

007



ACT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

10-152516
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152516-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:45:04 Dep. 2020 DIR. NUEVASOP
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO INHIBIDORES DE DEP-IV PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE HAFED

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ROEHFINGER INTELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO LUC CLEMENCIA DEPAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

Rh

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152516- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. **Thomas KLEIN**

Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania
2. **Michael MARK**

Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania
3. **Heiko NIESSEN**

Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania
4. **Leo THOMAS**

Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/056722 Fecha: 2 de junio de 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/147125 A1 Fecha: 10 de diciembre de 2009

6

Título (54)

INHIBIDORES DE DPP-IV PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE NAFLD

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/040 A61K 31/5025

A61P 21/00 A61P 1/16 A61K 31/506

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
<u>EP</u>	<u>3 de junio de 2008</u>	<u>08157512.8</u>
<u>US</u>	<u>8 de agosto de 2008</u>	<u>61/087,349</u>
<u>EP</u>	<u>6 de febrero de 2009</u>	<u>09152297.9</u>
<u>US</u>	<u>17 de febrero de 2009</u>	<u>61/153,074</u>

9

Comprobante de pago No.: 10- 98,920

Fecha: 16 de noviembre de 2010

Comprobante de pago No.: 10- 99,109

Fecha: 22 de noviembre de 2010

Comprobante de pago No.: 10- 99,162

Fecha: 22 de noviembre de 2010

Comprobante de pago No.: 10-101,575

Fecha: 30 de noviembre de 2010

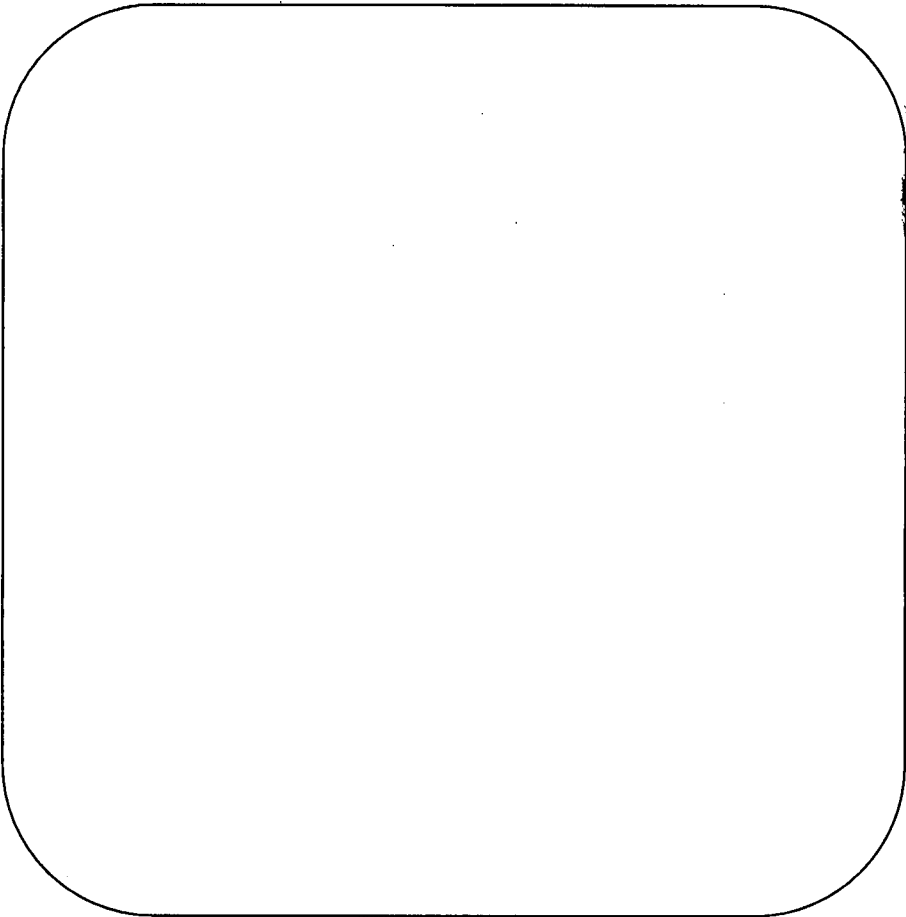
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$182.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: *LUZ CLEMENCIA DE PAEZ*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/147125 A1

Descripción:

Páginas 35 en el idioma original

Páginas 31 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen

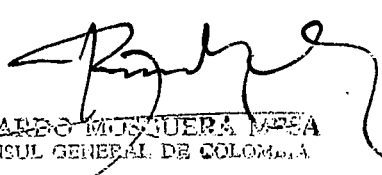
está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene(n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MUSTUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

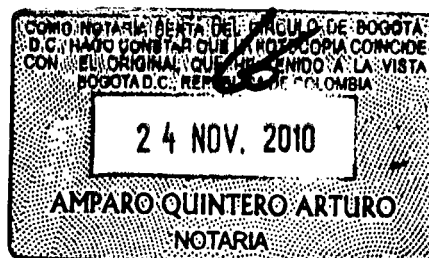


Derechos para la Nación US \$ 6.-

Fondo Rotatorio US \$ 100.-

Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERREPO, tpa. 31929; y LUC CLEMENCIA DE FAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª 1º 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERREPO, tpa. 31929; and LUC CLEMENCIA DE FAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª 1º 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits that may be brought against me (us). And that in all the above matters, they may substitute this Power of Attorney, transact, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce, and ratify the acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

in/en

ppq.

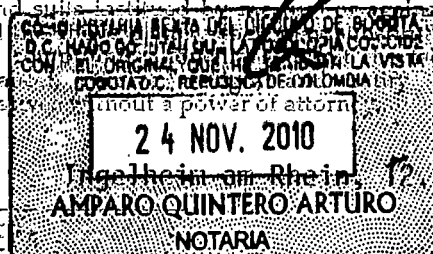
ppq.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

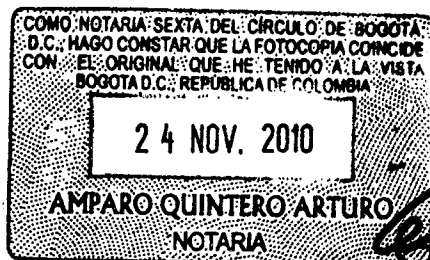


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company with the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual company purposes, and (3) that the persons who Power of Attorney is authorized to do so. To this end show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR E 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

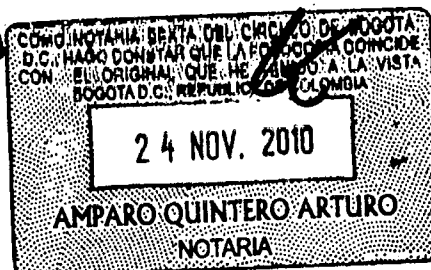
Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[Handwritten Signature]

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5,00 -)
JV Kost O. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 881



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Handwritten Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

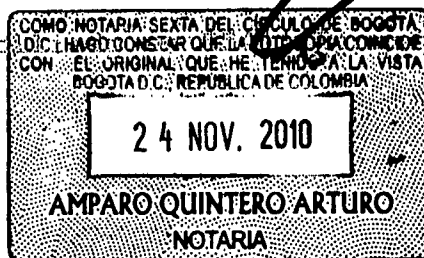
Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domici

a quienes conozco en persona.



9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

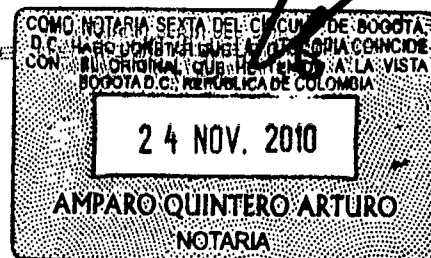
(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre
noventa y cinco

2



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor: DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

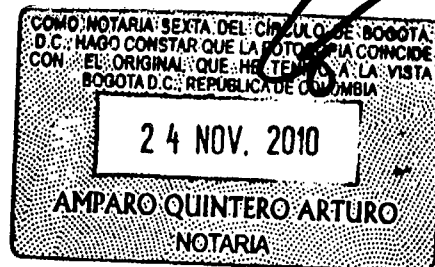
Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 169 del 18 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. [Signature]
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



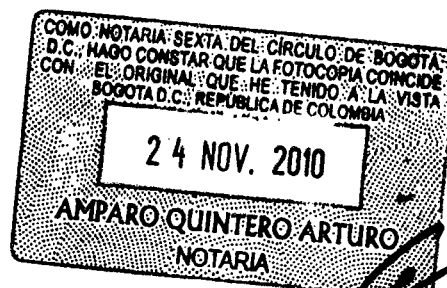
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARREPA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

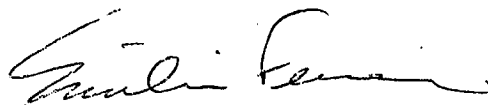
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N° 23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

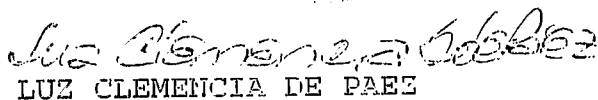


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

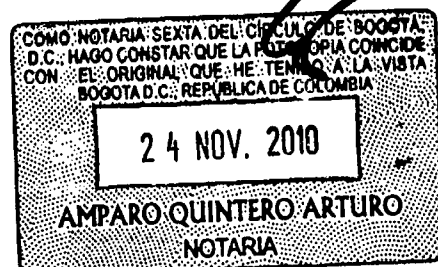
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

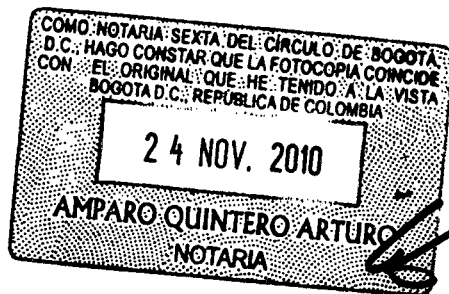
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
Compareció (eron) *Amparo Quintero*
Suz Clemencia
Gonzalez
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
Cc 458 010 717 71429
Cc 35 456 010 717 71429
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Suz Clemencia Gonzalez



Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Thomas KLEIN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Michael MARK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Heiko NIESSEN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Leo THOMAS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"TREATMENT FOR NAFLD"

for which a first application was filed in Europe and in the USA

Serial No.: **EP 08157512.8**

EP 09152297.9

US 61/087349

US 61/153074

Filing Date: **June 03, 2008**

Feb. 06, 2009

Aug. 08, 2008

Feb 17, 2009

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

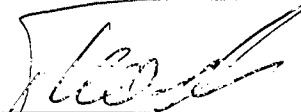
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

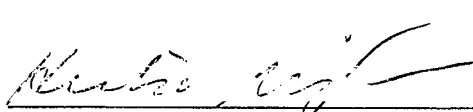
Done and signed at


Thomas KLEIN

04/01/2009
Date


Michael MARK

04/16/2009
Date


Heiko NIESSEN

04/01/2009
Date


Leo THOMAS

04/01/2009
Date



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Thomas Klein,
geboren am 11.06.1964,
wohnhaft in 78315 Radolfzell, Stürzkreutstrasse 15,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
2. Herrn Dr. Michael Mark,
geboren am 09.11.1956,
wohnhaft in 88400 Biberach, Hugo-Häring-Straße 50,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
3. Herrn Dr. Heiko Niessen,
geboren am 01.08.1974,
wohnhaft in 88400 Biberach, Sandgrabenstrasse 15,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
4. Herrn Dr. Leo Thomas,
geboren am 27.11.1959,
wohnhaft in 88400 Biberach, Hühnerfeldstraße 46,

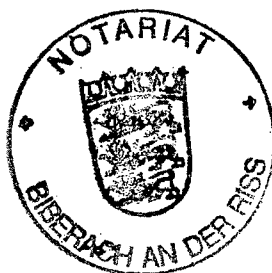
- persönlich bekannt -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 17.04.2009

Notar

(Groß)



§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§137 I Ziff.14 KostO	Auslagen		33,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	93,00 €	17,67 €
Summe:			143,67 €
			=====
Rechnungs-Nr.:	103696		

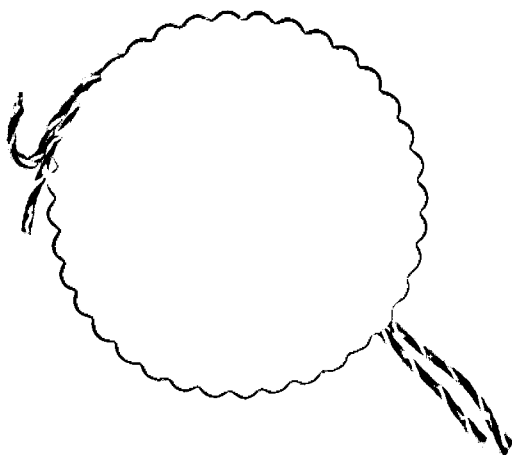
14

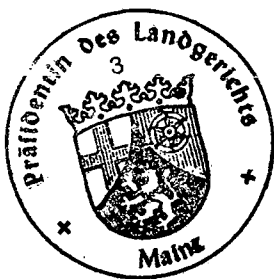
Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 07th day of October 2010 /Ge



Notary public





Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 3.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 11.10.10

Beyer
Beyer

Justizbeschäftigte

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 11.10.2010

7. durch die Präsidentin des Landgerichts

8. unter Nr. 1848/2010

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

Marliese Dicke
Marliese Dicke



15

La presente traducción oficial No. 0129/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traducen una certificación notarial y una apostilla en alemán, que acompañan un DOCUMENTO DE CESIÓN DE INVENTORES.



Registro notarial 1 UR 226 / 2009
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

1 UZ 233 / 2009

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

1. el señor Dr. Thomas Klein,
fecha de nacimiento 11.06.1964,
residente en 78315 Radolfzell, Stürzkreutstrasse 15,

- identificado mediante documento de identificación personal -
2. el señor Dr. Michael Mark,
fecha de nacimiento 09.11.1956,
residente en 88400 Biberach, Hugo-Haring-Straße 50,

- identificado mediante documento de identificación personal -
3. el señor Dr. Heiko Niessen,
fecha de nacimiento 01.08.1974,
residente en 88400 Biberach, Sandgrabenstrasse 15,

- identificado mediante documento de identificación personal -
4. el señor Dr. Leo Thomas,
fecha de nacimiento 27.11.1959,
residente en 88400 Biberach, Hühnerfeldstraße 46,

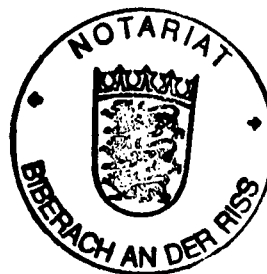
- a quien conozco personalmente -

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 17.04.2009

Notario

(Gros)



SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

16

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
CC 45 I, 141, 32 PostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
CC 58 I, 141, 32 PostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
CC 59 I, 141, 32 PostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
CC 137 I, numeral 14 PostO	Gastos pagados por anticipado		33,00 €
	IVA 19,00% sobre	93,00 €	17,67 €
Total:			143,67 €
Factura No.	103696		

¹ Reglamento de gastos notariales


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR-E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 11.10.10

(Beyer)

Funcionaria de justicia

APOSTILLA	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	República Federal de Alemania
Este documento público	
2. está firmado por	Horst Heintskill
3. en su calidad de	Notario
4. lleva el sello de	Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein
Certificado	
5. en	Maguncia
6. el	11 de octubre de 2010
7. por la	Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No.	1248/2010
9. Sello/timbre	10. Firma
	<i>Marliese Dicke</i> Marliese Dicke

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO SIN MENOS
AS FUNDACIONES INDICADAS

2010 NOV - 5 A 9 00

037203

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 2 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

18

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 843/2010-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

COPIA CERTIFICADA
CESIÓN DE LOS INVENTORES

Por buena y valiosa consideración, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (LOS CEDENTES):

THOMAS KLEIN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán.

MICHAEL MARK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán.

HEIKO NIESSEN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán.

LEO THOMAS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán

Inventores de la invención relacionada con:

“TRATAMIENTO PARA EHNA”

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa y en Estados Unidos

No. de Serie: **EP 08157512.8**

EP 09152297.9

US 61/087349

US 61/153074

Fecha de radicación: **Junio 3, 2008**

Febrero 6, 2009

Agosto 8, 2008

Febrero 17, 2009

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH



19

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 843/2010-.

Sociedad domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania**, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, los Estados Miembros del CCG y los Emiratos Árabes Unidos.

DADO Y FIRMADO POR: **THOMAS KLEIN**

Fecha: 1° Abril, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **MICHAEL MARK**

Fecha: 6 Abril, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **HEIKO NIESSEN**

Fecha: 1° Abril, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **LEO THOMAS**

Fecha: 1° Abril, 2009

LEGALIZACIÓN

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LAS FIRMAS QUE PRECEDEN EFECTUADA EN

BIBERACH a.d. Riss, EL 17 DE ABRIL DE 2009

FIRMADO: NOTARIO GROSS. NOTARIO PUBLICO EN BIBERACH
RISS

HAY SELLO DEL NOTARIO.

POR MEDIO DEL PRESENTE SE CERTIFICA LA CONFORMIDAD DE LA COPIA QUE PRECEDE CON EL ORIGINAL. INGELHEIM AM RHEIN, 7 DE OCTUBRE DE 2010.

FIRMADO: ILEGIBLE, NOTARIO. HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1848/2010 FIRMADA POR HORST HEINTSKILL, EN MAINZ EL 11 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE



20

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 December 2009 (10.12.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/147125 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/056722

(22) International Filing Date:

2 June 2009 (02.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

03157512.3	3 June 2008 (03.06.2008)	EP
61/087,349	2 August 2008 (02.08.2008)	US
09152297.9	6 February 2009 (06.02.2009)	EP
61/153,074	17 February 2009 (17.02.2009)	US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KLEIN, Thomas** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **MARK, Michael** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **NIESSEN, Heiko** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE];

Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz** et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ML, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: DPP-IV INHIBITORS FOR USE IN THE TREATMENT OF NAFLD

(57) Abstract: The present invention relates to the finding that certain DPP-4 inhibitors are particularly suitable for treating and/or preventing non alcoholic fatty liver diseases (NAFLD).

WO 2009/147125 A1

DPP-IV INHIBITORS FOR USE IN THE TREATMENT OF NAFLD

5 The present invention relates to certain DPP-4 inhibitors for treating and/or preventing non alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) and to the use of these DPP-4 inhibitors in treating and/or preventing NAFLD and/or diseases related or associated therewith. The invention also relates to combinations of certain DPP-4 inhibitors with other active substances for treating and/or preventing NAFLD and to the use of combinations of these DPP-4 inhibitors with other active substances for treating and/or preventing NAFLD. Pharmaceutical
10 compositions for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) comprising a DPP-4 inhibitor as defined herein optionally together with one or more other active substances are also contemplated.

15 The spectrum of fatty liver diseases associated with metabolic determinants and not resulting from alcohol (NAFLD, non-alcoholic fatty liver diseases) extends from simple hepatic steatosis through inflammatory steatohepatitis (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) to liver fibrosis and cirrhosis, as well as, in some cases, hepatocellular carcinomas. NASH is the most severe form of NAFLD and recent data indicate prevalences for NASH and NAFLD in the range of 17-33% (in US). Thus, NASH and NAFLD have emerged as clinically important
20 types of chronic liver diseases in industrialized countries (McCullough 2006). The underlying pathophysiological mechanisms of NAFLD and NASH are currently tried to be explained by the first and second hit theory. As a primary event hepatic steatosis is emerging due to either extra-hepatic (e.g. increased free fatty acid influx, insulin resistance, fasting, low levels of adiponectin) or intra-hepatic (e.g. decreased capacity to secrete VLDL, decreased β -
25 oxidation) disturbances. The first hit leads to hepatic steatosis and predisposes and triggers the second hit for an inflammatory event. In this context, increased levels of reactive oxygen species (ROS) and elevated levels of pro-inflammatory cytokines like TNF- α are discussed to promote inflammation. A significant role for the development of NASH and NAFLD accords to the insulin resistance of obese and diabetic individuals. Thus, current therapies focus on
30 break through strategies of insulin resistance by the mean of insulin sensitizers like TZD (thiazolidinediones) or metformin. There are some encouraging results from clinical pilot studies using pioglitazone (Promat 2004) of rosiglitazone (Neuschwander 2003) as well as metformin (Zhou 2001). However, TZD therapy is associated with massive weight gain and fat redistribution. In addition, TZD cause fluid retention and are not indicated in patients with
35 congestive heart failure. Long term treatment with TZD are further associated with an increased risk of bone fractures. Other therapeutic approaches to NASH and NAFLD are rather conservative comprising diet and exercise and weight control. Further, NAFLD and

- 2 -

particularly NASH is also associated with an increased risk for endothelial dysfunction and cardiovascular risk, especially over long term. Thus, there is still a high unmet need and a high demand of novel and efficacious medicaments for the treatment of NAFLD and NASH.

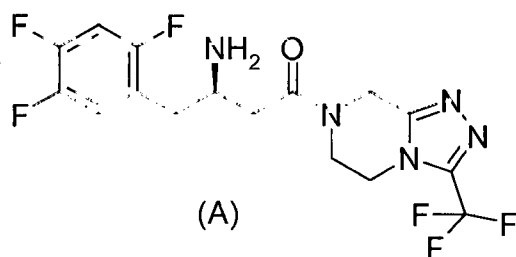
In a recent publication in the Annals of Hepatology (2007) Balaban et al. focused on the role of DPP-4 expression in NASH patients and correlated DPP-4 intensity of immunostaining with histopathological grade of hepatosteatosis and thus, providing additional evidence for the use of DPP-4 inhibitors in this indication.

The enzyme DPP-4 also known as CD26 is a serine protease known to lead to the cleavage of a dipeptide from the N-terminal end of a number of proteins having at their N-terminal end a prolin or alanin residue. Due to this property DPP-4 inhibitors interfere with the plasma level of bioactive peptides including the peptide GLP-1 and are considered to be promising drugs for the treatment of diabetes mellitus.

For example, DPP-4 inhibitors and their uses are disclosed in WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 or WO2007/014886; or in WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901 or WO 2005/097798; or in WO 2006/068163, WO 2007/071738 or WO 2008/017670; or in WO 2007/128721 or WO 2007/128761.

As further DPP-4 inhibitors the following compounds can be mentioned:

- Sitagliptin (MK-0431) having the structural formula A below is (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one, also named (2*R*)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine,



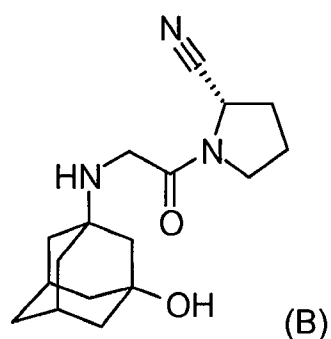
- 3 -

In one embodiment, sitagliptin is in the form of its dihydrogenphosphate salt, i.e. sitagliptin phosphate. In a further embodiment, sitagliptin phosphate is in the form of a crystalline anhydrate or monohydrate. A class of this embodiment refers to sitagliptin phosphate monohydrate. Sitagliptin free base and pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed in US Patent No. 6,699,871 and in Example 7 of WO 03/004498. Crystalline sitagliptin phosphate monohydrate is disclosed in WO 2005/003135 and in WO 2007/050485.

For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

A tablet formulation for sitagliptin is commercially available under the trade name Januvia®. A tablet formulation for sitagliptin/metformin combination is commercially available under the trade name Janumet®.

- Vildagliptin (LAF-237) having the structural formula B below is (2S)-[[(3-hydroxyadamantan-1-yl)amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile, also named (S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidine,



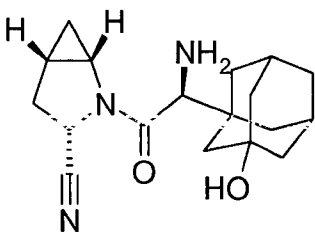
Vildagliptin is specifically disclosed in US Patent No. 6,166,063 and in Example 1 of WO 00/34241. Specific salts of vildagliptin are disclosed in WO 2007/019255. A crystalline form of vildagliptin as well as a vildagliptin tablet formulation are disclosed in WO 2006/078593. Vildagliptin can be formulated as described in WO 00/34241 or in WO 2005/067976. A modified release vildagliptin formulation is described in WO 2006/135723.

