

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-76372

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

AGENTE TERAPEUTICO PARA LA DIABETES

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

1. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

4. APODERADO

EMILIO FERREOR

C.C. 438,019 de Usaquén

2. BOGOTÁ, D. C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-076372- -00000-0000

Fecha: 2008-07-23 16:59:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

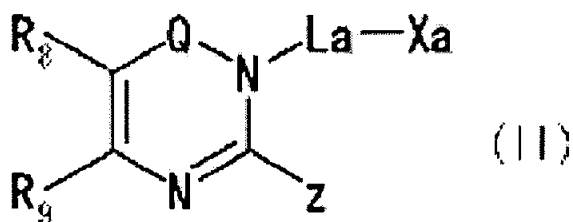
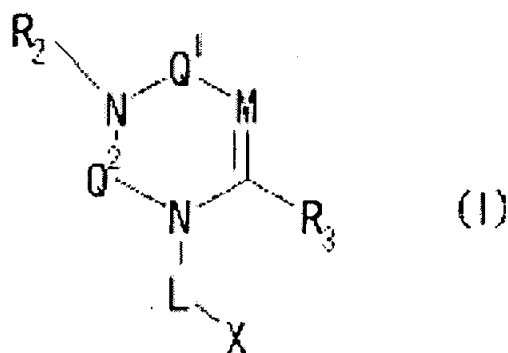
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón Domicilio: Osaka, Japón		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Koji TAKEUCHI 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón 2. Yusuke MORITOH 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/326141 Fecha: 27 de diciembre de 2006 Publicación Internacional No. WO 2007/074884 A1 Fecha: 5 de julio de 2007			
6 Título (54) <u>AGENTE TERAPEUTICO PARA LA DIABETES</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/513</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	JP JP	28 de diciembre de 2005 7 de marzo de 2006	2005-379407 2006-061722
9 Comprobante de pago No.: 08-52,338 Fecha: 1 de julio de 2008			

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/074884 A1

Descripción:

Páginas 42 en el idioma original

Páginas 55 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

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

4

ee

CAVELIER

179

ABOGADOS
OFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

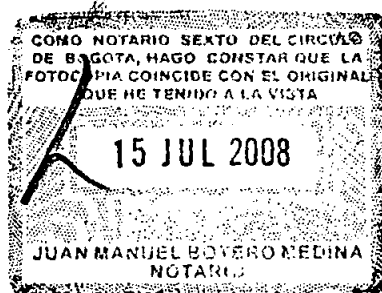
14656
08085

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

Así, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos abogados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, individuales, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, marcas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la acción de secretos industriales, y en general los juicios civiles, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

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

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



5

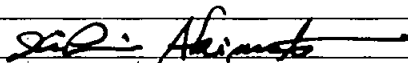
Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
r, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
oficiosos:

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

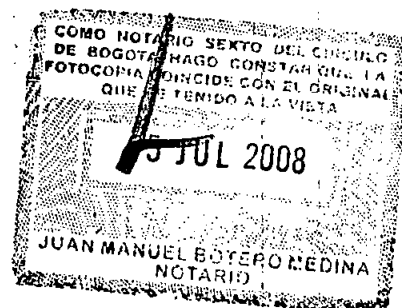
Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by



Firma **Hiroshi Akimoto Ph. D.** Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer





COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 JUL 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTA



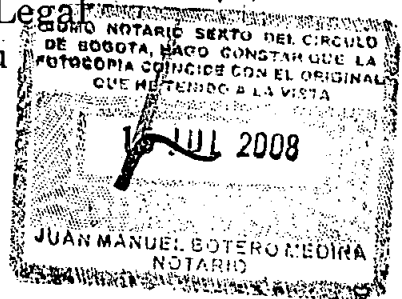
REGISTER NUMBER 334 / 2004

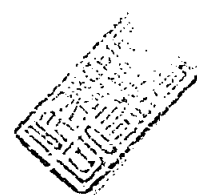
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita
Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau





COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 JUL 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04149**

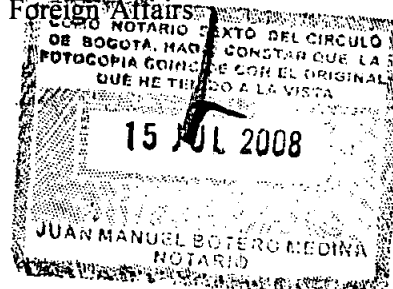
9. Seal/stamp:

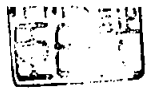


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

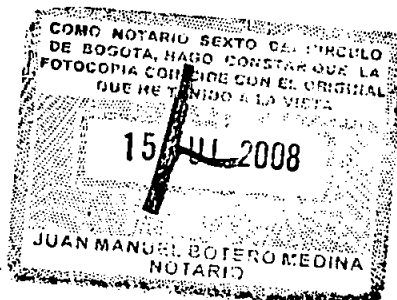
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

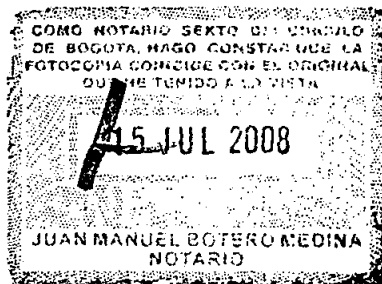
公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣







THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6411

URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

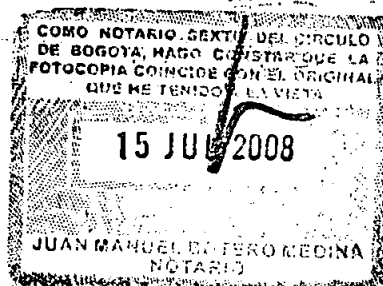
(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry


Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A 12009149

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

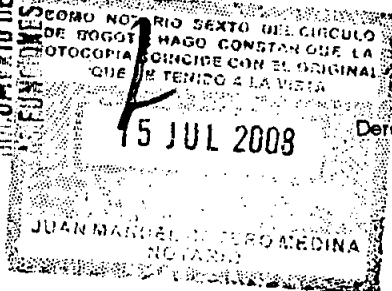
2005 FEB -14 A 2:33

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

NOTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
DE FUNCIONES INDICADAS



EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004

No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

Derechos: US\$23.00



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田 清 臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長

梅 津 和 宏

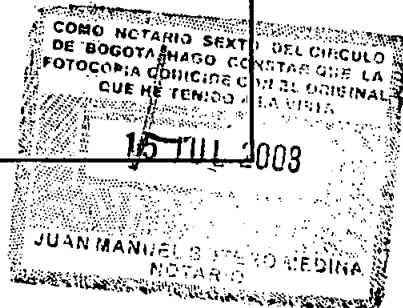


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



11
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

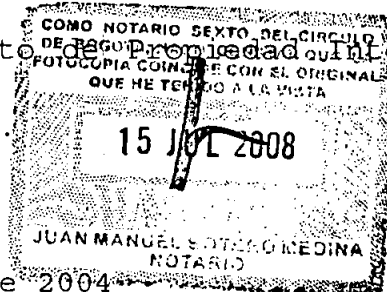
A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.



Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

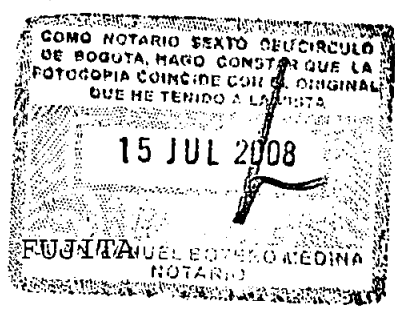
APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
Este documento público

2. ha sido firmado por

Kiyoomi



3. actuando en calidad de

Director de la Oficina de Asuntos
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de

Kiyoomi FUJITA, Notario Público

13

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

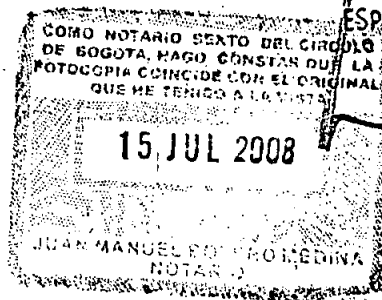
Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

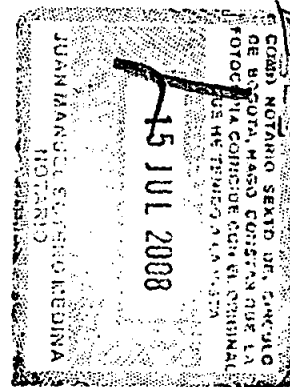
Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

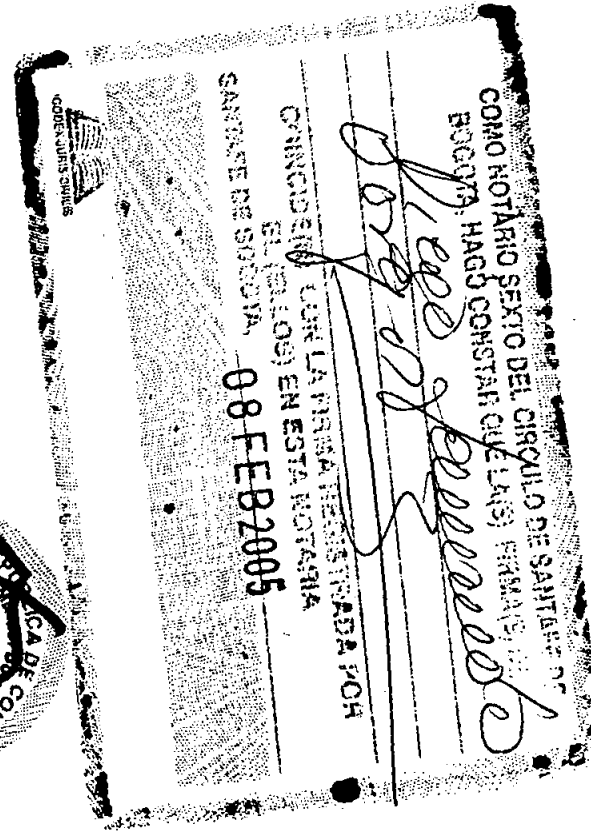
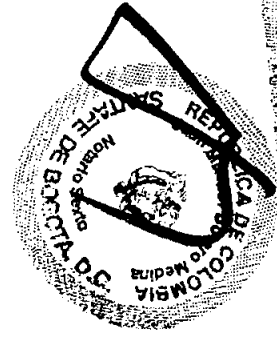


Diego Lopez
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



14

Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN

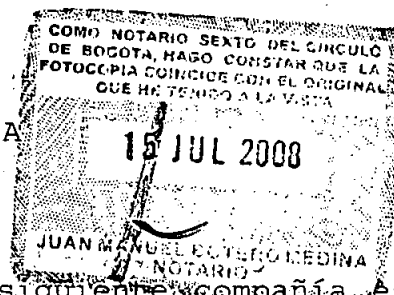
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-5412 6411

URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA



El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

08 FEB - 8 P 2:39

ucs

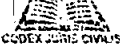
MP DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

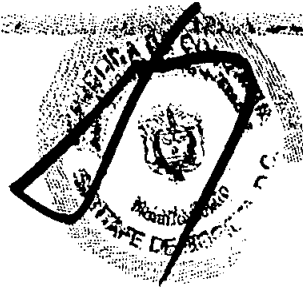
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313391

Diego Vargas
CARTA FIRMA APODECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Diego Vargas
Diego Vargas
COINCIDEN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005


CODEN JURIS CIVILIS



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 JUL 2008
JUAN MANUEL LOTERO MEDINA
NOTARIO

GADOS
CIO SISKI
A 4a N° 72-35
8 - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

(s) abajo firmado (s)

I (we), the undersigned

1. Koji TAKEUCHI

2. Yusuke MORITOH

(s) en

of

1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85,
Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686 Japan

2. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85,
Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686 Japan

ión:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETES

(s) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

en

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

rechos inherentes a dicha invención y que la citada
ueda facultada para solicitar en su nombre la patente
correspondiente en la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the
corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

____ day of _____ 200 ____

en/in _____

Firma/Signature

1. Koji TAKEUCHI

Koji Takeuchi

2. Yusuke MORITOH

Yusuke Moritoh



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by

Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of

Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. **JUN. 11. 2008**

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **2818**

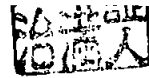
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs



16

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成20年第 190 号



嘱託人 武内 浩二及 び 森藤 雄亮 は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成20年6月11日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治

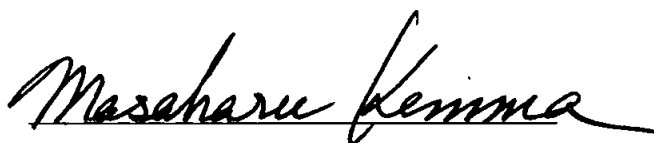


17
REGISTER NUMBER **190** / 2008

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Koji TAKEUCHI and Yusuke MORITOH.

Dated this 11th day of June, 2008

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.



Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau

総 第 2 0 5 1 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成20年 6 月11 日付

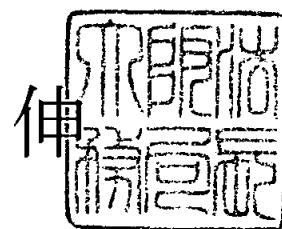
平成20年 登簿 第 (90 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成20年6月11日

平成 年 月 日

大阪法務局長 高 野



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 08. 6. 11

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

19

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 15/07.08 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español por el cual los inventores

1. Koji TAKEUCHI
2. Yusuke MORITOH

de la invención **“Agente terapéutico para la diabetes”** ceden la misma a favor de **Takeda Pharmaceutical Company Limited**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045.

