

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

(21) PI 0808838-1 A2



* B R P I 0 8 0 8 8 3 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 12/03/2008
(43) Data da Publicação: 26/08/2014
(RPI 2277)

(51) Int.CI.:
A61K 31/513
A61P 3/10
A61P 35/00
A61P 31/18

(54) Título: ADMINISTRAÇÃO SEMANAL DE INIBIDORES DE DEPEPTÍDIL PEPTIDASE

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2007 US 60/894,624

(73) Titular(es): Takeda Pharmaceutical Company

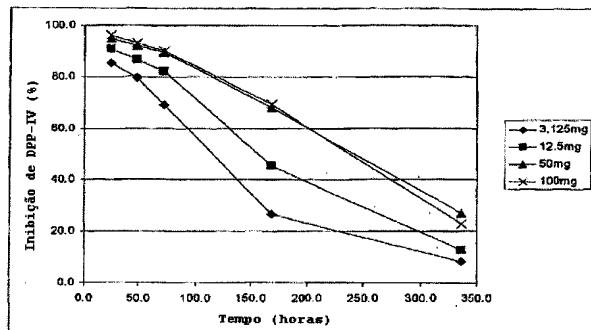
(72) Inventor(es): Atsushi Ogawa

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT JP2008055028 de 12/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/114807 de
25/09/2008

(57) Resumo:



ADMINISTRAÇÃO SEMANAL DE INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE**CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO**

A invenção está relacionada ao método de administração de compostos e composições farmacêuticas usados para inibir 5 dipeptidil peptidase IV, bem como métodos de tratamento baseados nessa administração.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**(DESCRÍÇÃO DA TÉCNICA ESTABELECIDA)**

A dipeptidil Peptidase IV (Nomenclatura de Enzimas IUBMB EC.3.4.14.5) é uma proteína da membrana do tipo II que foi denominada na literatura por vários nomes, incluindo DPP4, DP4, DAP-IV, FAP β , proteína de formação de complexo de adenosina desaminase 2, proteína de ligação de adenosina desaminase (ADA β p), dipeptidil aminopeptidase IV; 15 Xaa-Pro-dipeptidil-aminopeptidase; Gly-Pro naftilamidase; dipeptidil aminopeptidase pós-prolina 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 de desencadeamento de célula T Tp103; X-PDAP. 25 Dipeptidil Peptidase IV é aqui denominada "DPP-IV".

DPP-IV é uma serina aminodipeptidase não clássica que remove dipeptídeos Xaa-Pro do terminal amino (terminal N) de polipeptídeos e proteínas. A liberação lenta dependente de DPP-IV de dipeptídeos do tipo X-Gly ou X-Ser também foi 30 relatada para alguns peptídeos de ocorrência natural.

DPP-IV é expressa constitutivamente em células epiteliais e endoteliais de diversos tecidos diferentes (intestino, fígado, pulmão, rim e placenta), e também é encontrada em líquidos corporais. DPP-IV também é expressa 5 em linfócitos T circulantes e foi demonstrado que é sinônima com o antígeno de superfície celular, CD-26.

DPP-IV é responsável pela clivagem metabólica de certos peptídeos endógenos (GLP-1 (7-36), glucagon) *in vivo* e demonstrou atividade proteolítica contra vários outros 10 peptídeos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

GLP-1 (7-36) é um peptídeo de 29 aminoácidos derivado por processamento pós-tradução de proglucagon no intestino delgado. GLP-1 (7-36) possui várias ações *in vivo*, incluindo a estimulação da secreção de insulina, inibição 15 da secreção de glucagon, a promoção de saciedade, e a redução da velocidade do esvaziamento gástrico. Com base em seu perfil fisiológico, acredita-se que as ações de GLP-1 (7-36) sejam benéficas na prevenção e no tratamento de diabetes do tipo II e potencialmente de obesidade. Por 20 exemplo, verificou-se 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) é degradada rapidamente *in vivo* e demonstrou ter uma meia-vida curta *in vivo* ($t_{1/2} = 1,5$ minuto).

25 Com base em um estudo de camundongos propriedados geneticamente com *knockout* para DPP-IV e em estudos *in vivo* / *in vitro* com inibidores seletivos de DPP-IV, DPP-IV demonstrou ser a enzima de degradação primária de GLP-1 (7-36) *in vivo*. GLP-1 (7-36) é degradada por DPP-IV 30 eficientemente em GLP-1 (9-36), que supostamente atua como

um antagonista fisiológico para GLP-1 (7-36). Acredita-se, portanto, que a inibição de DPP-IV *in vivo* útil para a potencialização dos níveis endógenos de GLP-1 (7-36) e para atenuação da formação de seu antagonista GLP-1 (9-36).

5 Dessa forma, acredita-se que os inibidores de DPP-IV sejam agentes úteis para a prevenção, retardo da progressão e/ou tratamento de condições mediadas por DPP-IV, em particular diabetes e, mais particularmente, diabetes melito do tipo 2, dislipidemia diabética, condições de tolerância alterada 10 à glicose (IGT), condições de glicemia de jejum alterada (IFG), acidose metabólica, cetose, regulação do apetite e obesidade.

Foi demonstrado que vários compostos inibem DPP-IV. Não obstante, ainda há necessidade de novos inibidores de 15 DPP-IV e de métodos de administração desses inibidores para o tratamento de doença.

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

(SUMÁRIO DA INVENÇÃO)

É fornecido um método que compreende: a administração 20 de uma dose semanal entre 1 mg/semana e 500 mg/semana do Composto I a um paciente, opcionalmente entre 12,5 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana do 25 Composto I, opcionalmente entre 50 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I. Em uma variação, uma dose semanal de 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 30 mg ou 500 mg do Composto I é administrada, opcionalmente

uma dose semanal de 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg ou 400 mg do Composto I é administrada.

Também é fornecido um método que compreende a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 275 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 300 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 350 mg do Composto I e, opcionalmente, pelo menos 400 mg do Composto I a um paciente. Em uma variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 500 mg. Em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 400 mg. Ainda em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 350 mg. Ainda em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 500 mg. Em uma variação adicional, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 400 mg. Ainda em outras variações, uma dose semanal de 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I é administrada a um paciente.

Ainda em outra variação adicional, a administração é realizada 1 vez por semana e pode opcionalmente ser realizada 1 vez por semana como uma dosagem única. Opcionalmente, a administração é realizada 1 vez por semana por um período de pelo menos 1 mês, opcionalmente por um período de pelo menos 2 meses e, opcionalmente, por um período de pelo menos 3 meses. Em uma variação, a administração é realizada pela manhã e, opcionalmente, é realizada pela manhã, antes da primeira refeição do dia pelo paciente.

A administração pode ser realizada por diversas vias de administração incluindo, sem limitação, uma via selecionada do grupo que consiste na via oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, 5 sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, por meio de inalação, na via vaginal, intra-ocular, por meio de liberação local, na via subcutânea, intra-adiposa, intra-articular, intraperitoneal e intratecal. Em uma variação em particular, a administração 10 é realizada oralmente.

Também é fornecido um método para a administração do Composto I em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos ou de incretina diferentes do Composto I. Em uma variação, esse método de terapia combinada é realizado 15 com uma dose semanal entre 1 mg/semana e 500 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 12,5 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 400 mg/ do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 50 20 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I. Em uma variação, uma dose semanal de 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I é administrada a um 25 paciente em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do Composto I.

Em uma variação adicional, esse método de terapia combinada é realizado com uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 275 mg do 30 Composto I, opcionalmente pelo menos 300 mg do Composto I,

optionalmente pelo menos 350 mg do Composto I e, optionalmente, pelo menos 400 mg do Composto I são administrados a um paciente. Ainda em outra variação adicional, a dose semanal do Composto I administrada ao 5 paciente é de, no máximo, 500 mg. Em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 400 mg. Ainda em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 350 mg. Ainda em outra variação, a dose semanal do Composto I 10 administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 500 mg. Em uma variação adicional, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 400 mg. Ainda em outras variações, uma dose semanal de 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do 15 Composto I é administrada a um paciente em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do Composto I.

Em relação a cada uma das modalidades acima e variações destas, o Composto I pode ser administrado como 20 uma base livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável desta. Em variações particulares, o Composto I é administrado como um sal de HCl, metanossulfonato, succinato, benzoato, toluenossulfonato, R-(-)mandelato ou benzenossulfonato do Composto I.

25 Também são fornecidas composições farmacêuticas. Em uma modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica que é formulada em uma forma de dose única, em que: essa forma de dose única compreende entre 1 mg/semana e 500 mg/semana do Composto I, optionalmente entre 12,5 mg/semana e 400 30 mg/semana do Composto I, optionalmente entre 20 mg/semana e

400 mg/ do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 50 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I. Em 5 variações particulares, a composição farmacêutica compreende 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I.

Em outra modalidade, é fornecida uma composição 10 farmacêutica que é formulada em uma forma de dose única, em que: essa forma de dose única compreende mais de 250 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 275 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 300 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 350 mg do Composto I e, 15 opcionalmente, pelo menos 400 mg do Composto I. Em uma variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 500 mg do Composto I. Em outra variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 400 mg do Composto I. Ainda em outra variação, a composição farmacêutica 20 compreende, no máximo, 350 mg do Composto I. Ainda em outra variação, a composição farmacêutica compreende mais de 250 mg e, no máximo, 500 mg do Composto I. Em uma variação adicional, a composição farmacêutica compreende mais de 250 mg e, no máximo, 400 mg do Composto I. Ainda em outras 25 variações, a composição farmacêutica compreende 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I.

Em outra modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende o Composto I e um ou mais compostos antidiabéticos ou de incretina diferentes do 30 Composto I em uma forma de dose única. Em uma variação, o

Composto I está presente na forma de dose única em uma quantidade de dosagem entre 1 mg/semana e 500 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 12,5 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 5 400 mg/ do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 50 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I. Em variações particulares, a composição farmacêutica 10 compreende 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I.

Em outra variação, o Composto I está presente na forma de dose única em uma quantidade de dosagem de mais de 250 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 275 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 300 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 350 mg do Composto I e, opcionalmente, pelo menos 400 mg do Composto I. Em uma variação adicional, a composição farmacêutica compreende, 20 no máximo, 500 mg do Composto I. Em outra variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 400 mg do Composto I. Ainda em outra variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 350 mg do Composto I. Ainda em outra variação, a composição farmacêutica 25 compreende mais de 250 mg e, no máximo, 500 mg do Composto I. Em uma variação adicional, a composição farmacêutica compreende mais de 250 mg e, no máximo, 400 mg do Composto I. Ainda em outras variações, a composição farmacêutica compreende 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do 30 Composto I.

Em relação a cada uma das modalidades acima e variações destas em relação às composições farmacêuticas, o Composto I pode estar presente na composição farmacêutica como uma base livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável desta. Em variações particulares, o Composto I está presente como um sal de HCl, metanossulfonato, succinato, benzoato, toluenossulfonato, R-(-)mandelato ou benzenossulfonato do Composto I.

Também em relação a cada uma das modalidades acima e variações destas em relação às composições farmacêuticas, a composição farmacêutica pode opcionalmente ser uma forma de dose única adaptada à administração oral, opcionalmente uma formulação sólida adaptada à administração oral e, opcionalmente, um comprimido ou uma cápsula adaptada à administração oral. Além disso, em relação a cada uma das modalidades acima e variações destas em relação às composições farmacêuticas, a composição farmacêutica pode opcionalmente ser uma forma de dose única adaptada à administração parenteral (subcutânea, intravenosa, subdérmica ou intramuscular), opcionalmente uma formulação em solução adaptada à administração parenteral e, opcionalmente, uma formulação em suspensão adaptada à administração parenteral. A formulação farmacêutica também pode ser uma formulação de liberação prolongada adaptada à administração oral.

