pueden ser opcionalmente tesaglitazar, muraglitazar o naveglitazar, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 60 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen pioglitazona, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una variación particular, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal HCl de pioglitazona. En otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 7,5 y 60 mg. En todavía otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 15 y 45 mg.
- 65 En otra variación, el compuesto o los compuestos antidiabéticos comprendidos en la composición farmacéutica incluyen metformina y pioglitazona. En una variación particular, la pioglitazona en esta combinación comprende una

o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal HCl de pioglitazona. En todavía otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 7,5 y 60 mg. En todavía otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 15 y 45 mg. En una variación adicional de cada una de las variaciones anteriormente indicadas, la metformina en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En todavía una variación adicional, la metformina en esta combinación comprende una sal HCl de metformina. En todavía una variación adicional, la metformina en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 125 y 2.550 mg. En todavía una variación adicional, la metformina en esta combinación se utiliza en una dosis diaria de entre 250 y 2.550 mg.

Con respecto a cada una de las formas de realización anteriormente indicadas y variaciones de las mismas referentes a composiciones farmacéuticas, el compuesto I puede administrarse en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En variaciones particulares, se administra el compuesto I en forma de sal HCl, metanosulfonato, succinato, benzoato, toluenosulfonato, R-(-)-mandelato o bencenosulfonato del compuesto I.

También con respecto a cada una de las formas de realización anteriormente indicadas y variaciones de las mismas referentes a composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica opcionalmente puede encontrarse en una forma de dosificación unitaria adaptada para la administración oral, opcionalmente una formulación sólida adaptada para la administración oral, y opcionalmente un comprimido o cápsula adaptados para la administración oral. La formulación farmacéutica también puede ser una formulación de liberación prolongada adaptada para la administración oral.

También con respecto a cada una de las formas de realización y variaciones de las mismas referentes a composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede utilizarse para prevenir o tratar afecciones mediadas por la DPP-IV, tales como la diabetes, y más particularmente, la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipemia diabética, la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la glucosa plasmática en ayuno alterada (IFG), la acidosis metabólica, la cetosis, la regulación del apetito, la obesidad, las complicaciones asociadas a la diabetes, incluyendo la neuropatía diabética, la retinopatía diabética y las enfermedades renales; la hiperlipemia, incluyendo la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hipoHDLemia y la hiperlipemia posprandial; la arterioesclerosis; la hipertensión; el infarto de miocardio, la angina de pecho, el infarto cerebral, la apoplejía cerebral y el síndrome metabólico.

También con respecto a cada una de las formas de realización anteriormente indicadas y variaciones de las mismas referentes a composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica opcionalmente puede ser una forma de dosificación unitaria adaptada para la administración parenteral (subcutánea, intravenosa, subdérmica o intramuscular), opcionalmente una formulación en solución adaptada para la administración parenteral, y opcionalmente una formulación en suspensión adaptada para la administración parenteral. La formulación farmacéutica también puede ser una formulación de liberación prolongada adaptada para la administración oral.

Están previstos asimismo unos kits que comprenden múltiples dosis de composición farmacéutica según la presente invención.

En una variación, los kits comprenden además instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas de entre el grupo constituido por la indicación de un estado de enfermedad para el que está destinada la composición farmacéutica, información sobre el almacenamiento de la composición farmacéutica, información sobre la dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar la composición farmacéutica.

Están previstos asimismo unos artículos manufacturados que comprenden múltiples dosis de la composición farmacéutica según la presente invención. En una variación, los artículos manufacturados comprenden además materiales de embalaje tales como un recipiente para alojar las múltiples dosis de la composición farmacéutica y una etiqueta que indica uno o más de entre el grupo constituido por un estado de enfermedad para el que está destinada la administración del compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición.

Se indica con respecto a la totalidad de las formas de realización anteriormente indicadas que éstas deben interpretarse como abiertas a interpretación, en el sentido de que los usos pueden comprender acciones adicionales más allá de las especificadas, incluyendo la utilización de otros materiales farmacéuticamente aceptables. De manera similar, a menos que se indique lo contrario, las composiciones farmacéuticas, kits y artículos manufacturados pueden incluir además otros materiales, incluyendo otros materiales farmacéuticamente activos.

Breve descripción de la figura

La figura 1 ilustra la inhibición de DPP IV en el plasma tras una única administración oral del compuesto I en el mono.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, las expresiones siguientes utilizadas en la memoria y en las reivindicaciones presentan los significados siguientes en el contexto de la presente solicitud.

5 El término "enfermedad" incluye concretamente cualquier condición no saludable de un animal o parte del mismo, e incluye una condición no saludable que puede estar causada o es atribuible a una terapia médica o veterinaria aplicada en dicho animal, es decir, los "efectos secundarios" de dicha terapia.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a lo que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que resulta generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo no deseable, e incluye lo que resulta aceptable para la utilización veterinaria, así como la utilización farmacéutica en el ser humano.

15 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere 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 de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilénbis(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden de manera no limitativa, sales de adición de base que pueden formarse en el caso de que protones ácidos presentes puedan reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables comprenden de manera no limitativa, hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables comprenden de manera no limitativa, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto que, al administrarse en un animal para el tratamiento de una enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento de la enfermedad.

35 El término "tratamiento" o "tratar" se refiere a cualquier administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, e incluye:

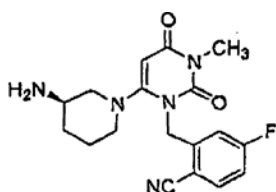
40 (1) prevenir que aparezca la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a ella pero que todavía no la presenta o no manifiesta la patología o sintomatología de la misma,

45 (2) inhibir la enfermedad en un animal que presenta o manifiesta la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología), o

(3) mejorar la enfermedad en animal que presenta o manifiesta la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología).

50 Descripción detallada de la invención**1. 2-[6-(3-AMINO-PIPERIDÍN-1-IL)-3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIHIDRO-2H-PIRIMIDÍN-1-ILMETIL]-4-FLUORO-BENZONITRIL Y COMPOSICIONES DEL MISMO**

55 La presente invención se refiere de manera general a la utilización de 2-[6-(3-amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (denominado en la presente memoria "compuesto I"), cuya estructura se proporciona a continuación:



60

El ejemplo 1 describe un método para sintetizar el compuesto I. Se indica que pueden utilizarse otros métodos para sintetizar el compuesto I, tal como apreciará el experto ordinario en la materia.

El compuesto I puede utilizarse en su forma de base libre y también puede administrarse en forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten *in vivo* en la forma de base libre del compuesto I. Por ejemplo, se encuentra comprendido dentro del alcance de la presente invención administrar el compuesto I en forma de una sal farmacéuticamente aceptable derivada a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos bien conocidos en la técnica. Tal como se utiliza en la presente memoria, el compuesto I pretende comprender sales, hidratos y profármacos del compuesto I, a menos que se indique lo contrario.

Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I preferentemente proporciona unas propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con el compuesto I en forma de base libre. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden proporcionar inicialmente propiedades farmacocinéticas deseables al compuesto I que no presentaba previamente, y puede incluso afectar positivamente a la farmacodinámica del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

Los ejemplos particulares de sales, hidratos y profármacos del compuesto I comprenden de manera no limitativa, formas salinas formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo hidrohaluros, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro e hidroyoduro; otros ácidos minerales y las sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y las sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Las sales adicionales de adición de ácido comprenden de manera no limitativa, adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (a partir del ácido múcico), galacturonato, glucoheptaoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato.

En variaciones particulares, se utiliza el compuesto I en forma de sal HCl, metanosulfonato, succinato, benzoato, toluenosulfonato, R-(-)-mandelato o bencenosulfonato del compuesto I. El ejemplo 1 describe la preparación de la forma sal succinato del compuesto I.

2. ADMINISTRACIÓN Y UTILIZACIÓN DEL COMPUESTO I

La presente invención se refiere de manera general a la utilización del compuesto I como medicamento a una dosis diaria de entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente de entre 2,5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente de entre 2,5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente de entre 5 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso basados en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). Las cantidades de dosis concretas que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa, 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg del compuesto I al día. Se indica que, a menos que se indique lo contrario, el compuesto I puede utilizarse en su forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las cantidades e intervalos de dosis proporcionados en la presente memoria en todos los casos se basan en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I.