For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

24

A tablet formulation for vildagliptin is commercially available under the trade name Galvus®. A tablet formulation for vildagliptin/metformin combination is commercially available under the trade name Eucreas®.

- 5 - Saxagliptin (BMS-477118) having the structural formula C below is (1S,3S,5S)-2-((2S)-2-amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, also named (S)-3-hydroxyadamantylglycine-L-cis-4,5-methanoprolinenitrile,



(C)

10

Saxagliptin is specifically disclosed in US Patent No. 6,395,767 and in Example 60 of WO 01/68603.

15

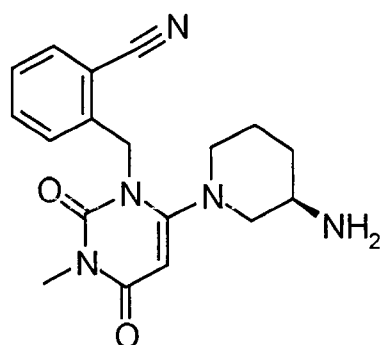
In one embodiment, saxagliptin is in the form of its HCl salt or its mono-benzoate salt as disclosed in WO 2004/052850. In a further embodiment, saxagliptin is in the form of the free base. In a yet further embodiment, saxagliptin is in the form of the monohydrate of the free base as disclosed in WO 2004/052850. Crystalline forms of the HCl salt and the free base of saxagliptin are disclosed in WO 2008/131149. A process for preparing saxagliptin is also disclosed in WO 2005/106011 and WO 2005/115982. Saxagliptin can be formulated in a tablet as described in WO 2005/117341.

20

For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

25

- Alogliptin (SYR-322) having the structural formula E below is 2-((6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)methyl)benzonitrile



(E)

Alogliptin is specifically disclosed in US 2005/261271, EP 1586571 and in WO 2005/095331. In one embodiment, alogliptin is in the form of its benzoate salt, its hydrochloride salt or its tosylate salt each as disclosed in WO 2007/035629. A class of this embodiment refers to alogliptin benzoate. Polymorphs of alogliptin benzoate are disclosed in WO 2007/035372. A process for preparing alogliptin is disclosed in WO 2007/112368 and, specifically, in WO 2007/035629. Alogliptin (namely its benzoate salt) can be formulated in a tablet and administered as described in WO 2007/033266. Formulations of Alogliptin with metformin or pioglitazone are described in WO 2008/093882 or WO 2009/011451, respectively. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- (2S)-1-[[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the mesylate, or (2S)-1-[[1,1,-Dimethyl-3-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

These compounds and methods for their preparation are disclosed in WO 03/037327.

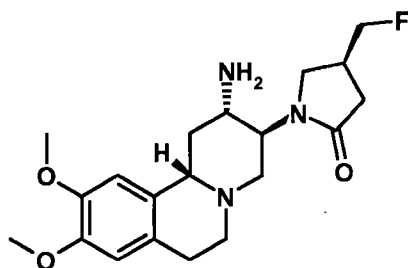
The mesylate salt of the former compound as well as crystalline polymorphs thereof are disclosed in WO 2006/100181. The fumarate salt of the latter compound as well as crystalline polymorphs thereof are disclosed in WO 2007/071576. These compounds can be formulated in a pharmaceutical composition as described in WO 2007/017423.

For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use these compounds or salts thereof, reference is thus made to these documents.

- 6 -

- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

5



This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2005/000848. A process for preparing this compound (specifically its dihydrochloride salt) is also disclosed in WO 2008/031749, WO 2008/031750 and WO2008/055814. This compound can be formulated in a pharmaceutical composition as described in WO 2007/017423.

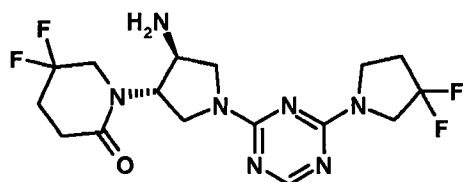
For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- (3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2005/116014 and US 7291618.

For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- (1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-2-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

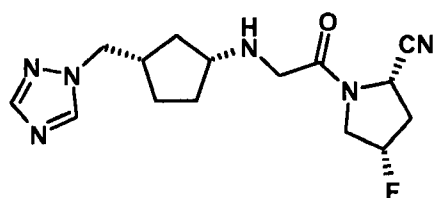


This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2007/148185 and

- 7 -

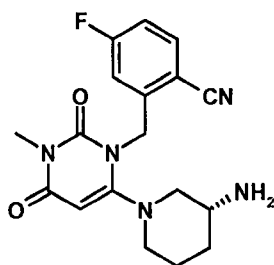
US 20070299076. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)cyclopentylamino]-acetyl}-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



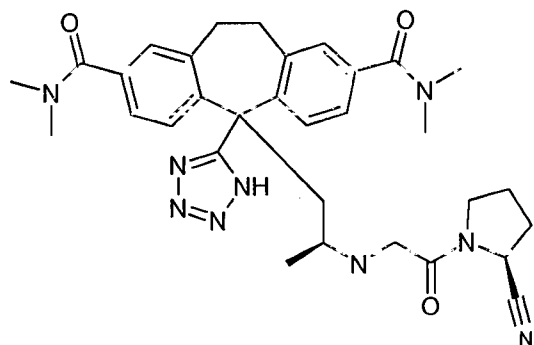
- This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2006/040625 and
 10 WO 2008/001195. Specifically claimed salts include the methanesulfonate and p-toluenesulfonate. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- (R)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluoro-benzonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



- This compound and methods for its preparation and use are disclosed in WO 2005/095381,
 20 US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112363 and WO 2008/033851. Specifically claimed salts include the succinate (WO 2008/067465), benzoate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, (R)-mandelate and hydrochloride. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- 5-((S)-2-[2-((S)-2-Cyano-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethylamino]-propyl]-5-(1H-tetrazol-5-yl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene-2,6-dicarboxylic acid bis-dimethylamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2006/116157 and US 2006/270701. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

For avoidance of any doubt, the disclosure of each of the foregoing documents cited above is specifically incorporated herein by reference in its entirety.

Within the scope of the present invention it has now surprisingly been found that DPP-4 inhibitors as defined herein have surprising and particularly advantageous properties, which make them particularly suitable for treating and/or preventing (including preventing, slowing, delaying and/or reversing the progression or reducing the occurrence or delaying the onset) of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) including hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and/or liver fibrosis, and/or diseases related therewith (such as e.g. diabetes, insulin insensitivity, hepatic glucose overproduction and/or metabolic syndrome) or associated therewith (such as e.g. cardiovascular disease and/or atherosclerosis or other (cardio)metabolic disorders), and thus for preventing liver cirrhosis (irreversible advanced scarring of the liver) and/or hepatocellular carcinomas.

Thus, the present invention provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

In addition, the present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use in improving insulin sensitivity.

The present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use in decreasing glucose production in the liver.

5 The present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use in the treatment and/or prevention of insulin resistance and/or insulin resistance syndrome.

The present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use in the treatment and/or prevention of metabolic syndrome.

10

The present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use in the treatment and/or prevention of one or more of the features associated with the metabolic syndrome, such as e.g. NAFLD/NASH, (central) obesity, diabetes, dyslipidemia, hypertension and/or atherosclerotic (cardio)vascular disease or damages.

15

The present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use in preventing and/or reducing the risk of adverse effects associated with existing therapies of NAFLD/NASH (e.g. using TZD and/or metformin).

20

Further, the present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for reducing the risk of endothelial dysfunction and/or cardiovascular disease or events, e.g. while treating NAFLD/NASH.

Also, the present invention provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight or positively influencing body fat distribution.

25

The present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use in the treatment and/or prevention of obesity, especially of severe or extreme obesity (e.g. class II or III), e.g. with a BMI ≥ 35 or even ≥ 40 kg/m² (or ≥ 30 kg/m² for Japanese patients), particularly abdominal and/or visceral obesity.

30

The present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for treating and/or preventing (including reducing the risk of developing or progressing) NAFLD/NASH and/or diseases or disorders related or associated therewith, particularly in patients with or at risk of

35

- 10 -

NAFLD/NASH, such as e.g. those patients having one or more disorders selected from NAFLD, metabolic syndrome, insulin resistance, IGT, IFG, overweight, obesity (e.g. BMI ≥ 25 -
30 kg/m², waist circumference > 88 (women) - 102 (men) cm, and/or waist:hip ratio > 0.85
(women) - 0.9 (men), particularly visceral and/or abdominal obesity), dyslipidemia (including
5 hyperlipidemia, particularly hypertriglyceridemia (e.g. blood triglyceride level ≥ 150 mg/dL)
and/or hypoHDLemia (e.g. blood HDL cholesterol level < 40 (men) - 50 (women) mg/dL),
diabetes (particularly type 2 diabetes), hypertension (e.g. $\geq 130/\geq 85$ mmHg), hyperglycemia,
hyperinsulinemia, hyperuricemia, severe sleep apnoe, polycystic ovary syndrome, and
chronic hepatitis C infection; particularly including elderly patients >45 years.

10

The present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for treating and/or
preventing (including reducing the risk of developing or progressing) metabolic disorders or
diseases, especially diabetes (particularly type 2 diabetes), in patients having NAFLD/NASH.

15

Further, according to another aspect of the invention, there is provided the use of a DPP-4
inhibitor as defined herein for the manufacture of a medicament for one or more of the
following purposes:

20

- preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder or
disease, such as e.g. type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose
tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), hyperglycemia, postprandial
hyperglycemia, overweight, obesity, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia,
hypertension, atherosclerosis, endothelial dysfunction, osteoporosis, chronic systemic
inflammation, retinopathy, neuropathy, nephropathy and/or metabolic syndrome;

25

- improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial
plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c;

30

- preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance
(IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or from metabolic
syndrome to type 2 diabetes mellitus;

35

- preventing, reducing the risk of, slowing the progression of, delaying or treating of
complications of diabetes mellitus such as micro- and macrovascular diseases, such as
nephropathy, retinopathy, neuropathy, cardio- or cerebrovascular diseases, tissue
ischaemia, diabetic foot or ulcer, atherosclerosis, myocardial infarction, acute coronary
syndrome, unstable angina pectoris, stable angina pectoris, peripheral arterial occlusive
disease, cardiomyopathy, heart failure, heart rhythm disorders, vascular restenosis,
and/or stroke;

- 11 -

- reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight;
- preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or
- 5 restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or stimulating and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion;
- for reducing the risk for adverse effects associated with conventional (oral) antihyperglycemic medication; and/or
- maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing
- 10 hyperinsulinemia and/or insulin resistance;

particularly in a patient having NAFLD, optionally in combination with one or more other active substances, such as e.g. any of those mentioned herein.

In addition, the present invention further provides a DPP-4 inhibitor as defined herein for use

15 in the treatment and/or prevention of fibrosis, such as e.g. fibrosis of the liver, lung, skin, heart or kidney.

The present invention further provides the use of a DPP-4 inhibitor as defined herein for the manufacture of a pharmaceutical composition for treatment and/or prevention of those

20 diseases given hereinabove or hereinbelow, particularly non alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The present invention further provides a fixed or non-fixed combination including a kit-of-parts for use in the treatment and/or prevention of those diseases given hereinabove,

25 particularly non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), said combination comprising a DPP-4 inhibitor as defined herein and optionally one or more other active substances, e.g. any of those mentioned herein, particularly metformin or pioglitazone or an ARB (such as e.g. telmisartan).

The present invention further provides the use of a DPP-4 inhibitor as defined herein in combination with one or more other active substances, such as e.g. any of those mentioned herein, particularly metformin or pioglitazone or an ARB (such as e.g. telmisartan), for the manufacture of a pharmaceutical composition for treatment and/or prevention of those

30 diseases given hereinabove, particularly non alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

- 12 -

The present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment and/or prevention of those diseases given hereinabove, particularly non alcoholic fatty liver disease (particularly diabetic NAFLD), said pharmaceutical composition comprising a DPP-4 inhibitor as defined herein and optionally one or more other active substances, such as e.g. any of those mentioned herein, particularly metformin or pioglitazone or an ARB (such as e.g. telmisartan), such as e.g. for separate, sequential, simultaneous, concurrent or chronologically staggered use of the active ingredients.

The present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment and/or prevention of those diseases given hereinabove, particularly non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), said pharmaceutical composition comprising a DPP-4 inhibitor as defined herein as sole active ingredient or, optionally, together with one or more other active substances, such as e.g. any of those mentioned herein, particularly metformin or pioglitazone or an ARB (such as e.g. telmisartan), and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents.

The present invention further provides a method of treating and/or preventing any of those diseases given hereinabove, particularly non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), said method comprising administering to a subject in need thereof (particularly a human patient) an effective amount of a DPP-4 inhibitor as defined herein, optionally alone or in combination, such as e.g. separately, sequentially, simultaneously, concurrently or chronologically staggered with an effective amount of one, two or more other active substances, such as e.g. any of those mentioned herein, particularly metformin or pioglitazone or an ARB (such as e.g. telmisartan).

In an embodiment of this invention, non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) within the meaning of this invention includes, without being limited to hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and/or liver fibrosis.

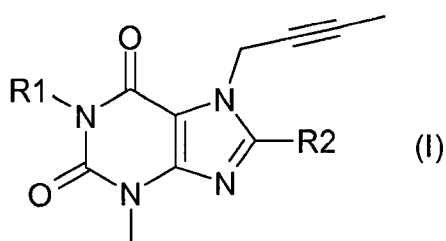
In a special embodiment of this invention, non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) within the meaning of this invention refers to non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

In an embodiment of this invention, the therapies of this invention provide improvements in one or more histopathological features of patients, such as e.g. in portal inflammation, hepatosteatosis, ballooning degeneration, and/or lobular inflammation.

A DPP-4 inhibitor within the meaning of the present invention include, without being limited to, any of those DPP-4 inhibitors mentioned hereinabove and hereinbelow, preferably orally active DPP-4 inhibitors.

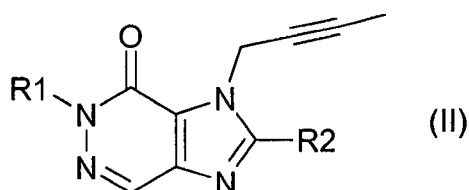
5

In a first embodiment (embodiment **A**), a DPP-4 inhibitor in the context of the present invention is any DPP-4 inhibitor of formula (I)

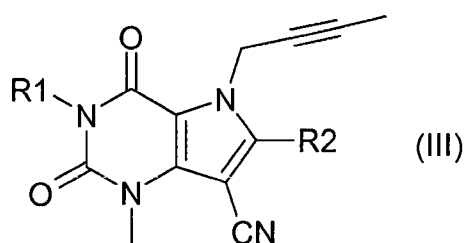


10

or formula (II)

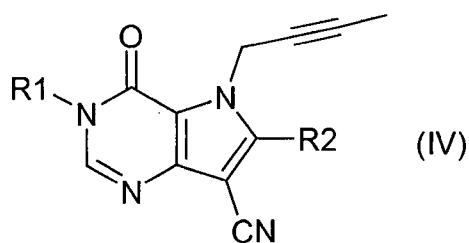


or formula (III)



15

or formula (IV)

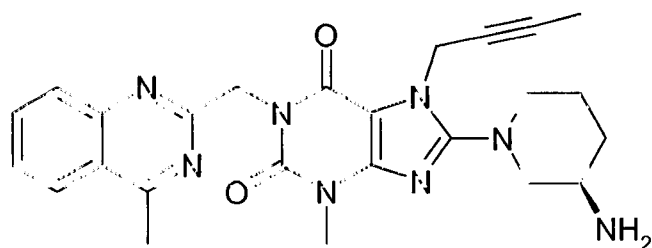


wherein **R1** denotes ([1,5]naphthyridin-2-yl)methyl, (quinazolin-2-yl)methyl, (quinoxalin-6-yl)methyl, (4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl, 2-cyano-benzyl, (3-cyano-quinolin-2-yl)methyl, (3-cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, or (4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl and **R2** denotes 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino or (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino,
5 or its pharmaceutically acceptable salt.

In a second embodiment (embodiment **B**), a DPP-4 inhibitor in the context of the present
10 invention is a DPP-4 inhibitor selected from the group consisting of
sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin,
(2*S*)-1-[[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile,
(2*S*)-1-[[1,1,-Dimethyl-3-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-
carbonitrile,
15 (*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-
a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,
(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-
yl)methanone,
(1((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5,5-
20 difluoropiperidin-2-one,
(2*S*,4*S*)-1-[2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)cyclopentylamino]-acetyl]-4-
fluoropyrrolidine-2-carbonitrile,
(*R*)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-
fluoro-benzonitrile, and
25 5-[(*S*)-2-[2-[(*S*)-2-Cyano-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino]-propyl]-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-10,11-
dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cycloheptene-2,3-dicarboxylic acid bis-dimethylamide,
or its pharmaceutically acceptable salt.

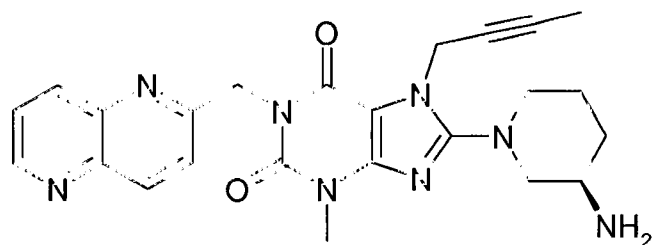
Regarding the first embodiment (embodiment **A**), preferred DPP-4 inhibitors are any or all of
30 the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

- 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-3-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018463, example 2(142));



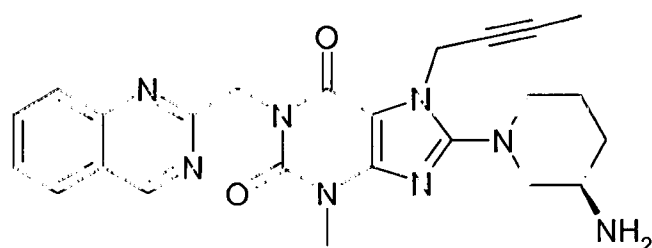
- 1-[[[1,5]naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018468, example 2(252)):

5

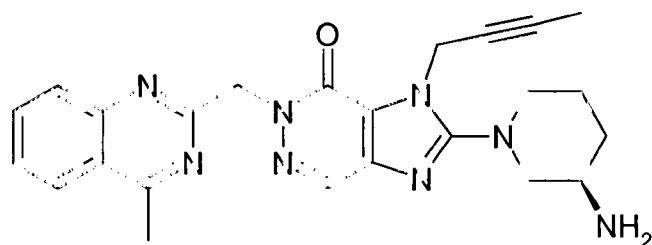


- 1-[(Quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018468, example 2(30)):

10



- 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one (compare WO 2004/050658, example 136):

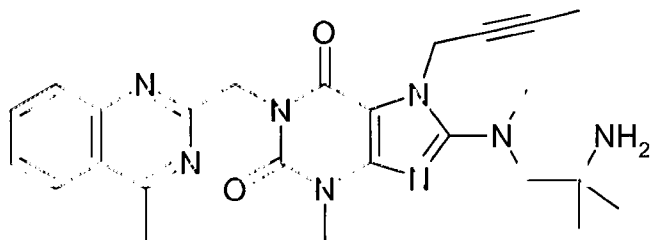


15

- 1-[(4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthine (compare WO 2006/029769, example 2(1)):

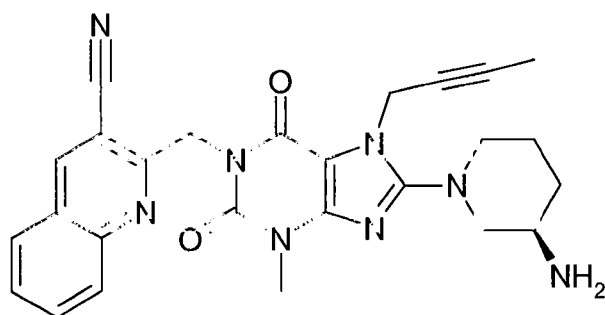
36

- 16 -



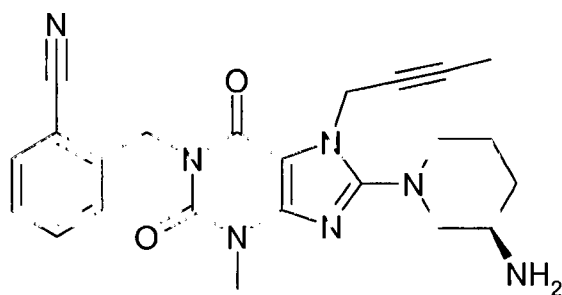
- 1-[(3-Cyano-quinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-3-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(30)):

5

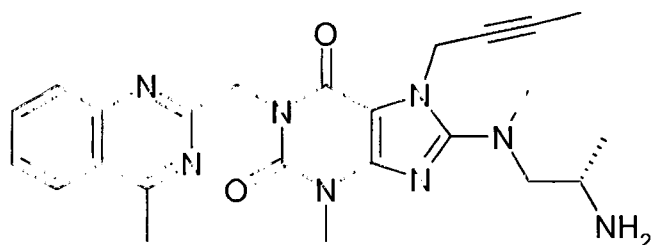


- 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-3-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(39)):

10

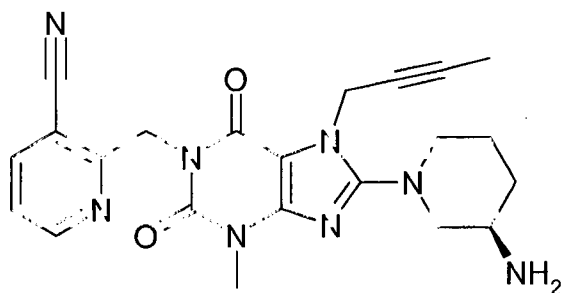


- 1-[(4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-3-((*S*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthine (compare WO 2006/029769, example 2(4)):

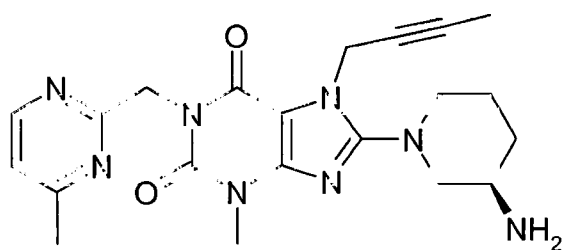


- 17 -

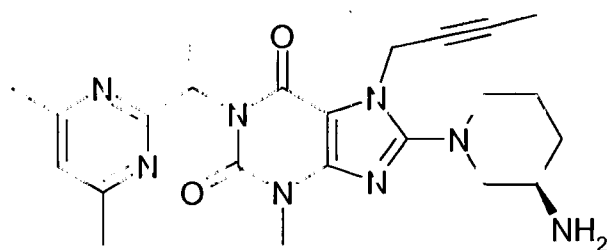
- 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(52)):



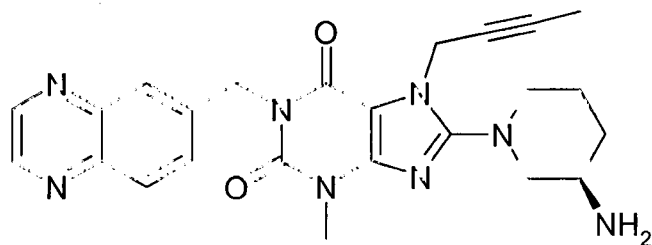
- 5 • 1-[(4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(81)):



- 10 • 1-[(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(82)):



- 1-[(Quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(83)):



These DPP-4 inhibitors are distinguished from structurally comparable DPP-4 inhibitors, as they combine exceptional potency and a long-lasting effect with favourable pharmacological properties, receptor selectivity and a favourable side-effect profile or bring about unexpected therapeutic advantages or improvements when combined with other pharmaceutical active substances. Their preparation is disclosed in the publications mentioned.

