

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616055-7 A2**

(22) Data de Depósito: 13/09/2006  
(43) Data da Publicação: 07/06/2011  
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/513 2006.01  
A61K 31/44 2006.01  
A61P 3/10 2006.01

(54) Título: **INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE PARA O TRATAMENTO DO DIABETES**

(30) Prioridade Unionista: 14/09/2005 US 60/717.560,  
15/05/2006 US 60/747.280

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY  
LIMITED

(72) Inventor(es): Paul Covington, Ronald J. Christopher

(74) Procurador(es): FLÁVIA SALIM LOPES

(86) Pedido Internacional: PCT US2006035958 de 13/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/033350 de 22/03/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE PARA O TRATAMENTO DO DIABETES São providas composições farmacêuticas compreendendo 2- [6- (3-amino-piperidil-1-il) -3-metil-2,4- benzonitrila e sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma, bem como kits e artigos de fabricação compreendendo as composições farmacêuticas, bem como métodos de uso das composições farmacêuticas. As composições podem ser usadas para tratamento do diabetes.

## INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

### CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção se refere ao método de administração dos  
5 compostos empregados para inibir dipeptidil peptidase IV  
bem como métodos de tratamento com base em tal  
administração.

### DESCRIÇÃO DA TÉCNICA CORRELATA

Dipeptidil Peptidase IV (Nomenclatura da Enzima  
10 IUBMB EC,3,4,14,5) é uma proteína de membrana do tipo II  
que tem sido referida na literatura por uma ampla variedade  
de denominações incluindo DPP4, DP4, DAP-IV, FAP $\beta$ , proteína  
complexante 2 de adenosina desaminase, proteína de ligação  
de adenosina desaminase (ADAbp), dipeptidil aminopeptidase  
15 IV; Xaa-Pro-dipeptidil-aminopeptidase; Gly-Pro  
naftilamidase; postprolina dipeptidil aminopeptidase IV;  
antígeno de linfócito CD26; glicoproteína GP110; dipeptidil  
peptidase IV; glicilprolina aminopeptidase; glicilprolina  
aminopeptidase; X-prolil dipeptidil aminopeptidase; pep X;  
20 antígeno de leucócito CD26; glicilprolil  
dipeptidilaminopeptidase; dipeptidil-peptídeo hidrolase;  
glicilprolil aminopeptidase; dipeptidil-aminopeptidase IV;  
DPP IV/CD26; amino acil-prolil dipeptidil aminopeptidase;  
molécula que desencadeia a célula T, Tp 103; X-PDAP.  
25 Dipeptidil Peptidase IV é referida aqui como "DPP-IV."

DPP-IV é uma serina aminodipeptidase não clássica  
que remove dipeptídeos Xaa-Pro do término amino (término N)  
de polipeptídeos e proteínas. A liberação lenta dependente  
de DPP-IV dos dipeptídeos do tipo X-Gly ou X-Ser vem sendo  
30 reportada também para alguns peptídeos ocorrendo

naturalmente.

DPP-IV é expressa constitutivamente nas células epiteliais e endoteliais de vários tecidos diferentes (intestino, fígado, pulmão, rins e placenta), e é encontrado também nos fluidos corpóreos. DPP-IV também é expressa nos linfócitos T circulantes e mostrou ser sinônimo do antígeno de superfície de célula, CD-26.

DPP-IV é responsável pela clivagem metabólica de determinados peptídeos endógenos (GLP-1 (7-36), glucagon) *in vivo* e demonstrou atividade proteolítica contra uma variedade de outros peptídeos e tem demonstrado atividade proteolítica contra uma variedade de outros peptídeos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

GLP-1 (7-36) é um peptídeo de 29 aminoácidos derivado de processamento pós-tradução de proglucagon no intestino delgado. GLP-1 (7-36) possui múltiplas ações *in vivo* incluindo a estimulação da secreção da insulina, inibição da secreção de glucagon, a promoção da saciedade e da lentidão do esvaziamento gástrico. Com base nesse perfil fisiológico, acredita-se que as ações de GLP-1 (7-36) sejam benéficas na prevenção e tratamento do diabetes do tipo II e potencialmente da obesidade. Por exemplo, foi verificado que a administração exógena de GLP-1 (7-36) (infusão contínua) em pacientes diabéticos é eficaz nessa população de pacientes. Infelizmente GLP-1 (7-36) degrada rapidamente *in vivo* e mostrou ter vida curta *in vivo* ( $t_{1/2}$ =1,5 minutos).

Com base em um estudo com camundongos nocauteados DPP-IV procriados geneticamente e em estudos *in vivo* e *in vitro* com inibidores DPP-IV seletivos, DPP-IV mostrou ser a enzima de degradação primária de GLP-1 (7-36) *in vivo*. A

GLP-1 (7-36) é degradada por DPP-IV eficazmente em GLP-1 (9-36), que se especulou agir como um antagonista fisiológico para GLP-1 (7-36). Acredita-se que a inibição de DPP-IV *in vivo* seja, portanto, útil para potencializar os níveis endógenos de GLP-1 (7-36) e atenuar a formação de seu antagonista GLP-1 (9-36). Assim, acredita-se que os inibidores de DPP-IV sejam agentes úteis para a prevenção, retardo de progressão e/ou tratamento das condições mediadas por DPP-IV, especificamente diabetes e mais especificamente diabetes melito do tipo 2, dislipidemia diabética, condições de tolerância comprometida a glicose (IGT), condições de glicose no plasma em jejum comprometida (IFG), acidose metabólica, cetose, normalização do apetite e obesidade.

Vários compostos mostraram inibir DPP-IV. Não obstante, ainda existe a necessidade de novos inibidores de DPP-IV e métodos de administração de tais inibidores para o tratamento da doença.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É provido um método compreendendo: administração de uma dose diária entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto I. Em uma variação, uma dose diária de 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I é administrada. Em outra variação, uma dose uma vez por semana de 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I é administrada.

Em uma variação, a administração é realizada uma

vez ao dia e pode opcionalmente ser realizada uma vez ao dia como uma dosagem simples. Opcionalmente, a administração é realizada uma vez ao dia por um período de pelo menos 30 dias e opcionalmente por um período de pelo menos 60 dias.

Em uma variação, a administração é realizada uma vez ao dia pela manhã e opcionalmente é realizada uma vez ao dia pela manhã antes da primeira refeição do dia para o paciente.

Em uma variação, a administração é realizada uma vez por semana e pode opcionalmente ser realizada uma vez por semana como uma dosagem simples. Opcionalmente, a administração é realizada uma vez por semana por um período de pelo menos 30 dias e opcionalmente por um período de pelo menos 60 dias.

Em uma variação, a administração é realizada uma vez por semana pela manhã e opcionalmente é realizada uma vez por semana pela manhã antes da primeira refeição do dia para o paciente.

A administração pode ser realizada por uma ampla variedade de vias de administração incluindo, porém não limitado uma via selecionada do grupo consistindo nas vias oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, via inalação, vaginal, intra-ocular, via liberação local, subcutânea, intra-adiposa, intra-articular, intraperitoneal e intratecal. Em uma variação específica, a administração é realizada oralmente.

O composto I pode ser usado para tratar uma faixa

de doenças. Em uma variação, a administração do composto I é realizada para tratar estado da doença diabetes do tipo I ou tipo II do paciente. Em outra variação, a administração do composto I é realizada para tratar um paciente pré-diabético. Ainda em outra variação, a administração do composto I é realizada para tratar uma doença inflamatória dos intestinos, doença de Crohn, enterite induzida por quimioterapia, mucosite oral ou síndrome dos intestinos encurtados.

Em outra variação, a administração do composto I é realizada para tratar um paciente que sofre de condições mediadas por DPP-IV, tais como, diabetes e mais especificamente, diabetes melito do tipo 2; dislipidemia diabética; tolerância à glicose comprometida (IGT); glicose no plasma em jejum comprometida (IFG); acidose metabólica; cetose; normalização do apetite; obesidade; complicações associadas ao diabetes incluindo neuropatia diabética, retinopatia diabética e doença renal; hiperlipidemia incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós-prandial; arteriosclerose; hipertensão; infarto do miocárdio, angina de peito, infarto cerebral, apoplexia cerebral e síndrome metabólica.

Também é provido um método para a administração do composto I em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I. Em uma variação, tal método de combinação de terapia é realizado onde uma dose diária entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do composto I é provida a um paciente, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto

I. Em uma variação, uma dose diária de 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50, 75 ou 100 mg do composto I é administrada a um paciente em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I.

5           Em uma variação, tal método de combinação de terapia é realizado onde uma dose uma vez por semana entre 1 mg e 250 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do  
10 composto I, é administrada a um paciente. Em uma variação, uma dose uma vez por semana de 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg, 150 mg ou 200 mg do composto I é administrada a um paciente em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do  
15 composto I.

É observado que várias faixas de dosagem diferentes para compostos específicos antidiabéticos são providas aqui. Pretende-se que o escopo da presente invenção inclua combinações de medicamentos cobrindo quaisquer das faixas  
20 reveladas para o composto I em combinação com quaisquer faixas de dosagem descritas para outros compostos antidiabéticos.

A combinação do composto I com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I provê efeitos  
25 excelentes, tais como: 1) melhora nos efeitos terapêuticos do composto I e/ou dos compostos antidiabéticos; 2) redução nos efeitos colaterais do composto I e/ou dos compostos antidiabéticos; e 3) redução na dose do composto I e/ou dos compostos antidiabéticos.

30           Um ou mais compostos antidiabéticos administrados

em combinação com o composto I podem ser opcionalmente selecionados do grupo consistindo em moduladores da via de sinalização de insulina, o compostos influenciando uma produção de glicose hepática desregulada, melhoradores de sensibilidade à insulina, e melhoradores de secreção da insulina.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em inibidores da proteína tirosina fosfatase, inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase, inibidores da glicose-6-fosfatase, inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase, inibidores da glicogênio fosforilase, antagonistas do receptor de glucagon, inibidores da fosfoenolpiruvato carboxicinase, inibidores da piruvato desidrogenase cinase, inibidores da alfa-glicosidade, inibidores do esvaziamento gástrico, ativadores da glicocinase, agonistas do receptor GLP-1, agonistas do receptor GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metiformina, insulina e antagonistas de  $\alpha_2$ -adrenérgico.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em inibidores de GSK-3, agonistas de retinóide X receptor, agonistas Beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidinadionas antidiabéticas, agonistas PPAR gama tipo não glitazona, agonistas PPAR gama/PPAR alfa duplos, vanádio antidiabético contendo compostos e biguanidas.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados



em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, tiazolidinadionas selecionadas do grupo consistindo em (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(1-metil-cicloexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi)]benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 10 5-(2-naftilssulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 15 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-(4-fluorfenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 20 5-{[4-((3,4-diidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metóxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona e 25 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluormetil-benzil)benzamida, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I 30 incluem metiformina. Em uma variação específica, a

metiformina nessa combinação compreende um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em outra variação específica, a metiformina nessa combinação compreende um sal HCl de metiformina. Ainda em outra variação específica, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 125 e 2.550 mg. Ainda em outra variação, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 250 e 2.550 mg.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I incluem um ou mais derivados de sulfonil uréia.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em glisoxepida, gliburida, glibencamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, tolciclāmida, glimepirida e gliclazida, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I incluem glimepirida.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em hormônios incretina ou miméticos dos mesmos, antagonistas do receptor imidazolina da célula beta, e secretagogos de insulina de ação curta.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I

incluem insulina.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, um ou mais agonistas de GLP-1 incluindo, por exemplo, extendatida.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, um ou mais agonistas de GLP-2 incluindo, por exemplo, GLP-2 recombinante, humano.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, um ou mais derivados de D-fenilalanina antidiabética.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em repaglinida, mitiglinida, e nateglinida, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas. Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I incluem hidrato de sal mitiglinida cálcio.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, um ou mais inibidores de alfa-glicosidase.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em acarbose, voglibose e miglitol, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos administrados em

combinação com o composto I incluem voglibose. Em outra variação, a voglibose nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 0,1 e 1 mg.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, rosiglitazona, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis da mesma. Em uma variação, a rosiglitazona nessa combinação compreende um sal maleato de rosiglitazona.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, tesaglitazar, muraglitazar ou naveglitazar, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, pioglitazona, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas. Em uma variação, a pioglitazona nessa combinação compreende um sal HCl de pioglitazona. Em outra variação, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 7,5 e 60 mg. Ainda em outra variação, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 15 e 45 mg.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I podem também compreender opcionalmente metformina e pioglitazona. Em uma variação, a pioglitazona nessa combinação compreende um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis da mesma. Em outra variação, a pioglitazona nessa combinação compreende um sal HCl de

pioglitazona. Ainda em outra variação, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 7,5 e 60 mg. Ainda em outra variação, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 15 e 45 mg. Em outra variação de cada uma das variações acima, a metiformina nessa combinação compreende um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação específica, a metiformina nessa combinação compreende um sal HCl de metiformina. Em outra variação específica, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 125 e 2.550 mg. Ainda em outra variação, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 250 e 2.550 mg.

