



(12) **PATENT**

(11) **342682**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/513 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20081569	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.09.13 PCT/US2006/035708
(22)	Inng.dag	2008.03.31	(85)	Videreføringsdag	2008.03.31
(24)	Løpedag	2006.09.13	(30)	Prioritet	2005.09.14, US, 60/717,558 2006.05.15, US, 60/747,273
(41)	Alm.tilgj	2008.06.10			
(45)	Meddelt	2018.07.02			
(73)	Innehaver	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, JP-541-0045 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan			
(72)	Oppfinner	Ronald J Christopher, 1059 Snipe Court, US-CA92011 CARLSBAD, USA Paul Covington, 3116 Braemar Lane, US-NC28409 WILMINGTON, USA			
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Faste farmasøytiske sammensetninger omfattende dipeptidyl peptidaseinhibitorer			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2005016911 A, NO 20064669 A, WO 2005095381 A			
(57)	Sammendrag				

Farmasøytiske sammensetninger som innbefatter 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril og farmasøytisk akseptable salter derav er tilveiebrakt så vel som kit og fremstilte artikler som innbefatter de farmasøytiske sammensetningene så vel som fremgangsmåter for anvendelse av de farmasøytiske sammensetningene.

Foreliggende oppfinnelse angår faste farmasøytiske sammensetninger som omfatter forbindelser anvendt for å inhibere dipeptidyl peptidase IV.

Dipeptidyl peptidase IV (IUBMB Enzyme Nomenclature EC.3,4,15,5) er et type II membranprotein som har blitt referert til i litteraturen med et stort antall navn som inkluderer DPP4, DP4, DAP-IV, PAP β , adenosin deaminasekomplekserende protein 2, adenosin deaminasebindende protein (ADAbp), dipeptidyl aminopeptidase IV; Xaa-Pro-dipeptidyl-aminopeptidase; Gly-Pro naftylamidase; postprolin dipeptidylaminopeptidase IV; lymfocyttantigen CD26; glykoprotein GP110; dipeptidyl peptidase IV; glycyprolinaminopeptidase; X-prolyldipeptidylaminopeptidase; pep X; leukosyttantigen CD26; glysylprolyldipeptidylaminopeptidase; dipeptidyl-peptidhydrolase; glysylprolylaminopeptidase; dipeptidyl-aminopeptidase IV; DPP IV/CD26; amino asylprolyl dipeptidyl aminopeptidase; T celle triggende molekyl Tp103; X-PDAP. Dipeptidylpeptidase IV blir referert til heri som "DPP IV".

DPP-IV er en ikke-klassisk serinaminodipeptidase som fjerner Xaa-prodipeptider fra aminotermus (N-terminus) til polypeptider og proteiner. DPP-IV avhengig sakte frigivelse av dipeptider av typen X-Gly eller X-Ser har også blitt rapportert for noen naturlig forekommende peptider.

PDD-IV er konstitutivt uttrykt på epitel eller en endotelceller til et antall forskjellige vev (tarm, lever, lunge, nyre og placenta), og er også funnet i kroppsfluider. DPP-IV uttrykkes også på sirkulerende T-lymfocytter og har vist seg å være synonymt med celleoverflateantigenet CD-26.

DPP-IV er ansvarlig for den metabolistiske spaltingen av visse endogene peptider (GLP-1 (7-36), glukagon) *in vivo* og har demonstrert proteolytisk aktivitet ovenfor et antall andre peptider (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

GLP-1 (7-36) er et 29 aminosyrepeptid avledet ved posttranslasjonsprosessering av proglukagon i tynntarmen. GLP-1 (7-36) har multiple virkninger *in vivo* som inkluderer stimulering av insulinsekresjon, inhibering av glukagonsekresjon, fremming av spytt-dannelse og reduksjon av gastrisk tømming. Basert på den fysiologiske profil antas virkningene til GLP-1 (7-36) å være fordelaktig når det gjelder hindring og behandling av type II diabetes og potensielt fedme. For eksempel har eksogenadministrasjon av GLP-1 (7-36) (kontinuerlig infusjon) til diabetespasienter blitt funnet å være effektivt

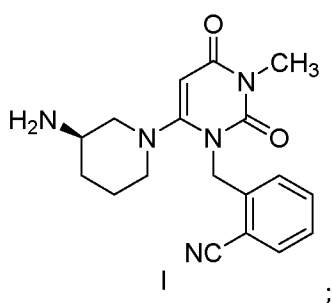
for denne pasientpopulasjonen. Uheldigvis blir GLP-1 (7-36) nedbrutt raskt *in vivo* og har vist seg å ha en kort halveringstid *in vivo* ($t_{1/2}$ =1,5 minutter).

Basert på en studie av genetisk oppalede DPP DPP-IV utslagsmus og på *in vivo* / *in vitro* studer med selektive DPP-IV inhibitorer har DPP-IV vist seg å være det primære nedbrytende enzymet for GLP-1 (7-36) *in vivo*. GLP-1 (7-36) brytes ned av DPP-IV effektivt til GLP-1 (7-36), som trolig virker som en fysiologisk antagonist til GLP-1 (7-36). Inhibering av DPP-IV *in vivo* antas derfor å være anvendelig for å potensere endogene nivåer av GLP-1 (7-36) og attenuere dannelse av dens antagonist GLP-1 (7-36). Således antas det at DPP-IV inhibitorer er anvendelige midler for hindring, forsinkning av progresjonen og/eller behandling av tilstander mediert av DPP-IV, særlig diabetes og mer særlig type 2 diabetes mellitus, diabetes dislipidemi, tilstander med svekket glukosetoleranse (IGT), tilstander med svekket fastende plasmaglukose (IFG), metabolistisk akidose, ketose, appetittregulering og fedme.

15

Flere forbindelser har vist seg å inhibere DPP-IV. Uansett er det fremdeles et behov for nye DPP-IV inhibitorer og fremgangsmåter for administrasjon av slike inhibitorer for behandling av sykdom.

I et aspekt av foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt en fast farmasøytisk sammensetning formulert i en enkel doseform, hvori slik enkel doseform omfatter mellom 5 mg og 250 mg av forbindelse (I), hvori forbindelse (I) har formelen



25

og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Ytterligere utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse er som angitt i de uselvstendige kravene.

30

I en utførelsesform er en fast farmasøytisk sammensetning tilveiebrakt som her formulert i en enkel doseform hvori slik enkel doseform innbefatter mellom 10 mg og 200 mg av forbindelse I, eventuelt mellom 10 mg og 150 mg av forbindelse I, og eventuelt mellom 10 mg og 100 mg av forbindelse I. I særlige variasjoner innbefatter
5 den farmasøytiske sammensetningen 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg eller 100 mg av forbindelse I.

I en annen utførelsesform er en fast farmasøytisk sammensetning tilveiebrakt som innbefatter forbindelse I og en antidiabetisk forbindelse forskjellig fra forbindelse (I) som
10 er valgt fra gruppen bestående av mellom 125 mg og 2250 mg av metformin og mellom 7,5 mg og 60 mg av pioglitazon. Eventuelt er forbindelse I til stede i en enkel doseform i en doseringsmengde på mellom 5 mg/dag og 250 mg/dag av forbindelse I, eventuelt mellom 10 mg og 200 mg av forbindelse I, eventuelt mellom 10 mg og 150 mg av forbindelse I, og eventuelt mellom 10 mg og 100 mg av forbindelse I. I særlige variasjoner
15 innbefatter den farmasøytiske sammensetningen 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg eller 100 mg av forbindelse I.

Kombinasjon av forbindelse I med en eller flere antidiabetiske forbindelser forskjellige fra forbindelse I tilveiebringer sært gode effekter slike som 1) forbedrede terapeutiske
20 effekter av forbindelse I og/eller de antidiabetiske forbindelsene; 2) reduksjon i bivirkning av forbindelse I og/eller de antidiabetiske forbindelsene; og 3) reduksjon i dose av forbindelse I og/eller de antidiabetiske forbindelsene.

I en variasjon inkluderer de en eller flere antidiabetiske forbindelsene innbefattet i den
25 faste farmasøytiske sammensetningen metformin. I en særlig variasjon innbefatter metforminet i denne kombinasjonen et eller flere farmasøytisk akseptable salter derav. I en annen særlig variasjon innbefatter metformin i denne kombinasjonen et metformin HCl salt. I en ytterligere annen særlig variasjon blir metformin i denne kombinasjonen administrert i en daglig dose på mellom 125 og 2550 mg. I en ytterligere annen
30 variasjon blir metformin i denne kombinasjonen administrert i en daglig dose på mellom 250 og 2550 mg.

I en annen variasjon inkluderer de en eller flere antidiabetiske forbindelsene innbefattet i den faste farmasøytiske sammensetningen pioglitazon, som inkluderer hvilke som
35 helst farmasøytisk akseptable salter derav. I en særlig variasjon innbefatter pioglitazon i denne kombinasjonen et pioglitazon HCl salt. I en annen særlig variasjon blir pioglitazon i denne kombinasjonen administrert i en daglig dose på mellom 7,5 og 60 mg. I en

ytterligere annen særlig variasjon blir pioglitazonet i denne kombinasjonen av administrert i en daglig dose på mellom 15 og 45 mg. I en annen variasjon inkluderer de en eller flere antidiabetiske forbindelsene innbefattet i den faste farmasøytiske sammensetningen metformin av pioglitazon. I en særlig variasjon innbefatter pioglitazonet i

5 denne kombinasjonen et eller flere farmasøytisk akseptable salter derav. I en annen særlig variasjon innbefatter pioglitazon i denne kombinasjonen et pioglitazon HCl salt. I en ytterligere annen særlig variasjon blir pioglitazon i denne kombinasjonen administrert i en daglig dose på mellom 7,5 og 60 mg. I en ytterligere annen særlig variasjon blir pioglitazon i denne kombinasjonen administrert i en daglig dose på

10 mellom 15 og 45 mg. I en ytterligere variasjon av hver av de ovenfor angitte variasjonene innbefatter metformin i denne kombinasjonen et eller flere farmasøytisk akseptable salter derav. I en ytterligere variasjon innbefatter metformin i denne kombinasjonen et metformin HCl salt. I en ytterligere annen variasjon blir metformin i denne kombinasjonen administrert i en daglig dose på mellom 125 og 2550 mg. I en

15 ytterligere variasjon blir metforminet i denne kombinasjonen administrert i en daglig dose på mellom 250 og 2550.

Med hensyn til de ovenfor nevnte utførelsesformene og variasjonene derav med hensyn til faste farmasøytiske sammensetninger kan forbindelse I administreres som en fri base

20 eller som et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I en særlige variasjoner blir forbindelse I administrert som et benzoatsalt eller et toluensulfonatsalt eller et saltsyresalt av forbindelse I.

Også med hensyn til hver av de ovenfor angitte utførelsesformene og variasjonene derav

25 med hensyn til faste farmasøytiske sammensetninger kan den faste farmasøytiske sammensetningen eventuelt være en enkeltdoseform tilpasset oral administrasjon, eventuelt en fast formulering tilpasset oral administrasjon, og en eventuelt en tablett eller kapsel tilpasset oral administrasjon. Den faste farmasøytiske formuleringen kan også være en utvidet frigivelsesformulering tilpasset oral administrasjon.

30 Også med hensyn til hver av de ovenfor angitte utførelsesformene og variasjonene derav med hensyn til faste farmasøytiske sammensetninger kan den faste farmasøytiske sammensetningen eventuelt anvendes for å hindre eller behandle tiltander mediert av DPP-IV slik som type I diabetes mellitus og type II diabetes mellitus.

Figur 1 tilveiebringer en tabell som summerer det primære effektivitetsresultatet målt etterfølgende frokost i den dobbelblindede, placebokontrollerte, gjentakende dose, multisenterstudien beskrevet i eksempel 3.

- 5 Figur 2 tilveiebringer en tabell som summerer HbA_{1c} resultatene ved behandling og over tid i den dobbelblindede, placebokontrollerte, gjentatt dose, multisenterstudien beskrevet i eksempel 3.

- 10 Figur 3 tilveiebringer en tabell som summerer fastende fruktosaminresultater ved behandling og over tid i den dobbelblindede, placebokontrollerte, gjentatt dose, multisenterstudien beskrevet i eksempel 3.

Figur 4 illustrerer den observerte effekten som administrert forbindelse I har på pasientens plasma DPPIV aktivitet.

15

Med mindre annet er angitt skal følgende begreper anvendt i beskrivelsen og kravene ha følgende betydninger i sammenheng med foreliggende søknad.