La presente invención también se refiere a la utilización del compuesto I como medicamento en una dosis de una vez por semana de entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente de entre 10 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente de entre 10 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente de entre 10 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso basadas en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). Las cantidades de dosis concretas que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa, 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg de compuesto a la semana en un régimen de una vez a la semana. Se indica que, a menos que se indique lo contrario, el compuesto I puede utilizarse en su forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las cantidades e intervalos de dosis proporcionados en la presente memoria en todos los casos se basan en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I.

El compuesto I puede administrarse mediante cualquier vía de administración. Sin embargo, en las formas de realización particulares, la composición de la presente invención se formula de manera que se administra por vía oral. Este tipo de administración resulta ventajoso en el aspecto de que resulta fácil y puede ser autoadministrado por el paciente.

El compuesto I puede formularse de manera que se administre una o más veces al día. Sin embargo, una ventaja de la presente invención es que el compuesto I puede administrarse efectivamente a los niveles de dosis indicados en la presente memoria una vez al día y también puede administrarse en una forma de dosificación unitaria una vez al día. Al poder administrar el compuesto I a los niveles de dosis indicados en la presente memoria únicamente una

vez al día y por vía oral, resulta más fácil para los pacientes autoadministrarse el compuesto I, mejorando de esta manera el cumplimiento de la utilización entre los pacientes que requieren la inhibición *in vivo* de la actividad de la DPP-IV.

5 Ventajosamente, el compuesto I resulta adecuado para la utilización continua prolongada y puede administrarse en pacientes durante un periodo de tiempo prolongado. De acuerdo con lo anterior, el compuesto I puede formularse de manera que se administre en un paciente cada día (opcionalmente 1 vez al día) durante un periodo de por lo menos 1 mes, opcionalmente durante por lo menos 3 meses y, en caso necesario, opcionalmente durante toda la duración del perfil de la enfermedad en el paciente. Debido a los efectos prolongados de inhibición de la DPP-IV del compuesto I, se contempla que pueda utilizarse un régimen de dosificación menos frecuente que una vez al día.

10 Ventajosamente, el compuesto I puede formularse de manera que se administre en cualquier momento del día. Opcionalmente, el compuesto I se formula para la administración diaria una vez al día en el caso de que la administración se realice durante la mañana antes de una comida. Debido a que el compuesto I puede estimular la secreción de la insulina al alcanzar los niveles de glucosa en sangre niveles superiores a 100 mg/dl, puede resultar beneficioso que se encuentre presente el compuesto I en la circulación sistémica antes de que se produzca posprandialmente una elevación de los niveles de glucosa en sangre.

15 El compuesto I puede formularse para la administración en cualquier paciente que pueda beneficiarse de un curso de tratamiento que conduzca a la reducción de la actividad *in vivo* de DPP-IV. La figura 1 ilustra, y el ejemplo 3 describe, el efecto observado que presenta la administración del compuesto I sobre la actividad de la DPP-IV plasmática en el mono tras una única administración oral.

20 Tal como puede observarse en los datos representados en la figura 1, mediante la administración del compuesto I una vez al día a los niveles de dosis indicados en la presente memoria, el compuesto I puede utilizarse efectivamente en estados de enfermedad en los que se desee reducir la actividad plasmática de la DPP-IV. A partir de los datos presentados, se cree que, al administrar por lo menos 2,5 mg del compuesto I en un paciente, puede reducirse la actividad plasmática de la DPP-IV del paciente en más de 60% respecto a la línea base durante un periodo de por lo menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e incluso 24 horas después de la administración.

25 Los ejemplos de aplicaciones particulares de la utilización del compuesto I comprenden de manera no limitativa, la prevención, retardo del avance y/o tratamiento de afecciones mediadas por la DPP-IV, en particular la diabetes, y más particularmente, la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipemia diabética, la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la glucosa plasmática en ayuno alterada (IFG), la acidosis metabólica, la cetosis, la regulación del apetito, la obesidad y complicaciones asociadas a la diabetes, incluyendo la neuropatía diabética, la retinopatía diabética, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, la enteritis inducida por la quimioterapia, la mucositis oral, el síndrome del intestino corto y las enfermedades renales. Entre las afecciones mediadas por la DPP-IV se incluyen además las hiperlipemias, tales como la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hipoHDLemia y la hiperlipemia posprandial; la arterioesclerosis; la hipertensión; el infarto de miocardio, la angina de pecho, el infarto cerebral, la apoplejía cerebral y el síndrome metabólico.

30 Se cree que la utilización del compuesto I con pacientes diabéticos de tipo I o de tipo II tras un tratamiento mínimo de por lo menos 30 días mejorará una o más mediciones cardiovasculares. Los ejemplos de mediciones cardiacas que pueden mejorarse comprenden de manera no limitativa, una reducción de la presión sanguínea sistólica media, un incremento del colesterol-HDL, una mejora de la proporción LDL/HDL y una reducción del nivel de triglicéridos.

35 También se cree que la utilización del compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos con los pacientes diabéticos de tipo I o de tipo II tras un tratamiento mínimo de por lo menos 30 días mejorará una o más medidas cardiovasculares. Los ejemplos de medidas cardiovasculares que pueden mejorarse comprenden de manera no limitativa, una reducción de la presión sanguínea sistólica media, un incremento del colesterol-HDL, una mejora de la proporción LDL/HDL y una reducción del nivel de triglicéridos.

40 También se cree que la utilización del compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos o incretina con pacientes que presentan trastornos inflamatorios gastrointestinales (que comprenden de manera no limitativa, la enfermedad intestinal inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la enteritis inducida por quimioterapia, la mucositis oral y el síndrome del intestino corto) tras un tratamiento mínimo de por lo menos 30 días mejorará la salud del revestimiento mucosal del tracto gastrointestinal. La mejora de la salud del revestimiento mucosal del tracto gastrointestinal puede demostrarse a partir de, aunque de manera no limitativa, un incremento de la superficie intestinal, una menor inflamación y/o un incremento de la absorción de nutrientes.

45 En una variación, se administra el compuesto I en un paciente con diabetes de tipo 2. Los pacientes que reciben compuesto I también pueden presentar un mal funcionamiento de la secreción de insulina de los islotes pancreáticos, y no pacientes que han desarrollado resistencia a la insulina en tejidos/órganos periféricos sensibles a la insulina.

50 Ventajosamente, la administración del compuesto I una vez al día, o una vez a la semana, a los niveles de dosis

indicados en la presente memoria también puede utilizarse para tratar los pacientes que son prediabéticos. Se cree que la administración del compuesto I en un paciente que es prediabético sirve para retrasar el desarrollo de la diabetes de tipo II en ese paciente. Un incremento sostenido de la glucosa sanguínea desensibiliza la función de los islotes pancreáticos y altera la secreción de la insulina. Mediante la mejora de los niveles de AMP cíclico y de la dinámica del calcio en las células beta, las células activan los genes que reparan componentes de la células dañadas y resultan menos vulnerables a la toxicidad de la glucosa.

La administración del compuesto I una vez al día, o una vez a la semana, a los niveles de dosis indicados en la presente memoria se espera que presente un abanico de efectos biológicos deseables *in vivo*. Por ejemplo, la administración del compuesto I una vez al día, o una vez a la semana, a los niveles de dosis indicados en la presente memoria reduce el nivel de glucosa en sangre del paciente en comparación con el control de placebo. Dicha reducción de los niveles posprandiales de glucosa en sangre ayuda a los pacientes diabéticos a mantener niveles de glucosa más bajos.

La administración del compuesto I una vez al día, o una vez a la semana, a los niveles de dosis indicados en la presente memoria también se espera que presente el efecto de incrementar el nivel de insulina o sensibilidad a la misma del paciente. La insulina facilita la entrada de la glucosa en el músculo, el tejido adiposo y otros tejidos. El mecanismo por el cual las células incorporan glucosa se realiza 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) formando insulina. El péptido C y la insulina se generan y almacenan en las células beta del páncreas. Al liberarse la insulina al torrente sanguíneo, también se liberan cantidades iguales de péptido C. Esto permite que el péptido C resulte útil como marcador de la producción de insulina. Se espera que la administración del compuesto I según la presente invención incremente el nivel de péptido C del paciente.

