



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0616077-8 B1



(22) Data do Depósito: 13/09/2006

(45) Data de Concessão: 20/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA FORMULADA EM UMA DOSE ÚNICA, KIT, ARTIGO DE MANUFATURA, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM OU MAIS COMPOSTOS ANTIDIABÉTICOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/513; A61K 31/44; A61K 31/131; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 14/09/2005 US 60/717.558; 15/05/2006 US 60/747.273.

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

(72) Inventor(es): RONALD J. CHRISTOPHER; PAUL COVINGTON.

(86) Pedido PCT: PCT US2006035708 de 13/09/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/033266 de 22/03/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/03/2008

(57) Resumo: ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE São providas composições farmacêuticas compreendendo 2- [[5-[(3R)-3-amino-1-piperidifinil]-3,4-diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)Pirímidinil]metil] - benzonitrila e sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma, bem como kits e artigos de manufatura compreendendo as composições farmacêuticas, bem como métodos de uso das composições farmacêuticas.

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA FORMULADA EM UMA DOSE
ÚNICA, KIT, ARTIGO DE MANUFATURA, USO DA COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA E USO DE UM OU MAIS COMPOSTOS ANTIDIABÉTICOS**

CAMPO DA INVENÇÃO

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

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA CORRELATA

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

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

reportada também para alguns peptídeos ocorrendo naturalmente.

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

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

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

Com base em um estudo com camundongos nocauteados DPP-IV procriados geneticamente e em estudos *in vivo* e *in*
30 *vitro* com inibidores DPP-IV seletivos, DPP-IV mostrou ser a

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

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

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É provido um método compreendendo: administração de uma dose diária entre 5 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I. Em uma variação, uma dose diária de 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I é administrada.

Em uma variação, a administração é realizada uma vez ao dia e pode opcionalmente ser realizada uma vez ao dia como uma dosagem simples. Opcionalmente, a

administração é realizada uma vez ao dia por um período de pelo menos 30 dias e opcionalmente por um período de pelo menos 60 dias.

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

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

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

Em outra variação, a administração do composto I é realizada para tratar um paciente que sofre de condições mediadas por DPP-IV, tais como, diabetes e mais

especificamente, diabetes melito do tipo 2; dislipidemia diabética; tolerância à glicose comprometida (IGT); glicose no plasma em jejum comprometida (IFG); acidose metabólica; cetose; normalização do apetite; obesidade; complicações associadas ao diabetes incluindo neuropatia diabética, retinopatia diabética e doença renal; hiperlipidemia incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós-prandial; arteriosclerose; hipertensão; infarto do miocárdio, angina de peito, infarto cerebral, apoplexia cerebral e síndrome metabólica.

Também é provido um método para a administração do composto I em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I. Em uma variação, tal método de combinação de terapia é realizado onde uma dose diária entre 5 mg/dia e 250 mg/dia do composto I é provida a um paciente, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I. Em uma variação, uma dose diária de 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I é administrada a um paciente em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I.

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

A combinação do composto I com um ou mais compostos

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

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

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em inibidores da proteína tirosina fosfatase, inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase, inibidores da glicose-6-fosfatase, inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase, inibidores da glicogênio fosforilase, antagonistas do receptor de glucagon, inibidores da fosfoenolpiruvato carboxicinase, inibidores da piruvato desidrogenase cinase, inibidores da alfa-glicosidade, inibidores do esvaziamento gástrico, ativadores da glicocinase, agonistas do receptor GLP-1, agonistas do receptor GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metiformina, insulina e antagonistas de α_2 -adrenérgico.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser,

opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em inibidores de GSK-3, agonistas de retinóide X receptor, agonistas Beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidinadionas antidiabéticas, agonistas PPAR gama tipo não glitazona, 5 agonistas PPAR gama/PPAR alfa duplos, vanádio antidiabético contendo compostos e biguanidas.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, tiazolidinadionas selecionadas do grupo consistindo em (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(1-metil-cicloexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2-naftilssulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorfenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-((3,4-diidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metóxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona,

5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluormetil-benzil)benzamida, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

5 Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I incluem metiformina. Em uma variação específica, a metiformina nessa combinação compreende um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em outra variação
10 específica, a metiformina nessa combinação compreende um sal HCl de metiformina. Ainda em outra variação específica, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 125 e 2.550 mg. Ainda em outra variação, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose
15 diária entre 250 e 2.550 mg.

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

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

30 Um ou mais compostos antidiabéticos administrados

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

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

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

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

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

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

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser,

opcionalmente, um ou mais inibidores de alfa-glicosidase.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I também podem ser, opcionalmente, selecionados do grupo consistindo em
5 acarbose, voglibose e miglitol, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I incluem voglibose. Em outra variação, a voglibose nessa combinação é administrada em
10 uma dose diária entre 0,1 e 1 mg.

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

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

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

mg.

Um ou mais compostos antidiabéticos administrados em combinação com o composto I podem também compreender opcionalmente metiformina e pioglitazona. Em uma variação, a pioglitazona nessa combinação compreende um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis da mesma. Em outra variação, a pioglitazona nessa combinação compreende um sal HCl de pioglitazona. Ainda em outra variação, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 7,5 e 60 mg. Ainda em outra variação, a pioglitazona nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 15 e 45 mg. Em outra variação de cada uma das variações acima, a metiformina nessa combinação compreende um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação específica, a metiformina nessa combinação compreende um sal HCl de metiformina. Em outra variação específica, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 125 e 2.550 mg. Ainda em outra variação, a metiformina nessa combinação é administrada em uma dose diária entre 250 e 2.550 mg.

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

Composições farmacêuticas também são providas.

Em uma concretização, é provida uma composição farmacêutica que é formulada em uma forma de dose simples,

onde tal forma de dose simples compreende entre 5 mg/dia e 250 mg/dia do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I. Nas variações específicas, a composição farmacêutica compreende 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I.

Em outra concretização, é provida uma composição farmacêutica que compreende o composto I, e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes do composto I em uma forma de dose simples. Opcionalmente, o composto I está presente na forma de dose simples em uma quantidade de dosagem entre 5 mg/dia e 250 mg/dia do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I. Nas variações específicas, a composição farmacêutica compreende 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I.

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

De acordo com a concretização acima, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica podem ser opcionalmente selecionados do grupo consistindo em moduladores da via de sinalização de

insulina, os compostos influenciando uma produção de glicose hepática desregulada, melhoradores de sensibilidade à insulina, e melhoradores de secreção da insulina.

Também de acordo com a concretização acima, um ou
5 mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma
composição farmacêutica podem ser opcionalmente
selecionados do grupo consistindo nos inibidores de
proteína tirosina fosfatase, inibidores de glutamina-
frutose-6-fosfato amidotransferase, inibidores de glicose-
10 6-fosfatase, inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase,
inibidores de glicogênio fosforilase, antagonista de
receptor glucagon, inibidores de fosfoenolpiruvato
carboxicinase, inibidores de piruvato desidrogenase cinase,
inibidores de alfa-glicosidase, inibidores de esvaziamento
15 gástrico, ativadores de glicocinase, agonistas de receptor
GLP-1, agonistas de receptor GLP-2, moduladores de UCP,
moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de
PPAR, metiformina, insulina, e antagonistas α_2
adrenérgicos.

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

Também de acordo com a concretização acima, um ou
30 mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma

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

Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica inclui metiformina. Em uma variação específica, a

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

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

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

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

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

inclui insulina.

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

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

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

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

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

25 Em outra variação, um ou mais compostos antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem um composto antidiabético selecionado do grupo consistindo em acarbose, voglibose e miglitol, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em uma variação, um ou mais compostos antidiabéticos
30 compreendidos em uma composição farmacêutica incluem

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

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

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

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

Em outra variação, um ou mais compostos
25 antidiabéticos compreendidos em uma composição farmacêutica incluem metformina e pioglitazona. Em uma variação específica, a pioglitazona nessa combinação compreende um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em outra variação específica, a pioglitazona nessa combinação
30 compreende um sal HCl de pioglitazona. Ainda em outra

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

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

Também com relação a qualquer uma das concretizações e variações dos mesmos descritas acima relacionadas às composições farmacêuticas, a composição
25 farmacêutica pode ser opcionalmente uma forma de dose simples adaptada para administração oral, opcionalmente uma formulação sólida adaptada para administração oral, e opcionalmente um comprimido ou cápsula adaptada para administração oral. A formulação farmacêutica pode ser
30 também uma formulação de liberação prolongada adaptada para

administração oral.

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

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

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

Também são providos artigos de manufatura
30 compreendendo doses múltiplas de composição farmacêutica de

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

10 Foi observado, com relação a todas as concretizações acima, que as concretizações deveriam ser interpretadas como estando abertas no sentido de que os métodos podem compreender ações adicionais além daquelas especificadas incluindo a administração de outros materiais
15 farmacêuticamente ativos a um paciente. De modo semelhante, a menos que de outra forma especificado, as composições farmacêuticas, kits e artigos de manufatura também podem incluir outros materiais incluindo outros materiais farmacêuticamente ativos.

20 **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

A figura 1 provê uma tabela resumindo o ponto final de eficácia primária medido seguindo-se o café da manhã em um estudo duplo cego, controlado por placebo, de dose repetida e múltiplos centros descrito no Exemplo 3.

25 A figura 2 provê uma tabela resumindo os resultados HbA_{1c} pelo tratamento e por ponto de tempo no estudo duplo cego, controlado por placebo, de dose repetida e múltiplos centros descrito no Exemplo 3.

A figura 3 provê uma tabela resumindo os resultados
30 da frutossamina em jejum pelo tratamento e ponto de tempo no

estudo duplo cego, controlado por placebo, de dose repetida e múltiplos centros descrito no Exemplo 3.

