

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-076372- -00006-0000

Fecha: 2012-09-17 16:31:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 45

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **08.076.372**
Asunto : Solicitud de Patente para: **COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS DE PIRIMIDIN-2,4-DIONA QUE INHIBEN LA ENZIMA DPP IV.**
Solicitante : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Clase : A61K 031/513, A61K 045/000, A61P 001/018, A61P 003/010
Fecha de Solicitud : 23 de julio de 2008

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mí por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al oficio No. **7272** notificado por fijación en lista del 09 de mayo de 2012.

2. Mediante memorial radicado el 31 de julio pasado solicité un plazo de treinta días para dar respuesta al oficio No. **7272**, por lo cual la respuesta es presentada oportunamente.

3. Mediante oficio No. **7272** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 De la solicitud de patente

3.1.1 Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque según lo divulgado tanto en la descripción como en las reivindicaciones, solo se reclaman combinaciones farmacéuticas comprenden un compuesto derivado de pirimidin-2,4-diona o pirimidin-4-ona junto con otro agente antidiabético. El termino "combinación" le resta claridad al objeto reclamado.

3.1.2 Reivindicaciones

De manera resumida el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- Las reivindicaciones 1 a 10 no son claras porque la expresión "un agente" es adecuado para hacer referencia a un compuesto en vez de a una composición farmacéutica.
- Las definiciones de los radicales L y La de la reivindicación 1 no son claras debido a que se menciona un enlazador entre X y Xa pero no se menciona cual es el otro elemento enlazante.
- El término "La" de la reivindicación 1 no es claro porque puede confundirse con el articulo "la" del español.
- La reivindicación 1 no es concisa porque los radicales no definen de manera inequívoca el tipo de sustituyentes y generan un numero infinito de alternativas.
- Las reivindicaciones 8 y 10 aparecen como reivindicaciones independientes; sin embargo sus características esenciales están contenidas en la reivindicación 1.
- Las reivindicaciones 4 y 5 hacen referencia a la presencia de una biguanida en combinación con los compuestos de interés; sin embargo no se presentan realizaciones que incluyan dicha combinación.

3.1.3 Descripción

La descripción no es clara porque dentro de la definición de la invención se incluye que esté "libre de efectos colaterales" lo cual es un ideal que no es posible alcanzar en la practica clínica. La expresión "estos son mezclados como excipiente, lubricante, aglutinante o desintegrador" no es clara ya que dentro de la definición de excipiente se incluyen los lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, etc, y por tanto el término "excipiente" no puede referirse a un ingrediente en particular.

3.2 Unidad de invención

La solicitud de patente no tiene unidad de invención ya que comprende dos grupos inventivos:

- Reivindicaciones 1-7, 8 y 9 relativas a la combinación de compuestos de formula (I) derivados de pirimidin-2,4-diona con un fármaco que disminuye la glucosa en la sangre.
- Reivindicaciones 1-7, 8 y 9 relativas a la combinación de compuestos de formula (II) derivados de pirimidin-4-ona con un fármaco que disminuye la glucosa en la sangre.

3.3 Análisis de patentabilidad

3.3.1 Nivel Inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D1: WO 0197808, el documento D2: WO 2005095381 y D3: WO 2005016911. El Examinador afirma que la reivindicación 1 referente al grupo inventivo 1, y sus dependientes son obvias y no poseen nivel inventivo a partir de las enseñanzas de D1 y D2. Así mismo la reivindicación 1 referente al grupo inventivo 2, y sus dependientes son obvias y no poseen nivel inventivo a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se presenta un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por siete (7) reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se ha cambiado el término “agente” por el término “composición” tal y como fue sugerido por el Examinador y se eliminó el objetivo terapéutico de la invención.
- Las antiguas reivindicaciones 8 y 10 (ahora reivindicaciones 4 y 6) han sido modificadas para depender de la reivindicación 1.
- Se especificado los compuestos de formula (I) reclamados (compuestos A y B).
- Se ha eliminado el compuesto de formula (II) del capítulo reivindicatorio.
- Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2 y 4-6.

Con las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio se han aclarado las objeciones de claridad y concisión del mismo acorde a las amables sugerencias del Examinador.

Adicionalmente, se ha sustituido el título anterior por: **Composiciones farmacéuticas que contienen derivados de pirimidin-2,4-diona que inhiben la enzima DPP-IV**, siguiendo las sugerencias hechas en la Acción Oficial 7272.

Con respecto a la descripción, se han eliminado la expresión referente a “libre de efectos colaterales” según las sugerencias hechas. Se quiere destacar que dentro de la descripción se establece que es libre de efectos colaterales asociados a preparaciones de insulina y fármacos que disminuyen la glucosa en la sangre. Sin embargo, se considera que la objeción para el uso del término “excipiente” no esta justificada. Tal y como se establece en la descripción el término excipiente es usado para connotar a cualquier aditivo que se añade a una preparación farmacéutica sólida como gránulos, tabletas o polvos con el objetivo de moldear, condensar o diluir la preparación. Por lo tanto, el término excipiente no incluye en su definición lubricantes, aglutinantes y desintegrantes; y su uso en paralelo con estos términos es suficientemente claro en el contexto de la invención acorde a la descripción.

Por último, se quiere hacer notar que al eliminarse los compuestos de formula (II) del alcance del pliego reivindicatorio, se ve por superada la objeción de unidad de invención expuesta por el Examinador.

Por lo anterior, es posible establecer que el pliego reivindicatorio define claramente las composiciones farmacéuticas de los compuestos específicos de formula (I), según las amables sugerencias del Examinador.

En consecuencia, se han atendido las recomendaciones del Examinador con respecto a las objeciones formuladas. Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad de la solicitud.

4.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la presente solicitud

4.2.1 Nivel Inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objetó el nivel inventivo de la invención, con base en la siguiente información:

El Examinador no llevó a cabo correctamente el análisis de nivel inventivo, en los términos indicados por el método problema-solución, cuya obligatoriedad esta dada tanto por la guía de patentes de su Despacho como por pronunciamientos del Tribunal de Justicia de Cartagena.

Dicho análisis de patentabilidad NO pasa por un análisis, elemento por elemento, de cada documento del estado del arte y de la ubicación de dichos elementos en la invención, SINO por un conocimiento previo sobre lo que existe en el estado del arte sobre la materia y por la comparación del mismo frente a la invención. Así, en el presente caso un examen de nivel inventivo no esta dirigido a establecer si los compuestos que se emplean en la

composición reivindicada ya habían sido revelados sino a determinar si el estado del arte había sugerido o enseñado una combinación sinérgica de los mismos.

Por lo tanto, un análisis que simplemente establezca el conocimiento previo de dichos compuestos y que sugiera sin caracterización técnica alguna su combinación, no es adecuado en el presente caso pues no se realiza dentro de los parámetros preestablecidos y lo más grave es que limita o simplifica el concepto de estado del arte al encuentro de información y no al análisis del estado en que se encontraba una posible combinación de elementos al momento relevante.

En el presente caso, el Examinador considera que la invención relacionada en el grupo inventivo 1 de la presente solicitud resultaba obvio a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de fórmula (I) se ha especificado para reclamar los compuestos A y B; y adicionalmente se ha eliminado de las reivindicaciones los compuestos de fórmula (II). Adicionalmente, el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina ha sido especificado para indicar pioglitazona o voglibosa.

La combinación específica de los compuestos A o B con pioglitazona o voglibosa no ha sido revelada por los documentos D1 o D2. Si bien es cierto que el documento D1 revela agentes para el tratamiento de la diabetes como la pioglitazona o la voglibosa, y D2 en sus ejemplos revela los compuestos A y B; no hay ninguna sugerencia o enseñanza en estos documentos que indique su combinación para obtener la presente invención. La combinación de ambos documentos resultaba entonces aleatoria y por lo tanto, no afecta el nivel inventivo de la invención.

Más aún, la descripción de la invención establece el efecto sinérgico que posee la combinación de los compuestos de fórmula (I) indicados junto a agentes como la pioglitazona o voglibosa. En los Ejemplos Experimentales 1-3 de la presente invención se demuestra el efecto sinérgico en la acción protectora de la composición hacia el páncreas con los niveles de insulina.

El Ejemplo Experimental 1 consistió en comparar los efectos del compuesto A con pioglitazona en ratones modelo de diabetes. El grupo A (ratones modelo de diabetes) se dejó como control, el grupo B (ratones modelo de diabetes) se les administró la composición de la invención y finalmente el grupo C (ratones normales) se dejó como estándar para ver los niveles de insulina normales en ratones. Los resultados se sintetizan en la siguiente tabla:

Tabla 1

Contenido pancreático de insulina (ng/mg de tejido)

Grupo	Contenido de insulina pancreática
Grupo A (control)	44.0 ± 17
Grupo B (pioglitazona + compuesto A)	220.1 ± 138
Grupo C (grupo normal)	198.9 ± 16

Como se puede evidenciar, la composición tiene resultados positivos para recuperar los niveles de insulina a la normalidad en incluso obtener mejores resultados.