La administración del compuesto I una vez al día a los niveles de dosis indicados en la presente memoria también se espera que presente el efecto de reducir el nivel de hemoglobina A1c del paciente en más de 0,5% en comparación con el control de placebo tras el tratamiento prolongado con compuesto I. Además, la administración del compuesto I una vez a la semana a los niveles de dosis indicados en la presente memoria también se espera que presente el efecto de reducir el nivel de la hemoglobina A1c del paciente en más de 0,2% en comparación con el control de placebo tras el tratamiento prolongado con compuesto I. Es conocido que los valores de Hb-A1c son directamente proporcionales a la concentración de glucosa en la sangre durante el tiempo de vida de los glóbulos rojos. La Hb-A1c, de esta manera, proporciona una indicación de los niveles de glucosa en sangre del paciente durante los 90 días previos, sesgado hacia los 30 últimos días. La reducción observada en el nivel de hemoglobina A1c del paciente de esta manera verifica la reducción sostenida de los niveles de glucosa sanguínea del paciente como resultado de la administración del compuesto I una vez al día a los niveles de dosis indicados en la presente memoria.

3. TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE INCLUYE EL COMPUESTO I

La presente invención también se refiere a la utilización de una composición farmacéutica que incluye el compuesto I tal como se define en la presente memoria, en combinación con otro u otros compuestos antidiabéticos. Los ejemplos de estos otros compuestos antidiabéticos comprenden de manera no limitativa, moduladores de la ruta de señalización de la insulina, tales como los inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (PTPasa) y los inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que influyen sobre una producción desregulada de la glucosa hepática, tales como los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), los inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), los inhibidores de la glucógeno fosforilasa (GP), los antagonistas del receptor del glucagón y los inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK); los inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK); los intensificadores de la sensibilidad a la insulina (sensibilizadores frente a la insulina); intensificadores de la secreción de insulina (secretagogos de la insulina); inhibidores de la alfa-glucosidasa; inhibidores del vaciado gástrico; activadores de glucocinasa, agonistas del receptor de GLP-1, agonistas del receptor de GLP-2, moduladores de las UCP, moduladores de los RXR, inhibidores de la GSK-3, moduladores de la PPAR, metformina, insulina y antagonistas α_2 -adrenérgicos. El compuesto I puede administrarse con por lo menos uno de dichos compuestos antidiabéticos simultáneamente en forma de dosis unitaria, simultáneamente en forma de dosis separadas, o secuencialmente (es decir, uno se administra antes o después de que se administre el otro).

Los ejemplos de inhibidores de 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 publicaciones de patente PCT WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236 y WO 99/15529.

Los ejemplos de inhibidores de GFAT que pueden utilizarse en combinación con el compuesto I comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en Mol. Cell. Endocrinol. 135(1):67-77, 1997.

Los ejemplos de inhibidores de la G6Pasa que pueden utilizarse en combinación con el compuesto I comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en las publicaciones PCT WO 00/14090, WO 99/40062 y WO 98/40385, la

publicación de patente europea nº EP 682 024 y Diabetes 47:1630-1636, 1998.

Los ejemplos de inhibidores de la F-1,6-BPasa que pueden utilizarse en combinación con el compuesto I comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en las publicaciones de patente PCT WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 y WO 98/39342.

Los ejemplos de inhibidores de GP que pueden utilizarse en combinación con el compuesto I comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en la patente US nº 5.998.463, publicaciones de patente PCT WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 y WO 96/39385 y en las publicaciones de patente europea EP 978 279 y EP 846 464.

Los ejemplos de antagonistas del receptor del glucagón que pueden utilizarse en combinación con el compuesto I comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en las patentes US nº 5.880.139 y nº 5.776.954, publicaciones de patente PCT WO 99/01423, 98/22109, 98/22108, 98/21957, 97/16442 y 98/04528 y las indicadas en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2:915-918, 1992; J. Med. Chem. 41:5150-5157, 1998, y J. Biol. Chem. 274:8694-8697, 1999.

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

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

Los ejemplos de intensificadores de la sensibilidad a la insulina que pueden utilizarse en combinación con el compuesto I comprenden de manera no limitativa, inhibidores de la GSK-3, agonistas del receptor retinoide X (RXR), agonistas AR beta-3, moduladores de las UCP, tiazolidindionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR gamma de tipo no glitazona, agonistas duales de PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos antidiabéticos que contienen vanadio y biguanidas tales como la metformina.

Los ejemplos de inhibidores de la GSK-3 comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en las publicaciones PCT WO 00/21927 y WO 97/41854.

Los ejemplos de moduladores de los RXR comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en las patentes US nº 4.981.784, nº 5.071.773, nº 5.298.429 y nº 5.506.102 y las publicaciones de patentes PCT WO 89/05355, WO 91/06677, WO 92/05447, WO 93/11235, WO 95/18380, WO 94/23068 y WO 93/23431.

Los ejemplos de agonistas AR beta-3 comprenden de manera no limitativa, CL-316.243 (Lederle Laboratories) y los dados a conocer en la patente US nº 5.705.515 y las publicaciones de patente PCT WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556 y WO 97/37646.

Los ejemplos de moduladores de las UCP incluyen los agonistas de UCP-1, UCP-2 y UCP-3. Los ejemplos de moduladores de las UCP comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en Vidal-Puig *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 235(1):79-82, (1997).

Los ejemplos de tiazolidindionas (glitazonas) moduladores de PPAR antidiabéticas comprenden de manera no limitativa, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidín-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil]-tiazolidín-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona (DRF2189), 5-[[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)]bencil]-tiazolidín-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidín-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-hidroxietoxi]-bencil}-tiazolidín-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropancarbonilamino)-bencil]-tiazolidín-2,4-diona (DN-108), 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil]tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidín-2,4-diona (pioglitazona, comercializada bajo la marca comercial ACTOSTM), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalén-2-ilmetil]-tiazolidín-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidín-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011) y 5-(2,4-dioxotiazolidín-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).

Los ejemplos de agonistas de PPAR gamma de tipo no glitazona comprenden de manera no limitativa, análogos de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, tales como GI-262570, reglixano (JTT501) y FK-614 y metaglidasen (MBX-102).

Los ejemplos de agonistas duales de PPAR gamma/PPAR alfa comprenden de manera no limitativa, omega-[(oxoquinazolinilalcoxi)fenil]alcanoatos y análogos de los mismos, incluyendo los indicados en la publicación de patente PCT WO 99/08501 y en Diabetes 49(5):759-767, 2000; tesaglitazar, muraglitazar y naveglitazar.

Los ejemplos de compuestos antidiabéticos que contienen vanadio comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en la patente US nº 5.866.563.

5 La metformina (dimetildiguanida) y la sal hidrocloreto de la misma se comercializa bajo la marca comercial GLUCOPHAGE™.

10 Los ejemplos de intensificadores de la secreción de insulina comprenden de manera no limitativa, antagonistas del receptor del glucagón (tal como se ha indicado anteriormente), derivados de sulfonilurea, hormonas incretina o miméticos de las mismas, especialmente péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o agonistas de GLP-1, antagonistas de receptor de la imidazolina de células beta, secretagogos de insulina de acción corta, tales como derivados antidiabéticos del ácido fenilacético, derivados antidiabéticos de la D-fenilalanina, y mitiglinida, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los ejemplos de derivados de sulfonilurea comprenden de manera no limitativa, glixoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepírida y gliclazida. La tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glixoxepid y glimepírida pueden administrarse en la forma en que se comercializan bajo las marcas comerciales RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.

20 Los ejemplos de agonistas de GLP-1 comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en las patentes US nº 5.120.712, nº 5.118.666 y nº 5.512.549 y en la publicación de patente PCT WO 91/11457. En particular, los agonistas de GLP-1 incluyen los compuestos como GLP-1(7-37) en los que la funcionalidad amida carboxi-terminal de Arg³⁶ resulta desplazada por Gly en la posición 37 de la molécula de GLP-1(7-36)NH₂ y variantes y análogos de la misma, incluyendo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil-LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1.

30 Un ejemplo particular de un agonista de GLP-1 es la extendatida, una amida peptídica de 39 aminoácidos que se comercializa bajo la marca comercial BYETTA™. La exenatida presenta la fórmula empírica C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S y un peso molecular de 4.186,6 daltons. La secuencia de aminoácidos de la exenatida es la siguiente: 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-NH₂.

35 Los ejemplos de péptido 2 similar a glucagón (GLP-2) o de agonistas de GLP-2 comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en la patente US nº 7.056.886 y en las publicaciones de patente PCT WO 00/53208, WO 01/49314 y WO 03/099854. Un ejemplo particular de un agonista de GLP-2 es TEDUGLUTIDE™, una amida peptídica de 39 aminoácidos (NSP Pharmaceuticals, Inc.).

40 Los ejemplos de antagonistas del receptor de imidazolina de las células beta comprenden de manera no limitativa, los indicados en la publicación de patente PCT WO 00/78726 y en J. Pharmacol. Exp. Ther. 278:82-89, 1996.