A figura 4 ilustra o efeito observado que a administração do composto I tem a atividade DPPIV no plasma do paciente.

DEFINIÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

30 "Tratamento" ou "tratando" significa qualquer

administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto e inclui:

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

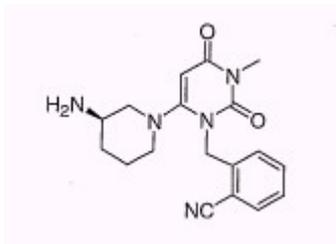
(2) inibição da doença em um animal que está experimentando ou revelando a patologia ou sintomatologia da doença (isto é, parando o desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia) ou

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

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

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

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



O exemplo 1 descreve um método para sintetizar o Composto I. É observado que outros métodos para síntese do Composto I podem ser usados conforme poderiam ser apreciados por um versado na técnica.

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

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

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

succinato, citrato, benzoato, salicilato e ascorbato. Sais de adição de ácido adicionais incluem, porém não estão limitados a: adipato, alginato, arginato, aspartato, bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforssulfonato, caprilato, clorito, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digliconato, diidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilssulfato, fumarato, galacterato (do ácido mícico), galacturonato, glicoeptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloreto, brometo, iodreto, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isotionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, monoidrogenfosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, perssulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato e ftalato.

Nas variações específicas, o composto I é administrado como o benzoato, toluenossulfonato ou forma de sal cloreto do composto I. O Exemplo 1 descreve a preparação do benzoato, toluenossulfonato e formas de sal cloreto do composto I.

2) ADMINISTRAÇÃO E USO DO COMPOSTO I

A presente invenção se refere, de modo geral, a um método compreendendo a administração do composto I a um paciente, em uma dose diária entre 5 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I (em cada caso, com base no peso molecular da

forma de base livre do composto I). Quantidades de dosagem específicas que podem ser usadas incluem, porém não estão limitadas a 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg e 100 mg do composto I ao dia. É observado que, a menos que
5 de outra forma especificamente descrito, o composto I pode ser administrado em sua forma de base livre ou como um sal farmacologicamente aceitável. Contudo, as quantidades de dosagem e faixas providas aqui são sempre com base no peso molecular da forma de base livre do composto I.

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

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

Vantajosamente, o composto I é apropriado para uso contínuo e prolongado e pode ser administrado aos pacientes por um período de tempo prolongado. Correspondentemente, o método pode ser realizado, onde o composto I é administrado
30 a um paciente a cada dia (opcionalmente uma vez ao dia) por

um período de pelo menos 1 mês, opcionalmente por pelo menos 3 meses e, caso necessário, pela duração do perfil de doença do paciente. Em razão dos efeitos de inibição de DPP-IV de longa duração do composto I, é previsto que um regime de dosagem menos freqüente que uma vez ao dia possa ser empregado.

Vantajosamente, o composto I pode ser administrado a qualquer hora durante o dia. Opcionalmente, o composto I é administrado diariamente, uma vez ao dia, onde a administração ocorre pela manhã, antes das refeições. Uma vez que o composto I pode estimular a secreção de insulina quando a glicose no sangue alcança níveis acima de 100 mg/dl, pode ser benéfico ter-se o composto I na circulação sistêmica, antes de uma elevação nos níveis de glicose no sangue ocorrer pós-prandialmente.

O composto I pode ser administrado em qualquer paciente cujo benefício de um curso de um tratamento conduzindo à redução da atividade DPP-IV *in vivo*. A figura 1 ilustra e o Exemplo 3 descreve o efeito observado que a administração do composto I tem sobre a atividade DPP-IV no plasma do paciente, após 14 dias em níveis de dosagem de 25 mg/dia, 100 mg/dia e 400 mg/dia.

Conforme pode ser visto dos dados mostrados na figura 4, por administração do composto I, uma vez ao dia nos níveis de dosagem especificados aqui, o composto I pode ser empregado eficazmente com relação aos estados de doença onde é desejada a redução da atividade de DPP-IV no plasma do paciente em mais de 60%, opcionalmente mais de 70%, e opcionalmente mais de 80%. Especificamente, quando pelo menos 25 mg do composto I são administrados, a atividade de

DPP-IV no plasma do paciente pode ser reduzida em mais de 60% em relação à linha de base por um período de peso menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e mesmo 24 horas seguindo-se a administração.

5 Exemplos de aplicações específicas para a administração do composto I incluem, porém não estão limitadas à prevenção, retardo da progressão e/ou tratamento das condições mediadas por DPP-IV, especificamente diabetes e mais especificamente, diabetes
10 melito do tipo 2, dislipidemia diabética, tolerância à glicose comprometida (IGT), glicose no plasma em jejum comprometida (IFG), acidose metabólica, cetose, normalização do apetite, obesidade e complicações associadas ao diabetes incluindo neuropatia diabética,
15 retinopatia diabética, doença dos intestinos inflamados, doença de Crohn, enterite induzida por quimioterapia, mucosite oral, síndrome dos intestinos encurtados e doença renal. As condições mediadas por DPP-IV incluem, adicionalmente, hiperlipidemia, tais como
20 hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia pós prandial; arteriosclerose; hipertensão; infarto do miocárdio, angina de peito, infarto cerebral, apoplexia cerebral e síndrome metabólica.

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

razão de LDL/HDL e redução dos triglicerídeos.

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

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

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

Espera-se que a administração do composto I, uma
30 vez ao dia, nos níveis de dosagem especificados aqui, tenha

uma faixa de efeitos biológicos desejáveis *in vivo*. Por exemplo, a administração do composto I uma vez ao dia nos níveis de dosagem especificados aqui, reduz o nível de glicose no sangue do paciente, quando comparado ao controle de placebo. Tal diminuição nos níveis de glicose pós-prandial ajuda os pacientes diabéticos a manterem os níveis de glicose baixos.

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

A administração do composto I, uma vez ao dia, nos níveis de dosagem especificados aqui, também se espera que tenha o efeito de diminuir o nível da hemoglobina A1c no paciente em mais de 0,5% em comparação ao controle de placebo após tratamento estendido com o composto I. Os valores de Hb-A1c são conhecidos como sendo diretamente

proporcionais à concentração de glicose no sangue, no intervalo de vida das hemácias. Hb-A1c assim fornece uma indicação dos níveis de glicose no sangue do paciente nos primeiros 90 dias, desviados para os 30 dias mais recentes.

5 A redução observada do nível da hemoglobina A1c no paciente assim verifica a redução prolongada nos níveis de glicose do paciente, como resultado da administração do composto I, uma vez ao dia, nos níveis de dosagem especificados aqui.

3) TERAPIA DE COMBINAÇÃO INCLUIDO O COMPOSTO I

10 A presente invenção também se refere ao uso do composto I em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos. Exemplos de tais outros compostos antidiabéticos incluem, porém não estão limitados aos moduladores da via de sinalização de insulina, como os

15 inibidores da proteína tirosina fosfatase (PTPase), e inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT); os compostos influenciando uma produção de glicose hepática desregulada, como os inibidores de glicose-6-fosfatase (G6Pase), inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase

20 (F-1,6-BPase), inibidores de glicogênio fosforilase (GP), antagonistas do receptor de glucagon e inibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK); inibidores de desidrogenase cinase (PDHK); melhoradores de sensibilidade à insulina (sensibilizadores de insulina); melhoradores de

25 secreção da insulina (secretagogos de insulina); inibidores de alfa-glicosidase; inibidores do esvaziamento gástrico; ativadores de glicocinase, agonistas do receptor GLP-1, agonistas do receptor GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de

30 PPAR, metiformina, insulina; e antagonistas α_2

adrenérgicos. O composto I pode ser administrado com pelo menos um outro composto antidiabético tanto simultaneamente como uma dose simples, ao mesmo tempo como doses separadas ou seqüencialmente (isto é, onde é administrado antes ou
5 após o outro ser administrado).

Exemplos de inibidores de PTPase que podem ser usados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados nas Patentes US números 6.057.316, 6.001.867, e Publicações PCT WO 99/58518, WO
10 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, e WO 99/15529.

Exemplos de inibidores de GFAT que podem ser usados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos descritos em Mol. Cell. Endocrinol. 1997,
15 135(1), 67-77.

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

Exemplos de inibidores F-1,6-BPase que podem ser empregados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados nas Publicações PCT números WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343
25 e WO 98/39342.

Exemplos de inibidores de GP que podem ser empregados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos revelados na Patente US número 5.998.463, Publicações PCT números WO 99/26659, WO
30 97/31901, WO 96/39384 e WO9639385 e Publicações de Patentes

Européias números EP 978279 e EP 846464.

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

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

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

Exemplos de melhoradores de sensibilidade à insulina que podem ser empregados em combinação com o composto I incluem, porém não estão limitados aos inibidores de GSK-3, agonistas de retinóide X receptor (RXR), agonistas de Beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR gama do tipo não glitazona, agonistas PPAR gama/PPAR alfa duplos, vanádio antidiabético contendo os compostos e biguanidas tais como metiformina.

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

Exemplos de moduladores de RXR incluem, porém não

estão limitados aos revelados nas Patentes US números 4.981.784, 5.071.773, 5.298.429 e 5.506.102 e Publicações PCT números WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, WO94/23068, e WO93/23431.

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

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

15 Exemplos de tiazolidinadionas moduladoras de PPAR diabéticas (glitazonas) incluem, porém não estão limitados a (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il) metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-
20 tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-cicloexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-
tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-
25 13,1246), 5-(2-naftilssulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil} metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-
30 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
5 -amino)-etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona
(rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-
metil}-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona; comercializada
sob a marca registrada ACTOS™), 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)-
naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-([2-
10 (2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona (T-
174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011), e
5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluor
metil-benzil)benzamida (KRP297).

