



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

(21) **PI0620923-8 A2**

(22) Data de Depósito: 18/12/2006  
(43) Data da Publicação: 29/11/2011  
(RPI 2134)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/53  
A61K 31/64  
A61P 3/10

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA  
COMPREENDENDO DERIVADOS DE TRIAZINA, USO  
DE UM ESTIMULADOR DA SECREÇÃO DE INSULINA  
E KIT

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA  
COMPREENDENDO DERIVADOS DE TRIAZINA, USO DE UM  
ESTIMULADOR DA SECREÇÃO DE INSULINA E KIT. A presente  
invenção refere-se a novas combinações de um derivado de triazina e  
de um estimulador da secreção de insulina.

(30) **Prioridade Unionista:** 13/01/2006 FR 06 00342

(73) **Titular(es):** Merck Patent Gesellschaft Mit Beschränkter  
Haftung

(72) **Inventor(es):** Daniel Cravo, Didier Mesangeau, Gérard  
Moinet

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006012182 de  
18/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/079914de  
19/07/2007

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DERIVADOS DE TRIAZINA, USO DE UM ESTIMULADOR DA SECREÇÃO DE INSULINA E KIT**".

Campo da Invenção

5                   A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de derivados de triazina ou sais farmaceuticamente aceitáveis descritos da mesma com um estimulador da secreção de insulina para a fabricação de um medicamento que pode ser usado no tratamento de diabetes não dependente de insulina e patologias associadas à síndrome de resistência à  
10 insulina.

Antecedentes Técnicos

"*Diabetes mellitus*" (ou diabetes) é uma das doenças mais prevalentes no mundo hoje. Indivíduos que sofrem de diabetes foram divididos em duas classes, isto é, *diabetes mellitus* dependente de insulina ou do  
15 tipo I e *diabetes mellitus* não dependente de insulina ou do tipo II (NIDDM). *Diabetes mellitus* não dependente de insulina (NIDDM) soma aproximadamente 90% de todos os diabéticos e estima-se que afete 12 a 14 milhões de adultos nos Estados Unidos apenas (6,6% da população). NIDDM é caracterizado por hiperglicemia em jejum e aumentos pós-prandiais exagerados nos  
20 níveis de glicose no plasma. NIDDM está associado a uma variedade de complicações a longo prazo, incluindo doenças microvasculares, tais como retinopatia, nefropatia e neuropatia e doenças macrovasculares, tal como doença cardíaca coronariana. Numerosos estudos em modelos com animais mostram uma relação causal entre complicações a longo prazo e hiperglicemia. Resultados recentes obtidos pelo Diabetes Control and Complications  
25 Trial (DCCT) e o Stockholm Prospective Study demonstraram, pela primeira vez, essa relação em homens, mostrando que diabéticos dependentes de insulina têm um risco substancialmente menor de desenvolvimento e progressão dessas complicações se eles são submetidos a controle glicêmico mais rigoroso. Espera-se que controle mais rigoroso também beneficie paci-  
30 entes com NIDDM.

Hiperglicemia, no caso de NIDDM, está associada a duas

anomalias bioquímicas, isto é, resistência à insulina e insuficiência de secreção de insulina.

O tratamento inicial de NIDDM é baseado em uma dieta controlada e exercício físico controlado, uma vez que um número considerável de diabéticos estão acima do peso ou obesos (~67%) e uma vez que perda de peso pode melhorar a secreção de insulina e sensibilidade à insulina e levar à glicemia normal.

Pacientes sofrendo de hiperglicemia que não podem ser controlados unicamente pela dieta e/ou exercício físico são, então, tratados com antidiabéticos orais.

Várias categorias de antidiabéticos orais são atualmente usadas em monoterapia para o tratamento de NIDDM:

- estimuladores da secreção de insulina. Eles são representados, primeiramente, por sulfoniluréias (SU) e por "glinidas". Com relação às SUs, menção será feita, em particular, à carbutamida (Glucidoral<sup>®</sup>), glibenclamida/gliburida (Daonil<sup>®</sup>, Euglucan<sup>®</sup>), glibomurida (Glutril<sup>®</sup>), gliclazida (Diamicron<sup>®</sup>), glimepirida (Amarel<sup>®</sup>) e glipizida (Glibenese<sup>®</sup>). Com relação às "glinidas", menção será feita, em particular, à repaglinida (NovoNorm<sup>®</sup>);

- agentes que reduzem a glicogênese, representados pelas biguanidas. Menção será feita, em particular, a grupos metformina (Glucophage<sup>®</sup>, Stagid<sup>®</sup>);

- sensibilizadores de insulina, representados principalmente por tiazolidinadionas (TZD). Menção será feita, em particular, à pioglitazona (Actos<sup>®</sup>) e rosiglitazona (Avandia<sup>®</sup>);

- inibidores de alfa-glicosidase. Menção será feita, em particular, a ascarbose (Glucor<sup>®</sup>) e miglitol (Diastabol<sup>®</sup>).

Contudo, a monoterapia pode mostrar uma perda de eficácia com o tempo. Isso é referido como "deficiência secundária". Essa pode representar uma resposta insatisfatória de até 50% após 10 anos de tratamento. Os estudos conduzidos mostraram que é possível lidar com esse problema através de combinação, na mesma forma farmacêutica, de metformina com sulfoniluréias ou TZD (EP 869 796 B1, EP 974 365 B1, EP 861 666 B1,

WO 03/006004 A2) e uma série dessas combinações fixas foi comercializada:

- metformina + glibenclamida/gliburida (Glucovance<sup>®</sup>)
- metformina + glipizida (Metaglip<sup>®</sup>)
- 5      • metformina + rosiglitazona (Avandamet<sup>®</sup>).

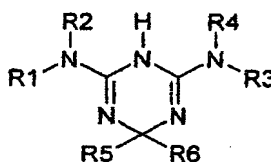
Derivados de triazina com um efeito antidiabético comparável àquele da metformina foram descritos no WO 01/55122.

A requerente demonstrou, de modo totalmente inesperado, que a combinação de um agente antidiabético do tipo triazina, tal como aquele  
10 descrito no WO 01/55122, e de um estimulador da secreção de insulina, mostra um efeito sinérgico e uma diminuição muito forte nos efeitos colaterais comparado com combinações de metformina, especialmente com relação à náusea e diarreia.