A more preferred DPP-4 inhibitor among the abovementioned DPP-4 inhibitors of embodiment **A** of this invention is 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-2-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine, particularly the free base thereof (which is also known as BI 1356).

Regarding the second embodiment (embodiment **B**), preferred DPP-4 inhibitors are selected from the group consisting of saxagliptin and alogliptin, and their pharmaceutically acceptable salts.

Unless otherwise noted, according to this invention it is to be understood that the definitions of the active compounds (including the DPP-4 inhibitors) mentioned hereinabove and hereinbelow also comprise their pharmaceutically acceptable salts as well as hydrates, solvates and polymorphic forms thereof. With respect to salts, hydrates and polymorphic forms thereof, particular reference is made to those which are referred to herein.

With respect to embodiment **A**, the methods of synthesis for the DPP-4 inhibitors according to embodiment **A** of this invention are known to the skilled person. Advantageously, the DPP-4 inhibitors according to embodiment **A** of this invention can be prepared using synthetic methods as described in the literature. Thus, for example, purine derivatives of formula (I) can be obtained as described in WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 or WO 2006/048427, the disclosures of which are incorporated herein. Purine derivatives of formula (II) can be obtained as described, for example, in WO 2004/050653 or WO 2005/110999, the disclosures of which are incorporated herein. Purine derivatives of formula (III) and (IV) can be obtained as described, for example, in WO 2006/068163, WO 2007/071733 or WO 2008/017670, the disclosures of which are incorporated herein. The preparation of those DPP-4 inhibitors, which are specifically mentioned hereinabove, is disclosed in the publications mentioned in connection therewith. Polymorphous crystal modifications and formulations of particular DPP-4 inhibitors are disclosed in WO 2007/128721 and WO 2007/128724, respectively, the disclosures of which

- 19 -

are incorporated herein in their entireties. Formulations of particular DPP-4 inhibitors with metformin or other combination partners are described in PCT/EP2009053973, the disclosure of which is incorporated herein in its entirety. Typical dosage strengths of the dual combination of BI 1356 / metformin are 2.5/500 mg, 2.5/850 mg and 2.5/1000 mg, each of which may be administered orally once or twice daily, in particular twice daily.

With respect to embodiment **B**, the methods of synthesis for the DPP-4 inhibitors of embodiment **B** are described in the scientific literature and/ or in published patent documents, particularly in those cited herein.

For pharmaceutical application in warm-blooded vertebrates, particularly humans, the compounds of this invention are usually used in dosages from 0.001 to 100 mg/kg body weight, preferably at 0.1-15 mg/kg, in each case 1 to 4 times a day. For this purpose, the compounds, optionally combined with other active substances, may be incorporated together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof into conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

The pharmaceutical compositions according to this invention comprising the DPP-4 inhibitors as defined herein are thus prepared by the skilled person using pharmaceutically acceptable formulation excipients as described in the art. Examples of such excipients include, without being restricted to diluents, binders, carriers, fillers, lubricants, flow promoters, crystallisation retardants, disintegrants, solubilizers, colorants, pH regulators, surfactants and emulsifiers.

Examples of suitable diluents for compounds according to embodiment **A** include cellulose powder, calcium hydrogen phosphate, erythritol, low substituted hydroxypropyl cellulose, mannitol, pregelatinized starch or xylitol.

Examples of suitable lubricants for compounds according to embodiment **A** include talc, polyethyleneglycol, calcium behenate, calcium stearate, hydrogenated castor oil or magnesium stearate.

40

- 20 -

Examples of suitable binders for compounds according to embodiment **A** include copovidone (copolymerisates of vinylpyrrolidon with other vinylderivates), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), polyvinylpyrrolidon (povidone), pregelatinized starch, or low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC).

5

Examples of suitable disintegrants for compounds according to embodiment **A** include corn starch or crospovidone.

10

Suitable methods of preparing pharmaceutical formulations of the DPP-4 inhibitors according to embodiment **A** of the invention are

- direct tableting of the active substance in powder mixtures with suitable tableting excipients;
- granulation with suitable excipients and subsequent mixing with suitable excipients and subsequent tableting as well as film coating; or
- packing of powder mixtures or granules into capsules.

15

Suitable granulation methods are

- wet granulation in the intensive mixer followed by fluidised bed drying;
- one-pot granulation;
- fluidised bed granulation; or
- dry granulation (e.g. by roller compaction) with suitable excipients and subsequent tableting or packing into capsules.

20

25

For details on dosage forms, formulations and administration of DPP-4 inhibitors of this invention, reference is made to scientific literature and/ or published patent documents, particularly to those cited herein.

30

With respect to the first embodiment (embodiment **A**), the dosage typically required of the DPP-4 inhibitors mentioned herein in embodiment **A** when administered intravenously is 0.1 mg to 10 mg, preferably 0.25 mg to 5 mg, and when administered orally is 0.5 mg to 100 mg, preferably 2.5 mg to 50 mg or 0.5 mg to 10 mg, more preferably 2.5 mg to 10 mg or 1 mg to 5 mg, in each case 1 to 4 times a day. Thus, e.g. the dosage of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine when administered orally may be 5 mg to 50 mg, 20 mg to 50 mg, 0.5 mg to 10 mg, or 2.5 mg to 10 mg or 1 mg to 5 mg per patient per day.

35

41

- 21 -

A dosage form prepared with a pharmaceutical composition comprising a DPP-4 inhibitor mentioned herein in embodiment **A** contain the active ingredient in a dosage range of 0.1-100 mg. Thus, e.g. particular dosage strengths of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine are 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg and 10 mg.

It will be appreciated that the amount of a compound of this invention required for use in treatment and/or prevention may vary, e.g. with the nature and stage of the disease or condition being treated and/or prevented.

With respect to the second embodiment (embodiment **B**), the doses of DPP-4 inhibitors mentioned herein in embodiment **B** to be administered to mammals, for example human beings, of, for example, approximately 70 kg body weight, may be generally from about 0.5 mg to about 350 mg, for example from about 10 mg to about 250 mg, preferably 20-200 mg, more preferably 20-100 mg, of the active moiety per person per day, or from about 0.5 mg to about 20 mg, preferably 2.5-10 mg, per person per day, divided preferably into 1 to 4 single doses which may, for example, be of the same size. Single dosage strengths comprise, for example, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 and 200 mg of the DPP-4 inhibitor active moiety.

A dosage strength of the DPP-4 inhibitor sitagliptin is usually between 25 and 200 mg of the active moiety. A recommended dose of sitagliptin is 100 mg calculated for the active moiety (free base anhydrate) once daily. Unit dosage strengths of sitagliptin free base anhydrate (active moiety) are 25, 50, 75, 100, 150 and 200 mg. Particular unit dosage strengths of sitagliptin (e.g. per tablet) are 25, 50 and 100 mg. An equivalent amount of sitagliptin phosphate monohydrate to the sitagliptin free base anhydrate is used in the pharmaceutical compositions, namely, 32.13, 64.26, 96.38, 128.5, 192.75, and 257 mg, respectively. Adjusted dosages of 25 and 50 mg sitagliptin are used for patients with renal failure. Typical dosage strengths of the dual combination of sitagliptin / metformin are 50/500 mg and 50/1000 mg, each of which may be administered orally once or twice daily, in particular twice daily.

A dosage range of the DPP-4 inhibitor vildagliptin is usually between 10 and 150 mg daily, in particular between 25 and 150 mg, 25 and 100 mg or 25 and 50 mg or 50 and 100 mg daily. Particular examples of daily oral dosage are 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 or 150 mg. In

a more particular aspect, the daily administration of vildagliptin may be between 25 and 150 mg or between 50 and 100 mg. In another more particular aspect, the daily administration of vildagliptin may be 50 or 100 mg. The application of the active ingredient may occur up to three times a day, preferably one or two times a day. Particular dosage strengths are 50 mg
 5 or 100 mg vildagliptin. Typical dosage strengths of the dual combination of vildagliptin / metformin are 50/850 mg and 50/1000 mg, each of which may be administered orally once or twice daily, in particular twice daily.

Alogliptin may be administered to a patient at a daily dose of between 5 mg/day and 250
 10 mg/day, optionally between 10 mg and 200 mg, optionally between 10 mg and 150 mg, and optionally between 10 mg and 100 mg of alogliptin (in each instance based on the molecular weight of the free base form of alogliptin). Thus, specific dosage amounts that may be used include, but are not limited to 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg of alogliptin per day. Alogliptin may be administered in its free base form or as a
 15 pharmaceutically acceptable salt.

Saxagliptin may be administered to a patient at a daily dose of between 2.5 mg/day and 100 mg/day, optionally between 2.5 mg and 50 mg. Specific dosage amounts that may be used include, but are not limited to 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg and
 20 100 mg of saxagliptin per day. Typical dosage strengths of the dual combination of saxagliptin / metformin are 2.5/500 mg and 2.5/1000 mg, each of which may be administered orally once or twice daily, in particular twice daily.

A special embodiment of the DPP-4 inhibitors of this invention refers to those orally
 25 administered DPP-4 inhibitors which are therapeutically efficacious at low dose levels, e.g. at oral dose levels < 100 mg or < 70 mg per patient per day, preferably < 50 mg, more preferably < 30 mg or < 20 mg, even more preferably from 1 mg to 10 mg, particularly from 1 mg to 5 mg (more particularly 5 mg), per patient per day (if required, divided into 1 to 4 single doses, particularly 1 or 2 single doses, which may be of the same size, preferentially,
 30 administered orally once- or twice daily (more preferentially once-daily), advantageously, administered at any time of day, with or without food. Thus, for example, the daily oral amount 5 mg BI 1356 can be given in a once daily dosing regimen (i.e. 5 mg BI 1356 once daily) or in a twice daily dosing regimen (i.e. 2.5 mg BI 1356 twice daily), at any time of day, with or without food.

43

A particularly preferred DPP-4 inhibitor to be emphasized within the meaning of this invention is 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (also known as BI 1356). BI 1356 exhibits high potency, 24h duration of action, and a wide therapeutic window. In people with type 2 diabetes BI 1356 shows a placebo-like safety and tolerability. With low doses of about ≥ 5 mg, BI 1356 acts as a true once-daily oral drug with a full 24 h duration of DPP-4 inhibition. At therapeutic oral dose levels, BI 1356 is mainly excreted via the liver and only to a minor extent (about $< 7\%$ of the administered oral dose) via the kidney. BI 1356 is primarily excreted unchanged via the bile. The fraction of BI 1356 eliminated via the kidneys increases only very slightly over time and with increasing dose, so that there will likely be no need to modify the dose of BI 1356 based on the patients' renal function. The non-renal elimination of BI 1356 in combination with its low accumulation potential and broad safety margin may be of significant benefit in a diabetes patient population that has a high prevalence of renal insufficiency and diabetic nephropathy.

As different metabolic functional disorders often occur simultaneously, it is quite often indicated to combine a number of different active principles with one another. Thus, depending on the functional disorders diagnosed, improved treatment outcomes may be obtained if a DPP-4 inhibitor is combined with active substances customary for the respective disorders, such as e.g. one or more active substances selected from among the other antidiabetic substances, especially active substances that lower the blood sugar level or the lipid level in the blood, raise the HDL level in the blood, lower blood pressure or are indicated in the treatment of atherosclerosis or obesity. Further, within the meaning of this invention, optionally in addition, a DPP-4 inhibitor may be combined with one or more antioxidants and/or anti-inflammatory agents. Yet further, within the meaning of this invention, optionally in addition, a DPP-4 inhibitor may be combined with one or more vascular endothelial protective agents.

The DPP-4 inhibitors mentioned above – besides their use in mono-therapy – may also be used in conjunction with other active substances, by means of which improved treatment results can be obtained. Such a combined treatment may be given as a free combination of the substances or in the form of a fixed combination, for example in a tablet or capsule. Pharmaceutical formulations of the combination partner(s) needed for this may either be obtained commercially as pharmaceutical compositions or may be formulated by the skilled man using conventional methods. The active substances which may be obtained commercially as pharmaceutical compositions are described in numerous places in the prior

art, for example in the list of drugs that appears annually, the "Rote Liste ®" of the federal association of the pharmaceutical industry, or in the annually updated compilation of manufacturers' information on prescription drugs known as the "Physicians' Desk Reference".

5

Examples of antidiabetic combination partners are metformin; sulphonylureas such as glibenclamide, tolbutamide, glimepiride, glipizide, gliquidone, glibornuride and gliclazide; nateglinide; repaglinide; thiazolidinediones such as rosiglitazone and pioglitazone; PPAR

10

PPAR-gamma antagonists; PPAR-gamma/alpha modulators such as tesaglitazar, muraglitazar and KRP297; PPAR-gamma/alpha/delta modulators; AMPK-activators such as AICAR; acetyl-CoA carboxylase (ACC1 and ACC2) inhibitors; diacylglycerol-

15

acetyltransferase (DGAT) inhibitors; pancreatic beta cell GCRP agonists such as SMT3-receptor-agonists and GPR119; 11 β -HSD-inhibitors; FGF19 agonists or analogues; alpha-glucosidase blockers such as acarbose, voglibose and miglitol; alpha2-antagonists; insulin and insulin analogues such as human insulin, insulin lispro, insulin glusilin, r-DNA-

20

inhibitors such as KGT-1251; inhibitors of protein tyrosine-phosphatase; inhibitors of glucose-6-phosphatase; fructose-1,6-bisphosphatase modulators; glycogen phosphorylase modulators; glucagon receptor antagonists; phosphoenolpyruvatecarboxykinase (PEPCK) inhibitors; pyruvate dehydrogenasekinase (PDK) inhibitors; inhibitors of tyrosine-kinases (50 mg to 600 mg) such as PDGF-receptor-kinase (cf. EP-A-564409, WO 98/35953, US

25

5096330, WO 2004/005231, and WO 2006/041976); glucokinase/regulatory protein modulators incl. glucokinase activators; glycogen synthase kinase inhibitors; inhibitors of the SH2-domain-containing inositol 5-phosphatase type 2 (SHIP2) ; IKK inhibitors such as high-dose salicylate ; JNK1 inhibitors ; protein kinase C-theta inhibitors; beta 3 agonists such as ritobegron, YM 173, solabegron, talibegron, N-5934, GRC-1067, rafabegron, FMP825;

30

aldosereductase inhibitors such as AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809, and CT-112; SGLT-1 or SGLT-2 inhibitors; KV 1.3 channel inhibitors; GPR40 modulators; SCD-1 inhibitors; CCR-2 antagonists; dopamine receptor agonists (bromocriptine mesylate/Cycloset); and other DPP IV inhibitors.

45

- 25 -

A preferred example of an antidiabetic combination partner is metformin, which is usually given in doses varying from about 250 mg to 3000 mg, particularly from 500 mg to 2000 mg up to 2500 mg per day using various dosing regimens, such as e.g. usually in doses of about 100 mg to 500 mg or 200 mg to 850 mg (1-3 times a day), or about 300 mg to 1000 mg once
5 or twice a day, or delayed-release metformin in doses of about 100 mg to 1000 mg or preferably 500 mg to 1000 mg once or twice a day or about 500 mg to 2000 mg once a day. Particular dosage strengths may be 250, 500, 625, 750, 850 and 1000 mg of metformin hydrochloride.

10 Another preferred example is pioglitazone, usually in a dosage of about 1-10 mg, 15 mg, 30 mg, or 45 mg once a day.

Rosiglitazone is usually given in doses from 4 to 8 mg once (or divided twice) a day (typical dosage strengths are 2, 4 and 8 mg).

15

Glibenclamide (glyburide) is usually given in doses from 2.5-5 to 20 mg once (or divided twice) a day (typical dosage strengths are 1.25, 2.5 and 5 mg), or micronized glibenclamide in doses from 0.75-3 to 12 mg once (or divided twice) a day (typical dosage strengths are 1.5, 3, 4.5 and 6 mg).

20

Glipizide is usually given in doses from 2.5 to 10-20 mg once (up to 40 mg divided twice) a day (typical dosage strengths are 5 and 10 mg), or extended-release glipizide in doses from 5 to 10 mg (up to 20 mg) once a day (typical dosage strengths are 2.5, 5 and 10 mg).

25 Glimepiride is usually given in doses from 1-2 to 4 mg (up to 8 mg) once a day (typical dosage strengths are 1, 2 and 4 mg).

A dual combination of glibenclamide/metformin is usually given in doses from 1.25/250 once daily to 10/1000 mg twice daily (typical dosage strengths are 1.25/250, 2.5/500 and 5/500
30 mg).

A dual combination of glipizide/metformin is usually given in doses from 2.5/250 to 10/1000 mg twice daily (typical dosage strengths are 2.5/250, 2.5/500 and 5/500 mg).

A dual combination of glimepiride/metformin is usually given in doses from 1/250 to 4/1000 mg twice daily.

A dual combination of rosiglitazone/glimepiride is usually given in doses from 4/1 once or twice daily to 4/2 mg twice daily (typical dosage strengths are 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 and 8/4 mg). A dual combination of pioglitazone/glimepiride is usually given in doses from 30/2 to 30/4 mg once daily (typical dosage strengths are 30/4 and 45/4 mg).

5 A dual combination of rosiglitazone/metformin is usually given in doses from 1/500 to 4/1000 mg twice daily (typical dosage strengths are 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 and 4/1000 mg). A dual combination of pioglitazone/metformin is usually given in doses from 15/500 once or twice daily to 15/850 mg thrice daily (typical dosage strengths are 15/500 and 15/850 mg).

10 The non-sulphonylurea insulin secretagogue nateglinide is usually given in doses from 60 to 120 mg with meals (up to 360 mg/day, typical dosage strengths are 60 and 120 mg); repaglinide is usually given in doses from 0.5 to 4 mg with meals (up to 16 mg/day, typical dosage strengths are 0.5, 1 and 2 mg). A dual combination of repaglinide/metformin is available in dosage strengths of 1/500 and 2/850 mg.

15 Acarbose is usually given in doses from 25 to 100 mg with meals (up to 300 mg/day, typical dosage strengths are 25, 50 and 100 mg). Miglitol is usually given in doses from 25 to 100 mg with meals (up to 300 mg/day, typical dosage strengths are 25, 50 and 100 mg).

20 Examples of combination partners that lower the lipid level in the blood are HMG-CoA-reductase inhibitors such as simvastatin, atorvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin and rosuvastatin; fibrates such as bezafibrate, fenofibrate, clofibrate, gemfibrozil, etofibrate and etofyllinclofibrate; nicotinic acid and the derivatives thereof such as acipimox; PPAR-alpha agonists; PPAR-delta agonists; inhibitors of acyl-coenzyme A:cholesterolacyltransferase
25 (ACAT; EC 2.3.1.26) such as avasimibe; cholesterol resorption inhibitors such as ezetimib; substances that bind to bile acid, such as cholestyramine, colestipol and colesevelam; inhibitors of bile acid transport; HDL modulating active substances such as D4F, reverse D4F, LXR modulating active substances and FXR modulating active substances; CETP inhibitors such as torcetrapib, JTT-705/dalcetrapib, anacetrapib or compound 12 from WO
30 2007/005572; LDL receptor modulators; and ApoB100 antisense RNA.

A dosage of the partner drug atorvastatin is usually from 1 mg to 40 mg or 10 mg to 80 mg once a day

- 27 -

Examples of combination partners that lower blood pressure are beta-blockers such as atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol and carvedilol; diuretics such as hydrochlorothiazide, chlortalidon, xipamide, furosemide, piretanide, torasemide, spironolactone, eplerenone, amiloride and triamterene; calcium channel blockers such as amlodipine, nifedipine, nitrendipine, nisoldipine, nicardipine, felodipine, lacidipine, lercanipidine, manidipine, isradipine, nilvadipine, verapamil, gallopamil and diltiazem; ACE inhibitors such as ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril andtrandolapril; as well as angiotensin II receptor blockers (ARBs) such as telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, irbesartan, olmesartan and eprosartan.

A dosage of the partner drug telmisartan is usually from 20 mg to 320 mg or 40 mg to 160 mg per day.

Examples of combination partners which increase the HDL level in the blood are Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) inhibitors; inhibitors of endothelial lipase; regulators of ABC1; LX α antagonists; LX β agonists; PPAR- δ agonists; LX α / β regulators, and substances that increase the expression and/or plasma concentration of apolipoprotein A-I.

Examples of combination partners for the treatment of obesity are sibutramine; tetrahydrolipstatin (orlistat); alizyme; dexfenfluramine; axokine; cannabinoid receptor 1 antagonists such as the CB1 antagonist rimonabant; MCH-1 receptor antagonists; MC4 receptor agonists; NPY5 as well as NPY2 antagonists; beta3-AR agonists such as SB-418790 and AD-9677; 5HT2c receptor agonists such as APD 356; myostatin inhibitors; Acrp30 and adiponectin; steroyl CoA desaturase (SCD1) inhibitors; fatty acid synthase (FAS) inhibitors; CCK receptor agonists; Ghrelin receptor modulators; Fyy 3-36; orexin receptor antagonists; and tesofensine.

Examples of combination partners for the treatment of atherosclerosis are phospholipase A2 inhibitors; inhibitors of tyrosine-kinases (50 mg to 600 mg) such as PDGF-receptor-kinase (cf. EP-A-564409, WO 93/35958, US 5093330, WO 2004/005281, and WO 2006/041976); oxLDL antibodies and oxLDL vaccines; apoA-1 Milano; ASA; and VCAM-1 inhibitors.

Examples of antioxidant combination partners are selenium, betaine, vitamin C, vitamin E and beta carotene.

An example of an anti-inflammatory combination partner is pentoxifylline; another example of an anti-inflammatory combination partner is a PDE-4 inhibitor, such as e.g. tetomilast, roflumilast, or 3-[7-ethyl-2-(methoxymethyl)-4-(5-methyl-3-pyridinyl)pyrrolo[1,2-b]pyridazin-3-yl]propanoic acid (or other species disclosed in US 7153854, WO 2004/066197, US 7459451 and/or WO 2006/004188).

A further example of an anti-inflammatory partner drug is a caspase inhibitor, such as e.g. (3S)-5-fluoro-3-(((5R)-5-isopropyl-3-(1-isoquinolyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl)carbonyl)amino-4-oxopentanoic acid (or other species disclosed in WO 2005/021516 and/or WO 2006/090997).

An example of a vascular endothelial protective agent is a PDE-5 inhibitor, such as e.g. sildenafil, vardenafil or tadalafil; another example of a vascular endothelial protective agent is a nitric oxide donor.

Further, within the meaning of this invention, optionally in addition, a DPP-4 inhibitor may be combined with one or more CCK-2 or gastrin agonists, such as e.g. proton pump inhibitors (including reversible as well as irreversible inhibitors of the gastric H⁺/K⁺-ATPase), for example omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole or lansoprazole.

A particularly preferred DPP-4 inhibitor to be emphasized within the meaning of this invention is 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine free base (also known as BI 1356).

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Various modifications of the invention in addition to those described herein may become apparent to those skilled in the art from the present disclosure. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

All patent applications cited herein are hereby incorporated by reference in their entireties.

Further embodiments, features and advantages of the present invention may become apparent from the following examples. The following examples serve to further illustrate, by

- 29 -

way of example, the principles of the invention without restricting it, and/or to aid in the understanding of the invention but are not construed as a limitation.

Examples

Experimental models for liver steatosis in rodents

5 Animals and special diets

a) Female db/db mice [C57BLKS/Bom-db/db; Charles-River, Germany], aged 6-7 weeks at start are treated 8 weeks with the DPP-4 inhibitor. Animals are kept in groups of 5-6 mice in Makrolon® cages with free access to food and tap water. The room is maintained as follows: dark light rhythm [6 a.m. to 6 p.m. light], room temperature 22 ± 2 °C, relative humidity
10 50 ± 10 %.

The DPP-4 inhibitor is suspended in 0.5 % [w/v] natrosol. Single daily oral administrations of 3 mg/kg/d of the DPP-4 inhibitor in a volume of 5 ml/kg by gavage are performed. Control animals receive 0.5 % [w/v] natrosol, also in a volume of 5 ml/kg. At the end of the treatment period [8 weeks after treatment start] animals are dissected and liver biopsies taken.