Firmas:

1. Koji TAKEUCHI [Firma ilegible]
2. Koji TAKEUCHI [Firma ilegible]

REGISTRO NÚMERO 190 / 2008

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas genuinas de los señores Koji TAKEUCHI y Yusuke MORITOH.

Dado hoy 11 de junio de 2008
10-8, Edobori 1-chome
Nishi-ku, Osaka, Japón

(Firma ilegible) _____

Masaharu KEMMA

Notario adscrito a la

Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido firmado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que allí aparece es genuino.

Fecha: 08.1.11

Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público:

2. ha sido firmado por Masaharu KEMMA
3. Actuando en su capacidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka
4. Lleva el sello/timbre de Masaharu KEMMA, Notario Público

CERTIFICADO

5. En Osaka 6. 11 de junio de 2008
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. **No. 2818**
9. Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN
10. Firma: (Firmado por Toshihiko TANAKA por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 14656-841-038-6

02-JUN-08

MMA\MMA\ID-129648\WPC14656

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 15109.08
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年7月5日 (05.07.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/074884 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/513 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/326141

(22) 国際出願日:

2006年12月27日 (27.12.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2005-379407

2005年12月28日 (28.12.2005) JP

特願 2006-061722 2006年3月7日 (07.03.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武内 浩二 (TAKEUCHI, Koji) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 森藤 雄亮 (MORITOH, Yusuke) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

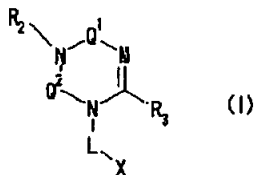
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETES

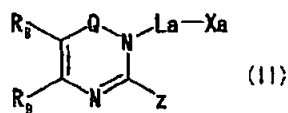
(54) 発明の名称: 糖尿病治療剤



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a pancreas-protective agent comprising a combination of a non-insulin-secreting hypoglycemic agent with a compound represented by the formula (I) or a salt thereof or a compound represented by the formula (II) or a salt thereof. (I) wherein each symbol is as defined in the description; and (II) wherein each symbol is as defined in the description.

(57) 要約: 本発明は、非インスリン分泌型血糖低下薬と、式(I) [式中の各記号は明細書記載のとおり] で表される化合物もしくはその塩または式(II) [式中の各記号は明細書記載のとおり] で表される化合物もしくはその塩とを組み合わせる降血糖剤に関する。



(II)

WO 2007/074884 A1

22

DESCRIPTION
THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETES
Technical Field

【0001】

5 The present invention relates to an agent for pancreas protection, which is useful for the treatment of diabetes and the like.

Background Art

【0002】

10 It is known that the amount of pancreatic β cells remarkably decreases not only in type 1 but also type 2 diabetes (fasting blood glucose: $FPG > 126$ mg/dL), and the decrease in the amount of pancreatic β cells has also been acknowledged in IFG (Impaired Fasting Glucose) ($110 < FPG < 125$
15 mg/dL) wherein the fasting blood glucose is somewhat above the normal level. While the amount of pancreatic β cells is histologically quantified as the amount of insulin-positive β cells, a pancreatic insulin content is considered to reflect the amount of pancreatic β cells and an insulin content of
20 individual β cell. Accordingly, for the ultimate treatment of diabetes, therefore, a pharmaceutical agent positively increasing a pancreatic insulin content that reflect both the amount of pancreatic β cells and the insulin content of individual β cell is considered to be effective.

25 The amount of pancreatic β cells is controlled by regeneration, replication and cell death due to apoptosis of β cells and, in diabetes, pancreatic β cells are exhausted and the pancreatic β cell death is finally promoted. Accordingly, a pharmaceutical agent that increases the pancreatic insulin
30 content and has a pancreas protection activity such as suppression of pancreatic fatigue, pancreatic β cell death, and the like is considered to be extremely effective for the treatment of diabetes.

 In the present specification, compound (I) and compound
35 (II) are known to be useful as dipeptidyl-peptidase IV

23

(hereinafter sometimes to be abbreviated as DPP-IV) inhibitors (see US-A-2005-0261271 and EP-A-1506967).

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

5 **【0003】**

It is an object of the present invention to provide an agent for pancreas protection, which is useful for the treatment of diabetes and the like and free of side effects.

Means of Solving the Problems

10 **【0004】**

The present inventors have first found that a combination of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II) affords unexpectedly superior effects on increasing pancreatic insulin content, which resulted in the completion of the present invention.

【0005】

Accordingly, the present invention is the following.

- 1) An agent for pancreas protection, which comprises a blood
20 glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II) in combination (hereinafter to be sometimes abbreviated as "the agent for protecting pancreas of the present invention").
- 2) The agent of the aforementioned 1), wherein the blood
25 glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is an insulin sensitizer.
- 3) The agent of the aforementioned 2), wherein the insulin sensitizer is pioglitazone or a salt thereof.
- 4) The agent of the aforementioned 1), wherein the blood
30 glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is a biguanide.
- 5) The agent of the aforementioned 4), wherein the biguanide is metformin or a salt thereof.
- 6) The agent of the aforementioned 1), wherein the blood
35 glucose lowering drug that does not stimulate insulin

24

secretion is an α -glucosidase inhibitor.

7) The agent of the aforementioned 6), wherein the α -glucosidase inhibitor is voglibose.

8) An agent for pancreas protection, which comprises a blood
5 glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl)methyl]benzonitrile or a salt thereof in combination.

9) An agent for pancreas protection, which comprises a blood
10 glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl)methyl]-4-fluorobenzonitrile or a salt thereof in combination.

10) An agent for pancreas protection, which comprises a blood
15 glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile or a salt thereof in combination.

11) A method of pancreas protection in a mammal, which
20 comprises administering a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II) to the mammal.

12) Use of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II)
25 for the production of an agent for pancreas protection.

Effect of the Invention

【0006】

The agent for pancreas protection of the present invention affords superior effects in increasing pancreatic
30 insulin content, and is useful for the treatment of diabetes and the like.

Moreover, the agent for pancreas protection of the present invention suppress pancreatic fatigue due to glucotoxicity, lipotoxicity, oxidative stress or an
35 endoplasmic reticulum stress and the like caused by diabetes,

and can maintain glucose-dependent insulin secretion activity, which is an important function of pancreatic β cells.

Moreover, the agent for pancreas protection of the present invention can suppress pancreatic β cell death due to diabetes and can promote regeneration or replication of pancreatic β cells.

Furthermore, although the agent for pancreas protection of the present invention initiates promotion of a glucose-dependent insulin secretion, it is free of side effects associated with insulin preparations (e.g., vascular complications, hypoglycemia) and blood glucose lowering drugs that stimulate insulin secretion by acting on a sulfonylurea receptor (e.g., pancreatic fatigue, hypoglycemia). Therefore, the agent for pancreas protection of the present invention can be safely administered for a long time to patients affected with diabetes and the like.

【0007】

In the present specification, the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion means a compound that lowers blood glucose by an action mechanism other than the insulin secretion from pancreatic β cells. While the compound may be peptidic or nonpeptidic, a nonpeptidic one is preferable.

In addition, the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion may be in different forms before and after administration into the living body, as long as the blood glucose lowering activity without stimulation of insulin secretion is maintained. In other words, the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion may be an "active metabolite" that acquires a blood glucose lowering activity without stimulation of insulin secretion after becoming a structure-modified drug by metabolism in vivo. Moreover, the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion may be a "prodrug" that changes to an active form by reaction of enzyme, gastric acid and the

like under physiological conditions in the living body.

Specific examples of the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, include insulin sensitizers, biguanides, somatostatin receptor agonists, 11 β -
5 hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors, α -glucosidase inhibitors and the like. Two or more kinds thereof may be used in combination at an appropriate ratio.

Examples of the insulin sensitizer include thiazolidinedione compounds [e.g., pioglitazone or a salt
10 thereof (preferably hydrochloride), rosiglitazone or a salt thereof (preferably maleate), Netoglitazone, Rivoglitazone, Balaglitazone, Edaglitazone], Reglixane, FK-614, the compounds described in WO01/38325, Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, Naveglitazar, Metaglidase, LY-510929, T-131 or
15 a salt thereof, THR-0921 and the like. Of these, thiazolidinedione compounds are preferable, and further, pioglitazone and a salt thereof (preferably hydrochloride) are preferable.

Examples of the biguanides include metformin,
20 phenformin, buformin and a salt thereof (e.g., hydrochloride, fumarate, succinate) and the like. Of these, metformin and a salt thereof (preferably hydrochloride) are preferable.

Examples of the somatostatin receptor agonists include the compounds described in WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921,
25 WO98/45285, WO99/22735 and the like, and the like. Of these, somatostatin subtype 2 receptor agonists are preferable.

Examples of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor include BVT-3498 and the like.

Examples of the α -glucosidase inhibitors include
30 voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate and the like. Of these, voglibose is preferable.

The blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is preferably an insulin sensitizer, biguanide or α -glucosidase inhibitor, more preferably an
35 insulin sensitizer, particularly preferably pioglitazone or a

28

salt thereof (preferably hydrochloride).

【0008】

The definition of each substituent in compound (I) and compound (II) is explained in the following.

5 As for the "substituted or unsubstituted", the substituent includes aldehyde, alkyl, alkylene, alkylidene, amide, amino, aminoalkyl, aryl, bicycloalkyl, bicycloaryl, carbamoyl, carbocyclyl, carboxy, carbonyl group, cycloalkyl, cycloalkylene, ester, halo, heterobicycloalkyl,
10 heterocycloalkylene, heteroaryl, heterobicycloaryl, heterocycloalkyl, oxo, hydroxy, iminoketone, ketone, nitro, oxaalkyl, oxoalkyl (each may be further substituted or unsubstituted) and the like.

The "alkyl" and (C₁₋₁₀)alkyl include C₁₋₆ alkyl such as
15 methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl and the like.

The "alkylene" includes C₁₋₆ alkylene such as methylene (-CH₂-), ethylene (-CH₂CH₂-), trimethylene (-CH₂CH₂CH₂-), tetramethylene (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2-butenylene (-CH₂CH=CHCH₂-), 2-
20 methyltetramethylene (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-), pentamethylene (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) and the like.

Examples of the "alkylidene" include C₁₋₆ alkylidene such as methylene (=CH₂), ethylidene (=CHCH₃), isopropylidene (=C(CH₃)₂), propylidene (=CHCH₂CH₃), allylidene (=CH-CH=CH₂) and
25 the like.

The "amino" includes -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC₁₋₃-alkyl, -N(C₁₋₃-alkyl)₂ and the like, and may be protected by a suitable protecting group (e.g., acetyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl etc.).

30 The "aryl" means a monocyclic aromatic hydrocarbon group, and (C₆₋₁₀)aryl such as phenyl and the like.

The "bicycloaryl" means a bicyclic aromatic hydrocarbon group, and (C₉₋₁₂)bicycloaryl such as naphthyl and the like.

The "carbocyclyl" means a ring consisting of carbon
35 atoms.

78

The "cycloalkyl" and (C₃₋₁₂)cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, 2,5-cyclohexadienyl, bicyclo[2.2.2]octyl, adamant-1-yl, decahydronaphthyl, oxocyclohexyl, dioxocyclohexyl, thiocyclohexyl, 2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl and the like.

The "bicycloalkyl" includes bicyclo[2.2.2]octyl, decahydronaphthyl, 2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl and the like.

The "cycloalkylene" includes a divalent group derived from the aforementioned cycloalkyl.

10 The "halo" means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The "heterobicycloalkyl" includes 3-azabicyclo[4.1.0]hept-3-yl, 2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl, 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl and the like.

15 The "heterocycloalkylene" includes a divalent group derived from the aforementioned heterocycloalkyl.

The "heteroaryl" means a cyclic aromatic group containing 5 or 6 ring constituting atoms, wherein at least one of the atoms is a hetero atom (e.g., nitrogen atom, oxygen atom, sulfur atom) and the rest are carbon atoms. Here, the nitrogen atom may be quaternized, and the sulfur atom may be oxidized. The heteroaryl includes a group derived from furan, imidazole, isothiazole, isoxazole, oxadiazol, oxazole, 1,2,3-oxadiazol, pyrazine, pyrazole, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrroline, thiazole, 1,3,4-thiadiazol, triazole or tetrazole.

25 The "heteroaryl" includes a bicyclic or tricyclic ring wherein the heteroaryl ring is independently condensed with 1 or 2 rings selected from the group consisting of aryl ring, cycloalkyl ring, cycloalkenyl ring and other monocyclic heteroaryl and heterocycloalkyl ring. The bicyclic or tricyclic heteroaryl includes a group derived from benzo[b]furan, benzo[b]thiophene, benzimidazole, imidazo[4,5-c]pyridine, quinazoline, thieno[2,3-c]pyridine, thieno[3,2-b]pyridine, thieno[2,3-b]pyridine, indolizine, imidazo[1,2-a]pyridine, quinoline, isoquinoline, phthalazine, quinoxaline,

naphthyridine, quinolizidine, indole, isoindole, indazole, indoline, benzoxazole, benzopyrazole, benzothiazole, imidazo[1,5-a]pyridine, pyrazolo[1,5-a]pyridine, imidazo[1,2-a]pyrimidine, imidazo[1,2-c]pyrimidine, imidazo[1,5-a]pyrimidine, imidazo[1,5-c]pyrimidine, pyrrolo[2,3-b]pyridine, pyrrolo[2,3-c]pyridine, pyrrolo[3,2-b]pyridine, pyrrolo[3,2-c]pyridine, pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, pyrrolo[3,2-d]pyrimidine, pyrrolo[2,3-b]pyrazine, pyrazolo[1,5-a]pyridine, pyrrolo[1,2-b]pyridazine, pyrrolo[1,2-c]pyrimidine, pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, pyrrolo[1,2-a]pyrazine, triazo[1,5-a]pyridine, pteridin, purine, carbazole, acridine, phenazine, phenothiazene, phenoxathiine, 1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-hi]indole, indolizine, pyrido[1,2-a]indole and 2(1H)-pyridinone. The bicyclic or tricyclic ring may be bonded to its parent molecule via heteroaryl itself, or aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycloalkyl, which is condensed with the heteroaryl.