Também em relação a cada uma das modalidades acima e variações destas em relação às composições farmacêuticas, a composição farmacêutica pode ser empregada para evitar ou tratar condições mediadas por DPP-IV como, por exemplo, diabetes e, mais particularmente, diabetes melito do tipo

2; dislipidemia diabética; tolerância alterada à glicose (IGT); glicemia de jejum alterada (IFG); acidose metabólica; cetose; regulação do apetite; obesidade; complicações associadas ao diabetes, incluindo neuropatia
5 diabética, retinopatia diabética e doença renal; hiperlipidemia, incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós-prandial; arteriosclerose; hipertensão; infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto cerebral, apoplexia
10 cerebral e síndrome metabólica.

Combinações do Composto I com um ou mais compostos antidiabéticos ou de incretina diferentes do Composto I fornecem efeitos excelentes, tais como: 1) intensificação dos efeitos terapêuticos do Composto I e/ou dos compostos
15 antidiabéticos ou de incretina; 2) redução dos efeitos colaterais do Composto I e/ou dos compostos antidiabéticos ou de incretina; e 3) redução em uma dose do Composto I e/ou dos compostos antidiabéticos ou de incretina. Conseqüentemente, a presente invenção compreende métodos de
20 administração do Composto I em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos ou de incretina e composições farmacêuticas que compreendem o Composto I, em conjunto com um ou mais outros compostos antidiabéticos ou de incretina. Deve-se observar que várias faixas de dosagem
25 diferentes para compostos antidiabéticos e de incretina em particular são aqui fornecidas. O escopo da presente invenção visa incluir combinações farmacológicas que cobrem qualquer uma das faixas reveladas para o Composto I em combinação com qualquer uma das faixas de dosagem aqui
30 descritas para outros compostos antidiabéticos ou de

incretina.

Com relação a cada uma das modalidades acima e variações destas em relação aos métodos e composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos 5 antidiabéticos ou de incretina diferentes do Composto I, os compostos antidiabéticos ou de incretina podem ser selecionados de qualquer um entre diversos compostos antidiabéticos e de incretina conhecidos. Em uma variação, os compostos antidiabéticos ou de incretina usados em 10 combinação com o Composto I podem opcionalmente ser selecionados do grupo que consiste em moduladores da via de sinalização de insulina, compostos que influenciam uma produção hepática de glicose desregulada, intensificadores da sensibilidade à insulina, e intensificadores da secreção 15 de insulina.

Os compostos antidiabéticos ou de incretina usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser selecionados do grupo que consiste em inibidores da proteína tirosina fosfatase, inibidores da glutamina-20 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 carboxiquinase, inibidores da piruvato desidrogenase 25 quinase, inibidores da alfa-glicosidase, inibidores do esvaziamento gástrico, ativadores da glicoquinase, antagonistas do receptor de GLP-1, agonistas do receptor de GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metformina, insulina, 30 antagonistas α_2 -adrenérgicos, desacetilases (por exemplo,

reservatrol, agonista de sirtuína, polifenóis), e inibidores do transporte de glicose dependente de sódio (SGLT2).

Os compostos antidiabéticos ou de incretina usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser selecionados do grupo que consiste em inibidores de GSK-3, agonistas do receptor de retinóide X, agonistas Beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidinadionas antidiabéticas, agonistas de PPAR gama do tipo não glitazona, agonistas duplos PPAR gama/PPAR alfa, compostos antidiabéticos que contêm vanádio e biguanidas.

Os compostos antidiabéticos ou de incretina usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser tiazolidinadionas selecionadas do grupo que consiste em:

15 (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]-fenilimetyl}-
 20 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,
 25 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona,
 bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano,
 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-
 benzil}-tiazolidina-2,4-diona,
 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-
 30 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- (4-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} -
 10 tiazolidina-2,4-diona,
 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] -
 15 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
 20 farmaceuticamente aceitáveis destes.

Em uma variação, os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I incluem metformina. Em uma variação em particular, a metformina nessa combinação compreende um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis desta. Em outra variação em particular, a metformina nessa combinação compreende um sal de HCl de metformina. Ainda em outra variação em particular, a metformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 125 e 2.550 mg. Ainda em outra variação, a metformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 250 e 2.550 mg. Ainda

em outras variações, a metformina nessa combinação é administrada em uma formulação de liberação imediata ou uma formulação de liberação prolongada.

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

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser selecionados do grupo que consiste em glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glibexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida e gliclazida, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Em uma variação, os compostos antidiabéticos administrados em combinação com o Composto I incluem glimepirida.

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser selecionados do grupo que consiste em hormônios incretina ou miméticos destes, antagonistas do receptor de imidazolina de célula beta, e secretagogos de insulina de curta ação.

Em outra variação, os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I incluem insulina.

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

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser um ou mais agonistas de GLP-2 incluindo, por exemplo, GLP-2 30 recombinante humano.

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser um ou mais derivados antidiabéticos de D-fenilalanina.

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser selecionados do grupo que consiste em repaglinida, mitiglinida e nateglinida, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Em uma variação, os compostos antidiabéticos administrados em combinação com o Composto I incluem hidrato de sal de cálcio de mitiglinida.

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser um ou mais inibidores de alfa-glicosidase.

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser selecionados do grupo que consiste em acarbose, voglibose e miglitol, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Em uma variação, os 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.

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser rosiglitazona, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis desta. Em uma variação, a rosiglitazona nessa combinação compreende um sal de maleato de rosiglitazona.

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser tesagliptazar, muragliptazar ou navagliptazar, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente ser pioglitazona, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis desta. Em uma variação, a pioglitazona nessa combinação 5 comprehende um sal de 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.

10 Os compostos antidiabéticos usados em combinação com o Composto I também podem opcionalmente compreender metformina e pioglitazona. Em uma variação, a pioglitazona nessa combinação comprehende um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis desta. Em outra variação, a 15 pioglitazona nessa combinação comprehende um sal de 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 20 mg. Em outra variação de cada uma das variações acima, a metformina nessa combinação comprehende um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis desta. Em uma variação em particular, a metformina nessa combinação comprehende um sal de HCl de metformina.

25 Em outra variação em particular, a metformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 125 e 2.550 mg. Ainda em outra variação, a metformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 250 e 2.550 mg.

30 O Composto I e as composições farmacêuticas que

compreendem o Composto I podem ser usados para o tratamento de várias doenças. Em uma variação, a administração do Composto I ou de uma composição farmacêutica que comprehende o Composto I é realizada para tratar estado de doença de 5 diabetes do tipo I ou do tipo II do paciente. Em outra variação, a administração do Composto I ou de uma composição farmacêutica que comprehende o Composto I é realizada para tratar um paciente pré-diabético. Ainda em outra variação, a administração do Composto I ou de uma 10 composição farmacêutica que comprehende o Composto I é realizada para tratar uma doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, enterite induzida por quimioterapia, mucosite oral ou síndrome do intestino encurtado. Ainda em outra variação, a administração do Composto I ou de uma 15 composição farmacêutica que comprehende o Composto I é realizada para aumentar a eficiência do enxerto após transplante de medula óssea. Em outra variação, a administração do Composto I ou de uma composição farmacêutica que comprehende o Composto I é realizada para 20 tratar um paciente que sofre de condições mediadas por DPP-IV como, por exemplo, diabetes e, mais particularmente, diabetes melito do tipo 2; dislipidemia diabética; tolerância alterada à glicose (IGT); glicemia de jejum alterada (IFG); acidose metabólica; cetose; regulação do 25 apetite; obesidade; complicações associadas ao diabetes, incluindo neuropatia diabética, retinopatia diabética e doença renal; hiperlipidemia, incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós-prandial; arteriosclerose; hipertensão; 30 infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto cerebral,

apoplexia cerebral e síndrome metabólica.

Além disso, o Composto I e as composições farmacêuticas que compreendem o Composto I podem ser empregados para evitar ou tratar condições mediadas por 5 DPP-IV como, por exemplo, diabetes e, mais particularmente, diabetes melito do tipo 2; dislipidemia diabética; tolerância alterada à glicose (IGT); glicemia de jejum alterada (IFG); acidose metabólica; cetose; regulação do apetite; obesidade; complicações associadas ao diabetes, 10 incluindo neuropatia diabética, retinopatia diabética e doença renal; hiperlipidemia, incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós-prandial; arteriosclerose; hipertensão; infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto cerebral, 15 apoplexia cerebral e síndrome metabólica.

Também são fornecidos kits que compreendem múltiplas doses de composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção. Em uma variação, os kits ainda compreendem instruções que compreendem uma ou mais formas de 20 informações selecionadas do grupo que consiste na indicação de um estado de doença para o qual a composição farmacêutica deve ser administrada, informações sobre armazenamento para a composição farmacêutica, informações de dosagem e instruções em relação a como administrar a 25 composição farmacêutica.

Também são fornecidos artigos manufaturados que compreendem múltiplas doses da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção. Em uma variação, os artigos manufaturados ainda compreendem materiais de embalagem 30 como, por exemplo, um recipiente para abrigar as múltiplas

doses da composição farmacêutica e/ou um rótulo que indica um ou mais membros do grupo que consistem em um estado de doença para o qual o composto deve ser administrado, informações sobre armazenamento, informações de dosagem 5 e/ou instruções em relação a como administrar a composição.

Conseqüentemente, a presente invenção está relacionada a:

[1] um método que compreende: a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente 10 em que a dose semanal é administrada uma vez por semana,

[2] o método de [1] mencionado acima, em que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de pelo menos 275 mg,

[3] o método de [1] mencionado acima, em que a dose 15 semanal do Composto I administrada ao paciente é de pelo menos 300 mg,

[4] o método de [1] mencionado acima, em que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de pelo menos 350 mg,

20 [5] o método de [1] mencionado acima, em que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de pelo menos 400 mg,

[6] o método de qualquer um de [1] - [5] mencionados acima, em que a dose semanal do Composto I administrada ao 25 paciente é de, no máximo, 500 mg,

[7] método de qualquer um de [1] - [4] mencionados acima, em que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 400 mg,

30 [8] método de qualquer um de [1] - [3] mencionados acima, em que a dose semanal do Composto I administrada ao

paciente é de, no máximo, 350 mg,

[9] o método de [1] mencionado acima, em que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 500 mg,

5 [10] o método de [1] mencionado acima, em que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 400 mg,

10 [11] método de qualquer um de [1]-[10] mencionados acima, em que o Composto I é administrado como uma base livre,

[12] método de qualquer um de [1]-[10] mencionados acima, em que o Composto I é administrado como um sal farmaceuticamente aceitável,

15 [13] método de qualquer um de [1]-[10] mencionados acima, em que o Composto I é administrado como um sal de succinato,

[14] uma composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única que compreende mais de 250 mg do Composto I,

20 [15] a composição farmacêutica de [14] mencionada acima, em que a forma de dose única compreende pelo menos 275 mg do Composto I,

25 [16] a composição farmacêutica de [14] mencionada acima, em que a forma de dose única compreende pelo menos 300 mg do Composto I,

[17] a composição farmacêutica de [14] mencionada acima, em que a forma de dose única compreende pelo menos 350 mg do Composto I,

30 [18] a composição farmacêutica de [14] mencionada acima, em que a forma de dose única compreende, no máximo,

500 mg do Composto I,

[19] a composição farmacêutica de [14] mencionada acima, em que a forma de dose única compreende, no máximo, 400 mg do Composto I,

5 [20] a composição farmacêutica de [14] mencionada acima, em que a forma de dose única compreende, no máximo, 350 mg do Composto I,

10 [21] a composição farmacêutica de [14] mencionada acima, em que a forma de dose única compreende mais de 250 mg e, no máximo, 500 mg do Composto I,

15 [22] a composição farmacêutica de [14] mencionada acima, em que a forma de dose única compreende mais de 250 mg e, no máximo, 400 mg do Composto I,

20 [23] a composição farmacêutica de qualquer um de [14] - [22] mencionados acima, em que o Composto I está presente na composição farmacêutica como uma base livre,

[24] a composição farmacêutica de qualquer um de [14] - [22] mencionados acima, em que o Composto I está presente na composição farmacêutica em um sal farmaceuticamente aceitável,

[25] a composição farmacêutica de qualquer de [14] - [22] mencionados acima, em que o Composto I está presente na composição farmacêutica em um sal de succinato,

25 [26] uso do Composto I para a fabricação de uma composição farmacêutica de qualquer um de [14] - [25] mencionados acima,

30 [27] um método de tratamento de diabetes que compreende a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em que a dose semanal é administrada uma vez por semana,

[28] um método de tratamento de câncer que compreende a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em que a dose semanal é administrada uma vez por semana,

5 [29] um método de tratamento de distúrbios autoimunes que compreende a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em que a dose semanal é administrada uma vez por semana,

10 [30] um método de tratamento de infecção por HIV que compreende a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em que a dose semanal é administrada uma vez por semana; e semelhantes.