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

50 Los ejemplos de derivados antidiabéticos de la D-fenilalanina comprenden de manera no limitativa, la nateglinida (N-[(trans-4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilalanina, patentes EP 196 222 y 526 171) y la repaglinida (ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-amino]-2-oxoetil}benzoico, patentes EP 0 147 850 A2 y 0 207 331 A1). La nateglinida pretende incluir las formas cristalinas particulares (polimorfos) dados a conocer en la patente US nº 5.488.510 y en la publicación de patente europea EP 0 526 171 B1. La repaglinida y la nateglinida pueden administrarse en la forma en que se comercializan bajo las marcas comerciales NOVONORM™ y STARLIX™, respectivamente.

55 Los ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa comprenden de manera no limitativa, acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (voglibosa) y el derivado de 1-desoxinojrimicina miglitol. La acarbosa es 4'',6''-dideoxi-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroximetil-2-ciclo-hexenilamino]maltotriosa. La estructura de la acarbosa también puede describirse como O-4,6-dideoxi-4'-[[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexén-1-il]-amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1,4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranososa (patente US nº 4.062.950 y publicación de patente europea EP 0 226 121). La acarbosa y miglitol pueden administrarse en las formas en que se comercializan bajo las marcas comerciales GLUCOBAY™ y DIASTABOL 50™, respectivamente.

60 Los ejemplos de inhibidores del vaciado gástrico aparte de GLP-1 comprenden de manera no limitativa, los dados a conocer en J. Clin. Endocrinol. Metab. 85(3):1043-1048, 2000, y en Diabetes Care 21:897-893, 1998, especialmente la amilina y los análogos de la misma, tales como la pramlintida. La amilina se describe en Diabetologia 39:492-499, 1996.

65

Los ejemplos de los antagonistas α_2 -adrenérgicos comprenden de manera no limitativa, el midaglizol, que se describe en Diabetes 36:216-220, 1987. La insulina que puede utilizarse en combinación con el compuesto I incluye, aunque de manera no limitativa, las preparaciones de insulina animal sintetizadas utilizando *Escherichia coli* o levadura, la insulina cinc, la insulina protamina cinc, un fragmento o derivado de la insulina (por ejemplo INS-1) y una preparación de insulina oral.

En una forma de realización particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con compuesto I se selecciona de entre el grupo constituido por nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, tesaglitazar, pioglitazona, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se dan a conocer en las patentes, solicitudes y referencias proporcionadas en la presente memoria ejemplos de la preparación y formulación de inhibidores de PTPasa, inhibidores de GSK-3, compuestos miméticos de molécula no pequeña, inhibidores de GFAT, inhibidores de G6Pasa, antagonistas del receptor del glucagón, inhibidores de PEPCK, inhibidores de F-1,6-BPasa, inhibidores de GP, moduladores de RXR, agonistas AR beta-3, inhibidores de PDHK, inhibidores del vaciado gástrico y moduladores de UCP.

En el caso de la terapia de combinación con compuesto I, el otro compuesto antidiabético puede administrarse (vía y forma de dosificación) de una manera conocida *per se* para dicho compuesto. El compuesto I y los demás compuestos antidiabéticos pueden administrarse secuencialmente (es decir, en momentos separados) o simultáneamente, uno después del otro separadamente en dos formas de dosificación separadas o en una forma de dosificación unitaria combinada. En una forma de realización particular, el otro compuesto antidiabético se administra con compuesto I en forma de una forma de dosificación unitaria combinada. La dosis del compuesto antidiabético puede seleccionarse de entre el intervalo que es conocido que se utiliza clínicamente para dicho compuesto. Puede utilizarse cualquiera de entre los compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipémicos, compuestos antiobesidad o compuestos antihipertensivos, en combinación con compuesto I de la misma manera que los compuestos antidiabéticos anteriormente indicados. Los ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones antidiabéticas comprenden de manera no limitativa, los inhibidores de la aldosa reductasa, tales como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neurotróficos y compuestos potenciadores de los mismos, tales como NFG, NT-3, BDNF, y estimulantes de la producción-secreción de neurotrofina descritos en la patente WO 01/14372 (por ejemplo 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimulantes de la neuragénesis, tales como Y-128; inhibidores de PKC, tales como mesilato de ruboxistaurina; inhibidores de la AGE, tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina y piridoxamina; secuestradores de oxígeno reactivo, tales como el ácido tióctico; vasodilatadores cerebrales, tales como tiaprida y mexiletina; agonistas del receptor de la somatostatina, tales como BIM23190, e inhibidores de la cinasa 1 reguladora de la señal apoptótica (ASK-1). Los ejemplos de compuestos antihiperlipémicos comprenden de manera no limitativa, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de la escualeno sintasa, tales como compuestos indicados en la patente WO 97/10224 (por ejemplo el ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidín-4-acético), compuestos de fibrato, tales como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clonofibrato; inhibidores de ACAT, tales como avasimiba y eflucimiba; resinas de intercambio aniónico, tales como colestiramina; probucol; fármacos de ácido nicotínico, tales como nicomol y niceritrol; icosapentato de etilo, y esteroides vegetales, tales como sojasterol y γ -orizanol. Los ejemplos de compuestos antiobésicos comprenden de manera no limitativa, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor de 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; antagonistas de grelina; inhibidores de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, tales como BVT-3498; inhibidores de la lipasa pancreática, tales como orlistat y ATL-962; agonistas AR beta-3, tales como AJ-9677; anorexiantes peptídicos, tales como leptina y CNTF (factor neurotrófico ciliar), agonistas de colecistoquinina, tales como lintitript y FPL-15849; inhibidores de la alimentación, tales como P-57. Los ejemplos de compuestos antihipertensivos incluyen los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, tales como captopril, enalapril y delapril; antagonistas de la angiotensina II, tales como candesartán cilexetil, losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, olmesartán, medoxomil, tasosartán y ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico; bloqueantes de los canales del calcio, tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonidipina; abridores de los canales del potasio, tales como levcromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121, y la clonidina.

La estructura de los agentes activos identificados en la presente memoria con números de código, nombres genéricos o nombres comerciales pueden obtenerse de la edición vigente del compendio de referencia "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo de Patents International (por ejemplo de IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora como referencia en la presente memoria. Cualquier experto en la materia es completamente capaz de identificar los agentes activos y, basándose en dichas referencias, del mismo modo es plenamente capaz de preparar y someter a ensayo las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de ensayo estándares, tanto *in vitro* como *in vivo*.

4. COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN EL COMPUESTO I

El compuesto I puede encontrarse comprendido dentro de una composición farmacéutica adaptada para una diversidad de vías de administración. Por ejemplo, el compuesto I puede encontrarse comprendido dentro de una composición farmacéutica adaptada para la administración por una vía seleccionada de entre el grupo constituido por las vías oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante la administración local (por ejemplo mediante catéter o *stent*), subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intraperitoneal e intratecal. Como tal, el compuesto I puede formularse en una diversidad de composiciones farmacéuticamente aceptables, incluyendo las formas inyectables (por ejemplo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraperitoneales), infusiones por goteo, formas de aplicación externa (por ejemplo preparaciones de pulverización nasal, preparaciones transdérmicas, pomadas, etc.) y supositorios (por ejemplo supositorios rectales y vaginales). Estas composiciones farmacéuticamente aceptables diferentes pueden prepararse por técnicas conocidas utilizadas convencionalmente en la industria farmacéutica con un portador farmacéuticamente aceptable utilizado convencionalmente en la industria farmacéutica.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una composición que comprenda compuesto I pretende comprender la forma de base libre del compuesto I, sales, hidratos y profármacos del compuesto I, así como otros materiales que pueden incluirse en dicha composición para el propósito para el que está destinada, incluyendo otros principios activos, a menos que se indique lo contrario. Las formas particulares de sal del compuesto I que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa, las formas de sal HCl, metanosulfonato, succinato, benzoato, toluenosulfonato, R-(-)-mandelato o bencenosulfonato del compuesto I. Tal como se ha indicado anteriormente, el compuesto I puede utilizarse ventajosamente al administrarse en un paciente a una dosis diaria de entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I en un paciente, opcionalmente de entre 2,5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente de entre 2,5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente de entre 5 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso basados en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). Las cantidades de dosis específicas que pueden utilizarse comprenden de manera no limitativa, 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg del compuesto I al día. Tal como también se ha indicado anteriormente, resulta deseable que el compuesto I se administre una vez al día. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden encontrarse en forma de una forma de dosificación unitaria que comprende entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente de entre 2,5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente de entre 2,5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente de entre 5 mg y 100 mg del compuesto I del compuesto I. En formas de realización específicas, la composición farmacéutica comprende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I.