The "heterobicycloaryl" and hetero(C₄₋₁₀)bicycloaryl include 2-amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin-6-yl, tetrahydroisoquinoliny and the like.

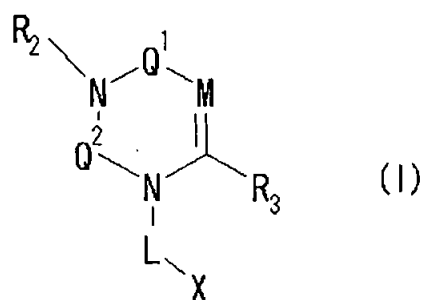
The "heterocycloalkyl" and hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl include piperidyl, 4-morpholyl, 4-piperazinyl, pyrrolidinyl, perhydropyrrolidinyl, 1,4-diazaperhydroepinyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl and the like.

The (C₆₋₁₀)aryl(C₁₋₁₀)alkyl includes benzyl, phenethyl, 1-phenylethyl, 3-phenylpropyl and the like.

【0009】

In the present specification, compound (I) is a compound represented by the formula:

30 【0010】



【0011】

wherein M is N or CR₄;

Q^1 and Q^2 are each independently selected from the group
5 consisting of CO, CS, SO, SO₂ and C=NR₁;

R₂ is a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl(C₁₋₅)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl(C₁₋₅)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₆₋₁₀)aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₁₀)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl(C₁₋₅)alkyl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, amino, (C₆₋₁₀)aryl, heteroaryl, hydroxy, (C₁₋₁₀)alkoxy, (C₆₋₁₀)aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl group, imino group, sulfonyl group and sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted);

R₃ is a group selected from the group consisting of perhalo(C₁₋₁₀)alkyl, amino, (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₆₋₁₀)aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₁₀)alkyl, (C₆₋₁₀)aryl, heteroaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, hydroxy, (C₁₋₁₀)alkoxy, (C₆₋₁₀)aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl group, imino group, sulfonyl group and sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted), and a substituted or unsubstituted 3-, 4-, 5-, 6- or 7-membered ring;

R₄ is a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of halo, perhalo(C₁₋₁₀)alkyl, amino, cyano, thio, (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₆₋₁₀)aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₆₋₁₀)aryl,

heteroaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, hydroxy, (C₁₋₁₀)alkoxy, (C₆₋₁₀)aryloxy, heteroaryloxy, a carbonyl group, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group
 5 (each of these can be substituted or unsubstituted);

R₁ is a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₆₋₁₀)aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl, and hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl (each of these can
 10 be substituted or unsubstituted);

L is a linker providing a gap (separation) corresponding to 1, 2 or 3 atoms between X and the ring L is bonded to (the atom of the linker is selected from the group consisting of a carbon atom, an oxygen atom, a nitrogen atom
 15 and a sulfur atom); and

X is a group selected from the group consisting of (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₆₋₁₀)aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, amino, (C₆₋₁₀)aryl, heteroaryl, hydroxy, (C₁₋₁₀)alkoxy, (C₆₋₁₀)aryloxy, heteroaryloxy, (C₂₋₆)alkenyl, (C₂₋₆)alkynyl, a carbonyl group, cyano, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group (each of these can be substituted or
 20 unsubstituted), or a salt thereof.

【0012】

Here, M is preferably CR₄, more preferably CH.

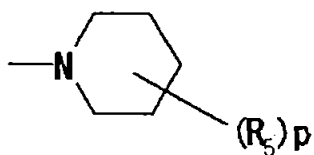
Q¹ and Q² are preferably CO.

R₂ is preferably a (C₁₋₄)alkyl group, more preferably
 30 methyl.

R₃ is preferably a substituted or unsubstituted 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocycloalkyl, more preferably a group represented by the formula:

【0013】

32



【0014】

wherein p is 0-10; R_5 is each independently halo, perhalo(C_{1-10})alkyl, CF_3 , cyano, nitro, hydroxy, (C_{1-10})alkyl, (C_{6-10})aryl, heteroaryl, aminosulfonyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, (C_{6-10})arylsulfonyl, heteroaryl sulfonyl, (C_{6-10})aryloxy, heteroaryloxy, (C_{6-10})aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, amino, thio, (C_{1-10})alkoxy, a carbonyl group, an imino group, a sulfonyl group or a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted). R_3 is particularly preferably 3-aminopiperidin-1-yl.

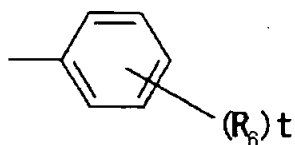
R_4 is preferably a hydrogen atom.

The linker for L is preferably $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(O)-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)CH_2NH-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2C(O)NH-$, $-NHCH_2C(O)-$, $-S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2CH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2S-$, $-C(O)S-$, $-C(O)SCH_2-$, $-CH_2C(O)S-$, $-C(O)CH_2S-$, $-CH_2SC(O)-$ and the like, each of which can be substituted or unsubstituted. L is particularly preferably $-CH_2-$.

【0015】

X is preferably a group represented by the formula:

【0016】



【0017】

wherein t is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; R_6 is each independently halo, perhalo(C_{1-10})alkyl, CF_3 , (C_{1-10})alkyl, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkynyl, (C_{6-10})aryl, heteroaryl, aminosulfonyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, (C_{6-10})arylsulfonyl, heteroaryl sulfonyl, (C_{6-10})aryloxy, heteroaryloxy, (C_{6-10})aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, amino, thio, (C_{1-10})alkoxy, a carbonyl group, an imino group, a sulfonyl group or a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted). R_3 is particularly preferably 3-aminopiperidin-1-yl.

10) arylsulfonyl, hetero(C₆₋₁₀) arylsulfonyl, (C₆₋₁₀) aryloxy, heteroaryloxy, (C₆₋₁₀) aryl(C₁₋₁₀) alkyl, heteroaryl(C₁₋₅) alkyl, (C₃₋₁₂) cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂) cycloalkyl, amino, thio, cyano, nitro, hydroxy, (C₁₋₁₀) alkoxy, a carbonyl group, an imino group, a
5 sulfonyl group or a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted).

X is more preferably (2-cyano)phenyl, (3-cyano)phenyl, (2-hydroxy)phenyl, (3-hydroxy)phenyl, (2-(C₂₋₆) alkenyl)phenyl, (3-(C₂₋₆) alkenyl)phenyl, (2-(C₂₋₆) alkynyl)phenyl, (3-(C₂₋₆) alkynyl)phenyl, (2-methoxy)phenyl, (3-methoxy)phenyl, (2-nitro)phenyl, (3-nitro)phenyl, (2-carboxy)phenyl, (3-carboxy)phenyl, (2-carboxamide)phenyl, (3-carboxamide)phenyl, (2-sulfonamido)phenyl, (3-sulfoamido)phenyl, (2-tetrazolyl)phenyl, (3-tetrazolyl)phenyl, (2-aminomethyl)phenyl,
15 (3-aminomethyl)phenyl, (2-hydroxymethyl)phenyl, (3-hydroxymethyl)phenyl, (2-phenyl)phenyl, (3-phenyl)phenyl, (2-halo)phenyl, (3-halo)phenyl, (2-CONH₂)phenyl, (3-CONH₂)phenyl, (2-CONH(C₁₋₇) alkyl)phenyl, (3-CONH(C₁₋₇) alkyl)phenyl, (2-CO₂(C₁₋₇) alkyl)phenyl, (3-CO₂(C₁₋₇) alkyl)phenyl, (2-NH₂)phenyl, (3-NH₂)phenyl, (2-(C₃₋₇) alkyl)phenyl, (3-(C₃₋₇) alkyl)phenyl, (2-(C₃₋₇) cycloalkyl)phenyl, (3-(C₃₋₇) cycloalkyl)phenyl, (2-(C₆₋₁₀) aryl)phenyl, (3-(C₆₋₁₀) aryl)phenyl, (2-heteroaryl)phenyl, (3-heteroaryl)phenyl, 2-bromo-5-fluorophenyl, 2-chloro-5-fluorophenyl, 2-cyano-5-fluorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,5-dibromophenyl, 2-bromo-3,5-difluorophenyl,
25 2-chloro-3,5-difluorophenyl, 2,3,5-trifluorophenyl, 2,3,5,6-tetrafluorophenyl, 2-bromo-3,5,6-trifluorophenyl, 2-chloro-3,5,6-trifluorophenyl, 2-cyano-3,5-difluorophenyl, 2-cyano-3,5,6-trifluorophenyl, (2-hetero(C₃₋₁₂) cycloalkyl)phenyl, (3-hetero(C₃₋₁₂) cycloalkyl)phenyl and the like, each of which can
30 be substituted or unsubstituted.

X is particularly preferably (2-cyano)phenyl or 2-cyano-5-fluorophenyl.

【0018】

35 When compound (I) forms a salt, the salt is preferably

a pharmacologically acceptable salt, such as a salt with an inorganic acid, a salt with an organic acid, a salt with a basic or acidic amino acid and the like.

Preferable examples of the salt with an inorganic acid include salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like.

Preferable examples of the salt with an organic acid include salts with acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzoic acid, toluenesulfonate and the like.

Preferable examples of the salt with a basic amino acid include salt with arginine and the like.

Preferable examples of the salts with acidic amino acid include salts with aspartic acid, glutamic acid and the like.

Compound (I) can be produced according to, for example, the methods described in US-A-2005-0261271, EP-A-1506967, or a method analogous thereto.

【0019】

Preferable specific examples of compound (I) are the following compounds and salts thereof.

2-(6-chloro-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl)benzonitrile;

2-(6-chloro-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl)benzonitrile;

2-[[6-[3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]benzonitrile;

2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]benzonitrile;

2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-ethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;

2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;

2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-chloro-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;

- 6-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-(2-bromobenzyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione;
- 6-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-(2-iodobenzyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione;
- 5 6-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-(2-bromo-5-fluorobenzyl)-3-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione;
- 6-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-3-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione;
- 6-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-3-
- 10 methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione;
- 6-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-(2-bromobenzyl)-3-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione;
- 2-[6-[azepan-3(±)-ylamino]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 15 2-[6-[3(±)-aminoazepan-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 2-[6-(2-aminoethylamino)-3-ethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(3-cyanobenzyl)-2,4-dioxo-3,4-
- 20 dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-cyanobenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(4-cyanobenzyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 25 2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,4-dioxo-3-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 2-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,4-dioxo-3-(3-pyrrol-1-
- 30 ylbenzyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
- 6-[(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-cyanobenzyl)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-thiophene-3-carbonitrile;
- 3-[4-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-cyanobenzyl)-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester;
- 35 3-[4-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-cyanobenzyl)-2,6-dioxo-3,6-

3b

dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
 6-(3-aminopiperidin-1-yl)-1,3-bis-(2-bromo-5-fluorobenzyl)-1H-
 pyrimidine-2,4-dione;
 2-{6-[3(R)-aminopiperidin-1-yl]-5-chloro-2,4-dioxo-3,4-
 5 dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl}benzonitrile;
 6-[3(R)-aminopiperidin-1-yl]-1-(2,5-dichlorobenzyl)-3-methyl-
 1H-pyrimidine-2,4-dione;
 6-[3(R)-aminopiperidin-1-yl]-1-(2-chloro-3,6-difluorobenzyl)-
 3-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione;
 10 (R)-2-((6-(3-amino-3-methylpiperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-
 3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl)-4-fluorobenzonitrile;
 2-[[6-[3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-
 1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-4-fluorobenzonitrile; and
 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-
 15 dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-4-fluorobenzonitrile.

【0020】

Compound (I) is preferably

2-[[6-[3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-
 1(2H)-pyrimidinyl]methyl]benzonitrile;
 20 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-
 dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]benzonitrile;
 2-[[6-[3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-
 1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-4-fluorobenzonitrile;
 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-
 25 dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-4-fluorobenzonitrile; or
 a salt thereof (preferably benzoate, succinate,
 trifluoroacetate, tartrate, toluenesulfonate or hydrochloride).

Compound (I) is more preferably 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-
 piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-
 30 pyrimidinyl]methyl]benzonitrile or a salt thereof (preferably,
 trifluoroacetate, benzoate, hydrochloride or toluenesulfonate),
 particularly preferably 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-
 3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-
 pyrimidinyl]methyl]benzonitrile benzoate (to be sometimes
 35 abbreviated as compound A in the present specification). In

37

the present specification, the free form of compound A means 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl)methyl]benzonitrile.

