

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 491**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61K 31/455** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2009 E 09746569 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2275108**

54 Título: **Preparación farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-IV y otros agentes terapéuticos de la diabetes en forma concomitante o combinada**

30 Prioridad:

**14.05.2008 JP 2008127480**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.10.2014**

73 Titular/es:

**SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD  
(100.0%)  
35 Higashisotoboricho Higashi-ku Nagoya-shi  
Aichi 461-8631, JP**

72 Inventor/es:

**GOTO, MORITAKA;  
YAMASHITA, SATOKO;  
NAKAYA, KEIZO;  
TOMOGURI, TETSUSHI;  
ISHIDA, TSUTOMU y  
FUCHIGAMI, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 507 491 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

Preparación farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-IV y otros agentes terapéuticos de la diabetes en forma concomitante o combinada

5

**Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un medicamento consistente en el uso concomitante o la combinación de (S)-N-(2-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2-metilpropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidino-6-carboxamida, que es un inhibidor de DPP-IV, o de un análogo de la misma, y de otros medicamentos para la diabetes seleccionados entre el grupo consistente en una biguanida y un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa.

10

**Técnica antecedente**

La diabetes es una afección en la que la concentración de glucosa en sangre (nivel de glucosa en sangre) ha aumentado anormalmente y se requiere un adecuado control del nivel de glucosa en sangre. Un agente terapéutico típico para la diabetes es un agente de sulfonilurea (que se describirá de aquí en adelante como un agente SU), que se usa también de manera concomitante con otros agentes terapéuticos para la diabetes. Sin embargo, se sabe que un agente SU causa hipoglucemia como efecto colateral. Además, existe también la preocupación de que el uso de un agente SU durante un período prolongado da lugar a fatiga de las células  $\beta$  pancreáticas.

15

20

Un ejemplo de hormonas implicadas en el cambio de la concentración de glucosa en sangre puede incluir el péptido 1 de tipo glucagón (que se describirá de aquí en adelante como GLP-1) y el péptido inhibitorio gástrico (que se describirá de aquí en adelante como GIP). GLP-1 y GIP son péptidos segregados por el tracto gastrointestinal con la dieta, que actúan sobre las células  $\beta$  pancreáticas para acelerar la secreción de insulina dependiente de la glucosa en sangre y que mantienen la homeostasis del metabolismo de la glucosa mediante la aceleración de la generación y de la secreción de insulina basado en la protección o al aumento de la función de las células  $\beta$ , la supresión de la secreción de glucagón, el retraso en el vaciado gástrico y similares, mediante lo cual dan lugar al aumento del efecto de la insulina en la periferia. Sin embargo, como GLP-1 y GIP se descomponen rápidamente por la dipeptidil peptidasa IV (que se describirá de aquí en adelante como DPP-IV) en sangre circulante y se inactivan, puede que no exhiban sus efectos suficientemente *in vivo*.

25

30

Los inhibidores de DPP-IV suprimen el metabolismo del GLP-1 y del GIP endógenos y conservan el efecto de éstos. Por lo tanto, son prometedores como agentes terapéuticos dependientes de la concentración de glucosa en sangre para la diabetes de tipo 2, y se espera un efecto de protección de las células  $\beta$  pancreáticas, que parece estar causado por un aumento en la concentración de GLP-1 y GIP activos, en una administración a largo plazo.

35

Sin embargo, ya que se considera que la aceleración de la secreción de insulina por GIP disminuye en un paciente con diabetes de tipo 2, la contribución de GIP al efecto del inhibidor de DPP-IV para acelerar la secreción de insulina en el paciente no está clara. Por otro lado, estudios que utilizan animales deficientes en el gen de los receptores y similares sugieren que GIP puede inducir obesidad o provocar resistencia a la insulina.

40

Para los inhibidores de DPP-IV, se conoce un método de tratamiento para intentar controlar la glucosa en sangre mediante el uso concomitante de otros medicamentos diabéticos (Documento de patente 1). Por ejemplo, se han descrito enfoques para controlar la glucosa en sangre mediante el uso concomitante de trifluoroacetato de E3024, que es un inhibidor de DPP-IV, con Voglibosa (Documento no de patente 1), el uso concomitante de LAF237 con Metformina (Documento no de patente 2), el uso concomitante de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo con Voglibosa (Documento de patente 2) y el uso concomitante de 3-{2S,4S}-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil]tiiazolidina con Voglibosa (Documento de patente 3).

45

50

Sin embargo, todos se relacionan con el uso concomitante de un compuesto específico que tiene un efecto inhibidor de DPP-IV y otros medicamentos diabéticos, y no se conoce una descripción específica ni el efecto del tratamiento de la diabetes con respecto al uso concomitante de (S)-N-(2-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2-metilpropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidino-6-carboxamida o un análogo de la misma como inhibidor de DPP-IV y otros medicamentos diabéticos.

55

Documento de patente 1: WO01/052825.

Documento de patente 2: WO2007/074884.

60

Documento de patente 3: WO2006/129785.

Documento no de patente 1: Yamazaki, K. y col., Journal of Pharmacological Sciences, 104, 29-38 (2007).

Documento no de patente 2: Ahren, B. y col., Diabetes Care, 27, 2874-80 (2004).

**Divulgación de la invención**

(Problema que la invención ha de resolver)

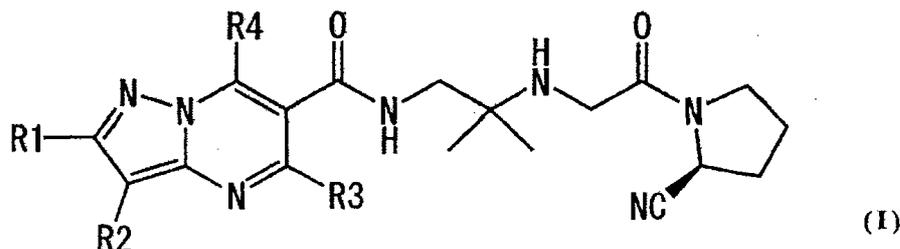
- 5 El problema que la presente invención ha de resolver es proporcionar un medicamento que sea excelente en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, de las complicaciones diabéticas o de la alteración en la tolerancia a la glucosa.