15

b) Male ZDF rats (ZDF/CrI-lepr^{fa}), age 8-10 weeks at start are treated daily with the DPP-4 inhibitor for 35 days in a dose of 3 mg/kg /d. The application volume is 3 ml/kg natrosol. Animal (n=8-10) are housed in single cages. The room is maintained as follows: dark light rhythm [6 a.m. to 6 p.m. light], room temperature 22 ± 2 °C, relative humidity 50 ± 10 %.

20

c) Diet induced steatosis: Male C57BL/6 mice [C57BL/6NC] supplied by Charles River, Germany] are fed with a high fat diet [D12492, 60% kcal of fat, 5.24 kcal/g, Research diets, New Brunswick, USA] starting in the age of 9 weeks. Animals receive chow and water ad libitum. They are kept under controlled conditions and dark light rhythm [6 a.m. to 6 p.m. light]. Animals receive the high fat diet for 7 weeks before treatment start. Thereafter,
25 animals are treated with the DPP-4 inhibitor (0.1 -10 mg/kg/d orally, suspended in 0.5 % natrosol or vehicle for 6 weeks once daily). Animals are sacrificed following an overnight fast and livers are removed for further analysis.

30

d) MCD induced steatosis: Male C57BL/6 mice [C57BL/6NC] supplied by Charles River, Germany] are allowed to normal diet or a MCD (methionine and cholin deficient diet) (Research Diets, New Brunswick, USA) and tap water ad libitum throughout the experimental period. At first, all mice are fed the normal diet during a 1-week quarantine and acclimation period. Then, at 9 weeks of age, mice displaying no abnormal findings at the end of the
35 quarantine and acclimation period are randomly divided into groups (8-10 mice/group) and

51

are treated for 5 weeks as follows: group 1 (normal), fed normal diet plus vehicle (0.5% [w/v] natrosol); group 2 (MCD control), fed MCD diet plus vehicle; group 3, fed MCD diet plus the DPP-4 inhibitor (3 mg/kg/day). At the end of the experimental period, blood samples are collected from the tail vein of the mice and the livers are collected. Histological analysis of inflammation and fibrosis are performed like under necropsy and histology.

Detection of liver triglyceride content

Samples for hepatic triglycerides measurement are generated by homogenizing a liver lobe in lysis buffer (0,5% polyoxyethylen 10 tridecylether (Sigma, P 2393), 0.01M NaPi, 1mM EDTA, pH 7.4). The liver tissue is previously heated in the same buffer 10 min to 95°C. Following the initial homogenization, samples are further processed using the MP Biotech (FastPrep-24) equipment and orange caps (2 x 45s). Samples are then centrifuged 2min at 3000rpm. The supernatant is collected for further analysis. Triglyceride content is measured using the Sigma serum triglyceride kit (Sigma, TR 0100).

Necropsy and histology

Necropsy is performed in ad libitum fed animals. Animals are anesthetized with 3 % isoflurane / oxygen [Isoba®, batch J10417, Essex Pharma GmbH, 81737, Germany]. The liver is removed and fixed in 4 % paraformaldehyd solution for later microscopic. Liver lipidosis is evaluated blinded and semi-quantitatively by light microscopy. The slides are blindly examined on coded slides and all parameters (e.g. steatosis, inflammation) are semi-quantitatively scored (severity index) by the following scheme:

- Score 1 = no changes
- Score 2 = minimal changes (< 5 % of liver tissues affected)
- Score 3 = mild changes (5 -15 % of liver tissue affected)
- Score 4 = moderate changes (15 – 25 % of liver tissue affected)
- Score 5 = severe changes (> 25 % of liver tissue affected)

Determination of liver steatosis by means of NMR spectroscopy

For the in vivo measurement of liver lipid content by NMR spectroscopy, C57BL/6 mice with diet-induced steatosis are anesthetised by continuous inhalation of 2 % isoflurane in a N₂O:O₂, (70:30, v:v) gas mixture. NMR measurements are performed on a Bruker BioSpec 47/40 scanner (Bruker BioSpin, Ettlingen, Germany) equipped with a BGA12 gradient coil

- 32 -

system. A volume coil is used for excitation, a surface coil for signal reception. For anatomical orientation a pilot scan comprising horizontal and axial MR images is acquired using a gradient-echo pulse sequence with the following parameters: TR 135 ms, TE 3.5 ms, field-of view 45x45 mm², matrix 128², slice thickness 1.75 mm. According to the pilot scan, a voxel-of-interest (VOI, 3x3x3 mm³) is placed in the left ventral part of the liver. Liver lipids in the VOI are measured by NMR spectroscopy using a PRESS sequence (point-resolved spectroscopy) with the following parameters: TR 1050 ms, TE 20 ms, number of averages 32, digital resolution 1024 data points. Data are analyzed using the commercially available software package LCModel by S. W. Provencher.

In animal model c) described above (diet induced obesity mice) the following results are obtained for BI 1356:

DIO mice 2 months on high fat diet (liver fat day 29 following treatment/control): Figure 1

DIO mice 4 months on high fat diet (liver fat day 21 following treatment/control): Figure 2

5

10

15

20

25

The effect on fatty liver diseases of the DPP-4 inhibitors of this invention can be tested in the models given herein and/or studied and detected by the methods described hereinabove and hereinbelow. The effect on various forms of fibrosis can be studied via the following detection methods:

30

Methods for detection of fibrosis

Quantitative measurements of specific mRNAs by RT-PCR

35

After disruption and homogenization in lysis buffer approximatively 50 mg snap frozen tissue,

total RNA is isolated using a RNeasy Mini-Kit (Qiagen, Germany). Transcripts for collagen type I, TGF- β 1, procollagen α 1(I), TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1), metalloproteases 1, 2, 3, 8, 9, 13 (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13), PDGF- β receptor and α -smooth muscle cell actin are analysed via TQ-PCR and normalized to GAPDH mRNA.

Sirius red staining of collagen

Sections 5 μ m thick from formalin fixed, paraffin embedded tissue are prepared and are stained with Sirius red (saturated picric acid in distilled water containing 0.1% (w/v) Sirius red F3B (BDH Chemicals, UK) to allow visualisation of liver fibrosis. All samples from a series of experiments are stained simultaneously and evaluated in a blinded fashion.

Necropsy and histology

Necropsy is performed in ad libitum fed animals. Animals are anesthetized with 3 % isoflurane / oxygen [Isoba[®], batch J10417, Essex Pharma GmbH, 81737, Germany]. The organs (liver, kidney, lung, etc.) are removed and fixed in 4 % paraformaldehyd solution for later microscopic. Fibrosis is evaluated blinded and semi-quantitatively by light microscopy. The slides are blindly examined on coded slides and all parameters are semi-quantitatively scored (severity index) by the following scheme¹:

20

Score 0 = no fibrosis

Score 1 = some portal tracts expanded

Score 2 = most portal tracts expanded

Score 3 = most portal tracts expanded, +/- links

25

Score 4 = marked bridging (P-P and P-C links)

Score 5 = marked bridging, occasional nodules (incomplete cirrhosis)

Score 6 = cirrhosis, probably or definite

¹) Ishak et al. J Hepatol 22: 696, 1995

30

Determination of fibrosis by means of Magnetic Resonance Elastography

Fibrosis is associated with increased stiffness and viscosity of the tissue. The viscoelastic properties of living tissue can be assessed with Magnetic Resonance Elastography (MRE) by measuring the propagation of low-frequency mechanical shear waves through the tissue.

35

The propagation of the shear waves is visualized by non-invasive Magnetic Resonance

SS

- 35 -

Imaging (MRI), from which parameters for the mechanical properties of the tissue can be derived. Preclinical studies have shown that MRE can differentiate between the known stages of fibrosis and that the methods' results correspond with those of the gold-standard of biopsy².

5

²) Salameh et al. J. Magn. Reson. Imaging 26:956, 2007

Effect on body weight: Figure 3

10

15

20

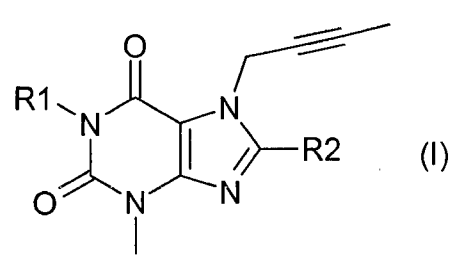
25

58

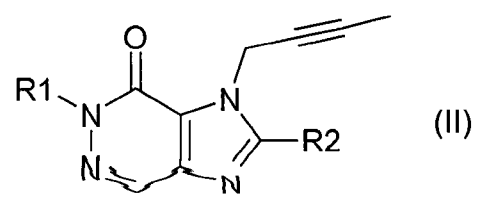
Claims

1. A DPP-4 inhibitor
either, in a first embodiment (embodiment A),

5 of formula (I)

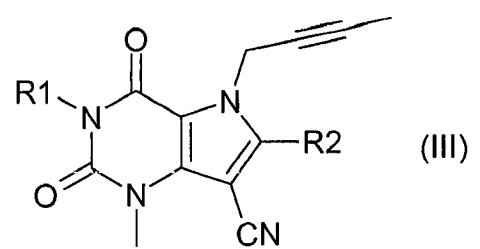


or of formula (II)

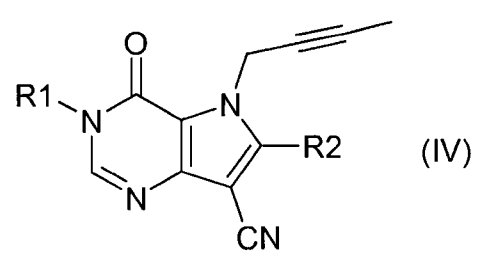


10

or of formula (III)



or of formula (IV)



15

wherein **R1** denotes ([1,5]naphthyridin-2-yl)methyl, (quinazolin-2-yl)methyl, (quinoxalin-6-yl)methyl, (4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl, 2-cyano-benzyl, (3-cyano-quinolin-2-yl)methyl,

57

(3-cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, or (4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl and **R2** denotes 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino or (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino, or its pharmaceutically acceptable salt;

5

or, in a second embodiment (embodiment B),

selected from the group consisting of

sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin,

(2*S*)-1-([2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylamino]-acetyl)-pyrrolidine-2-carbonitrile,

10 (2*S*)-1-([1,1,-Dimethyl-3-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-acetyl)-pyrrolidine-2-carbonitrile,

(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,

15 (3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone,

(1((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-2-one,

(2*S*,4*S*)-1-(2-((3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)cyclopentylamino)-acetyl)-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile,

20 (*R*)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluoro-benzonitrile, and

5-((*S*)-2-[2-((*S*)-2-Cyano-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethylamino]-propyl)-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cycloheptene-2,8-dicarboxylic acid bis-dimethylamide,

or its pharmaceutically acceptable salt;

25

for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

2. The DPP-4 inhibitor according to claim 1 for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), wherein said DPP-4 inhibitor is selected from the group consisting of

30

1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,

1-([(1,5)naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,

35

1-[(quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,

- 38 -

- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one,
 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthine,
 5 1-[(3-cyano-quinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 1-(2-cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthine,
 10 1-[(3-cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 1-[(4-methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 1-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine and
 15 1-[(quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The DPP-4 inhibitor according to claim 1 for use in the treatment and/or prevention of non
 20 alcoholic fatty liver disease (NAFLD), wherein said DPP-4 inhibitor is selected from the group consisting of
 sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin,
 (2S)-1-[(2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile,
 (2S)-1-[(1,1-Dimethyl-3-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-
 25 carbonitrile,
 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,
 (3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone,
 30 (1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-2-one,
 (2S,4S)-1-[2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)cyclopentylamino]-acetyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile, and
 (R)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-
 35 fluoro-benzonitrile,

- 39 -

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The DPP-4 inhibitor according to claim 1 for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), wherein said DPP-4 inhibitor is

5 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-3-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine.

5. The DPP-4 inhibitor according to any of the claims 1 to 4 for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), wherein said non alcoholic fatty liver
10 disease (NAFLD) is selected from the group consisting of hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and liver fibrosis.

6. The DPP-4 inhibitor according to any of the claims 1 to 4 for use in the treatment and/or prevention of hepatic steatosis.

15

7. The DPP-4 inhibitor according to any of the claims 1 to 4 for use in the treatment and/or prevention of non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

8. The DPP-4 inhibitor according to any of the claims 1 to 4 for use in the treatment and/or
20 prevention of liver fibrosis.

9. A pharmaceutical composition for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) including hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and/or liver fibrosis, said pharmaceutical composition comprising a DPP-4 inhibitor according
25 to any of the claims 1 to 4.

10. The pharmaceutical composition according to claim 9 for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) including hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and/or liver fibrosis, said pharmaceutical composition
30 further comprising metformin.

11. The pharmaceutical composition according to claim 9 for use in the treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) including hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and/or liver fibrosis, said pharmaceutical composition
35 further comprising pioglitazone.

- 40 -

12. Use of a DPP-4 inhibitor as defined in any of the claims 1 to 4 for the manufacture of a pharmaceutical composition for treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (particularly diabetic NAFLD) including hepatic steatosis, non-alcoholic
5 steatohepatitis (NASH) and/or liver fibrosis.

13. Use of a DPP-4 inhibitor as defined in any of the claims 1 to 4 for the manufacture of a pharmaceutical composition for treating and/or preventing non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH), particularly NAFLD/NASH associated with
10 diabetes.

14. The use according to claim 12 or 13, wherein the pharmaceutical composition further comprises one or more other active substances selected from the group consisting of antidiabetic substances, including active substances used to lower the blood sugar level,
15 active substances used to lower the lipid level in the blood, active substances used to raise the HDL level in the blood, active substances used to lower blood pressure, active substances used for treating atherosclerosis, active substances used for treating obesity, antioxidants, and anti-inflammatory agents, such as e.g. for separate, sequential, simultaneous, concurrent or chronologically staggered use of the active ingredients.

15. Use of a DPP-4 inhibitor as defined in any of the claims 1 to 4 for the manufacture of a pharmaceutical composition for treatment and/or prevention of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), including hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and/or liver fibrosis, in combination with one or more other active substances selected from the
25 group consisting of antidiabetic substances, including active substances used to lower the blood sugar level, active substances used to lower the lipid level in the blood, active substances used to raise the HDL level in the blood, active substances used to lower blood pressure, active substances used for treating atherosclerosis, active substances used for treating obesity, antioxidants, and anti-inflammatory agents.

16. The use according to claim 14 or 15, wherein said other active substances are selected from the group consisting of biguanides including metformin, thiazolidinones including pioglitazone, statines including atorvastatin, and ARBs including telmisartan.
30

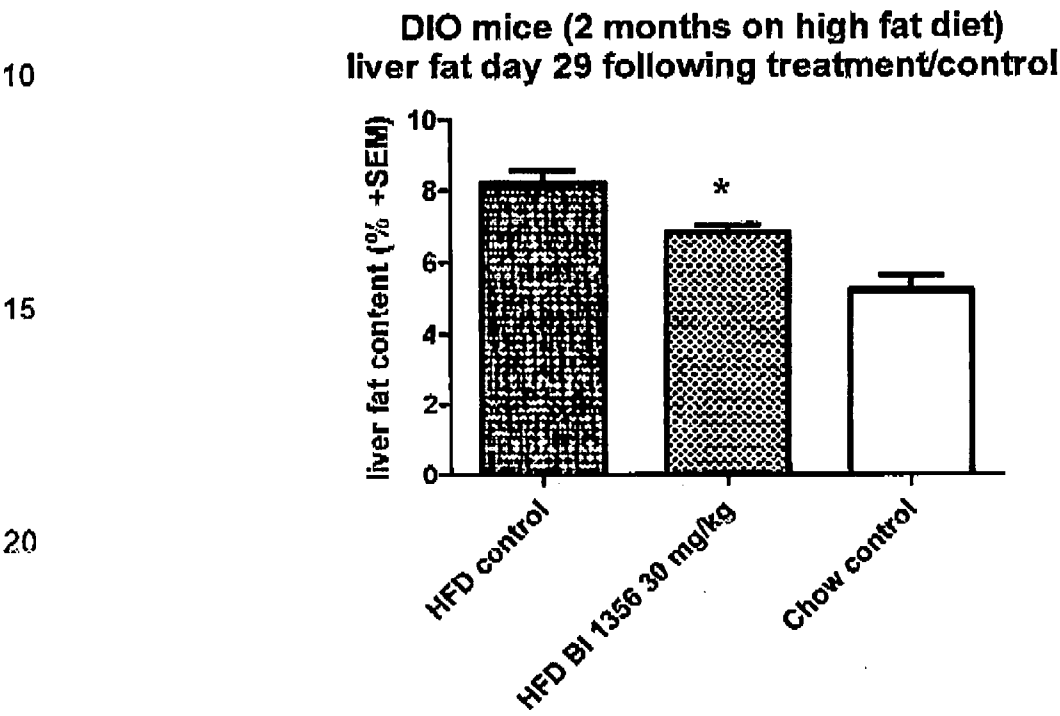
17. A pharmaceutical package containing a pharmaceutical composition comprising a DPP-4 inhibitor according to any of the claims 1 to 4, beside instructions for treating and/or preventing non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) including hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and/or liver fibrosis, optionally in combination with one, two
5 or more other active substances selected from the group consisting of antidiabetic substances, including active substances used to lower the blood sugar level, active substances used to lower the lipid level in the blood, active substances used to raise the HDL level in the blood, active substances used to lower blood pressure, active substances used for treating atherosclerosis, active substances used for treating obesity, antioxidants,
10 anti-inflammatory agents, and vascular endothelial protecting agents.

82

- 1/3 -

Drawings:

5 Figure 1:



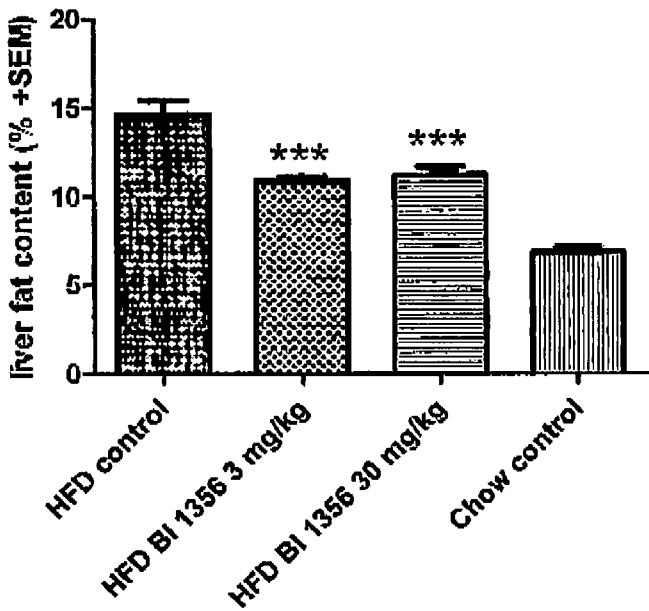
*, $p < 0.05$, BI 1356 vs HFD control, one-way ANOVA, Dunnett posttest

Figure 2:

5

DIO mice (4 months on high fat diet)
liver fat day 21 following treatment/control

10



15

20

***, $p < 0.001$, BI 1356 vs HFD control
one-way ANOVA, Dunnett posttest

25

30

35

- 3/3 -

Figure 3:

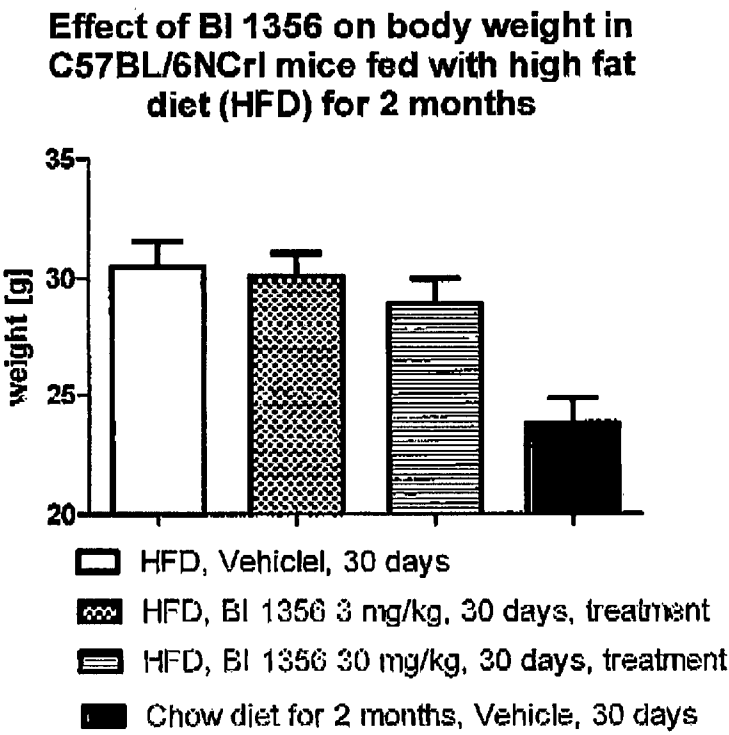
5

10

20

30

40



S

INHIBIDORES DE DPP-IV PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE NAFLD

La presente invención se refiere a determinados inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir enfermedades del hígado graso no alcohólico (NAFLD - siglas en inglés) y al uso de estos inhibidores de DPP-4 para tratar y/o prevenir la NAFLD y/o enfermedades relacionadas o asociadas con la misma. La invención también se refiere a combinaciones de determinados inhibidores de DPP-4 con otras sustancias activas para tratar y/o prevenir la NAFLD y al uso de combinaciones de estos inhibidores de DPP-4 con otras sustancias activas para tratar y/o prevenir la NAFLD. También se contemplan composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades del hígado graso no alcohólico (NAFLD) que comprenden un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, opcionalmente junto con una o más de otras sustancias activas.

El espectro de enfermedades del hígado graso asociadas con determinantes metabólicos y que no resultan del alcohol (NAFLD, enfermedades del hígado graso no alcohólico) se extiende desde esteatosis hepática simple, pasando por esteatohepatitis inflamatoria (NASH, esteatohepatitis no alcohólica - siglas en inglés) a fibrosis hepática y cirrosis, así como, en algunos casos, carcinomas hepatocelulares. La NASH es la forma más grave de NAFLD, y datos recientes indican prevalencias para NASH y NAFLD en el intervalo de 17-33% (en EE.UU.). Así, NASH y NAFLD han surgido como tipos, clínicamente importantes, de enfermedades hepáticas crónicas en países industrializados (McCullough 2006). Actualmente se tratan de explicar los mecanismos patofisiológicos básicos de NAFLD y NASH mediante las primera y segunda teorías impactantes. Como un suceso primario, la esteatosis hepática está surgiendo debido a alteraciones extra-hepáticas (p. ej. influjo incrementado de ácidos grasos libres, resistencia a la insulina, ayuno, bajos niveles de adiponectina) o intra-hepáticas (p. ej. capacidad disminuida de secretar VLDL, β -oxidación disminuida). El primer impacto conduce a una esteatosis hepática y predispone y dispara el segundo impacto de un suceso inflamatorio. En este contexto, se discute que niveles incrementados de especies de oxígeno reactivo (ROS - siglas en inglés) y niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF- α fomentan la inflamación. Un papel importante del desarrollo de NASH y NAFLD se ajusta a la resistencia a insulina de individuos obesos y diabéticos. Así, las actuales terapias se centran en imponerse a través de estrategias de resistencia a la insulina por medio de sensibilizadores de insulina tales como TZD (tiazolidindionas) o metformina. Hay algunos resultados esperanzadores a partir de estudios piloto clínicos utilizando pioglitazona (Promat 2004) o rosiglitazona (Neuschwander 2003), así como metformina (Zhou 2001). Sin embargo, la terapia con TZD está asociada con una ganancia masiva en peso y en una redistribución de la grasa.

Además, las TZD provocan una retención de fluidos y no están indicadas en pacientes con fallo cardíaco congestivo. Un tratamiento a largo plazo con TZD está asociado, además, con un riesgo incrementado de fracturas de huesos. Otros enfoques terapéuticos a NASH y NAFLD son más bien conservativos y comprenden dieta y ejercicio y control del peso.