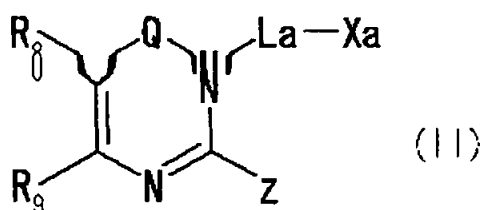
Alternatively, compound (I) is more preferably 2-[[6-
 5 [(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-
 1(2H)-pyrimidinyl)methyl]-4-fluorobenzonitrile or a salt
 thereof (preferably, trifluoroacetate, succinate or
 hydrochloride), particularly preferably 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-
 piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-
 10 pyrimidinyl)methyl]-4-fluorobenzonitrile succinate (to be
 sometimes abbreviated as compound B in the present
 specification). In the present specification, the free form of
 compound B means 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-
 dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl)methyl]-4-
 15 fluorobenzonitrile.

【0021】

In the present specification, compound (II) is a
 compound represented by the formula:

【0022】

20



【0023】

wherein Q is selected from the group consisting of CO, SO, SO₂
 and C=NR₇;

25 Z is a group selected from the group consisting of halo,
 perhalo(C₁₋₁₀)alkyl, amino, cyano, thio, (C₁₋₁₀)alkyl, cycloalkyl,
 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl,
 thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl,
 imino(C₁₋₃)alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy,
 30 alkenyl, alkynyl, a carbonyl group, an imino group, a sulfonyl
 group and a sulfinyl group (each of these can be substituted
 or unsubstituted), and a substituted or unsubstituted 4-, 5-,

6- or 7-membered ring;

R₈ and R₉ are each independently a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of halo, perhalo(C₁₋₁₀)alkyl, amino, cyano, nitro, thio, (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₈₋₁₂)bicycloaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkenyl, alkynyl, a carbonyl group, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted);

R₇ is a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of (C₁₋₁₀)alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, bicycloaryl and heterobicycloaryl (each of these can be substituted or unsubstituted);

La is a linker providing a gap (separation) corresponding to 0 to 6 atoms between Xa and the ring La is bonded to;

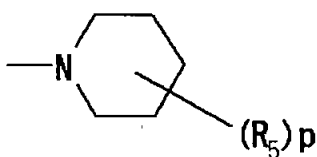
Xa is a group selected from the group consisting of (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, amino, aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkenyl, alkynyl, a carbonyl group, cyano, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted), or a salt thereof.

30 **【0024】**

Here, Q is preferably CO.

Z is preferably a substituted or unsubstituted 4-, 5-, 6- or 7-membered ring, more preferably a group represented by the formula:

35 **【0025】**



【0026】

wherein p and R_5 are as defined above. Z is particularly
5 preferably 3-amino-piperidinyl-1-yl.

R_8 is preferably halo, more preferably fluoro.

R_9 is preferably a hydrogen atom.

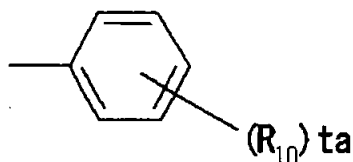
The linker for La is preferably $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(O)-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)CH_2NH-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2C(O)NH-$, $-NHCH_2C(O)-$, $-S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2CH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2S-$, $-C(O)S-$, $-C(O)SCH_2-$, $-CH_2C(O)S-$, $-C(O)CH_2S-$, $-CH_2SC(O)-$ and the like. La is particularly preferably $-CH_2-$.

【0027】

Xa is preferably a group represented by the formula:

【0028】

20



【0029】

wherein ta is 0, 1, 2 or 3; each R_{10} is independently halo, perhalo(C_{1-10})alkyl, CF_3 , (C_{1-10})alkyl, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkynyl, (C_{6-10}) aryl, heteroaryl, aminosulfonyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, (C_{6-10})arylsulfonyl, hetero(C_{6-10})arylsulfonyl, (C_{6-10})aryloxy, heteroaryloxy, (C_{6-10})aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, amino, thio, cyano, nitro, hydroxy, (C_{1-10})alkoxy, a carbonyl group, an imino group, a
30 sulfonyl group or a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted).

40

Xa is more preferably (2-cyano)phenyl, (3-cyano)phenyl, (2-hydroxy)phenyl, (3-hydroxy)phenyl, (2-(C₂₋₆)alkenyl)phenyl, (3-(C₂₋₆)alkenyl)phenyl, (2-(C₂₋₆)alkynyl)phenyl, (3-(C₂₋₆)alkynyl)phenyl, (2-nitro)phenyl, (3-nitro)phenyl, (2-carboxy)phenyl, (3-carboxy)phenyl, (2-carboxamide)phenyl, (3-carboxamide)phenyl, (2-sulfoneamide)phenyl, (3-sulfoneamide)phenyl, (2-tetrazolyl)phenyl, (3-tetrazolyl)phenyl, (2-aminomethyl)phenyl, (3-aminomethyl)phenyl, (2-amino)phenyl, (3-amino)phenyl, (2-hydroxymethyl)phenyl, (3-hydroxymethyl)phenyl, (2-phenyl)phenyl, (3-phenyl)phenyl, (2-CONH₂)phenyl, (3-CONH₂)phenyl, (2-CONH(C₁₋₇)alkyl)phenyl, (3-CONH(C₁₋₇)alkyl)phenyl, (2-CO₂(C₁₋₇)alkyl)phenyl, (3-CO₂(C₁₋₇)alkyl)phenyl and the like, each of which can be substituted or unsubstituted.

Xa is particularly preferably (2-cyano)phenyl.

【0030】

When compound (II) forms a salt, the salt is preferably a pharmacologically acceptable salt similar to compound (I).

Compound (II) can be produced according to, for example, the methods described in US-A-2005-0261271 and EP-A-1506967, or a method analogous thereto.

【0031】

Preferable specific examples of compound (II) include the following compounds and salts thereof.

2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-ethynyl-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-4,5-dimethyl-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-chloro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
(R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-4-fluorobenzonitrile;

(R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-chloro-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-4-fluorobenzonitrile;
 (R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-4-fluorobenzonitrile;
 5 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-prop-1-ynyl-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
 2-[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile; and
 10 2-[2-(3-(R)-amino-3-methylpiperidin-1-yl)-5-chloro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile.

【0032】

Compound (II) is preferably
 15 2-[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile;
 or a salt thereof (preferably trifluoroacetate, tartrate or
 20 hydrochloride).

【0033】

Compound (II) is more preferably 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile or a salt thereof (preferably
 25 trifluoroacetate, tartrate or hydrochloride), particularly preferably, 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile tartrate (to be sometimes abbreviated as compound C in the present specification). In the present specification, the free form of compound C means
 30 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile.

【0034】

Preferable specific examples of the agent for pancreas protection of the present invention include are as follows:
 35 (1) an agent for pancreas protection, which comprises a blood

glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]benzonitrile or a salt thereof in combination

5 [here, the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is preferably the following:

(1a) insulin sensitizer (preferably pioglitazone or a salt thereof, more preferably pioglitazone hydrochloride),

(1b) biguanide (preferably metformin or a salt thereof, more
10 preferably metformin hydrochloride), or

(1c) α -glucosidase inhibitor (preferably voglibose)];

(2) an agent for pancreas protection, which comprises a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-
15 3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-4-

fluorobenzonitrile or a salt thereof in combination

[here, the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is preferably the following:

(2a) insulin sensitizer (preferably pioglitazone or a salt
20 thereof, more preferably pioglitazone hydrochloride),

(2b) biguanide (preferably metformin or a salt thereof, more preferably metformin hydrochloride), or

(2c) α -glucosidase inhibitor (preferably voglibose)]; and

(3) an agent for pancreas protection, which comprises a blood
25 glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile or a salt thereof in combination

[here, the blood glucose lowering drug that does not stimulate
30 insulin secretion is preferably the following:

(3a) insulin sensitizer (preferably pioglitazone or a salt thereof, more preferably pioglitazone hydrochloride),

(3b) biguanide (preferably metformin or a salt thereof, more preferably metformin hydrochloride), or

35 (3c) α -glucosidase inhibitor (preferably voglibose)].

【0035】

The agent for pancreas protection of the present invention can be obtained by combining a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and
5 compound (I) or compound (II) as active ingredients. These active ingredients may be formed into preparations separately or simultaneously together with a pharmacologically acceptable carrier.

Here, as the pharmacologically acceptable carrier,
10 various organic or inorganic carrier materials conventionally used as materials for pharmaceutical preparations are used. They are blended as excipient, lubricant, binder or disintegrant for solid preparations; and solvent, solubilizing agent, suspending agent, isotonicity agent, buffer, soothing
15 agent and the like for liquid preparations. Where necessary, an additive for pharmaceutical preparations such as preservative, antioxidant, colorant, sweetening agent and the like can be used.

【0036】

20 Preferable examples of the excipient include lactose, sucrose, D-mannitol, D-sorbitol, starch, pregelatinized starch, dextrin, crystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, gum arabic, pullulan, light anhydrous silicic acid, synthetic
25 aluminum silicate, magnesium aluminate metasilicate and the like.

Preferable examples of the lubricant include magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like.

30 Preferable examples of the binder include pregelatinized starch, saccharose, gelatin, gum arabic, methylcellulose, carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, trehalose, dextrin, pullulan,
35 hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose,

44
polyvinylpyrrolidone and the like.

Preferable examples of the disintegrant include lactose, sucrose, starch, carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose, sodium croscarmellose, sodium
5 carboxymethyl starch, light anhydrous silicic acid, low-substituted hydroxypropylcellulose and the like.

Preferable examples of the solvent include water for injection, physiological saline, Ringer's solution, alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol, sesame oil, corn oil,
10 olive oil, cottonseed oil and the like.

Preferable examples of the solubilizing agent include polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate, sodium
15 salicylate, sodium acetate and the like.

Preferable examples of the suspending agent include surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionate, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glycerol monostearate and the
20 like; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and the like; polysorbates, polyoxyethylene hydrogenated castor oil; and the
25 like.

Preferable examples of the isotonicity agent include sodium chloride, glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, glucose and the like.

Preferable examples of the buffer include phosphate
30 buffer, acetate buffer, carbonate buffer, citrate buffer and the like.

Preferable examples of the soothing agent include benzyl alcohol and the like.

Preferable examples of the preservative include p-
35 oxybenzoates, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl

alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like.

Preferable examples of the antioxidant include sulfite, ascorbate and the like.

Preferable examples of the colorant include aqueous
5 edible tar pigments (e.g., foodcolors such as Food Color Red
Nos. 2 and 3, Food Color Yellow Nos. 4 and 5, Food Color Blue
Nos. 1 and 2 etc.), water insoluble lake pigments (e.g.,
aluminum salt of the aforementioned aqueous edible tar
pigment), natural pigments (e.g., beta carotene, chlorophyll,
10 red iron oxide and yellow ferric oxide) and the like.

Preferable examples of the sweetening agent include
saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame,
stevia and the like.

[0037]

15 Examples of the dosage form of the agent for pancreas
protection of the present invention include oral preparations
such as tablet (including sugar-coated tablet, film-coated
tablet, sublingual tablet, orally disintegrating tablet),
capsule (including soft capsule, microcapsule), granule,
20 powder, troche, syrup, emulsion, suspension, film (e.g., mouth
cavity disintegrating film) and the like; or parenteral
preparations such as injections (e.g., subcutaneous injections,
intravenous injections, intramuscular injections and
intraperitoneal injections), external agents (e.g.,
25 preparations for nasal administration, transdermal
preparations and ointments), suppositories (e.g., rectal
suppositories and vaginal suppositories), pellets, drops, eye
drops, pulmonary preparations (inhalations) and the like. In
addition, these preparations may be sustained-release
30 preparations (e.g., sustained-release microcapsule), such as
an immediate release preparation or a sustained-release
preparation. Of these preparations, oral preparations superior
in the convenience or compliance are preferable.

The agent for pancreas protection of the present
35 invention can be produced according to a method conventionally

26

used in the field of pharmaceutical preparation, such as the method described in Japan Pharmacopoeia and the like.

While the content of the active ingredient (blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and/or compound (I) or compound (II)) in the agent for pancreas protection of the present invention varies depending on the kind of the active ingredient, the size of the preparation and the like, it is, for example, 1-90 wt%, preferably 5-80 wt%.

10 【0038】

In the agent for pancreas protection of the present invention, the mixing ratio of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II) can be appropriately determined according to the
15 subject of administration, administration route, target disease, dosage form, combination of pharmaceutical agents and the like. For example, compound (I) or compound (II) is generally used in an amount of about 0.005-200 parts by weight, preferably about 0.01-100 parts by weight, relative to 1 part
20 by weight of the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion.

The administration mode of the agent for pancreas protection of the present invention is not particularly limited, and a blood glucose lowering drug that does not
25 stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II) only need to be combined on administration. Such administration mode includes, for example,

(1) administration of a single preparation obtained by simultaneously formulating a blood glucose lowering drug that
30 does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II), (2) simultaneous administration of two kinds of preparations obtained by separately formulating a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II), by the same
35 administration route, (3) administration of two kinds of

preparations obtained by separately formulating a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II), at different times by the same administration route, (4) simultaneous administration of two kinds of preparations obtained by separately formulating a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II), by different administration routes, (5) administration of two kinds of preparations obtained by separately formulating a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II), at staggered times by different administration routes (e.g., administration in the order of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and then compound (I) or compound (II), or in the reverse order) and the like.

【0039】

The agent for pancreas protection of the present invention can be safely administered orally or parenterally to mammals (e.g., humans, mice, rats, rabbits, dogs, cats, bovines, horses, swines, monkeys).