#### Descrição da Invenção

15           A presente invenção, assim, se refere a uma nova composição farmacêutica compreendendo um agente antidiabético do tipo triazina (WO 01/55122) e um estimulador da secreção de insulina com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

20           O derivado de triazina é de preferência representado pela fórmula geral(I):



na qual:

R1, R2, R3 e R4 são independentemente escolhidos dos seguintes grupos:

- H,
- 25      -(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi ou (C3-C8)cicloalquila,
- (C2-C20)alquenila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,

-(C2-C20)alquinila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,

-(C3-C8)cicloalquila opcionalmente substituída por (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,

5 -hetero(C3-C8)cicloalquila trazendo um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O e S e opcionalmente substituída por (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,

10 -(C6-C14)aril(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

15 - (C6-C14)arila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

20 -(C1-C13)heteroarila trazendo um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O e S e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

25 R1 e R2, por um lado e R3 e R4, por outro lado, possivelmente formando, com o átomo de nitrogênio, um anel com n elementos (n entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O e S e possivelmente sendo substituídos por um ou mais dos seguintes grupos: amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

R5 e R6 são independentemente escolhidos dos seguintes grupos:

30 -H,

-(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquil-

amino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

5                   -(C2-C20)alquenila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

10                   -(C2-C20)alquinila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

                  -(C3-C8)cicloalquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

15                   -hetero(C3-C8)cicloalquila trazendo um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O e S e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

20                   -(C6-C14)arila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

25                   -(C1-C13)heteroarila trazendo um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O e S e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

30                   (C6-C14)aril(C1-C5)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

R5 e R6 possivelmente formando, com o átomo de carbono ao qual eles estão presos, um anel com m elementos (m entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O e S e possivelmente sendo substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

ou possivelmente formando, com o átomo de carbono, um resíduo C10-C30 policíclico opcionalmente substituído por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

R5 e R6 juntos, também possivelmente representando o grupo =O ou =S, o átomo de nitrogênio de um grupo heterocicloalquila ou heteroarila possivelmente sendo substituído por um grupo (C1-C5)alquila, (C3-C8)cicloalquila, (C6-C14)arila, (C6-C14)aril(C1-C5)alquila ou (C1-C6)acila,

e também as formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, epímeros e misturas dos mesmos e os sais farmacêuticamente aceitáveis.

O termo "anel com m elementos formado por R5 e R6" significa, em particular, um anel saturado, tal como um grupo ciclohexila, piperidila ou tetrahidropiranila.

O termo "grupo policíclico formado por R5 e R6" significa um grupo policíclico baseado em carbono opcionalmente substituído e, em particular, um resíduo de esteróide.

Um grupo particular da invenção se refere a composições farmacêuticas de acordo com a invenção nas quais os derivados de triazina são compostos da fórmula (I) no qual R5 é hidrogênio.

Outro grupo particular da invenção se refere a composições farmacêuticas de acordo com a invenção nas quais os derivados de triazina são compostos da fórmula (I) na qual R5 e R6 formam, com o átomo de carbono ao qual eles estão presos, um anel com m elementos (m entre 3 e 8)

opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O e S e possivelmente sendo substituídos por um ou mais dos seguintes grupos: (C1-C5)alquila, amino, hidroxila, (C1-C5)alquilamino, alcóxi(C1-C5), (C1-C5)alquiltio, (C6-C14)arila, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi,

5 ou formam, com o átomo de carbono, um resíduo C10-C30 policíclico opcionalmente substituído por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila.

10 Outro grupo particular da invenção se refere a composições farmacêuticas de acordo com a invenção nas quais os derivados de triazina são compostos da fórmula (I) na qual R5 e R6 são independentemente escolhidos de H e grupos (C1-C20)alquila opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-  
15 C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila.

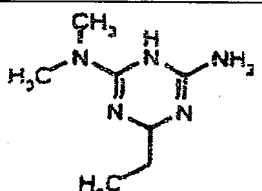
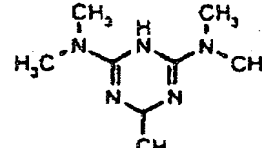
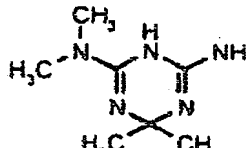
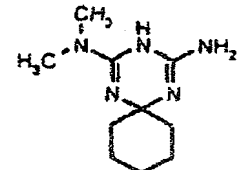
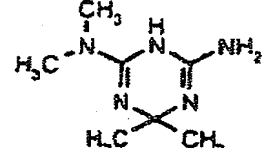
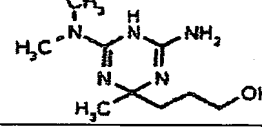
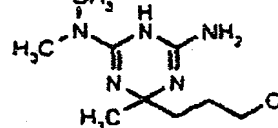
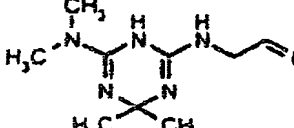
De preferência, R1, R2, R3 e R4 são independentemente escolhidos de H e grupos (C1-C20)alquila opcionalmente substituídos por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi ou (C3-C8)cicloalquila; mais preferivel-  
20 mente, R1=R2=H e R3=R4= (C1-C20)alquila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C3-C8)cicloalquila ou vice-versa.

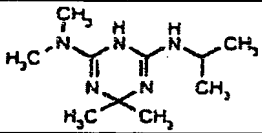
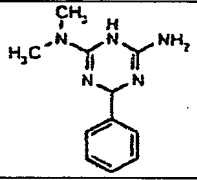
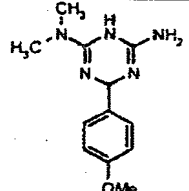
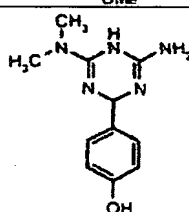
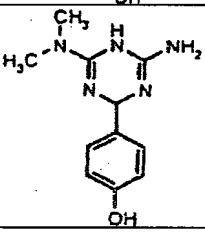
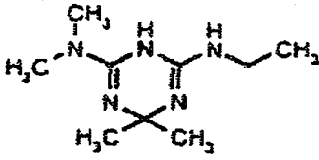
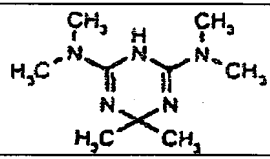
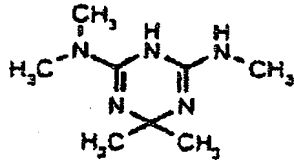
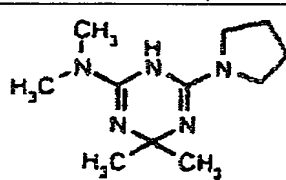
De preferência, R5 e R6 são independentemente escolhidos de H e grupos (C1-C20)alquila opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquil-  
25 amino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietil; mais preferivelmente, R5=H e R6=(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, car-  
30 boximetila ou carboxietila ou vice-versa.