(Medios para resolver el problema)

- 10 Los inventores de la presente invención han hecho estudios basados en lo que antecede y, en consecuencia, han descubierto que se observa un efecto de supresión del aumento de la glucosa en sangre sin secreción de un exceso de insulina durante el uso concomitante o la combinación de (S)-N-(2-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2-metilpropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidino-6-carboxamida (a la que de aquí en adelante se hará referencia como compuesto (I)) o un análogo de la misma con un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, tal como Miglitol, o durante el uso
- 15 concomitante o la combinación con un fármaco biguanida, tal como Metformina, y han completado la presente invención. Y luego se mantiene una alta concentración de GLP-1 activo y se suprime el aumento en la concentración de GIP.

- 20 A saber, la presente invención es como se describe en la reivindicación 1 y en la reivindicación 2. También se describe en el presente documento lo siguiente.

- (1) Un medicamento caracterizado por que se administran de manera concomitante un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, y al menos un tipo de otros medicamentos diabéticos seleccionado entre el grupo consistente en biguanida y un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa:
- 25



- (donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ ).
- 30 (2) Un medicamento que comprende una combinación de un compuesto representado por la fórmula general (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, y al menos un tipo de otros medicamentos diabéticos seleccionado entre el grupo consistente en una biguanida y un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa.
- (donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ )
- 35 (3) El medicamento según (1) o (2), que está destinado al tratamiento de la diabetes de tipo 2, de las complicaciones diabéticas, de la alteración en la tolerancia a la glucosa, de la resistencia a la insulina o de la obesidad.
- (4) El medicamento según (1) o (2), donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es (S)-N-(2-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2-metilpropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidino-6-carboxamida.
- 40 (5) El medicamento según (1) o (2), donde el otro medicamento diabético es seleccionado entre un agente para mejorar el metabolismo hepático de la glucosa y un agente para inhibir la absorción de azúcar, siendo dichos agentes una biguanida y un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, respectivamente.
- (6) El medicamento según (5), donde el agente para mejorar el metabolismo hepático de la glucosa es una biguanida.
- (7) El medicamento según (6), donde la biguanida es Metformina o una sal de la misma.
- 45 (8) El medicamento según (5), donde el agente para inhibir la absorción de azúcar es un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa.
- (9) El medicamento según (8), donde el inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa es Miglitol.

**Efecto de la invención**

- 50 Según el medicamento de la presente invención, se puede suprimir el aumento de la glucosa en sangre sin secreción de un exceso de insulina, gracias a lo cual se controla adecuadamente la glucosa en sangre, en comparación con el caso de la administración del inhibidor de DPP-IV u otro medicamento diabético usado en la presente invención por sí solos. Así, se alivia el agotamiento pancreático y se exhibe una excelente acción de protección del páncreas. Además, la concentración de GLP-1 aumenta sinérgicamente, con lo que se puede
- 55 mantener en gran medida la concentración del GLP-1 activo en sangre. Así, se puede esperar una acción de aceleración de la neogénesis o de la replicación de las células  $\beta$  pancreáticas, o una acción de disminución del peso corporal. Además, se puede suprimir el aumento de la concentración en sangre de GIP. Dado que GIP puede inducir

obesidad o empeorar la resistencia a la insulina, se pueden esperar una acción de disminución del peso corporal y una acción de mejoramiento de la resistencia a la insulina suprimiendo el aumento de la concentración de GIP en sangre.

- 5 Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un medicamento que es excelente como agente terapéutico para la diabetes de tipo 2, para las complicaciones diabéticas, para la alteración en la tolerancia a la glucosa, para la resistencia a la insulina o para la obesidad.

#### Breve descripción de los dibujos

- 10 La Fig. 1 es un gráfico que muestra las acciones del compuesto (I) solo, del Miglitol solo y del uso concomitante del compuesto (I) y del Miglitol sobre el cambio en el aumento de la concentración plasmática de GLP-1 activo tras carga de sacarosa oral en ratas obesas Zucker.
- 15 La Fig. 2 es un gráfico que muestra las acciones del compuesto (I) solo, del Miglitol solo y del uso concomitante del compuesto (I) y del Miglitol sobre el cambio en la concentración plasmática de GIP tras carga de dieta líquida en ratas obesas Zucker.
- La Fig. 3 es un gráfico que muestra las acciones del compuesto (I) solo, del Miglitol solo y del uso concomitante del compuesto (I) y del Miglitol sobre el cambio en el nivel de glucosa en sangre tras carga de dieta líquida en ratas obesas Zucker.
- 20 La Fig. 4 es un gráfico que muestra las acciones del compuesto (I) solo, del Miglitol solo y del uso concomitante del compuesto (I) y del Miglitol sobre el cambio en la concentración plasmática de insulina tras carga de dieta líquida en ratas obesas Zucker.
- La Fig. 5 es un gráfico que muestra las acciones del compuesto (I) solo, de la Metformina sola y del uso concomitante del compuesto (I) y de la Metformina sobre el cambio en el aumento en la concentración plasmática de GLP-1 activo tras carga de almidón de maíz oral en ratas ZDF.
- 25 La Fig. 6 es un gráfico que muestra las acciones del compuesto (I) solo, de la Metformina sola y del uso concomitante del compuesto (I) y de la Metformina sobre el cambio en el nivel de glucosa en sangre tras carga de almidón de maíz oral en ratas ZDF.
- La Fig. 7 es un gráfico que muestra las acciones del compuesto (I) solo, de la Metformina sola y del uso concomitante del compuesto (I) y de la Metformina sobre el cambio en la concentración plasmática de insulina tras carga oral de almidón de maíz en ratas ZDF.
- 30 La Fig. 8 es un gráfico que muestra las acciones del compuesto (I) solo, de la Metformina sola y del uso concomitante del compuesto (I) y de la Metformina sobre el cambio en la concentración plasmática de GIP tras carga de almidón de maíz oral en ratas Wistar.