Com relação a qualquer uma das concretizações e variações das mesmas descritas acima, o composto I pode ser administrado como uma base livre ou como um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Nas variações específicas, o composto I é administrado como um sal de benzoato ou um sal de toluenossulfonato ou um sal do ácido clorídrico do composto I.

Composições farmacêuticas também são providas.

Em uma concretização, é provida uma composição farmacêutica que é formulada em uma forma de dose simples, onde tal forma de dose simples compreende entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto I. Nas variações específicas, a composição farmacêutica compreende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I.

Em uma concretização, é provida uma composição farmacêutica que é formulada em uma forma de dose simples, onde tal forma de dose simples compreende entre 1 mg/semana e 250 mg/dia do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto I. Nas variações específicas, a composição farmacêutica compreende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I uma vez por semana.

Em outra concretização, é provida uma composição farmacêutica que compreende o composto I, e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I em uma forma de dose simples. Opcionalmente, o composto I está presente na forma de dose simples em uma quantidade de dosagem entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto I. Nas variações específicas, a composição farmacêutica compreende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I.

A combinação do composto I com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I provê efeitos excelentes tais como: 1) melhora nos efeitos terapêuticos do composto I e/ou dos compostos antidiabéticos; 2) redução nos efeitos colaterais do composto I e/ou dos compostos antidiabéticos; e 3) redução na dose do composto I e/ou dos compostos antidiabéticos.

De acordo com a concretização acima, um ou mais

compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica podem ser opcionalmente selecionados do grupo consistindo em moduladores da via de sinalização de insulina, os compostos influenciando uma produção de glicose hepática desregulada, melhoradores de sensibilidade à insulina, e melhoradores de secreção da insulina.

Também de acordo com a concretização acima, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica podem ser opcionalmente selecionados do grupo consistindo nos inibidores de proteína tirosina fosfatase, inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase, inibidores de glicose-6-fosfatase, inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase, inibidores de glicogênio fosforilase, antagonista de receptor glucagon, inibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinase, inibidores de piruvato desidrogenase cinase, inibidores de alfa-glicosidase, inibidores de esvaziamento gástrico, ativadores de glicocinase, agonistas de receptor GLP-1, agonistas de receptor GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metiformina, insulina, e antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos.

Também de acordo com a concretização acima, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica podem ser opcionalmente selecionados do grupo consistindo em inibidores de GSK-3, agonistas de retinóide X receptor, agonistas Beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidinadionas antidiabéticas, agonistas PPAR gama tipo não glitazona, agonistas PPAR gama/PPAR alfa duplos, vanádio antidiabético contendo os

compostos e biguanidas.

Também de acordo com a concretização acima, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica podem ser opcionalmente

5 tiazolidinadionas selecionadas do grupo consistindo em (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(1-metil-cicloexil)metóxi)-fenil]metil}-

10 tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi)]benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2-naftilssulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, bis {4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-benzil}-tiazolidina-2,4-

15 diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-(4-fluorfenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-((3,4-diidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-

25 2-il)metóxi)-fenil]-metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluormetil-benzil)benzamida, incluindo quaisquer sais

30 farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.



Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica inclui metiformina. Em uma variação específica, a metiformina nessa combinação compreende um ou mais sais  
5 farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em outra variação específica, a metiformina nessa combinação compreende um sal HCl de metiformina. Ainda em outra variação específica, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 125 e 2.550 mg. Ainda em outra variação, a  
10 metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 250 e 2.550 mg.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um ou mais derivados de sulfonil uréia.

15 Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um composto antidiabético selecionado do grupo consistindo em glisoxepida, gliburida, glibencamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida,  
20 tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, tolciclāmida, glimepirida e gliclazida, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica  
25 incluem glimepirida.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um composto antidiabético selecionado do grupo consistindo em hormônios incretina ou miméticos dos mesmos,  
30 antagonistas do receptor imidazolina da célula beta, e

secretagogos de insulina de ação curta.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica inclui insulina.

5 Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um ou mais agonistas de GLP-1.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica  
10 incluem um ou mais agonistas de GLP-2, incluindo formas humanas recombinantes de GLP-2.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um ou mais derivados de D-fenilalanina  
15 antidiabética.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um composto antidiabético selecionado do grupo consistindo em repaglinida, mitiglinida, e nateglinida,  
20 incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem hidrato de sal mitiglinida cálcio.

Em outra variação, um ou mais compostos  
25 antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um ou mais inibidores de alfa-glicosidase.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um composto antidiabético selecionado do grupo  
30 consistindo em acarbose, voglibose e miglitol, incluindo

quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem voglibose. Em outra variação, a voglibose nessa combinação  
5 é administrada em uma dose diária entre 0,1 e 1 mg.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem rosiglitazona, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação, a  
10 rosiglitazona nessa combinação compreende um sal maleato de rosiglitazona.

Um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica também podem ser, opcionalmente, tesaglitazar, muraglitazar ou naveglitazar,  
15 incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem pioglitazona, incluindo quaisquer sais  
20 farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação específica, a pioglitazona nessa combinação compreende um sal HCl de pioglitazona. Em outra variação específica, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 7,5 e 60 mg. Ainda em outra variação  
25 específica, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 15 e 45 mg.

Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem metiformina e pioglitazona. Em uma variação  
30 específica, a pioglitazona nessa combinação compreende um

ou mais sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Em outra variação específica, a pioglitazona nessa combinação compreende um sal HCl de pioglitazona. Ainda em outra variação específica, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 7,5 e 60 mg. Ainda em outra variação específica, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 15 e 45 mg. Em uma variação adicional de cada uma das variações acima, a metiformina nessa combinação compreende um ou mais sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação ainda adicional, a metiformina nessa combinação compreende um sal HCl de metiformina. Em uma variação ainda adicional, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 125 e 2.550 mg. Em uma variação ainda adicional, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 250 e 2.550 mg.

Com relação a qualquer uma das concretizações e variações das mesmas descritas acima relacionadas às composições farmacêuticas, o composto I pode ser administrado como uma base livre ou como um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Nas variações específicas, o composto I é administrado como um sal de benzoato ou um sal de toluenossulfonato ou um sal do ácido clorídrico do composto I.

Também com relação a qualquer uma das concretizações e variações dos mesmos descritas acima relacionadas às composições farmacêuticas, a composição farmacêutica pode ser opcionalmente uma forma de dose simples adaptada para administração oral, opcionalmente uma formulação sólida adaptada para administração oral, e

opcionalmente um comprimido ou cápsula adaptada para administração oral. A formulação farmacêutica pode ser também uma formulação de liberação prolongada adaptada para administração oral.

5 Também, com relação a qualquer uma das concretizações e variações das mesmas descritas acima relacionadas às composições farmacêuticas, a composição farmacêutica pode ser opcionalmente empregada para prevenir ou tratar condições mediadas por DPP-IV, tais como,  
10 diabetes e mais particularmente, diabetes melito do tipo 2; dislipidemia diabética; tolerância à glicose comprometida (IGT); glicose no plasma em jejum comprometida (IFG); acidose metabólica; cetose; normalização do apetite; obesidade; complicações associadas ao diabetes incluindo  
15 neuropatia diabética, retinopatia diabética e doença renal; hiperlipidemia incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós prandial; arteriosclerose; hipertensão; infarto do miocárdio, angina de peito, infarto cerebral, apoplexia  
20 cerebral e síndrome metabólica.

Também com relação a cada uma das concretizações acima e variações das mesmas, relacionadas às composições farmacêuticas, a composição farmacêutica pode ser opcionalmente na forma de dose simples, adaptada para  
25 administração parenteral (subcutânea, intravenosa, subdérmica ou intramuscular), opcionalmente uma formulação em solução adaptada para administração parenteral, e opcionalmente uma formulação em suspensão adaptada para administração parenteral. A formulação farmacêutica pode  
30 também ser uma formulação de liberação estendida, adaptada

para administração oral.

Também são providos kits compreendendo doses múltiplas de composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

5           Em uma variação, os kits compreendem, adicionalmente, instruções que compreendem uma ou mais formas de informação selecionadas do grupo consistindo em indicação de um estado de doença ao qual a composição farmacêutica deve ser administrada, informação sobre o  
10   armazenamento da composição farmacêutica, informação sobre a dosagem e instruções relacionada à administração da composição farmacêutica.

Também são providos artigos de manufatura compreendendo doses múltiplas de composição farmacêutica de  
15   acordo com a presente invenção. Em uma variação, os artigos de manufatura compreendem, adicionalmente, materiais de embalagem, tais como, um recipiente para alojar as doses múltiplas da composição farmacêutica e/ou um rótulo indicando um ou mais elementos do grupo consistindo em um  
20   estado de doença ao qual o composto deve ser administrado, informação sobre o armazenamento, informação sobre a dosagem e/ou instruções relacionadas à administração da composição.

Foi observado, com relação a todas as  
25   concretizações acima, que as concretizações deveriam ser interpretadas como estando abertas no sentido de que os métodos podem compreender ações adicionais além daquelas especificadas incluindo a administração de outros materiais farmaceuticamente ativos a um paciente. De modo semelhante,  
30   a menos que de outra forma especificado, as composições

farmacêuticas, kits e artigos de manufatura também podem incluir outros materiais incluindo outros materiais farmacêuticamente ativos.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

5           A figura 1 ilustra inibição de DPP IV no plasma após uma administração de dose oral simples do composto I em macacos.

#### DEFINIÇÕES

10           A menos que de outra forma declarado, os termos que se seguem usados no relatório descritivo e reivindicações terão os significados que se seguem, para os fins desse Pedido.

15           "Doença" inclui especificamente, qualquer condição não saudável de um animal ou parte do mesmo e inclui uma condição não saudável que pode ser causada ou incidente a uma terapia médica ou veterinária aplicada aquele animal, isto é, os "efeitos colaterais" de tal terapia.

20           "Farmacêuticamente aceitável" significa que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é de modo geral segura, não tóxica e não biológica nem de outra forma indesejável e inclui aquela que é aceitável para uso veterinário, bem como para uso farmacêutico humano.

25           "Sais farmacêuticamente aceitáveis" significa sais que são farmacêuticamente aceitáveis, conforme definido acima, e que possuem atividade farmacológica desejada. Tais sais incluem, porém não estão limitados aos sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos, tais como, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes; ou com ácidos  
30           orgânicos, tais como, ácido trifluoracético, ácido

propiônico, ácido hexanóico, ácido heptanóico, ácido  
 ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico,  
 ácido lático, ácido malônico, ácido succínico, ácido  
 málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico,  
 5 ácido benzóico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido  
 cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido  
 etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-  
 hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-  
 clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido  
 10 p-toluenossulfônico, ácido canforssulfônico, ácido 4-  
 metilbiciclo[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido  
 glicoeptônico, ácido 4,4'-metilenobis(ácido 3-hidróxi-2-  
 eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiônico, ácido  
 trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril  
 15 sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido  
 hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido  
 mucônico e semelhantes.