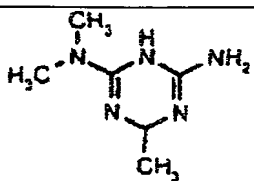
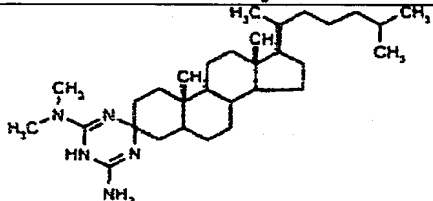
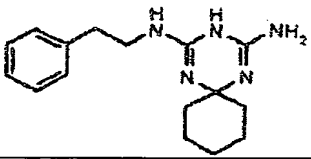
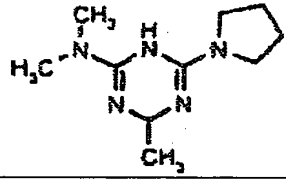
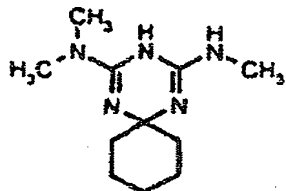
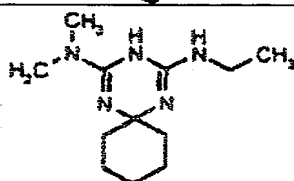
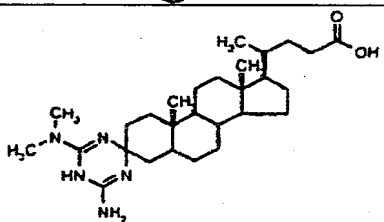
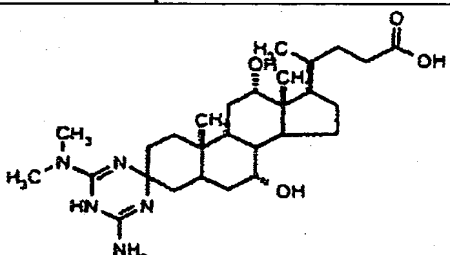
Um grupo mais particular da invenção se refere a composições farmacêuticas de acordo com a invenção nas quais os derivados de triazina

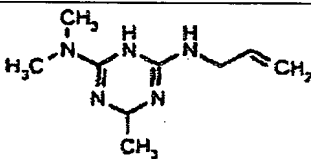
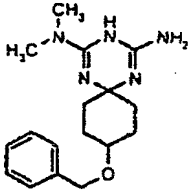
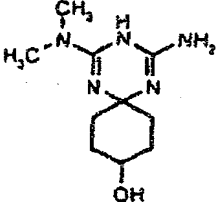
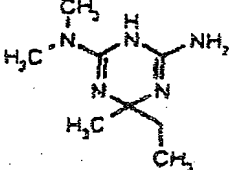
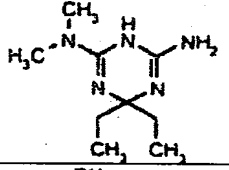
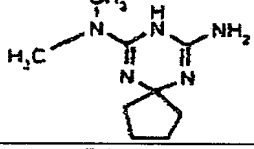
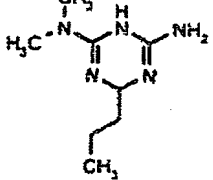
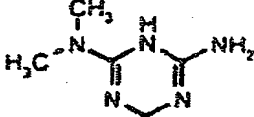
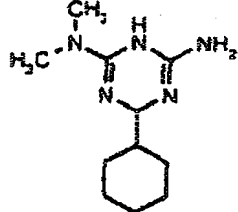
são compostos da fórmula (I) na qual R1 e R2 são um grupo metila e R3 e R4 representam hidrogênio.

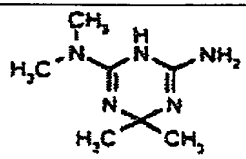
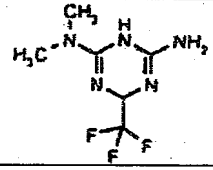
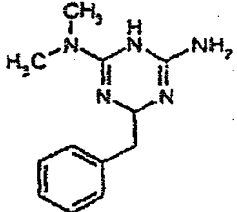
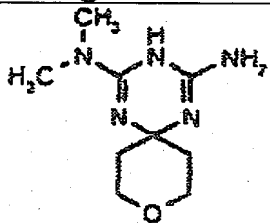
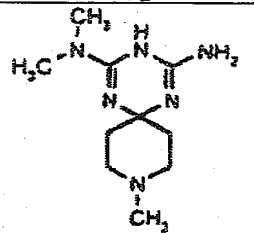
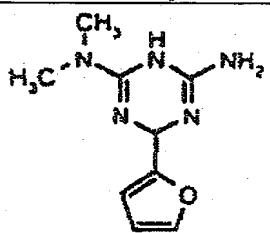
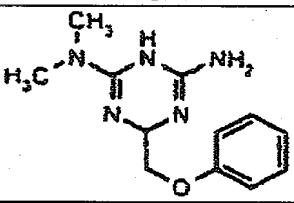
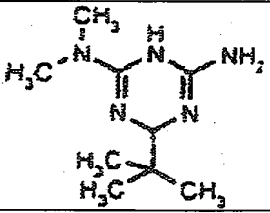
Compostos da fórmula (I) que podem ser especialmente mencionados incluem:

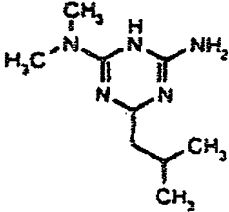
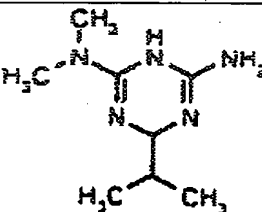
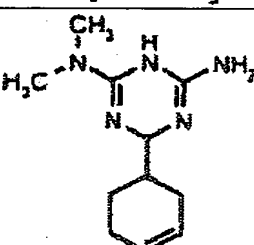
	Fórmula	Sal
1		HCl
2		HCl
3		
4		HCl
5		Metano-sulfonato
6		
7		HCl
8		HCl

	Fórmula	Sal
9		HCl
10		HCl
11		HCl
12		HCl
13		
14		Fumarato
15		HCl
16		HCl
17		HCl

	Fórmula	Sal
18		HCl
19		HCl
20		Carbonato
21		Carbonato
22		HCl
23		HCl
24		HCl
25		HCl

	Fórmula	Sal
26		HCl
27		HCl
28		HCl
29		Carbonato
30		Carbonato
31		HCl
32		Carbonato
33		HCl
34		para-Tolueno-sulfonato

	Fórmula	Sal
35		HCl
36		para-Tolueno-sulfonato
37		para-Tolueno-sulfonato
38		HCl
39		HCl
40		HCl
41		para-Tolueno-sulfonato
42		HCl

	Fórmula	Sal
43		HCl
44		HCl
45		para-tolueno-sulfonato

e, mais preferivelmente, o composto do Exemplo 18.