#### Mejor modo de realización de la invención

- El compuesto de fórmula general (I), el compuesto (I) o un análogo del mismo son compuestos de la presente invención que tienen actividad inhibitoria de DPP-IV, descrita en WO2004/067509, y pueden ser preparados según los métodos de síntesis descritos en ese documento. Las sales de estos compuestos pueden también ser preparadas según el documento WO2004/067509 antes mencionado y el conocimiento técnico común. Un solvato es un compuesto al que se une un solvente y, cuando el solvente es agua, éste es a veces descrito específicamente como un hidrato.
- 45 Los otros medicamentos diabéticos incluyen principios activos seleccionados entre una biguanida y un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, sus sales y sus solvatos farmacéuticamente aceptables. Cuando dichos medicamentos diabéticos son especificados considerando el mecanismo de acción, como ejemplos de los mismos se pueden incluir agentes para mejorar el metabolismo hepático de la glucosa, tales como biguanidas (v.g., Metformina, Buformina, Fenformina) y agentes inhibidores de la absorción de azúcar, tales como inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (v.g., Voglibosa, Acarbosa, Miglitol).
- 50 Se utilizan biguanidas o inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa según la invención. Además, es preferible la Metformina como biguanida y es preferible el Miglitol como inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa.
- 55 En el medicamento de la presente solicitud de invención, sus principios activos pueden ser incorporados en formulaciones separadas como una pluralidad de formulaciones, o pueden ser incorporados en la misma formulación como una sola formulación.
- 60 El "medicamento caracterizado por ser administrado de manera concomitante" se refiere a un medicamento que se espera administrar en un uso concomitante. "Administración concomitante" se refiere a un medicamento en el que se administran una pluralidad de medicamentos o sus principios activos a un paciente, preferiblemente de manera substancialmente simultánea. El medicamento que comprende una combinación se refiere a un medicamento que se espera administrar en combinación, es decir, un medicamento que se espera administrar en el uso concomitante antes mencionado. En el medicamento de la presente invención, el caso en el que se incluyen los principios activos que se han de administrar en formulaciones separadas como una pluralidad de formulaciones no se limita necesariamente al caso en el que la pluralidad de formulaciones son administradas al mismo tiempo. El método de

administración no está específicamente limitado, siempre que se solapen los períodos en los cuales los fármacos respectivos mantienen sus concentraciones efectivas en sangre. En general, cada formulación es administrada según su método original de administración. Por lo tanto, el número de veces de su administración puede ser el mismo o diferente.

5 Como ejemplos del modo de administración del medicamento de la presente invención, se pueden incluir 1) la administración de una sola formulación que se obtiene formulando simultáneamente el principio activo del otro medicamento diabético y el compuesto de fórmula general (I) o un análogo del mismo; 2) la administración simultánea de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el principio activo del otro medicamento diabético y el compuesto de fórmula general (I) o un análogo del mismo en la misma vía de administración; 3) la administración escalonada de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el principio activo del otro medicamento diabético y el compuesto de fórmula general (I) o un análogo del mismo en la misma vía de administración; 4) la administración simultánea de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el principio activo del otro medicamento diabético y el compuesto de fórmula general (I) o un análogo del mismo en diferentes vías de administración; 5) la administración escalonada de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el principio activo del otro medicamento diabético y el compuesto de fórmula general (I) o un análogo del mismo en diferentes vías de administración (por ejemplo, administración en el orden principio activo del otro medicamento diabético y compuesto de fórmula general (I) o análogo del mismo, o administración en el orden inverso), y similares.

20 El efecto medicamentoso exhibido por la administración del medicamento de la presente invención puede ser evidenciado, por ejemplo, utilizando un modelo farmacológico correspondiente conocido. A saber, un experto en la técnica puede confirmar los efectos beneficiosos sobre las indicaciones antes mencionadas y mencionadas a continuación que han de ser tratadas seleccionando un modelo de ensayo animal relacionado. A saber, los experimentos que se mencionan a continuación muestran que el medicamento de la presente invención puede proporcionar específicamente un efecto de tratamiento de un modo potenciado o sinérgico.

25 El medicamento de la presente invención es efectivo como agente terapéutico y/o profiláctico para la diabetes de tipo 2, las complicaciones diabéticas, la alteración en la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina o la obesidad o similares. En estos pacientes, se puede esperar específicamente una efectividad sobre la hiperglucemia, la alteración en la glucosa plasmática en condiciones de ayuno y similares por corrección del control glucémico. Además, se puede esperar una efectividad sobre el síndrome metabólico y similares mediante una acción reductora del peso corporal, o una efectividad sobre la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia o el trastorno del metabolismo de la glucosa por resistencia a la insulina o similares mediante una acción mejoradora de la resistencia a la insulina.

30 Otra ventaja del medicamento de la presente invención puede ser que se puede reducir la dosis del fármaco utilizando los fármacos individuales que se han de combinar en dosis bajas. Con respecto a esto, como ejemplos de las ventajas se pueden incluir, no sólo que se requiere únicamente una pequeña cantidad de dosis, sino también que se puede reducir la frecuencia de las aplicaciones o que se puede reducir la generación de efectos colaterales, y similares.

35 Para la formulación del medicamento de la presente invención, como se ha mencionado anteriormente, se pueden incluir la pluralidad de principios activos como una pluralidad de formulaciones en formulaciones separadas, o se pueden incluir en la misma formulación como una sola formulación, y, en ambos casos, se puede realizar la formulación usando los excipientes y similares que se mencionan más adelante. En la forma de dosificación del medicamento de la presente invención, son preferibles agentes orales que sean excelentes en cuanto a conveniencia o rendimiento, y la misma no se limita a éstos.

40 La dosis del medicamento de la presente invención puede ser similar a la dosis general del principio activo del otro medicamento diabético o del compuesto (I), y puede ser adecuadamente seleccionada según el objeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad a la está destinado, la forma de dosificación y similares. La proporción de la dosis del principio activo del otro medicamento diabético con respecto al compuesto (I) es naturalmente determinada según las dosis respectivas.

45 En general, cuando el medicamento de la presente invención es administrado por vía oral, la dosis del compuesto de fórmula general (I) es, por ejemplo, generalmente de 0,1 a 2.000 mg/día, preferiblemente de 1 a 1.000 mg/día, más preferiblemente de 50 a 800 mg/día, por paciente humano adulto (peso corporal: 60 kg). La dosificación del compuesto (I) es también similar. Esta cantidad puede ser también administrada en dos o tres porciones al día.

50 La dosis del principio activo en el otro medicamento diabético varía según el fármaco. Cuando se usa la biguanida, su dosis es generalmente de 25 a 5.000 mg/día, preferiblemente de 50 a 3.000 mg/día, por paciente adulto (peso corporal: 60 kg), y, cuando se usa el inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, su dosis es generalmente de 0,01 a 1.000 mg/día, preferiblemente de 0,1 a 500 mg/día, por paciente adulto (peso corporal: 60 kg). Específicamente, cuando la biguanida es Metformina, la cantidad efectiva de Metformina es generalmente de 125 a 5.000 mg/día, preferiblemente de 250 a 3.000 mg/día, por paciente humano adulto (peso corporal: 60 kg). Además, cuando el inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa es Miglitol, la cantidad efectiva de Miglitol es generalmente de 25 a 500 mg/día,

preferiblemente de 50 a 250 mg/día, por paciente adulto (peso corporal: 60 kg), y, cuando el inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa es Voglibosa, su dosis es generalmente de 0,1 a 2 mg/día, preferiblemente de 0,2 a 1 mg/día, por paciente adulto (peso corporal: 60 kg).