Sais farmaceuticamente aceitáveis também incluem,  
 porém não estão limitados aos sais de adição de base que  
 20 podem ser formados quando prótons ácidos presentes são  
 capazes de reagir com as bases inorgânicas ou orgânicas.  
 Bases inorgânicas apropriadas incluem, porém não estão  
 limitadas ao hidróxido de sódio, carbonato de sódio,  
 hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de  
 25 cálcio. Bases orgânicas aceitáveis incluem, porém não estão  
 limitadas à etanolamina, dietanolamina, trietanolamina,  
 trometamina, N-metilglucamina e semelhantes.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa  
 aquela quantidade de um composto que, quando administrada a  
 30 um animal para tratamento de uma doença é suficiente para



efetuar tal tratamento para a doença.

"Tratamento" ou "tratando" significa qualquer administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto e inclui:

5 (1) prevenção da doença de ocorrer em um animal que pode ser predisposto à doença, porém não experimentou ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença,

(2) inibição da doença em um animal que está experimentando ou revelando a patologia ou sintomatologia da doença (isto é, parando o desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia) ou

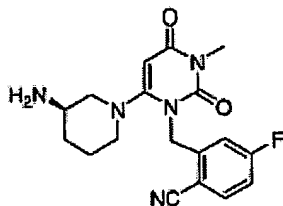
(3) melhora da doença em um animal que está experimentando ou revelando a patologia ou sintomatologia da doença (isto é, revertendo a patologia e/ou sintomatologia).

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

1) 2-[6-(3-AMINO-PIPERIDINIL-1-)]-3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIHI-DRO-2H-PIRIMIDINIL-1-METIL]-4-FLUORO-BENZONITRILA E COMPOSIÇÕES DA MESMA

20 A presente invenção se refere, de modo geral, à administração de 2-[6-(3-amino-piperidinil-1-)]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidinil-1-metil]-4-fluoro-benzonitrila (referida aqui como "o composto I") cuja estrutura é provida a seguir.

25



O exemplo 1 descreve um método para sintetizar o  
30 Composto I. É observado que outros métodos para

sintetização do Composto I podem ser suados conforme poderiam ser apreciados por um versado na técnica.

O composto I pode ser administrado em sua forma de base livre e pode ser também administrado na forma de sais, hidratos e promedicamentos que são convertidos *in vivo* na forma de base livre do composto I. Por exemplo, está dentro do escopo da presente invenção administrar o composto I como um sal farmaceuticamente aceitável derivado de vários ácidos orgânicos e inorgânicos e bases de acordo com os procedimentos bem conhecidos na arte. Conforme empregado aqui, o composto I pretende englobar sais, hidratos e promedicamentos do composto I a menos que de outra forma especificado.

Um sal farmaceuticamente aceitável do composto I preferivelmente confere propriedades farmacocinéticas aperfeiçoadas em comparação ao Composto I da forma de base livre. Sais farmaceuticamente aceitáveis também podem conferir, inicialmente, propriedades farmacocinéticas desejáveis no composto I que o mesmo não possuía anteriormente e mesmo afetarem positivamente a farmacodinâmica do composto com relação a sua atividade terapêutica no corpo.

Exemplos específicos de sais, hidratos e promedicamentos do composto I incluem, porém não estão limitados às formas de sal obtidas por ácidos inorgânicos ou orgânicos, por exemplo, hidroaleto, tais como, cloridreto, bromidreto, iodreto, outros ácidos minerais e seus sais correspondentes, tais como, sulfato, nitrato, fosfato, etc.; alquila e monoarilssulfonatos, tais como, etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato; e

outros ácidos orgânicos e seus sais correspondentes, tais como, acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato e ascorbato. Sais de adição de ácido adicionais incluem, porém não estão

5 limitados a: adipato, alginato, arginato, aspartato, bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforssulfonato, caprilato, clorito, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digliconato, diidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilssulfato, fumarato, galacterato (do

10 ácido mícico), galacturonato, glicoeptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloreto, brometo, iodreto, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isotionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato,

15 metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, monoidrogenfosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, perssulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato e ftalato.

20 Nas variações específicas, o composto I é administrado como um HCl, metanossulfonato, succinato, benzoato, toluenossulfonato, R-(-)mandelato ou sal de benzenossulfonato do composto I. O Exemplo 1 descreve a preparação da forma de sal de succinato do composto I.

## 25 2) ADMINISTRAÇÃO E USO DO COMPOSTO I

A presente invenção se refere, de modo geral, a um método compreendendo a administração do composto I a um paciente, em uma dose diária entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 2,5 mg e 200

30 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do

composto I, e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto I (em cada caso, com base no peso molecular da forma de base livre do composto I). Quantidades de dosagem específicas que podem ser usadas incluem, porém não estão limitadas a 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I por dia. É observado que, a menos que de outra forma especificamente descrito, o composto I pode ser administrado em sua forma de base livre ou como um sal farmacologicamente aceitável. Contudo, as quantidades de dosagem e faixas providas aqui são sempre com base no peso molecular da forma de base livre do composto I.

A presente invenção também se refere a um método compreendendo a administração do composto I a um paciente, em uma dose semanal entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I (em cada caso, com base no peso molecular da forma de base livre do composto I). Quantidades de dosagem específicas que podem ser usadas incluem, porém não estão limitadas a 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I em um regime de uma vez por semana. É observado que, a menos que de outra forma especificamente descrito, o composto I pode ser administrado em sua forma de base livre ou como um sal farmacologicamente aceitável. Contudo, as quantidades de dosagem e faixas providas aqui são sempre com base no peso molecular da forma de base livre do composto I.

O composto I pode ser administrado por qualquer via

de administração. Nas concretizações específicas, contudo, o método da presente invenção é praticado por administração oral do composto I. Esse tipo de administração é vantajoso, pelo que é fácil e deve ser auto administrado ao paciente.

5           O composto I pode ser administrado uma ou mais vezes ao dia. Uma vantagem da presente invenção, contudo, é que o composto I pode ser administrado eficazmente nos níveis de dosagem especificados aqui, uma vez por dia e também pode ser administrado como uma forma de dosagem  
10   simples uma vez ao dia. Sendo capaz de administrar o composto I nos níveis de dosagem especificados aqui, apenas uma vez por dia e oralmente, fica mais fácil para os pacientes auto administrarem o composto I, assim aperfeiçoando a confiança de uso entre os pacientes que  
15   requerem inibição *in vivo* da atividade de DPP-IV.

Vantajosamente, o composto I é apropriado para uso contínuo e prolongado e pode ser administrado aos pacientes por um período de tempo prolongado. Correspondentemente, o método pode ser realizado, onde o composto I é administrado  
20   a um paciente a cada dia (opcionalmente uma vez ao dia) por um período de pelo menos 1 mês, opcionalmente por pelo menos 3 meses e, caso necessário, pela duração do perfil de doença do paciente. Em razão dos efeitos de inibição de DPP-IV de longa duração do composto I, é previsto que um  
25   regime de dosagem menos freqüente que uma vez ao dia possa ser empregado.

Vantajosamente, o composto I pode ser administrado a qualquer hora durante o dia. Opcionalmente, o composto I é administrado diariamente, uma vez ao dia, onde a  
30   administração ocorre pela manhã, antes das refeições. Uma

vez que o composto I pode estimular a secreção de insulina quando a glicose no sangue alcança níveis acima de 100 mg/dl, pode ser benéfico ter-se o composto I na circulação sistêmica, antes de uma elevação nos níveis de glicose no sangue ocorrer pós-prandialmente.

O composto I pode ser administrado em qualquer paciente cujo benefício de um curso de um tratamento conduzindo à redução da atividade DPP-IV *in vivo*. A figura 1 ilustra e o Exemplo 3 descreve o efeito observado que a administração do composto I tem sobre a atividade DPP-IV no plasma de macaco, após uma administração oral simples.

Conforme pode ser visto dos dados mostrados na figura 1, por administração do composto I, uma vez por dia nos níveis de dosagem especificados aqui, o composto I pode ser empregado eficazmente com relação aos estados de doença onde é desejada a redução da atividade de DPP-IV no plasma. Em vista dos dados apresentados, acredita-se que, quando pelo menos 2,5 mg do composto I são administrados a um paciente, a atividade DPPIV do plasma do paciente pode ser reduzida em mais de 60% em relação à linha de base para um período de pelo menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e mesmo 24 horas seguindo-se a aplicação.

Exemplos de aplicações específicas para a administração do composto I incluem, porém não estão limitadas à prevenção, retardo da progressão e/ou tratamento das condições mediadas por DPP-IV, especificamente diabetes e mais especificamente, diabetes melito do tipo 2, dislipidemia diabética, tolerância à glicose comprometida (IGT), glicose no plasma em jejum comprometida (IFG), acidose metabólica, cetose,

normalização do apetite, obesidade e complicações associadas ao diabetes incluindo neuropatia diabética, retinopatia diabética, doença dos intestinos inflamados, doença de Crohn, enterite induzida por quimioterapia, mucosite oral, síndrome dos intestinos encurtados e doença renal. As condições mediadas por DPP-IV incluem, adicionalmente, hiperlipidemia, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós-prandial; arteriosclerose; hipertensão; infarto do miocárdio, angina de peito, infarto cerebral, apoplexia cerebral e síndrome metabólica.

Acredita-se que a administração do composto I aos pacientes com diabetes do tipo I e tipo II seguindo-se um tratamento mínimo de pelo menos 30 dias aperfeiçoará uma ou mais medições cardiovasculares. Exemplos de medições cardíacas que podem ser aperfeiçoadas incluem, porém não estão limitadas à diminuição na pressão sanguínea sistólica média, um aumento no colesterol HDL, aperfeiçoamento na razão de LDL/HDL e redução dos triglicerídeos.

Acredita-se que a administração do composto I em combinação com um ou mais compostos antidibéticos aos pacientes com diabetes do tipo I e tipo II seguindo-se um tratamento mínimo de pelo menos 30 dias aperfeiçoará uma ou mais medições cardiovasculares. Exemplos de medições cardíacas que podem ser aperfeiçoadas incluem, porém não estão limitadas à diminuição na pressão sanguínea sistólica média, um aumento no colesterol HDL, aperfeiçoamento na razão de LDL/HDL e redução dos triglicerídeos.

Acredita-se que a administração do composto I em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos ou

incretina aos pacientes com transtornos inflamatórios gastrointestinais incluindo, porém não limitado a doença dos intestinos inflamados, doença de Crohn, enterite induzida por quimioterapia, mucosite oral e síndrome dos  
5 intestinos encurtados) seguindo-se um tratamento mínimo de pelo menos 30 dias aperfeiçoará a saúde do revestimento da mucosa do trato gastrointestinal. O aperfeiçoamento da saúde do revestimento da mucosa do trato gastrointestinal pode ser demonstrado, porém não está limitado ao aumento na  
10 área da superfície do intestino, inflamação reduzida e/ou aumento na absorção dos nutrientes.

Em uma variação, o composto I é administrado a um paciente com diabetes do tipo 2. Os pacientes que recebem o composto I podem também ter um mau funcionamento na  
15 secreção de insulina das ilhotas pancreáticas em relação aos pacientes que desenvolveram resistência à insulina nos tecidos/órgãos sensíveis a insulina periféricos.

Vantajosamente, a administração do composto I uma vez por dia nos níveis de dosagem especificados aqui, pode  
20 ser também usada para tratar pacientes que são pré-diabéticos. Acredita-se que a administração do composto I a um paciente que é pré-diabético serve para retardar o desenvolvimento do diabetes do tipo II naquele paciente. O aumento prolongado na glicose sangüínea dessensibiliza a  
25 função da ilhota pancreática e prejudica a secreção da insulina. Quando se aperfeiçoa os níveis de AMP cíclicos e as dinâmicas do cálcio nas células B, as células ativam os genes que reparam os componentes de célula danificados e são menos vulneráveis à toxicidade da glicose.

30 A administração do composto I, uma vez por dia, ou



uma vez por semana, nos níveis de dosagem especificados aqui, também se espera que tenha uma faixa de efeitos biológicos desejados *in vivo*. Por exemplo, a administração do composto I uma vez por dia, ou uma vez por semana, nos  
5 níveis de dosagem especificados aqui reduz o nível de glicose no sangue do paciente, quando comparado ao controle com placebo. Tal diminuição nos níveis de glicose pós-prandial no sangue ajuda os pacientes diabéticos a manter os níveis de glicose baixos.