Particularly, the agent for pancreas protection of the present invention is effective for type 2 diabetes patients, and further, effective for type 2 diabetes patients with pancreatic fatigue. Here, pancreatic fatigue can be defined using HOMA- β as an index. For example, HOMA- β is a value calculated by $[\text{fasting blood insulin level } (\mu\text{U/mL}) \times 360] / [\text{fasting blood glucose level (mg/dL)} - 63] (\%)$, and when the HOMA- β is not more than 50%, preferably not more than 30%, the pancreas is exhausted.

The dose of the agent for pancreas protection of the present invention can be similar to the dose of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, or compound (I) or compound (II), which are the active ingredients, and can be appropriately determined according to the subject of administration, administration

48

route, target disease, dosage form, combination of pharmaceutical agents and the like.

The dose of the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound 5 (II) can be appropriately determined based on their clinical doses.

The dose of the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is, for example, generally 0.01-5000 mg/day, preferably 0.1-3000 mg/day, for one adult 10 patient (body weight 60 kg). This amount can be administered in 2 or 3 portions a day.

When an insulin sensitizer is used as a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, the dose of the insulin sensitizer is generally 0.1-100 mg/day, 15 preferably 1-60 mg/day for one adult patient (body weight 60 kg).

Particularly, when the insulin sensitizer is pioglitazone hydrochloride, the effective amount of pioglitazone hydrochloride is generally 7.5-60 mg/day, 20 preferably 15-45 mg/day, for one adult patient (body weight 60 kg), as pioglitazone.

When the insulin sensitizer is rosiglitazone maleate, the effective amount of rosiglitazone maleate is generally 1-12 mg/day, preferably 2-8 mg/day, for one adult patient (body 25 weight 60 kg).

When a biguanide (preferably metformin hydrochloride) is used as a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, the dose of the biguanides (preferably metformin hydrochloride) is generally 125-2550 30 mg/day, preferably 250-2550 mg/day for one adult patient (body weight 60 kg).

When α -glucosidase inhibitor is used as a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, the dose of α -glucosidase inhibitor is generally 0.01 - 1000 35 mg/day, preferably 0.1 - 500 mg/day, for one adult patient

(body weight 60 kg). Particularly, when α -glucosidase inhibitor is voglibose, the effective amount of voglibose is generally 0.1 - 2 mg/day, preferably 0.1 - 1mg/day, for one adult patient (body weight 60 kg).

5 In addition, when the α -glucosidase inhibitor is acarbose, the effective amount of acarbose is generally 10 - 500 mg/day, preferably 20 - 200 mg/day, for one adult patient (body weight 60 kg).

The dose of compound (I) or compound (II) is, for
10 example, generally 0.1 - 1000 mg/day, preferably 1 - 500 mg/day, for one adult patient (body weight 60 kg). This amount can also be administered in 2 or 3 portions a day.

【0040】

The agent for pancreas protection of the present
15 invention has a superior pancreas protective action. Examples of the pancreas protective action include pancreatic insulin content-increasing action, pancreatic fatigue-preventing or treating action, pancreas (β cell) function-ameliorating effect, pancreas (β cell) regenerating action, pancreas (β cell)
20 regeneration promoting action, glucotoxicity suppressing action, lipotoxicity suppressing action, glucolipotoxicity suppressing action, oxidative stress suppressing action, endoplasmic reticulum stress suppressing action, pancreatic β cell apoptosis suppressive action, insulin secretion enhancing
25 action and the like. Here, insulin secretion enhancing action can be evaluated by calculating the ratio of plasma insulin value and plasma glucose value of a subject for administration, where an increase in the "plasma insulin value/plasma glucose value" means enhancement of insulin secretion. The pancreas
30 protective action is preferably pancreatic insulin content-increasing action.

The agent for pancreas protection of the present invention shows a synergistic pancreas protective action. Here, the "synergistic pancreas protective action" means a pancreas
35 protective action superior to the sum of "pancreas protective

50

action of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion alone" and "pancreas protective action of compound (I) or compound (II) alone".

In the present specification, the "pancreatic insulin content" means an insulin content of the pancreas. The "pancreatic insulin content" can be obtained by measuring insulin extracted by a method known *per se* from a pancreatic tissue of a test animal according to a method known *per se*. The measurement method of insulin may be any as long as insulin can be measured. Specifically, a radioimmunoassay or enzyme immunoassay using one kind of anti-insulin antibody; an enzyme immunoassay using two kinds of anti-insulin antibodies having different epitopes and the like can be used.

In addition, the "pancreatic insulin content" can also be evaluated with pancreatic insulin mRNA or the amount of pancreatic β cells as an index.

Here, the pancreatic insulin mRNA and the amount of pancreatic β cells can be measured by a method known *per se*. For example, a method by histological staining using an anti-insulin antibody is generally used for the measurement of the amount of pancreatic β cells. In addition, *in situ* hybridization that detects insulin mRNA, a method including labeling with an endogenous or exogenous substance that highly specifically binds to a protein selectively expressed in pancreatic β cells, administering the labeled substance to a test animal, and thereafter measuring the labeling activity and the like may be used. The aforementioned endogenous or exogenous substance can be labeled, for example, with a radioisotope, a luminescence substance (low-molecular-weight compound or protein such as luciferase, GFP and the like), a fluorescent substance and the like.

Moreover, the "pancreatic insulin content" can also be evaluated by a known method used for the assumption of the amount of remaining pancreatic β cells. As such method, for example, a method including a glucagon tolerance test and

measurement of activated insulin or C-peptide in the blood and the like can be mentioned. Alternatively, a glucose loading test may be conducted instead of the glucagon tolerance test and then the activated insulin or C-peptide in the blood may
5 be measured. Furthermore, the activated insulin or C-peptide in the blood may be measured without a glucagon tolerance test.

【0041】

The agent for pancreas protection of the present invention is useful for the prophylaxis or treatment of
10 diabetes [e.g., type 1 diabetes, type 2 diabetes, type 1.5 (LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)), gestational diabetes mellitus, insulin secretion-deficient diabetes, obese diabetes, IGT (Impaired Glucose Tolerance), IFG (Impaired Fasting Glucose), IFG (Impaired Fasting Glycaemia)], diabetic
15 complications [e.g., neuropathy, nephropathy, retinopathy, cataract, macroangiopathy, arteriosclerosis, osteopenia, hyperosmolar diabetic coma, infectious diseases (e.g., respiratory infection, urinary tract infection, gastrointestinal infection, dermal soft tissue infections and
20 inferior limb infection), diabetic gangrene, xerostomia, hypacusis, cerebrovascular disorder and peripheral blood circulation disorder], and the like. In addition, the agent for pancreas protection of the present invention can suppress progression of diabetes into diabetic complications
25 (particularly, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, arteriosclerosis).

In a mammal having a higher blood glucose level than the normal level, since hyperglycemia itself decreases the pancreatic insulin content, the agent for pancreas protection
30 of the present invention can be used for normalization of the blood glucose level in a mammal having a higher blood glucose level than the normal level. Moreover, the agent for pancreas protection of the present invention is useful for a mammal with low pancreas (β cell) function and insulin secretion-
35 deficient condition, from among the mammals having a higher

52

blood glucose level than the normal level.

Furthermore, the agent for pancreas protection of the present invention can increase the amount of pancreatic insulin mRNA. The agent for pancreas protection of the present invention suppresses pancreatic fatigue caused by glucotoxicity due to diabetes, lipotoxicity, glucolipotoxicity, oxidant stress, endoplasmic reticulum stress and the like, and can maintain the glucose-dependent insulin secretory ability, which is an important function of pancreatic β cells. In addition, the agent for pancreas protection of the present invention can suppress pancreatic β cell death due to diabetes, and promote regeneration or replication of pancreatic β cells. Moreover, the agent for pancreas protection of the present invention can promote production of giant pancreatic β cells.

15 【0042】

The agent for pancreas protection of the present invention can be used in combination with other pharmaceutical agent (hereinafter to be abbreviated as a combination drug), as long as a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II), which are active ingredients, are not adversely affected.

Here, as the "combination drug", therapeutic agents for diabetes, therapeutic agents for diabetic complications, therapeutic agents for hyperlipidemia, antihypertensive agents, antiobesity agents, diuretic agents, antithrombotic agents and the like can be mentioned.

The timing of administration of the agent for pancreas protection of the present invention and a combination drug is not limited. They may be simultaneously administered to an administration subject or administered in a staggered manner. Moreover, the agent for pancreas protection of the present invention and a combination drug may be administered as two kinds of preparations each containing an active ingredient, or may be administered as a single preparation containing both active ingredients.

53

The dose of the combination drug can be appropriately determined based on the dose clinically employed. The proportion of the agent for pancreas protection of the present invention and combination drug can be appropriately determined depending on the administration subject, administration route, target disease, condition, combination and the like. When, for example, the administration subject is human, a combination drug is used in an amount of 0.01-100 parts by weight per 1 part by weight of the active ingredient of the agent for pancreas protection of the present invention.

【0043】

As the aforementioned therapeutic agent for diabetes, for example, insulin preparations (e.g., animal insulin preparations extracted from the pancreas of bovine and swine; human insulin preparations genetically synthesized using *Escherichia coli* or yeast; zinc insulin; protamine zinc insulin; fragment or derivative of insulin (e.g., INS-1), GLP-1 receptor agonists [e.g., GLP-1, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂], amylin agonists (e.g., pramlintide), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., sodium vanadate), β 3 agonists (e.g., AJ-9677), gluconeogenesis inhibitors (e.g., glycogen phosphorylase inhibitor, glucose-6-phosphatase inhibitor, glucagon antagonist), SGLT (sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095), adiponectin or agonist thereof, IKK inhibitors (e.g., AS-2868), leptin resistance improving drugs, glucokinase activators (e.g., Ro-28-1675), JNK inhibitor, GSK3 β inhibitor and the like can be mentioned.

Examples of the therapeutic agent for diabetic complications include aldose reductase inhibitors (e.g., Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, Ranirestat etc.), neurotrophic factors and increasing drugs thereof (e.g., NGF, NT-3, BDNF, neurotrophin production-secretion promoters described in W001/14372 (e.g., 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-

54

methylphenoxy)propyl]oxazole etc.)), neuranagenesis stimulators (e.g., Y-128), PKC inhibitors (e.g., ruboxistaurin mesylate), AGE inhibitors (e.g., ALT946, pimagidine, N-phenacylthiazolium bromide (ALT766), EXO-226), reactive oxygen
5 scavengers (e.g., thiocetic acid), cerebral vasodilators (e.g., tiapride, mexiletine) and apoptosis signal regulating kinase-1 (ASK-1) inhibitors.

【0044】

Examples of the therapeutic agent for hyperlipidemia
10 include HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin, rosuvastatin, pitavastatin and salts thereof (e.g., sodium salt, calcium salt), squalene synthase
15 inhibitors (e.g., compounds described in W097/10224, such as N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid etc.), fibrate compounds (e.g., bezafibrate, clofibrate, simfibrate, clinofibrate), ACAT inhibitors (e.g., Avasimibe, Eflucimibe), anion exchange
20 resins (e.g., colestyramine), probucol, nicotinic acid drugs (e.g., nicomol, niceritrol), ethyl icosapentate, plant sterols (e.g., soysterol, γ -oryzanol) and the like.

Examples of the antihypertensive agent include angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril,
25 enalapril, delapril), angiotensin II antagonists (e.g., candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, 1-[[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-2-ethoxy-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid), calcium antagonists (e.g.,
30 manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine), potassium channel openers (e.g., levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), Clonidine and the like.

【0045】

Examples of the antiobesity agent include antiobestic
35 agents acting on the central nervous system (e.g.,

SS

Dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, Sibutramine, amfepramone, dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex; MCH receptor antagonists (e.g., SB-568849; SNAP-7941; compounds encompassed in WO01/82925 and WO01/87834);
5 neuropeptide Y antagonists (e.g., CP-422935); cannabinoid receptor antagonists (e.g., SR-141716, SR-147778); ghrelin antagonist; pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat, ATL-962), β 3 agonists (e.g., AJ-9677), peptidic anorexiant (e.g., leptin, CNTF (Ciliary Neurotropic Factor)), cholecystokinin
10 agonists (e.g., linitript, FPL-15849) and the like.

Examples of the diuretic agent include xanthine derivatives (e.g., sodium salicylate and theobromine, calcium salicylate and theobromine), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichloromethiazide,
15 hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutizide, polythiazide, methyclothiazide), antialdosterone preparations (e.g., spironolactone, triamterene), carbonate dehydratase inhibitors (e.g., acetazolamide), chlorobenzenesulfonamide preparations
20 (e.g., chlortalidone, mefruside, indapamide), azosemide, isosorbide, etacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like.

Examples of the antithrombotic agent include heparin (e.g., heparin sodium, heparin calcium, dalteparin sodium),
25 warfarin (e.g., warfarin potassium), anti-thrombin drugs (e.g., aragatroban), thrombolytic agents (e.g., urokinase, tisokinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase), platelet aggregation inhibitors (e.g., ticlopidine hydrochloride, cilostazol, ethyl icosapentate, beraprost sodium, sarpogrelate
30 hydrochloride) and the like.

[0046]

The present invention further relates to "an agent for pancreas protection containing compound (I) or compound (II)".

The "agent for pancreas protection containing compound
35 (I) or compound (II)" can be produced by using compound (I) or

56

compound (II) in the same manner as in the method of the above-mentioned agent for pancreas protection of the present invention. The "agent for pancreas protection containing compound (I) or compound (II)" has superior pancreas protective action, preferably pancreatic insulin content increasing action, and can be used for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like, like the aforementioned agent for pancreas protection of the present invention.