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

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

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

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

Exemplos de melhoradores de secreção da insulina
30 incluem, porém não estão limitados aos antagonistas do

receptor de glucagon (conforme descrito acima), derivados de sulfonil uréia, hormônios incretina ou miméticos dos mesmos, especialmente peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou agonistas de GLP-1, antagonistas do receptor 5 imidazolina da célula beta, e secretagogos de insulina de ação curta, como os derivados antidiabéticos do ácido fenilacético, derivados antidiabéticos de D-fenilalanina e mitiglinida e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Exemplos de derivados de sulfonil uréia incluem, 10 porém não estão limitados a, glisoxepida, gliburida, glibencamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, tolciclâmida; glimepirida e glicazida. Tolbutamida, glibencamida, 15 glicazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepida e glimepirida podem ser administradas na forma em que são comercializadas sob as marcas registradas RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ e AMARIL™, respectivamente.

Exemplos de agonistas de GLP-1 incluem, porém não 20 estão limitados aos revelados nas Patentes US números 5.120.712, 5.118.666 e 5.512.549, e Publicação PCT número WO 91/11457. Especificamente, os agonistas de GLP-1 incluem aqueles compostos como GLP-1 (7-37) no qual composto a 25 funcionalidade amida terminal carbóxi de Arg³⁶ é revelada com Gly na 37^a posição da molécula de GLP-1 (7-36)NH₂ e variantes e análogos da mesma incluindo GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), acetila LYS⁹-GLP-1 (7-37), LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) e, especificamente, GLP-1 (7-37)OH, VAL⁸-GLP-1 (7-30 37), GLY⁸-GLP-1 (7-37), THR⁸-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) e 4-

imidazopropionil-GLP-1.

Um exemplo específico de agonista de GLP-1 é
Extendatida, uma amida de peptídeo de 39 aminoácidos, que é
comercializada sob a marca registrada BYETTA™. Exenatida
5 possui a fórmula empírica C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S e peso molecular de
4.186,6 Daltons. A seqüência de aminoácido para Exenatida é
como se segue: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-
Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-
Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-
10 Ser-NH₂.

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

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

Um exemplo de derivado do ácido fenilacético
antidiabético é repaglinida e sais farmacologicamente
aceitáveis dos mesmos.

25 Exemplos de derivados antidiabéticos de D-
fenilalanina incluem, porém não estão limitados a
nateglinida (N-[(trans4-isopropilcicloexil)-carbonil]-D-
fenilalanina, EP 196222 e EP 526171) e repaglinida,
ácido((S)-2-etóxi-4-{2-[[3-metil-1-1-[2-(1-piperidinil)
30 fenil]butil]-amino]-2-oxoetil}benzóico, EP 0147850 A2 e EP

está limitada às preparações de insulina animal, extraídas do pâncreas de bois e porcos; preparações de insulina humana, sintetizadas geneticamente usando *Escherichia coli* ou levedura; insulina de zinco; insulina de zinco protamina; fragmento ou derivado de insulina (por exemplo, 5 INS-1) e uma preparação de insulina oral.

Em uma concretização específica, o composto antidiabético administrado em combinação com o composto I é selecionado do grupo consistindo em nateglinida, 10 mitiglinida, repaglinida, metiformina, extendatida, rosiglitazona, tesaglitazar, pioglitazona, glisoxepida, gliburida, glibencamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, 15 tolciclâmica, glimepirida e glicazida, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas.

Exemplos da preparação e formulação dos inibidores de PTPase, inibidores de GSK-3, compostos miméticos de molécula não pequena, inibidores de GFAT, inibidores de 20 G6Pase, antagonistas do receptor de glucagon, inibidores de PEPCK, inibidores de F-1,6-BPase, inibidores de GP, moduladores de RXR, agonistas de Beta-3 AR, inibidores de PDHK, inibidores do esvaziamento gástrico e moduladores de UCP são revelados nas patentes, pedidos e referências 25 fornecidos aqui.

No caso da terapia de combinação com o composto I, o outro composto antidiabético pode ser administrado (por exemplo, via e forma de dosagem) de um modo conhecido para tal outro composto. O composto I e o outro composto 30 antidiabético podem ser administrados seqüencialmente (isto

é, separadamente) ou ao mesmo tempo, tanto um após o outro, separadamente ou em duas formas de dosagem separadas ou em uma forma de dosagem simples, combinada. Em uma concretização específica, o outro composto antidiabético é administrado com o composto I como uma forma de dosagem simples, combinada. A dose do composto antidiabético pode ser selecionada da faixa conhecida como sendo clinicamente empregada para tal composto. Quaisquer compostos terapêuticos de complicações diabéticas, compostos antihiperlipêmicos, compostos antiobesidade ou composto anti-hipertensivos podem ser usados em combinação com o composto I, da mesma maneira que os compostos antidiabéticos acima. Exemplos de compostos terapêuticos de complicações diabéticas incluem, porém não estão limitados aos inibidores de aldose reductase, tais como, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 e ranirestat; fatores neurotróficos e compostos que aumentam os mesmos, tais como, NGF, NT-3, BDNF e promotores de produção-secreção de neurotrofina, descritos no WO 01/14372 (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores de neuranageneses, tais como, Y-128; inibidores de PKC, tais como, mesilato de ruboxistaurina; inibidores de AGE, tais como, ALT946, pimagedina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina e piridoxamina; limpadores de oxigênio reativo, tais como, ácido tióctico; vasodilatadores cerebrais, tais como, tiaprida e mexiletina; agonistas de receptor de somatostatina, tais como, BIM23190; e inibidores de cinase-1 reguladores de sinal de apoptose (ASK-1). Exemplos de

compostos antihiperlipêmicos incluem, porém não estão limitados aos inibidores de HMG-CoA reductase, tais como, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina; inibidores de esqualeno sintase, tais como os compostos descritos no WO 97/10224 (por exemplo, N-[[[(3R,5S)-1-(ácido 3-acetóxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetóxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetraidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético]; compostos fibrato, tais como, bezafibrato, clofibrato, simfibrato e clinofibrato; inibidores de ACAT, tais como, avasimibe e eflucimibe; resinas trocadoras de ânion, tais como, colestiramina; probucol; medicamentos de ácido nicotínico, tais como, nicomol e niceritrol; icosapentato de etila; e esteróis de plantas, tais como, esterol de soja e γ -orizanol. Exemplos de compostos antiobesidade incluem, porém não estão limitados a dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; agonistas de receptor MCH, tais como SB-568849 e SNAP-7941; antagonistas de Y neuropeptídeo, tais como, CP-422935; antagonistas de receptor canabinóide, tais como SR-141716 e SR-147778; antagonistas de gerelina; inibidores de 11β -hidroxiesteróide desidrogenase, tais como BVT-3498; inibidores de lipase pancreática, tais como, orlistat e ATL-962; agonistas de Beta-3 AR, tais como, AJ-9677; anoxéricos peptídicos, tais como, leptina e CNTF (Fator Neutrópico Ciliar); agonistas de colecistocinina, tais como, lintitript e FPL-15849; e inibidor de alimentação, tal como, P-57. Exemplos de anti-hipertensivos incluem inibidores de enzima de conversão angiotensina, tais como,

5 captopрила, enalapрила e delapрила; antagonistas de angiotensina II, tais como, candesartan cilexetila, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, tasesartan e ácido 1-[[2'-(2,5-
10 diidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etóxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico; bloqueadores de canal de cálcio, tais como, manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina e efonidipina; abridores de canal de potássio, tais como, levcromacalima, L-27152, AL0671 e NIP-121; e
15 clonidina.

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

4) COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO O COMPOSTO I

O composto I pode estar compreendido em uma composição farmacêutica adaptada para uma variedade de vias
25 de administração. Por exemplo, o composto I pode estar compreendido dentro de uma composição farmacêutica adaptada para ser selecionada do grupo consistindo em oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal,
30 intranasal, lipossômica, via inalação, vaginal, intra-

ocular, via liberação local (por exemplo por cateter ou stent), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular, intraperitoneal e intratecalmente. Como tal, o composto I pode ser formulado em uma variedade de composições farmacologicamente aceitáveis, incluindo formas injetáveis (por exemplo, injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular e intraperitoneal), infusões de gotejamento, formas de aplicação externa (por exemplo, preparações em forma de spray nasal, preparações transdérmicas; unguentos, etc.) e supositórios (por exemplo, supositórios retais e vaginais). Essas composições diferentes farmacologicamente aceitáveis podem ser fabricadas por técnicas convencionalmente conhecidas, usadas na indústria farmacêutica com um veículo farmacologicamente aceitável, convencionalmente empregado na indústria farmacêutica.

Conforme usado aqui, uma composição compreendendo o composto I pretende englobar a forma de base livre do composto I, sais, hidratos e promedicamentos do composto I, bem como outros materiais que possam estar incluídos em tal composição para esse fim pretendido, incluindo outros ingredientes ativos, a menos que de outra forma especificado. As formas de sal específicas do composto I que podem ser empregadas incluem, porém não estão limitadas às formas de sal de benzoato, toluenossulfonato e cloridrato.

Conforme citado acima, o composto I pode ser vantajosamente empregado quando administrado a um paciente em uma dose diária entre 5 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto

I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I (em cada caso com base no peso molecular da forma de base livre do composto T). Quantidades de dosagem específica que podem ser usadas incluem, porém não estão limitadas a 10 mg, 12,5
5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg e 100 mg do composto I ao dia. Também conforme observado acima, é desejável que o composto I seja administrado uma vez ao dia. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção podem estar na forma de uma forma de dose simples
10 compreendendo entre 5 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I. Nas concretizações específicas, a composição farmacêutica
15 compreende 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg do composto I.