Observa-se em relação a todas as modalidades acima que as modalidades devem ser interpretadas como sendo em 15 aberto, no sentido em que os métodos podem compreender ações adicionais além daquelas especificadas, incluindo a administração de outros materiais farmaceuticamente ativos a um paciente. Do mesmo modo, a menos que especificado de forma diferente, as composições farmacêuticas, kits e 20 artigos manufaturados podem ainda incluir outros materiais que incluem outros materiais farmaceuticamente ativos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 ilustra a inibição de DPP IV no plasma após uma única administração oral do Composto I em seres 25 humanos.

A Figura 2 ilustra a inibição de DPP IV no plasma após uma única administração oral do Composto I em seres humanos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

30 (DEFINIÇÕES)

A menos que especificado de forma diferente, os seguintes termos usados na especificação e nas reivindicações devem ter os seguintes significados para os objetivos deste pedido:

- 5 "Doença" inclui especificamente qualquer condição não saudável de um animal ou parte deste e inclui uma condição não saudável que pode ser causada pela, ou incidente à, terapia médica ou veterinária aplicada àquele animal, ou seja, os "efeitos colaterais" desta terapia.
- 10 "Farmaceuticamente aceitável" significa que aquilo é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente seguro, atóxico e não é biologicamente ou de algum outro modo indesejável, e inclui que aquilo é aceitável para uso veterinário, bem como para uso 15 farmacêutico humano.

O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" significa sais que são farmaceuticamente aceitáveis, como definidos acima, e que possuem a atividade farmacológica desejada. Esses sais incluem, sem limitação, sais de adição ácida 20 formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes; ou com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido heptanóico, ácido 25 ciclopantanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido lático, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido malélico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzólico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzólico, ácido cinâmico, ácido mandélico, 30 ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-

etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido *p*-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-5 carboxílico, ácido glicoheptônico, 4,4'-metilenobis(ácido 3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido 10 mucônico, e semelhantes.

Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, sais de adição básica que podem ser formados quando prótons ácidos presentes são capazes de reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. Bases inorgânicas aceitáveis incluem, sem limitação, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de cálcio. Bases orgânicas aceitáveis incluem, sem limitação, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina e 20 semelhantes.

"Indivíduo" e "paciente" incluem seres humanos, mamíferos não humanos (por exemplo, cães, gatos, coelhos, gado, cavalos, carneiros, cabras, suínos, veados, e semelhantes) e não mamíferos (por exemplo, pássaros, e 25 semelhantes).

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrada a um animal para o tratamento de uma doença, é suficiente para efetuar este tratamento para a doença.

30 O termo "tratamento" ou "que trata" significa

qualquer administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto e inclui:

(1) a prevenção da ocorrência da doença em um animal que pode estar predisposto à doença, mas ainda não 5 apresenta ou exibe a patologia ou a sintomatologia da doença,

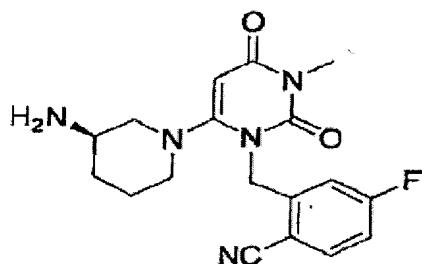
(2) a inibição da doença em um animal que apresenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença (ou seja, a interrupção do desenvolvimento adicional da patologia e/ou 10 sintomatologia), ou

(3) atenuação da doença em um animal que apresenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença (ou seja, reversão da patologia e/ou sintomatologia).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

15 1. 2- [6- (3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL) -3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIIDRO-2H-PIRIMIDIN-1-ILMETIL] -4-FLÚOR-BENZONITRILA E
COMPOSIÇÕES DESTA

A presente invenção está relacionada de forma geral à administração de 2- [6- (3-Amino-piperidin-1-il) -3-metil-2,4-20 dioxo-3,4-diiidro-2H-pirimidin-1-ilmetil] -4-flúor-benzonitrila (aqui denominada "Composto I") cuja estrutura é fornecida abaixo.



O Exemplo 1 descreve um método para a síntese do 30 Composto I. Deve-se observar que outros métodos para a

síntese do Composto I podem ser usados, como seria observado por aqueles habilitados na técnica. Como descrito em detalhe abaixo, o Composto I possui efeitos inibidores de DPP-IV de longa ação.

5 O Composto I pode ser administrado em sua forma de base livre e também pode ser administrado na forma de sais, hidratos e pró-fármacos que são convertidos *in vivo* na forma de base livre do Composto I. Por exemplo, faz parte do escopo da presente invenção a administração do Composto
10 I como um sal farmaceuticamente aceitável derivado de vários ácidos e bases orgânicas e inorgânicas de acordo com procedimentos bem conhecidos na técnica. Como aqui usado, o termo "Composto I" visa englobar sais, hidratos e pró-fármacos do Composto I, a menos que especificado de forma
15 diferente.

Um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I preferivelmente confere propriedades farmacocinéticas aprimoradas, quando comparado com a forma de base livre do Composto I. Sais farmaceuticamente aceitáveis também conferem propriedades farmacocinéticas desejáveis ao Composto I que ele não possuía previamente, e podem até mesmo afetar positivamente a farmacodinâmica do composto com relação à sua atividade terapêutica no corpo.

Exemplos particulares de sais, hidratos e pró-fármacos do Composto I incluem, sem limitação, formas de sal formadas por ácidos inorgânicos ou orgânicos, por exemplo, hidrohaletos, tais como cloridrato, hidrobrometo e hidroiodeto; outros ácidos minerais e seus sais correspondentes, tais como sulfato, nitrato, fosfato etc.;
30 alquil e monoarilsulfonatos, tais como etanossulfonato,

toluenossulfonato e benzenossulfonato; e outros ácidos orgânicos e seus sais correspondentes, tais como acetato, trifluoracetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato e ascorbato. Sais de adição ácida adicionais incluem, sem limitação: adipato, alginato, arginato, aspartato, bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digliconato, diidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (de ácido mágico), galacturonato, glucoheptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, hidrobrometo, hidroiodeto, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isotionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, monoidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato e ftalato.

Em variações particulares, o Composto I é administrado como um sal de HCl, metanossulfonato, succinato, benzoato, toluenossulfonato, R-(-)mandelato ou benzenossulfonato do Composto I. O Exemplo 1 descreve a preparação de várias formas de sal do Composto I, incluindo sais de ácido TFA, HCl, benzóico, *p*-toluenossulfônico, succínico, R-(-)-mandélico e benzenossulfônico.

2. ADMINISTRAÇÃO E USO DO COMPOSTO I

A presente invenção está relacionada de forma geral a um método que compreende a administração do Composto I a um

paciente em uma dose semanal entre 1 mg/semana e 500 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 12,5 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana do Composto I, 5 opcionalmente entre 50 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana de Composto. Quantidades de dosagem específicas que podem ser usadas incluem, sem limitação, 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg e 500 mg do Composto I por semana. Deve-se observar que, a menos que definido especificamente de forma diferente, o Composto I pode ser administrado em sua forma de base livre ou como um sal 10 farmaceuticamente aceitável. No entanto, as quantidades e faixas de dosagem aqui fornecidas são sempre baseadas no peso molecular da forma de base livre do Composto I.

15

A presente invenção também está relacionada de forma geral a um método que compreende a administração do Composto I a um paciente em uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 275 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 300 mg do Composto I, 20 opcionalmente pelo menos 350 mg do Composto I e, opcionalmente, pelo menos 400 mg do Composto I. Em uma variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 500 mg. Em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no 25 máximo, 400 mg. Ainda em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 350 mg. Ainda em outra variação, a dose semanal do Composto I 30

administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 500 mg. Em uma variação adicional, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 400 mg. Ainda em outras variações, uma 5 dose semanal de 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I é administrada ao paciente. Deve-se observar que, a menos que definido especificamente de forma diferente, o Composto I pode ser administrado em sua forma de base livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável. 10 No entanto, as quantidades e as faixas de dosagem aqui fornecidas são baseadas no peso molecular da forma de base livre do Composto I.

O Composto I pode ser administrado por qualquer via de administração. Em modalidades particulares, no entanto, o 15 método da presente invenção é praticado por administração do Composto I oralmente. Esse tipo de administração é vantajoso, na medida em que é fácil e pode ser auto-administrado pelo paciente.

O Composto I pode ser administrado uma ou mais vezes 20 por semana. Uma vantagem da presente invenção, no entanto, é que o Composto I pode ser administrado eficazmente nos níveis de dosagem aqui especificados uma vez por semana, e também pode ser administrado como uma forma de dosagem única uma vez por semana. Por serem capazes de administrar 25 o Composto I nos níveis de dosagem aqui especificados somente uma vez por semana e oralmente, é mais fácil para os pacientes auto-administrar o Composto I aumentando, dessa forma, a aceitação do uso entre pacientes que necessitam de inibição *in vivo* da atividade de DPP-IV.

30 Vantajosamente, o Composto I é adequado ao uso

contínuo prolongado e pode ser administrado aos pacientes por um período de tempo prolongado. Conseqüentemente, o método pode ser realizado quando o Composto I for administrado a um paciente a cada semana (opcionalmente 1 vez por semana) por um período de pelo menos 1 mês, opcionalmente por pelo menos 2 meses, opcionalmente por pelo menos 3 meses, e, se necessário, opcionalmente pela duração do perfil de doença dos pacientes.

Vantajosamente, o Composto I pode ser administrado em qualquer momento durante o dia. Opcionalmente, o Composto I é administrado uma vez por semana quando a administração ocorrer pela manhã antes das refeições. Como o Composto I pode estimular a secreção de insulina quando os níveis de glicemia alcançam 100 mg/dl ou mais, pode ser benéfico ter o Composto I na circulação sistêmica antes que ocorra uma elevação pós-prandial nos níveis de glicemia.

O Composto I pode ser administrado a qualquer paciente que se beneficiasse de um esquema de tratamento que leve à redução da atividade de DPP-IV *in vivo*. Como descrito em detalhe abaixo, as Figuras 1 e 2 ilustram o efeito observado que a administração do Composto I possui sobre a atividade de DPP-IV no plasma humano após uma única administração oral. Como pode ser observado a partir dos dados mostrados na Figura 1, administrando-se o Composto I nos níveis de dosagem aqui especificados, o Composto I pode ser usado eficazmente em relação aos estados de doença nos quais é desejado reduzir a atividade plasmática de DPP-IV. À luz dos dados apresentados, acredita-se que, quando pelo menos 12,5 mg do Composto I são administrados a um paciente, a atividade plasmática de DPP-IV do paciente pode

ser reduzida em mais de 10% em relação ao valor basal por um período de pelo menos 168 horas após a administração; quando pelo menos 50 mg do Composto I são administrados a um paciente, a atividade plasmática de DPP-IV do paciente 5 pode ser reduzida em mais de 35% em relação ao valor basal por um período de pelo menos 168 horas após a administração; e quando 200 mg ou 400 mg do Composto I são administrados a um paciente, a atividade plasmática de DPP-IV do paciente pode ser reduzida em mais de 70% em relação 10 ao valor basal por um período de pelo menos 168 horas após a administração.

Exemplos de aplicações particulares para a administração do Composto I incluem, sem limitação, a prevenção, o retardo da progressão e/ou o tratamento de 15 condições mediadas por DPP-IV, em particular diabetes e, mais particularmente, diabetes melito do tipo 2, dislipidemia diabética, tolerância alterada à glicose (IGT), glicemia de jejum alterada (IFG), acidose metabólica, cetose, regulação do apetite, obesidade e 20 complicações associadas ao diabetes, incluindo neuropatia diabética, retinopatia diabética, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, enterite induzida por quimioterapia, mucosite oral, síndrome do intestino encurtado e doença renal. As condições mediadas por DPP-IV 25 ainda incluem hiperlipidemia como, por exemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós-prandial; arteriosclerose; hipertensão; infarto do miocárdio, angina pectoris, infarto cerebral, apoplexia cerebral e síndrome metabólica.