- 20 ”Sykdom” inkluderer spesifikt en hvilken som helst ikke-frisk tilstand hos et dyr eller del av et dyr og inkluderer en ikke frisk tilstand som kan forårsakes av, eller kommer som resultat av, medisinsk eller i veterinær behandling anvendt på dyret, det vil si ”bivirkninger” ved slik behandling.

- 25 ”Farmasøytisk akseptabel” betyr at den er anvendelig for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som er generelt sikker, ikke-toksisk og verken biologisk eller på annen måte uønsket og inkluderer den som er akseptabel for veterinæranvendelse så vel som human farmasøytisk anvendelse.

- 30 ”Farmasøytisk akseptable salter” betyr salter som er farmasøytisk akseptable, slik det er definert ovenfor, og som fremviser den ønskede farmakologiske aktiviteten. Slike salter inkluderer, men er ikke begrenset til, syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer slike som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, og lignende; eller med organiske syrer slike som eddiksyre, trifluoreddiksyre, propionsyre, heksansyre, heptansyre, syklopentanpropionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre,
35 *o*-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, kanelsyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, 1,2-etandisulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre,

p-klorbenzensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, camforsulfonsyre, 4-metylbisyklo[2.2.2]oct-2-en-1-karboksylysyre, glukohheptansyre, 4,4'-metylenbis(3-hydrokxy-2-en-1-karboksylysyre), 3-fenylpropionsyre, trimetyl-
 eddiksyre, tertær butyleddiksyre, laurylsvovelsyre, glkuonsyre, glutamsyre, hydrokxy-
 5 naftalensyre, salisylysyre, stearinsyre, mukonsyre og lignende.

Farmasøytisk akseptable salter inkluderer også, men er ikke begrenset til, base-
 addisjonsalter som kan dannes når sure protoner til stede er i stand til å reagere med
 uorganiske eller organiske baser. Akseptable uorganiske baser inkluderer, men er ikke
 10 begrenset til, natriumhydroksid, natriumkarbonat, kaliumhydroksid, aluminium-
 hydroksid og kalsiumhydroksid. Akseptable organiske baser inkluderer, men er ikke
 begrenset til, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, *N*-metylglukamin og
 lignende.

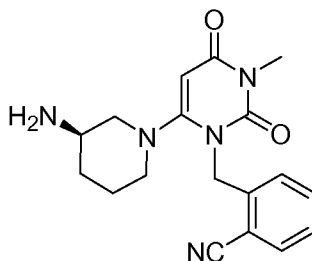
15 ”Terapeutisk effektiv mengde” betyr den mengden av en forbindelse som, når den
 administreres til et dyr for behandling av en sykdom, er tilstrekkelig til å gi slik
 behandling for sykdommen.

”Behandling” eller ”behandle” betyr en hvilken som helst administrasjon av en
 20 terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse og inkluderer:

- (1) hindre sykdommen fra å opptre hos et dyr som kan være forholdsvis disponert for
 sykdommen, men som ikke har opplevd eller fremvist patologien eller
 symptomatologien til sykdommen,
 25
- (2) inhibere sykdommen hos et dyr som opplever eller fremviser patologien eller
 symptomatologien til sykdommen (det vil si arrestere ytterligere utvikling av
 patologien og/eller symptomatologien), eller
- 30 (3) lindre sykdommen hos et dyr som opplever eller fremviser patologien eller
 symptomatologien til sykdommen (det vil si reversere patologien og/eller
 symptomatologien).

Foreliggende oppfinnelsen angår generelt en fast farmasøytisk sammensetning
 35 formulert i en enkel doseform, hvori slik enkel doseform omfatter mellom 5 mg og 250
 mg av forbindelsen 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-

diokso-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (referert til heri som ”forbindelse I”) hvis struktur er tilveiebrakt nedenfor, og en farmasøytisk akseptabel bærer.



Forbindelse I

Eksempel 1 beskriver en fremgangsmåte for syntese av forbindelse I. Det er å forstå at andre fremgangsmåter for å syntetisere forbindelse I kan anvendes slik det vil være nærliggende for fagmannen.

Forbindelse I kan administreres i sin frie baseform og kan også administreres i form av salter og hydrater som kan omdannes *in vivo* til den frie baseformen av forbindelse I. For eksempel er det beskrevet å administrere forbindelse I som et farmasøytisk akseptabelt salt avledet fra forskjellige organiske og uorganiske syrer og baser i henhold til fremgangsmåter kjent i litteraturen. Slik det beskrives heri er forbindelse I tiltenkt å omfatte salter og hydrater av forbindelse I med mindre annet er spesifisert.

Et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse I gir foretrukket forbedrede farmakokinetiske egenskaper sammenlignet med den frie baseformen av forbindelse I. Farmasøytisk akseptable salter kan også initielt gi ønskede farmakokinetiske egenskaper til forbindelse I som den tidligere ikke fremviste, og kan til og med positivt påvirke farmakodynamikkene til forbindelsen med hensyn til dens terapeutiske aktivitet i kroppen.

Særlige eksempler på salter og hydrater av forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, saltformer dannet med uorganiske og organiske syrer, for eksempel hydrohalider slike som hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid; andre mineralsyrer og deres korresponderende salter slike som sulfat, nitrat, fosfat, etc; og alkyl og monoaryl-sulfonater slike som etansulfonat, toluensulfonat og benzensulfonat; og andre organiske syrer og deres korresponderende salter slike som acetat, trifluoracetat, tartrate, maleat, suksinat, citrat, benzoat, salicylat og askorbat. Ytterligere syreaddisjonssalter inkluderer, men er ikke begrenset til: adipat, alginat, arginat, aspartat, bisulfat, bisulfit,

bromid, butyrat, kamforat, kamforsulfonat, kaprylat, klorid, klorobenzoat, syklopentanpropionat, diglukonat, dihydrogenfosfat, dinitrobenzoat, dodesylsulfat, fumarat, galakterat (fra musinsyre), galakturonat, glukoheptaoat, glukonat, glutamat, glycerofosfat, hemisuksinat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hippurat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat, jodid, isetionat, iso-butytrat, laktat, laktobionat, malat, malonat, mandelat, metafosfat, metansulfonat, metylbenzoat, monohydrogenfosfat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, nitrat, oksalat, oleat, pamoat, pektinat, persulfat, fenylacetat, 3-fenylpropionat, fosfat, fosfonat og ftalat.

- 10 I en variasjon blir forbindelse I administrert som benzoat, toluensulfonat eller hydrokloridsaltformen av forbindelse I. Eksempel I beskriver fremstilling av benzoat, toluensulfonat og hydrokloridsaltformene av forbindelse I.

Det beskrives generelt en fremgangsmåte som innbefatter administrering av forbindelse I til en pasient ved en daglig dose på mellom 5 mg/dag og 250 mg/dag av forbindelse I til en pasient, eventuelt mellom 10 mg og 200 mg av forbindelse I, eventuelt mellom 10 mg og 150 mg av forbindelse I og eventuelt mellom 10 mg og 100 mg av forbindelse I (i hvert tilfelle basert på molekylvekten til den frie baseformen av forbindelse I). Spesifikke doseringsmengder som kan anvendes inkluderer, men er ikke begrenset til, 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg og 100 mg av forbindelse I per dag. Det er å forstå, med mindre annet er spesifikt anvist, at forbindelse I kan administreres i dens frie baseform eller som et farmasøytisk akseptabelt salt. Imidlertid er doseringsmengdene og områdene tilveiebrakt heri alltid basert på molekylvekten til den frie baseformen av forbindelse I.

25 Forbindelse I kan administreres ved en hvilken som helst administrasjonsrute. Særlig kan forbindelse I administreres oralt. Denne typen administrasjon er fordelaktig ved at den er enkel og kan selvadministreres av pasienten.

30 Forbindelse I kan administreres en eller flere ganger per dag. En fordel ved foreliggende oppfinnelse er imidlertid at forbindelse I effektivt kan administreres ved doseringsnivåene spesifisert heri en gang daglig eller kan også administreres som en enkel doseringsform en gang per dag. Det å være i stand til å administrere forbindelse I ved doseringsnivåer spesifisert heri kun en gang per dag og oralt, er det enklere for pasienten å selvadministrere forbindelse I, som forbedrer bruksvennligheten blant pasienter som krever *in vivo* inhibering av DPP-IV aktivitet.

Fordelaktig er forbindelse I egnet for forlenget kontinuerlig anvendelse og kan administreres til pasienter i en utvidet tidsperiode. Følgelig kan r forbindelse I administreres til en pasient hver dag (eventuelt en gang per dag) i en tidsperiode på minst en måned, eventuelt minst 3 måneder og, hvis nødvendig, eventuelt i løpet av varigheten av pasientens sykdomsprofil. På grunn av de langtidsvirkende DPP-IV 5 inhiberende effektene av forbindelse I er det å forstå at et doseringsregime som er mindre hyppig enn en gang per dag kan anvendes.

Fordelaktig kan forbindelse I administreres på et hvilket som helst tidspunkt i løpet av 10 dagen. Eventuelt blir forbindelse I administrert en gang daglig hvor administrasjon skjer om morgenen før måltider. På grunn av at forbindelse I kan stimulere insulinsekresjon når blodglukosenivå når over 100 mg/dl, kan det være fordelaktig å ha forbindelse I i systemisk sirkulasjon før en heving i blodglukosenivået skjer postprandialt.

15 Forbindelse I kan administreres til en hvilken som helst pasient som vil ha fordel av et behandlingsforløp som fører til reduksjon av *in vivo* DPP-IV aktivitet. Figur 1 illustrerer og eksempel 3 beskriver den observerte effekten som administrering av forbindelse I har på en pasients plasma DPPIV aktivitet etter 14 dager doseringsnivåer på 25 mg/dag, 100 mg/dag og 400 mg/dag.

20 Slik det fremgår av data vist i figur 4, ved å administrere forbindelse I en gang daglig ved doseringsnivåer spesifisert heri, kan forbindelse I effektivt anvendes relativt til sykdomstilstander hvor det ønskelig å redusere pasientens plasma DPPIV aktivitet med mer enn 60 %, eventuelt mer enn 70 % og eventuelt mer enn 80 %. Spesifikt, når minst 25 mg av forbindelse I administreres, kan pasientens plasma DPPIV aktivitet reduseres 25 med mer enn 60 % relativ til grunnlinjen i en tidsperiode på minst ca 60 timer, 12 timer, 18 timer og til og med 24 timer etterfølgende administrasjon.

Eksempler på særlige anvendelser for administrering av forbindelse I inkluderer, men er 30 ikke begrenset til, hindring, forsinkning av produksjon og/eller behandling av tilstander mediert av DPP-IV, særlig diabetes og mer særlig type 2 diabetes mellitus, diabetisk dislipidemi, svekket glykose toleranse (IGT), svekket fastende plasmaglukose (IFG), metabolisk akidose, ketose, appetittregulering, fedme og komplikasjoner assosiert med diabetes som inkluderer diabetisk neuropati, diabetisk retinopati, inflammatorisk 35 tarmsykdom, Crohn's sykdom, kjemoterapiindusert enteritt, oral mucositet, "Shortened Bowel" syndrom og nyresykdom. Tilstandene mediert av DPP-IV inkluderer ytterligere hyperlipidemi slik som hypertriglyseridemi, hyperkolesteri,

hypoHDLemi og postprandial hyperlipdemi; arteriosklerose; hypertensjon; myokardisk infarkt, anginaspektoris, cerebral infarkt, cerebral apopleksi og metabolisk syndrom.

Det antas at administrering av forbindelse I til type I eller type II diabetiske pasienter ved å følge en minimum behandling på minst 30 dager vil forbedre en eller flere kardio-
 5 vaskulære målinger. Eksempler på hjertemålinger som kan forbedres inkluderer, men er ikke begrenset til, en reduksjon i midlere systoliske blodtrykk, en økning i HDL kolesterol, forbedring i LDL/HDL forhold og reduksjon i triglyserider.

10 Det antas at administrasjon av forbindelse I i kombinasjon med en eller flere anti-diabetiske forbindelser til type I eller type II diabetiske pasienter ved å følge minimum behandling på minst 30 dager vil forbedre en eller flere kardiovaskulære målinger. Eksempler på hjertemålinger som kan forbedres inkluderer, men er ikke begrenset til, reduksjon i midlere historisk blodtrykk, en økning i HDL kolesterol, forbedring i
 15 LDL/HDL forhold og en reduksjon i triglyserider.