O termo "estimulador da secreção de insulina" significa qualquer agente usualmente utilizado em terapia humana ou veterinária para estimular a secreção de insulina no caso de um paciente que precisa da mesma.

- 5 Sulfoniluréias, glinidas, antagonistas do receptor de glucagon, hormônios de incretina, em particular peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou agonistas de GLP-1 e inibidores de DPP-IV são especialmente preferidos.

- O termo "antagonista do receptor de glucagon" inclui, em particular, os compostos descritos no WO 98/04528, em particular BAY27-9955 e também aqueles descritos em *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 2, 915-918 e, mais particularmente, CP-99.711, aqueles descritos em *J. Med. Chem.* 1998, 41, 5150-5157 e, em particular, NNC92-1687, aqueles descritos em *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 8694-8697 e, em particular, L-168.049 e aqueles descritos no US 5 880 139, WO 99/01423, US 5 776 954, WO 98/22109, WO 10 98/22108, WO 98/21957 e WO 97/16442.

O termo "sulfoniluréias" se refere a compostos que ativam a secreção de insulina por células beta pancreáticas através de transmissão de um sinal via receptores de sulfoniluréia localizados na membrana. Ele inclui

(de uma maneira não limitativa) tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetoxamida, glicopiramida, glibenclamida/gliburida, gliclazida, 1-butil-3-metanililuréia, carbutamida, glibomurida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibutiazola, glibuzola, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolil-  
5 ciclamida e glimepirida, mais preferivelmente glibenclamida/gliburida, gliclazida, glimepirida e glipizida.

O termo "glinida" significa, em particular, repaglinida.

O termo "agonista do receptor de glucagon" inclui, em particular, compostos tal como GLP-1(7-37), no qual a amida terminal de Arg<sup>36</sup> é substituída por Gly na posição 37 de GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> e também variantes e análogos, tais como GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), acetil LYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37) e, em particular, GLP-1(7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), MET<sup>8</sup>-GLP-1(7-37) e 4-imidazopropionil-GLP-1. Preferência particular é dada ao agonista GLP conhecido como exendina-4, descrito por Greig et al. em *Diabetologia*, 1999,  
10 42, 45-50.  
15

O termo "inibidor de DPP-IV" incluem, em particular, compostos tais como, de uma maneira não limitativa, aqueles descritos no WO 97/40832, WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309,  
20 WO 01/47514 e WO 01/52825, WO 2005/033099, WO 2005/058849 e WO 2005/075426.

Os compostos preferidos são dicloridrato de 1-(2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino)acetil-2(S)-cianopirrolidina (Exemplo 3 do WO 98/19998), (S)1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (Exemplo 1 do  
25 WO 0034241), LAF-237, MK-0431, PSN-9301, BMS-477118, GW-825964, T-6666, SYR-322, PHX-1149, LC-15-0133, FE-99901, GRC-8200, KF-81364, SSR-162369, CP-867534-01 e TP-8211.

De acordo com ainda outra modalidade preferida, a invenção se refere, mais particularmente, a composições farmacêuticas compreendendo  
30 combinações escolhidas de:

- Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina e glibenclamida;

- Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina e glimepirida;

- Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina e glipizida;

5           • Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina e gliclazida.

A invenção também se refere às formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereoisômeros e epímeros e misturas dos mesmos e também aos sais farmacologicamente aceitáveis e ésteres dos compostos da fórmula geral (I).

10

Os compostos da fórmula (I) de acordo com a invenção, conforme definido acima, contendo uma função suficientemente básica, podem incluir os sais farmacologicamente aceitáveis correspondentes de ácidos orgânicos ou minerais.

15           Para as finalidades da presente invenção, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis correspondentes de ácidos orgânicos ou minerais" significa qualquer sal preparado a partir de qualquer ácido orgânico ou inorgânico farmacologicamente aceitável não tóxico. Tais ácidos incluem ácido acético, ácido benzeno-sulfônico, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido carbônico, ácido etano-sulfônico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido maléico, ácido metano-sulfônico, ácido múcico, ácido nítrico, ácido pamóico, ácido pantotênico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico e ácido para-tolueno-sulfônico. Ácido clorídrico é, vantajosamente, usado.

20

25           A invenção também se refere aos sais quirais dos compostos da fórmula (I) usados para a separação de racematos dos compostos de fórmula (I).

À guisa de exemplo, os seguintes ácidos quirais são: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfânico, ácido (-)-canfânico, ácido R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilidrogeno fosfônico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-

30

canfórico, ácido (*S*)-(+)-2-fenilpropionico, ácido (*R*)-(+)-2-fenilpropionico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico ou uma mistura de dois ou mais dos mesmos.

Os enantiômeros dos compostos de acordo com a invenção e o  
5 processo para separação dos mesmos são especialmente descritos no pedido de patente WO 2004/089917, o conteúdo do qual é incorporado aqui por referência.

O presente pedido de patente também se refere às formas polimórficas dos compostos, conforme obtido de acordo com o pedido de patente  
10 WO 2004/089917, por exemplo, a forma polimórfica A1 do sal cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

A presente invenção também se refere à outras formas polimórficas dos compostos, tal como a forma polimórfica H1 do sal cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, o qual foi preparado como segue:  
15

Aproximadamente 3 g da forma A1 do Exemplo 18 são dissolvidos em 50 ml de HCl a 1 mol/l em temperatura ambiente. A solução clara obtida é deixada evaporar para a temperatura ambiente, em um béquer aberto, até que um resíduo sólido se cristalize.

20 A caracterização é realizada através de:

- espectroscopia por FT-IR:
  - Brüker Vector 22
  - resolução espectral de  $2\text{ cm}^{-1}$
  - 32 explorações
- 25 - discos KBR (análogo ao método A AA21505)
- Para avaliar a intensidade das bandas de IR, os espectros de IR foram normalizados através de vetorização na faixa espectral de  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  como um espectro de absorção.