Tal como también se ha indicado anteriormente, el compuesto I puede utilizarse ventajosamente al administrarse por vía oral. De acuerdo con lo anterior, las composiciones de la presente invención pueden adaptarse opcionalmente para la administración oral. En una variación, dicha composición farmacéutica es una formulación sólida adaptada para la administración oral. A este respecto, la composición, por ejemplo, puede encontrarse en forma de un comprimido o cápsula. El ejemplo 2 proporciona ejemplos de formulaciones sólidas que comprenden compuesto I adaptadas para la administración oral. En otra variación, dicha composición farmacéutica es una formulación líquida adaptada para la administración oral.

Tal como se ha indicado anteriormente, el compuesto I puede utilizarse ventajosamente cuando es administrado parenteralmente. Por lo tanto, las composiciones de la presente invención pueden estar opcionalmente adaptadas para la administración parenteral. En una variación, dicha composición farmacéutica es una formulación de solución adaptada para la administración parenteral. En otra variación, dicha composición farmacéutica es una formulación de suspensión adaptada para la administración parenteral.

Como se ha indicado anteriormente, el compuesto I puede ser ventajosamente utilizado en combinación con otro u otros compuestos antidiabéticos. De acuerdo con lo anterior, las composiciones de la presente invención opcionalmente pueden comprender compuesto I en combinación con otro u otros compuestos antidiabéticos en una forma de dosificación unitaria combinada.

Opcionalmente, dicha forma de dosificación unitaria combinada que comprendel compuesto I en combinación con otro u otros compuestos antidiabéticos se adapta para la administración oral y opcionalmente es una forma de dosificación oral sólida. Alternativamente, dicha forma de dosificación unitaria combinada que comprendel compuesto I en combinación con otro u otros compuestos antidiabéticos puede adaptarse para la administración parenteral y opcionalmente es una forma de dosificación en solución.

Dicha forma de dosificación unitaria combinada que comprendel compuesto I en combinación con otro u otros compuestos antidiabéticos comprende entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I en un paciente, opcionalmente entre 2,5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2,5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso basados en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). En las formas de realización específicas, dicha forma de dosificación unitaria combinada comprendel

compuesto I en combinación con otro u otros compuestos antidiabéticos comprende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg del compuesto I.

Cualquier compuesto antidiabético, o conjunto de compuestos antidiabéticos, puede combinarse con el compuesto I para formar dicha forma de dosificación unitaria combinada. En formas de realización particulares, dicha forma de dosificación unitaria combinada incluye el compuesto I y uno o más elementos del grupo constituido por moduladores de la ruta de señalización de la insulina, tales como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (PTPasa) e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen sobre la producción hepática de glucosa desregulada, tales como los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), los inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), los inhibidores de la glucógeno fosforilasa (GP), los antagonistas del receptor del glucagón y los inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK), los inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK), los intensificadores de la sensibilidad a la insulina (sensibilizadores frente a la insulina), intensificadores de la secreción de la insulina (secretagogos de la insulina), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico, activadores de la glucocinasa, agonistas del receptor de GLP-1, agonistas del receptor de GLP-2, moduladores de las UCP, moduladores de los RXR, inhibidores de la GSK-3, moduladores de la PPAR, metformina, insulina y compuestos α_2 -adrenérgicos. El compuesto I puede administrarse con uno o más de dichos otros compuestos antidiabéticos, simultáneamente en forma de dosis unitaria, o simultáneamente en forma de dosis separadas, o secuencialmente (es decir, uno se administra antes o después de que se administre el otro).

En una variación, dicha forma de dosificación unitaria combinada comprende el compuesto I y una tiazolidindiona antidiabética. Los ejemplos particulares de tiazolidindionas que pueden utilizarse en dicha variación comprenden de manera no limitativa, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidín-2,4-diona (englitazona), 5-{{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidín-2,4-diona (darglitazona), 5-{{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil}-tiazolidín-2,4-diona (ciglitazona), 5-{{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidín-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil}-tiazolidín-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonyl)-tiazolidín-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-hidroxietoxi]-bencil}-tiazolidín-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidín-2,4-diona (DN-108), 5-{{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil}-tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonyl)tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonyl)tiazolidín-2,4-diona, 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidín-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidín-2,4-diona (pioglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalén-2-ilmetil]-tiazolidín-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidín-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011) y 5-(2,4-dioxotiazolidín-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).

En una variación particular, la tiazolidindiona en dicha forma de dosificación unitaria combinada es 5-{{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil}-tiazolidín-2,4-diona (pioglitazona) y la sal hidrocloreto de la misma, que se comercializa bajo la marca comercial ACTOSTM.

En otra variación particular, la tiazolidindiona es 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidín-2,4-diona (rosiglitazona) y la sal maleato de la misma.

En otra variación, dicha forma de dosificación unitaria combinada comprende el compuesto I y un agonista de PPAR gamma de tipo no glitazona.

En otra variación, dicha forma de dosificación unitaria combinada comprende el compuesto I y una biguanida. Un ejemplo particular de una biguanida que puede utilizarse en esta variación es la metformina (dimetilbiguanida) y la sal hidrocloreto de la misma, que se comercializa bajo la marca comercial GLUCOPHAGETM.

En otra variación, dicha forma de dosificación unitaria combinada comprende el compuesto I y un derivado de sulfonilurea. Los ejemplos particulares de derivados de sulfonilurea que pueden utilizarse en dicha variación comprenden de manera no limitativa, glixoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornúrida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida y gliclazida. Puede administrarse tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glixoxepid y glimepirida en la forma en que se comercializan bajo las marcas comerciales RASTINON HOECHSTTM, AZUGLUCONTM, DIAMICRONTM, GLUBORIDTM, GLURENORMTM, PRO-DIABANTM y AMARYLTM, respectivamente.

En otra variación, dicha forma de dosificación unitaria combinada comprende el compuesto I y un derivado de la D-fenilalanina antidiabético. Los ejemplos particulares de derivados de la D-fenilalanina antidiabéticos que pueden utilizarse en esta variación comprenden de manera no limitativa, repaglinida y nateglinida, que pueden administrarse en la forma en que se comercializan bajo las marcas comerciales NOVONORMTM y STARLIXTM, respectivamente.

En otra variación, dicha forma de dosificación unitaria combinada comprende el compuesto I y un inhibidor de la alfa-glucosidasa. Los ejemplos particulares de inhibidores de alfa-glucosidasa que pueden utilizarse en esta variación comprenden de manera no limitativa, acarbosa, miglitol y voglibosa, que pueden administrarse en la forma en que se comercializan bajo las marcas comerciales GLUCOBAYTM, DIASTABOL 50TM y BASENTM, respectivamente.

En una forma de realización particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con compuesto I en dicha forma de dosificación unitaria combinada se selecciona de entre el grupo constituido por nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, tesaglitazar, pioglitazona, glixoepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolcliamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Con respecto a cada una de las formas de realización anteriormente indicadas y variaciones referentes a una forma de dosificación unitaria combinada que comprende la combinación del compuesto I y otro u otros compuestos antidiabéticos, la composición farmacéutica puede adaptarse opcionalmente para la administración oral y a este respecto puede ser opcionalmente una formulación sólida, tal como un comprimido o cápsula, o alternativamente puede encontrarse en una formulación líquida adaptada para la administración oral. La dosis del compuesto antidiabético puede seleccionarse de entre el intervalo que es conocido que se utiliza clínicamente para dicho compuesto. Puede utilizarse cualquiera de los compuestos terapéuticos de las complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipémicos, compuestos antiobésicos o compuestos antihipertensivos, en combinación con compuesto I de la misma manera que los compuestos antidiabéticos anteriormente indicados. Los ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas comprenden de manera no limitativa, inhibidores de la aldosa reductasa, tales como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neurotróficos y compuestos potenciadores de los mismos, tales como NGF, NT-3, BDNF y estimulantes de la producción-secreción de la neurotrofina indicados en la patente WO 01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores de la neuranagénesis, tales como Y-128; inhibidores de PKC, tales como mesilato de ruboxistaurina; inhibidores de la AGE, tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina y piridoxamina; secuestradores de oxígeno reactivo, tales como el ácido tiótico; vasodilatadores cerebrales, tales como tiaprida y mexiletina; agonistas del receptor de somatostatina, tales como BIM23190; e inhibidores de cinasa 1 reguladora de la señal apoptótica (ASK-1). Los ejemplos de los compuestos antihiperlipémicos comprenden de manera no limitativa, HMG-CoA, inhibidores de reductasa, tales como pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de la escualeno sintasa, tales como los compuestos indicados en la patente WO 97/10224 (por ejemplo el ácido N-[[3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidín-4-acético); compuestos de fibrato, tales como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato; inhibidores de ACAT, tales como avasimiba y eflucimiba; resinas de intercambio aniónico, tales como colestiramina; probucol; fármacos de ácido nicotínico, tales como nicomol y niceritrol; icosapentato de etilo; y esteroleos vegetales, tales como sojasterol y γ -orizanól. Los ejemplos de compuestos antiobésicos comprenden de manera no limitativa, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas de receptor de 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 grelina; inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, tales como BVT-3498; inhibidores de la lipasa pancreática, tales como orlistat y ATL-962; agonistas AR beta-3, tales como AJ-9677; anorexiantes peptídicos, tales como leptina y CNTF (factor neurotrófico ciliar); agonistas de colecistoquinina, tales como lintript y FPL-15849; e inhibidores de la alimentación, tales como P-57. Los ejemplos de compuestos antihipertensivos incluyen los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, tales como captopril, enalapril y delapril; antagonistas de la angiotensina II, tales como candesartán, cilxetil, losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, olmesartán, medoxomil, tasosartán y ácido 1-[[2'-(2,5--dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-bencimidazol-7-carboxílico; bloqueantes de los canales del calcio, tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonidipina; abridores de los canales del potasio, tales como levcromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121; y la clonidina.