Também conforme citado acima, o composto I pode ser vantajosamente empregado quando administrado oralmente. Correspondentemente, as composições da presente invenção
20 podem ser opcionalmente adaptadas para administração oral. Em uma variação, tal composição farmacêutica é uma formulação sólida adaptada para administração oral. Com relação a isso, a composição pode estar na forma, por exemplo, de comprimido ou cápsula. O Exemplo 2 provê
25 exemplos de formulações sólidas compreendendo o composto I adaptadas para administração oral. Em outra variação, tal composição farmacêutica é uma formulação líquida adaptada para administração oral.

Conforme observado acima, o composto I pode ser
30 vantajosamente empregado em combinação com um ou mais

outros compostos antidiabéticos. Correspondentemente, as composições da presente invenção podem compreender, opcionalmente, o composto I em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos em uma forma de dosagem
5 simples, combinada.

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

Em uma variação, tal forma de dosagem simples, combinada compreendendo o composto I, em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos compreende 5 mg/dia e 250 mg/dia do composto I a um paciente, opcionalmente
15 entre 10 mg e 200 mg do composto I, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg do composto I, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg do composto I (em cada caso com base no peso molecular da forma de base livre do composto I). Nas concretizações específicas, tal forma de dosagem simples,
20 combinada compreendendo o composto I, em combinação com um ou mais outros compostos antidiabéticos compreende 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, e 100 mg do composto I.

Qualquer composto antidiabético, ou conjunto de
25 compostos antidiabéticos pode ser combinado com o composto I para formar a tal forma de dosagem simples, combinada. Nas concretizações específicas, tal forma de dosagem simples, combinada inclui o composto I e um ou mais elementos do grupo consistindo em moduladores da via de
30 sinalização de insulina, como os inibidores da proteína

tirosina fosfatase (PTPase) e inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), os compostos influenciando uma produção de glicose hepática desregulada, como inibidores de glicose-6-fosfatase (GBBPase),
5 inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores de glicogênio fosforilase (GP), antagonistas do receptor de glucagon e inibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK), inibidores de desidrogenase cinase (PDHK), melhoradores de sensibilidade à insulina
10 (sensibilizadores de insulina), melhoradores de secreção da insulina (secretagogos de insulina), inibidores de alfa-glicosidase, inibidores do esvaziamento gástrico, ativadores de glicocinase, agonistas do receptor GLP-1, agonistas do receptor GLP-2, moduladores de UCP,
15 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 um outro composto antidiabético tanto simultaneamente quanto em dose simples, ao mesmo tempo com doses separadas
20 ou seqüencialmente (isto é, quando um é administrado antes ou após o outro ser administrado).

Em uma variação, tal forma de dosagem simples, combinada compreende o composto I e um antidiabético, a tiazolidinadiona. Exemplos específicos de tiazolidinadionas
25 que podem ser empregadas nessa variação incluem, porém não estão limitados a (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran~6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona),
5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-
30 metil-cicloexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona

(ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-
tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-
4-oxazolil)-etóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-
13,1246), 5-(2-naftilssulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-
5 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-
10 il)etóxi)fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-
fenil)]-2-propinil]-5-fenilssulfonil)tiazolidina-2,4-diona,
5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorfenil-sulfonil)
tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-
etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona),
15 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 (MCC555), 5-([2-
(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona (T-
174), edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011) e
20 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluor
metil-benzil)benzamida (KRP297).

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

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

30 Em outra variação, tal forma de dosagem simples,

combinada compreende o composto I e um agonista PPAR gama do tipo não glitazona.

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

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

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

Em outra variação, tal forma de dosagem simples,

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

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

Com relação a qualquer uma das concretizações e variações das mesmas descritas acima relacionadas à forma de dosagem simples, combinada compreendendo a combinação do composto I e um ou mais outros compostos antidiabéticos, a composição farmacêutica pode ser opcionalmente adaptada para administração oral e com relação a isso pode ser opcionalmente uma formulação sólida, tal como um comprimido ou cápsula ou pode ser alternativamente, uma formulação líquida adaptada para administração oral. A dose do composto antidiabético pode ser selecionada da faixa conhecida como sendo clinicamente empregada para tal composto. Quaisquer compostos terapêuticos de complicações

diabéticas, compostos anti-hiperlipêmicos, compostos antiobesidade ou compostos anti-hipertensivos podem ser usados em combinação com o composto I da mesma maneira como os compostos antidiabéticos acima. Exemplos de compostos terapêuticos de complicações diabéticas incluem, porém não estão limitados aos inibidores de aldose reductase, tais como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 e ranirestat; fatores neurotróficos e compostos que aumentam os mesmos, tais como, NGF, NT-3, BDNF e promotores de secreção de produção de neurotrofina descritos no WO 01/14372 (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metil fenóxi)propil] oxazol); estimuladores de neuranagenese, tais como Y-128; inibidores de PKC, tais como mesilato de ruboxistaurina; inibidores de AGE, tais como, ALT946, pimagedina, brometo de N-fenaciltiazólio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina e piridoxamina; limpadores de oxigênio reativos, tais como, ácido tióctico; vasodilatadores cerebrais, tais como tiaprida e mexiletina; agonistas de receptor de somatostatina, tais como BEVI23190; e inibidores de regulação de sinal de aptoptose de cinase-1 (ASK-1). Exemplos de compostos anti-hiperlipêmicos incluem, porém não estão limitados aos inibidores de HMG-CoA reductase, tais como, pravastatina, sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina; inibidores de esqualeno sintase, tais como os compostos descritos no WO 97/10224 (por exemplo, ácido N-[[(3R,5S)-1-(3-acetóxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetóxfenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetraidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético); compostos de fibrato, tais

como, bezafibrato, clofibrato, sinfibrato e clinofibrato; inibidores de ACAT, tais como, avasimiba e eflucimiba; resinas trocadoras de ânion, tais com, colestiramina; probucol; medicamentos de ácido nicotínico, tais como, 5 nicomol e niceritrol; icosapentato de etila; e esteróis de plantas, tais como, esterol de soja e γ -orizanol. Exemplos de compostos antiobesidade incluem, porém não estão limitados a dexfenfluramina, fenfluramina, fentefmina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, 10 fenilpropanolamina, clobenzorex; agonistas de receptor de MCH, tais como SB-568849 e SNAP-7941; antagonistas de neuropeptídeo Y, tais como, CP-422935; antagonistas de receptor canabinóide, tais como, SR-141716 e SR-147778; antagonista de gerelina; inibidores de 1β -hidroxiesteróide 15 desidrogenase, tais como, BVT-3498; inibidores de lipase pancreática, tais como, orlistat e ATL-962; agonistas de Beta-3 AR, tais como AJ-9677; anoréxicos peptídicos, tais como, leptina e CNTF (Fator Neurotrófico Ciliar); agonistas de colecistocinina, tais como, lintitript e FLP-15849; e 20 inibidor de alimentação, tal como, P-57. Exemplos de anti-hipertensivos incluem inibidores de enzima de conversão angiotensina, tais como, captoprila, enalaprila e delaprila; antagonistas de angiotensina II, tais como, candesartan cilexetila, losartan, eprosartan, valsartan, 25 telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, tasosartan e ácido 1-[[[2'-(2,5-diidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il) bifenil-4-il]metil]-2-etóxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico; bloqueadores de canal de cálcio, tais como, manidipina, nifedipina, nicardipina, anlodipina e efonidipina; 30 abridores de canal de potássio, tais como, levcromacalima,

L-27152, AL0671 e NIP-121; e clonidina.

5) KITS E ARTIGOS DE MANUFATURA COMPREENDENDO O COMPOSTO I

A presente invenção também se refere aos kits
5 consistindo em uma composição farmacêutica de acordo com a
presente invenção compreendendo o composto I (e
opcionalmente um ou mais outros compostos antidiabéticos)
onde tal kit compreende, adicionalmente, instruções que
incluem uma ou mais formas de informação selecionadas do
10 grupo consistindo em indicação de um estado de doença ao
qual a composição farmacêutica deve ser administrada,
informações sobre o armazenamento da composição
farmacêutica, informações sobre a dosagem e instruções
relacionada à administração da composição farmacêutica. O
15 kit também pode compreender materiais de embalagem. O
material de embalagem também pode compreender um recipiente
para alojar a composição farmacêutica. O recipiente pode
compreender, opcionalmente, um rótulo indicando o estado da
doença ao qual a composição farmacêutica deve ser
20 administrada, informações sobre o armazenamento,
informações sobre a dosagem e/ou instruções relacionadas à
administração da composição. O kit também pode compreender
componentes adicionais para armazenamento ou administração
da composição. O kit também pode compreender a composição
25 nas formas de dose simples ou de múltiplas doses.

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

especificadas aqui.

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

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

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

Em outra concretização, a composição farmacêutica no artigo de manufatura compreende doses múltiplas de uma
30 composição farmacêutica de acordo com a presente invenção,

onde tal composição farmacêutica está em uma forma de dose simples que compreende o composto I e um ou mais dos outros compostos antidiabéticos especificados aqui.

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

Um exemplo específico de um kit de acordo com a presente invenção é a assim chamada embalagem bolha. As embalagens bolha são bem conhecidas na indústria de embalagens e estão sendo amplamente usadas para embalar as formas de dosagem unitária farmacêuticas (comprimidos, cápsulas, e semelhantes). As embalagens bolha geralmente consistem em uma folha de material relativamente resistente (preferivelmente material plástico rígido e transparente)

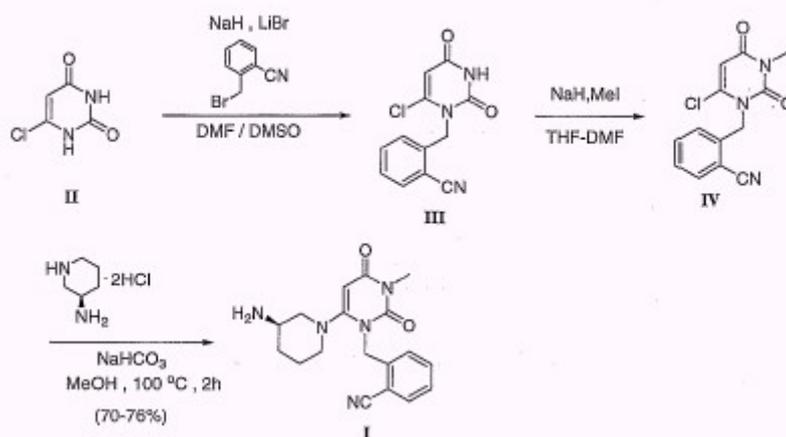
coberto com uma folha. Durante o processo de embalagem, são formados recessos no material rígido. Os recessos possuem o tamanho e forma dos comprimidos ou cápsulas individuais a serem embalados ou podem ter o tamanho e forma para acomodar vários comprimidos e/ou cápsulas a serem embalados. Em seguida, os comprimidos ou cápsulas são colocados correspondentemente nos recessos e a folha de material relativamente rígido é vedada contra a folha de plástico na face da folha que é oposta da direção na qual os recessos são formados. Como resultado, os comprimidos ou cápsulas são vedados individualmente ou vedados coletivamente, conforme desejado, nos recessos entre a folha de plástico e a folha de material rígido. A resistência da folha de material rígido é preferivelmente tal que, os comprimidos ou cápsulas possam ser removidos da embalagem bolha por pressão manual sobre os recessos, pelo que, sendo formada uma abertura na folha de plástico, no local do recesso. O comprimido ou cápsula então pode ser removido através da abertura.

20

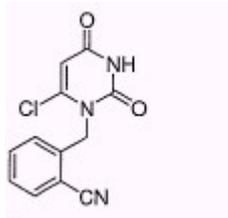
EXEMPLOS

1) Preparação de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrila e sais farmacologicamente aceitáveis

25



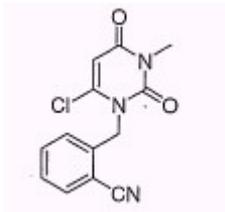
30

Composto III

5

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

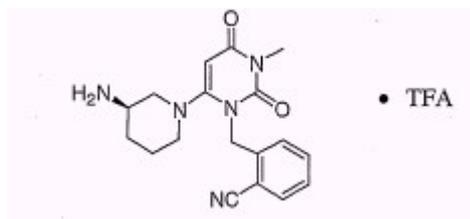
10 A uma solução de 6-clorouracil (20 g, 122 mmol) em
uma mistura de DMF-DMSO (6:1, 600 mL) sob nitrogênio a 0°C,
foi adicionado hidreto de sódio (60%, 5,5 g, 137 mmol) em
porções. Após meia hora, brometo de lítio (8 g, 96 mmol)
foi adicionado na mistura e agitado por 15 minutos a 0°C.
15 Uma solução de α -bromo-*o*-tolunitrila (25,1 g, 128 mmol) em
DMF (30 mL) foi adicionada gota-a-gota, e agitada nessa
temperatura por 1 hora, e então a temperatura ambiente por
toda noite. A mistura foi evaporada e co-evaporada com água
no vácuo para remover a maior parte de DMF, e então
20 derramada em água gelada (IL). O precipitado foi coletado
por filtração. O produto bruto foi suspenso em AcOEt-CHCl₃
quente e sonificado por 5 minutos, deixado repousar a 0°C
por 1h, e então filtrado para fornecer um sólido branco do
composto título (19 g) com rendimento de 54%. ¹H-NMR (400
25 MHz, DMSO): δ 11,82 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71
(t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (d, 1H,
J = 8 Hz), 6,06 (s, 1H), 5,31 (s, 2H). MS (ES) [m+H]
Calculado para C₁₂H₉ClN₃O₂, 262,0; Encontrado: 262,0.

Composto IV

30

2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrila (IV). A uma solução fria (0°C) de 6-clouracil III benzilado (10 g, 38 mmol) em DMF-THF (1:1, 300 mL) sob nitrogênio, foi adicionado NaH (60%, 1,6 g, 39,9 mmol) em porções, seguido por adição de LiBr (2 g). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20 minutos. Após adição de iodometano (5,4 mL, 76 mmol), o frasco foi vedado e agitado nessa temperatura por 10 minutos, temperatura ambiente por 2 horas e a 35°C por toda a noite, e então concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CHCl₃ e lavado com água e salmoura, seco (Na₂SO₄) e filtrado, então concentrado no vácuo. O produto bruto foi cristalizado a partir de THF-hexanos para fornecer 7,6 g (72%) do composto título IV. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,21 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H). MS (ES) [m+H] Calculado para C₁₃H₁₁ClN₃O₂, 276,1; Encontrado: 276,1.

Composto I (Sal de TFA)



25

2-[[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrila (I).

2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2-H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrila (330 mg, 1,08 mmol), dicloridrato de (R)-3-amino-piperidina (246 mg, 1,4 mmol) e bicarbonato de

30

sódio (500 mg, 5,4 mmol) foram agitados com crivos moleculares ativados de 200 mg (4A) em MeOH seco (5 mL) a 100°C em um tubo vedado por 2 horas. A reação foi filtrada através de Celite, concentrada em vácuo e então diluída com 5 CHCl₃ e lavada com água. A fase de água foi extraída com CHCl₃ e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas (Na₂SO₄) e filtradas. TFA (1 mL) foi adicionado na solução que foi então concentrada in vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade de MeOH, e Et₂O 10 foi adicionado para forçar a precipitação. A mistura foi deixada repousar a temperatura ambiente por toda a noite. Os solventes foram decantados, e o sólido foi lavado com Et₂O duas vezes para fornecer 270 mg de sal de TFA do Composto I como um pó esbranquiçado.

15 O sal de TFA do composto I possui ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10: 1): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,42 (s, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H) 5 2,76 (m, 20 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] Calculado para C₁₈H₂₂N₅O₂, 340,2; Encontrado: 340,2.

Será entendido pelos versados na arte que a condensação com a amina ou cloridrato de amina pode ser realizada em um solvente o mistura de solventes com uma 25 base, tal como, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio e semelhantes ou misturas dos mesmos. O solvente pode compreender ambos solventes prótico e aprótico ou misturas dos mesmos. Por exemplo, o solvente pode compreender uma mistura de álcool isopropílico e água. Será entendido que o 30 produto pode ser adicionalmente purificado por lavagem com

um solvente orgânico ou mistura de solventes. Exemplos não limitantes de solvente ou misturas de solvente incluem acetato de isopropila, acetato de etila, diclorometano, heptano e semelhantes. Adicionalmente, o produto pode ser
5 purificado opcionalmente por cromatografia de coluna.

O produto de benzonitrila pode ser isolado como uma base livre, caso desejado, porém, preferivelmente, o produto pode ser adicionalmente convertido no sal de adição de ácido correspondente. Por exemplo, o sal de ácido
10 benzóico foi formado por tratamento do produto de benzonitrila com ácido benzóico para formar o benzoato de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrila (I). A preparação e isolamento do sal de benzoato foi realizada por métodos
15 convencionais, para a formação dos sais de adição de ácido. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,42 (s, 1H), 5,50-5,00 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m,
20 1H), 2,76 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] Calculado para C₁₈H₂₂N₃O₂, 340,2; Encontrado: 340,2.

Seguindo-se o mesmo procedimento descrito acima, o sal de adição de HCl foi preparado como se segue. Uma forma
25 de base livre I foi isolada após o produto bruto ter sido lavado com água, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto de base livre foi então dissolvido em THF. Alternativamente, a base livre seria dissolvida em outros solventes, tais como, dioxano, acetonitrila, acetato de
30 etila, diclorometano, etc. ou misturas dos mesmos. A

solução foi então agitada e 1,2 equivalentes de 4M HCl em dioxano foram adicionados gota-a-gota. Após 10 minutos de agitação, a mistura suspensa foi deixada descansar a temperatura ambiente por 1 hora e então filtrada para
5 fornecer o sal de HCl sólido de I. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,82 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,42 (s, 1H), 5,20, 5,08 (ABq, 2H, $J = 41,6, 15,2$ Hz), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,50 (bs, 2
10 H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 2H). MS (ES) [m+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$, 340,2; Encontrado: 340,2.

Adicionalmente, o sal de toluenossulfonato foi preparado como se segue. Uma alíquota de 200 μL de uma solução de estoque de 0,03M da base livre foi dissolvida em
15 diclorometano e concentrada sob uma corrente lenta de nitrogênio. A base livre resultante foi dissolvida em 150 μL de solvente (por exemplo, ácido acético, acetona, etanol, THF ou diclorometano) e a solução agitada por 10 minutos. A solução agitada foi então carregada com 50 μL de
20 uma solução 0,126 M de ácido toluenossulfônico (1,05 eq.) em dioxano. A solução foi então agitada por 3 horas, seguido por remoção dos solventes sob uma corrente de nitrogênio para prover o sal de toluenossulfonato.

O sal de toluenossulfonato foi também preparado por
25 dissolução de 2 g da base livre em 10 volumes de acetonitrila e aquecimento da solução a 75°C por 10 minutos. Então, o ácido p-toluenossulfônico (1,05 equivalente) foi adicionado e a solução mantida a 75°C por 5 minutos, a temperatura foi abaixada (para cerca de
30 25°C/h) e agitado a temperatura ambiente por toda noite. O

produto (2,64 g) foi seco em um forno a vácuo a 50°C e 93,13 kPa (698,5 mm Hg) com varredura de nitrogênio por 18 horas.

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

2) Formulações exemplares compreendendo sal benzoato de 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila

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

As formulações de comprimido exemplares são como se segue:

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

Formulação de Núcleo de Comprimido

(1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil] 17,0 mg

metil]-benzonitrila (sal de benzoato)

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

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

(4) Croscarmelose sódio, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL) 32,0 mg

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

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

TOTAL (por comprimido) 400,0 mg

Revestimento de Película (12,0 mg no total)

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

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

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

5 **25 mg do composto I (peso da forma de base livre)**

por comprimido

Formulação de Núcleo de Comprimido

(1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-
diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]

metil]-benzonitrila (sal de benzoato)

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

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

(4) Croscarmelose sódio, NF, Ph, Eur (AC-DI-
SOL) 32,0 mg

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

(6) Estearato de magnésio, NF, Ph, Eur 3,2 mg

(MALLINCKRODT, Hyqual não bovino)

TOTAL (por comprimido) 400,0 mg

Revestimento de Película (12,0 mg no total)

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

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

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

5 **50 mg do composto I (peso da forma de base livre)**
por comprimido

Formulação de Núcleo de Comprimido

(1) 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-
diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]
metil]-benzonitrila (sal de benzoato) 68,0 mg

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

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

(4) Croscarmelose sódio, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL) 32,0 mg

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

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

TOTAL (por comprimido) 400,0 mg

Revestimento de Película (12,0 mg no total)

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

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

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

**6) EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO NA ATIVIDADE DPP-IV NO
PLASMA**

Um estudo de múltiplos centros, de dose repetida,
15 controlado por placebo, duplo cego empregando 3 níveis de

dose do composto I foi realizado usando 56 pacientes diagnosticados recentemente com diabetes do tipo II. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 1 dos quatro grupos de tratamento (composto I a 25 mg/dia, 100 mg/dia ou 5 400 mg/dia ou cápsulas de placebo). O composto I foi administrado por 14 dias aos pacientes. As amostras de sangue foram coletadas nos dias 6, 16, 17 e 21 para análise da eficácia com base na alteração na glicose do plasma pós-prandial média de 4 horas (Cavg) do dia 1 ao dia 14. Os 10 pontos finais de eficácia secundária incluíram fructosamina prandial média de 4 horas e hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Os dados foram coletados em cada visita de estudo. A inibição da atividade de DPPIV foi também determinada usando um ensaio validado para amostras de plasma humano.

15 **(a) Efeito da Administração do Composto I na Diminuição da Glicose no Plasma**

A análise de eficácia primária se baseou na alteração das concentrações prandiais de glicose na média de 4 horas (Cavg) do dia 1 ao dia 14. A figura 1 provê uma 20 tabela resumindo o ponto final de eficácia primária medido seguindo-se o café da manhã. Após 14 dias de tratamento com o composto I, concentrações prandiais de glicose de 4 horas seguindo-se o café da manhã (Cavg B) para todos os grupos do composto I foram significativamente reduzidas da linha 25 de base em comparação com o placebo. Quatorze dias de tratamento com o Composto I produziram reduções médias na linha de base em Cavg B de 33 mg/dL, 37 mg/dL e 66 mg/dL para os grupos do composto I de 25 mg, 100 mg e 400 mg, respectivamente. Quando calculadas como uma alteração 30 percentual, as reduções médias de 15%, 17% e 24% foram

observadas para os grupos do composto I de 25 mg, 100 mg e 400 mg, respectivamente.

(b) Efeito da Administração do Composto I na Hemoglobina Glicosilada (HbA_{1c})

5 A figura 2 provê uma tabela resumindo os resultados de HbA_{1c} por tratamento e ponto de tempo. Os valores médios de HbA_{1c} foram reduzidos da linha de base, após 14 dias de tratamento para todos os grupos do composto I. A alteração da linha de base para cada um dos grupos do composto I foi
10 significativamente diferente da do placebo ($P = 0,044$, $P < 0,001$, e $P=0,018$ para os grupos do composto I de 25 mg, 100 mg e 400 mg, respectivamente) como foi a alteração da linha de base para todo o tratamento com o composto I combinado. ($P=0,002$). A diferença do placebo foi maior para
15 o grupo do composto I que recebeu a dose de 100 mg.

(c) Efeito da Administração do Composto I nas Concentrações de Fructosamina no Sangue em Jejum

A figura 3 provê uma tabela resumindo os resultados da fructosamina em jejum por tratamento e ponto de tempo. A
20 fructosamina em jejum diminuiu muito a partir da linha de base, em comparação com o placebo após 14 dias de tratamento com o composto I a 100 mg ($P = 0,001$) e 400 mg ($P=0,010$). A alteração da linha de base para todo o tratamento com o composto I combinado foi também
25 significativamente diferente do placebo ($P=0,008$). A diferença do placebo foi maior para o grupo do composto I que recebeu a dose de 100 mg, consistente com a análise de HbA_{1c}.

(d) Inibição da Atividade de DPP-IV no Plasma pelo Composto I

A figura 4 ilustra o efeito observado que a administração do composto I tem sobre a atividade de DPPIV no plasma do paciente. Conforme pode ser visto, a inibição máxima da atividade de DPPIV seguindo-se uma dose simples do composto I excedeu 94% de todos os grupos de dose do composto I, com tempo médio para inibição máxima variando de 1 a 2 horas. Após 14 dias do início da dosagem diária, a inibição máxima foi semelhante àquela observada no dia 1. Assim, conforme pode ser visto dos dados mostrados na figura 4, por administração do composto I uma vez ao dia nos níveis de dosagem especificados aqui, o composto I pode ser eficazmente empregado em relação aos estados da doença onde é desejado reduzir a atividade DPPIV do plasma no paciente em mais de 60%, opcionalmente mais de 70% e opcionalmente mais de 80%. Especificamente, quando pelo menos 25 mg do composto I é administrado, a atividade DPPIV do plasma do paciente pode ser reduzida em mais de 60% em relação à linha de base por um período de pelo menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e mesmo 24 horas seguindo-se a administração.

7) EFEITO DA COADMINISTRAÇÃO COM PIOGLITAZONA NA HEMOGLOBINA GLICOSILADA

O efeito da administração do composto I em combinação com pioglitazona foi investigado por medição dos níveis de hemoglobina glicosilada nos camundongos. Camundongos *db/db* machos (BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) (6 semanas de vida, CLEA Japan (Tóquio, Japão)) foram divididos em 4 grupos (n=8 em cada grupo) compreendendo o Grupo A ao Grupo D. O grupo A teve livre acesso à ração em pó CE-2 (CLEA Japan) por 21 dias. O grupo B teve livre acesso à ração em

pó CE-2 (CLEA Japan) contendo 0,03% (peso/peso) de sal benzoato do composto I por 21 dias. A dose do composto I no Grupo B foi calculada para ser de $76,4 \pm 8,0$ (média \pm SD) mg/kg de peso corpóreo/dia. O grupo C teve livre acesso

5 à ração em pó CE-2 (CLEA Japan) contendo 0,0075% (peso/peso) de cloridrato de pioglitazona por 21 dias. A dose de pioglitazona no grupo C foi calculada como sendo de $1,5 \pm 1,5$ (média \pm SD) mg/kg de peso corpóreo/dia. O grupo D teve livre acesso à ração e pó CE-2 (CLEA Japan) contendo

10 0,03% (peso/peso) de sal benzoato do composto I em combinação com 0,0075% (peso/peso) de cloridrato de pioglitazona por 21 dias. As doses do composto I e pioglitazona no grupo D foram calculadas como sendo de $56,5 \pm 3,1$ (média \pm SD) mg/kg de peso corpóreo/dia e $14,1 \pm 0,8$

15 (média \pm SD) mg/kg de peso corpóreo/dia, respectivamente. Durante 21 dias da administração da ração em pó, não houve diferença significativa na quantidade de administração da ração em pó nos 4 grupos acima. Após 21 dias de administração da ração em pó, as amostras de sangue foram

20 retiradas das veias orbitais dos camundongos por pipeta capilar sob condição de alimentação e os níveis de hemoglobina glicosilada foram medidos por métodos à base de HPLC usando Analisador HLC-723 G7 automatizado GHb da TOSOH (TOSOH, Japão).

25 Os resultados são mostrados na Tabela 1. Os valores na tabela significam a média (n=8) \pm desvio padrão.

Tabela 1

Grupo	Hemoglobina glicosilada (%)
Grupo A (controle)	$6,2 \pm 0,4$
Grupo B (composto I)	$5,8 \pm 0,5$

Grupo C (pioglitazona)	5,0±0,7
Grupo D (composto I + pioglitazona)	4,1±0,6

Conforme mostrado na Tabela 1, a combinação do composto I com pioglitazona mostrou excelentes efeitos na diminuição dos níveis de hemoglobina glicosilada.

8) EFEITO DA COADMINISTRAÇÃO COM VOGLIBOSE NA GLICOSE DO PLASMA

O efeito da administração do composto I em combinação com voglibose foi investigado por medição dos níveis de glicose no plasma em camundongos. Camundongos *db/db* machos (BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) (6 semanas de vida, CLEA Japan (Tóquio, Japão)) foram divididos em 4 grupos (n=6 em cada grupo) compreendendo o Grupo A ao Grupo D. O grupo A teve livre acesso à ração em pó CE-2 (CLEA Japan) por 21 dias. O grupo B teve livre acesso à ração em pó CE-2 (CLEA Japan) contendo 0,03% (peso/peso) de sal benzoato do composto I por 21 dias. A dose do composto I no Grupo B foi calculada para ser de 72,8±1,8 (média ± SD) mg/kg de peso corpóreo/dia. O grupo C teve livre acesso à ração em pó CE-2 (CLEA Japan) contendo 0,001% (peso/peso) voglibose por 21 dias. A dose de voglibose no grupo C foi calculada como sendo de 1,8±0,1 (média ± SD) mg/kg de peso corpóreo/dia. O grupo D teve livre acesso à ração e pó CE-2 (CLEA Japan) contendo 0,03% (peso/peso) de sal benzoato do composto I em combinação com 0,001% (peso/peso) de voglibose por 21 dias. As doses do composto I e voglibose no grupo D foram calculadas como sendo de 53,8±3,7 (média ± SD) mg/kg de peso corpóreo/dia e 1,8±0,1 (média ± SD) mg/kg de peso corpóreo/dia, respectivamente. Durante 21 dias da administração da ração em pó, não houve diferença

significativa na quantidade de administração da ração em pó nos 4 grupos acima. Após 21 dias de administração da ração em pó, as amostras de sangue foram retiradas das veias orbitais dos camundongos por pipeta capilar sob condição de alimentação e os níveis de glicose no plasma foram medidos enzimaticamente por emprego do Autoanalyzer 7080 (Hitachi, Japão).

Os resultados são mostrados na Tabela 2. Os valores na tabela significam a média (n=6) \pm desvio padrão.

10

Tabela 2

Grupo	Glicose no plasma (mg/dL)
Grupo A (controle)	398,7 \pm 10,5
Grupo D (composto I + voglibose)	153,5 \pm 18,5

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

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

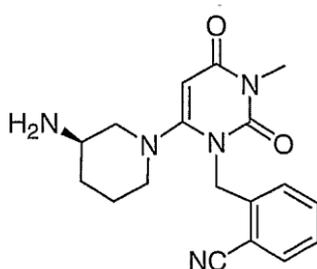
20

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende 12,5 mg de Composto I, em que

5 Composto I tem a fórmula

10

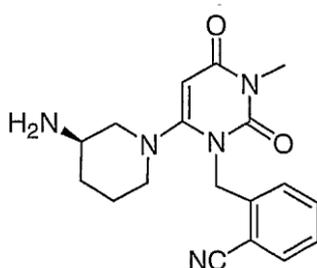


15

2. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende 20 mg de Composto I, em que Composto

15 I tem a fórmula

20



25

3. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende 25 mg de Composto I, em que Composto

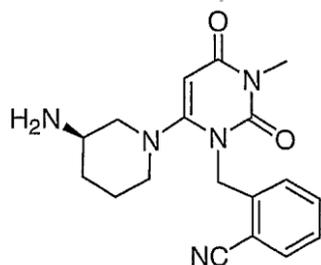
25 I tem a fórmula

30

4. Composição farmacêutica formulada em uma forma

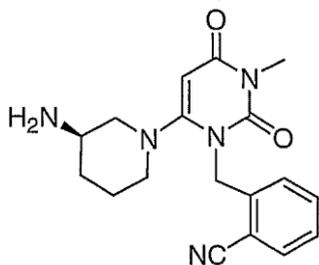
de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende 50 mg de Composto I, em que Composto I tem a fórmula

5



5. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende 75 mg de Composto I, em que Composto I tem a fórmula

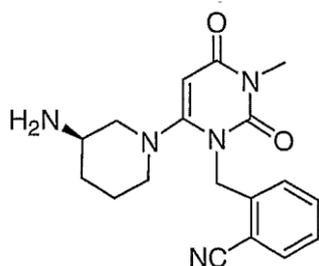
15



6. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única ainda compreende um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I.

7. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende entre 5 mg e 250 mg de Composto I e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I, em que Composto I tem a fórmula:

30



8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em 5 moduladores de via de sinalização de insulina, compostos que influenciam uma produção de glicose hepática desregulada, melhoradores de sensibilidade à insulina, e melhoradores da secreção da insulina.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer 10 uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em inibidores da proteína tirosina fosfatase, inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase, inibidores de 15 glicose-6-fosfatase, inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase, inibidores da glicogênio fosforilase, antagonistas do receptor glucagon, inibidores da fosfoenolpiruvato carboxicinase, inibidores da piruvato desidrogenase cinase, inibidores da α -glicosidase, 20 inibidores do esvaziamento gástrico, ativadores de glicocinase, agonistas receptores GLP-1, agonistas receptores GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, insulina, e antagonistas α_2 -adrenérgicos.

25 10. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em inibidores de GSK-3, agonistas do receptor retinóide X, 30 agonistas Beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidinadionas

antidiabéticas, gama agonistas não-glitazona do tipo PPAR, gama/alfa agonistas PPAR duplos, compostos antidiabéticos contendo vanádio e biguanidas.

11. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer
 5 uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirano-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-
 10 diona, 5-{[4-(1-metil-ciclohexil-metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2-naftil
 15 sulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietóxi]-benzil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)fenilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-
 20 fenil)-2-propinil]-5-fenilssulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-flúorfenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[2-(2-naftil)-
 25 benzoxazol-5-il]-metil}-tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-triflúormetil-benzil)benzamida, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

12. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer
 30 uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de

que a forma de dose única compreende metformina, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis da mesma.

13. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de
5 que a forma de dose única compreende um derivado de sulfonil uréia.

14. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de
10 que a forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetoexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, gliexamida, fenbutamida, tolciclâmica, glimepirida e gliclazida,
15 incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

15. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de
20 que a forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em hormônios incretina ou miméticos dos mesmos, antagonistas de receptor imidazolina da célula beta, e secretagogos de insulina de ação curta.

16. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer
25 uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende insulina.

17. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer
uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de
30 que a forma de dose única compreende um ou mais agonistas de GLP-1.

18. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende exenatida.

5 19. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em repaglinida, mitiglinida e nateglinida, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis das mesmas.

10 20. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende um ou mais inibidores da alfa-glicosidase.

15 21. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende um ou mais compostos antidiabéticos selecionados do grupo consistindo em acarbose, voglibose e miglitol, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

20 22. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende rosiglitazona, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma.

25 23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende pioglitazona, incluindo quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma.

30 24. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer

uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende metformina e pioglitazona, incluindo quaisquer sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas.

5 25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23 ou 24, **caracterizada** pelo fato de que a pioglitazona compreende HCl de pioglitazona.

10 26. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única é adaptada para administração oral.

15 27. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única é uma formulação sólida adaptada para administração oral.

20 28. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única é um comprimido ou cápsula adaptado para administração oral.

25 29. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende uma formulação de liberação estendida adaptada para administração oral.

30 30. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que Composto I está presente na composição farmacêutica como uma base livre.

35 31. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que Composto I está presente na composição farmacêutica em

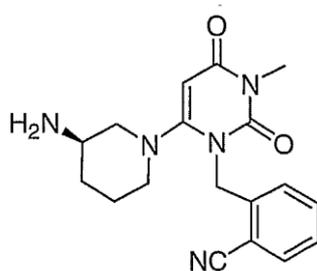
um sal farmacêuticamente aceitável.

32. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que Composto I está presente na composição farmacêutica em um sal de benzoato.

33. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que Composto I está presente na composição farmacêutica em um sal de toluenossulfonato.

34. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizada** pelo fato de que Composto I está presente na composição farmacêutica em um sal de ácido clorídrico.

35. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende entre 5 mg e 250 mg de Composto I, em que Composto I está presente na composição farmacêutica em um sal de benzoato e tem a fórmula:



com a exceção das seguintes composições:

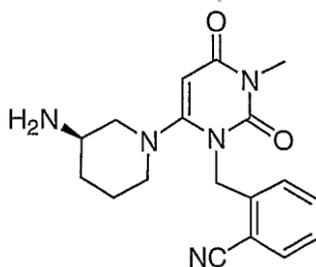
(a) uma composição farmacêutica formulada para administração oral consistindo em 10 a 100 mg de Composto I, 105 mg de ácido cítrico monoidratado, 18 mg de hidróxido de sódio, um aromatizante e água para 100 mL; e

(b) uma composição farmacêutica formulada para administração intravenosa consistindo em 5 a 10 mg de

Composto I, 1,05 mg de ácido cítrico monoidratado, 0,18 mg de hidróxido de sódio, uma quantidade suficiente de dextrose monoidratada para fazer a formulação isotônica, e água para 1 mL.

5 36. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende entre 5 mg e 250 mg de Composto I, em que Composto I está presente na composição farmacêutica em um sal de toluenossulfonato e tem a fórmula:

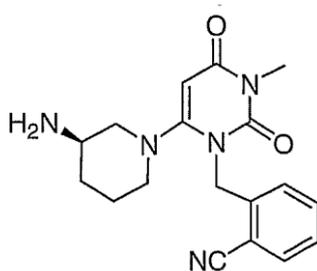
10



15

37. Composição farmacêutica formulada em uma forma de dose única, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dose única compreende entre 5 mg e 250 mg de Composto I, em que Composto I está presente na composição farmacêutica em um sal de ácido hidroclorídrico e tem a fórmula

20



25

38. Kit **caracterizado** pelo fato de que compreende: múltiplas doses da composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 34, 36 ou 37, e

instruções as quais compreendem uma ou mais formas de informação selecionadas do grupo consistindo em

30

indicação do estado da doença para a qual a composição farmacêutica deve ser administrada, informação de armazenagem para a composição farmacêutica, informação de dosagem e instruções sobre como administrar a composição
5 farmacêutica.

39. Artigo de manufatura **caracterizado** pelo fato de que compreende:

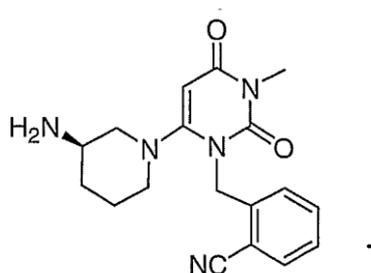
múltiplas doses da composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 34, 36 ou
10 37, e

materiais para embalagem.

40. Artigo de manufatura, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que o material para embalagem compreende um recipiente para armazenar as
15 múltiplas doses da composição farmacêutica.

41. Artigo de manufatura, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que o recipiente compreende um rótulo indicando um ou mais elementos do grupo consistindo em um estado de doença para
20 o qual o composto deve ser administrado, informação de armazenagem, informação de dosagem e/ou instruções sobre como administrar a composição.

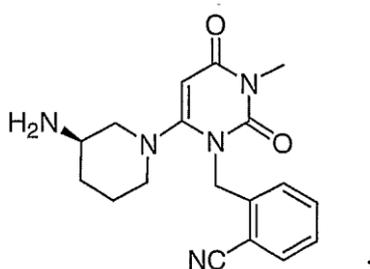
42. Uso da composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 34, 36 ou 37, em
25 combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I, **caracterizado** pelo fato de que é para fabricação de uma substância farmacêutica para tratar diabetes tipo II, em que Composto I tem a fórmula



5

43. Uso da composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 34, 36 ou 37 **caracterizado** pelo fato de que é para fabricação de uma substância farmacêutica compreendendo uma combinação de

10 Composto I e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I para tratar diabetes tipo II, em que Composto I tem a fórmula

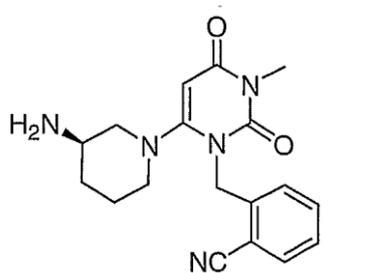


15

44. Uso de um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I, **caracterizado** pelo fato de que é para fabricação de uma substância farmacêutica

20 compreendendo uma combinação de uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1-34, 36 ou 37, e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I para tratar diabetes tipo II, em que Composto I tem a fórmula

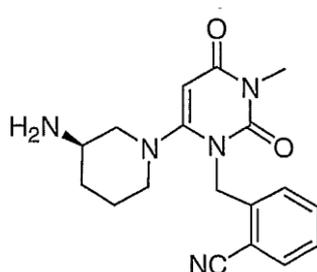
25



30

45. Uso da composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 34, 36 ou 37, em combinação com um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I, **caracterizado** pelo fato de que é para fabricação de uma substância farmacêutica para tratamento de diabetes tipo I, em que Composto I tem a fórmula

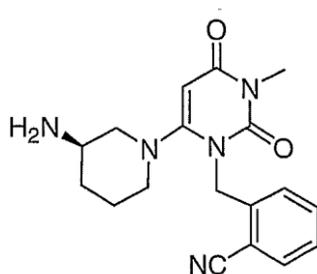
10



15

46. Uso da composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 34, 36 ou 37, **caracterizado** pelo fato de que é para a fabricação de uma substância farmacêutica compreendendo uma combinação de Composto I e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I para tratar diabetes tipo I, em que Composto I tem a fórmula

20

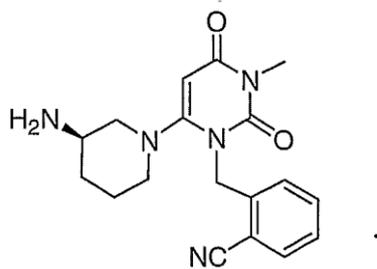


25

30

47. Uso de um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I, **caracterizado** pelo fato de que é para a fabricação de uma substância farmacêutica compreendendo uma combinação de uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1-34, 36 ou 37 e um ou mais compostos antidiabéticos diferentes de Composto I para tratar

diabetes tipo I, em que Composto I tem a fórmula



5

FIGURA 1

Análise Pós-prandial de 4 horas das concentrações de glicose no plasma seguindo-se o café da manhã (dia 1 a dia 14)

Ponto de tempo	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 15)	Todos Ativos (N = 45)
Dia - 1					
n	11	15	14	15	44
Média (SD)	230.7 (68.57)	235.7 (83.67)	210.6 (52.07)	254.3 (69.57)	234.1 (70.70)
Mínima, Máxima	133.6, 357.5	137.2, 371.6	138.6, 301.5	157.5, 385.7	137.2, 385.7
Dia 14 Atual					
n	11	15	14	13	42
Média (SD)	238.9 (81.95)	203.2 (82.61)	173.5 (44.32)	198.6 (58.30)	191.8 (64.22)
Mínima, Máxima	149.7, 351.5	100.6, 368.6	115.5, 251.7	131.8, 340.7	100.6, 368.6
Dia 14 Alteração da Linha de Base					
n	11	15	14	13	42
Média (SD)	8.2 (49.20)	-32.5 (22.26)	-37.2 (36.55)	-65.6 (41.85)	-44.3 (36.30)
Mínima, Máxima	-65.0, 83.6	-72.7, 11.2	-120.3, 19.5	-172.7, -12.3	-172.7, 19.5
Diferença na Alteração da Linha de Base do Placebo					
Média LS (SE)	-	-39.9 (14.42)	-48.6 (14.71)	-68.3 (15.08)	-52.3 (12.31)
1valor P	-	0.008	0.002	<0.001	<0.001
2valor P					<0.001

Observação: As unidades são em mg/dL

Média LS = média dos quadrados mínimos da ANCOVA com valor do Dia - 1 como uma covariação. O modelo inclui efeitos para tratamento, a covariação da linha de base, e interação entre tratamento e covariação da linha de base.

1valores P são do modelo ANCOVA, a dose ativa versus contraste do placebo, sem ajuste de comparações múltiplas.

2valores P são do modelo ANCOVA, todos ativos versus contraste do placebo.

FIGURA 2

Análise de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)

Ponto de tempo	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	Todos Ativos (N = 45)
Dia - 7					
n	11	15	14	15	44
Média (SD)	7.74 (0.692)	7.87 (1.750)	7.65 (1.208)	8.01 (1.398)	7.85 (1.448)
Mínima, Máxima	6.6, 8.7	6.3, 11.1	6.5, 10.0	6.7, 10.9	6.3, 11.1
Dia 15 Atual					
n	11	14	14	13	41
Média (SD)	7.79 (0.991)	7.76 (1.728)	7.25 (1.145)	7.82 (1.438)	7.60 (1.444)
Mínima, Máxima	5.9, 9.1	6.1, 11.1	5.6, 9.8	6.5, 10.9	5.6, 11.1
Dia 15 Alteração da Linha de Base					
n	11	14	14	13	41
Média (SD)	0.05 (0.364)	-0.22 (0.316)	-0.40 (0.302)	-0.28 (0.292)	-0.30 (0.306)
Mínima, Máxima	-0.8, 0.4	-1.0, 0.4	-1.0, 0.0	-0.8, 0.1	-1.0, 0.4
Diferença na Alteração da Linha de Base do Placebo					
Média LS (SE)	-	-0.27 (0.129)	-0.45 (0.128)	-0.32 (0.131)	-0.35 (0.108)
1valor P	-	0.044	<0.001	0.018	
2valor P	-				0.002

Observação: As unidades são em porcentagem

Média LS = Média dos quadrados mínimos da ANCOVA com valor do Dia - 7 como uma covariação. O modelo inclui efeitos para tratamento, a covariação da linha de base, e interação entre tratamento e covariação da linha de base.

1valores P são do modelo ANCOVA, a dose ativa versus contraste do placebo, sem ajuste de comparações múltiplas.

2valores P são do modelo ANCOVA, todos ativos versus contraste do placebo.

FIGURA 3

Análise de Fructosamina em Jejum

Ponto de tempo	Placebo (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	Todos Ativos (N = 45)
Dia - 7					
n	11	15	14	15	44
Média (SD)	313.8 (49.47)	300.1 (73.58)	289.6 (47.37)	324.9 (73.90)	305.2 (66.66)
Mínima, Máxima	247, 392	207, 420	212, 360	225, 463	207, 463
Dia 15 Atual					
n	11	14	14	13	41
Média (SD)	328.8 (68.27)	310.7 (76.04)	263.9 (42.05)	312.6 (68.13)	295.3 (66.12)
Mínima, Máxima	239, 459	208, 443	165, 351	233, 481	165, 481
Dia 15 Alteração da Linha de Base					
n	11	14	14	13	41
Média (SD)	15.0 (22.78)	6.3 (39.42)	-25.6 (28.35)	-19.9 (26.38)	-12.9 (34.29)
Mínima, Máxima	-10, 67	-76, 79	-83, 9	-74, 18	-83, 79
Diferença na Alteração da Linha de Base do Placebo					
Média LS (SE)	-	-9.6 (12.15)	-42.9 (12.24)	-33.2 (12.40)	-28.6 (10.23)
1valor P	-	0.433	0.001	0.010	
2valor P					0.008

Observação: As unidades são em micromols/L.

Média LS = Média dos quadrados mínimos da ANCOVA com valor do Dia - 7 como uma covariação. O modelo inclui efeitos para tratamento, a covariação da linha de base, e interação entre tratamento e covariação da linha de base.

1valores P são do modelo ANCOVA, a dose ativa versus contraste do placebo, sem ajuste de comparações múltiplas.

2valores P são do modelo ANCOVA, todos ativos versus contraste do placebo.

FIGURA 4

Inibição de DPPIV após administração oral simples diária do
Composto I por 14 dias em uma população com diabetes do tipo II diagnosticada recentemente