Pré-ajuste foi realizado:

- 30
- s:A > 0,05
  - m:  $0,01 < A < 0,05$
  - w:A < 0,01

- Espectroscopia por FT-Raman:
  - Brüker RFS-100
  - excitação: 1064 nm
  - resolução espectral:  $1 \text{ cm}^{-1}$
  - 5 - 1000 mW
  - 1000 explorações
  - focalizada
  - cadinho de alumínio (análogo ao método RA AA21505)
  - Para avaliar a intensidade das bandas de Raman, os espectros
  - 10 de Raman foram normalizados através de vetorização na faixa espectral de  $3600\text{-}200 \text{ cm}^{-1}$ . Pré-ajuste foi realizado:
    - s:A > 0,05
    - m:  $0,01 < A < 0,05$
    - w:A < 0,01
  - 15 • Difração de pó por raios X (XRD)
    - difractômetro D5000 (Brüker AXS)
    - radiação  $\text{CuK}\alpha 1$  a  $1,5406 \text{ \AA}$  (U = 30 kV, A = 40 mA)
    - Modo de transmissão
    - Detector na posição sensível
    - 20 • Monocromador primário
    - Faixa de ângulo:  $3\text{-}65^\circ 2\theta$
    - Largura de estágio:  $0,05^\circ 2\theta$
    - Tempo/estágio de medição: 1,4 s
    - A máquina de XRD é ajustada a  $2\theta \pm 0,1^\circ$ .

## 25 Resultados

### Forma A1:

XRD:

Nº	d[Å]	2θ	I/I <sub>0</sub>
1	5,98	14,8	85
2	5,26	16,8	83
3	4,35	20,4	30
4	3,57	24,9	100
5	3,50	25,4	53
6	3,36	26,5	96
7	3,31	26,9	52
8	3,04	29,3	57
9	2,90	30,8	30
10	2,74	32,7	35

Bandas por FT-IR (em  $\text{cm}^{-1}$ ):

3384 +/- 1,5 (m), 3199 +/- 1,5 (m), 3163 +/- 1,5 (m), 3107 +/- 1,5 (m), 2993 +/- 1,5 (m), 2983 +/- 1,5 (m), 1652 +/- 1,5 (s), 1606 +/- 1,5 (s), 1576 +/- 1,5 (s), 1557 +/- 1,5 (s), 1505 +/- 1,5 (s), 1449 +/- 1,5 (m), 1427 +/- 1,5 (m), 1405 +/- 1,5 (m), 1383 +/- 1,5 (m), 1348 +/- 1,5 (m), 1306 +/- 1,5 (m), 1263 +/- 1,5 (w), 1235 +/- 1,5 (w), 1185 +/- 1,5 (w), 1096 +/- 1,5 (w), 1068 +/- 1,5 (w), 980 +/- 1,5 (w), 946 +/- 1,5 (w), 868 +/- 1,5 (w), 761 +/- 1,5 (w), 687 +/- 1,5 (m), 655 +/- 1,5 (m), 558 +/- 1,5 (w), 521 +/- 1,5 (w), 478 +/- 1,5 (w)

10 Bandas por FT-Raman (em  $\text{cm}^{-1}$ ):

3217 +/- 1,5 (w), 2994 +/- 1,5 (m), 2983 +/- 1,5 (m), 2936 +/- 1,5 (s), 2883 +/- 1,5 (m), 1645 +/- 1,5 (w), 1602 +/- 1,5 (m), 1554 +/- 1,5 (m), 1453 +/- 1,5 (m), 1428 +/- 1,5 (m), 1349 +/- 1,5 (w), 1308 +/- 1,5 (w), 979 +/- 1,5 (m), 866 +/- 1,5 (w), 761 +/- 1,5 (w), 686 +/- 1,5 (s), 583 +/- 1,5 (m), 555 +/- 1,5 (s), 525 +/- 1,5 (m), 479 +/- 1,5 (m), 410 +/- 1,5 (m), 401 +/- 1,5 (m), 307 +/- 1,5 (m)

Forma H1

XRD:

Nº	d[Å]	2θ	I/I <sub>0</sub>
1	8,03	11,0	69
2	7,27	12,2	25
3	6,11	14,5	24
4	4,01	22,1	86
5	3,64	24,5	100
6	3,26	27,3	51
7	3,08	29,0	29
8	3,04	29,4	34
9	2,82	31,7	61
10	2,66	33,6	26

Bandas por FT-IR (em  $\text{cm}^{-1}$ ):

3386 +/- 1,5 (m), 3080 +/- 3 (m), 1706 +/- 1,5 (s), 1691 +/- 1,5 (s), 1634 +/- 1,5 (m), 1513 +/- 1,5 (m), 1445 +/- 1,5 (w), 1241 +/- 1,5 (w), 1079 +/- 1,5 (w), 989 +/- 1,5 (w), 940 +/- 1,5 (w), 861 +/- 1,5 (w), 823 +/- 1,5 (w), 675 +/- 1,5 (w), 603 +/- 1,5 (w), 573 +/- 1,5 (w), 549 +/- 1,5 (w), 527 +/- 1,5 (w)

Os compostos da fórmula (I) acima também incluem os pró-fármacos desses compostos.

10 O termo "pró-fármacos" significa compostos os quais, quando administrados ao paciente, são química e/ou biologicamente convertidos no corpo vivo em compostos da fórmula (I).

Na presente descrição, os termos usados têm, a menos que de outro modo indicado, os seguintes significados:

15 - o termo "(C1-C20)alquila" denota um radical alquila linear ou ramificada contendo de 1 a 20 átomos de carbono. Dentre os radicais C1-C20 alquila que podem ser especialmente mencionados de uma maneira não limitativa estão radicais metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, octila, decila, dodecila, hexadecila e octadecila;

20 - o termo "(C1-C20)alquenila" denota um radical baseado em hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais insaturações na

forma de ligação dupla. Como radicais alquilenos contendo de 1 a 20 átomos de carbono, menção pode ser feita, de uma maneira não limitativa, a radicais etenila, prop-2-enila, but-2-enila, but-3-enila, pent-2-enila, pent-3-enila e pent-4-enila;

5                   - o termo "(C1-C20)alquinila" denota um radical hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais insaturações na forma de ligação triplas. Como radicais alquilenos contendo de 1 a 20 átomos de carbono, menção pode ser feita, de uma maneira não limitativa, a radicais etinila, prop-2-inila, but-2-inila, but-3-inila, pent-2-inila, pent-3-inila e pent-4-inila;

10                   - o termo "alcóxi" se refere a o termo "alquilóxi";

                  - o termo "halogênio" se refere, de uma maneira não limitativa, a flúor, cloro ou bromo;

                  - o termo "(C6-C14)arila" se refere um grupo aromático contendo de 6 a 14 átomos de carbono com pelo menos um dos anéis tendo um sistema de pi elétrons conjugados e incluindo biarilas, as quais podem ser opcionalmente substituídas. Menção será feita, em particular, a grupos bifenila, fenila, naftila, antrila e fenantrila;