- 5 Además, NAFLD y, particularmente, NASH está también asociada con un riesgo incrementado de una disfunción endotelial y un riesgo cardiovascular, en especial a largo plazo. Así, sigue existiendo una necesidad, no cumplida, y una alta demanda de medicamentos nuevos y eficaces para el tratamiento de NAFLD y NASH.

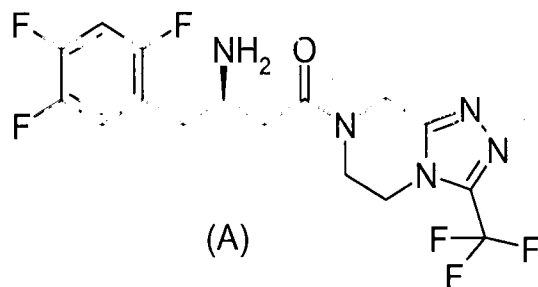
- 10 En una reciente publicación en *Annals of Hepatology* (2007) Balaban et al. se centraron en el papel de la expresión de DPP-4 en pacientes de NASH, y correlacionaron la intensidad de DPP-4 de la inmunotinción con el grado histopatológico de hepatoesteatosis y, así, proporcionaron una evidencia adicional para el uso de inhibidores de DPP-4 en esta indicación.

- 15 La enzima DPP4, también conocida como CD26, es una serina proteasa conocida por dirigir la escisión de un dipéptido del extremo N-terminal de un cierto número de proteínas que tienen en su extremo N-terminal un resto de prolina o de alanina. Debido a esta propiedad, los inhibidores de DPP4 interfieren con el nivel en plasma de los péptidos bioactivos que incluyen el péptido GLP-1, y se considera que son fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes mellitus.

- 20 Por ejemplo, se describen inhibidores de DPP4 y sus usos en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 o WO 2007/014886; o en el documento WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901 o WO 2005/097798; o en el
25 documento WO 2006/068163, WO 2007/071738 o WO 2008/017670; o en el documento WO 2007/128721 o WO 2007/128761.

Como inhibidores de DPP4 se pueden mencionar los siguientes compuestos:

- 30 - La sitagliptina (MK-0431), que tiene la fórmula estructural A presentada a continuación, es (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-*il*]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, también denominado (2*R*)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-*il*]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina,

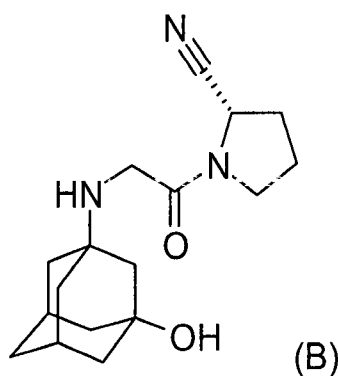


En una realización, la sitagliptina está en forma de su sal de dihidrógeno-fosfato, es decir, fosfato de sitagliptina. En una realización adicional, el fosfato de sitagliptina está en forma de un anhidrato o monohidrato cristalino. Una clase de esta realización se refiere al fosfato de sitagliptina monohidrato. La base libre de la sitagliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en la patente de los EE. UU. n.º 6.699.871 y en el ejemplo 7 del documento WO 03/004493. El fosfato de sitagliptina monohidrato cristalino se describe en los documentos WO 2005/003135 y WO 2007/050485.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

Está disponible en el mercado una formulación de comprimidos para sitagliptina con el nombre comercial Januvia®. Una formulación de comprimido para la combinación de sitagliptina/metformina está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Janumet®.

- Vildagliptina (LAF-237) que tiene la fórmula estructural B presentada a continuación y es (2S)-[[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, que también se denomina (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,



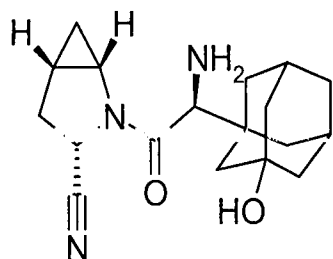
La vildagliptina se describe específicamente en la patente de EE. UU. n.º 6.166.063 y en el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241. Se describen sales específicas de la vildagliptina en el documento WO 2007/019255. En el documento WO 2006/078593 se describe una forma cristalina de vildagliptina, así como una formulación de comprimido de vildagliptina. La vildagliptina puede formularse según se describe en el documento WO

00/34241 o en el documento WO 2005/067976. En el documento WO 2006/135723 se describe una formulación de liberación modificada de vildagliptina.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- 5 Una formulación de comprimido para vildagliptina está comercialmente disponible con el nombre comercial Galvus®. Una formulación de comprimido para la combinación de vildagliptina/metformina está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Eucreas®.

- 10 - Saxagliptina (BMS-477118), que tiene la fórmula estructural C presentada a continuación es (1S,3S,5S)-2-((2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carbonitrilo, también denominado (S)-3-hidroxiadamantilglicina-L-*cis*-4,5-metanoprolinanitrilo,



(C)

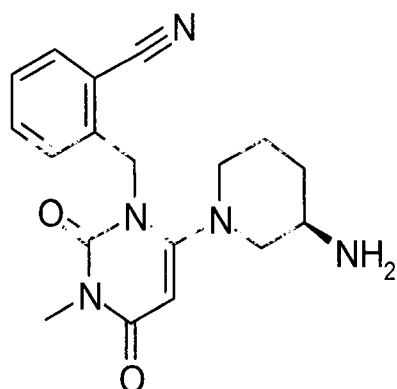
15

La saxagliptina se describe específicamente en la Patente de EE.UU. n.º 6.395.767 y en el Ejemplo 60 del documento WO 01/68603.

- En una realización, la saxagliptina está en forma de su sal de HCl o su sal de monobenzoato, según se describe en el documento WO 2004/052850. Aún en una
20 realización adicional, la saxagliptina está en forma de la base libre. En otra realización, la saxagliptina está en forma del monohidrato de la base libre, según se describe en el documento WO 2004/052850. Formas cristalinas de la sal HCl y la base libre de saxagliptina se describen en el documento WO 2003/131149. En los documentos WO 2005/106011 y WO 2005/115982 también se describe un procedimiento para preparar la saxagliptina. La
25 saxagliptina puede formularse en un comprimido como se describe en el documento WO 2005/117841.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- 30 - Alogliptina (SYR-322), que tiene la fórmula estructural E presentada a continuación, es 2-((6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)metil)-benzonitrilo



(E)

Alogliptina se describe específicamente en los documentos US 2005/261271, EP 1586571 y WO 2005/095381.

En una realización, la alogliptina está en forma de su sal de benzoato, su sal hidrocloreto o su sal tosilato, cada una de las cuales se describe en el documento WO 2007/035629. Una clase de esta realización se refiere al benzoato de alogliptina. En el documento WO 2007/035372 se describen polimorfos del benzoato de alogliptina. Un procedimiento para preparar la alogliptina se describe en el documento WO 2007/112368 y específicamente en el documento WO 2007/035629. La alogliptina (a saber, su sal benzoato) puede formularse en un comprimido y administrarse según se describe en el documento WO 2007/033266. Formulaciones de alogliptina con metformina o pioglitazona se describen en el documento WO 2008/093882 o WO 2009/011451, respectivamente.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (2S)-1-([2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidin-2-carbonitrilo o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el mesilato, o

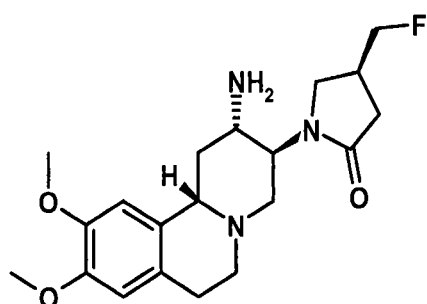
(2S)-1-([1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidin-2-carbonitrilo o su sal farmacéuticamente aceptable.

Estos compuestos y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 03/037327.

La sal mesilato del primer compuesto, así como sus polimorfos cristalinos, se describen en el documento WO 2006/100181. La sal fumarato de este último compuesto, así como sus polimorfos cristalinos, se describen en el documento WO 2007/071576. Estos compuestos pueden formularse en una composición farmacéutica, según se describe en el documento WO 2007/017423.

Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del procedimiento para fabricar, para formular o usar estos compuestos o sales de los mismos, en estos documentos.

- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 2005/000848. Un procedimiento para preparar este compuesto (en concreto, su sal dihidrocloruro) también se describe en los documentos WO 2008/031749, WO 2008/031750 y WO 2008/055814. Este compuesto puede formularse en una composición farmacéutica como se describe en el documento WO 2007/017423.

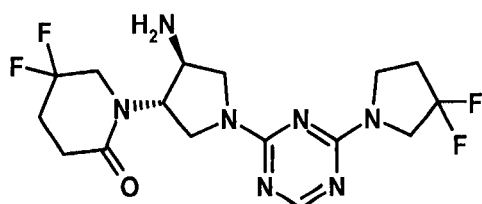
Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

- (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2005/116014 y US 7291618.

Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

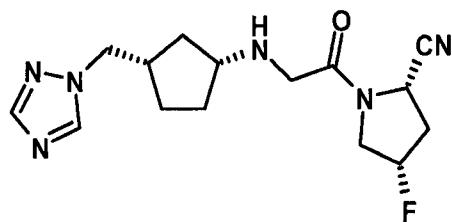
- (1-((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2007/143185 y US 20070299076. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

5

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

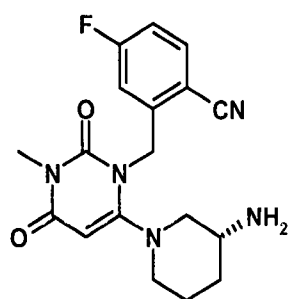


10

Este compuesto y los métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2006/040625 y WO 2008/001195. Sales específicamente reivindicadas incluyen el metansulfonato y p-toluensulfonato. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

15

- El (R)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

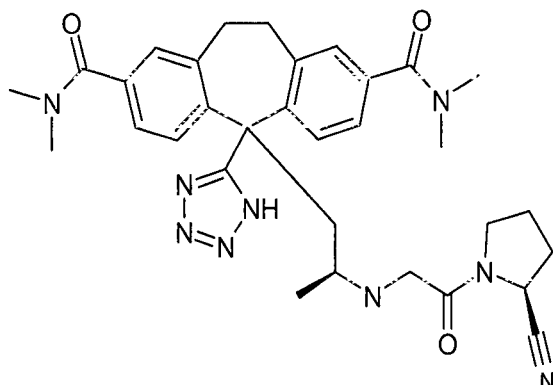


20

Este compuesto y los métodos para su preparación y uso se describen en los documentos WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368 y WO 2008/033851. Sales reivindicadas de manera específica incluyen el succinato (documento WO 2008/067465), benzoato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, (R)-mandelato e hidrocloreuro. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

25

- La bis-dimetilamida del ácido 5-((S)-2-[2-((S)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2,8-dicarboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



5

Este compuesto y métodos para su preparación se describen en los documentos WO 2006/116157 y US 2006/270701. Para más detalles, por ejemplo, sobre un procedimiento para fabricar, formular o usar este compuesto o su sal, se hace referencia, por tanto, a estos documentos.

10

Para evitar cualquier duda, la descripción de cada uno de los documentos anteriormente citados se incorpora específicamente en esta memoria por referencia en su totalidad.

Dentro del alcance de la presente invención se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que inhibidores de DPP-4, tal como se definen en esta memoria, tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas, que los hacen particularmente adecuados para tratar y/o prevenir (incluidos prevenir, ralentizar, retardar y/o invertir el progreso o reducir la aparición o retrasar el brote) de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), incluidas esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o fibrosis hepática, y/o enfermedades relacionadas con los mismos (tal como, p. ej., diabetes, insensibilidad a insulina, supraproducción de glucosa hepática y/o síndrome metabólico) o asociados con los mismos (tal como, p. ej., enfermedad cardiovascular y/o aterosclerosis u otros trastornos (cardio)metabólicos) y, así, prevenir la cirrosis hepática (cicatrización irreversible avanzada del hígado) y/o carcinomas hepatocelulares.

15

20

Así, la presente invención proporciona un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

25

Además, la presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en mejorar la sensibilidad a la insulina.

La presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en disminuir la producción de glucosa en el hígado.

30

La presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en el tratamiento y/o prevención de la resistencia a la insulina y/o el síndrome de resistencia a la insulina.

5 La presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en el tratamiento y/o prevención del síndrome metabólico.

La presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en el tratamiento y/o prevención de uno o más de los rasgos asociados con el síndrome metabólico tal como, p.ej., NAFLD/NASH, obesidad (central), diabetes, dislipidemia, hipertensión y/o enfermedad o lesiones ateroscleróticas (cardio)vasculares.

10

La presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en prevenir y/o reducir el riesgo de efectos adversos asociados con terapias existentes de NAFLD/NASH (p. ej. utilizando TZD y/o metformina).

Además, la presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para reducir el riesgo de disfunción endotelial y/o enfermedad o episodios cardiovasculares, p. ej. al tiempo que se trata NAFLD/NASH.

15

También, la presente invención proporciona un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para reducir el peso corporal o prevenir un aumento en el peso corporal o facilitar una reducción en el peso corporal o influir positivamente en la distribución de la grasa corporal.

20

La presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en el tratamiento y/o prevención de la obesidad, especialmente de obesidad grave o extrema (p. ej. de clase II o III), p.ej. con un BMI ≥ 35 o incluido ≥ 40 kg/m² (o ≥ 30 kg/m² para pacientes japoneses), en particular obesidad abdominal y/o visceral.

25

La presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para tratar y/o prevenir (incluido reducir el riesgo de desarrollar o progresar) NAFLD/NASH y/o enfermedades o trastornos relacionados o asociados con las mismas, particularmente en pacientes con o en riesgo de una NAFLD/NASH, tales como, p. ej., aquellos pacientes con uno o más trastornos seleccionados de NAFLD, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, IGT, IFG, sobrepeso, obesidad (p. ej., IMC ≥ 25 -30 kg/m², circunferencia de la cintura > 88 (mujeres) – 102 (hombres) cm, y/o una relación de la cintura:cadera $> 0,85$ (mujeres) – 0,9 (hombres), en particular obesidad visceral y/o abdominal), dislipidemia (incluida hiperlipidemia), particularmente hipertrigliceridemia (p. ej. nivel de triglicéridos en sangre ≥ 150 mg/dL) y/o hipoHDLemia (p. ej., nivel de colesterol en sangre < 40 (hombres) – 50 (mujeres) mg/dL), diabetes (particularmente diabetes de tipo 2), hipertensión (p.ej., $\geq 130/\geq 85$ mm de Hg), hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperuricemia,

30

35



apnea del sueño grave, síndrome del ovario poliquístico e infección por hepatitis C crónica; particularmente incluidos pacientes mayores de > 45 años.

La presente invención proporciona, además, un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria para tratar y/o prevenir (incluido reducir el riesgo de desarrollar o de progresar) trastornos o enfermedades metabólicos, especialmente diabetes (en particular diabetes de tipo 2), en pacientes con NAFLD/NASH.

Además, de acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para la fabricación de un medicamento para uno o más de los fines siguientes:

- prevenir, ralentizar el progreso, demorar o tratar un trastorno o enfermedad metabólico tal como, p. ej., diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre alterada en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación sistémica crónica, retinopatía, neuropatía, nefropatía y/o síndrome metabólico;
- mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, de glucosa en plasma postprandial y/o hemoglobina glicosilada HbA1c;
- prevenir, ralentizar, demorar o invertir el progreso de tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT), glucosa en sangre alterada en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2;
- prevenir, reducir el riesgo, ralentizar el progreso demorar o tratar complicaciones de diabetes mellitus, tales como enfermedades microvasculares y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, isquemia tisular, pie diabético o úlcera, aterosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, fallo cardíaco, trastornos del ritmo cardíaco, restenosis vascular y/o apoplejía;
- reducir el peso corporal o prevenir un aumento en el peso corporal o facilitar una reducción en el peso corporal;
- prevenir, ralentizar, demorar o tratar la degeneración de células beta pancreáticas y/o el descenso de la funcionalidad de células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de células beta pancreáticas y/o estimular y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
- para reducir el riesgo de efectos adversos asociados con una medicación antihiper glucémica (oral) convencional; y/o

- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

particularmente en un paciente con NAFLD, opcionalmente en combinación con una o más de otras sustancias activas, tales como, por ejemplo, cualquiera de las mencionadas en esta memoria.

Además, la presente invención proporciona un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para uso en el tratamiento y/o prevención de la fibrosis, tal como, p. ej., fibrosis del hígado, pulmones, piel, corazón o riñón.

La presente invención proporciona, además, el uso de un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de enfermedades dadas aquí en lo que antecede o que figuran más adelante, en particular enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

La presente invención proporciona, además, una combinación fija o no fija, que incluye un kit de partes para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades dadas aquí en lo que antecede o que figuran más adelante, en particular enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), comprendiendo dicha combinación un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria y, opcionalmente, una o más de otras sustancias activas, p. ej. cualquiera de las mencionadas en esta memoria, en particular metformina o pioglitazona o un ARB (tal como, p. ej., telmisartan).

La presente invención proporciona, además, el uso de un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, en combinación con una o más de otras sustancias activas, tales como, p. ej., las mencionadas en esta memoria, en particular metformina o pioglitazona o un ARB (tal como, p. ej., telmisartan), para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de enfermedades dadas aquí en lo que antecede, en particular enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades dadas aquí en lo que antecede, en particular enfermedad del hígado graso no alcohólico (particularmente, NAFLD diabética), comprendiendo dicha composición farmacéutica un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria y, opcionalmente, una o más de otras sustancias activas, tal como, p. ej., cualquiera de las mencionadas en esta memoria, en particular metformina o pioglitazona o un ARB (tal como, p. ej., telmisartan), tal como, p. ej., para el uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado de los ingredientes activos.

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica para uso en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades dadas aquí en lo que antecede, en particular enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), comprendiendo dicha composición farmacéutica un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria como

único ingrediente activo u, opcionalmente, junto con una o más de otras sustancias activas, tales como, p. ej., cualquiera de las mencionadas en esta memoria, en particular metformina o pioglitazona o un ARB (tal como, p. ej., telmisartan), y, opcionalmente, uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 La presente invención proporciona, además, un método para tratar y/o prevenir cualquiera de las enfermedades dadas aquí en lo que antecede, en particular enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita (en particular un paciente humano) una cantidad eficaz de un inhibidor de DPP-4 según se define en esta memoria, opcionalmente solo o en combinación, tal
10 como, p. ej., por separado, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonado con una cantidad eficaz de una, dos o más de otras sustancias activas, tales como, p. ej., las mencionadas en esta memoria, en particular metformina o pioglitazona o un ARB (tal como, p. ej., telmisartan).

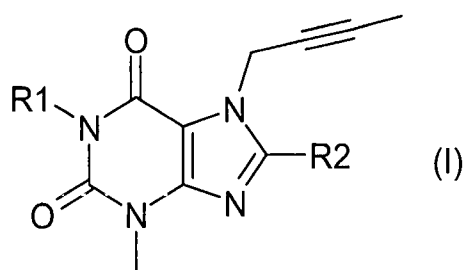
En una realización de esta invención, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) dentro del significado de esta invención incluye, sin limitarse a esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o fibrosis hepática.
15

En una realización especial de esta invención, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) dentro del significado de esta invención se refiere a esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

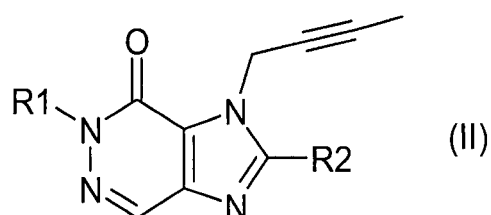
20 En una realización de esta invención, las terapias de esta invención proporcionan mejoras en uno o más rasgos histopatológicos de pacientes, tales como, p. ej., en la inflamación portal, hepatoesteatosis, degeneración del globo y/o inflamación lobular.

Un inhibidor de la DPP4 dentro del alcance de la presente invención incluye, pero sin limitarse a ellos, cualquiera de los inhibidores de DPP4 mencionados anteriormente y
25 más adelante en la presente invención, preferiblemente inhibidores de DPP4 que son activos por vía oral.

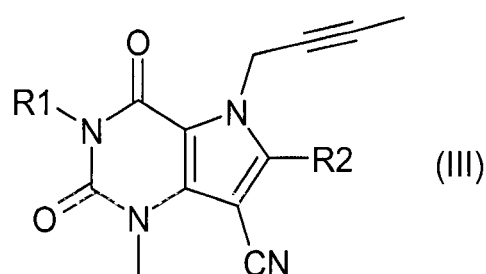
En una primera realización (realización A), un inhibidor de DPP4 en el contexto de la presente invención es cualquier inhibidor de la DPP4 de fórmula (I)



o de fórmula (II)

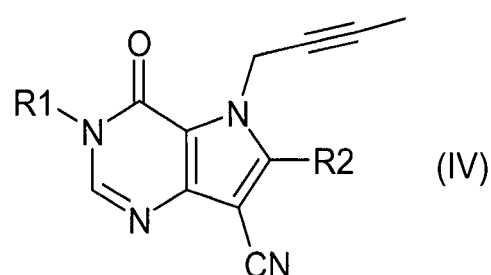


o de fórmula (III)



5

o de fórmula (IV)



10 en donde **R1** denota ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** denota 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino, o su sal farmacéuticamente aceptable.