30 Acredita-se que a administração do Composto I aos

pacientes diabéticos do tipo I ou do tipo II após um tratamento mínimo de pelo menos 30 dias irá melhorar uma ou mais medidas cardiovasculares. Acredita-se também que a administração do Composto I em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos ou de incretina aos pacientes diabéticos do tipo I ou do tipo II após um tratamento mínimo de pelo menos 30 dias irá melhorar uma ou mais medidas cardiovasculares. Exemplos de medidas cardíacas que podem ser melhoradas incluem, sem limitação, uma diminuição da pressão arterial sistólica média, um aumento do colesterol HDL, melhora da proporção LDL/HDL e uma redução dos triglicerídeos.

Acredita-se também que a administração do Composto I em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos ou de incretina aos pacientes com distúrbios inflamatórios gastrintestinais (incluindo, sem limitação, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, enterite induzida por quimioterapia, mucosite oral e síndrome do intestino encurtado) após um tratamento mínimo de pelo menos 30 dias irá melhorar a saúde do revestimento mucoso do trato gastrintestinal. A melhora da saúde do revestimento mucoso do trato gastrintestinal pode ser demonstrada, por exemplo, sem limitação, por um aumento da área de superfície intestinal, inflamação reduzida e/ou aumentos da absorção de nutrientes.

A administração do Composto I, uma vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados a um paciente com tipo 2 diabetes também pode ser benéfica. Pacientes que recebem o Composto I também podem ter um funcionamento defeituoso na secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas, em vez

de pacientes que desenvolveram resistência à insulina em tecidos/órgãos periféricos sensíveis à insulina.

Vantajosamente, a administração do Composto I uma vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados também 5 pode ser usada para tratar pacientes que são pré-diabéticos. Acredita-se que a administração do Composto I em um paciente que seja pré-diabético sirva para retardar o desenvolvimento de diabetes do tipo II naquele paciente. O aumento sustentado da glicemia dessensibiliza a função da 10 ilhota pancreática e prejudica a secreção de insulina. Aumentando-se os níveis de AMP cíclico e a dinâmica do cálcio em células beta, as células ativam genes que reparam os componentes celulares danificados e são menos vulneráveis à toxicidade da glicose.

15 Espera-se que a administração do Composto I uma vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados tenha uma gama de efeitos biológicos desejáveis *in vivo*. Por exemplo, a administração do Composto I uma vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados reduz o nível de 20 glicemia do paciente, quando comparado com controle de placebo. Essa diminuição nos níveis pós-prandiais de glicemia ajuda os pacientes diabéticos a manter níveis de glicose menores.

Espera-se também que a administração do Composto I uma 25 vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados tenha o efeito de aumentar o nível de insulina ou a sensibilidade à insulina do paciente. A insulina facilita a entrada de glicose no músculo, no tecido adiposo e em vários outros tecidos. O mecanismo pelo qual as células 30 podem captar glicose é por difusão facilitada através da

estimulação do receptor de insulina. O peptídeo C e a insulina são cadeias protéicas criadas pela ativação e divisão de pró-insulina (um precursor inativo da insulina). O peptídeo C e a insulina são criados e armazenados nas 5 células beta do pâncreas. Quando a insulina é liberada na corrente sanguínea, quantidades iguais de peptídeo C também são liberadas. Isso torna o peptídeo C útil como um marcador da produção de insulina. Espera-se que a administração do Composto I de acordo com a presente 10 invenção aumente o nível de peptídeo C do paciente.

Espera-se também que a administração do Composto I uma vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados tenha o efeito de diminuir o nível de hemoglobina A1c do paciente em mais de 0,5%, quando comparado ao controle de 15 placebo após tratamento prolongado com o Composto I. Além disso, espera-se também que a administração do Composto I uma vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados tenha o efeito de diminuir o nível de hemoglobina A1c do paciente em mais de 0,2%, quando comparado ao controle de 20 placebo após tratamento prolongado com o Composto I. Os valores de Hb-A1c sabidamente são diretamente proporcionais à concentração de glicose no sangue ao longo da expectativa de vida das células sanguíneas vermelhas. Dessa forma, a Hb-A1c dá uma indicação dos níveis de glicemia de um 25 paciente ao longo dos últimos 90 dias, tendendo para os 30 dias mais recentes. Dessa forma, a redução observada no nível de hemoglobina A1c do paciente verifica a redução sustentada nos níveis de glicemia do paciente em consequência da administração do Composto I uma vez ao dia 30 nos níveis de dosagem aqui especificados.

3. TERAPIA COMBINADA INCLUINDO O COMPOSTO I

A presente invenção também está relacionada ao uso do Composto I em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos e/ou de incretina. Exemplos desses outros 5 compostos antidiabéticos incluem, sem limitação, moduladores da via de sinalização de insulina, como inibidores da proteína tirosina fosfatase (PTPase), e inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT); compostos que influenciam uma produção hepática de 10 glicose desregulada, como inibidores da glicose-6-fosfatase (G6Pase), inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores da glicogênio fosforilase (GP), antagonistas do receptor de glucagon e inibidores da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK); inibidores da 15 piruvato desidrogenase quinase (PDHK); intensificadores da sensibilidade à insulina (sensibilizantes à insulina); intensificadores da secreção de insulina (secretagogos de insulina); inibidores da alfa-glicosidase; inibidores do esvaziamento gástrico; ativadores da glicoquinase, 20 agonistas do receptor de GLP-1, agonistas do receptor de GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metformina, insulina; e antagonista α_2 -adrenérgicos. O Composto I pode ser administrado com pelo menos um desses outros compostos 25 antidiabéticos simultaneamente como uma dose única, ao mesmo tempo como doses separadas ou seqüencialmente (ou seja, um é administrado antes ou depois de o outro ser administrado).

Exemplos de inibidores da PTPase que podem ser usados 30 em combinação com o Composto I incluem, sem limitação,

aqueles revelados nas Patentes U.S. N^{os} 6.057.316, 6.001.867, e Publicações PCT N^{os} 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.

5 Exemplos de inibidores da GFAT que podem ser usados em combinação com o Composto I incluem, sem limitação, aqueles revelados em *Mol. Cell. Endocrinol.* 1997, 135(1), 67-77.

Exemplos de inibidores de G6Pase que podem ser usados em combinação com o Composto I incluem, sem limitação, 10 aqueles revelados nas Publicações PCT N^{os} WO 00/14090, WO 99/40062 e WO 98/40385, Publicação de Patente Européia N° EP682024 e *Diabetes* 1998, 47, 1630-1636.

Exemplos de inibidores de F-1,6-BPase que podem ser usados em combinação com o Composto I incluem, sem 15 limitação, aqueles revelados nas Publicações PCT N^{os} WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 e WO 98/39342.

Exemplos de inibidores de GP que podem ser usados em combinação com o Composto I incluem, sem limitação, aqueles 20 revelados na Patente U.S. N° 5.998.463, Publicações PCT N^{os} WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 e WO 9639385 e Publicações de Patente Européia N^{os} EP 978279 e EP 846464.

Exemplos de antagonistas do receptor de glucagon que podem ser usados em combinação com o Composto I incluem, 25 sem limitação, aqueles revelados nas Patentes U.S. N^{os} 5.880.139 e 5.776.954, Publicações PCT N^{os} 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, 5.150-5.157, e *J. 30 Biol. Chem.* 1999, 274, 8.694-8.697.

Exemplos de inibidores da PEPCK que podem ser usados em combinação com o Composto I incluem, sem limitação, aqueles revelados na Patente U.S. N° 6.030.837 e *Mol. Biol. Diabetes* 1994, 2, 283-99.

5 Exemplos de inibidores da PDHK que podem ser usados em combinação com o Composto I incluem, sem limitação, aqueles revelados em *J. Med. Chem.* 42 (1999) 2.741-2.746.

Exemplos de intensificadores da sensibilidade à insulina que podem ser usados em combinação com o Composto 10 I incluem, sem limitação, inibidores de GSK-3, agonistas do receptor de retinóide X (RXR), agonistas Beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR gama do tipo não glitazona, agonistas duplos PPAR gama/PPAR alfa, compostos 15 antidiabéticos que contêm vanádio e biguanidas como, por exemplo, metformina.

Exemplos de inibidores de GSK-3 incluem, sem limitação, aqueles revelados nas Publicações PCT N°s WO 00/21927 e WO 97/41854.

20 Exemplos de moduladores de RXR incluem, sem limitação, aqueles revelados nas Patentes U.S. N°s 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429 e 5.506.102 e Publicações PCT N°s WO 89/05355, WO 91/06677, WO 92/05447, WO 93/11235, WO 95/18380, WO 94/23068 e WO 93/23431.

25 Exemplos de agonistas Beta-3 AR incluem, sem limitação, CL-316,243 (Lederle Laboratories) e aqueles revelados na Patente U.S. N° 5.705.515 e nas Publicações PCT N°s WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556 e WO 97/37646.

30 Exemplos de moduladores de UCP incluem agonistas de

UCP-1, UCP-2 e UCP-3. Exemplos de moduladores de UCP incluem, sem limitação, aqueles revelados em Vidal-Puig e cols., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 235(1) páginas 79-82 (1997).

5 Exemplos de tiazolidinadionas antidiabéticas moduladoras de PPAR (glitazonas) incluem, sem limitação, (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]-

10 tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-(4-(1-metil-ciclohexil)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-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano (YM268), 5-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-27hidroxietoxi]-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-

15 tiazolidina-2,4-diona (DN-108), 5-[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)]fenilmethyl]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[(3-(4-cloro-fenil)-2-propinil)-5-fenilsulfonil]tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-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]-

20 metil]-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona; comercializada sob o nome comercial ACTOS79, 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-

25

30

174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011) e 5- (2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N- (4-trifluormetil-benzil)benzamida (KRP297).

Exemplos de agonistas de PPAR gama do tipo não 5 glitazona incluem, sem limitação, análogos de N- (2-benzoilfenil)-L-tirosina, tais como G1-262570, reglixane (J1T501) e FK-614 e metaglidasesen (MBX-102).

Exemplos de agonistas duplos PPAR gama/PPAR alfa 10 incluem, sem limitação, Omega- [(oxoquinazolinilalcoxil)fenil]alcanoatos e análogos destes, incluindo aqueles descritos na Publicação PCT N° WO 99/08501 e *Diabetes* 2000, 49(5), 759-767; tesaglitazar, muraglitazar e naveglitazar.

Exemplos de compostos antidiabéticos que contêm 15 vanádio incluem, sem limitação, aqueles revelados na Patente U.S. N° 5.866.563.

Metformina (dimetildiguanida) e seu sal de cloridrato são comercializados sob o nome comercial GLUCOPHAGE™.

Exemplos de intensificadores da secreção de insulina 20 incluem, sem limitação, antagonistas do receptor de glucagon (como descrito acima), derivados de sulfonil uréia, hormônios incretina ou miméticos destes, especialmente peptídeo-1 glucagon-like (GLP-1) ou agonistas de GLP-1, antagonistas do receptor de imidazolina de célula beta e secretagogos de insulina de curta ação, como 25 derivados antidiabéticos de ácido fenilacético, derivados antidiabéticos de D-fenilalanina, e mitiglinida e sais farmacêuticos aceitáveis destes.

Exemplos de derivados de sulfonil uréia incluem, sem 30 limitação, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida,

tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida; glimepirida e gliclazida. Tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepid e glimepirida podem ser administrados na forma em que são comercializados sob os nomes comerciais RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABANT™ e AMARYL™, respectivamente.