15

                  - o termo "hetero(C6-C14)arila" se refere a um heterociclo aromático de 6-14 elementos contendo 1-4 heteroátomos, os outros átomos sendo átomos de carbono. Dentre os heteroátomos, menção será feita, em particular, a oxigênio, enxofre e nitrogênio. Dentre os radicais heteroarila, menção será feita, mais particularmente, a radicais furila, tienila, piridila, pirrolila, pirimidila, pirazinila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, quinolila e tiazolila;

20

25                   - o termo "(C3-C8)cicloalquila" se refere a um anel baseado em hidrocarboneto saturado e inclui radicais monocíclicos, bicíclicos e policíclicos contendo de 3 a 8 átomos de carbono. Menção será feita, de uma maneira não limitativa, a radicais ciclopropila e ciclobutila;

                  - o termo "(C6-C14)aril(C1-C20)alquila" se refere a grupos – alquilarila correspondentes. Menção será feita, em particular, a grupos benzila e fenetila.

30

Será apreciado que os compostos que são úteis de acordo com

a presente invenção podem ter centros assimétricos. Esses centros assimétricos podem estar, independentemente, na configuração R ou S. Será evidente para aqueles versados na técnica que determinados compostos que são úteis de acordo com a invenção podem também exibir isomerismo geométrico. Deve ser compreendido que a presente invenção inclui isômeros e estereoisômeros geométricos individuais e misturas dos mesmos, incluindo misturas racêmicas, de compostos da fórmula (I) acima. Isômeros desse tipo podem ser separados das misturas dos mesmos através de aplicação ou adaptação de processos conhecidos, por exemplo, técnicas de cromatografia ou técnicas de recristalização ou eles são preparados separadamente de isômeros adequados dos seus intermediários.

Para as finalidades nesse texto, deve ser compreendido que as formas tautoméricas são incluídas na menção de um determinado grupo, por exemplo, tio/mercapto ou oxo/hidróxi.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento de patologias associadas à síndrome de resistência à insulina (síndrome X).

Resistência à insulina é caracterizada por uma redução da ação de insulina (cf. *Presse Médicale*, 1997, 26 (Nº 14), 671-677) e está envolvida em um grande número de condições patológicas, tais como diabetes e, mais particularmente, diabetes não-dependente de insulina (diabetes do tipo II ou NIDDM), dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial e também determinadas complicações microvasculares e macrovasculares, por exemplo, aterosclerose, retinopatia e neuropatia.

A esse respeito, referência pode ser feita, por exemplo, a *Diabetes*, vol. 37, 1988, 1595-1607; *Journal of Diabetes and its Complications*, 1998, 12, 110-119 ou *Horm. Res.*, 1992, 38, 28-32.

O objetivo da presente invenção é propor uma composição farmacêutica para melhora significativa da condição de diabéticos e, mais particularmente, para otimização do uso de glicose.

As composições farmacêuticas da invenção têm, especialmente, atividade hipoglicêmica.

Os compostos da fórmula (I) são, portanto, úteis no tratamento de patologias associadas à hiperglicemia.

A composição farmacêutica compreendendo o composto de triazina da fórmula (I) em combinação com um estimulador da secreção de insulina pode ser preparada através de mistura dos vários princípios ativos, quer todos juntos ou independentemente com um suporte fisiologicamente aceitável, um excipiente, um aglutinante, um diluente, etc. Ela é, então, administrada oral ou não oralmente, por exemplo, através das vias parenteral, intravenosa, cutânea, nasal ou retal. Se os princípios ativos são formulados independentemente, as formulações correspondentes podem ser misturadas juntas extemporaneamente usando um diluente e são, então, administradas ou podem ser administradas independentemente uma da outra, quer sucessiva ou seqüencialmente.

As composições farmacêuticas da invenção incluem formulações, tais como grânulos, pós, comprimidos, cápsulas de gel, xaropes, emulsões e suspensões e também formas usadas para administração não oral, por exemplo, injeções, sprays ou supositórios.

As formas farmacêuticas podem ser preparadas via técnicas convencionais conhecidas.

O preparo de uma forma farmacêutica sólida oralmente administrada será realizado através do seguinte processo: um excipiente (por exemplo, lactose, sacarose, amido, manitol, etc.), um desintegrante (por exemplo, carbonato de cálcio, carboximetil celulose de sódio, ácido algínico, carboximetil celulose de cálcio, dióxido de silício coloidal, croscarmelose de sódio, Crospovidona, goma guar, silicato de magnésio de alumínio, celulose microcristalina, pó de celulose, amido pré-gelatinizado, alginato de sódio, glicolato de amido, etc.), um aglutinante (por exemplo, alfa-amido, goma arábica, carbóxi-metil celulose, polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulose, ácido algínico, carbômero, dextrina, etilcelulose, alginato de sódio, maltodextrina, glicose líquida, silicato de magnésio de alumínio, hidroxietilcelulose, metilcelulose, goma guar, etc.) e um lubrificante (por exemplo, talco, estearato de magnésio, polietileno 6000, etc.) são, por exemplo, adicionados ao(s) princípio(s)

ativo(s) e a mistura obtida é, então, transformada em comprimidos. Se necessário, o comprimido pode ser revestido via técnicas conhecidas, de modo a disfarçar o sabor (por exemplo, com pó de cacau, menta, borneol, pó de canela, etc.) ou permitir dissolução entérica e liberação sustentada dos princípios ativos. Os produtos de revestimento que podem ser usados são, por exemplo, etilcelulose, hidroximetilcelulose, polioxietileno glicol, acetoftalato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose e Eudragit® (copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico), Opadry® (hidroxipropilmetilcelulose + macrogol + óxido de titânio + monohidrato de lactose). Colorantes farmacêuticamente aceitáveis podem ser adicionados (por exemplo, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, laca amarela de quinolina, etc.). Formas farmacêuticas tais como comprimidos, pós, sachês e cápsulas de gel podem ser usadas para uma administração oral.

As formas farmacêuticas líquidas para administração oral incluem soluções, suspensões e emulsões. As soluções aquosas podem ser obtidas através de dissolução dos princípios ativos em água, seguidas pela adição de flavorizantes, colorantes, estabilizantes e espessante, se necessário. De forma a melhorar a solubilidade, é possível adicionar etanol, propileno glicol ou outros solventes não aquosos farmacêuticamente aceitáveis. As suspensões aquosas para uso oral podem ser obtidas através de dispersão dos princípios ativos finamente divididos em água com um produto viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose ou carboximetilcelulose de sódio.