Experimentos similares se llevaron acabo en los Ejemplo Experimentales. Los ratones modelo de diabetes se dividieron en 4 grupos: grupo control, ratones a los cuales se les administró un fármaco reductor de glucosa (pioglitazona o voglibosa), ratones a los que solo se les administró un compuesto de fórmula (I) (A o B), y finalmente un grupo de ratones a los que se les administró la combinación de compuesto de fórmula (I) con un agente reductor de glucosa que no estimula la producción de insulina. Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 2

Contenido pancreático de insulina (ng/mg de tejido)

Grupo	Contenido de insulina pancreática
Grupo A (control)	58.0 ± 23.7
Grupo B (voglibosa)	198.1 ± 169.8
Grupo C (compuesto A)	92.0 ± 37.0
Grupo D (voglibosa + compuesto A)	492.0 ± 189.5

Tabla 3

Contenido pancreático de insulina (ng/mg de tejido)

Grupo	Contenido de insulina pancreática
Grupo A (control)	33.7 ± 10.8
Grupo B (pioglitazona)	74.8 ± 21.5
Grupo C (compuesto B)	58.1 ± 17.0
Grupo D (pioglitazona + compuesto B)	173.1 ± 67.1

Con los anteriores resultados, resulta evidente que la combinación de los compuestos A o B inhibidores de la enzima DPP-IV junto con un agente reductor de glucosa que no estimule la producción de insulina presenta efectos sinérgicos los cuales no son obvios ni sugeridos por la combinación de los documentos D1 y D2.

Dado que las formulaciones de la presente solicitud no pueden ser derivadas de manera obvia a partir del estado del arte por una persona medianamente versada en la materia, la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo y la objeción formulada en este sentido por el Examinador se ve superada.

4.3 Conclusión

Con las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, descripción, y los argumentos de nivel inventivo acá presentados, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. 7272.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En todo caso, en el evento que ese Despacho considere que alguna de las reivindicaciones no cumple con el requisito de patentabilidad, solicito que el privilegio de patente se otorgue de forma parcial. Adicionalmente, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 7272, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.
- Nueva memoria descriptiva con modificaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.

Señor Director,

Luiz Clemencia Sáez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-0841-038-6
CNVICNVID-225737WPC14656
No. M-2012-225737CNV



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045	Osaka
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 08.076.372

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento nuevo capítulo descriptivo, el cual solicito que sea tenido en cuenta al realizar del examen de patentabilidad

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.**

Solicito respetuosamente a su despacho tener en cuenta que el nuevo título de esta solicitud de patente ha quedado como sigue: **" COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN [DERIVADOS DE PIRIMIDIN-2,4-DIONA QUE INHIBEN LA ENZIMA DPP-IV"**

5. Anexos

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

1466 CNVNCA\WPC14656\ID-225789

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS DE PIRIMIDIN-2,4-DIONA QUE INHIBEN LA ENZIMA DPP IV.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un agente para la protección del páncreas, que es útil para el tratamiento de la diabetes y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se sabe que la cantidad de células β pancreáticas disminuye notablemente no solamente en la diabetes tipo 1 sino también en la tipo 2 (glucosa sanguínea en ayunas; FPG > 126 mg/dL), y la disminución en la cantidad de células beta pancreáticas ha sido también reconocida en la glucosa deteriorada en ayunas (IFG, por sus siglas en inglés) ($110 < \text{FPG} < 125$ mg/dL) en donde la glucosa sanguínea en ayunas está algo por arriba del nivel normal. Mientras que la cantidad de células β pancreática es histológicamente cuantificada como la cantidad de células β positivas a la insulina, se considera que un contenido pancreático de insulina refleja la cantidad de células β pancreáticas y un contenido de insulina de las células β individuales. En consecuencia, para el tratamiento final de la diabetes, por lo tanto, se considera que es efectivo un agente farmacéutico que incrementa positivamente un contenido pancreático de insulina que reflejan la cantidad de células β pancreáticas y el contenido de insulina de las células β individuales.

La cantidad de células β pancreáticas es controlada por la regeneración, replicación y muerte celular debidas a la apoptosis de las células β y, en la diabetes, las células β pancreáticas están agotadas y la muerte de las células β pancreáticas es finalmente promovida. En consecuencia, un agente farmacéutico que incrementa el contenido pancreático de insulina y tiene una actividad de protección del páncreas, tal como la supresión de la fatiga pancreática, la muerte de las células β pancreáticas, y similares, se considera que es extremadamente efectivo para el tratamiento de la diabetes.

En la presente especificación, se sabe que el compuesto (I) y el compuesto (II) son útiles como inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (de aquí en adelante algunas veces abreviada DPP-IV) (ver Patente de los Estados Unidos US-A-2005-0261271 y patente Europea EP-A-1506967).

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente para la protección del páncreas que es útil para el tratamiento de la diabetes y similares.

Los presentes inventores han encontrado primeramente que una combinación de un fármaco que disminuye la glucosa sanguínea que no estimula la

secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II) proporciona efectos inesperadamente superiores al incrementar el contenido pancreático de insulina, lo cual dio como resultado la terminación de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención es la siguiente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 1) Un agente para la protección del páncreas, que comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II) en combinación (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "el agente para la protección del páncreas de la presente invención").
- 2) El agente del inciso 1) anteriormente mencionado, en donde el agente que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, es un sensibilizador de insulina.
- 3) El agente del inciso 2) anteriormente mencionado, en donde el sensibilizador de insulina es pioglitazona o una sal de la misma.
- 4) El agente del inciso 1) anteriormente mencionado, en donde el fármaco que disminuye la glucosa sanguínea que no estimula la secreción de la insulina es biguanida.
- 5) El agente del inciso 4) anteriormente mencionado, en donde la biguanida es metformina o una sal de la misma.
- 6) El agente del inciso 1) anteriormente mencionado, en donde el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, es un inhibidor de α -glucosidasa.
- 7) El agente del inciso 6) anteriormente mencionado, en donde el inhibidor de α -glucosidasa es voglibosa.
- 8) Un agente para la protección del páncreas, que comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]benzonitrilo o una sal del mismo, en combinación.
- 9) Un agente para la protección del páncreas, que comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo, en combinación.
- 10) Un agente para la protección del páncreas, que comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo o una sal del mismo, en combinación.
- 11) Un método para la protección del páncreas en un mamífero, que comprende administrar un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina y el compuesto (I) o el compuesto (II) al mamífero.

12) El uso de un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina y el compuesto (I) o el compuesto (II) para la producción de un agente para la protección del páncreas.

El agente para la protección del páncreas de la presente invención proporciona efectos superiores al incrementar el contenido de insulina pancreática, y es útil para el tratamiento de la diabetes y similares.

Además, el agente para la protección del páncreas de la presente invención suprime la fatiga pancreática debido a la glucotoxicidad, lipotoxicidad, estrés oxidativo o un estrés del retículo endoplásmico y similares, provocado por la diabetes, y puede mantener la actividad de secreción de insulina dependiente de la glucosa, que es una función importante de la células β pancreáticas.

Además, el agente para la protección del páncreas de la presente invención puede suprimir la muerte de las células β pancreáticas debido a la diabetes y puede promover la regeneración o la replicación de las células β pancreáticas.

Además, aunque el agente para la protección del páncreas de la presente invención inicia la promoción de una secreción de insulina dependiente de la glucosa, ésta está libre de efectos colaterales asociados con las preparaciones de insulina (por ejemplo, complicaciones vasculares, hipoglucemia) y los fármacos que disminuye la glucosa en sangre que estimulan la secreción de insulina al actuar sobre un receptor de sulfonilurea (por ejemplo, fatiga pancreática, hipoglucemia). Por lo tanto, el agente para la protección del páncreas de la presente invención puede ser administrado de manera segura por un tiempo prolongado a pacientes afectados con diabetes y similares.

En la presente especificación, el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina significa un compuesto que disminuye la glucosa en sangre por un mecanismo de acción diferente de la secreción de insulina a partir de las células β pancreáticas. Mientras que el compuesto puede ser peptídico o no peptídico, es preferible uno no peptídico.

Además, el fármaco que disminuye la glucosa en sangre y que no estimula la secreción de insulina puede estar en diferentes formas antes y después de la administración al cuerpo viviente, siempre y cuando la actividad que disminuye la glucosa en sangre sin estimulación de la secreción de insulina sea mantenida. En otras palabras, el fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, puede ser un "metabolito activo" que adquiere una actividad de disminución de la glucosa en sangre sin estimulación de secreción de insulina después de volverse un fármaco estructuralmente modificado, por el metabolismo in vivo. Además, el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina puede ser un "profármaco" que cambia a una forma activa por reacción de la enzima, el ácido gástrico y similares, bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo viviente.

Los ejemplos específicos del fármaco que disminuye la glucosa en sangre

que no estimula la secreción de insulina incluyen sensibilizadores de insulina, biguanidas, agonistas del receptor de somatostatina, inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, inhibidores de α -glucosidasa y similares. Dos o más tipos de los mismos pueden ser utilizados en combinación a una proporción apropiada.