I en variasjon blir forbindelse I administrert til en pasient med type 2 diabetes. Pasienter som mottar forbindelse I kan også ha en malfunksjon eller insulinsekresjon fra bukspyttkjertelisletter snarere enn pasienter som har utviklet insulinresistens i
 20 periferallinsulinsensitive vev/organer.

Fordelaktig kan administrering av forbindelse I en gang daglig ved doseringsnivåene beskrevet heri også anvendes for behandling av pasienter som er prediabetiske. Det antas også at administrering av forbindelse I til en pasient som er prediabatisk tjener til
 25 å forsinke utvikling av type II diabetes hos den pasienten. Vedvarende økning i blodglukose desensitiserer bukspyttkjertelislet funksjon og gir insulinsekresjon. Ved å forbedre sykliske ampnivåer og kalsiumdynamikkene i beta-celler aktiverer cellene gener som reparerer skadede komponenter og er mindre sårbare ovenfor glukosetoksisitet.

30 Administrering av forbindelse I en gang daglig ved doseringsnivåene spesifisert heri forventes å ha et antall ønskede biologiske effekter *in vivo*. For eksempel reduserer administrering av forbindelse I en gang daglig ved doseringsnivåer spesifisert heri pasientens blodglukosenivå sammenlignet med placebokontroll. En slik reduksjon i postprandiale blodglukosenivåer hjelper diabetiske pasienter med å opprettholde lavere
 35 glukosenivåer.

Administrering av forbindelse I en gang daglig ved doseringsnivåer spesifisert heri forventes også å ha effekten med å øke pasientens insulinnivå eller insulinsensitivitet. Insulin letter inngang av glukose inn i muskel, adipose og flere andre vev. Mekanismen hvorved celler kan ta opp glukose er ved muliggjøring av diffusjon ved stimulering av insulinreseptor. C-peptid og insulin er proteinkjeder dannet ved aktivering og deling av proinsulin (en inaktiv forløper til insulin). C-peptid og insulin dannes og lagres i betacelle til bukspyttkjertelen. Når insulin frigis inn i blodstrømmen blir like mengder C-peptid også frigitt. Dette gjør C-peptid anvendelig som en markør for insulinproduksjon. Administrering av forbindelse I ifølge oppfinnelsen forventes å øke pasientens C-peptidnivå.

Administrering av forbindelse I en gang per dag ved doseringsnivået spesifisert heri forventes også å ha effekten med og redusere pasientens hemoglobin A1c nivå ved mer enn 0,5 % sammenlignet med placebokontroll etter utvidet behandling med forbindelser I. Hb-A1c verdier er kjent for å være direkte proporsjonale med konsentrasjonen av glukose i blodet i løpet av livsløpet til røde blodceller. Hb-A1c gir således en indikasjon på en pasients blodglukosenivå i løpet av de foregående siste 90 dagene, forskjøvet mot de siste 30 dagene. Den observerte reduksjonen i pasientens hemoglobin A1c nivå verifiserer således den vedvarende reduksjonen i pasientens blodglukosenivå som resultat av administrering av forbindelse I en gang daglig ved doseringsnivåene spesifisert her.

Det er beskrevet anvendelse av forbindelse I i kombinasjon med en eller flere andre antidiabetiske forbindelser. Eksempler på slike andre antidiabetiske forbindelser inkluderer, men er ikke begrenset til, insulinsignaliseringsreaksjonsveimodulatorer, som proteintyrosinfosfatase (PTPase) inhibitorer og glutaminfrukose-6-fosfatamidotransferase (GFAT) inhibitorer; forbindelser som influerer en dysregulert hepatisk glukoseproduksjon, som glukose-6-fosfatase (G6Pase) inhibitorer, fruktose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase) inhibitorer, glykogenfosforylase (GP) inhibitorer, glukagonreseptorantagonister og fosfoenolpyruvatkarboksykinase (PEPCK) inhibitorer; pyruvatdehydrogenasekinase (PDHK) inhibitorer; insulinsensitivitetsforsterkere (insulinsensitiserere); insulinsekresjonsforsterkere (insulinutskillende); alfa-glukosidaseinhibitorer; inhibitorer av gastrisk tømning; glukokinaseaktivatorer, GLP-1 reseptoragonister, GLP-2 reseptoragonister, UCP modulatorer, RXR modulatorer, GSK-3 inhibitorer, PPAR modulatorer, metformin, insulin; og α_2 -adrenergiske antagonister. Forbindelse I kan administreres med slik minst en annen antidiabetisk forbindelse enten

simultant som en enkel dose eller samtidig som separate doser, eller sekvensielt (det vil si hvor en administreres før den andre administreres).

Eksempler på PTPase inhibitorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i US patent nr. 6.057.316, 6.001.867, og PCT Publikasjon nr. WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, og WO 99/15529.

Eksempler på GFAT inhibitorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

Eksempler på G6Pase inhibitorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i PCT publikasjon nr. WO 00/14090, WO 99/40062 og WO 98/40385, europeisk patentpublikasjon nr. EP682024 og Diabetes 1998, 47,1630-1636.

Eksempler på F-1,6-BPase inhibitorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i PCT publikasjons nr. WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 og WO 98/39342.

Eksempler på GP inhibitorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i US patent nr. 5.998.463, PCT publikasjons nr. WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 og WO9639385 og europeisk patentpublikasjon nr. EP 978279 og EP 846464.

Eksempler på glukagonreseptorantagonister som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i US patent nr. 5.880.139 og 5.776.954, PCT publikasjon nr. WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 og WO 98/04528 og de som beskrevet i Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, og J. Biol Chem. 1999, 274, 8694-8697.

Eksempler på PEPCK inhibitorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i US patent nr. 6.030.837 og Mol. Biol. Diabetes 1994,2, 283-99.

Eksempler på PDHK inhibitorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i J. Med. Chem. 42 (1999)2741-2746.

- 5 Eksempler på insulinsensitivitetsforsterkere som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, GSK-3 inhibitorer, retinoid X reseptor (RXR) antagonist, Beta-3 AR agonister, UCP modulatorer, antidiabetiske tiazolidindioner (glitazoner), ikke-glitazon type PPAR gamma agonister, dual PPAR gamma/PPAR alfa agonister, antidiabetisk vanadiuminnholdende forbindelser og
10 biguanider slik som metformin.

Eksempler på GSK-3 inhibitorer inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i PCT publikasjon nr. WO 00/21927 og WO 97/41854.

- 15 Eksempler på RXR modulatorer inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i US patent nr. 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429 og 5.506.102 og PCT publikasjon nr. WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, WO94/23068, og WO93/23431.

- 20 Eksempler på beta-3 AR agonister inkluderer, men er ikke begrenset til, CL-316.243 (Lederle Laboratories) og de som er beskrevet i US patent nr. 5.705.515 og PCT publikasjon nr. WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, og WO 97/37646.

- 25 Eksempel på UCP modulatorer inkluderer agonister av UCP-1, UCP-2 og UCP-3. Eksempler på UCP modulatorer inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) s. 79-82 (1997).

- 30 Eksempler på antidiabetiske, PPAR modulerende tiazolidindioner (glitazoner) inkluderer, men er ikke begrenset til, (S)-((3,4-dihydro-2-(fenyl-metyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-tiazolidin-2,4-dion (englitazon), 5-{[4-(3-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)-1-okso-propyl)-fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (darglitazon), 5-{[4-(1-metyl-sykloheksyl)metoksy]-fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (ciglitazon), 5-{[4-(2-(1-
35 indolyl)etoksy)fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)-etoksy]-benzyl}-tiazolidin-2,4-dion (BM-13,1246), 5-(2-naftylsulfonyl)-tiazolidin-2,4-dion (AY-31637), bis{4-[(2,4-diokso-5-tiazolidinyl)-metyl]fenyl}metan

(YM268), 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)-2-hydroksyetoksy]-benzyl}- -
 tiazolidin-2,4-dion (AD-5075), 5-[4-(1-fenyl-1-syklopropankarbonylamino)-benzyl]-
 tiazolidin-2,4-dion (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoksy)fenylmetyl]-
 tiazolidin-2,4-dion,5-[3-(4-klor-fenyl)]-2-- propynyl]-5-fenylsulfonyl)tiazolidin-2,4-
 5 dion,5-[3-(4-klorfenyl)]-- 2-propynyl]-5-(4-fluorfenyl-sulfonyl)tiazolidin-2,4-dion,5-
 {[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion
 (rosiglitazon), 5-{[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoksy)fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion
 (pioglitazon; markedsført under varmerkenavnet ACTOS™), 5-[6-(2-fluor-benzylloksy)-
 naftalen-2-ylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion (MCC555), 5-([2-(2-naftyl)-benzoksazol-5-yl]-
 10 metyl)tiazolidin-2,4-dion (T-174), edaglitazon (BM-13-1258), rivoglitazon (CS-011),
 og 5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ylmetyl)-2-metoksy-N-(4-trifluormetyl-benzyl)benzamid
 (KRP297).

Eksempler på ikke-glitazontype PPAR gammaagonister inkluderer, men er ikke
 15 begrenset til, N-(2-benzoylfenyl)-L-tyrosinanaloger, slik som GI-262570, reglikсан
 (JTT501) og FK-614 og metagidasen (MBX-102).

Eksempler på duale PPAR gamma/PPAR alfaagonister inkluderer, men er ikke
 begrenset til, omega.-[(oksoquinazolinyllalkoksy)fenyl]alkanoater og analoger derav
 20 som inkluderer de som er beskrevet i PCT publikasjons WO 99/08501 og diabetes 2000,
 49(5), 759-767; tesaglitazar, muraglitazar og naveglitazar.

Eksempler antidiabetiske vanadiuminnholdende forbindelser inkluderer, men er ikke
 begrenset til, de som er beskrevet i US patent nr. 5.866.563.

25 Metformin (dimetyldiguanid) og dens hydrokloridsalt markedsføres under
 varemerkenavnet GLUCOPHAGE™.

Eksempler på insulinsekresjonsforsterkere inkluderer, men er ikke begrenset til,
 30 glukagonreseptorantagonister (slik det er beskrevet ovenfor), sulfonylureaderivater,
 inkretinhormoner eller mimetiske midler derav, særlig glutagonlignende peptid-1 (GLP-
 1) eller GLP-1 agonister, beta-celle imidazolinreseptorantagonister og korttidsvirkende
 insulinutskillende forbindelser, som antidiabetiske fenyleddiksyrederivater, anti-
 diabetiske D-fenylalaninderivater og mitiglinid og farmasøytisk akseptable salter derav.

35 Eksempler på sulfonylurea derivater inkluderer, men er ikke begrenset til, glisoksepid,
 glyburid, glibenklamid, acetoheksamid, klorpropamid, glibornurid, tolbutamid,

tolazamid, glipizid, karbutamid, gliquidon, glyheksamid, fenbutamid, tolsyklamid; glimepirid og gliklazid. Tolbutamid, glibenclamid, gliklazid, glibornurid, gliquidon, glisoksepid og glimepirid kan administreres i formen som de markedsføres under varemerkenavnene RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™,
 5 GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ og AMARYL™, respektivt.

Eksempler på GLP-1 agonister inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i US patent nr. 5.120.712, 5.118.666 og 5.512.549, og PCT publikasjon nr. WO 91/11457. Særlig inkluderer GLP-1 agonister de forbindelsene de forbindelsene
 10 som GLP-1 (7-37) i hvilken forbindelse den karboksyterminale amidfunksjonaliteten til Arg³⁶ er erstattet med Gly ved den 37. posisjonene til GLP-1 (7-36)NH₂ molekylet og varianter og analoger derav som inkluderer GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), acetyl LYS⁹-GLP-1 (7-37), LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) og, særlig, GLP-1 (7-37)OH, VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) og 4-
 15 imidazopropionyl-GLP-1.

Et særlig eksempel på en GLP-1 agonist er eksentatid, en 39-aminosyrepeptidamid, som markedsføres under varemerkenavnet BYETTA™. Eksentatid har den empiriske formelen C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S og molekylvekten 4186,6 Dalton. Aminosyresekvensen for
 20 eksentatid er som følger: 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

Eksempler på glukagonlignende peptid-2 (GLP-2) eller GLP-2 agonister inkluderer,
 25 men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i US patent nr. 7.056.886 og PCT publikasjon nr. WO 00/53208, WO 01/49314 og WO 03/099854. Et særlig eksempel på en GLP-2 agonist er TEDUGLUTIDE™, en 39-aminosyrepeptidamid (NPS Pharmaceuticals, Inc.).