10 A administração do composto I, uma vez por dia, ou uma vez por semana, nos níveis de dosagem especificados aqui, também se espera que tenha o efeito de aumentar o nível de insulina no paciente ou sensibilidade à insulina. A insulina facilita a entrada da glicose nos tecidos  
15 musculares, adiposo e vários outros tecidos. O mecanismo pelo qual as células podem absorver a glicose é por difusão facilitada através da estimulação do receptor de insulina. O peptídeo-C e a insulina são cadeias de proteínas criadas por ativação e divisão da proinsulina (um precursor inativo  
20 a insulina). O peptídeo-C e a insulina são criados e armazenados nas células beta do pâncreas. Quando a insulina é liberada para a corrente sanguínea, quantidades iguais de peptídeo C são também liberadas. Isso torna o peptídeo C útil como um marcador da produção de insulina. Espera-se  
25 que a administração do composto I de acordo com a presente invenção aumente o nível de peptídeo-C no paciente.

A administração do composto I, uma vez por dia, nos níveis de dosagem especificados aqui, também se espera que tenha o efeito de diminuir o nível da hemoglobina A1c no  
30 paciente em mais de 0,5% em comparação ao controle de

placebo após tratamento estendido com o composto I. Adicionalmente, também se espera que a administração do composto I uma vez por semana em níveis de dosagem especificados aqui tenha o efeito de diminuir o nível de Hb-A1c de hemoglobina em mais de 0,2%, quando comparado ao controle com placebo após tratamento estendido com o composto I. Os valores de Hb-A1c são conhecidos como sendo diretamente proporcionais à concentração de glicose no sangue, no intervalo de vida das hemácias. Hb-A1c assim fornece uma indicação dos níveis de glicose no sangue do paciente nos primeiros 90 dias, desviados para os 30 dias mais recentes. A redução observada do nível da hemoglobina A1c no paciente assim verifica a redução prolongada nos níveis de glicose do paciente, como resultado da administração do composto I, uma vez por dia, nos níveis de dosagem especificados aqui.

### 3) TERAPIA DE COMBINAÇÃO INCLUIDO O COMPOSTO I

A presente invenção também se refere ao uso do composto I em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos. Exemplos de tais outros compostos antidiabéticos incluem, porém não estão limitados aos moduladores da via de sinalização de insulina, como os inibidores da proteína tirosina fosfatase (PTPase), e inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT); os compostos influenciando uma produção de glicose hepática desregulada, como os inibidores de glicose-6-fosfatase (G6Pase), inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores de glicogênio fosforilase (GP), antagonistas do receptor de glucagon e inibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK); inibidores de

desidrogenase cinase (PDHK); melhoradores de sensibilidade à insulina (sensibilizadores de insulina); melhoradores de secreção da insulina (secretagogos de insulina); inibidores de alfa-glicosidase; inibidores do esvaziamento gástrico; 5 ativadores de glicocinase, agonistas do receptor GLP-1, agonistas do receptor GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metiformina, insulina; e antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos. O composto I pode ser administrado com pelo 10 menos um outro composto antidiabético tanto simultaneamente como uma dose simples, ao mesmo tempo como doses separadas ou sequencialmente (isto é, onde é administrado antes ou após o outro ser administrado).

Exemplos de inibidores de PTPase que podem ser 15 usados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados nas Patentes US números 6.057.316, 6.001.867, e Publicações PCT WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, e WO 99/15529.

20 Exemplos de inibidores de GFAT que podem ser usados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos descritos em Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

Exemplos de inibidores G6Pase que podem ser usados 25 em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados nas Publicações PCT números WO 00/14090, WO 99/40062 e WO 98/40385, Pedido de Patente Europeu número EP682024 e Diabetes 1998, 47.1630-1636.

Exemplos de inibidores F-1,6-BPase que podem ser 30 empregados em combinação com o composto I incluem, porém

não estão limitados aos revelados nas Publicações PCT números WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 e WO 98/39342.

Exemplos de inibidores de GP que podem ser empregados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados na Patente US número 5.998.463, Publicações PCT números WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 e WO9639385 e Publicações de Patentes Européias números EP 978279 e EP 846464.

Exemplos de antagonistas do receptor de glucagon que podem ser empregados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados nas Patentes US números 5.880.139 e 5.776.954, Publicações PCT números WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 e WO 98/04528 e aqueles descritos em Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, e J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697.

Exemplos de inibidores de PEPCK que podem ser empregados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados na Patente US número 6.030.837 e Mol. Biol. Diabetes 1994,2, 283-99.

Exemplos de inibidores de PDHK que podem ser empregados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados em J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746.

Exemplos de melhoradores de sensibilidade à insulina que podem ser empregados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos inibidores de GSK-3, agonistas de retinóide X receptor (RXR), agonistas de Beta-3 AR, moduladores de UCP,

tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR gama do tipo não glitazona, agonistas PPAR gama/PPAR alfa duplos, vanádio antidiabético contendo os compostos e biguanidas tais como metiformina.

5 Exemplos de inibidores de GSK-3 incluem, porém não estão limitados aos revelados nas Publicações PCT números WO 00/21927 e WO 97/41854.

Exemplos de moduladores de RXR incluem, porém não estão limitados aos revelados nas Patentes US números  
10 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429 e 5.506.102 e Publicações PCT números WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, WO94/23068, e WO93/23431.

Exemplos de agonistas Beta-3 AR incluem, porém não estão limitados a CL-316,243 (Lederle Laboratories) e  
15 aqueles revelados na Patente US número 5.705.515 e Publicações PCT números WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, e WO 97/37646.

Exemplos de moduladores de UCP incluem agonistas de UCP-1, UCP-2 e UCP-3. Exemplos de moduladores de UCP  
20 incluem, porém não estão limitados aos revelados em Vidal-Puig e outros, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997).

Exemplos de tiazolidinadionas moduladoras de PPAR diabéticas (glitazonas) incluem, porém não estão limitados  
25 a (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il) metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-cicloexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona  
30 (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-

tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-  
 4-oxazolil)-etóxi]}benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-  
 13,1246), 5-(2-naftilssulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-  
 31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}  
 5 metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazoril)-2-  
 hidroxietoxi]-benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-  
 [4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-  
 tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-  
 il)etóxi)fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-  
 10 fenil))-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona,  
 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-(4-fluorfenil-sulfonil)  
 tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-  
 etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona),  
 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-metil}-tiazolidina-  
 15 2,4-diona (pioglitazona; comercializada sob a marca  
 registrada ACTOS™), 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)-naftalen-2-  
 ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-([2-(2-naftil)-  
 benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona (T-174),  
 edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011), e 5-  
 20 (2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluormetil  
 -benzil)benzamida (KRP297).

Exemplos de agonistas de PPAR gama do tipo não  
 glitazona incluem, porém não estão limitados aos análogos  
 de N-(2-benzoilfenil)-1-tirosina, tais como GI-262570,  
 25 reglixano (JTT501), e FK-614 e metaglidasen (MBX-102).

Exemplos de agonistas PPAR gama/PPAR alfa duplos  
 incluem, porém não estão limitados aos omega.-  
 [(oxoquinazolinilalcoxi)fenil]alcanoatos e análogos dos  
 mesmos incluindo aqueles descritos na Publicação PCT número  
 30 WO 99/08501 e Diabetes 2000, 49(5), 759-767; tesaglitazar,

muraglitazar e naveglitazar.

Exemplos de vanádio antidiabético contendo os compostos incluem, porém não estão limitados aos revelados na Patente US número 5.866.563.

5           Metiformina (dimetildiguanida) e seu sal clorídrico são comercializados sob a marca registrada GLUCOPHAGE™.

Exemplos de melhoradores de secreção da insulina incluem, porém não estão limitados aos antagonistas do receptor de glucagon (conforme descrito acima), derivados  
10 de sulfonil uréia, hormônios incretina ou miméticos dos mesmos, especialmente peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou agonistas de GLP-1, antagonistas do receptor imidazolina da célula beta, e secretagogos de insulina de  
ação curta, como os derivados antidiabéticos do ácido  
15 fenilacético, derivados antidiabéticos de D-fenilalanina e mitiglinida e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Exemplos de derivados de sulfonil uréia incluem, porém não estão limitados a, glisoxepida, gliburida, glibencamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida,  
20 tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, tolciclāmida; glimepirida e glicazida. Tolbutamida, glibencamida, glicazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepida e glimepirida podem ser administradas na forma em que são  
25 comercializadas sob as marcas registradas RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ e AMARIL™, respectivamente.

Exemplos de agonistas de GLP-1 incluem, porém não estão limitados aos revelados nas Patentes US números  
30 5.120.712, 5.118.666 e 5.512.549, e Publicação PCT número

WO 91/11457. Especificamente, os agonistas de GLP-1 incluem aqueles compostos como GLP-1 (7-37) no qual composto a funcionalidade amida terminal carbóxi de Arg<sup>36</sup> é revelada com Gly na 37<sup>a</sup> posição da molécula de GLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> e  
 5 variantes e análogos da mesma incluindo GLN<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), acetila LYS<sup>9</sup>-GLP-1 (7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1 (7-37) e, especificamente, GLP-1 (7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1 (7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) e 4-imidazopropionil-GLP-1.

10 Um exemplo específico de agonista de GLP-1 é Exenatida, uma amida de peptídeo de 39 aminoácidos, que é comercializada sob a marca registrada BYETTA™. Exenatida possui a fórmula empírica C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S e peso molecular de 4186,6 Daltons. A sequência de aminoácido para Exenatida é  
 15 como se segue: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>.

Exemplos de peptídeo-2 semelhante ao glucagon (GLP-  
 20 2) ou agonistas de GLP-2 incluem, porém não estão limitados aos revelados na Patente US número 7.056.886 e Publicações PCT números WO 00/53208, WO 01/49314 e WO 03/099854. Um exemplo específico de agonista de GLP-2 é TEDUGLUTIDE™, uma amida de peptídeo de 39 aminoácidos (NPS Pharmaceuticals,  
 25 Inc.).

Exemplos de antagonistas do receptor imidazolina da célula beta incluem, porém não estão limitados aos descritos na Publicação PCT número WO 00/78726 e J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89.

30 Um exemplo de derivado do ácido fenilacético



antidiabético é repaglinida e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Exemplos de derivados antidiabéticos de D-fenilalanina incluem, porém não estão limitados a nateglinida (N-[(trans4-isopropilcicloexil)-carbonil]-D-fenilalanina, EP 196222 e EP 526171) e repaglinida, ácido((S)-2-etóxi-4-{2-[[3-metil-1-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-amino]-2-oxoetil}benzóico, EP 0147850 A2 e EP 0207331 A1). Nateglinida se destina a incluir as formas de cristal específicas (polimorfos) reveladas na Patente US número 5.488.510 e Publicação de Patente Européia número EP 0526171 B1. Repaglinida e nateglinida podem ser administradas na forma em que são comercializadas sob as marcas registradas NOVONORM™ e STARLK™, respectivamente.

Exemplos de inibidores de alfa-glicosidase incluem, porém não estão limitados a acarbose, N-(1,3-diidroxil-2-propil)valiolamina (voglibose) e o derivado de 1-desoxinojirimicina, miglitol. Acarbose é 4",6"-didesóxi-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-triidróxi-3-hidroximetil-2-ciclohexenilamino)maltotriose. A estrutura da acarbose pode ser também descrita como O-4,6-didesóxi-4-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-triidróxi-3-(hidroximetil)-2-cicloexen-1-il]-amino)-alfa-D-glicopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glicopiranosil-(1-4)-D-glicopiranoose. (Patente US número 4.062.950 e Pedido de Patente Europeu número EP 0226121). Acarbose e miglitol podem ser administradas nas formas em que são comercializadas, sob as marcas registradas GLUCOBAY™ e DIASTABOL 50™ respectivamente.