5. KITS Y ARTÍCULOS MANUFACTURADOS QUE COMPRENEN EL COMPUESTO I

La presente invención también se refiere a kits que comprenden una composición farmacéutica según la presente invención que comprende el compuesto I (y opcionalmente otro u otros compuestos antidiabéticos), en los que dicho kit comprende además instrucciones que incluyen una o más formas de información seleccionadas de entre el grupo constituido por: indicación de un estado de enfermedad para el que debe administrarse la composición farmacéutica, información sobre el almacenamiento de la composición farmacéutica, información sobre la dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar la composición farmacéutica. El kit puede comprender también materiales de embalaje. El material de embalaje también puede comprender un recipiente para alojar la composición farmacéutica. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado de enfermedad para el que debe administrarse la composición farmacéutica, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender componentes adicionales para el almacenamiento o administración de la composición. El kit puede comprender además la composición en formas de dosificación unitaria o múltiple.

En una forma de realización, la composición farmacéutica en el kit comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica según la presente invención, en la que dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria que comprendel compuesto I en uno de los intervalos de dosis indicados en la presente memoria.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica en el kit comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica según la presente invención, en la que dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria que comprendel compuesto I y uno o más de los otros compuestos antidiabéticos indicados en la presente memoria.

La presente invención también se refiere a artículos manufacturados que comprenden una composición farmacéutica según la presente invención que comprendel compuesto I (y opcionalmente uno o más compuestos antidiabéticos) en el que dichos artículos manufacturados comprenden además materiales de embalaje. En una variación, el material de embalaje comprende un recipiente para alojar la composición. En otra variación, la invención proporciona un artículo manufacturado en el que el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más elementos del grupo constituido por un estado de enfermedad para el que debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición.

En una forma de realización, la composición farmacéutica en el artículo manufacturado comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica según la presente invención, en la que dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria que comprendel compuesto I en uno de los intervalos de dosificación indicados en la presente memoria.

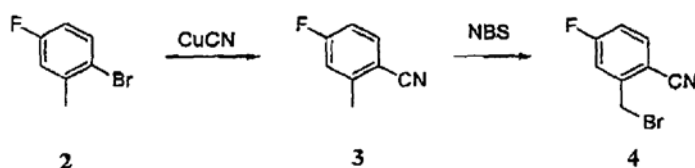
En otra forma de realización, la composición farmacéutica en el artículo manufacturado comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica según la presente invención, en la que dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria que comprendel compuesto I y otro u otros compuestos antidiabéticos indicados en la presente memoria.

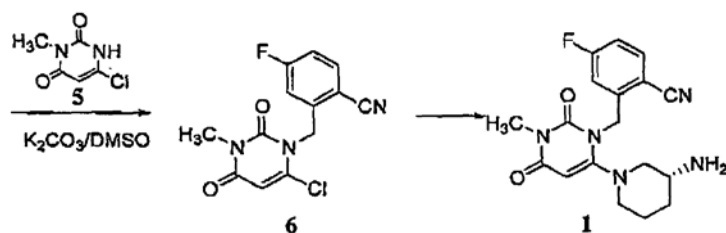
Se indica que el material de embalaje utilizado en kits y artículos manufacturados según la presente invención puede formar una pluralidad de recipientes divididos, tales como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. El recipiente puede presentar cualquier forma convencional conocida en la técnica realizada de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo para alojar una "recarga" de comprimidos para la introducción en un recipiente diferente) o un paquete blíster con dosis individuales para extraer del paquete según un programa terapéutico. El recipiente que se utilice dependerá de la forma de dosificación exacta implicada. Resulta factible utilizar más de un recipiente conjuntamente en un solo paquete para comercializar una forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, pueden incluirse unos comprimidos en una botella que, a su vez, se contenga dentro de una caja.

Un ejemplo particular de un kit según la presente invención es un denominado paquete blíster. Los paquetes blíster son bien conocidos en la industria del embalaje y se utilizan ampliamente para el embalaje de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes blíster generalmente están constituidos por una hoja de material relativamente rígido (preferentemente material plástico transparente rígido) recubierto de una lámina de aluminio. Durante el procedimiento de embalaje se crean cavidades en el material rígido. Las cavidades presentan el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas individuales que deben embalarse o pueden presentar el tamaño y forma que permitan embalar múltiples comprimidos y/o cápsulas. A continuación, los comprimidos o cápsulas se introducen en las cavidades de acuerdo con lo anteriormente expuesto y se sella la hoja de material relativamente rígido contra la hoja plástica en la cara de la misma contraria a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o colectivamente, según se desee, en las cavidades entre la lámina de aluminio y la hoja. La resistencia de la hoja permite preferentemente que los comprimidos o cápsulas puedan extraerse del paquete blíster aplicando manualmente presión sobre las cavidades, de manera que se forma una abertura en la lámina de aluminio en el sitio de la cavidad. A continuación, puede extraerse el comprimido o cápsula a través de dicha abertura.

Ejemplos

1. Preparación de 2-[6-(3-amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluorobenzonitrilo y las sales farmacéuticamente aceptables



**4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (3)**

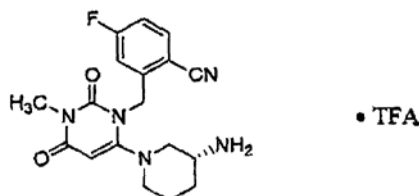
5 Una mezcla de 2-bromo-5-fluorotolueno (2) (3,5 g, 18,5 mmoles) y CuCN (2 g, 22 mmoles) en DMF (100 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con hexano. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente, proporcionando el producto 3 (rendimiento: 60%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (dd, J=5,6, 8,8 Hz, 1H), 6,93-7,06 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

10 2-Bromometil-4-fluorobenzonitrilo (4)

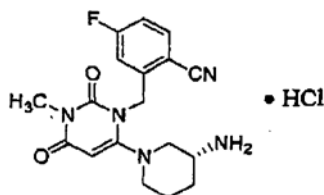
Una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (3) (2 g, 14,8 mmoles), NBS (2,64 g, 15 mmoles) y AIBN (100 mg) en CCl₄ se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se separó el sólido mediante filtración. La solución orgánica se concentró, proporcionando producto crudo en forma de aceite, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 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-(3-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil)-4-fluoro-benzonitrilo (6)

20 Una mezcla de 3-metil-6-clorouracilo crudo (5) (0,6 g, 3,8 mmoles), 2-bromometil-4-fluorobenzonitrilo (0,86 g, 4 mmoles) y K₂CO₃ (0,5 g, 4 mmoles) en DMSO (10 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Se obtuvieron 0,66 g del producto (rendimiento: 60%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (dd, J=7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=4,0 Hz, 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] calculado para C₁₃H₉ClFN₃O₂, 293,68; observado: 293,68.