30 Eksempler på beta-celle imidazolinreseptorantagonister inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i PCT publikasjon nr. WO 00/78726 og J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89.

Et eksempel på et antidiabetisk fenyleddiksyrederivat er repaglinid og farmasøytisk
 35 akseptable salter derav.

- Eksempler på antidiabetiske D-fenylalaninderivater inkluderer, men er ikke begrenset til, nateglinid (N-[(trans4-isopropylsykloheksyl)-karbonyl]-D-fenylalanin, EP 196222 og EP 526171) og repaglinid ((S)-2-etoksy-4-{2-[[3-mety- 1-1-[2-(1-piperidiny]fenyl]butyl]-amino]-2-oksoetyl}benzoylsyre, EP 0 147 850 A2 og EP 0 207 331 A1). Nateglinid er tiltenkt å inkludere de særlige krystallformene (polymorfene) beskrevet i US patent nr. 5.488.510 og europeisk patentpublikasjon nr EP 0526171 B1. Repaglinid og nateglinid kan administreres i formen som de markedsføres under varemerkenavnene NOVONORMTM og STARLIXTM, respektivt.
- Eksempler på alfa-glukosidaseinhibitorer inkluderer, men er ikke begrenset til, akarbose, N-(1,3-dihydroksey-2-propyl)valiolamin (voglibose) og 1-deoksynojirimycin-derivativermiglitol. Akarbose er 4",6"-dideoksy-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroksey-3-hydroksymetyl-2-syklo-heksenylamino)maltotriose. Strukturen til akarbose kan også beskrives som O-4,6-dideoksy-4-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihydroksey-3-(hydroksymetyl)-2-sykloheksen-1-yl]-amino)-alfa-D-glukopyranosyl-(1-4)-O- alfa-D-glukopyranosyl-(1-4)-D-glukopyranose. (U.S. patent nr. 4.062.950 og europeisk patentpublikasjon nr. EP 0 226 121). Akarbose og miglitol kan administreres i formene som de markedsføres under varemerkenavnene GLUCOBAYTM og DIASTABOL 50TM respektivt.
- Eksempler på inhibitorer av gastrisk tømning forskjellig fra GLP-1 inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet i J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, og Diabetes Care 1998; 21; 897-893, særlig amylin og analoger derav slik som pramlintid. Amylin er beskrevet Diabetologia 39, 1996, 492-499.
- Eksempler på α_2 -adrenergisk antagonist inkluderer, men er ikke begrenset til, midaglisol som er beskrevet i Diabetes 36,1987, 216-220. Insulinet som kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I inkluderer, men er ikke begrenset til, dyreinsulinpreparater ekstrahert fra bukspyttkjertelen til kveg og gris; humane insulinpreparater genetisk syntetisert ved anvendelse av *Escherichia coli* eller gjær; sinkinulin; protaminsinkinsulin; fragment eller derivat av insulin (for eksempel INS-1) og et oralt insulinpreparat.
- Den antidiabetiske forbindelsen administrert i kombinasjon med forbindelse I kan være valgt fra gruppen som består av nateglinid, mitiglinid, repaglinid, metformin, ekstendatid, rosiglitazon, tesaglitazar, pioglitazon, glisoksepid, glyburid, glibenklamid, acetoheksamid, klorpropamid, glibornurid, tolbutamid, tolazamid, glipizid, karbutamid,

gliquidon, glyheksamid, fenbutamid, tolyklamid, glimepirid og gliklazid, som inkluderer hvilke som helst farmasøytisk akseptable salter derav.

Eksempler på fremstilling og formulering av PTPase inhibitorer, GSK-3 inhibitorer, ikke-små molekyllometiske forbindelser, GFAT inhibitorer, G6Pase inhibitorer, glukagonreseptorantagonister, PEPCCK inhibitorer, F-16-BPase inhibitorer, GP inhibitorer, RXR modulatorer, Beta-3 AR agonister, PDHK inhibitorer, inhibitorer av gastrisk tømning og UCP modulatorer er beskrevet i patentene, søknadene og referansene tilveiebrakt heri.

10

I tilfelle kombinasjonsbehandling med forbindelse I kan den andre antidiabetiske forbindelsen administreres (rute og doseringsform) på en måte som er kjent for slik forbindelse. Forbindelse I og den andre antidiabetiske forbindelsen kan administreres sekvensielt (det vil si på separate tidspunkter) eller samtidig, enten en etter den andre separat i to separate doseringsformer eller en i en kombinert, enkel doseringsform. I en særlig utførelsesform blir den andre antidiabetiske forbindelsen administrert med forbindelse I som en enkel, kombinert doseringsform. Dosen av den antidiabetiske forbindelsen kan velges fra området kjent for klinisk å være anvendbart for slik forbindelse. Hvilke som helst terapeutiske forbindelser for diabetiske komplikasjoner, antihyperlipidemiske forbindelser, antifedmedforbindelser eller antihypertensive forbindelser kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I på samme måte som de antidiabetiske forbindelsene ovenfor. Eksempler på terapeutiske forbindelser for diabetiske komplikasjoner inkluderer, men er ikke begrenset til, aldosereduktaseinhibitorer slike som tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 og ranirestat; neurotrofiske faktorer og økende forbindelser derav slike som NGF, NT-3, BDNF og neurotrofinproduksjon-sekresjonfremmende forbindelser beskrevet i WO01/14372 (for eksempel 4-(4-klorfenyl)-2-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-metylphenoksy)propyl]oksazol); neuranagenesisstimulatorer slike som Y-128; PKC inhibitorer slike som ruboksistaurinmesylat; AGE inhibitorer slike som ALT946, pimagedin, N-fenasytialzoliumbromid (ALT766), ALT-711, EXO-226, pyridorin og pyrodoksamin; reaktive oksygenfangere slike som tiosinsyre, cerebrale vasodilatorer slike som tiaprid og meksiltin; somatostatinreseptoragonister slike som BIM23190; og apoptosesignalregulerende kinase-1 (ASK-1) inhibitorer. Eksempler på antihyperlipidemiske hyperforbindelser inkluderer, men er ikke begrenset til, HMG-CoA reduktaseinhibitorer slike som pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin og pitavastatin; skvalensyntaseinhibitorer slike som forbindelser beskrevet i WO97/10224 (for eksempel N-[(3R,5S)-1-(3-acetoksy-2,2-

35

dimetylpropyl)-7-klor-5-(2,3-dimetoksyfenyl)-2-okso-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoksazepin-3-yl]acetyl]piperidin-4-eddiksyre); fibratforbindelser slike som bezafibrat, klofibrat, simfibrat og klinofibrat; ACAT inhibitorer slike som avasimib og eflucimib; anionebytterharpikser slike som kolestyramin; probukol; nikotinsyre-
 5 legemidler slike som nikomol og niceritrol; etylicosapentat; og plantesteroler slike som soyserol og γ -oryzanol. Eksempler på antifedmeforbindelser inkluderer, men er ikke begrenset til, deksfenfluramin, fenfluramin, fentermin, sibutramin, amfepramon, deksamfetamin, mazindol, fenylpropanolamin, clobenzoreks; MCH reseptoragonister slike som SB-568849 og SNAP-7941; neuropeptid Y antagonister slike som CP-
 10 422935; kannabinoidreseptorantagonister slike som SR-141716 og SR-147778; ghrelinantagonister; 11β -hydroksysteroiddehydrogenaseinhibitorer slike som BVT-3498; bukspyttkjertellipaseinhibitorer slike som orlistat og ATL-962; Beta-3 AR agonister slik som AJ-9677; peptidiske anoreksimidler slike som leptin og CNTF (Ciliar Neurotropisk Faktor); kolecytokininagonister slik som lintitript og FPL-15849; og
 15 foringsdeterent P-57. Eksempler på antihypertensive forbindelsen inkluderer angiotensinomdannende enzyminhibitorer slike som kaptopril, enalapril og delapril; angiotensin II antagonister slike som kandesartan cileksetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoksomil, tasosartan og 1-[[2'-(2,5-dihydro-5-okso-4H-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl]-2-etoksy-1H-benzimidazol-7-karboksytsyre; kalsiumkanalblokkerere slike som manidipin, nifedipin,
 20 nikardipin, amlodipin og efonidipin; kaliumkanalåpnere slike som levkromakalim, L-27152, AL0671 og NIP-121; og klonidin.

Strukturen til de aktive midlene identifisert heri med kode nr., generiske navn eller
 25 varemerkenavn kan tas fra den aktuelle utgaven av standardkompendiet "The Merck Index" eller fra databaser, for eksempel Patents International (for eksempel IMS World Publications). Det korresponderende innholdet derav er herved innbefattet ved referanse. Fagmannen vil være i stand til å identifisere de aktive midlene og, basert på disse referansene, på samme måte muliggjøre fremstilling og testing av de farma-
 30 søytiske indikasjonene og egenskapene i standard testmodeller, både *in vitro* og *in vivo*.

Forbindelse I kan innbefattes i en farmasøytisk sammensetning tilpasset et antall administrasjonsruter. For eksempel kan forbindelse I innbefattes i en farmasøytisk sammensetning tilpasset administrasjon ved en rute valgt fra gruppen som består av
 35 oral, parenteral, intraperitoneal, intravenøs, intraarterial, transdermal, sublingual, intramuskulær, rektal, transbukal, intranasal, liposomal, via inhalasjon, vaginal, intraokkular, via lokallevering (for eksempel ved kateter eller stent), subkutan,

intraadiposal, intraartikulær, intraperitoneal og intratekal. Som sådan kan forbindelse I formuleres i et antall farmasøytisk akseptable sammensetninger som inkluderer injiserbare former (for eksempel subkutan, intravenøs, intramuskulær og intraperitoneale injeksjoner), dryppinfusjoner, eksterne anvendelsesformer (for eksempel nasale spray-preparater, transdermale preparater; og salver, etc) og stikkpiller (for eksempel rektale og vaginale stikkpiller). Disse forskjellige farmasøytisk akseptable sammensetningene kan fremstilles ved teknikker som vanligvis anvendes innen farmasøytisk industri med en farmasøytisk akseptabel bærer som vanligvis anvendes innen farmasøytisk industri.

10 Slik det anvendes heri er en sammensetning som innbefatter forbindelse I tiltenkt å omfatte den frie baseformen av forbindelse I, salter og hydrater av forbindelse I, så vel som andre materialer som kan inkluderes i slik sammensetning for dens tiltenkte formål, som inkluderer andre aktive ingredienser, med mindre annet er spesifisert. Særlige saltformer av forbindelse I som kan anvendes inkluderer, men er ikke begrenset til, 15 benzoat, toluensulfonat og hydrokloridsaltformene.

Slik det er angitt ovenfor kan forbindelse I fordelaktig anvendes når den administreres til en pasient ved en daglig dose på mellom 5 mg/dag og 250 mg/dag av forbindelse I til en pasient, eventuelt mellom 10 mg og 200 mg av forbindelse I, eller eventuelt mellom 20 10 mg og 150 mg av forbindelse I, og eventuelt mellom 10 mg og 100 mg av forbindelse I (i hvert tilfelle basert på molekylvekten til den frie baseformen av forbindelse I). Spesifikke doseringsmengder som kan anvendes inkluderer, men er ikke begrenset til, 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg og 100 mg av forbindelse I per dag. Slik det også er anvist ovenfor er det ønskelig for forbindelse I å bli administrert en 25 gang daglig. Følgelig kan de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen være i form av en enkel doseform som innbefatter mellom 5 mg/dag og 250 mg/dag av forbindelse I til en pasient, eventuelt mellom 10 mg og 200 mg av forbindelse I, eventuelt mellom 10 mg og 150 mg av forbindelse I og eventuelt mellom 10 mg og 100 mg av forbindelse I. I spesifikke utførelsesformer innbefatter den farmasøytiske 30 sammensetningen 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg eller 100 mg av forbindelse I.

Slik det også er angitt ovenfor kan forbindelse I fordelaktig anvendes når den administreres oralt. Følgelig kan sammensetningene ifølge oppfinnelsen eventuelt 35 tilpasses for oral administrasjon. I en variant er slik farmasøytisk sammensetning en fast formulering tilpasset oral administrasjon. I dette henseende kan for eksempel sammensetningen være i form av en tablett eller kapsel. Eksempel 2 tilveiebringer eksempler på

faste formuleringer som innbefatter forbindelser I tilpasset oral administrasjon. I en annen variasjon er slik farmasøytisk sammensetning en flytende formulering tilpasset oral administrasjon.