As formas farmacêuticas para injeção podem ser obtidas, por exemplo, através do seguinte processo. O(s) princípio(s) ativo(s) é(são) dissolvido(s), suspenso(s) ou emulsificado(s), quer em um meio aquoso (por exemplo, água destilada, solução salina fisiológica, solução de Ringer, etc.) ou em um meio aquoso (por exemplo, um óleo vegetal, tal como óleo de oliva, óleo de gergelim, óleo de algodão, óleo de milho, etc. ou propileno glicol) com um dispersante (por exemplo, Tween 80, HCO 60 (Nikko Chemicals), polietileno glicol, carboximetil celulose, alginato de sódio, etc.), um agente conservante (por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila, p-hidroxibenzoato

de propila, álcool benzílico, clorobutanol, fenol, etc.), um agente de isotonicidade (por exemplo, cloreto de sódio, glicerol, sorbitol, glicose, etc.) e também outros aditivos, tais como, se desejado, um agente de solubilização (por exemplo, salicilato de sódio, acetato de sódio, etc.) ou um estabilizante (por exemplo, albumina de soro humano).

Uma forma farmacêutica para uso externo pode ser obtida a partir de uma composição sólida, semi-sólida ou líquida contendo o(s) princípio(s) ativo(s). Por exemplo, para obter uma forma sólida, o(s) princípio(s) ativo(s) é(são) tratado(s), sozinho(s) ou como misturas com excipientes (por exemplo, lactose, manitol, amido, celulose microcristalina, sacarose, etc.) e um espessante (por exemplo, gomas naturais, derivados de celulose, polímeros acrílicos, etc.) de modo a convertê-lo(s) em um pó. As composições farmacêuticas líquidas são preparadas substancialmente da mesma maneira conforme as formas para injeção, conforme indicado previamente. As formas farmacêuticas semi-sólidas estão, de preferência, na forma de géis aquosos ou oleosos ou na forma de um pomada. Essas composições podem, opcionalmente, conter um regulador de pH (por exemplo, ácido carbônico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, etc.) e um agente conservante (por exemplo, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloreto de benzalcônio, etc.) e também outros aditivos.

A proporção relativa dos constituintes das composições farmacêuticas da presente invenção leva em conta as dosagens recomendadas dos respectivos princípios ativos. As proporções das respectivas quantidades do estimulador da secreção de insulina e do composto da fórmula (I), assim, variam em consequência.

A proporção em peso do estimulador da secreção de insulina para o composto da fórmula (I) oscila, de preferência, entre 1/1000 e, particularmente, de 4/100 e especialmente de 1/500 a 4/100 ou, mais preferivelmente, de 1/300 a 4/100. As dosagens dependerão daquelas usualmente usadas para os princípios ativos. Assim, para o estimulador da secreção de insulina, as dosagens estão entre 1 e 6 mg/dia para glimepirida, de 1,5 a 15 mg/dia para glibenclamida, de 30 a 120 mg/dia para gliclazida e de 2,5 a 20 mg/dia para glipizida.

Para o composto da fórmula (I), as dosagens diárias oscilam de 200 mg a 2000 mg. A frequência preferida de administração dos compostos da invenção está entre uma e duas administrações por dia. Em casos onde as doses de compostos da fórmula (I) requerem mais de uma administração diária, as quantidades de estimulador da secreção de insulina e a proporção de estimulador da secreção de insulina/composto da fórmula (I) serão ajustadas em consequência.

O objetivo da presente invenção é também propor um método de tratamento via co-administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e de um estimulador da secreção de insulina e também kits para permitir essa co-administração.

A presente invenção também se refere a kits que são adequados para o tratamento através dos métodos descritos acima. Esses kits compreendem uma composição contendo o composto da fórmula (I) nas dosagens indicadas acima e uma segunda composição contendo o estimulador da secreção de insulina nas dosagens indicadas acima, para uma administração simultânea, separada ou seqüencial, em quantidades eficazes de acordo com a invenção.

O termo "co-administração" significa a administração simultânea, separada ou seqüencial de um ou mais compostos ao mesmo paciente, durante um período que pode ser de até 2 horas ou mesmo até 12 horas. Por exemplo, o termo co-administração inclui:

- (1) uma administração simultânea dos dois compostos,
- (2) uma administração do primeiro, seguido 2 horas depois pela administração do segundo composto,
- (3) uma administração do primeiro, seguido 12 horas depois pela administração do segundo composto.

Os exemplos abaixo de composições de acordo com a invenção são fornecidos como ilustrações não limitativas.

Exemplos

As quantidades são expressas em uma base em peso.

**Exemplo de formulação 1:**

	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-	
5	6-metil-1,3,5-triazina:	1000 mg
	glibenclamida:	5 mg
	celulose microcristalina:	113 mg
	croscarmelose:	28 mg
	polivinilpirrolidona:	40 mg
10	estearato de magnésio:	14 mg
	Opadry:	24 mg

**Exemplo de formulação 2:**

	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino6-metil-1,3,5-triazina:	1000 mg
	glibenclamida:	2,5 mg
15	celulose microcristalina:	115,5 mg
	croscarmelose:	28 mg
	polivinilpirrolidona:	40 mg
	estearato de magnésio:	9 mg
	Opadry®:	24 mg

**Exemplo de formulação 3:**

	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino6-metil-1,3,5-triazina:	750 mg
	glibenclamida:	5 mg
	celulose microcristalina:	89 mg
	croscarmelose:	21 mg
25	polivinilpirrolidona:	30 mg
	estearato de magnésio:	10,5 mg
	Opadry®:	18 mg

**Exemplo de formulação 4:**

	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina:	1000 mg
	gliclazida:	30 mg
	celulose microcristalina:	150 mg
5	croscarmelose:	24 mg
	polivinilpirrolidona:	44 mg
	estearato de magnésio:	8 mg
	Eudragit®:	24 mg

**Exemplo de formulação 5:**

10	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina:	1000 mg
	glimepirida: 1	mg
	Dióxido de silício:	4 mg
	croscarmelose:	25 mg
	polivinilpirrolidona:	40 mg
15	estearato de magnésio:	8 mg
	Opadry®:	10 mg

**Teste Biológico: Modulação dos níveis de glicose com as combinações da invenção com estimuladores da secreção de insulina**

20 A capacidade dos compostos da invenção, em combinação com compostos antidiabéticos estimuladores da secreção de insulina, de modificar os níveis de glicose no sangue é avaliada *in vivo* em ratos GK.