【0047】

10 Compound (I) and compound (II) are also useful as therapeutic agents for diabetes with secondary sulfonylurea failure, and afford superior insulin secretion effect and blood glucose decreasing effect even for diabetic patients for whom sulfonylurea compounds and fast-acting insulin
15 secretagogues fail to provide insulin secretion effect, due to which sufficient blood glucose lowering effect cannot be achieved.

Here, as the sulfonylurea compound, a compound having a sulfonylurea skeleton, a derivative thereof, for example,
20 tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, glybuzole and the like can be mentioned.

As the fast-acting insulin secretagogue, a compound free of a sulfonylurea skeleton but promotes insulin secretion
25 from pancreatic β cells, like a sulfonylurea compound, for example, glinide compounds such as repaglinide, senaglinide, nateglinide, mitiglinide, a calcium salt hydrate thereof and the like, and the like can be mentioned.

Furthermore, the "agent for pancreas protection
30 containing compound (I) or compound (II)" can be used in combination with the aforementioned combination drug.

【0048】

The present invention is explained in more detail by the following Experimental Examples. These do not limit the
35 present invention and the present invention can be modified

within the range that does not deviate from the scope of the invention.

【Experimental Example 1】

【0049】

5 Using BKS.Cg-+ Lepr^{db}/+ Lepr^{db}/Jcl mouse (hereinafter to be abbreviated as db/db mouse) (6-week-old, male, Clea Japan, Inc.), which is a diabetes model with lowered pancreatic insulin content (type 2 diabetes model with pancreatic fatigue), and BKS.Cg-m +/+ Lepr^{db}/Jcl mouse (hereinafter to be
10 abbreviated as db/+m mouse) (6-week-old, male, Clea Japan, Inc.), which is a normal model, a pancreatic insulin content increasing effect, afforded by a combination of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound A, was studied.

15 First, the db/db mice (16 mice) were divided into 2 Groups A and B (each 8 mice), to Group A (control group) was given a powder diet (trade name: CE-2, Clea Japan, Inc., hereinafter the same), to Group B was given a powder diet containing pioglitazone hydrochloride (0.0075(w/w)% as
20 pioglitazone) and compound A (0.03(w/w)% of compound A in a free form) [dose of pioglitazone and free form compound A for Group B was 14.1±0.8 (mean±SD) mg/kg body weight/day and 56.5±3.1 (mean±SD) mg/kg body weight/day, respectively], each for 25 consecutive days.

25 In addition, a powder diet was given to db/+m mice (4 mice) for 25 days, and the mice were used as Group C (normal group).

 No significant difference was observed in the food intake of the mice in the above-mentioned Groups A - C.

30 In the above-mentioned Groups A - C, pancreas was isolated from the mice at day 27 from the start of the powder diet administration, and the pancreatic insulin content was measured.

 The pancreatic insulin content was measured as follows.

35 First, the mouse pancreas was homogenated in its 10

58

times weight of 74% ethanol (containing 0.15 mM hydrochloric acid). The obtained homogenate solution was left standing overnight under the shading conditions at 4°C, and centrifuged at 15000 rpm for 5 min. The obtained supernatant was
5 appropriately diluted with PBS(-) (phosphate-buffered saline) containing 0.1% BSA (bovine serum albumin). The insulin content of the diluted solution was measured by radioimmunoassay (trade name: RAT INSULIN RIA KIT, manufactured by RINCO Research, U.S.A.), and the insulin
10 content per pancreatic tissue weight was calculated.

The results are shown in Table 1. The values in the Table indicate mean (n=8 in Groups A and B; n=4 in Group C)±standard deviation.

【0050】

15 【Table 1】

Pancreatic insulin content (ng/mg tissue)

Group	Pancreatic insulin content
Group A (control)	44.0 ± 17
Group B (pioglitazone + compound A)	200.1 ± 138
Group C (normal group)	198.9 ± 16

【0051】

As shown in Table 1, the combination of the blood
20 glucose-lowering drug that does not stimulate insulin secretion and compound A afforded a superior pancreatic insulin content-increasing effect.

【Experimental Example 2】

【0052】

25 The pancreatic insulin content-increasing effect afforded by a combination of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and compound A was further studied.

The db/db mice (24; male, 6-week-old, CLEA Japan, Inc.)
30 were divided into 4 Groups A - D (each 6 mice), to Group A

(control group) was given a powder diet (trade name: CE-2, Clea Japan, Inc., hereinafter the same), to group B was given a powder diet containing voglibose (0.001 (w/w)%) [dose of voglibose for Group B was 1.8±0.2 (mean±SD) mg/kg body weight/day], to Group C was given a powder diet containing compound A (0.03 (w/w)% of compound A in a free form) [dose of free form compound A for Group C was 72.8±4.4 (mean±SD) mg/kg body weight/day], and to Group D was given a powder diet containing voglibose (0.001 (w/w)%) and compound A (0.03 (w/w)% of compound A in a free form) [dose of voglibose and free form compound A for Group D was 1.8±0.3 (mean±SD) mg/kg body weight/day and 53.8±9.2 (mean±SD) mg/kg body weight/day, respectively], each for 27 consecutive days.

No significant difference was observed in the food intake of the mice in the above-mentioned groups A to D.

In the above-mentioned Groups A - D, pancreas was isolated from the mice at day 29 from the start of the powder feed administration, and the pancreatic insulin content was measured.

The insulin content per pancreatic tissue weight was calculated in the same manner as in Experimental Example 1. The results are shown in Table 2. The values in the Table indicate mean (n=6)±standard deviation.

【0053】

25 【Table 2】

Pancreatic insulin content (ng/mg tissue)

Group	Pancreatic insulin content
Group A (control)	58.0 ± 23.1
Group B (voglibose)	198.1 ± 169.8
Group C (compound A)	92.0 ± 37.0
Group D (voglibose + compound A)	492.0 ± 189.5

【0054】

As shown in Table 2, the combination of the blood

60

glucose-lowering drug that does not stimulate insulin secretion and compound A afforded a superior pancreatic insulin content-increasing effect.

【Experimental Example 3】

5 【0055】

The pancreatic insulin content-increasing effect afforded by a combination of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and compound B was studied.

10 The db/db mice (28; male, 6-week-old, CLEA Japan, Inc.) were divided into 4 Groups A - D (each 7 mice), to Group A (control group) was given a powder diet (trade name: CE-2, Clea Japan, Inc., hereinafter the same), to group B was given a powder diet containing pioglitazone hydrochloride
15 (0.0075(w/w)% as pioglitazone) [dose of pioglitazone for Group B was 17.7 ± 1.7 (mean $\pm$ SD) mg/kg body weight/day], to Group C was given a powder diet containing compound B (0.03 (w/w)% of compound B in a free form) [dose of free form compound B for Group C was 74.7 ± 6.3 (mean $\pm$ SD) mg/kg body weight/day], and to
20 Group D was given a powder diet containing pioglitazone hydrochloride (0.0075 (w/w)%) and compound B (0.03 (w/w)% of compound B in a free form) [dose of pioglitazone and free form compound B for Group D was 15.8 ± 1.2 (mean $\pm$ SD) mg/kg body weight/day and 63.1 ± 4.9 (mean $\pm$ SD) mg/kg body weight/day,
25 respectively], each for 26 consecutive days.

No significant difference was observed in the food intake of the mice in the above-mentioned groups A to D.

In the above-mentioned Groups A - D, pancreas was isolated from the mice at day 28 from the start of the powder
30 feed administration, and the pancreatic insulin content was measured.

The insulin content per pancreatic tissue weight was calculated in the same manner as in Experimental Example 1. The results are shown in Table 3. The values in the Table
35 indicate mean (n=7) $\pm$ standard deviation.

【0056】

【Table 3】

Pancreatic insulin content (ng/mg tissue)

Group	Pancreatic insulin content
Group A (control)	33.7 ± 10.8
Group B (pioglitazone)	74.8 ± 21.5
Group C (compound B)	58.1 ± 17.0
Group D (pioglitazone + compound B)	173.1 ± 67.1

5 【0057】

As shown in Table 3, the combination of the blood glucose-lowering drug that does not stimulate insulin secretion and compound B afforded a superior pancreatic insulin content-increasing effect.

10 【Experimental Example 4】

【0058】

The pancreatic insulin content-increasing effect afforded by a combination of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and compound C was
15 studied.

The db/db mice (28; male, 6-week-old, CLEA Japan, Inc.) were divided into 4 Groups A - D (each 7 mice), to Group A (control group) was given a powder diet (trade name: CE-2, Clea Japan, Inc., hereinafter the same), to group B was given
20 a powder diet containing pioglitazone hydrochloride (0.0075(w/w)% as pioglitazone) [dose of pioglitazone for Group B was 17.7±1.7 (mean±SD) mg/kg body weight/day], to Group C was given a powder diet containing compound C (0.1 (w/w)% of compound C in a free form) [dose of free form compound C for
25 Group C was 245.8±17.3 (mean±SD) mg/kg body weight/day], and to Group D was given a powder diet containing pioglitazone hydrochloride (0.0075 (w/w)% as pioglitazone) and compound C (0.1 (w/w)% of compound C in a free form) [dose of pioglitazone and free form compound C for Group D was 17.3±1.3

(mean±SD) mg/kg body weight/day and 230.3±17.5 (mean±SD) mg/kg body weight/day, respectively], each for 26 consecutive days.

No significant difference was observed in the feed intake of the mice in the above-mentioned groups A to D.

5 In the above-mentioned Groups A - D, pancreas was isolated from the mice at day 28 from the start of the powder feed administration, and the pancreatic insulin content was measured.

The insulin content per pancreatic tissue weight was
10 calculated in the same manner as in Experimental Example 1. The results are shown in Table 4. The values in the Table indicate mean (n=7)±standard deviation.

【0059】

【Table 4】

15 Pancreatic insulin content (ng/mg tissue)

Group	Pancreatic insulin content
Group A (control)	33.7 ± 10.8
Group B (pioglitazone)	74.8 ± 21.5
Group C (compound C)	57.2 ± 17.8
Group D (pioglitazone + compound C)	116.1 ± 47.8

【0060】

As shown in Table 4, the combination of the blood glucose-lowering drug that does not stimulate insulin
20 secretion and compound C afforded a superior pancreatic insulin content-increasing effect.

Industrial Applicability

【0061】

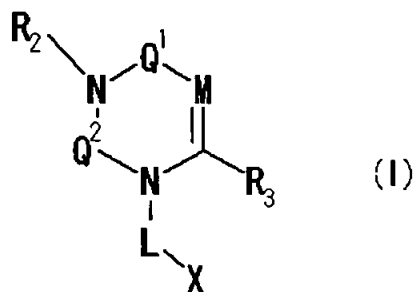
The agent for pancreas protection of the present
25 invention provides a superior pancreatic insulin content increasing effect and is useful for the treatment of diabetes and the like.

This application is based on patent application Nos. 2005-379407 (filing date: December 28, 2005) and 2006-061722

(filing date: March 7, 2006) filed in Japan, the contents of which are all hereby incorporated.

Claims

1. An agent for pancreas protection, which comprises a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion, and compound (I) or compound (II) in combination,
 5 wherein the compound (I) is a compound represented by the formula (I):



wherein M is N or CR₄;

Q¹ and Q² are each independently selected from the group
 10 consisting of CO, CS, SO, SO₂ and C=NR₁;

R₂ is a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl(C₁₋₅)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl(C₁₋₅)alkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₆₋₁₀)aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl(C₁₋₅)alkyl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, amino, (C₆₋₁₀)aryl, heteroaryl, hydroxy, (C₁₋₁₀)alkoxy, (C₆₋₁₀)aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl group, imino group,
 15 20 sulfonyl group and sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted);

R₃ is a group selected from the group consisting of perhalo(C₁₋₁₀)alkyl, amino, (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, (C₆₋₁₀)aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₆₋₁₀)aryl, heteroaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, hydroxy, (C₁₋₁₀)alkoxy, (C₆₋₁₀)aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl group, imino group, sulfonyl group and sulfinyl group (each of these can be substituted or
 25 30 unsubstituted), and a substituted or unsubstituted 3-, 4-, 5-,

6- or 7-membered ring;

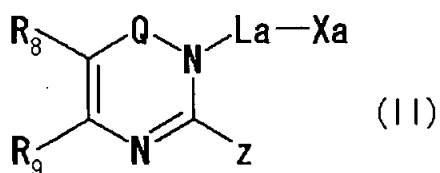
R_4 is a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of halo, perhalo(C_{1-10})alkyl, amino, cyano, thio, (C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{6-10})aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{6-10})aryl, heteroaryl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, imino(C_{1-3})alkyl, hydroxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{6-10})aryloxy, heteroaryloxy, a carbonyl group, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted);

R_1 is a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of (C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{6-10})aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl, and hetero(C_{4-12})bicycloaryl (each of these can be substituted or unsubstituted);

L is a linker providing a gap corresponding to 1, 2 or 3 atoms between X and the ring L is bonded to (the atom of the linker is selected from the group consisting of a carbon atom, an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom); and

X is a group selected from the group consisting of (C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{6-10})aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl, hetero(C_{4-12})bicycloaryl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, imino(C_{1-3})alkyl, amino, (C_{6-10})aryl, heteroaryl, hydroxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{6-10})aryloxy, heteroaryloxy, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkynyl, a carbonyl group, cyano, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted), or a salt thereof, and

the compound (II) is a compound represented by the formula (II):



66

wherein Q is selected from the group consisting of CO, SO, SO₂ and C=NR₇;

Z is a group selected from the group consisting of halo, perhalo(C₁₋₁₀)alkyl, amino, cyano, thio, (C₁₋₁₀)alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkenyl, alkynyl, a carbonyl group, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted), and a substituted or unsubstituted 4-, 5-, 6- or 7-membered ring;

R₈ and R₉ are each independently a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of halo, perhalo(C₁₋₁₀)alkyl, amino, cyano, nitro, thio, (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₈₋₁₂)bicycloaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkenyl, alkynyl, a carbonyl group, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted);

R₇ is a hydrogen atom, or a group selected from the group consisting of (C₁₋₁₀)alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, bicycloaryl and heterobicycloaryl (each of these can be substituted or unsubstituted);

La is a linker providing a gap corresponding to 0 to 6 atoms between Xa and the ring La is bonded to;

Xa is a group selected from the group consisting of (C₁₋₁₀)alkyl, (C₃₋₁₂)cycloalkyl, hetero(C₃₋₁₂)cycloalkyl, aryl(C₁₋₁₀)alkyl, heteroaryl(C₁₋₅)alkyl, (C₉₋₁₂)bicycloaryl, hetero(C₄₋₁₂)bicycloaryl, carbonyl(C₁₋₃)alkyl, thiocarbonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfonyl(C₁₋₃)alkyl, sulfinyl(C₁₋₃)alkyl, imino(C₁₋₃)alkyl, amino, aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy,

65

alkenyl, alkynyl, a carbonyl group, cyano, an imino group, a sulfonyl group and a sulfinyl group (each of these can be substituted or unsubstituted), or a salt thereof

5 2. The agent of claim 1, wherein the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is an insulin sensitizier.