Exemplos de inibidores do esvaziamento gástrico diferentes de GLP-1 incluem, porém não estão limitados aos

revelados em J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, e Diabetes Care 1998; 21; 897-893, especialmente Amilina e análogos da mesma, tais como, pramlintida. Amilina é descrita em Diabetologia 39, 1996, 492-499.

5           Exemplos de antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos incluem, porém não estão limitados ao midaglizol que é descrito em Diabetes 36,1987, 216-220. A insulina que pode ser empregada em combinação com o composto I inclui, porém não está limitada às preparações de insulina animal, extraídas  
10 do pâncreas de bois e porcos; preparações de insulina humana, sintetizadas geneticamente usando *Escherichia coli* ou levedura; insulina de zinco; insulina de zinco protamina; fragmento ou derivado de insulina (por exemplo, INS-1) e uma preparação de insulina oral.

15           Em uma concretização específica, o composto antidiabético administrado em combinação com o composto I é selecionado do grupo consistindo em nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metiformina, extendatida, rosiglitazona, tesaglitazar, pioglitazona, glisoxepida,  
20 gliburida, glibencamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida e glicazida, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas.

25           Exemplos da preparação e formulação dos inibidores de PTPase, inibidores de GSK-3, compostos miméticos de molécula não pequena, inibidores de GFAT, inibidores de G6Pase, antagonistas do receptor de glucagon, inibidores de PEPCK, inibidores de F-1,6-BPase, inibidores de GP,  
30 moduladores de RXR, agonistas de Beta-3 AR, inibidores de

PDHK, inibidores do esvaziamento gástrico e moduladores de UCP são revelados nas patentes, pedidos e referências fornecidos aqui.

No caso da terapia de combinação com o composto I, o outro composto antidiabético pode ser administrado (por exemplo, via e forma de dosagem) de um modo conhecido para tal outro composto. O composto I e o outro composto antidiabético podem ser administrados sequencialmente (isto é, separadamente) ou ao mesmo tempo, tanto um após o outro, separadamente ou em duas formas de dosagem separadas ou em uma forma de dosagem simples, combinada. Em uma concretização específica, o outro composto antidiabético é administrado com o composto I como uma forma de dosagem simples, combinada. A dose do composto antidiabético pode ser selecionada da faixa conhecida como sendo clinicamente empregada para tal composto. Quaisquer compostos terapêuticos de complicações diabéticas, compostos antihiperlipêmicos, compostos antiobesidade ou composto anti-hipertensivos podem ser usados em combinação com o composto I, da mesma maneira que os compostos antidiabéticos cima. Exemplos de compostos terapêuticos de complicações diabéticas incluem, porém não estão limitados aos inibidores de aldose reductase, tais como, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 e ranirestat; fatores neurotróficos e compostos que aumentam os mesmos, tais como, NGF, NT-3, BDNF e promotores de produção-secreção de neurotrofina, descritos no WO 01/14372 (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores de neuranageneses, tais como, Y-128;

inibidores de PKC, tais como, mesilato de ruboxistaurina; inibidores de AGE, tais como, ALT946, pimagidina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina e piridoxamina; limpadores de oxigênio reativo, tais como, 5 ácido tióctico; vasodilatadores cerebrais, tais como, tiaprida e mexiletina; agonistas de receptor de somatostatina, tais como, BIM23190; e inibidores de cinase-1 reguladores de sinal de apoptose (ASK-1). Exemplos de compostos antihiperlipêmicos incluem, porém não estão 10 limitados aos inibidores de HMG-CoA reductase, tais como, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina; inibidores de esqualeno sintase, tais como os compostos descritos no WO 97/10224 (por exemplo, N-[[[(3R,5S)-1-(ácido 3-acetóxi-2,2-15 dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetóxfenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetraidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético); compostos fibrato, tais como, bezafibrato, clofibrato, sinfibrato e clinofibrato; inibidores de ACAT, tais como, avasimiba e eflucimiba; resinas trocadoras de 20 ânion, tais como, colestiramina; probucol; medicamentos de ácido nicotínico, tais como, nicomol e niceritrol; icosapentato de etila; e esteróis de plantas, tais como, esterol de soja e  $\gamma$ -orizanol. Exemplos de compostos antiobesidade incluem, porém não estão limitados a 25 dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; agonistas de receptor MCH, tais como SB-568849 e SNAP-7941; antagonistas de Y neuropeptídeo, tais como, CP-422935; antagonistas de receptor canabinóide, tais como 30 SR-141716 e SR-147778; antagonistas de gerelina; inibidores

de 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase, tais como BVT-3498; inibidores de lipase pancreática, tais como, orlistat e ATL-962; agonistas de Beta-3 AR, tais como, AJ-9677; anoxéricos peptídicos, tais como, leptina e CNTF (Fator 5 Neutrópico Ciliar); agonistas de colecistocinina, tais como, lintitript e FPL-15849; e inibidor de alimentação, tal como, P-57. Exemplos de anti-hipertensivos incluem inibidores de enzima de conversão angiotensina, tais como, captoprila, enalaprila e delaprila; antagonistas de 10 angiotensina II, tais como, candesartan cilexetila, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, tasosartan e ácido 1-[[2'-(2,5-diidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etóxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico; bloqueadores de canal 15 de cálcio, tais como, manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina e efonidipina; abridores de canal de potássio, tais como, levcromacalima, L-27152, AL0671 e NIP-121; e clonidina.

A estrutura dos agentes ativos identificados aqui 20 pelos números de código, nomes genéricos e marcas registradas, pode ser obtida da edição atual do compendio padrão "The Merck Index" ou das bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O teor correspondente dos mesmos é 25 incorporado aqui como referência. Qualquer pessoa versada na técnica pode identificar os agentes ativos e, com base nessas referências, da mesma forma fabricar e testar as indicações farmacêuticas e propriedades em modelos de teste padrão, ambos *in vivo* e *in vitro*.

O composto I pode estar compreendido em uma composição farmacêutica adaptada para uma variedade de vias de administração. Por exemplo, o composto I pode estar compreendido dentro de uma composição farmacêutica adaptada para ser selecionada do grupo consistindo em oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, via inalação, vaginal, intra-ocular, via liberação local (por exemplo por cateter ou stent), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular, intraperitoneal e intratecalmente. Como tal, o composto I pode ser formulado em uma variedade de composições farmacêuticamente aceitáveis, incluindo formas injetáveis (por exemplo, injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular e intraperitoneal), infusões de gotejamento, formas de aplicação externa (por exemplo, preparações em forma de spray nasal, preparações transdérmicas; ungüentos, etc.) e supositórios (por exemplo, supositórios retais e vaginais). Essas composições diferentes farmacêuticamente aceitáveis podem ser fabricadas por técnicas convencionalmente conhecidas, usadas na indústria farmacêutica com um veículo farmacêuticamente aceitável, convencionalmente empregado na indústria farmacêutica.

Conforme usado aqui, uma composição compreendendo o composto I pretende englobar a forma de ase livre do composto I, sais, hidratos e promedicamentos do composto I, bem como outros materiais que possam estar incluídos em tal composição para esse fim pretendido, incluindo outros ingredientes ativos, a menos que de outra forma especificado. As formas de sal específicas do composto I

que podem ser empregadas incluem, porém não estão limitadas ao HCl, metanossulfonato, succinato, benzoato, toluenossulfonato, R-(-)mandelato ou formas de sal benzenossulfonato do composto I. Conforme citado acima, o

5 composto I pode ser vantajosamente empregado quando administrado a um paciente em uma dose diária entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I, e

10 opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto I (em cada caso com base no peso molecular da forma de base livre do composto T). Quantidades de dosagem específica que podem ser usadas incluem, porém não estão limitadas a 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg e 100 mg do

15 composto I por dia. Também conforme observado acima, é desejável que o composto I seja administrado uma vez ao dia. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção podem estar na forma de uma forma de dose simples compreendendo entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do

20 composto I a um paciente, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, e opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto I. Nas concretizações específicas, a composição

25 farmacêutica compreende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I.

Também conforme citado acima, o composto I pode ser vantajosamente empregado quando administrado oralmente. Correspondentemente, as composições da presente invenção

30 podem ser opcionalmente adaptadas para administração oral.

Em uma variação, tal composição farmacêutica é uma formulação sólida adaptada para administração oral. Com relação a isso, a composição pode estar na forma, por exemplo, de comprimido ou cápsula. O Exemplo 2 provê 5 exemplos de formulações sólidas compreendendo o composto I adaptadas para administração oral. Em outra variação, tal composição farmacêutica é uma formulação líquida adaptada para administração oral.

Conforme observado acima, o composto I pode ser 10 vantajosamente empregado quando administrado parenteralmente. Consequentemente, as composições da presente invenção podem opcionalmente ser adaptadas para administração parenteral. Em uma variação, tal composição farmacêutica é uma formulação de solução adaptada para 15 administração parenteral. Em outra variação, tal composição farmacêutica é uma formulação em suspensão adaptada para administração parenteral.

Conforme observado acima, o composto I pode ser vantajosamente empregado em combinação com um ou mais 20 outros compostos antidiabéticos e/ou incretina. Correspondentemente, as composições da presente invenção podem compreender, opcionalmente, o composto I em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos ou incretina em uma forma de dosagem simples, combinada.

25 Opcionalmente, tal forma de dosagem simples, combinada compreendendo o composto I, em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos e/ou incretina é adaptada para administração oral e opcionalmente é uma forma de dosagem oral, sólida. Alternativamente, tal forma 30 de dose simples, combinada, compreendendo o composto I em



combinação com um ou outro composto antidiabético e/ou incretina pode ser adaptada para administração oral e opcionalmente é uma forma de dosagem de solução.

Em uma variação, tal forma de dosagem simples, combinada compreendendo o composto I, em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos compreende entre 1 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 2,5 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 2,5 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 5 mg e 100 mg do composto I (em cada caso com base no peso molecular da forma de base livre do composto I). Nas concretizações específicas, tal forma de dosagem simples, combinada compreendendo o composto I, em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos compreende 2,5 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, e 100 mg do composto I.

Qualquer composto antidiabético, ou conjunto de compostos antidiabéticos pode ser combinado com o composto I para formar a tal forma de dosagem simples, combinada. Nas concretizações específicas, tal forma de dosagem simples, combinada inclui o composto I e um ou mais elementos do grupo consistindo em moduladores da via de sinalização de insulina, como os inibidores da proteína tirosina fosfatase (PTPase) e inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), os compostos influenciando uma produção de glicose hepática desregulada, como inibidores de glicose-6-fosfatase (GBBPase), inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores de glicogênio fosforilase (GP), antagonistas do receptor de glucagon e inibidores de fosfoenolpiruvato

carboxicinase (PEPCK), inibidores de desidrogenase cinase (PDHK), melhoradores de sensibilidade à insulina (sensibilizadores de insulina), melhoradores de secreção da insulina (secretagogos de insulina), inibidores de alfa-glicosidase, inibidores do esvaziamento gástrico, ativadores de glicocinase, agonistas do receptor GLP-1, agonistas do receptor GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metiformina, insulina, e antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos. O composto I pode ser administrado com pelo menos um outro composto antidiabético tanto simultaneamente quanto em dose simples, ao mesmo tempo com doses separadas ou seqüencialmente (isto é, quando um é administrado antes ou após o outro ser administrado).

Em uma variação, tal forma de dosagem simples, combinada compreende o composto I e um antidiabético, a tiazolidinadiona. Exemplos específicos de tiazolidinadionas que podem ser empregadas nessa variação incluem, porém não estão limitados a (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-cicloexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13,1246), 5-(2-naftilssulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxil]-benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-

[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-  
 tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-  
 il)etóxi)fenilmetil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-  
 fenil)]-2-propinil]-5-fenilssulfonil)tiazolidina-2,4-diona,  
 5 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorfenil-sulfonil)  
 tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-  
 etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona),  
 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-metil}-tiazolidina-  
 2,4-diona (pioglitazona), 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)-  
 10 naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-([2-  
 (2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona (T-  
 174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011) e  
 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluor  
 metil-benzil)benzamida (KRP297).

15 Em uma variação específica, a tiazolidinadiona em  
 tal forma de dosagem simples, combinada é 5-{[4-(2-(5-etil-  
 2-piridil)etóxi)fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona  
 (pioglitazona) e seu sal cloridrato que é comercializado  
 sob a marca registrada ACTOS™.

20 Em outra variação específica, a tiazolidinadiona é  
 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-  
 tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona) e seu sal maleato.

Em outra variação, tal forma de dosagem simples,  
 combinada compreende o composto I e um agonista PPAR gama  
 25 do tipo não glitazona.

Em outra variação, tal forma de dosagem simples,  
 combinada compreende o composto I e uma biguanida. Um  
 exemplo da biguanida que podem ser empregada nessa variação  
 é a Metiformina (dimetildiguanida) e seu sal cloridrato que  
 30 é comercializado com a marca registrada GLUCOPHAGE™.

Em outra variação, tal forma de dosagem simples, combinada compreende o composto I e um derivado de sulfonil uréia. Exemplos específicos de derivados de sulfonil uréia que podem ser empregados nessa variação incluem, porém não  
5 estão limitados à glisoxepida, gliburida, glibencamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, tolciclamida; glimepirida e glicazida. Tolbutamida, glibencamida, glicazida, glibornurida,  
10 gliquidona, glisoxepida e glimepirida podem ser administradas na forma como elas são comercializadas, sob as marcas registradas RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ e AMARIL™, respectivamente.

15 Em outra variação, tal forma de dosagem simples, combinada compreende o composto I e um derivado antidiabético de D-fenilalanina. Exemplos específicos de derivados antidiabéticos de D-fenilalanina que podem ser empregados nessa variação incluem, porém não estão  
20 limitados a repaglinida e nateglinida que podem ser administrados na forma como eles são comercializados sob as marcas registradas NOVONORM™ e STARLIX™, respectivamente.

Em outra variação, tal forma de dosagem simples, combinada compreende o composto I e um inibidor alfa-glicosidase. Exemplos específicos de inibidores alfa-glicosidase que podem ser empregados nessa variação incluem, porém não estão limitados a acarbose, miglitol e voglibose que podem ser administrados na forma como são comercializados, sob as marcas registradas GLUCOBAY™,  
25 DIASTABOL 50™ e BASEN™, respectivamente.  
30

Em uma concretização específica, o composto antidiabético administrado em combinação com o composto I, em tal forma de dosagem simples, combinada é selecionado do grupo consistindo em nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metiformina, extendatida, rosiglitazona, pioglitazona, glisoxepida, gliburida, glibencamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida e glicazida, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Com relação a qualquer uma das concretizações e variações das mesmas descritas acima, relacionadas à forma de dosagem simples, combinada compreendendo a combinação do composto I e um ou mais outros compostos antidiabéticos, a composição farmacêutica pode ser opcionalmente adaptada para administração oral e com relação a isso pode ser opcionalmente uma formulação sólida, tal como um comprimido ou cápsula ou pode ser alternativamente, uma formulação líquida adaptada para administração oral. A dose do composto antidiabético pode ser selecionada da faixa conhecida como sendo clinicamente empregada para tal composto. Quaisquer compostos terapêuticos de complicações diabéticas, compostos anti-hiperlipêmicos, compostos antiobesidade ou compostos anti-hipertensivos podem ser usados em combinação com o composto I da mesma maneira como os compostos antidiabéticos acima. Exemplos de compostos terapêuticos de complicações diabéticas incluem, porém não estão limitados aos inibidores de aldose reductase, tais como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat,

minalrestat, fidarestat, CT-112 e ranirestat; fatores neurotróficos e compostos que aumentam os mesmos, tais como, NGF, NT-3, BDNF e promotores de secreção de produção de neurotrofina descritos no WO 01/14372 (por exemplo, 4-  
 5 (4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metil fenóxi)propil] oxazol); estimuladores de neuranagenese, tais como Y-128; inibidores de PKC, tais como mesilato de ruboxistaurina; inibidores de AGE, tais como, ALT946, pimagedina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT766), ALT-711,  
 10 EXO-226, piridorina e piridoxamina; limpadores de oxigênio reativos, tais como, ácido tióctico; vasodilatadores cerebrais, tais como tiaprida e mexiletina; agonistas de receptor de somatostatina, tais como BEVI23190; e inibidores de regulação de sinal de aptoptose de cinase-1  
 15 (ASK-1). Exemplos de compostos anti-hiperlipêmicos incluem, porém não estão limitados aos inibidores de HMG-CoA reductase, tais como, pravastatina, sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina; inibidores de esqualeno sintase, tais como  
 20 os compostos descritos no WO 97/10224 (por exemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetóxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetóxfenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetraidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético); compostos de fibrato, tais como, bezafibrato, clofibrato, sinfibrato e clinofibrato;  
 25 inibidores de ACAT, tais como, avasimiba e eflucimiba; resinas trocadoras de ânion, tais com, colestiramina; probucol; medicamentos de ácido nicotínico, tais como, nicomol e niceritrol; icosapentato de etila; e esteróis de plantas, tais como, esterol de soja e  $\gamma$ -orizanol. Exemplos  
 30 de compostos antiobesidade incluem, porém não estão

limitados a dexfenfluramina, fenfluramina, fentefmina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; agonistas de receptor de MCH, tais como SB-568849 e SNAP-7941; antagonistas de neuropeptídeo Y, tais como, CP-422935; antagonistas de receptor canabinóide, tais como, SR-141716 e SR-147778; antagonista de gerelina; inibidores de 1 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase, tais como, BVT-3498; inibidores de lipase pancreática, tais como, orlistat e ATL-962; agonistas de Beta-3 AR, tais como AJ-9677; anoréxicos peptídicos, tais como, leptina e CNTF (Fator Neurotrófico Ciliar); agonistas de colecistocinina, tais como, lintitript e FLP-15849; e inibidor de alimentação, tal como, P-57. Exemplos de anti-hipertensivos incluem inibidores de enzima de conversão angiotensina, tais como, captoprila, enalaprila e delapril; antagonistas de angiotensina II, tais como, candesartan cilexetila, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, tasosartan e ácido 1-[[2'-(2,5-diidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il) bifenil-4-il]metil]-2-etóxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico; bloqueadores de canal de cálcio, tais como, manidipina, nifedipina, nicardipina, anlodipina e efonidipina; abridores de canal de potássio, tais como, levcromacalima, L-27152, AL0671 e NIP-121; e clonidina.

## 25 5) KITS E ARTIGOS DE MANUFATURA COMPREENDENDO O COMPOSTO I

A presente invenção também se refere aos kits consistindo em uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção compreendendo o composto I (e  
30 opcionalmente um ou mais outros compostos antidiabéticos)

onde tal kit compreende, adicionalmente, instruções que incluem uma ou mais formas de informação selecionadas do grupo consistindo em indicação de um estado de doença ao qual a composição farmacêutica deve ser administrada, informações sobre o armazenamento da composição farmacêutica, informações sobre a dosagem e instruções relacionada à administração da composição farmacêutica. O kit também pode compreender materiais de embalagem. O material de embalagem também pode compreender um recipiente para alojar a composição farmacêutica. O recipiente pode compreender, opcionalmente, um rótulo indicando o estado da doença ao qual a composição farmacêutica deve ser administrada, informações sobre o armazenamento, informações sobre a dosagem e/ou instruções relacionadas à administração da composição. O kit também pode compreender componentes adicionais para armazenamento ou administração da composição. O kit também pode compreender a composição nas formas de dose simples ou de múltiplas doses.

Em uma concretização, a composição farmacêutica no kit compreende doses múltiplas de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, onde tal composição farmacêutica está em uma forma de dose simples compreendendo o composto I em uma das faixas de dosagem especificadas aqui.

Em outra concretização, a composição farmacêutica no kit compreende doses múltiplas de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, onde tal composição farmacêutica está em uma forma de dose simples que compreende o composto I e um ou mais dos outros compostos antidiabéticos especificados aqui.



A presente invenção também se refere aos artigos de manufatura compreendendo uma composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção compreendendo o composto I (e opcionalmente um ou mais outros compostos antidiabéticos) onde tais artigos de manufatura compreendem, adicionalmente, materiais de embalagem. Em uma variação, o material de embalagem compreende um recipiente para alojar a composição. Em outra avaliação, a invenção provê um artigo de manufatura onde o recipiente compreende um rótulo indicando um ou mais elementos do grupo consistindo em um estado de doença ao qual a composição deve ser administrada, informações sobre o armazenamento, informações sobre a dosagem e/ou instruções relacionadas à administração da composição.

Em uma concretização, a composição farmacêutica no artigo de manufatura compreende doses múltiplas de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, onde tal composição farmacêutica está em uma forma de dose simples que compreende o composto I em uma das faixas de dosagem especificadas aqui.

Em outra concretização, a composição farmacêutica no artigo de manufatura compreende doses múltiplas de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, onde tal composição farmacêutica está em uma forma de dose simples que compreende o composto I e um ou mais dos outros compostos antidiabéticos especificados aqui.

É observado que o material de embalagem empregado nos kits e artigos de manufatura, de acordo com a presente invenção pode formar vários recipientes divididos, tal como uma garrafa dividida ou um bolso de folha dividido. O

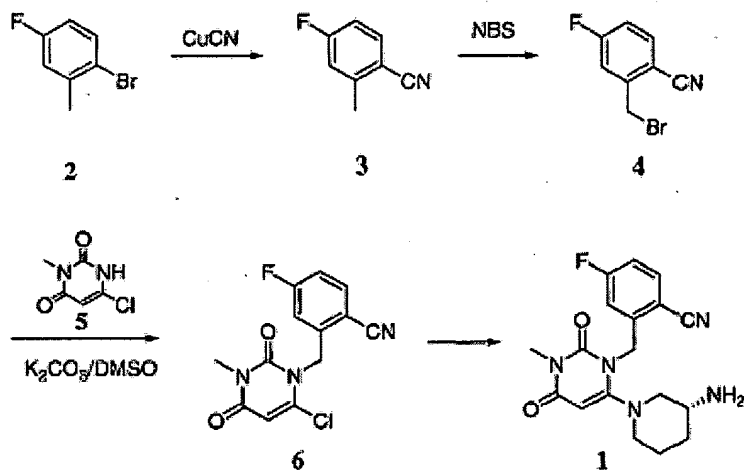
recipiente pode estar em qualquer forma convencional ou forma como é conhecida na técnica, que é fabricada de um material farmacêuticamente aceitável, por exemplo, um papel ou caixa de papelão, uma garrafa ou jarra de vidro ou plástico, um saco que pode se fechado novamente (por exemplo, para manter um "refil" de comprimidos para colocação em um recipiente diferente) ou uma embalagem do tipo bolha com doses individuais para ser pressionada da embalagem de acordo com a programação terapêutica. O recipiente a ser empregado dependerá da forma de dosagem exata envolvida. É possível que mais de um recipiente possa ser usado em conjunto em uma embalagem simples para comercializar uma forma de dosagem simples. Por exemplo, os comprimidos podem ser contidos em uma garrafa que por sua vez está contida dentro de uma caixa.

Um exemplo específico de um kit de acordo com a presente invenção é a assim chamada embalagem bolha. As embalagens bolha são bem conhecidas na indústria de embalagens e estão sendo amplamente usadas para embalar as formas de dosagem unitária farmacêuticas (comprimidos, cápsulas, e semelhantes). As embalagens bolha geralmente consistem em uma folha de material relativamente resistente (preferivelmente material plástico rígido e transparente) coberto com uma folha. Durante o processo de embalamento, são formados recessos no material rígido. Os recessos possuem o tamanho e forma dos comprimidos ou cápsulas individuais a serem embalados ou podem ter o tamanho e forma para acomodar vários comprimidos e/ou cápsulas a serem embalados. Em seguida, os comprimidos ou cápsulas são colocados correspondentemente nos recessos e a folha de

material relativamente rígido é vedada contra a folha de plástico na face da folha que é oposta da direção na qual os recessos são formados. Como resultado, os comprimidos ou cápsulas são vedados individualmente ou vedados coletivamente, conforme desejado, nos recessos entre a folha de plástico e a folha de material rígido. A resistência da folha de material rígido é preferivelmente tal que, os comprimidos ou cápsulas possam ser removidos da embalagem bolha por pressão manual sobre os recessos, pelo que, sendo formada uma abertura na folha de plástico, no local do recesso. O comprimido ou cápsula então pode ser removido através da abertura.

### EXEMPLOS

1) Preparação de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila e sais farmaceuticamente aceitáveis



#### 4-Flúor-2-metilbenzonitrila (3)

Uma mistura de 2-bromo-5-fluortolueno (2) (3,5 g, 18,5 mmol) e CuCN (2 g, 22 mmol) em DMF (100 mL) foi refluxada por 24 horas. A reação foi diluída com água e extraída com hexano. Os orgânicos foram secos sobre MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido para fornecer o produto 3 (rendimento

60%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60 (dd,  $J=5,6, 8,8$  Hz, 1H), 6,93-7,06 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

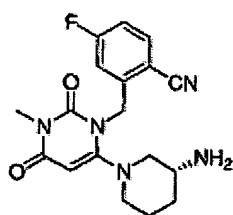
**2-Bromometil-4-fluorbenzonitrila (4)**

Uma mistura de 4-flúor-2-metilbenzonitrila (3) (2 g, 14,8 mmol), NBS (2,64 g, 15 mmol) e AIBN (100 mg) em  $\text{CCl}_4$  foi refluxada sob nitrogênio por 2 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente. O sólido foi removido por filtração. A solução orgânica foi concentrada para fornecer o produto bruto como um óleo, que foi empregado na próxima etapa sem purificação adicional.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (dd,  $J= 5,2, 8,4$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J= 2,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,6 (s, 2H).

**2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-4-flúor-benzonitrila (6)**

Uma mistura de 3-metil-6-clorouracila bruta (5) (0,6 g, 3,8 mmol), 2-bromometil-4-fluorbenzonitrila (0,86 g, 4 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,5 g, 4 mmol) em DMSO (10 mL) foi agitada a  $60^\circ\text{C}$  por 2 horas. A reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os orgânicos foram secos sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna. 0,66 g do produto foi obtido (rendimento: 60%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,73 (dd,  $J=7,2, 8,4\text{Hz}$ , 1H), 7,26 (d,  $J=4,0\text{Hz}$ , 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,94 (dd,  $J=2,0, 9,0$  Hz, 1H), 6,034 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2$ , 293,68; Encontrado: 293,68.

Sal de TFA (1) 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila, (sal de TFA do composto I)

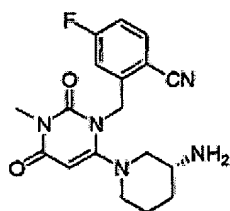


• TFA

5            2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-4-flúor-benzonitrila (5) (300 mg, 1,0 mmol), dicloridrato de (R)-3-amino-piperidina (266 mg, 1,5 mmol) e bicarbonato de sódio (500 mg, 5,4 mmol) foram agitados em um tubo vedado em EtOH (3 mL) a 100°C por 2  
10 horas. O composto final foi obtido como um sal de TFA após purificação por HPLC.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,77-7,84 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,17-5,34 (ABq, 2H,  $J = 35,2, 15,6$  Hz), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,67-2,92 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H),  
15 1,82-1,92 (m, 1H), 1,51-1,79 (m, 2H). MS (ES)  $[m+H]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 357,38; Encontrado: 357,38.

Sal HCl 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila

20



• HCl

O sal de TFA do composto I foi suspenso em DCM, e  
25 então lavado com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado. A camada orgânica foi seca e removida no vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila e HCl em dioxano (1,5 eq.) foi adicionado a 0°C. O sal HCl foi obtido após remoção do solvente.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,77-7,84 (m, 1H), 7,12-7,26 (m, 2H),  
30 5,47 (s, 1H), 5,21-5,32 (ABq, 2H,  $J = 32,0, 16,0$  Hz), 3,35-

3,5 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,01-3,1 (m, 1H), 2,69-2,93 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 2H). MS (ES) [m+H] Calculado para  $C_{18}H_{20}FN_5O_2$ , 357,38; Encontrado: 357,38.

5           **Procedimento geral para a preparação de sais do composto I**

O produto de benzonitrila pode ser isolado como a base livre se for desejado, porém, preferivelmente, o produto pode ser convertido, adicionalmente, em um sal de  
10       adição de ácido correspondente. Especificamente, o produto de benzonitrila (aproximadamente 10 mg) em uma solução de MeOH (1 mL) foi tratado com vários ácidos (1,05 equivalentes). As soluções foram deixadas descansar por três dias abertas ao ar. Se um precipitado se formar, a  
15       mistura será filtrada e o sal seco. Se nenhum sólido for formado, a mistura será concentrada em vácuo e o resíduo isolado. Dessa forma, os sais de 34 serão preparados dos ácidos que se seguem: benzóico, p-toluenossulfônico, succínico, R-(-)mandélico e benzenossulfônico.

20           As etapas de isolamento e/ou purificação dos compostos intermediários no processo descrito acima podem ser opcionalmente evitadas, se os intermediários da mistura de reação forem obtidos como compostos relativamente puros e os subprodutos ou impurezas da mistura de reação não  
25       interfiram com as etapas de reação subsequentes. Quando possível, uma ou mais etapas de isolamento podem ser eliminadas para prover tempos de processamento mais curtos, e a eliminação do processamento adicional pode também fornecer rendimentos de reação totais mais altos.

30           **2. Formulações exemplares compreendendo sal**

succinato de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila

São providos exemplos das formulações para comprimidos que podem ser empregadas para administrar sal succinato de 2-[6-(3-amino-1-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-(2H)-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila (sal succinato do composto I) de acordo com a presente invenção. É observado que as formulações providas aqui podem ser variadas conforme conhecido na arte.

As formulações de comprimido exemplares são como se segue:

12,5 mg do composto I (peso da forma de base livre)  
por comprimido

15           Formulação de Núcleo de Comprimido

(1) 2-[6-(3-amino-1-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-(2H)-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila (sal succinato) 17,0 mg

(2) Monoidrato de lactose, NF, Ph, Eur (FOREMOST 224,6 mg 316 FAST FLO)

(3) Celulose microcristalina, NF, Ph, Eur 120,1 mg (AVICEL PH 102)

(4) Croscarmelose sódio, NF, Ph, Eur (AC-DO-SIL) 32,0 mg

(5) Dióxido de silício coloidal, NF, Ph, Eur (CAE 3,2 mg O-SIL M-5P)

(6) Estearato de magnésio, NF, Ph, Eur 3,2 mg (MALLINCKRODT, Hyqual não bovino)

TOTAL (por comprimido) 400,0 mg

Revestimento de Película (12,0 mg no total)

(1) Opadry II 85F18422, Branca-porção 1 (COLORCON)

(2) Opadry II 85F18422, Branca-porção 2 (COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422, Branca-porção 3 (COLORCON)

25 mg do composto I (peso da forma de base livre)

por comprimido

## 5 Formulação de Núcleo de Comprimido

(1) 2-[6-(3-amino-1-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-(2H)-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila (sal succinato) 34,0 mg

(2) Monoidrato de lactose, NF, Ph, Eur (FOREMOST 207,6 mg  
316 FAST FLO)

(3) Celulose microcristalina, NF, Ph, Eur 120,1 mg  
(AVICEL PH 102)

(4) Croscarmellose sódio, NF, Ph, Eur (AC-DO-SIL) 32,0 mg

(5) Dióxido de silício coloidal, NF, Ph, Eur 3,2 mg  
(CAB-O-SIL M-5P)

(6) Estearato de magnésio, NF, Ph, Eur 3,2 mg  
(MALLINCKRODT, Hyqual não bovino)

|                        |          |
|------------------------|----------|
| TOTAL (por comprimido) | 400,0 mg |
|------------------------|----------|

Revestimento de Película (12,0 mg no total)

(1) Opadry II 85F18422, Branca-porção 1 (COLORCON)

(2) Opadry II 85F18422, Branca-porção 2 (COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422, Branca-porção 3 (COLORCON)

10                    50 mg do composto I (peso da forma de base livre)  
por comprimido

## Formulação de Núcleo de Comprimido

(1) 2-[6-(3-amino-1-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-(2H)-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila (sal succinato) 68,0 mg

(2) Monoidrato de lactose, NF, Ph, Eur (FOREMOST 173,6 mg  
316 FAST FLO)



(3) Celulose microcristalina, NF, Ph, Eur 120,1 mg  
(AVICEL PH 102)

(4) Croscarmellose sódio, NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL) 32,0 mg

(5) Dióxido de silício coloidal, NF, Ph, Eur 3,2 mg  
(CAB-O-SIL M-5P)

(6) Estearato de magnésio, NF, Ph, Eur 3,2 mg  
(MALLINCKRODT, Hyqual não bovino)

TOTAL (por comprimido) 400,0 mg

Revestimento de Película (12,0 mg no total)

(1) Opadry II 85F18422, Branca-porção 1 (COLORCON)

(2) Opadry II 85F18422, Branca-porção 2 (COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422, Branca-porção 3 (COLORCON)

## 5 6) EFEITO DE ADMINISTRAÇÃO NA ATIVIDADE DPP-IV NO PLASMA

Uma dose simples do composto I foi administrada oralmente ao macaco em uma dosagem de 0,3 mg/kg. A figura 1 ilustra o efeito observado de que a administração do  
10 composto I tem na atividade de DPPIV no plasma do macaco após a dosagem. Conforme pode ser visto, o composto I reduziu a atividade de DPP-IV no plasma do macaco, em mais de 90% com relação à linha de base em 12 horas após a dosagem. Assim, pode ser visto dos dados mostrados na  
15 figura 1, por administração do composto I, uma vez ao dia, nos níveis de dosagem especificados aqui, que o composto I pode ser usado eficazmente em relação aos estados de doença onde é desejado reduzir a atividade de DPPIV no plasma. Em vista dos dados apresentados, acredita-se que, quando pelo  
20 menos 25 mg do composto I são administrados a um paciente, a atividade DPPIV no plasma do paciente pode ser reduzida em mais de 60% em relação à linha de base, por um período

de pelo menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e mesmo 24 horas seguindo-se a administração.

#### 7) EFEITO DA COADMINISTRAÇÃO COM PIOGLITAZONA NA HEMOGLOBINA GLICOSILADA

5 O efeito da administração do composto I em combinação com pioglitazona foi investigado por medição dos níveis de hemoglobina glicosilada nos camundongos. Camundongos *db/db* machos (BKS.Cg-<sup>+</sup>Lepr<sup>db</sup>/<sup>+</sup>Lepr<sup>db</sup>) (6 semanas de vida, CLEA Japan (Tóquio, Japão)) foram divididos em 4  
10 grupos (n=7 em cada grupo) compreendendo o Grupo A ao Grupo D. O grupo A teve livre acesso à ração em pó CE-2 (CLEA Japan) por 21 dias. O grupo B teve livre acesso à ração em pó CE-2 (CLEA Japan) contendo 0,03% (peso/peso) de sal succinato do composto I por 21 dias. A dose do composto I  
15 no Grupo B foi calculada para ser de  $74,8 \pm 2,5$  (média  $\pm$  SD) mg/kg de peso corpóreo/dia. O grupo C teve livre acesso à ração em pó CE-2 (CLEA Japan) contendo 0,0075% (peso/peso) de cloridrato de pioglitazona por 21 dias. A dose de pioglitazona no grupo C foi calculada como sendo de  
20  $17,7 \pm 0,6$  (média  $\pm$  SD) mg/kg de peso corpóreo/dia. O grupo D teve livre acesso à ração e pó CE-2 (CLEA Japan) contendo 0,03% (peso/peso) de sal succinato do composto I em combinação com 0,0075% (peso/peso) de cloridrato de pioglitazona por 21 dias. As doses do composto I e  
25 pioglitazona no grupo D foram calculadas como sendo de  $63,15 \pm 1,9$  (média  $\pm$  SD) mg/kg de peso corpóreo/dia e  $15,8 \pm 0,5$  (média  $\pm$  SD) mg/kg de peso corpóreo/dia, respectivamente. Durante 21 dias da administração da ração em pó, não houve diferença significativa na quantidade de  
30 administração da ração em pó nos 4 grupos acima. Após 21

dias de administração da ração em pó, as amostras de sangue foram retiradas das veias orbitais dos camundongos por pipeta capilar sob condição de alimentação e os níveis de glicose no plasma foram medidos usando Autoanalyzer 7080 (Hitachi, Japão).

Os resultados são mostrados na Tabela 1. Os valores na tabela significam a média (n=7)  $\pm$  desvio padrão.

Tabela 1

| Grupo                               | Glicose no plasma (mg/dL) |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Grupo A (controle)                  | 472,9 $\pm$ 74,6          |
| Grupo B (composto I)                | 410,3 $\pm$ 47,9          |
| Grupo C (pioglitazona)              | 394,4 $\pm$ 47,9          |
| Grupo D (composto I + pioglitazona) | 256,1 $\pm$ 62,5          |

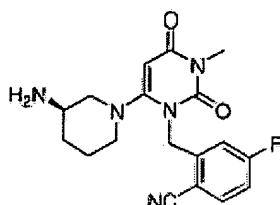
Conforme mostrado na Tabela 1, a combinação do composto I com pioglitazona mostrou excelentes efeitos na diminuição dos níveis de glicose no plasma.

Conforme mostrado na Tabela 2, a combinação do composto I com voglibose mostrou excelentes efeitos na diminuição dos níveis de glicose no plasma.

Ficará claro aos versados na técnica que muitas variações e modificações podem ser feitas aos compostos, composições, kits e métodos da presente invenção, sem com isso fugir do conceito inventivo e escopo da invenção. Assim, pretende-se que a presente invenção cubra as modificações e variações dessa invenção, contanto que elas se encontrem no escopo das reivindicações apensas e seus equivalentes.

### REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, caracterizada pelo fato de que tal dose única compreende entre 1 mg e 250 mg do composto I, em que o
- 5 Composto I possui a fórmula:



2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende entre 5 mg e 200 mg do composto I.
3. Composição farmacêutica, de acordo com a
- 10 reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende entre 5 mg e 150 mg do composto I.
4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende entre 15 mg e 100 mg do composto
- 15 I.
5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende 5 mg do composto I.
6. Composição farmacêutica, de acordo com a
- 20 reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende 6,25 mg do composto I.
7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende 10 mg do composto I.
- 25 8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma

de dose única compreende 20 mg do composto I.

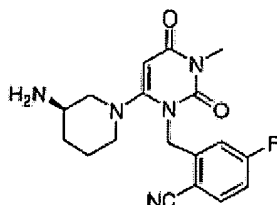
9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende 25 mg do composto I.

5 10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende 50 mg do composto I.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tal forma  
10 de dose única compreende 100 mg do composto I.

12. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende, adicionalmente, um ou mais compostos  
15 antidiabéticos diferentes do composto I.

13. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende entre 1 mg e 250 mg do composto I e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto  
20 I, em que o composto I possui a fórmula:



14. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos  
25 selecionados do grupo consistindo em moduladores de via de sinalização de insulina, compostos que influenciam uma

produção de glicose hepática desregulada, melhoradores de sensibilidade à insulina, e melhoradores da secreção da insulina.

15 15. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer  
uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose  
única compreende um ou mais compostos antidiabéticos  
selecionados do grupo consistindo em inibidores da proteína  
10 tirosina fosfatase, inibidores da glutamina-frutose-6-  
fosfato amidotransferase, inibidores da glicose-6-  
fosfatase, inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase,  
inibidores da glicogênio fosforilase, antagonistas do  
receptor de glucagon, inibidores da fosfoenolpiruvato  
carboxicinase, inibidores da piruvato desidrogenase cinase,  
15 inibidores da alfa-glicosidase, inibidores do esvaziamento  
gástrico, insulina, e antagonista  $\alpha_2$ -adrenérgicos.

20 16. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer  
uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose  
única compreende um ou mais compostos antidiabéticos  
selecionados do grupo consistindo em inibidores de GSK-3,  
agonistas do receptor retinóide X, agonistas beta-3 AR,  
moduladores de UCP, tiazolidinadionas antidiabéticas, gama  
agonistas de não-glitazona do tipo PPAR, agonistas duplos  
25 gama PPAR/alfa PPAR, compostos contendo vanádio  
antidiabético e biguanidas.

30 17. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer  
uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose  
única compreende um ou mais compostos antidiabéticos

selecionados do grupo consistindo em (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2-naftilssulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietóxi]-benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilssulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-flúorfenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-triflúormetil-benzil)benzamida, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

18. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende metformina, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma.

19. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose

única compreende um derivado de sulfonil uréia.

20. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose  
5 única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida,  
10 tolciclamida, glimepirida e gliclazida, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

21. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose  
15 única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em hormônios incretina ou miméticos dos mesmos, antagonistas de receptor imidazolina da célula beta, e secretagogos de insulina de ação curta.

22. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer  
20 uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende insulina.

23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
25 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende um ou mais agonistas de GLP-1.

24. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose  
30 única compreende um ou mais agonistas de GLP-2.



25. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende extendatido.

5 26. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em repaglinida, 10 mitiglinida e nateglinida, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

27. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose 15 única compreende um ou mais inibidores da alfa-glicosidase.

28. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos 20 selecionados do grupo consistindo em acarbose, voglibose e miglitol, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

29. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 25 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende rosiglitazona, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma.

30. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 30 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose

única compreende pioglitazona, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma.

31. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 5 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende metformina e pioglitazona, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis das mesmas.

32. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 ou 31, caracterizada pelo fato de 10 que a pioglitazona compreende HCl pioglitazona.

33. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, caracterizado pelo fato de 15 que a tal forma de dose única é adaptada para administração por uma via selecionada do grupo consistindo em oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, via inalação, vaginal, intra- 20 ocular, via distribuição local, subcutânea, intra-adiposa, intra-articular, intraperitoneal e intratecalmente.

34. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 25 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única é adaptada para administração oral.

35. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 30 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,

26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única é uma formulação sólida adaptada para administração oral.

36. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer  
5 uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única é um comprimido ou cápsula adaptada para administração oral.

10 37. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, caracterizada pelo fato de que tal forma de dose única compreende uma formulação de  
15 liberação estendida adaptada para administração oral.

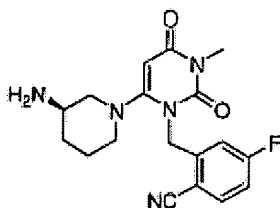
38. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37,  
20 caracterizada pelo fato de que composto I está presente na Composição farmacêutica, como uma base livre.

39. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,  
25 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, caracterizada pelo fato de que composto I está presente na Composição farmacêutica, em um sal farmaceuticamente aceitável.

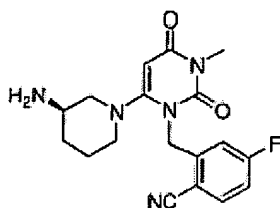
40. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer  
30 uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, caracterizada pelo fato de que composto I está presente na composição farmacêutica em um sal de succinato.

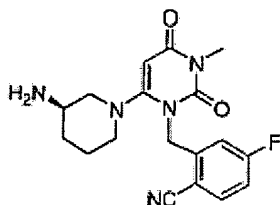
5 41. Uso de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, em combinação com um ou mais  
10 compostos antidiabéticos diferentes do composto I, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma substância farmacêutica para tratamento de diabetes Tipo II, em que o composto I possui a fórmula:



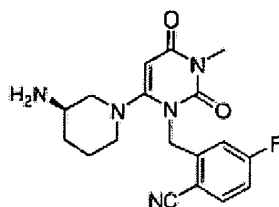
42. Uso do composto I para fabricação de uma  
15 substância farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende uma combinação de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32,  
20 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I para tratamento de diabetes Tipo II, em que o composto I possui a fórmula:



43. Uso de um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I para fabricação de uma substância farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende uma combinação de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I para tratamento de diabetes Tipo II, em que o composto I possui a fórmula:

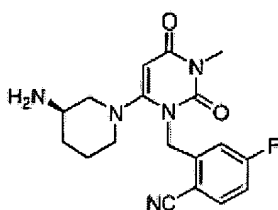


44. Uso de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma substância farmacêutica para tratamento de diabetes Tipo II, em que o composto I possui a fórmula:

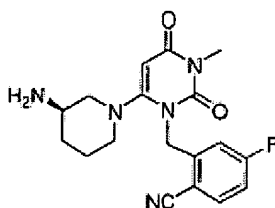


45. Uso do composto I para a fabricação de uma substância farmacêutica compreendendo uma combinação de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma

das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I para tratamento de diabetes Tipo II, em que o composto I possui a fórmula:



46. Uso de um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma substância farmacêutica compreendendo uma combinação de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I para tratamento de diabetes Tipo II, em que o composto I possui a fórmula:



47. Uso de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento de diabetes

## Tipo I.

48. Uso de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento de diabetes Tipo II.

49. Uso de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento de uma condição pré-diabética.

50. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende: múltiplas doses da composição farmacêutica das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, e instruções que compreendem uma ou mais formas de informação selecionadas do grupo consistindo em indicação do estado da doença ao qual a composição farmacêutica deve ser administrada, informações de armazenagem para a composição farmacêutica, informações de dosagem e instruções de como administrar a composição farmacêutica.

51. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende: múltiplas doses da composição farmacêutica das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14, 15, 16 ou 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32, 34, 35, 36 ou 37, 38, 39 ou 40, e materiais para embalagem.

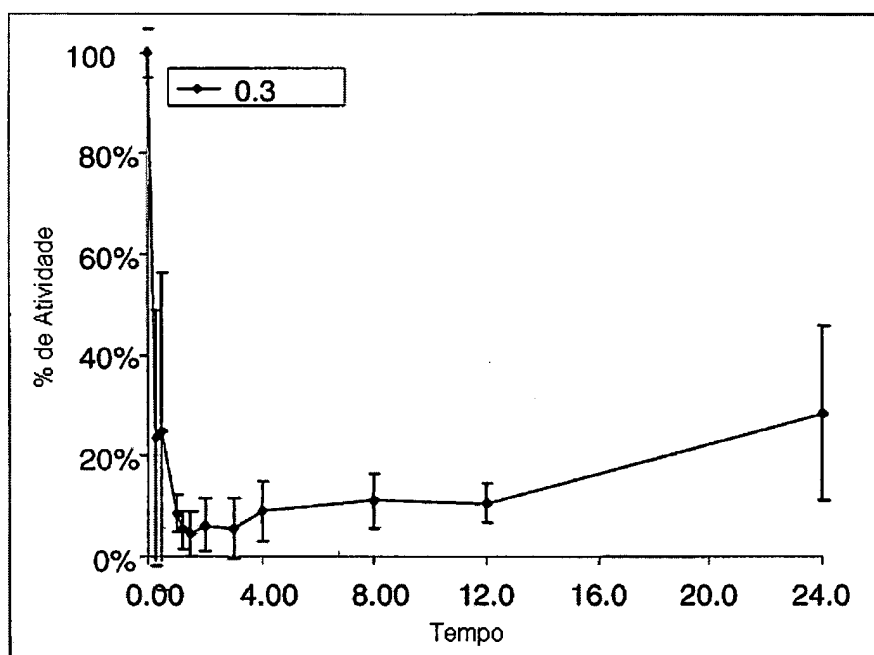
52. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que o material para embalagem compreende um recipiente para armazenar as múltiplas doses da composição farmacêutica.

53. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que o recipiente compreende um rótulo indicando um ou mais elementos do grupo consistindo em um estado de doença ao qual o composto deve ser administrado, informações de armazenagem, informações de dosagem e/ou instruções de como administrar a composição.



FIGURA 1

Inibição de DPP IV após administração oral do Composto I ao Macaco



INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE PARA O TRATAMENTO DO  
DIABETES

São providas composições farmacêuticas compreendendo 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila e sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma, bem como kits e artigos de fabricação compreendendo as composições farmacêuticas, bem como métodos de uso das composições farmacêuticas. As composições podem ser usadas para tratamento do diabetes.