Los ejemplos del sensibilizador de insulina incluyen los compuestos de tiazolidindiona [por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (preferentemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal de la misma (preferentemente maleato), netoglitazona, rivoglitazona, balaglitazona, edaglitazona), reglixane, FK-614, los compuestos descritos en el documento WO01/38325, tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, noveglitazar, metaglitazena, LY-510929, T-131 o una sal de los mismos, THR-0921 y similares. De éstos, los compuestos de tiazolidindiona son preferibles, y además, la pioglitazona y una sal de la misma (preferentemente clorhidrato) son preferibles.

Los ejemplos de las biguanidas incluyen, metformina, fenformina, buformina y una sal de las mismas (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato) y similares. De éstas, la metformina y una sal de la misma (preferentemente clorhidrato) son preferibles.

Los ejemplos de los agonistas del receptor de somatostatina incluyen los compuestos descritos en los documentos WO01/25228, WO03/42204, WO98/33921, WO98/45285, WO99/22735 y similares. De éstos, los agonistas del receptor del subtipo 2 de somatostatina, son preferibles.

Los ejemplos del inhibidor de la 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa incluyen BVT-3498 y similares.

Los ejemplos de los inhibidores de α -glucosidasa incluyen voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato y similares. De éstos, la voglibosa es preferible.

El fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, es preferentemente un sensibilizador de insulina, biguanida, o inhibidor de α -glucosidasa, más preferentemente un sensibilizador de insulina, particularmente y de manera preferida, pioglitazona o una sal de la misma (preferentemente clorhidrato).

La definición de cada sustituyente del compuesto (1) y del compuesto (2) es explicada en lo subsiguiente.

Respecto al término "sustituido o no sustituido", el sustituyente incluye aldehído, alquilo, alquileo, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, el grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileo, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileo, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo, oxoalquilo (cada uno puede estar además sustituido o no sustituido) y similares.

El grupo "alquilo" y alquilo de 1 a 10 átomos de carbono incluye alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo y similares.

El "alquileo" incluye alquileo de 1 a 6 átomos de carbono tales como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), trimetileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), tetrametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2-butenileno ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 2-metiltetrametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), pentametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

Los ejemplos de "alquilideno" incluyen alquilideno de 1 a 6 átomos de carbono tales como metileno ($=\text{CH}_2$), etilideno ($=\text{CHCH}_3$), isopropilideno ($=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), propilideno ($=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), alilideno ($=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$) y similares.

El "amino" incluye $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}$ -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, $-\text{N}$ (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono) $_2$ y similares, y puede estar protegido por un grupo protector adecuado (por ejemplo, acetilo, ter-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, etc.).

El "arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico, y el arilo de 6 a 10 átomos de carbono tal como fenilo y similares.

El "bicicloarilo" significa un grupo hidrocarburo aromático bicíclico y bicicloarilo de 9 a 12 átomos de carbono tal como naftilo y similares.

El "carbocíclico" significa un anillo que consiste de átomos de carbono.

El "cicloalquilo" y cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamant-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo y similares.

El "bicicloalquilo" incluye biciclo[2.2.2]octilo, decahidronaftilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo y similares.

El "cicloalquileo" incluye un grupo divalente derivado del cicloalquilo anteriormente mencionado.

El "halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

El "heterobicicloalquilo" incluye 3-azabiciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilo y similares.

El "heterocicloalquileo" incluye un grupo divalente derivado del heterocicloalquilo anteriormente mencionado.

El "heteroarilo" significa un grupo aromático cíclico que contiene 5 ó 6 átomos constituyentes del anillo, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo (por ejemplo, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre) y el resto son átomos de carbono. Aquí, el átomo de nitrógeno puede ser cuaternizado, y el átomo de azufre puede estar oxidado. El heteroarilo incluye un grupo derivado de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol o tetrazol.

El "heteroarilo" incluye un anillo bicíclico o tricíclico en donde el grupo heteroarilo está independientemente condensado con uno o dos anillos seleccionados del grupo que consiste de anillo de arilo, anillo de cicloalquilo, anillo de cicloalquileo y otro

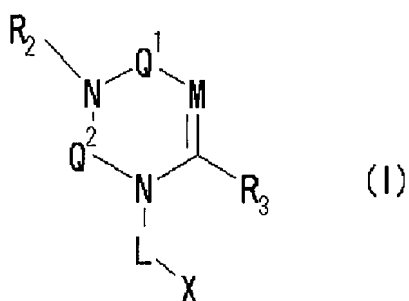
anillo heteroarilo y heterocicloalquilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico o tricíclico incluye un grupo derivado de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2-a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizidina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxatiina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-hi]indol, indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. El anillo bicíclico y tricíclico puede ser enlazado a su molécula progenitora por medio del heteroarilo mismo, o el arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo que es condensado con el heteroarilo.

El "heterobicicloalquilo" y el hetero(bicicloarilo de 4 a 10 átomos de carbono) incluyen 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

El "heterocicloalquilo" y el hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono) incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinil, pirrolidinilo, perhidropirrolidinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo y similares.

El grupo (aril de 6 a 10 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono) incluye bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo y similares.

En la presente especificación, el compuesto (I) es un compuesto representado por la fórmula:



en donde M es N o CR₄;

Q¹ y Q² son cada independientemente seleccionados del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO₂ y C=NR₁;

R₂ es un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, (cicloalquil de 3 a 12 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), hetero(cicloalquil de 3 a 12 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono),

hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), (aril de 6 a 10 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), bicicloarilo de 9 a 12 átomos de carbono, hetero(bicicloarilo de 4 a 12 átomos de carbono), hetero(bicicloaril de 4 a 12 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), carbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), tiocarbonil-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfinil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), imino(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), amino, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, heteroariloxi, el grupo carbonilo, el grupo imino, el grupo sulfonilo y el grupo sulfinilo (cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido);

R_3 es un grupo seleccionado del grupo que consiste de perhalo(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), amino, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), (aril de 6 a 10 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, carbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), tiocarbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfinil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), imino(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, heteroariloxi, el grupo carbonilo, el grupo imino, el grupo sulfonilo y el grupo sulfinilo (cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido); y un anillo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7 miembros sustituido o no sustituido;

R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo seleccionados del grupo que consiste de halo, perhalo(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), amino, ciano, tio, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), (aril de 6 a 10 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, carbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), tiocarbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfinil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), imino(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, heteroariloxi, el grupo carbonilo, el grupo imino, el grupo sulfonilo y el grupo sulfinilo (cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido);

R_1 es un átomo de hidrógeno o un átomo seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), (aril de 6 a 10 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), bicicloarilo de 9 a 12 átomos de carbono, y hetero(bicicloarilo de 4 a 12 átomos de carbono) (cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido);

L es un enlazador que proporciona un espacio vacío (separación)

correspondiente a 1, 2 ó 3 átomos entre X, y el anillo L está enlazado a (el átomo del ligador se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre); y

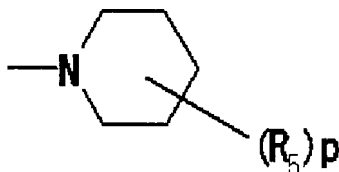
X es un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), (aril de 6 a 10 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), bicicloarilo de 9 a 12 átomos de carbono, hetero(bicicloarilo de 4 a 12 átomos de carbono), carbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), tiocarbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfinil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), imino(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), amino, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, heteroariloxi, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo carbonilo, ciano, un grupo imino, un grupo sulfonilo y un grupo sulfinilo (cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido), o una sal de los mismos.

Aquí, M es preferentemente CR_4 , más preferentemente CH.

Q^1 y Q^2 son preferentemente CO.

R_2 es preferentemente un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente metilo.

R_3 es preferentemente un heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros sustituido o no sustituido, más preferentemente un grupo representado por la fórmula:



en donde p es 0-10; R_5 es cada uno independientemente halo, perhalo(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), CF_3 , ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilsulfonilo, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, heteroariloxi, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), amino, tio, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo carbonilo, un grupo imino, un grupo sulfonilo o un grupo sulfinilo (cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido). R_3 es particularmente y de manera preferida 3-aminopiperidin-1-ilo.

R_4 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

El ligador para L es preferentemente $-CH_2-$, CH_2CH_2- , $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2C(O)CH_2-$, $C(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(O)-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$

, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-,
 -NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NH-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -C(O)NH-,
 -C(O)N(CH₃)-, -NHC(O)CH₂-, -C(O)NHCH₂-, -C(O)CH₂NH-,
 -CH₂NHC(O)-, -CH₂C(O)NH-, -NHCH₂C(O)-, -S-, -SCH₂-, -CH₂S-,
 -SCH₂CH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂CH₂S-, -C(O)S-, -C(O)SCH₂-, -CH₂C(O)S-, -C(O)CH₂S-, -
 CH₂SC(O)- y similares, cada uno de las cuales puede estar sustituido o no sustituido. L
 es particularmente y de manera preferida -CH₂-.

X es preferentemente un grupo representado por la fórmula:



en donde t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; R_6 es cada uno independientemente halo, perhalo(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), CF₃, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteoarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, hetero(arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono), ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, heteroariloxi, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo carbonilo, un grupo imino, un grupo sulfonilo o un grupo sulfinilo (cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido).