3. The agent of claim 2, wherein the insulin sensitizier is
10 pioglitazone or a salt thereof.

4. The agent of claim 1, wherein the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is a biguanide.

15 5. The agent of claim 4, wherein the biguanide is metformin or a salt thereof.

6. The agent of claim 1, wherein the blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion is an α -
20 glucosidase inhibitor.

7. The agent of claim 6, wherein the α -glucosidase inhibitor is voglibose.

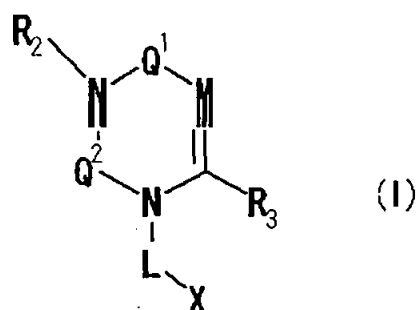
25 8. An agent for pancreas protection, which comprises a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]benzonitrile or a salt thereof in combination.

30

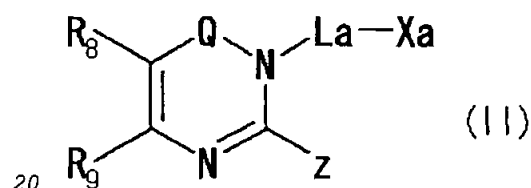
9. An agent for pancreas protection, which comprises a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-4-
35 fluorobenzonitrile or a salt thereof in combination.

10. An agent for pancreas protection, which comprises a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and 2-[2-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-oxo-5,6H-pyrimidin-1-ylmethyl]benzonitrile or a salt thereof in combination.

11. A method of pancreas protection of a mammal, which comprises administering a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and compound (I) or compound (II) to the mammal, wherein the compound (I) is a compound represented by the formula (I):



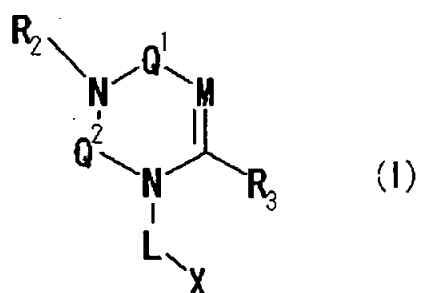
15 wherein each symbol is as defined in claim 1, or a salt thereof, and the compound (II) is a compound represented by the formula (II):



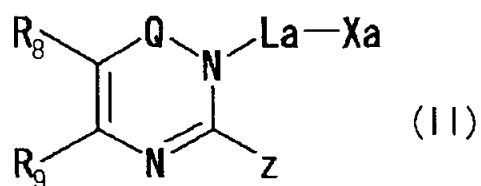
20 wherein each symbol is as defined in claim 1, or a salt thereof.

12. Use of a blood glucose lowering drug that does not stimulate insulin secretion and compound (I) or compound (II) for the production of an agent for pancreas protection, wherein the compound (I) is a compound represented by the

formula (I):



wherein each symbol is as defined in claim 1, or a salt
 5 thereof, and
 the compound (II) is a compound represented by the formula
 (II):



10 wherein each symbol is as defined in claim 1, or a salt
 thereof.

1



(II)



10

AGENTE TERAPEUTICO PARA LA DIABETES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se sabe que la cantidad de células β pancreáticas
10 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) ($110 <$
15 $\text{FPG} < 125 \text{ mg/dL}$) 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
20 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
25 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
30 β pancreáticas están agotadas y la muerte de las células β

72

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 DESCRIPCIÓN 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, y libre de efectos colaterales.

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
5 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
10 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
15 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.

20 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-
25 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
30 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
5 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,
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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

76

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 5 "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 10 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.

15 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, 20 balaglitazona, edaglitazona), reglixane, FK-614, los compuestos descritos en el documento WO01/38325, tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, noveglitazar, metaglidasen, LY-510929, T-131 o una sal de los mismos, THR-0921 y similares. De éstos, los compuestos de tiazolindiona son preferibles, y 25 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 30 metformina y una sal de la misma (preferentemente clorhidrato)

son preferibles.

Los ejemplos de los agonistas del receptor de somatostanina incluyen los compuestos descritos en los documentos WO01/25228, WO03/42204, WO98/33921, WO98/45285, 5 WO99/22735 y similares. De éstos, los agonistas del receptor del subtipo 2 de somatostatina, son preferibles.

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

Los ejemplos de los inhibidores de α -glucosidasa 10 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 - 15 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.

20 Respecto al término "sustituido o no sustituido", el sustituyente incluye aldehído, alquilo, alquilen, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, el grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, 25 éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo, oxoalquilo (cada uno puede estar además sustituido o no sustituido) y similares.

30 El grupo "alquilo" y alquilo de 1 a 10 átomos de

78

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 "alquilenos" incluye alquilenos 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, tert-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,

79

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.

5 El "cicloalquileno" 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-
10 azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilo y similares.

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

El "heteroarilo" significa un grupo aromático
15 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
20 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.

25 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 cicloalquenilo y otro
30 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, 5 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] 10 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, 15 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 20 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.

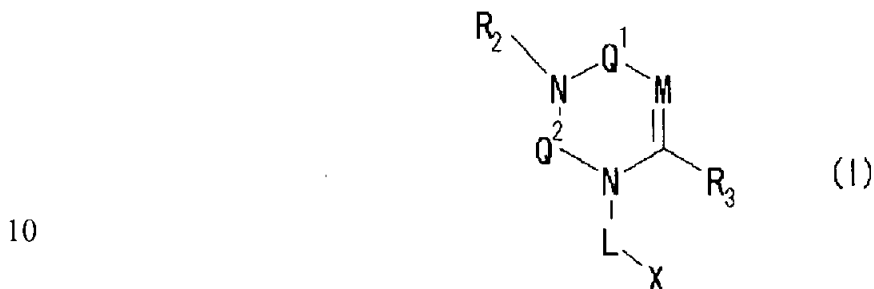
El "heterobicicloalquilo" y el hetero(bicicloarilo 25 de 4 a 10 átomos de carbono) incluyen 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

El "heterocicloalquilo" y el hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono) incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinil, pirrolidinilo, perhidropirrolidinilo, 1,4- 30 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.

5 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;

15 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
20 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
25 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
30 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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),
30 carbonil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono),

84

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, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino 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.

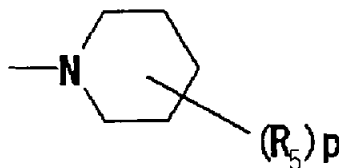
Aquí, M es preferentemente CR_4 , más preferentemente CH.

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:

20



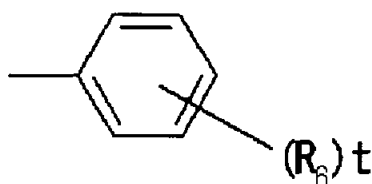
en donde p es 0-10; R_5 es cada uno independientemente halo, perhalo(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), CF_3 , ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfonilo de 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.

10 El ligador para L es preferentemente $-\text{CH}_2-$, CH_2CH_2- , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$,
15 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})-$ y similares, cada uno de las cuales puede estar sustituido o no sustituido. L es particularmente
20 y de manera preferida $-\text{CH}_2-$.

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), 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
30

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 5 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, 10 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, (2-15 (alquenil 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (3-(alquenil de 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (2-(alquinil de 2 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, (3-20 carboxi)fenilo, (2-carboxamida)fenilo, (3-carboxamida)fenilo, (2-sulfonamido)fenilo, (3-sulfoamido)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, (2-25 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, (2-30 (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-diclofenilo, 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.

5 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-
10 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;

15 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;

20 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;

25 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;

30

- 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;
- 5 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($\pm$)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}benzonitrilo;
- 10 2-{6-[3($\pm$)-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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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-
- 30

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;

5 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;

10 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;

15 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;

20 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

25 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;

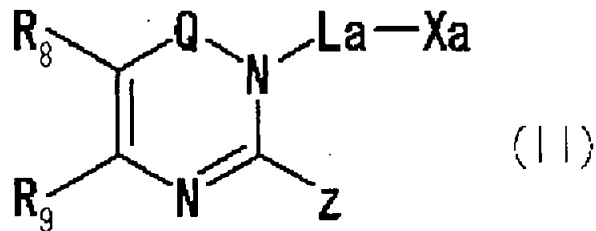
30 2-[[6-[(3R)-amino-3-piperidinil]-3,4-dihidro-3-

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-
5 [(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-
10 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)-
15 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
20 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).
25 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
30 un compuesto representado por la fórmula:



5

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;

20

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),

30

sulfinil(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), imino(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alqueno, alquino, un grupo carbonilo, un grupo imino, un grupo sulfonilo, y un
5 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,
10 heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo y heterobicicloarilo (cada uno de éstos puede estar sustituido o no sustituido);

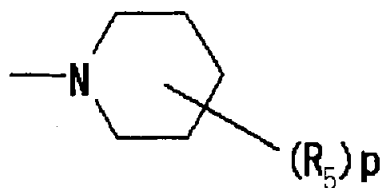
La es un ligador que proporciona un espacio vacío (separación) correspondiente a 0 a 6 átomos entre Xa y el
15 anillo La está enlazado a;

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),
20 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),
25 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, alqueno, alquino, un grupo carbonilo, ciano, un grupo imino, un grupo sulfonilo y un grupo sulfinilo (cada uno de éstos puede
30 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:

5



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.

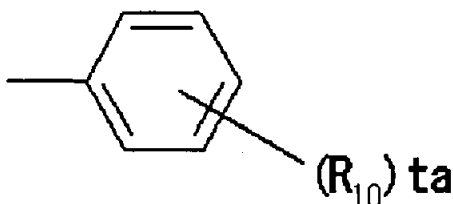
R_9 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

15

El ligador para L es preferentemente $-\text{CH}_2-$, CH_2CH_2- , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})-$ y similares, La es particularmente y de manera preferida $-\text{CH}_2-$.

25

X_a es preferentemente un grupo representado por la fórmula



30

en donde t_a 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, alqueniilo 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-hidroxil)fenilo, (3-hidroxil)fenilo, (2-(alqueniil de 2 a 6 átomos de carbono))fenilo, (3-(alqueniil 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-nitro)fenilo, (3-nitro)fenilo, (2-carboxil)fenilo, (3-carboxil)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- $CONH_2$)fenilo, (3- $CONH_2$)fenilo, (2- $CONH$ (alquil de 1 a 7 átomos de carbono))fenilo, (3- $CONH$ (alquil de 1 a 7 átomos de

96

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.

5 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).

10 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.

15 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;

20 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;

25 (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;

30 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

5 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;

10 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

15 (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.

20

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

25

(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)-

30

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:

- 5 (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
- 10 (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)-
- 15 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:

- 20 (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
- 25 (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-
- 30 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);

10 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
15 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
20 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,
25 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.

30 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 arábica, pululano, ácido
5 silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético,
metasilicato de aluminato de magnesio y similares.

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

10 Los ejemplos preferibles del aglutinante incluyen
almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábica,
metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de
sodio, celulosa cristalina, sucrosa, D-manitol, trehalosa,
dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa,
15 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,
20 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
25 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
30 sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de

sodio y similares.

Los ejemplos preferibles del agente suspensor incluyen surfactantes tales como esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, 5 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, hidroxietilecelulosa, 10 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.

15 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 20 incluyen alcohol bencílico y similares.

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

Los ejemplos preferibles del antioxidante incluyen 25 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 30 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.

5 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
10 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
15 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,
20 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
25 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
30 cumplimiento, son preferibles.

f03

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).

5 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
10 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.

15 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
20 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
25 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
30 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).

10 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.

15 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).

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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

111

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 mARN 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

118

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), 5 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, 10 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 15 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, 20 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 neutrotrofina descritos en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1- 25 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 30 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

115

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 $\beta 3$ (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, furosemina, 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
5 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)".