2-[6-(3-Amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo, sal TFA (1) (sal TFA del compuesto I)

30 2-[6-(3-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil)-4-fluoro-benzonitrilo (5) (300 mg, 1,0 mmol), dihidrocloruro de (R)-3-amino-piperidina (266 mg, 1,5 mmoles) y bicarbonato sódico (500 mg, 5,4 mmoles) se agitaron en un tubo sellado en EtOH (3 ml) a 100°C durante 2 horas. Se obtuvo el compuesto final en forma de sal TFA tras la purificación mediante HPLC. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,77-7,84 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,17-5,34 (ABq, 2H, J=35,2, 15,6 Hz), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,67-2,92 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,51-1,79 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₈H₂₀FN₅O₂, 357,38; observado: 357,38.

40 2-[6-(3-Amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo, sal HCl

45 Se suspendió la sal TFA del compuesto I en DCM, y después se lavó con Na₂CO₃ saturado. Se secó la capa orgánica y se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se añadió HCl en dioxano (1,5 eq.) a 0°C. Se obtuvo la sal HCl tras eliminar el solvente. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,77-7,84 (m, 1H), 7,12-7,26 (m, 2H), 5,47

(s, 1H), 5,21-5,32 (ABq, 2H, J=32,0, 16,0 Hz), 3,35-3,5 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,01-3,1 (m, 1H), 2,69-2,93 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₈H₂₀FN₅O₂, 357,38; observado: 357,38.

5 Procedimiento general para la preparación de las sales del compuesto I.

El producto benzonitrilo puede aislarse en forma de base libre si se desea, aunque preferentemente el producto puede convertirse adicionalmente en una sal de adición de ácido correspondiente. Concretamente, el producto benzonitrilo (aproximadamente 10 mg) en una solución de MeOH (1 ml) se trató con diversos ácidos (1,05 equivalentes). Las soluciones se dejaron en reposo durante tres días abiertas al aire. En el caso de que se formase un precipitado, se filtraba la mezcla y se secaba la sal. En el caso de que no se formase ningún sólido, se concentraba la mezcla al vacío y se aislaba el residuo. De esta manera, se prepararon las sales de 34 a partir de los ácidos siguientes: benzoico, p-toluenosulfónico, succínico, R(-)-mandélico y bencenosulfónico.

Las etapas de aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios en el procedimiento anteriormente descrito opcionalmente pueden evitarse en el caso de que los productos intermedios de la mezcla de reacción se obtengan en forma de compuestos relativamente puros y los productos secundarios o impurezas de la mezcla de reacción no interfieran con las etapas de reacción posteriores. En caso de que resulte factible, pueden eliminarse una o más etapas de aislamiento con el fin de conseguir tiempos de procesamiento más cortos, y la eliminación del procesamiento posterior también puede proporcionar rendimientos de reacción globalmente más altos.

2. Formulaciones ejemplificativas que comprenden sal succinato de 2-[6-(3-amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo

Se proporcionan ejemplos de formulaciones de comprimido que pueden utilizarse para administrar sal succinato de 2-[6-(3-amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal succinato del compuesto I) según la presente invención. Se indica que las formulaciones proporcionadas en la presente memoria pueden modificarse tal como es conocido en la técnica.

Las formulaciones de comprimido ejemplificativas eran las siguientes:

12,5 mg del compuesto I (peso de forma de base libre) en cada comprimido

Formulación de núcleo de comprimido

(1) 2-[6-(3-Amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal succinato)	17,0 mg
(2) Lactosa monohidrato, 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 de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino)	3,2 mg
TOTAL (cada comprimido)	400,0 mg

Capa de película (12,0 mg en total)

(1) Opadry II 85F18422, blanca - porción 1 (COLORCON)
(2) Opadry II 85F18422, blanca - porción 2 (COLORCON)
(3) Opadry II 85F18422, blanca - porción 3 (COLORCON)

25 mg del compuesto I (peso de forma de base libre) cada comprimido

Formulación de núcleo de comprimido

(1) 2-[6-(3-Amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal succinato)	34,0 mg
(2) Lactosa monohidrato, 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 de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino)	3,2 mg
TOTAL (cada comprimido)	400,0 mg

Capa de película (12,0 mg en total)

(1) Opadry II 85F18422, blanca - porción 1 (COLORCON)
(2) Opadry II 85F18422, blanca - porción 2 (COLORCON)
(3) Opadry II 85F18422, blanca - porción 3 (COLORCON)

50 mg del compuesto I (peso de forma de base libre) cada comprimido

Formulación de núcleo de comprimido

5	(1) 2-[6-(3-Amino-piperidín-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal succinato)	68,0 mg
	(2) Lactosa monohidrato, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	173,6 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 de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Hyqual no bovino)	3,2 mg
	TOTAL (cada comprimido)	400,0 mg

Capa de película (12,0 mg en total)

	(1) Opadry II 85F18422, blanca - porción 1 (COLORCON)
	(2) Opadry II 85F18422, blanca - porción 2 (COLORCON)
10	(3) Opadry II 85F18422, blanca - porción 3 (COLORCON)

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

15 Se administró por vía oral una única dosis del compuesto I a monos a una dosis de 0,3 mg/kg. La figura 1 ilustra el efecto observado que presenta la administración del compuesto I sobre la actividad de DPP-IV plasmática de mono después de la dosificación. Tal como puede observarse, el compuesto I redujo la actividad de DPP-IV en el plasma del mono en más de 90% respecto a la línea base 12 horas después de la dosificación. De esta manera, tal como puede observarse a partir de los datos mostrados en la figura 1, mediante la administración del compuesto I una vez al día a los niveles de dosis indicados en la presente memoria, el compuesto I puede utilizarse efectivamente respecto a estados de enfermedad en los que se desea reducir la actividad plasmática de DPP-IV. A partir de los datos presentados, se cree que al administrar por lo menos 25 mg del compuesto I en el paciente, la actividad plasmática de DPP-IV del paciente puede reducirse en más de 60% respecto a la línea base durante un periodo de por lo menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e incluso 24 horas después de la administración.

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

25 Se investigó el efecto de la administración del compuesto I en combinación con pioglitazona mediante la medición de los niveles plasmáticos de glucosa en ratones. Se asignaron ratones *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr^{db}/+Lepr^{db}*) macho (6 semanas de edad, CLEA Japan (Tokyo, Japón)) a 4 grupos ($n=7$ en cada grupo), comprendiendo grupos A a D. El grupo A disponía de libre acceso a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japan) durante 21 días. El grupo B disponía de libre acceso a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,03% (p/p) de sal succinato del compuesto I, durante 21 días. Se calculó que la dosis del compuesto I en el grupo B era de $74,8 \pm 2,5$ (media \pm S.D.) mg/kg de peso corporal/día. El grupo C disponía de acceso libre a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,0075% (p/p) de hidrocloreto de pioglitazona, durante 21 días. Se calculó que la dosis de pioglitazona en el grupo C era de $17,7 \pm 0,6$ (media \pm S.D.) mg/kg de peso corporal/día. El grupo D disponía de libre acceso a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japan) que contenía 0,03% (p/p) de sal succinato del compuesto I en combinación con 0,0075% (p/p) de hidrocloreto de pioglitazona, durante 21 días. Las dosis del compuesto I y de pioglitazona en el grupo D se calculó que eran de $63,1 \pm 1,9$ (media \pm S.D.) mg/kg de peso corporal/día y de $15,8 \pm 0,5$ (media \pm S.D.) mg/kg de peso corporal/día, respectivamente. Durante 21 días de administración del alimento en polvo, no se observaron diferencias significativas en la cantidad administrada del alimento en polvo en los 4 grupos anteriormente indicados. Tras 21 días de administración del alimento en polvo, se extrajeron muestras de sangre de las venas orbitales de los ratones con pipeta capilar bajo condición de alimentación, y se midieron enzimáticamente los niveles plasmáticos de glucosa mediante la utilización de autoanalizador 7080 (Hitachi, Japón).

45 Se muestran los resultados en la Tabla 1. Los valores en la tabla son medias ($n=7$) \pm desviaciones estándar.

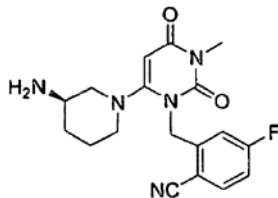
Tabla 1

Grupo	Glucosa plasmática (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

50 Tal como se muestra en la Tabla 1, la combinación del compuesto I con pioglitazona mostró efectos excelentes de reducción de los niveles plasmáticos de glucosa.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica formulada en una forma de dosificación unitaria en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende entre 1 mg y 250 mg del compuesto I, en la que el compuesto I presenta la fórmula:



2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende entre 5 mg y 200 mg del compuesto I.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende entre 5 mg y 150 mg del compuesto I.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende entre 15 mg y 100 mg del compuesto I.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende 5 mg del compuesto I.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende 6,25 mg del compuesto I.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende 10 mg del compuesto I.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende 20 mg del compuesto I.