X es más preferentemente (2-ciano)fenilo, (3-ciano)fenilo, (2-hidroxi)fenilo, (3-hidroxi)fenilo, (2-(alquenil 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (3-(alquenil de 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (2-(alquinil de 2 a 6 átomos de carbono))fenilo (3-(alquinil de 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (2-metoxi)fenilo, (3-metoxi)fenilo, (2-nitro)fenilo, (3-nitro)fenilo, (2-carboxi)fenilo, (3-carboxi)fenilo, (2-carboxamida)fenilo, (3-carboxamida)fenilo, (2-sulfonamido)fenilo, (3-sulfonamido)fenilo, (2-tetrazolil)fenilo, (3-tetrazolil)fenilo, (2-aminometil)fenilo, (3-aminometil)fenilo, (2-hidroximetil)fenilo, (3-hidroximetil)fenilo, (2-fenil)fenilo, (3-fenil)fenilo, (2-halo)fenilo, (3-halo)fenilo, (2-CONH₂)fenilo, (3-CONH₂)fenilo, (2-CONH(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, (3-CONH(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, (2-CO₂(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, (3-CO₂(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, (2-NH₂)fenilo, (3-NH₂)fenilo, (2-(alquil de 3 a 7 átomos de carbono))fenilo, (3-(alquil de 3 a 7 átomos de carbono))fenilo, (2-(cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono))fenilo, (3-(cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono))fenilo, (2-(aril de 6 a 10 átomos de carbono))fenilo, (3-(aril de 6 a 10 átomos de carbono))fenilo, (2-heteroaril)fenilo, (3-heteroaril)fenilo, 2-bromo-5-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-ciano-5-fluorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,5-dibromofenilo, 2-bromo-3,5-

difluorofenilo, 2-cloro-3,5-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, 2-bromo-3,5,6-trifluorofenilo, 2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo, 2-ciano-3,5-difluorofenilo, 2-ciano-3,5,6-trifluorofenilo, (2-hetero(cicloalquil de 3 a 12 átomos de carbono)fenilo, (3-hetero(cicloalquil de 3 a 12 átomos de carbono)fenilo y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido.

X es particularmente y de manera preferida (2-ciano)fenilo o 2-ciano-5-fluorofenilo.

Cuando el compuesto (I) forma una sal, la sal es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable, tal como una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico o una sal con un aminoácido básico o ácido y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con un ácido inorgánico incluyen las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con un ácido orgánico incluyen las sales con ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido benzoico, toluensulfónico y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido básico incluyen la sal con arginina y similares.

Los ejemplos preferibles de las sales con el aminoácido ácido incluyen las sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

El compuesto (I) puede ser producido de acuerdo a, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos US-A-2005-0261271, EP-A-1506967, o un método análogo a éstos.

Los ejemplos específicos preferibles del compuesto (I) son los siguientes compuestos y sales de los mismos.

2-(6-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)benzonitrilo;

2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)benzonitrilo;

2-[[6-[3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo;

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

2-[6-[3-aminopiperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]metil]benzonitrilo;

2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

6-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(2-bromobencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(2-yodobencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;
 6-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(2-bromo-5-fluorobencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
 6-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(2-cloro-5-fluorobencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
 6-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
 6-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(2-bromobencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
 2-{6-[azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}benzonitrilo;
 2-{6-[3(±)-aminoazepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}benzonitrilo;
 2-[6-(2-aminoetilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;
 2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(3-cianobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;
 2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-cianobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;
 2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(4-cianobencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;
 2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;
 2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;
 2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-ilbencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;
 6-[(3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-cianobencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-2-carbonitrilo;
 éster metílico del ácido 3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-cianobencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzoico;
 ácido 3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-cianobencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzoico;
 6-(3-aminopiperidin-1-il)-1,3-bis-(2-bromo-5-fluorobencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;
 2-{6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil}benzonitrilo;
 6-[3(R)-aminopiperidin-1-il)-1-(2,5-diclorobencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
 6-[3(R)-aminopiperidin-1-il)-1-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-3-metil-1H-

pirimidin-2,4-diona;

(R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo;

2-[[6-(3-amino-3-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo; y

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

El compuesto (I) es preferentemente

2-[[6-(3-amino-3-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo;

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

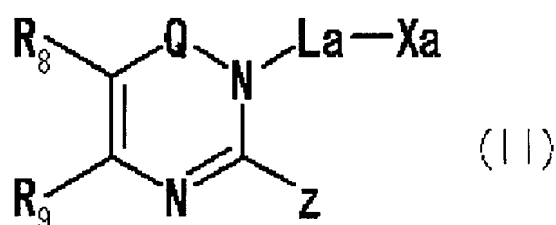
2-[[6-(3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo;

2-[[6-[(3R)-amino-3-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo; o una sal del mismo (preferentemente benzoato, succinato, trifluoroacetato, tartrato, toluensulfonato o clorhidrato).

El compuesto (I) es más preferentemente 2-[[6-[(3R)-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una sal del mismo, (preferentemente trifluoroacetato, benzoato, clorhidrato o toluensulfonato), particularmente de manera preferida benzoato 2-[[6-[(3R)-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo (algunas veces abreviado como compuesto A en la presente especificación). En la presente especificación, la forma libre del compuesto A significa el 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo.

Alternativamente, el compuesto (1) es más preferentemente 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo (preferentemente trifluoroacetato, succinato o clorhidrato), particularmente y de manera preferida succinato de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo (algunas veces abreviado como el compuesto B en la presente especificación). En la presente especificación, la forma libre del compuesto B significa el 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo.

En la presente especificación, el compuesto (II) es un compuesto representado por la fórmula:



en donde Q se selecciona del grupo que consiste de CO, SO, SO₂, y C=NR₇;

Z es un grupo seleccionado del grupo que consiste de halo, perhalo(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), amino, ciano, tio, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), tiocarbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfinil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), imino(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, un grupo imino, un grupo sulfonilo, y un grupo sulfinilo (cada uno de estos puede estar sustituido o no sustituido), y un anillo de 4, 5-, 6- ó 7 miembros sustituido o no sustituido;

R₈ y R₉ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste de halo, perhalo(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), amino, ciano, nitro, tio, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), aril(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), bicicloarilo de 9 a 12 átomos de carbono, hetero(bicicloarilo de 8 a 12 átomos de carbono), carbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), tiocarbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfinil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), imino(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, un grupo imino, un grupo sulfonilo, y un grupo sulfinilo (cada uno de éstos puede estar sustituido o no sustituido);

R₇ es un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo y heterobicicloarilo (cada uno de éstos puede estar sustituido o no sustituido);

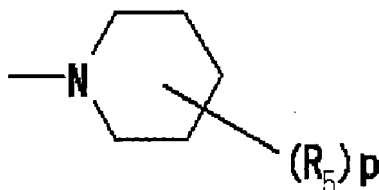
La es un ligador que proporciona un espacio vacío (separación) correspondiente a 0 a 6 átomos entre Xa y el anillo La está enlazado a;

Xa es un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), aril(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), bicicloarilo de 9 a 12 átomos de carbono, hetero(bicicloarilo de 4 a 12 átomos de carbono), carbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), tiocarbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), sulfinil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), imino(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, ciano, un grupo imino, un grupo sulfonilo y un grupo sulfinilo (cada uno de éstos puede estar sustituido o no sustituido), o un sal de los mismos.

Aquí, Q es preferentemente CO.

Z es preferentemente un anillo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros sustituido o no

sustituido, más preferentemente un grupo representado por la fórmula:



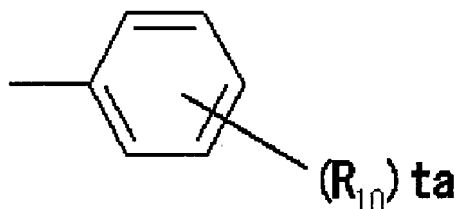
en donde p y R_5 son como se definieron anteriormente. Z es particularmente y de manera preferida 3-amino-piperidinil-1-ilo.

R_8 es preferentemente halo, más preferentemente fluoro.

R_9 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

El ligador para L es preferentemente $-CH_2-$, CH_2CH_2- , $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2C(O)CH_2-$, $C(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(O)-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)CH_2NH-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2C(O)NH-$, $-NHCH_2C(O)-$, $-S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2CH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2S-$, $-C(O)S-$, $-C(O)SCH_2-$, $-CH_2C(O)S-$, $-C(O)CH_2S-$, $-CH_2SC(O)-$ y similares, La es particularmente y de manera preferida $-CH_2-$.

Xa es preferentemente un grupo representado por la fórmula



en donde ta es 0, 1, 2 ó 3; cada R_{10} es independientemente halo, perhalo(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), CF_3 , alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, hetero(arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono), ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, heteroariloxi, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo carbonilo, un grupo imino, un grupo sulfonilo o un grupo sulfinilo (cada uno de éstos puede estar sustituido o no sustituido).