10 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
15 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
20 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
25 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 fallan en proporcionar efectos de
30 secreción de insulina, debido a que no puede ser logrado

117

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, 5 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 10 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.

15 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 20 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.

25 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 30 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 (0.3 (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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día y 53.8 ± 9.2 (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 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) ± la desviación estándar.

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

10	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
15	Grupo D (voglibosa + compuesto A)	492.0 ± 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 ± 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 ± 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 ± 1.2 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día y 63.1 ± 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
5 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

10

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.

15

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 ± 7.1.7 (media ± SD) mg/kg del peso corporal/día], a un Grupo C se administró una 25 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 30

compuesto C para el Grupo C fue de 245.8 ± 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 ± 1.3 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día y 230.3 ± 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 ($n = 7$) $\pm$ la desviación estándar.

20

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

30

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.

5 **Posibilidad de aplicación industrial**

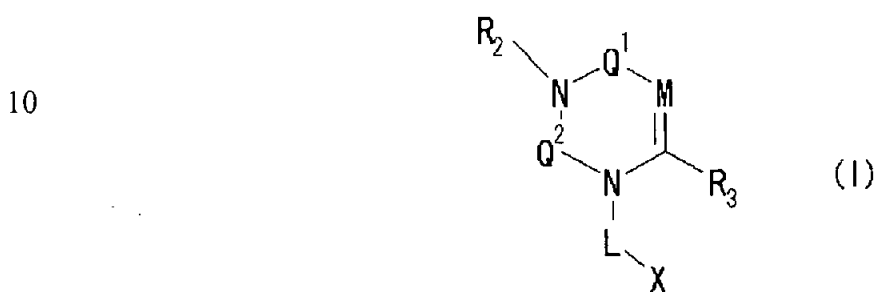
El agente para la protección del páncreas de la presente invención proporciona un efecto superior de incremento del contenido de insulina pancreática, y es útil para el tratamiento de diabetes y similares.

10 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.

15

REIVINDICACIONES

1. Un agente para la protección del páncreas, caracterizado porque 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, en donde el compuesto (I) es un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde M es N o CR₄;

15 Q¹ y Q² son cada uno 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-

20
25
30

(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 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 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);

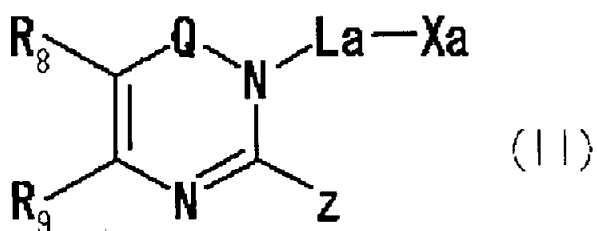
R_1 es un átomo de hidrógeno o un átomo seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero(cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono), (aril de 6 a 10 átomos de carbono) (alquilo de 1 a 10 átomos de carbono), heteroaril(alquilo 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 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),
 5 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,
 10 alquenilo 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, y

15 el compuesto (II) es un compuesto representado por la fórmula:



20

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,
 25
 30

heteroariloxi, alqueniilo, 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;

5 R_8 y R_9 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
10 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
15 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, alqueniilo, alquinilo, un grupo carbonilo, un grupo imino, un grupo sulfonilo, y un
20 grupo sulfinilo (cada uno de éstos puede estar sustituido o no sustituido);

R_7 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,
25 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 X_a y el
30 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),
5 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),
10 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
15 estar sustituido o no sustituido), o un sal de los mismos.

2. El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, es un sensibilizador de insulina.

20 3. El agente de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el sensibilizador de insulina es pioglitazona o una sal de la misma.

4. El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el fármaco que disminuye la glucosa
25 sanguínea, que no estimula la secreción de la insulina, es biguanida.

5 El agente de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la biguanida es metformina o una sal de la misma.

30 6. El agente de conformidad con la reivindicación

1, caracterizado porque el fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, es un inhibidor de α -glucosidasa.

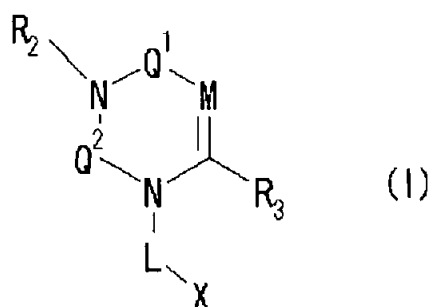
7. El agente de conformidad con la reivindicación 5 6, caracterizado porque el inhibidor de α -glucosidasa es voglibosa.

8. Un agente para la protección del páncreas, caracterizado porque comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, 10 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.

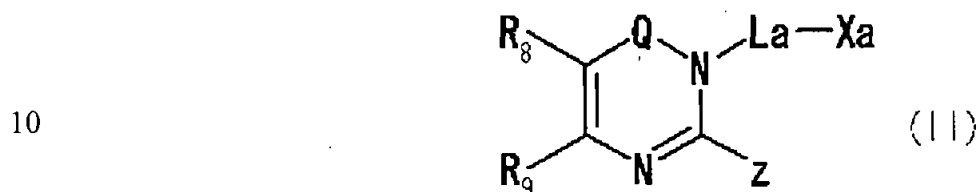
9. Un agente para la protección del páncreas, caracterizado porque comprende un fármaco que disminuye la 15 glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, y el 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo, en combinación.

10. Un agente para la protección del páncreas, 20 caracterizado porque 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.

25 11. Un método para la protección del páncreas en un mamífero, caracterizado porque 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) a un mamífero, en donde el compuesto (I) es un compuesto 30 representado por la fórmula (I):

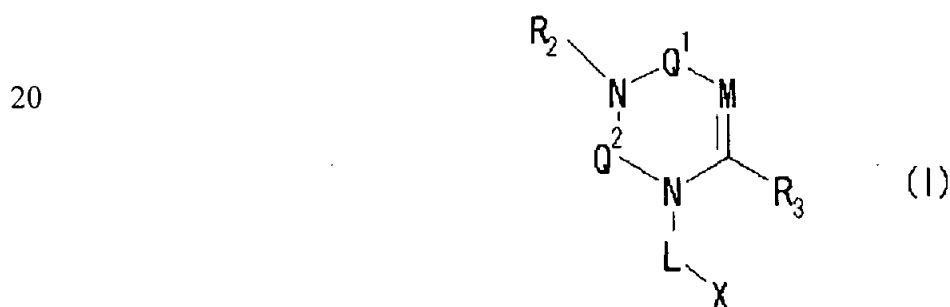


5 en donde cada símbolo es como se define de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo, y el compuesto (II) es un compuesto representado por la fórmula (II):

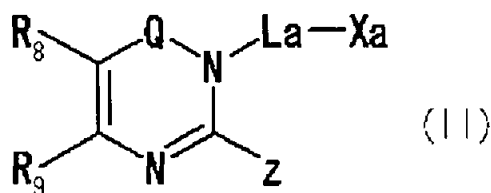


en donde cada símbolo es como se define de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo.

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, en donde el compuesto (I) es un compuesto representado por la fórmula (I):



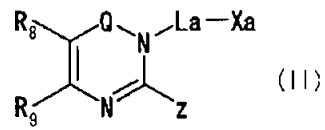
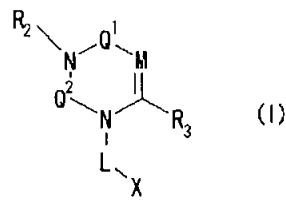
en donde cada símbolo es como se define de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo, y el compuesto (II) es un compuesto representado por la fórmula (II):



en donde cada símbolo es como se define de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un agente protector del páncreas que comprende una combinación de un agente hipoglucémico no secretor de insulina con un compuesto representado por la
5 fórmula (I) o una sal del mismo o un compuesto representado por la fórmula (II), o una sal del mismo. (I) en donde cada símbolo es como se define en la descripción; y (II) en donde cada símbolo es como se define en la descripción.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/513(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P1/18(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/513, A61K31/4439, A61K45/00, A61P1/18, A61P3/10

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

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

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-535898 A (Smithkline Beecham PLC.), 02 December, 2003 (02.12.03), Claims 1 to 14; Par. No. [0017] & WO 01/97808 A1 & EP 1292300 A1	1-10, 12
Y	JP 2003-520226 A (Novartis AG.), 02 July, 2003 (02.07.03), Claims 1 to 16; Par. No. [0076] & WO 01/52825 A2 & EP 1248604 A1	1-10, 12
Y	JP 2005-263780 A (Syrrx, Inc.), 29 September, 2005 (29.09.05), Claims 1, 117 & WO 2005/95381 A1 & EP 1586571 A1	1-10, 12

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 February, 2007 (02.02.07)

Date of mailing of the international search report
13 February, 2007 (13.02.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326141

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-60401 A (Syrrx, Inc.), 10 March, 2005 (10.03.05), Claims 1, 173 & WO 2005/16911 A1 & EP 1506967 A1	1-10, 12
A	JP 2005-531588 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 20 October, 2005 (20.10.05), Full text & WO 01/27128 A1 & EP 1224195 A1	1-10, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/326141

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 is relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

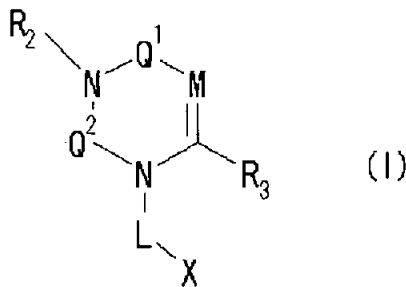
Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 08-76372		(51) Int Cl: A61K 031/513	
22) Fecha de solicitud: 23-07-2008		(71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 2005-379407 2006-061722	(32) Fecha 28/12/2005 07/03/2006	(33) País JP JP
		(72) Inventor(es) KOJI TAKEUCHI YUSUKE MORITOH	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/07/2008		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05/07/2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/12/2006		N° publicación: WO 2007/074884 A1	
No. de solicitud PCT/JP2006/326141			
(54) Título: AGENTE TERAPEUTICO PARA LA DIABETES			

Reivindicación(es):

1. Un agente para la protección del páncreas, caracterizado porque 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, en donde el compuesto (I) es un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde M es N o CR₄;

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

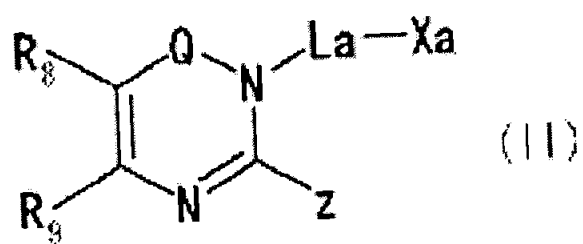
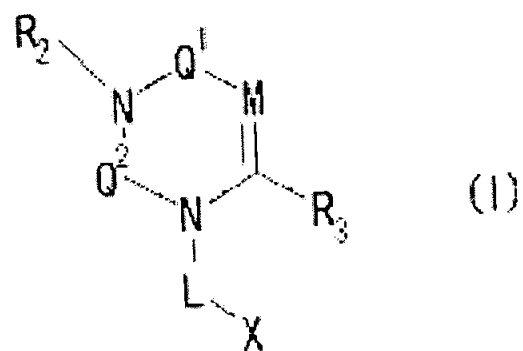
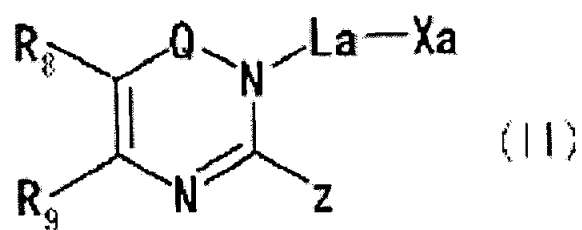
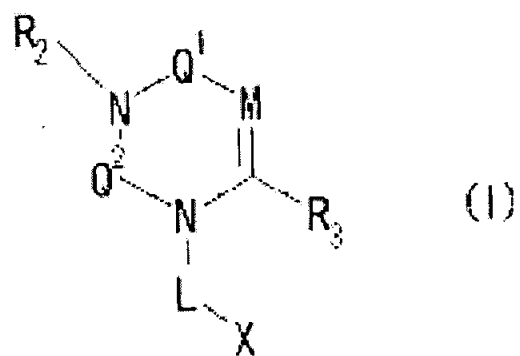
R₂ es un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, (cicloalquil de 3 a 12 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), hetero(cicloalquil de 3 a 12 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a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

R₃ 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);

R₄ es un átomo de hidrógeno, 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 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);

R₁ 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);



APLICACIÓN DE HERRAMIENTAS INFORMÁTICAS PARA LA AUTOMATIZACIÓN DE PROYECTOS: MICROSOFT® PROJECT - 138734 (138734) >
DOCUMENTOS > DOCUMENTOS SEMANA 1



Documentos Semana 1



La Ruta Crítica

[Clic aquí para descargar](#) (265,514 Kb)

Documento sobre el análisis de la ruta crítica en los proyectos.



Gestión de Proyectos

[Clic aquí para descargar](#) (161 Kb)

Documento de apoyo sobre la Gestión de Proyectos



Ejercicios de Ejemplo

[Clic aquí para descargar](#) (77,5 Kb)

Documento con algunos ejercicios de como calcular la ruta crítica.

Aceptar



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 52,338
FECHA : JULIO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678329	01/07/2008	34,795,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

Celo 14656-841-838-6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-076372- -00000-0000

Fecha: 2008-07-23 16:59:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

23-07-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 143

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 76372
	Solicitud internacional	PCT/JP2006/326141
	Fecha inicio fase nacional	28/07/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6832
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 25 SET. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11