## 5 Ejemplos

Se explica la presente invención con más detalle mediante los siguientes Ejemplos Experimentales, pero éstos no limitan la presente invención y pueden ser modificados en la medida en que no se desvíen del alcance de la presente invención.

10

[Ejemplo Experimental 1]

Efectos del compuesto (I) solo, del Miglitol solo y del uso concomitante del compuesto (I) y del Miglitol sobre la concentración plasmática de GLP-1 activo durante la prueba de carga oral de sacarosa en ratas Slc: Zucker-*fa/fa* (en adelante abreviado como ratas obesas Zucker).

15

(Método de ensayo)

Se realizó una operación de inserción de un catéter de poliuretano en la vena yugular derecha de una rata obesa Zucker (9 semanas de edad, macho, Japan SLC, Inc.), que es un modelo de obesidad-resistencia a la insulina, y se llevaron a cabo experimentos en los cuatro grupos siguientes.

20

- (1) Grupo de control: se administró agua purificada a razón de 5 ml/kg
- (2) Grupo del compuesto (I): se administró el compuesto (I) disuelto en agua purificada a una dosis de 3 mg/kg (5 ml/kg)
- (3) Grupo del Miglitol: se administró el Miglitol disuelto en agua purificada a una dosis de 3 mg/kg (5 ml/kg)
- (4) Grupo del uso concomitante: se administraron el compuesto (I) y el Miglitol disueltos en agua purificada a una dosis respectiva de 3 mg/kg (5 ml/kg)

25

Se administraron agua purificada, el compuesto (I) y Miglitol por vía oral, respectivamente, a las ratas obesas Zucker, a las que se había dejado en ayunas durante la noche, de cada grupo como se describe en (1) a (4) y, después de 15 minutos, se administró una solución acuosa de sacarosa al 30 % a razón de 10 ml/kg. Se recogió sangre a través del catéter inmediatamente antes de la administración y después de la administración de sacarosa y se centrifugó a 4 °C y 3.000 rpm durante 10 minutos para obtener plasma. Se midió la concentración de GLP-1 activo en el plasma obtenido por enzimoimmunoensayo (en adelante abreviado como ELISA) (GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (ACTIVE) ELISA KIT, LINCO Research, Inc., EE.UU.). Basándose en la concentración medida del GLP-1 activo en el plasma, se obtuvo la cantidad de cambio en relación a la concentración inmediatamente antes de la administración de sacarosa y se calculó el área bajo la curva (en adelante abreviada como AUC) desde inmediatamente antes de la administración de sacarosa hasta 120 minutos después de la administración. En la Fig. 1 se muestra el resultado del cálculo. Cada columna en la figura muestra un valor medio (n=8 en los Grupos 1, 3 y 4, n=7 en el Grupo 2)  $\pm$  la desviación estándar.

35

40

(Resultados)

### 45 Concentración de GLP-1 activo

En las pruebas de carga oral de sacarosa en ratas obesas Zucker, no hubo diferencia significativa en el aumento de la concentración del GLP-1 activo en el plasma por administración de Miglitol, mientras que el compuesto (I) aumentó la concentración significativamente. Además, cuando se usaron el compuesto (I) y Miglitol de manera concomitante, la concentración del GLP-1 activo en el plasma aumentó más que cuando se usó el compuesto (I) solo, y el grado de aumento era sinérgico. A saber, se ve que se puede esperar una acción de aceleración de la neogénesis o de la replicación de las células  $\beta$  pancreáticas o una acción de reducción del peso corporal gracias al uso concomitante del compuesto (I) y de Miglitol.

50

[Ejemplo Experimental 2]

Efectos del compuesto (I) solo, del Miglitol solo y del uso concomitante del compuesto (I) y del Miglitol sobre las concentraciones de GIP, glucosa e insulina en plasma durante la prueba de carga de dieta líquida en ratas Crlj: Genotipo ZUC-Lepr<sup>fa</sup>: *fa/fa* (en adelante abreviado como ratas obesas Zucker)

60

(Método de ensayo)

Se realizó una operación de inserción de un catéter de poliuretano en la vena yugular derecha de una rata obesa Zucker (8 semanas de edad, macho, Charles River Laboratories Japan, Inc.), que es un modelo de obesidad y resistencia a la insulina, y se llevaron a cabo experimentos en los cuatro grupos siguientes.

65

- (1) Grupo de control: se administró agua purificada a razón de 5 ml/kg  
 (2) Grupo del compuesto (I): se administró el compuesto (I) disuelto en agua purificada a una dosis de 3 mg/kg (5 ml/kg)  
 (3) Grupo del Miglitol: se administró el Miglitol disuelto en agua purificada a una dosis de 3 mg/kg (5 ml/kg)  
 (4) Grupo del uso concomitante: se administraron el compuesto (I) y el Miglitol disueltos en agua purificada a una dosis respectiva de 3 mg/kg (5 ml/kg)

Se administraron agua purificada, el compuesto (I) y Miglitol por vía oral, respectivamente, a las ratas obesas Zucker, a las que se había dejado en ayunas durante la noche, de cada grupo como se describe en (1) a (4) y, después de 15 minutos, se administró una dieta líquida (marca registrada: ENSURE H, Meiji Dairies Corporation, Japón) a razón de 10 ml/kg para realizar una prueba de carga de dieta. Se recogió sangre a través del catéter inmediatamente antes de la carga y después de la carga de la dieta líquida y se centrifugó a 4°C y 3.000 rpm durante 10 minutos para obtener plasma. Se midió la concentración de GIP en el plasma obtenido por medio de un ELISA (RAT/MOUSE GIP (TOTAL) ELISA KIT, LINCO Research, Inc., EE.UU.) y se midieron las concentraciones de glucosa e insulina en plasma mediante Glucose C2 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón) y ELISA (Rat Insulin ELISA Kit, Shibayagi, Co., Ltd., Japón), respectivamente. Basándose en la concentración medida de GIP en plasma, se calculó el AUC desde inmediatamente antes de la carga de la dieta líquida hasta 120 minutos después de la carga. Basándose en las concentraciones medidas de glucosa e insulina en plasma, se calculó el AUC desde inmediatamente antes de la carga de la dieta líquida hasta 60 minutos después de la carga. Además, la concentración de GIP en plasma muestra la concentración de GIP activo y GIP inactivo en plasma. El resultado de la concentración de GIP en plasma es mostrado en la Fig. 2, el resultado del nivel de glucosa en plasma es mostrado en la Fig. 3 y el resultado de la concentración de insulina en plasma es mostrado en la Fig. 4. Cada columna en la figura muestra un valor medio (n=8 en los Grupos 1, 3 y 4, n=7 en el Grupo 2) ± la desviación estándar.