15 En una segunda realización (realización **B**), un inhibidor de DPP4 en el contexto de la presente invención es un inhibidor de DPP4 seleccionado del grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina,

(2*S*)-1-([2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2*S*)-1-([1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

20 (*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona,

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona,

(1-((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona,

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,

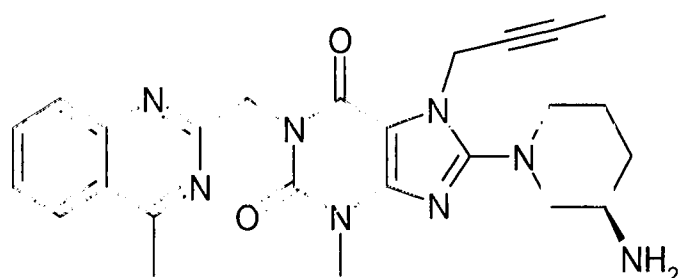
(R)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo, y

- 5 bis-dimetilamida del ácido 5-{(S)-2-[2-((S)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil}-5-(1H-tetrazol-5-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2,8-dicarboxílico, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En relación con la primera realización (realización **A**), inhibidores de DPP4 preferidos son todos y cada uno de los siguientes compuestos y sus sales

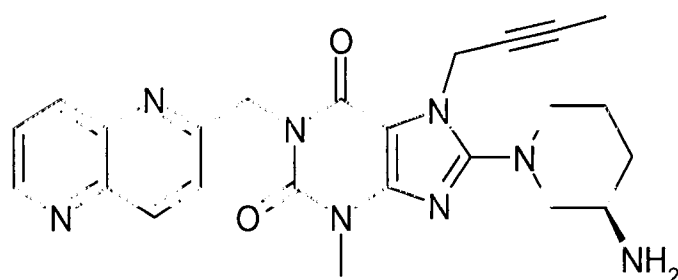
10 farmacéuticamente aceptables:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):

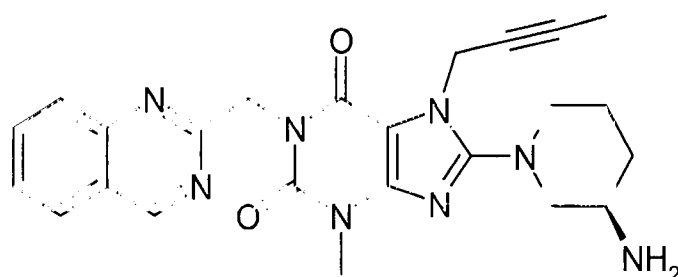


15

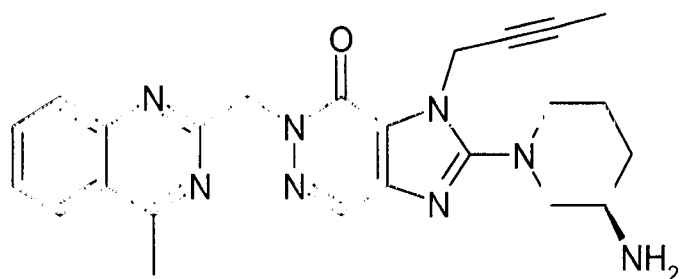
- 1-[[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):



- 20
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):

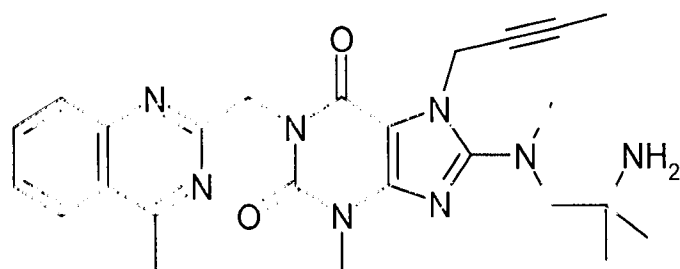


- 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (compárese con el documento WO 2004/050653, ejemplo 136):



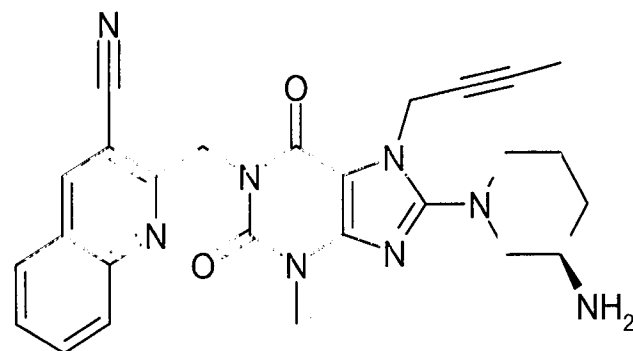
5

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (compárese con el documento WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):



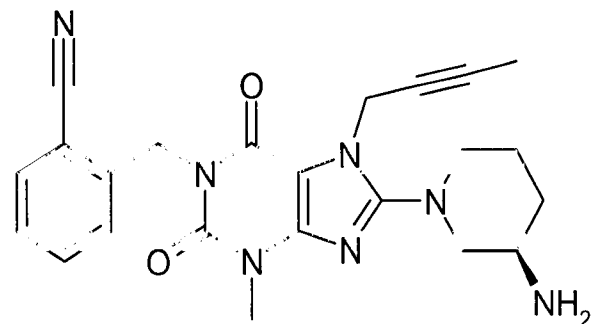
10

- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):

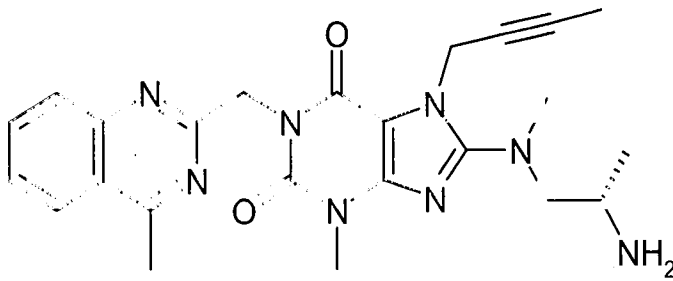


- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):

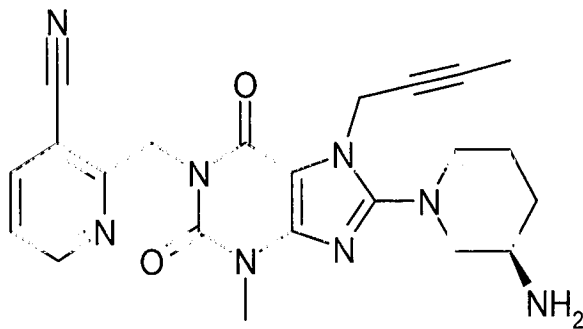
15



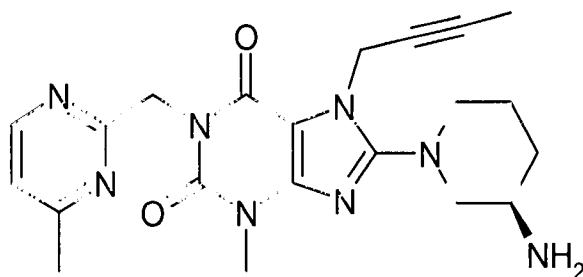
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (compárese con el documento WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



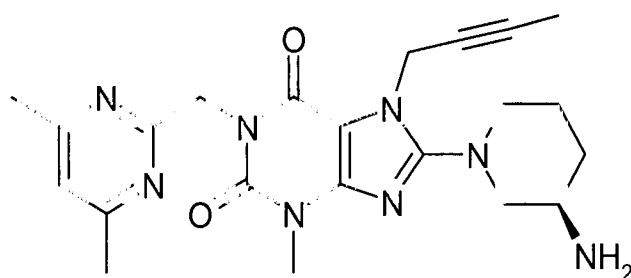
- 5 • 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



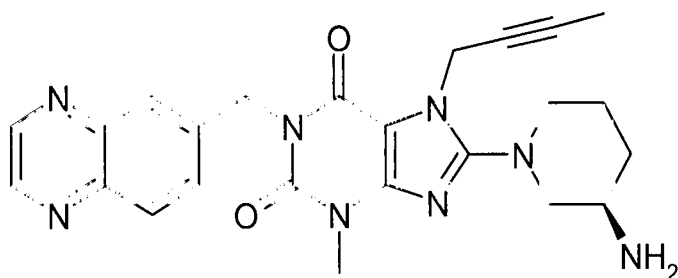
- 10 • 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):



- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(82)):



- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (compárese con el documento WO 2005/085246, ejemplo 1(83)):



Estos inhibidores de DPP4 se distinguen de los inhibidores de DPP4 estructuralmente comparables, ya que combinan la excepcional potencia y un efecto prolongado con propiedades farmacológicas favorables, selectividad de receptores y un perfil de efectos secundarios favorable, o dan lugar a ventajas terapéuticas o mejoras inesperadas cuando se combinan con otras sustancias farmacéuticas activas. Su preparación se describe en las publicaciones mencionadas.

Un inhibidor de DPP4 más preferente entre los inhibidores de DPP4 antes mencionados de la realización **A** de esta invención es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-bufin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, en particular la base libre de la misma (que también se conoce como BI 1356).

En relación con la segunda realización (realización **B**), los inhibidores de DPP4 preferentes se seleccionan del grupo que consiste en saxagliptina y alogliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

A menos que se indique de otra manera, de acuerdo con esta invención, se ha de entender que las definiciones de los compuestos activos (incluidos los inhibidores de DPP-4) mencionados aquí en lo que antecede y en lo que sigue también comprenden sus sales farmacéuticamente aceptables, así como sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos. Con respecto a las sales, hidratos y formas polimórficas de los mismos, se mencionan en particular los que se indican en la presente memoria.

Con respecto a la realización **A**, los métodos de síntesis de los inhibidores de DPP4 según la realización **A** de esta invención resultan conocidos para el experto en la técnica. Ventajosamente, los inhibidores de DPP4 según la realización **A** de la presente invención pueden prepararse mediante métodos de síntesis como los descritos en la bibliografía. Por lo tanto, por ejemplo, pueden obtenerse derivados de purina de fórmula (I) como se describe en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 o WO 2006/048427, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria.

Los derivados de purina de fórmula (II) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004/050658 o WO 2005/110999, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria.

Los derivados de purina de las fórmulas (III) y (IV) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2006/068163, WO 2007/071738 o WO 2008/017670, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria. La preparación de los inhibidores de DPP4 que se han mencionado específicamente anteriormente en la presente memoria se describe en las publicaciones mencionadas en relación con ellos. En los documentos WO 2007/128721 y WO 2007/128724 se describen modificaciones de cristales polimorfos y formulaciones de inhibidores particulares de DPP-4, respectivamente, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria en su totalidad. Formulaciones de inhibidores particulares de DPP-4 con metformina u otros participantes en la combinación se describen en el documento PCT/EP2009053978, cuya descripción se incorpora en esta memoria en su totalidad. Catidades de dosificación típicas de la combinación dual de BI 1356 / metformina son 2,5/500 mg, 2,5/850 mg y 2,5/1000 mg, cada una de las cuales se pueden administrar por vía oral una vez o dos veces al día, en particular dos veces al día.

Con respecto a la realización **B**, los métodos de síntesis de los inhibidores de DPP4 de la realización **B** se describen en la bibliografía científica y/o en documentos de patente publicados, en particular en los citados en la presente memoria.

Para la aplicación farmacéutica en vertebrados de sangre caliente, en particular seres humanos, los compuestos de esta invención se utilizan habitualmente en dosificaciones de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, de preferencia a 0,1-15 mg/kg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Para este fin, los compuestos, opcionalmente combinados con otras sustancias activas, se pueden incorporar junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/poli(etilenglicol), propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas, en preparaciones galénicas convencionales, tales como comprimidos sencillos o revestidos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención que comprenden los inhibidores de DPP-4, tal como se definen en esta memoria, se preparan así por la persona experta utilizando excipientes de la formulación farmacéuticamente aceptables, según se describe en la técnica. Ejemplos de excipientes de este tipo incluyen, sin estar limitados a diluyentes, aglutinantes, vehículos, materiales de carga, lubricantes, promotores del flujo, retardantes de la cristalización, desintegrantes, solubilizantes, colorantes, reguladores del pH, tensioactivos y emulsionantes.

Ejemplos de diluyentes adecuados para compuestos de acuerdo con la realización **A** incluyen polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritritol, hidroxipropil-celulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

Ejemplos de lubricantes adecuados para compuestos de acuerdo con la realización **A** incluyen talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio.

5 Ejemplos de aglutinantes adecuados de compuestos de acuerdo con la realización **A** incluyen copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC).

Ejemplos de desintegrantes adecuados para compuestos de acuerdo con la realización **A** incluyen almidón de maíz o crospovidona.

10 Métodos adecuados para preparar formulaciones farmacéuticas de los inhibidores de DPP-4 de acuerdo con la realización **A** de la invención son

- compresión directa en tabletas de la sustancia activa en mezclas de polvo con excipientes de formación de tabletas adecuados;
- granulación con excipientes adecuados y subsiguiente mezcladura con excipientes adecuados y subsiguiente formación de tabletas así como revestimiento con película; o
- envasado de mezclas de polvos o gránulos en cápsulas.

Métodos de granulación adecuados son

- granulación en húmedo en el mezclador intensivo, seguido de secado en lecho fluido;
- 20 • granulación en un recipiente;
- granulación en lecho fluido; o
- granulación en seco (p. ej. mediante compactación con rodillos) con excipientes adecuados y subsiguiente formación de tabletas o envasado en cápsulas.

25 Para detalles de formas de dosificación, formulaciones y la administración de inhibidores de DPP-4 de esta invención se hace referencia a la bibliografía científica y/o a documentos de patente publicados, en particular a los citados en esta memoria.

30 Con respecto a la primera realización (realización **A**), la dosificación requerida típicamente para los inhibidores de DPP-4 mencionados en la presente memoria en la realización **A**, cuando se administran por vía intravenosa, es de 0,1 mg a 10 mg, preferiblemente de 0,25 mg a 5 mg, y cuando se administran por vía oral, de 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente de 2,5 mg a 50 mg, o de 0,5 mg a 10 mg, más preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg o de 1 mg a 5 mg, en cada caso de 1 a 4 veces al día. Por lo tanto, p. ej. la dosificación de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-
35 piperidin-1-il)-xantina, cuando se administra por vía oral, puede ser de 5 mg a 50 mg, 20 mg a 50 mg, 0,5 mg a 10 mg, ó 2,5 mg a 10 mg ó 1 mg a 5 mg por paciente y día.

Una forma de dosificación preparada con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-4 mencionado en esta memoria en la realización **A** contiene

el ingrediente activo en un intervalo de dosificación de 0,1-100 mg. Por lo tanto, p. ej., concentraciones de dosificación particulares de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

Se apreciará que la cantidad de un compuesto de esta invención, requerida para uso en el tratamiento y/o prevención puede variar, p. ej., con la naturaleza y fase de la enfermedad o estado a tratar y/o puede ser prevenida.

Con respecto a la segunda realización (realización **B**), las dosis de inhibidores de la DPP-4 mencionados en esta memoria en la realización **B** a administrar a los mamíferos, por ejemplo seres humanos de, por ejemplo, unos 70 kg de peso corporal, pueden ser en general de unos 0,5 mg a unos 350 mg, por ejemplo de unos 10 mg a unos 250 mg, preferiblemente 20 - 200 mg, y más preferiblemente 20 - 100 mg, del resto activo por persona y por día, o de unos 0,5 mg a unos 20 mg, preferiblemente de 2,5 - 10 mg, por persona y por día, divididas preferiblemente en 1 a 4 dosis únicas que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Las cantidades de dosificación unitaria comprenden, por ejemplo, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 y 200 mg del resto activo del inhibidor de la DPP-4.

Una cantidad de dosificación del inhibidor de DPP-4 sitagliptina se encuentra normalmente entre 25 y 200 mg del resto activo. Una dosis recomendada de la sitagliptina es 100 mg calculados para el resto activo (anhidrato de la base libre) una vez al día. Son cantidades de dosificación unitarias de anhidrato de base libre de sitagliptina (resto activo) 25, 50, 75, 100, 150 y 200 mg. Son cantidades de dosificación unitarias particulares de sitagliptina (por ejemplo, por comprimido) 25, 50 y 100 mg. Se emplea una cantidad equivalente de fosfato de sitagliptina monohidrato frente al anhidrato de la base libre de sitagliptina en las composiciones farmacéuticas, a saber, 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 y 257 mg, respectivamente. Se emplean unas dosificaciones ajustadas de 25 y 50 mg de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal. Cantidades de dosificación típicas de la combinación dual de sitagliptina / metformina son 50/500 mg y 50/1000 mg, cada una de las cuales se puede administrar por vía oral una vez o dos veces al día, en particular dos veces al día.

Un intervalo de dosificación del inhibidor de DPP-4 vildagliptina se encuentra normalmente entre 10 y 150 mg al día, en particular entre 25 y 150 mg, 25 y 100 mg ó 25 y 50 mg ó 50 y 100 mg al día. Ejemplos particulares de dosificación oral diaria son 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 ó 150 mg. En un aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina puede ser entre 25 y 150 mg o entre 50 y 100 mg. En otro aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina puede ser 50 ó 100 mg. La aplicación del ingrediente activo puede producirse hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Cantidades de dosificación particulares son 50 mg ó 100 mg de vildagliptina. Cantidades de dosificación típicas de la combinación dual de vildagliptina / metformina son

50/950 mg y 50/1000 mg, cada una de las cuales se puede administrar por vía oral una vez o dos veces al día, en particular dos veces al día.

La alogliptina puede administrarse a un paciente a una dosis diaria comprendida entre 5 mg/día y 250 mg/día, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg de alogliptina (en cada caso con respecto al peso molecular de la forma de base libre de alogliptina). Por tanto, las cantidades de dosificación específicas que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg de alogliptina diarias. La alogliptina puede administrarse en forma de su base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable.

La saxagliptina puede administrarse a un paciente con una dosis diaria de entre 2,5 mg/día y 100 mg/día, opcionalmente entre 2,5 mg y 50 mg. Las cantidades de dosificación específicas que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg y 100 mg de saxagliptina diarias. Cantidades de dosificación típicas de la combinación dual de saxagliptina / metformina son 2,5/500 mg y 2,5/1000 mg, cada una de las cuales se puede administrar por vía oral una vez o dos veces al día, en particular dos veces al día.

Una realización especial de los inhibidores de DPP-4 de esta invención se refiere a los inhibidores de DPP-4 administrados por vía oral, que son terapéuticamente eficaces a bajos niveles de dosis, p. ej. a niveles de dosis oral < 100 mg ó < 70 mg por paciente por día, preferiblemente < 50 mg, más preferiblemente < 30 mg ó < 20 mg, incluso más preferiblemente de 1 mg a 10 mg, particularmente de 1 mg a 5 mg (más particularmente 5 mg), por paciente por día (si se requiere, divididos en 1 a 4 dosis sencillas, particularmente 1 ó 2 dosis sencillas, que pueden ser del mismo tamaño, preferentemente se administran por vía oral una o dos veces al día (más preferentemente una vez al día), ventajosamente se administran en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Así, por ejemplo, la cantidad oral diaria de 5 mg de BI 1356 se puede administrar en un regimen de dosificación de una vez al día (es decir, 5 mg de BI 1356 una vez al día) o en un regimen de dosificación de dos veces al día (es decir, 2,5 mg de BI 1356 dos veces al día), en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Un inhibidor de DPP-4 particularmente preferente a recalcar dentro del significado de la presente invención es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (también conocida como BI 1356). BI 1356 exhibe una alta potencia, duración de la acción de 24 h, y una amplia ventana terapéutica. En personas con diabetes de tipo 2, BI 1356 muestra una seguridad y tolerabilidad similar a placebo. Con dosis bajas de aproximadamente ≥ 5 mg, BI 1356 actúa como un verdadero fármaco oral administrado una vez al día con una duración completa de 24 h de la inhibición de DPP-4. A

86

niveles de dosis por vía oral terapéuticas, BI 1356 se secreta principalmente a través del hígado, y sólo en menor medida (aproximadamente < 7% de la dosis oral administrada) a través de los riñones. BI 1356 se secreta principalmente de manera inalterada a través de la bilis. La fracción de BI 1356 eliminada a través de los riñones aumenta sólo muy ligeramente con el tiempo y con una dosis creciente, de modo que, probablemente, no habrá necesidad de modificar la dosis de BI 1356 en base a la función renal de los pacientes. La eliminación no renal de BI 1356 en combinación con su bajo potencial de acumulación y amplio margen de seguridad puede ser un beneficio significativo en la población de pacientes diabéticos que tiene una alta prevalencia de insuficiencia renal y nefropatía diabética.

Dado que, a menudo, se producen simultáneamente diferentes trastornos funcionales metabólicos, con frecuencia está indicado combinar un cierto número de diferentes principios activos uno con otro. Así, dependiendo de los trastornos funcionales diagnosticados, se pueden obtener resultados del tratamiento mejorados si un inhibidor de DPP-4 se combina con sustancias activas habituales para los trastornos respectivos, tales como, p. ej., una o más sustancias activas, seleccionadas entre las otras sustancias antidiabéticas, en especial sustancias activas que reducen el nivel de azúcar en sangre o el nivel de lípidos en la sangre, elevan el nivel de HDL en la sangre, reducen la presión sanguínea o están indicadas en el tratamiento de la aterosclerosis u obesidad. Además, dentro del significado de esta invención, opcionalmente además, un inhibidor de DPP-4 se puede combinar con uno o más antioxidantes y/o agentes anti-inflamatorios. Aún además, dentro del significado de esta invención, opcionalmente además, un inhibidor de DPP-4 se puede combinar con uno o más agentes protectores vasculares endoteliales.

Los inhibidores de DPP-4 antes mencionados – además de su uso en mono-terapia – también se pueden utilizar en unión con otras sustancias activas, por medio de los cuales se pueden obtener resultados del tratamiento mejorados. Un tratamiento combinado de este tipo se puede realizar en forma de una combinación libre de las sustancias o en forma de una combinación fija, por ejemplo en un comprimido o cápsula. Formulaciones farmacéuticas del participante en la combinación, necesarias para esto, se pueden obtener comercialmente en forma de composiciones farmacéuticas o se pueden formular por el experto utilizando métodos convencionales. Las sustancias activas que se pueden obtener comercialmente en forma de composiciones farmacéuticas se describen en numerosos sitios en la técnica anterior, por ejemplo en la lista de fármacos que aparece anualmente, la "Rote Liste ®" de la asociación federal de la industria farmacéutica, o en la compilación, anualmente actualizada, de la información de fabricantes sobre fármacos de prescripción, conocida como "Physicians' Desk Reference".

Ejemplos de participantes en la combinación antidiabéticos son metformina; sulfonilureas, tales como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona,

glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; tiazolidindionas, tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de PPAR gamma, tales como metaglidazas; agonistas de PPAR-gamma tales como GI 262570; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores de PPAR-gamma/alfa, tales como tesaglitazar, muraglitazar y KRP297; moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta; activadores de AMPK, tales como AICAR; inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2); inhibidores de diacilglicerol-acetiltransferasa (DGAT - siglas en inglés); agonistas GCRP de células beta pancreáticas, tales como agonistas del receptor SMT3 y GPR119; inhibidores de 11 β -HSD; agonistas de FGF19 o análogos; bloqueadores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; antagonistas alfa 2; insulina y análogos de insulina, tales como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, asparto de r-ADN-insulina, insulina de NPH, insulina detemir, suspensión de insulina y zinc e insulina glargina; péptido inhibidor gástrico (GIP); pramlintida; amilina o GLP-1 y análogos de GLP-1, tal como Exendina-4, p. ej. exenatida, exenatida LAR, liraglutida, taspoglutida o albiglutida; inhibidores de SGLT2, tales como KGT-1251; inhibidores de proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; moduladores de fructosa-1,6-bisfosfatasa; moduladores de glucógeno-fosforilasa; antagonistas del receptor de glucagon; inhibidores de fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK - siglas en inglés); inhibidores de piruvato deshidrogenasa-quinasa (PDK - siglas en inglés); inhibidores de tirosina-quinasas (50 mg a 600 mg), tales como receptor de PDGF-quinasa (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5098330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); moduladores de glucoquinasa/proteína reguladora, incluidos activadores de glucoquinasa; inhibidores de glucógeno-sintasa quinasa; inhibidores de inositol 5-fosfatasa tipo 2 (SHIP2 - siglas en inglés) que contienen el dominio SH2; inhibidores de IKK, tales como salicilato de alta dosis; inhibidores de JNK1; inhibidores de proteína quinasa C-beta; agonistas de beta 3, tales como ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron y FMP825; inhibidores de aldosa reductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; inhibidores de SGLT-1 o SGLT-2; inhibidores del canal de KV 1.3; moduladores de GPR40; inhibidores SCD-1; antagonistas CCR-2; agonistas del receptor de dopamina (mesilato de bromocriptina/Cycloset); y otros inhibidores de DPP IV.

Un ejemplo preferido de un participante en la combinación antidiabética es metformina, que habitualmente se administra en dosis que varían de aproximadamente 250 mg a 3000 mg, particularmente de 500 mg a 2000 mg hasta 2500 mg al día utilizando diversos regímenes de dosificación, tales como, p. ej., habitualmente en dosis de aproximadamente 100 mg a 500 mg ó 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o de aproximadamente 300 mg a 1000 mg una vez o dos veces al día, o metformina de liberación retardada en dosis de aproximadamente 100 mg a 1000 mg o preferiblemente de 500 mg a

1000 mg una vez o dos veces al día, o de aproximadamente 500 mg a 2000 mg una vez al día. Las cantidades de dosificación particulares pueden ser 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de hidrocloreuro de metformina.

5 Otro ejemplo preferido es pioglitazona, normalmente en una dosificación de aproximadamente 1-10 mg, 15 mg, 30 mg ó 45 mg una vez al día.

Rosiglitazona se administra habitualmente en dosis de 4 a 8 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (cantidades típicas de dosificación son 2, 4 y 8 mg).

10 Glibenclamida (gliburida) se administra habitualmente en dosis de 2,5-5 a 20 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (cantidades típicas de dosificación son 1,25, 2,5 y 5 mg), o glibenclamida micronizada en dosis de 0,75-3 a 12 mg una vez (o dividida en dos veces) al día (cantidades típicas de dosificación son 1,5, 3, 4,5 y 6 mg).

15 Glipizida se administra habitualmente en dosis de 2,5 a 10-20 mg una vez (hasta 40 mg divididos en dos veces) al día (cantidades típicas de dosificación son 5 y 10 mg), o glipizida de liberación prolongada en dosis de 5 a 10 mg (hasta 20 mg) una vez al día (cantidades típicas de dosificación son 2,5, 5 y 10 mg).

Glimepirida se administra habitualmente en dosis de 1-2 a 4 mg (hasta 8 mg) una vez al día (cantidades típicas de dosificación son 1, 2 y 4 mg).