- 5 Slik det er angitt ovenfor kan forbindelse I fordelaktig anvendes i kombinasjon med en eller flere andre antidiabetiske forbindelser. Følgelig kan sammensetningene ifølge oppfinnelsen eventuelt innbefatte forbindelse I i kombinasjon med en eller flere andre antidiabetiske forbindelser i kombinert, enkel doseform.
- 10 Eventuelt er slik kombinert enkel doseform som innbefatter forbindelse I i kombinasjon med en eller flere andre antidiabetiske forbindelser tilpasset oral administrasjon og eventuelt er den en fast oral doseringsform.

- I en variasjon innbefatter slik kombinert enkel doseform som innbefatter forbindelse I i
15 kombinasjon med en eller flere andre antidiabetiske midler mellom 5 mg/dag og 250 mg/dag av forbindelse I til en pasient, eventuelt mellom 10 mg og 200 mg av forbindelse I, eventuelt mellom 10 mg og 150 mg av forbindelse I og eventuelt mellom 10 mg og 100 mg av forbindelse I (i hvert tilfelle basert på molekylvekten av den frie baseformen av forbindelse). I spesifikke utførelsesformer innbefatter slik kombinert,
20 enkel doseform forbindelse I i kombinasjon med en eller flere andre antidiabetiske forbindelser som innbefatter 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg og 100 mg av forbindelse I.

- En hvilken som helst antidiabetisk forbindelse, eller test av antidiabetiske forbindelse,
25 kan kombineres med forbindelse I for å danne slik kombinert enkel doseform. Slik kombinert enkeldoseform kan inkludere forbindelse I og en eller flere medlemmer av gruppen som innbefatter insulinsignaliseringsreaksjonsveimodulatorer, som proteintyrosinfosfatase (PTPase) inhibitorer, og glutaminfruktose-6-fosfatamido-transferase (GFAT) inhibitorer, forbindelser som influerer en dysregulert hepatisk
30 glukoseproduksjon, som glukose-6-fosfatase (G6Pase) inhibitorer, frukose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase) inhibitorer, glykogenfosforylase (GP) inhibitorer, glukagon-reseptorantagonister og fosfoenolpyruvatkarboksykinase (PEPCK) inhibitorer, pyruvat-dehydrogenasekinase (PDHK) inhibitorer, insulinsensitivitetsforsterkere (insulinsensitiserere), insulinutskillingsforsterkere (insulinutskillende midler), alfa-glukosidase
35 inhibitorer, inhibitorer av gastrisk tømming, glukokinaseaktivatorer, GLP-1 reseptoragonister, GLP-2 reseptoragonister, UCP modulatorer, RXR modulatorer, GSK-3 inhibitorer, PPAR modulatorer, metformin, insulin og α_2 -adrenerge antagonist.

Forbindelse I kan administreres med slik minst en annen antidiabetisk forbindelse enten simultant som en enkel dose, samtidig som separate doser eller sekvensielt (det vil si hvor en administreres før eller etter den andre administreres).

- 5 Slik kombinert enkeldoseform kan innbefatte forbindelse I og et antidiabetisk diasolidindion. Særlige eksempler på tiazolidindioner som kan anvendes i denne variasjonen inkluderer, men er ikke begrenset til, (S)-((3,4-dihydro-2-(fenyl-metyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-tiazolidin-2,4-dion (englitazon), 5-{[4-(3-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)-1-okso-propyl)-fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (darglitazon), 5-{[4-(1-metyl-sykloheksyl)metoksy]-fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion (ciglitazon), 5-{[4-(2-(1-indolyl)etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)-etoksy]]benzyl}-tiazolidin-2,4-dion (BM-13,1246), 5-(2-naftylsulfonyl)-tiazolidin-2,4-dion (AY-31637), bis{4-[(2,4-diokso-5-tiazolidinyl)-metyl]fenyl}metan-
10 e (YM268), 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)-2-hydroksyetoksy]-benzyl}-tiazolidin-2,4-dion (AD-5075), 5-[4-(1-fenyl-1-syklopropankarbonylamino)-benzyl]-tiazolidin-2,4-dion (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoksy)fenylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion,5-[3-(4-klor-fenyl)]-2-- propynyl]-5-fenylsulfonyl)tiazolidin-2,4-dion,5-[3-(4-klorfenyl)]-2-propynyl]-5-(4-fluorfenyl-sulfonyl)tiazolidin-2,4-dion,5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion (rosiglitazon), 5-
20 {[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoksy)fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (pioglitazon), 5-[6-(2-fluor-benzylloksy)-naftalen-2-ylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion (MCC555), 5-([2-(2-naftyl)-benzoksazol-5-yl]-metyl)tiazolidin-2,4-dion (T-174), edaglitazon (BM-13-1258), rivoglitazon (CS-011) og 5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ylmetyl)-2-met- hoksy-N-(4-trifluormetyl-benzyl)benzamid (KRP297).

25

Tiazolidindionet kan være en slik kombinert enkel doseringsform 5-{[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoksy)fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (pioglitazon) og dets hydrokloridsalt som markedsføres under varmerekenavnet ACTOSTM.

- 30 Tiazolidindionet kan være 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion (rosiglitazon) og dets maleatsalt.

Slik kombinert enkel doseringsform kan innbefatte forbindelse I og en ikke-glitazontype PPAR gamma agonist.

35

Slik kombinert enkel doseringsform kan innbefatte forbindelse I og et biguanid. Et særlig eksempel på et biguanid som kan anvendes i er metformin (dimetyldiguanid) og dets hydrokloridsalt som markedsføres under varemerkenavnet GLUCOPHAGE™.

5 Slik kombinert enkel doseringsform kan innbefatte forbindelse I og et sulfonsylureaderivat. Særlige eksempler på sulfonylureaderivater som kan anvendes i denne variasjonen inkluderer, men er ikke begrenset til, glisoksepid, glyburid, glibenklamid, acetoheksamid, klorpropamid, glibornurid, tolbutamid, tolazamid, glipizid, karbutamid, gliquidon, glyheksamid, fenbutamid, tolsykamid; glimepirid og
10 gliklazid. Tolbutamid, glibenklamid, gliklazid, glibornurid, gliquidon, glisoksepid og glimepirid kan administreres i formen som de markedsføres under varemerkenavnene RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ og AMARYL™, respektivt.

15 Slik kombinert enkel doseringsform kan innbefatte forbindelse I og et antidiabetisk D-fenylalanin derivat. Særlige eksempler på antidiabetiske D-fenyl alaninderivater som kan anvendes i denne variasjonen inkluderer, men er ikke begrenset til, repaglinid og nateglinid som kan administreres i formen som de markedsføres under varemerkenavnene NOVONORM™ og STARLIX™, respektivt.

20 Slik kombinert enkel doseringsform kan innbefatte forbindelse I og en alfa-glukosidaseinhibitor. Særlige eksempler på alfa-glukosidaseinhibitorer som kan anvendes i denne variasjonen inkluderer, men er ikke begrenset til, karbose, miglitol og voglibose som kan administreres GLUCOBAY™, DIASTABOL 50™ og BASEN™,
25 respektivt.

Det er beskrevet at den antidiabetiske forbindelsen kan være administrert i kombinasjon med forbindelse I i slik kombinert enkel doseform valgt fra gruppen som består av nateglinid, mitiglinid, repaglinid, metformin, ekstendatid, rosiglitazon, pioglitazon,
30 glisoksepid, glyburid, glibenklamid, acetoheksamid, klorpropamid, glibornurid, tolbutamid, tolazamid, glipizid, karbutamid, gliquidon, glyheksamid, fenbutamid, tolsykamid, glimepirid og gliklazide, som inkluderer hvilke som helst farmasøytisk akseptable salter derav.

35 Med hensyn til det ovenfor beskrevne med hensyn til kombinert enkel doseringsform som innbefatter kombinasjonen av forbindelse I og en eller flere andre antidiabetiske forbindelse kan den farmasøytiske sammensetningen eventuelt tilpasses oral

administrasjon og i det henseende kan den eventuelt være en fast formulering slik som en tablett eller kapsel eller kan alternativt være en flytende formulering tilpasset for oral administrasjon. Dosen av den antidiabetiske forbindelsen kan velges fra området kjent for å være klinisk anvendbar for slik forbindelse. Hvilke som helst terapeutiske

5 forbindelse for diabetiske komplikasjoner, antihyperlipidemiske forbindelse, antifedmeforbindelser eller antihypertensive forbindelser kan anvendes i kombinasjon med forbindelse I på samme måte som de ovenfor angitte antidiabetiske forbindelser. Eksempler på terapeutiske forbindelser for diabetiske komplikasjoner inkluderer, men er ikke begrenset til, aldosereduktaseinhibitorer slike som tolrestat, epalrestat, zenarestat,

10 zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 og ranierestat; neurotrofiske faktorer og økende forbindelser derav slike som NGF, NT-3, BDNF og neurotrofinproduksjonseksresjon promotorer beskrevet i WO01/14372 (e.g., 4-(4-klorfenyl)-2-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-metylfenoksy)propyl]oksazol); neuranagenesistimulatorer slik som Y-128; PKC inhibitorer slike som ruboksistaurinmesylat; AGE inhibitorer slike som

15 ALT946, pimagedin, N-fenasyltiozoliumbromid (ALT766), ALT-711, EXO-226, pyridorin og pyridoksamin; reaktive oksigenfangere slike som tiotctinsyre; cerebrale vasodilatorer slike som tiaprid og meksiletin; somatotatinreseptoragonister slik som BIM23190; og apoptosesignalregulerende kinase-1 (ASK-1) inhibitorer. Eksempler på antihyperlipidemiske forbindelser inkluderer, men er ikke begrenset til, HMG-CoA

20 reduktaseinhibitorer slike som pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin og pitavastatin; skvalensyntaseinhibitorer slike som forbindelser beskrevet i WO97/10224 (for eksempel N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoksy-2,2-dimetylpropyl)-7-klor-5-(2,3-dimetoksyfenyl)-2-okso-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoksazepin-3-yl]acetyl]piperidin-4-eddiksyre); fibratforbindelser slike som

25 bezafibrat, clofibrat, simfibrat og clinofibrat; ACAT inhibitorer slike som avasimib og eflucimid; anione bytteharpikser slike som kolestyramin; probucol; nikotinsyrelegemidler slike som nikomol og niceritrol; etylicosapentat; og plantesteroler slike som soysterol og γ -oryzanol. Eksempler på antifedmeforbindelser inkluderer, men er ikke begrenset til, deksfenfluramin, fenfluramin, fentermin, sibutramin, amfepramon,

30 deksamfetamin, mazindol, fenylpropanolamin, clobenzoreks; MCH reseptorantagonister slike som SB-568849 og SNAP-7941; neuropeptid Y antagonister slik som CP-422935; kannabinoidreseptorantagonister slike som SR-141716 og SR-147778; ghrelin antagonister; 11β -hydroksysteroiddehydrogenaseinhibitorer slik som BVT-3498; bukspyttkjertellipaseinhibitorer slike som orlistat og ATL-962; Beta-3 AR agonister slik

35 som AJ-9677; peptidiske anoreksimidler slike som leptin og CNTF (Ciliær Neurotropisk Faktor); kolecytokininagonister slike som lintitript og FPL-15849; og foredeterrent slik som P-57. Eksempler på antihypertensive forbindelser inkluderer

angiotensinomdannende enzyminhibitorer slike som captopril, enalapril og delapril; angiotensin II antagonister slike som candesartancileksetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoksomil, tasosartan og 1-[[2'-(2.5-dihydro-5-okso-4H-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl]-2-etoksy-1H-benzimidazol-7-karboksylysyre; kalsiumkanalblokkerer slike som manidipin, nifedipin, nicardipin, amlodipin og efonidipin; kaliumkanalåpnere slike som levkromakalim, L-27152, AL0671 og NIP-121; og klonidin.

Det beskrives kit som innbefatter en farmasøytisk sammensetning som innbefatter forbindelser I (og eventuelt en eller flere andre antidiabetiske forbindelser) hvor slikt kit ytterligere innbefatter instruksjoner som inkluderer en eller flere former for informasjon valgt fra en gruppe som består av indikasjon av sykdomstilstand for hvilken den farmasøytiske sammensetningen skal administreres, lagringsinformasjon for den farmasøytiske sammensetningen, doseringsinformasjon og instruksjoner med hensyn til hvordan den farmasøytiske sammensetningen skal administreres. Kittet kan også innbefatte pakningsmaterialer. Pakningsmaterialet kan også innbefatte en beholder for oppbevaring av den farmasøytiske sammensetningen. Beholderen kan eventuelt innbefatte et merke som indikerer sykdomstilstanden for hvilken den farmasøytiske sammensetningen skal administreres, lagringsinformasjon, doseringsinformasjon og/eller instruksjoner med hensyn til hvordan sammensetningen skal administreres. Kittet kan også innbefatte ytterligere komponenter for lagring eller administrasjon av sammensetningen. Kittet kan også innbefatte sammensetningen i enkle eller multiple doseringsformer.

Den farmasøytiske sammensetningen i kittet kan innbefatte multiple doser av en farmasøytisk sammensetning hvori slik farmasøytisk sammensetning er en enkel doseform som innbefatter forbindelse I i et av doseringsområdene spesifisert heri.

Den farmasøytiske sammensetningen i kittet kan innbefatte multiple doser av en farmasøytisk sammensetning hvori slik farmasøytisk sammensetning er en enkel doseform som innbefatter forbindelse I og en eller flere av de andre antidiabetiske forbindelsene beskrevet heri.

Det beskrives også fremstilte artikler som innbefatter en farmasøytisk sammensetning som innbefatter forbindelse I (og eventuelt en eller flere andre antidiabetiske forbindelser) hvor slike fremstilte artikler ytterligere innbefatter pakningsmaterialer. I en variasjon innbefatter pakningsmaterialet en beholder for oppbevaring av

sammensetningen. I en annen variasjon beskrives en fremstilt artikkel hvor beholderen innbefatter et merke som indikerer et eller flere punkter fra gruppen som består av en sykdomstilstand for hvilken sammensetningen skal administreres, lagringsinformasjon, doseringsinformasjon og/eller instruksjoner med hensyn til hvordan sammensetningen skal administreres.

Den farmasøytiske sammensetningen i den fremstilte artikkelen kan innbefatte multiple doser av en farmasøytisk sammensetning hvori slik farmasøytisk sammensetning er en enkel doseform som innbefatter forbindelse I i et av doseringsområdene beskrevet heri.

Den farmasøytiske sammensetningen i den fremstilte artikkelen kan innbefatte multiple doser av en farmasøytisk sammensetning hvori slike farmasøytiske sammensetninger er en enkel doseform som innbefatter forbindelse I og et eller flere av de andre antidiabetiske forbindelsene spesifisert heri.

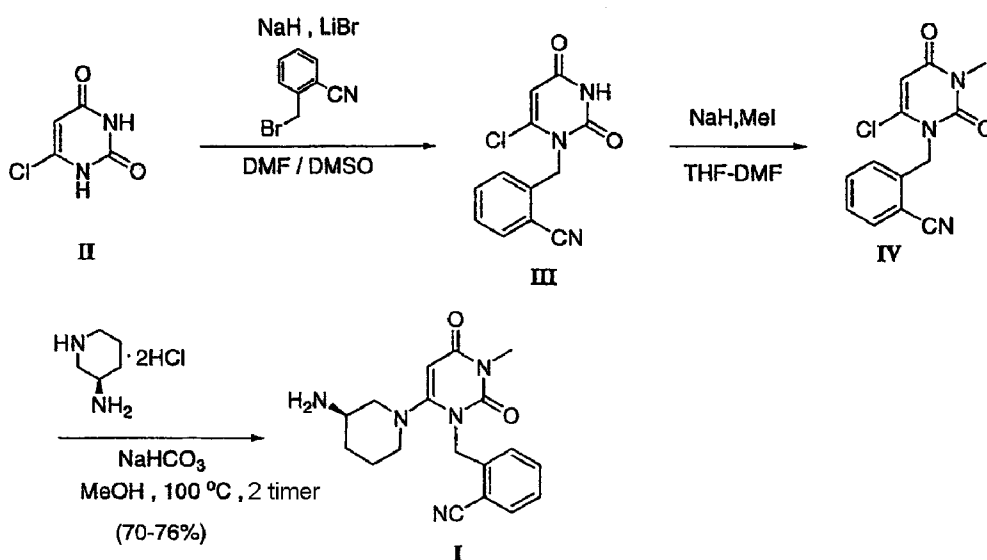
Det er å forstå at pakningsmaterialet anvendt i kittene og de fremstilte artiklene kan danne et antall oppdelte beholdere slik som en oppdelt flaske eller oppdelt foliepakke. Beholderen kan være i en hvilken som helst passende form slik det er kjent i litteraturen som er fremstilt av et farmasøytisk akseptabelt materiale, for eksempel en papir eller kartongboks, en glass eller plastflaske eller krukke, en gjenforseglbar pose (for eksempel for å oppbevare en ”refill” av tabletter for plassering i en annen beholder), eller en blemmepakke med individuelle doser for å bli presset ut av pakken i henhold til et terapeutisk regime. Beholderen som anvendes vil avhenge av den eksakte doseringsformen som er involvert. Det er mulig at mer enn en beholder kan anvendes sammen med en enkel pakke for å markedsføre en enkel doseringsform. For eksempel kan tabletter være innbefattet i en beholder som in sin tur er innbefattet i en boks.

En særlig eksempel på et kit er en såkalt blemmepakke. Blemmepakker er godt kjente i pakningsindustrien og blir omfattende anvendt for pakking av farmasøytiske enhetsdoseringsformer (tabletter, kapsler og lignende). Blemmepakker består generelt av et ark av relativt stift materiale (foretrukket stift transparent plastmateriale) dekket med en folie. I løpet av pakkeprosessen blir nedsenkninger dannet i det stive materialet. Nedsenkningene har størrelse og form tilsvarende de individuelle tablettene eller kapslene som skal pakkes og kan ha størrelse og form for at flere tabletter og/eller kapsler kan pakkes. Deretter blir tablettene eller kapslene plassert i nedsenkningene i henhold til dem og ark av relativt stift materiale blir forseglet mot plastfolien ved åpningen av folien som er motsatt fra retningen hvor nedsenkningene dannes. Som et

resultat blir tablettene eller kapslene individuelt forseglet eller kollektivt forseglet, slik det er ønskelig, i nedsenkningene mellom folien og arket. Styrken til arket er foretrukket slik at tablettene eller kapslene kan fjernes fra blemmepakken ved manuelt å pålegge trykk på nedsenkningene hvorved en åpning dannes i folien på stedet for
 5 nedsenkningen. Tabletten eller kapselen kan deretter fjernes via nevnte åpning.

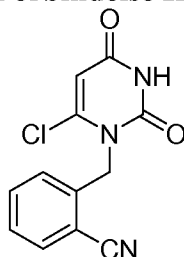
EKSEMPLER

- 10 **1. Fremstilling av 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-dioks-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril og farmasøytisk akseptable salter**



15

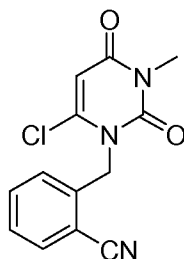
Forbindelse III



- 20 **2-(6-klor-2,4-dioks-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmetyl)-benzonitril (III).** Til en løsning av 6-kloruracil (20 g, 122 mmol) i en blanding av DMF-DMSO (6:1, 600 ml) ble det under nitrogen ved 0° tilsatt natriumhydrid (60 %, 5,5 g, 137 mmol) i porsjoner.

Etter 0,5 timer blir litiumbromid (8 g, 96 mmol) satt til blandingen som blir rørt i 15 minutter ved 0°C. En løsning av α -bromo-*o*-tolunitril (25,1 g, 128 mmol) i DMF (30 ml) tilsettes dråpevis og blandingen røres ved denne temperaturen i en time og deretter ved romtemperatur over natten. Blandingens fordampes og kofordampes med vann i
 5 *vakuum* for å fjerne det meste av DMF, og deretter blir blandingen helt over på isvann (1 l). Precipitatet som samles opp ved filtrering. Det urene produktet suspenderes i varm AcOEt-CHCl₃ og lydbehandles i 5 minutter og blir deretter såtende ved 0°C i en time og deretter filtrert som gir et hvitt fast stoff av tittelforbindelsen (19 g) i 56 % utbytte. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,82 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,06 (s, 1H), 5,31 (s, 2H). MS (ES) [m+H] beregnet for C₁₂H₉ClN₃O₂, 262,0; funnet 262,0.

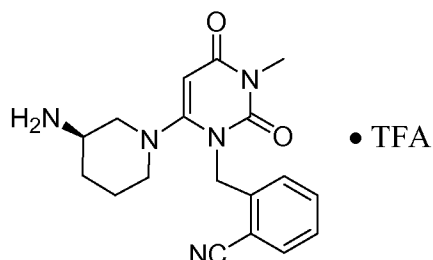
Forbindelse IV



15

2-(6-klor-3-metyl-2,4-diokso-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmetyl)-benzonitril (IV). Til en kald (0°C) løsning av benzylert 6-kloruracil III (10 g, 38 mmol) i DMF-THF (1:1, 300 ml) ble det under nitrogen tilsatt NaH (60 %, 1,6 g, 39,9 mmol) i
 20 porsjoner, fulgt av tilsetning av LiBr (2 g). Blandingens røres ved romtemperatur i 20 minutter. Etter tilsetning av jodmetan (5,4 ml, 76 mmol) blir kolben forseglest og blandingen ført ved denne temperaturen i 10 minutter, ved romtemperatur 2 timer og ved 35°C over natten og deretter konsentrert i *vakuum*. Residuet løses i CHCl₃ og vaskes med vann og saltvann, tørkes (Na₂SO₄) og filtreres og konsentreres deretter i
 25 *vakuum*. Det urene produktet krystalliseres fra THF-heksan som gir 7,5 g (72 %) av tittelforbindelsen IV. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,21 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H). MS (ES) [m+H] beregnet for C₁₃H₁₁ClN₃O₂, 276,1; funnet 276,1.

30

Forbindelse I (TFA salt)

- 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-diokso-1(2H)-
 5 **pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (I). 2-(6-klor-3-metyl-2,4-diokso-3,4-dihydro-2-H-pyrimidin-1-ylmetyl)-benzonitril (330 mg, 1,08 mmol), (R)-3-amino-piperidin dihydroklorid (246 mg, 1,4 mmol) og natriumbikarbonat (500 mg, 5,4 mmol) røres med 200 mg aktivert molekylsikt (4A) i tørr MeOH (5 ml) ved 100°C i et forseglet rør i 2 timer. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom celit, konsentreres i *vakuum* og fortynnes
 10 deretter med CHCl₃ og vaskes med vann. Vannfasen ekstraheres med CHCl₃ og de kombinerte organiske ekstraktene vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og filtreres. TFA (1 ml) tilsettes til løsningen som deretter konsentreres i *vakuum*. Residuet løses i en liten mengde MeOH og Et₂O tilsettes for å oppnå presipitasjon. Blandingen blir stående ved romtemperatur over natten. Løsemidlene dekanteres og det faste stoffet vaskes med
 15 Et₂O og ganger som gir 270 mg TFA salt av forbindelse I som et offwhite pulver.**

- TFA saltet av forbindelse I har ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,42 (s, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H),
 20 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] beregnet for C₁₈H₂₂N₅O₂, 340,2; funnet, 340,2.

- Fagmannen vil forstå at kondensasjon med amine eller aminhydrokloridet kan utføres i et løsemiddel eller blanding av løsemidler med en base, slik som kaliumkarbonat,
 25 natriumbikarbonat og lignende, eller blandinger derav. Løsemiddelet kan innbefatte både protiske og aprotiske løsemidler, eller blandinger derav. For eksempel kan løsemiddelet innbefatte en blanding av isopropylalkohol og vann. Det vil også være å forstå at produktet kan ytterligere renses med vasking med et organisk løsemiddel eller blanding av løsemidler. Ikke begrensende eksempler på løsemiddel eller løsemiddel-
 30 blandinger inkluderer isopropylacetat, etylacetat, diklormetan, heptan og lignende. Videre kan produktet eventuelt renses med kolonnekromatografi.

Benzonitrilproduktet kan isoleres som den frie basen hvis ønskelig, men foretrukket kan produktet bli ytterligere omdannet til det korresponderende syreaddisjonssaltet. For eksempel ble benzosyresaltet dannet ved behandling av benzonitrilproduktet med benzosyre for å danne 2-[6-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-metyl-2,4-diokso-3,4-dihydro-
 5 2H-pyrimidin-1-ylmetyl]-benzonitrilbenzoat (I). Fremstilling og isolering av benzoatsaltet ble utført ved vanlig fremgangsmåte for dannelsen av syreaddisjonssalter. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,42 (s, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,93 (m,
 10 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] beregnet for C₁₈H₂₂N₅O₂, 340,2; funnet, 340,2.