(Resultado)

#### Concentraciones de glucosa e insulina en plasma

En cuanto al efecto de supresión de la concentración de glucosa en plasma, no hubo diferencia significativa en la administración única del compuesto (I) o de Miglitol. Sin embargo, el compuesto (I) suprimió significativamente el aumento en la concentración de glucosa en plasma cuando se usó de manera concomitante con Miglitol. Además, la concentración de insulina en el plasma sanguíneo se redujo significativamente mediante el uso concomitante del compuesto (I) y de Miglitol. A saber, se ve que el compuesto (I) suprime significativamente el aumento en la concentración de glucosa en plasma sin exceso en la secreción de insulina cuando se usa de manera concomitante con Miglitol. Por lo tanto, se puede esperar una efectividad para la hiperglucemia y la alteración en la glucosa plasmática en condiciones de ayunas por corrección del control glucémico.

#### Concentración de GIP en el plasma sanguíneo

En la prueba de carga de dieta líquida en ratas obesas Zucker, no hubo cambios en el aumento de la concentración de GIP en plasma por administración del compuesto (I), pero el Miglitol mostró una tendencia de supresión. Además, cuando se usaron de manera concomitante el compuesto (I) y el Miglitol, se suprimió significativamente el aumento en la concentración de GIP. A saber, se ve que el compuesto (I) suprime significativamente la secreción de GIP cuando se usa de manera concomitante con Miglitol. Por lo tanto, puede haber expectativas sobre los efectos según la supresión de la secreción de GIP, por ejemplo, una acción de reducción del peso corporal, una acción de mejoramiento de la resistencia a la insulina y similares.

[Ejemplo Experimental 3]

Efectos del compuesto (I) solo, de la Metformina sola y del uso concomitante del compuesto (I) y de la Metformina sobre las concentraciones plasmáticas de GLP-1 activo, glucosa e insulina durante la prueba de carga de almidón de maíz oral en ratas ZDF-Lepr<sup>fa</sup>/CrjCrlj (en adelante abreviado como ratas ZDF)

(Método de ensayo)

Se realizó una operación de inserción de un catéter de poliuretano en la vena yugular derecha de una rata ZDF (13 semanas de edad, macho, Charles River Laboratories Japan, Inc.) y se llevaron a cabo experimentos en los cuatro grupos siguientes.

- (1) Grupo de control: se administró agua purificada a razón de 5 ml/kg  
 (2) Grupo del compuesto (I): se administró el compuesto (I) disuelto en agua purificada a una dosis de 3 mg/kg (5 ml/kg)  
 (3) Grupo de la Metformina: Se administró Metformina disuelta en agua purificada a una dosis de 300 mg/kg (5 ml/kg)  
 (4) Grupo del uso concomitante: se administraron el compuesto (I) y la Metformina disueltos en agua purificada a dosis respectivas de 3 mg/kg (5 ml/kg) y 300 mg/kg (5 ml/kg)

Se administraron agua purificada, el compuesto (I) y Metformina por vía oral, respectivamente, a las ratas ZDF, a las que se había dejado en ayunas durante la noche, de cada grupo como se describe en (1) a (4) y, después de 15 minutos, se administraron 0,4 g/ml de suspensión de almidón de maíz en agua purificada a razón de 5 ml/kg. Se recogió sangre a través del catéter inmediatamente antes de la administración y después de la administración del almidón de maíz y se centrifugó a 4°C y 3.000 rpm durante 10 minutos para obtener plasma. Se midió la concentración del GLP-1 activo en el plasma sanguíneo obtenido por ELISA (GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (ACTIVE) ELISA KIT, LINCO Research, Inc., EE.UU.), y se midieron las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina del plasma obtenido por Glucose C2 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón) y ELISA (Rat Insulin ELISA Kit, Shibayagi, Co., Ltd., Japón), respectivamente. Basándose en la concentración medida del GLP-1 activo en el plasma, se obtuvo la cantidad de cambio en relación a la concentración inmediatamente antes de la administración del almidón. Basándose en la cantidad de cambio en relación a las concentraciones plasmáticas de GLP-1 activo, glucosa e insulina, se calculó el AUC desde inmediatamente antes de la administración del almidón hasta 180 minutos después de la administración. El resultado de la concentración plasmática de GLP-1 activo es mostrado en la Fig. 5, el resultado de la concentración plasmática de glucosa es mostrado en la Fig. 6 y el resultado de la concentración plasmática de insulina es mostrado en la Fig. 7. Cada columna en la figura muestra un valor medio (n=4 en los Grupos 1 y 3, n=5 en los Grupos 2 y 4)  $\pm$  la desviación estándar.

(Resultado)

#### 20 Concentración de GLP-1 activo

En la prueba de carga oral de almidón de maíz en ratas ZDF, no hubo diferencia significativa en el aumento de la concentración del GLP-1 activo en el plasma por administración de Metformina, mientras que el compuesto (I) aumentó la concentración significativamente. Además, cuando se usaron de manera concomitante el compuesto (I) y la Metformina, la concentración del GLP-1 activo en el plasma aumentó más que cuando se usó el compuesto (I) solo, y el grado de aumento era sinérgico. A saber, se ve que se puede esperar una acción de aceleración de la neogénesis o de la replicación de las células  $\beta$  pancreáticas o una acción de reducción del peso corporal gracias al uso concomitante del compuesto (I) y de Metformina.