Exemplos de agonistas de GLP-1 incluem, sem limitação, aqueles revelados nas Patentes U.S. N°s 5.120.712, 5.118.666 e 5.512.549, e na Publicação PCT N° WO 91/11457. Em particular, agonistas de GLP-1 incluem aqueles compostos como GLP-1 (7-37), em que a funcionalidade amida do terminal carbóxi de Arg³⁶ é deslocada com Gly na 37^a posição da molécula (7-36)NH₂ de GLP-1 e variantes e análogos deste, incluindo GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), acetil LYS⁹-GP-1 (7-37), LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) e, em particular, GLP-1 (7-37)OH, VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1 (7-37), THR⁸-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) e 4-imidazopropionil- GLP-1.

Um exemplo específico de um agonista de GLP-1 é extendatida, uma amida peptídeo de 39 aminoácidos, que é comercializada sob o nome comercial BYETA™. A exenatida possui a fórmula empírica C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S e peso molecular de 4186,6 Dáltons. A seqüência de aminoácidos para Exenatida é a seguinte: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂.

Exemplos de peptídeo-2 glucagon-like (GLP-2) ou

agonistas de GLP-2 incluem, sem limitação, aqueles revelados na Patente U.S. N° 7.056.886 e nas Publicações PCT N°s WO 00/53208, WO 01/49314 e WO 03/099854. Um exemplo específico de um agonista de GLP-2 é TEDUGLUTIDE™, uma 5 amida peptídeo de 39 aminoácidos (NPS Pharmaceuticals, Inc.).

Exemplos de antagonistas do receptor de imidazolina de célula beta incluem, sem limitação, aqueles descritos na Publicação PCT N° WO 00/78726 e *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 10 1996; 278; 82-89.

Um exemplo de um derivado antidiabético de ácido fenilacético é a repaglinida e sais farmaceuticamente aceitáveis desta.

Exemplos de derivados antidiabéticos de D-fenilalanina 15 incluem, sem limitação, nateglinida (N-[(trans-4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilalanina, EP 196222 e EP 526171) e repaglinida (ácido (S)-2-etóxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-amino]-2-oxoetil} benzólico, EP 0 147 850 A2 e EP 0 207 331 A1). Nateglinida 20 visa incluir as formas cristais particulares (polimorfos) reveladas na Patente U.S. N° 5.488.510 e na Publicação de Patente Européia N° EP 0526171. Repaglinida e nateglinida podem ser administradas na forma em que são comercializadas sob os nomes comerciais NOVONORM™ e STARLIX™, 25 respectivamente.

Exemplos de inibidores de alfa-glicosidase incluem, sem limitação, acarbose, N-(1,3-diidróxi-2-propil)valiolamina (voglibose) e o derivado de 1-desoxinojirimicina de miglitol. Acarbose é 4",6"-didesoxi-30 4' - [(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidróxi-3-hidroximetil-2-ciclo-

hexenilamino)maltotriose. A estrutura de acarbose também pode ser descrita como O-4,6-didesoxi-4-[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]-amino)-alfa-D-glicopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glicopiranosil-(1-4)-D-glicopiranose (Patente U.S. N° 4.062.950 e Publicação de Patente Européia N° EP 0 226 121). Acarbose e miglitol podem ser administrados na forma em que são comercializados sob os nomes comerciais GLUCOBAYTM e DIASTABOL 50TM respectivamente.

Exemplos de inibidores do esvaziamento gástrico além do GLP-1 incluem, sem limitação, aqueles revelados em *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85(3), 1.043-1.048, e *Diabetes Care* 1998; 21; 897-893, especialmente Amilina e análogos desta como, por exemplo, pramlintida. Amilina é descrita em *Diabetologia* 39, 1996, 492-499.

Exemplos de antagonistas α_2 -adrenérgicos incluem, sem limitação, midaglizol, que é descrito em *Diabetes* 36, 1987, 216-220. A insulina que pode ser usada em combinação com o Composto I inclui, sem limitação, preparações de insulina animal extraídas do pâncreas de bovinos e porcos; preparações de insulina humana sintetizada geneticamente usando *Escherichia coli* ou levedura; insulina zinco; insulina zinco protamina; fragmento ou derivado de insulina (por exemplo, INS-1), e uma preparação oral de insulina.

Em uma modalidade particular, o composto antidiabético administrado em combinação com o Composto I é selecionado do grupo que consiste em nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, tesagliptazar, pioglitazona, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida,

tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida e gliclazida, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

5 Exemplos da preparação e formulação de inibidores da PTPase, inibidores de GSK-3, compostos miméticos não de pequena molécula, inibidores da GFAT, inibidores de G6Pase, antagonistas do receptor de glucagon, inibidores da PEPCK, inibidores de F-1,6-BPase, inibidores de GP, moduladores de 10 RXR, agonistas Beta-3 AR, inibidores da PDHK, inibidores do esvaziamento gástrico e moduladores de UCP são revelados nas patentes, pedidos e referências aqui apresentadas.

No caso de terapia combinada com Composto I, o outro composto antidiabético pode ser administrado (por exemplo, 15 via e forma de dosagem) de uma forma conhecida por si para esse composto. O Composto I e o outro composto antidiabético podem ser administrados seqüencialmente (ou seja, em momentos separados) ou ao mesmo tempo, um após o outro separadamente em duas formas de dose separadas, ou em 20 uma forma de dose única combinada. Em uma modalidade em particular, o outro composto antidiabético é administrado com o Composto I como uma forma de dosagem combinada única. A dose do composto antidiabético pode ser selecionada da faixa conhecida como sendo clinicamente empregada para esse 25 composto. Qualquer um dos compostos terapêuticos de complicações diabéticas, compostos anti-hiperlipêmicos, compostos antiobesidade ou compostos anti-hipertensivos pode ser usado em combinação com o Composto I na mesma forma que os compostos antidiabéticos acima. Exemplos de 30 compostos terapêuticos de complicações diabéticas incluem,

sem limitação, inibidores da aldose redutase, tais como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 e ranirestat; fatores neurotróficos e compostos que os aumentam, tais como NGF, 5 NT-3, BDNF e promotores da produção-secreção de neurotrofina descritos em WO 01/14372 (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores da neurogênese como, por exemplo, Y-128; inibidores da PKC como, por exemplo, 10 mesilato de ruboxistaurina; inibidores de AGE, tais como ALT946, pimagedina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina e piridoxamina; depuradores de oxigênio reativo como, por exemplo, ácido tióctico; vasodilatadores cerebrais, tais como tiaprida e mexiletina; 15 agonistas do receptor de somatostatina como, por exemplo, BIM23190; e inibidores da quinase-1 reguladora do sinal de apoptose (ASK-1). Exemplos de compostos anti-hiperlipêmicos incluem, sem limitação, inibidores da HMG-CoA redutase como, por exemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, 20 atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina; inibidores da esqualeno sintase, tais como compostos descritos em WO 97/10224 (por exemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetóxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil] 25 piperidina-4-acético); compostos de fibrato, tais como bezafibrato, clofibrato, simfibrato e clinofibrato; inibidores de ACAT, tais como avasimiba e eflucimiba; resinas de troca aniônica como, por exemplo, colestiramina; probucol; fármacos de ácido nicotínico, tais como nicomol e 30 niceritrol; icosapentato de etila; e esteróis de plantas,

tais como soisterol e γ -orizanol. Exemplos de compostos antiobesidade incluem, sem limitação, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; 5 antagonistas do receptor de MCH, tais como SB-568849 e SNAP-7941; antagonistas do neuropeptídeo Y como, por exemplo, CP-422935; antagonistas do receptor de canabinóide, tais como SR-141716 e SR-147778; antagonista de grelina; inibidores da 11β -hidroxiesteróide 10 desidrogenase como, por exemplo, BVT-3498; inibidores da lipase pancreática, tais como orlistat e ATL-962; agonistas Beta-3 AR como, por exemplo, AJ- 9677; anorexígenos peptídicos, tais como leptina e CNTF (fator neurotrófico ciliar); agonistas da colecistoquinina, tais como 15 lintitript e FPL-15849; e inibidores do apetite como, por exemplo, P-57. Exemplos dos compostos anti-hipertensivos incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina, tais como captopril, enalapril e delapril; antagonistas da angiotensina II, tais como candesartan cilexetil, losartan, 20 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 do canal de cálcio, tais como manidipina, nifedipina, nicardipina, 25 amlodipina e efonidipina; substâncias que abrem o canal de potássio, tais como levcromakalim, L-27152, AL0671 e NIP-121; clonidina; desacetilases como, por exemplo, reservatrol, agonista de sirtuína, polifenóis; agonista de MCR4; inibidores do transporte de glicose dependente de 30 sódio (SGLT2).

A estrutura dos agentes ativos aqui identificados por números de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser obtida na edição atual do livro-texto padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O conteúdo correspondente destes é aqui incorporado por referência. Aqueles habilitados na técnica serão plenamente capazes de identificar os agentes ativos e, com base nessas referências, da mesma forma serão capazes de fabricar e testar as indicações e propriedades farmacêuticas em modelos de teste padronizados, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

4. COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM O COMPOSTO I

O Composto I pode estar contido em uma composição farmacêutica adaptada para diversas vias de administração. Por exemplo, o Composto I pode estar contido em uma composição farmacêutica adaptada para ser administrada por uma via selecionada do grupo que consiste na via oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, por meio de inalação, na via vaginal, intra-ocular, por meio de liberação local (por exemplo, por cateter ou endoprótese), na via subcutânea, intra-adiposa, intra-articular, intraperitoneal e intratecal. Dessa forma, o Composto I pode ser formulado em diversas composições farmaceuticamente aceitáveis, incluindo formas injetáveis (por exemplo, injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares e intraperitoneais), infusões em gotejamento, formas de aplicação externa (por exemplo, preparações de spray nasal,

preparações transdérmicas; pomadas etc.), e supositórios (por exemplo, supositórios retais e vaginais). Essas diferentes composições farmaceuticamente aceitáveis podem ser fabricadas por técnicas conhecidas usadas 5 convencionalmente na indústria farmacêutica com um veículo farmaceuticamente aceitável usado convencionalmente na indústria farmacêutica.

Como aqui usado, o termo "uma composição que compreende o Composto" visa englobar a forma de base livre 10 do Composto I, sais, hidratos e pró-fármacos do Composto I, bem como outros materiais que possam ser incluídos nessa composição para sua finalidade desejada, incluindo outros ingredientes ativos, a menos que especificado de forma diferente. Formas particulares de sal do Composto I que 15 podem ser empregadas incluem, sem limitação, as formas de sal de HCl, metanossulfonato, succinato, benzoato, toluenossulfonato, R-(-)mandelato ou benzenossulfonato do Composto I.

Como observado acima, o Composto I pode ser usado 20 vantajosamente quando administrado a um paciente em uma dose semanal entre 1 mg/semana e 500 mg/semana de Composto, opcionalmente entre 12,5 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 400 mg/semana, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana 25 do Composto I, opcionalmente entre 50 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana de Composto. Quantidades de dosagem específicas que podem ser usadas incluem, sem limitação, 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 30 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg 250 mg, 400 mg e 500

mg do Composto I por semana. Como também observado acima, é desejável que o Composto I seja administrado uma vez por semana. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção podem estar em uma forma de dose única

5 que compreende entre 1 mg/semana e 500 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 12,5 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 400 mg/semana, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 50 mg/semana e

10 400 mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I. Em modalidades específicas, a composição farmacêutica compreende 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg 250 mg, 400 mg e 500, mg do Composto I.

15 Em cada caso, as quantidades e as faixas de dosagem do Composto I fornecidas se baseiam no peso molecular da forma de base livre do Composto I.

O Composto I também pode ser usado vantajosamente quando administrado a um paciente em uma dose semanal de

20 mais de 250 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 275 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 300 mg do Composto I e, opcionalmente, pelo menos 400 mg do Composto I. Em uma variação, a dose semanal do Composto I administrada ao

25 paciente é de, no máximo, 500 mg. Em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 400 mg. Ainda em outra variação, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 350 mg. Ainda em outra variação, a dose semanal do Composto I

30 administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no

máximo, 500 mg. Em uma variação adicional, a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 400 mg. Quantidades de dosagem específicas que podem ser usadas incluem, sem limitação, 275 mg, 300 5 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I por semana. Em cada caso, as quantidades e as faixas de dosagem do Composto I fornecidas se baseiam no peso molecular da forma de base livre do Composto I.