Ved å følge samme fremgangsmåte som beskrevet ovenfor ble HCl addisjonssaltet fremstilt som følger. En fri baseform av I ble isolert etter at de urene produktet var
 15 vasket med vann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Det frie baseproduktet ble deretter løst i THF. Alternativt kan den frie basen løses i et andre løsemidler, slike som dioksan, acetonitril, etylacetat, diklormetan, etc., eller blandinger derav. Løsningen røres deretter og 1,2 ekvivalenter 4M HCl i dioksan tilsettes dråpevis. Etter 10 minutters røring blir den suspenderte blandingen stående ved romtemperatur 1 time og deretter
 20 filtrert som gir fast HCl saltform av I. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,42 (s, 1H), 5,20, 5,08 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,50 (bs, 2 H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] beregnet for C₁₈H₂₂N₅O₂, 340,2; funnet, 340,2.

25 Videre ble toluensulfonatsaltet fremstilt som følger: En 200 µl alikvot av en 0,03M forrådsløsning av fri base ble løst i diklormetan og konsentrert under en sakte nitrogenstrøm. Den resulterende frie basen ble løst i 150 µl løsemiddel (for eksempel eddiksyre, aceton, etanol, THF eller diklormetan) og løsningen blir ristet i 10 minutter. Den ristede
 30 løsningen ble deretter tilsatt med 50 µl av en 0,126M løsning av toluensulfonsyre (1,05 eq) i dioksan. Løsningen ble ristet i 3 timer, fulgt av fjerning av løsemidlene under en nitrogenstrøm for å gi toluensulfonatsaltet.

Toluensulfonatsaltet ble også fremstilt ved å løse opp 2 g av den frie basen i 10 volum
 35 acetonitril og varmeoppløsning til 75°C i 10 minutter. Deretter ble p-toluensulfonsyre (1,05 ekvivalenter) tilsatt og løsningen ble holdt ved 75°C i 5 minutter. Temperaturen ble trinnvis regulert ned (ved ca 25°C/time) og rørt ved romtemperatur over natten.

Produktet (2,64 g) ble tørket i en vakuum ovn ved 50°C og 698,5 mm Hg med en nitrogensveip i 18 timer.

Isolering og/eller rensingstrinnet av intermediatforbindelsene i den ovenfor beskrevne fremgangsmåten kan eventuelt utelates hvis intermediatene fra reaksjonsblandingen oppnås som relativt rene forbindelser og biproduktene eller urenheterne i reaksjonsblandingen ikke interfererer med de etterfølgende reaksjonstrinnene. Hvis mulig kan et eller flere isoleringstrinn elimineres for å tilveiebringe kortere prosessstider, og eliminering av ytterligere prosessering kan også gi høyere totale reaksjonsutbytter.

2. Eksempelformuleringer som innbefatter benzoatsalt av 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-yl]-3-metyl-2,4-diokso-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmetyl}-benzonitril

Tilveiebrakt er eksempler på tablettformuleringer som kan anvendes for å administrere benzoatsalt av 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (benzoatsalt) (forbindelse I) i henhold til foreliggende oppfinnelse. Det er å forstå at formuleringene tilveiebrakt heri kan varieres slik det er kjent i litteraturen.

Eksempler på tablettformuleringer er som følger:

12,5 mg av forbindelse I (vekt av fri baseform) per tablett

Kjernetablettformulering

(1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidinyl]metyl]-benzonitril (benzoatsalt)	17,0 mg
(2) Laktosemonohydrat, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	224,6 mg
(3) Mikrokrystallisk cellulose, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120,1 mg
(4) Kroskarmellosenatrium, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32,0 mg
(5) Kolloidalsilisiumdioksid, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3,2 mg
(6) Magnesiumstearat, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, ikke-bovin Hyqual)	3,2 mg

31

TOTAL 400,0 mg
(per tablett)

Filmbelegg (12,0 mg totalt)

- 5 (1) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 1 (COLORCON)
(2) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 2 (COLORCON)
(3) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 3 (COLORCON)

25 mg av forbindelse I (vekt av fri baseform) per tablett

10 Kjernetablettformulering

- (1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidiny]metyl]-benzonitril (benzoatsalt) 34,0 mg
(2) Laktosemonohydrat, NF, Ph, Eur 207,6 mg
15 (FOREMOST 316 FAST FLO)
(3) MikrokrySTALLinsk cellulose, NF, Ph, Eur 120,1 mg
(AVICEL PH 102)
(4) Kroscarmellosenatrium, NF, Ph, Eur 32,0 mg
(AC-DI-SOL)
20 (5) Kolloidalsilisiumdioksid, NF, Ph, Eur 3,2 mg
(CAB-O-SIL M-5P)
(6) Magnesiumstearat, NF, Ph, Eur 3,2 mg
(MALLINCKRODT, ikke-bovin Hyqual)
TOTAL 400,0 mg
25 (per tablett)

Filmbelegg (12,0 mg totalt)

- (1) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 1 (COLORCON)
(2) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 2 (COLORCON)
30 (3) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 3 (COLORCON)

50 mg av forbindelse I (vekt av fri baseform) per tablett

Kjernetablettformulering

- 35 (1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidiny]-3,4-dihydro-3-metyl-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidiny]metyl]-benzonitril (benzoatsalt) 68,0 mg
(2) Laktosemonohydrat, NF, Ph, Eur 173,6 mg
(FOREMOST 316 FAST FLO)

32

	(3) Mikrokrystallinsk cellulose, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120,1 mg
	(4) Kroscarmellosenatrium, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32,0 mg
5	(5) Kolloidalsilisiumdioksid, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3,2 mg
	(6) Magnesiumstearat, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, ikke-bovin Hyqual)	3,2 mg
	TOTAL	400,0 mg
10	(per tablett)	

Filmbelegg (12,0 mg totalt)

- (1) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 2 (COLORCON)
- 15 (3) Opadry II 85F18422, Hvit – Porsjon 3 (COLORCON)

En dobbelblindet, placebokontrollert, gjentatt dose, multicenterstudie ved anvendelse av 3 dosenivåer av forbindelse I ble utført ved anvendelse av 56 nylig diagnostiserte type II diabetespasienter. Pasienter ble randomisert tildelt til 1 av 4 behandlingsgrupper (for-

20 bindelse I ved 25 mg/dag, 100 mg/dag eller 400 mg/dag, eller placebokapsler). Forbindelse I ble administrert i 14 dager til pasientene. Blodprøver ble samlet opp på dag 6, 16, 17 og 21 for analyse av effekt basert på forandring i midlere 4 timer postprandial plasmaglukose (C gjennomsnitt) fra dag -1 til dag 14. Sekundære effektivitetsresultater inkluderer midlere 4 timer prandial fruktosamin og glykosilert hemoglobin (HbA_{1c}).

25 Data samles opp ved hver studievisitt. Inhibering av DPPIV aktivitet ble også bestemt ved anvendelse av en undersøkelse validert for humane plasmaprøver.

(a) Effekt av administrasjon på plasmaglukosereduksjon med forbindelse I

Den primære effektivitetsanalysen ble basert på forandring i midlere 5 timer prandial

30 glukosekonsentrasjoner (C gjennomsnitt) fra dag -1 til dag 14. Figur 1 tilveiebringer en tabell som summerer det primære effektivitetsresultatet målt etterfølgende frokost. Etterfølgende 14 dager behandling med forbindelse I ble 4 timer prandial glukosekonsentrasjoner etterfølgende frokost (C gjennomsnittlig B) for alle forbindelser I

35 gruppene signifikant redusert fra grunnlinje sammenlignet med placebo. 14 dager med behandling med forbindelse I ga midlere reduksjoner fra grunnlinje i C gjennomsnittlig B på 33 mg/dl, 37 mg/dl og 66 mg/dl for 25 mg, 100 mg og 400 mg forbindelse I gruppene, respektivt. Når de ble beregnet som en prosentforandring ble gjennomsnittlige reduksjoner på 15 %, 17 % og 24 % observert for 25 mg, 100 mg, og 400 mg forbindelse I gruppene, respektivt.

(b) Effekt av administrasjon på glykosilert hemoglobin (HbA_{1c}) med forbindelse I

Figur 2 tilveiebringer en tabell som summerer HbA_{1c} resultater ved behandling og tidspunkt. Midlere verdier for HbA_{1c} ble redusert fra grunnlinje etterfølgende 14 dager behandling for alle forbindelser I gruppene. Forandring fra grunnlinje for hver av forbindelse I gruppene var signifikant forskjellig i forhold til placebo ($P = 0,044$, $P < 0,001$, og $P=0,018$ for 25 mg, 100 mg, og 400 mg forbindelse I grupper, respektivt) i tillegg til forandring fra grunnlinje for all I behandling kombinert ($P=0,002$). Forskjellen fra placebo var størst for forbindelse I gruppen som mottok 100 mg dosen.

(c) Effekt av administrasjon på fastende fruktosamin blodkonsentrasjoner med forbindelse I

Figur 3 tilveiebringer en tabell som summerer fastende fruktosaminresultater ved behandling og tidspunkt. Fastende fruktosamin ble signifikant redusert fra grunnlinje sammenlignet med placebo etterfølgende 14 dager med behandling med forbindelse I ved 100 mg ($P=0,001$) og 400 mg ($P=0,010$). Forandringen fra grunnlinje for all forbindelse I behandling kombinert var også signifikant forskjellig fra placebo ($P = 0,008$). Forskjellen fra placebo var størst for 100 mg forbindelse I gruppen, i overensstemmelse med analyse HbA_{1c}.

(d) Inhibering av plasma DPP-IV aktivitet med forbindelse I

Figur 4 illustrerer den observerte effekten som administrering av forbindelse I har på en pasients plasma DPPIV aktivitet. Slik det fremgår overskred toppinhibering av DPPIV aktivitet etterfølgende en enkel dose av forbindelse I 94 % over alle forbindelser I dosegruppene, med mediantid til toppinhibering varierende fra 1 til 2 timer. Etter 14 dager med en gang daglig dosering var toppinhibering tilsvarende den som ble observert på dag 1. Således fremgår det fra data vist i fig. 4, ved å administrere forbindelse I en gang daglig ved doseringsnivåene spesifisert heri, kan forbindelse I effektivt anvendes relativt til sykdomstilstander hvor det er ønskelig å redusere pasientens plasma DPPIV aktivitet med mer enn 60 %, eventuelt mer enn 70 % og eventuelt mer enn 80 %. Spesifikt, når minst 25 mg av forbindelse I administreres, kan pasientens plasma DPPIV aktivitet reduseres med mer enn 60 % relativt til grunnlinjen i en periode på minst 6 timer, 12 timer, 18 timer og til og med 24 timer etterfølgende administrasjon.

EFFEKT AV KOADMINISTRASJON MED PIOGLITAZON PÅ GLYKOSYLERT HEMOGLOBIN

Effekten av å administrere forbindelse I i kombinasjon med pioglitazon ble undersøkt ved å måle glykosylerte hemoglobinnivåer hos mus. Hannkjønn *db/db* (BKS.Cg-
 5 +*Lep^r^{db}/+Lep^r^{db}*) mus (6 uker gamle, CLEA Japan (Tokyo, Japan)) ble delt i 4 grupper (n=8 i hver gruppe) som innbefatter gruppe A til gruppe D. Gruppe A hadde fri adgang til CE-2 pulverfor (CLEA Japan) i 21 dager. Gruppe B hadde fri adgang til CE-2 pulverfor (CLEA Japan) som inneholder 0,03 % (vekt/vekt) av benzoatsaltet av forbindelse I i 21 dager. Dosen av forbindelse I i gruppe B ble beregnet til å være $76,4 \pm$
 10 $8,0$ (middelverdi $\pm$ SD) mg/kg kroppsvekt/dag. Gruppe C hadde fri adgang til CE-2 pulverfor (CLEA Japan) som inneholder 0,0075 % (vekt/vekt) pioglitazonhydroklorid i 21 dager. Dosen av pioglitazon i gruppe C ble betegnet til å være $15,4 \pm 1,5$ (middelverdi $\pm$ SD) mg/kg kroppsvekt/dag. Gruppe D hadde fri adgang til CE-2 pulverfor (CLEA Japan) som inneholder 0,03 (vekt/vekt) av benzoatsalt av forbindelse I i
 15 kombinasjon med 0,0075 % (vekt/vekt) pioglitazonhydroklorid i 21 dager. Dosen av forbindelse I og pioglitazon i gruppe D ble beregnet til å være $56,5 \pm 3,1$ (middelverdi $\pm$ SD) mg/kg kroppsvekt/dag og $14,1 \pm 0,8$ (middelverdi $\pm$ SD) mg/kg kroppsvekt/dag, respektivt. I løpet av 21 dager administrasjon av pulverforet var det ingen signifikante forskjeller i administrasjonsmengde av pulverforet i de 4 gruppene ovenfor. Etter 21
 20 dager med administrasjon av pulverfor, ble blodprøver tatt fra orbitalvenene til musene ved kapillær pipette under forende betingelser, og glykosilert hemoglobinnivåer ble målt med HPLC basert fremgangsmåte ved anvendelse av TOSOH automatisert GHb analyserer HLC-723 G7 (TOSOH, Japan).

25 Resultatene er vist i tabell 1. Verdiene i tabellen betyr gjennomsnitt (n=8) $\pm$ standardavvik.

Tabell 1

Gruppe	Glykosylert Hemoglobin (%)
Gruppe A (Kontroll)	$6,2 \pm 0,4$
Gruppe B (Forbindelse I)	$5,8 \pm 0,5$
Gruppe C (Pioglitazon)	$5,0 \pm 0,7$
Gruppe D (Forbindelse I + Pioglitazon)	$4,1 \pm 0,6$

30 Slik det fremgår i tabell 1 viser kombinasjonen av forbindelse I med pioglitazon svært gode effekter når det gjelder å redusere glykosilerte hemoglobinnivåer.

EFFEKT AV KOADMINISTRASJON MED VOGLIBOSE PÅ PLASMAGLUKOSE

Effekten av administrert forbindelse I i kombinasjon med voglibose ble undersøkt ved å måle plasmaglukosenivåer på mus. Hannkjønns *db/db* (BKS.Cg-*+Lep^{db}/+Lep^{db}*) mus (6 uker gamle, CLEA Japan (Tokyo, Japan)) ble delt i 4 grupper (n=6 i hver gruppe) som innbefatter gruppe A til gruppe D. Gruppe A hadde fri adgang til CE-2 pulverfor (CLEA Japan) i 21 dager. Gruppe B hadde fri adgang til CE-2 pulverfor (CLEA Japan) som inneholder 0,03 % (vekt/vekt) av benzoatsalt av forbindelse I i 21 dager. Dosen forbindelse I i gruppe B ble beregnet til å være $72,8 \pm 1,8$ (middelverdi $\pm$ SD) mg/kg kroppsvekt/dag. Gruppe C hadde fri adgang til CE-2 pulverfor (CLEA Japan) som inneholder 0,001 % (vekt/vekt) voglibose i 21 dager. Dosen av voglibose i gruppe C ble beregnet til å være $1,8 \pm 0,1$ (middelverdi $\pm$ SD) mg/kg kroppsvekt/dag. Gruppe D hadde fri adgang til CE-2 pulverfor (CLEA Japan) som inneholder 0,03 % (vekt/vekt) av benzoatsaltet av forbindelse I i kombinasjon med 0,001 % (vekt/vekt) voglibose i 21 dager. Dosen av forbindelse I og voglibose i gruppe D ble beregnet til å være $53,8 \pm 3,7$ (middelverdi $\pm$ SD) mg/kg kroppsvekt/dag og $1,8 \pm 0,1$ (middelverdi $\pm$ SD) mg/kg kroppsvekt/dag, respektiv. I løpet av 21 dager administrasjon av pulverforet var det ingen signifikante forskjeller i administrasjonsmengde av pulverforet i de fire gruppene ovenfor. Etter 21 dager med administrasjon av pulverfor ble blodprøver tatt fra orbital-venene til musen ved kapillær pipettering under fastende betingelser, og blodglukosenivåer ble enzymatisk målt ved anvendelse av Autoanalyzer 7080 (Hitachi, Japan).

Resultatene er vist i tabell 2. Verdiene i tabellen angir gjennomsnitt (n=6) $\pm$ standardavvik.

Tabell 2

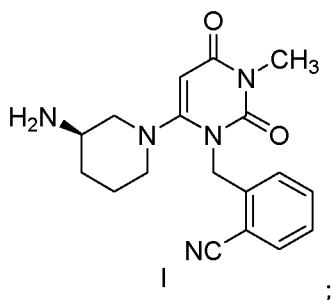
Gruppe	Plasmaglukose (mg/dl)
Gruppe A (kontroll)	$398,7 \pm 10,5$
Gruppe D (Forbindelse I + Voglibose)	$153,5 \pm 18,5$

Slik det fremgår av tabell 2 viser kombinasjonen av forbindelse I med voglibose svært god effekt når det gjelder å redusere plasmaglukosenivået.

P a t e n t k r a v

1.

Fast farmasøytisk sammensetning formulert i en enkel doseform, hvori slik enkel
5 doseform omfatter mellom 5 mg og 250 mg av forbindelse (I), hvori forbindelse (I) har
formelen



10 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

2.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori den enkle doseformen omfatter
12,5 mg av forbindelse (I).

15

3.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori den enkle doseform omfatter 20
mg av forbindelse (I).

20 4.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori den enkle doseformen omfatter
25 mg av forbindelse (I).

5.

25 Fast farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori den enkle doseformen omfatter
50 mg av forbindelse (I).

6.

30 Fast farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori den enkle doseformen omfatter
75 mg av forbindelse (I).

7.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori den enkle doseformen ytterligere omfatter en antidiabetisk forbindelse forskjellig fra forbindelse (I) som er valgt fra gruppen bestående av mellom 125 mg og 2250 mg av metformin og mellom 7,5 mg og 60 mg av pioglitazon.

8.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, hvori den antidiabetiske forbindelse forskjellig fra forbindelse (I) er metformin.

9.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, hvori den antidiabetiske forbindelse forskjellig fra forbindelse (I) er pioglitazon.

10.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvori pioglitazon er til stede i den faste farmasøytiske sammensetningen som et HCl-salt.

11.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori forbindelse (I) er til stede i den faste farmasøytiske sammensetningen som en fri base.

12.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori forbindelse (I) er til stede i den faste farmasøytiske sammensetningen som et benzoatsalt.

13.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori forbindelse (I) er til stede i den faste farmasøytiske sammensetningen som et toluensulfonatsalt.

14.

Fast farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori forbindelse (I) er til stede i den faste farmasøytiske sammensetningen som et saltsyresalt.

15.

Fast farmasøytisk sammensetning i følge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvori den faste farmasøytiske sammensetningen anvendes for behandling av type II diabetes.

5 16.

Fast farmasøytisk sammensetning i følge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvori den faste farmasøytiske sammensetningen anvendes for behandling av type I diabetes.

FIGUR 1

Analyse av 4-timer postprandial plasmaglukose konsentrasjoner etter følgende frukost (dag 1 til dag 14)

Tidspunkt	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 15)	Alt aktivt materiale (N = 45)
Dag -1					
n	11	15	14	15	44
middelverdi (SD)	230,7 (68,57)	235,7 (83,67)	210,6 (52,07)	254,3 (69,57)	234,1 (70,70)
min, maks	133,6, 357,5	137,2, 371,6	138,6, 301,5	157,5, 385,7	137,2, 385,7
Dag 14 aktuell					
n	11	15	14	13	42
middelverdi (SD)	238,9 (81,95)	203,2 (82,61)	173,5 (44,32)	198,6 (58,30)	191,8 (64,22)
min, maks	149,7, 351,5	100,6, 368,6	115,5, 251,7	131,8, 340,7	100,6, 368,6
Dag 14 forandring fra grunnlinje					
n	11	15	14	13	42
middelverdi (SD)	8,2 (49,20)	-32,5 (22,26)	-37,2 (36,55)	-65,6 (41,85)	-44,3 (36,30)
min, maks	-65,0, 83,6	-72,7, 11,2	-120,3, 19,5	-172,7, -12,3	-172,7, 19,5
Forskjell i forandring fra grunnlinje fra placebo	—	-39,9 (14,42)	-48,6 (14,71)	-68,3 (15,08)	-52,3 (12,31)
LS middelverdi (SE)	—	0,008	0,002	<0,001	
¹ P verdi ¹					<0,001
² P verdi ²					

Bemerk: enheter er mg/dL

LS middelverdi = minste kvadratmiddelverdi fra ANCOVA med dag -1 verdi som en kovariat. Modellen inkluderer effekter for behandling, grunnlinjekovariat og interaksjon mellom behandling og grunnlinjekovariat.

¹ **P** verdier fra ANCOVA modell, aktiv dose vs placebokontrast, med ingen justering for multiple sammenligninger.

² **P** verdier er fra ANCOVA modell, alt aktivt materiale vs placebokontrast

FIGUR 2*Analyse av glykosylert hemoglobin (HbA_{1c})*

Tidspunkt	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	Alt aktivt materiale (N = 45)
Dag -7					
n	11	15	14	15	44
middelverdi (SD)	7,74 (0,692)	7,87 (1,750)	7,65 (1,208)	8,01 (1,398)	7,85 (1,448)
min, maks	6,6, 8,7	6,3, 11,1	6,5, 10,0	6,7, 10,9	6,3, 11,1
Dag 15 aktuell					
n	11	14	14	13	41
middelverdi (SD)	7,79 (0,991)	7,76 (1,728)	7,25 (1,145)	7,82 (1,438)	7,60 (1,444)
min, maks	5,9, 9,1	6,1, 11,1	5,6, 9,8	6,5, 10,9	5,6, 11,1
Dag 15 forandring fra grunnlinje					
n	11	14	14	13	41
middelverdi (SD)	0,05 (0,364)	-0,22 (0,316)	-0,40 (0,302)	-0,28 (0,292)	-0,30 (0,306)
min, maks	-0,8, 0,4	-1,0, 0,4	-1,0, 0,0	-0,8, 0,1	-1,0, 0,4
Forskjell i forandring fra grunnlinje fra placebo	—				
LS middelverdi (SE)	—	-0,27 (0,129)	-0,45 (0,128)	-0,32 (0,131)	-0,35 (0,108)
P verdi ¹		0,044	<0,001	0,018	
P verdi ²					0,002

Bemerk: alle enheter er %

LS middelverdi = minste kvadratmiddelverdi fra ANCOVA med dag 7 verdi som kovariat. Modellen inkluderer effekter for behandling, grunnlinjekovariat og interaksjon mellom behandling og grunnlinjekovariat.

¹ **P** verdier fra ANCOVA modell, aktiv dose vs placebokontrast, med ingen justeringer for multiple sammenligninger.

² **P** verdier er fra ANCOVA modell, alt er aktivt materiale vs placebokontrast

FIGUR 3*Analyse av fastende fruktosamin*

Tidspunkt	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	Alt aktivt materiale (N = 45)
Dag -7					
n	11	15	14	15	44
middelverdi (SD)	313,8 (49,47)	300,1 (73,58)	289,6 (47,37)	324,9 (73,90)	305,2 (66,66)
min, maks	247, 392	207, 420	212, 360	225, 463	207, 463
Dag 15 aktuell					
n	11	14	14	13	41
middelverdi (SD)	328,8 (68,27)	310,7 (76,04)	263,9 (42,05)	312,6 (68,13)	295,3 (66,12)
min, maks	239, 459	208, 443	165, 351	233, 481	165, 481
Dag 15 forandring fra grunnlinje					
n	11	14	14	13	41
middelverdi (SD)	15,0 (22,78)	6,3 (39,42)	-25,6 (28,35)	-19,9 (26,38)	-12,9 (34,29)
min, maks	-10, 67	-76, 79	-83, 9	-74, 18	-83, 79
Forskjell i forandring fra grunnlinje fra placebo					
LS middelverdi (SE)	–	-9,6 (12,15)	-42,9 (12,24)	-33,2 (12,40)	-28,6 (10,23)
P verdi ¹	–	0,433	0,001	0,010	
P verdi ²					0,008

Bemerk: enheter er mikromol/L

LS middelverdi = minste kvadratmiddelverdi fra ANCOVA med dag -7 verdi som en kovariat. Modellen inkluderer effekter for behandling, grunnlinjekovariat og interaksjon mellom behandling og grunnlinjekovariat.

¹ **P** verdier fra Ancova modell, aktiv dose vs placebokontrast, med ingen justering for multiple sammenligninger.

² **P** verdier er fra ANCOVA modell, alt aktivt materiale vs placebokontrast

4/4

FIGUR 4

DPP IV inhibering etter daglig enkel oral administrasjon av forbindelse I i 14 dager hos en nylig diagnostisert type II diabetes pasientpopulasjon