#### 30 Concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina

En cuanto al efecto de supresión de la elevación de la glucosa en plasma, no hubo diferencia significativa en la administración del compuesto (I) solo, pero la Metformina produjo una supresión significativa. Además, cuando se usaron de manera concomitante el compuesto (I) y la Metformina, el aumento de la concentración plasmática de glucosa resultó significativamente suprimido, más que cuando se usó el compuesto (I) solo. La concentración de insulina en plasma en ese momento estaba significativamente disminuida. A saber, se ve que el compuesto (I) suprime significativamente el aumento en la concentración plasmática de glucosa sin exceso en la secreción de insulina cuando se usa de manera concomitante con Metformina. Por lo tanto, se puede esperar una efectividad para la hiperglucemia y el trastorno de la glucosa plasmática en condiciones de ayunas por corrección del control de la glucosa en sangre.

[Ejemplo Experimental 4]

Efectos del compuesto (I) solo, de la Metformina sola y del uso concomitante del compuesto (I) y de la Metformina sobre la concentración de GIP en plasma durante la prueba de carga oral de almidón de maíz en ratas Slc: Wistar/ST (en adelante abreviado como ratas Wistar)

(Método de ensayo)

50 Se realizó una operación de inserción de un catéter de poliuretano en la vena yugular derecha de una rata Wistar (9 semanas de edad, macho, Japan SLC, Inc.) y se llevaron a cabo experimentos en los cuatro grupos siguientes.

(1) Grupo de control: se administró agua purificada a razón de 5 ml/kg

(2) Grupo del compuesto (I): se administró el compuesto (I) disuelto en agua purificada a una dosis de 3 mg/kg (5 ml/kg)

(3) Grupo de la Metformina: Se administró Metformina disuelta en agua purificada a una dosis de 300 mg/kg (5 ml/kg)

(4) Grupo del uso concomitante: se administraron el compuesto (I) y la Metformina disueltos en agua purificada a dosis respectivas de 3 mg/kg (5 ml/kg) y 300 mg/kg (5 ml/kg)

Se administraron agua purificada, el compuesto (I) y Metformina por vía oral, respectivamente, a las ratas Wistar, a las que se había dejado en ayunas durante la noche, de cada grupo como se describe en (1) a (4) y, después de 30 minutos, se administraron 0,4 g/ml de suspensión de almidón de maíz en agua purificada a razón de 5 ml/kg. Se recogió sangre a través del catéter inmediatamente antes de la administración y después de la administración del almidón de maíz y se centrifugó a 4°C y 3.000 rpm durante 10 minutos para obtener plasma. Se midió la concentración del GIP en el plasma obtenido por ELISA (RAT/MOUSE GIP (TOTAL) ELISA KIT, LINCO Research,

Inc., EE.UU.). Basándose en la concentración medida de GIP, se calculó el AUC desde inmediatamente antes de la administración del almidón hasta 180 minutos después de la administración. El resultado del cálculo es mostrado en la Fig. 8. Cada columna en la figura muestra un valor medio ( $n=7$ )  $\pm$  la desviación estándar.

5 (Resultado)

Concentración de GIP en plasma

10 En la prueba de carga oral de almidón de maíz en ratas Wistar, no hubo ningún cambio en el aumento de la concentración de GIP en plasma por la administración del compuesto (I), pero la Metformina produjo una supresión significativa. Además, cuando se usaron de manera concomitante el compuesto (I) y la Metformina, el aumento en la concentración de GIP resultó significativamente suprimido, más que cuando se usó el compuesto (I) solo. Por lo tanto, puede haber expectativas sobre los efectos según la supresión de la secreción de GIP, por ejemplo, una acción de reducción del peso corporal, una acción de mejoramiento de la resistencia a la insulina y similares.

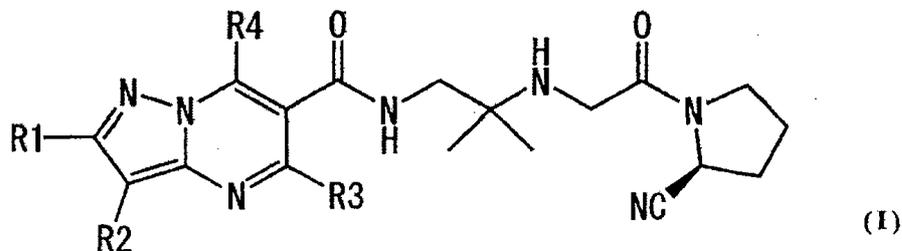
15

**Aplicabilidad industrial**

20 El medicamento de la presente invención es útil como agente terapéutico y/o profiláctico para la diabetes de tipo 2, las complicaciones diabéticas o la alteración en la tolerancia a la glucosa y similares, y se espera que sea un excelente medicamento para estas enfermedades.

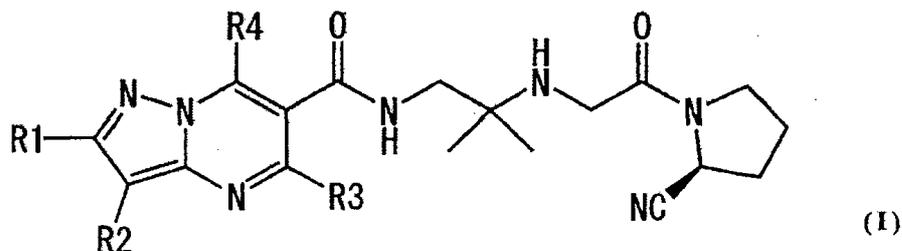
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un medicamento que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, para uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, de las complicaciones diabéticas, de la alteración en la tolerancia a la glucosa, de la resistencia a la insulina o de la obesidad, donde dicho medicamento es administrado de manera concomitante con al menos un tipo de otros medicamentos diabéticos seleccionados entre el grupo consistente en una biguanida y un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa:



10 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .

- 15 2. Un medicamento que comprende una combinación de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), una sal del mismo o un solvato del mismo y al menos un tipo de otros medicamentos diabéticos seleccionados entre el grupo consistente en una biguanida y un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa:



20 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .

- 25 3. El medicamento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es (S)-N-(2-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2-metilpropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidino-6-carboxamida.
4. El medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la biguanida es Metformina o una sal de la misma.
5. El medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa es Miglitol.