Xa es más preferentemente (2-ciano)fenilo, (3-ciano)fenilo, (2-hidroxi)fenilo, (3-hidroxi)fenilo, (2-(alquenil de 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (3-(alquenil de 2 a 6

átomos de carbono))fenilo, (2-(alquil de 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (3-(alquil de 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (2-nitro)fenilo, (3-nitro)fenilo, (2-carboxi)fenilo, (3-carboxi)fenilo, (2-carboxamida)fenilo, (3-carboxamida)fenilo, (2-sulfonamida)fenilo, (3-sulfonamida)fenilo, (2-tetrazolil)fenilo, (3-tetrazolil)fenilo, (2-aminometil)fenilo, (3-aminometil)fenilo, (2-amino)fenilo, (3-amino)fenilo, (2-hidroximetil)fenilo, (3-hidroximetil)fenilo, (2-fenil)fenilo, (3-fenil)fenilo, (2-CONH₂)fenilo, (3-CONH₂)fenilo, (2-CONH(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, (3-CONH(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, (2-CO₂(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, (3-CO₂(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, y similares, cada uno de éstos puede estar sustituido o no sustituido.

Xa es particularmente y de manera preferida (2-ciano)fenilo.

Cuando el compuesto (II) forma una sal, la sal es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable similar al compuesto (I).

El compuesto (II) puede ser producido, de acuerdo a, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos US-A-2005-0261271 y EP-A-1506967, o un método análogo a éstos.

Los ejemplos específicos preferibles del compuesto (II) incluyen los siguientes compuestos y sales de los mismos.

2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-etinil-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-4,5-dimetil-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

(R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil]-4-fluorobenzonitrilo;

(R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil]-4-fluorobenzonitrilo;

(R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil]-4-fluorobenzonitrilo;

2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-prop-1-inil-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

2-[2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo; y

2-[2-(3-(R)-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo.

El compuesto (II) es preferentemente

2-[2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo;

2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-

ilmetil]benzonitrilo;

o una sal de los mismos (preferentemente trifluoroacetato, tartrato o clorhidrato).

El compuesto (II) es más preferentemente 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo o una sal del mismo (preferentemente trifluoroacetato, tartrato o clorhidrato), particularmente y de manera preferida, tartrato de 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo (algunos veces abreviado como el compuesto C en la presente especificación). En la presente especificación, la forma libre del compuesto C significa 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo.

Los ejemplos específicos preferibles del agente para la protección del páncreas de la presente invención incluyen los siguientes:

(1) Un agente para la protección del páncreas, que comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina y el 2-[[6-[(3R)-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una sal, en combinación

[aquí, el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina es preferentemente los siguientes:

(1a) sensibilizador de insulina (preferentemente pioglitazona o una sal de la misma, más preferentemente clorhidrato de pioglitazona),

(1b) biguanida (preferentemente metformina o una sal de la misma, más preferentemente clorhidrato de metformina), o

(1c) inhibidor de α -glucosidasa (preferentemente voglibosa);

(2) un agente para la protección del páncreas, que comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina y 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o un sal del mismo en combinación

[aquí, el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina es preferentemente los siguientes:

(2a) sensibilizador de insulina (preferentemente pioglitazona o una sal de la misma, más preferentemente clorhidrato de pioglitazona),

(2b) biguanida (preferentemente metformina o una sal de la misma, más preferentemente clorhidrato de metformina), o

(3c) inhibidor de α -glucosidasa (preferentemente voglibosa);

(3) un agente para la protección del páncreas, que comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina y 2-[2-(3-(R)-

aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo o una sal del mismo en combinación

[aquí, el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina es preferentemente los siguientes:

- (3a) sensibilizador de insulina (preferentemente pioglitazona o una sal de la misma, más preferentemente clorhidrato de pioglitazona),
- (3b) biguanida (preferentemente metformina o una sal de la misma, más preferentemente clorhidrato de metformina), o
- (3c) inhibidor de α -glucosidasa (preferentemente voglibosa);

El agente para la protección del páncreas de la presente invención puede ser obtenido mediante la combinación de un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II) como ingredientes activos. Estos ingredientes activos pueden ser formados en preparaciones separadamente o de manera simultánea junto con un portador farmacológicamente aceptable.

Aquí, como el portador farmacológicamente aceptable, son utilizados diversos materiales portadores orgánicos e inorgánicos convencionalmente utilizados como materiales para las preparaciones farmacéuticas. Estos son mezclados como excipiente, lubricante, aglutinante o desintegrador para las preparaciones sólidas, y el solvente, el agente de solubilización, agente suspensor, agente de isotonicidad, amortiguador, agente suavizante y similares, para las preparaciones líquidas. Donde sea necesario, puede ser utilizado un aditivo para las preparaciones farmacéuticas tales como un conservador, antioxidante, colorante, edulcorante y similares.

Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sucrosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, metasilicato de aluminio de magnesio y similares.

Los ejemplos preferibles de lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

Los ejemplos preferibles del aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sucrosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Los ejemplos preferibles del desintegrador incluyen lactosa, sucrosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares.

Los ejemplos preferibles del solvente incluyen agua para inyección,

solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de ajonjolí, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y similares.

Los ejemplos preferibles del agente de solubilización incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares.

Los ejemplos preferibles del agente suspensor incluyen surfactantes tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; los polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares; polisorbatos, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno; y similares

Los ejemplos preferibles del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y similares.

Los ejemplos preferibles del amortiguador incluyen amortiguador de fosfato, amortiguador de acetato, amortiguador de carbonato, amortiguador de citrato y similares.

Los ejemplos preferibles del agente suavizante incluyen alcohol bencílico y similares.

Los ejemplos preferibles del conservador incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos preferibles del antioxidante incluyen sulfito, ascorbato y similares.

Los ejemplos preferibles del colorante incluyen pigmentos de alquitrán comestibles acuosos (por ejemplo, colores alimenticios tales como Color Rojo Alimenticio Nos. 2 y 3, Color Amarillo Alimenticio Nos. 4 y 5, Color Azul Alimenticio No. 1 y 2, etc.), pigmentos de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del pigmento de alquitrán comestible acuoso, anteriormente mencionado), pigmentos naturales (por ejemplo, beta-caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo y óxido férrico amarillo) y similares.

Los ejemplos preferibles del agente edulcorante incluyen sacarina de sodio, glicirrhizinato dipotásico, aspartame, stevia y similares.

Los ejemplos de la forma de dosis del agente para la protección del páncreas de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como tabletas (incluyendo tableta recubierta con azúcar, tableta recubierta con película, tableta sublingual, tableta de desintegración oral), cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), gránulos, polvos, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (por ejemplo, película de desintegración de la cavidad bucal y similares; o preparaciones parenterales tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones

intravenosas, inyecciones intramusculares, e inyecciones intraperitoneales), agentes externos (por ejemplo, preparaciones para la administración nasal, preparaciones transdérmicas y ungüentos), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales y supositorios vaginales), pellas, gotas, gotas oftálmicas, preparaciones pulmonares (inhalaciones) y similares. Además, estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsula de liberación sostenida, tal como una preparación de liberación inmediata o una preparación de liberación sostenida. De estas preparaciones, las preparaciones orales superiores en conveniencia o cumplimiento, son preferibles.

El agente para la protección del páncreas de la presente invención puede ser producido de acuerdo a un método convencionalmente utilizado en el campo de la preparación farmacéutica, tal como el método descrito en la Farmacopea Japonesa y similares.

Mientras que el contenido del ingrediente activo (fármaco que disminuye la glucosa en la sangre) que no estimula la secreción de insulina, y/o el compuesto (I) y/o el compuesto (II) en el agente para la protección del páncreas de la presente invención varía dependiendo del tipo del ingrediente activo, el tamaño de la preparación y similares, éste es por ejemplo, 1-90% en peso, preferentemente 5-80% en peso.

En el agente para la protección del páncreas de la presente invención, la proporción de mezclado de un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II) puede ser apropiadamente determinada de acuerdo al sujeto de administración, a la ruta de administración, a la enfermedad objetivo, la forma de dosis, a la combinación de los agentes farmacéuticos y similares. Por ejemplo, el compuesto (I) o el compuesto (II) es en general utilizado en una cantidad de aproximadamente 0.005-200 partes en peso, preferentemente aproximadamente 0.01-100 partes en peso, con relación a 1 parte en peso del fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina.

El modo de administración del agente para la protección del páncreas de la presente invención no está particularmente limitado, y un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II) únicamente necesitan ser combinados en la administración. Tal modo de administración incluye, por ejemplo,

(1) la administración de una preparación simple obtenida al formular simultáneamente un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II), (2) la administración simultánea de dos tipos de preparaciones obtenidas al formular separadamente el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II), mediante la misma ruta de administración, (3) la administración de dos tipos de

preparaciones obtenidas al formular separadamente un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II), a diferentes tiempos por la misma ruta de administración, (4) la administración simultánea de dos tipos de preparaciones obtenidas al formular separadamente un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II), mediante diferentes rutas de administración, (5) la administración de dos tipos de preparaciones obtenidas al formular separadamente un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II), a tiempos escalonados mediante diferentes rutas de administración (por ejemplo, la administración con el fin de que el fármaco que disminuye la glucosa en sangre no estimule la secreción de insulina y luego el compuesto (I) o el compuesto (II), o en el orden inverso) y similares.

El agente para la preparación del páncreas de la presente invención puede ser administrado de manera segura oralmente o parenteralmente a mamíferos (por ejemplo, humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos, monos).