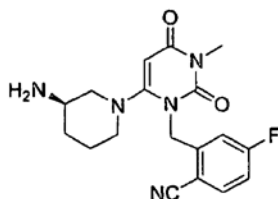
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende 25 mg del compuesto I.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende 50 mg del compuesto I.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende 100 mg del compuesto I.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 a 11, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende además uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I.

13. Composición farmacéutica formulada en una forma de dosificación unitaria, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende entre 1 mg y 250 mg del compuesto I y uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I, en la que el compuesto I presenta la fórmula:

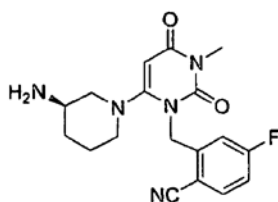


14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados de entre el grupo constituido por moduladores de la ruta de señalización de la insulina, compuestos que influyen sobre una producción desregulada de la glucosa hepática, intensificadores de la sensibilidad a la insulina e intensificadores de la secreción de la insulina.

15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación

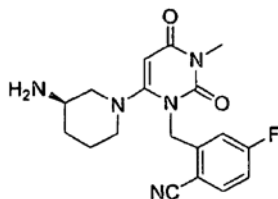
- unitaria comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados de entre el grupo constituido por inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa, inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor del glucagón, inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinas, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa, inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico, insulina y antagonistas α_2 -adrenérgicos.
- 5
16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados de entre el grupo constituido por inhibidores de la GSK-3, agonistas del receptor retinoide X, agonistas AR beta-3, moduladores de las UCP, tiazolidindionas antidiabéticas, agonistas de PPAR gamma de tipo no glitazona, agonistas duales de PPAR gamma/PPAR alfa, compuestos antidiabéticos que contienen vanadio y biguanidas.
- 10
17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados de entre el grupo constituido por (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]}bencil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonyl)-tiazolidín-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}-tiazolidín-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)-2-propinil]-5-fenilsulfonyl)tiazolidín-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonyl)tiazolidín-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidín-2,4-diona, 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidín-2,4-diona y 5-(2,4-dioxotiazolidín-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida, incluyendo cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15
- 20
- 25
18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende metformina, incluyendo cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 30
19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende un derivado de sulfonilurea.
- 35
20. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados de entre el grupo constituido por glixoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolcliamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40
21. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados de entre el grupo constituido por hormonas incretina o miméticos de las mismas, antagonistas del receptor de imidazolina de las células beta y secretagogos de insulina de acción corta.
- 45
22. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende insulina.
- 50
23. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más agonistas de GLP-1.
- 55
24. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende extendatida.
- 60
25. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados de entre el grupo constituido por repaglinida, mitiglinida y nateglinida, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 65
26. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más inhibidores de alfa-glucosidasa.
- 60
27. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados de entre el grupo constituido por acarbosa, voglibosa y miglitol, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 65
28. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende rosiglitazona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

29. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende pioglitazona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 30. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende metformina y pioglitazona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.
31. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 29 y 30, en la que pioglitazona comprende HCl de pioglitazona.
- 10 32. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la que dicha forma de dosificación unitaria se encuentra adaptada para la administración oral.
33. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la que dicha forma de dosificación unitaria es una formulación sólida adaptada para la administración oral.
- 15 34. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la que dicha forma de dosificación unitaria es un comprimido o cápsula adaptados para la administración oral.
35. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende una formulación de liberación prolongada adaptada para la administración oral.
- 20 36. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en la que el compuesto I se encuentra presente en la composición farmacéutica como una base libre.
- 25 37. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en la que el compuesto I se encuentra presente en la composición farmacéutica en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
38. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en la que el compuesto I se encuentra presente en la composición farmacéutica en forma de sal succinato.
- 30 39. Kit que comprende:
múltiples dosis de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, e
35 instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas de entre el grupo constituido por la indicación de un estado de enfermedad para el que debe administrarse la composición farmacéutica, información de almacenamiento de la composición farmacéutica, información de dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar la composición farmacéutica.
- 40 40. Artículo manufacturado que comprende:
múltiples dosis de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38; y
materiales de embalaje.
- 45 41. Artículo manufacturado según la reivindicación 40, en el que el material de embalaje comprende un recipiente para alojar las múltiples dosis de la composición farmacéutica.
42. Artículo manufacturado según la reivindicación 41, en el que el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más elementos de entre el grupo constituido por un estado de enfermedad para el que debe administrarse el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición.
- 50 43. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I, para la preparación de un producto farmacéutico destinado al tratamiento de la diabetes de tipo II, en la que el compuesto I presenta la fórmula:
- 55

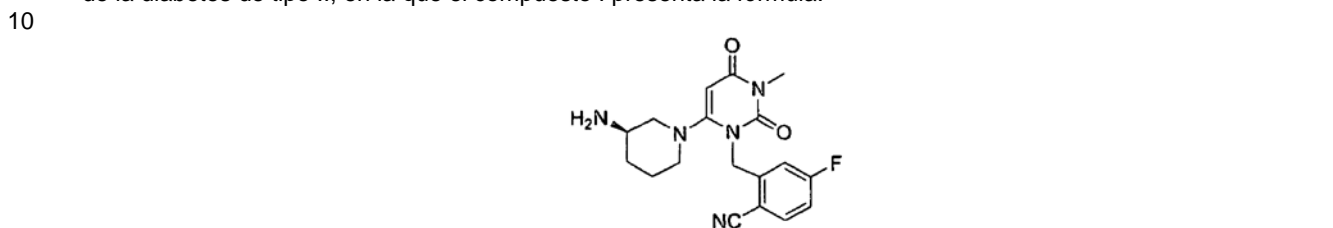


44. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 para la preparación de un producto farmacéutico que comprende una combinación del compuesto I y uno o más compuestos

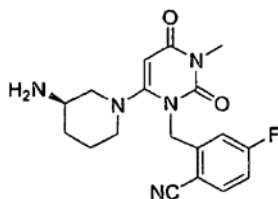
antidiabéticos diferentes del compuesto I destinado al tratamiento de la diabetes de tipo II, en la que el compuesto I presenta la fórmula:



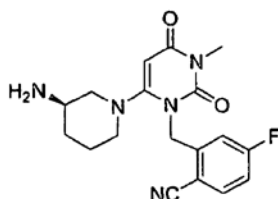
5
45. Utilización de uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I para la preparación de un producto farmacéutico que comprende una combinación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 y uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I destinado al tratamiento de la diabetes de tipo II, en la que el compuesto I presenta la fórmula:



15
46. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I, para la preparación de un producto farmacéutico destinado al tratamiento de la diabetes de tipo I, en la que el compuesto I presenta la fórmula:



20
47. Utilización de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, para la preparación de un producto farmacéutico que comprende una combinación del compuesto I y uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I destinado al tratamiento de la diabetes de tipo I, en la que el compuesto I presenta la fórmula



25
48. Utilización de uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I para la preparación de un producto farmacéutico que comprende una combinación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 y uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I destinado al tratamiento de la diabetes de tipo I, en la que el compuesto I presenta la fórmula:

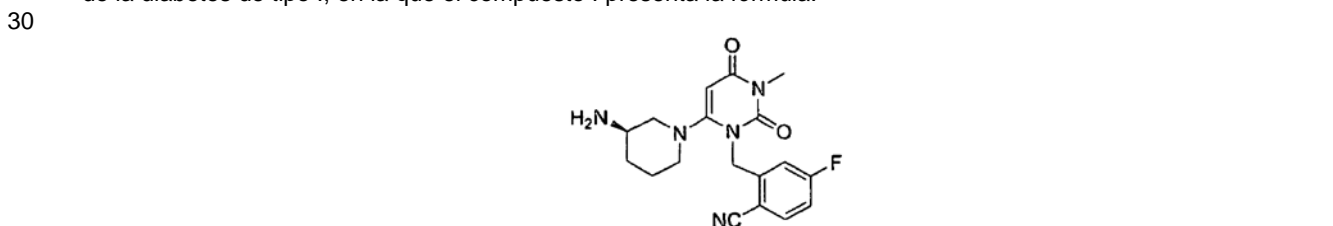


FIGURA 1

Inhibición de DPP IV tras una única administración oral de compuesto I en monos