30

Fig. 1

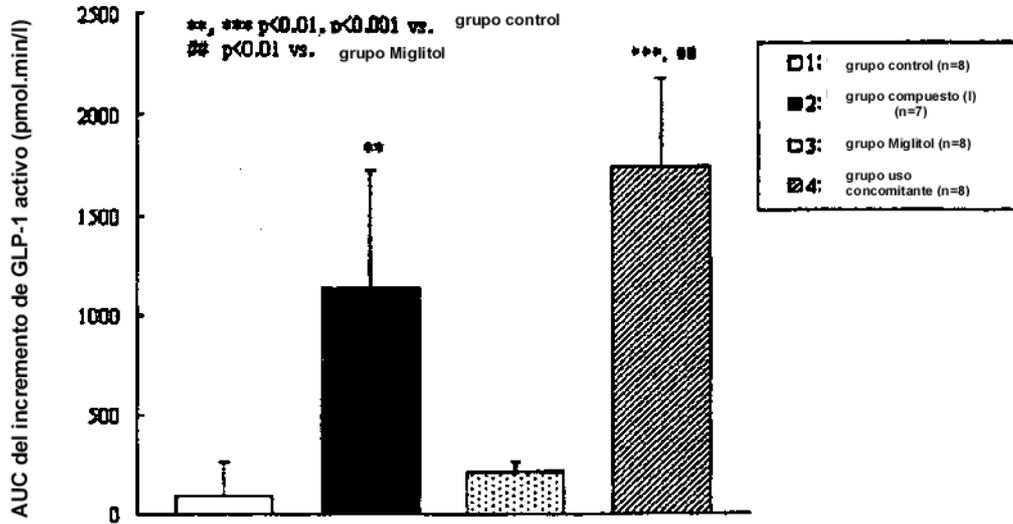


Fig. 2

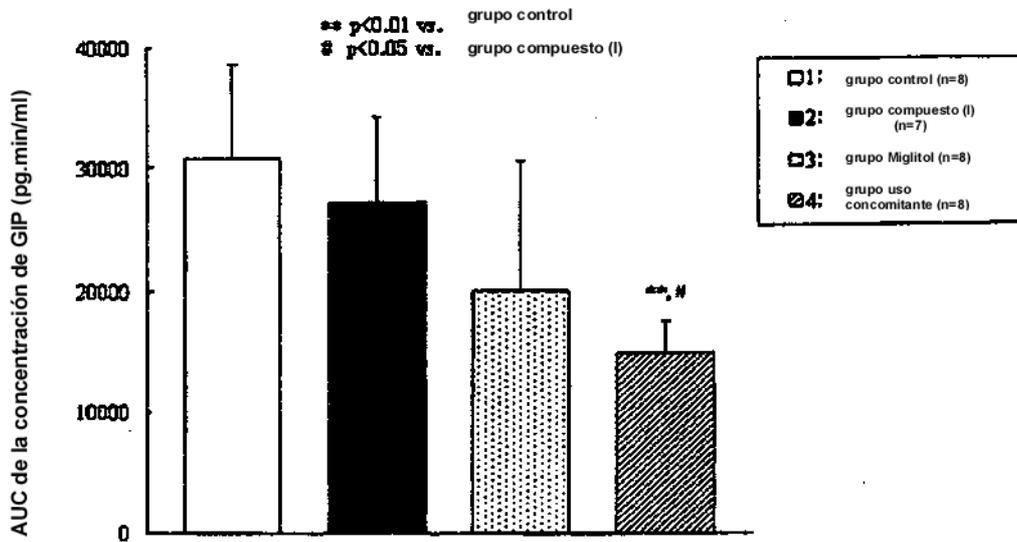


Fig.3

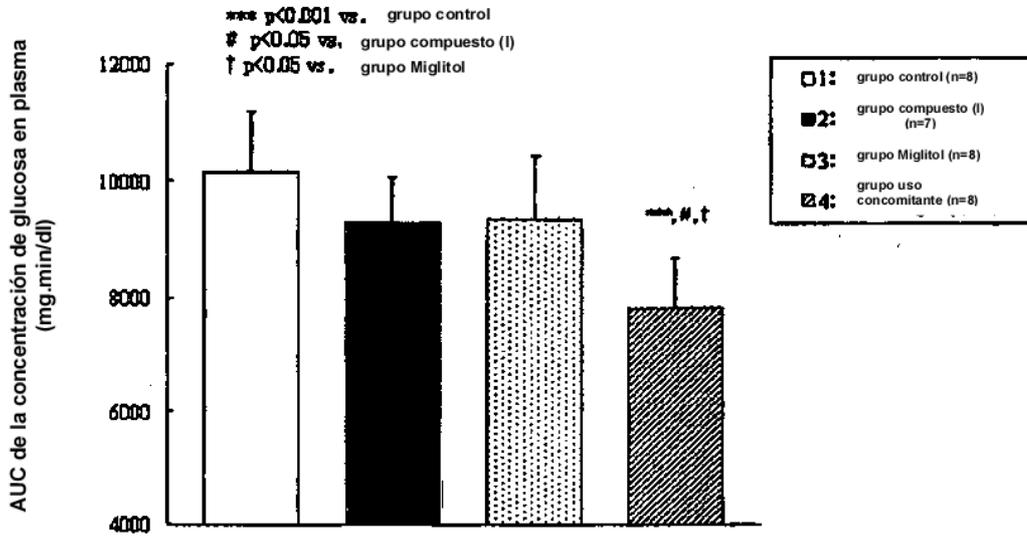


Fig.4