Particularmente, el agente para la protección del páncreas de la presente invención es efectivo para pacientes con diabetes tipo 2, y además, efectivo para pacientes con diabetes tipo 2 con fatiga pancreática. Aquí, la fatiga pancreática puede ser definida utilizando HOMA- β como un índice. Por ejemplo, HOMA- β es un valor calculado mediante $[\text{nivel de insulina sanguínea en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times 260] / [\text{nivel de glucosa sanguínea en ayunas (mg/dL)} - 63]$ (%), y cuando el HOMA- β es no mayor de 50%, preferentemente no mayor de 30%, el páncreas está agotado.

La dosis del agente para la protección del páncreas de la presente invención puede ser similar a la dosis de un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina o el compuesto (I) o el compuesto (II), que son los ingredientes activos, y puede ser apropiadamente determinado de acuerdo al sujeto de administración, a la ruta de administración, a la enfermedad objetivo, a la forma de dosis, a la combinación de los agentes farmacéuticos y similares.

La dosis del fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II), puede ser apropiadamente determinado con base en sus dosis clínicas.

La dosis del fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina es, por ejemplo, en general de 0.01-5000 mg/día, preferentemente 0.1-3000 mg/día, para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg). Esta cantidad puede ser administrada en 2 ó 3 porciones al día.

Cuando se utiliza un sensibilizador de insulina como un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, la dosis del sensibilizador de insulina es en general de 0.1-100 mg/día, preferentemente 1-60 mg/día

para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg).

Particularmente, cuando el sensibilizador de insulina es clorhidrato de pioglitazona, la cantidad efectiva del clorhidrato de pioglitazona es en general 7.5-60 mg/día, preferentemente 15-45 mg/día, para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg), como pioglitazona.

Cuando el sensibilizador de insulina es maleato de rosiglitazona, la cantidad efectiva del maleato de rosiglitazona es en general de 1-12 mg/día, preferentemente 2-8 mg/día para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg).

Cuando se utiliza una biguanida (preferentemente clorhidrato de metformina) como un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, las dosis de las biguanidas (preferentemente clorhidrato de metformina) es en general de 125-2550 mg/día, preferentemente 250-2550 mg/día para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg).

Cuando se utiliza el inhibidor de α -glucosidasa como un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, las dosis del inhibidor de α -glucosidasa es en general de 0.01-10000 mg/día, preferentemente 0.1-500 mg/día para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg). Particularmente, cuando el inhibidor de la α -glucosidasa es voglibosa, la cantidad efectiva de voglibosa es en general de 0.1-2 mg/día, preferentemente 0.1-1 mg/día para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg).

Además, cuando el inhibidor de α -glucosidasa es ascarbosa, la cantidad efectiva de ascarbosa es en general de 10-500 mg/día, preferentemente 20-200 mg/día para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg).

La dosis del compuesto (I) o el compuesto (II), es por ejemplo, en general de 0.1-1000 mg/día, preferentemente 1-500 mg/día para un paciente adulto (peso corporal de 60 kg). Esta cantidad puede también ser administrada en 2 ó 3 porciones al día.

El agente para la protección del páncreas de la presente invención tiene una acción superior para la protección del páncreas. Los ejemplos de la acción protectora del páncreas incluyen la acción incrementadora del contenido de insulina pancreática, acción de prevención o tratamiento de la fatiga pancreática, acción de mejoramiento de la función del páncreas (células β), acción de regeneración del páncreas (células β), acción promotora de la regeneración del páncreas (células β), acción supresora de la glucotoxicidad, acción supresora de la lipotoxicidad, acción supresora de la glucolipotoxicidad, acción supresora de estrés oxidativo, acción supresora del estrés de retículo endoplásmico, acción supresora de la apoptosis de células beta pancreáticas, acción aumentadora de la secreción de insulina y similares. Aquí, la acción aumentadora de la secreción de insulina puede ser evaluada al calcular la proporción del valor de la insulina plasmática y el valor de la glucosa plasmática de un sujeto para la administración, donde un incremento en el "valor de insulina plasmática/valor de glucosa plasmática"

significa el mejoramiento de la secreción de insulina. La acción protectora del páncreas es preferentemente la acción incrementadora del contenido de insulina pancreática.

El agente para la protección del páncreas de la presente invención muestra una acción protectora del páncreas sinérgica. Aquí, la "acción sinérgica protectora del páncreas" significa una acción protectora del páncreas superior a la suma de la "acción protectora del páncreas de un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de la insulina sola" y la "acción protectora del páncreas del compuesto (I) o el compuesto (II), solos".

En la presente especificación, el "contenido pancreático de insulina" significa un contenido de insulina del páncreas. El "contenido pancreático de insulina" puede ser obtenido al medir la insulina extraída mediante un método conocido per se, a partir de un tejido pancreático de un animal de prueba, de acuerdo a un método conocido per se. El método de medición de la insulina puede ser cualquiera, siempre y cuando pueda ser medida la insulina. Específicamente, puede ser utilizado un radioinmunoensayo o inmunoensayo enzimático utilizando un tipo de anticuerpo anti-insulina; un inmunoensayo enzimático utilizando dos tipos de anticuerpos anti-insulina que tienen diferentes epitopos y similares.

Además, el "contenido pancreático de insulina" puede ser también evaluado con el mRNA de la insulina pancreática o la cantidad de células β pancreáticas como un índice.

Aquí, el mRNA de la insulina pancreática y la cantidad de células β pancreáticas puede ser medido mediante un método conocido per se. Por ejemplo, un método mediante tinción histológica utilizando un anticuerpo anti-insulina es en general utilizado para la medición de la cantidad de células β pancreáticas. Además, la hibridación in situ detecta el mRNA de la insulina, un método que incluye la marcación con una sustancia endógena o exógena que se enlaza altamente de manera específica a una proteína selectivamente expresada en células β pancreáticas, la administración de la sustancia marcada a un animal de prueba, y después de esto la medición de la actividad de marcación y similares, puede ser utilizado. La sustancia endógena o exógena anteriormente mencionada puede ser marcada, por ejemplo, con un radioisótopo, una sustancia luminiscente (compuesto de bajo peso molecular o proteína tal como luciferasa, GFP y similares), una sustancia fluorescente y similares.

Además, el "contenido pancreático de insulina" puede ser también evaluado mediante un método conocido, utilizado para la asunción de la cantidad de células β pancreáticas remanentes. Como tal método, puede ser mencionado por ejemplo, un método que incluye una prueba de tolerancia al glucagón y la medición de la insulina activada o del péptido C en la sangre y similares. Alternativamente, una prueba de carga de glucosa puede ser conducida en vez de la prueba de tolerancia al glucagón, y luego puede ser medida la insulina activada o el péptido C en la sangre. Además, la insulina

activada o el péptido C en la sangre pueden ser medidos sin una prueba de tolerancia al glucagón.

El agente para la protección del páncreas de la presente invención es útil para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes [por ejemplo, la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tipo 1.5 (LADA (Diabetes Autoinmune Latente en Adulto)), diabetes mellitus gestacional, diabetes deficiente en secreción de insulina, diabetes de obesos, IGT (Tolerancia Deteriorada hacia la Glucosa), IFG (Glucosa Deteriorada en Ayuno), IFG (Glucemia Deteriorada en Ayunas)], complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, arterioesclerosis, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones del tejido suave dérmico e infección de las extremidades inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipacusis, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación de la sangre] y similares. Además, el agente para la protección del páncreas de la presente invención puede suprimir la progresión de la diabetes en complicaciones diabéticas (particularmente, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, arteroesclerosis).

En un mamífero que tiene un más alto nivel de glucosa en sangre que el nivel normal, ya que la hiperglucemia misma disminuye el contenido de insulina pancreática, el agente para la protección del páncreas de la presente invención, puede ser utilizado para la normalización del nivel de glucosa en sangre en un mamífero que tiene un más alto nivel de glucosa en sangre que el nivel normal. Además, el agente para la protección del páncreas de la presente invención es útil para un mamífero con baja función del páncreas (célula β) y la condición deficiente en la secreción de insulina, de entre los mamíferos que tienen un más alto nivel de glucosa de sangre que el nivel normal.

Además, el agente para la protección del páncreas de la presente invención puede incrementar la cantidad de mRNA de insulina pancreática. El agente para la protección del páncreas de la presente invención suprime la fatiga pancreática provocada por glucotoxicidad debido a la diabetes, lipotoxicidad, glucolipotoxicidad, estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico y similares, y puede mantener la habilidad secretora de la insulina, dependiente de la glucosa, que es una función importante de las células β pancreáticas. Además, el agente para la protección del páncreas de la presente invención puede suprimir la muerte de las células β pancreáticas debido a la diabetes, y promover la regeneración o la replicación de las células β pancreáticas. Además, el agente para la protección del páncreas de la presente invención puede promover la promoción de las células β pancreáticas gigantes.

El agente para la protección del páncreas de la presente invención puede ser utilizado en combinación con otros agentes farmacéuticos (de aquí en adelante abreviado como un fármaco en combinación), siempre y cuando un fármaco que

disminuye la glucosa en sangre que no estimule la secreción de insulina, y el compuesto (I) o el compuesto (II), que son ingredientes activos no sean afectados de manera adversa.