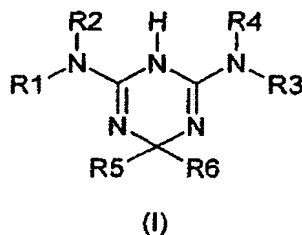
Sozinhos ou em combinação, os agentes antidiabéticos são administrados duas vezes ao dia (bid) aos ratos GK durante 4 dias. O teste de tolerância à glicose oral (OGTT) é realizado após o último dia de tratamento.

25 O OGTT é realizado na manhã após 3 horas de jejum através de administração oral de uma carga de glicose de 2 g/kg de massa corporal. As amostras de sangue são coletadas da veia caudal a 0; 10; 20; 30; 45; 60; 90 e 120 minutos para determinar os níveis de glicose.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende, como princípio ativo:

- 5
- i) um estimulador da secreção de insulina,
  - ii) um derivado de triazina da fórmula (I):



no qual:

R1, R2, R3 e R4 são independentemente escolhidos dos seguintes grupos:

- 10
- H,
  - (C1-C20)alquila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi ou (C3-C8)cicloalquila,
  - (C2-C20)alquenila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,
  - 15
  - (C2-C20)alquinila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,
  - (C3-C8)cicloalquila opcionalmente substituída por (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,
  - 20
  - hetero(C3-C8)cicloalquila trazendo um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O e S e opcionalmente substituída por (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,
  - (C6-C14)aril(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,
  - 25
  - (C1-C13)heteroarila trazendo um ou mais heteroátomos escolhidos dentre N, O e S e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-

C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

5           -(C6-C14)arila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

10           R1 e R2, por um lado, e R3 e R4, por outro lado, possivelmente formando, com o átomo de nitrogênio, um anel com n elementos (n entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos dentre N, O e S e possivelmente sendo substituídos por um ou mais dos seguintes grupos: amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

15           R5 e R6 são independentemente escolhidos dos seguintes grupos:

-H,

20           -(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

          -(C2-C20)alquenila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

25           -(C2-C20)alquinila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

30           -(C3-C8)cicloalquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

-hetero(C3-C8)cicloalquila trazendo um ou mais heteroátomos escolhidos dentre N, O e S e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

5

-(C6-C14)arila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

10

-(C1-C13)heteroarila trazendo um ou mais heteroátomos escolhidos dentre N, O e S e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

15

-(C6-C14)aril(C1-C5)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

R5 e R6 possivelmente formando, com o átomo de carbono ao qual eles estão presos, um anel com m elementos (m entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos dentre N, O e S e possivelmente sendo substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

25

ou possivelmente formando, com o átomo de carbono, um resíduo C10-C30 policíclico opcionalmente substituído por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

30

R5 e R6 juntos também possivelmente representando o grupo =O ou =S, o átomo de nitrogênio de um grupo heterocicloalquila ou heteroa-

рила possivelmente sendo substituído por um grupo (C1-C5)alquila, (C3-C8)cicloalquila, (C6-C14)arila, (C6-C14)aril(C1-C5)alquila ou (C1-C6)acila,

5 e também as formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, epímeros e polimorfos e misturas dos mesmos e os sais farmaceuticamente aceitáveis e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

2.Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) no qual R5 e R6 são independentemente escolhidos dentre H e grupos (C1-10 C20)alquila opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 15 2, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) no qual R1, R2, R3 e R4 são independentemente escolhidos dentre H e grupos (C1-C20)alquila opcionalmente substituídos por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi ou (C3-C8)cicloalquila, e/ou R1 e R2, por um lado, e R3 e R4, por outro lado, possivelmente formando com o átomo de nitrogênio um anel com n elementos (n entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou 20 mais heteroátomos escolhidos dentre N, O e S e possivelmente sendo substituídos por um ou mais dos seguintes grupos: amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila. 25

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) no qual R1 e R2 são um grupo metila e R3 e R4 representam hidrogênio.

30 5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o composto da fórmula (I) é 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, ou uma das

formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, epímeros e misturas dos mesmos ou um sal farmaceuticamente aceitável.

5 6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o composto da fórmula (I) é (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o composto da fórmula (I) é (-)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o composto da fórmula (I) está na forma de um cloridrato.

15 9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica contém entre 1 mg e 120 mg de estimulador da secreção de insulina.

10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica contém entre 200 mg e 2000 mg de composto da fórmula (I).

20 11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso de um estimulador da secreção de insulina para o composto da fórmula (I) está entre 1/1000 e 1/100.

25 12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que o estimulador da secreção de insulina é escolhido dentre antagonistas do receptor de glucagon, hormônios de incretina, inibidores de DPP-IV, sulfoniluréias e glinidas.

30 13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a sulfoniluréia é escolhida dentre tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetoxamida, glicopiramida, glibenclamida/gliburida, gliclazida, 1-butil-3-metanililuréia, carbutamida, glibomurida, glipizida, gliquidona, glioxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina,

glipinamida, fenbutamida, toliliclamida e glimepirida.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a sulfoniluréia é glibenclamida, gliclazida, glimepirida ou glipizida e o composto da fórmula (I) é (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-  
5 dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, opcionalmente na forma de um cloridrato.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é sitagliptina (MK-0431), vildagliptina (LAF237) ou saxagliptina (BMS477118) e o composto da fórmula (I) é (+)-2-amino-3,6-diidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, opcional-  
10 mente na forma de um cloridrato.

16. Uso de um estimulador da secreção de insulina em combinação com um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma combinação medicinal para o tratamento de e/ou prevenção de diabe-  
15 tes.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma combinação medicinal para o tratamento de e/ou prevenção de diabetes não-dependente de insulina.

18. Uso de um estimulador da secreção de insulina em combinação com um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma combinação medicinal para o tratamento de pelo menos uma das pato-  
20 logias associadas à síndrome de resistência à insulina escolhida dentre dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial e complicações microvasculares e macrovasculares, por exemplo, aterosclerose, retinopatia, nefropatia e neu-  
25 ropatia.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pelo fato de que o estimulador da secreção de insulina é como definido na reivindicação 12 ou 13, ou a combinação é como definida  
30 na reivindicação 14 ou 15.

20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo fato de que a administração do composto (I) e do es-

timulador da secreção de insulina é simultânea, separada ou seqüencial.

21. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e um estimulador da secreção de insulina, como definido na reivindicação 12 ou 13, para administração simultânea, separada ou seqüencial.

**RESUMO**

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREEN-  
DENDO DERIVADOS DE TRIAZINA, USO DE UM ESTIMULADOR DA  
SECREÇÃO DE INSULINA E KIT".**

5

A presente invenção refere-se a novas combinações de um deri-  
vado de triazina e de um estimulador da secreção de insulina.