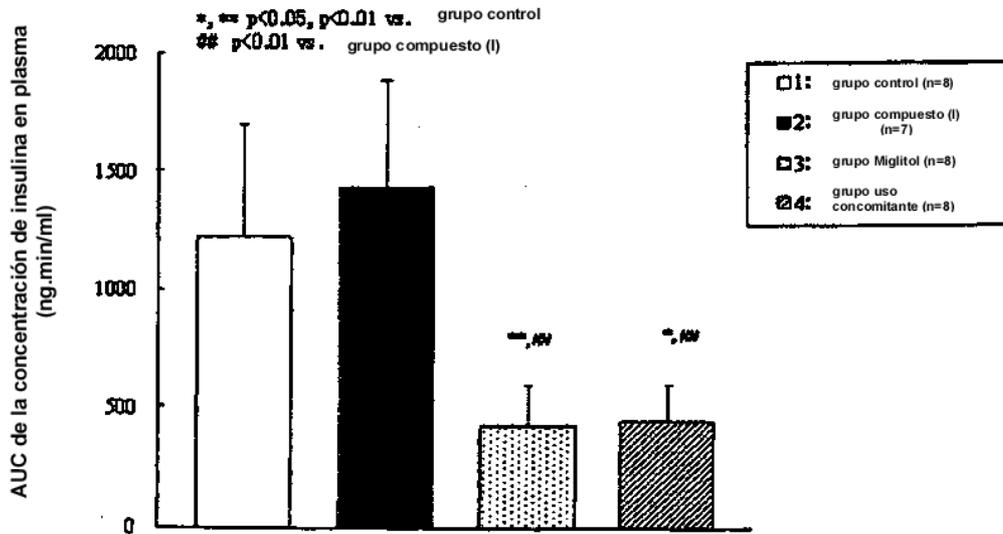


Fig.5

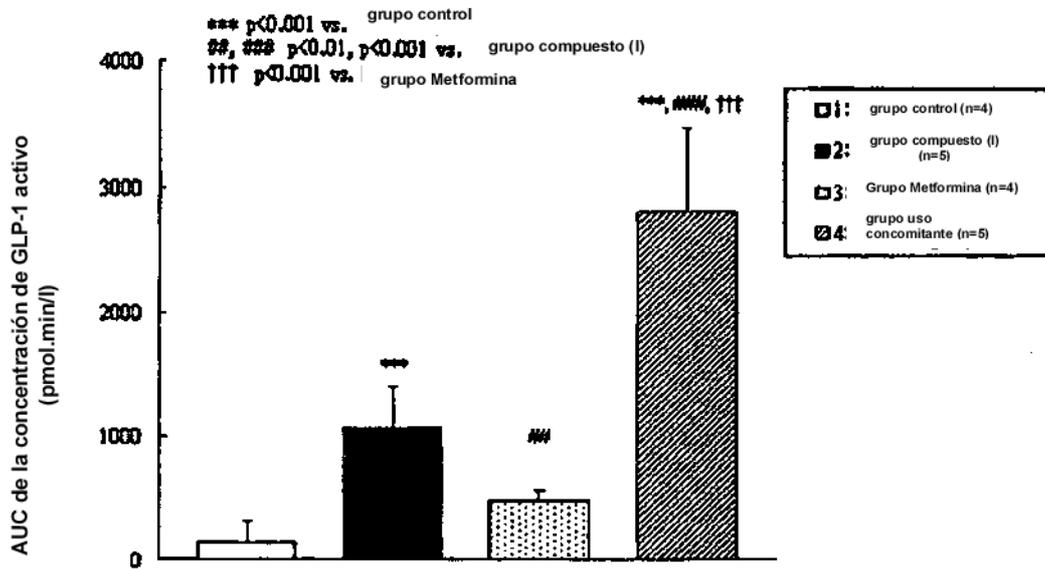


Fig.6

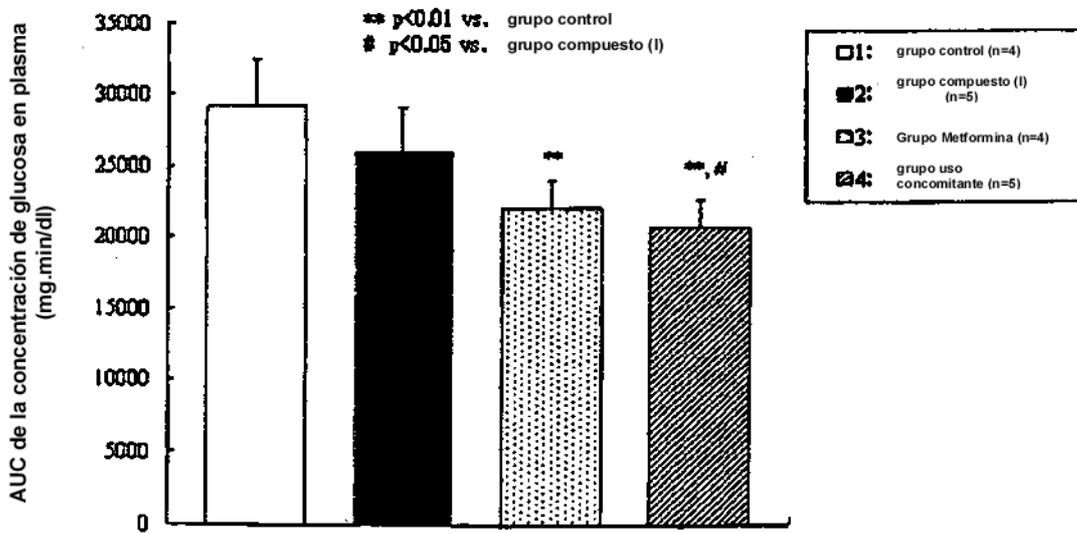


Fig. 7

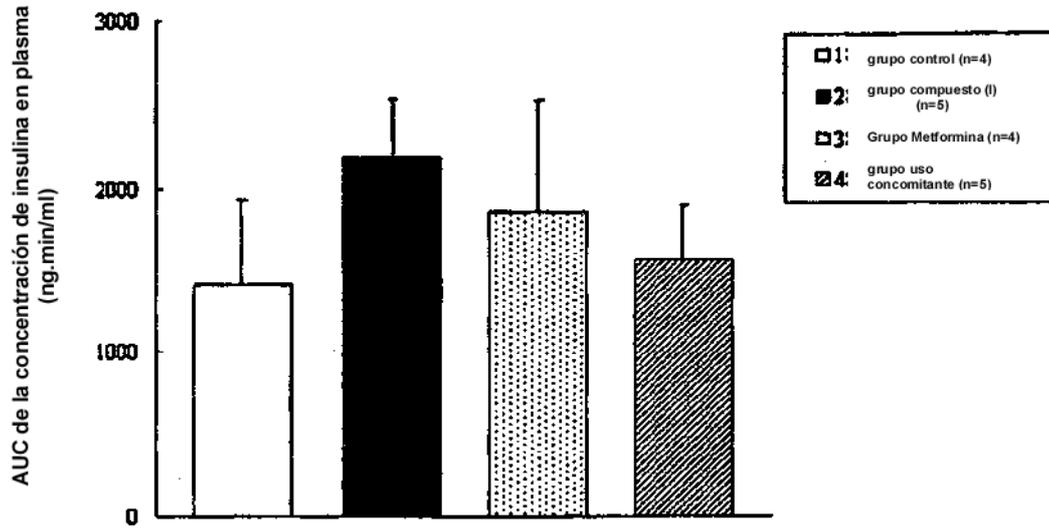


Fig. 8