Aquí, como el "fármaco en combinación" pueden ser mencionados agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes anti-hipertensores, agentes anti-obesidad, agentes diuréticos, agentes anti-trombóticos y similares.

La sincronización de la administración del agente para la protección del páncreas de la presente invención y un fármaco en combinación, no está limitada. Estos pueden ser administrados simultáneamente a un sujeto de administración o administrados de una manera escalonada. Además, el agente para la protección del páncreas de la presente invención y un fármaco en combinación pueden ser administrados como dos tipos de preparaciones, cada una conteniendo un ingrediente activo, o pueden ser administrados como una preparación simple que contiene ambos ingredientes activos.

La dosis de la combinación del fármaco puede ser apropiadamente determinada con base en la dosis clínicamente empleada. La proporción del agente para la protección del páncreas de la presente invención y el fármaco en combinación puede ser apropiadamente determinada dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad objetivo, la condición, la combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un humano, es utilizado un fármaco en combinación de una cantidad de 0.01-100 partes en peso por parte en peso del ingrediente activo del agente para la protección del páncreas de la presente invención.

Como el agente terapéutico anteriormente mencionado para la diabetes, por ejemplo, pueden ser mencionadas las preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina de animales extraídas del páncreas de bovino y cerdos; preparaciones de insulina humana genéticamente sintetizadas utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de protamina-zinc; fragmentos o derivados de insulina (por ejemplo, INS-1), agonistas del receptor de GLP-1 (por ejemplo, GLP-1M NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib (8, 35) hGLP-1 (7,37)NH₂), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina-fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), agonista de $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, glucógeno-fosforilasa, inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, antagonista del glucagón), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), adiponectina o agonista de la misma, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a la leptina, activadores de glucocinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), inhibidor de JNK, inhibidor de GSK3 β y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico para las complicaciones terapéuticas incluyen inhibidores de la aldosa-reductasa (por ejemplo, Tolerstat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, Fanirestat etc.), factores neutróficos y fármacos

incrementadores de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de la secreción de producción de neurotrofina descritos en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-(3-(2-metilfenoxi)propil)oxalol etc.)), estimuladores de la neuragénesis (por ejemplo, Y-128), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiaxolio (ALT766), EXO-226), depuradores de oxígeno reactivo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, mexiletina) y inhibidores de la cinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1).

Los ejemplos del agente para la hiperlipidemia incluyen inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, resuvastatina, pitavastatina y sales de las mismas (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio), inhibidores de la escualeno-sintasa (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO97/10224, tales como el ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético, etc.), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), inhibidores de ACAT (por ejemplo, Avasimibe, Eflucimibe), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos del ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, esteroides vegetales (por ejemplo, soisterol, γ -orizanol) y similares.

Los ejemplos del agente antihipertensor incluyen inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), abridores de los canales de potasio (por ejemplo, levcromacalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidina y similares.

Los ejemplos del agente antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP 7941; compuestos abarcados en los documentos WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, CP-422935), antagonistas del receptor canabinoide (por ejemplo, SRS-141716, SR-147778); antagonista de grelina; inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, ATL-562), agonistas de β_3 (por ejemplo, AJ-9655), anorexiantes peptídicos (por ejemplo, leptina, CNTF (Factor Neurotrópico Ciliar), agonistas de colecistocinina (por ejemplo, FPL-15839) y similares.

Los ejemplos del agente diurético incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y teobromina), preparaciones

de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, metilclotiazida), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de la carbonato-deshidratasa (por ejemplo, acetazolamida), preparaciones de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbide, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, y similares.

Los ejemplos del agente antitrombótico incluyen heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina de calcio, dalteparina sódica), warfarina (por ejemplo, warfarina de potasio), fármacos anti-trombina (por ejemplo, aragatroban), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

La presente invención se refiere además a "un agente para la protección del páncreas que contienen el compuesto (I) o el compuesto (II)".

El "agente para la protección del páncreas que contiene el compuesto (I) o el compuesto (II) puede ser producido mediante el uso del compuesto (I) o el compuesto (II) de la misma manera que en el método del agente anteriormente mencionado para la protección del páncreas de la presente invención. El "agente para la protección del páncreas que contiene el compuesto (I) o el compuesto (II)" tiene acción superior de protección del páncreas, preferentemente acción incrementadora del contenido de la insulina pancreática, y puede ser utilizado para la profilaxis o tratamiento de la diabetes y similares, como el agente anteriormente mencionado para la protección del páncreas de la presente invención.

El compuesto (I) o el compuesto (II) son también útiles como agentes terapéuticos para la diabetes con insuficiencia secundaria de sulfonilurea, y proporcionan efectos superiores de secreción de insulina y efecto de la disminución de la glucosa sanguínea incluso para pacientes diabéticos para quienes los compuestos de sulfonilurea y los secretagogos de insulina de rápida acción fallan en proporcionar efectos de secreción de insulina, debido a que no puede ser logrado suficiente efecto de disminución de la glucosa.

Aquí, como el compuesto de sulfonilurea, puede ser mencionado un compuesto que tiene un esqueleto de sulfonilurea, un derivado de la misma, por ejemplo, tulbutamida, glibenclamida, glicazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gluclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol y similares.

Como el secretagogo de insulina de acción rápida, puede ser mencionado un compuesto libre de un esqueleto de sulfonilurea pero que promueve la secreción de la insulina a partir de las células β pancreáticas, como un compuesto de sulfonilurea, por ejemplo, compuestos de glinida, tales como repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida, una sal de calcio hidratada de los mismos y similares.

Además, el “agente para la protección del páncreas que contiene el compuesto (I) o el compuesto (II)” puede ser utilizado en combinación con el fármaco en combinación anteriormente mencionado.

La presente invención es explicada con más detalle por los siguientes ejemplos experimentales. Estos no limitan la presente invención y la presente invención puede ser modificada dentro del intervalo que no se desvíe del alcance de la invención.

Ejemplo Experimental 1

Utilizando un ratón BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Lepr^{db}/Jcl (de aquí en adelante abreviado como ratón db/db) (de 6 semanas de edad, macho, Clea Japan, Inc.) que es un modelo diabético con contenido disminuido de insulina pancreática (modelo de diabetes tipo 2 con fatiga pancreática) y BKS.Cg-m +/+ Lepr^{db}/Jcl (de aquí en adelante abreviado como ratón db/+m) (de 6 semanas de edad, macho, Clea Japan, Inc.), que es un modelo normal, un efecto incrementador del contenido de insulina pancreático, proporcionado por una combinación de un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción, y el compuesto A, fue estudiado.

Primeramente, el ratón db/db (16 ratones) fueron divididos entre 2 Grupos A y B (de 8 ratones cada uno), al grupo A (grupo control) se administró una dieta en polvo (nombre comercial: CE-2, Clea Japan, Inc., de aquí en adelante el mismo), al Grupo 2 se administró dieta en polvo que contenía clorhidrato de pioglitazona (0.0075 (p/p)% como pioglitazona) y compuesto A (0.03 (p/p)% del compuesto A en una forma libre) [dosis de pioglitazona y el compuesto en la forma libre A para el Grupo B fue de 14.1 ± 0.8 (medio $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día y 56.5 ± 3.1 (medio $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal, respectivamente], cada uno por 25 días consecutivos.

Además, se administró una dieta en polvo a los ratones db/+m (4 ratones) por 25 días, y los ratones fueron utilizados como el Grupo C (grupo normal).

No se observó diferencia significativa en la ingestión de alimentos en los Grupos A-C anteriormente mencionados.

En los Grupos A-C anteriormente mencionados, el páncreas fue aislado de los ratones en el día 27 desde el inicio de la administración de la dieta, y el contenido de insulina pancreática fue medido.

El contenido de insulina pancreática se midió como sigue.

Primeramente, el páncreas de los ratones fue homogeneizado en su peso 10 veces de 74% de etanol (que contenía ácido clorhídrico 0.15 mM). La solución homogénea contenida se dejó reposar toda la noche bajo condiciones de oscuridad a 4°C, y se centrifugó a 1500 rpm por 5 minutos. El sobrenadante obtenido se diluyó con PBS (-) (solución salina amortiguada con fosfato) que contenía 0.1% de BSA (albúmina sérica bovina). El contenido de insulina de la solución diluida fue medida mediante radioinmunoensayo (nombre comercial: RAT INSULIN RIA KIT, fabricado de RINCO

Research, Estados Unidos de América), y el contenido de insulina por peso de tejido pancreático fue calculado.

Los resultados se muestran en la tabla 1. Los valores en la tabla indican la media (n = 8 en los Grupos A y B; n = 4 en el Grupo C) ± la desviación estándar.

Tabla 1
Contenido pancreático de insulina (ng/mg de tejido)

Grupo	Contenido de insulina pancreática
Grupo A (control)	44.0 ± 17
Grupo B (pioglitazona + compuesto A)	220.1 ± 138
Grupo C (grupo normal)	198.9 ± 16

Como se muestra en la tabla 1, la combinación de fármaco que disminuye la glucosa en sangre no estimula la secreción de insulina y el compuesto A proporcionó un efecto del incremento del contenido de insulina pancreática.