Como também observado acima, é desejável que o 10 Composto I seja administrado uma vez por semana. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção podem estar na forma de uma dose única que compreende uma dose entre 1 mg/semana e 500 mg/semana do Composto I a um paciente, opcionalmente entre 12,5 15 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 400 mg/semana, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 50 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana de 20 Composto. Ainda em outras variações, a composição farmacêutica compreende 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I. Em 25 cada caso, as quantidades e as faixas de dosagem do Composto I aqui fornecidas se baseiam no peso molecular da forma de base livre do Composto I.

As composições farmacêuticas da presente invenção também podem estar em uma forma de dose única que compreende uma dose de mais de 250 mg do Composto I, 30 opcionalmente pelo menos 275 mg do Composto I,

opcionalmente pelo menos 300 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 350 mg do Composto I e, opcionalmente, pelo menos 400 mg do Composto I. Em uma variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 5 500 mg do Composto T. Em outra variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 400 mg do Composto I. Ainda em outra variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 350 mg do Composto I. Ainda em outra variação, a composição farmacêutica compreende mais de 250 10 mg e, no máximo, 500 mg do Composto I. Em uma variação adicional, a composição farmacêutica compreende mais de 250 mg e, no máximo, 400 mg do Composto I. Ainda em outras variações, a composição farmacêutica compreende 275 mg, 300 15 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I. Em cada caso, as quantidades e as faixas de dosagem do Composto I fornecidas se baseiam no peso molecular da forma de base 20 livre do Composto I.

Como também observado acima, o Composto I pode ser usado vantajosamente quando administrado oralmente. 25 Conseqüentemente, as composições da presente invenção podem opcionalmente estar adaptadas à administração oral. Em uma variação, essa composição farmacêutica é uma formulação sólida adaptada à administração oral. A esse respeito, a composição, por exemplo, pode estar na forma de um comprimido ou cápsula. Em outra variação, essa composição farmacêutica é uma formulação líquida adaptada à 30 administração oral.

Como também observado acima, o Composto I pode ser usado vantajosamente quando administrado parenteralmente. 35 Conseqüentemente, as composições da presente invenção podem

opcionalmente estar adaptadas à administração parenteral. Em uma variação, essa composição farmacêutica é uma formulação em solução adaptada à administração parenteral. Em outra variação, essa composição farmacêutica é uma 5 formulação em suspensão adaptada à administração parenteral.

Como observado acima, o Composto I pode ser usado vantajosamente em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos e/ou de incretina. 10 Conseqüentemente, as composições da presente invenção podem opcionalmente compreender o Composto I em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos ou de incretina em uma forma de dose única combinada. Opcionalmente, essa forma de dose única combinada que compreende o Composto I 15 em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos e/ou de incretina está adaptada à administração oral e, opcionalmente, é uma forma de dose oral sólida. Alternativamente, essa forma de dose única combinada que compreende o Composto I em combinação com um 20 ou mais outros compostos antidiabéticos e/ou de incretina pode estar adaptada à administração parenteral e, opcionalmente, é uma forma de dose em solução.

Em uma variação, essa forma de dose única combinada que compreende o Composto I em combinação com um ou mais 25 outros compostos antidiabéticos compreende uma dose entre 1 mg/semana e 500 mg/semana do Composto I a um paciente, opcionalmente entre 12,5 mg/semana e 400 mg/semana do Composto I, opcionalmente entre 20 mg/semana e 400 mg/semana, opcionalmente entre 20 mg/semana e 200 mg/semana 30 do Composto I, opcionalmente entre 50 mg/semana e 400

mg/semana do Composto I e, opcionalmente, entre 100 mg/semana e 400 mg/semana do Composto. Em outras variações, a composição farmacêutica compreende 3,125 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 5 200 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I.

Em outra variação, essa forma de dose única combinada que compreende o Composto I em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos compreende uma dose de mais 10 de 250 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 275 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 300 mg do Composto I, opcionalmente pelo menos 350 mg do Composto I e, opcionalmente, pelo menos 400 mg do Composto I. Em uma variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 15 500 mg do Composto I. Em outra variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 400 mg do Composto I. Ainda em outra variação, a composição farmacêutica compreende, no máximo, 350 mg do Composto I. Ainda em outra variação, a composição farmacêutica compreende mais de 250 20 mg e, no máximo, 500 mg do Composto I. Em uma variação adicional, a composição farmacêutica compreende mais de 250 mg e, no máximo, 400 mg do Composto I. Ainda em outras variações, a composição farmacêutica compreende 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ou 500 mg do Composto I.

25 Qualquer composto antidiabético, ou conjunto de compostos antidiabéticos, pode ser combinado com o Composto I para formar essa forma de dose única combinada. Em modalidades particulares, essa forma de dose única combinada inclui o Composto I e um ou mais membros do grupo 30 que consiste nos moduladores da via de sinalização de

insulina como, por exemplo, inibidores da proteína tirosina fosfatase (PTPase) e inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), compostos que influenciam uma produção hepática de glicose desregulada como, por 5 exemplo inibidores da glicose-6-fosfatase (G6Pase), inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores da glicogênio fosforilase (GP), antagonistas do receptor de glucagon e inibidores da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), inibidores da piruvato 10 desidrogenase quinase (PDHK), intensificadores da sensibilidade à insulina (sensibilizantes à insulina), intensificadores da secreção de insulina (secretagogos de insulina), inibidores da alfa-glicosidase, inibidores do esvaziamento gástrico, ativadores da glicoquinase, 15 agonistas do receptor de GLP-1, agonistas do receptor de GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metformina, insulina e antagonistas α 2-adrenérgicos. O Composto I pode ser administrado com pelo menos outro composto antidiabético, 20 simultaneamente como uma dose única, ao mesmo tempo como doses separadas ou seqüencialmente (ou seja, quando um é administrado antes ou depois do outro ser administrado).

Em uma variação, essa forma de dose única combinada compreende o Composto I e uma tiazolidinadiona 25 antidiabética. Exemplos específicos de tiazolidinadionas que podem ser usados nessa variação incluem, sem limitação, (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il) metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5- 30 metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}- tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-((1-metil-

ciclohexil)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-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-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-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-2,4-diona (pioglitazona), 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (ACC555), 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-Oil) e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluormetil-benzil)benzamida (KRP297).

Em uma variação em particular, a tiazolidinadiona nessa forma de dose única combinada é 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona) e seu sal de cloridrato que é comercializado sob o nome comercial ACTOSTM.

Em outra variação particular, a tiazolidinadiona é 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-

tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona) e seu sal de maleato.

Em outra variação, essa forma de dose única combinada compreende o Composto I e um agonista de PPAR gama do tipo não glitazona.

5 Em outra variação, essa forma de dose única combinada compreende o Composto I e uma biguanida. Um exemplo específico de uma biguanida que pode ser usada nessa variação é Metformina (dimetildiguanida) e seu sal de cloridrato que é comercializado sob o nome comercial
10 GLUCOPHAGETM.

Em outra variação, essa forma de dose única combinada compreende o Composto I e um derivado de sulfonil uréia. Exemplos específicos de derivados de sulfonil uréia que podem ser usados nessa variação incluem, sem limitação,
15 glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida e gliclazida. Tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida,
20 gliquidona, glisoxepid e glimepirida podem ser administrados na forma em que são comercializados sob os nomes comerciais RASTINON HOECHSTTM, AZUGLUCONTM, DIAMICRONTM, GLUBORIDTM, GLURENORMTM, PRO-DIABANT^M e AMARYLTM, respectivamente.

25 Em outra variação, essa forma de dose única combinada compreende o Composto I e um derivado antidiabético de D-fenilalanina. Exemplos específicos de derivados antidiabéticos de D-fenilalanina que podem ser usados nessa variação incluem, sem limitação, repaglinida e nateglinida,
30 que podem ser administradas na forma em que são

comercializadas sob os nomes comerciais NOVONORMTM e STARLIXTM, respectivamente.

Em outra variação, essa forma de dose única combinada compreende o Composto I e um inibidor de alfa-glicosidase.

5 Exemplos específicos de inibidores de alfa-glicosidase que podem ser usados nessa variação incluem, sem limitação, acarbose, miglitol e voglibose, que podem ser administrados na forma em que são comercializados sob os nomes comerciais GLUCOBAYTM, DIASTABOL 50TM e BASENTM, respectivamente.

10 Em uma modalidade em particular, o composto antidiabético administrado em combinação com o Composto I nessa forma de dose única combinada é selecionado do grupo que consiste em nateglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, pioglitazona, glisoxepid, 15 gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida e gliclazida, incluindo quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis destas.

20 Em relação a cada uma das modalidades acima e variações em relação a uma forma de dose única combinada que compreende a combinação do Composto I e um ou mais outros compostos antidiabéticos, a composição farmacêutica pode opcionalmente ser adaptada à administração oral e, a 25 esse respeito, pode opcionalmente ser uma formulação sólida como, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula, ou pode alternativamente estar em uma formulação líquida adaptada à administração oral. A dose do composto antidiabético pode ser selecionada da faixa que demonstrou ser clinicamente 30 empregada para esse composto. Qualquer um dos compostos

terapêuticos de complicações diabéticas, compostos anti-hiperlipêmicos, compostos antiobesidade ou compostos anti-hipertensivos pode ser usado em combinação com o Composto I da mesma forma que os compostos antidiabéticos acima.

5 Exemplos de compostos terapêuticos de complicações diabéticas incluem, sem limitação, inibidores da aldose redutase, tais como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 e ranirestat; fatores neurotróficos e compostos que os aumentam como, por 10 exemplo, NGF, NT-3, BDNF e promotores da produção-secreção de neurotrofina descritos em WO 01/14372 (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores da neurogênese como, por exemplo, Y-128; inibidores da PKC como, por 15 exemplo, mesilato de ruboxistaurina; inibidores de AGE, tais como ALT946, pimagedina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina e piridoxamina; depuradores de oxigênio reativo como, por exemplo, ácido tióctico; vasodilatadores cerebrais, tais como tiaprida e 20 mexiletina; agonistas do receptor de somatostatina como, por exemplo, BIM23190; e inibidores da quinase-1 reguladora do sinal de apoptose (ASK-1). Exemplos de compostos anti-hiperlipêmicos incluem, sem limitação, inibidores da HMG-CoA redutase como, por exemplo, pravastatina, simvastatina, 25 lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina; inibidores da esqualeno sintase, tais como compostos descritos em WO 97/10224 (por exemplo, ácido N-[[(3R,5S)-1-(3-acetóxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético); compostos de fibrato, tais 30

como bezafibrato, clofibrato, sinfibrato e clinofibrato; inibidores de ACAT, tais como avasimiba e eflucimiba; resinas de troca aniônica como, por exemplo, colestiramina; probucol; fármacos de ácido nicotínico, tais como nicomol e 5 niceritrol; icosapentato de etila; e planta esteróis, tais como soisterol e γ -orizanol. Exemplos de compostos antiobesidade incluem, sem limitação, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona,¹ dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; 10 antagonistas do receptor de MCH, tais como SB-568849 e SNAP-7941; antagonistas do neuropeptídeo Y como, por exemplo, CP-422935; antagonistas do receptor de canabinóide, tais como SR-141716 e SR-147778; antagonista 15 de grelina; inibidores da 11β -hidroxiesteróide desidrogenase como, por exemplo, BVT-3498; inibidores da lipase pancreática, tais como orlistat e ATL-962; agonistas Beta-3 AR como, por exemplo, AJ-9677; anorexígenos peptídicos, tais como leptina e CNTF (fator neurotrófico ciliar); agonistas da colecistoquinina, tais como 20 lintitript e FPL-15849; e inibidores do apetite como, por exemplo, P-57. Exemplos dos compostos anti-hipertensivos incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina, tais como captopril, enalapril e delapril; antagonistas da angiotensina II, tais como candesartan cilexetil, losartan, 25 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 do canal de cálcio, tais como manidipina, nifedipina, nicardipina, 30 amlodipina e efonidipina; substâncias que abrem o canal de

potássio, tais como levcromakalim, L-27152, AL0671 e NIP-121; e clonidina.

5. KITS E ARTIGOS MANUFATURADOS QUE COMPREENDEM O COMPOSTO I

5 A presente invenção também está relacionada aos kits que compreendem uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção que compreende o Composto I (e, opcionalmente, um ou mais outros compostos antidiabéticos ou de incretina), em que esse kit ainda compreende 10 instruções que incluem uma ou mais formas de informações selecionadas do grupo que consiste na indicação de um estado de doença para o qual a composição farmacêutica deve ser administrada, informações sobre armazenamento da composição farmacêutica, informações de dosagem e 15 instruções em relação a como administrar a composição farmacêutica. O kit também pode compreender materiais de embalagem. O material de embalagem também pode compreender um recipiente para abrigar a composição farmacêutica. O recipiente também pode opcionalmente compreender um rótulo 20 que indica o estado de doença para o qual a composição farmacêutica deve ser administrada, informações sobre armazenamento, informações de dosagem e/ou instruções em relação a como administrar a composição. O kit também pode compreender componentes adicionais para armazenamento ou 25 administração da composição. O kit também pode compreender a composição em formas de dose única ou de doses.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica no kit compreende múltiplas doses de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em que essa composição 30 farmacêutica é uma forma de dose única que compreende o

Composto I em uma das faixas de dosagem aqui especificadas.

Em outra modalidade, a composição farmacêutica no kit compreende múltiplas doses de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em que essa composição farmacêutica é uma forma de dose única que compreende o Composto I e um ou mais dos outros compostos antidiabéticos ou de incretina aqui especificados.

A presente invenção também está relacionada aos artigos manufaturados que compreendem uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção que compreende o Composto I (e, opcionalmente, um ou mais outros compostos antidiabéticos ou de incretina), em que esses artigos manufaturados ainda compreendem materiais de embalagem. Em uma variação, o material de embalagem compreende um recipiente para abrigar a composição. Em outra variação, a invenção fornece um artigo manufaturado em que o recipiente compreende um rótulo que indica um ou mais membros do grupo que consistem em um estado de doença para o qual a composição deve ser administrada, informações sobre armazenamento, informações de dosagem e/ou instruções em relação a como administrar a composição.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica no artigo manufaturado compreende múltiplas doses de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em que essa composição farmacêutica é uma forma de dose única que compreende o Composto I em uma das faixas de dosagem aqui especificadas.

Em outra modalidade, a composição farmacêutica no artigo manufaturado compreende múltiplas doses de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção,

em que essa composição farmacêutica é uma forma de dose única que compreende o Composto I e um ou mais dos outros compostos antidiabéticos ou de incretina aqui especificados.

5 Deve-se observar que o material de embalagem usado nos kits e em artigos manufaturados de acordo com a presente invenção pode formar diversos recipientes divididos como, por exemplo, uma garrafa dividida ou uma embalagem laminada dividida. O recipiente pode estar em um formato ou forma 10 convencional, como conhecido na técnica, feito em um material farmaceuticamente aceitável, por exemplo, uma caixa de papel ou de papelão, uma garrafa ou jarro de vidro, uma bolsa que possa ser re-lacrada (por exemplo, para conter um "refil" de comprimidos para colocação em um 15 recipiente diferente), ou uma embalagem em blister com doses individuais para serem removidas por pressão da embalagem de acordo com um esquema terapêutico. O recipiente empregado dependerá de forma de dosagem exata envolvida. É factível que mais de um recipiente possa ser 20 usado em conjunto em uma única embalagem para comercializar uma forma de dosagem única. Por exemplo, comprimidos podem estar contidos em uma garrafa que, por sua vez, está contida em uma caixa.

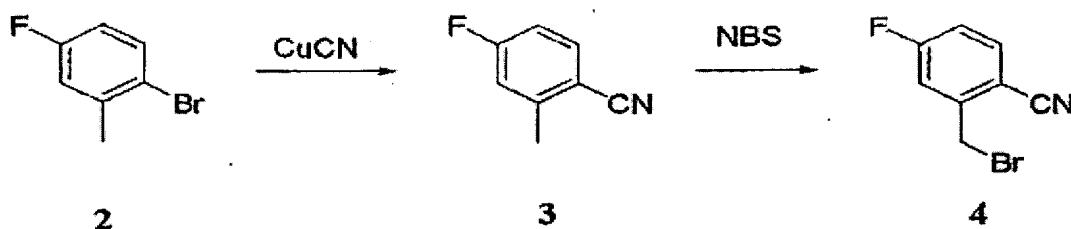
Um exemplo específico de um kit de acordo com a 25 presente invenção é a chamada embalagem em blister. Embalagens em blister são bem conhecidas na indústria de embalagem e estão sendo usadas amplamente para a embalagem de formas de dosagem farmacêutica unitária (comprimidos, cápsulas, e semelhantes). As embalagens em blister geralmente 30 consistem em uma lâmina de material

relativamente rígido (preferivelmente material plástico transparente rígido) coberta com uma folha de metal. Durante o processo de embalagem, são formados recessos no material rígido. Os recessos possuem o tamanho e o formato 5 dos comprimidos ou das cápsulas individuais a serem embaladas, ou podem ter o tamanho e o formato para acomodar vários comprimidos e/ou cápsulas a serem embaladas. A seguir, os comprimidos ou as cápsulas são colocados nos recessos correspondentes, e a lâmina de material 10 relativamente rígido é lacrada contra a folha plástica na face da folha oposta à direção na qual os recessos foram formados. Como resultado, os comprimidos ou as cápsulas são lacrados individual ou coletivamente, como desejado, nos recessos entre a folha e a lâmina. A resistência da lâmina 15 é preferivelmente tal que os comprimidos ou as cápsulas possam ser removidos da embalagem em blister aplicando-se manualmente pressão sobre os recessos, formando, assim, uma abertura na folha no local do recesso. O comprimido ou a cápsula pode então ser removida através da referida 20 abertura.

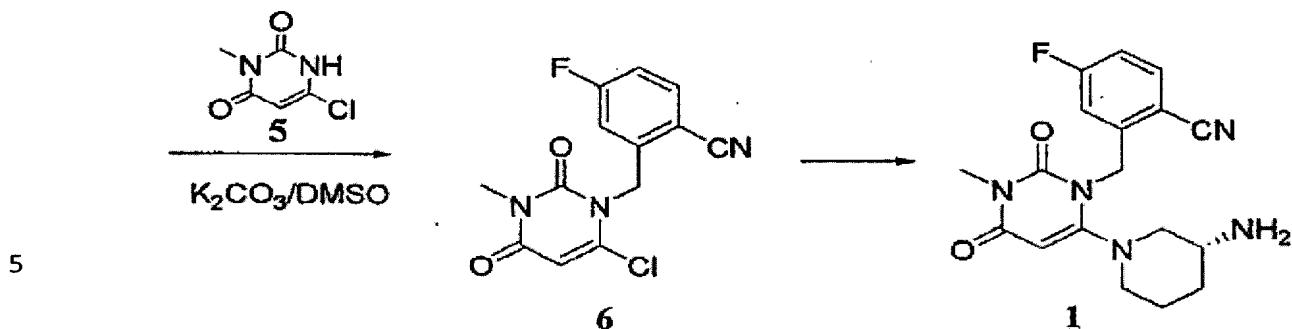
EXEMPLOS

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**

25



30



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 refluída por 24 horas. A reação foi diluída com água e extraída com hexano. Os orgânicos foram secos sobre MgSO_4 e o solvente removido para gerar o produto 3 (rendimento de 60%). ^1H RNM (400 MHz, CDCl_3): δ 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 CCl_4 foi refluída sob nitrogênio por 2 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente. O sólido foi removido por filtração. A solução orgânica foi concentrada para gerar o produto bruto como um óleo, que foi usado na etapa seguinte, sem purificação adicional. ^1H RNM (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,6 (s, 2H).

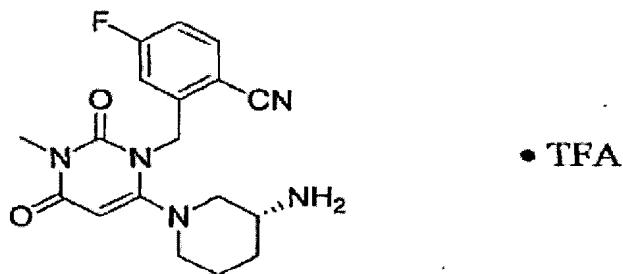
2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-4-flúor-benzonitrila (6)

Uma mistura de 3-metil-6-clorouracil (5) bruto (0,6 g, 3,8 mmol), 2-bromometil-4-fluorbenzonitrila (0,86 g, 4 mmol) e K_2CO_3 (0,5 g, 4 mmol) em DMSO (10 ml) foi agitada a

60°C por 2 horas. A reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os orgânicos foram secos sobre MgSO₄ e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna. Foi obtido 0,66 g do produto (rendimento: 60%). ¹H RNM (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 6,034 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₃H₉ClFN₃O₂, 293,68; encontrado 293,68.

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 (1) (sal de TFA do Composto I)

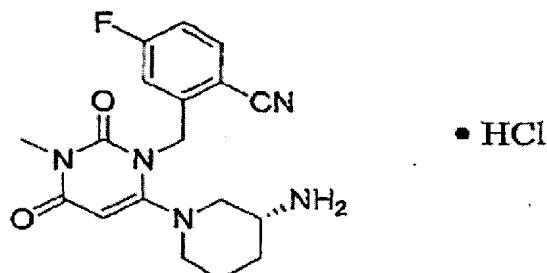
15



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 lacrado em EtOH (3 ml) a 100°C por 2 horas. O composto final foi obtido como um sal de TFA após purificação por HPLC. ¹H RNM (400 MHz, CD₃OD): δ 7,77-7,84 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,17-5,34 (ABq, 2H, *J* = 35,2, 15,6 Hz), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,67-2,92 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,51-1,79 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₈H₂₀FN₅O₂, 357,38; encontrado, 357,38.

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

5



O sal de TFA do Composto I foi suspenso em DCM, e
10 depois lavado com Na_2CO_3 saturado. A camada orgânica foi
seca e removida *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em
acetonitrila e HCl em dioxano (1,5 eq) foi adicionado a
0°C. O sal de HCl foi obtido após remoção do solvente. ^1H
15 RNM (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77-7,84 (m, 1H), 7,12-7,26 (m,
2H), 5,47 (s, 1H), 5,21-5,32 (ABq, 2H, J = 32,0, 16,0 Hz),
3,35-3,5 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,01-3,1 (m, 1H), 2,69-2,93
15 (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 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$, 357,38;
encontrado, 357,38.

20 **Procedimento geral para a preparação de sais do Composto I**

O produto de benzonitrila pode ser isolado como a base
livre, se desejado, mas, preferivelmente, o produto pode
ainda ser convertido em um sal de adição ácida
correspondente. Especificamente, o produto de benzonitrila
25 (aproximadamente 10 mg) em uma solução de MeOH (1 ml) foi
tratado com vários ácidos (1,05 equivalente). As soluções
permaneceram em repouso por três dias expostas ao ar. Caso
se formasse um precipitado, a mistura era filtrada e o sal
seco. Se nenhum sólido se formasse, a mistura era
30 concentrada *in vacuo* e o resíduo isolado. Dessa forma,

foram preparados sais do Composto I a partir dos seguintes ácidos: benzóico, p-toluenossulfônico, succínico, R-(-)-mandélico e benzenossulfônico.

As etapas de isolamento e/ou purificação dos compostos intermediários no processo descrito acima podem opcionalmente ser evitadas se os intermediários da mistura de reação forem obtidos como compostos relativamente puros e os subprodutos ou impurezas da mistura de reação não interferirem com as etapas de reação subsequentes. Quando factível, uma ou mais etapas de isolamento podem ser eliminadas para permitir tempos de processamento mais curtos, e a eliminação de processamento adicional também pode gerar maiores rendimentos globais da reação.

2. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO SOBRE A ATIVIDADE PLASMÁTICA DE DPP-IV

Uma dose única do Composto I foi administrada oralmente a 6 seres humanos em uma dosagem de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 400 mg, respectivamente (total de 36 seres humanos). A Figura 1 ilustra o efeito observado que a administração do Composto I possui sobre a atividade plasmática humana de DPP-IV pós-dosagem. Como pode ser observado, o Composto I reduziu atividade de DPP-IV no plasma humano em mais de 10% em relação ao valor basal em 168 horas pós-dosagem. Dessa forma, como pode ser observado a partir dos dados mostrados na Figura 1, administrando-se o Composto I uma vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados, o Composto I pode ser usado eficazmente em relação aos estados de doença nos quais é desejado reduzir a atividade plasmática de DPP-IV. À luz dos dados apresentados, acredita-se que, quando pelo menos 50 mg do

Composto I são administrados a um paciente, a atividade plasmática de DPP-IV do paciente pode ser reduzida em mais de 35% em relação ao valor basal por um período de pelo menos 168 horas após a administração, quando pelo menos 100 5 mg do Composto são administrados a um paciente, a atividade plasmática de DPP-IV do paciente pode ser reduzida em mais de 60% em relação ao valor basal por um período de pelo menos 168 horas após a administração, e, quando pelo menos 100 10 mg do Composto são administrados a um paciente, a atividade plasmática de DPP-IV do paciente pode ser reduzida em mais de 70% em relação ao valor basal por um período de pelo menos 168 horas após a administração.

3. EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO SOBRE A ATIVIDADE PLASMÁTICA DE DPP-IV

15 Uma dose única do Composto I foi administrada oralmente a seres humanos em uma dosagem de 3,125 mg (a 9 seres humanos), 12,5 mg (a 8 seres humanos), 50 mg (a 7 seres humanos) e 100 mg (a 8 seres humanos), respectivamente. A Figura 2 ilustra o efeito observado que 20 a administração do Composto I possui sobre a atividade plasmática humana de DPP-IV pós-dosagem. Como pode ser observado, o Composto I reduziu atividade de DPP-IV no plasma humano em mais de 20% em relação ao valor basal em 168 horas pós-dosagem. Dessa forma, como pode ser observado 25 a partir dos dados mostrados na Figura 2, administrando-se o Composto I uma vez por semana nos níveis de dosagem aqui especificados, o Composto I pode ser usado eficazmente em relação aos estados de doença nos quais é desejado reduzir a atividade plasmática de DPP-IV.

30 À luz dos dados apresentados, acredita-se que, quando

pelo menos 50 mg do Composto I são administrados a um paciente, a atividade plasmática de DPP-IV do paciente pode ser reduzida em mais de 65% em relação ao valor basal por um período de pelo menos 168 horas após a administração.

5 Ficará evidente para aqueles habilitados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas ao composto, composições, kits e métodos da presente invenção, sem se afastar do espírito ou do escopo da invenção. Dessa forma, pretende-se que a presente invenção cubra as
10 modificações e variações desta invenção, desde que elas estejam incluídas no escopo das reivindicações em anexo e seus equivalentes.

Este pedido se baseia no Pedido U.S. Provisório Nº 60/894.624, cujo conteúdo é aqui incorporado por
15 referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Método caracterizado pelo fato de compreender:

5 administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em que a dose semanal é administrada uma vez por semana.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de pelo menos 275 mg.

10 3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de pelo menos 300 mg.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de pelo menos 350 mg.

15 5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de pelo menos 400 mg.

20 6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 500 mg.

25 7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 400 mg.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de, no máximo, 350 mg.

30 9. Método, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 500 mg.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizado pelo fato de que a dose semanal do Composto I administrada ao paciente é de mais de 250 mg e de, no máximo, 400 mg.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10,
10 caracterizado pelo fato de que o Composto I é administrado como uma base livre.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10,
15 caracterizado pelo fato de que o Composto I é administrado como um sal farmaceuticamente aceitável.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10,
20 caracterizado pelo fato de que o Composto I é administrado como um sal de succinato.

14. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de ser formulada em uma forma de dose única que compreende mais de 250 mg do Composto I.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de dose única compreende pelo menos 275 mg do Composto I.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de dose única compreende pelo menos 300 mg do Composto I.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a 30 reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de

dose única compreende pelo menos 350 mg do Composto I.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de dose única compreende, no máximo, 500 mg do Composto I.

5 19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de dose única compreende, no máximo, 400 mg do Composto I.

10 20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de dose única compreende, no máximo, 350 mg do Composto I.

15 21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de dose única compreende mais de 250 mg e, no máximo, 500 mg do Composto I.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a forma de dose única compreende mais de 250 mg e, no máximo, 400 mg do Composto I.

23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer 20 uma das reivindicações 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ou 22, caracterizada pelo fato de que o Composto I está presente na Composição farmacêutica como uma base livre.

24. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer 25 uma das reivindicações 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ou 22, caracterizada pelo fato de que o Composto I está presente na Composição farmacêutica em um sal farmaceuticamente aceitável.

25. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer 30 uma das reivindicações 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ou 22, caracterizada pelo fato de que o Composto I está

presente na composição farmacêutica, em um sal de succinato.

26. Uso do composto I caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma composição farmacêutica de 5 qualquer uma das reivindicações 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25.

27. Método de tratamento de diabetes caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em 10 que a dose semanal é administrada uma vez por semana.

28. Método de tratamento de câncer caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em que a dose semanal é administrada uma vez por semana.

15 29. Método de tratamento de distúrbios autoimunes caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em que a dose semanal é administrada uma vez por semana.

20 30. Método de tratamento de infecção por HIV caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma dose semanal de mais de 250 mg do Composto I a um paciente, em que a dose semanal é administrada uma vez por semana.

FIG. 1

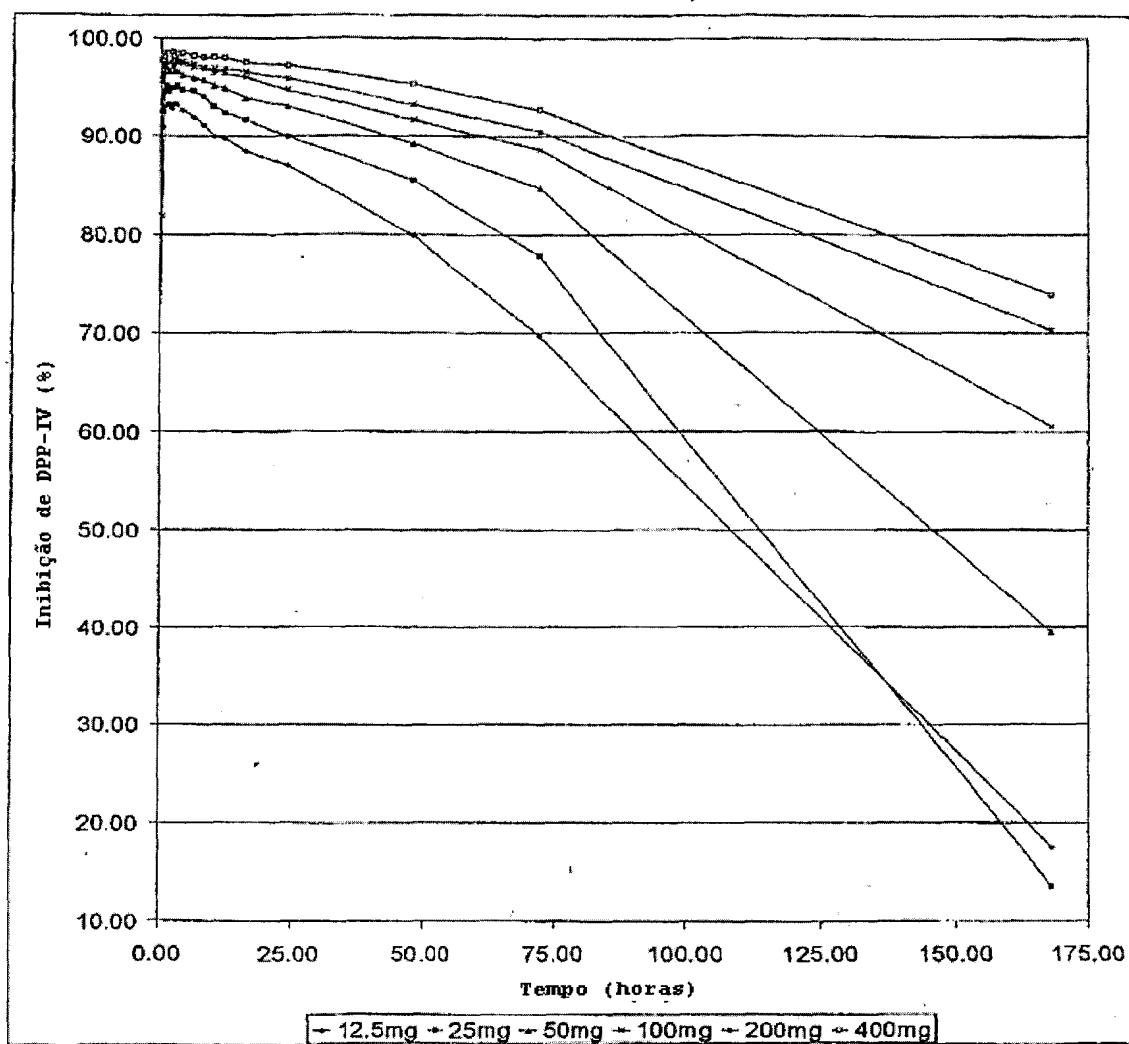
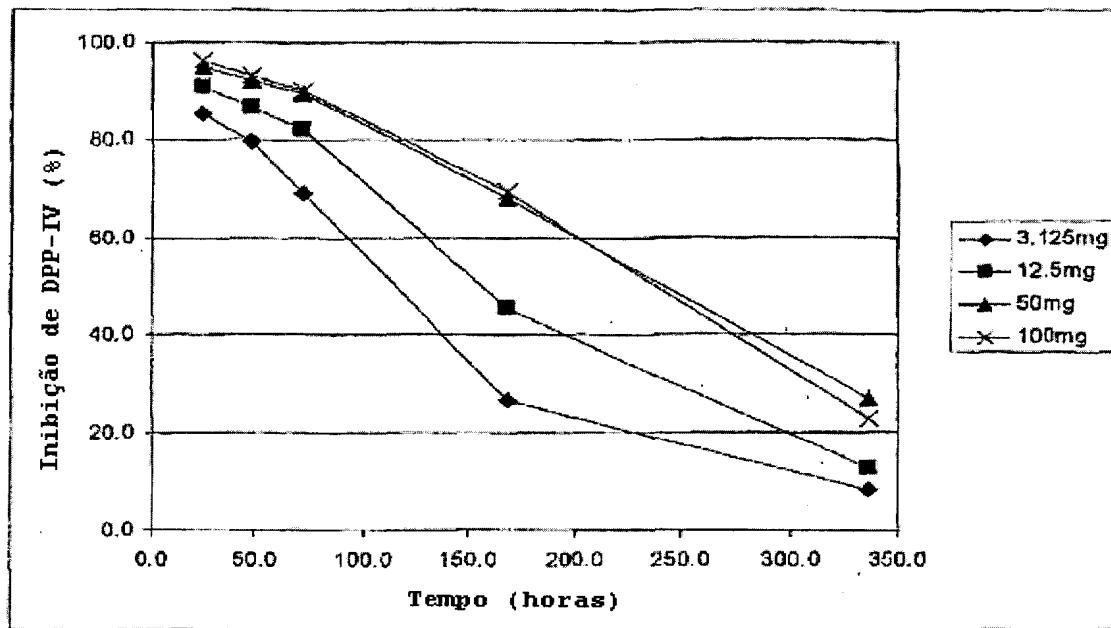


FIG. 2



RESUMO

ADMINISTRAÇÃO SEMANAL DE INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE

São fornecidas composições farmacêuticas que compreendem 2- [6- (3-amino-piperidin-1-il) -3-metil-2,4-
5 dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor- benzonitrila e sais farmaceuticamente aceitáveis desta, além de kits e artigos manufaturados que compreendem as composições farmacêuticas, bem como métodos de utilização das composições farmacêuticas.