20 Una combinación dual de glibenclamida/metformina se administra habitualmente en dosis de 1,25/250 una vez al día hasta 10/1000 mg dos veces al día (cantidades típicas de dosificación son 1,25/250, 2,5/500 y 5/500 mg).

Una combinación dual de glipizida/metformina se administra habitualmente en dosis de 2,5/250 hasta 10/1000 mg dos veces al día (cantidades típicas de dosificación son 2,5/250, 2,5/500 y 5/500 mg).

25 Una combinación dual de glimepirida/metformina se administra habitualmente en dosis de 1/250 hasta 4/1000 mg dos veces al día.

Una combinación dual de rosiglitazona/glimepirida se administra habitualmente en dosis de 4/1 una vez o dos veces al día hasta 4/2 mg dos veces al día (cantidades típicas de dosificación son 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 y 8/4 mg).

30 Una combinación dual de pioglitazona/glimepirida se administra habitualmente en dosis de 30/2 hasta 30/4 mg una vez al día (cantidades típicas de dosificación son 30/4 y 45/4 mg).

Una combinación dual de rosiglitazona/metformina se administra habitualmente en dosis de 1/500 hasta 4/1000 mg dos veces al día (cantidades típicas de dosificación son 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 y 4/1000 mg).

35 Una combinación dual de pioglitazona/metformina se administra habitualmente en dosis de 15/500 una vez al día o dos veces al día hasta 15/850 mg tres veces al día (cantidades típicas de dosificación son 15/500 y 15/850 mg).

Una combinación dual de glibenclamida/metformina se administra habitualmente en dosis de 1,25/250 una vez al día hasta 10/1000 mg dos veces al día (cantidades típicas de dosificación son 1,25/250, 2,5/500 y 5/500 mg).

El secretagogo de insulina no sulfonilurea nateglinida se administra habitualmente en dosis de 60 a 120 mg con las comidas (hasta 360 mg/día, cantidades típicas de dosificación son 60 y 120 mg);

repaglinida se administra habitualmente en dosis de 0,5 a 4 mg con las comidas (hasta 16 mg/día, cantidades típicas de dosificación son 0,5, 1 y 2 mg). Una combinación dual de repaglinida/metformina está disponible en cantidades de dosificación de 1/500 y 2/850 mg.

Acarbosa se administra habitualmente en dosis de 25 a 100 mg con las comidas (hasta 300 mg/día, cantidades típicas de dosificación son 25, 50 y 100 mg). Miglitol se administra habitualmente en dosis de 25 a 100 mg con las comidas (hasta 300 mg/día, cantidades típicas de dosificación son 25, 50 y 100 mg).

Ejemplos de participantes en la combinación que reducen el nivel de lípidos en la sangre son inhibidores de HMG-CoA-reductasa, tales como simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina; fibratos, tales como bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil, etofibrato y etofilneclofibrato; ácido nicotínico y derivados del mismo, tal como acipimox; agonistas de PPAR-alfa; agonistas de PPAR-delta; inhibidores de acil-coenzima A:colesterolaciltransferasa (ACAT; EC 2.3.1.26), tal como avasimiba; inhibidores de la resorción de colesterol, tales como ezetimib; sustancias que se unen a los ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y colesevelam; inhibidores del transporte de ácidos biliares; sustancias activas moduladoras de HDL, tales como D4F, D4F inverso, sustancias activas moduladoras de LXR y sustancias activas moduladoras de FXR; inhibidores de CETP, tales como torcetrapib, JTT-705/dalcetrapib, anacetrapib o el compuesto 12 del documento WO 2007/005572; moduladores del receptor de LDL; y ARN antisentido de ApoB100.

Una dosis del fármaco acompañante atorvastatina es normalmente de 1 mg a 40 mg, o de 10 mg a 80 mg una vez al día.

Ejemplos de participantes en la combinación que reducen la presión sanguínea son bloqueadores beta tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol y carvedilol; diuréticos, tales como hidroclorotiazida, clortalidon, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno; bloqueadores del canal del calcio, tales como amlodipina, nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lacidipina, lercanipidina, manidipina, isradipina, nilvadipina, verapamil, galopamil y diltiazem; inhibidores de la ACE, tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril ytrandolapril; así como bloqueadores del receptor de

angiotensina II (ARBs - siglas en inglés), tales como telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, irbesartan, olmesartan y eprosartan.

Una dosis del fármaco acompañante telmisartán es normalmente de 20 mg a 320 mg, o de 40 mg a 160 mg al día.

5 Ejemplos de participantes en la combinación que aumentan el nivel de HDL en la sangre son inhibidores de Proteína de Transferencia de Colesterol Éster (CETP - siglas en inglés); inhibidores de lipasa endotelial; reguladores de ABC1; antagonistas de LXRalfa; agonistas de LXRbeta; agonistas de PPAR-delta; reguladores de LXR alfa/beta, y sustancias que aumentan la expresión y/o la concentración en el plasma de apolipoproteína A-I.

10 Ejemplos de participantes en la combinación para el tratamiento de la obesidad son sibutramina; tetrahidrolipstatina (orlistat); alizima; dexfenfluramina; axoquina; antagonistas del receptor de cannabinoides 1, tales como el antagonista de CB1 rimonabant; antagonistas del receptor de MCH-1; agonistas del receptor de MC4; antagonistas de NPY5 así como de NPY2; agonistas beta3-AR, tales como SB-418790 y AD-9677; agonistas del receptor de 5HT2c, tal como APD 356; inhibidores de miostatina; Agrp30 y adiponectina; 15 inhibidores de esteroil CoA desaturasa (SCD1); inhibidores de ácidos grasos sintasa (FAS - siglas en inglés); agonistas del receptor de CCK; moduladores del receptor de grelina; Pyy 3-36; antagonistas del receptor de orexina; y tesofensina.

Ejemplos de participantes en la combinación para el tratamiento de la aterosclerosis 20 son inhibidores de fosfolipasa A2; inhibidores de tirosina-quinasa (50 mg a 600 mg), tales como receptor de PDGF-quinasa (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); anticuerpos oxLDL y vacunas oxLDL; apoA-1 Milano; ASA; e inhibidores de VCAM-1.

Ejemplos de participantes antioxidantes en la combinación son selenio, betaína, 25 vitamina C, vitamina E y beta-caroteno.

Un ejemplo de un participante anti-inflamatorio en la combinación es pentoxifilina; otro ejemplo de un participante anti-inflamatorio en la combinación es un inhibidor de PDE-4, tal como, p. ej., tetomilast, roflumilast o ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico (u otras especies descritas en los documentos 30 US 7153854, WO 2004/063197, US 7459451 y/o WO 2006/004188).

Un ejemplo de un fármaco participante anti-inflamatorio es un inhibidor de caspasa, tal como, p. ej., ácido (3S)-5-fluoro-3-(((5R)-5-isopropil-3-(1-isoquinolinil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)carbonil)amino-4-oxopentanoico (u otras especies descritas en los documentos WO 2005/021516 y/o WO 2006/090997).

35 Un ejemplo de un agente protector vascular endotelial es un inhibidor de PDE-5, tal como, p. ej., sildenafil, vardenafil o tadalafil; otro ejemplo de un agente protector vascular endotelial es un donante de óxido nítrico.

Además, dentro del significado de esta invención, opcionalmente de forma adicional, un inhibidor de DPP-4 puede combinarse con uno o más agonistas de CCK-2 o gastrina, tales como, p. ej., inhibidores de la bomba de protones (incluidos inhibidores reversibles así como irreversibles de la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica), por ejemplo omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol o lansoprazol.

Un inhibidor de la DPP4 particularmente preferente a recalcar dentro del alcance de la presente invención es la base libre de la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butil-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xatina (también conocida como BI 1356).

El alcance de la presente invención no está limitado por las realizaciones específicas descritas en este documento. Diversas modificaciones de la invención además de las descritas en este documento, pueden ser evidentes a los expertos en la técnica a partir de la presente descripción. Se pretende que dichas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones de patente citadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad.

Otras realizaciones, características y ventajas de la presente invención pueden resultar evidentes a partir de los ejemplos que siguen. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente, a modo de ejemplo, los principios de la invención sin limitarla, y/o para ayudar a la comprensión de la invención, pero no se consideran como una limitación.

Ejemplos

Modelos experimentales para la esteatosis del hígado en roedores

Animales y dietas especiales

a) Ratones db/db hembras [C57BLKS/Bom-db/db; Charles-River, Alemania], de 6-7 semanas de edad al comienzo, se tratan durante 8 semanas con el inhibidor de DPP-4. Los animales se mantienen en grupos de 5-6 ratones en jaulas Makrolon® con acceso libre a la comida y al agua del grifo. El recinto se mantiene como sigue: ritmo oscuro-luz [6 a.m. a 6 p.m. luz], temperatura ambiente 22 ± 2 °C, humedad relativa 50 ± 10 %.

El inhibidor de DPP-4 se suspende en natrosol al 0,5 % [p/v]. Se realizan administraciones orales diarias sencillas de 3 mg/kg/d del inhibidor de DPP-4 en un volumen de 5 ml/kg mediante sonda esofágica. Animales control reciben natrosol al 0,5 % [p/v], también en un volumen de 5 ml/kg. Al término del periodo de tratamiento [8 semanas después del inicio del tratamiento] se disecciona a los animales y se toman biopsias de los hígados.

b) Ratas ZDF machos (ZDF/Crl-lepr^{fa}), de 8-10 semanas de edad al comienzo, se tratan diariamente con el inhibidor de DPP-4 durante 35 días en una dosis de 3 mg/kg /d. El volumen de aplicación es de 3 ml/kg de natrosol. A los animales (n = 8-10) se les acomoda en jaulas individuales. El recinto se mantiene como sigue: ritmo oscuro-luz [6 a.m. a 6 p.m. luz], temperatura ambiente 22 ± 2 °C, humedad relativa 50 ± 10 %.

c) Esteatosis inducida por la dieta: Ratones C57BL/6 machos [C57BL/6NC suministrados por Charles River, Alemania] son alimentados con una dieta con alto contenido en grasas [D12492, 60% kcal de grasas, 5,24 kcal/g, Research Diets, New Brunswick, EE.UU.] comenzando en la edad de 9 semanas. Los animales reciben comida y agua a discreción. Se mantienen bajo condiciones controladas y a un ritmo de oscuridad-luz [6 a.m. a 6 p.m. con luz]. Los animales reciben la dieta con alto contenido en grasas durante 7 semanas antes del comienzo del tratamiento. Después de ello, los animales son tratados con el inhibidor de DPP-4 (0,1 -10 mg/kg/d por vía oral, se suspenden en natrosol al 0,5 % o vehículo durante 6 semanas una vez al día). Los animales son sacrificados tras ayuno durante una noche y los hígados se retiran para el análisis ulterior.

d) Esteatosis inducida por MCD: A ratones C57BL/6 machos [C57BL/6NC, suministrados por Charles River, Alemania] se les permite acceder a una dieta normal o a una MCD (dieta deficiente en metionina y colina) (Research Diets, New Brunswick, EE.UU.) y agua del grifo a discreción a lo largo de todo el periodo experimental. Primeramente, a todos los ratones se les alimenta con una dieta normal durante un periodo de cuarentena y de aclimatación de 1 semana. Después, a las 9 semanas de edad, ratones que no despliegan hallazgos anormales al término del periodo de cuarentena y de aclimatación son divididos aleatoriamente en grupos (8-10 ratones/grupo) y son tratados durante 5 semanas como sigue: grupo 1 (normal), alimentado con dieta normal más vehículo (natrosol al 0,5% [p/v]); grupo 2 (MCD control), alimentado con dieta MCD más vehículo; grupo 3, alimentado con dieta MCD más el inhibidor de DPP-4 (3 mg/kg/día). Al término del periodo experimental, se recogen muestras de sangre de la vena de la cola de los ratones y se recogen los hígados. Análisis histológico de la inflamación y de la fibrosis se realizan tal como bajo necropsia e histología.

Detección del contenido en triglicéridos en el hígado

Se generan muestras para la medición de triglicéridos hepáticos homogeneizando un lóbulo del hígado en tampón de lisis (trideciléter de polioxietilen 10 al 0,5% (Sigma, P 2393), NaPi 0,01 M, EDTA 1 mM, pH 7,4). El tejido de los hígados se calienta previamente en el mismo tampón durante 10 min hasta 95°C.

Después de la homogeneización inicial, las muestras se procesan ulteriormente, utilizando el equipo MP Biotech (FastPrep-24) y tapaderas naranjas (2 x 45s). Luego se centrifuga a las muestras durante 2 min a 3000 rpm. El sobrenadante se recoge para el análisis ulterior. El contenido en triglicéridos se mide utilizando el kit de triglicéridos en suero Sigma (Sigma, TR 5 0100).

Necropsia e histología

La necropsia se realiza en animales alimentados a discreción. Los animales son anestesiados con isoflurano al 3 % / oxígeno [Isoba®, lote J10417, Essex Pharma GmbH, 10 81737, Alemania]. El hígado se retira y se fija en solución al 4 % en paraformaldehído para el posterior examen microscópico. La lipidosis del hígado se evalúa en ciego y de forma semi-cuantitativa mediante microscopía óptica. Los portaobjetos se examinan en ciego en portaobjetos codificados y se cuantifican todos los parámetros (p. ej. esteatosis, inflamación) semi-cuantitativamente (índice de gravedad) mediante el siguiente esquema:

15 Puntuación 1 = sin cambios

Puntuación 2 = cambios mínimos (< 5 % de los tejidos del hígado afectados)

Puntuación 3 = cambios suaves (5-15 % de los tejidos del hígado afectados)

Puntuación 4 = cambios moderados (15-25 % de los tejidos del hígado afectados)

20 Puntuación 5 = cambios serios (> 25 % de los tejidos del hígado afectados)

Determinación de la esteatosis del hígado por medio de espectroscopía por RMN

Para la medición in vivo del contenido en lípidos del hígado mediante espectroscopía por RMN, ratones C57BL/6 con esteatosis inducida por la dieta son anestesiados mediante inhalación continua de isoflurano al 2% en una mezcla de gases de 25 $N_2O:O_2$, (70:30, v:v). Las mediciones por RMN se realizan en un escáner Bruker BioSpec 47/40 (Bruker BioSpin, Ettlingen, Alemania) equipado con un sistema de bobinas de gradiente BGA12. Para la excitación se utiliza una bobina de volumen, una bobina de superficie para la recepción de señales. Para la orientación anatómica se adquiere un 30 escáner piloto que comprende imágenes MR horizontales y axiales, utilizando una secuencia de impulsos de gradiente-eco con los siguientes parámetros: TR 135 ms, TE 3,5 ms, campo de visión 45x45 mm², matriz 128², espesor de la rodaja 1,75 mm. De acuerdo con el escáner piloto, un voxel de interés (VOI, 3x3x3 mm³) se dispone en la parte ventral izquierda del hígado. Los lípidos del hígado en el VOI se miden mediante espectroscopía 35 por RMN, utilizando una secuencia PRESS (espectroscopía de resolución por puntos) con los siguientes parámetros: TR 1050 ms, TE 20 ms, número de medias 32, resolución digital

1024 puntos de datos. Los datos se analizan utilizando el paquete de software comercialmente disponible LCModel por S. W. Provencher.

En el modelo con animales c) antes descrito (ratones con obesidad inducida por la dieta) se obtienen los siguientes resultados para BI 1356:

5

ratones DIO de 2 meses con una dieta con alto contenido en grasas (grasa en el hígado el día 29 tras el tratamiento/control): Figura 1

10

ratones DIO de 4 meses con una dieta con alto contenido en grasas (grasa en el hígado el día 21 tras el tratamiento/control): Figura 2

15

El efecto sobre las enfermedades hepáticas grasas de los inhibidores del DPP-4 de esta invención se puede testar en los modelos dados en esta memoria y/o se estudian y detectan por los métodos descritos antes y en lo que sigue en esta memoria. El efecto sobre diversas formas de fibrosis se puede estudiar a través de los siguientes métodos de detección:

Métodos para la detección de fibrosis

20

Mediciones cuantitativas de ARNms específicos mediante RT-PCR

25

Después de la disrupción y homogeneización en tampón de lisis de aproximadamente 50 mg de tejido congelado instantáneamente, el ARN total se aísla utilizando un Mini-kit RNeasy (Qiagen, Alemania). Transcritos para colágeno tipo I, TGF- β 1, procólágeno α 1(I), TIMP-1 (inhibidor de tejidos de metaloproteinasas-1 de la matriz), metaloproteasas 1, 2, 3, 8, 9, 13 (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13), receptor de PDGF- β y actina de las células de la musculatura lisa α se analizan a través de TQ-PCR y se normalizan a ARNm de GAPDH.

30

Tinción de colágeno con rojo Sirio

Se preparan secciones de 5 μ m de espesor a partir de tejido embebido con parafina y fijado con formalina y se tiñen con rojo Sirio (ácido pícrico saturado en agua destilada que contiene rojo Sirio F3B al 0,1% (p/v) (BDH Chemicals, GB) para permitir la visualización de la fibrosis del hígado. Todas las muestras procedentes de una serie de experimentos se tiñen simultáneamente y se evalúan de una manera ciega.

35

95

Necropsia e histología

La necropsia se realiza en animales alimentados a discreción. Los animales son anestesiados con isoflurano al 3 % / oxígeno [Isoba®, lote J10417, Essex Pharma GmbH, 81737, Alemania]. Los órganos (hígado, riñón, pulmones, etc.) se retiran y se fijan en solución de paraformaldehído al 4 % para la posterior microscopía óptica. La fibrosis se evalúa en ciego y de forma semi-cuantitativa mediante microscopía óptica. Los portaobjetos se examinan en ciego en portaobjetos codificados y todos los parámetros se puntúan de forma semi-cuantitativa (índice de gravedad) mediante el siguiente esquema¹:

- 10 Puntuación 0 = sin fibrosis
- Puntuación 1 = algunos tractos portales expandidos
- Puntuación 2 = la mayoría de los tractos portales expandidos
- Puntuación 3 = la mayoría de los tractos portales expandidos, enlaces +/-
- Puntuación 4 = puenteo acusado (enlaces P-P y P-C)
- 15 Puntuación 5 = puenteo acusado, nódulos ocasionales (cirrosis incompleta)
- Puntuación 6 = cirrosis, probablemente o definida

¹) Ishak et. al. J Hepatol 22: 696, 1995

20 *Determinación de la fibrosis por medio de Elastografía por Resonancia Magnética*

La fibrosis se asocia con una rigidez incrementada y viscosidad del tejido. Las propiedades viscoelásticas de tejido vivo se puede confirmar con Elastografía por Resonancia Magnética (MRE - siglas en inglés) midiendo la propagación de ondas de cizalladura mecánica de baja frecuencia a través del tejido. La propagación de las ondas de cizalladura se visualiza mediante Formación de Imágenes por Resonancia Magnética no invasiva (MRI), de la cual se pueden derivar parámetros para las propiedades mecánicas del tejido. Estudios preclínicos han demostrado que MRE puede diferenciar entre las fases conocidas de fibrosis y que los resultados de los métodos se corresponden con los del patrón de oro de la biopsia².

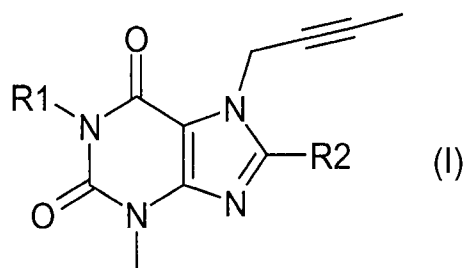
²) Salameh et al. J. Magn. Reson. Imaging 26:956, 2007

Efecto sobre el peso corporal: Figura 3

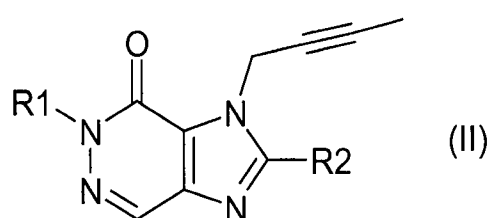
REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de DPP-4,
en una primera realización (realización **A**),

5 de fórmula (I)

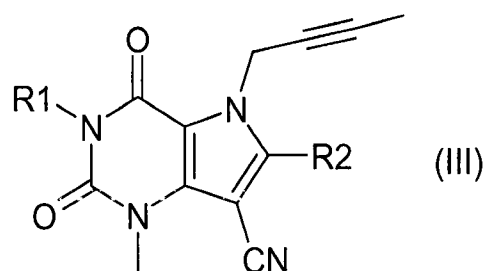


o de fórmula (II)

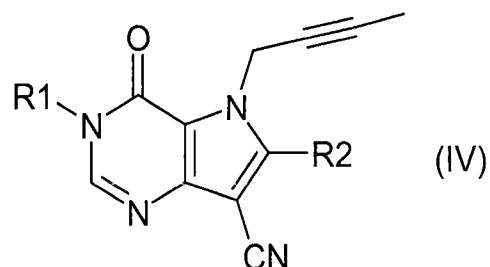


10

o de fórmula (III)



o de fórmula (IV)



15

en las que **R1** denota ([1,5]naffiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2**
20 denota 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-

propil)-metilamino,

o su sal farmacéuticamente aceptable;

o, en una segunda realización (realización **B**),

seleccionado del grupo que consiste en

5 sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina,

(2S)-1-[[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2H-pirido[2,1-

10 a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona,

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona,

(1-((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona,

15 (2S,4S)-1-(2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,

(R)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo, y

bis-dimetilamida del ácido 5-((S)-2-[2-((S)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-ceto-etilamino]-propil)-5-

20 (1H-tetrazol-5-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-2,8-dicarboxílico,

o su sal farmacéuticamente aceptable;

para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

25 2. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en donde dicho inhibidor de DPP-4 se selecciona del grupo que consiste en

1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina,

1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

30 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,

1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina,

35 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina,

1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

5 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
y

1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en donde dicho inhibidor de DPP-4 se selecciona del grupo que consiste en

sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina,

(2S)-1-[[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,

15 (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona,

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona,

(1-((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-

20 difluoropiperidin-2-ona,

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, y

(R)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluorobenzonitrilo,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en donde dicho inhibidor de DPP-4 es

30 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

5. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en donde dicha enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se selecciona del grupo que consiste en esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y fibrosis del hígado.

35

6. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento y/o prevención de esteatosis hepática.

5 7. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento y/o prevención de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

8. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento y/o prevención de fibrosis del hígado.

10 9. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o fibrosis del hígado, comprendiendo dicha composición farmacéutica un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

15

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o fibrosis del hígado, comprendiendo dicha composición farmacéutica, además, metformina.

20

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o fibrosis del hígado, comprendiendo dicha composición farmacéutica, además, pioglitazona.

25

12. Uso de un inhibidor de DPP-4 según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (particularmente, NAFLD diabética), que incluye esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o fibrosis del hígado.

30

13. Uso de un inhibidor de DPP-4 según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)/esteatohepatitis no alcohólica (NASH), particularmente NAFLD/NASH asociada con diabetes.

35

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde la composición farmacéutica comprende, además, una o más de otras sustancias activas, seleccionadas del grupo que



consiste en sustancias antidiabéticas, incluidas sustancias activas, utilizadas para reducir el nivel de azúcar en sangre, sustancias activas utilizadas para reducir el nivel de lípidos en la sangre, sustancias activas para elevar el nivel de HDL en la sangre, sustancias activas utilizadas para disminuir la presión sanguínea, sustancias activas utilizadas para tratar la aterosclerosis, sustancias activas utilizadas para tratar la obesidad, antioxidantes y agentes anti-inflamatorios, tal como, p. ej., para el uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado de los ingredientes activos.

15. Uso de un inhibidor de DPP-4 según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), incluida esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o fibrosis del hígado, en combinación con una o más de otras sustancias activas, seleccionadas del grupo que consiste en sustancias antidiabéticas, incluidas sustancias activas utilizadas para disminuir el nivel de azúcar en sangre, sustancias activas utilizadas para reducir el nivel de lípidos en la sangre, sustancias activas utilizadas para aumentar el nivel de HDL en la sangre, sustancias activas utilizadas para reducir la presión sanguínea, sustancias activas utilizadas para tratar la aterosclerosis, sustancias activas utilizadas para tratar la obesidad, antioxidantes y agentes anti-inflamatorios.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, en donde dichas otras sustancias activas se seleccionan del grupo que consiste en biguanidas, incluida metformina, tiazolidinonas, incluida pioglitazona, estatinas, incluida atorvastatina, y BRAs, incluido telmisartán.