Ejemplo Experimental 2

El efecto incrementador del contenido de la insulina pancreática proporcionado por una combinación de fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina y el compuesto A se estudió adicionalmente.

Los ratones db/db (24; macho, 6 semanas de edad, CLEA Japan, Inc.), fueron divididos en 4 Grupos A-D (6 ratones cada uno), al Grupo A (grupo control) fueron administrados con una dieta en polvo (nombre comercial: CE-2 Clea Japan, Inc., de aquí en adelante el mismo), al grupo B se administró una dieta en polvo que contenía voglibosa (0.001 (p/p%) [dosis de voglibosa para el Grupo B fue 1.8 ± 0.2 (media ± SD) mg/kg del peso corporal/día], a un Grupo C se administró una dieta en polvo que contenía el Compuesto A (0.03 (p/p)% del compuesto A en una forma libre) [dosis de la forma libre del compuesto A para el Grupo C fue de 72.8 ± 4.4 (media ± SD) mg/kg de peso corporal/día], y para el Grupo D se administró una dieta en polvo que contenía voglibosa (0.001 (p/p%) y el compuesto A (0.03 (p/p)% del compuesto A en una forma libre) [dosis de voglibosa y la forma libre del compuesto A para el Grupo D fue de 1.8 ± 3 (media ± SD) mg/kg de peso corporal/día y 53.8 ± 9.2 (media ± SD) mg/kg del peso corporal/día, respectivamente], cada uno para 27 días consecutivos.

No se observó diferencia significativa en la ingestión de alimentos de los ratones en los grupos A a D anteriormente mencionados.

En los grupos A a D anteriormente mencionados el páncreas fue aislado de los ratones en el día 29 del inicio de la administración de la alimentación en polvo, y se midió el contenido de insulina pancreática.

El contenido de insulina por peso de tejido pancreático fue calculado de la

misma manera que en el Ejemplo Experimental 1. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Los valores en la Tabla indican la media ($n = 6$) $\pm$ la desviación estándar.

Tabla 2
Contenido pancreático de insulina (ng/mg de tejido)

Grupo	Contenido de insulina pancreática
Grupo A (control)	58.0 $\pm$ 23.7
Grupo B (voglibosa)	198.1 $\pm$ 169.8
Grupo C (compuesto A)	92.0 $\pm$ 37.0
Grupo D (voglibosa + compuesto A)	492.0 $\pm$ 189.5

Como se muestra en la tabla 1, la combinación de fármaco que disminuye la glucosa en sangre no estimula la secreción de insulina y el compuesto A proporcionó un efecto del incremento del contenido de insulina pancreática.

Ejemplo Experimental 3

El efecto incrementador del contenido de la insulina pancreática proporcionado por una combinación de fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina y el compuesto A se estudió.

Los ratones db/db (28; macho, 6 semanas de edad, CLEA Japan, Inc.), fueron divididos en 4 Grupos A-D (6 ratones cada uno), al Grupo A (grupo control) fueron administrados con una dieta en polvo (nombre comercial: CE-2 Clea Japan, Inc., de aquí en adelante el mismo), al grupo B se administró una dieta en polvo que contenía clorhidrato de pioglitazona (0.0075 (p/p%) como pioglitazona [dosis de pioglitazona para el Grupo B fue 17.7 $\pm$ 1.2 (media $\pm$ SD) mg/kg del peso corporal/día], a un Grupo C se administró una dieta en polvo que contenía el Compuesto B (0.03 (p/p)% del compuesto B en una forma libre) [dosis de la forma libre del compuesto B para el Grupo C fue de 74.7 $\pm$ 6.3 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día], y para el Grupo D se administró una dieta en polvo que contenía clorhidrato de pioglitazona (0.0075 (p/p%) y el compuesto B (0.03 (p/p)% del compuesto B en una forma libre) [dosis de pioglitazona y la forma libre del compuesto B para el Grupo D fue de 15.8 $\pm$ 1.2 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día y 63.1 $\pm$ 4.9 (media $\pm$ SD) mg/kg del peso corporal/día, respectivamente], cada uno para 27 días consecutivos.

No se observó diferencia significativa en la ingestión de alimentos de los ratones en los grupos A a D anteriormente mencionados.

En los grupos A a D anteriormente mencionados el páncreas fue aislado de los ratones en el día 28 del inicio de la administración de la alimentación en polvo, y se midió el contenido de insulina pancreática.

El contenido de insulina por peso de tejido pancreático fue calculado de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3. Los valores en la Tabla indican la media ($n = 7$) $\pm$ la desviación estándar.

Tabla 3
Contenido de insulina pancreática (ng/mg de tejido)

Grupo	Contenido de insulina pancreática
Grupo A (control)	33.7 $\pm$ 10.8
Grupo B (pioglitazona)	74.8 $\pm$ 21.5
Grupo C (compuesto B)	58.1 $\pm$ 17.0
Grupo D (pioglitazona + compuesto B)	173.1 $\pm$ 67.1

Como se muestra en la tabla 3, la combinación de fármaco que disminuye la glucosa en sangre no estimula la secreción de insulina y el compuesto B proporcionó un efecto del incremento del contenido de insulina pancreática.

Ejemplo Experimental 4

El efecto incrementador del contenido de la insulina pancreática proporcionado por una combinación de fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina y el compuesto C se estudió.

Los ratones db/db (28; macho, 6 semanas de edad, CLEA Japan, Inc.), fueron divididos en 4 Grupos A-D (7 ratones cada uno), al Grupo A (grupo control) fueron administrados con una dieta en polvo (nombre comercial: CE-2 Clea Japan, Inc., de aquí en adelante el mismo), al grupo B se administró una dieta en polvo que contenía clorhidrato de pioglitazona (0.0075 (p/p%) como pioglitazona [dosis de pioglitazona para el Grupo B fue 17.7 $\pm$ 7.1.7 (media $\pm$ SD) mg/kg del peso corporal/día], a un Grupo C se administró una dieta en polvo que contenía el Compuesto C (0.1 (p/p)% del compuesto C en una forma libre) [dosis de la forma libre del compuesto C para el Grupo C fue de 245.8 $\pm$ 17.3 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día], y para el Grupo D se administró una dieta en polvo que contenía clorhidrato de pioglitazona (0.0075 (p/p%) como pioglitazona y el compuesto C (0.1 (p/p)% del compuesto C en una forma libre) [dosis de pioglitazona y la forma libre del compuesto C para el Grupo D fue de 17.3 $\pm$ 1.3 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día y 230.3 $\pm$ 17.5 (media $\pm$ SD) mg/kg del peso corporal/día, respectivamente], cada uno para 26 días consecutivos.

No se observó diferencia significativa en la ingestión de alimentos de los ratones en los grupos A a D anteriormente mencionados.

En los grupos A a D anteriormente mencionados el páncreas fue aislado de los ratones en el día 28 del inicio de la administración de la alimentación en polvo, y se midió el contenido de insulina pancreática.

El contenido de insulina por peso de tejido pancreático fue calculado de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Los valores en la Tabla indican la media (n = 7) ± la desviación estándar.

Tabla 4
Contenido de insulina pancreática (ng/mg de tejido)

Grupo	Contenido de insulina pancreática
Grupo A (control)	33.7 ± 10.8
Grupo B (pioglitazona)	74.8 ± 21.5
Grupo C (compuesto C)	57.2 ± 17.8
Grupo D (pioglitazona + compuesto C)	116.1 ± 47.8

Como se muestra en la Tabla 4, la combinación de fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina y el compuesto C, proporcionó un efecto superior de incremento del contenido de insulina pancreática.

Posibilidad de aplicación industrial

El agente para la protección del páncreas de la presente invención proporciona un efecto superior de incremento del contenido de insulina pancreática, y es útil para el tratamiento de diabetes y similares.

Esta solicitud está basada en las solicitudes de patente Nos. 2005-379407 (fecha de presentación: 28 de Diciembre del 2005) y 2006-061722 (fecha de presentación: 7 de Marzo del 2006) presentadas en Japón, los contenidos de las cuales se incorporan por referencia en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) en combinación, en donde el fármaco que disminuye la glucosa en la sangre que no estimula la secreción de insulina es pioglitazona o una sal del mismo, o voglibosa, y el compuesto (I) es 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]benzonitrilo, 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]-4-fluorobenzonitrilo, o una sal de los mismos.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina es pioglitazona o una sal de la misma.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el fármaco que disminuye la glucosa en sangre que no estimula la secreción de insulina es voglibosa.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende (a) pioglitazona o una sal del mismo, y (b) 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]benzonitrilo o una sal del mismo, en combinación.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende (a) pioglitazona o una sal del mismo, y (b) 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo, en combinación.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende (a) voglibosa, y (b) 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]benzonitrilo o una sal del mismo, en combinación.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende (a) voglibosa, y (b) 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo, en combinación.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una composición protectora del páncreas que comprende una combinación de un agente hipoglucémico no secretor de insulina con un compuesto representado por la fórmula (I) seleccionado entre 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]benzonitrilo, 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal de los mismos.

JMS\JMS\ID-150386\WPC14656