17. Un envase farmacéutico que contiene una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-4 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, además de instrucciones y/o prevenir enfermedades del hígado graso no alcohólico (NAFLD), incluidas esteatosis hepática, esteatosis no hepática (NASH) y/o fibrosis del hígado, opcionalmente en combinación con una, dos o más sustancias activas, seleccionadas del grupo que consiste en sustancias antidiabéticas, incluidas sustancias activas utilizadas para disminuir el nivel de azúcar en sangre, sustancias activas utilizadas para disminuir el nivel de lípidos en la sangre, sustancias activas utilizadas para elevar el nivel de HDL en la sangre, sustancias activas utilizadas para disminuir la presión sanguínea, sustancias activas utilizadas para tratar la aterosclerosis, sustancias activas utilizadas para tratar la obesidad, antioxidantes, agentes anti-inflamatorios y agentes protectores endoteliales vasculares.



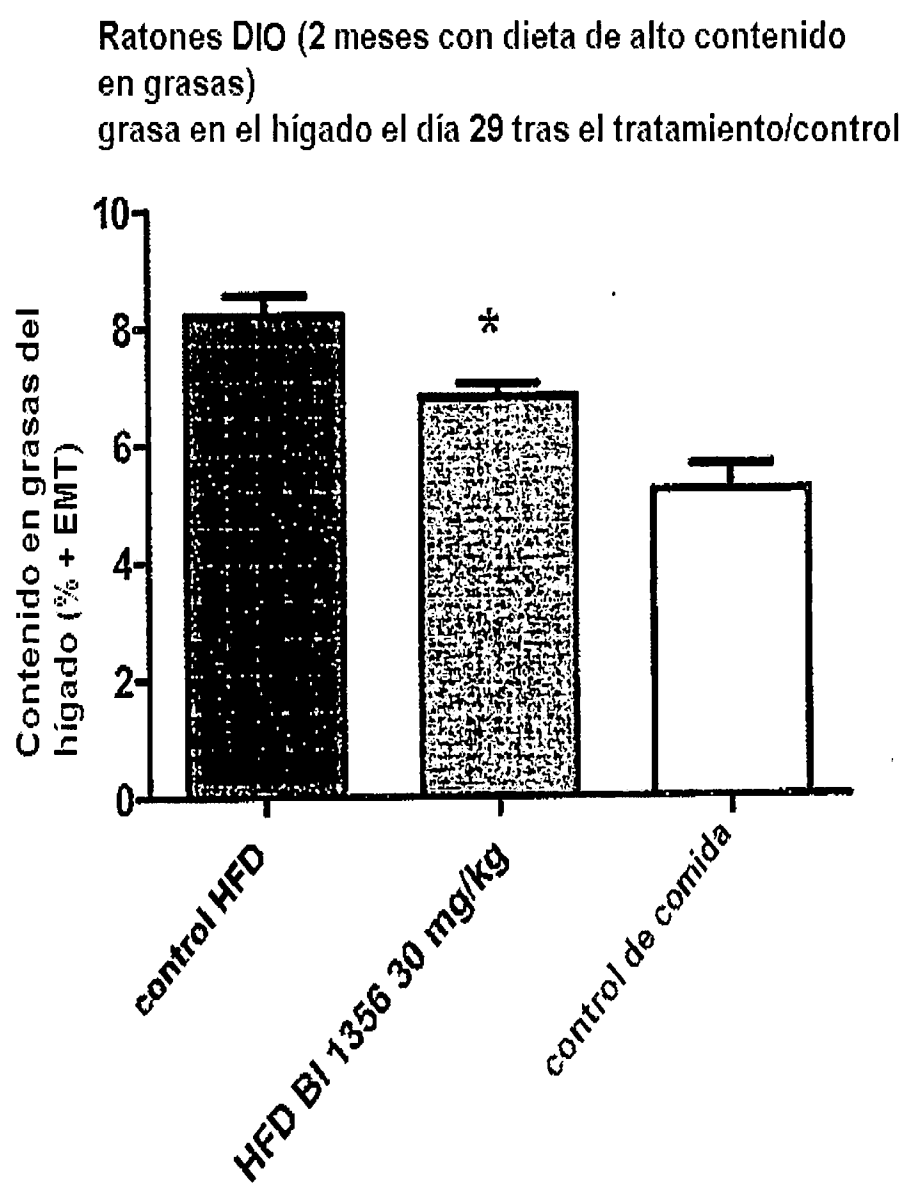
Resumen

INHIBIDORES DE DPP-IV PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE NAFLD

- 5 La presente invención se refiere al hallazgo de que determinados inhibidores de DPP-4 son particularmente adecuados para tratar y/o prevenir enfermedades del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

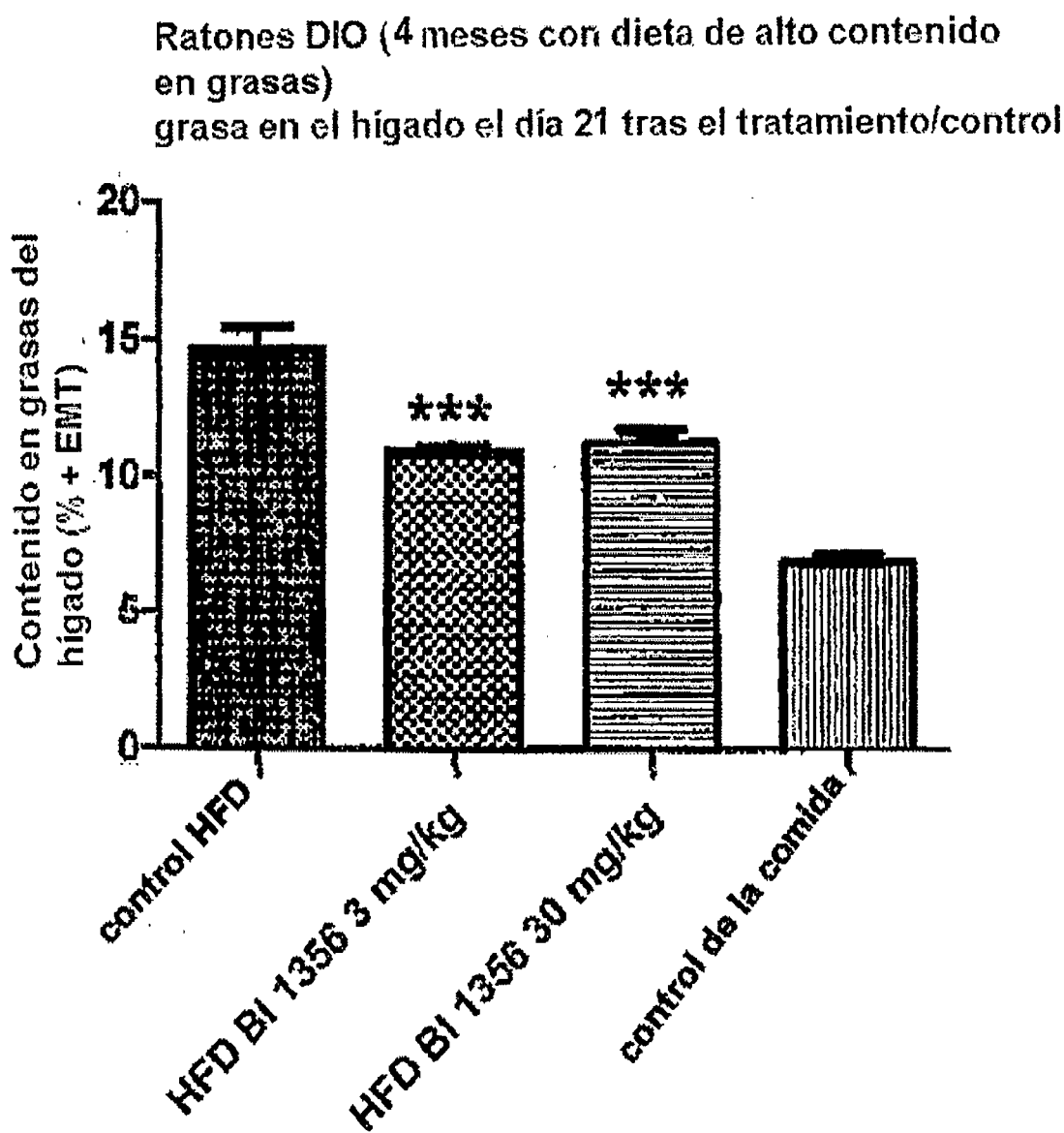
Dibujos:

5 Figura 1:



10 *, p<0,05, BI 1356 frente a HFD control, ANOVA de una dirección, post-test Dunnett

Figura 2:

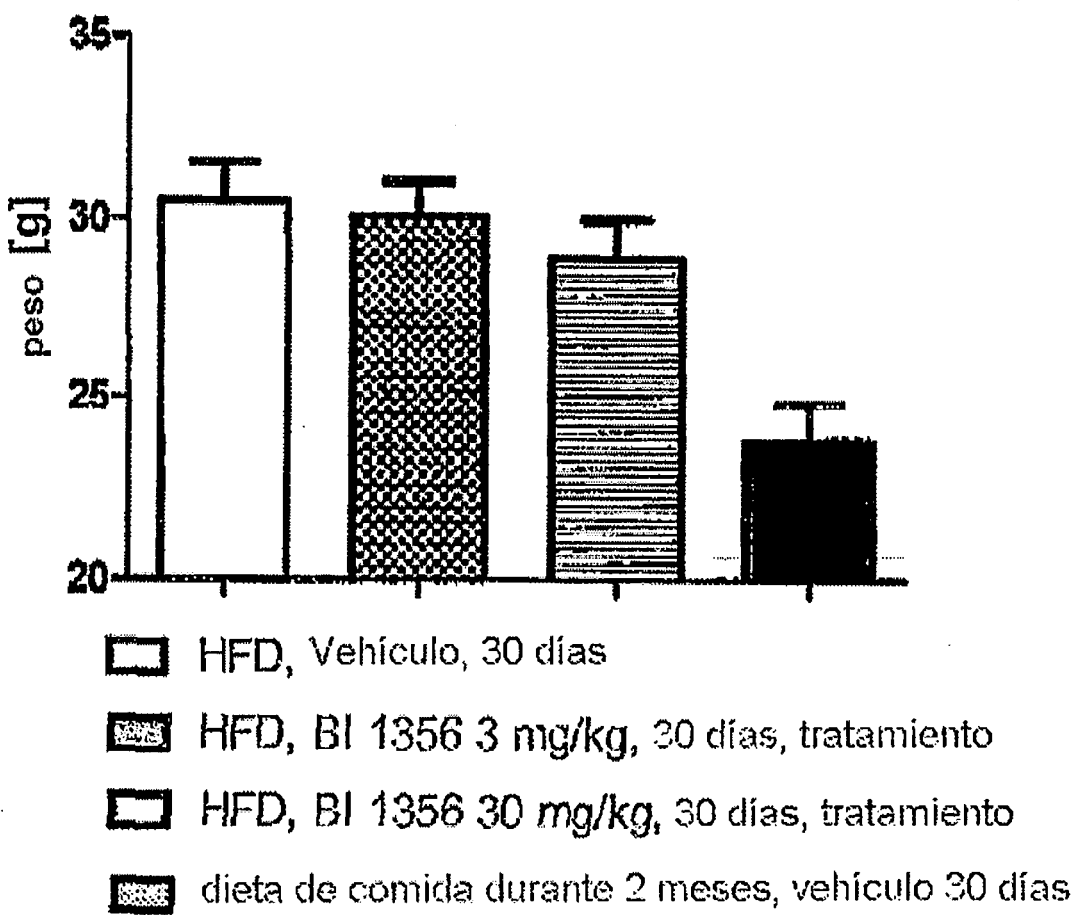


***, $p < 0,001$, BI 1356 frente a HFD control, ANOVA de una dirección, post-test Dunnett

Figura 3:

5

Efecto de BI 1356 sobre el peso corporal en ratones C57BL/6NCrI alimentados con una dieta de alto contenido en grasas (HFD) durante 2 meses



10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056722

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/40 A61K31/4025 A61K31/403 A61K31/422 A61K31/4375
A61K31/4439 A61K31/4985 A61K31/5025 A61K31/506 A61K31/513
A61K31/522 A61P1/16 A61P21/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/029769 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LANGK) 23 March 2006 (2006-03-23) cited in the application abstract; examples 2(1),2(4) -----	1-17
Y	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HAUER NORBERT [DE]; HIMMELSBACH FRAN) 17 June 2004 (2004-06-17) cited in the application abstract; example 136 -----	1-17
Y	WO 2008/017670 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 14 February 2008 (2008-02-14) cited in the application abstract; compounds 1-8, ----- -/--	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2009

Date of mailing of the international search report

13/08/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3616

Authorized officer

Madalinska, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056722

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	THOMAS L ET AL: "(R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 325, no. 1, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 175-182, XP009105508 ISSN: 0022-3565 abstract; figure 1	1-17
Y	YASUDA ET AL: "E3024, 3-but-2-ynyl-5-methyl-2-piperazin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one tosylate, is a novel, selective and competitive dipeptidyl peptidase-IV inhibitor" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 548, no. 1-3, 24 October 2006 (2006-10-24), pages 181-187, XP005658744 ISSN: 0014-2999 abstract	1-17
Y	WO 03/037327 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 8 May 2003 (2003-05-08) cited in the application abstract; claims 1-31; examples 31,105	1-17
Y	WO 2005/116014 A (PFIZER PROD INC [US]; HULIN BERNARD [US]; PIOTROWSKI DAVID WALTER [US]) 8 December 2005 (2005-12-08) cited in the application abstract; claims 7-14; example 116	1-17
Y	WO 2005/000848 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BOEHRINGER MARKUS [CH]; KUHN BERND [CH]; MATTE) 6 January 2005 (2005-01-06) cited in the application abstract; claims 1-24; examples 29,30	1-17
Y	WO 2007/148185 A (PFIZER PROD INC [US]; BENBOW JOHN WILLIAM [US]; PIOTROWSKI DAVID WALTER) 27 December 2007 (2007-12-27) cited in the application abstract; claims 1-19; example 1	1-17
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056722

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/040625 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]; THOMAS ABRAHAM [IN]; GOPALAN BALASUB) 20 April 2006 (2006-04-20) cited in the application abstract; claims 1-104; examples 42-51 -----	1-17
Y	WO 2007/033350 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) cited in the application abstract; claims 1-93; example all -----	1-17
Y	BALABAN YASEMIN H ET AL: "Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) in NASH patients" ANNALS OF HEPATOLOGY, vol. 6, no. 4, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 242-250, XP009108799 ISSN: 1665-2681 cited in the application abstract page 243, left-hand column, paragraph 2 -----	1-17
Y	Y-L HE ET AL: "The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin" EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 63, no. 7, 8 May 2007 (2007-05-08), pages 677-686, XP019512942 ISSN: 1432-1041 the whole document -----	1-17
Y	WO 2007/099345 A (BETAGENON AB [SE]; EDLUND HELENA [SE]; DAHL ULF [SE]; GOULLEY JOAN [SE]) 7 September 2007 (2007-09-07) abstract; claims 42,47,50,51 -----	1-17
Y	WO 2007/137107 A (ABBOTT LAB [US]; IYENGAR RAJESH R [US]; ZHAO GANG [US]; FREEMAN JENNIF) 29 November 2007 (2007-11-29) claims 21-23 -----	1-17
A	MENDES F D ET AL: "Recent advances in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 14, no. 1, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 29-35, XP002354133 ISSN: 1354-3784 the whole document -----	1-17

108

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/056722

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006029769	A	23-03-2006	CA 2576294 A1	23-03-2006
			DE 102004044221 A1	16-03-2006
			EP 1797093 A1	20-06-2007
			JP 2008513390 T	01-05-2008
			US 2006079541 A1	13-04-2006
WO 2004050658	A	17-06-2004	AT 425979 T	15-04-2009
			AU 2003293757 A1	23-06-2004
			CA 2508233 A1	17-06-2004
			EP 1569936 A1	07-09-2005
			ES 2324294 T3	04-08-2009
			JP 2006514980 T	18-05-2006
			UY 28103 A1	30-06-2004
WO 2003017670	A	14-02-2008	CA 2660197 A1	14-02-2008
			EP 2057160 A1	13-05-2009
WO 03037327	A	08-05-2003	AU 2002338902 B2	03-08-2006
			BR 0213539 A	19-10-2004
			CA 2463709 A1	08-05-2003
			HR 20040344 A2	28-02-2005
			HU 0402107 A2	28-02-2005
			JP 4171417 B2	22-10-2008
			JP 2005511557 T	28-04-2005
			KR 20050037486 A	22-04-2005
			MA 26342 A1	01-10-2004
			MX PA04003759 A	23-07-2004
			NO 20041709 A	23-04-2004
			NZ 531942 A	29-09-2006
			PA 8557001 A1	28-07-2003
			US 2003130281 A1	10-07-2003
			US 2007259925 A1	08-11-2007
			UY 27518 A1	30-05-2003
			YU 34404 A	17-08-2006
WO 2005116014	A	08-12-2005	AR 049894 A1	13-09-2006
			AU 2005247684 A1	08-12-2005
			BR PI0510284 A	30-10-2007
			CA 2566108 A1	08-12-2005
			EP 1753748 A1	21-02-2007
			JP 4227660 B2	18-02-2009
			JP 2007537231 T	20-12-2007
			KR 20070009699 A	18-01-2007
			NL 1029015 C2	16-05-2006
			NL 1029015 A1	15-11-2005
			PA 8632701 A1	02-06-2006
			SV 2006002110 A	25-05-2006
			UY 28892 A1	30-12-2005
WO 2005000848	A	06-01-2005	AU 2004251830 A1	06-01-2005
			BR PI0411713 A	08-08-2006
			CA 2529443 A1	06-01-2005
			CN 1809568 A	26-07-2006
			EC SP056240 A	19-04-2006
			HK 1093503 A1	23-05-2008
			JP 4160616 B2	01-10-2008
			JP 2007506655 T	22-03-2007
			KR 20060015656 A	17-02-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

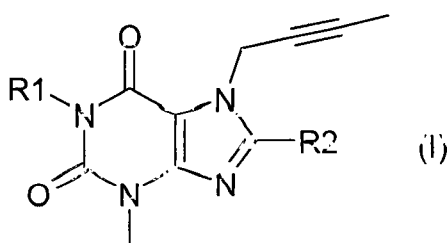
International application No
PCT/EP2009/056722

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005000848	A		MA 27883 A1	02-05-2006
			MX PA05013904 A	24-02-2006
			NZ 544221 A	31-05-2009
			UA 82242 C2	25-03-2008
			US 2004259903 A1	23-12-2004
			ZA 200510298 A	27-12-2006
WO 2007148135	A	27-12-2007	AR 061548 A1	03-09-2008
			US 2007299076 A1	27-12-2007
WO 2006040625	A	20-04-2006	AR 053415 A1	09-05-2007
			AU 2005293266 A1	20-04-2006
			BR PI0516340 A	16-09-2008
			EP 1799639 A1	27-06-2007
			JP 2008515962 T	15-05-2008
			KR 20070073887 A	10-07-2007
WO 2007033350	A	22-03-2007	AR 055435 A1	22-08-2007
			AU 2006290205 A1	22-03-2007
			CA 2622472 A1	22-03-2007
			EA 200800726 A1	29-08-2008
			EP 1942898 A1	16-07-2008
			JP 2009507930 T	26-02-2009
			KR 20080055875 A	19-06-2008
WO 2007099345	A	07-09-2007	NONE	
WO 2007137107	A	29-11-2007	US 2008064717 A1	13-03-2008

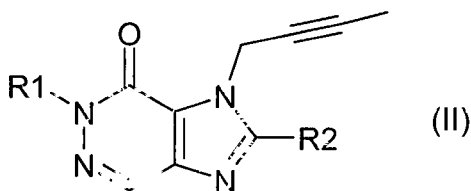
(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	A61K 031/040
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		08157512.8		03/06/2008		EP
		61/087,349		08/08/2008		US
		09152297.9		06/02/2009		EP
		61/153,074		17/02/2009		US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03/01/2011					(72) Inventor(es)	THOMAS KLEIN Y OTROS
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Fecha de presentación de la solicitud: 02/06/2009					(87) Publicación internacional	
No. de solicitud PCT/EP2009/056722					Fecha:	10/12/2009
					N° publicación:	WO 2009/147125 A1
(54) Titulo: INHIBIDORES DE DPP-IV PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE NAFLD						

Reivindicación(es):

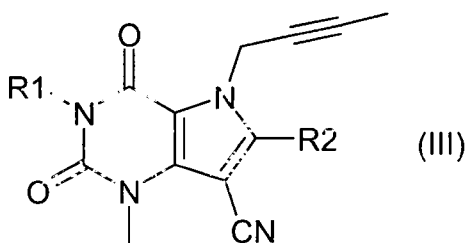
1. Un inhibidor de DPP-4, en una primera realización (realización A), de fórmula (I)



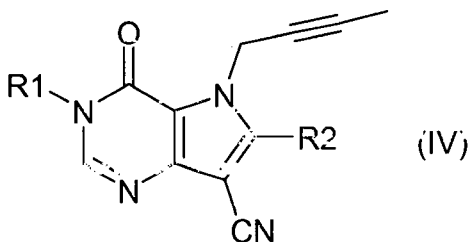
o de fórmula (II)



o de fórmula (III)



o de fórmula (IV)



en las que **R1** denota ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** denota 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino, o su sal farmacéuticamente aceptable;
o, en una segunda realización (realización B), seleccionado del grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, (2*S*)-1-[[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, (2*S*)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, (*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona, (1-((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona, (2*S*,4*S*)-1-[2-[(3*S*,1*F*)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, (*R*)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo, y bis-dimetilamida del ácido 5-[(*S*)-2-[2-((*S*)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-propil]-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-2,8-dicarboxílico, o su sal farmacéuticamente aceptable;
para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

2. El inhibidor de DPP-4 de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en donde dicho inhibidor de DPP-4 se selecciona del grupo que consiste en 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

511

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,920
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152516- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:45:04 Dep: 2020 DIP NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE/III Evt: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 114

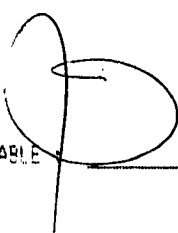
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CAVELIER ASESADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	145320742	16/11/2010	43,729,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
	TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255-841-155-6

112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 99,109
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152516-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:45:04 Dep: 2020 DIR. NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE/II Ev: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folia: 114

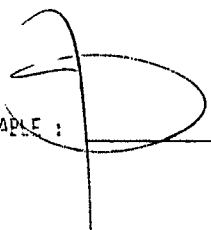
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320753	22/11/2010	62,139,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010109755-841-155-6

123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NTT : 900174090-7

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 99,162
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152516-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320753	22/11/2010	62,139,666.66

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50009-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 09255-891-155-6

114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,575
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152516- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

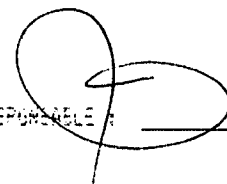
XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	14320912	29/11/2010	79,612,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		33 IMPOSICION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
		TOTAL :	\$ 155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE: 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255-841-055-6



No. 10-152516- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:45:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

Apoderado(a) y/o Representante de

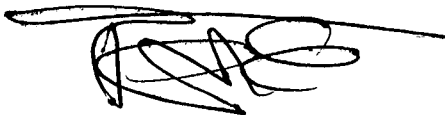
BOEHMINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 152516
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/056722
	Fecha inicio fase nacional	03/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12458
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

14 MAR. 2011

adpall

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. PCT 10-152516

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **628** DE

FECHA **20 DE MAYO DE 2011** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **19 DE AGOSTO DE 2011**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO